

Bei *pathologischem Meconium* bildet sich ebenfalls eine untere wäßrige Phase, dagegen ist praktisch die gesamte Äthermenge in der zu einem Pfropf verwandelten gallertigen Zwischenschicht emulgiert. Bei vorsichtigem Umdrehen des Zentrifugenglases haftet dieser Pfropf so sehr an der Glaswand, daß er die wäßrige Phase am

Ausfließen hindern kann: positiver Ausfall der Probe (s. Abb. 148 a—c).

Der Test erwies sich mir bisher in jedem Fall als verläßlich, GREEN berichtet auch über zweifelhaften Ausfall der Probe in Einzelfällen. Wahrscheinlich handelte es sich in diesen Fällen um ein nichtoptimales Wasser-Ätherverhältnis.

#### Literatur

BUCHANAN, D. J., and S. RAPOPORT: Chemical comparison of normal meconium and meconium from a patient with meconium ileus. *Pediatrics* **9**, 304 (1952).  
GLANZMANN, E., u. H. BERGER: Über Mekonium-ileus. *Ann. Paediat.* **175**, 33 (1950).

GREEN, M. N., J. T. CLARKE and H. SHWACHMAN: Studies in cystic fibrosis of the pancreas. Protein pattern in meconium ileus. *Pediatrics* **21**, 635 (1958).

## Leberdiagnostik

### Funktionsprüfungen der Leber

Von K.-D. BACHMANN, Köln

#### Vorbemerkungen

Die außerordentliche Bedeutung der Leber für den menschlichen Organismus kommt in ihrer ungewöhnlichen Größe zum Ausdruck. Sie ist sowohl beim erwachsenen „Standardmenschen“ (von 70 kg) mit etwa 1700 g (= 2,4% des Körpergewichtes) als auch beim Neugeborenen von 3,5 kg mit etwa 135 g (= 3,8% des Körpergewichtes) das absolut größte parenchymatöse Organ (SPECTOR). Histologisch setzt sie sich zu etwa 70% aus Parenchymzellen, zu 28% aus von Kupfferschen Sternzellen und zu etwa 2% aus Zellen der Gallenwege, Blutgefäße und des Binde- und Stützgewebes zusammen (DAOUST).

Die chemische Analyse der gesunden Leber hat folgende Relationen ergeben: 70% Wasser, 18—20% Eiweiß, 2% Neutralfette, 4% Phospholipide und wechselnde Mengen von Glykogen sowie kleine Mengen sonstiger biologisch notwendiger Substanzen: Elektrolyte, Spurenelemente, Nucleinsäuren (BEHNKE). Der besondere Reichtum an Mitochondrien (bis zu 2000 pro Leberzelle) befähigt die Leber zu jener Fülle von Stoffwechselfunktionen, die nachweislich oder vermutlich von ihr geleistet werden.

Während bisher unsere theoretischen und klinischen Bemühungen ausgehend von der soliden anatomischen Grundlage auf einen Brückenschlag zu den erarbeiteten biochemischen Tatsachen abzielten, scheinen sich in den letzten Jahren durch die Möglichkeit, mit Hilfe des Elektronenmikroskopes molekulare Struk-

turen innerhalb eines Zellverbandes zu erfassen, die Verhältnisse eher umzukehren: Die gedankliche Assoziation verläuft von der biochemischen Funktion zum morphologischen Substrat! Es ist zu erwarten, daß diese von PAULING inaugurierte Konzeption der Molekular-Pathologie in den kommenden Jahren mancherlei Tatbestände gerade auch in der Physiologie und Pathologie der Leber einer Klärung zuführen wird.

Diese soeben angedeutete Situation und die Tatsache, daß nur 15—20% des Parenchyms unversehrt zu sein brauchen, um eine klinisch noch normal erscheinende Leistungsfähigkeit der Leber aufrecht zu erhalten, läßt eine Auslese der Leberfunktionsproben in der Form geraten erscheinen, daß neben den modernen enzymatischen Testen von den „klassischen“ Untersuchungsmethoden nur die hinlänglich bewährten Verfahren besprochen werden.

Grundsätzlich sollte — zumindest gedanklich — bei den Leberfunktionsproben eine Trennung durchgeführt werden zwischen der kleineren Gruppe von leberspezifischen und der größeren Gruppe höchstens teilweise leberspezifischer Teste, deren Ausfall durch ein Zusammenwirken der Leber mit anderen Organen in nicht immer ganz durchsichtiger Weise zustandekommt. Im Sinne dieser Differenzierung gehören die Belastungs- und Toleranzprüfungen des Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsels zumeist in die letztgenannte Gruppe, während insbesondere die Enzym-

diagnostik oft den Anspruch auf Spezifität erfüllt.

Die Vielzahl der Leberfunktionen ist kaum vollständig zu übersehen (F. HARTMANN). In der

Regel wird nur ein mehr oder minder umfangreicher Anteil in klinisch faßbarer Weise defekt, so daß sich die gleichzeitige Anwendung mehrerer Teste, die verschiedenartige Partialfunktionen prüfen sollen, als Routinemethode bewährt hat.

## Leber und Kohlenhydrat-Stoffwechsel

Die Bedeutung der Leber für den Kohlenhydrat-Metabolismus und insbesondere für die Glykogenspeicherung wurde früh erkannt und daher gehören diese Tests zu den ältesten Prüfungsverfahren der Leberfunktion. Ihre Bewertung wird allerdings durch zwei Umstände erschwert:

1. entsteht wahrscheinlich der überwiegende Teil des Leber-Glykogens aus Proteinen (= Gluco-neogenese) und

2. machen die verschiedenartigen extrahepatisch lokalisierten Regulationen für die Depot- und Transport-Form der Kohlenhydrate (Pankreas, Nebenniere, Hypophyse, Schilddrüse) eine vorsichtiger Interpretation der Befunde erforderlich als es bei der Einführung vor fast 60 Jahren notwendig schien. Im Prinzip geht es stets um eine „Belastungsprobe“, d. h. es wird die Glykogen-Synthese aus einer im Überschuß zugeführten Substanz quantitativ oder zeitlich geprüft.

**Die Galaktose-Belastung.** Die Galaktose ist physiologischerweise nicht im Blut nachweisbar, so daß es auch keine spontane Galaktosurie gibt, es sei denn, daß die seltene, durch Enzymdefekt verursachte Galaktosurie vorliegt. Nach ihrer besonders schnell verlaufenden Resorption (CORI) wird die Galaktose in der Leber in Glucose umgewandelt und als Glykogen deponiert (RITTER). Sowohl die Umwandlung als auch die Speicherung scheinen beim Leberzellschaden betroffen zu werden, so daß die zugeführte Galaktose mehr oder weniger unverwertet durch die Nieren eliminiert und im Harn ausgeschieden wird.

*Ausführung.* Da bei ausschließlicher oder überwiegender Milchernährung unter Umständen Galaktose vorübergehend im Blut auftreten kann, ist eine milchfreie Diät 24 Std vor der Probe ratsam. Die Galaktose wird als 10%ige Lösung im nüchternen Zustand und nach dem Vorschlag von KÖCHER in folgender Dosierung gegeben:

Säuglinge 3 g/kg Körpergewicht, 1—2 $\frac{1}{2}$  Jahre 1,75 g/kg Körpergewicht, 2 $\frac{1}{2}$ —5 Jahre 1,5 g/kg Körpergewicht, 5—9 Jahre 1,0 g/kg Körpergewicht und über 9 Jahre 0,75 g/kg Körpergewicht bis maximal 40 g Gesamtmenge.

Der Harn wird nach der Galaktose-Applikation in den nachfolgenden 6 Std gesammelt und auf seinen Galaktose-Gehalt geprüft. Zunächst sollte durch eine Reduktionsprobe sichergestellt werden, ob überhaupt eine Zuckerausscheidung zu Recht vermutet werden kann. Bestimmung der Galaktose s. Kapitel: Methoden der Kohlenhydratuntersuchungen, S. 756.

*Bewertung.* Die normale Ausscheidung bei Klein- und Schulkindern liegt nach den Untersuchungen durch von HARNACK zwischen 2 und 3 g innerhalb von 2—3 Std. Bei Kindern mit einem Gewicht unter 14 kg wurde bei gleicher Ausscheidungsmenge eine verlängerte Ausscheidungsdauer (3—5 Std) gefunden. Bei der akuten Hepatitis ist die Ausscheidungsmenge zunächst erhöht und fällt nach durchschnittlich 18 Tagen zur Norm ab (v. HARNACK). Bei der Lebercirrhose kann die Ausscheidungsdauer auf über 6 Std verlängert sein (KÖCHER).

Neben der bewährten Prüfung auf Galaktosurie kann es in seltenen Fällen zweckmäßig sein, die **Blutspiegel der Galaktose** 30, 60, 90 und 120 min nach oraler Zufuhr zu untersuchen: nach 30—60 min wird der normale Höchstwert zwischen 20 und 40 mg-% erreicht und nach 2 Std ist keine Galaktose mehr nachweisbar. Beträgt die Summe der vier Blutspiegelbestimmungen in mg-% (der sog. „Galaktose-Index“) mehr als 160 mg-%, so liegen sicher pathologische Verhältnisse vor (Leberzellschaden, Hyperthyreose, idiopathische Galaktosämie oder Galaktose-Diabetes).

Neben der oralen Applikation ist auch die **intravenöse Galaktose-Gabe** möglich: 1 ml der 50%igen Galaktose-Lösung pro kg Körpergewicht. Bei dieser Dosierung ist normalerweise 75 min nach der Zufuhr keine Galaktose mehr im Blut nachweisbar, während bei Hepatitis und bei Lebercirrhose in 81—97% der Wert noch über 20 mg-% bleibt, soll er bei frischem mechanischem Ikterus in 80% der Fälle unter 20 mg-% abgesunken sein (HOMOLKA).

Als weitere Variante der Galaktose-Belastung ist die **Galaktose-Clearance** mancherorts in Benutzung. Die dabei erarbeitete „Galaktose-Entfernungskonstante“ (COLCHER) wird aus zwei Stichproben 15 und 45 min nach der intravenösen Galaktose-Gabe errechnet und ist offenbar gut mit den Befunden bei den anderen Leberfunktionsproben korreliert, hat sich aber in der Pädiatrie bisher nicht als unerläßliches Verfahren qualifiziert.

Schließlich kann durch die **kombinierte Belastung mit Wasser und Galaktose** in unklaren Grenzfällen eine Klärung über die Leberfunktion herbeigeführt werden. Für kleine Kinder empfiehlt v. HARNACK zu diesem Zweck 500 ml 4%ige Galaktoselösung und für ältere Kinder 750 ml 4%ige Galaktoselösung in 20 min trinken zu lassen. Hierbei wird die Flüssigkeit bei Leber-

gesunden in weniger als 3 Std ausgeschieden und die Galaktose-Konzentration im Harn von 0,35 % nicht überschritten.

Wegen der größeren Empfindlichkeit ist die Wasser-Galaktose-Probe nach v. HARNACK besonders zur Aufdeckung geringer Leber-Funktionsstörungen gut geeignet, während KÖCHER im Zusammenhang mit den nicht immer klar definierten renalen und extrarenalen Faktoren bei der Wasserausscheidung gewisse Einschränkungen geltend macht.

**Fructose-Belastung.** Fructose (= Lävulose) kommt unter physiologischen Verhältnissen nur im Blut von Feten und im Fruchtwasser vor (JONXIS). Sie wird besonders in der Leber, in geringerem Umfang auch in den Darmepithelien metabolisiert und teilweise als Glykogen deponiert. Sind diese Vorgänge und die Fructoseoxydation gestört, erfolgt Ausscheidung des unverwertbaren Monosaccharids im Harn.

*Ausführung.* An eine orale Zufuhr von 1 bis 1,5 g Fructose pro kg Körpergewicht schließt sich eine Zeitspanne von 12 Std an, in der der Patient nüchtern bleiben muß und im Abstand von etwa 2 Std Harn entleeren soll.

Fructosebestimmungen s. Kapitel: Methoden der Kohlenhydratuntersuchungen, S. 756, 759, 764.

*Bewertung.* Während bei diffusen Leberparenchymschäden bis zu 60 % der zugeführten Fructose unverwertet im Harn erscheinen, werden von Gesunden nicht mehr als 0,7 g Fructose in 12 Std ausgeschieden, bei erhöhten Werten muß auch mit der Möglichkeit einer essentiellen Fructosurie oder mit einer Fructose-Intoleranz gerechnet werden.

Es scheint die Stichhaltigkeit der Befunde erheblich zu fördern, wenn *neben der Urin-Ausscheidung der Blutspiegel kontrolliert wird*: nach dem „Leerwert“ vor der oralen Fructose-Zufuhr erfolgt 30, 60, 90 und 120 min später die Bestimmung der Blutkonzentration. Normalerweise treten nur geringe Schwankungen auf: zwischen 30 und 60 min im Mittel ein Anstieg um 7,1 mg-%, wobei als oberer normaler Grenzwert eine Zunahme um 14 mg-% zu gelten hat. Innerhalb von 120 min wird der „Leerwert“ wieder erreicht (HOMOLKA).

**Glucose-Belastung.** Wenn auch Parenchymschäden der Leber bei der oralen Belastung mit Traubenzucker veränderte Blutzucker-Tagesprofile ähnlich der diabetischen Kurve ergeben, so ist doch durch die Fülle der erwähnten extrahepatischen Regulationen eine *diagnostische oder gar prognostische Beurteilung sehr problematisch*, so daß diesem Verfahren, das detailliert bei den Pankreasfunktionsproben dargestellt ist, nur im Rahmen anderer, leberspezifischer Befunde eine gewisse Beweiskraft zuerkannt werden kann.

#### *Fehlerquellen der Zuckerbelastungsproben*

1. Resorptionsstörungen im Magen-Darm-Kanal, z. B. bei Durchfällen oder Cöliakie u. a.;

2. die Ausscheidung linksdrehender Substanzen ( $\beta$ -Oxybuttersäure, Proteinurie, Medikamente);

3. Gärung bei zu langem Intervall zwischen Uringewinnung und -verarbeitung;

4. gleichzeitige Zufuhr von Kohlenhydraten.

**Leucin-Test.** Unter den ätiologisch vielfach ungeklärten Hypoglykämien ist seit den Untersuchungen von COCHRANE u. Mitarb. eine Gruppe abzutrennen, bei der nach oraler Zufuhr von 50—150 mg L-Leucin pro kg Körpergewicht eine zusätzliche Hypoglykämie eintritt, die nicht selten zu Krämpfen führt.

Über die pathogenetischen Zusammenhänge herrscht noch weitgehende Unklarheit. Die Einordnung der Leucin-Hypoglykämie in dieses Kapitel ist daher etwas problematisch. Die Prognose für die leucinempfindlichen Hypoglykämiker scheint schlechter zu sein als für die leucinunempfindlichen. HARTMANN u. K. SCHREIER haben die Probleme am Beispiel einer eigenen Beobachtung ausführlich dargestellt.

**Adrenalin-Belastung.** Adrenalin führt eine Mobilisierung der Glykogen-Depots in Leber und Muskulatur herbei (LIVINGSTON). Sind die Glykogen-Vorräte erschöpft (z. B. bei Hunger) oder blockiert (Glykogenspeicherkrankheit VAN CREVELD-v. GIERKE), so kommt es infolge der Bildung von Glucose aus Eiweiß (Gluconeogenese) nur zu einem geringfügigen oder gar keinem Anstieg des Blutzuckerspiegels.

*Ausführung.* Nach Entnahme eines Blutzucker-Leerwertes werden 0,3 ml 1<sup>0</sup>/<sub>00</sub>iges Adrenalin pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche (VAN CREVELD) subcutan injiziert, anschließend werden die Blutzuckerwerte nach 30, 60, 90, 120, 180 und 240 min bestimmt.

*Bewertung.* Das Maximum des Blutzuckeranstieges wird zwischen 30 und 60 min erreicht und beträgt zwischen 30 und 50 mg-% (also etwa 50 % des Leer- oder Nüchternwertes), als Mindestanstieg muß eine Erhöhung des Nüchtern-Blutzuckerspiegels um 20 mg-% gefordert werden. Nach etwa 3 Std wird der Ausgangsspiegel des Blutzuckers wieder erreicht. Werden diese Daten nicht eingehalten, so kann aus der resultierenden flachen Blutzuckerkurve im Zusammenhang mit der klinischen Konstellation auf einen Mangel an Glykogen (Hunger), auf eine Unfähigkeit der Leberzellen zur Umwandlung von Glykogen in Glucose (Parenchymschaden) oder auf eine pathologische Immobilisierung vorhandener Glykogen-Depots (Glykogenspeicherkrankheit Typ I) geschlossen werden. Aber auch beim

M. Addison erfolgt nur eine subnormale Reaktion. Hingegen werden bei hyperthyreotischen Patienten und bei Hypoglykämikern infolge der nicht selten vorhandenen besonderen Adrenalin-Sensibilität überschießende Werte registriert (BRENNEMANN).

**Belastung mit Glucagon.** Das aus 29 Aminosäure-Resten aufgebaute und in der Sequenz dieser Aminosäuren analysierte Glucagon wird in den A-Zellen des Pankreas gebildet und hat als Blutzucker steigerndes Hormon zusammen mit dem Adrenalin eine zum Insulin antagonistische Wirkung. *Im Gegensatz zum Adrenalin übt Glucagon aber nur auf das Glykogen der Leber eine katabole Wirkung aus.* Jedoch wird dem Glucagon nicht nur die Umwandlung von Glykogen in Glucose sondern auch eine Steigerung der Fettsäuren-Oxydation zugeschrieben (HAUGAARD).

*Ausführung.* Bei einer intravenösen Gabe von 0,7 mg = 0,7 ml pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche kommt

es nach VAN CREVELD sowie ROSSI unter normalen Bedingungen zu einem Anstieg des Blutzuckers (infolge der hepatischen Glykogen-Mobilisierung). Schon 10 min nach der Glucagon-Injektion ist der Blutzucker erhöht, nach 20 min lag er im Durchschnitt bei 22 gesunden Kindern im Alter zwischen 4 Monaten und 13 Jahren um 59 mg-%, nach 60 min nur noch um 28 mg-% über dem Nüchternblutzucker und erreichte zwischen 60 und 90 min wieder dessen ungefähren Ausgangswert (ROSSI, VASELLA).

*Bewertung.* Fehlender Blutzuckeranstieg kommt bei schweren Leberfunktionsstörungen (Cirrhose), bei Glykogen-Speicherkrankheit (Typ I) und bei manchen Diabetikern vor.

Jene Leberfunktionsproben, die auf den Nachweis von Metaboliten des Kohlenhydrat-Stoffwechsels aufgebaut wurden, (Bestimmung von Citronensäure, Brenztraubensäure und Milchsäure im Serum, Milchsäure-Toleranz-Test), geben keine besseren Aufschlüsse als die besprochenen Verfahren, entbehren eine genügende Leberspezifität und haben sich in der Pädiatrie nicht für die Routine-Diagnostik eingebürgert.

## Leber und Eiweiß-Stoffwechsel

Die Veränderungen der klinisch zugänglichen Eiweißfraktionen sind nicht leberspezifisch, wenngleich der Leber sowohl beim Aufbau als auch im Meta- und Katabolismus der körpereigenen Eiweißkörper eine bedeutende, vielleicht sogar führende Rolle zugestanden werden muß. Die tägliche Leistung der Leber wird auf Erneuerung von 9% der hepatischen Eiweißkörper und auf rund 25% der Plasmaproteine veranschlagt (MILLER). Die Albumine, deren Neubildung ausschließlich in der Leber erfolgt, spielen offenbar in der (zentral?) gesteuerten Aufrechterhaltung des normalen Plasmaprotein-Musters eine sehr wichtige Rolle, wobei *nicht selten krankhafte, relative Konzentrationsabnahme aber bisher nie krankhafte relative Konzentrationszunahme* beobachtet worden ist (WUHRMANN und WUNDERLY).

**Bedeutung des Gesamt-Eiweißes** (s. Methoden der Eiweißuntersuchung, S. 716). Bei hepatocellulären Läsionen kommt es zu einer Verminderung der Serum-Albumine, daraus resultiert aber nicht ohne weiteres eine allgemeine Hypo-Proteinämie, weil durch den Anstieg der  $\gamma$ -Globuline, die nicht in der Leber synthetisiert werden, dieses Albumin-Defizit — unter Umständen sogar überschießend — kompensiert wird. Diese pathophysiologische Konstellation erklärt die große Schwankungsbreite der Gesamteiweißwerte bei Lebererkrankungen, so daß diese Untersuchungsmethode mehr eine Beurteilung des

„biochemischen Allgemeinzustandes“ als eine Leberfunktionsprobe darstellt.

Die „Normalwerte“ sind altersabhängig und betragen: unter 3 Monaten 4,2—6,6 g-%, 3 Monate bis 2 Jahre 5,1—7,0 g-%, 2—15 Jahre 6,2 bis 8,0 g-% Gesamteiweiß im Serum.

**Elektrophorese.** Prinzip, Methodik und Normalwerte s. Kapitel: Methoden der Eiweißuntersuchung, S. 720. Bei Lebererkrankungen lassen sich folgende Befunde erheben:

Im Verlaufe der Hepatitis kommt es zur Verminderung der Albumine und Erhöhung der Globuline, insbesondere der  $\beta$ - und  $\gamma$ -Globuline. Diese Verschiebung ist der Grund für den positiven Ausfall der Serumlabilitätsproben und die Beschleunigung der Blutsenkung. Da die Hyper- $\gamma$ -Globulinämie bei vielen durch Antigene ausgelösten Erkrankungen vorkommt, ist die Bedeutung eines solchen Befundes nur im Zusammenhang mit anderen Leberfunktionsproben zu beurteilen.

Bei der Lebereirrhose tritt nicht selten eine Vermehrung und schlechte Trennbarkeit der  $\gamma$ -Globuline von der  $\beta$ -Fraktion auf. Dieser Typ der  $\gamma$ -Dysproteinämie ist aber nicht leberspezifisch und bedarf weiterer Untersuchungen, ehe er als Leberparenchymschaden deklariert werden kann.

**Aminosäureausscheidung.** Die Auftrennung von Aminosäuren im Serum und Harn mit Hilfe der Papierchromatographie ist eine zuverlässige und sehr aufschlußreiche Methode,

deren Einzelheiten monographisch dargestellt sind (BICKEL u. SOUCHON; HAIS u. MAZEK u. a.). Methodik und Normalwerte s. Kapitel: Aminosäurenbestimmungen, S. 729.

Das Auftreten von abnormen Mengen oder Arten von Aminosäuren im Harn kann seine Ursache in unzulänglicher renaler Leistung oder auch infolge einer Aminosäuren-Anhäufung im Blut mit renalem „Überlaufen“ sowie in Störungen der hepatischen Eiweiß-Synthese haben. Die vermehrte Harnausscheidung von Aminosäuren bei der Hepatitis epidemica, Cirrhose und Gallengangsunwegsamkeiten ist bekannt, wobei besonders  $\gamma$ -Amino-Buttersäure, Methionin, Äthanolamin, Tryptophan, Asparaginsäure und Threonin neben den auch sonst im Harn ausgeschiedenen Aminosäuren auftreten. Die abnorme Ausscheidung der drei erstgenannten Aminosäuren wird von BICKEL als ein recht typisches Zeichen der Leberzellfunktionsstörung angesehen. Die Aminoacidurie bei Wilson, die große Ähnlichkeit mit der Aminoacidurie bei der Bleivergiftung hat (BICKEL), verdankt wohl ihre Entstehung einem überwiegend renalen Mechanismus (STEIN u. Mitarb.).

#### Serumlabilitäts-Proben in der Leberdiagnostik

Die Verschiebung der einzelnen Serum-Eiweiß-Fractionen (Abnahme der feindispersen Albumine, Zunahme der gröberdispersen Globuline) bei zahlreichen (u. a. auch bei Leber-) Krankheiten kommt physikochemisch auch dadurch zum Ausdruck, daß die Löslichkeit der verschiedenen Serumkolloide unter experimentell definierten Bedingungen typische Veränderungen zeigt. Wegen der relativ einfachen Durchführung erfreuen sich *die verschiedenen Flockungs- und Trübungsteste* einer großen Verbreitung, obgleich sie — wie bereits dargelegt wurde — *jeglicher Leberspezifität entbehren!* Vergleiche auch Beurteilung unter Methoden der Eiweißuntersuchung, S. 720.

Im Prinzip lassen sich drei Verfahrenswege trennen:

1. Zwischen den bei der Probe erfaßten Eiweißkörpern und dem elektronegativen Kolloid kommt es durch Fixation des Eiweißes auf der Teilchenoberfläche zur Bildung eines unlöslichen Eiweißkomplexes (= Flockung bzw. Trübung), z. B. Zinksulfat-Trübungstest, Thymoltrübungstest u. a.;

2. Untersuchung der Stabilität von Emulsionen, die sich bei Fällung mit  $\gamma$ -Globulinen assoziieren (= Flockung) etwa nach Art des Cephalin-Cholesterin-Flockungstestes;

3. führen Änderungen in der strukturellen Ionisation der Eiweißmoleküle durch verschiedene Varianten der Aussalzung zur Trübung ( $\gamma$ -Globulin-Trübungstest).

**Takata-Ara-Reaktion.** Von den Labilitäts-Testen gebührt dieser Reaktion das historische Primat, zuerst als Leberfunktionsprobe im großen Stile angewendet worden zu sein, obgleich sie ursprünglich als Untersuchungsverfahren für Pneumonie und Pleuraerkrankungen konzipiert worden ist.

*Prinzip.* In einer Lösung von Sublimat und Natriumcarbonat entwickelt sich in Anwesenheit von Schutzkolloiden (Albumin) eine kolloidale Lösung von Quecksilberoxyd. Besteht ein Defizit an Schutzkolloiden (Albumin), so kommt es zu einer Flockung, deren Ausmaß etwa dem Ausmaß der Globulin-Vermehrung parallel verläuft. Unter den zahlreichen Modifikationen, die eine technische Vereinfachung und eine größere Genauigkeit bei der Ablesung anstreben, hat besonders das von MANCKE-SOMMER angegebene Verfahren weite Verbreitung gefunden, weil ein gewisser quantitativer Maßstab durch die Angabe der zur Trübung führenden Sublimatkonzentration gewonnen wird.

*Bewertung.* Diejenige Sublimat-Konzentration, die bei Gesunden eine Flockung hervorruft, ist 100 mg-% oder darüber. Da bei Leberkrankheiten die sog. „Takata-Proteine“ (vermehrte  $\gamma$ -Globuline, vielleicht auch Erhöhung der  $\beta$ -Globuline) einer Flockung förderlich sind, erfolgt schon bei geringeren Sublimat-Konzentrationen diese Ausflockung (WUHRMANN und WUNDERLY). Albumin wirkt eher hemmend auf die Flockung.

Bei der akuten Hepatitis sind die Ergebnisse zu Krankheitsbeginn oft normal, da die pathologischen Werte mitunter erst 2—3 Wochen nach dem Ikterus registriert werden. Als Grenze zwischen schweren Parenchymschäden und dekompensierter Lebercirrhose gelten Sublimat-Konzentrationen zwischen 30 und 50 mg-%, leichte Parenchymschäden zeigen Flockung bei 75—100 mg-% Sublimat, kompensierte Cirrhosen flocken etwa um 65 mg-% aus. Die Treffsicherheit des Testes ist bei Cirrhose deutlich höher als bei akuter Hepatitis (STEIGMAN). Ein negativer Ausfall spricht nicht gegen das Vorliegen einer Leberschädigung, da neben dem Albumin eine Reihe anderer flockungshemmender Einflüsse bekannt sind.

**Formolgel-Test.** Er gibt Aufschluß über die Vermehrung grobdisperser Globuline (vor allem  $\gamma$ -Globulin und Fibrinogen); die Intensität der Reaktion kann semiquantitativ verwertet werden. Da die Vermehrung dieser Proteinfractionen aber auch bei zahlreichen anderen Erkrankungen (Lungentuberkulose, Endokarditis, Polyarthritus rheumatica etc.) vorkommt, kann auch dieser Test nicht als leberspezifisch verwertet werden (s. Kapitel: Methoden der Eiweißuntersuchung, S. 716).

**Cephalin-Cholesterin-Flockungstest (HANGER).** Es wird die Stabilität der Cephalin-Cholesterin-Emulsion im Nüchternserum ge-

prüft. Vermehrung der  $\gamma$ -Globuline setzt diese Stabilität herab, während  $\alpha_1$ -Globuline und Albumine hemmend auf die Flockung einwirken. Die Flockung wird vermutlich durch qualitative Änderungen von der Albumin-Fraktion und durch die initiale Verminderung der  $\alpha_1$ -Globuline mitunterstützt.

Der Test wird sehr frühzeitig, d. h. schon etwa nach 3tägiger Leberzellschädigung positiv, zu einem Zeitpunkt also, wo mit anderen Testen noch keine pathologischen Abweichungen registriert werden.

**Bewertung.** Von allen Labilitätsproben weist dieser Test die *konstanteste Beziehung zum Leberzellschaden* auf, obgleich auch mit ihm keine definierte Partialfunktion geprüft wird (HANGAR). Die Flockung und Sedimentierung wird in Abhängigkeit von der Zeit, innerhalb der sie entstanden ist, beurteilt (HOMOLKA).

Die Ablesung erfolgt 24 und 48 Std nach dem Ansatz.

Unveränderte Trübung	negativ
Mäßige Flockenbildung	+
Deutliche Flockenbildung mit beginnender oder geringer Sedimentierung	++
Deutliche Sedimentierung mit einzelnen Flocken in der überstehenden Lösung	+++
Totale Sedimentierung mit klarer, überstehender Flüssigkeit	++++

Es ist selbstverständlich, daß ein negatives Resultat erst nach 48 Std konstatiert werden kann. Die pathologischen Werte sind durchschnittlich mindestens 32 Tage nachweisbar.

Die Treffsicherheit besonders zu Beginn der Hepatitis wird mit 80—90 % beziffert (STEIGMAN), aber auch bei Tumormetastasen in der Leber (MENDELSON) und bei infektiöser Mononucleose (JORDAN) sowie bei etwa 20 % von Patienten mit gastro-intestinalen Krankheiten ohne klinisch erkennbare Leberbeteiligung werden pathologische Ausfälle der Reaktion beobachtet. Da sich bei Verschlußikterus fast regelmäßig ein negativer Ausfall findet, wird der Cephalin-Cholesterin-Test mit gutem Erfolg zur Differentialdiagnose zwischen Parenchym- und Verschlußikterus herangezogen. Nach einer hochdosierten therapeutischen oder prophylaktischen  $\gamma$ -Globulin-Injektion und bei Frühgeborenen in den ersten Lebenstagen kann der Test irrtümlich positiv sein (PRINCE).

**Thymol-Trübungstest (MACLAGAN).** Durch den Zusatz einer veronalgepufferten Thymol-Lösung kommt es zu einer Trübung des Serums, weil das bei Leberkranken vorhandene  $\gamma$ -Globulin offenbar leichter einen  $\gamma$ -Globulin-

Phospholipoid-Thymol-Komplex bildet als die entsprechende Fraktion gesunder Personen.

Bedeutungsvoll ist auch hier die Untersuchung des Nüchternblutes, da Fettvermehrung im Serum ohne andere Gründe eine erhebliche Verstärkung der Trübung verursachen kann (SCHREIER; POPPER), daher auch positive Befunde bei Diabetes mellitus und Nephrose. Die photometrische Bestimmung der Trübung erfolgt in MacLagan-Einheiten.

**Bewertung.** Bis zum Ende des 1. Lebensjahres ist der Test von zweifelhafter Beweiskraft (HARRIS). Die Normalwerte betragen nach JANOUSEK 0—7 MacLagan-Einheiten, bei etwa 60 % der Hepatitis-Patienten treten höhere Werte auf und bei über 15. E. gibt es nur noch 0,46 % fehlerhaft positive Resultate (NINGER). Bei den Untersuchungen von ROTTHAUWE war der Test bei allen Hepatitis-Kindern zeitweise mäßig bis deutlich erhöht und *erschien so empfindlich*, daß ROTTHAUWE sich der Ansicht anderer Autoren anschließt und die *Durchführung zusätzlicher weiterer Labilitätsreaktionen für unnötig* hält. Innerhalb dieses pädiatrischen Kollektivs lag der Normalwert bei 2 E. nach MACLAGAN, während Werte von oberhalb 4 E. sicher pathologisch sind (ROTTHAUWE).

„Zusammenfassend stimmt das Weltschrifttum den Kennern von Leberkrankheiten wie KALK und CULLINAN zu, die die Thymolprobe als eine der nützlichsten diagnostischen Hilfsmittel ansehen . . .“ (SEITZ).

Es besteht eine gute Übereinstimmung mit dem Cephalin-Cholesterin-Flockungstest, so daß die Durchführung nur eines dieser beiden Tests notwendig erscheint.

**Thymol-Flockungstest.** Wenn dem Serum der Patienten das Thymolreagens zugesetzt und Trübung eingetreten ist, entwickelt sich bei Stehenlassen dieser Mischung im Laufe von 24 Std eine Flockung, deren Intensität von 0 bis ++++ abgelesen wird (analog dem Vorgehen beim Cephalin-Cholesterin-Flockungstest). Der Test ist also nicht nur technisch einfacher sondern wird von HOMOLKA und anderen Autoren auch für empfindlicher gehalten. Es entsprechen hierbei nach HOMOLKA keine Flockung im Durchschnitt 3,9 MacLagan-Einheiten im Thymoltrübungstest;

+	im Durchschn. 6,2	} MacLagan-Einheiten im Thymoltrübungs- test;
++	„ „ 7,9	
+++	„ „ 10,3	
++++	„ „ 12,7	

**Cadmium-Trübungsreaktion (WUHRMANN und WUNDERLY).** Durch Verschiebungen innerhalb der Globulin-Fraktion kommt es bei Zusatz einer Cadmiumsulfat-Lösung zu einer Trübung, deren Intensität abgeschätzt (+ und ++) oder auch photometrisch bestimmt wer-

den kann. Die Trübung entwickelt sich in erster Linie aus  $\gamma$ -Globulin-Niederschlägen, kann aber auch  $\alpha$ - und  $\beta$ -Globuline enthalten.

*Bewertung.* Erreicht die Trübung die eben beschriebenen Intensitäten, so muß aus weiteren klinischen Befunden zwischen den verschiedenen Ursachen für die Globulin-Alterationen entschieden werden: Lebererkrankungen, Nephrose, akute Entzündungen.

**Weltmannsches Koagulationsband.** Wird das Serum eines gesunden Menschen in einer Verdünnung von 1:50 gekocht, so findet eine Koagulation der Serumproteine nur dann statt, wenn geringe Zusätze von Calciumchlorid gemacht werden. Kommt es unter pathologischen Verhältnissen zu einer Vermehrung bestimmter Globulin-Fractionen, so ändert sich die Calciumchlorid-Konzentration, die zur Erzielung einer Koagulation notwendig ist.

*Bewertung.* Bei gesunden Individuen ist die Koagulation bei Calciumchlorid-Konzentrationen

von 0,25‰—0,2‰ (= Röhrechen 6 und 7) beendet, d. h. es finden sich hier die letzten Eiweißkoagula und die nachfolgenden Trübungen (in Röhrechen 8, 9 usw.) bleiben unbewertet. Findet sich dagegen das letzte Eiweiß-Koagulum schon bei Calciumchlorid-Konzentrationen zwischen 0,5 und 0,3‰ (= Röhrechen 1—5), so ist das Koagulationsband „verkürzt“. Eine derartige *Verkürzung* geht vermutlich auf eine Vermehrung der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Globuline zurück und hat ihr klinisches Äquivalent in exsudativen Entzündungen, Nephrose oder akuten Infektionen sowie Tumoren. Findet sich dagegen das letzte Eiweiß-Koagulum erst bei Calciumchlorid-Konzentrationen von 0,175 oder 0,15‰, so besteht eine *Verlängerung des Koagulations-Bandes*, die meistens durch Vermehrung der  $\gamma$ -Globuline bedingt ist und besonders im Gefolge von parenchymatösen Leberschäden, chronisch entzündlichen Prozessen und ähnlichem vorkommt. Die Stärke der Verkürzung bzw. Verlängerung ist bis zu einem gewissen Grad ein Anhalt für die Intensität des zu Grunde liegenden pathologischen Prozesses. Hinsichtlich der Leberspezifität gelten die bereits früher erwähnten, weitgehenden Vorbehalte.

### Leber und Fettstoffwechsel

Die Leber ist die Hauptbildungsstätte der Phosphatide, des Cholesterins und der Cholesterinester des Plasmas. Im Gefolge von Lebererkrankungen können erhebliche Störungen des Stoffwechsels der Plasmalipide auftreten. Untersuchungen der Plasmalipide haben sich als Teste für die Leberfunktion dennoch nicht eingebürgert, zum Teil wohl wegen ihrer diffizilen Technik.

**Gesamtlipide im Serum.** *Bewertung.* Die Gesamtlipide sind bei vielen Krankheiten verändert, ihre Vermehrung oder Verringerung stellt also keinen Hinweis auf eine Leberschädigung dar. Im Rahmen einer Leberdiagnostik sind aber Lipoidbestimmungen differentialdiagnostisch aufschlußreich insofern, als Cholestase mit Erhöhung, Schädigung der Parenchymzellen mit Verringerung der Gesamtlipide einhergeht. Dementsprechend zeigen intrahepatische und extrahepatische Gallenwegverschlüsse ansteigende Lipidwerte, die (prognostisch ungünstig!) abfallen, wenn die Zellschädigung stark wird; Cirrhosen haben dagegen niedrige Werte; bei der Hepatitis hängen die Befunde von der Größe und Art der vorherrschenden Läsionen ab. Hepatogene Hyperlipidämien weisen klares Serum auf. Trübung weist auf Pankreasmitbeteiligung (Zieve-Syndrom) oder nicht primär hepatogene Fettstoffwechselstörung hin; sie wird (mit Hepa-

tomegalie) bei der von Gierkeschen Krankheit und der idiopathischen Hyperlipämie beobachtet.

**Cholesterin im Serum.** Als *Normalwerte* können für Gesamtcholesterin die Zahlen der Tabelle 52 gelten. Neuerlich hat BECKMANN

Tabelle 52  
Normalwerte für Gesamtcholesterin (HOMOLKA)

Altersstufe	Gesamtcholesterin in mg-% im Serum	
	Bereich	Durchschnitt
Neugeborene (Nabelschnur)	54—120	79,3
bis 3. Lebenstag . . . . .	90—130	107,5
1. Monat . . . . .	90—160	122,4
2. Monat . . . . .	87—169	126,5
3. Monat . . . . .	106—184	138,4
4. Monat . . . . .	142—178	154,4
5.—12. Monat . . . . .	125—198	159,1
2.—6. Lebensjahr . . . . .	144—188	172,2
6.—13. Lebensjahr . . . . .	150—250	190,2
junge Erwachsene . . . . .	150—260	—

bei Frühgeborenen und jungen Säuglingen das gesamte und das freie Cholesterin in Abhängigkeit von der Ernährung untersucht und dabei ähnliche Normalwerte ermittelt, wie sie in Tabelle 52 (HOMOLKA) wiedergegeben sind.

*Bewertung.* Im Rahmen der Leberkrankheiten ist die Bewertung des Gesamtcholesterinspiegels mit der des Spiegels der Gesamt-

lipoide identisch (s. o.). (Das Gleiche gilt für den Gesamtphosphatidspiegel, der deshalb nicht näher erörtert wird.) Grundsätzlich verwendet man die im Rahmen des Labors zuverlässigste Methode.

*Leberspezifisch* ist dagegen die Verringerung der *Cholesterinester*, ausgedrückt in Prozenten des Gesamtcholesterins. Als Esterquotient (in Prozent) bezeichnet man in der deutschen Literatur folgende Größe:

$$\frac{[\text{Gesamtcholesterin}] - [\text{freies Cholesterin}]}{[\text{Gesamtcholesterin}]} \times 100.$$

Sein Abfall unter 65% ist verdächtig, unter 60% beweisend für einen Leberparenchym-

schaden. Der „Estersturz“ (THANNHAUSER) kann schon frühzeitig auftreten (z. B. bei Hepatitis); bei chronischen Leberkrankheiten (Cirrhose) kann er zeitweise den einzigen pathologischen klinisch-chemischen Befund darstellen. In schweren Fällen können die Ester weniger als 20% ausmachen, bei Heilung normalisieren sie sich rasch. Ebenso leberspezifisch und möglicherweise empfindlicher ist die Abnahme der Polyensäureester des Cholesterins (ZÖLLNER und WOLFRAM). Die Bestimmung von Esterquotient wie Polyensäureestern hängt von einem zuverlässigen Laboratorium ab. Dies schränkt ihre Anwendung, nicht ihre Bedeutung, ein.

### Gallenfarbstoffe

**Bilirubin.** Beim Abbau und Zerfall der Erythrocyten entsteht im RES von Leber, Milz und Knochenmark aus dem roten Blutfarbstoff zuerst Biliverdin, das in der Leber durch enzymatische Katalyse zu Bilirubin reduziert und im allgemeinen erst in dieser Form mit der Galle ausgeschieden wird. Dabei werden aus 1 g Hb etwa 35 mg Bilirubin gebildet. Bei einem täglichen Umsatz von 1% des Blutfarbstoffes werden also pro 100 ml Blut mit 14–16 g-% Hb etwa 5–6 mg Bilirubin entstehen (CROSBY; BETKE). Dies Bilirubin ist lipoidlöslich, aber unter den in vivo herrschenden Bedingungen wasserunlöslich. Um es ausscheidungsfähig und „nierengängig“ zu machen, ist mit Hilfe eines Fermentsystems (Glucuronyl-Transferase) seine Koppelung an Uridindiphosphoglucuronsäure notwendig. Durch eine Ester-Bindung der Glucuronsäure an den beiden Propionsäureseitenketten des Bilirubins kann das besser wasserlösliche Diglucuronid und das weniger gut wasserlösliche Monoglucuronid entstehen (BILLING u. LATHE; SCHMID).

Die Leberzelle sezerniert das mit Glucuronsäure konjugierte Bilirubin in die Gallenwege, von wo es mit der Galle in den Magen-Darmkanal gelangt. Ein Teil der Gallenfarbstoffe wird im Darm resorbiert und kehrt mit dem Pfortaderblut zur Leber zurück (sog. entero-hepatischer Kreislauf, BAUMGÄRTEL; WATSON), der größere Anteil der Gallenfarbstoffe wird mit dem Darminhalt ausgeschieden. Dabei entstehen durch die biochemische Aktivität der Darm-Bakterien aus dem Bilirubin eine Reihe von Derivaten: Stercobilin, Urobilin und weitere Chromogene, die den Fäkalien ihre typische Farbe geben. Ist die Darm-passage beschleunigt, oder ist der Dickdarm durch Chemotherapie sterilisiert, so wird diese Trans-

formation des Bilirubins verhindert und es bleibt die Gelbfärbung des Bilirubins oder die grüne Farbe des Biliverdins in der Stuhlfarbe dominierend.

Die biochemische Aufklärung der *Glucuronsäure-Konjugation* im Bilirubin-Stoffwechsel eröffnet zugleich eine neue Interpretationsmöglichkeit für die *Diazo-Reaktion* nach H. VAN DEN BERGH. Während früher angenommen wurde, daß das sog. „direkte“ Bilirubin die Rotfärbung bei Mischung mit diazotierter Sulfanilsäure durch sein Freisein von einer Eiweißbindung erwirken könne und daß bei dem „indirekt“ reagierenden Bilirubin erst durch Alkohol-Fällung seine hemmende Eiweißbindung beseitigt werden müsse, um diese Rotfärbung zu erzielen, kann — zumindest für klinische Zwecke — jetzt angenommen werden, daß die „direkte“ Diazo-Reaktion auf die wasserlöslichen Glucuronide (das sog. konjugierte Bilirubin nach LATHE) zurückgeht, während das wasserunlösliche, nicht mit Glucuronsäure konjugierte Bilirubin „indirekt“ reagiert.

Die vielfältigen, speziellen Probleme der Pathophysiologie des Bilirubin-Stoffwechsels beim Neugeborenen und jungen Säugling sind in einer Reihe ausgezeichneter Einzeldarstellungen dargestellt und können hier nicht erörtert werden (BETKE, FISCHER, KÜSTER, KÜNZER, BICKEL u. LINNEWIEH, MARTIUS, SCHELLONG, FEST u. a., KÖTTGEN u. BRAUN; K. H. SCHÄFER).

In der Blutbahn benutzt das Bilirubin die Serum-Albumine als Vehikel, bei Deponierung in den extravasalen Geweben wird es vermutlich an Elastin angelagert.

Unter verschiedenen pathologischen Umständen kann es zu einer Vermehrung der **Gallenfarbstoffe** kommen, die klinisch als Gelbsucht in Erscheinung tritt. Als *Ursachen der Gelbsucht* kommen grundsätzlich die *hepatische* und die *extrahepatische Entstehung* in Betracht. Bei der hepatischen Gelbsucht han-



delt es sich letztlich immer um eine Läsion der Leberzelle, wobei entweder die Anlieferung des Bilirubins zur Koppelung mit Glucuronsäure gestört, oder die dafür erforderlichen Enzyme (angeboren oder erworben) alteriert sind, oder schließlich eine Behinderung der Abgabe des gekoppelten Bilirubins in die Gallenkapillaren vorliegen kann. Den extrahepatischen Ikterusformen liegen hauptsächlich hämolytische Vorgänge zugrunde.

**Diazoreaktion.** Die klassische elektrophotometrische Bilirubin-Bestimmungsmethode von HIJMAN VAN DEN BERGH wird mit Hilfe der Diazoreagentien von EHRICH durchgeführt.

Dabei kann die Rotfärbung des Serums bei der „direkten“ Reaktion entweder als „Ein-Minuten-Reaktion“ (sog. „Sofort-Reaktion“) auftreten, oder diese Rotfärbung tritt nur zögernd aber bis maximal 30 min später ein (sog. „verzögerte Reaktion“). Schließlich werden Seren beobachtet, bei denen zwar anfänglich schnell eine gewisse Rotfärbung auftritt, die aber erst nach Alkoholzugabe richtig stark zur Entfaltung kommt (sog. „biphasische Reaktion“, hemmender Einfluß des „indirekten“ Bilirubins?).

Daneben gibt es eine Reihe von Mikro-Bestimmungsmethoden, gegen deren Zuverlässigkeit aber erhebliche Einwände geltend gemacht worden sind. Unter Berücksichtigung dieser Argumente haben sowohl SCHELLONG als auch STEHR und VOGT für die speziellen diagnostischen Probleme des Neugeborenenikterus Mikromethoden (Serumbedarf bei SCHELLONG 0,03 bis 0,1 ml bei STEHR u. VOGT 0,02—0,05 ml) auf der Grundlage des elektrophotometrischen Verfahrens von JENDRASSIK u. GRÓF in ausgiebigen eigenen Arbeiten entwickelt. Durch Anwendung einer genauen Eichung werden die Ergebnisse verschiedener Laboratorien untereinander vergleichbar (SCHELLONG u. WENDE). Durch Ascorbinsäurezusatz läßt sich die Methodik des direkten Bilirubinnachweises vereinfachen (NOSSLIN, LÜDERS). Es braucht dann nicht genau nach 1 min oder nach 5 min die Extinktion abgelesen zu werden, sondern man hat etwa 30 min Zeit und kann mit einem einzigen Ansatz eine Reihe von Proben untersuchen.

**Bewertung.** Der Normalwert für Bilirubin beträgt im Serum 0,5—1 mg-% und zwar überwiegend „indirekt“ reagierendes Bilirubin. Die für die Neugeborenenperiode maßgebenden Normalwerte in Abhängigkeit von Lebensstunde und -Tag werden im Zusammenhang mit dem M. hämolyticus neonatorum erörtert werden.

Das „indirekt“ reagierende nicht mit Glucuronsäure konjugierte Bilirubin steigt bei allen hämolytischen Erkrankungen an, aber auch beim congenital-nichthämolytischen Ikterus CRIGLER-NAJJAR ist wegen des Mangels

oder Fehlens der Glucuronyl-Transferase das „indirekte“ Bilirubin stark erhöht. Bei der posthepatitischen Hyperbilirubinämie (KALK) muß die Ursache in einem erworbenen Transferase-Mangel vermutet werden. Ätiologisch noch ungeklärt ist die intermittierend auftretende, juvenile „indirekte“ Hyperbilirubinämie (MEULENGRACHT) und die möglicherweise mit ihr pathogenetisch verknüpfte familiäre, konstitutionelle Hyperbilirubinämie (GILBERT), bei der ebenfalls eine (enzymatische?) Transformationsstörung für die Umwandlung von „indirektem“ in „direktes“ Bilirubin vorzuliegen scheint.

Andererseits bildet das „direkt“ reagierende, an Glucuronsäure konjugierte Bilirubin den Hauptanteil des Gesamt-Bilirubins bei folgenden Krankheiten: Hepatitis epidemica, Verschlussikterus durch Mißbildung der Gallenwege oder Tumoren und beim Syndrom der eingedickten Galle. Dagegen ist bei der angeborenen intrahepatischen Cholostase (Dubin-Johnson-Syndrom) und bei dem symptomatisch ähnlichen M. Rotor eine Vermehrung beider Bilirubin-Arten nachweisbar.

Als sehr aufschlußreich muß die gleichzeitige Urin-Untersuchung gelten, bei der sich im Falle der hämolytischen Ikterusformen, des intermittierenden Icterus juvenilis (MEULENGRACHT), der Gilbertschen Krankheit sowie der posthepatischen Hyperbilirubinämie kein Bilirubin nachweisen läßt, während es bei den anderen erwähnten Krankheiten mindestens zeitweilig im Harn ausgeschieden wird.

Bei normalen Konzentrationen des Gesamt-Bilirubins im Serum kann die quantitative Trennung in die „direkt“ und „indirekt“ reagierende Fraktion deshalb bedeutungsvoll sein, weil ein Anteil von mehr als 10% „direktem“ Bilirubin (am Gesamt-Bilirubin) auf eine chronische Hepatitis oder einen totalen bzw. partiellen Verschluss der Gallenwege hinweist. Auch die ätherlösliche Bilirubin-Fraktion gilt als Indicator für einen Gallenwegsverschluss insbesondere bei malignen Tumoren, wenn ihr Anteil 10% am Gesamt-Bilirubin überschreitet (STAVE).

**Urobilinogen.** Der in den Darm ausgeschiedene Hauptanteil der Gallenfarbstoffe wird nach Entkoppelung des Bilirubin-Di- und Monoglucuronid-Komplexes wieder zu („indirektem“) Bilirubin und durch die Darmflora zu Uro- und Stercobilinogen transformiert.

Kleine Mengen werden, insbesondere über den Plexus hämorrhoidalis, resorbiert und anschließend durch die Niere aus dem großen Kreislauf eliminiert.

Hieraus resultiert die (normalerweise) beim Erwärmen positive Ehrlichsche Aldehyd-Probe im Harn (Rotfärbung). Mit zunehmender Einschränkung der Leberfunktion infolge zellulärer und biochemischer Läsionen geht der Leber die Möglichkeit zur Bewältigung der auf dem enterohepatischen Wege zugeführten Gallenfarbstoffe verloren, so daß ein Überfließen dieser angehäuften Stoffe in die Blutbahn und ihre renale Ausscheidung unvermeidlich wird.

Auf Grund dieser Situation wird die vermehrte *Urobilinogenurie* (Rotfärbung schon in der Kälte) auch heute noch insbesondere für die Praxis zu Recht als ein sehr empfindliches Kriterium für eine Leberfunktionsstörung angesehen (H. KLEINSCHMIDT).

Während beim hepatocellulären Ikterus zumindest zeitweise auch die Bilirubinurie vorliegt, ist das beim hämolytischen Ikterus nicht der Fall, weil das nicht an Glucuronsäure gekoppelte

(„indirekte“) Bilirubin nicht nierengängig ist. Im Verlauf der Hepatitis kann das Urobilinogen im Harn vorübergehend ganz fehlen — obgleich es vorher und auch später wieder deutlich vermehrt ist —, wenn nämlich durch den sog. intrahepatischen Verschuß vorübergehend kein Bilirubin-Glucuronid mehr in die Galle übergehen kann, so daß die Bildung der Bilirubin-Derivate (Stereo- und Urobilinogen) durch die Darmbakterien zeitweilig sistiert.

Da sowohl Stereo- als auch Urobilinogen im Harn mit der Ehrlichschen Aldehyd-Reaktion ein positives Resultat geben, wird klinisch keine Trennung dieser chemisch verschiedenartigen Substanzen vorgenommen. Eine Möglichkeit zur Differenzierung dieser Substanzen ist durch die Pentdyopent-Reaktion von BINGOLD möglich. Als Differentialdiagnose zum hepatocellulären und hämolytischen Ikterus muß bei Kindern auch mit einer Urobilinogenurie durch hochfieberhafte Erkrankung (Scharlach u. a.) sowie durch Innanition gerechnet werden.

Bei längerem Stehen des Harns entsteht infolge Oxydation aus den Vorstufen Urobilin bzw. Stercobilin, die sich durch den Zusatz alkoholischer Zinkacetatlösung nach SCHLESINGER nachweisen lassen.

## Verschiedene Untersuchungen der Leberfunktionen

**Prothrombinzeit-Bestimmung und die Belastung mit Vitamin K (Koller-Test).** Störungen des physiologischen Blutgerinnungsablaufes sind bei Leberkrankheiten von verschiedenen Autoren mitgeteilt worden (BROICHER u. EGLI, BRÜSTER u. REIMOLD, WITTE u. DIRNBERGER; FORELL u. KOLLER; JÜRGENS u. STUDER).

Den Wert der Prothrombin-Zeit-Bestimmung für die Beurteilung der Leberfunktion haben HARTMANN u. LANGNER sehr genau untersucht.

*Physiologie.* Prothrombin wird vermutlich nur in der Leber gebildet. Hierzu ist die Anwesenheit des fettlöslichen Vitamins K unerlässlich. Theoretisch ist eine Verlängerung der Prothrombinzeit nach QUICK auf zwei Wegen denkbar:

1. Der Normalbedarf, der sonst mit der Nahrung gedeckt ist, bleibt bei fehlender Galle ungedeckt wegen unzulänglicher Resorption des fettlöslichen Vitamins K aus dem Dünndarm.

2. Bei schweren hepatocellulären Destruktionen kann trotz normaler Anlieferung von Vitamin K kein Prothrombin in der Leberzelle gebildet werden.

3. Das Neugeborene kann wegen der physiologischen Unreife seiner Leber das Prothrombin (und andere Faktoren des Prothrombinkomplexes) nicht in derselben Höhe wie das ältere Kind oder der Erwachsene aufbauen. Diesbezügliche Leberfunktionsproben sind also bei Neugeborenen nicht sinnvoll!

*Prinzip.* Durch die parenterale Zufuhr von Vitamin K kann ein Defizit, das infolge gestörter Resorption oder ungenügenden Angebotes aus der Nahrung zu einer Hypoprothrombinämie geführt hat, bei intaktem Leberparenchym ausgeglichen werden. Bestehen aber schwere Läsionen der hepatischen Bildungsstätten, so kann durch Vitamin K-Zufuhr kein Einfluß auf den Prothrombinpiegel genommen werden.

*Ausführung.* Bestimmung der Prothrombinzeit nach QUICK; fällt sie in die Normgrenzen, scheidet ein schwerer Leberschaden praktisch aus. Ist der Quickwert unter 70 %, so erhält der Patient 1 mg Vitamin K pro kg KG intramuskulär oder 2 mg/kg KG subcutan. Kontrolle des Quickwertes nach 24 und eventuell nach 48 Std.

Bestimmung des Quick-Testes s. Kapitel: Hämostaseologische Untersuchungen, S. 535.

*Bewertung.* Hat sich der Quickwert nach der Zufuhr von Vitamin K ganz oder nahezu normalisiert, so ist eine Resorptionsstörung (z. B. ein Verschußikterus) oder ein mangelhaftes Angebot die wahrscheinlichste Ursache. Stimmen die beiden Werte überein oder zeigt die 2. Quickzeit nur einen geringen Anstieg, so liegt ein hepatocellulärer Ikterus vor. Es gilt als Vorzug dieses Koller-Testes, daß die Leber mit einer körpereigenen Substanz belastet wird.

**Bewertung des Serum-Eisens und Serum-Kupfers.** Der Leber wird eine Depot-Funktion für das Eisen zugesprochen, deren Insuffizienz

sich bei Leberparenchymschäden durch einen Anstieg des Serum-Eisenspiegels zu erkennen gibt. Nicht nur die Inkontinenz der geschädigten Leberzelle für das intracelluläre Eisen, sondern auch die Anhäufung des aus der täglichen Blutmauserung stammenden Erythrocyten-Eisens vor der als Depot vorgesehenen Leberzelle bewirken diese Hypersiderämie.

Im Gegensatz zu den übrigen Infektionskrankheiten, bei denen durch die Abwanderung von Eisen in das RES (HEILMEYER) eine Hyposiderämie entsteht, hat die Hepatitis epidemica aus den erörterten Gründen eine Hypersiderämie zur Folge, wodurch differentialdiagnostisch gut ein Verschlussikterus abzutrennen ist, weil dabei regelmäßig normale Serumeisenspiegel gefunden werden (RECHENBERGER). Auch bei der Lebercirrhose werden solange uncharakteristische Werte gefunden, als genügend funktionierendes Parenchym vorhanden ist.

Während bei der *Hepatitis epidemica normale Serum-Kupfer-Werte* (90—140  $\gamma$ , im Mittel 120  $\gamma$ ) angetroffen werden, sind sie *beim Verschlussikterus erhöht* bei gleichzeitigem Absinken des Serum-eisens. Kupfer findet sich im Blut zu etwa 93% an ein  $\alpha_2$ -Globulin (Coeruloplasmin) und zu etwa 7% an Albumin gebunden. Bei der mit einer Lebercirrhose einhergehenden Wilsonschen Erkrankung ist das Coeruloplasmin (normal: 23 bis 44 mg-%) und damit der Kupfergehalt des Serums erniedrigt. Kupfer zugleich mit einer pathologischen Aminoacidurie wird im Harn in erhöhtem Maße ausgeschieden und Kupfer in den inneren Organen — am Auge als Kayser-Fleischerscher Cornealring erkennbar — abgelagert (BICKEL, RICHTERICH, LANGE u. HAGER, CARTWRIGHT u. Mitarb.).

**Bestimmung der Glucuronsäure.** Nach einem von WEGMANN u. MAROGG angegebenen Verfahren, bei dem die Glucuronsäure im Serum nach Reaktion mit Naphthoresorcin als violetter Farbstoff spectralphotometrisch bestimmt wird, läßt sich dabei im enteweißten Serum (nach FOLIN-WU) diejenige Fraktion (I) der Glucuronsäure nachweisen, die frei oder nur an niedermolekulare Verbindungen gekoppelt ist, während im nicht-enteweißten Serum diejenigen Anteile der Glucuronsäure (Fraktion II) erfaßt werden, die bei der Enteiweißung an die ausfallenden Moleküle konjugiert sind.

Normalwert für Fraktion I: 3 mg-%  $\pm$  0,5

Normalwert für Fraktion II: 7 mg-%  $\pm$  1.

**Beurteilung.** Bei Hepatitis ist die Fraktion I normal und die Fraktion II zeigt Werte zwischen 4 und 10 mg-%. Im Verhältnis zur

Erhöhung des Bilirubinspiegels sind die Werte zu niedrig, was auf eine frühzeitige Schädigung dieser Leberzell-Funktion hinweist. Bei Verschlussikterus ist die Fraktion I normal und die Fraktion II mit 6—18 mg-% im Verhältnis zum Bilirubin zu hoch. Bei Cholangitis (mit Gelbsucht) wurde die Fraktion II auf 18 bis 27 mg-% und bei Leberabscess (mit und ohne Ikterus) auf 30—70 mg-% erhöht gefunden, Fraktion I in beiden Fällen normal (WEGMANN u. MAROGG).

**Dihydroxyaceton-Test (LINNEWEH).** Die Indikation zur Durchführung dieses Testes ergibt sich bei der kindlichen Hepatomegalie insbesondere bei der Klärung der Differentialdiagnose: Lebercirrhose oder Glykogenspeicherkrankheit.

Dihydroxyaceton (DHA) ist ein Zucker (Triose), dessen intracelluläre Deponierung erst nach Aufbau einer Hexose und Umwandlung in Glykogen erfolgen kann. Bei oraler Zufuhr wird dieser normale Metabolit des Kohlenhydrat-Stoffwechsels vom Darm schnell resorbiert und ist etwa 1 Std lang im Blut nachweisbar.

**Durchführung.** Nach Entnahme eines Leerwertes und oraler Applikation von 1,5 g DHA pro kg Körpergewicht morgens nüchtern in Tee (schmeckt süß und wird gern genommen) werden 10, 20, 30 und 45 min sowie 1,2 und eventuell nach weiteren Stunden Blutproben entnommen, in denen die Glucose- und die Dihydroxyaceton-Konzentration zu bestimmen sind.

Für die Feststellung der Konzentration reduzierender Substanzen im Blut (sog. Blutzucker einschließlich DHA) eignet sich die Methode von HAGEDORN-JENSEN. Die Bestimmung der DHA-Konzentration erfolgt nach der Methode von CAMPBELL, zu der LINNEWEH folgende Arbeitsvorschrift gibt:

Zu 1 ml Oxalatblut werden 7 ml Wasser und 1,0 ml einer 10%igen Natriumwolframatlösung und 1,0 ml 0,667 n-Schwefelsäure hinzugesetzt (Enteiweißung nach FOLIN-WU). Vom abgesaugten Filtrat fügt man zu 2 ml die gleiche Menge des Molybdänsäure-Reagens nach FOLIN-WU hinzu (35 g Molybdänsäure und 5 g Natriumwolframat löst man in 200 ml 10%iger Natronlauge und 200 ml Wasser. Nachdem man etwa  $\frac{1}{2}$  Std energisch gekocht hat und der größte Teil des in der käuflichen Molybdänsäure enthaltenen Ammoniaks abgedampft ist, fügt man 125 ml einer 85%igen Phosphorsäure hinzu und füllt auf 500 ml mit Wasser auf). Beim Erhitzen dieses Gemisches während 10 min im kochenden Wasserbad tritt infolge Reduktion der Molybdänsäure eine Blaufärbung auf. Nach Abkühlen in eiskühlem Wasser titriert man mit 0,01 n Kaliumpermanganat bis zur völligen Entfärbung zurück. Der Kaliumpermanganatverbrauch für 1 mg Dioxyceton wurde mit 5,5 ml bestimmt. Diese Methode liefert bei Konzentrationen unter 2,5 mg-% zuverlässige Werte.

GUEST, COCHRANE und WITTGENSTEIN, welche die Linnewehschen Befunde bei 10 Kindern mit Glykogenspeicherkrankheit sowie einem großen Kontrollkollektiv bestätigen und den DHA-Test als „nützliche Methode für die Diagnose und Prognose der Glykogenspeicherkrankheit der Leber“ bezeichnen, haben die Campbell-Methode für eine spektralphotometrische Bestimmung modifiziert.

Die geringen von GUEST in einigen Fällen nachgewiesenen Konzentrationen von DHA (Abb. 149 c) werden auf methodische Umstände zurückgeführt und waren nach einer entsprechenden Korrektur bei den beiden zuletzt von diesen Autoren untersuchten Patienten nicht mehr nachweisbar. Weitere Publikationen über gute Erfahrungen mit dem DHA-Test liegen von BEUMER, RAIHA und VAN CREVELD vor.

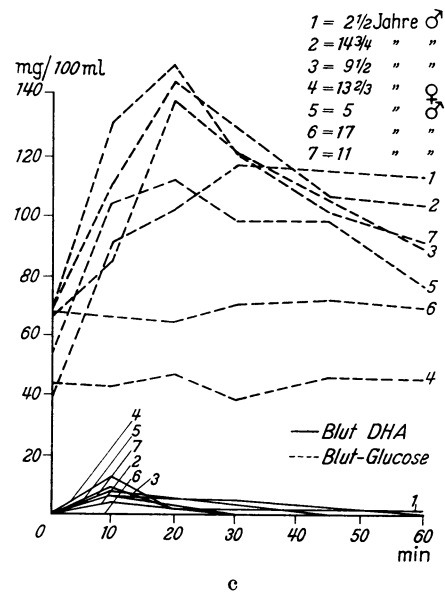
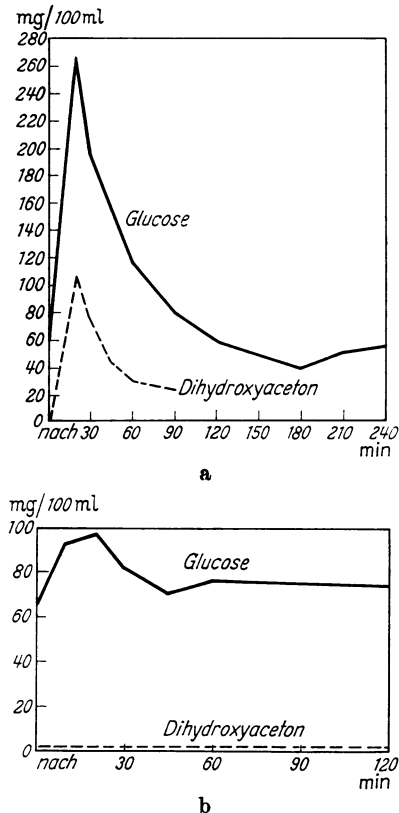


Abb. 149 a—c. DHA-Testergebnisse (aus LINNEWEH): a bei Lebercirrhose, b bei Glykogenspeicherkrankheit, c Blut-Glucose und Blut DHA bei sieben Patienten mit Glykogenspeicherkrankheit (aus GUEST u. Mitarb.)

**Bewertung.** Bei gesunden Kindern und bei Kindern mit einer Lebercirrhose erfolgt ein Anstieg der reduzierenden Substanzen („Blutzucker“) im entweißten Serum und DHA ist etwa 1 Std lang nachweisbar (Abb. 149 a).

Ist die Hepatomegalie durch eine Glykogenspeicherkrankheit verursacht, so erfolgt zwar auch ein initialer Blutzuckeranstieg aber DHA ist im Serum nicht anwesend (Abb. 149 b, c).

Die definitive Differenzierung der Glykogenspeicherkrankheit, von der z. Z. 6 Typen unterschieden, aber noch nicht allgemein als selbständige Krankheitseinheiten anerkannt werden (FANCONI), kann mit Hilfe des Nachweises der spezifischen Fermentdefekte in Erythrocyten (SIDBURY) oder Biopsie-Material (Leber, Muskulatur) nur biochemisch durchgeführt werden.

### Enzyme in der Leberdiagnostik

**Enzymdiagnostik.** Die derzeitigen klinischen Möglichkeiten für die Enzymdiagnostik sind sehr stark in Entfaltung begriffen. Auf Grund der vorliegenden Literatur ergibt sich

für den Sektor Leberfunktion die nachfolgend skizzierte Situation (AMELUNG; BODANSKI; BÜCHER; DE TITIS; FORSTER; GRÜTTNER u. Mitarb.; HESS; HUNGERLAND, MARTINI u.

HAFTER; SCHREIER; M. T. H. SMITH; STAVE; WROBLEWSKI; WIELAND u. PFLEIDERER).

In der nachfolgenden Tabelle sind die für die Leberdiagnostik wesentlichen Enzyme nach W. STICH zusammengestellt:

Tabelle 53  
*Leberdiagnostisch bedeutsame Enzyme und die wichtigsten Normalwerte*

Hauptklasse	Enzym	Abkürzung	Normalwert <sup>1</sup> μ Mol/min je 1000 ml bei 37° C
Hydrolasen	Alkalische Phosphatase	AP	35—160 * (bis 14 Jahre)
	Serum-Cholinesterase Leucinaminopeptidase	SChE LAP	600—1000 9—40 *
Transferasen	Glutamat-Pyruvat-Transaminase	GPT	1—13 (25°) *
	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase	GOT	5—25 (25°) *
	Ornithin-Carbamyl-Transferase		0,08—0,60 *
Oxydoreduc-tasen	Sorbitdehydrogenase	SDH	0—8 *
	Lactatdehydrogenase	LDH	40—230 (25°) *
Lyasen und Synthetasen	1-Phosphofruktaldolase	PFA	0,5—3 E <sup>0</sup>
	Fructose-1,6-diphosphat-Aldolase	ALD	0—3,8 <sup>+</sup>
Isomerasen	Phosphohexoseisomerase		

<sup>1</sup> Normalwerte nach \* RICHTERICH, <sup>0</sup> FORSTER vgl. Fußnote.

Von den hier aufgeführten *Enzymen* können nur vier als *leberspezifisch* angesehen werden: Die Sorbitdehydrogenase, die 1-Phosphofruktaldolase, die Chininoxidase und die Ornithin-Carbamyl-Transferase. Die SDH katalysiert die Reduktion von Fructose zu Sorbit, ihre Erhöhung ist ein spezifisches Indiz für hepatocellulären Schaden (GERLACH). Die PFA katalysiert die Spaltung von Fructose-1-Phosphat und zeigt eine normale Serumaktivität von durchschnittlich 1,5 E<sup>1</sup> (0,5 bis 2,8 E), so daß ein Anstieg dieses von LEUTHARDT u. Mitarb. entdeckten Enzyms über 3 E als leberspezifischer Schädigungshinweis bewertet werden kann (FORSTER).

Beim **Neugeborenen** und jungen *Säugling* sind die Aktivitäten für SGOT und SGPT deutlich erhöht und zeigen eine sehr weite Streuung, um im Laufe der 3. Lebenswoche etwa in den Normbereich zurückzukehren (KOVE, GOLDSTEIN u. WROBLEWSKI; STAVE). In Abhängigkeit vom Geburtsgewicht ergab sich, daß die SGOT bei Frühgeborenen der Gewichtsgruppe unter 1500 g nicht von den Mittelwerten reifer Neugeborener abweicht und die SGPT bei den kleinsten Frühgeborenen am niedrigsten gefunden wird (STAVE). Im Zusammenhang mit hypoxämischen Komplikationen bleiben SGOT und SGPT meist un-

<sup>1</sup> Nach FORSTER entspricht eine Aktivitätseinheit der in 1 ml Serum enthaltenen Enzym-Menge, die pro Minute unter den von FORSTER angegebenen Bedingungen eine Extinktionsabnahme um 0,001 bewirkt.

verändert, während die LDH ansteigt. Eine charakteristische Beziehung zwischen der Intensität des Ikterus neonatorum und den genannten Enzymen ist nicht nachweisbar. Während der Anstieg der Enzym-Aktivitäten in den ersten Tagen nach der Geburt als Folge des Geburts-

Stress gedeutet wird, scheint das Absinken in den ersten 3—6 Lebenswochen einen adaptiven Reifungsvorgang darzustellen. (KOVE, GOLDSTEIN u. WROBLEWSKI; STAVE).

Das Enzym LAP zeigte sich bei Untersuchungen mit einer Mikromethode bei physiologischem Neugeborenen-Ikterus, bei hämolytischen Erkrankungen und in vier Fällen von Hepatitis epidemica bei Neugeborenen nicht verändert, wies dagegen bei 21 Kindern mit nachgewiesener Gallengangs-Atresie eine stärkere Erhöhung auf (RUTENBURG u. Mitarb.).

Die zur Zeit in der Klinik am häufigsten bestimmten Enzyme (GOT und GPT) gehören nicht

im engeren Sinne zu den leberspezifischen Enzymen, sondern sind eigentlich in der biologischen Ausstattung fast aller Zellen enthalten. Immerhin ist ihre Konzentration doch so unterschiedlich, daß *de Ritis* für das *Verhältnis von GOT zu GPT* einen Quotienten errechnet hat, der bei *Leberschäden kleiner* und bei *Läsionen des Myocards größer als 1* ist.

Klinisch ist von besonderem Interesse, daß der Anstieg sowohl der leberspezifischen als auch der leberunspezifischen Enzyme nicht nur bei der ikterischen Verlaufsform sehr regelmäßig, sondern auch schon im anikterischen Initialstadium der Hepatitis epidemica erfolgt, so daß sowohl eine Frühdiagnose als auch die objektive Feststellung einer Hepatitis sine ictero (z. B. in der Umgebung hepatitiskrankter Kinder) möglich geworden ist (BODANSKY, ROTTHAUWE, GRÜTTNER, HEINRICH, E. u. G. SCHMIDT). Unter den derzeit diagnostisch benutzten Enzymen sind nur zwei bei der Hepatitis in kennzeichnender Weise erniedrigt: die Serum-Cholin-Esterase und die Pyruvat-Kinase (STICH). Die absolute Höhe der GOT und GPT-Aktivitäten läßt nach allgemeiner Erfahrung keine prognostischen Schlüsse zu, da auch bei extrem hohen Werten in 3—6 Wochen eine Normalisierung der Enzym-Aktivitäten und der übrigen Leberfunktionsproben erfolgen kann. Hingegen scheint der zeitliche Ablauf gewisse prognostische Schlüsse insofern zu ermöglichen, als protrahiert bestehende, mitunter nur wenig oberhalb der Norm liegende Enzym-Aktivitäten eine verzögerte Heilung und die daraus

resultierenden Komplikationen anzeigen können: Bei der Entwicklung einer akuten gelben Leberdystrophie kommt es zunächst verständlicherweise zu einem schnellen und steilen Anstieg der Serum-Enzym-Aktivitäten, der dann ein Absinken insbesondere der GOT und GPT nachfolgt.

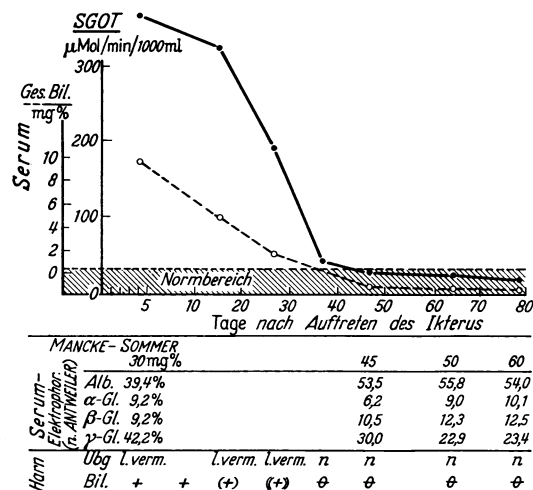


Abb. 150. Verhalten von SGOT, Serum-Bilirubin, Elektrophorese (nach ANTWEILER), Mancke-Sommer und Gallenfarbstoffen im Harn bei Hepatitis epidemica, Patient B. A., ♀, 5,9 Jahre (Arch. Nr. 2296/61)

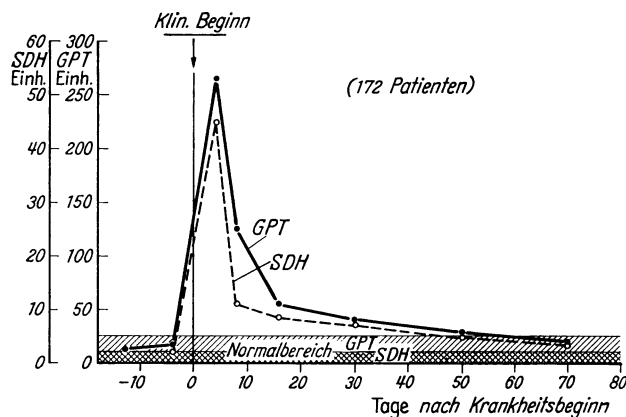


Abb. 151. Enzymatische Aktivität von SDH und GPT bei 172 vorwiegend kindlichen Hepatitis epidemica-Patienten (nach H. SCHÖN u. H. WÜST)

In Abb. 150 ist ein kasuistisches Beispiel für das Verhalten der SGOT und anderer Leberfunktionsproben bei der akuten Hepatitis epidemica wiedergegeben.

Eine umfangreiche epidemiologische und enzymatische Studie stammt von SCHÖN und WÜST, die in einer Ortschaft während 12 Monaten die Erkrankung von 185 Personen, davon 157 Kinder bis zu 14 Jahren sehr eingehend klinisch und biochemisch kontrolliert haben. Die Abb. 151 gibt die Mittelwertkurven für die Aktivität von SDH und GPT während des Krankheitsverlaufes von 172 Patienten wieder. Im Verlaufe dieser Epide-

mie sind 70 % aller kindlichen Hepatitis-Fälle anikterisch gewesen. Die zweigipflige Altersverteilung (1. Gipfel: 4—6jährige und 2. Gipfel: 12 und 13jährige) stimmt auch mit den Beobachtungen von REPLOH und PRIMAVERSI sowie BLUME überein.

Bei der chronischen Hepatitis, die sich sowohl aus einer akuten epidemischen Hepatitis entwickeln als auch als primär chronische Erkrankung auftreten kann, ist die Hyperenzymie meist geringer als bei der akuten Leberentzündung.

Tabelle 54. Serum-Enzym-Konstellation bei verschiedenen Ikterusformen (nach MARKOFF)

Enzym-Aktivität	normal	Hepatitis Hepatose	Verschluß	
			benigne	maligne
Alkalische Phosphatase	(+)	++	+++	+++
PFA	(+)	+++	(+)	(+)
GPT	+	+++	+	+
GOT	(+)	++	++	+++
LDH	++	+	+	++
SChE	+	(+)	+	+

Insbesondere kommt es nicht selten zu einem wellenförmigen Verlauf in der quantitativen Enzym-Ausscheidung: Die leberspezifischen (SDH und PFA) und die leberunspezifischen (GOT und GPT) Enzyme werden mäßig erhöht und die leberspezifische Serum-Cholin-Esterase deutlich vermindert gefunden (STICH). Beim cirrhotischen Formenkreis der Lebererkrankungen haben sich bisher keine pathognomonischen Enzym-Muster gefunden, neben sehr diskreten Erhöhungen können auch normale Verhältnisse angetroffen werden, allerdings weisen die cholangitischen und biliären Cirrhosen pathologische Konzentrationen von AP und LAP auf (STICH).

Die von KALK und WILDHIRT sehr genau biotisch kontrollierte Hepatitis bei Mononucleosis infectiosa zeigt je nach der Intensität der Leberbeteiligung ein Enzym-Muster, das unter Umständen dem der Hepatitis epidemica ähnlich werden kann, während bei Mononucleose ohne stärkere Leberbeteiligung die LDH deutlich höhere Werte zeigt als die GOT und GPT, wodurch eine Unterscheidung von der Hepatitis epidemica möglich wird. Weitere Beobachtungen über pathologische Enzym-Konzentrationen im Serum liegen auch für verschiedene Intoxikationen (Medikamente, Alkohol) vor (WEWELKA).

Insgesamt ergeben die bisherigen pädiatrischen und internistischen Publikationen übereinstimmend eine Erhöhung der verschiedenen leberspezifischen und leberunspezifischen Enzyme sowohl bei der akuten ikterischen als auch anikterischen Hepatitis und als Früh-

symptom eines Rezidives (GRÜTTNER; ROTT-HAUWE u. KOWALEWSKI; RICHTERICH; SCHREIER, STAVE u. a.).

Während niedrige Enzym-Aktivitäten eine Hepatitis epidemica fast sicher ausschließen lassen, können allerdings umgekehrt beim Verschlussikterus auch hohe Werte gefunden werden (WILDHIRT; MARKOFF).

Insgesamt findet sich für die mit Gelbsucht einhergehenden ( nicht angeborenen) Erkrankungen nach MARKOFF die in Tabelle 54 dargestellte Konstellation der am häufigsten bestimmten Serum-Enzyme.

Der *Verschlussikterus* ist in der Initialphase durch den steilen Anstieg der AP ausgezeichnet, wenn er einige Zeit bestanden hat, tritt als Ausdruck der sekundären Parenchymschädigung oft ein Ansteigen der leberspezifischen und -unspezifischen Enzyme hinzu.

Der Punkt, von dem aus sich die Enzymdiagnostik in der nächsten Zeit für klinische Zwecke am bedeutungsvollsten weiter zu entwickeln scheint, muß bei den sog. *Isoenzymen* vermutet werden. Hierunter versteht man seit den Untersuchungen von WIELAND und PFLEIDERER, daß im Serum und in den Organen nicht schlechthin ein und dasselbe Enzym vorkommt (z. B. LDH), sondern daß dieser LDH je nach ihrer Organ-Herkunft besondere, am besten durch die verschiedenen elektrophoretischen Möglichkeiten (Hochspannungselektrophorese auf Membranfolien (WIELAND u. Mitarb.); Agar-Gel Elektrophorese auf Objektträgern (WIEME) und Absorptionsmethode an Cellulose (HESS) zu definierende biochemische Charakteristika zukommen. Durch diese organspezifische Heterogenität des Proteins ist eine differente Zuordnung der sonst einheitlich imponierenden LDH möglich (AMELUNG). So wurde z. B. von WÜST, BERG u. SCHÖN bei Leberkrankheiten ein ausgeprägter Aktivitätsanstieg für das Isozym PLA<sub>1</sub> (= plasma lactic acid mit Untergruppe 1—5) gefunden. Wenn auch solche Befunde zunächst nur mit erheblichem technischem Aufwand zu gewinnen sind und daher rein wissenschaftlichen Zielset-

zungen vorbehalten bleiben, so stellt doch die Entdeckung der Isoenzyme einen auch für die klinische Routine vermutlich zukunftssträchtigen Schritt vorwärts dar.

Zum Abschluß zeigt die in Tabelle 55 wiedergegebene Differentialdiagnose des Ikterus nach WILDHIRT das Verhalten der verschiedenen Tests in Abhängigkeit von der Ikterus-Genese. Unter hepatischem Ikterus ist sowohl die hepatocelluläre (Hepatitis, Cirrhose) als auch die

Tabelle 55. *Differentialdiagnose der Gelbsucht mit Hilfe der verschiedenen Leberfunktionsproben* (nach WILDHIRT)

	hepatischer Ikterus	prähepatischer Ikterus	posthepatischer Ikterus
Serum-Bilirubin	erhöht bis 50mg. %	3—10 mg. %	10—25 mg
Urin-Bilirubin	+	∅ oder +	+
Urobilinogen	∅—+++	∅—+	∅—+++
Eiweiß-Labilitäts-Test	60 % pathologisch	negativ	negativ
Bromsulfalein: im Serum	pathologisch	normal	pathologisch
in der Galle	normal 5—15 min	normal	verlängert <20min
Eisen im Serum	erhöht 150—400 γ	leicht erhöht 150—200 γ	normal oder erniedrigt
Kupfer im Serum	normal 90—130 γ %	normal	leicht erhöht über 140 γ %
Gesamt-Cholesterin	normal oder leicht vermindert	normal	später vermehrt über 300 mg. %
Gerinnungsfaktor	150—200 mg. % vermindert	normal	vermindert
alkalische Phosphatase	normal 6—20 KAE 5—10 BE	normal	erhöht über 20 KAE / 10 BE
Zell-Enzyme im Serum	stark erhöht	normal	leicht erhöht
Laparoskopie	Leber rot	Leber normal	Leber grün
Leberpunktat	Nekrosen	„normal“	Gallenstauung

hepatocanaliculäre (Verschluß) Ätiologie zu verstehen. Unter den Begriff des prähepatischen Ikterus fallen die hämolytischen Gelbsuchtformen, während die Verlegung der großen intra- und der extrahepatischen Gallengänge die Gruppe des posthepatischen Ikterus bilden.

Bei den verschiedenen *angeborenen Formen der Hyperbilirubinämie*, (M. Crigler-Najjar; M. Gilbert; M. Meulengracht; M. Dubin-Johnson, M. Rotor, Galaktosämie und die enzymopenischen, hämolytischen Anämien) stehen z. T. erkannte, z. T. noch nicht erkannte Hypo- oder Anenzymien pathogenetisch im Mittelpunkt und bedürfen entsprechend gezielter diagnostischer Untersuchungen.

## Literatur

- AMELUNG, D.: Die Heterogenität von Fermenten in den Organen und im Serum. *Dtsch. med. Wschr.* **86**, 731 (1961).
- BACHMANN, K. D.: Über das Lipofuscin der Leber. *Virchows Arch. path. Anat.* **323**, 133 (1955).
- BAUMGÄRTEL, T.: Physiologie und Pathologie des Bilirubinstoffwechsels als Grundlage der Iktersforschung. Stuttgart: Georg Thieme 1950.
- BECKMANN, R.: Serum-Cholesterin-Untersuchung bei Frühgeborenen und jungen Säuglingen. *M Schr. Kinderheilk.* **109**, 199 (1961).
- BEHNKE, A. R.: In *Liver function*, ed. R. W. BRAUER. Washington: Amer. Inst. Biol. Sci. 1958.
- BEHRENDT, H.: *Diagnostic tests for infants and children*. New York 1949.
- BERGMAYER, H. V.: *Methoden der enzymatischen Analyse*. Weinheim: Verlag Chemie 1962.
- BETKE, K.: Bilirubin und Bilirubinausscheidung. In: F. LINNEWEH, *Die physiologische Entwicklung des Kindes*. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
- BETKE, K.: Hämatologie der ersten Lebenszeit. *Ergebn. inn. Med. Kinderh., N.F.* **9**, 437 (1958).
- BICKEL, H.: Hepatozerebrale Degeneration (Wilson'sche Krankheit). In: F. LINNEWEH, *Erbliche Stoffwechselkrankheiten*. München: Urban & Schwarzenberg 1962.
- , u. F. LINNEWEH: Austauschtransfusion als prophylaktische Maßnahme beim Kernikterus Frühgeborener. *Klin. Wschr.* **35**, 929 (1957).
- , u. F. SOUCHON: *Papierchromatographie in der Kinderheilkunde*. Stuttgart: Ferdinand Enke 1955.
- BILLING, B. H., P. G. COLE, and G. H. LATHE: The excretion of bilirubin as a diglucuronide giving the direct van den Bergh reaction. *Biochem. J.* **65**, 774 (1957).
- , and G. H. LATHE: Bilirubin metabolism in jaundice. *Amer. J. Med.* **24**, 111 (1958).
- BINGOLD, K.: Über das Pentdyopent (Bingold) in seiner Bedeutung für die Lösung des Blutfarbstoffproblems. *Med. Klin.* **41**, 475 (1946).
- BLUME, P.: Bluteiweißbild und Leberfunktionsproben bei Hepatitis im Kindesalter. *Z. ges. inn. Med.* **12**, 462—466 (1957).
- BODANSKI, O., M. K. SCHWARTZ, S. KRUGMAN, J. P. GILES, and A. M. JACOBS: Comparison of activities of isocitric dehydrogenase and glutamic-oxalacetic transaminase in serum in infectious hepatitis. *Pediatrics* **25**, 807 (1960).
- BRAUER, R. W.: *Liver function. A symposium on approaches to the quantitative description of liver function*. Washington: Inst. Biol. Sci. 1958.
- BRÖICHER, H., H. EGLI u. K. KESSLER: Gerinnungsphysiologische Untersuchungen und Leberfunktion. *Dtsch. med. Wschr.* **85**, 350 (1960).
- BRÜSTER, H., u. E. REIMOLD: Gerinnungsuntersuchungen zur Differentialdiagnose kindlicher Lebererkrankungen. *Z. Kinderheilk.* **83**, 295 (1960).
- BÜCHER, TH.: *Enzyme unter biologischem Aspekt*. In: F. LINNEWEH, *Erbliche Stoffwechselkrankheiten*. München: Urban & Schwarzenberg 1962.
- F. R. BISHAI u. W. VOGEL: Über die Ausbildung des spezialisierten histologischen und enzymatischen Musters des Flugmuskels von *Locusta migratoria*. *Europ. Symp. Med. Encymol. Mailand 1960*, S. 13—25. Basel u. New York: S. Karger 1961.
- BÜRGER, M.: *Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten*. Berlin: VEB Volk u. Gesundheit 1953.
- BULGARELLI, R.: Unsere Erfahrungen über Glykogenspeicherkrankheit und verschiedene Ansichten über eine besondere Form der Glykogenose mit arterieller Hypertension. *Mod. Probl. Pädiat.* **4**, 140 (1959).
- CARTWRIGHT, G. E., H. MARKOWITZ, G. S. SCHIELDS, and M. M. WINTROBE: Studies on copper metabolism. XXIX. A critical analysis of serum copper and coeruloplasmin concentrations in normal subjects, patients with Wilson's disease. *Amer. J. Med.* **28**, 555 (1960).
- COCHRANE, W. A., and W. W. PAYNE: Familial hypoglycemia precipitated by amino acids. *J. clin. Invest.* **35**, 411 (1956).
- COLCHER, H., A. I. PATEK jr., and F. E. KENDAK: Galactose disappearance from blood stream; calculation of galactose removal constant and its application as test for liver function. *J. clin. Invest.* **25**, 768—775 (1946).
- CORI, C. F.: *Encymatic reactions in carbohydrate metabolism*. *Harvey Lect.* (1945/46) **41**, 253—272 (1947).
- CORI, G. T.: Biochemical aspects of glycogen deposition disease. *Mod. Probl. Pädiat.* **3**, 344 (1957).
- CREVELD, S. VAN: Glycogen disease. *Arch. Dis. Childh.* **34**, 298 (1959).
- In: FANCONI-WALLGREN, *Lehrbuch der Pädiatrie*. Basel u. Stuttgart: Benno Schwabe & Co. 1963.
- CRIGLER, I. F., and V. A. NAJJAR: Congenital familial nonhaemolytic jaundice with Kernicterus. *Pediatrics* **10**, 169 (1952).
- CROSBY, W. H.: Metabolism of haemoglobin and bile pigment in haemolytic disease. *Amer. J. Med.* **18**, 112 (1955).
- DAOUST, R.: The cell population of liver tissue and the cytological reference bases. In: E. BRAUER, *Liver function*. Washington: Inst. Biol. Sci. 1958.
- DE LA HUERGA, I., C. YESINICK, and H. POPPER: Colorimetric method for determination of serum Cholinesterase. *Amer. J. clin. Path.* **22**, 1126—1133 (1952).
- DE RITIS, F., M. COLTORTI e G. GIUSTI: La sindrome encimoplasmatica dell' epatite virale, significato patogenetico ed applicazioni diagnostiche, epidemilogiche e prognostiche. *Europ. Symp. Med. Encymol Mailand 1960*, S. 268—296. Basel u. New York: S. Karger 1961.



- DITTMER, A.: Papierelektrophorese. Jena: Gustav Fischer 1961.
- DUBIN, I. N., and F. B. JOHNSON: Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells. *Medicine (Baltimore)* **33**, 155 (1954).
- EWERBECK, H.: Lebererkrankungen im Kindesalter. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.*, N. F. **6**, 466 (1955).
- In: H. J. ANTWEILER: Die quantitative Elektrophorese in der Medizin. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.
- FISCHER, K.: Morbus haemolyticus neonatorum im AB0-System. Stuttgart: Georg Thieme 1961.
- FORELL, M. M., u. F. KOLLER: Die Beurteilung der Leberfunktion durch die Bestimmung von Faktor V, Faktor VII und Prothrombin. Wirkung von Synkavit und Vitamin K. *Münch. med. Wschr.* **95**, 433 (1953).
- FORSTER, G.: Transaminase, l-Phosphofruktaldolase und Sorbitdehydrogenase in der Leberdiagnostik. *Verh. 6. Intern. Kongr. Inn. Med. Basel, 1960*, S. 201—212. Basel u. Stuttgart: Benno Schwabe Co. 1961.
- GERLACH, N.: Zur klinischen Bedeutung der Aktivitätsmessung von Sorbitdehydrogenase im menschlichen Serum. *Klin. Wschr.* **37**, 93 (1959).
- GITZELMANN, R.: Glucagonbelastung bei Glykogenspeicherkrankheit. *Mod. Probl. Pädiat.* **4**, 288 (1959).
- GÖBEL, K. H.: Leucin-Amino-peptidase und andere Enzyme im Serum bei Leber-Gallenweg- und Pankreaserkrankungen. *Europ. Sympos. Med. Encymol.* Vgl. BÜCHER, S. 532—540.
- GRÜTTNER, R., K. LÖDEN u. H. STORM: Über die Bedeutung der Milchsäuredehydrogenase und Transaminasenbestimmung im Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **82**, 548 (1959).
- GUEST, G. M., W. COCHRANE, and E. WITTGENSTEIN: Dihydroxyaceton tolerance test for glycogen storage disease. *Mod. Probl. Pädiat.* **4**, 169 (1959).
- HAI, R., u. M. MACEK: Handbuch der Papierchromatographie. Jena: Gustav Fischer 1958.
- HAMPERL, H.: Über das Verhalten der Leberpigmente (Lipofuscin und Ceroid) besonders bei Hepatitis. *Schweiz. Z. allg. Path.* **16**, 399—403 (1953).
- Pathologie der Leberkrankheiten. *Wien. klin. Wschr.* **74**, 370 (1962).
- HANGER, M.-F.: The meaning of liver function tests. *Amer. J. Med.* **16**, 565 (1954).
- HARNACK, G. A. v.: Leberfunktionsdiagnostik bei der Hepatitis epidemica im Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **70**, 10 (1951).
- Die Galaktose-Probe im Kindesalter. *M Schr. Kinderheilk.* **99**, 447—452 (1952).
- HARRIS, R. C., D. H. ANDERSEN, and R. C. DAY: Obstructive jaundice in infants with normal biliary tree. *Pediatrics* **13**, 293 (1954).
- HARTMANN, F., u. U. FLECK: Vergleichende chemische und histologische Analyse der Leberverfettung. *Klin. Wschr.* **30**, 652—654 (1952).
- HARTMANN, F., u. H. LANGER: Untersuchungen über den Prothrombin- und Ac-Globulingehalt des Blutes bei Leberschäden. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **197**, 438 (1950).
- HARTMANN, W., u. K. SCHREIER: Leucinempfindliche Hypoglykämie. *M Schr. Kinderheilk.* **109**, 507 (1961).
- HAUGAARD, E. S., and N. HAUGAARD: Effect of hyperglycaemic-glycogenolytic factor on fat metabolism of liver. *J. biol. Chem.* **206**, 641—645 (1954).
- HÉEPE, F.: Über die anikterischen Leber-Erkrankungen im Kindesalter und ihre Erkennbarkeit mit Hilfe von Eiweißfällungsreaktionen im Blutserum. *M Schr. Kinderheilk.* **100**, 497 (1957).
- HEILMEYER, L.: Über einige seltene Störungen der Porphyrinsynthese bei sideroachrestischen Anämien und bei Infektanämien. *Dtsch. med. Wschr.* **85**, 1915 (1960).
- , u. A. GITTER: Taschenbuch klinischer Funktionsprüfungen. Stuttgart: Gustav Fischer 1960.
- HEINRICH, H. G., u. K. VETTER: Die Diagnose der akuten und chronischen Lebererkrankungen mit Hilfe der Blutgerinnungsanalyse. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **15**, 1024 (1960).
- HERS, H. G., et G. JOASSIN: Anomalie de l'aldolase hépatique dans l'intolérance au fructose. *Encymol. biol. clin. (Basel)* **1**, 4 (1961).
- HESS, B., u. S. I. WALTER: Absorptionsmethode zur Differenzierung der LDH sowie anderer löslicher Fermente im Serum und Gewebe. *Klin. Wschr.* **39**, 253 (1961).
- — Über das Protein der Lactatdehydrogenase in menschlichem Serum und Geweben. *Europ. Symp. Med. Encymol.* Vgl. BÜCHER, S. 83—100.
- HÖHORST, H. J., F. H. KREUTZ u. TH. BÜCHER: Über Metabolitgehalte und Metabolitkonzentrationen in der Leber der Ratte. *Biochem. Z.* **332**, 18 (1959).
- HOMOLKA, I.: Chemische Diagnostik im Kindesalter. Berlin: VEB Volk und Gesundheit 1961.
- HSIA, D. Y., and S. S. GELLIS: Viral hepatitis. *New Engl. J. Med.* **249**, 400 (1953).
- HUNGERLAND, H.: Leberkrankheiten im Kindesalter. *Wien. klin. Wschr.* **74**, 489 (1962).
- JENDRASSIK, L., u. P. GROF: Vereinfachte photometrische Methoden zur Bestimmung des Blutbilirubins. *Biochem. Z.* **297**, 81 (1938).
- JÜRGENS, R., u. A. STUDER: Beeinflussung der Bildung des Prothrombins im Tierversuch. *Schweiz. med. Wschr.* **82**, 1119—1121 (1952).
- KALK, H.: Leberkrankheiten. In: Bad Mergentheimer Stoffwechselltag. Stuttgart: Georg Thieme 1961.
- E. SCHMIDT, F. W. SCHMIDT u. E. WILDHIRT: Zur Beteiligung der Leber bei der infektiösen Mononucleose. *Klin. Wschr.* **38**, 421 (1960).
- u. E. WILDHIRT: Lehrbuch und Atlas der Laparoskopie und Leberpunktion. Stuttgart: Georg Thieme 1962.

- KLATSKIN, G., and L. BUNGARDS: Bilirubin-protein linkages in Serum and their relationship to van den Bergh reaction. *J. clin. Invest.* **35**, 537—531 (1956).
- KLEINSCHMIDT, H.: Über latente (anikterische) diffuse Hepatopathie. *Kinderärztl. Prax.* **7**, 489 (1936).
- KOECHER, P. H.: *Klinische Diagnostik für den Kinderarzt*. Stuttgart: Ferdinand Enke 1964.
- KÖTTGEN, U., u. E. BRAUN: Frühgeburt und Kernikterus. *Z. Kinderheilk.* **76**, 454 (1955).
- KOLLER, F., A. LOELIGER, F. DUKERT u. H. HUWANG: Über einen neuen Gerinnungsfaktor (Faktor VII) und seine klinische Bedeutung. *Dtsch. med. Wschr.* **77**, 528 (1952).
- KOVE, S., S. GOLDSTEIN, and F. WROBLEWSKI: Activity of glutamic-oxalacetic transaminase in the serum in the neonatal period. *Pediatrics* **20**, 584, 590 (1957).
- KRAUTMAN, B.: Micro cephalin-cholesterol-flocculation test on blood from finger. *Amer. J. clin. Path.* **10**, 126—130 (1946).
- KÜHN, H. A.: *Pathologie, Diagnostik und Therapie der Leberkrankheiten*. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
- KÜNZER, W.: *Über den Blutstoffwechsel gesunder Säuglinge und Kinder*. Basel: S. Karger 1951.
- KÜSTER, F., u. H. KRINGS: Die Bedeutung des Bilirubins für die Pathogenese des Hirnschadens bei der Erythroblastosis fetalis. *Z. Kinderheilk.* **67**, 503 (1950).
- LANGE, I., u. H. HAGER: Über die Wilsonsche Krankheit. *Z. Kinderheilk.* **84**, 125 (1960).
- LATHE, G. H.: „Bilirubin“ and „Conjugated Bilirubin“. *Lancet* **1956 II**, 683.
- LELONG, M., D. ALAGILLE, COLIN J. LE TAN VINH, M. ROUX, C. GENTIL et J. C. GABILAN: Cirrhose con génitale et familiale rachitisme vitamino-résistant avec diabète glucophosphoaminé, hepatome terminale. *Pédiatrie* **16**, 221 (1961).
- LINKE, A., u. B. HESS: Über den Intermediärstoffwechsel der Kohlenhydrate während der Glukagonprobe. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **66**, 203 (1960).
- LINNEWEH, F.: Zur Differentialdiagnose kindlicher Lebertumoren. *M Schr. Kinderheilk.* **67**, 422 (1936); **70** (1937).
- Zur Pathogenese der Glykogenkrankheit. *M Schr. Kinderheilk.* **70**, 238 (1937).
- Dihydroxyaceton-Test bei Glykogenspeicherkrankheit. *Mod. Probl. Pädiat.* **4**, 163 (1959).
- LIVINGSTON, S., and E. M. BRIDGE: Tests of carbohydrate metabolism in infants. *J. Amer. med. Ass.* **119**, 117—122 (1942).
- LÜDERS, D.: Die Hemmung der Diazoreaktion durch Vitamin C und dessen Anwendung bei der Bestimmung des direkten Serumbilirubins. *Erscheint in M Schr. Kinderheilk.* (1965).
- MACLAGAN, N.-F.: Liver function tests of jaundice; review of 200 cases. *Brit. med. J.* **1947 II**, 197—201.
- MARKOFF, N.: Die Differentialdiagnose des Ikterus. In E. WILDHIRT, *Fortschritte der Gastroenterologie*, München: Urban & Schwarzenberg 1960.
- MARKOFF, N., u. E. KAISER: *Krankheiten der Leber und der Gallenwege in der Praxis*. Stuttgart: Georg Thieme 1962.
- MARTINI, G. A., u. E. HAFTER: *Leber- und Pankreas-Enzymologie*. Basel u. New York: Bibliotheca Gastroenterologica 1961.
- MARTIUS, G.: *Die Pathogenese des Morbus haemolyticus neonatorum*. Stuttgart: Georg Thieme 1956.
- MENDELSON, M. L., and O. BODANSKY: Value of liver-function tests in diagnosis of intrahepatic metastases in nonicteric cancer patient. *Cancer (Philad.)* **5**, 1—8 (1952).
- MEULENGRACHT, E.: A review of chronic intermittent juvenile jaundice. *Quart. J. Med.* **16**, 83 (1947).
- MILLER, L. L., C. G. BLY, M. L. WATSON, and W. P. BALE: Dominant role of liver in plasma protein synthesis; direct study of isolated perfused rat liver with aid of lysine-C<sup>14</sup>. *J. exp. Med.* **94**, 431—453 (1951).
- NINGER, E., u. I. TOVÁREK: Thymol-Flocculation test. *Acta med. scand.* **143**, 390—394 (1952).
- NOSSLIN, B.: The direct diazo reaction of bile pigments in serum. *Experimental and clinical studies*. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **12**, Suppl. 49 (1960).
- PLÜCKTHUN, H.: Vergleichende Serumalbumin-Bestimmung durch Papierelektrophorese und Natriumsulfatfällung. *Z. ges. inn. Med.* **9**, 463 (1954).
- POPPER, H., u. G. SCHAFFNER: *Die Leber, Struktur und Funktion*. Stuttgart: Georg Thieme 1961.
- PRINCE, G. E.: Cephalin-cholesterol flocculation in premature infants and children receiving immune globuline. *J. Pediat.* **30**, 668—671 (1947).
- RADL, H., W. BOSTJANCIC u. J. G. GRUBMUELLER: *Klinische und epidemiologische Studien zur Hepatitis epidemica aus Anlaß einiger Kleinraumepidemien*. *Arch. Kinderheilk.* **166**, 127 (1962).
- RECHENBERGER, I.: Die Bestimmung des Serum-eisens und Serumkupfers in der Diagnostik der Erkrankungen des Leberparenchyms und der Gallenwege. *Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr.* **17**, 5—11 (1957).
- REPLOH, H., u. K. A. PRIMAVESI: Neue Beobachtungen über die Epidemiologie der Hepatitis epidemica und den Virusnachweis. *Dtsch. med. Wschr.* **85**, 801 (1960).
- RICHTERICH, R.: *Enzymopathologie*. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958.
- , E. GAUTIER, H. STILLHART, and E. ROSSI: The heterogeneity of coeruloplasmin and the enzymatic defects in Wilson's disease. *Helv. paediat. Acta* **15**, 424 (1960).
- P. SCHAFROTH, I. P. COLOMBO u. F. TEMPERLI: Die Wahl von Enzym-Einheiten bei diagnostischen Untersuchungen. *Klin. Wschr.* **39**, 987 (1961).

- RITTER, I. A., and E. I. CANNON: Galactosemia with cataracts; report of case, with notes on physiopathology. *New Engl. J. Med.* **252**, 747—752 (1955).
- RIVA, G.: Die klinische Bedeutung des Serum-eiweißbildes. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **67**, 291 (1961).
- ROSSI, E.: Der Kohlenhydrat-Stoffwechsel. In: F. LINNEWEH, Die physiologische Entwicklung des Kindes. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
- Glucagon beim stoffwechselgesunden Jugendlichen. *Mod. Probl. Pädiat.* **4**, 269 (1959).
- ROTOR, A. B.: *Acta med. philipp.* **5**, 37 (1948).  
Zit. nach LEIBER-OLBRICH, Wörterbuch der klinischen Syndrome. München: Urban & Schwarzenberg 1963.
- ROTHAUWE, H. W., u. S. KOWALEWSKI: Serum-Enzyme und Gerinnungsfaktoren bei akuter Hepatitis im Kindesalter. *Mschr. Kinderheilk.* **110**, 41 (1962).
- RUTENBURG, A. M., E. P. PINEDA, J. A. GOLDBARG, R. LEVITAN, S. S. GELLIS, and M. SILVERBERG: Serum leucine aminopeptidase activity in normal infants, in biliary atresia and in other disease. *Amer. J. Dis. Child.* **103**, 47 (1962).
- SCHÄFER, K. H.: Der Eisenstoffwechsel des wachsenden Organismus. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.*, N.F. **4**, 706 (1953).
- SCHEIFFARTH, F., G. BERG u. H. GÖTZ: Papier-elektrophorese in Klinik und Praxis. München: Urban & Schwarzenberg 1962.
- SHELLONG, G.: *Icterus neonatorum*. Stuttgart: Georg Thieme 1962.
- , u. U. WENDE: Technik für die Eichung von Methoden zur Serumbilirubinbestimmung. *Klin. Wschr.* **38**, 703 (1960).
- SCHMID, R.: Glukuronsäure-konjugiertes Bilirubin, das „direkt reagierende“ Bilirubin im Serum, Harn und Galle. *Schweiz. med. Wschr.* **86**, 775 (1956).
- Neuere Gesichtspunkte auf dem Gebiet des Gallenfarbstoffwechsels. *Helv. med. Acta* **24**, 273 (1957).
- SCHMIDT, E., u. F. W. SCHMIDT: Über Enzym-Muster im Serum und in menschlichen Geweben. *Europ. Symp. Med. Encymol.* . . . Vgl. BÜCHER, S. 110—119.
- Zur Pathophysiologie von enzymatischen Veränderungen bei Lebererkrankungen. In: Fortschritte der Gastroenterologie, Hrsg. v. E. WILDEHIRT, S. 302. München 1960.
- SCHMIDT, F. W.: Zur diagnostischen Bedeutung der Enzyme. *Verh. 6. Intern. Kongr. inn. Med.* . . . Vgl. FORSTER, S. 197—200.
- SCHÖN, H., u. H. WÜST: Untersuchungen über eine Hepatitis-Epidemie. *Dtsch. med. Wschr.* **86**, 281 (1961).
- SCHREIER, K.: Die differentialdiagnostische Bedeutung der Serumlabilitätsproben für die Pädiatrie. *Kinderärztl. Prax.* **19**, 22 (1951).
- Die diagnostische Bedeutung der Serumfermentbestimmungen für die Pädiatrie. *Mschr. Kinderheilk.* **110**, 128 (1962).
- SCHWARTZ, S., V. SBOROV, and C. I. WATSON: Studies of Urobilinogen. *Amer. J. clin. Path.* **14**, 598 (1944).
- SEITZ, W.: Die klinische Bedeutung und die Methodik der Serumlabilitätsreaktionen. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **66**, 617 (1960).
- SHERLOCK, S.: Jaundice. *Brit. med. J.* **1962**, 1359—1366, No 5289.
- SIDBURY jr., I. B., M. CORNBATH, I. FISCHER, and E. HOUSE: Glykogen in erythrocytes of patients with glykogen storage disease. *Pediatrics* **27**, 107 (1961).
- SIEDE, W., u. A. KLAMP: Spätfolgen der Virushepatitis. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.*, N.F. **18**, 283 (1962).
- SMITH, M. I. H.: Multiple plasma enzyme determinations in liver disease. *Europ. Symp. Med. Encymol.* . . . Vgl. BÜCHER, S. 297—303.
- Variation in blood enzyme activities in liver diseases. *Verh. 6. Internat. Kongr. inn. Med.* Vgl. FORSTER, S. 64—69.
- SPECTOR, W. B.: *Handbook of Biological Data*. Philadelphia 1956.
- STAVE, U.: Die Leberfunktionsteste und Serum-Enzymaktivitäten. In: F. LINNEWEH, Die physiologische Entwicklung des Kindes. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
- , u. I. CARA: Adenosinophosphate im Blut Frühgeborener. *Biol. Neonat.* **3**, 160 (1961).
- STEHR, K., u. D. VOGT: Eine Mikromethode zur Bestimmung des Serumbilirubins aus geringen Mengen Capillarblut. *Dtsch. med. Wschr.* **87**, 604 (1962).
- STEIGMANN, F., H. POPPER, R. HERNANDEZ DE LA PORTILLA, and B. SCHULMAN: Flocculation tests in diagnosis of hepatobiliary disease. *Gastroenterology* **13**, 9—19 (1949).
- STEIN, W. H., A. G. BEARN, and S. MOORE: The amino acid content of the blood and urine in Wilson's disease. *J. clin. Invest.* **33**, 410 (1954).
- STICH, W.: Enzymdiagnostik der Leberkrankheiten. *Internist (Berl.)* **3**, 15 (1962).
- STRANSKY, E.: Über Leberkrankheiten im Kindesalter. Basel: S. Karger 1955.
- STURGEON, P.: Studies of iron requirements in infants and children; normal values for serum iron; copper and free erythrocytes protoporphyrin. *Pediatrics* **13**, 107—124 (1954).
- SÜDHOF, H.: Der Kohlenhydratstoffwechsel. In: SCHOEN-SÜDHOF, Biochemische Befunde in der Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Stuttgart: Georg Thieme 1960.
- THANNHAUSER, S. I.: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten, 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme 1957.
- THEORELL, H.: Enzyme regulation mechanism. *Verh. 6. Internat. Kongr. Inn. Med. Basel 1960*, S. 1—12. Stuttgart: Benno Schwabe 1961.
- ULUKUTLU, L.: Papierchromatographische Untersuchungen bei Leberleiden im Kindesalter. *Arch. Kinderheilk.* **165**, 231 (1962).
- VAHLQUIST, B. C.: Das Serumeisen. Eine pädiatrisch-klinische u. experimentelle Studie. *Acta paediat. (Uppsala)* **28**, Suppl. 5, 1—68 (1941).

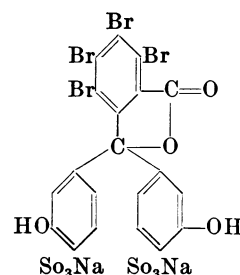
- VASELLA, F.: Die Glucagon-Belastungsprobe beim gesunden Kind. *Helv. paediat. Acta* **12**, 331 (1957).
- VEST, M.: Physiologie u. Pathologie des Neugeborenenikterus. Basel: S. Karger 1959.
- Nichthämolytische Hyperbilirubinämien. In: F. LINNEWEH, Erbliche Stoffwechselkrankheiten. München: Urban & Schwarzenberg 1962.
- WATSON, C. I.: Bilirubin and liver enzymes. *Verh. 6. Internat. Kongr. inn. Med. . . . Vgl. FORSTER, S.* 70—80.
- In: H. KÜHN, Pathologie, Diagnostik und Therapie der Leberkrankheiten. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
- WEGMANN, T., u. I. MAROGG: Zur klinischen Bedeutung der quantitativen Glucuronsäurebestimmung. *Dtsch. med. Wschr.* **84**, 1526 (1959).
- WEILL, I., J. C. GAROUBEN et P. DRAPEAU: La cirrhose alcoolique dans la première enfance. *Arch. franç. Pédiat.* **18**, 468 (1961).
- WEISE, H.: Die Bedeutung der elektrophoretischen Analyse des Eiweißbildes für die Praxis. *Fortschr. Med.* **81**, 859 (1963).
- WEWALKA, F.: Das Verhalten von Enzymen im Blut bei Lebererkrankungen unter Einwirkung von Medikamenten. *Europ. Symp. Med. Encymol. . . . Vgl. BÜCHER, S.* 331—336.
- WIELAND, TH., u. G. PFLEIDERER: Nachweis der Heterogenität von Milchsäuredehydrogenasen verschiedenen Ursprungs durch Trägerelektrophorese. *Biochem. Z.* **329**, 112—116 (1957).
- , I. HAUPT u. W. WÖRNER: Über Unterschiede der Milchsäuredehydrogenase. 4. Mitt. *Biochem. Z.* **332**, 1—10 (1959).
- WIEME, R. I.: Studies on agar gel electrophoresis. Brüssel: Arsica Uitgaven 1959.
- WILDHIRT, E.: Klinik der Leberkrankheiten. Erste Bad Mergentheimer Stoffwechselltagg. Stuttgart: Georg Thieme 1960.
- Hepatitis, Pathogenese Frühdiagnose und Therapie. *Tägl. Prax.* **1**, 43 (1960).
- Differentialdiagnose des Icterus als Grundlage für chirurgische Eingriffe. *Gastroenterologia (Basel)* **95**, 315 (1961).
- WITTE, S., u. P. DIRNBERGER: Plasma-Antithrombin u. Thrombininhibitor bei Leberparenchym- u. Gallenwegkrankheiten. *Klin. Wschr.* **33**, 705—709 (1955).
- Über die Verlängerung der Profibrinolysezeit bei Leberkrankheiten. *Klin. Wschr.* **33**, 931—934 (1955).
- WROBLEWSKI, F.: The clinical significance of alterations in lactic-dehydrogenase activity of body fluids. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **10**, Suppl. **31**, 230 (1957).
- The clinical significance of alterations in transaminase activities of serum and other body fluids. *Adv. clin. Chem.*, Vol I/314. New York u. London: Academic Press 1958.
- WÜST, H., G. BERG u. H. SCHÖN: Untersuchungen über die differentialdiagnostische Bedeutung von Fermentbestimmungen in paeparativ getrennten Serumweißfraktionen. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **66**, 216—218 (1960).
- WUHRMANN, F., u. C. WUNDERLY: Die Bluteiweißkörper des Menschen. Basel: Benno Schwabe 1952.
- ZÖLLNER, N., u. W. WOLFRAM: Über die Zusammensetzung der Cholesterinester bei einigen Leberkrankheiten. *Klin. Wschr.* **39**, 817 (1961).

## Prüfung der exkretorischen Leberfunktion mit Bromsulphothalein

Von K. STEHR, München

Die Fähigkeit der Leber zur Elimination von Stoffwechselprodukten oder körperfremden Stoffen meßbar zu machen, ist mit Hilfe der verschiedensten Prüfungsmethoden versucht worden. Hier sind die Bestimmung der Azorubin- und der Bengalrotausscheidung zu nennen. Die weiteste Verbreitung hat im Kindesalter jedoch die Bestimmung der Bromsulphothaleinausscheidung gefunden, da durch die Entwicklung brauchbarer Mikromethoden (HOFMANN und OETTEL, VOGT und STEHR) ein kontinuierliches Verfolgen des Ausscheidungsverlaufes möglich war. Die Elimination des Bromsulphothaleins verläuft ebenso wie die ähnlicher Substanzen nach pharmakokinetischen Gesetzen, die von DOST (1953) mathematisch dargestellt wurden.

Die Bromsulphothalein(BSP)-Probe. Das BSP wurde erstmals von ROSENTHAL und WHITE (1925) an Stelle des bis dahin üblichen Phenoltetrachlorphthalein zur Beurteilung des Exkretionsvermögens in die Leberdiagnostik eingeführt. Chemisch handelt es sich um das



Phenoltetrabromphthalein (Synonyme: Bromsulphothalein, Bromphthalein, Bromsulphalein)

Dinatriumsalz der Phenoltetrabromphthalein-disulfosäure, das ein Molekulargewicht von 338,0 sowie ein pH von 5,5 besitzt. Diese leicht wasserlösliche Verbindung erscheint im sauren und neutralen Bereich farblos, während sie im alkalischen Milieu eine intensive rotviolette Farbe zeigt, die für eine quantitative kolorimetrische Bestimmung bei einer Wellenlänge von 575 nm sehr geeignet ist.

#### Pharmakokinetik

**Ausscheidung durch die Niere.** Nach BENNHOLD und OTT sowie BRAUN und PEZOLD wird das in die Blutbahn injizierte BSP unmittelbar an die Serumalbumine gebunden. Es kann somit weder in die Gewebe diffundieren noch wird es bei intakter Leberfunktion in nennenswertem Umfange durch die Niere ausgeschieden. Die Menge des durch die Nieren ausgeschiedenen Farbstoffes wird von PLÖTNER u. Mitarb. mit  $1,23 \pm 0,42\%$  angegeben. Nach Messungen von STEHR und VOGT schwankt die bei Kindern im Urin erscheinende Farbstoffmenge zwischen 0,5 bis 0,8% der injizierten Dosis.

Bei Leberschäden mit verlangsamter hepatischer Ausscheidung werden nach PLÖTNER, KÜHN und WIRSCHING jedoch bis zu 10% des verabreichten Farbstoffes durch die Niere ausgeschieden. Hierauf beruht die von diesen Autoren erarbeitete sog. „renale Methode“, die jedoch wegen der im Säuglingsalter bestehenden funktionellen Unreife der Niere (BROCK, CAMPBELL, RODECK, MCCANCE und YOUNG, STEHR) sowie wegen der Schwierigkeiten beim Sammeln des Harns für das Säuglings- und Kleinkindesalter ungeeignet ist.

Infolge der engen Bindung des BSP an das Serumalbumin steht die Ausscheidung in Abhängigkeit zur quantitativen Zusammensetzung der Eiweißfraktionen (BRAUN, MEX und PEZOLD). Ferner hat die BSP-Konzentration im Plasma einen gewissen Einfluß auf die Ausscheidungsgeschwindigkeit. Bei einem wesentlich höheren Angebot als 5 mg/kg Körpergewicht reagiert die Leber mit einer verstärkten Eliminierung.

**Ausscheidung in die Galle und Nachweis im Duodenalsaft.** Über den Ausscheidungsvorgang und die dabei mitwirkenden Leberzellarten ist bisher wenig bekannt.

Nach Ansicht der meisten Autoren wird das BSP primär von den Kupfferschen Sternzellen der Leber aufgenommen. Dort wird die Albumin-BSP-Bindung durch Gallensalze aufgespalten und der Farbstoff mit der Galle durch die polygonalen Leberzellen ausgeschieden (OBRINSKY u. Mitarb., CANTEROW, WIRTS, SNABE und MILLER, LAMBERTINI und RIZZO). Durch Blockierung des reticuloendothelialen Systems mittels Injektionen von Bengalrot oder Tusche läßt sich die Eliminierung von BSP verzögern.

Bei freier Passage der Gallenwege ist nach 15 min in dem durch Duodenalsonde gewonnenen Duodenalsaft BSP nachweisbar. Bei Zugabe einiger Tropfen 5%iger Natronlauge tritt eine Rotfärbung ein. Bei fehlender Durchgängigkeit ist die Entscheidung, ob es sich um eine Atresie der Gallenwege, eine partielle Obstruktion oder eine passagere Cholestase handelt, nur durch Verlaufskontrollen zu entscheiden (SCHMÖGER).

Nach gleichmäßiger Verteilung des injizierten BSP im Organismus vollzieht sich die weitere physiologische Ausscheidung in Form einer Exponentialfunktion. Der Zeitpunkt der höchsten Konzentration im Plasma wurde von den meisten Autoren 1 min post injectionem ermittelt.

**Unregelmäßigkeiten der BSP-Elimination** finden sich nicht nur bei Leberschäden, sondern auch bei pathologischen Plasma-Eiweißzusammensetzungen, bei Nierenerkrankungen und bei veränderten Kreislaufverhältnissen. Durch Untersuchungen an Kindern mit Herzfehlern konnten VOGT u. Mitarb. feststellen, daß bei diesen häufig erhebliche BSP-Ausscheidungsverzögerungen vorliegen, auch wenn sonst keine Zeichen für eine Leberinsuffizienz vorliegen.

**Die altersabhängigen Unterschiede** in der BSP-Elimination dürften ebenfalls auf die Umstellung des Leberkreislaufes in der ersten Lebenszeit zurückzuführen sein (VOGT u. STEHR 1956).

Bereits im Jahre 1926 fand HERLITZ eine erhöhte Retentionsrate bei Neugeborenen und jungen Säuglingen. Dieser Befund wurde von YUDKIN u. Mitarb. sowie von MARTIUS u. Mitarb. bei Neugeborenen in den ersten 4 Lebenstagen und bei Frühgeborenen unter 3 Wochen von OBRINSKY u. Mitarb. bestätigt (ausführliche Literaturwiedergabe bei VOGT u. Mitarb.). Die Ausscheidungsverzögerung der Neugeborenen erwies sich als weitgehend unabhängig von der Reife der Kinder.

Die BSP-Ausscheidung verbessert sich nach der Geburt sehr rasch, um bereits in der zweiten Lebenswoche höhere Werte als beim Erwachsenen zu erreichen (KAUTHIO, VOGT und STEHR, LAMBERTINI und RIZZO).

Die starke Abhängigkeit der Leberstruktur und -Funktion von strömungsdynamischen Gegebenheiten ist auch daraus zu ersehen, daß im rechten Leberlappen, der eine reichlichere Blutzufuhr besitzt, erheblich längere Capillaren mit einem entsprechend höheren Strömungswiderstand gefunden werden. So wird über den Umweg einer Widerstandserhöhung in diesem Gebiet eine gleichmäßige Durchblutung des Leberparenchyms gewährleistet.

Der Vorgang der zunehmenden Capillarisierung und der damit verbundenen strömungverbessernden Strukturierung der Leber er-

reicht ein Optimum, das mit der Phase der schnellsten BSP-Ausscheidung im Alter von 3—6 Monaten zusammenfällt, da hier ein Minimum an Strömungswiderstand mit optimalem Leberminutenvolumen vorhanden ist. Im Verlauf des weiteren Leberwachstums nehmen die Läppchen durch Volumenzunahme der Leberzellen an Größe, nicht aber an Zahl

5 mg/kg Körpergewicht. Diese Dosis wird heute allgemein verabfolgt. Lediglich KESSEL u. Mitarb. sowie SATO empfehlen die Verabreichung von 10 mg/kg Körpergewicht, um die Schwundrate zu verringern und die Genauigkeit zu steigern. Bei Verwendung der heute allgemein üblichen photoelektrischen Meßverfahren ergibt jedoch die Injektion von 5 mg/kg Körpergewicht eine für wissenschaftliche und praktische Zwecke ausreichende Aussagegenauigkeit.

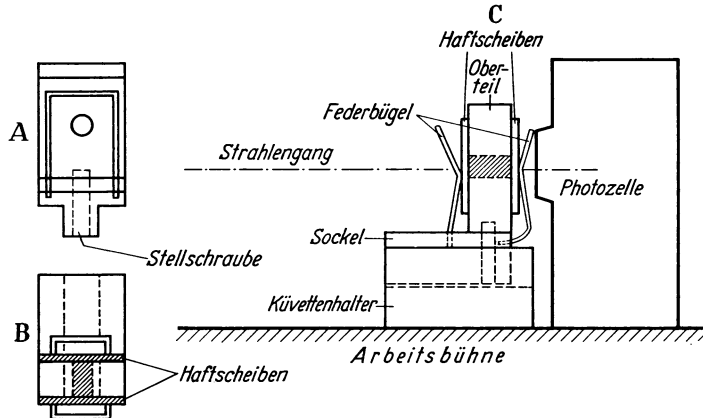


Abb. 152. Schnittzeichnung der Mikroküvette mit Halter und Photozelle. A Ansicht von vorn, B Ansicht von oben, C Ansicht von der Seite (nach VOGT und STEHR)

Tabelle 56. Mittlere Halbwertszeiten und Schnittpunkte der mittleren Ausscheidungskurven mit der 1%-Linie bei Kindern verschiedener Altersstufen (nach VOGT, STEHR und HAID)

Gruppe	Alter	n	Halbwertszeit	Schnittpunkt der Ausscheidungskurve mit der 1%-Linie in Minuten post injectionem
I	15—50 Std	10	7 min 1 sec ± 71 sec	34 min
II	1—12 Wochen	13	3 min 54 sec ± 63 sec	24 min
III	3—6 Monate	10	2 min 18 sec ± 47 sec	17 min
IV	6—12 Monate	14	3 min 24 sec ± 49 sec	18 min 30 sec
V	1—6 Jahre	21	3 min 28 sec ± 53 sec	20 min
VI	6—15 Jahre	23	3 min 43 sec ± 57 sec	22 min 30 sec

zu. Dadurch werden im Laufe der Entwicklung die Lebercapillaren länger, d. h. der Strömungswiderstand erhöht sich. Aber auch der Weg, den das BSP vom Blut bis zur Gallencapillare zurückzulegen hat, wird dadurch verlängert.

Die weitere, bis zum Erreichen der Erwachsenennormwerte anhaltende Ausscheidungsverzögerung im späteren Kindesalter dürfte daher auf die mit der Läppchenvergrößerung verbundene intrahepatische Capillarenverlängerung zurückzuführen sein.

**Methodik.** Während ROSENTHAL und WHITE ursprünglich 2 mg/kg Körpergewicht injizierten, erhöhten O'LEARY u. Mitarb. die Menge auf

Erst mit der Entwicklung von Mikromethoden, bei denen die Entnahme geringer Capillarblutmengen eine fortlaufende Konzentrationsbestimmung im Blut gestattet, ergab sich für das Kindesalter die Möglichkeit einer routinemäßigen lückenlosen Aufstellung von BSP-Ausscheidungskurven.

Die von HOFMANN und OETTEL angegebene Mikromethode wurde von DIETEL sowie MARTIUS, ZIMMER und FACKLER in größerem Umfang verwendet und ihre Brauchbarkeit bestätigt.

Da die praktische Verwendbarkeit einer Mikromethode im Kindesalter davon abhängt, in wie weit Normwerte für die Ausscheidung in den verschiedenen Altersstufen ermittelt wurden, verdient die von VOGT und STEHR erarbeitete Methode zur Zeit den Vorzug, da hierfür von den Autoren sowie von HAID Normwerte für alle Altersstufen mitgeteilt wurden.

**Mikromethode nach VOGT und STEHR.** Dem zu untersuchenden Patienten werden 5 mg BSP/kg

Körpergewicht innerhalb von 30 sec intravenös injiziert. Die Blutentnahmen werden mittels einer U-förmigen Glascapillare von 70 mm Schenkellänge und 1,5 mm lichter Weite ohne jedes Pressen aus einer Stichwunde an Ferse, Fingerbeere oder Ohr läppchen vorgenommen. Die Entnahme soll genau 1, 5, 10, 15, 20, 30 min und bei Verdacht auf eine schwere Leberschädigung auch noch 40 min nach Ende der Farbstoffinjektion vorgenommen werden.

Die mit Blut gefüllten Glascapillaren werden nach dem Gerinnen des Blutes 10 min bei 3000 U je Minute zentrifugiert und das so gewonnene Serum in eine Pipette mit einem Volumen von 20 mm<sup>3</sup> überführt. Der Inhalt der Pipette wird in ein kleines, genau 0,3 ml n/10 NaOH-Lauge enthaltendes Reagensröhrchen entleert. Man erhält dadurch 0,32 ml einer 16fachen Serumver-

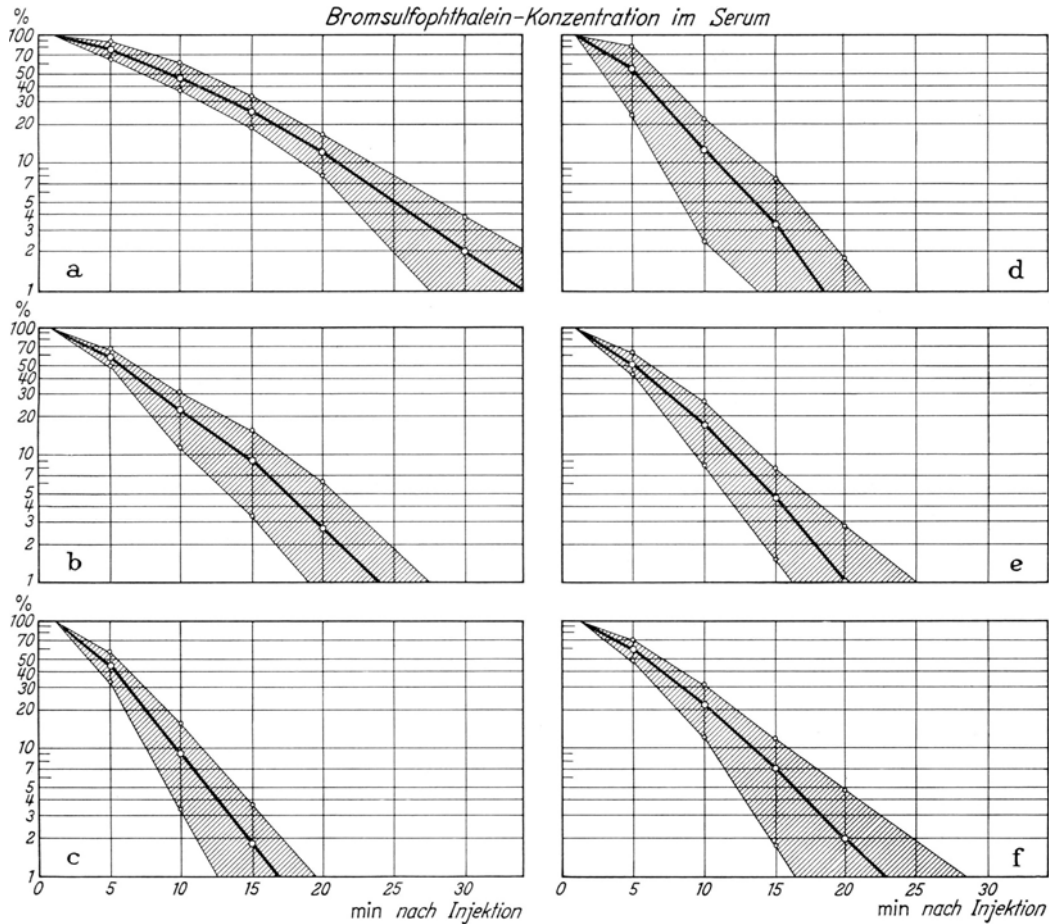


Abb. 153a—f. Mittlere Bromsulphthalein-Ausscheidungskurven bei gesunden Kindern verschiedener Altersstufen. Der Streubereich ( $\sigma$ ) ist durch das schraffierte Feld wiedergegeben (nach VOGT, STEHR u. HAID). a Neugeborene im Alter von 15—20 Std; b Säuglinge im Alter von 1—12 Wochen; c Säuglinge im Alter von 3—6 Monaten; d Säuglinge im Alter von 6—12 Monaten; e Kleinkinder im Alter von 1—6 Jahren; f Schulkinder im Alter von 6—15 Jahren

dünnung, die eine ihrem BSP-Gehalt entsprechende Rotviolett-Färbung aufweist. Die BSP-Konzentration wird colorimetrisch bestimmt, wobei zur Kompensation der Serum-eigenfarbe und einer eventuellen Trübung, die durch die Alkalisierung des Serum entstehen könnte, gegen einen Leerwert gemessen wird. Dieser Leerwert wird aus einer unmittelbar vor der Injektion entnommenen und in der beschriebenen Weise weiterbehandelten Blutprobe gewonnen.

Die Messung wird in einer von den Autoren für das Colorimeter „Medeor“ (Elektromedizinische Werkstätten Hamburg-Eppendorf) entwickelten Mikrokuvette (Fassungsvermögen 0,196 ml) bei einer Wellenlänge von 575 nm vorgenommen. Die Meßanordnung ist in Abb. 152 wiedergegeben.

**Streubreite der Methode.** Der dreifache mittlere Meßfehler der Kuvette beträgt im Bereich der geradlinig verlaufenden Eichkurve  $\pm 0,55\%$  der gefundenen Extinktionskoeffizienten. Mit

einem maximalen Fehler von  $\pm 1,5\%$  gegenüber den mit der Originalmethode (Makromethode) gefundenen Werten ist eine praktische Brauchbarkeit gegeben.

**Normwerte für verschiedene Altersgruppen.** Bei 91 Kindern im Alter von 15 Std bis zu 15 Jahren wurden mit dieser Methode 105 BSP-Ausscheidungskurven erstellt. Die Kinder wurden in sechs Altersgruppen eingeteilt. Die dazugehörigen Halbwertszeiten sowie die altersentsprechenden Schnittpunkte mit der 1%-Linie sind in Tabelle 56 wiedergegeben.

Wie die Angaben der Tabelle 1 erkennen lassen, zeigen Neugeborene bis zu einem Lebensalter von 50 Std eine verlangsamte Ausscheidung, während Säuglinge zwischen 1 und 12 Wochen in der Eliminationsgeschwindigkeit des BSP den Schulkindern entsprechen.

Ein Optimum der Ausscheidungsgeschwindigkeit findet sich bei Säuglingen zwischen 3 und 6 Monaten. In der darauffolgenden Altersgruppe von Säuglingen zwischen 6 und 12 Monaten macht sich bereits eine Verlängerung der Ausscheidungszeit bemerkbar. In den Abb. 2a bis f sind für die einzelnen Altersgruppen die mittleren Verlaufskurven der BSP-Ausscheidung einschließlich der Streubereiche (mittlere quadratische Abweichung =  $\sigma$ ) im semilogarithmischen Raster wiedergegeben. Diese mittleren Verlaufskurven mit ihrer angegebenen Streuung sind bei der praktischen Beurteilung von ermittelten Ausscheidungsverläufen ein brauchbares Hilfsmittel, da pathologische Kurven häufig von der Geradlinigkeit im halb-logarithmischen System abweichen.

**Störwirkungen des Bromsulphthaleins.** Nebenwirkungen bei der BSP-Injektion sind beim Menschen nicht sehr häufig. Während von den meisten Autoren trotz langjähriger häufiger Anwendung über keinerlei Zwischenfälle berichtet wird, wurden vereinzelt bei wiederholter Verabreichung bei demselben Patienten Unverträglichkeitserscheinungen beobachtet. So hat KOTHE über einen Todesfall berichtet, den er auf Anaphylaxie bei Zweitinjektion zurückführte. Bei Allergikern ist daher vor Durchführung der BSP-Injektion die Vornahme eines Lappchen-BSP-Versuches

zu empfehlen. Im übrigen zeigt das BSP im Gegensatz zum Phenoltetrachlorphthalein keine Unverträglichkeitserscheinungen bei Injektion in den angegebenen Dosierungen.

**Beurteilung pathologischer Retentionsraten.** Leberkranke Kinder zeigen eine statistisch gesicherte Verlängerung der Ausscheidungszeit. Bei Erkrankung an Hepatitis epidemica stehen die beobachteten Ausscheidungsverlängerungen in direktem Zusammenhang mit der Dauer und Schwere der Erkrankung. Die höchsten Retentionsraten finden sich dementsprechend auf dem Höhepunkt der Erkrankung, während die anhaltende pathologische Ausscheidungsverzögerung oder ihre Zunahme den Übergang in die subakute bis chronische Verlaufsform anzeigt. Weiterhin findet man eine verlängerte BSP-Ausscheidung beim Icterus neonatorum (HAID), bei Störungen der sekretorischen Leberzell-Leistung, bei Unwegsamkeiten der Gallenwege, bei kongenitalen und erworbenen Herzvitien, bei Herzdekompensationen, Lebercirrhosen, Splenektomien und bei Rückstauung des Blutes im großen Kreislauf, wie am Beispiel des Panzerherzens nachgewiesen werden konnte (STEHR und RUTENFRANZ). Eine Beseitigung der Kreislaufhindernisse führt meistens zu einer raschen Besserung bzw. einer Normalisierung der vorher pathologischen BSP-Ausscheidung.

### Literatur

- BENNHOLD, H., u. H. OTT: Über den Bindungsunterschied lebergängiger und nierengängiger Substanzen an die Serumweißkörper. Dtsch. med. Wschr. 75, 11 (1950).
- BRAUN, G., A. MEX u. F. A. PEZOLD: Klinische und experimentelle Studien über den Bromsulphaleintest. Dtsch. Arch. klin. Med. 200, 520 (1953).
- BROCK, J.: Biologische Daten für den Kinderarzt. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1954.
- CAMPBELL, K.: Fluid and electrolyte problems in the newborn. Med. J. Aust. 40 (II), 201—203 (1953).
- CANTAROW, A., C. W. WIRTS, W. J. SNAPE, and L. L. MILLER: Excretion of bilirubin and of BSP in bile. Amer. J. Physiol. 154, 211 (1948).
- DIETEL, V.: Die Leberfunktionsprüfung mit Bromsulphthalein beim Säugling. Ärztl. Wschr. 11, 206 (1956).
- DOST, F. H.: Der Blutspiegel, Kinetik der Konzentrationsabläufe in der Kreislaufflüssigkeit. Leipzig: Georg Thieme 1953.
- , u. T. GOETZE: Über die Anwendung des Bromsulphthaleins in der Funktionsdiagnostik der Leber beim Kind. Mschr. Kinderheilk. 104, 22 (1956).
- HAID, D.: Über die Leberfunktionsprüfung mit Bromsulphthalein im Kindesalter. Inaug.-Diss. München 1959.
- HOFMANN, H. TH., u. H. OETTEL: Die Leberfunktionsprüfung mit dem Bromsulphthalein als einfache Mikromethode. Ärztl. Wschr. 9, 965 (1959).
- KAUTHIO, J.: Bromsulphthalein test in severe infantile gastroenteritis; experimental studies on functional capacity of liver in infants. Ann. med. exp. biol. fenn. 28, 1 (1950).
- KESSEL, M., P. KÖRTGE, and F. A. PEZOLD: Liver function studies on experimental animals: suppression of BSP excretion in chronic allyl formate poisoning. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 223, 127 (1954).
- KOTHE, J.: Nil nocere! Anaphylaktischer Schock mit tödlichem Ausgang nach Zweitinjektion von Bromsulphthalein. Münch. med. Wschr. 101, 1047 (1959).
- LAMBERTINI, C., e A. RIZZO: La clearance epatica della bromsulfontaleina nel lattante Sano. Minerva pediat. 9, 15 (1957).



- MARTIUS, G., F. ZIMMER u. F. FACKLER: Untersuchungen über die Leistungsfähigkeit der Leber in den ersten Lebenstagen. Arch. Gynäk. 188, 539 (1957).
- MCCANCE, R. A., and W. F. YOUNG: The secretion of urine by newborn infants. J. Physiol. (Lond.) 99, 265—282 (1941).
- MENDELOFF, A. J., P. KRAMER, F. J. INGELFINGER, and S. E. BRADLY: Studies with BSP factors altering its disappearance from blood after single intravenous injection. Gastroenterology 13, 222 (1949).
- OBIRINSKY, W., M. C. DENLY, and R. W. BRAUER: Sulfobromphthalein sodium excretion test as a measure of liver function in premature infants. Pediatrics 9, 421 (1952).
- PLÖTNER, K., H. A. KÜHN u. W. WIRSCHING: Die quantitative Bestimmung der renalen Bromsulphthaleinausscheidung als Leberfunktionsprobe. Dtsch. med. Wschr. 83, 2051 (1958).
- RODECK, H.: Die Entwicklung der neurosekretorischen Regulation des Wasserhaushaltes beim Säugling. Mschr. Kinderheilk. 106, 87 (1958).
- SATO, Y.: A modification of BSP test and its relation to liver biopsy finding in children. Tohoku J. exp. Med. 56, 253 (1952).
- SCHMÖGER, R.: Frühdiagnose des Gallengangverschlusses im Säuglingsalter durch den duodenalen Bromphthaleintest. Ärztl. Wschr. 12, 105 (1957).
- STEHR, K.: Zur Physiologie verschiedener Nierenfunktionen beim jungen Säugling. Kinderärztl. Prax. 28, 541 (1960).
- , u. J. RUTENFRANZ: Über die Veränderungen verschiedener Kreislaufgrößen beim operierten Panzerherz. Arch. Kinderheilk. 164, 59 (1961).
- VOGT, D., u. K. STEHR: Eine Mikromethode zur Leberfunktionsprüfung mit Bromsulphthalein. Med. Mschr. 10, 154 (1956).
- — u. D. HAD: Altersabhängige Unterschiede der Bromsulphthalein-Ausscheidung beim Kinde. Dtsch. med. Wschr. 85, 1719 (1960).
- YUDKIN, S., S. S. GELLIS, and T. LAPPEN: Liver function in newborn infants with special reference to excretion of bromsulphthalein. Arch. Dis. Childh. 24, 12 (1949).

## Leberbiopsie im Kindesalter

Von E. WILDHIRT, Kassel

Unter Leberbiopsie versteht man sowohl die Betrachtung der Leberoberfläche auf endoskopischem Wege, die *Laparoskopie*, als auch die Entnahme von Lebergewebe mit anschließender histologischer Untersuchung, die *Leberpunktion*. Diese kann entweder „ungezielt“, d. h. ohne gleichzeitige Kontrolle der Entnahmestelle als Leberblindpunktion durchgeführt werden, oder unter laparoskopischer Sicht als gezielte Leberpunktion. Im anglo-amerikanischen Schrifttum wird die Bezeichnung liver biopsy ausschließlich für die Blindpunktion angewandt.

**Bedeutung der Biopsie in der Leberdiagnostik.** Die zunehmende Verbreitung der Virushepatitis und ihrer Folgezustände betrifft auch das Kindesalter. Wir verdanken der Leberbiopsie die Erkenntnis, daß die Virushepatitis in eine Lebercirrhose übergehen kann. KALK hat solche Fälle laparoskopisch und histologisch von der akuten Hepatitis epidemica bis zur posthepatitischen Cirrhose hin fortlaufend untersucht und die einzelnen Entwicklungsstadien aufgezeigt. Er konnte auch nachweisen, daß die nekrotisierende Hepatitis (früher akute gelbe Leberatrophie genannt) als Narben- oder Kartoffelleber ausheilen kann,

ein Endzustand, der von der Cirrhose mit Neigung zur Progredienz der Bindegewebsproliferation streng zu trennen ist. KALK und WILDHIRT haben 1956 erstmals anhand laparoskopischer Serienuntersuchungen gezeigt, daß nach akuter Lebernekrose mit Leberkoma und weitgehender Zerstörung der Leber eine völlige Regeneration des Organs möglich ist, wie man es bisher nur aus Tierversuchen kannte.

Die Differenzierung der einzelnen entzündlich, toxisch-degenerativ und metabolisch bedingten Krankheitsbilder der Leber ist meist nur morphologisch, also bioptisch, möglich. Die moderne Leberfunktionsdiagnostik hat zwar große Fortschritte gebracht, es bestehen jedoch keine festen Beziehungen zwischen Struktur und Funktion (KALK). Die mannigfaltigen Kompensationsmechanismen der Leberfunktion ermöglichen es, daß selbst bei schweren Leberparenchymschäden die Leberfunktionsproben weitgehend normal ausfallen können. Über die Frage, ob eine akute Hepatitis ins chronische Stadium übergeht, geben oft die Leberfunktionsproben keine Auskunft, ebenso nicht darüber, ob eine Cirrhose noch aktiv oder stationär ist. Die Fettleber weist in der Hälfte der Fälle normale Leberfunktions-

proben auf. Eine moderne und sichere Leberdiagnostik ist somit heute ohne Biopsie nicht mehr denkbar.

**Eigene Erfahrungen.** Da die Indikation zur Laparoskopie und Leberpunktion bei Kindern naturgemäß wesentlich enger zu ziehen ist als bei Erwachsenen und da auch die technischen Schwierigkeiten des Eingriffs größer sind, sind die Erfahrungen bei Kindern relativ gering. So haben wir unter insgesamt 6636 Laparoskopien der Jahre 1950 bis 1963 nur 51 bei Kindern bzw. Säuglingen durchgeführt. Die jüngsten Säuglinge waren 4—8 Monate alt. Leberblindpunktionen haben wir bei einer Gesamtzahl von 5417 der Jahre 1950—1963 135mal bei Kindern vorgenommen.

Daß die Laparoskopie auch in der Pädiatrie von ausschlaggebender diagnostischer Bedeutung ist, zeigt die folgende Aufstellung der Diagnosen, die wir mit diesem Eingriff stellen konnten. So fanden wir u. a.: 17mal Cirrhosen, 3mal Narbenlebern, 3mal cholestatische Hepatosen, einmal eine Pfortaderthrombose, die bisher als Cirrhose lief, 3mal eine Chiarische Krankheit (Endophlebitis hepatica obliterans), einmal eine Peritonitis tuberculosa, die als Cirrhose lief, einmal einen Tumor der rechten Niere, der sich operativ als Fibrom des Nierenlagers herausstellte, und einmal eine Gauchersche Speicherkrankheit. Bei all diesen Fällen war die Diagnose vorher mit Hilfe der üblichen klinischen Mittel einschließlich der Funktionsdiagnostik nicht möglich gewesen.

Bei einer Auswertung von 6103 eigenen Laparoskopien fand sich folgende diagnostische Treffsicherheit: In 25,7% wurde die vorher gestellte Diagnose bestätigt, in 66,5% wurde die Diagnose erst durch die Laparoskopie und Leberpunktion gestellt, in 5,7% wurde die ursprüngliche klinische Diagnose durch die Biopsie als falsch erkannt und revidiert. Nur in 2,1% der Fälle konnte auch die Biopsie keine Klärung herbeiführen.

**Technik der Laparoskopie.** Zunächst muß röntgenologisch eine Hiatushernie ausgeschlossen werden, da diese eine Kontraindikation darstellt. Am Vorabend des Untersuchungstages wird ein Reinigungseinlauf vorgenommen. Im Gegensatz zum Erwachsenen empfiehlt es sich bei Kindern, besonders aber bei Säuglingen, den Eingriff in Vollnarkose durchzuführen. Der Patient bleibt hierzu nüchtern. Die Untersuchung am Vormittag ermöglicht es, den laparoskopierten Patienten den Tag über unter erhöhter Kontrolle zu haben.

Es wird im linken Unterbauch das Pneumoperitoneum angelegt und mit Sauerstoff gefüllt. Die insufflierte Sauerstoffmenge richtet sich nach Größe des Bauches und Spannung der Bauchdecken. Typische Einstichstelle für den Laparoskop-Trokar ist ein bis 2 cm links oberhalb des Nabels. Bei starker Vergrößerung von Leber oder Milz muß man unterhalb des Nabels eingehen, und zwar hier rechts oder links. Oberhalb des Nabels ist ein Einstich rechts streng kontraindiziert, weil hier die Gefahr der Verletzung des Ligamentum teres besteht. Nach Beendigung der Untersuchung wird der Sauerstoff so weit wie möglich durch den Trokar abgelassen, Wundverschluß durch tief durchgreifende Seidennaht, die nach 3 Tagen entfernt wird. Die Einstichstelle für die Pneumoperitoneumnadel wird geklammert. Nach der Laparoskopie muß der Patient 3 Tage Bettruhe einhalten.

**Technik der Leberpunktion.** Vorher Bestimmung der Blutungs- und Gerinnungszeit, die normal sein muß. Zwei Tage zuvor je eine Injektion von Vitamin K. Die gezielte Punktion wird im Verlaufe der Laparoskopie zweckmäßigerweise mit der Menghini-Nadel oder der Vim-Silverman-Nadel durchgeführt. Die Wahl der Einstichstelle richtet sich danach, welchen Leberlappen und welchen Leberbezirk man punktieren will. Zu vermeiden ist lediglich der Gallenblasenbereich. Die Blindpunktion wird bei vernünftigen Kleinkindern und Schulkindern in Lokalanästhesie, bei Säuglingen und sehr empfindlichen Kleinkindern in Vollnarkose durchgeführt. Hierzu verwendet man ausschließlich die Menghini-Nadel, bei Kleinkindern und Säuglingen mit einem Kaliber von 1,0 oder 1,2 mm, bei Schulkindern 1,6 mm. Einstichstelle ist in der mittleren Axillarlinie rechts der zweitunterste Intercostrraum. Lagerung des Patienten auf dem Rücken mit erhobenem, in den Nacken gelegtem rechtem Arm, um die Intercostrräume zu erweitern. Nach der Punktion Auflegen einer Eisblase auf die Punktionsstelle und Bettruhe für 2 Tage.

#### Indikationen zur Laparoskopie und gezielten Leberpunktion

In der Regel wird die Laparoskopie mit der gezielten Leberpunktion kombiniert, da in den meisten Fällen die Betrachtung der Leberoberfläche alleine nicht genügt. Nur bei eindeutigem Befund (fortgeschrittene Cirrhose oder Narbenleber) oder bei extrahepatogenen Erkrankungen wird auf gleichzeitige Punktion verzichtet. Im Kindesalter sind folgende Indikationen zur Laparoskopie gegeben:

*Differentialdiagnose des Ikterus.* Bei Kindern ist die Gelbsucht zwar am häufigsten durch eine Hepatitis bedingt, Verschlußikterus durch Steine oder Tumoren ist extrem selten. Häufiger sind jedoch eine Gallen-

stauung durch Gallengangsatresie oder eine cholestatische Hepatose mit intrahepatischer Cholestase von der Hepatitis abzugrenzen.

*Übergang der akuten Hepatitis in die chronische Verlaufsform und Lebercirrhose, und Verlaufskontrolle der Cirrhose.* Wenn nach Abklingen des Ikterus Leber- und Milzschwellung fortbestehen, muß der Verdacht auf eine chronische Hepatitis geäußert werden. Frühestens ist dies jedoch 3—5 Monate nach Erkrankungsbeginn der Fall. Der Übergang in eine chronische Hepatitis kann sich auch bei völlig normalen Leberfunktionsproben, auch normalen Transaminase-Aktivitäten, vollziehen. Bei chronischer Hepatitis und Cirrhose muß in größeren Abständen bioptisch daraufhin kontrolliert werden, ob die entzündliche Aktivität des Prozesses zum Stillstand gekommen ist. Erst dann kann die Prognose günstig gestellt werden. Solche Kontrollpunktionen können zwischendurch auch durch Blindpunktion vorgenommen werden. Die Abgrenzung einer postnekrotischen Narbenleber von einer posthepatitischen Cirrhose ist nur durch Laparoskopie, nicht aber durch Leberpunktion möglich.

*Lebervergrößerung unklarer Genese.* Hier spielen vor allem die Speicherkrankheiten, aber auch Tumoren, Cysten, Echinococcus, Hämangiome eine Rolle.

*Differentialdiagnose des Ascites* bzw. der portalen Hypertension. Hierbei ist eine Abgrenzung von intrahepatischem Block durch Cirrhose oder Narbenleber vom extrahepatischen Block durch Pfortaderthrombose oder Chiarisyndrom nötig. Bei Ascites kommt neben einer Pfortaderstauung am häufigsten die Peritonitis tuberculosa in Betracht.

*Splenomegalie.* Hier kann laparoskopisch eine Milzvenenthrombose abgegrenzt werden von den zahlreichen anderen zur Milzvergrößerung führenden Prozessen.

*Unklare Tumoren im Bauch.* Bei Kindern ist diese Indikation zwar selten, läßt aber doch in gegebenem Falle manche Probelaparotomie überflüssig werden.

#### Kontraindikationen der Laparoskopie

*Störungen seitens des Herz-Kreislauf-Systems,* insbesondere Rhythmusstörungen und kardiale Dekompensation sowie Vitien. Eine Ausnahme davon macht die langdauernde Dekompensation mit Ascites, wobei der Ascites

langsam und fraktioniert durch Sauerstoff ersetzt werden muß, um größere Druckschwankungen zu vermeiden.

*Zwerchfellhernien.*

*Peritoneale Reizungen.*

In begrenztem Umfange *Zustand nach Oberbauchlaparotomien* wegen der zu erwartenden postoperativen Adhäsionen.

#### Indikationen zur Leberblindpunktion

*Alle entzündlichen, toxisch-degenerativen und metabolischen Leberprozesse,* die keine Oberflächenveränderungen der Leber erwarten lassen, wie z. B. akute anikterische Hepatitis, Fettleber, funktionelle Hyperbilirubinämie. Im Zweifelsfalle ist allerdings zunächst der Laparoskopie mit gezielter Punktion der Vorzug zu geben.

*Kontrollpunktionen bei chronischer Hepatitis und Cirrhose,* wenn früher bereits eine Laparoskopie mit gezielter Punktion stattgefunden hat und der makroskopische Befund der Leber festliegt sowie abnorme Lage der Gallenblase und portale Hypertension mit Varicenbildung im Bauchraum als Gefahrenmoment für die Blindpunktion ausgeschlossen sind.

#### Kontraindikationen der gezielten und blinden Leberpunktion

*Störungen der Blutgerinnung* mit Verlängerung der Blutungs- und Gerinnungszeit.

*Kardiale Stauung.*

*Mechanischer Ikterus mit Gallenstauung.*

**Gefahren und Komplikationen der Laparoskopie.** Bei richtiger Technik und ausreichender Übung des Untersuchers sowie strenger Beachtung der Indikationen und Kontraindikationen, hat die Laparoskopie praktisch keine Letalität. Wir verloren unter 6103 Eingriffen einen Patienten durch Verbluten aus einer angestochenen Bauchdeckenvarice bei Caput medusae, dies entspricht einer Letalität von 0,16‰. Aus Literatur und persönlichen Mitteilungen sind uns bisher weitere 15 Todesfälle bekannt geworden.

An *Komplikationen* sind bisher beschrieben: Pneumothorax, Mediastinalemphysem, Verletzung des Colons oder der Leber mit Laparoskopetrokar oder Pneumoperitoneumnadel, Blutung aus Bauchdecken, Blutung aus angestochenen Mediastinalvenen, Luftembolie, Einklemmung einer Zwerchfellhernie, schwerer Kollaps, Pneumoperikard, Hernie an der Einstichstelle des Laparoscops. Die Schmerzhaftigkeit des Eingriffes ist gering. Sie fällt bei Kindern deshalb weg, weil bei ihnen eine Vollnarkose empfohlen wird.

Die **Komplikationen der Leberpunktion** sind dagegen etwas häufiger. Nachblutung aus dem Stichkanal und gallige Peritonitis durch Austreten von Galle aus dem Stichkanal sowie Anstechen der Gallenblase bei der Blindpunktion stehen im Vordergrund. Die Gesamtlethalität der Leberpunktion an Sammelstatistiken wird mit 0,12% bei 10600 Fällen (TERRY) bzw. 0,17% bei 20000 Fällen (SHERLOCK) angegeben. Wir selbst hatten bei 4501 gezielten Leberpunktionen zwei Todesfälle durch gallige Peritonitis, was einer Letalität von 0,46‰ entspricht. Bei 5417 Leberblindpunktionen hatten wir keinen Todesfall. An sonstigen Komplikationen sind Pneumothorax, Hämatothorax und Blutung aus Oesophagusvaricen, vermutlich infolge akuter Drucksteigerung, beschrieben.

#### Diagnostische Beweiskraft des Leberpunktats

Es wird immer wieder die Frage aufgeworfen, ob ein Leberzylinder von 1—2 cm Länge und 2 mm Durchmesser repräsentativ für die gesamte Leber und damit diagnostisch beweiskräftig ist. Für die diffusen Leberkrankheiten, d. h. akute und chronische Hepatitiden, Lebercirrhosen, Fettlebern ist dies zu bejahen. Bei gehäuften Punktionen aus den verschiedensten Stellen der Leber im Vergleich zu Serienschnitten an Sektionsmaterial ergaben sich nur geringe regionale Unterschiede (WAGONER u. Mitarb., BRANDENBURG). Allerdings ist es möglich, daß man bei der Punktion

einer Cirrhose zufällig ein Regenerat trifft oder Parenchymbröckel aus dem Bindegewebsgerüst der Leber herausreißt, so daß ein normaler Läppchenaufbau vorgetäuscht wird. LINDNER konnte daher bei der Blindpunktion mit der Menghini-Nadel in nahezu 50% der Fälle die Diagnose histologisch nicht stellen. Daraus ergibt sich, daß bei Cirrhosen und Narbenlebern der Punktionsbefund allein unsicher ist und hier nur die Laparoskopie mit makroskopischer Beurteilung der Leberoberfläche in Verbindung mit der gezielten Punktion sichere Resultate liefert. Bei circumscripten Lebererkrankungen (Metastasenleber, Cystenleber, granulomatöser Hepatitis) sind die Ergebnisse der Blindpunktion unzuverlässig.

Die *Probeexcision aus dem Leberrand*, wie sie von den Chirurgen im Rahmen einer Probeparotomie noch häufig durchgeführt wird, ist in ihrem Ergebnis ganz unsicher. Im Randgewebe der Leber findet sich schon normalerweise eine Vermehrung des Bindegewebes mit Fibrose durch Einstrahlung der Glissonschen Kapsel. So werden oft fälschlich aus dem Randgewebe Cirrhosen diagnostiziert, die nicht vorhanden sind. OPITZ fand bei Vergleichsuntersuchungen an 50 Leichenlebern von „Lebergesunden“, daß der Leberrand in 80% der Fälle eine Fibrose aufwies, während die Organmitte bindegewebsfrei war. Die Probeexcision aus dem Leberrand sollte daher zugunsten der Punktion aus der Leberkuppe verlassen werden.

#### Literatur

- BRANDENBURG, R. O.: Liverbiopsy — a necropsy Study. *Minn. Med.* **37**, 644 (1954).
- KALK, H.: Erfahrungen mit der Laparoskopie — zugleich mit Beschreibung eines neuen Instruments. *Z. klin. Med.* **111**, 303 (1929).
- Biopsische Diagnostik mit besonderer Berücksichtigung der Beziehung zwischen Struktur und Funktion. In: Viertes Freiburger Symposium über Pathologie, Diagnostik und Therapie der Leberkrankheiten. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
- , u. E. WILDHIRT: Beobachtungen zur Regenerationsfähigkeit der menschlichen Leber. *Gastroenterologia (Basel)* **85**, 250 (1956).
- Lehrbuch und Atlas der Laparoskopie und Leberpunktion. Stuttgart: Georg Thieme 1962.
- KELLING, G.: Über Ösophagusskopie, Gastroskopie und Kōlioskopie. *Münch. med. Wschr.* **49**, 21 (1902).
- OPITZ, K.: Die diagnostische Bedeutung der Leberrand-Excision. *Chirurg* **32**, 461 (1960).
- SIEDE, W., u. H. SCHNEIDER: Leitfaden und Atlas der Laparoskopie. München: J. F. Lehmann 1962.
- WAGONER, G., H. ULEWITSH, E. A. GALL, and L. SCHIFF: Biopsy of needle-specimens of liver tissue — comparison of findings on biopsy and at autopsy. *Amer. J. clin. Path.* **21**, 338 (1951).
- WILDHIRT, E.: Bedeutung und Wert der Laparoskopie und gezielten Leberpunktion — eine Analyse von 6100 eigenen Untersuchungen. Stuttgart: Georg Thieme 1964.