

PATHOLOGIE
DIAGNOSTIK UND THERAPIE
DER LEBERKRANKHEITEN

VIERTES FREIBURGER SYMPOSION

AN DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTS-KLINIK
VOM 29. JUNI BIS 1. JULI 1956

SCHRIFTLEITUNG
HANS ADOLF KÜHN

MIT 143 ABBILDUNGEN



· SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1957

PATHOLOGIE
DIAGNOSTIK UND THERAPIE
DER LEBERKRANKHEITEN

VIERTES FREIBURGER SYMPOSION

AN DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTS-KLINIK

VOM 29. JUNI BIS 1. JULI 1956

SCHRIFTLEITUNG
HANS ADOLF KÜHN

MIT 143 ABBILDUNGEN



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

1957

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten
Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es auch nicht gestattet, dieses
Buch oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie)
zu vervielfältigen

© by Springer-Verlag oHG, Berlin · Göttingen · Heidelberg 1957

Printed in Germany

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw.
in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der
Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-
Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt
werden dürfen

BRÜHLSCHES UNIVERSITÄTSDRUCKEREI GIESSEN

Vorwort

Dieses Symposium über Leberkrankheiten steht unter einem besonderen Stern. Es ist jetzt gerade 30 Jahre her, daß Professor HANS EPPINGER die Leitung dieser Klinik übernahm und vier Jahre in Freiburg gewirkt hat. Er hat die Pathophysiologie der Leberkrankheiten mit seiner ungeheuer weitschauenden und geistvollen Art durchleuchtet und ein Gebäude errichtet, auf dem wir heute weiterbauen. Sein Licht ist in den Sturmesnächten des Kriegsendes erloschen, von vielen unbemerkt, und es ist an der Zeit, daß wir seiner hier in unserem Arbeitskreis gedenken. Ich begrüße bei dieser Gelegenheit ganz besonders seine Tochter, Frau Professor RÜHL, sowie die Tochter von Frau RÜHL, die Enkelin EPPINGERS. Ich bin glücklich, daß sie uns die Freude gemacht haben, hier anwesend zu sein.

Herr Professor BEIGLBÖCK hat die Aufgabe übernommen, das Lebenswerk EPPINGERS zu würdigen. Ich darf ihm dafür ganz besonders danken.

Meine Damen und Herren! Ich darf Sie alle herzlich willkommen heißen und wünschen, daß Sie diese Tage mit Gewinn hier in Freiburg verleben, daß dabei nicht nur das Wissenschaftliche, sondern auch das Gesellige gedeihe, damit der Name „Symposion“, den diese Arbeitstagung trägt, auch zu Recht bestehe.

Freiburg im Breisgau, 29. 6. 1956

LUDWIG HEILMEYER

Inhaltsverzeichnis

W. Beiglböck: Hans Eppinger zum Gedächtnis	1
K. Felix: Die Biochemie der Leber als Grundlage ihrer Funktionsprüfung	9
Diskussion	19—24
Wallenfels — Felix — Eger — Obrecht — Benda — von Oldershausen — Staudinger — Beiglböck — Demling	
Sheila Sherlock: Assessment of Clinical Liver Function	25
Diskussion	33—40
Pavel (Le rôle de l'exploration de la sécrétion et de l'excrétion biliaire pour le diagnostic pathogénique du symptôme jaunisse, au cours de l'ictère épidémique) — Sherlock — With — Hoenig — Wollheim — Rissel — Heilmeyer — Mahnert — Benda — von Oldershausen — Weissbecker — Hörder	
J. Ströder: Einige Besonderheiten aus der Hepatologie des Kindes	41
Diskussion	48—49
With — Ströder	
K. Hinsberg: Über hydrolytische Serumfermente bei Lebererkrankungen	50
Diskussion	61
Eger — Hinsberg	
F. H. Bruns: Über glykolytische Enzyme und Transaminasen des Blutserums bei Erkrankungen der Leber	62
Diskussion	64—66
Hess — Hinsberg — Bruns — Schön — Eger	
L. Heilmeyer: Ferritin bei experimentellen Leberschäden und Lebererkrankungen	67
Diskussion	76
Martini — Heilmeyer — Hess — Demling	
R. Emmrich: Plasmaeiweißkörper und Serumlabilitäts-Reaktionen in der Leberdiagnostik	77
Diskussion	85
Hoenig	
G. Heuchel und D. Jorke: Über besondere Serumeiweißbefunde bei der ausheilenden Hepatitis epidemica	86
H. A. Kühn: Über die sekretorische und exkretorische Leberfunktion und ihre Prüfung	90
Diskussion	101
Hoenig	
H. P. Wolff, E. Buchborn und Kh. R. Koczorek: Aldosteron und Adiuretin bei Leberkranken	102
Diskussion	115
Benda — Wolff	
M. Boulangé: Les acides aminés au cours de la cirrhose éthylique	116
F. Büchner: Die posthepatischen Narbenprozesse	124
H. Kalk: Bioptische Diagnostik mit besonderer Berücksichtigung der Beziehung zwischen Struktur und Funktion	130
Diskussion	146—53
Benda — Stucke — Gros — von Oldershausen — Knedel — Thaler — Rissel — Staub — Heilmeyer	

W. Eger: Bemerkungen zur Entstehung der toxischen Lebernekrose und ihren Beziehungen zum Properdinsystem	154
Diskussion	161—162
Schön — Eger	
C. H. Schwietzer und G. Schaetz: Die Erzeugung experimenteller Lebercirrhose durch Thioacetamid	163
Diskussion	167—170
(Schlußwort) Büchner — Schaetz — Kalk	
R. Duesberg: Physiologie und Klinik des Urobilinstoffwechsels	171
Diskussion	179
Heilmeyer	
T. K. With: Über neuere Ergebnisse der Urobilinforschung	180
W. Stich: Die Urobilin- und Urobilinogen-Gruppe	184
C. J. Watson: Die Urobilin- und Urobilinogen-Gruppe	189
H. Gohr: Trennung, Nachweis und klinische Bedeutung der Abbauprodukte des Bilirubins, insbesondere von Urobilin(ogen) und Stercobilin(ogen)	195
W. Siedel: Über die Konstitution des D-Urobilins und des Stercobilins	209
Diskussion	211—214
Heilmeyer — Kühn — Duesberg (Schlußwort)	
T. K. With: Über Lippia-Ikterus und andere Formen von Ikterus infolge toxischer Lähmung der exkretorischen Leberfunktion	215
D. Jorke und G. Steiner: Untersuchungen über die Entstehung des hepatischen Ikterus	219
J. Fog: Über die Indicatoratur der Azoverbindungen des Bilirubins	224
I. Pavel: Les ictères par inhibition fonctionnelle de la sécrétion biliaire	227
H. Staub: Zur Therapie diffuser hepatocellulärer Erkrankungen (Hepatitis, Cirrhose usw.)	232
Diskussion	261—265
Wewalka — Mahnert — Knedel — Wildhirt — von Oldershausen — Heilmeyer — Schoen — Mölbert — Eger — Rissel — Staub (Schlußwort)	
W. Stich: Über hepatische Porphyrien und ihre Behandlung	266
Diskussion	275—277
With — Bermann — Stich (Schlußwort)	
W. Eger: Zur heutigen Lebertherapie an Hand experimenteller Untersuchungen . . .	278
C. H. Schwietzer: Versuche zur Therapie der Lebercirrhose mit Orotsäure und Purinen	283
Diskussion	287
Eger — Heilmeyer — Schwietzer	
W. Creutzfeldt und H. A. Kühn: Klinische und experimentelle Untersuchung zur Wirkung von Cortison auf Lebercirrhosen	288
Diskussion	298—302
Benda — Heilmeyer — Mahnert — Petzold (Die Wirkung von Cortison auf Gewebsenzyme der gesunden Tierleber) — Löhr — Prosiegel — Creutzfeldt (Schlußwort)	
L. Wannagat: Störungen des Pfortaderkreislaufes im Splenoportogramm	303
Diskussion	320
Demling	
G. A. Martini: Veränderungen der Haut bei Lebererkrankungen	321
Autorenverzeichnis	327

Hans Eppinger zum Gedächtnis



Herr Professor HEILMEYER hat dieses den Leberkrankheiten gewidmete Symposium verbunden mit einer Gedenkstunde für einen der größten Hepatologen der Welt. Dies werden ihm nicht nur die Schüler EPPINGERS danken, sondern die gesamte deutsche Medizin und darüber hinaus das deutsche Volk, wenn es sich seiner großen Söhne besinnt. Ich weiß, daß Professor HEILMEYER damit nicht so sehr eine Verpflichtung erfüllt, als es ihm eine Herzensangelegenheit ist; kenne ich doch seine Verehrung für EPPINGER — der ihn seinerseits so hoch geschätzt hat — und seine persönlichen Bindungen an ihn.

Daß diese Gedenkstunde in der Freiburger Klinik begangen wird, der EPPINGER in den Jahren 1926—1930 vorstand, ist besonders dankenswert, denn mit dieser Stadt verband ihn stets ein dankbares Erinnern. Hier erfüllte er zuerst seine Aufgabe als akademischer Lehrer, der er immer mit dem ganzen Herzen diente, hier erwachsen ihm aus der Zusammenarbeit mit ASCHOFF und REHN, stets freudig anerkannt, Anregung und Gewinn; hier verlebte er auch menschlich sehr glückliche Jahre: kein Wunder, daß ihm die Trennung von dieser Stadt schwerfiel. Des öfteren hat er erzählt, wie ihm die hiesige Studentenschaft zum Abschied einen Fackelzug darbrachte und er sie anschließend in sein Haus zu einer improvisierten Feier einlud. Dabei kam ihm, dem im Grunde immer so Bescheidenen, zum

Bewußtsein, in wie ehrlicher Begeisterung die Jugend ihm anhing. Das rührte ihn so, daß er noch am selben Abend in Berlin beim Unterrichtsministerium telegraphisch nachfragte, ob er seine Zusage für Köln rückgängig machen und in Freiburg bleiben könne. Der abschlägige Bescheid — denn sein Nachfolger THANNHAUSER war bereits ernannt — hat ihn damals schwer getroffen. Aus diesem Grunde glaube ich, würde es ihn, wenn er es noch gewahr werden könnte, besonders freuen, daß an dieser Stätte heute seiner gedacht wird.

Wenn ich der für mich so ehrenvollen Aufforderung, das Wirken meines toten Lehrers zu würdigen, nachkomme, so darf ich Herrn Professor HEILMEYER für die Einladung dazu meinen ganz besonderen Dank sagen. Ich spreche diese Worte des Gedenkens aus tiefstem Herzen, in unauslöschlicher Dankbarkeit und verehrungsvoller Liebe. Habe ich doch das Glück gehabt, zwölf Jahre lang EPPINGERS Schüler zu sein und in ihm nicht nur den überragenden Lehrer, sondern auch den großen Menschen und, ich darf sagen, auch den väterlichen Freund zu finden. Als EPPINGER am 26. September 1946 für immer von uns gegangen ist, hat eine wirre und aus allen Fugen geratene Zeit keine Möglichkeit gelassen, dem Schmerz und der Trauer um dieses Ereignis Ausdruck zu geben. Keine medizinische Zeitschrift hat ihm einen Nachruf gewidmet. Wenn wir uns heute dieser Pflicht der Dankbarkeit, fast zehn Jahre später, erinnern, so ist unsere Trauer nicht geringer, aber der zeitliche Abstand wird uns seine Größe nur noch klarer und ungetrübt erkennen lassen. Wir wollen nicht glauben, daß er vergessen ist und nicht das bittere Wort ORTEGA Y GASSETS uns zu eigen machen, der sagte: „Wir fühlen, wir Heutigen, auf einmal, daß wir allein auf der Welt sind, daß die Toten nicht im Scherz starben, sondern unwiderruflich, daß sie uns nicht mehr beistehen können. Der Geist der Tradition ist bis auf den letzten Rest entflohen.“ Wenn man auch bei Durchsicht unserer medizinischen Journale manchmal das Gefühl hat, als würde EPPINGERS Name zu selten genannt, — als wüßte man nicht mehr, wie viele Säulen, auf denen die heutige Medizin ruht, von ihm errichtet sind, — so wollen wir doch hoffen, ja, wir sind uns dessen gewiß, daß die Stunde kommt, wo man auch seines Wirkens sich häufiger erinnert und seine Krankheitslehre, die aus der Universalität eines großen Geistes geboren wurde, wieder einer sehr ernstesten Diskussion würdig befinden wird.

Von RESEWITZ wurde das Genie einmal definiert als „anschauende Erkenntnis“ und GOLDSCHMIT-JENTNER sagt: „Eine Fähigkeit scheint für jeden Genius unabdingbar notwendig: die Gabe, *hinter* das Wesen der Dinge zu schauen, wo die anderen Menschen nur die äußere Form oder den Vorgang wahrnehmen.“ Daher, so meint JACOB BURCKHARDT, „erscheinen ihm die Dinge einfach, wo sie uns höchst kompliziert erscheinen . . . , wo wir konfus werden, da wird er erst recht klar“. Daran muß ich immer denken, wenn ich mir EPPINGERS Arbeitsweise vergegenwärtige. Er war ein eminent visueller Typ. Mit GOETHE hätte er sagen können: „Das *Auge* vor allem anderen ist das Organ, mit dem ich die Welt erfaßte.“ Es war irgendein sichtbares *Symptom* am Krankenbett, das immer am Anfang seines Denkens, seines Forschens stand. Das war der Funke, der seine Intuition — denn er war ungeheuer und wesentlich *intuitiv* — entzündete. Auch der optische Eindruck am Krankenbett, verglichen mit dem diskrepierenden optischen Eindruck des anatomischen Befundes — beides wieder visuell — gibt ihm das Problem auf: so in der Frage, warum versagt das „Herz“, ohne daß es

der pathologische Anatom erklären kann, oder, warum ist der Herztod so ganz anders als der Kollapstod. Steht einmal eine solche Frage vor ihm, dann beginnt das Suchen nach der gestörten *Funktion*, die Frage, wie die Läsion der Funktion mit der Läsion der Struktur in Einklang zu bringen ist und wie sich das eine in dem anderen spiegelt, oder warum dies unserem Auge verborgen bleibt. Wenn ihn aber das Problem ergriffen hat, dann verfolgt er es mit verbissener Konsequenz und holt alles an Hilfsmitteln herbei, was ihm zur Lösung helfen kann: das Studium am Krankenbett, das Mikroskop, die chemische Untersuchung, das Tierexperiment und nicht zuletzt, als Ziel zugleich und als Beweis, die Wirksamkeit der als zweckmäßig erkannten (neuen) Therapie. Und gerade diese letztere beglückte ihn am meisten und befriedigte ihn erst, ihn, den der Unverstand einen „experimentellen Pathologen und keinen Kliniker“ gescholten hat. Er sagte mir einmal, als ich von CHVOSTEK zu ihm kam: „CHVOSTEK war der bessere Diagnostiker, aber wir sind, glaube ich, die besseren Therapeuten.“ Wieviel Bescheidenheit, aber auch wieviel heimlicher Stolz liegt in diesem kleinen Satz! *Der* verkennt EPPINGER von Grund auf, der übersieht, daß all sein oft umwegiges und mühsames Ringen nach Erkenntnis eine andere letzte Wurzel hatte als das Suchen nach einer wissenschaftlich fundierten und darum der richtigen *Therapie*. Es ist leicht, aus einem Lebenswerk von solchem Umfang einige Irrtümer herauszufinden und sich daran zu weiden. Nichts befriedigt bekanntlich Kleinere mehr als der Irrtum eines Größeren. Aber EPPINGER blieb immer, selbst noch im Irren, groß.

EPPINGER hat sich sein Leben und Forschen nicht leicht gemacht. Er hatte einen eisernen Fleiß. Aber es war wohl so, wie KLEIN sagte: „Das Talent *lernt* durch Fleiß, der Genius *entwickelt* sich durch Fleiß, aber er kann im Grunde nichts lernen, was nicht in ihm schlummert.“ So auch bei EPPINGER. Er war besessen von seiner Liebe zur Wissenschaft. Es konnte vorkommen, daß er, selbst wenn er Gäste hatte, plötzlich vom Tisch aufstand, ins Nebenzimmer lief, um sich eine Stunde an die Schreibmaschine zu setzen und an einem Buch weiterzuarbeiten. Er hätte Hunderte von Mitarbeitern beschäftigen können. Die Ideen strömten ihm nur so zu, strömten aus ihm heraus. Er war begeisternd und begeisterungsfähig in ungewöhnlichem Ausmaß und unermüdlich. Sein Leben war „gespanntes Leben, das immer in Bereitschaft ist, sich selbst zu übertreffen, fortschreitet zu dem, was es sich als Pflicht und Forderung vorgesetzt“, und das ist, sagt ORTEGA Y GASSET, „gleichbedeutend mit Adel.“ Seine große Liebe gehörte Zeit seines Lebens der Histologie. Jeden Tag nach der Visite ging er in das histologische Labor der Klinik und sah die vielen anfallenden Präparate durch, sowohl von verstorbenen Patienten wie die aus den Tierexperimenten. Und es gab kaum etwas Gewinnbringenderes als diese Stunden am Mikroskop, wo er erst ganz aus sich herausging, ganz Lehrer und Seher wurde. Und immer wieder, ich wiederhole es, kam aus dem, was er hier *sah*, und aus dem, was er noch hinter dem Gesehenen erschaute, die neue Anregung, eine neue Idee. So entstand z. B. aus der von ihm entwickelten Methode zur Färbung der Gallencapillaren allmählich ein völlig neues Bild der Leberkrankheiten. Von diesem *Gesehenen* her verfolgte er die klinische Symptomatologie und die Störung der Funktion mit alten und mit neuen selbstersonnenen Methoden, bis sich ihm eine einheitliche Erklärung entschleierte hatte.

Seine Arbeitsweise ist bedingt und wird verständlich durch den Weg seiner Ausbildung.

EPPINGER, am 5. 1. 1879 in Prag als Sohn eines bekannten pathologischen Anatomen geboren, erhielt von seinem Vater eine gründliche und festfundierte Ausbildung in der pathologischen Anatomie und Histologie. Die Begeisterung dafür ist ihm zeitlebens geblieben. Nach seiner Promotion 1903 wandte er sich sogleich der inneren Medizin zu und wurde Schüler des großen FRIEDRICH KRAUS in Graz, um, nach dessen Berufung an die Berliner Klinik, unter seinem Nachfolger LORENZ weiterzuarbeiten. 1905 ließ er sich zu KREHL und HOFMEISTER beurlauben, um bei letzterem seine bereits gut fundierten Kenntnisse in der physiologischen Chemie zu vervollkommen. Aus dieser Zeit stammen seine ersten pathologisch-anatomischen und klinisch-chemischen Arbeiten. 1904 beschrieb er die „Hernia diaphragmatica para-oesophagea“ klinisch (einschließlich der röntgenologischen Diagnostik) und pathologisch-anatomisch. Später erwuchsen daraus die monographischen Darstellungen über die Krankheiten des Zwerchfells (1910 und 1911). Im Jahre 1906 ging er nach Wien zu PALTAUF. PALTAUF war groß als Forscher, unvergessen als Begründer der experimentellen Pathologie, aber noch größer als Anreger und Lehrer. Was ihm die Wiener medizinische Schule verdankt, ist kaum zu überschätzen, wenn es vielleicht auch nicht genügend gewürdigt wird. Er hatte ein ungewöhnliches Talent, Schüler zu bilden und zu begeistern. Ich nenne von ihnen nur die Namen STERNBERG, PIRQUET, EPPINGER, PICK, ROTHBERGER, um das zu illustrieren. Ich glaube, daß EPPINGER PALTAUF sehr viel verdankte. 1908 wandte er sich, mit dieser ausgezeichneten Verbindung ausgerüstet, wieder der inneren Medizin zu und wurde Assistent bei VON NOORDEN, und, nach dessen Weggang von Wien, ab 1914 bei WENCKEBACH.

Nun beginnt seine fruchtbarste Zeit: Er beschäftigt sich mit der Endokrinologie, arbeitet über Basedow, Myxödem, über die Tetanie und deren Beziehungen zum Kalkstoffwechsel und schlägt bereits bei der Recklinghausenschen Erkrankung die Entfernung von Epithelkörperchen vor, was ihm die Chirurgen damals ablehnen. Gemeinsam mit FALTA erkannte er die Wechselbeziehung der Drüsen innerer Sekretion, befaßt sich mit deren Beziehungen zum vegetativen Nervensystem, schließlich mit diesem selbst und entwickelt aus seinen Studien die Monographie über die Vagotonie (zusammen mit HESS). Dann studiert er das Reizleitungssystem des Herzens mit den Arbeiten über die Pathologie des Aschoff-Tawaraschen Knotens und die experimentelle Erzeugung des Schenkelblocks, dessen EKG er mit ROTHBERGER zuerst gültig beschreibt. Er erkennt die Bedeutung des Zwerchfells als Hilfsmotor des Kreislaufs. In der Folgezeit beschäftigt er sich mit der Nierenpathologie, baut Funktionsproben (gemeinsam mit BARRENSCHEEN) aus, erkennt ganz klar die Bedeutung eines vorangegangenen Infekts für die akute Nephritis und läßt bereits konsequent tonsillektomieren, wo eine Angina vorausging. Aus diesen Studien erwächst die Monographie über die „Nephritis-Frage“. Seine Vorliebe gehört aber nunmehr den Leberkrankheiten. Mittels seiner Gallencapillardarstellung vermag er zwischen dem Verschlusßikterus, dem hämolytischen Ikterus und dem Ikterus durch Leberdestruktion streng zu unterscheiden und erfaßt damit als erster das Wesen des sog. Icterus catarrhalis als eines *Parenchym*schadens. Wiederschreitet er von der Pathologie zur Funktionsdiagnostik vor, erkennt die Bedeutung des Urobilinogen- und Eisenstoffwechsels für die Deutung der Leberkrankheiten, des hämolytischen Ikterus und der hämolytischen Anämien, findet die hämolytische Komponente bei der sog. hypertrophischen Cirrhose und

ihren Zusammenhang mit der akuten Hepatitis (was uns heute noch KALKS Arbeiten über den hämolytischen Ikterus nach Hepatitis wieder besonders beeindruckt), beschreibt das Krankheitsbild der splenomegalen Cirrhose und ihre Unterscheidung vom echten Morbus Banti, fördert die Kenntnisse der Milzvenenthrombose, studiert die Laennec'sche- und Bronce-Cirrhose und bringt neue Gesichtspunkte für deren Pathogenese vor. So kommt er von der Klinik her zur Erkenntnis von der Bedeutung des RES, das in seinem Standardwerk über die „hepatolienalen Erkrankungen“ seine große und in vieler Hinsicht endgültige Darstellung findet. Er fordert die Milzexstirpation bei allen hämolytischen Zuständen incl. der perniziösen Anämie und hat die erwarteten Erfolge. Dabei erkennt und betont er durchaus die Grenzen der Methode mit aller Deutlichkeit. Das ist das Große an ihm, daß ihn die Fülle der neuen Erkenntnisse nicht dazu verführt, über das Ziel hinauszuschießen und sich seinen klaren, kritischen Blick trüben zu lassen. Für die Polycythämie kann er keine Funktionsstörung der Milz finden und empfiehlt als Behandlung das (hämolytische) Phenylhydrazin, um gegen die *Überproduktion* anzugehen. Viele Einzelpublikationen gehen diesem Werk voraus und umgeben es. Nach seinem Abschluß wendet er sich nun der *Kreislaufpathologie* zu; durch Einführung moderner Methoden in die Klinik ist er imstande, wesentlich neue Erkenntnisse über die Pathogenese des Asthma cardiale als einer wesentlich von der Peripherie her bedingten Überbelastung des Herzens zu fördern, sowie den Stoffwechsel der dekompensierten Herzkranken zu studieren. Auch hier erkennt er, daß die Dekompensation im wesentlichen von der Peripherie durch das übermäßig hohe Sauerstoffdebt des Muskels, durch die Anhäufung von Milchsäure und durch die Acidose mitbedingt ist. „So kommen wir“, sagt er, „zur Vorstellung, daß der inkompensierte Herzkranke gewissermaßen ein Stoffwechselkranker ist“. So wurde EPPINGER durch alle diese Arbeiten der Mitbegründer dessen, was sein kongenialer Zeitgenosse VON BERGMANN, der diese Richtung vielleicht *bewußter* betont, die „funktionelle Pathologie“ nannte.

EPPINGER, der 1906 habilitiert, 1914 außerplanmäßiger und 1918 außerordentlicher Professor wurde, hatte sich mit diesen Werken einen großen Namen geschaffen. Dies fand bald seinen Ausdruck in verschiedenen Berufungen, so nach Straßburg, nach Halle, nach Rostock, später Königsberg, Leipzig, Prag, Graz, Frankfurt, Berlin. 1926 hatte er den Ruf der Freiburger Universität angenommen. 1930 wurde er von hier nach Köln gerufen. Um diese Zeit ging sein Interesse an den Kreislaufarbeiten weiter. Durch die Erkenntnis von der Bedeutung der zirkulierenden Blutmenge versteht er das Wesen des Kollapses als eine Verminderung derselben, ein Gebiet, das er mit seinen Mitarbeitern RÜHL, SCHÜRMEYER, HINSBERG, EWIG und LEUCHTENBERGER bearbeitet. Er erkennt so eine Reihe von Zuständen als pathogenetisch zusammengehörig, wie die Schädigungen durch Narkose, den postoperativen, den infektiösen, den Verbrennungs-Kollaps. Das experimentelle und klinische Studium führt ihn zur Unterscheidung des durch Störung der Gefäßinnervation bedingten „orthostatischen“ und des durch Stoffwechseleränderungen im Capillargebiet bedingten „protoplasmatischen Kollapses“, der der „Albuminurie ins Gewebe“ zugehört. Diese hatte ihn schon viele Jahre vorher beschäftigt: als er sich gelegentlich der von ihm entdeckten diuretischen Wirkung des Thyroxins mit der Pathogenese des Ödems befaßte und erkannte, daß nicht Herz oder Niere die primäre Ursache darstellen, sondern das Verhalten des subcutanen

Gewebes im Verein mit dem gestörten Salzstoffwechsel (dessen also, was VOLHARD später die „Vorniere“ genannt hat), und daß gerade die capilläre Eiweißdurchlässigkeit die Fixierung des Ödems wesentlich fördert. Von diesen Studien kam er nun zur Histamin- und Allylformiatvergiftung, in der er das Prototyp der sog. „serösen Entzündung“ erkannte. Diesen Namen übernahm er von RÖSSLE, obwohl er sich vollkommen bewußt war, daß es sich nicht um eine Entzündung im Sinne des pathologischen Anatomen handelt. Aus diesen Studien erwuchs nun seine „Permeabilitätspathologie.“ Diese Lehre läßt sich wie folgt zusammenfassen: bestimmte Noxen (infektiöser oder toxischer, auch endogen-toxischer Art) schädigen die Capillarwand. Diese, sonst für Eiweiß kaum durchgängig, wird dafür permeabel. Eiweiß, und zwar vorwiegend Albumin, tritt aus. Dadurch dickt sich das Blut ein und das Globulin nimmt relativ zu. Das Herz erhält zu wenig Blut, der Kreislauf befindet sich im Zustand des Kollapses. Durch die Läsion der Capillarwand wird aber auch das Gewebe geschädigt. Der Sauerstoffzutritt zu den Zellen wird ungenügend, Stoffwechselschlacken werden nicht mehr genügend herausbefördert. Der Bindegewebsraum, der normalerweise den Austausch zwischen Zelle und Capillare vermittelt, ist ebenfalls von Eiweiß angefüllt. Die elektrische Potentialdifferenz zwischen Capillare und Zelle verschwindet und damit auch das, was EPPINGER die „gerichtete Permeabilität“ nennt, d. h. der zweckmäßige Stoffwechseltransport, insbesondere auch der Elektrolyte, ist nicht mehr gewährleistet. Als Folge davon Eintritt von Natrium in die Zelle, Austritt von Kalium aus ihr heraus. Tiefgehende Mineralstoffwechselstörungen und Wasserretention folgen. Die Zelle bietet zunächst das Bild der trüben Schwellung, mit zunehmender Schwere der Störung erfolgt der Zelltod. EPPINGER meinte damals, daß er auch den catarrhalischen Ikterus, den er als durch Nahrungsmitteltoxine ausgelöst auffaßte, in diesem Sinne erklären könnte. Als Nebenbefund beschreibt er das durch Histamin beim Hund erzeugbare Magengeschwür.

Später bezieht er auch die Fragen der Zellpermeabilität in seine Lehre ein, für die er in seinem Werk „Die Permeabilitätspathologie“ eine Reihe bedeutsamer Beobachtungen und Studien gibt. Dieses Werk ist sein großes Vermächtnis an die Nachwelt. Die Fülle der dort vorgebrachten Gedanken und Erkenntnisse gestatten eine kurze Wiedergabe nicht. Ich wäre aber glücklich, wenn dieses Buch in Deutschland mehr gelesen würde. Ich freue mich, daß man sich in Amerika damit allmählich zu beschäftigen beginnt, besonders von pathologisch-anatomischer Seite her.

1937 hat EPPINGER seine großen Erfahrungen auf dem Gebiet der Leberpathologie in dem Standardwerk „Die Leberkrankheiten“ niedergelegt, das mehr als ein Jahrzehnt diesen Rang behauptet hat. Ich brauche gerade in diesem Kreise nichts über die Bedeutung dieses Buches zu sagen. Überblickt man diese Fülle der von EPPINGER zutage geförderten Erkenntnisse, so steht man voll Bewunderung vor so viel Forschergröße und Forscherglück. Wenn irgendwo das Wort Universalität nicht übertrieben ist, dann hier.

Es gibt nicht viele Namen, die in einer vollständigen Krankengeschichte nicht fehlen dürften. EPPINGERS Namen gehört nicht dazu, er hat keinen Reflex, keine Routinemethode beschrieben, die ihm dies sichern würde. Aber es ist ihm ein vielleicht noch Größeres widerfahren: alle seine grundsätzlichen Entdeckungen sind zur täglichen Selbstverständlichkeit geworden, so sehr, daß sich niemand mehr fragt, wem wir sie eigentlich verdanken. Er ging ein in die Reihe jener Großen,

von denen GOLDSCHMIT-JENTNER sagt: „Ihre Namen sind von denen, die vor diesen Taten der Forschung stehen und sie benützen, nicht genannt und nicht gekannt. Der große Forscher kommt auf die Nachwelt mit einer Tat oder einem Werk, ohne die der heutige Stand der Wissenschaft nie erreicht worden wäre. Auf seiner Leistung, mag sie auch korrigiert werden, baut sich der nächste Fortschritt auf. Aber alle diese Taten der Forscher sind eingegliedert in die große Kette fortlaufender, miteinander verknüpfter und voneinander abhängiger Entdeckungen und Erfindungen. Jeder dieser Forscher ist gleichsam zum ‚Anonymen Genius‘ geworden.“ Dies ändert jedoch nichts daran, daß er ein Genius *bleibt*.

Ich darf noch ein paar Worte zu seinem persönlichen Wesen sagen, wie es sich mir darstellt. Vielen, die EPPINGER nicht näher kannten, schien er immer so etwas wie unnahbar und ganz unpersönlich. Oft hatte man den Eindruck, als ob er eine große Distanz zu seinen Mitmenschen künstlich erhielt und sie zu lieben schien. Ich meine aber, man tut ihm da Unrecht. Auch eine manchmal sehr rauhe, mitunter sogar verletzend erscheinende Art wurde ihm von vielen nachgesagt und nachgetragen. In Wahrheit war er, der so erscheinen konnte, im Grunde ein sehr weicher, hilfreicher und herzlicher Mensch. Aber darüber hinaus wahrhaft bescheiden, abhold allen lauten Ehrungen und — so unwahrscheinlich das klingt — eigentlich schüchtern, oft bis zur Unbeholfenheit. Nur um dies zu verdecken, nahm er, glaube ich, die Maske der Rauheit vor. Wer aber das Glück hatte, ihm nahe-zukommen, der erfuhr, wie seine zurückgedrängte Herzlichkeit und menschliche Aufgeschlossenheit oft mit einer rührenden Unmittelbarkeit und Plötzlichkeit aus ihm hervorbrechen konnte. In solchen aufgeschlossenen Stunden hatte er Ohr und Interesse für die kleinen Sorgen der anderen. Wenn es am nächsten Tag schien als habe er es vergessen; er hatte auch hier ein sehr gutes Gedächtnis. Seine Menschenkenntnis war von frappierender Sicherheit. Je älter er wurde, desto herzlicher und gütiger wurde er. Ich selbst danke ihm ungeheuer viel, auch persönlich, ich habe von ihm nichts anderes als Förderung, Hilfsbereitschaft und Güte erfahren. Aber sein Leben war so sehr der Arbeit geweiht, daß alles andere zurücktrat. Die Stunden, in denen er sich wirklich entspannte, waren spärlich. Sie gehörten der Hingabe an seine Familie, der Freude an der Kunst, der Sammlung schöner Bilder und Altertümer, oder der Jagd und den kurzen Urlauben auf seinem Sommersitz in dem geliebten Krumpendorf am Wörthersee.

Es bleibt mir noch, den weiteren äußeren Lebensweg EPPINGERS zu schildern. 1933 beruft ihn die Wiener Universität und überträgt ihm damit die Leitung jener Klinik, aus der die großen epochemachenden Arbeiten seiner Jugend gekommen waren. Sein Ruf als Arzt und Wissenschaftler ist immer noch im Wachsen, als äußerer Ausdruck dafür u. a. seine umfangreiche Konsiliartätigkeit, die ihn auch zu Staatsoberhäuptern führt, so zur Königin von Rumänien, zum König von Bulgarien, zu Kemal Atatürk, zu Stalin, um nur einige zu nennen. Die Jahre 1935 bis 1941 sehen ihn auf dem Höhepunkt seines Lebens, seiner Schaffenskraft und seines Ruhmes. Er war glücklich in seiner Arbeit, die ihn ganz erfüllte, in seiner Forscher- und Lehrtätigkeit, in seinem schönen Familienleben.

Nun aber schlug das Schicksal zu. 1941 fiel sein einziger Sohn, sein über alles geliebter Lo, in Rußland. Daran ist er zerbrochen. Von da an schien es oft, als ob sein Innenleben erloschen wäre. Nur die Arbeit rettete ihm selbst, und zwar buchstäblich, das Leben. Damals schrieb er die Permeabilitätspathologie, die er dem

Andenken seines Sohnes widmete, ein Denkmal aere perennius. Es kamen schwere, ja trostlose Jahre. 1944 fiel sein Enkel, RÜHLs Sohn, der ihm nun auch den Sohn ersetzt und auf den er alle seine zärtliche Liebe konzentriert hatte, einem Bombenangriff in Prag zum Opfer. 1945 kam RÜHL in russische Gefangenschaft und auch sein zweiter Schwiegersohn wird gefangengesetzt. Von seinen Mitarbeitern blieben ihm einige wenige freiwillig fern, viele mußten es sehr unfreiwillig tun. Nun ging man auch gegen ihn selbst vor. Es war ein schon gebrochener Mann, dem man noch das Letzte antat. Es folgten endlose Verhöre, kleinliche Quälereien, Diffamierung, Verjagung von der Klinik, die sein letzter Trost und Halt gewesen war, und schließlich die Absicht, ihn vor ein Gericht zu stellen. Das war zu viel. Wie sagt Hamlet?

„Denn wer ertrüg der Zeiten Spott und Geißel,
des Mächt'gen Druck, des Rechtes Aufschub,
den Übermut der Ämter und die Schmach,
die Unwert schweigendem Verdienst erweist?“

Er ertrug sie *nicht*, er wählte den Weg „ins unentdeckte Land, von deß Bezirk kein Wanderer wiederkehrt“. So senkte sich der dunkle Vorhang über ein Leben voll unbegreiflicher Größe und unbegreiflicher Tragik, aber auch über die Schande einer Zeit. Ein Wort seines großen Landsmannes WEINHEBER, dem ein ähnliches Los beschieden war, aber lautet:

„Schicksal schändet nicht —
Groß ist der Tod.“

Wieder fällt mir ORTEGA Y GASSET ein: „Für mich ist das Unverhältnis zwischen dem Vorteil, den der Durchschnittsmensch aus der Wissenschaft zieht, und der Erkenntlichkeit, die er ihr entgegenbringt, ihr vielmehr *nicht* entgegenbringt, das Besorgniserregendste“, und „Hat man an alles gedacht, was in den Seelen lebendig bleiben muß, damit es weiter Männer der Wissenschaft geben kann?“ Als LAVOISIER 1793 von einem Revolutionstribunal zum Tode verurteilt wurde und eine Begnadigung bekanntlich mit den Worten abgelehnt wurde: „Wir brauchen keine Gelehrten mehr“, hatten sich französische Wissenschaftler um diese Begnadigung ihres großen Kollegen bemüht. EPPINGER aber stand hilflos da und verlassen, ganz allein. Der Name LAVOISIERS ist unsterblich geblieben, *nicht* der seiner Richter.

EPPINGER sagte zuletzt: „Ich bin Arzt und Ärzte werden einst über mich richten.“ Es ist die Pflicht der Nachwelt, zu wägen und zu urteilen. Unsere Pflicht ist es, EPPINGERS Namen unvergessen zu erhalten als den eines der ganz großen Pioniere der modernen Medizin und ihm für das zu danken, womit sein schöpferischer Geist sie bereichert hat — für alle Zeiten.

W. BEIGLBÖCK (Buxtehude)

Die Biochemie der Leber als Grundlage ihrer Funktionsprüfung

Von

K. FELIX (Frankfurt am Main)

Mit 1 Abbildung

Die Leber ist das bevorzugte Organ des physiologischen Chemikers. Wenn er wissen will, was mit einer Substanz im intermediären Stoffwechsel geschieht, dann bietet er sie zuerst der Leber an und nur, wenn diese mit ihr nichts anzufangen weiß, wendet er sich an andere Organe. Durch solche Versuche haben wir erfahren, daß die Leber sehr viele und mannigfaltige chemische Reaktionen ausführt, und es erscheint fast unmöglich, sie unter einem einheitlichen Gesichtspunkt zu ordnen. Sie ist reich an Fermenten und eine ähnliche Fundgrube für Vitamine wie die Hefe.

Die Leber als Umschlagplatz im Stoffverkehr

Eine ihrer Hauptfunktionen ist die Sekretion der Galle, mit der sie sich an der Verdauung und Resorption der Fette beteiligt. Da hierfür ein eigenes Referat vorgesehen ist, kann ich mich auf die Funktionen beschränken, die ihr aus ihrer Stellung im Kreislauf erwachsen sind. Durch diese Stellung ist sie zum großen Umschlagplatz im Stoffverkehr und zur Verwalterin der Bau- und Brennstoffe für den ganzen Organismus geworden.

Die Pfortader bringt ihr einfache Zucker und Aminosäuren, vielleicht auch einige niedrige Saccharide und Peptide, die bei der Verdauung der Kohlenhydrate und der Eiweißkörper frei geworden sind, sowie die Produkte der Darmfäulnis. Sehr wahrscheinlich sind im Pfortaderblut auch einige resorbierte Fette enthalten. Daneben dürften noch Produkte des Stoffwechsels der Darmwand dabei sein, vor allem aber die Produkte des Milzstoffwechsels. Unter den letzteren sind einige für die Leber wichtig. Ihre Bedeutung tritt aber erst dann zu Tage, wenn die Leber nicht mehr voll leistungsfähig ist (14, 32).

Über die Arterie erreichen sie Sauerstoff, End- und Zwischenprodukte des Stoffwechsels der peripheren Organe, ferner noch die Hormone.

Dieses gesamte Material sichtet sie in brauchbares und unbrauchbares. Unbrauchbar sind die Fäulnis- und die verschiedenen Stoffwechselprodukte sowie die meisten Hormone. Sie werden inaktiviert und für die Ausscheidung durch die Nieren vorbereitet. Ein und dieselbe Substanz kann jedoch einmal nutzlos sein, ein anderes Mal noch verwendet werden, je nach der Lage des Stoffwechsels. Das gilt z. B. für die Kohlensäure, die zwar ein typisches Endprodukt des Stoffwechsels ist, aber auch zu Synthesen verwendet wird.

Speicherung der Stoffe

Von dem brauchbaren Material verwendet sie einen Teil für ihren eigenen Bedarf, doch wissen wir nicht, wieviel das ist. Einen anderen, wahrscheinlich kleineren Teil, läßt sie gleich in die Peripherie weiterfließen.

Den größten Teil verwaltet sie im Dienst des gesamten Organismus und wacht darüber, daß die peripheren Organe die Stoffe erhalten, die sie brauchen und auch zur rechten Zeit erhalten. Denn selten werden die Stoffe gerade zu der Zeit und in der Menge zugeführt, wie sie benötigt werden. Sie sorgt dafür, daß sie nicht zu früh und nicht zu zahlreich in den peripheren Kreislauf gelangen, dort vergeudet oder gar ausgeschieden werden.

Das geschieht dadurch, daß sie sie in leicht verfügbarer Form speichert. Sie kann alles speichern, was in große Moleküle umgewandelt werden kann, entweder direkt wie Glucose und Aminosäuren oder indirekt wie Milchsäure und α -Ketosäuren. Daneben kann sie alle jene Substanzen speichern, die an große Moleküle adsorbiert werden können, wie Metalle, Vitamine und noch viele andere niedermolekulare Substanzen. Fett enthält die Säuger- und Menschenleber normalerweise wenig, nur etwa 5%. Die eigentlichen Fettspeicher liegen im Unterhautzellgewebe, im retroperitonealen Gewebe, zwischen den Muskeln und in den Anhängen des Netzes.

Glykogen wird in groben Schollen und kleinen Körnchen gespeichert, Eiweiß zum Teil einfach dadurch, daß das eigentliche Lebereiweiß vermehrt wird, wobei das Volumen der Zellen und damit des ganzen Organs zunimmt. Der prozentuale Gehalt an Stickstoff und Aminosäuren ändert sich nicht wesentlich. Außerdem kann es noch in Form kleiner mit Pyronin färbbarer Körnchen von Nucleoproteiden gespeichert werden, die regelmäßig auftreten, wenn die Tiere reichlich mit Eiweiß gefüttert werden, und wieder verschwinden, wenn sie hungern oder das Eiweiß in der Nahrung weggelassen wird (8).

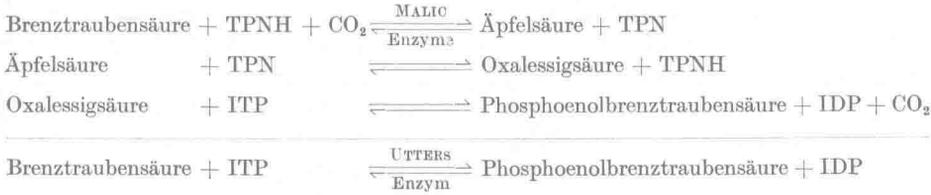
Verwaltung der Kohlenhydrate

Hinsichtlich der Synthese des Glykogens ist kaum etwas Neues zu berichten. Sie geht von den resorbierten einfachen Zuckern, also hauptsächlich vom Traubenzucker aus. Fructose, Galaktose und Mannose werden erst in diesen umgewandelt. Daneben können auch die glucoplastischen Aminosäuren aus dem Darm und der Peripherie in Glykogen übergehen.

Ein reichlich zur Verfügung stehendes Material ist die Milchsäure aus der Peripherie. Sie wird durch eine spezifische Dehydrogenase zu Brenztraubensäure (BTS) oxydiert. Über BTS führt auch der Weg von einigen Aminosäuren zum Glykogen. Wir waren bis vor kurzem der Meinung, daß BTS direkt in Phosphoenolbrenztraubensäure übergehen könne und daß dann die gleichen phosphorylierten Zwischenstufen durchlaufen würden wie beim glykolytischen Abbau des Glykogens. Im zweiten Punkt ist man auch heute noch dieser Meinung, nimmt aber jetzt an, daß die BTS auf einem Umweg in die Phosphoenolbrenztraubensäure übergeführt wird.

Erst wird, wie OCHOA (30) gezeigt hat, die BTS in Äpfelsäure übergeführt, wobei Kohlendioxyd fixiert und Wasserstoff gebunden wird. Der Vorgang wird durch ein besonderes Ferment geleitet, das OCHOA "Malic Enzyme" nennt. In

einer zweiten Reaktion wird die Äpfelsäure zu Oxalessigsäure dehydriert. Diese wird dann drittens in Phosphoenolbrenztraubensäure übergeführt. An diesem letzten Vorgang wirken das Enzym von UTTER und Inosintri-phosphat (ITP) mit (35).



Um die BTS an den Startpunkt für die Glykogensynthese zu bringen, sind somit ITP, Kohlendioxyd und auch Wasserstoff notwendig, welch letzterer allerdings zurückgewonnen wird. Für die anderen phosphorylierten Zwischenstufen, die von der Phospho-BTS ab durchlaufen werden, wird das benötigte Phosphat von ATP geliefert. ITP entsteht ebenfalls aus ATP (3), so daß man zusammenfassend sagen kann: Für die Verwaltung der Kohlenhydrate ist ATP notwendig.

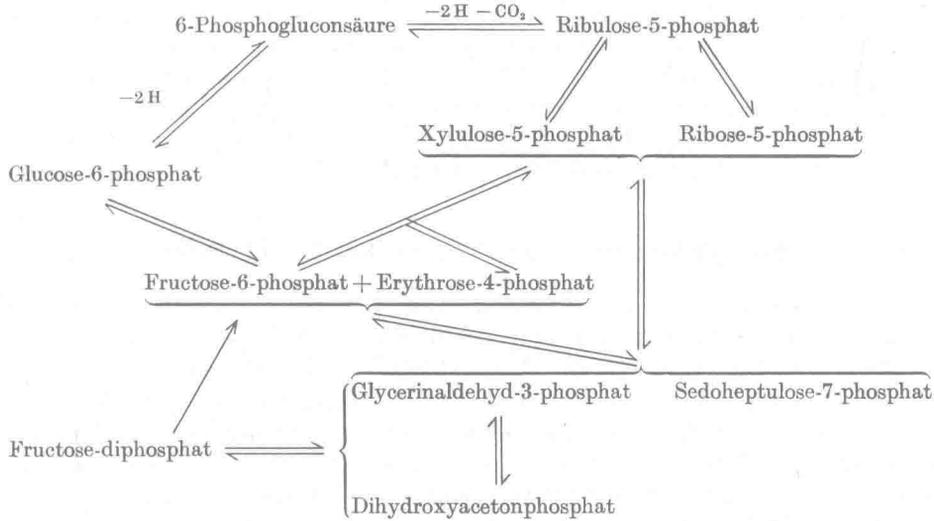


Abb. 1. Pentosephosphatzyklus nach HORECKER

Das gespeicherte Glykogen muß wieder mobilisiert werden, wenn die Peripherie Zucker bedarf. Das geschieht wie in den anderen Organen auch durch Phosphorolyse. Dabei entsteht Glucose-1-phosphat, das in Glucose-6-phosphat umgelagert wird. Von diesem führen zwei Wege weiter. Der Anteil, der für die Peripherie bestimmt ist, wird durch eine eigene Phosphatase in Phosphat und Glucose gespalten (34). Letztere tritt ins Blut über. Wieviel Glucose-6-phosphat die Leber selbst verbrauchen darf, wissen wir nicht. Es wird von der Aktivität jener Phosphatase abhängen. Diesem „Leberanteil“ stehen wieder zwei Wege offen. Er kann der normalen Glykolyse folgen oder oxydativ abgebaut werden, d. h. in den Pentosephosphatzyklus eintreten. BLOOM und STEFFEN (5) glauben,