

# *Acta Medica Okayama*

---

*Volume 18, Issue 1*

1964

*Article 3*

FEBRUARY 1964

---

## Klinische Untersuchungen über Brenztraubensäurestoffwechsel bei den Leberkrankheiten. I. Mitteilung: Der Brenztraubensäureblutspiegel bei den Leberkrankheiten und seine Dynamik

Hiroshi Kono\*

\*Universität Okayama,

Copyright ©1999 OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL. All rights reserved.

# Klinische Untersuchungen über Brenztraubensäurestoffwechsel bei den Leberkrankheiten. I. Mitteilung: Der Brenztraubensäureblutspiegel bei den Leberkrankheiten und seine Dynamik\*

Hiroshi Kono

## Abstract

Bei 365 Leberpatienten wurde die BTS im Blut bestimmt und bei einem Teil der Fälle wurde die Leberkatheterisation durchgeführt. Das führte zu folgenden Ergebnissen: 1) Der BTS-Blutspiegel war ungefähr in 50 Prozent der Fälle erhöht, und zwar fallend in der Reihenfolge bei Leberzirrhose, akuter Hepatitis und chronischer Hepatitis. Bei der akuten Hepatitis war er in der Rekonvaleszenz erhöhter als im akuten Stadium und auch bei chronischer Hepatitis war er bei längerem Krankheitsverlauf höher als bei kurzem. 2) Eine Parallelität zwischen dem BTS-Blutspiegel und der Müdigkeit bestand, besonders war er bei den Fällen, die durch routine Leberfunktionsproben normal beurteilt wurden und in denen über Müdigkeit geklagt wurde, erhöht. 3) Eine Korrelation zwischen dem BTS-Blutspiegel und den routine Leberfunktionsproben bestand nicht, doch bei den Fällen mit normalen routine Leberfunktionsproben fiel der BTS-Blutspiegel in 46.5 Prozent der Fälle positiv aus. Es wäre denkbar, dass der BTS-Blutspiegel eine von den routine Leberfunktionsproben nicht ergriffene Seite ausdrücken könnte. 4) Es gab keine Korrelation zwischen dem BTS-Blutspiegel und dem histologischen Befund der Leber. Doch durch Laparoskopie war der erhöhte BTS-Blutspiegel insbesondere bei dem III. und IV. Typus der grossen weissen Leber festgestellt worden. 5) Weil L-BTS in Fällen erhöhter V-BTS (d. h. BTS im Blut) höher war als V-BTS bzw. A-BTS, ausserdem die engste Beziehung von L-BTS/ABTS-Quotienten zum V-BTS-Spiegel (d. h. der BTS-Blutspiegel) bestand, wurde bestätigt, dass die erhöhte BTS im Blut bei Leberkrankheiten aus Leber stammt. Der BTS-Blutspiegel spiegelt nämlich den BTS-Stoffwechsel in der Leber wider. 6) Der BTS-Stoffwechsel in der Leber stand in engster Beziehung zu der Leberhamodynamik, d. h. zum visceralem Sauerstoffverbrauch, zum geschätzten Leberdurchblutung und zum Lebervenenverschlussdruck.

Acta Med. Okayama 18, 15—31 (1964)

## KLINISCHE UNTERSUCHUNGENÜBER BRENZTRAUBEN- SÄURESTOFFWECHSEL BEI DEN LEBERKRANKHEITEN

### I. MITTEILUNG : DER BRENZTRAUBENSÄUREBLUTSPIEGEL BEI DEN LEBERKRANKHEITEN UND SEINE DYNAMIK

Hiroshi KONO

*aus der I. medizinischen Klinik der Universität Okayama  
(Direktor : Prof. K. Kosaka)*

*Eingegangen am Februar 20, 1964*

Da sich in der Leber die grösste stelle der verschiedenen Stoffwechsel befindet, sind die Stoffwechsel in der pathologischen Leber sehr kompliziert, und viele Probleme sind auch bei den heutigen fortgeschrittenen Methode noch ungelöst geblieben. Die Brenztraubensäure (BTS) ist das wichtigste intermediäre Stoffwechselprodukt beim Zuckerstoffwechsel und sie steht auch in engster Beziehung zum Eiweiss- und Fettstoffwechsel, gleichzeitig wird die BTS in den Zitronensäurezyklus eingeführt, sie hat daher die grössten Anteile an der Energielieferung für den Organismus. Versuche, die komplizierten Stoffwechsel in der pathologischen Leber zu untersuchen, werden seit ungefähr 1950 über den Stoffwechsel der BTS gemacht. Seit der Bericht von AMATUSIO und NESBITT<sup>1</sup> nachgewiesen hat, dass sich bei Leberzirrhose, besonders mit Leberkoma, der BTS-Blutspiegel erhöht, ist von vielen über ähnliche Beobachtungen<sup>2-21</sup> bei der BTS in den Leberkrankheiten berichtet worden. Aber die allermeisten Berichte erwähnen nur den BTS-Wert im Blut, seine Beziehung zu Leberfunktionsproben und Behandlungen der erhöhten BTS im Blut. Das brachte dazu, die Wichtigkeit des BTS-Stoffwechsels zu erkennen und diesen auf Grund des BTS-Blutspiegels zu beobachten, und ausserdem zu fragen, welche Bedeutung die BTS im Blut für die Darstellung der bunten pathologischen Physiologie in den Leberkrankheiten besitzt.

#### PATIENTENGUT UND METHODIK

Zur Untersuchung dienten die in die 1. medizinische Klinik der Universität Okayama aufgenommenen Leberpatienten: 64 Fälle der akuten Hepatitis, 254 Fälle der chronischen Hepatitis und 47 Fälle mit Leberzirrhose, 365 Fälle in toto, deren Diagnose sich, einige wenige Patienten ausgenommen, durch Laparoskopie und Leberbiopsie bestätigt hat.

Die BTS im Blut wurde nach Shimizuscher Methode<sup>22</sup> unter Benutzung

von 2,4-Dinitrophenylhydrazin bestimmt. Die Kolorimetrie wurde bei  $520\text{ m}\mu$  der Wellenlänge mit dem Kolorimeter der Firma Leitz durchgeführt. Das Blut wurde den Patienten vor dem Abendessen bei absoluter Bettruhe so schnell wie möglich entnommen, dabei wurde die Manschette nur bei der Einführung der Kanüle benutzt. Die Bestimmung der geschätzten Leberdurchblutung wurde mit der Galaktosemethode nach NAKAMURA<sup>23</sup> unter Benutzung der Leberkatheterisation durchgeführt.

## ERGEBNISSE

1) BTS-Werte im Blut bei Gesunden und Leberpatienten: Während der Mittelwert bei 7 Gesunden  $1.13 \pm 0.200$  mg/dl betrug, war der Mittelwert in den gesamten 361 Fällen der Leberpatienten auf  $1.23 \pm 0.271$  mg/dl erhöht; dabei betrug der Mittelwert in 47 Fällen der Leberzirrhose  $1.28 \pm 0.294$  mg/dl, in 64 Fällen der akuten Hepatitis  $1.25 \pm 0.325$  mg/dl und in 254 Fällen der chronischen Hepatitis  $1.22 \pm 0.252$  mg/dl (Tabelle 1).

Tabelle 1 Der BTS-Blutspiegel bei Gesunden und Leberpatienten (in mg/dl)

	Zahl der Fälle	Mittelwert des BTS-Blutspiegels
Gesunde	7	$1.13 \pm 0.200$
akute Hepatitis	64	$1.25 \pm 0.325$
chronische Hepatitis	254	$1.22 \pm 0.252$
Leberzirrhose	47	$1.28 \pm 0.294$
gesamte Leberkrankheiten	365	$1.23 \pm 0.271$

2) Zusammenhang zwischen dem Krankheitsverlauf und dem BTS-Blutspiegel: Da die Leberzirrhose meistens ihrer Natur nach lang andauernd oder gelegentlich unklar in ihrem Verlauf ist, wurde sie hier nicht berücksichtigt. Akute Hepatitiden ergaben folgenden Krankheitsverlauf: akutes Stadium innerhalb des 1. Monats und Rekonvaleszenz einen Monat nach Krankheitsausbruch. Gleichzeitig verteilten sich die chronischen Hepatitiden auf Fälle bis zum 6.

Tabelle 2 Der BTS-Blutspiegel bei Leberkrankheiten im Krankheitsverlauf (in mg/dl)

Krankheit	Verlauf nach Krankheitsausbruch	Zahl der Fälle	Mittelwert des BTS-Blutspiegels
akute Hepatitis	innerhalb des 1. Monats	12	$1.27 \pm 0.344$
	über 1 Monat	28	$1.31 \pm 0.365$
chronische Hepatitis	innerhalb des 6. Monats	82	$1.18 \pm 0.262$
	über 6 Monate	126	$1.24 \pm 0.258$

Monat und darüber hinaus nach Krankheitsausbruch der akuten Hepatitis, sowohl Rezidiv als Exazerbation. Bei den akuten Hepatitiden war der BTS-Blutspiegel bei Rekonvaleszenz erhöhter als im akuten Stadium. Auch bei den chronischen Hepatitiden war er in den über 6 Monate höher als in den Fällen bis zum 6. Monat (Tabelle 2).

3) Prozentsätze der Abnormität des BTS-Blutspiegels bei Leberkrankheiten: Der Abnormwert der BTS im Blut ist sowohl nach meinen eigenen Ergebnisse als auch Berechnungen von anderen Autoren<sup>20,21,22</sup>, die sich der Methode unter Benutzung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin bedienen, grösser als 1.20 mg/dl. Danach liessen sich die Prozentsätze der Abnormität bei den Leberkrankheiten folgendermassen bestimmen: Leberzirrhose 59.2 Prozent, akute Hepatitis 52.4 Prozent, chronische Hepatitis 47.4 Prozent (Tabelle 3).

Tabelle 3 Prozentsätze der Abnormität des BTS-Blutspiegels bei Leberkrankheiten ( )=Zahl der Fälle

Krankheit	Prozentsätze der Abnormität des BTS-Blutspiegels
akute Hepatitis	52.4 ( 64)
chronische Hepatitis	47.4 (254)
Leberzirrhose	59.2 ( 47)
Total	49.9 (365)

4) Subjektive Beschwerden und der BTS-Blutspiegel: Leberpatienten klagen über viele subjektive Beschwerden, am häufigsten über Müdigkeit. Ihr Zusammenhang mit dem BTS-Blutspiegel wurde bei den Patienten untersucht, die nicht mit spezifischen Medikamenten behandelt wurden. Es ergab sich, dass ein Zusammenhang zwischen der Müdigkeit und dem BTS-Blutspiegel besteht (Tabelle 4).

Tabelle 4 Zusammenhang zwischen dem BTS-Blutspiegel (in mg/dl) und Müdigkeit ( )=Zahl der Fälle

Krankheit \ Grad der Müdigkeit	Grad der Müdigkeit			
	-	±	+	++
akute Hepatitis	1.22±0.368 (16)	1.11±0.224 ( 6)	1.54±0.358 ( 9)	1.46±0.015 ( 6)
chronische Hepatitis	1.08±0.215 (60)	1.07±0.202 (25)	1.23±0.223 (60)	1.42±0.184 (14)
Leberzirrhose	1.04±0.221 ( 7)	1.20±0.190 ( 7)	1.25±0.196 ( 7)	1.28±0.152 ( 5)
Total	1.10±0.253 (83)	1.10±0.204 (38)	1.24±0.239 (76)	1.39±0.169 (25)

- Fälle ohne Müdigkeit
- ± Fälle mit zeitweiliger leichter Müdigkeit
- + Fälle mit beständiger leichter Müdigkeit
- ++ Fälle mit beständiger starker Müdigkeit

5) Leberfunktionsproben und der BTS-Blutspiegel: Um die Zusammenhänge zwischen den routine Leberfunktionsproben und dem BTS-Blutspiegel zu untersuchen, wurden Thymoltrübungstest (TTT), Bromsulfaleinretention (BSP), Albumin-Globulinverhältnis (A/G) und Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (S-GPT) ausgewählt und ihr Zusammenhang mit den gleichzeitig bestimmten

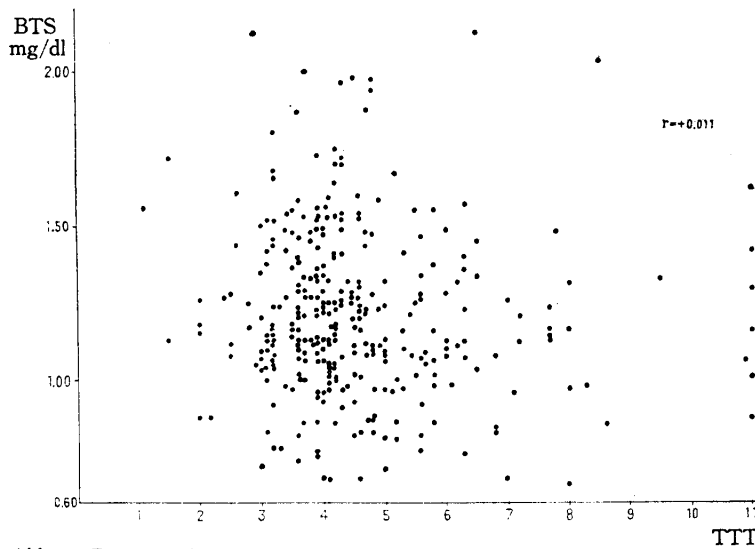


Abb. 1 Zusammenhang zwischen TTT und BTS-Blutspiegel r: Korrelationskoeffizient

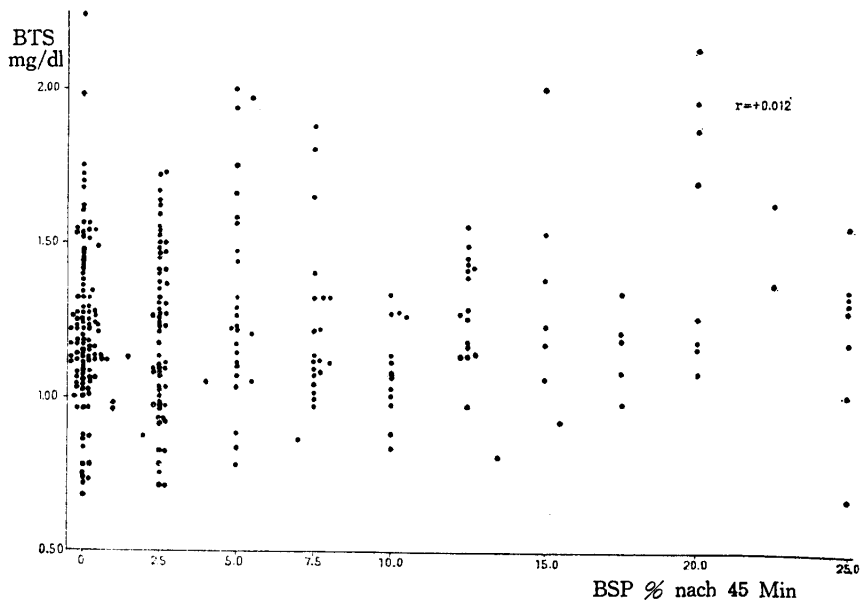


Abb. 2 Zusammenhang zwischen BSP und BTS-Blutspiegel r: Korrelationskoeffizient

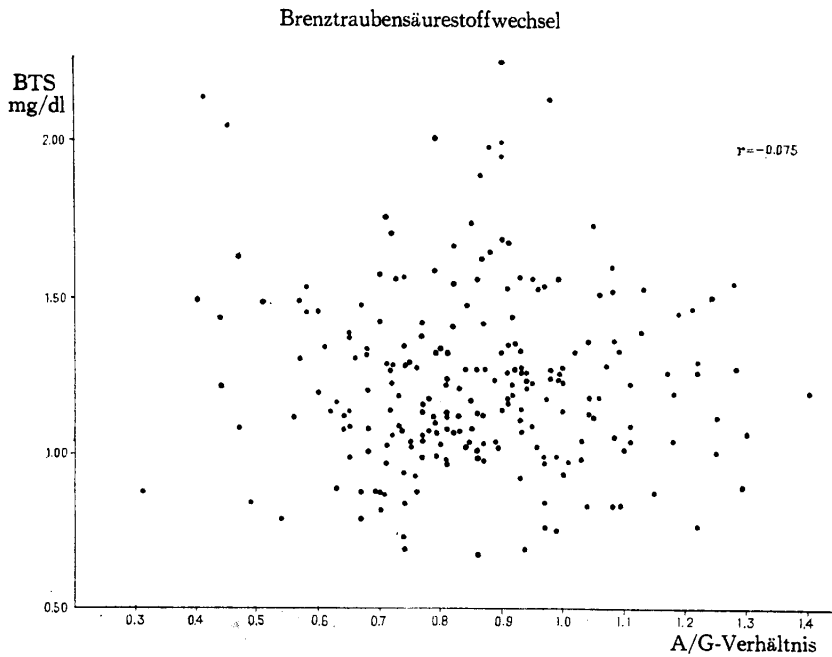


Abb. 3 Zusammenhang zwischen A/G-Verhältnis und BTS-Blutspiegel  $r$ : Korrelationskoeffizient

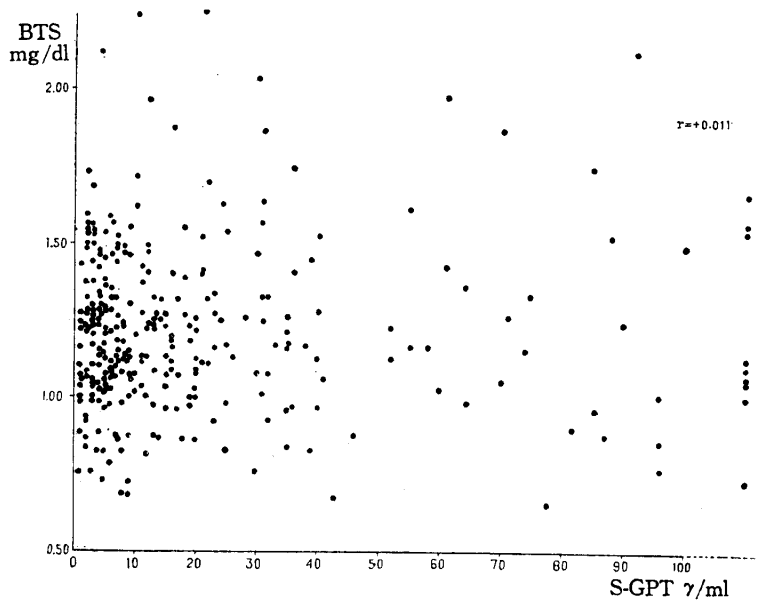


Abb. 4 Zusammenhang zwischen S-GPT und BTS-Blutspiegel  $r$ : Korrelationskoeffizient

BTS-Blutspiegeln untersucht. Doch fand sich darunter keine Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten unter 0.10 (Abb. 1, 2, 3 und 4). Wenn man die Normalgruppe in allen Leberfunktionsproben und die Abnormgruppe, in der

mindestens eine Leberfunktionsprobe abnorm war, unter anderem Gesichtspunkt betrachtet, dann betrug die Abnormalität des BTS-Blutspiegels in der Abnormgruppe 45.7 Prozent bei akuter Hepatitis, 53.4 Prozent bei chronischer Hepatitis und 58.3 Prozent bei Leberzirrhose durchschnittlich also 51.7 Prozent; dagegen war die Abnormalität des BTS-Blutspiegels in der Normalgruppe ziemlich niedriger als in der Abnormgruppe, nur bei akuter Hepatitis war sie mit 70.6 Prozent am höchsten (Tabelle 5).

Tabelle 5 Prozentsätze des abnormen BTS-Blutspiegels bei Leberpatienten mit normalen und abnormen Leberfunktionsproben

Krankheit	Prozentsätze des abnormen BTS-Blutspiegels bei Leberpatienten			
	Zahl der Fälle	Fälle mit normalen Leberfunktionsproben	Zahl der Fälle	Fälle mit abnormen Leberfunktionsproben
akute Hepatitis	17	70.6	46	45.7
chronische Hepatitis	111	42.3	133	53.4
Leberzirrhose	1	100.0	48	58.3
Total	129	46.5	227	51.7

6) Laparoskopische Befunde und der BTS-Blutspiegel: Die laparoskopische Klassifikation der Hepatitis und Leberzirrhose richtete sich nach derjenigen von KALK<sup>24</sup>. Die grosse weisse Leber nach KALK von SHIMADA und Mitarbeitern<sup>25, 26</sup> in vier Typen unterteilt:

Typus I; Fälle mit weissen Faltenbildungen ohne Vergrösserung der Leber, Anzeichen für Pfortaderhochdruck (nach KALK<sup>24</sup>) oder kleinen Narben in der Leberoberfläche.

Typus II; Fälle mit Vergrösserung der Leber ohne Anzeichen für Pfortaderhochdruck oder kleinen Narben, unabhängig von weissen Faltenbildungen.

Typus III; Fälle mit Anzeichen für Pfortaderhochdruck ohne kleinen

Tabelle 6 Zusammenhang zwischen dem BTS-Blutspiegel und den laparoskopischen Befunden

laparoskopischer Befund		Zahl der Fälle	Mittelwert des BTS-Blutspiegels (in mg/dl)
grosse rote Leber		21	1.23±0.227
grosse weisse Leber	Typus I	23	1.14±0.194
	Typus II	75	1.24±0.251
	Typus III	39	1.17±0.247
	Typus IV	41	1.25±0.228
bunte Leber		5	1.26±0.212
Höckerleber		33	1.23±0.285



Narben, unabhängig von weissen Faltenbildungen und Vergrösserung der Leber.

Typus IV; Fälle mit kleinen Narben in der Leberoberfläche, unabhängig von weissen Faltenbildungen, Vergrösserung der Leber und Anzeichen für Pfortaderhochdruck.

Ihre Beziehung zum BTS-Blutspiegel wurde im folgenden untersucht. Der BTS-Blutspiegel war in der bunten Leber am höchsten, dann folgten die Anteile des IV. Typus der grossen weissen Leber, des II. Typus der grossen weissen Leber, der Höckerleber, der grossen roten Leber, des III. Typus der grossen weissen Leber und des I. Typus der grossen weissen Leber (Tabelle 6).

7) Histologische Befunde bei Leberbiopsie und der BTS-Blutspiegel: Auf Grund mikroskopischer Präparate des Biopsiematerials wurden folgende Befunde beobachtet: Zytoplasmadegeneration der Parenchymzellen, Kerndegeneration der Parenchymzellen, Zytoplasmankrose der Parenchymzellen, Dilatation der Sinusoide, Zellinfiltration, Fibrose in Glissonschen Scheide, Reaktion der Kupferschen Zellen, Veränderung der Zentralvenen und Veränderung der intrahepatischen Pfortader. Die Untersuchung der Beziehung zum BTS-Blutspiegel, der gleichzeitig bestimmt wurde, ergab folgendes: abgesehen von der geringeren Korrelation des BTS-Blutspiegels bei Fibrose, steht dieser in beinahe keiner Beziehung zu den sonstigen histologischen Befunden (Tabelle 7). Aber

Tabelle 7 Korrelation zwischen dem BTS-Blutspiegel und den histologischen Befunden des Biopsiematerials

histologischer Befund	Korrelationskoeffizient zum BTS-Blutspiegel
Kerndegeneration der Parenchymzellen	+0.031
Zytoplasmadegeneration der Parenchymzellen	+0.024
Zytoplasmankrose der Parenchymzellen	+0.018
Dilatation der Sinusoide	+0.050
Fibrose der Glissonschen Scheide	+0.101
Zellinfiltration in Glissonschen Scheide	+0.012
Reaktion der Kupferschen Zellen	+0.011
Veränderung der Zentralvenen	+0.038
Veränderung der intrahepatischen Pfortader	+0.041

als andererseits die einzelnen histologischen Befunde in der Normalgruppe und Abnormgruppe des BTS-Blutspiegels untersucht wurden, war in der Abnormgruppe die Abnormalität der einzelnen histologischen Befunde gegenüber der Normalgruppe gestiegen (Tabelle 8).

8) Der BTS-Blutspiegel der Lebervene, Peripheriearterie und Peripherievene: Lebervenenblut wurde nach der Kathetereinführung in die V. hepatica durch den Leberkatheter entnommen. Peripheriearterienblut aus der A. brachialis und Peripherievenenblut aus der V. mediana cubiti. In 21 Fällen der Leber-

Tabelle 8 Prozentsätze der abnormen histologischen Befunde bei den Leberpatienten sowohl mit normalem als abnormem BTS-Blutspiegel

histologischer Befund	Prozentsätze der abnormen histologischen Befunde			
	Zahl der Fälle	bei normalem BTS-Blutspiegel	Zahl der Fälle	bei abnormem BTS-Blutspiegel
Kerndegeneration der Parenchymzellen	148	69.0	150	80.0
Zytoplasmadegeneration der Parenchymzellen	149	77.2	151	81.4
Zytoplasmankrose der Parenchymzellen	149	69.8	150	72.0
Dilatation der Sinusoide	147	42.8	152	39.4
Fibrose in Glissonschen Scheide	147	68.0	150	72.6
Zellinfiltration in Glissonschen Scheide	149	64.4	152	63.8
Reaktion der Kupferschen Zellen	149	71.2	153	73.8
Veränderung der Zentralvenen	130	46.9	134	53.0
Veränderung der intrahepatischen Pfortader	136	42.0	143	48.9

patienten (1 Fall der akuten Hepatitis, 19 Fälle der chronischen Hepatitis, 1 Fall der Leberzirrhose) betrug der Mittelwert des Lebervenenblut-BTS-Spiegels (L-BTS)  $1.72 \pm 1.207$  mg/dl, des Peripheriearterienblut-BTS-Spiegels (A-BTS)  $1.43 \pm 0.416$  mg/dl und des Peripherievenenblut-BTS-Spiegels (V-BTS)  $1.46 \pm 0.405$  mg/dl (Tabelle 9). Während A-BTS fast gleiche gestiegene Werte zeigten, waren diejenigen des L-BTS-Spiegels durchschnittlich am höchsten. Andererseits wurde ich zu der Annahme geführt, dass der BTS-Blutspiegel in der Pfortader mit dem V-BTS- und A-BTS-Spiegel fast gleichwertig sein muss, wenn auch der Stoffwechsel im Epithelium der Dünndarmschleimhaut in Rechnung zu stellen ist. Weil in allen Fällen der V-BTS-Spiegel mit dem A-BTS-Spiegel fast gleichwertig war, sollte der BTS-Spiegel des in die Leber einfließenden Blutes den A-BTS-Spiegel repräsentieren können. Um dann den Grad der BTS in dem aus der V. hepatica ausströmenden Blut oder denjenigen der in der Leber aufgenommenen BTS feststellen zu können, berechnete ich den L-BTS/A-BTS-Quotienten (Tabelle 9). Durchschnittlich hat dabei der L-BTS/A-BTS-Quotient 1.00 überstritten und in einzelnen Fällen zeigte der L-BTS/A-BTS-Quotient meistens Hochwerte dort, wo der V-BTS-Spiegel erhöht war. Um diese Wahrscheinlichkeit weiter zu bestätigen und zu untersuchen, ob die erhöhte V-BTS (d. h. BTS im Blut) bei Leberpatienten aus der Leber stammt, wurde der Zusammenhang zwischen dem L-BTS/A-BTS-Quotienten und dem V-BTS-Spiegel erforscht (Abb. 5). Das führte zu dem Ergebnis, dass es eine enge Korrelation zwischen beiden gab (Korrelationskoeffizient  $+0.670$ ).

9) Geschätzte Leberdurchblutung und der BTS-Blutspiegel: Ich vermutete, dass einer der wichtigsten Faktoren, um die BTS aus der Leber auszutreiben,

Tabelle 9 Der BTS-Blutspiegel der Lebervene (L-BTS), Peripheriearterie (A-BTS), Peripherievene (V-BTS) und der L-BTS/A-BTS-Quotient

Nummer der Fälle	Krankheit	L-BTS in mg/dl	A-BTS in mg/dl	V-BTS in mg/dl	L-BTS/A-BTS
1	akute Hepatitis (Rekonvaleszenz)	0.85	0.99	1.03	0.86
2	chronische Hepatitis	0.91	1.07	1.11	0.85
3	"	2.73	1.82	1.34	1.50
4	"	1.47	1.40	1.26	1.05
5	"	1.68	1.27	1.38	1.32
6	"	0.92	1.36	1.37	0.68
7	"	0.74	0.96	1.11	0.77
8	"	0.66	0.88	1.06	0.75
9	"	1.04	1.10	1.27	0.95
10	"	1.27	1.27	1.43	1.00
11	"	1.10	1.32	1.36	0.83
12	"	1.40	1.49	1.27	0.93
13	"	1.08	1.09	1.12	0.99
14	"	1.72	1.36	1.46	1.26
15	"	3.92	2.03	2.22	1.43
16	"	4.42	2.49	2.18	1.80
17	"	1.38	1.79	1.77	0.77
18	"	4.94	2.18	2.66	2.26
19	"	0.87	1.18	1.36	0.73
20	"	1.90	1.66	1.72	1.14
21	Leberzirrhose	1.03	1.21	1.27	0.85
Mittelwert		1.72 ± 1.207	1.43 ± 0.416	1.46 ± 0.405	1.08 ± 0.386

mit der Leberdurchblutung zusammenhängen würde. Andererseits, da die geschätzte Leberdurchblutung (estimated hepatic blood flow<sup>31</sup>), die die gesamte Leberdurchblutung abzüglich der intrahepatischen Shuntblutung darstellt, funktionell echte Leberdurchblutung ist, wurde hier der Zusammenhang zwischen dem BTS-Blutspiegel und der geschätzten Leberdurchblutung verfolgt. Diese Untersuchung ergab eine enge Korrelation zwischen beiden (Korrelationskoeffizient  $-0.202$ , Abb. 6). Das bedeutet, dass der BTS-Blutspiegel in Fällen mit gestörter geschätzter Leberdurchblutung gelegentlich erhöht ist.

10) Visceraler Sauerstoffverbrauch und der BTS-Blutspiegel: Weil der Stoffwechsel der BTS in engster Beziehung zum Sauerstoffverbrauch steht, wurde der Zusammenhang zwischen dem visceralen Sauerstoffverbrauch und dem BTS-Blutspiegel geprüft (Abb. 7). Wiederum ergab sich eine enge Korrelation (Korrelationskoeffizient  $-0.336$ ). Der BTS-Blutspiegel war in Fällen mit

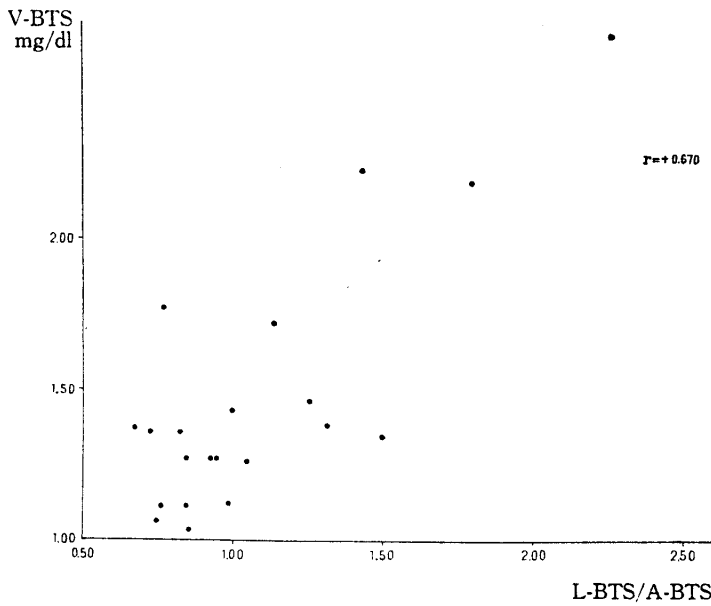


Abb. 5 Zusammenhang zwischen L-BTS/A-BTS-Quotienten und V-BTS  
r : Korrelationskoeffizient

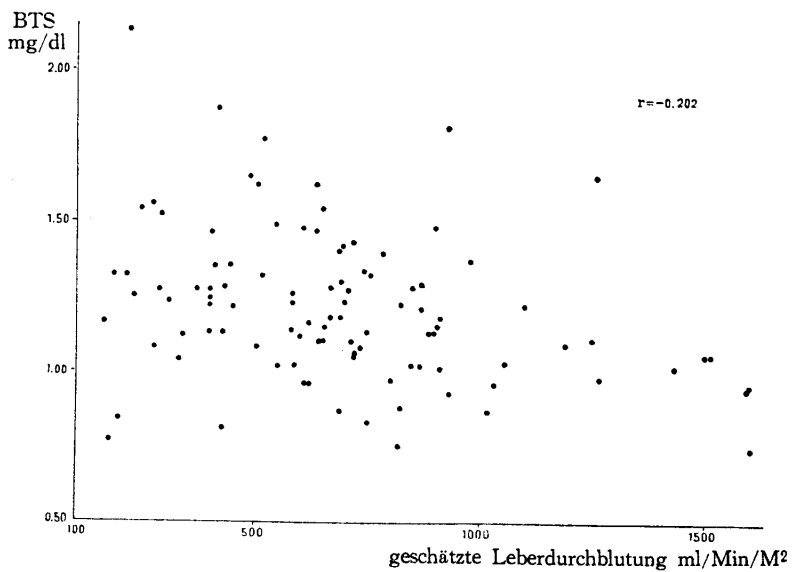


Abb. 6 Zusammenhang zwischen der geschätzten Leberdurchblutung und dem  
BTS-Blutspiegel r : Korrelationskoeffizient

Brenztraubensäurestoffwechsel

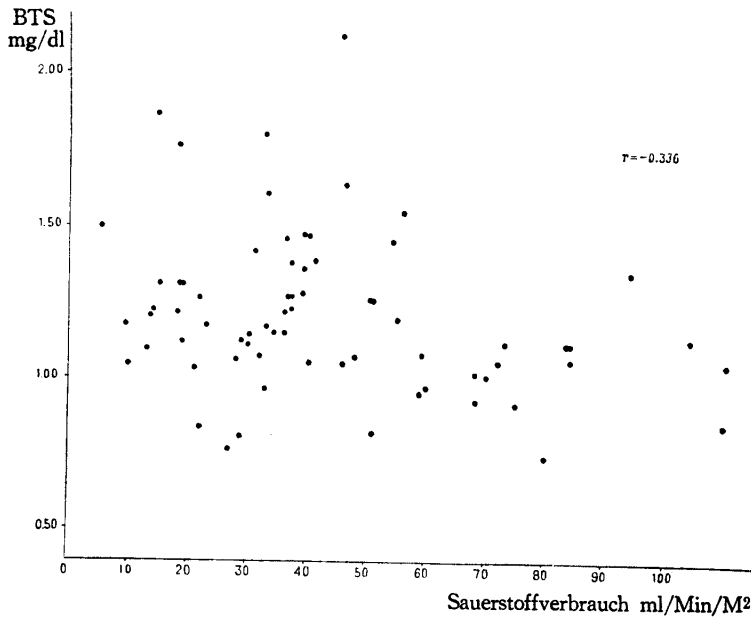


Abb. 7 Zusammenhang zwischen dem visceralen Sauerstoffverbrauch und dem BTS-Blutspiegel r: Korrelationskoeffizient

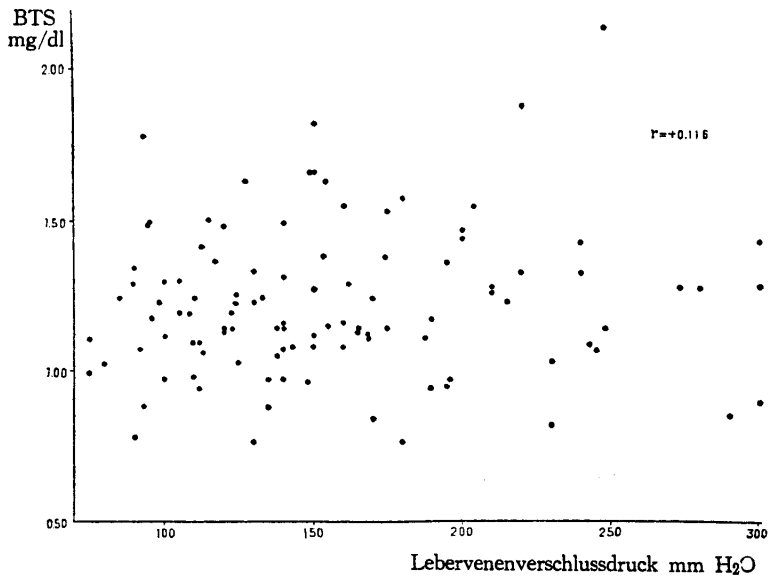


Abb. 8 Zusammenhang zwischen dem Lebervenenverschlussdruck und dem BTS-Blutspiegel r: Korrelationskoeffizient

geringem visceralem sauerstoffverbrauch verhältnismässig erhöht und umgekehrt in Fällen mit grösserem visceralem Sauerstoffverbrauch niedriger.

11) Lebervenenverschlussdruck und der BTS-Blutspiegel: Die Korrelation zwischen dem BTS-Blutspiegel und dem Lebervenenverschlussdruck, der unmittelbar oder mittelbar in enger Beziehung zum Pfortaderdruck steht<sup>7</sup>, wurde mit dem verhältnismässig niedrigem Korrelationskoeffizienten  $+0.116$  angegeben (Abb. 8). Andererseits wäre denkbar, dass in den Fällen mit niedrigem Lebervenenverschlussdruck (unter 99 mm H<sub>2</sub>O) und mit Milztumor bzw. erhöhtem Milzvenendruck die Pfortader intrahepatisch verschlossen wurde. Deswegen würde der aus diesem Grund entstandene Hochdruck der Pfortader in Korrelation zum Grad des Milztumors bzw. des Milzvenendrucks stehen. Nachdem aus diesem Grund der Wert des Lebervenenverschlussdrucks mit Rücksicht auf Milztumor bzw. erhöhten Milzvenendruck korregiert wurde, war der Korrelationskoeffizient zwischen dem Lebervenenverschlussdruck und dem BTS-Blutspiegel auf  $+0.122$  gestiegen.

#### BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

1) Der BTS-Blutspiegel bei Leberkrankheiten: Die Oxydation von BTS im Organismus ist von Cocarboxylase, Thioctsäure, Coenzym A, DPN, Sauerstoff, Magnesiumion und Pyruvatoxydase abhängig. Deswegen muss in Betracht gezogen werden, dass, wenn Störungen dieser Faktoren eintreten, dann die Oxydation von BTS beeinträchtigt wird und dass in der Folge eine Anhäufung von BTS im Gewebe des Organismus auftritt, die danach vom Gewebe ins Blut übergeht. Daraus kann man folgen, dass insbesondere die Leber unmittelbar grossen Anteil an der Aktivierung der Coenzyme (Cocarboxylase, Thioctsäure und Coenzym A) und der Pyruvatoxydase hat, folglich eine Beeinträchtigung der BTS-Oxydation bei Leberkrankheiten leicht eintreten kann. Meine Untersuchungen ergaben für den BTS-Blutspiegel einen Mittelwert von  $1.13 \pm 0.200$  mg/dl bei Gesunden und von  $1.23 \pm 0.271$  mg/dl bei Leberpatienten (361 Fällen). Während bei den einzelnen Leberkrankheiten der erhöhte BTS-Blutspiegel von Leberzirrhose, über akuter Hepatitis zu chronischer Hepatitis abnahm, zeigte sich, dass er bei akuter Hepatitis in der Rekonvaleszenz höher als im akuten Stadium war, desgleichen bei chronischer Hepatitis während eines längeren Ablaufs gegenüber eines kürzen. Seit AMATUSIO und NESBITT<sup>1</sup> den erhöhten BTS-Blutspiegel bei schwerer Leberzirrhose und Leberkoma aufgewiesen hatte, fanden auch FURUKAWA<sup>18</sup>, REDETZKI und Mitarbeiter<sup>10</sup> und THOMPSON<sup>12</sup> erhöhten BTS-Blutspiegel bei Leberpatienten, OSADA<sup>17</sup>, KIPPING<sup>7</sup>, SCHREIER<sup>11</sup>, LAUDAHN<sup>16</sup>, BENDA und MOSER<sup>15</sup> dagegen bei Hepatitis, CARFAGNO und Mitarbeiter<sup>4</sup> und BENDA und MOSER<sup>15</sup> bei Leberzirrhose und Leberkoma. SELIGSON<sup>2</sup> hat berichtet, dass

bei der Leberzirrhose der BTS-Blutspiegel in Parallele mit dem Grad der Bewusstseinstörungen gestiegen war. Nach NAKANO<sup>21</sup> war der BTS-Blutspiegel bei der akuten Hepatitis auf ihrem Höhepunkt am höchsten. Die Beobachtungen von TAKAOKA<sup>19</sup> bei der progressiv chronischen Hepatitis höher als bei der nicht progressiven ist. Im Widerspruch zu den Beobachtungen von NAKANO<sup>21</sup> war nach meinen Untersuchungen der BTS-Blutspiegel bei der akuten Hepatitis in der Rekonvaleszenz höher als im akuten Stadium. Daraus wäre zu folgern, dass es der Leber nach langem Krankheitsverlauf an den Cofaktoren zur BTS-Oxydation mangelt ("Coenzymchwäche").

2) Subjektive Beschwerden und der BTS-Blutspiegel: Obwohl die Leberpatienten die verschiedensten subjektiven Beschwerden haben, wird über Müdigkeit, nicht immer in Beziehung zum Grad der Leberschäden, am häufigsten geklagt. Da es mir möglich schien, dass die Müdigkeit in engste Beziehung zur Stoffwechselstörung der Leber steht, untersuchte ich den Zusammenhang zwischen Müdigkeit und BTS-Blutspiegel. Dabei ergab sich eine sehr enge Beziehung zwischen beiden. Schon von TAKAOKA<sup>19</sup> wurde auch die Steigerung des BTS-Blutspiegels bei chronischer Hepatitis im Zusammenhang mit der Müdigkeit beobachtet. Da die subjektive Beschwerde häufig von psychischen Faktoren abhängig ist, wird die Müdigkeit durch die Steigerung des BTS-Blutspiegels allein nicht erklärt werden können; es ist aber bemerkenswert, dass sich die Stoffwechselstörung der BTS an der Entstehung der subjektiven Beschwerde beteiligt.

3) Routine Leberfunktionsproben und der BTS-Blutspiegel: In der letzten Zeit machen zwar die Leberfunktionsproben ausgezeichnete Fortschritte, sie sind daher sehr mannigfaltig. Abgesehen von akuter Hepatitis und Leberzirrhose, ist insbesondere der positive Ausfall der Leberfunktionsproben bei chronischer Hepatitis niedrig, er beträgt höchstens S-GPT 34 Prozent<sup>28</sup>. Dagegen ist der positive Ausfall des BTS-Blutspiegels höher als bei sonstigen Proben; er betrug 47.4 Prozent. Also wurde ein Zusammenhang zwischen dem BTS-Blutspiegel und BSP, TTT, S-GPT und A/G, die u. a. für die empfindlichsten Leberfunktionsproben gehalten werden, beobachtet. Aber es ergab sich dabei kein bedeutsamer Zusammenhang zwischen den beiden. TAKAOKA<sup>19</sup> berichtete, dass sich eine Korrelation zwischen Serumlabilitätsproben, BSP, Ikterusindex, Urobilinogenurie und dem BTS-Blutspiegel nicht aufweisen lässt. Aber hier ist bemerkenswert, dass bei den gesamten Leberkrankheiten der BTS-Blutspiegel bei der Normalgruppe der routine Leberfunktionsproben mit 46.5 Prozent positiv ausgefallen ist, bei der akuten Hepatitis am höchsten mit 70.6 Prozent. Auch in den Fällen bei normalen routine Leberfunktionsproben muss die Beeinträchtigung der BTS-Oxydation in Betracht gezogen werden. Das steht interessanterweise im besten Einklang mit dem Bericht von KOBAYASHI<sup>29</sup>, wonach bei der

elektronenmikroskopischen Darstellung des Lebergewebes in solchen Fällen Veränderungen der Mitochondrien vorhanden sind.

4) Laparoskopische Befunde und der BTS-Blutspiegel: Durch die laparoskopischen Befunde verteilt sich nach KALK<sup>24</sup> die grosse rote Leber, grosse weisse Leber, bunte Leber, Höckerleber usw. über die Mehrzahl der Fälle von Hepatitis epidemica, von denen SHIMADA und Mitarbeiter<sup>26, 28</sup> die grosse weisse Leber weiter in vier Typen unterteilt haben (s. oben S. 20). Ich habe nun ihre Beziehung zum BTS-Blutspiegel untersucht. Da der BTS-Blutspiegel bei der grossen roten Leber und Höckerleber bzw. bunten Leber mit demjenigen bei akuter Hepatitis und Leberzirrhose respektiv gleichwertig war, ist es bemerkenswert, dass der BTS-Blutspiegel bei dem II. und IV. Typus der grossen weissen Leber erhöht war. In der Leber des II. Typus sind zwar Entzündungen noch aufgetreten, aber die Zirkulation der Leber ist noch intakt geblieben. Deshalb wäre es denkbar, dass bei dem II. Typus die Störungen der Cofaktoren der BTS-Oxydation zur Steigerung des BTS-Blutspiegels eine grosse Rolle spielen, und dass andererseits in dem IV. Typus schon die intrahepatischen Kollateralbahnen entstehen, weshalb die Zirkulationsstörungen der Leber dabei eine grosse Rolle spielen. Das wird im nachfolgenden Versuch vollständig aufgewiesen.

5) Histologische Befunde bei der Leberbiopsie und der BTS-Blutspiegel: In den Befunden mit den 9 Arten des Biopsiegewebes wurde nur eine geringe Korrelation des BTS-Blutspiegels mit der Fibrose beobachtet. Deshalb vermutete ich, dass es bei den Leberkrankheiten einen Zeitraum mit morphologisch nicht erkennbaren funktionellen Veränderungen in der Leber gibt, die lichtmikroskopisch nicht erkannt werden können. Wie oben erwähnt wurde, wurden von KOBAYASHI<sup>29</sup> wirklich bei der Leberzelle, die keine lichtmikroskopische Veränderung aufwies, elektronenmikroskopisch erkennbare Veränderungen der Mitochondrien, ausserdem die Korrelation dieser Veränderungen mit dem BTS-Blutspiegel beobachtet.

6) Der BTS-Blutspiegel der Lebervene (L-BTS), Peripheriearterie (A-BTS) und Peripherievene (V-BTS): Aus den oben erwähnten Ergebnissen ist verständlich, dass der erhöhte BTS-Blutspiegel in engster Beziehung zu den Leberschädigung selbst steht. Es entsteht also die Frage, ob die BTS-Quelle bei dem erhöhten BTS-Blutspiegel in der Leber zu suchen ist. Für die Lösung dieses Problems wurde das durch Leberkatheter gewonnene Blut untersucht. Indem A-BTS und V-BTS durchschnittlich fast gleichwertig waren, erhöhte sich L-BTS. Weiterhin konnte eine grosse Korrelation zwischen dem L-BTS/A-BTS-Quotienten und dem V-BTS-Blutspiegel (d. h. der BTS-Blutspiegel) aufgewiesen werden (Korrelationskoeffizient +0.670). Das bestätigt, dass der erhöhte BTS-Blutspiegel bei den Leberpatienten aus der Leber stammt und dass auch der BTS-Wert im Blut bei den Leberpatienten die Störungen des BTS-Stoffwechsels in



der Leber wieder spiegelt. Aus den Untersuchungen von HOSHIYA<sup>80</sup> über L-BTS und A-BTS mit Leberkatheter ergab sich, dass ungefähr in der Hälfte der Fälle von chronischer Hepatitis der L-BTS-Spiegel höher als der A-BTS-Spiegel war und dass diese Tatsache auf Störungen in der Speicherung der BTS in der Leber hindeutet.

7) Leberhämodynamik und der BTS-Blutspiegel: Um wirklich die Faktoren, von denen der BTS-Stoffwechsel in der Leber abhängig ist, untersuchen zu können, musste zunächst die Beziehung des BTS-Blutspiegels zur Leberhämodynamik in Betracht gezogen werden. Es ergab sich, dass er in engster Beziehung zur geschätzten Leberdurchblutung, zum visceralen Sauerstoffverbrauch und zum Lebervenenverschlussdruck steht. Dass der Zusammenhang zwischen dem visceralen Sauerstoffverbrauch, der dem Sauerstoffverbrauch in der Leber annähernd gleich ist<sup>81</sup>, sehr eng ist, liess sich wieder von neuem bestätigen, wie auch die Tatsache, dass im menschlichen Gewebe der BTS-Stoffwechsel stark vom Sauerstoff abhängig ist. Auch die gestörte geschätzte Leberdurchblutung und der Lebervenenverschlussdruck würden zwar durch die Störung der Sauerstoffversorgung in Beziehung zur Störung des BTS-Stoffwechsels stehen, aber es wäre nicht denkbar, dass durch die Zirkulationsstörung der Leber die BTS-Speicherung in der Leber beeinträchtigt wird.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Bei 365 Leberpatienten wurde die BTS im Blut bestimmt und bei einem Teil der Fälle wurde die Leberkatheterisation durchgeführt. Das führte zu folgenden Ergebnissen:

1) Der BTS-Blutspiegel war ungefähr in 50 Prozent der Fälle erhöht, und zwar fallend in der Reihenfolge bei Leberzirrhose, akuter Hepatitis und chronischer Hepatitis. Bei der akuten Hepatitis war er in der Rekonvaleszenz erhöhter als im akuten Stadium und auch bei chronischer Hepatitis war er bei längerem Krankheitsverlauf höher als bei kürzern.

2) Eine Parallelität zwischen dem BTS-Blutspiegel und der Müdigkeit bestand, besonders war er bei den Fällen, die durch routine Leberfunktionsproben normal beurteilt wurden und in denen über Müdigkeit geklagt wurde, erhöht.

3) Eine Korrelation zwischen dem BTS-Blutspiegel und den routine Leberfunktionsproben bestand nicht, doch bei den Fällen mit normalen routine Leberfunktionsproben fiel der BTS-Blutspiegel in 46.5 Prozent der Fälle positiv aus. Es wäre denkbar, dass der BTS-Blutspiegel eine von den routine Leberfunktionsproben nicht ergriffene Seite ausdrücken könnte.

4) Es gab keine Korrelation zwischen dem BTS-Blutspiegel und dem

histologischen Befund der Leber. Doch durch Laparoskopie war der erhöhte BTS-Blutspiegel insbesondere bei dem II. und IV. Typus der grossen weissen Leber festgestellt worden.

5) Weil L-BTS in Fällen erhöhter V-BTS (d. h. BTS im Blut) höher war als V-BTS bzw. A-BTS, ausserdem die engste Beziehung von L-BTS/A-BTS-Quotienten zum V-BTS-Spiegel (d. h. der BTS-Blutspiegel) bestand, wurde bestätigt, dass die erhöhte BTS im Blut bei Leberkrankheiten aus Leber stammt. Der BTS-Blutspiegel spiegelt nämlich den BTS-Stoffwechsel in der Leber wider.

6) Der BTS-Stoffwechsel in der Leber stand in engster Beziehung zu der Leberhämodynamik, d. h. zum visceralem Sauerstoffverbrauch, zum geschätzten Leberdurchblutung und zum Lebervenenverschlussdruck.

Herrn Prof. Dr. K. KOSAKA danke ich für die Leitung meiner Untersuchungen, ebenso Herrn Doz. Dr. Y. SHIMADA, der mich bei der Ausführung unterstützt hat.

#### SCHRIFTTUM

1. AMATUSIO, D. S. und NESBITT, S.: Study of pyruvic acid in blood and spinal fluid of patients with liver disease with and without hepatic coma. *J. Clin. Invest.* 29, 1486, 1950
2. SELIGSON, D., McCORMICK, G. J. und SOBOROV, V.: Blood Ketoglutarate and pyruvate in liver disease. *J. Clin. Invest.* 31, 661, 1952
3. SMITH, L. H., ETTINGER, R. H. und SELIGSON, H.: A comparison of the metabolism of fructose and glucose in hepatic disease and diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 32, 273, 1952
4. CARFAGNO, S. C., DEHORATIUS, R. F., THOMPSON, C. M. und SCHWARZ, H. P.: Hepatic coma: A clinical, laboratory and pathological study. *New Engl. J. Med.* 249, 303, 1953
5. GEY, K. F.: Über das quantitative Vorkommen von  $\alpha$ -Ketoglutar Säure im Blut bei verschiedenen pathologischen Zuständen im Vergleich mit anderen  $\alpha$ -Ketosäuren und der Citronensäure. *Z. physiol. Chem.* 294, 128, 1953
6. PAPAYANNOPOULOS, G.: Beitrag zur Kenntnis des Brenztraubensäure- und Milchsäurestoffwechsels bei gewissen pathologischen Prozessen. *Dtsch. med. Wschr.* 78, 840, 1953
7. KIPPING, H.: Untersuchungen zur Rolle der Brenztraubensäure im intermediären Stoffwechsel. *Zschr. inn. Med.* 9, 608, 1954
8. RAUSCH, F.: Klinische Beobachtungen mit Thioctsäure (Liponsäure). *Arzneimittel-Forschung* 5, 32, 1955
9. PARIDA, R. K. und KARK, R. M.: Blood pyruvic acid, serum gamma globulin and other tests of hepatic function. *J. Labor. a. Clin. Med.* 47, 42, 1956
10. REDETZKI, H., BLOEDORN, H. und BANSI, H. W.: Einfluss der Thioctsäure auf den BTS- und  $\alpha$ -Ketoglutar Säureblutspiegel bei Leberkranken. *Klin. Wschr.* 34, 845, 1956
11. SCHREIER, K.: Die Brenztraubensäure und ihre Stoffwechsel. Editio Cantor, Aulendorf i. Württ, 1956
12. THOMPSON, C. M., GAMBESCIA, J. M., LISAN, P. und FUCHS, M.: A addition of thioctic acid to a plan for management of hepatic insufficiency. *Ameri. J. Med.* 21, 131, 1956
13. DAWSON, A. M., GROOTE, J. D., ROSENTHAL, W. S. und SHERLOCK, S.: Blood pyruvic acid and alpha-Ketoglutaric acid levels in liver disease and hepatic coma. *Lancet* 1, 392, 1957
14. STROHMEYER, G., MARTINI, G. A. und KLINGMÜLLER, V.: Veränderungen von  $\alpha$ -Ketoglutar Säure, Brenztraubensäure und DPN bei chronischen Leberkranken. *Klin. Wschr.* 35,

- 385 1957
15. BENDA, L. und Moser, K.: Der Brenztraubensäurespiegel im Blute bei Lebererkrankungen. *Wien. med. Wschr.* 109, 377, 1959
  16. LAUDAHN, G.: Fermentaktivitäten und Konzentration von Stoffwechselzwischenprodukten im Blut bei Leber- und Herzkrankheiten. *Klin. Wschr.* 16, 850, 1959
  17. OSADA, S.: VB-Stoffwechsel bei Verdauungskrankheiten. *Jap. J. Gastroent.* 49, 52, 1951 (in Japanisch)
  18. FURUKAWA, S.: Untersuchungen über Brenztraubensäure und über Phospholierung von VB<sub>1</sub> in der Leber. *Jap. J. Gastroent* 50, 10, 1953 (in Japanisch)
  19. TAKAOKA, T.: The studies on disturbance of biological oxidation in chronic hepatitis and its treatment. *Jap. J. Gastroent.* 54, 151, 1957 (in Japanisch)
  20. KAIZUKA, H.: Studies on the metabolism of keto acid in liver diseases. *Jap. J. Gastroent.* 56, 689, 1959 (in Japanisch)
  21. NAKANO, S.: Clinical investigation on the pyruvic and  $\alpha$ -Ketoglutaric acid. *Nagoya Cy. Univ. Med. Sch.* 11, 387, 1960 (in Japanisch)
  22. SHIMIZU, T.: Pyruvic acid and  $\alpha$ -Ketoglutaric acid in blood and urine. *J. Biochem.* 38, 99, 1951
  23. NAKAMURA, T., NAKAMURA S., TOKITA, K., WATANABE, M. und SATO, T. KIMURA, T., SUZUKI, T. und KASUKO, T.: Die Bestimmung der intrahepatischen Shuntblutung mit Leberzirrhose. *Igaku No Ayumi* 29, 741, 1959 (in Japanisch)
  24. KALK, H. und WILDHIRT, E.: Lehrbuch und Atlas der Laparoskopie und Leberpunktion. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1962
  25. SHIMADA, Y., KUNITOMI, A. und HIGUCHI, Y.: Studies on chronic viral hepatitis with special reference to peritoneoscopic findings and hepatic hemodynamics. *J. Jap. Soc. intern. Med.* 50, 552, 1961 (in Japanisch)
  26. SHIMADA, Y.: Etiologic Factor of portal hypertension in chronic hepatitis. *Jap. Circul. J.* 21, 1, 1964
  27. FRIEDMAN, E. W. und WEINER, R. S.: Estimation of hepatic sinusoid pressure by means of venous and estimation of portal pressure by hepatic vein catheterisation. *Am. J. Physiol.* 155, 98, 1948
  28. KOSAKA, K. und SHIMADA, Y.: Auswahl und Verwertung der Leberfunktionsproben bei chronischer Hepatitis. *Sógó Rinshô* 10, 1738, 1961 (in Japanisch)
  29. KOBAYASHI, T.: Studies on viral hepatitis: the correlation between function and morphological changes of the liver-cells. *Jap. J. Gastroent.* 58, 1281, 1961 (in Japanisch)
  30. HOSHIYA, S.: The influence of induced hypoxemia on the carbohydrate metabolism of the liver with special reference to general and hepatic circulations. *Jap. Circul. J.* 24, 1152, 1960
  31. BRADLEY, S. E.: Variations in hepatic blood flow in man during health and disease. *New. Engl. J. Med.* 240, 456, 1949