

Übersicht: Cholesterinstoffwechsel

Von A. WEIZEL

Mit 4 Abbildungen

(Eingegangen am 1. Mai 1970)

Cholesterin ist ein im menschlichen Körper ubiquitär vorkommendes Steroid. Es ist physiologischerweise zusammen mit den Phospholipiden am Aufbau der Membranen beteiligt, im Plasma wird es zusammen mit Triglyzeriden und Phospholipiden in den Lipoproteinen transportiert. Daneben dient Cholesterin als Ausgangsmaterial für zahlreiche andere Steroide, aus Cholesterin entstehen die Gallensäuren, die Steroidhormone der Nebennierenrinde und der Keimdrüsen sowie das Vitamin D. Pathologisch ist sein Auftreten in atherosklerotisch veränderten Gefäßwänden sowie als Bestandteil der Gallensteine.

Großangelegte Untersuchungen wie die FRAMINGHAM-Studie (44) haben gezeigt, daß ein erhöhter Plasmacholesterinspiegel, zusammen mit anderen Faktoren, ein Frühzeichen für die coronare Gefährdung ist. Eine neuere Zusammenfassung der epidemiologischen Befunde über die Verknüpfung von Hypercholesterinämie und atherosklerotischen Veränderungen gibt HEYDEN (42).

Die einzelnen Aspekte des Cholesterinstoffwechsels sind unter diesen Gesichtspunkten von allergrößtem Interesse. Die Rolle des Cholesterins im Rahmen des Fett-Transportes in den Lipoproteinen wurde von FREDRICKSON und Mitarb. untersucht (28), von GOODMAN (31) stammt eine Zusammenfassung des Wissens über den Stoffwechsel der Cholesterin-Ester, GLOMSET (30) befaßt sich ausführlich in seiner Übersicht mit den enzymatischen Vorgängen bei der Veresterung von Cholesterin, von TAYLOR und Ho (70) stammt eine Übersicht aus dem Jahre 1967 über den damaligen Stand des Wissens über den Cholesterinstoffwechsel.

Cholesterinsynthese

Durch viele Untersuchungen gilt es heute als gesichert, daß praktisch alle Gewebe bei Säugetieren in der Lage sind, Cholesterin zu synthetisieren (22, 23, 63). Die Bedeutung der einzelnen Organe im Rahmen der Gesamtproduktion kann jedoch nur abgeschätzt werden, wenn man die Produktionsraten der einzelnen Organe zu ihrer Masse in Beziehung setzt. DIETSCHY und WILSON (23) haben derartige Untersuchungen an 13 verschiedenen Geweben bei Affen durchgeführt. Sie konnten zeigen, daß nur 2 Gewebe, nämlich die Leber und der Magen-Darm-Trakt, quantitativ gesehen bei der Cholesterinproduktion eine wesentliche Rolle spielen. In diesen beiden Organen entstanden zusammen 97% des beim Versuch synthetisierten Cholesterins.

Leber

Seit den Untersuchungen von GOULD und Mitarb. (34), TOMKINS und Mitarb. (71) sowie SIPERSTEIN und GUEST (61) war bekannt, daß der Leber eine wichtige Rolle bei

der Cholesterinproduktion zukommt. HOTTA und CHAIKOFF (43) meinten beweisen zu können, daß die Leber der einzig wichtige Lieferant für Cholesterin sei. Alle Untersuchungsergebnisse stammten jedoch aus in-vitro-Versuchen mit tierischem Material und gaben deshalb wenig Aufschluß über die in vivo beim Menschen herrschenden Verhältnisse. Es war allerdings bekannt, daß Cholesterin auch beim Menschen in der Leber synthetisiert und über die Gallenwege in den Darm ausgeschieden wird. PHILIPS (56) bestimmte die Konzentration des Cholesterins in der Duodenalgalle und fand ungefähr 1 mg Cholesterin pro ml Galle. Bei einer angenommenen Produktion von 1 Liter Galle/die würde das bedeuten, daß ungefähr 1 g Cholesterin pro Tag mit der Galle ausgeschieden wird. WOOD und Mitarb. (79, 80) bestimmten das tägliche Gallenvolumen sowie die Ausscheidung von Cholesterin in den Darm direkt bei cholecystektomierten Patienten mit Hilfe einer im Ductus choledochus liegenden Drainage, die einen kompletten Abzug der Galle erlaubte; 99% des entnommenen Materials wurden durch eine Duodenalsonde wieder zugeführt, um den enterohepatischen Kreislauf nicht zu unterbrechen. Das so gemessene Gallenvolumen lag zwischen 600 und 800 ml pro Tag, die Cholesterinkonzentration variierte von 0,7 g/die bis 1,3 g/die. Die bislang vorliegenden Werte über den Beitrag der Leber zum Cholesterin Pool des Darms sind sicherlich noch unvollständig. Eine direkte Messung unter physiologischen Bedingungen kann aus verständlichen Gründen nicht durchgeführt werden. Aufgrund der bisher vorliegenden Ergebnisse wird jedoch allgemein angenommen, daß von der Leber aus täglich 1 g Cholesterin als Bestandteil der Galle in das Darmlumen ausgeschieden wird.

Magen-Darm-Trakt

Mehrere Untersuchungen in den letzten Jahren haben dazu geführt, daß die Rolle des Magen-Darm-Traktes bei der Cholesterinsynthese etwas klarer geworden ist. Untersuchungen der Kontrolle der Cholesterinsynthese in der Leber durch Nahrungscholesterin (siehe unten) hatten gezeigt, daß bei Tieren, bei denen die Lebersynthese durch Nahrungscholesterin vollständig unterdrückt worden war, immer noch Cholesterin dem Plasma zufließte, das seinen Ursprung nicht in der Nahrung hatte. Man vermutete daher, daß dieses Cholesterin aus dem Magen-Darm-Trakt stammen müsse. LINDSEY und WILSON (50) konnten bei Ratten zeigen, daß die Darmwand in der Lage ist, Cholesterin aus Vorstufen zu synthetisieren, ein Teil des Materials wird in das intestinale Lumen sezerniert, ein anderer Teil bleibt in den Zellen und eine größere Menge wird über das lymphatische System in den großen Kreislauf transportiert. Diese Ergebnisse konnten von WILSON (77) bei Affen bestätigt werden. Bei einem Versuch der Zuordnung der synthetischen Aktivität zu anatomisch definierbaren Stellen konnten DIETSCHY und SIPERSTEIN (21) zeigen, daß die Synthese überall im Intestinaltrakt stattfindet, die Syntheserate im Oesophagus, im oberen Ende des Dünndarmes und im proximalen Ende des Colons sei jedoch geringer als die Synthese im Magen, Ileum und Endcolon.

Wurde die Darmwand in 3 Schichten unterteilt, war die Synthese fast ausschließlich in den Kryptenbezirken nachweisbar, Zotten- und Muskelschichten zeigten praktisch keine synthetische Aktivität.

Außer der Leber und dem Darm spielt kein anderes Gewebe eine wesentliche Rolle bei der Cholesterinsynthese. Eines der überraschenden Ergebnisse der Untersuchungen von DIETSCHY und WILSON (23) war die Tatsache, daß der Skelettmuskel, die größte Gewebsmasse des Körpers, zumindest bei Affen weniger als 1% zu der

Gesamtcholesterinsynthese beiträgt. Die geringere synthetische Aktivität der Organe außerhalb des Leber-Magen-Darm-Bereiches bedeutet aber nicht, daß diese Organe nicht zumindest einen Teil des Cholesterins, das für die Struktur der Zelle benötigt wird, selbst erzeugen können. Quantitative Untersuchungen zu dieser Frage liegen allerdings nicht vor.

Alle Gewebe mit Ausnahme der Haut verhielten sich im übrigen gleichartig, wenn ihnen als Vorstufe des Cholesterins Acetat angeboten wurde. DIETSCY und WILSON (23) konnten zeigen, daß 82–94% des Acetats zu Cholesterin synthetisiert wurden. In der Haut jedoch fand man nur 18% als Cholesterin, das übrige Material wurde als Δ^7 Dehydro-Cholesterin identifiziert (75).

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, die Menge des täglich synthetisierten Cholesterins zu bestimmen. Nach Auffassung von GRUNDY und AHRENS (38) ist dies nach Gabe von radioaktiv markiertem Nahrungscholesterin möglich, wenn ein „steady state“ des Cholesterinstoffwechsels bei den Patienten erreicht werden kann. Nach Definition der Autoren ist dieser Zustand eingetreten, wenn während der Untersuchungsperiode folgende Kriterien erfüllt sind: Konstanter Plasmacholesterinspiegel, unveränderte Ausscheidung von Steroiden im Stuhl und konstantes Körpergewicht. Unter diesen Umständen entspricht die Einfuhr (Synthese + Nahrungscholesterin) der Ausfuhr (Ausscheidung von Cholesterin und Gallensäuren sowie deren Abbauprodukten im Stuhl). Mit anderen Worten, die Synthese entspricht der Ausscheidung — Zufuhr. Die so bestimmten Werte für die tägliche Cholesterinsynthese beliefen sich auf 400–1100 mg.

Der tägliche Umsatz („turnover“), d. h. die Menge, die täglich durch endogene Synthese und Resorption von Nahrungscholesterin dem Körper-Pool (ausgenommen Darmlumen) zugeführt wird, beläuft sich nach Angaben derselben Autoren auf 1000 bis 1500 mg/die (38), Werte die sehr gut mit den Ergebnissen von zwei anderen Arbeitsgruppen übereinstimmen (13, 32).

Cholesterin tritt im Körper an verschiedenen Stellen auf. Früher war angenommen worden, daß das Cholesterin stoffwechselmäßig eine Einheit darstellt, d. h. einem Pool angehört. (13). Diese Auffassung ist in den letzten Jahren kritisiert worden, und GOODMAN und NOBLE (32) haben dafür das Konzept des 2-Pool-Systems eingeführt. Nach diesem System wären die Leber, Plasma und Erythrozyten sowie ein Teil des Cholesterins in den Eingeweiden (Darm, Milz, Nieren) Teil eines Systems, das sich rasch mit synthetisiertem oder injiziertem Cholesterin in ein Gleichgewicht setzt. (Pool A). Der Pool B würde die restlichen Organe umfassen. Während bei dem 1-Pool-Modell angenommen wird, daß sich injiziertes oder synthetisiertes Cholesterin mit allen Organen simultan in ein Gleichgewicht begibt, fordert das 2-Pool-Modell, daß der Ausgleich erst mit Pool A erfolgt, anschließend erfolgt ein Angleichen des im Pool A befindlichen Materials an das Material in Pool B. Abbau und Ausscheidung erfolgen nur über den Pool A, dessen Größe berechnet werden kann. Die ermittelten Werte lagen zwischen 15 und 30 g (32).

Resorption

Das im Darm vorkommende Cholesterin stammt aus 3 verschiedenen Quellen (Abb. 1), aus der Nahrung (exogenes Cholesterin), aus der Leber (endogenes Cholesterin) und aus der Darmwand. Der physiologische Prozeß der Cholesterinresorption ist gründlich untersucht worden (Literatur bei GOODMAN (31)). Die Resorption findet hauptsächlich im oberen Abschnitt des Dünndarmes statt (7), nur unverestertes

Cholesterin wird in die Mucosazelle aufgenommen (73), da die Cholesterin-Ester im Darm hydrolysiert werden (41, 59, 66). Die Veresterung findet in der Mucosazelle statt, unverestertes und verestertes Cholesterin werden anschließend durch das lymphatische System in den großen Kreislauf transportiert, wo sie sich mit dem Plasmacholesterin vermischen (40).

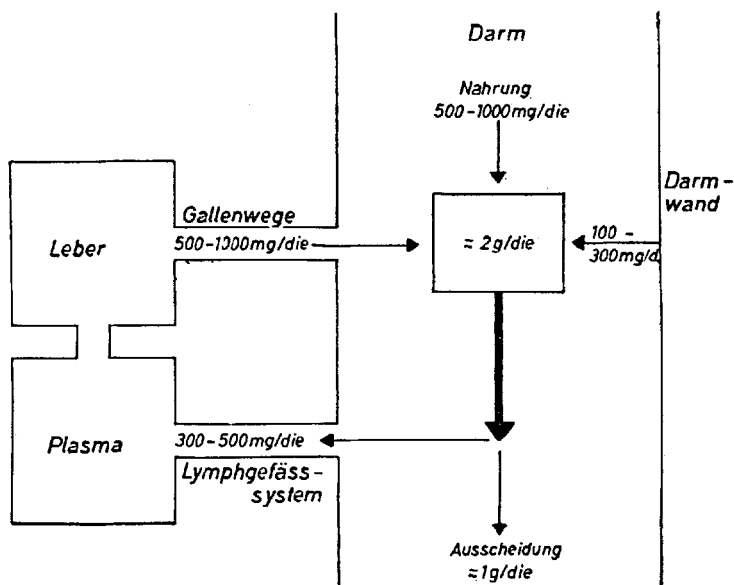


Abb. 1. Cholesterin Umsatz im Leber-Darm-Bereich

Nahrungscholesterin

Unsere Nahrung enthält, je nach unseren Eßgewohnheiten, wechselnde Mengen von Cholesterin. Die durchschnittliche Cholesterinzufuhr wurde in einer neueren amerikanischen Veröffentlichung auf 500-750 mg/die geschätzt. (55) Der durchschnittliche Cholesterinkonsum der deutschen Bevölkerung liegt ebenfalls zwischen 500 und 750 mg/die (20a). Die Rolle des Cholesterins in der menschlichen Ernährung ist von großer Bedeutung, da viele Tierspezies sehr empfindlich auf die Zufuhr von Nahrungscholesterin reagieren. Zu diesen Tieren, bei denen ein höheres Nahrungscholesterin einen wesentlich höheren Cholesterinblutspiegel und letzten Endes Atherosklerose hervorruft, gehören Kaninchen, Hasen, Tauben, Schweine und Rhesusaffen. In nur geringerem Ausmaß trifft es für Ratten und Hunde zu, die gegenüber nahrungsinduzierter Hypercholesterinämie und Atherosklerose relativ resistent sind (57).

Experimente zu Beginn des letzten Jahrzehntes (46, 48) schienen zu zeigen, daß der Plasmacholesterinspiegel beim Menschen nicht wesentlich vom Cholesteringehalt der Nahrung beeinflusst ist. Spätere Untersuchungen jedoch, vor allem durch CONNOR (14-16) beseitigten alle Zweifel an der Tatsache, daß dem Nahrungscholesterin ein wesentlicher Einfluß auf das Plasmacholesterin zukommt. Cholesterinfreie Ernährung resultierte in Plasmaspiegeln, die signifikant unter den vorher gemessenen Werten lagen, erneute Zufuhr von Cholesterin brachte die Werte wieder auf das vorher vor-

handene Niveau. Die zugeführten Mengen reichten von physiologischen Dosen (500 mg–1 g) bis zu mehreren g/die. Unphysiologisch hohe Dosen ergaben keine wesentlich höheren Plasmawerte als physiologische Dosen.

Leber- (Endogenes) Cholesterin

Das endogene Cholesterin wird in der Leber synthetisiert und über die Galle in den Darm ausgeschieden. Ein Teil wird rückresorbiert und über das Lymphgefäßsystem dem Plasma zugeführt, der Rest wird im Stuhl ausgeschieden (Abb. 1). Mit Hilfe der Cholesterinverdünnungsmethode (siehe unten) kann die tägliche Ausscheidung von endogenem Cholesterin bestimmt werden. Die von 3 verschiedenen Unter- suchergruppen bestimmten Werte für die Ausscheidung von endogenem Cholesterin lagen zwischen 350 und 880 mg/die. (38, 76, 79) Die Ausscheidung von endogen entstandenem Cholesterin spielt sich offensichtlich nur in einem begrenzten Rahmen ab mit Werten um 500 mg/die. Wir haben in einem früheren Kapitel erwähnt, daß die tägliche Ausscheidung von Lebercholesterin über die Galle etwa 1 g beträgt; da von dieser Menge nur 500 mg endlich mit dem Stuhl ausgeschieden werden beträgt die Rückresorptionsquote etwa 50%.

Die Rückresorption von endogenem Cholesterin steht in einer engen Beziehung mit der Resorption von exogenem Cholesterin (Nahrungscholesterin), da die beiden Komponenten im Darmlumen nicht unterscheidbar sind. Täglich werden ungefähr gleiche Mengen Cholesterin endogenen und exogenen Ursprungs (je ungefähr 1 g) zugeführt. Ungefähr 50% jeder Fraktion werden davon resorbiert und das Cholesterin im Stuhl ist jeweils etwa zur Hälfte endogenen oder exogenen Ursprungs (78). Dieses Verhältnis ist natürlich nur gültig, wenn das Angebot von endogenem und exogenem Cholesterin mengenmäßig ungefähr gleich groß ist. Eine höhere Zufuhr von Nahrungscholesterin wird eine relativ höhere Resorption von Nahrungscholesterin nach sich ziehen, ebenso wie im umgekehrten Fall eine Reduktion des Nahrungscholesterins prozentual gesehen von einer vermehrten Resorption des endogenen Cholesterins gefolgt sein wird (38).

Darmwandcholesterin

Die Darmwand ist, wie oben erwähnt, ein wichtiger Ort der Cholesterinsynthese. Ihr Beitrag zum intraluminalen Pool wurde von CHENG und STANLEY (11) bei Patienten mit komplettem Gallengangverschluss und cholesterinfreier Diät gemessen. Sie fanden, daß 0,1 bis 0,5 g Cholesterin/die aus dieser Quelle stammten. Es ist unmöglich, zu bestimmen, ob der Großteil dieses Materials aktiv in das Darmlumen sezerniert wird, oder ob es sich hauptsächlich um desquamierte Epithelzellen handelt. Zusätzlich erhebt sich noch die Frage, inwieweit die Werte durch die unphysiologischen Umstände verändert sind. Das von der Darmwand synthetisierte Cholesterin, das über das Lymphgefäßsystem direkt dem Plasma zugeführt wird kann mit den bestehenden Methoden nicht gemessen werden, da es sowohl von dem in der Leber erzeugten Cholesterin als auch vom resorbierten Nahrungs-Cholesterin nicht zu unterscheiden ist.

Ausscheidung

Die Ausscheidung von Cholesterin ist ein sehr komplexer Vorgang, an dem der Stuhl, der Urin und die Haut beteiligt sind, wobei der Ausscheidung im Stuhl bei

weitem die größte Bedeutung zukommt. Nur ein Teil des Materials wird als Cholesterin ausgeschieden, ein anderer Teil der Ausscheidung erfolgt in Form von Cholesterin-Stoffwechselprodukten wie Gallensäuren, quantitativ geringere Mengen sind die Abbauprodukte der Steroidhormone (Abb. 2).

Zwei Begriffe werden häufig bei der Beschreibung der Cholesterinexkretion benützt, die nicht identisch sind und die deshalb nicht für denselben Vorgang verwendet werden sollten:

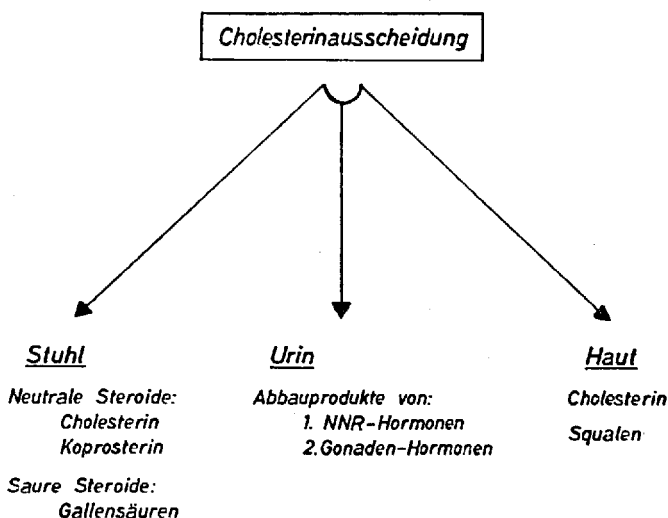


Abb. 2. Wege der Cholesterin-Ausscheidung

- a. die wichtigsten Abbauprodukte des Cholesterins
- b. das wichtigste Ausscheidungsprodukt des Cholesterinstoffwechsels.

Die quantitativ wichtigsten Abbauprodukte sind zweifellos die aus Cholesterin entstehenden Gallensäuren (60), die Umwandlung zu Steroidhormonen ist von geringerer quantitativer Bedeutung. Die Gallensäuren sind deshalb zwar die wichtigsten Abbauprodukte von Cholesterin, sie sind aber nicht automatisch auch die wichtigsten Ausscheidungsprodukte. Untersuchungen der Ausscheidung bei Patienten auf Stoffwechselstationen haben gezeigt, daß die Ausscheidung von neutralen Steroiden (Cholesterin u. a.) im Stuhl in quantitativer Hinsicht genauso bedeutsam ist wie die Ausscheidung von Gallensäuren. (siehe unten).

Die Steroidausscheidung im Stuhl wurde während der letzten Jahre von mehreren Untersuchergruppen quantitativ bestimmt. (3, 38, 52, 76, 78). Trotz methodischer Unterschiede bei der Durchführung der Versuche lagen die gefundenen Werte bei Zufuhr normaler Cholesterinmengen in einem relativ engen Bereich. Die Gesamtausscheidung der neutralen Steroide wird allgemein auf 500–1000 mg/die geschätzt, wobei ungefähr die Hälfte aus endogenen Quellen stammt. Interessant bei diesem Zusammenhang, daß bei simultaner Bestimmung der ausgeschiedenen Gallensäuren in vielen Fällen die Ausscheidung der neutralen Steroide überwog, so daß diesem Weg der Ausscheidung eine zumindest gleichberechtigte wenn nicht sogar dominierende Rolle bei den katabolen Prozessen des Cholesterinstoffwechsels zukommt.

Chemisch wurde nach Einführung durch HELLMANN und Mitarb. (39) die Cholesterin-Verdünnungstechnik benützt, bei der radioaktiv markiertes Cholesterin eingeführt wird, um den Cholesterin-Pool zu markieren. Kritik an der Durchführung der Versuche mit markiertem Cholesterin wurde in den letzten Jahren laut. Es war angenommen worden, daß der Steranring des Cholesterins bei seiner Passage durch den Körper keinen chemischen Veränderungen unterworfen ist. GRUNDY und Mitarb. (37) fanden jedoch, daß beim Verfüttern von Sitosterin bei der intestinalen Passage Verluste bis zu 60% auftraten. Sitosterin wird, abgesehen davon, daß es nicht resorbiert wird, stoffwechselmäßig identisch wie Cholesterin behandelt. Sie schlossen daher, einen methodischen Fehler ausklammernd, daß die Ringstruktur des Sitosterins und damit auch des Cholesterins so verändert worden sein müssen, daß es sich mit den üblichen Methoden nicht mehr nachweisen ließ. In ihrer eigenen Methode (36, 38, 51) wird Sitosterin als Kontrollsubstanz gegeben und der Cholesterinverlust entsprechend den Sitosterinverlusten korrigiert. Es ist bis jetzt noch nicht gelungen, die zu fordernden Abbauprodukte des Cholesterins nachzuweisen; nach Gabe von radioaktiv-markiertem Cholesterin konnte kein radioaktives CO₂ nachgewiesen werden, auch im Urin war keine vermehrte Ausscheidung von radioaktiven Substanzen nachweisbar. Die Frage der Degradation des Cholesterins bei der Körperpassage ist zur Zeit daher noch ein ungelöstes Problem, bei Aussagen über Ausscheidung oder Absorption von Cholesterin sollten daher die prinzipiellen und methodischen Schwierigkeiten immer in Betracht gezogen werden.

Steroidausscheidung im Urin

Cholesterin ist der gemeinsame chemische Vorläufer der Steroidhormone der Nebennierenrinde sowie der Keimdrüsen. Die Umwandlung von Cholesterin zu Steroidhormonen ist zwar stoffwechselmäßig von größtem Interesse, quantitativ gesehen ist der Vorgang jedoch von vernachlässigbarer Bedeutung.

Die gesamte tägliche Produktion beträgt wahrscheinlich weniger als 100 mg (26). Die Abbauprodukte können im Urin nachgewiesen werden. Die Ausscheidung von Cholesterin-Stoffwechselprodukten im Urin wurde von CHOBANIAN und Mitarb. (13) nach Gaben von radioaktivem Cholesterin gemessen. Nach einer einzelnen Injektion konnten sie im Urin 5 Tage lang das Auftreten von radioaktiven Produkten nachweisen. Während dieser Zeit wurden 0,1–0,2% der injizierten Dosis über diesen Weg ausgeschieden. Verglichen mit der Ausscheidung im Stuhl, ist dieser Weg offensichtlich von untergeordneter Bedeutung.

Steroidausscheidung über die Haut

Die Bestimmung der Cholesterinausscheidung über die Haut ist ein kompliziertes technisches Problem. Über diesen Weg der Ausscheidung ist wenig bekannt, weder über den Mechanismus noch über die quantitative Bedeutung. BOUGHTON und Mitarb. (9) konnten zeigen, daß die Hauptquelle des über die Haut ausgeschiedenen Cholesterins die Schweißdrüsen sind und nicht die abgeschilderten Epithelien. Die tägliche Ausscheidung über diesen Weg wurde auf 50–100 mg geschätzt (17), ein Wert, der diese Ausscheidung auch als wenig wichtig erscheinen ließ.

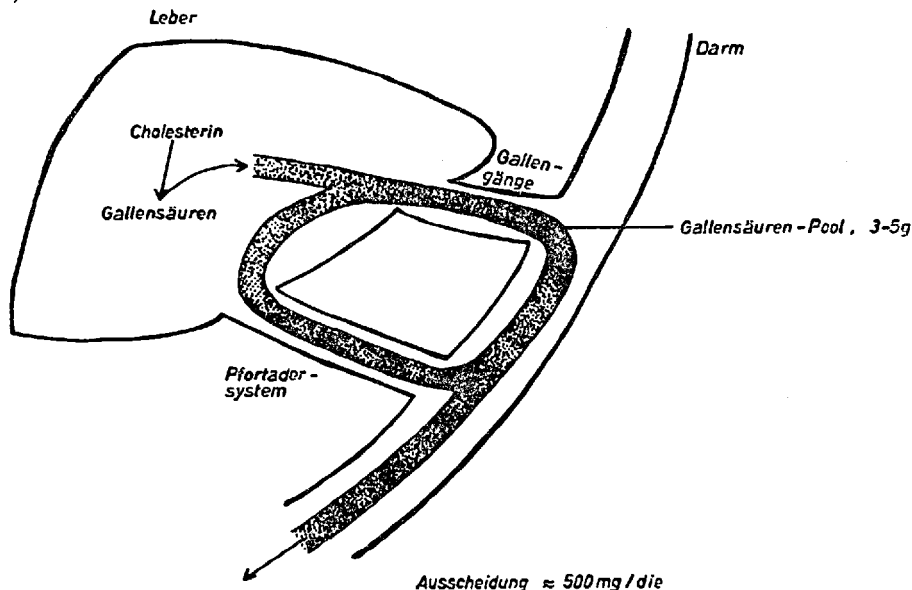


Abb. 3. Gallensäuren. Enterohepatischer Kreislauf.

Gallensäuren

Seit der Arbeit von BLOCH und Mitarb. (6) ist es bekannt, daß Cholesterin zu Gallensäuren umgewandelt werden kann. In späteren Arbeiten durch andere Untersucher (64, 81) konnte gezeigt werden, daß Cholesterin der obligate und einzige Vorläufer der Gallensäuren ist. Cholesterin- und Gallensäurenstoffwechsel sind durch den enterohepatischen Kreislauf eng verknüpft (Abb. 3). Die aus Cholesterin entstehenden Gallensäuren werden mit der Galle in den Darm transportiert, z. T. reabsorbiert, und z. T. mit dem Stuhl ausgeschieden. Eingriffe auf jeder Stufe dieses Kreislaufes werden einen Einfluß sowohl auf den Cholesterin- als auch auf den Gallensäurenstoffwechsel haben müssen. So bewirkt eine Vergrößerung des Gallensäurenpools durch Infusion von Gallensäuren in den Darm eine Verminderung der Cholesterinsynthese (35). Eine Verminderung des Darm-Gallensäuren-Pools durch die Therapie mit Cholestyramin oder durch Ileobypass resultiert in einer verstärkten Cholesterinsynthese und verstärkter Umwandlung von Cholesterin zu Gallensäuren, um die Verluste zu kompensieren (35). Zur Frage des anatomischen Ortes der Gallensäurenresorption war allgemein angenommen worden, daß sie sich beim Menschen hauptsächlich auf das Ileum beschränkt (8). Eine Arbeit von SAMUEL und Mitarb. (58) erbrachte jedoch den Beweis, daß Gallensäuren beim Menschen in größeren Mengen auch im Colon resorbiert werden können. Die 3 beim Menschen wichtigsten Gallensäuren sind die Cholsäure, Chenodesoxycholsäure und die Desoxycholsäure. Die ersten beiden sind primäre Gallensäuren, d. h. sie entstehen direkt aus Cholesterin, die Desoxycholsäure ist eine sekundäre Gallensäure, sie entsteht im Darm aus Cholsäure unter dem Einfluß von Darmbakterien. Aus Chenodesoxycholsäure entsteht im Darm Lithocholsäure, die jedoch beim Menschen ohne größere Bedeutung ist. Die Gallensäuren liegen physiologischerweise im Organismus an Glykokol oder Taurin

gebunden vor. Die primären und sekundären Gallensäuren werden in der Galle ausgeschieden und zu einem großen Prozentsatz über die Pfortader reabsorbiert und der Leber wieder zugeführt, von wo aus sie eine erneute Exkretion erfahren. BERGSTRÖM (4) schätzte, daß die einzelnen Gallensäuren diesen Kreis 5–6 mal/die durchlaufen. Bei Annahme eines Pools von 3–5 g konnte man daher erwarten, in der Galle täglich 15–20 g Gallensäuren zu finden. Untersuchungen von WOOD (80) in einer Versuchsanordnung, die es erlaubte, den täglichen Gallensäurenfluß direkt zu messen, ohne den enterohepatischen Kreislauf wesentlich zu unterbrechen, ergaben Werte zwischen 7,2 g und 12 g Gallensäurenfluß/die. Nur ein sehr geringer Teil wurde schließendlich mit dem Stuhl ausgeschieden, die Reabsorptionsraten variierten zwischen 89 und 97%. Die Ausscheidungswerte lagen in den Größenordnungen der auch von anderen Untersuchern gefundenen Werte. So schätzte BERGSTRÖM (4) die tägliche Gallensäureausscheidung auf 800 mg, MOORE (52) fand 447–552 mg/die, GRUNDY und AHRENS (38) 189–433 mg/die bei cholesterinfreier Ernährung und 93–799 mg bei mäßiger Cholesterinzufuhr. Die tägliche Gallensäureausscheidung liegt also bei etwa 500 mg.

Regulation des Cholesterinstoffwechsels

Von den Mechanismen, die den Cholesterinstoffwechsel regeln, sind die folgenden am wichtigsten:

1. Begrenzte Aufnahme aus dem Darm
2. Kontrolle der endogenen Synthese durch Nahrungscholesterin
3. Kontrolle der Darmcholesterinsynthese durch Gallensäuren
4. Umwandlung von Cholesterin zu Gallensäuren
5. Hormonelle Einflüsse.

1. Begrenzte Aufnahme von Cholesterin aus dem Darm

Es wurde in den vorangehenden Kapiteln schon erwähnt, daß der Cholesterinpool im Darm aus 3 Quellen gespeist wird: aus dem Nahrungscholesterin (500–700 mg/die), aus dem in der Leber synthetisierten Cholesterin (ungefähr 1 g/die) und dem Cholesterin, das in der Darmwand entsteht (0,1–0,5 g/die). Es werden jedoch nur insgesamt etwa 500 mg Cholesterin/die resorbiert, von denen die Hälfte aus endogenen Quellen stammt. Zufuhr von mehr Cholesterin zieht keine vermehrte Resorption nach sich. Es besteht definitiv eine obere Grenze bis zu der Cholesterin resorbiert werden kann. Die Blockierung der Resorption ist mit größter Wahrscheinlichkeit der wichtigste Einzelmechanismus der Kontrolle des Plasmacholesterinspiegels beim Menschen (76).

2. Kontrolle der endogenen Cholesterinsynthese durch Nahrungscholesterin

In Tierversuchen konnte gezeigt werden, daß die Cholesterinsynthese in der Leber einer Kontrolle durch das Nahrungscholesterin unterworfen ist. Dies ist der Fall bei Ratten (22, 27, 43, 61, 71), bei Hunden (33, 34, 67), und zu einem geringeren Grade bei bestimmten Affen (19, 23, 24). Fütterte man diesen Tieren radioaktives Cholesterin über einen längeren Zeitraum, so konnte gezeigt werden, daß die spezifische Aktivität (S.A.) des Plasmacholesterins sich der S.A. des verfütterten Materials annäherte, was bedeutet, daß das Plasmacholesterin unter diesen Umständen praktisch nur aus dem Nahrungscholesterin stammt, mit andern Worten, durch die Zufuhr von Nahrungscholesterin wurde die Synthese des körpereigenen Cholesterins unterdrückt (Abb. 4).

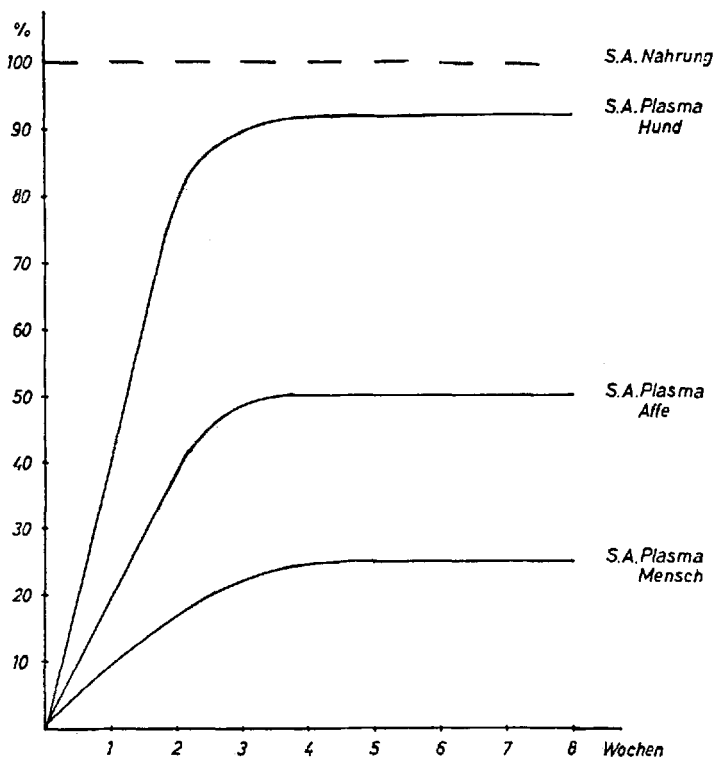


Abb. 4. Spezifische Aktivitäten (S. A.) des Plasma-Cholesterins in verschiedenen Spezies nach Verfütterung von Nahrungscholesterin mit bekannter S. A. (Modifiziert nach 20, 68, 77).

MORRIS und Mitarb. (53) sowie TAYLOR (68) konnten im Tierversuch zeigen, daß nach 4–5-wöchiger Cholesterinverfütterung 82–94% des Plasmacholesterins aus dem Nahrungscholesterin stammten. Eine Fastenperiode hat einen identischen unterdrückenden Effekt auf die Synthese des körpereigenen Cholesterins (21, 22, 23, 72). Ein Fehlen dieses Regulationsmechanismus konnte bei Tieren mit Lebermalignomen gezeigt werden (10, 62). Der Einfluß des Nahrungscholesterins auf die Cholesterinsynthese ist jedoch verschieden stark bei verschiedenen Spezies. Einige Affen z. B. zeigen nur eine 50–60%ige Unterdrückung der körpereigenen Cholesterinsynthese, verglichen mit der beinahe totalen Unterdrückung der Eigensynthese durch Nahrungscholesterin bei Ratten und Hunden (77).

Dieselben Untersuchungen wurden auch bei Menschen durchgeführt, wobei Freiwillige über längere Zeit radioaktiv-markiertes Cholesterin in der Nahrung zu sich nahmen. Wenn die höchste erreichbare S.A. des Plasmas mit der S.A. des Nahrungscholesterins verglichen wurde, fand man, daß nicht mehr als 40% des Plasmacholesterins aus der Nahrung stammte, bei mehreren Untersuchungen lag der Prozentsatz sogar wesentlich niedriger (20, 38, 68, 76). Die Frage, ob beim Menschen ebenfalls ein regulatorischer Einfluß des Nahrungscholesterins auf die Lebersynthese vorliegt, kann noch nicht mit Sicherheit beantwortet werden.

BHATTARJY und SIPERSTEIN (5) sowie FUJIWARA und Mitarb. (29) glaubten, eine Unterdrückung der endogenen Synthese demonstrieren zu können, während TAYLOR und Mitarb. (67) keine Änderung der Synthese nachweisen konnten, wenn Diäten mit verschiedenem Cholesteringehalt verabreicht wurden. GRUNDY und Mitarb. (38a) gewannen bei ihrem Experiment den Eindruck, daß beim Menschen zwar ein Rückkoppelungssystem besteht, auf das jedoch das Nahrungscholesterin wenig Einfluß hat. Die Rückresorption des endogenen Cholesterins reicht aus, um die Rückkopplungsvorgänge zu unterhalten, das Nahrungscholesterin ist von vernachlässigbarer Bedeutung, erst wenn die Rückresorption von endogen entstandenem Cholesterin verhindert wird, wird auch die Rückkopplung durchbrochen.

3. Kontrolle der Darmcholesterinsynthese durch Gallensäuren

In einem vorhergehenden Kapitel wurde beschrieben, daß der Darm bei Tieren eine Rolle bei der Cholesterinsynthese spielt und darin nur von der Leber übertroffen wird. Die Lebersynthese selbst wird z. T. von der Einnahme von Nahrungscholesterin reguliert. Untersuchungen über den Einfluß des Nahrungscholesterins auf die Cholesterinsynthese im Darm haben gezeigt, daß die Synthese unabhängig von der Cholesterinzufuhr verläuft (19, 21, 22, 23, 34, 61). Ein wichtiger regulatorischer Faktor ist jedoch die Galle. MYANT und Mitarb. (54) hatte gezeigt, daß die Ableitung von Galle eine verstärkte intestinale Cholesterinproduktion nach sich zog. DIETSCHY (24) fügte dazu die Beobachtung, daß die Syntheserate an verschiedenen Stellen des Dünndarmes in einem umgekehrten Verhältnis zur lokalen Gallensäurenkonzentration steht, je höher die Konzentration, desto geringer die Syntheserate. Infusionsstudien zeigten, daß der Effekt reproduziert werden konnte, wenn der Darm oder Teile davon mit Gallensäuren durchströmt wurden. Stellen, die den Gallensäuren ausgesetzt waren, produzierten weniger Cholesterin, andererseits konnte eine erhöhte Cholesterinsynthese erreicht werden, wenn die Gallensäuren durch eine Gallenfistel oder durch Gabe von Cholestyramin dem Darm ganz oder teilweise entzogen wurden.

Da zugefügtes Cholesterin ohne Einfluß war, schloß man, daß der Einfluß von den Gallensäuren direkt ausgeübt werden müsse. Die Reaktion war weiterhin spezifisch in dem Sinne, daß ausschließlich Kryptenzellen betroffen waren, von denen bekannt war, daß vor allem dort Cholesterin synthetisiert wird. Chemisch spielt sich die Hemmung der Cholesterinsynthese auf der Stufe zwischen der β -Hydroxy-methylglutarsäure und der Mevalonsäure ab. Eine ausführliche Diskussion dieser Regulationsmechanismen findet sich bei HAMPRECHT (38b).

4. Umwandlung von Cholesterin zu Gallensäuren

Ein vermehrter Abbau von Cholesterin zu Gallensäuren könnte theoretisch ein wichtiger Mechanismus sein, mit dem der Körper sich gegen große Mengen von Nahrungscholesterin schützen könnte. Untersuchungen der Gallensäureausscheidung im Stuhl von Hunden und Ratten während Perioden verschieden hoher Cholesterinzufuhr haben gezeigt, daß bei diesen Tieren dieser Weg beschritten wird, d. h. erhöhte Cholesterinzufuhr wird mit erhöhter Ausscheidung von Gallensäuren beantwortet (1, 75). Beim Menschen ist dies nicht der Fall (38, 76), Verabreichung von großen Mengen Cholesterin steigert nicht die Ausscheidung von Gallensäuren.

5. Hormonelle Kontrolle

Von den Hormonen, denen ein Einfluß auf den Cholesterinstoffwechsel zugeschrieben wird, sind das Thyroxin und die Keimdrüsenhormone am bekanntesten. Aus der

klinischen Erfahrung ist seit langem bekannt, daß Zustände von Hypothyreose mit erhöhten Plasmacholesterinwerten einhergehen, während man bei Hyperthyreosen erniedrigte Cholesterinspiegel findet. Die Veränderungen normalisieren sich unter adäquater Therapie. Dem Einfluß der weiblichen Keimdrüsenhormone wird allgemein eine Plasmacholesterin erniedrigende Funktion zugeschrieben, der nach Angaben der meisten Untersucher eine Schutzfunktion im Hinblick auf atherosklerotische Komplikationen zukommt. So ließen Untersuchungen bei Kastraten den Eindruck entstehen, daß bei dieser Patientengruppe weniger atherosklerotische Komplikationen aufgetreten waren als bei einer normalen Vergleichsgruppe. Eine ausführliche kritische Untersuchung dieser Befunde und eine Übersicht der neueren Literatur gibt FURMAN (29a).

Unter den genannten Mechanismen ist jedoch nach Ansicht der Mehrzahl der Untersucher die beschränkte Resorptionsfähigkeit von ausschlaggebender Bedeutung zur Aufrechterhaltung eines normalen Cholesterinspiegels.

Zusammenfassung

Praktisch alle Gewebe der Säugetiere sind in der Lage, Cholesterin zu synthetisieren, die größte synthetische Aktivität findet sich in der Leber und im Magen-Darm-Trakt. Die tägliche Cholesterin-Synthese liegt zwischen 400 und 1100 mg, der tägliche Umsatz wird auf 1000 bis 1500 mg geschätzt. Die Ausscheidung (hauptsächlich über den Darm) liegt zwischen 500 und 1000 mg/die. Die tägliche Cholesterinzufuhr mit der Nahrung beträgt etwa 750 mg/die, das Nahrungscholesterin hat einen beschränkten Einfluß auf die Höhe des Plasmacholesterinspiegels. Cholesterin ist der obligate Vorläufer der Gallensäuren, jeder Eingriff in den enterohepatischen Gallensäurenkreislauf zieht eine Störung des Gleichgewichtes des Cholesterinstoffwechsels nach sich. Unter den Faktoren, die den Cholesterinstoffwechsel regeln und für eine relative Konstanz der Plasmaspiegel sorgen, ist die begrenzte Resorptionsfähigkeit für Cholesterin am wichtigsten.

Summary

Virtually every mammalian tissue is capable of cholesterol synthesis, the highest synthetic activity is found in such tissues as liver and intestine. The daily cholesterol synthesis amounts to about 400-1100 mg, the daily turnover is 1000-1500 mg, the daily excretion 500-1000 mg. The daily dietary cholesterol exerts a limited influence on plasma cholesterol levels. Cholesterol is the precursor of bile acids, interruption of the enterohepatic circulation of bile acids will cause a disturbance of cholesterol metabolism. The most important of the factors regulating cholesterol metabolism so that relatively constant plasma levels are achieved is the limited absorption of cholesterol from the intestine.

Literatur

1. ABELL, L. L., E. H. MOSBACH and F. E. KENDALL, *J. biol. Chem.* **220**, 527 (1956). —
2. ANDERSON, J. T., F. GRANDE, C. CHLOUVERAKIS, M. PROJA and A. KEYS, *Fed. Proc.* **21**, 100 (1962). —
3. AVIGAN, J. and D. STEINBERG, *J. Clin. Invest.* **44**, 1845 (1965). —
4. BERGSTRÖM, S., *Fed. Proc.* **21**, 28 (1962). —
5. BHATTATIRY, E. P. M. and M. D. SIPERSTEIN, *J. Clin. Invest.* **42**, 1613 (1963). —
6. BLOCH, K., B. N. BERG and B. RITTENBERG, *J. biol. Chem.* **149**, 511 (1943). —
7. BORGSTRÖM, B., *J. Clin. Invest.* **39**, 809 (1960). —
8. BORGSTRÖM, B., G. LUNDH and A. HOFMANN, *Gastroenterology* **45**, 229 (1963). —
9. BOUGHTON, B. R. M. B. MACKENNA, V. R. WHEATLY and A. WORMALL, *Biochem. J.* **66**, 32 (1957). —
10. BRICKER, L. A. and M. D. SIPERSTEIN, *Clin. Res.* **17**, 78 (1969). —
11. CHENG, S. H. and M. M. STANLEY, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **101**, 223 (1959). —
12. CHOBANIAN, A. V. and W. HOLLANDER,

- J. Clin. Invest. **41**, 1732 (1962). — 13. CHOBANIAN, A. V., B. A. BURROWS and W. HOLLANDER, J. Clin. Invest. **41**, 1738 (1962). — 14. CONNOR, W. E., R. E. HODGES and R. E. BLEILER, J. Lab. Clin. Med. **57**, 331 (1961). — 15. CONNOR, W. E., R. E. HODGES and R. E. BLEILER, J. Clin. Invest. **40**, 894 (1961). — 16. CONNOR, W. E., D. B. STONE and R. E. HODGES, J. Clin. Invest. **43**, 1691 (1964). — 17. COOK, R. P., Biochem. Soc. Symposium **9**, 14 (1952). — 18. COOK, R. P., D. C. EDWARDS and C. RIDDELL, Biochem. J. **62**, 225 (1956). — 19. COX, G. E., L. G. NELSON, W. B. WOOD and C. B. TAYLOR, Fed. Proc. **13**, 31 (1954). — 20. COX, G. E., C. B. TAYLOR, D. PATTON, C. DAVIS JR. and N. BLANDIN, Arch. Pathol. **76**, 60 (1963). — 20a. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Frankfurt a. M., Ernährungsbericht 1969 (Frankfurt 1969). — 21. DIETSCHY, J. M. and M. D. SIPERSTEIN, J. Clin. Invest. **44**, 1311 (1956). — 22. DIETSCHY, J. M. and M. D. SIPERSTEIN, J. Lipid. Res. **8**, 97 (1967). — 23. DIETSCHY, J. M. and J. D. WILSON, J. Clin. Invest. **47**, 166 (1968). — 24. DIETSCHY, J. M., J. Clin. Invest. **47**, 286 (1968). — 25. ERICKSON, A., R. H. COOTS and F. H. MATTSO, Circulation **28**, 656 (1963). — 26. FORSHAM, P. H. and K. L. MELMON, The Adrenals in Textbook of Endocrinology, R. H. WILLIAMS (Ed.), (Philadelphia 1968). — 27. FRANTZ, I. D. JR., H. S. SCHNEIDER and B. T. HINKELMAN, J. biol. Chem. **206**, 465 (1954). — 28. FREDRICKSON, D. S., R. I. LEVY and R. S. LEES, New Eng. J. Med. **276**, 32, 94, 148, 215, 273 (1967). — 29. FUJIIWARA, T., H. HIRONO and T. ARAKAWA, Tohoku J. exp. Med. **87**, 155 (1956). — 29a. FURMAN, R. H., Endocrine factors in atherogenesis in Atherosclerosis, F. G. SCHETTLE and G. S. BOYD (Ed.) (Amsterdam 1969). — 30. GLOMSET, J. A., J. Lipid Res. **9**, 155 (1968). — 31. GOODMAN, D. S., Physiol. Rev. **45**, 747 (1965). — 32. GOODMAN, D. S. and R. P. NOBLE, J. Clin. Invest. **47**, 231 (1968). — 33. GOULD, R. G. and C. B. TAYLOR, Fed. Proc. **9**, 179 (1950). — 34. GOULD, R. G., C. B. TAYLOR, J. S. HAGERMAN, I. WARNER and D. I. CAMPBELL, J. biol. Chem. **201**, 519 (1953). — 35. GRUNDY, S. M., A. F. HOFMAN, J. DAVIGNON and E. H. AHRENS JR., J. Clin. Invest. **45**, 1018 (1966). — 36. GRUNDY, S. M. and E. H. AHRENS, J. Clin. Invest. **45**, 1503 (1966). — 37. GRUNDY, S. M., E. H. AHRENS and G. SALEN, J. Lipid. Res. **9**, 374 (1968). — 38. GRUNDY, S. M. and E. H. AHRENS, JR., J. Lipid. Res. **10**, 91 (1969). — 38a. GRUNDY, S. M., E. H. AHRENS JR. and J. DAVIGNON, J. Lipid. Res. **10**, 304 (1969). — 38b. HAMPRECHT, B., Naturwiss. **56**, 398 (1969). — 39. HELLMAN, L., R. S. ROSENFELD, W. INSULL, JR., and E. H. AHRENS JR., J. Clin. Invest. **36**, 898 (1957). — 40. HELLMAN, L., E. L. FRAZELL and R. S. ROSENFELD, J. Clin. Invest. **39**, 1288 (1960). — 41. HERNANDEZ, H. H. and I. L. CHAIKOFF, J. biol. Chem. **228**, 447 (1957). — 42. HEYDEN, S., Epidemiology in Atherosclerosis, F. G. SCHETTLE and G. S. BOYD (Ed.), (Amsterdam 1969). — 43. HOTTA, S. and I. L. CHAIKOFF, Arch. Biochem. **56**, 28 (1955). — 44. KANNEL, W., DAWBER, T., FRIEDMAN, G., GLENNON, W. and P. McNAMARA, Circulation **35**, 734 (1967). — 45. KARVINEN, E., T. M. LIN and A. C. IVY, J. appl. Physiol. **11**, 143 (1957). — 46. KEYS, A., J. T. ANDERSON, O. MIKELSEN, S. F. ADELSON and F. FIDANZA, J. Nutr. **59**, 39 (1956). — 47. KEYS, A., J. T. ANDERSON and F. GRANDE, Metab. Clin. Exptl. **14**, 759 (1965). — 48. KINSELL, L. W., E. J. PARTRIDGE, C. BOLING, S. MARGEN and G. S. MICHAELS, J. Clin. Endocrinol. **12**, 909 (1952). — 49. LANGDON, R. G. and K. BLOCH, J. biol. Chem. **202**, 77 (1953). — 50. LINDSEY, C. A. JR. and J. D. WILSON, J. Lipid. Res. **6**, 173 (1965). — 51. MIETTINEN, T. A., E. H. AHRENS, JR. and S. M. GRUNDY, J. Lipid. Res. **6**, 411 (1965). — 52. MOORE, R. B., J. T. ANDERSON, H. L. TAYLOR, A. KEYS and I. D. FRANTZ, J. Clin. Invest. **47**, 1517 (1968). — 53. MORRIS, M. D., J. biol. Chem. **224**, 1039 (1957). — 54. MYANT, N. B. and H. A. EDER, J. Lipid Res. **2**, 363 (1961). — 55. The National Diet-Heart Study Final Report. Circulation, **37**, (Suppl. I) 125 (1968). — 56. PHILIPS, G. B., Biochim. Biophys. Acta **41**, 361 (1960). — 57. ROBERTS, J. C. JR., R. STRAUSS and M. S. COOPER, Comparative Atherosclerosis, (New York 1956). — 58. SAMUEL, P., G. M. SAYPOL, E. MEILMAN, E. H. MOSBACH and M. CHAFIZADEH, J. Clin. Invest. **47**, 2070 (1968). — 59. SHIRATORI, T. and D. S. GOODMAN, Biochim. Biophys. Acta **106**, 625 (1965). — 60. SIPERSTEIN, M. D., and A. W. MURRAY, J. Clin. Invest. **34**, 1449 (1955). — 61. SIPERSTEIN, M. D. and M. I. GUEST, J. Clin. Invest. **39**, 642 (1960). — 62. SIPERSTEIN, M. D. and V. M. FAGAN, In: Advances in enzyme regulation, **2**, 249 (Oxford 1964). — 63. SREER, P. A., I. L. CHAIKOFF, S. S. TREITMAN and L. S. BURSTEIN, J. biol. Chem. **182**, 629 (1950). — 64. STAPLE, E. and S. GURIN, Biochem. Biophys. Acta **15**, 372 (1954). — 65. STEINER, A., E. J.

- HOWARD and S. AKGUN, J. A. M. A. **181**, 186 (1962). — 66. SWELL, L., H. J. FIELD Jr. and C. R. TREADWELL, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **84**, 417 (1953). — 67. TAYLOR, C. B. and R. G. GOULD, Circulation **2**, 467 (1950). — 68. TAYLOR, C. B., Proc. Soc. exp. Biol. Med. **103**, 768 (1960). — 69. TAYLOR, C. B., B. MIKKELSON, J. A. ANDERSON and D. T. FORMAN, Arch. Path. **81**, 213 (1966). — 70. TAYLOR, C. B. and K. J. HO, Arch. Path. **84**, 3 (1967). — 71. TOMKINS, G. M., SHEPPARD, D. H. and I. L. CHAIKOFF, J. biol. Chem. **201**, 137 (1953). — 72. TOMKINS, G. M. and I. L. CHAIKOFF, J. biol. Chem. **196**, 569 (1952). — 73. VAHOUNY, G. V. and C. R. TREADWELL, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **116**, 496 (1964). — 74. WELL, V. M. and B. BRONTE-STEWART, Brit. Med. J. **1**, 577 (1963). — 75. WILSON, J. D., J. Lipid Res. **5**, 409 (1964). — 76. WILSON, J. D. and C. A. LINDSAY, J. Clin. Invest. **44**, 1805 (1965). — 77. WILSON, J. D., J. Clin. Invest. **47**, 175 (1968). — 78. WOOD, P. D. S., R. SHIODA and L. W. KINSELL, Lancet 1966/II, 604. — 79. WOOD, P. D. S., in: The Fate of Dietary Lipids, Proceedings of the 1967 Deuel Conference on Lipids, G. COWGILL and L. W. KINSELL (Eds.), (Public Health Service Publication No 1742, 1968). — 80. WOOD, P. D. S., The gastrointestinal tract in relation to cholesterol turnover. In Proceedings of the 1968 Deuel Conference on Lipids, B. COWGILL, D. L. ESTRICH and P. D. S. WOOD (Eds.) (1969). — 81. ZABIN, I. and W. F. BARKER, J. biol. Chem. **205**, 633 (1953).

Anschrift des Verfassers:

Dr. ACHIM WEIZEL, Medizinische Univ. Klinik
6900 Heidelberg, Bergheimer Straße 58