

(Aus der 1. med. [Direktorial-] Abt. [Prof. Dr. Deneke] und der klin.-pharm.
Abt. [Prof. Dr. Bornstein].)

Der Glykogengehalt der Leber bei akuter gelber Atrophie¹⁾.

Von

Dr. Kurt Holm,

Sekundärarzt der medizinischen Station des Allgem. Krankenhauses St. Georg, Hamburg.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. Oktober 1924.)

Die Ätiologie der akuten gelben Leberatrophie ist so vielseitig, und der Verlauf ist so wechselnd — angefangen von den leichten Formen, die in Heilung enden, bis zu den akuten tödlich verlaufenden —, daß man klinisch eine kurze Beschreibung dieses Krankheitsbildes kaum geben kann; zumal da die klinischen Untersuchungsmethoden, die auf Erkennung der Schädigung des Leberzellstoffwechsels gerichtet sind, im allgemeinen im Stich lassen und meist nur schwere irreparable Störungen kenntlich machen. Das Charakteristicum der akuten gelben Leberatrophie: der nekrotische Zerfall der Leberzellen ist nur anatomisch festzustellen — auch bei in vivo entnommenen Probestücken. Gerade die letzte Untersuchungsmethode hat uns gelehrt, daß die akute gelbe Leberatrophie nicht in allen Fällen eine unheilbare Krankheit ist, sondern daß sie in seltenen Fällen auch in Heilung übergehen kann. Auf die regenerativen Prozesse, die wir bei der akuten gelben Atrophie finden, soll hier nicht weiter eingegangen werden. Sie sind mit Recht lediglich als eine Folge der Verlaufs-dauer der Erkrankung angesprochen worden.

Will man eine Regeneration des Leberparenchyms ermöglichen, so muß das therapeutische Streben auf Hemmung des nekrotischen Zerfalls der Leberzellen gerichtet sein. Anatomisch finden wir die absterbenden Zellen in wechselndem Maße von Fett infiltriert. Ob das Fett nur in gänzlich zerstörte Zellen einwandert und so gewissermaßen den Abschluß einer irreparablen Schädigung bildet, oder ob das Fett auch schon nicht mehr voll funktionsfähige, aber wohl noch zu heilende Zellen befällt, ist eine bisher noch ungelöste Frage. Die letztere Möglichkeit hat viel Wahrscheinlichkeit für sich, so daß der Vorschlag *Umbers*²⁾, die akute gelbe Leberatrophie durch Zufuhr von Kohlenhydraten, insbesondere Lävulose, therapeutisch zu beeinflussen, genügend berechtigt erscheinen

¹⁾ Vorgetragen in Rostock auf der Sitzung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Innere Medizin 25./26. Juli 1924.

²⁾ *Umbert*, Klin. Wochenschr. 1, H. 32, S. 1585/1922.

kann. Der Antagonismus von Fett und Glykogen in der Leberzelle, in der sie sich gegenseitig verdrängen, kann besonders nach den tierexperimentellen Untersuchungen als Tatsache gelten. Es seien hier nur die Arbeiten von *Junckersdorff*¹⁾ erwähnt. Eine andere Frage ist die, ob die Leberzelle bei der akuten gelben Leberatrophie tatsächlich glykogenfrei ist. Die Bewertung der anatomischen Befunde bei der akuten gelben Leberatrophie ist lange Zeit Gegenstand der Diskussion gewesen. *Umber*²⁾ und *Versé*³⁾ nehmen an, daß das Bild der Leber auf dem Sektionstische eine stärkere Nekrose vortäuscht, als sie bis zum Moment des Todes bestanden hat. Die Leber soll auch gelber sein als in vivo. Beide Autoren schuldigen für die Nekrose die stärkeren autolytischen Prozesse an, die nach *Umber*⁴⁾ zum Teil auf die Glykogenverarmung zurückzuführen sind, und bezeichnen die verminderte Blutfülle als ein die Gelbfärbung begünstigendes Moment. Dieser letzteren Anschauung tritt auch *Eugen Fraenkel*⁵⁾ bei, hält aber im übrigen daran fest, daß die Befunde an der Leichenleber bei akuter gelber Atrophie grundsätzlich in keiner Beziehung von den aus lebenden Organen festzustellenden abweichen. Dieser letzteren Behauptung wird man selbstredend beipflichten können. Hier sind besonders beweisend die in vivo entnommenen Probeexcisionen. Von einer solchen kann ich auch berichten. Sie zeigte das Bild einer akuten gelben Leberatrophie in mäßiger Form und unterschied sich nur deswegen graduell von den aus Leichen gewonnenen Präparaten, weil es sich um einen leichteren Fall handelte, der in Heilung endigte.

In einem Punkte aber ist die mikroskopische Untersuchung der postmortal entnommenen Leberstücke ebenso unzureichend, wie bei in vivo entnommenen: dies ist der Glykogengehalt. Das Glykogen wird tatsächlich so schnell durch das diastatische Ferment zersetzt, daß ein mäßiger oder geringer Glykogengehalt mikroskopisch nie erfaßt werden kann und chemisch, z. B. nach der *Pflügerschen* Methode, nur dann nachweisbar ist, wenn die Tätigkeit der Diastase unmittelbar nach dem Tode durch Einbringen der Leber in heiße Kalilauge unterbrochen wird. Ein solches Verfahren ist beim Menschen aus naheliegenden Gründen nicht durchführbar. Daß der Glykogengehalt der Leber bei akuter gelber Leberatrophie gering ist, können wir mit genügender Sicherheit annehmen. Ob Glykogenfreiheit besteht, ist fraglich. Gerade aber dieses hat angesichts der oben erwähnten therapeutischen Vorschläge besonderes Interesse.

¹⁾ *Junckersdorff*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 186, 187, 192.

²⁾ *Umber*, Berlin. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 6, S. 125 u. Nr. 9, S. 225.

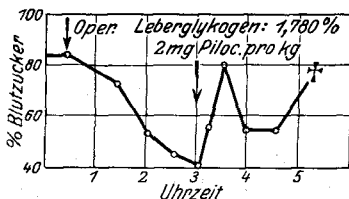
³⁾ *Versé*, Berlin. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 6, S. 127.

⁴⁾ *Umber*, l. c.

⁵⁾ *Fraenkel*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 9, S. 225.

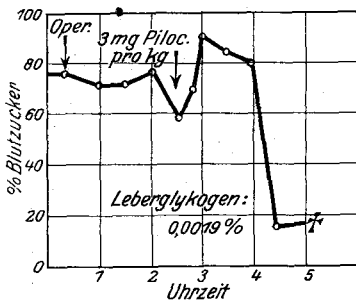
Wir [Bornstein und Holm¹⁾] haben gelegentlich anderer Versuche eine Beobachtung gemacht, die die hier versagende mikroskopische Untersuchung vollwertig ergänzen kann und uns sicheren Aufschluß über den Glykogengehalt der Leber im Augenblick des Todes gibt: Beobachtet man beim Hunde und beim Kaninchen den Blutzucker bis zum Tode fortlaufend und macht die letzte Blutzuckerbestimmung im Augenblick des Atemstillstandes aus dem Herzen, während man die vorhergehenden aus dem Ohrvenenblute vornahm, so findet man immer dann einen terminalen Blutzuckeranstieg, wenn noch einigermaßen nennenswerte Glykogenmengen in der Leber vorhanden sind. Der terminale Blutzuckeranstieg bleibt dagegen aus bei einem Glykogengehalt unter 0,09% (auf das Lebergewicht berechnet).

Aus unseren früheren Untersuchungen bringen wir als Kurve 1 die Blutzuckerbestimmungen an einem Hunde, dem die Nebennieren herausgenommen waren. Drei Stunden nach der Operation erhielt der



Kurve 1. Versuchshund.

Hund 2 mg Pilocarpin pro Kilogramm Körpergewicht unter die Haut gespritzt und starb dann weitere 2 $\frac{1}{4}$ Stunden später. Die Nebennierenexstirpation und die damit verbundene Äthernarkose bewirken eine Ausschüttung von Glykogen aus der Leber und im weiteren Verlauf ein Absinken des Blutzuckers, welches



Kurve 2. Versuchshund.

Fällen fehlt. Das Pilocarpin hat eine Hyperglykämie zur Folge, die wiederum auf Glykogenausschüttung aus der Leber beruht. Die Blutzuckerkurve steigt nach der Einspritzung an, fällt aber bald wieder, da dieser Zucker rasch verbrennt. Die terminale Blutzuckerbestimmung aus dem Herzen nach Atemstillstand zeigt einen deutlichen Anstieg. Die chemische quantitative Bestimmung des Leberglykogens ergab einen Wert von 1,780%. Es waren also durchaus noch genügende Mengen in der Leber vorhanden, die, durch den asphyktischen Reiz des Atemstillstandes mobilisiert, zu einer Hyperglykämie führen konnten.

Als Kurve 2 bringen wir das gegenteilige Beispiel aus unseren damaligen Versuchen. Die Versuchsanordnung ist im übrigen dieselbe. Der terminale Blutzuckeranstieg bleibt aus, weil der Leberglykogengehalt nur 0,0019% beträgt. An

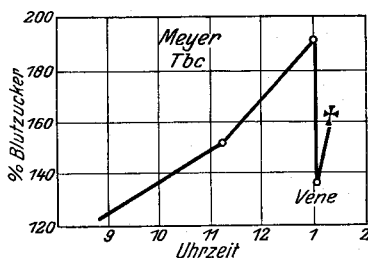
¹⁾ Bornstein u. Holm, Biochem. Zeitschr. **132**, H. 1/3, S. 138. 1922.

dieser Stelle sei erwähnt, daß diese Reaktion des Blutzuckers augenscheinlich nur an den Glykogengehalt der Leber und nicht den der Muskeln gebunden ist. Wir haben nämlich den Blutzuckeranstieg vermißt bei Hunden von reichlichem Glykogengehalt der Muskeln, aber ungenügendem Glykogengehalt der Leber.

Kurve 3 stellt einen Vergleichsversuch an einem sterbenden lungen-tuberkulösem Patienten dar. Um diesem Patienten (M. 11. XII. 1923) die Qualen der letzten Stunden zu nehmen, hatte er reichlich Morphinum bekommen. Subjektiv war er hierdurch erleichtert, wenn auch tatsächlich die schon bestehende Asphyxie infolge der durch Morphinum verminderten Erregbarkeit des Atemzentrums vermehrt wurde. Hierdurch erklärt sich die schon in der Zeit von 9–11 Uhr ansteigende Blutzuckerkurve. Die letzten drei Entnahmen geschahen innerhalb 5 Minuten aus dem Capillarblut des Ohres, dann aus der Vena jugularis und nach Atemstillstand aus dem Herzen. Der Blutzuckeranstieg ist deutlich. Warum der Wert des aus der Vene entnommenen Blutes etwas tiefer liegt, brauchen wir nicht zu entscheiden. Wahrscheinlich beruht dies auf der dort schon eingetretenen Stase und hat mit unserer Fragestellung unmittelbar nichts zu tun¹⁾.

Nachdem wir an Kontrollversuchen auch am Menschen unsere vorher ausgesprochene Theorie genügend belegt haben, folgen jetzt vier Blutzuckerkurven, die die Verhältnisse wiedergeben, wie wir sie bei an akuter gelber Leberatrophie erkrankten und gestorbenen Kranken gefunden haben. Über die Krankengeschichte dieser vier Patienten ist nichts Besonderes zu berichten. Es sei nur erwähnt, daß die mikroskopische Untersuchung der Leber in allen vier Fällen das typische Bild der akuten gelben Leberatrophie zeigte und daß sich mikroskopisch in keinem Falle Glykogen hat nachweisen lassen. Dies letztere war auch bei dem Tuberkulösen nicht möglich gewesen, obgleich die Blutzuckerreaktion trotz seiner hochgradigen Macies den Beweis erbracht hatte, daß im Augenblick des Todes seine Leber noch glykogenhaltig war, wodurch die Überlegenheit der Blutzuckerreaktion über die mikroskopische Untersuchung auch am Menschen gezeigt worden ist.

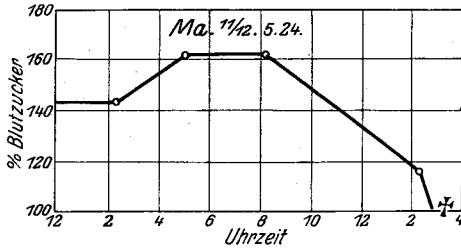
Kurve 4 (Patientin Ma. 11./12. V. 1924) zeigt nach anfänglichem Blutzuckeranstieg einen terminalen Abfall.



Kurve 3. Patient (Lungentuberkulose).

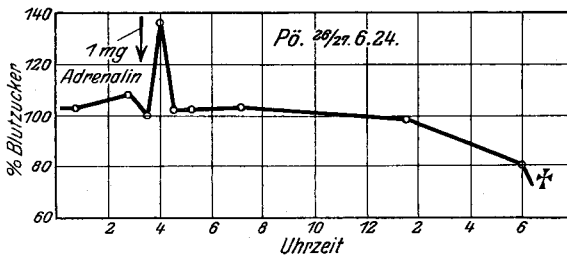
¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Als weiteren positiven Vergleichsversuch können wir einen Fall von Bronzediabetes bringen, der einen starken terminalen Blutzuckeranstieg zeigte.

Kurve 5 (Patientin Pö. 26./27. VI. 1924) hat einen mehr gleichmäßigen Verlauf, fällt aber schließlich mit der letzten aus dem Herzen gemachten Bestimmung ab. Kurz vor 4 Uhr wurde dieser Kranken auf



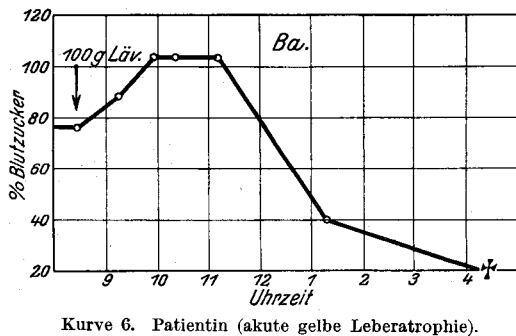
Kurve 4. Patientin (akute gelbe Leberatrophie).

Angregung von Herrn Prof. Bornstein 1 mg Adrenalin unter die Haut gespritzt. Der kurze Anstieg ist im Verhältnis zu der sonst beim Normalen gefundenen Reaktion sehr mäßig und zeigt uns, daß schon zu dieser Zeit nur sehr wenig, aber doch noch etwas Glykogen in der Leber vor-



Kurve 5. Patientin (akute gelbe Leberatrophie).

handen gewesen ist. Wir können aus diesem Versuch schließen, daß die Glykogenverarmung der Leberzellen ein fortschreitender Vorgang bei der akuten



Kurve 6. Patientin (akute gelbe Leberatrophie).

gelben Atrophie ist. Noch in anderer Beziehung ist dieser Versuch bemerkenswert. Aus Versuchen von Hornemann und von Bornstein und Griesbach¹⁾ ging hervor, daß auch am völlig glykogenfreien Tiere verspätet nach 2—4 Stunden ein Blutzuckeranstieg durch Adrenalin eintritt. Die glykogenfreie Leber bildet also unter Wirkung des Adrenalins

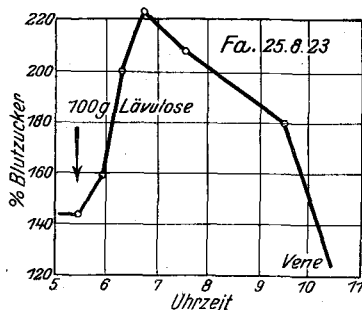
aus Reservestoffen (z. B. aus Eiweiß) Glykogen bzw. Zucker. Eine solche nachträgliche Adrenalinwirkung findet sich aber in diesem Falle nicht. Die Leber der Kranken war also nicht nur glykogenfrei, sondern sie hatte offenbar auch die Fähigkeit verloren, aus Reservestoffen Zucker zu bilden.

Kurve 6 (Patientin Ba. 4./5. XI. 1923) erhielt aus therapeutischen Gründen 100 g Lävulose durch den Magenschlauch. Der Blutzucker steigt hiernach nicht mehr an, als wir es beim Normalen zu sehen

¹⁾ Arch. f. exp. Med. 37, 38.

gewohnt sind. Trotzdem stirbt die Patientin wenige Stunden später an ihrer Erkrankung, hat nach dem weiteren Verlauf der Blutzuckerkurve kein Glykogen in der Leber aufgestapelt und bietet mikroskopisch-anatomisch das typische Bild der akuten gelben Leberatrophie mit sehr ausgedehntem Zerfall der Leberzellen. Auch nach dieser Kurve ist der Glykogengehalt der Leber im Augenblick des Todes gleich Null. Diese Blutzuckerkurve hat aber dadurch noch besondere Bedeutung, daß sie uns einen völlig normalen Kohlenhydratstoffwechsel der Leber vor-täuscht, sofern man an die Lävuloseprobe als an eine sichere Untersuchungsmethode des Kohlenhydratstoffwechsels der Leber glaubt. Durch diese Kurve halten wir für bewiesen, daß der normale oder anormale Verlauf der Blutzuckerkurve nach Lävuloseverabfolgung von anderen ebenso wesentlichen Faktoren für den Kohlenhydratstoffwechsel außerhalb der Leber beeinflußt und geregelt wird, wie es die ungestörte Funktion der Leber selber nach unseren bisherigen Annahmen ist. Auf die weiteren Erklärungsmöglichkeiten, ob nämlich die Lävulose im Gewebe verbrannt, gespeichert oder sonstwie verschwunden ist, soll hier nicht eingegangen werden. Vielleicht ist eine bisher unbekannte Teilfunktion der Leber in diesem Geschehen doch beteiligt, die zwar in diesem Falle nicht geschädigt worden ist, sonst aber nach den Angaben der Literatur zu häufig festgestellt wurde und auch in der nächsten Kurve ihren Ausdruck findet.

Kurve 7 (Patientin Fa. 25.VIII.1923) zeigt den schon vorher besprochenen starken Anstieg des Blutzuckers nach 100 g durch die Magensonde verabfolgter Lävulose, der nach der üblichen Anschauung auf eine stärkere Störung des Kohlenhydratstoffwechsels der Leber schließen läßt. Hiernach fällt der Blutzucker fortlaufend ab und sinkt terminal stark. Die letzte Entnahme mußte aus äußeren Gründen allerdings aus der Vena jugularis geschehen und ist deshalb nach unseren Erfahrungen nicht so beweisend, wie die vorherigen Versuche, kann aber doch in der Reihe dieser Versuche, die alle eindeutig waren, nur gleiche Verwertung finden.



Kurve 7. Patientin (akute gelbe Leberatrophie).

Zusammenfassung.

1. Der Glykogengehalt der Leber bei akuter gelber Atrophie kann nicht durch die mikroskopische Untersuchung bestimmt werden.
2. Die früher in Tierexperimenten gefundene Tatsache, daß der Blutzucker bei genügendem Glykogengehalt der Leber terminal an-

steigt, bei fehlendem Glykogengehalt aber nicht, wird auf den Menschen angewendet.

3. Mit dieser Methode wird bei einem hochgradig abgemagerten Lungentuberkulösen Leberglykogen nachgewiesen, während die mikroskopische Untersuchung ein negatives Ergebnis hat.

4. An vier Fällen von akuter gelber Leberatrophie wird mit dieser Methode nachgewiesen, daß die Leber im Augenblick des Todes glykogenfrei ist. Durch diese biologische Methode wird die in diesem Falle versagende mikroskopisch-anatomische Forschung vollkommen ergänzt.
