

(Aus dem Pathologischen Institut des Auguste Victoria-Krankenhauses zu Berlin-Schöneberg. — Direktor: Dr. *Steinbiss*.)

Weitere Mitteilung zum Problem der Fettleber bei Lungenschwindsucht.

Von

Karl Wilhelm Clauberg,
chem. Assistent am Institut.

(Eingegangen am 19. April 1926.)

Früher¹⁾ berichtete ich über Fermentstudien an Phthisikerfettlebern, welche vorbehaltlich der Brauchbarkeit der derzeitigen Methodik, unter Ablehnung der Oxydationshemmungstheorie, zu der Annahme führten, die lipolytische Insuffizienz sei eine Bedingung für das Zustandekommen dieser Fettlebern.

Inzwischen hat *Staemmler*²⁾ seine Arbeiten über Fermentwirkungen bei der Fettleber nach Phosphorvergiftungen veröffentlicht. Er prüfte die Lipase-, Diastase- und Oxydasewerte, glaubte geringe, inkonstante Lipase-, deutlichere Diastasehemmung, Steigerung der Oxydasewirkung feststellen zu müssen und folgerte: Die Versuche, die Phosphorfettleber auf lipolytische Insuffizienz zurückzuführen, müßten als gescheitert angesehen werden. Man könne eher aus der Hemmung der Diastase auf eine primäre Schädigung ihrer synthetischen Wirkung schließen, welche Schädigung zu Glykogenschwund führe, und so, entsprechend der Ansicht *Rosenfelds*³⁾, eine erhöhte Einschwemmung von Fett aus den Körporniederlagen zum Ausgleich dieses Glykogenschwundes zur Folge habe. Auf das vermehrte Angebot von Fett reagiere die Zelle mit erhöhter Wirksamkeit des oxydierenden Fermentes, die indes nicht ausreiche, um das gesamte zugeführte Fett zu verbrennen.

Die *Staemmler*schen Ergebnisse sowie ihre Deutung veranlaßten mich, die Entstehung der Phthisikerfettleber, die ja von *Rosenfeld* der Entstehung nach der Phosphorfettleber gleichgestellt wurde, einer erneuten Prüfung zu unterwerfen.

Bei meiner früheren Fragestellung berücksichtigte ich ausschließlich den Umstand, warum der irgendwie gewordene Fettüberfluß der Leber in einem an sich fettarmen Körpers nicht abgebaut und weggeschafft wird. Folgerichtig schloß ich, daß die erste Phase des Abbaues die hydrolytische Spaltung sein müsse und kam so zu der

Prüfung der Lipasewirkung. Dieser Gedankengang scheint mir unter Zugrundelegung unserer Kenntnisse vom Stoffwechselprozeß bindend, welche Herkunfts- und Bestimmungsart auch das Fett in der Leber haben möge.

Hingegen halte ich mich zu Zweifeln an der Allgemeingültigkeit der *Rosenfeldschen* These über die ursächliche Bedeutung des Glykogenschwundes für die Fettleber berechtigt. Frühere histologische Bilder über maximalen Fettgehalt bei stärkstem Glykogenbefund in der Leber haben diese Zweifel in mir wachgerufen und im Verein mit den Ergebnissen *Staemmlers* weitere Untersuchungen veranlaßt. Diese erstreckten sich auf die Bestimmungen der Diastasewerte an Fettlebern vorzüglich Lungenschwindsüchtiger und galten gleichzeitig dem histochemischen Verhalten von Glykogen und Fett an diesen Organen.

Bevor ich das Ergebnis meiner Versuche angebe, möchte ich noch zu den Mitteilungen *Staemmlers* bemerken, daß er — wie ich aus seinen Niederschriften glaube ersehen zu müssen — bei der Beurteilung der gefundenen Lipasewerte das Hauptgewicht auf die Endablesung legt. Der Vorzug aber, der von ihm wie mir benutzten stalagmometrischen Methode liegt meines Erachtens in der ständigen Verfolgungsmöglichkeit der Spaltungswirkung, die im Gegensatz zu der viel ungenaueren Titrationsmethode, wie sie für die Diastasewirkung zu Gebote steht, die Anwendung des Satzes gestattet: Die Fermentwirkungen verhalten sich umgekehrt wie die Zeiten gleichen Umsatzes. Vergleicht man z. B. meine Tab. 1 in oben angeführter Arbeit, so sieht man, daß die Endzahlen viel undeutlicher die Lipasewirkung anzeigen, als die laufenden Werte. So ergibt Fall 12 im Endergebnis keine Lipasewirkungsverminderung, während diese tatsächlich 0,58 gegenüber 1 als Norm beträgt. Von diesem Gesichtspunkte aus dürften die von *Staemmler* gefundenen Lipasehemmungen vielleicht schwerwiegender beurteilt werden müssen.

Was die gewiß interessante Oxydasesteigerung anbetrifft, welche *Staemmler* bei der P-Leber fand und nicht als Folge der P-Wirkung, sondern als unspezifische Anpassung an das Überangebot von Fett auffaßte, so konnte ich mangels geeigneter Methodik an der Phthisikerfettleber brauchbare Vergleichswerte leider nicht ermitteln. Das dürfte insofern kein Schaden sein, als die Oxydasewirkung besten Falles mittelbar für den Fettabbau in Frage kommt.

Zur speziellen Technik meiner Versuche bemerke ich: Unter Anlehnung an die Methode *Wohlgemuths*⁴⁾ suchte ich zunächst eine Wirkungsnorm aufzustellen von Extrakten gleicher Gewichtsteile möglichst blutfreier „normaler“ menschlicher Lebern. Diese Extrakte wurden an nicht über 24 Stunden alten Leichen aller Altersklassen durch $\frac{1}{2}$ stündiges Schütteln von 10 g feinem Brei in 50 ccm destilliertem Wasser

und 20 Minuten langes Abzentrifugieren gewonnen. Die erhaltene Norm war mit den entsprechenden Befunden an Fettlebern zu vergleichen.

Die Zweifel an der Berechtigung eines solchen Verfahrens mit gleichen Gewichtsteilen des Organs hatten sich schon bei meinen Lipaseversuchen geltend gemacht. Es schien bedenklich, Auszüge bestimmter Gewichtsteile normaler Lebern mit solchen aus gleichen Gewichtsteilen von Fettlebern mit ihrem ganz anderen spezifischen Gewicht und ihren schwer bestimmbareren Parenchymmengen zu vergleichen. Meine Nachuntersuchung bezüglich der Lipase indes — was mir hier einzuschalten erlaubt sei — ergaben in 10 Fällen bei Extraktverdünnung bis auf $\frac{1}{4}$ der Anfangsdosis keine, bis auf $\frac{1}{16}$ keine nennenswerten Unterschiede. Sie stimmen übrigens mit den Ergebnissen, die auch *Staemmler* in dieser Hinsicht fand, überein und zeigen *im Prinzip* die Brauchbarkeit meines Vorgehens. Wieweit allerdings die Diastaseuntersuchungen eine Einschränkung erforderlich machen, möge weiter unten gezeigt werden.

Da mir mein Material die Einhaltung aseptischer Bedingungen nicht gestattete, wurden die Auszüge in 20stündigen Abbauversuchen mittels 2 ccm einer 1 Prom. Stärkelösung bei Zimmertemperatur (18—20 Grad) untersucht. Es kam mir nicht auf Höchst-, sondern nur auf Vergleichswerte an. Die Extraktverdünnungen in Mengen von 1 ccm geschahen in geometrischen Reihen mit den Quotienten 2 und zur Verfeinerung $\sqrt[9]{10}$. Außerdem wurden Multipla der unverdünnten Extrakte und die nötigen Kontrollen mitangesetzt. In 10 Fällen konnte mit und ohne Pufferzusatz kein wesentlicher Wirkungsunterschied beobachtet werden.

An 20 normalen einschließlich zweier nicht verfetteter Lebern Tuberkulöser wurden an Diastasewerten $d_{20}^{18-20^\circ}$ — d. h. der Zahl, welche angibt, wieviel ccm 1 prom. Stärkelösung in 20 Stunden bei 18—20° von 1 ccm Fermentlösung noch völlig abgebaut werden — ermittelt: 2×8 ; 3×6 ; 6×4 ; $3 \times 3,3$; 2×3 ; $3 \times 2,6$; 1×2 . Also liegt der Durchschnitt bei $d = 4,1$.

Tab. 1 zeigt die erhaltenen Werte von Phthisikerfettlebern einschließlich 4 Fettlebern bei anderen Krankheitszuständen.

Sämtliche Fettlebern wurden mikroskopisch untersucht. Ihr Fettgehalt — an Scharlach-Hämalaun gefärbten Gefrierschnitten ermittelt — ist je nach Ausmaß mit F_1 — F_4 (maximal), entsprechend ihr Glykogengehalt — beurteilt nach dem Ergebnis der *Bestschen* Färbung — mit G_0 — G_4 bezeichnet.

Überblickt man das Ergebnis der Untersuchungen, so stellt man zunächst eine ziemliche Schwankung der Größe diastatischer Kraft fest. Diese Schwankung kommt nach den Befunden *Wohlgemuts* nicht über-

raschend. Ihre Grenzwerte liegen in der Norm zwischen $d = 2$ und $d = 8$, in der Tab. 1 zwischen $d = 2$ und $d = 6$ (der Durchschnitt beträgt hier 3,4). Die Mehrzahl gruppiert sich um die Mittelwerte. Das Minimum wurde in der Norm einmal bei 20 Fällen, in Tab. 1 2 mal bei 8 Fällen beobachtet.

Tabelle 1.

Nr.	Todeskrankheit	Alter in Jahren	Fett- und Glykogen- gehalt der Leber		Diastase- wirkung	Bemerkungen
			F	G		
1	Lungen-Tbc.	60	1—2	1—2	6	
2	"	62	2—3	1 ¹⁾	4	
3	"	20	2—3	0	2,6	Stauungsleber, Ascites
4	"	25	0—1	0	6	
5	"	21	3—4	1—2 ²⁾	2	Hochgrad. Amyloidose
6	"	15	2—3	0	2,6	
7	"	21	3—4	3—4 ³⁾	2,6	
8	"	23	4	0	2	Tagelange Agonie
9	Carcinom	66	3—4	4	3,3	
10	Atherosklerose	65	3—4	2—3 ³⁾	3,3	
11	Pneumonie	50	4	3—4	2,6	
12	Carcinom	62	3—4	1—2 ⁴⁾	4,3	

Anmerkungen:

¹⁾ Das Glykogen liegt herdförmig verteilt, ohne Bevorzugung nicht verfetteter Zellen.

²⁾ Der Glykogengehalt ist im allgemeinen geringer, indes finden sich im Fettgebiet Herde vom Ausmaße bis G_2 .

³⁾ Das Glykogen ist in hochgradigst verfetteten Zellen reichlich vorhanden und dem Fett halbmondförmig angelagert.

⁴⁾ Das Glykogen liegt herdförmig. Bereiche verfetteter Zellen sind deutlich vom Glykogen bevorzugt.

Tabelle 2.

Nr.	Diastasewirkung d bei Original- extraktverdünnung	d bei Verdünnung von Originalextrakt auf		d bei Extrakt nach geom. Verminderung der Breimengen auf g			
		1/2	1/4	7,7	6,0	4,6	3,6
1	4	2	1				
2	2,6	1	—				
3	3,3	1	—				
4	6	2	1				
5	6			4	2,6	1	—
6	2,6			1	—		

Bevor ich zu Schlußfolgerungen schreite, möchte ich nochmals auf die Frage nach der Berechtigung eines Vergleiches zurückkommen. Ähnlich den Stützungsversuchen für meine Lipasewerte habe ich auch hier eine Reihe von Parallelversuchen sowohl mit Originalextraktverdünnungen als auch mit Auszügen angesetzt, die von planmäßig verringerten Mengen Leberbrei gewonnen wurden. Tab. 2 zeigt das

Resultat. Man sieht — im Gegensatz zur Lipase — deutliche Wirkungsabnahme der Diastase bei relativ geringfügiger Abstufung der Fermentmengen. Diese Ergebnisse nehmen der Methode an sich für die Diastase teilweise die Beweiskraft. Sie können aber angesichts des Ausfalles der übrigen Versuche positiv verwertet werden. Nämlich: wenn überhaupt eine Verringerung der Diastasewirkung der Phthisikerfettleber ähnlich der Auslegung *Staemmlers* zu beobachten war, so mußte diese Verringerung nunmehr erst recht und in einem Maße verlangt werden, welches deutlich in die Erscheinung trat. Das aber ergab sich durchaus nicht. Die beiden Fälle des Wirkungsminimums der Tab. 1 betreffen hohen und höchsten Fettgehalt, ersten in Verbindung mit ausgedehnter Amyloidose; sie liegen an sich im Schwankungsbereich, sind also als „normal“ zu werten. Auch das Wirkungsmaximum bei Fettgehalt 1—2 weicht nicht von der Norm ab.

Wir müssen demnach feststellen, daß die erzielten Ergebnisse für eine abwegige Diastasewirkung bei Phthisikerfettlebern und den zu Gebote stehenden Fettlebern anderer Ätiologie keinen Anhalt ergeben.

Vergleichen wir jetzt die Zahlen der diastatischen Wirkung mit den Größen, welche den Glykogen- und Fettgehalt angeben, so sieht man, was auch schon bei den Lipaseuntersuchungen gezeigt wurde, nämlich, daß eine eindeutige proportionale Abhängigkeitsbeziehung zwischen dem Ausmaß fermentativen Abbaues und dem des Fett- bzw. Glykogengehaltes nicht aufzustellen ist. Dieser Umstand ist nicht verwunderlich, wenn man bedenkt, daß die abbauende Fähigkeit der Zelle unabhängig sein kann von dem Angebot abbaufähiger Substanz.

Wenden wir uns nunmehr den histochemischen Befunden als solchen zu, so entnehmen wir aus Tab. 1: Eine ständige Beziehung zwischen Fett- und Glykogengehalt der Leber besteht nicht. Aglykogenie sowohl als auch maximaler Glykogengehalt war bei hochgradigen Fettlebern zu sehen (vgl. Fall 7 und 11).

Der häufige Parallelismus zwischen Glykogen- und Fettgehalt aber, der auch (*Gierke*⁵), (*Miyauchi*⁶), (*Arndt*⁷), sowie einer mündlichen Mitteilung zufolge Herrn Dr. *Steinbiß* geläufig ist, kann sogar an ein und derselben Zelle beobachtet werden. *Miyauchi* betont, daß er zuweilen reichlich Glykogen in stark verfetteten Zellen beobachtet habe, woselbst es sich halbmondförmig an das Fett anschließe. Ich kann diese letzten Befunde nur bestätigen. Wenngleich die wellenartige, durch die Eindringungsrichtung der Fixationsflüssigkeit bedingte Glykogenkonfiguration häufig solche Halbmondbilder vorzutäuschen vermag, habe ich dennoch einwandfrei ähnliche Gebilde gesehen. Daneben berechtigen einige histologische Bilder zu der Feststellung, daß, bei herdförmiger Lagerung des Glykogens in unregelmäßig verfetteten Lebern, dieses Bereiche verfetteter Zellen deutlich bevorzugt.

Dieser Parallelismus ist allerdings unregelmäßig, indes erscheint er im Verlaufe der Untersuchungen insofern beachtenswert, als im Hinblick auf den von *Meixner*⁸⁾ betonten, Glykogen abbauenden Einfluß langer Agonie unsere negativen Glykogenfunde bei Phthisikern mit ihrem oft schleichenden Tode in einem anderen Lichte erscheinen können (vgl. Fall 8, Tab. 1).

Der beobachtete Parallelismus spricht jedenfalls meines Erachtens gegen die *unbeschränkte* Geltung der *Rosenfelds*chen, von ihm ausdrücklich allgemein behaupteten, von *Staemmler* speziell für die Fettleber bei P-Vergiftung interpretierten Theorie, nach welcher der Glykogenschwund die *Conditio sine qua non* für die Fettleber sein muß. Gegen die *allgemeine* Geltung dieser Theorie spricht ferner, daß sie nicht umkehrbar gilt, d. h., daß bei zweifelsfreiem Glykogenschwund und erhaltenen Körperfettdepots nicht zwangsläufig Fettleberbildung entsteht. Ich selbst habe z. B. mehrfach Gelegenheit gehabt, solche glykogenfreie Lebern bei Tod im Coma diabeticum zu untersuchen, ohne Fett zu finden. Wie bedenklich diese Theorie aber auch bei der Phosphorvergiftung ist, zeigen sogar die eigenen Versuche *Rosenfelds*, indem sie ergaben, daß die Leberverfettung nicht verhindert wird, wenn man reichlich Glykogenbildner zuführt.

Der von *Saikowsky*⁹⁾ erstmalig beschriebene und auch von ihm nicht ständig gefundene Glykogenschwund bei der Phosphorleber ist meines Erachtens nie ausreichend im Hinblick auf die weitgehende Autolyse des Lebergewebes bei der Phosphorvergiftung gewürdigt worden. Daß diese Autolyse nicht belanglos für den Abbau eventuell vorhandenen Glykogens sein kann, ist mindestens denkbar und bedürfte einer systematischen Untersuchung zu verschiedenen Krankheitszeiten*).

Da mir selbst Beobachtungen bei der Phosphorleber fehlen, will ich mich bezüglich ihrer weiterer Urteile enthalten und gleichfalls von theoretischen Erwägungen über den verwickelten einschlägigen Stoffwechsel zur Deutung meiner eigenen Funde Abstand nehmen, so sehr die Lehre *Krehls*¹⁰⁾ von der Zuckerbildung aus Fett in der Leber und die von *Abderhalden*¹¹⁾ über Fettbildung aus Zucker dazu veranlassen könnten.

Wichtig ist mir nur, festgestellt zu haben, daß für die Phthisikerfettleber und mehrere Fettlebern anderer Herkunft eine Abwegigkeit der Diastasewirkung und ein irgendwie regelmäßiges, bedingendes Verhalten des Glykogens im Sinne *Rosenfelds* nicht beobachtet werden konnte. Ich erblicke darin eine Stütze meiner experimentell gewonne-

*) Es möge zur Stützung der vorgetragenen Ansicht daran erinnert werden, daß in der Bakteriologie für Nährböden, die von anderem als dem absichtlich zugesetzten Zucker frei sein sollen, Bouillonsubstrate aus *altem*, *faulem* Fleische benutzt zu werden pflegen.

nen, sich in Nachuntersuchungen mehr und mehr auch für andere Arten von großtropfiger Leberverfettung berechtigt erweisenden Auffassung, derzufolge die lipolytische Insuffizienz der Leberzellen die notwendige — aber, was ich ausdrücklich betonen will, nicht hinreichende — Bedingung für ihre Verfettung ist.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Clauberg*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **253**. 1924. —
²⁾ *Staemmler*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **257**. 1925 und **259**. 1926; Klin. Wochenschr. **4**. 1926. — ³⁾ *Rosenfeld*, Ergebn. d. Physiol. **2**. 1903. —
⁴⁾ *Wohlgemut*, Entnommen dem 2. Bd. der Technik der spez. klinischen Untersuchungsmethod., herausgeg. v. Brugsch-Schittenhelm, Berlin 1914. — ⁵⁾ *Gierke*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **37**. 1905; Lubarsch-Ostertag **11**. 1907. — ⁶⁾ *Miyauchi*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **18**. 1916. — ⁷⁾ *Arndt*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **253**. 1924. — ⁸⁾ *Meixner*, Münch. med. Wochenschr. **44**. 1906. — ⁹⁾ *Saikowsky*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **34**. 1865. — ¹⁰⁾ *Krehl*, Pathologische Physiologie. Leipzig 1918. — ¹¹⁾ *Abderhalden*, Lehrbuch der physiologischen Chemie. Berlin 1923.
-