

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bonn [Direktor: Prof. Dr. *Ceelen*].)

Morphologische Untersuchungen über das Leberglykogen und die Beziehungen zwischen Glykogen und Fett in der menschlichen Leber.

Von

Barbara Maria Fleischhauer.

(Eingegangen am 15. August 1932.)

Nach *Best* gibt es eine große Reihe von Zellen, die auf rasch eintretende Schädigungen der verschiedensten Natur mit Glykogen- und Fettgehalt in wechselndem Maße antworten. Dasjenige Organ, in dem diese beiden Substanzen uns am häufigsten begegnen, und in dem sie die größte Bedeutung haben, ist die Leber, der Mittelpunkt des Fett- und Kohlehydratstoffwechsels. Das physiologische Verhalten beider Stoffe in der Leberzelle läßt uns an ein gegenseitiges Abhängigkeitsverhältnis denken. Die Wechselbeziehungen von Glykogen und Fett werden von einigen Forschern als ein direkter Antagonismus aufgefaßt, während andere diesen abstreiten und eher an eine Parallelität glauben. Da hier die Ansichten der Forscher auseinandergehen und die Wichtigkeit dieser Fragen für das Stoffwechselgeschehen unbestreitbar ist, dürfte eine erneute Behandlung dieser Frage gerechtfertigt erscheinen. An Hand histologischer Untersuchungen wurden die Beziehungen beider Stoffe zueinander in vorliegender Arbeit geprüft.

Normalerweise beträgt die in der Leber vorkommende Glykogenmenge nach *Herxheimer* etwa 14% des Lebergewichtes. Für gewöhnlich werden beim Menschen etwa 2—3% gefunden. Das Glykogen ist ein dem Dextrin verwandtes Kohlehydrat, das einzige, das sich färberisch nachweisen läßt, und das nach dem Tode bzw. schon im Todeskampf und bei den verschiedensten Erkrankungen schnell in Zucker übergeht. *Holm* und *Bornstein* fanden in der Agonie sowohl beim Menschen als auch beim Tiere eine recht beträchtliche Glykogenausschüttung bei genügend vorhandenem Glykogengehalt. *Junkersdorf* vertritt die Auffassung, daß diese prämortale Hyperglykämie wohl durch die Mobilisierung der letzten Glykogenreserven im Sinne einer Überkompensation zu erklären ist. Das Glykogen lagert sich wahrscheinlich bei seiner synthetischen Bildung nach *Herxheimer* in den *Altmannschen* Granula ab. Nach

Arnold ist es an die Plasmosomen und Granula zugleich gebunden, oder aber es durchtränkt in gelöster Form die Zellen und wird erst nach dem Einlegen in Alkohol oder nach der Behandlung mit Jodgummi, wie ich es in einem Präparate sah, in Form von Körnern oder feinsten Tröpfchen gefällt.

Physiologischerweise enthält die Leber wie andere drüsige Organe als zweiten unentbehrlichen Bestandteil der Zellen eine gewisse Menge Fett. Der größte Teil des Leberfettes ist wanderndes Fett, und die Leber wird nur als vorübergehende Ablagerungsstätte benutzt. Erfahrungsgemäß ist die Leber bei der physiologischen Fettwanderung fettarm. Auf der Höhe der Verdauung findet man das Fett in der Peripherie der Leberläppchen abgelagert. Physiologisch unzweifelhaft ist eine Umwandlung von Kohlehydrat in Fett. *Embsen* und *Gottschalk* haben den Weg dieser Umwandlung über Glycerinaldehyd, Acetaldehyd und längere Fettreihen hinüber gezeigt. *Umber* und *Junkersdorf* vertreten die Ansicht, daß bei einer Glykogenverarmung besonders Störungen im Fettansatz der Leberzelle in Erscheinung treten. Die Leberzelle reißt dann, sofern sie nicht entartet ist, Fett aus dem strömenden Blute an sich, und es kommt zu einer Fettanreicherung der Zellen, die man früher fälschlicherweise als „Fettdegeneration“ bezeichnete. Als „Degeneration“ im engeren Sinne faßt *Wutlig* den Vorgang auf, bei dem die Zellen, die in ihren Lebensfunktionen schwer geschädigt, aber noch imstande sind, Fett aufzunehmen, dies nicht mehr in normaler Weise verbrennen oder wieder abgeben können, wodurch eine unausgleichbare Überladung der Zellen mit Fett herbeigeführt wird. Dies ist die feintropfige Form der Verfettung, bei welcher die einzelnen Fetttröpfchen keine Neigung zum Zusammenfließen zeigen. *Virchow* und *Pettenkofer* führten diese Form der Verfettung auf eine Störung des Eiweißstoffwechsels der Zelle zurück, bei der das Eiweiß der Zelle in Fett umgewandelt werden soll, und so, nachdem die Zellfunktion erheblich gestört ist, die Zellen allen Schädigungen preisgegeben sind. Diese Ansicht der Eiweißumwandlung in Fett wurde von *Rosenfeld* auf Grund der bekannten Experimente und von *Pflüger* bestritten. Bei der Fettinfiltration handelt es sich um umkehrbare Vorgänge, die uns in vielen Fällen die Möglichkeit geben, durch geeignete Regelung der Nahrungszufuhr die Leber des Versuchstieres fast vollständig von diesem „infiltrierten“ Fett zu befreien. *Junkersdorf* bezeichnet diesen Prozeß als „Ausheilung“ der Fettleber.

Nach *Rosenfeld* wandert das Fett als „präformiertes“ Fett in die glykogenarme Leber aus entfernten Fettlagern hinein. Er erklärt diesen Vorgang dadurch, daß eine stoffbedürftige Zelle, die kein Kohlehydrat besitzt und auch solches nicht bekommen kann, zur Erhaltung ihrer Spannkraft Fett zu Hilfe nimmt. Ist die Leber dagegen glykogenreich, so scheint sie der Verfettung bis zu einem gewissen Grade zu widerstehen. Fette Individuen mit normalen Kreislaufverhältnissen haben eine verhältnismäßig fettarme Leber.

Die Verfettung der Leber und die damit Hand in Hand gehende Glykogenverarmung sind aber für den Organismus keineswegs bedeutungslos. *Umber* berichtet in seiner Abhandlung über „Erkrankung der Leber und Gallenwege“, daß der Glykogenschwund der Leber schon nach 48stündigem Fasten die Widerstandsfähigkeit des tierischen Organismus gegen Infekte sowie gegen Giftwirkungen merklich herabsetzt, und daß das Glykogen der Leber hinsichtlich der Bildung und Zerstörung von Acetonkörpern eine höchst bedeutende Rolle spielt. Die assimilierende, synthetische sowie die dissimilierende und auch die entgiftende Leistung der Leber ist offenbar nur dann gesichert, wenn

Glykogen vorhanden ist. In dem Maße wie das Glykogen schwindet, wird die Leber schutzlos gegenüber den verschiedensten leberschädigenden Stoffen, die ihr auf dem Blutwege zuströmen. Sogar der Schutz der Leber vor portal einwandernden Spaltpilzen ist von ihrem Glykogengehalt abhängig, wie *Fischer* im Tierversuch nachweisen konnte. Außer den bereits erwähnten sind es Ursachen der verschiedensten Art, die zu einem Glykogenschwund führen: Fieber, Kälte, Arbeit und hier besonders die angestrengte Muskelarbeit, chronische Verdauungsstörungen und Infektionskrankheiten. Im Tierversuch macht die Bauchspeicheldrüsenherausnahme die Leber sehr schnell glykogenfrei. Es scheinen überhaupt Wechselbeziehungen zwischen dem Glykogenstoffwechsel und der Leistung sämtlicher Drüsen mit innerer Sekretion zu bestehen; es seien hier nur Diabetes, Menstruation und Schwangerschaft erwähnt. Besonderen Einfluß auf den Glykogenabbau haben die verschiedensten Gifte: Phosphor, Arsen, Chloroform, Alkohol und giftige Pilze. Auch die Unterbindung des Ductus choledochus und nervöse Einflüsse spielen dabei eine große Rolle.

Bei dem Schwunde des Glykogens wird dieses in den Leberzellen abgebaut und in die Blutbahn geschleudert, wodurch natürlich ein höherer Blutzuckergehalt bedingt wird, den wir auch tatsächlich bei derartigen Infekten nachweisen können. Nach neueren Forschungen verläuft die Senkung des Leberglykogengehaltes fast im geraden Verhältnis zu dem Anstieg des Blutzuckerspiegels, und damit haben wir ein gutes Prüfungsverfahren für das Verhalten des Leberglykogens. Auch finden wir, wie im Tierversuch nachgewiesen, bei allen mit einer Glykogenverminderung und Blutzuckeranstieg einhergehenden Vorgängen eine mehr oder minder starke Herabsetzung der Widerstandskraft des Körpers. Denken wir doch nur an den Diabetiker! *Holm* und *Bornstein* machten bei ihren Versuchen die Beobachtung, daß man die mikroskopische Untersuchung auf den Glykogengehalt der Leber durch Blutzuckerbestimmungen vollwertig ergänzen kann, zudem der histologische Glykogennachweis nie zu ganz sicheren Ergebnissen führt.

Da bekanntlich mit dem Glykogenschwund eine gesteigerte Lipämie Hand in Hand geht, die auch zu einer Vermehrung der Cholesterinfettsäureester im Blute, besonders bei Schwangerschaft und Menstruation führt, könnte man hier auch an einen Zusammenhang mit der Häufigkeit des Auftretens der Gallensteinbildungen und speziell der Cholesterinsteinbildungen beim weiblichen Geschlecht denken. Alle diese Beobachtungen sind ein Beweis dafür, daß nur die richtige Verteilung von Glykogen und Fett in der Leber eine normale Funktion dieses so lebenswichtigen Organs gewährleisten.

Meine Untersuchungen erstrecken sich nun, wie bereits erwähnt, auf die Betrachtung der gegenseitigen Lagebeziehungen von Fett und Glykogen im histologischen Leberbilde. Die histologische Untersuchung

ist wohl das einzige Verfahren, uns die Lagebeziehungen beider Stoffe, wenn auch nur in ganz groben Umrissen, zu zeigen. Es kann sich indessen nicht mit der chemischen Untersuchung, die uns genau die Mengenverhältnisse beider Stoffe angibt, messen. Aber auch die Kenntnis der Lagebeziehung beider Stoffe zueinander verlangt unsere Beachtung. Es fragt sich doch, ob eine verfettete Leber noch imstande ist, Glykogen bei gleichzeitigem Fettgehalt der Zelle aufzuspeichern und so die Widerstandskraft des Organismus auf seiner Norm zu halten.

Aus manchen Gründen hat die histologische Untersuchung dieser Verhältnisse beim Menschen aber ihre Lücken. Durch das in der Leber vorhandene diastatische Ferment wird das Glykogen zum Teil so schnell zersetzt, daß, wie *Holm* sagt, ein mäßiger oder geringer Glykogengehalt nicht erfaßt werden kann; und beim Menschen ist eine so frühzeitige Fixierung des Materials vor dieser eintretenden Zersetzung, die sich, wie von vielen Untersuchern übereinstimmend festgestellt wurde, innerhalb der ersten Stunden nach dem Tode vollzieht, aus naheliegenden Gründen nicht immer möglich. Daher muß man mit der Beurteilung der negativen Ergebnisse vorsichtig sein. *Rosenberg* fand in einzelnen Fällen noch mehrere Tage nach dem Tode Glykogen in unverminderter Menge, während es in anderen Fällen kurz nach dem Tode vollständig geschwunden war. Eine Vermehrung des Glykogens nach dem Tode konnte bisher niemals festgestellt werden. Aber schon *Lubarsch* wies auf Grund seines großen Untersuchungsmaterials darauf hin, daß die Gefahr der postmortalen Zersetzung und Lösung des Glykogens eine sehr verschiedene sei, und daß die verschiedene Löslichkeit des Glykogens wahrscheinlich auf der verschieden festen Verbindung zwischen dem Glykogen und dem Glykogenträger beruhe. Vielleicht handelt es sich hier um verschiedene Glykogenarten, wie *Ehrlich* und *Barfurth* bereits früher annahmen. Über die Zeit des postmortalen Glykogenschwundes schreibt *Rosenberg* folgendes:

„Die im ganzen sich häufig widersprechenden Angaben über die Zeit, in der die lebhafteste postmortale Umwandlung des Glykogens in Zucker vor sich gehen soll, haben mich veranlaßt, Stücke derselben Leber zu verschiedenen Zeiten in die Fixierungsflüssigkeiten zu legen. Bei der mikroskopischen Betrachtung ließen sich in diesen, sei es, daß sie in geheizten oder kalten Räumen lagerten, keine wesentlichen Unterschiede in der Menge des vorhandenen Glykogens feststellen.“

Die „großen Glykogenmengen“ fanden sich zu den verschiedensten Sektionszeiten in annähernd gleichen Prozentverhältnissen. Zu der Gesamtzahl der in der Zeit sezierten Fälle blieb auch die Zahl der „negativen“ Befunde sich prozentual fast gleich. *Rosenberg* legte der postmortalen Umwandlung des Glykogens innerhalb gewisser Grenzen keine besondere Bedeutung für den Ausfall der histologischen Glykogenbefunde zu. Auch *Geipel* ist auf Grund seiner histologischen Arbeiten der Ansicht, daß dem Glykogen eine größere Widerstandsfähigkeit beizumessen ist, als gewöhnlich angenommen wird. Selbst bei fort-

geschrittener Fäulnis, bei einer Schaumleber fand er noch ausgiebige Glykogenmengen. Die Zeit der Sektion ist seiner Ansicht nach ohne wesentlichen Einfluß auf das histologische Bild. *Meixner*, *Valdes* und andere Untersucher haben diese Angaben bestätigen können. Immerhin haben diese Befunde ohne die chemische Analyse keinen Anspruch auf Zuverlässigkeit. *Seegen* und *Kratschmer* haben durch zahlreiche chemische Untersuchungen nachweisen können, daß das Glykogen der Leber erst nach 48 Stunden eine wesentliche Abnahme erfährt. Dagegen konnten *Böhm*, *Girard* und *Hoffmann* eine postmortale Mengenzunahme des Zuckers, die dem Glykogenverlust vollständig entspricht, in den ersten 24 Stunden bis zu 50% und mehr im Tierversuch, je nach der Tier- rasse verschieden, feststellen. Über entsprechende menschliche Verhältnisse fand ich im Schrifttum keine genauen Angaben. In der leider durch den inzwischen erfolgten Tod des Autors unveröffentlicht gebliebenen Arbeit *Beckers*, hat dieser unter Anleitung meines Lehrers, Herrn Professor *Ceelen*, in einer Anzahl von Fällen sofort nach dem Tode Leberstückchen ausschneiden und dann regelmäßig in bestimmten Abständen histologisch und chemisch auf Glykogen untersuchen können. *Becker* fand eine histologisch und chemisch fast parallel verlaufende dauernde Abnahme des Leberglykogens auch beim Menschen. Nach *Meixner* ist die Abnahme des Glykogengehaltes nach dem Tode mikroskopisch meist wahrnehmbar, wenn man ein augenblicklich nach dem Tode und ein 1 Stunde später entnommenes Leberstückchen miteinander vergleicht. Der Unterschied ist hierbei viel größer als zwischen einem Leberstückchen, das 1 Stunde und 24 Stunden nach dem Tode fixiert wurde. *Meixner* fand zwischen diesen beiden Stückchen mikroskopisch überhaupt keinen Unterschied. Offenbar ist der Glykogenverlust der mikroskopischen Präparate von Leberstückchen, die im Augenblick des Todes und später fixiert wurden, nicht so groß, daß eine glykogenreiche Leber glykogenarm und eine glykogenarme Leber glykogenfrei erscheint. Derartige Versuche bei verhältnismäßig frischen Sektionsfällen stellte ich ebenfalls an und fixierte die einzelnen Leberstückchen in Abständen von $2\frac{1}{2}$, 5, 10, 27 und 48 Stunden nach dem Tode, fand aber keine wesentliche Abnahme des Glykogenbefundes im histologischen Bilde. Auch ergab sich kein Unterschied, ob die Leberstückchen im Eiskeller oder bei Zimmertemperatur aufbewahrt wurden. *Miyauchi* hat ebenfalls solche Versuche gemacht und Leberstückchen zu verschiedenen Zeiten bei einer Außentemperatur von 20° fixiert, ohne eine wesentliche Änderung in bezug auf Glykogenmenge und -verteilung zu finden. Nur bei einem Falle, wo es an der Außenseite des Präparates zur Fäulnis gekommen war, fand sich ein Glykogenschwund und Vermehrung des Glykogens außerhalb von Zellen. *Sjövall* unternahm dieselben Versuche bei einer höheren Temperatur von 35° und konnte dabei allerdings einen rascheren Glykogenschwund beobachten. *Miyauchi*

zeigte an Tierversuchen, bei welchen er Leberstückchen im Augenblick des Todes und später fixierte, daß ein so rascher Glykogenschwund, wie man es allgemein annimmt, nicht stattfindet, wohl aber gibt er eine postmortale Verlagerung in die Lymph- und Gefäßspalten schon nach wenigen Stunden zu, da, wo das Gewebe noch keine Fäulniserscheinungen zeigt. *Seegen* stellte auch fest, daß die Zuckerbildung nach dem Tode in der Leber in der ersten Zeit am stärksten ist, bald langsamer wird und zu einer Zeit aufhört, wo der größte Teil des Glykogens noch unverändert ist, und man schon nicht mehr sagen kann, ob die weitere Umwandlung des Glykogens nicht schon durch die allmählich zur Entwicklung gelangten Mikroorganismen bedingt ist.

Zu meinen Untersuchungen benutzte ich das vorhandene Sektionsmaterial. Die Zeiten der Sektionen nach dem Tode schwanken zwischen $2\frac{1}{2}$ und 39 Stunden.

In der Hauptsache wurde solches Material verwandt, das sich makroskopisch als Stauungs- oder Fettleber erwies. Möglichst entsprechende Leberstückchen vom rechten und linken Lappen wurden in Formalin für den Fettnachweis und in Alkohol abs. für den Glykogennachweis fixiert. In 15 Fällen machte ich Parallelversuche mit Alkohol abs. und 96%igem Alkohol und fand eine auffallende Vermehrung des färbbaren Glykogens in weniger konzentriertem Alkohol, eine Beobachtung, die auch *Schultz-Brauns* bei seinen Arbeiten im hiesigen Pathologischen Institut immer wieder bestätigen konnte. Die zur Glykogenfärbung in Alkohol fixierten Stückchen wurden je eines in Celloidin und eines in Paraffin eingebettet, da man in der Literatur der Behauptung begegnet, daß die Paraffinschnitte ein unzuverlässiges Ergebnis haben. Die Celloidin- wie auch die Paraffinschnitte wurden nach der von *Best* angegebenen Methode auf Glykogen, die Formalinschnitte mit Sudan III auf Fett gefärbt. Bei der Färbung der Paraffinschnitte wandte ich die mir von Herrn Professor *Ceelen* empfohlene Methode der flottierenden Färbung an. Die Paraffinschnitte werden in Xylol, welches das Paraffin löst, aufgefangen, dann die Alkoholreihe abwärts geschickt und im übrigen genau so behandelt wie die Celloidinschnitte. Es fand sich eine vollständige Übereinstimmung zwischen dem Glykogengehalt der Celloidinschnitte und dem der so behandelten Paraffinschnitte. Auch *Meizner* beobachtete in Alkohol fixierten, entparaffinierten Paraffinschnitten keine Abnahme des färbbaren Glykogens, auch dann nicht, wenn er sie längere Zeit in Wasser bei 37° liegen ließ. Mehrere Vergleichsschnitte mit aufgeklebten Paraffinschnitten und solchen mit einer dünnen Celloidinschicht ergaben eine verringerte Darstellung des färbbaren Glykogens. Auch die Dauer der Färbzeit hat keinen wesentlichen Einfluß auf die Darstellung des Glykogens. Eine Reihe von Schnitten wurde verschieden lange gefärbt, von 10 Minuten bis zu 24 und 36 Stunden. Die Menge des dargestellten Glykogens ist immer die gleiche. Bei längerer Färbung in der *Bestschen* Carminlösung wird das Hämatoxylin von der roten Farbe überdeckt. Man kann dann aber doch das Glykogen an seiner leuchtenden Rotfärbung erkennen, die dabei besonders deutlich hervortritt. Auch ließ sich, entgegen dem Schrifttum, die „stets frisch vor dem Gebrauch zu bereitende“ *Bestsche* Glykogenlösung mehrere Tage verwenden, im Gegenteil, man hat sogar den Eindruck, als ob sich das Glykogen in einer Lösung, die mehrere Tage alt ist, leuchtender färbt. Mit einer 16 Tage alten Lösung erhielt ich eine noch recht brauchbare Färbung.

Sowohl der Vergleich der Glykogen- als auch derjenige der Fettverteilung zeigte in beiden Leberlappen keine wesentliche Abweichung.

Die gleiche Verteilung von Glykogen und Fett im rechten und linken Lappen verdient deshalb besondere Erwähnung, weil man der Ansicht ist, daß auf Grund der verschiedenen Blutversorgung beider Lappen ein Unterschied bestehe, und es trifft auch zuweilen bei schweren Leberveränderungen zu, daß der eine Leberlappen stärker befallen ist als der andere. *Wuttig* und *Meixner* beobachteten das Gegenteil, eine Verschiedenheit der Glykogenablagerung in den einzelnen Leberlappen. Diese Angaben sind aber von *Külz* und *Grube* durch Mengenbestimmungen an den Lebern von Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen, Hühnern und Fröschen widerlegt worden. Auch die Ergebnisse von *Rosenberg* und *Kimura*, *Seegen* und *Kratschmer* und anderen Untersuchern stimmen mit denjenigen von *Seegen* und *Grube* überein. Es mag nun eine kleine Übersichtstabelle über die Ergebnisse der Glykogenverteilung der untersuchten Fälle folgen:

Gesamtzahl der untersuchten Fälle	Reichlich und ziemlich reichlich Glykogen	Mäßiger Glykogengehalt	Fleckweiser Glykogengehalt (gering)	Ganz gering, fleckweise; Spuren Glykogen und kein Glykogen	Kernglykogen
49	6	4	11	28	8

Im Gegensatz zu anderen Forschern fand ich in einer verhältnismäßig sehr geringen Anzahl von Fällen reichlicher Glykogen, und es stellte sich bei der Durchsicht des Materials heraus, daß über die Hälfte aller Fälle operiert und mehr oder weniger kurze Zeit nach der Operation gestorben war. Es sind dies nun gerade diejenigen Fälle, die entweder gar kein Glykogen oder nur geringe Mengen enthalten.

Gesamtzahl der operierten Fälle	Reichlich Glykogengehalt			Mäßiger Glykogengehalt			Geringer Glykogengehalt			Spuren — Kein Glykogen		
	Gesamtzahl	Nicht operiert	Operiert	Gesamtzahl	Nicht operiert	Operiert	Gesamtzahl	Nicht operiert	Operiert	Gesamtzahl	Nicht operiert	Operiert
26	6	5	1	4	2	2	11	6	5	28	10	18

Die beiden operierten Fälle mit „mäßigem“ Glykogengehalt scheiden aus, da die Operation in beiden Fällen etwa 3 Wochen vor dem Tode vorgenommen wurde. Über den operierten Fall mit „reichlichem“ Glykogengehalt soll später berichtet werden. Bei vielen der operierten Fälle, aber auch in den anderen Präparaten kommt das Glykogen fleckweise vor; man hat den Eindruck, als ob es überstürzt aus der Leber geschwunden ist. Dieses „fleckweise“ Auftreten von Glykogen in der Leber ist wiederholt beobachtet und beschrieben worden. Trotz vieler Erklärungsversuche konnte bisher eine gewisse Gesetzmäßigkeit bei der Verteilung dieser fleckigen Glykogenablagerung nicht festgestellt werden.

In den vorliegenden untersuchten Schnitten befand sich das Glykogen meist in der Nähe des interlobulären Bindegewebes, seltener zentral.

Auch bei physiologischen Vorgängen soll das Glykogen recht häufig ungleichmäßig oder inselförmig im Läppchen verteilt sein. Nach *Miyauchi* handelt es sich wahrscheinlich um Glykogen, das in irgendeiner Weise fester an die Zellen gebunden ist und so der Abgabe länger widerstrebt als das übrige Glykogen. Dies wäre ja an und für sich eine sehr gute Einrichtung, denn sonst würde die Leber bei geeigneten Einflüssen ihr gesamtes Glykogen mit einem Schlage verlieren, während sie es so nach und nach abgeben kann. Eine genaue ursächliche Erklärung hierfür steht noch aus.

Da es sich bei den vorliegenden Fällen mit „herdförmigem“ und geringem Glykogengehalt meist um Operierte handelt, könnte wohl in dieser Richtung der Grund für das Schwinden des Glykogens zu suchen sein. Bekannt ist aus tierexperimenteller Erfahrung ein Schwinden des Glykogens bei großen Schmerzen. Dies fällt fort, weil das Betäubungsmittel dem Kranken die Schmerzen nimmt. Nun liegt es sehr nahe, das Betäubungsmittel selbst als Ursache dieses Glykogenschwundes anzuschuldigen. Dieser Einfluß müßte allerdings ein sehr großer sein, um die Leber sehr schnell ihres ganzen oder doch des größten Teils ihres Glykogengehaltes zu berauben. Andererseits müßte dann eine ziemlich erhebliche Blutzuckersteigerung während und nach der Betäubung im Blute vorhanden sein, denn eine Glykogenausschüttung kann nur in die Blutbahn erfolgen, und das Blut nimmt erfahrungsgemäß das Glykogen in Form von Zucker auf. *Frey* und *Holm* erwähnen eine Narkosehyperglykämie. Auch *Fuß* fand eine solche im Tierversuch, und nach seinen Versuchen spricht alles dafür, daß die Hyperglykämie während der Betäubung durch eine Zuckerausschüttung aus der Leber bedingt ist, die nach seiner Ansicht zu einer vorübergehenden Speicherung von Zucker in der Peripherie führt. Zum Studium der Blutzuckersteigerung während der Narkose beim Menschen machte ich einige Blutzuckerbestimmungen vor und 6—7 Stunden danach. Dabei fanden sich bei den untersuchten Fällen Steigerungen um das 4- bis über das $5\frac{1}{2}$ -fache über den Anfangswert vor Beginn der Betäubung. Eine Verringerung oder eine Gleichheit gegenüber dem Anfangswert fand sich in keinem der 10 untersuchten Fälle. Allgemeinbefinden und Ernährungsverhältnisse vor der Operation beeinflussen die Höhe der Blutzuckersteigerung bei der Narkose. Daß die Leber auch stundenlang nach der Betäubung in ihrer Funktion noch erheblich gestört ist, beweisen die Blutzuckerwerte 6—7 Stunden nach der Narkose. Sie sind zum Teil gesteigert, zum Teil unter ihren Anfangswert herabgesunken, ohne daß sich dabei mit Sicherheit abhängige Beziehungen nachweisen lassen. Das Auftreten der Acetonreaktion im ersten Harn nach der Betäubung scheint allerdings mit der Senkung des Blutzuckerspiegels Hand in Hand zu gehen.

Die praktische Bedeutung dieser Tatsache ist eine sehr weitgehende, wenn man daran denkt, wie es schon eingangs erwähnt wurde, daß die Widerstandskraft des Organismus durch einen Glykogenschwund außerordentlich herabgesetzt wird. Die Anfälligkeit eines jeden Operierten ist ja allgemein bekannt! Über den Einfluß, den die Betäubung auf die Widerstandskraft des tierischen Organismus ausübt, berichten Versuche von *Staemmler* über Abkühlungen an betäubten und nichtbetäubten Tieren. Derartige Tierversuche, bei denen die Tiere, wenn auch nur ganz kurze Zeit, narkotisiert werden, sind zur Bestimmung von Blutzuckerwerten nur mit größter Vorsicht heranzuziehen, da die Leber während der Narkose den größten Teil ihres Glykogengehaltes abgibt, und *Fuß* im Tierversuch nachweisen konnte, daß schon eine kurzdauernde Betäubung zur Erhöhung des Blutzuckerspiegels und somit zur Glykogenabnahme der Leber genügt.

Die Frage, wie man wohl der Leber möglichst rasch nach der Narkose durch geeignete Nahrungszufuhr den zum Schutze des Organismus notwendigen Glykogengehalt zurückgeben oder dessen Ausschüttung durch Arzneibehandlung evtl. durch Insulingaben möglichst einschränken kann, bedarf noch weiterer Klärung. Eine wesentliche Beeinflussung der bei der Narkose auftretenden Hyperglykämie durch Sauerstoffatmung läßt sich beim Menschen nicht feststellen. Bei den 6 untersuchten Fällen fand sich fast jedesmal eine Steigerung fast um das Doppelte gegenüber dem Anfangswert vor der Narkose. Eine Zuckerausscheidung im Harn war in keinem der untersuchten Fälle weder bei der reinen Äther- noch bei der Sauerstoffätherbetäubung festzustellen.

Die Verteilung des Glykogens und Fettes im mikroskopischen Bilde ist eine unregelmäßige. In verhältnismäßig wenigen Fällen ist das Glykogen diffus in der Leber verteilt. Meist kommt es regionär oder fleckweise vor, und im allgemeinen sind die der Vena centralis zugekehrten, mittleren Teile glykogenreicher als die stärker verfetteten Randeile. In den meisten Präparaten zeigt sich ein ausgesprochener Gegensatz in der Glykogen- und Fettlagerung. Liegt das Fett am Rande, so befindet sich das Glykogen in der Mitte oder umgekehrt; die Randverfettung ist aber die häufigste. Besonderer Erwähnung verdienen das Vorkommen von Glykogen in den Zellkernen, den *Kupfferschen* Sternzellen, in den „hellen Zellen“ und den Blutgefäßen, sowie die „Fettlücken“. Stellt man die Fälle, bei denen ein reichlicher Glykogengehalt gefunden wird, zusammen, so handelt es sich fast ausschließlich um solche, die eine Gehirnveränderung aufweisen. *Meixner* führt als Ursache eines reichlichen Glykogengehaltes der Leber eine plötzliche Todesursache an. Betrachtet man aber das von ihm untersuchte Material, so trifft dies nur für $\frac{1}{3}$ seiner Fälle zu, und dies sind wiederum größtenteils solche mit einer Gehirnschädigung. Auch die von *Sjövall* und *Miyauchi* untersuchten Fälle zeigen dieselbe Eigentümlichkeit.

Diese Tatsache ist beachtenswert und merkwürdig. Bei *Meixners* Untersuchungen ließ sich mit wenigen Ausnahmen bei den Fällen mit einem Gehirnbefund immer „außerordentlich reichlich“, „sehr reichlich“, oder doch wenigstens „ziemlich reichlich“ Glykogen nachweisen. Wir kennen aus dem Tierversuch eine von der Nahrungsaufnahme abhängige, höchste Glykogenspeicherung. Es ist wohl anzunehmen, daß diese Phase auch beim Menschen auftritt. Auf der Höhe der Verdauung ist die Leber dagegen verhältnismäßig glykogenarm. Es wäre nun recht sonderbar, wenn der Tod sämtliche von *Meixner* und *Sjövall* Untersuchte gerade in der Phase der stärksten Glykogensteigerung überrascht hätte. Ferner beweisen die Befunde, bei denen sich entweder gar kein Glykogen oder nur geringe Mengen nachweisen ließen, und die 50 % aller Fälle betragen, ganz abgesehen von den Fällen mit „mäßigem Glykogengehalt“, daß der plötzliche Tod nicht die Ursache des „reichlichen“ Glykogengehaltes sein kann; denn bei den meisten Fällen des gesamten Untersuchungsmaterials *Meixners* und *Sjövalls* handelt es sich um plötzliche Todesfälle. Die klinischen, von mir untersuchten Fälle mit einem nachgewiesenen Gehirnbefund, bei denen dem Tode ein schweres körperliches Leiden und ein langdauernder Todeskampf vorangingen, alles Umstände, die bekanntlich zu starkem Glykogenschwund führen, weisen darauf hin, daß hier noch andere Einflüsse bei den Glykogenbefunden eine Rolle spielen müssen. In Frage kämen hier wohl folgende Möglichkeiten:

1. eine durch den Gehirnprozeß bedingte Steigerung des Glykogenaufbaues in der Leber;
2. eine Hemmung des Glykogenabbaues durch Lähmung des glykogenolytischen Fermentes;
3. ein Zusammenwirken beider Umstände.

Bang hat zu zeigen versucht, daß die Fermentbildung in der Leber eine mittelbare, reflektorische, vom Nervensystem ausgelöste ist. Er wandte in seinen Versuchen bei der Tötung der Tiere zum ersten Male den Nackenschlag an. Er schlug das Tier mit einem Hammer auf das Hinterhaupt. Dabei waren die Tiere nicht sofort tot, wohl aber bewußtlos. Durch diese Art der Tötung erreichte *Bang* einen sehr hohen Glykogengehalt der Leber, und als Folge davon traten dann später Hyperglykämien und mitunter Glykosurie auf. *Bang* weist darauf hin, daß es bei diesem Vorgang nicht unbedingt notwendig ist, daß das in Frage kommende Zentrum unmittelbar getroffen werden muß, sondern man auch an eine Fernwirkung denken kann. Häufig fand *Meixner* auch bei Erhängten, Erdrosselten und Hingerichteten einen hohen Glykogengehalt, der vielleicht durch Reizung der zuleitenden, den Glykogenaufbau regelnden Bahnen auf dem Wege von der Zentrale aus zur Leber zustande kommen könnte.

Meixner stellte fest, daß unter den an Schädeltraumen Verstorbenen der Glykogengehalt bei denjenigen am größten war, die verhältnismäßig am schnellsten gestorben waren. Auch die dem Chirurgen bekannte

Tatsache einer Blutzuckersteigerung nach Schädeltraumen in Verbindung mit den Ergebnissen des histologischen Bildes deuten wohl darauf hin, daß die Annahme einer Überproduktion von Leberglykogen bei Hirnerkrankungen viel für sich hat; denn sonst müßte man, entsprechend den Befunden bei Operierten, in dem histologischen Bilde einen Glykogenschwund feststellen können.

Es sei noch ein kleiner Versuch erwähnt, der eine teilweise Lösung des Glykogens durch Formalin beweist und vielleicht zum schnellen Nachweis von Glykogen in der Leber verwandt werden könnte. Aus Erfahrung kennt man das Reduktionsvermögen des Formalins, das um so stärker, je höherprozentiger die Formalinlösung ist. Hat man nun ein glykogenhaltiges Leberstückchen in 10% igem Formalin fixiert und macht mit der Fixierungsflüssigkeit eine Zuckerbestimmung mit der *Haineschen* Lösung, einer Abart der *Trommerschen* Probe, so wird die Flüssigkeit sehr stark reduziert zu CuO_3 , während die Flüssigkeit, in der ein Leberstückchen fixiert wurde, das mikroskopisch kein nachweisbares Glykogen enthielt, kaum einen Unterschied von der in CuO_2 reduzierten Testlösung, dem 10% igen Formalin, zeigte. Ein Vergleichsversuch mit erfahrungsgemäß glykogenhaltigem und glykogenfreiem Gewebe — frischem Muskel und Milz — zeigte dieselbe Reaktion wie die glykogenhaltigen und glykogenfreien Leberstückchen. Zum Versuch wurden je 30 g Muskel und Milz in 10 ccm einer 10% igen Formalinlösung fixiert und von dieser Fixationsflüssigkeit je 2 ccm mit 1 ccm *Hainescher* Lösung gekocht, wobei die oben erwähnte Reduktion der Fixationsflüssigkeit des Muskels in CuO_3 und die der Milz in CuO_2 eintrat.

Eine ausführliche Behandlung dieses Themas sowie ein ausführliches Literaturverzeichnis finden sich in meiner Inaugural-Dissertation: „Morphologische Untersuchungen über das Leberglykogen und die Beziehungen zwischen Glykogen und Fett in der menschlichen Leber“, Bonn 1931.

Nachtrag. Kurz vor dem Eintreffen der Korrektur erschien die Arbeit von *Jakob Möllersheim*: „Über die 24 Stunden-Periodizität des inneren Stoffwechsels und die rhythmische Funktion der Leber, sowie deren Bedeutung für die Insulinbehandlung bei Diabetes.“ Eine Periodizität bei der Glykogenbildung der Leber im Tierversuch, deren Nachweis *Forsgen* erbrachte, und die Möglichkeit einer solchen beim Menschen wurde bereits in meiner Arbeit erwähnt. Eine Abhängigkeit der Todesstunde, der Tages- oder Nachtzeit, der höchsten bzw. niedrigsten Glykogenspeicherungsfähigkeit der Leber vom histologischen Präparat ließ sich bei meinen untersuchten Fällen nicht feststellen.

Schrifttum.

Möllerström, J.: Dtsch. Arch. klin. Med. 173, H. 5, 484. — *Forsgen, E.*: Klin. Wschr. 11, Nr 34, 1429 (1932).