

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Breslau.

Über Glykogenbildung und Glykogenablagerung in der menschlichen Leber.

Von

W. EGER, Mainbernheim und **CH. KLÄRNER**, Herborn.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. Oktober 1944.)

In Verfolgung weiterer Untersuchungen über die stoffliche Zusammensetzung der Leber im Vergleich zum histologischen Bild wurde am laufenden Sektionsmaterial der Glykogengehalt chemisch und färberisch dargestellt. Das Material wurde durch eine Reihe sog. Normalfälle, also durch Lebern von Personen, die aus voller Gesundheit plötzlich zum Tode kamen, ergänzt. Die Nachteile und Fehler von Sektionsfällen für eine derartige Untersuchung liegen auf der Hand, da gerade das Glykogen einem starken postmortalen Abbau unterliegt und sich damit einem exakten Nachweis entzieht. Ein solcher Abbau wurde früher als äußerst schnell und beträchtlich angesehen. In den letzten Jahren erschienen aber einige Untersuchungen, die zeigen konnten, daß der Abbau in der Leber sich doch in gewissen Grenzen bewegt und langsamer vor sich geht, als bisher angenommen wurde (BOBBIT und DEUL). Nach BURGHARD und PAFFRATH vollzieht sich der Glykogenabbau besonders ausgiebig in den ersten Stunden nach dem Tode und anscheinend gleich nach seinem Eintritt. Er kommt aber einige Stunden nach dem Tode zu fast völligem Stillstand. Entsprechende Untersuchungen von POPPER und WOZASEK bestätigen das Ergebnis. ZIEMKE konnte besonders darauf hinweisen, daß gerade stark mit Glykogen angefüllte Lebern im Anfang eine gewisse Hemmung des Abbaues zeigen. Solche Untersuchungen wurden an herausgenommenen Leberstückchen meist bei 37° vorgenommen. Wenn man bedenkt, daß die gewöhnlich zur Sektion kommenden Leichen in Kühlzellen aufbewahrt werden, der fermentative Abbau des Glykogens also dadurch hinten angehalten wird, so dürfte die Frage des positiven oder negativen Glykogenbefundes in der Leichenleber unter einem ganz anderen Blickpunkt erscheinen. Aus unseren eigenen Befunden möchten wir hierzu folgende Beobachtung erwähnen. Den größeren Teil unserer Normallebern konnten wir sehr frühzeitig ($\frac{1}{2}$ Stunde) nach dem Tode durch Sektion gewinnen. Diese Lebern hatten — wohl durch die vorausgegangenen Umstände bedingt — einen

auffallend hohen, im ganzen ziemlich einheitlichen Glykogengehalt. Ein Teil dieser Lebern konnte nicht sofort aufgearbeitet werden und wurde 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt. Diese Lebern enthielten 21,34 % Glykogen/Gesamtrockengewicht im Durchschnitt gegenüber 22,08 % der ersten Gruppe, die sofort zur Verarbeitung kam. Wenn auch die Untersuchung nicht exakt ist, da sie an verschiedenen Lebern durchgeführt wurde, lassen die Durchschnittswerte doch die Folgerung zu, daß der Glykogenabbau innerhalb der 24 Stunden zumindest nicht erheblich war. Immerhin bleibt die Tatsache, daß Glykogen postmortale abgebaut wird. Dieser Umstand bringt eine beträchtliche Unsicherheit in den histologischen und chemischen Nachweis dieses Stoffes an Sektionsfällen und in der Ausdeutung der Fälle. Dem Pathologen steht anderes menschliches Material im allgemeinen nicht zur Verfügung und er muß versuchen, sich mit den gegebenen Bedingungen immer wieder auseinanderzusetzen und aus dem Vorhandenen Schlüsse auf die vorangegangenen Geschehnisse zu ziehen. Aus dieser Erwägung heraus wurde bewußt kein ausgewähltes Material bearbeitet.

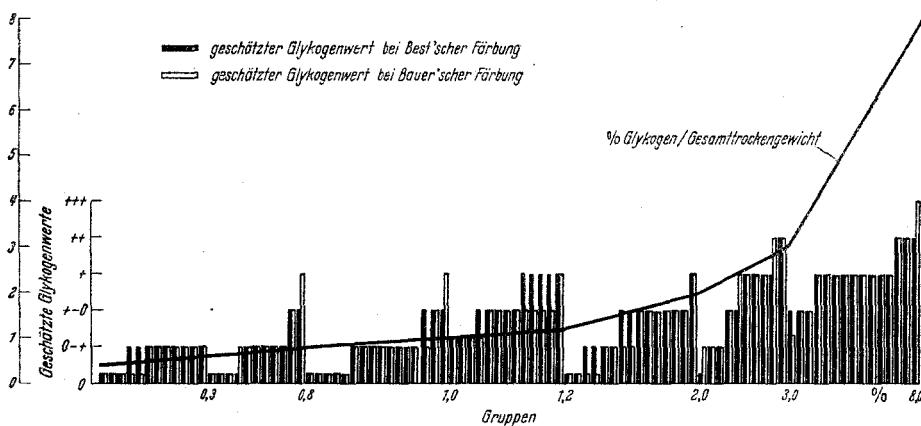
Für die Untersuchung standen 250 Lebern zur Verfügung. Darunter befanden sich 21 sog. Normalfälle. 19 davon waren durch plötzliche äußere Einwirkung zu Tode gekommen, ein Mann von 40 Jahren durch eine Coronarthrombose bei ganz geringer Coronarsklerose und ein 35jähriger sehr kräftiger, sonst gesunder Mann mit akuter Psychose durch Lungenembolie. Von den laufenden Sektionsfällen kamen 181 auf Erwachsene, 84 auf Kinder. Für die Verarbeitung wurde je ein Stück aus dem rechten und linken Lappen zur histologischen Untersuchung entnommen. Färbung in der üblichen Weise nach BAUER und BEST. Für die chemische Untersuchung Entnahme von etwa 50 g Frischsubstanz aus dem rechten und linken Lappen. Trocknen im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd. Das getrocknete Material wurde staubfein zerrieben. Davon Glykogenbestimmung mit etwa 0,1—0,5 g. Vor der Bestimmung noch einmal Trocknen des Materials im Exsiccator. Jede Bestimmung als Doppelbestimmung. Glykogenbestimmung nach PFLÜGER.

Das histologisch aufgearbeitete Material wurde zunächst auf positiven und negativen Glykogengehalt durchgesehen und dabei möglichst auch die geringste Spur erfaßt. In etwas mehr als der Hälfte der Sektionsfälle war Glykogengehalt nachzuweisen (114), außerdem in 20 Normalfällen. Sie wurden für die chemische Bestimmung ausgesondert, darunter einige Sektionsfälle mit negativem färberischem Befund.

In früheren vergleichenden Versuchen hatte EGER an *Rattenlebern* gezeigt, welche Fehler sich aus einer quantitativen Abschätzung der Glykogenmenge nach dem histologischen Schnitt ergeben können, wenn man den chemischen Wert zum Vergleich dagegensetzt. Die vorliegende Untersuchung sollte das Ergebnis am *menschlichen* Material nachprüfen. Es wurde in der früheren Weise mit der BESTschen und BAUERSchen Färbung vorgegangen, wobei für die histologische Abschätzung
o — + Glykogen vereinzelt, in einzelnen Zellen Spuren,
+ — O verstreut über den ganzen Schnitt Spuren oder einzelner Herd,

- + in allen Teilen des Schnittes deutlich nachweisbar,
- ++ reichliche Menge,
- +++ sehr reichlich

galt. Die Abschätzung wurde mit den chemischen Werten in Parallel gesetzt und für den besseren Überblick graphisch dargestellt. Wir gingen dabei so vor, daß wir die chemischen Werte für Erwachsenenlebern in Prozentgruppen zusammenfaßten, die geschätzten Einzelwerte in aufsteigender Reihe in Säulen von bestimmter Höhe auftrugen und darüber die chemischen Werte berechnet aufs Gesamtrockengewicht aufsteigend in einer Linie aufzeichneten (Abb. 1). In dieser Darstellung sieht man zwar im Durchschnitt mit der Zunahme der chemischen



POPPER und WOZASEK, die abgesehen von diabetischen und cirrhotischen Lebern eine gute Übereinstimmung zwischen den chemischen Werten und den histologisch schätzbareren Mengen sahen, allerdings wohl keine so systematische Auswertung der histologischen Präparate vornahmen.

Nebenbei soll erwähnt werden, daß die geringsten färberisch nachweisbaren Glykogenmengen einem chemischen Wert von 0,1—0,2% je Feuchtgewicht, von 0,3—0,4% je Gesamtrockengewicht entsprachen. POPPER und WOZASEK geben als entsprechenden Wert 0,5% Gesamtkohlehydrate an. Unter Berücksichtigung der Verschiedenheit der Methodik, die bei der von uns ausgeführten Glykogenbestimmung jeweils etwa um 0,2% weniger ergibt (BURGHARD und PAFFRATH), stimmen die Werte gut überein.

Wenn man die chemischen Werte im einzelnen betrachten will, erhebt sich die Frage, worauf man die gefundenen Werte beziehen und wie man sie anführen soll. Aus entsprechenden Arbeiten ergeben sich in der Literatur immer wieder Differenzen, da der eine seine Werte aufs Feuchtgewicht, der andere auf das Trockengewicht berechnet. Gerade von der letzteren Angabe wird immer hervorgehoben, daß sie die wissenschaftlich genauere sei. Ohne Zweifel bringt der Wassergehalt, der gewissen Schwankungen unterliegt, eine Ungenauigkeit in die Berechnung. Doch dürften die Unterschiede bei einem ausgesuchten Material, insbesondere bei Tierversuchen nicht so erheblich sein, um das Bild wesentlich zu beeinflussen, so daß beide Angaben zu Recht bestehen. Außerdem muß man immer berücksichtigen, daß der Glykogengehalt von Tier zu Tier unter normalen und Versuchsbedingungen sehr beträchtlichen Schwankungen unterliegt (EGER) und bei dieser variablen Größe der ziemlich konstante Wassergehalt (TERBRÜGGEN) in einer Untersuchungsreihe weniger entscheidend ins Gewicht fällt.

Wesentlich anders liegen die Verhältnisse bei pathologisch veränderten Lebern, deren Feuchtigkeits- und Trockensubstanzgehalt entscheidend vom Fettgehalt beeinflußt wird, wie EGER früher zeigte und wie in einer weiteren Arbeit am vorliegenden Material näher untersucht wird. An gleicher Stelle soll auch gezeigt werden, welchen beträchtlichen Einfluß der andere wichtige Speicherstoff der Leber, das Glykogen, auf den Feuchtigkeits- und Trockensubstanzgehalt haben kann. Im allgemeinen ist aber der Glykogengehalt nicht so hoch und erreicht nicht die Prozentwerte, die wir vom Fett schon unter allgemeinen pathologischen Bedingungen kennen. Trotzdem muß das Glykogen mit berücksichtigt werden.

Es ergeben sich dann drei Variationsmöglichkeiten für die Auswertung. Man kann den Glykogengehalt auf das Feuchtgewicht, auf das Gesamtrockengewicht und das Trockengewicht abzüglich des Fett und Glykogen berechnen. Das letztere wollen wir als *Eiweißtrockengewicht* bezeichnen. Welche Verschiebung der Prozentwerte innerhalb dieser Gruppen eintritt, kommt beim Vergleich der Häufigkeitskurven der Prozentwerte berechnet auf die verschiedenen Ausgangswerte deutlich zum Ausdruck (Abb. 2). Bei der Berechnung aufs Feuchtgewicht findet man eine steil abfallende Kurve beginnend vom Ausgangswert 0,1 bis zum End- und Höchstwert 3,0%. Die Berechnung aufs Gesamtrockengewicht zeigt eine ziemlich gleichmäßige an- und absteigende Kurve

mit einem Gipfel bei 0,8%, erneutem Anstieg über 2% und längerem Auslauf über 3% bis zu 8%, die Berechnung aufs Eiweißtrockengewicht eine ebensolche Kurve mit einem kleinen Gipfel bei 0,9%, erneutem deutlichen Anstieg über 2% und lang auslaufender Kurve über 3% mit 21 Fällen. Dabei wird beim Gesamt-trockengewicht ein Höchstwert von 8%, beim Eiweißtrockengewicht ein solcher von 15% erreicht. Durch folgendes Beispiel werden die Verhältnisse weiterhin verdeutlicht. Im Fall Nr. 435 ergab die Glykogenbestimmung aufs Feuchtgewicht 0,75%, aufs Gesamt-trockengewicht 1,71% und aufs Eiweißtrockengewicht 4,58%. Welche Berechnung vermittelt nun ein richtiges Bild oder

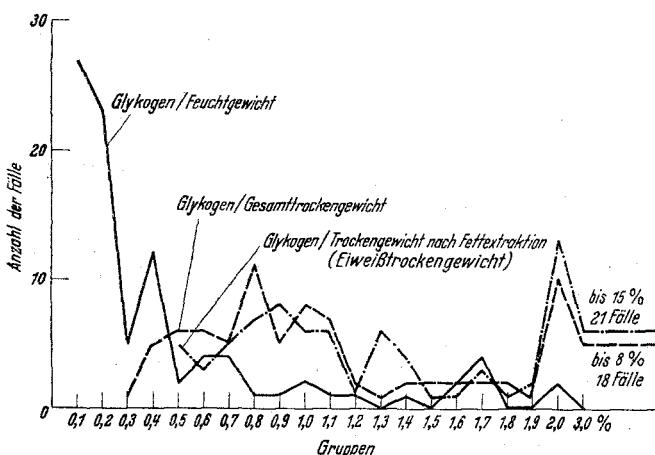


Abb. 2. Häufigkeitskurve der Glykogenwerte in Lebern Erwachsener berechnet a aufs Feuchtgewicht, b aufs Gesamt-trockengewicht, c aufs Eiweißtrockengewicht.
(Erklärung s. Text.)

kommt den tatsächlichen Verhältnissen am nächsten? Diese Frage wird nicht eindeutig zu entscheiden sein. Für jede Berechnung wird es ein Für und Wider geben. Uns scheint es in diesem Fall noch am sinnvollsten, den Glykogengehalt auf das Eiweißtrockengewicht zu beziehen, da das Glykogen Ausdruck der funktionellen Leistung dieser restlichen Substanz, die im wesentlichen aus dem funktionsfähigen Eiweiß besteht, aber nicht des Fettes ist. Zumindest wird man für eine wirkliche Erkennung der Verhältnisse und der Zusammenhänge die drei Werte als Angabe fordern müssen.

Diesen Schwierigkeiten suchte man in ähnlichen Untersuchungen dadurch zu entgehen, daß man als Bezugsgröße das Körpergewicht benutzte (TERBRÜGGEN). Diese Berechnung mag in experimentellen Versuchen und bei einheitlichem und ausgesuchtem menschlichem Material ihre Berechtigung haben. Im pathologischen durchschnittlichen Untersuchungsgut, dessen Körpergewichte durch Krankheit, Fettsucht, Abmagerung, Ödeme usw. starken Schwankungen unterliegen, wie TERBRÜGGEN selbst zugibt, ist auch diese Berechnung ungenau und kann das Bild verwischen! Wir glauben den einzige gangbaren Weg darin zu sehen, daß man

aus der nur wenig veränderlichen Körpergröße mittels eines Faktors ein Körpersollgewicht berechnet und das jeweils als Bezugsgröße benutzt. Damit hätte man eine feste Größe, wäre allen obenerwähnten Schwierigkeiten enthoben und könnte darüber hinaus Beziehungen zum tatsächlichen Körpergewicht aufdecken. Es wäre wünschenswert, wenn alle späteren derartigen Untersuchungen auf einer solchen Ebene durchgeführt und berechnet würden, um wirklich vergleichbare Werte zu erhalten. Unser Material soll später in dieser Weise durchgearbeitet werden.

In diesem Zusammenhang wollen wir kurz auf die Frage des Antagonismus von Glykogen und Fett in der Leber eingehen. Ein solcher Antagonismus wird seit den Darlegungen von ROSEN Feld angenommen und auch für die pathologischen Verhältnisse vermutet. Auf die Mängel des vorliegenden Materials — im postmortalen Abbau

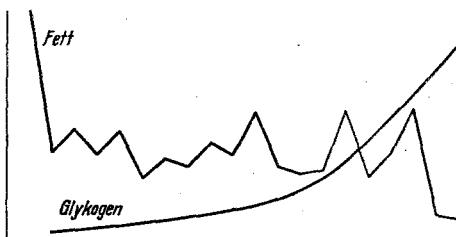


Abb. 3. Graphische Darstellung des Fett- und Glykogengehaltes, berechnet auf das Gesamt-trockengewicht in ihrem Verhältnis zueinander.
(Erklärung s. Text.)

gelegen — für eine derartige Betrachtung wurde schon in der Einleitung hingewiesen. Trotzdem wird man den Versuch machen müssen, zumal größere exakte Untersuchungen und Angaben an menschlichem Material fehlen und sie bisher im wesentlichen sich auf Versuche an Hungertieren stützen (REISS und SCHWOCH u. a.).

Die graphische Darstellung dieser Verhältnisse mit unseren Werten berechnet aufs Gesamtrockengewicht zeigt, daß ein solcher Antagonismus nicht abzulesen ist (Abb. 3). Man könnte vielleicht mit dem zunehmenden Glykogenwert aus der Kurve einen leichten Abstieg des Fettgehaltes ersehen. Doch ist der Abfall nicht kontinuierlich, trotz den Durchschnittswerten stark schwankend und im ganzen zu gering. Dazu muß noch der eben diskutierte Punkt berücksichtigt werden. Beim Ansteigen des Fettgehaltes nimmt das Volumen der Leber zu, noch mehr aber die Gesamtrockensubstanz. Der gleichbleibende absolute Glykogengehalt muß aber dann relativ abnehmen und kann erst wieder entsprechende Werte aufweisen, wenn der Fettgehalt rechnerisch auf normale Werte reduziert oder der Glykogengehalt überhaupt nur auf die Eiweißrockensubstanz bezogen wird. Dann ergeben sich meist recht beträchtliche Glykogenwerte, wie das oben angeführte Beispiel zeigt und noch zahlreiche andere beweisen würden. Diese Werte haben eher die Tendenz, mit zunehmendem Fettgehalt anzusteigen, zumal unter diesen Bedingungen wieder Eiweißverlust auftritt (EGER) und damit eine relative Glykogenzunahme. Trotz diesen rechnerischen Schwierigkeiten läßt unsere Untersuchung zumindesten vorläufig den

Schluß zu, daß ein Antagonismus von Fett und Glykogen für die pathologische Leber sehr zweifelhaft ist. Zu einer ähnlichen Feststellung kommen auf Grund ihrer Untersuchungen POPPER und WOZASEK. Es sei nicht bewiesen, daß die sog. Fettleber besonders glykogenarm wäre. Es gebe für sie überhaupt keinen charakteristischen Glykogengehalt. Er wäre einmal hoch, einmal niedrig und von anderen Umständen als vom Fettgehalt abhängig. Man könnte die Bedeutung unserer Auswertung mit dem Hinweis auf das Leichenmaterial herabmindern. Das Ergebnis scheint uns aber doch etwas mehr zu besagen, als die bloße Vermutung, daß ein Antagonismus bestehe. Warum soll auch, wie man sich das zum Teil vorstellt, das Fett in der Leberzelle das Glykogen gewissermaßen mechanisch verdrängen, wo doch das gefüllte Fettgewebe unter bestimmten Umständen fast mehr Glykogen speichern kann als die Leber (EGER).

Bei Betrachtung der Einzel- und Durchschnittswerte mußten wohl die sog. Normalfälle höheren Glykogengehalt zeigen. Dabei möchten wir von den Fällen absehen, die schon $\frac{1}{2}$ Stunde nach dem Tode zur Sektion kamen, und nur die heranziehen, die im üblichen Turnus des Sektionsbetriebes geöffnet wurden. Der Durchschnittswert betrug bei diesen Lebern 2,09% je Feuchtgewicht (7,09% je Gesamtrockengewicht) gegenüber 0,602% (2,04%) bei Lebern erkrankter Menschen. Dabei sind unter der letzten Gruppe nur die mit einem positiven färberisch nachweisbaren Glykogengehalt berücksichtigt. Wenn man für die Berechnung des Durchschnittswertes die andere negative Hälfte der Fälle miteinbezieht, würde sich der Wert sehr zu seinen Ungunsten verändern und etwa 0,3% je Feuchtgewicht betragen, während bei den normalen Lebern nur ein färberisch negativer Fall den Durchschnittswert wenig herunterschrauben würde. MACINTYRE, PEDERSEN und MADDOCK bestimmten in Normalfällen aus operativ excidierten Leberstückchen das Glykogen und fanden Werte von 1,10—6,31% je Feuchtgewicht, im Durchschnitt 2,80%, also Werte, die mit unseren bei Berücksichtigung eines gewissen postmortalen Abbaues gut übereinstimmen. Wir glaubten daraus schließen zu können, daß der verminderte Glykogengehalt in der Leber der pathologischen Fälle nicht so sehr auf den postmortalen Abbau zurückzuführen ist. Vielmehr wird dabei der erhöhte Bedarf des erkrankten Organismus an Brennmaterial eine Rolle spielen, so daß es zu einer nennenswerten Speicherung in der Leber erst gar nicht kommen kann, zum anderen aber auf die Unfähigkeit des Lebergewebes zum ausreichenden Glykogenaufbau infolge Schädigung des Parenchyms durch Einwirkung der bestehenden Erkrankung.

Wenn man die Einzelwerte¹ nach Grundleiden, Todesursache, Alter usw. durchsieht, läßt sich auch beim Vergleich mit den färberisch nega-

¹ Sie können aus Raummangel nicht im einzelnen gebracht werden und stimmen mit den von POPPER und WOZASEK gefundenen im großen und ganzen überein.

tiven Fällen kein einheitlicher Gesichtspunkt herausarbeiten. Erst unter den ansteigenden Werten ist eine zunehmende Häufigkeit von plötzlichen Todesfällen, Hypertonien, Hirnblutungen und Lungenembolien festzustellen. Dazwischen liegt aber immer noch eine mindestens ebenso große Zahl von Fällen ohne einheitlichen Gesichtspunkt. Nun wurde dieses Material weiter nach der Form der Ablagerung im histologischen Bild geordnet. Es zeigte sich daraufhin überraschend eine ganz klare Scheidung. In die Gruppe mit zentraler Ablagerung im Leberläppchen kamen fast alle Fälle mit plötzlichem Tod, z. B. durch Lungenembolie, Hirnblutungen, Hirnembolien, Hirntumoren, Hirnödem und alle Hypertonien des gesamten Materials. Nur 1 Fall von Hirnblutung bei gleichzeitigem Stauungskterus, 2 Fälle von Hirntumoren und 1 Fall mit Lungenembolie machten eine Ausnahme durch periphere Ablagerung des Glykogens. Wenn man die Fälle mit peripherer oder unbestimmter Ablagerung betrachtet, so treten hier die verschiedensten Erkrankungen und Todesursachen auf. Der einheitliche Nenner läßt sich dadurch finden, daß es sich um langsam zum Tode führende kachektisierende und toxisch wirkende Leiden handelt, die zu einer Schädigung des gesamten Organismus und wohl auch der Leber führen, während bei Hirnblutungen, Hypertonien, Hirntumoren usw. solche Schädigungen ohne weiteres nicht zu erwarten sind.

Bei Vergleich mit den sog. Normalfällen zeigt sich hier außer einer Leber mit peripherer Ablagerung und einer solchen mit negativen färberischen Befund eine zentrale oder diffuse Speicherung. (Der eine Fall mit peripherer Ablagerung hatte eine akute Kohlenoxydvergiftung als Todesursache und darf vielleicht nicht unter die Normalfälle gerechnet werden.)

Wenn man beide Ergebnisse zusammennimmt, wird man in Übereinstimmung mit ARNDT, KLESTADT, MOMOEDA u. a. die zentrale Glykogenablagerung als die normale, die periphere und fleckförmige als die pathologische (ROSENBERG) bezeichnen müssen. (Andere Untersucher, die die periphere Ablagerung mit einem mäßigen Glykogengehalt in Beziehung setzen (v. GIERKE, MIYAUCHI), stützen ihre Ansicht auf eine quantitative histologische Abschätzung. Was davon zu halten ist, lehren die obigen Ergebnisse.) Wir möchten aber meinen, daß diese Formulierung den Verhältnissen nicht gerecht wird und insofern vielleicht falsche Vorstellungen erweckt, als man dann Rückschlüsse auf die Todesart, Todesursache und Erkrankung ziehen könnte und wollte, wie es früher von MEIXNER getan wurde. Daß eine solche Ableitung zu Fehlschlüssen führt, ist in ausgedehnter Erörterung von früheren Untersuchern (ARNDT, HANSER u. a.) diskutiert worden. Darüber noch weitere ablehnende Worte zu verlieren, erübrigts sich. Wir möchten zunächst einmal in der Glykogenablagerung der Leber einen morphologisch und chemisch faßbaren Ausdruck eines Funktionszustandes sehen, der uns

etwas über geregelte oder gestörte Tätigkeit des Organs aussagt. Dabei ist zu beachten, daß, wie schon oben ausgeführt wurde, der postmortale Abbau die Bewertung beeinträchtigen und verhindern kann. Es muß fernerhin ein erhöhter Bedarf an Brennmaterial intra vitam mit in Betracht gezogen werden, der eine nennenswerte Glykogenablagerung in der Leber überhaupt nicht zuläßt, ohne daß dabei eine Schädigung des Organs vorgelegen hätte.

Die zentrale Ablagerung besagt uns aber bei ihrem Vorhandensein, daß wir eine gesunde oder nur wenig geschädigte Leber vor uns haben. Wenn also bei einem Carcinom ein plötzlicher Tod durch Lungenembolie eintritt und dabei eine zentrale Glykogenablagerung zu finden ist, werden wir folgern können, daß die Schädigung durch das Carcinom noch nicht so fortgeschritten war, um sich auf die Leber auszuwirken. Die funktionelle Beeinträchtigung des Organs zeigt sich dann in der Verlagerung des Glykogenauf- und -abbaues in die Peripherie des Läppchens und darüber hinaus nur in einzelne fleckförmige Bezirke. Der Angriff der Schädigung liegt danach anscheinend zuerst im Läppchenzentrum. Als feinsten Indicator dieser Störung können wir den außerordentlich labilen Glykogenauf- und -abbau betrachten. Der Peripherie kommt danach eine *Ausweich- und Ersatzfunktion* zu, die unter gewöhnlichen Umständen dann in Tätigkeit tritt, wenn das Angebot an Zucker zu groß wird und das zentrale Gebiet zur Verarbeitung (Speicherung) nicht mehr ausreicht. Wir erhalten dann die diffuse Ablagerung. Die totale und die zentrale Ablagerung sind also nur dem Grade nach verschieden (ARNDT). Bei verstärkter Abgabe wird zuerst das periphere Reservoir die Kohlehydrate entleeren und nun wieder die zentrale Speicherung in Erscheinung treten. Unter pathologischen Bedingungen versagt zunächst das zentrale Gebiet und die Peripherie tritt vikariierend dafür ein. Wir erhalten die periphere Ablagerung.

Es liegt nahe, diesen Funktionsablauf mit den Kreislaufverhältnissen im Läppchen in Beziehung zu setzen und darin die Erklärung für das funktionelle Verhalten zu suchen. ARNDT meint, daß das Glykogen rein mechanisch durch den Blutstrom von der Peripherie abgeführt und ins Zentrum geschwemmt würde. Nach KLESTADT käme die zentrale Ablagerung in der Regel deswegen zustande, weil das Bildungsmaterial dort am schnellsten und am ehesten polymerisiert würde, wo die Zellen am längsten mit der Ernährungsflüssigkeit in Kontakt blieb. Das wäre das staubekkenartige Zentralgebiet. Ob diese Vorstellung des zentralen Staubeckens für normale Kreislaufverhältnisse zutrifft, möchten wir dahingestellt sein lassen.

Der Leber kommt bei dieser Tätigkeit des Glykogenauf- und -abbaues im übertragenen Sinne eine Windkesselfunktion zu, wie wir sie von der Aorta kennen. Sie hat leicht brennbares Material für den sofortigen Bedarf bereitzustellen und stärkeren oder geringeren Bedarf auszugleichen, so daß ein ziemlich konstanter Kohlehydratstrom im Blut erhalten bleibt. Die Speicherungsstätten der überschüssigen Kohlehydrate, die für eine Vorratswirtschaft auf längere Zeit in schwerer brennbares Fett umgewandelt werden, müssen wir in die Peripherie,

in die Fettpolster, legen, die in hohem Maße Glykogen (Zucker) in Fett umwandeln (**FELIX** und **EGER**), den umgekehrten Weg aber dann auch beschreiten können.

Danach möchten wir in der Menge des abgelagerten Glykogens vorwiegend den Ausdruck des Bedarfes und des Angebotes an Zucker, in der Form der Ablagerung vorwiegend den Ausdruck einer normalen oder gestörten Funktion sehen; aus beiden dürfen wir keineswegs Schlüsse auf die Erkrankung oder Todesursache ziehen. *Wir müssen dann im Läppchen ein zentrales und peripheres Funktionsfeld unterscheiden*, das zentrale Funktionsfeld für die laufende Arbeit des Läppchens, das periphere als Ersatz und Ausweichstelle. Auf die Weise wird uns vielleicht auch die zentrale Ablagerung des braunen Pigmentes verständlich. Als Ausdruck einer Stoffwechselschlacke gewertet wird es am ehesten dort auftreten, wo die ständige funktionelle Beanspruchung vorhanden ist, nämlich im Zentrum. Erst unter besonderen Umständen wird es sich nach der Peripherie ausdehnen. Es soll die Aufgabe einer weiteren Untersuchung sein, das Problem der Leberverfettung unter diesem Gesichtswinkel zu beleuchten.

Die vorliegende Untersuchung gab uns Veranlassung, erneut zur Frage des Kernglykogens Stellung zu nehmen, zumal eine weitere Beobachtung uns eine solche Stellungnahme erlaubte. Uns interessierte dabei im wesentlichen die Frage, wie weit der Kern an der Glykogenbildung beteiligt ist. **RÖSSELE** nimmt nach den Angaben **KARAMITSAS'** eine Glykogenbildung im Kern selbst unter pathologischen Bedingungen an. Auch **KLESTADT** sieht in ihr eine echte Betätigung des Kernes.

Wir gingen in Anlehnung an die angeführten Vorstellungen davon aus, den Bildungsort des Glykogens überhaupt (auch unter physiologischen Bedingungen) in den Zellkern zu verlegen. Abgesehen von dem Glykogenbefund im Kern unter pathologischen Bedingungen haben uns folgende Ergebnisse zu dieser Meinung geführt. In denselben Lebern des vorliegenden Materials bestimmte **MÜLLER** den Harnsäure- und Indicangehalt (darüber wird später berichtet). Es war zunächst auffallend, daß bei den normalen Lebern sich erheblich höhere Harnsäurewerte als bei den Lebern kranker Menschen fanden. (Erwachsene normal 232,4 mg-% je Eiweißtrockengewicht gegen 143,7 mg-%; Kinder normal 238,7 mg-% gegen 120,1 mg-%.) Dieser Befund, in seiner Deutung zunächst unverständlich, klärte sich, als wir die Harnsäurewerte der Kinder- und Erwachsenenlebern des Sektionsmaterials, das nachweisbares Glykogen enthielt, mit Harnsäurewerten der Lebern ohne Glykogen verglichen. Es zeigten sich im ersten Falle höhere Harnsäurewerte als bei Lebern, die praktisch glykogenfrei waren. Die Werte betrugen beim Kind 134,6 mg-% gegen 101,8 mg-%, beim Erwachsenen 165,5 mg-% gegen 121,9 mg-% im Durchschnitt. Es bestand danach für uns kein Zweifel, daß die Harnsäure mit dem Glykogengehalt in irgendeiner Beziehung steht. Nun ist Harnsäure ein Produkt des Kernstoffwechsels.

Bei hohem Glykogenbefund muß man eine besonders starke Beanspruchung des Kernes und funktionelle Umsetzung seiner Substanz annehmen, danach eine hohe Harnsäurebildung erwarten. Wie diese Zusammenhänge im einzelnen sind, wird sich zunächst schwer sagen lassen. Die Kerneiweißsubstanzen haben als prosthetische Gruppen Nucleinsäuren, die wiederum Nucleoside mit Pentosen und Hexosen enthalten. Vielleicht kann man hierin den Schlüssel für die Umsetzung des Glykogens sehen. Einen ähnlichen Gedanken äußerte früher KARAMITSAS.

Für die sog. normale Funktion des Kernes wird man also annehmen müssen, daß dort das Glykogen auf- und abgebaut wird. Der Kern gibt es dann anscheinend sofort an den Protoplasmaleib ab, dem dann lediglich eine Speicherungstätigkeit zukommt. Geringe Spuren von Glykogen lassen sich histologisch nicht nachweisen, wie die früheren und jetzigen Untersuchungen ergaben. Man wird also das unter normalen Umständen im Kern entstehende und sofort abwandernde Glykogen färberisch nicht erfassen können. Unter pathologischen Verhältnissen scheint nun im wesentlichen eine Hemmung der Abgabe des Stoffes an den Kernleib einzutreten. Das Glykogen erreicht eine Menge, in der es mit der histologischen Technik nachweisbar wird und füllt schließlich den ganzen Kern aus. Da kein Glykogen in den Leib gelangt, wird es verständlich, daß in solchen Zellen fast nie Glykogen im Protoplasmaleib zu finden ist. Bei weiterer Glykogenbildung kommt es zur Dehnung der Kernmembran und schließlich zu ihrer Sprengung. Diese Vorstellung macht es erklärlich, warum unter pathologischen Verhältnissen Kernglykogen auftritt. Es erscheint dann auch nicht verwunderlich, daß gelegentlich unter normalen Bedingungen eine Leberzelle ihre Funktion nicht regelrecht ausübt und ihr Glykogen nicht an den Zelleib abgibt. Das besonders gehäufte Auftreten beim Diabetes läßt daran denken, daß sich bei der Glykogenbildung im Kern das Insulin zwischenschaltet und auch die weitere Abgabe an den Zelleib, die Durchlässigkeit der Kernmembran, beeinflußt und regelt. Vielleicht spricht dafür auch der Versuch von FRANCK, der Lebern mit Dextrose durchspülte und dann histologisch reichlich Kernglykogen sah. Der Durchspülungsflüssigkeit war sicherlich kein Insulin beigegeben — es ist in den Angaben nichts vermerkt — so daß das vermehrte Kernglykogen in diesem Zusammenhang auf das Fehlen des Insulins zurückgeführt werden könnte.

Zusammenfassung.

1. Der Vergleich der mengenmäßigen Abschätzung des Leberglykogens aus dem histologischen Schnitt mit den chemisch gefundenen Werten ergibt derartige Fehler für die geschätzten Mengen, daß der histologische Nachweis auch für grobe mengenmäßige Glykogenbestimmungen völlig unzureichend ist. Damit wird an menschlichem Material bestätigt, was EGER früher an tierischem nachgewiesen hat.

2. Ein Antagonismus zwischen Fett- und Glykogengehalt in Lebern kranker Menschen ist nach den vorliegenden Untersuchungen sehr zweifelhaft. Er kann weitgehend durch die Art der Berechnung des Fett- und Glykogengehaltes vorgetäuscht werden. Diese Frage wird ausführlich erörtert und ein einheitlicher Berechnungsmodus vorgeschlagen.

3. Die zentrale Ablagerung des Glykogens ist als Ausdruck einer normalen, die periphere als Ausdruck einer gestörten Funktion des Leberläppchens aufzufassen. Das zentrale Läppchengebiet hat die gewöhnliche laufende Auf- und Abbauarbeit zu leisten, der periphere Teil tritt bei Überangebot oder Schädigung des zentralen Abschnitts als Ausweich- und Ersatzgebiet in Tätigkeit. Man hat danach im Läppchen ein *zentrales und peripheres Funktionsfeld* zu unterscheiden.

4. Kernglykogen tritt dann vermehrt auf, wenn man eine Schädigung des Lebergewebes annehmen kann. Kernglykogen ist Ausdruck einer gestörten Funktion der Leberzelle.

5. Das Glykogen wird im Kern der Leberzelle gebildet, im Zelleib gespeichert. Dafür spricht das Vorkommen von Glykogen im Kern unter pathologischen Bedingungen bei gleichzeitigem fast regelmäßigem Fehlen des Stoffes im Zelleib und eine Vermehrung des Harnsäuregehaltes der Leber bei hohen Glykogenwerten. Die Harnsäure als Produkt des Kernstoffwechsels wird dann mit ihrem Ansteigen einen erhöhten Stoffumsatz des Kernes beim Glykogenaufbau anzeigen. Vermehrtes Auftreten von Kernglykogen beim Diabetes spricht dafür, daß das Insulin die Glykogenbildung im Kern und die Durchlässigkeit der Kernmembran für das Glykogen beeinflußt.

Literatur.

- ARENDT, H. J.: Virchows Arch. **253**, 254 (1924). — BOBBIT, B. G. and H. J. DEUL: Amer. J. Physiol. **131**, 521 (1940). — BURGHARD u. PAFFRATH: Z. Kinderhk. **45**, 68, 79 (1928). — EGER, W.: Virchows Arch. **312**, 270 (1944). — FELIX, K. u. W. EGER: Dtsch. Arch. klin. Med. **184**, 446 (1939). — FRANCK: Zbl. Path. **36**, 215 (1925). — GIERKE, E. v.: Erg. Path. **11**, II, 871 (1907). — HANSER, R.: HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. V/1, S. 172. 1930. — HUEBSCHMANN, P.: Frankf. Z. Path. **3**, 413 (1909). — KARAMITSAS, J.: Virchows Arch. **194**, 439 (1908). — KLESTADT, W.: Erg. Path. **15**, II, 349 (1911). — MACINTYRE, D. S., S. PEDERSEN and W. G. MADDOCK: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **47**, 354 (1941). — MEIXNER, K.: Beitr. gerichtl. Med. **1**, 221 (1911). — MIYAUCHI: Frankf. Z. Path. **18**, 447 (1916). — MOMOEDA: Zit. nach PFUHL. — PFUHL, W.: v. MÖLLENDORFS Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. V/2, S. 291. 1932. — POPPER, H. u. O. WOZASEK: Virchows Arch. **279**, 817 (1931). — REISS, M. u. G. SCHWOCH: Z. exper. Med. **49**, 270 (1926). — ROSENBERG: Beitr. path. Anat. **49**, 284 (1910). — ROSENFELD: Erg. Physiol. **2**, 1. — RÖSSLE, R.: Zit. nach KARAMITSAS. — TERBRÜGGEN, A.: Verh. dtsch. path. Ges. Frankfurt **1937**, 171. — ZIEMKE, H.: Z. exper. Med. **106**, 704 (1939).