

Aus der Königsberger Universitäts-Frauenklinik. — Director:
Geheimrath Winter.

Zur Klärung des Begriffs „Schwangerschaftsleber“.

Von

J. Hofbauer.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass eine gedeihliche Entwicklung unserer Anschauungen über Pathogenese krankhafter Störungen nur auf dem Boden klarer Vorstellungen über die normalen Vorgänge in den betreffenden Organen möglich ist. Damit erweist es sich als absolute Nothwendigkeit, dass wir über den Ablauf der Lebensvorgänge in den einzelnen Systemen während der Schwangerschaft nach Möglichkeit genau unterrichtet sein müssen, wenn wir Einblick in das Geschehen unter pathologischen Bedingungen im Verlauf der Gestationsperiode gewinnen wollen. Demgemäss hat sich denn auch in den letzten Jahren vielfach das Bestreben geltend gemacht, auf die physiologischen Grundlagen dieses grossen Gebietes zurückzugreifen und dieselben stets mehr auszubauen. Die zunehmende Kenntniss der anatomischen und functionellen Besonderheiten verschiedener Parenchyme unter dem Einflusse des graviden Zustandes hat unser Wissen in dieser Richtung ganz wesentlich vertieft und erweitert; eine Ueberfunction bestimmter Correlationssysteme („Drüsen mit innerer Secretion“) mit vermehrter Einfuhr concreter chemischer Substanzen, welche eine spezifische Beeinflussung der fernliegenden „Erfolgsorgane“ und Vegetationsvorgänge des Stoffwechsels bedingen, wurde festgestellt; in einzelnen lebenswichtigen Organen wurden degenerative Zellveränderungen gefunden. Aber all diese eigenthümlichen Veränderungen im schwangeren Organismus erscheinen, wie in zusammenfassender Uebersicht an anderer Stelle ausgeführt¹⁾, noch im Be-

1) Deutsche med. Wochenschr. 1910. No. 36.

reiche jener Amplitude, innerhalb deren von einer tiefergreifenden Störung des Gesamthaushaltes nicht gesprochen werden kann; charakteristisch für dieselben ist weiterhin, dass sie mit dem Ablaufe der Gravidität einer völligen Rückkehr zur Norm fähig sind.

Wenn hier die functionellen und histologischen Verschiedenheiten der Leber gegenüber dem Verhalten ausserhalb der Gestation im Zusammenhange besprochen werden sollen, so findet dies zuvörderst darin seine Begründung, dass die einschlägigen Mittheilungen von verschiedenen Autoren während der letzten Jahre in Zeitschriften erschienen, welche von Gynäkologen im Allgemeinen wenig oder gar nicht gelesen werden. Andererseits negirt eine kürzlich veröffentlichte Arbeit von Schickele¹⁾ diese Abweichungen vom normalen Verhalten; und der Autor erklärt es als „ein Bedürfniss von neueren biologischen Gesichtspunkten aus, an der Hand eines grossen Materials, die durch die Gravidität bedingten physiologischen Veränderungen neu zu bearbeiten — hier liegt eine Fülle von Fragen, deren Erforschung von grundlegender Bedeutung wäre“.

Vorausgeschickt muss werden, dass eine einwandfreie Klarstellung der vorliegenden Verhältnisse nur durch das Erbringen von neuen Thatsachenreihen möglich ist. Mit philosophischen oder teleologischen Speculationen kommen wir der Wahrheit nicht näher. Es nützt der Wissenschaft wenig, wenn behauptet wird, „wir müssen eine durch nichts gefährdete Function der Leber in dieser Zeit erwarten, besonders im Hinblick auf die Thatsache, dass die Schwangerschaft — von wenigen Ausnahmen abgesehen — nicht nur als der normalste Vorgang abläuft, sondern häufig mit einem Gewinn für den mütterlichen Organismus endet“ (Schickele); oder wenn P. Bar²⁾ erklärt: „Foetus sanus in matre sana, c'est la condition primordiale indispensable“.

Wie steht es zunächst mit der näheren histologischen Beschaffenheit der Leber während der Gravidität?

Als ich vor mehreren Jahren, angeregt durch klinische Beobachtungen, daran ging systematische Untersuchungen über die normale und pathologische Physiologie dieses Organes während der Gestation anzustellen, lautete die erste Frage: Schafft das Bestehen der Gravidität Aenderungen in der feineren Structur der Leberzelle und welcher Natur sind diese Differenzen gegenüber der Norm?

1) Dieses Archiv. Bd. 92. H. 2.

2) Leçons de pathologie obstétricale. 1907.

Die Durchsicht der Literatur zeigte alsbald, dass hier neue Forschungen mit modernen Untersuchungsmethoden und an kritisch ausgesuchtem Materiale einsetzen müssten; die bis dahin vorliegenden Angaben waren kaum oder nur mit grösster Vorsicht zu verwerthen. Das Ergebniss — gewonnen an vier einschlägigen Fällen — lautete dahin, dass das anatomische Bild folgende Eigenthümlichkeiten erkennen lasse: I. Fettinfiltration in den centralen Acinusabschnitten und Glykogenmangel daselbst; II. Gallenstauung mit consecutiver Pigmentablagerung in den inneren Läppchenbezirken und Erweiterung der Gallencapillaren; III. Ektasie der Centralvene und der zuführenden Capillaren. Seit jener Veröffentlichung¹⁾ kamen mehrere weitere Fälle zur Untersuchung, welche annähernd gleichlautende Befunde ergaben. Sie boten das anatomische Substrat für die mannigfachen Alterationen im Stoffwechselgetriebe des graviden Organismus, an deren Ergründung die Arbeiten auf physiologisch-chemischem Gebiete regen Antheil nahmen, und welche auf die veränderte Leberfunction in gleichem Sinne hinwiesen. Die Gesamtheit der histologischen und functionellen Abnormitäten wurde unter der Collectivbezeichnung „Schwangerschaftsleber“ zusammengefasst; an dem weiteren Ausbau einzelner unklarer Punkte wurde fortgearbeitet.

Nun erscheint die Mittheilung Schickele's, welche auf Grund zweier Beobachtungen die Erweiterung der Capillaren und die dadurch geschaffene Auseinanderdrängung der Leberzellenreihen anerkennt, dagegen die Gallenstauung und die Fettinfiltration in Abrede stellt. Auf die Angaben bei graviden Thieren gehe ich nicht ein; in Fragen der Placentarforschung und Graviditätsveränderungen der Organe halte ich, nach vielfältiger Erfahrung, eine Uebertragung der Befunde am Thier auf die menschliche Physiologie und Pathologie für gewagt, oft geradezu für bedenklich. Aus diesem Grunde will ich nur auf die von dem Autor an zwei Präparaten erbrachten Verhältnisse recurriren und hervorheben, dass sich die Differenz seiner Angaben gegenüber den meinigen wohl ungezwungen aus der Verschiedenheit der Methodik erklärt. Bei Nachprüfungen von Untersuchungsergebnissen sollte man sich doch immer zunächst an die daselbst angewandte Methode halten. Zum Fettnachweis verwende ich Bichromat-Osmium, wässere die Objecte entsprechend lange aus, und färbe die angefertigten Gefrierschnitte mit Sudan;

1) Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 61.

nur so bin ich sicher, dass alles Fett gefärbt wird und sich dem Nachweis nicht entzieht. Für die Gallenpigmentfärbung fand ich am meisten geeignet (l. c.) die Fixirung in Carnoy's Mischung, Paraffineinbettung, zarte Tinction mit Kernfarbstoffen. Ich habe die Ueberzeugung, dass Schickele die analogen Bilder erhalten wird, wie ich sie beschrieben und gezeichnet habe, wenn er sich bei seinen Untersuchungen in Zukunft dieser Färbetechnik bedient¹⁾.

Entschieden widersprechen muss ich aber Schickele in zwei Punkten: Erstens, wenn er behauptet, „es ist also nichts Besonderes, wenn in der Leber am Ende der Schwangerschaft eine Anhäufung von Fett gefunden wird,“ da häufig hier ein grösserer Fettansatz stattfände, oder da umgekehrt in den Organen magerer Mütter Veränderungen sich ausbilden könnten, ähnlich wie bei Unterernährung oder im Hungerzustand. Unsere Fälle gehören weder in die eine noch in die andere Kategorie. Die Fettinfiltration, localisirt vornehmlich in den inneren Acinusabschnitten und von hier nach der Peripherie abklingend, ist ausserdem etwas Besonderes; man sieht sie sonst bei Stauungen im Blutgefäss- und Gallengangsystem, und weiterhin bei Intoxicationen. — Zweitens, wenn Schickele es nicht anerkennt, dass daraus auf eine Schädigung der Leberzelle (eine Leberinsuffizienz) geschlossen werden darf; „bis jetzt sei nicht der geringste Beweis hierfür erbracht“. Lubarsch, der letzthin über die cellularkatabiotischen Prozesse referirte²⁾, erklärt die Fettinfiltration hervorgerufen durch allgemeine Stoffwechselstörungen oder als Ausdruck einer Stoffwechselschädigung der betreffenden Zelle selbst oder durch Fettwanderung. Und dafür, dass thatsächlich eine gewisse Leberinsuffizienz in der Schwangerschaft besteht, sprechen die sofort ausführlich wiederzugebenden Beobachtungen am intermediären Stoffwechsel wohl mit genügender Deutlichkeit.

Da die Leber nach unseren heutigen Anschauungen an zahlreichen Stoffwechselvorgängen theilhaftig ist, wird ein Spiegelbild ihrer Bedeutung im Haushalte des graviden Organismus nur ge-

1) Anmerkung bei der Correctur: Während der Drucklegung konnte ich die Leberpräparate eines frischen Falles von Uterusruptur untersuchen. Die an anderer Stelle (l. c.) gegebene Beschreibung müsste ich ad verbum wiederholen. Denn die hier erhaltenen Bilder sind wieder völlig identisch mit den seiner Zeit beschriebenen und von unserem academischen Maler gezeichneten.

2) Jahrescurse f. ärztl. Fortbildung. 1910. H. 1.

wonnen werden können durch Beleuchtung ihrer verschiedenen Partialfunctionen.

Dass Störungen im Kohlehydratstoffwechsel vorhanden sind, kann nach den Lävuloseversuchen kaum mehr bezweifelt werden. Einer älteren Angabe gemäss tritt die alimentäre Lävulosurie in etwa $\frac{1}{5}$ aller Fälle auf [Schröder¹⁾]; in neueren Untersuchungen fanden dieselbe Reichenstein²⁾ in 86 pCt., Falk und Hesky³⁾ gleichfalls bei mehr als 80 pCt. Wir wissen, dass die Leber den Zuckergehalt des Blutes bestimmt und ihn aus ihrem Glykogenvorrath bildet; durch Polymerisirung baut sie das Glykogen in ihren Zellreservoirs auf und ist bestrebt, nur soviel an das Blut und die Organe abzugeben, als unumgänglich nothwendig. Bei functioneller Schädigung des Organes leidet diese regulatorische Thätigkeit, und nach Verabreichung von 100 g Lävulose per os tritt Zucker dann in den Harn über. In diesem Zusammenhange erscheint es von Interesse, dass kürzlich ein Autor, Delle Chiaie⁴⁾, bei trächtigen Hündinnen mittels quantitativer Methoden (Pflüger) die Menge des in der Leber enthaltenen Reserveglykogens verringert fand; dies würde sich mit den vorhin citirten histologischen Befunden decken.

Umfangreiche Untersuchungen über den Eiweissumsatz in der Leber während der Schwangerschaft stammen aus den letzten Jahren. Wir bezeichnen als die wesentlichsten Leistungen der Leberzelle in dieser Richtung die eiweiss-synthetisirende sowie die harnstoffbildende Function. Als erster prüfte dieses Verhalten bei graviden Frauen E. C. van Leersum⁵⁾ ein Schüler M. Jaffe's. Der Autor verwendete bei seinen Experimenten die Methoden von Glaessner⁶⁾ und Friedmann⁷⁾. Dieselben hatten gezeigt, dass normale Personen dargereichte Aminosäuren (Alanin, Asparaginsäure, Glykocoll, Leucin) vollständig ausnützen, dass dagegen diese Stoffe, welche als Vorstufe des Harnstoffs zu betrachten sind, bei

1) Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1905.

2) Wiener klin. Wochenschr. 1909. No. 42.

3) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 71.

4) Arch. ital. di ginecol. Napoli. Anno XII. Ref. nach Frommel's Jahresber. Jahrg. 23.

5) Biochem. Zeitschr. Bd. 11.

6) Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. Bd. 4.

7) Hofmeister's Beitr. Bd. 11.

Patienten mit degenerativen Leberprocessen grösstentheils unverändert in den Harn übertreten. van Leersum fand nun bei seinen Versuchen in 40 pCt. der Fälle 2—3 mal so hohe Werthe von Aminosäuren im Harne Gravider als bei anderen weiblichen Personen, und die Toleranz gegen Zufuhr per os war bei ihnen mehrere Male wesentlich herabgesetzt. Rebaudi¹⁾ stellte bei gleicher Anordnung seiner Untersuchungen am Ende der Schwangerschaft fast beständig eine Zunahme in der Menge der Aminosäuren im Harne fest (cit. nach dem Referat in Frommel's Jahresbericht). Aus dem Laboratorium der von Noorden'schen Klinik veröffentlichten letzthin Falk und Hesky gleichgerichtete Versuche auf breiter Grundlage; sie fanden ebenfalls eine vermehrte Ausscheidung dieser Stickstofffraction während der Gravidität.

Bei gesunden Schwangeren stellten weiterhin H. Salomon und P. Saxl eine Vermehrung der Oxyproteinsäuren im Harn fest (Beiträge zur Carcinomforschung, 1910, Bd. 2). Diese Stoffe stellen den Polypeptiden ähnlich gebaute Körper dar [Abderhalden und Pregl²⁾] und beanspruchen deshalb an dieser Stelle die Betonung ihres vermehrten Auftretens während der Gravidität aus weiterhin darzulegenden Gründen.

Den umfangreichsten Bericht über Veränderungen in der Ausscheidung der normalen Stickstoff-Endproducte in qualitativer und quantitativer Richtung bei Schwangeren bringt die Arbeit von Fritz Falk und Oswald Hesky (l. c.). Die Autoren legten bei ihren Untersuchungen Werth auf solche stickstoffhaltige Substanzen, welche nach den gangbaren Anschauungen Beziehungen zur Leberfunction besitzen, vor Allem Aminosäuren und Polypeptide. Die letzteren, Verbindungen von zwei oder mehreren Aminosäuren in säureamidartiger Verkettung, treten normaler Weise nur in sehr geringer Menge auf. Der Polypeptidstickstoff beträgt nach Henriques³⁾ und Soerrensen⁴⁾ beim Menschen unter gemischter Kost 0,5 pCt. vom Gesamtstickstoff. Falk und Hesky fanden bei nicht graviden Frauen ca. $1\frac{1}{2}$ pCt. Peptidstickstoff als Durchschnittswerth, und während der Gravidität $3\frac{1}{2}$ —6,9 pCt.; die allmähliche Steigerung der Ausscheidungsgrösse dieser Stickstoffgruppe betrug im letzten Drittel der Schwangerschaft somit das 2—3fache der an-

1) Atti soc. ital. d'ostetr. e gin. Vol. 15.

2) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. 46.

3) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 60.

4) Ebendas. Bd. 63.

fänglichen Werthe. „Damit erscheint nachgewiesen, dass in etwa $\frac{3}{4}$ der Fälle Abänderungen im normalen Eiweissstoffwechsel vorhanden sind und zwar derart, dass der Organismus Peptidketten, die er anscheinend sonst in der Leber spaltet, unzersetzt ausscheidet; und dass er Aminosäuren, die er sonst wahrscheinlich im Darm und in der Leber desamidirt oder zur Eiweiss-synthese verwendet, in grösserem Maasse mit dem Harn ausschwemmt. Auch die Verhältnisszahlen des Ammoniakstickstoffs zum Gesamtstickstoff sind höher als die Zahlen, die man im Allgemeinen bei gemischter Kost als normale Verhältnisszahlen annimmt (3—5 pCt.). Der relativ vermehrte Ammoniakgehalt ist nicht secundär infolge abnormer Säurebildung zu erklären, sondern hat eine andere Ursache, nämlich die, dass die Functionstüchtigkeit der Leber auch nach der Richtung hin zum Theil gelitten hat, dass die Umprägung von Ammonsalzen zu Harnstoff in der Leber etwas mangelhaft ist.“ Die Gesetzmässigkeit im Verhalten dieser Eiweissstoffwechselproducte im Harn müsse damit auf die Schwangerschaftsleber zurückgeführt werden; die das Eiweissmolekül seinen Endproducten zuführenden Kräfte des Organismus erlahmen allmählich.

Endlich wäre hier der Befund von Glyoxylsäure im Harn Gravidar einzutragen¹⁾. Berücksichtigt man die dominirende Stellung der Leber für die Speicherung und Zerstörung dieser im Stoffwechsel entstehenden Säure und fernerhin ihre Rolle als Zwischenproduct des in der Leber stattfindenden Abbaues von Glykokoll, so wäre ein weiterer Hinweis auf die functionelle Minderwerthigkeit des Organes im Eiweissstoffwechsel gewonnen.

Experimentelle Erfahrungen aus der letzten Zeit lehrten, dass der Leber auch in Bezug auf den Fettumbau und die Fettresorption eine ausschlaggebende Bedeutung zukommt [Joannovic und Pick²⁾]. Einschlägige Untersuchungen für das in Rede stehende Thema liegen nur im Thierexperimente vor. Fossati wies ein Absinken des fettspaltenden Vermögens der Leber bei trächtigen Thieren nach³⁾.

Sollen wir zum Schluss uns nun die Frage vorlegen über das Zustandekommen dieser Zellalteration der Leber im graviden Zustand,

1) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. 52.

2) Wiener klin. Wochenschr. 1910. No. 16.

3) Verhandlungen des XI. Congresses des italien. Vereins f. Geburtshilfe. 1906.

so gelangen wir auf hypothetisches Gebiet. Was in dieser Richtung Berücksichtigung finden müsste, glaube ich in meiner ersten Publication (l. c.) aufgezählt zu haben.

Hervorgehoben muss aber auch an dieser Stelle werden, dass der Nachweis der herabgesetzten Leistungsfähigkeit des Organes mittels der verschiedenen Methoden der Functionsprüfung weit mehr Bedeutung für sich in Anspruch nehmen darf als der rein morphologische Befund, welcher ja schliesslich nur den sinnfälligen Ausdruck dieser Schädigung darstellt. „Die Störung der Function geht natürlich immer mit einer physikalischen, bezw. chemischen und morphologischen Veränderung der Zellstructur einher, ja ist durch diese bedingt. An dieser Thatsache wird dadurch nichts geändert, dass wir mit den gegenwärtig zur Verfügung stehenden Mitteln nicht entfernt in allen Fällen diese chemischen und morphologischen Veränderungen aufzufinden im Stande sind“ (Krehl).

Die Betonung der veränderten Arbeitsleistung der Leber während der Gravidität erscheint besonders deshalb von Wichtigkeit, weil wir damit dem rationellen Verständniss mannigfacher Erscheinungen, verursacht durch Hinzutreten von Complicationen, näher kommen. Bumm (Grundriss 1909) drückt diesen Gedanken mit Prägnanz folgendermaassen aus: „Wie nahe aber die Anforderungen der Schwangerschaft an die Grenze der Leistungsfähigkeit herangehen, das zeigt freilich auf der anderen Seite die Häufigkeit der Störungen, die im Gefolge der Gravidität auftreten und bei ungenügend entwickelten, schwächlichen oder kranken Frauen rasch einen bedenklichen Grad erreichen können.“

Die wesentliche Antheilnahme der pathologisch gestörten Leberfunction an dem Symptomenbilde der Eklampsie und des perniciösen Erbrechens ist in meiner Publication (l. c.) nach der histologischen und chemischen Seite hervorgehoben. Die Arbeit Schickele's bringt im Wesentlichen die Bestätigung dieser Befunde.