

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Köln. — Direktor: Professor Dr. Dietrich.)

Glykogenleber bei Poliomyelitis anterior¹⁾. (Ein Beitrag zur Stoffwechselneurologie der Medulla oblongata.)

Von
Dr. Martin Nordmann.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 3. November 1926.)

Unsere Beobachtung erscheint bemerkenswert für die Verhältnisse des Zuckerstoffwechsels unter pathologischen Bedingungen, sie sei trotz einiger unvermeidbarer Lücken der Untersuchung mitgeteilt, um zur Nachprüfung bei ähnlichen zur Sektion gelangenden Fällen anzuregen.

Ein 5½-jähriger Knabe erkrankt mit Schüttelfrost und Fieber. Am 3. Krankheitstage werden in der Universitäts-Kinderklinik in Köln Nackensteifigkeit, Muskelzuckungen im Gesicht und eine vollständige Lähmung beider Arme festgestellt; nur die Fingerbewegungen werden mit mangelnder grober Kraft ausgeführt. Das rechte Bein ist vollständig, das linke teilweise gelähmt, die Füße liegen in Varusstellung. Der rechte Patellarsehnenreflex ist erloschen, das Kernig-sche Phänomen ist schwach positiv, es besteht starker Dermographismus und mäßige Hypersensibilität der Arme.

Das Fieber beträgt 38°, im Urin kein krankhafter Befund, insbesondere kein Zucker. Am 5. Krankheitstage, nach Delirien und starker motorischer Unruhe, setzt 4½ Stunden vor dem Tode eine Atemlähmung ein, begleitet von Blausucht, Atemnot, Nasenflügelatmen, Einziehung am Jugulum und Erbrechen. Der Puls bleibt auch noch während der langen fortgesetzten künstlichen Atmung bis zum endgültigen Atemstillstand kräftig.

Die letzte Nahrung war 10 Stunden vor dem Tode eingenommen, später erbrochen worden.

Unter den Arzneien finden sich Urotropin, Pyramidon, Bromural, Natrium salicylicum, Strichnin, Digipurat, Lobelin, Cofein, Suprarenin.

Der Sektionsbefund kann erst 56 Stunden nach dem Tode erhoben werden, das Rückenmark war inzwischen in situ durch lumbale Injektion von Jorescher Lösung gehärtet.

Auf der Dura in Höhe des Brust- und Lendenmarks feine Fibrinauflagerungen, im Duralsack geronnenes Blut. Starke Blutfülle der gesamten weichen Hirnhäute. Auf Querschnitten des Rückenmarks ist die Zeichnung verwischt.

Der Rachenring ist gerötet; die Thymusdrüse 25 g schwer. In den Bronchien findet sich dickrahmiger Eiter, das Zwerchfell steht beiderseits in Höhe der 4. Rippe.

¹⁾ Vortrag auf der Naturforscherversammlung 1926 in Düsseldorf.

In der Wand des linken Ventrikels neben dem Septum ein blutig durchtränkter Punktionskanal mit einem kleinen grauweißen Thrombus auf der Seite des Endokards.

Die Milz ist vergrößert, Die Schnittfläche gefleckt, die Konsistenz weich. Die Leber ist stumpfrandig, die Schnittfläche trüb, mit blattförmig gezeichneten hellgrauen Bezirken. Im Magen ein wenig Speisebrei, im Dünndarm Chylus, im Dickdarm geballter Kot.

Die mikroskopische Untersuchung des Rückenmarkes zeigt eine starke Infiltration mit lymphocytenähnlichen Zellen in den Meningen und der Hirnsubstanz. Die Oxydasereaktion ist negativ. Die Vorderhörner zeigen Ödem und besonders reichliche Zellinfiltrate, Zeichen der Degeneration und Untergang der motorischen Ganglienzellen.

Nach diesem Krankheitsverlauf und Obduktionsbericht lag eine schwere Poliomyelitis spinalis vor, die unter ausgesprochener Lähmung des Atemzentrums zum Tode geführt hat.

Der bemerkenswerteste Befund betrifft die Leber. Sie zeigt große stark gequollene Leberzellen mit scharf ausgeprägtem Rand, Pflanzenzellen nicht unähnlich. Die Capillaren treten kaum hervor und sind leer. Das Protoplasma der Leberzellen ist größtenteils farblos, graue Schollen bilden eine Art Gerüst, feintropfiges Fett ist in dem Protoplasma der Leber- und Kupfferschen Sternzellen in mäßiger Menge nachweisbar. Der Leberzellenkern zeigt keinen krankhaften Befund.

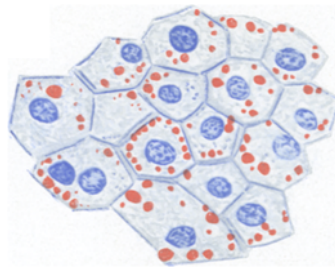


Abb. 1. Glykogenzellen der Leber.
(Fettfärbung.)

Das mikroskopische Bild der Leber gleicht dem der glykogenreichen Leber eines Kaninchens, das nach kohlenhydratreicher Ernährung getötet wird. Wenn auch die spezifischen Reaktionen auf Glykogen negativ ausgefallen sind (das Material war 56 Stunden nach dem Tode in 10proz. Formalinlösung gehärtet worden), so besteht kein Zweifel, daß gewaltige Mengen von Glykogen im Augenblick des Todes in der Leber des Kindes bestanden haben müssen. Im Schrifttum sind trotz sorgfältiger Auswahl der Fälle, rechtzeitiger und geeigneter Fixierung und Färbung beim Menschen im Vergleich zu unserer Beobachtung stets nur mäßige Mengen von Glykogen beschrieben, und keinem Autor ist es ohne Widerspruch gelungen, Vorhandensein und Menge des Leberglykogens mit der vorausgegangenen Krankheit (z. B. einem Diabetes) oder der Todesart in Zusammenhang zu bringen.

In unserem Falle liegt es nahe, den ungewöhnlich starken Glykogengehalt der Leber in Beziehung zu der Poliomyelitis zu setzen. Der Tod an Atemlähmung weist auf schwere, womöglich anatomisch nachweisbare Veränderungen des Atemzentrums in der Medulla oblongata hin; es ist dabei zu erwarten, daß auch das in großer Nähe zum Atemzentrum

gelegene Zuckerzentrum in der Medulla oblongata von dem krankhaften Prozeß ergriffen ist.

Das Atemzentrum, durch seinen Entdecker *Legallois* und später durch *Flourens* eng begrenzt, wird heute auf Grund physiologischer und anatomischer Untersuchungsergebnisse für erheblich ausgedehnter gehalten; es liegt im wesentlichen in der *Formatio reticularis grisea* der Medulla oblongata.

Das Zuckerzentrum, durch *Claude Bernards* klassische Piqure entdeckt, liegt oberhalb des Atemzentrums *Legallois* im Nucleus alae cinereae des Vagus.

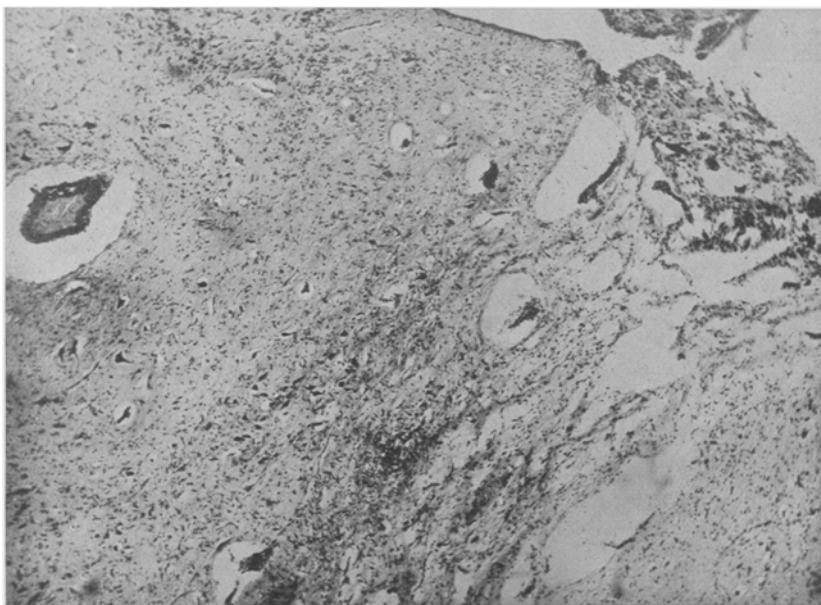


Abb. 2. Schnitt durch die Medulla oblongata kurz oberhalb der Calamus scriptorius. Ödem und Zellinfiltration des Nucl. alae cinereae (Zuckerzentrum).

An Serienschnitten durch die Medulla oblongata unter- und oberhalb des Calamus scriptorius haben wir festgestellt, daß die oben bereits erwähnten Befunde, Ödem und Zellinfiltration um die Gefäße und Capillaren, Zellinfiltrate in der Hirnsubstanz auch in der Medulla oblongata in großer Zahl nachweisbar sind, und zwar unter ganz besonderer Bevorzugung der dorsalen Abschnitte der Medulla oblongata, die in der Mehrzahl unserer Schnitte den Boden des IV. Ventrikels bilden.

Auffallend stark ist die Zellinfiltration der gesamten *Formatio reticularis*. In voller Würdigung der Schwierigkeiten, anatomische Befunde im Zentralnervensystem überhaupt in präziser Weise mit

klinischen Ausfallserscheinungen in Einklang zu bringen, ist dieser Befund hinreichend, den Tod an Atemlähmung zu erklären, selbst wenn man das Atemzentrum so ausgedehnt annimmt, wie die neuesten Literaturangaben verlangen.

Unter den pathologisch-anatomischen Befunden in der Medulla oblongata überragt an Sinnfälligkeit und Stärke ein umschriebenes symmetrisch angeordnetes Ödem der Hirnsubstanz im Bereich der Ala cinerea, und zwar seines caudalen Teiles mit starker Infiltration seiner Kerngebiete. Es entspricht der Stelle der *Piqûre Claude Bernards* und genügt, schwere Veränderungen in den Erfolgsorganen verständlich zu machen.

Der Stich in das Zuckerzentrum hat nach *Cl. Bernard* Hyperämie der Bauchorgane, Glykogenschwund in der Leber, Hyperglykämie und Glykosurie zur Folge. *Brugsch*, *Levy* und *Dresel* haben festgestellt, daß die Wirkung der *Piqûre* sich ins Gegenteil kehrt, wenn der Stich nur in den vorderen (rostralen ?) Teil der Ala cinerea gesetzt wird, und heben unter den Symptomen Glykogenaufbau in der Leber, Hypoglykämie und Mangel an Glykosurie hervor.

Eingriffe an Nebennieren und Pankreas haben sie dazu geführt, für derartige antagonistische Wirkungsweise verschiedene Leitungsbahnen anzunehmen, von denen die eine den Glykogenaufbau begünstigende, sympathische Bahn zum Pankreas, die antagonistische, parasympathische Bahn zur Nebenniere führt. Dabei haben sie die Strombahnen der Bauchorgane, insbesondere der Leber, die *Claude Bernard* als das Werkzeug der Zentren bei der Glykogenverarbeitung bezeichnet, nicht berücksichtigt.

Loeffler und *Nordmann* haben durch mikroskopische Studien der Leber am lebenden Säugetier und ihrer Strombahn den Nachweis geführt, daß einer Anreicherung von Glykogen in der Leber, gleichviel, durch welche Mittel sie erreicht wird, ein bestimmter Typus der Strombahn zugeordnet ist, nämlich eine enge Strombahn mit offenbar schneller Strömung. Sie haben auch gezeigt, daß Glykogen, und zwar mit großer Geschwindigkeit aus der Leber verschwindet, wenn der oben näher bezeichnete Typus der Strombahn durch einen anderen ersetzt wird.

Es sei erwähnt, daß auch *Ribadeau-Dumas* bei experimentellen Anämien Glykogenaufbau in der Leber beobachtet haben und daß in allgemeiner Form der ursächliche Zusammenhang zwischen Glykogenansatz und Zirkulationsstörungen (z. B. bei Anämie des Herzmuskels) von *Gierke* ausgesprochen ist. Indem wir als selbstverständlich voraussetzen, daß die Fähigkeit, Glykogen zu verarbeiten, eine Eigentümlichkeit der Leberzelle ist (die sie mit vielen anderen teilt), und daß das Blut geeignete Aufbaustoffe für Glykogen mit sich führt, haben wir (*Loeffler* und *Nordmann*) die Vorstellung entwickelt, daß die Einstellung

der Strombahn nervalen Ursprungs ist, dieselbe Vorstellung, die auch *Claude Bernard* beseelt, wenn er vom Nucleus alae cinereae sagt, „qu'il agit sur la circulation abdominale“ und den Beweis dafür in der von ihm beobachteten Hyperämie der Leber in der Phase des Glykogenabbaues erblickt; die auch *Afanasiew* entwickelt, weil er nach Durchschneidung der Lebernerven gleichzeitig Hyperämie und Glykogenschwund beobachtet.

Unsere Beobachtung am Menschen zeigt das Symptomenbild der umgekehrten Wirkung der Piqûre: Glykogen in der Leber, Mangel an Glykosurie bei schweren Veränderungen im Zuckerzentrum. Da verständlicherweise eine Blutzuckeruntersuchung während des Lebens nicht angestellt worden ist, wissen wir nicht, ob auch eine Hypoglykämie bestanden hat. Eine Vorstellung über die Strombahn in der Leber während des Glykogenaufbaues beim Menschen kann man sich weniger durch die allerdings vorhandene Anämie der Leichenleber, als durch Übertragung der Tierversuchsergebnisse am lebenden Tiere bilden.

Unsere Beobachtung gibt keine Antwort darauf, ob in der Tat den verschiedenen Abschnitten des Nucleus alae cinereae antagonistische Wirkung zukommt, da der mikroskopische Befund gerade das Gegenteil der Beobachtung von *Brugsch*, *Levy* und *Dresel* (wenn wir sie richtig verstehen) erweist, nämlich die Umkehrung der klassischen Zuckerstichwirkung bei schweren Veränderungen nicht der rostralen, sondern der caudalen Abschnitte des Vaguskernes. Dieser Widerspruch könnte darin begründet sein, daß die Verhältnisse des Menschen von denen des Kaninchens abweichen. Außerdem ist zuzugeben, daß der Grad der entzündlichen Veränderungen, insbesondere sein Einfluß auf die Funktion nervöser Zentren, wie oben bereits angedeutet, am anatomischen Präparat nicht abzuschätzen ist.

Andererseits könnte man im Falle der Piqûre *Claude Bernards* eine, wenn auch vorübergehende Lähmung des Zuckerzentrums, in unserem Falle eine gesteigerte Funktion infolge der Entzündung annehmen; und die Fälle von Umkehrung der Zuckerstichwirkung durch *Brugschs* hochsitzende Stiche wären so zu deuten, daß diese Stiche das Zuckerzentrum verfehlt haben und es durch ihre Nähe in einen Zustand gesteigerter Funktion versetzt haben.

Außerdem gibt es nach den Untersuchungen *Aschners* im Boden des 3. Ventrikels ein weiteres der Medulla offenbar übergeordnetes Zentrum für den Zuckerstoffwechsel. Wenn wir auch schwere pathologische Veränderungen im Hypothalamus in unserem Falle ausschließen konnten, so erschwert dennoch die Verknüpfung dieser beiden Zuckerzentren für unseren Fall eine eindeutige Erklärung, in welcher Weise die Funktion des Zuckerzentrums in der Medulla oblongata gestört war.

Ferner gewinnen im Ablauf des Zuckerstoffwechsels noch andere Organe Einfluß auf den Haushalt der Leber, die an den Leitungsbahnen der *Ala cinerea* liegen. Da in den Tierversuchen, die solche Beziehungen sichergestellt haben, jedoch schwere Eingriffe vorgenommen werden mußten, ehe eine Störung des Zuckerstoffwechsels (u. a. Glykogenaufbau in der Leber) stattfindet, so z. B. Ausrottung von Nerven und Nervenplexus, Ausrottung von Pankreas und Nebennieren, so kommen sie zur Deutung unseres Falles nicht in Frage, da die Sektion die Unversehrtheit dieser Organe ergeben hat. Daher erblicken wir in unserer Beobachtung einen Beweis für den Primat des Nervensystems, von dem wir auf Grund *Claude Bernards* und unserer eigenen Tierversuche annehmen, daß es nicht zuletzt durch Einstellung der Strombahn der Leber auf bestimmte Weite und Stromgeschwindigkeit Einfluß auf die Stoffwechselvorgänge in der Leber ausübt; ein Einfluß, der in unserem Falle infolge pathologischer Funktion des Zuckerzentrums bei Poliomyelitis der *Medulla oblongata* lange und bis zum Tode im Sinne des Glykogenaufbaues angehalten haben muß.

Zum Schluß sei erwähnt, daß die Frage, ob der Glykogengehalt der Leber einen Rückschluß auf die Todesart erlaubt, die von *Meixner* unter gerichtlich-medizinischen Gesichtspunkten erörtert und bejaht worden ist, erneut besprochen werden kann.

Starker Glykogengehalt, der leider nur mikroskopisch festzustellen ist, deutet bei Unversehrtheit aller übrigen Organe, besonders bei leerem Magen und Darm, auf pathologisch-anatomische Veränderungen, beispielsweise eine Verletzung der *Medulla oblongata* hin. So findet *Miyauchi* sehr reichliche Mengen von Glykogen in der Leber, in einem Falle von Schädelbruch, der erst zwei Tage nach dem Unfall nach langer Bewußtlosigkeit und schwerer Hirnoperation zugrunde ging, bei dem mithin eine Anreicherung des Glykogens durch reiche Nahrungszufuhr unwahrscheinlich ist. Auch die Fälle von Kohlenoxydvergiftung mit reichlichem Leberglykogen, die *Miyauchi* und *Sjövall* beobachtet haben, und in der Polemik gegen *Meixner* aufführen, weisen auf Veränderung im Zentralnervensystem hin.

So bedarf die Frage des Zusammenhanges zwischen Mengen des Leberglykogens und der Todesart einer erneuten Bearbeitung, wenn auch unter erheblicher Einschränkung des diagnostischen Wertes für die gerichtliche Medizin; dabei dürfte nicht nur der Mangel an Sauerstoff oder das Angebot an Nahrungsstoffen vor dem Tode zu beachten sein, als vielmehr die Beziehungen des Nervensystems zum Glykogengehalt der Leber.

Literaturverzeichnis.

Bernard, Claude, Leçons sur la Physiologie et Pathologie du Syst. nerveux. Bd. I. — *Afanasiew*, Pflügers Arch f. d. ges. Physiol. 30. — *Brugh, Levy* u. *Dressel*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 25, 261. 1921. — *Greving, R.*, Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 3: Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. 24. — *Aschner, B.*, Wien. klin. Wochenschr. 1912. — *Gad*, Zeitschr. f. d. Anat. u. Physiologie 1893. — *Müller, L. R.*, Die Lebensnerven. — *Ehrlich*, Zeitschr. f. klin. Med. 6. 1883. — *Gierke*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 37. — *Rosenberg*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 49. — *Ribadeau*, zit. nach *Gierke*. — *Loeffler* u. *Nordmann*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 257. — *Meixner*, Beitr. z. gerichtl. Med. 1911. — *Sjövall*, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. 43. 1912. — *Miyauchi*, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 18.
