

- Derselbe, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Nieren-ausschaltung auf die elektrische Leitfähigkeit des Blutes. Zeitschrift für klinische Medizin, 1902, Bd. 47.
- Schönborn, Gefrierpunkts- und Leitfähigkeitsbestimmungen. Wiesbaden 1904.
- Ceconi, Studio fisico-chimico sul liquido cerebro-spinale normale e patologico. Rivista critica di Clinica Medica. 1905.
- Derselbe, La Conductibilità elettrica del Siero Umano. Archivio per le Scienze Mediche. 1902.
- Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre. Wiesbaden 1902.
- Richter, Eine neue pharmakodynamische Prüfungsmethode diuretischer Mittel. Therapie der Gegenwart. 1904. — Festschrift für Senator, Berlin 1904.
- Derselbe, Experimentelles über die Nierenwassersucht. Berliner klin. Wochenschr. 1905.
- Bergell und Richter, Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und diuretischer Wirkung in der Puringruppe. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1905.

XI.

Über die Bedeutung der pathologischen Glykogenablagerungen.

Von

Prof. Dr. O. Lubarsch,

Vorstand des patholog.-bakteriolog. Laboratoriums am königl. Krankenstift
in Zwickau i. S.

Die im nachstehenden gemachten Mitteilungen beruhen auf seit fast 10 Jahren vorgenommenen, allerdings vielfach unterbrochenen experimentellen und histologischen Untersuchungen über die Glykogenfrage. Wenn ich deren Ergebnisse hier mitteile, obgleich ich zu keiner vollkommenen Lösung der Frage gelangt bin und gerade neuerdings eine Reihe von wichtigen eingehenden Arbeiten darüber veröffentlicht ist, so tue ich das einerseits, weil ich der Verwaltung des Elisabeth Thompson Science Found in Boston gegenüber, mit deren Unterstützung ein großer Teil der Untersuchungen vorgenommen ist, zu einer besonderen Veröffentlichung verpflichtet bin, andererseits aber

auch, um meine früheren Mitteilungen über den Gegenstand nach mancher Richtung hin ergänzen und berichtigen zu können.

Da in den neueren Arbeiten (Fichera, Gierke) die gesamte Literatur eingehende Berücksichtigung gefunden hat, so unterlasse ich irgendwelche Literaturzusammenstellungen und werde die einzelnen Arbeiten nur insoweit berücksichtigen, als sie für die behandelten Probleme von Wichtigkeit sind. — Die Hauptfragen sind: 1. Unter welchen Bedingungen findet sich Glykogenablagerung? 2. Wird das Glykogen an dem Befundorte erst gebildet oder von bestimmten Depots her, ähnlich wie das Fett, nur abgelagert? 3. Handelt es sich hierbei um einen regressiven oder progressiven Vorgang und ist überhaupt eine einheitliche Deutung aller Glykogenbefunde möglich?

Für die Beantwortung aller dieser Fragen ist die nach dem Vorkommen des Glykogens unter normalen Verhältnissen von großer Bedeutung, und dieser muß wiederum eine Begründung der Methoden des mikroskopischen Glykogennachweises vorausgeschickt werden.

Die Methoden des Glykogennachweises.

Auch hier halte ich es für unnötig, auf sämtliche Methoden ausführlich einzugehen. Da ich aber zuerst versucht habe, brauchbare Glykogenfärbungen zu schaffen, die die Herstellung von Dauerpräparaten gestatten, möchte ich die Notwendigkeit solcher Methoden näher begründen. Es ist kein Zweifel, daß Färbungen mikrochemische Reaktionen zu ersetzen fast stets außerstande sind; deswegen habe ich auch noch nie daran gedacht, die Ehrlichsche Jodgummimethode durch meine Methoden zu verdrängen; es handelte sich nur darum, sie zu ergänzen für solche Fälle, wo sie uns über Detailfragen keine genügende Auskunft zu geben vermag. Das ist z. B. bei der nicht unwichtigen Frage der Fall, an was für körperliche Bestandteile des Zellplasmas das Glykogen gebunden zu sein pflegt, was sich nur an sehr dünnen, gut aufgehelltten und besonders gefärbten Schnitten beurteilen läßt, ferner auch dort, wo neben Glykogen sich andere Ablagerungen, besonders Pigment, befinden. Für alle diese Fälle sind sowohl die Ehrlich-

sche, wie die Barfurthsche Methode wenig brauchbar, und auch Langhans' Methode gibt meist nur mittelmäßige Resultate. Dagegen sind für diese Fälle sowohl meine Jodhämatoxylinmethoden, wie die modifizierte Weigertsche Färbung, wenn man sich nur auf sie genügend eingeübt hat, von erheblichem Werte, freilich sind sie nach Einführung der ausgezeichneten neuen Karminfärbung von Best entbehrlich geworden; denn diese ist sehr viel sicherer und weist nach meinen Erfahrungen das Glykogen sogar deutlicher nach wie die Ehrlichsche Methode — lediglich für den Glykogennachweis im Blute wird sie vielleicht durch die Methode Zollikofers (Anwendung von Joddämpfen) übertroffen. Wenn ich auf diese Färbungen noch etwas eingehe, so geschieht das hauptsächlich deswegen, weil man behauptet hat, es wäre gar nicht das Glykogen, was gefärbt wird, sondern der Glykogenträger — vor allem Czerny hat gemeint, durch meine Gentianaviolett-methode würde nur eine hyaline Substanz, nicht aber das Glykogen gefärbt. Das ist zweifellos unrichtig, denn ich habe von vornherein hervorgehoben, daß die Glykogenfärbung nach der modifizierten Weigertschen Methode regelmäßig mißlingt, wenn man die Schnitte vorher mit Speichel behandelt hat, und ich habe das gerade als Unterscheidungsmerkmal gegenüber anderen, nach dieser Methode färbbaren Substanzen angegeben. Da aber weder Eiweiß noch hyaline Körper durch Speichel aufgelöst werden, ist es sicher, daß die Färbung von der Anwesenheit von Glykogen herrührte, und es ist kein Gegengrund, wenn Czerny behauptet, daß rein dargestelltes Glykogen die Färbung nicht annimmt — was nach meinen Erfahrungen nicht einmal richtig ist —, denn das Glykogen ist eben in den Geweben nicht rein vorhanden.

I. Das Vorkommen des Glykogens unter normalen und pathologischen Bedingungen.

Durchforscht man die reichhaltige Literatur über die Glykogenfrage und über das Vorkommen des Glykogens in tierischen und menschlichen Geweben, so ergibt sich einerseits eine außerordentlich große Verschiedenheit der Angaben, andererseits aber trotz mannigfacher Widersprüche die Tatsache, daß

das Glykogen ein in den tierischen Zellen ungemein verbreiteter Stoff ist. Die Verschiedenartigkeit der Angaben beruht, wie ja von allen Seiten zugestanden wird, auf der Anwendung verschiedener Untersuchungsmethoden (Abweichungen in der Konserverung, Einbettung, Färbung usw.), sowie auch der Mangelhaftigkeit des benutzten Materials, da bekanntlich eine ziemlich rasche Zersetzung des Glykogens eintritt, sobald das Leben der Zellen unterbrochen ist. Ganz besonders der mikroskopische Nachweis des Glykogens ist von der Untersuchungstechnik in erheblicher Weise abhängig, was sich auch bei dem von mir bearbeiteten großen Material herausgestellt hat; denn seitdem ich die neue Bestsche Methode mit Celloidineinbettung anwenden konnte, habe ich noch in manchen Fällen positive Ergebnisse erhalten, wo selbst die Jodmethoden negative oder wenigstens zweifelhafte Resultate gezeigt hatten. Die nachfolgende, auf eigenen Erfahrungen basierende Übersicht wird daher auch noch mancher Ergänzungen durch fortgesetzte Kontrolluntersuchungen mit Bests Methode bedürfen.

Fichera hat bezüglich des Vorkommens des Glykogens in der Reihe der Organismen die Geltung des biogenetischen Grundgesetzes behauptet, indem sowohl in der Phylo- wie Ontogenese eine Abnahme in der Entwicklungsreihe von den niederen zu den höheren Stufen nachweisbar sein solle. Richtig ist ja, daß bei wirbellosen und niederen Wirbeltieren, ferner während der Foetalperiode höherer Wirbeltiere sich reichlicher Glykogen in den verschiedensten Geweben nachweisen läßt, als bei den ausgebildeten Exemplaren der höheren Tiere. Aber es dürfte doch immerhin schwerfallen, hier eine Gesetzmäßigkeit nachzuweisen, weil auch bei einander sehr nahestehenden Tieren der Glykogengehalt ein sehr verschiedener ist. So habe ich z. B. in den Hämogregarinen der Frösche und Schildkröten niemals Glykogen gefunden, während die Halbmonde und wurmartigen Gebilde der Hämosporidien von Vögeln mitunter glykogenhaltig waren; Myxosporidien, die ich nicht selten in der Niere von Fröschen fand, enthielten stets, wenn auch spärlich, Glykogen; dagegen habe ich in den Myxosporidien der Barbe, den Miescherschen Schläuchen in der Speiseröhre von Schafen, der Muskulatur von Schweinen Glykogen vermißt. Die Coc-

cidien der Kaninchenleber und des Kaninchendarms enthalten namentlich in ihren Jugendstadien stets feine Glykogenkörner, während die jedenfalls nahe verwandten Coccidien im Darm von Fröschen und Salamandern meist glykogenfrei sind und nur Paraglykogen enthalten. In jungen Muskeltrichinen der Ratte fand Gierke Spuren von Glykogen, während ich in solchen von Kaninchen und in älteren (nicht verkalkten) vom Menschen kein Glykogen nachweisen konnte. Auch der Befund von Glykogen in den parasitischen Würmern von Säugetieren und Menschen, über den schon Barfurth berichtet und der neuerdings von Saake, Weinland u. a. hervorgehoben wurde, ist kein ganz regelmäßiger. Auch bei anderen einander nahestehenden Tieren, z. B. verschiedenen Ascidienarten, finden sich große Unterschiede. Im Mantel von *Phallusia mentula* fand ich mikrochemisch gar kein Glykogen, wohl aber geringe Mengen bei *Ciona intestinalis*. — Daß in den embryonalen Geweben der Säugetiere und des Menschen reichlich Glykogen vorhanden ist, ist eine unbestrittene Tatsache. Im einzelnen gehen freilich auch hier die Angaben erheblich auseinander und besonders besteht, wie übrigens auch in anderen Fällen, keine volle Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der chemischen Analyse und dem mikrochemischen Nachweis. Nach den Tabellen von Kramer war durch die Analyse Glykogen nachweisbar in Muskeln, Lunge, Leber, Herz, Uterus, Haut und in geringen Mengen auch im Gehirn; mikrochemisch gelingt aber, nach den bisherigen Angaben, der Glykogennachweis im Gehirn nicht, wenn ich von einem Fall absehe, wo ich bei einem etwa 10 cm langen Kaninchenembryo im Ventriclepithel mit der Bestschen Methode geringe Glykogenmengen fand. Im allgemeinen sind überhaupt alle Epithelien vom Glykogen bevorzugt, während das Bindegewebe meist glykogenfrei ist; eine Ausnahme machen nur das periostale, perichondrale und perineurale Bindegewebe. Freilich scheint das Verhalten der verschiedenen Gewebe in den verschiedenen Stadien des Embryonallebens verschieden zu sein; so gibt Gierke eine Übersicht, nach der es scheint, als ob die Befunde sowohl nach dem Alter, wie nach der Tierspezies wechseln. Ich selbst habe zahlreiche Kaninchen- und Meerschwein-

chenembryonen, einige Schweins-, Hunde- und Mäuseembryonen verschiedenen Alters untersucht und dabei ähnliche Ergebnisse erhalten, wie Gierke. Besonders auffallend ist es, daß gerade in dem Organ, in dem im extrauterinen Leben sich am reichlichsten Glykogen findet, das Auftreten ziemlich spät ist; so fand ich bei Schweiñsembryonen von 6 cm Länge Leber und Darm noch fast glykogenfrei, während es auch dort bei älteren Embryonen reichlich auftritt. Bei Kaninchen- und Meerschweinchembryonen kann ebenfalls zu einer Zeit, wo bereits die meisten Epithelien, die Muskulatur und der Knorpel starken Glykogengehalt aufweisen, der Darm noch ganz frei und die Leber arm an Glykogen sei. Später freilich enthalten besonders auch die Darmepithelien große Mengen von Glykogen, während es im Magen nur im Pylorusteil nachweisbar ist; auch die Serosaepithelien enthalten in späteren Stadien regelmäßig Glykogen; bei anderen Organen scheint dagegen der Glykogengehalt ein wechselnder zu sein, so hat z. B. Gierke die Nebenniere, das Herz, Speicheldrüsen und Zahnanlage bei einem 6 cm langen Kaninchenfoetus glykogenfrei gefunden, während ich z. B. bei einem 5 cm langen sowohl in der Nebenniere, wie im Pankreas und Herzen Glykogen fand, um es freilich hier und da sogar bei größeren Embryonen wieder zu vermissen; auch in der Epidermis von Kaninchen- und Meerschweinchembryonen ist der Glykogengehalt eigentlich wechselnd, ebenso in dem Hornhaut- und Retinalepithel. Noch gänzlich fehlen uns, so weit ich sehen kann, Angaben über das Verhalten des Glykogens bei menschlichen Embryonen. Dafür sind zwei Umstände verantwortlich zu machen: erstens der, daß die meisten menschlichen Embryonen und Foeten in einem Zustande zur Untersuchung kommen, in dem eine Untersuchung auf Glykogen aussichtslos ist; zweitens, daß gut erhaltene menschliche Eier und Embryonen junger Stadien zu entwicklungs geschichtlichen Studien benutzt werden und deswegen weder bei der Konservierung noch der Färbung auf den Glykogen gehalt Rücksicht genommen werden kann. Ich selbst habe mich bemüht, geeignetes Material für diese Untersuchungen zu erhalten; der Erfolg war aber gering; bei einem etwa 9 Wochen alten, nicht ganz tadellos erhaltenen Embryo fand ich die

Epithelien der Haut, Haarwurzelscheiden, der Mundhöhle, Nasenschleimhaut, Speiseröhre, der Conjunctiva und Cornea glykogenhaltig; ebenso die quergestreifte Muskulatur und den Knorpel; die glatte Muskulatur war glykogenfrei, ebenso das Bindegewebe; in Leber, Darm und geraden Harnkanälchen war sehr spärlich Glykogen vorhanden. Bei leidlich erhaltenen Foeten von 4 und 5 Monaten waren die Befunde im wesentlichen die gleichen, nur fand sich hier reichlicherer Glykogengehalt in Leber, Nieren und Darm; die Nebenniere wies bei Behandlung mit Jod in der Rinde nur sehr undeutlichen Glykogengehalt auf, der bei Färbung nach Best deutlicher hervortrat.

Fasse ich die Erfahrungen über den Glykogengehalt embryonaler Organe zusammen, so läßt sich nach meinen und anderen Untersuchungen wohl folgendes feststellen:

1. Der Glykogengehalt ist nach Alter und Spezies der Embryonen verschieden.

2. Die meisten Deckepithelien, quergestreiften Muskeln und Knorpel enthalten konstant Glykogen, bei vielen Drüsenepithelien, sowie der glatten Muskulatur ist der Glykogengehalt inkonstant.

3. Als konstant glykogenfrei erwiesen sich dagegen sowohl bei allen Säugetierarten, wie in allen Embryonalstadien: Blut, Lymphknoten, Milz, Hoden und Ovarien, die meisten Bindegewebsarten, die Nervensubstanz, der Knochen und die Blutgefäßepithelien.

Schlüsse allgemeiner Natur lassen sich aus diesen Erfahrungen kaum ziehen; nur das erhellt daraus, daß allerdings, wie Gierke schon hervorhebt, nicht immer die am stärksten wuchernden Zellen den stärksten Glykogengehalt besitzen; das zeigt sich auch darin, daß z. B. in Leber und Darm der Glykogengehalt mit Abnahme des Mitosenreichtums zunimmt. Auf der anderen Seite zeigt sich, daß am meisten disponiert für die Glykogenablagerung die epithelialen, muskulären und knorpeligen Elemente sind, während das eigentliche Bindegewebe eine gewisse Abneigung dagegen zeigt.

Beim Erwachsenen, ja überhaupt im extrauterinen Körper ist der Glykogengehalt vermindert; die Befunde sind im allgemeinen launischer und inkonstanter, wie während des Embryo-

nalstadiums. Namentlich sind hier die Angaben nach den verschiedenen untersuchten Tierarten sehr verschieden. Beim Menschen werden übereinstimmend als Ablagerungsstätten des Glykogens angegeben: 1. die Leber, 2. die quergestreifte Muskulatur, 3. der Knorpel, und zwar alle seine Unterarten, 4. die geschichteten Plattenepithelien der Haut und Schleimhäute. Strittig ist der Glykogengehalt in Übergangs- und Zylinderepithelien, in der Niere, der Herzmuskelatur und den weißen Blutkörperchen. Bezüglich des Übergangsepithels hatte Schiele, ebenso wie bezüglich des Zylinderepithels, bemerkt, daß es von vornherein die Anwesenheit des Glykogens ausschließe. Allein schon Langhans hat Angaben darüber gemacht, daß sich im Zylinderepithel der normalen Uterusschleimhaut Glykogen findet; ich habe diese Angaben bestätigen können, wogegen Brault jeden Glykogengehalt sowohl des normalen wie des pathologisch veränderten Uterusepithels bestreitet und auch Gierke angibt, daß er das Uterusepithel stets glykogenfrei gefunden habe. Es ist nicht ganz leicht, zu sagen, worauf diese widersprechenden Angaben beruhen; Gierke deutet mit Recht an, daß die negativen Ergebnisse auf zu später Untersuchung beruhen, wenn er hervorhebt, daß er nur selten ganz frisches Material untersucht habe. Denn davon, daß namentlich in ausgekratzten Teilen der Uterusschleimhaut bei alsbaldiger Untersuchung sehr häufig Glykogen, und zwar oft in recht reichlichen Mengen, gefunden wird, kann man sich mit allen Methoden des Glykogennachweises leicht überzeugen, und Braults Behauptung, daß auch im krankhaft veränderten Uterus das Epithel immer glykogenfrei sei, ist sicher falsch. Aber wenn es sich um die Untersuchung ausgekratzter Schleimhautmassen handelt, liegt die Annahme vor, daß stets krankhaft verändertes Gewebe zur Untersuchung kam. Freilich nicht ganz mit Recht; denn da nicht wenige Ärzte mit den diagnostischen Auskratzungen etwas rasch bei der Hand sind, kommt es gar nicht so selten vor, daß man ausgeschabte Uterusschleimhaut zur Untersuchung erhält, an der man mit dem besten Willen keine krankhaften Veränderungen entdecken kann — und auch in solchen Fällen habe ich deutlich und mitunter reichlichen Glykogengehalt der Epithelien feststellen

können; ferner finden sich unter den ausgekratzten Massen bei Endometritis, Geschwülsten usw. recht oft Partien der Schleimhaut, die unverändert sind; auch in solchen Teilen können die Epithelien Glykogen enthalten. Endlich habe ich zahlreiche Fälle untersucht, in denen die Totalexstirpation des Uterus mit oder ohne die Adnexe aus verschiedenen Gründen (Portiokrebs, Uterusmyome, Prolaps usw.) vorgenommen war und die Fundusschleimhaut entweder unverändert war oder nur sehr geringe Veränderungen (Hyperämie, Blutungen) darboten. Auch in solchen Fällen habe ich oft reichlichen Glykogengehalt auffinden können. Ich muß also daran festhalten, daß auch das Epithel der normalen Uterusschleimhaut Glykogen enthalten kann, freilich nicht immer enthält. — Was die menschliche Niere anbetrifft, so bemerkt Gierke, daß Ehrlichs Angaben einen Glykogengehalt des normalen Epithels nicht bewiesen, da die von ihm untersuchten Nieren Fällen von Leukämie, Anämie, Sepsis usw. entstammten; er selbst hätte in ganz normalen Nieren nie Glykogen gefunden. Auch ich habe in den meisten Fällen, in denen ich die Nieren als normal bezeichnen konnte — das sind freilich nicht sehr viele —, Glykogen vermißt; nur bei einem 5jährigen, durch Überfahren verunglückten und wenige Stunden nach dem Tode sezierten, sowie bei einem sehr kräftigen, gesunden 32jährigen erfrorenen und $1\frac{1}{2}$ Stunde nach dem Tode sezierten Manne fand ich sowohl in den Epithelien der geraden Harnkanälchen wie dem Epithel des Ureters Glykogentropfen neben etwas Fett. — Über mikrochemische Glykogenbefunde am Herzmuskel habe ich nur wenige Angaben entdeckt; Gierke scheint doch hier und da beim Menschen Glykogen in geringen Mengen gefunden zu haben, denn er schreibt, er habe es in manchen kräftigen Herzen von Menschen und Versuchstieren ganz vermißt; ich selbst habe beim Menschen niemals positive Glykogenbefunde erhalten. — Was nun endlich den Glykogengehalt des Blutes anbetrifft, so wird fast allgemein zugegeben, daß schon normalerweise Glykogen sich in ihm findet; strittig ist nur, ob es dort frei oder an Zellen gebunden vorkommt. Die meisten Untersucher sprechen von extracellulären Glykogenbefunden — nur Sorochowitsch bestreitet dies; das Vorkommen von Glykogen in den normalen

Leukocyten ist namentlich beim Menschen noch keineswegs ganz sichergestellt; A. Wolff nimmt zwar an, daß regelmäßig in den mehrkernigen, oft auch den einkernigen Leukocyten Glykogen vorkommt und will das mit der Zollikoferschen Methode (Einwirkung von Joddämpfen auf das frische Blut) auch nachgewiesen haben; allein die Befunde sind keineswegs eindeutig, und mir selbst ist es mit den anderen, vor allem auch der Bestschen Methode, nicht gelungen, intracelluläres Glykogen im Blute gesunder Menschen zu entdecken. — Wenn bei den meisten Tieren der mikrochemische Glykogennachweis entschieden häufiger, regelmäßiger und in mehr Organen positiv ausfällt — ich habe z. B. fast regelmäßig in der Kaninchenniere, oft auch im Hunde- und Meerschweinchenhoden, in Hundetrostovarien Glykogen gefunden¹⁾ —, so mag doch mit der Umstand daran schuld sein, daß wir die Tierorgane meist in lebensfrischem und normalem Zustande zur Untersuchung erhalten, was beim Menschen nur ganz selten der Fall ist; doch kommen auch wohl noch andere Momente, wie Ernährung usw., in Betracht; freilich nicht in dem Sinne, daß etwa die vegetabilische Nahrung besonders zur Glykogenbildung und -ablagerung disponiere; wenigstens habe ich durchgreifende Unterschiede nach dieser Richtung zwischen Pflanzen- und Fleischfressern weder selbst gefunden, noch aus der Literatur entnehmen können.

Wenn ich mich jetzt zur Besprechung der Glykogenbefunde unter krankhaften Verhältnissen wende, so komme ich zu einem recht schwierigen Kapitel, schon was die Einteilung anbetrifft. Seit der Zusammenstellung, die ich im Jahre 1895 in meinen „Ergebnissen“ gegeben, wo ich, dem damaligen Stande des Wissens entsprechend, nur das Vorkommen von Glykogen im Blute, bei Entzündungen und Eiterungen, sowie vor allem in Neoplasmen berücksichtigte, habe ich fortgesetzt die aller-verschiedensten pathologischen Produkte von Menschen und Tieren auf das Vorkommen dieses Stoffes untersucht und bald

1) Auch die Uterusmuskulatur und vor allem die Placenta, auch die fertig ausgebildete, ist beim Kaninchen viel glykogenreicher als beim Menschen; doch gehe ich auf weitere Einzelheiten hier nicht ein, da diese Dinge eingehend von Gierke behandelt sind.

gefunden, daß die damals gegebene Übersicht unvollständig gewesen ist und in mehreren Punkten der Ergänzungen und Korrekturen bedarf. Inzwischen hat auch Gierke, während Best vornehmlich die entzündlichen und neoplastischen Vorgänge berücksichtigte, in seiner Habilitationsschrift eine sehr ausführliche Zusammenstellung der Glykogenbefunde bei krankhaften Vorgängen gegeben, so daß ich in vieler Hinsicht seiner Einteilung folgen kann und überhaupt bei dieser Übersicht nicht zu sehr in die Details zu gehen brauche.

Derjenige Ort, wo schon bei sehr geringen Abweichungen vom normalen Leben eine deutliche Zunahme des Glykogengehalts auftritt, ist das Blut, besonders die weißen Blutkörperchen. Zahlreiche Untersuchungen von Czerny, Küttner, Fichera, Zollikofer, Kaminer, A. Wolff u. a. haben gezeigt, daß die in der Norm so gut wie glykogenfreien Blutzellen schon bei geringen Störungen reichlichen Glykogengehalt besitzen, in erster Linie die neutrophilen Leukocyten, nur ausnahmsweise die einkernigen oder sogar die Lymphocyten. Beim Menschen sind es namentlich infektiöse Prozesse, aber auch allgemeine Stoffwechselstörungen, wie Diabetes; auch bei Leukämie mit vorwiegender Vermehrung der Eosinophilen habe ich glykogenhaltige Leukocyten gefunden, ebenso in einigen Fällen schwerer primärer und secundärer progressiver Anämie, aber nicht bei mäßigen Anämien, Pseudoleukämie und in einigen Fällen von Chlorose, während Czerny bei anämischen Kindern und kachektischen Zuständen glykogenhaltige Leukocyten fand; Zollikofer fand bei Diabetes glykogenhaltige eosinophile Leukocyten, auch Gabritschewsky gibt an, daß, wenn der Zuckergehalt des Blutes um das Doppelte vermehrt ist, auch das extracelluläre Glykogen um das Zwei- bis Dreifache steigt; bei experimentellem Diabetes der Hunde — sowohl nach Phloridzinfütterung wie Pankreasextirpation — scheint eine Vermehrung des Glykogens im Blute nicht einzutreten, wenigstens habe ich bei einigen unkomplizierten (d. h. ohne Fieber und Entzündung verlaufenden Experimenten) keine glykogenhaltigen Leukocyten gefunden, und aus den Angaben Ficheras, der zahlreiche derartige Versuche angestellt hat, geht ebenfalls keine Zunahme des Glykogens hervor. Durch Fütterung von

Kohlehydraten und Pepton wird namentlich bei Meerschweinchen der Glykogengehalt der Leukocyten bedeutend erhöht.

Übersieht man alle Fälle, unter denen beim Menschen und bei Tieren glykogenhaltige Leukocyten auftreten, so ist es nicht ganz leicht, ein gemeinsames Moment herauszufinden, und es ist von manchen Untersuchern darin gefehlt worden, daß sie aus einer Anzahl von Untersuchungen ungenügend begründete allgemeine Schlüsse zogen, so z. B. von Kaminer, der das Auftreten von Glykogen in Leukocyten vor allem Bakteriengiften zuschreiben wollte. Das ist sicher viel zu eng; eher dürfte eine andere Ansicht desselben Autors Berechtigung haben, daß nämlich eine Beeinflussung des Knochenmarks bedeutungsvoll wäre. Denn das ist sicher, daß in der weit überwiegenden Anzahl aller Fälle von Glykogenvermehrung im Blute auch Leukocytose besteht; das ist selbst bei stärkerer Kohlehydratfütterung von Meerschweinchen vorhanden, und die meisten Mittel, die Leukocytose zur Folge haben, bewirken auch Auftreten von Glykogen in den Leukocyten, so habe ich bei Einspritzung von verschiedenen Zellextrakten in die Blutbahn oder Bauchhöhle auch Glykogen in den weißen Blutzellen ange troffen. Sehr interessant ist auch in dieser Hinsicht das Resultat einiger Versuche, auf die später noch einzugehen ist. Exstirpierte ich Kaninchen möglichst viel Lebersubstanz (bis zu dreiviertel der ganzen Leber), um eine normale Ablagerungs stätte des Glykogens möglichst auszuschalten, so trat in den ersten Tagen nach der Operation, die ja nie ganz ohne entzündliche Störungen verläuft, Leukocytose und Glykogenvermehrung im Blute auf, die nach 4 bis 5 Tagen mit zunehmendem Wohlbefinden der Tiere wieder schwand. Auch andere Zustände, die den Glykogengehalt der Leber und auch zum Teil der Muskeln erheblich herabsetzen, wie Hungerzustand und Phosphorvergiftung, führen an sich nicht zur Glykogenablagerung in den Leukocyten. So scheint es allerdings, als ob die Veränderungen (Kreislaufstörungen) im Knochenmark, die Leukocytose zur Folge haben, auch Glykogenablagerung in den Blut leukocyten bewirken. Doch möchte ich ausdrücklich hervorheben, daß kein vollkommener Parallelismus besteht, denn der Grad der Leukocytose entspricht keineswegs dem der Glykogenablagerung.

Wende ich mich nun zu Kreislaufstörungen und rückschrittlichen Prozessen, so habe ich in erster Linie einige experimentelle Erfahrungen anzuführen. Bei zu anderen Zwecken vorgenommenen Versuchen mit vorübergehender Abklemmung der Nierenarterie bei Kaninchen (siehe meine Allgemeine Pathologie S. 83), untersuchte ich die Niere zu den verschiedensten Zeiten nach Lösung der Blutsperrung. Fast immer fiel vor allem in den Epithelien die starke Aufquellung und leichtere Färbbarkeit der Granula (s. Allgem. Pathologie S. 39) auf, in einigen Fällen, und zwar meist, wenn wenige Stunden nach einer 1- bis $1\frac{1}{2}$ stündigen Arterienabklemmung untersucht wurde, erwies sich aber auch der Glykogengehalt der Nieren, des Nierenbeckens und des Ureters erheblich vermehrt. Das ergab sich einmal daraus, daß sehr zahlreiche gerade Harnkanälchen, aber auch einige gewundene Kanälchen fast vollgepfropft waren mit Glykogen und auch die Epithelien des Nierenbeckens fast alle glykogenhaltig waren, ferner aus dem Vergleich mit der anderen Niere, in der keine Kreislaufstörung stattgefunden hatte. Auffallend war es, daß, wenn die Untersuchung später als 6 Stunden nach der Lösung der Ligatur vorgenommen wurde, Veränderungen des Glykogengehalts nicht sichtbar wurden. An diese Versuche wurden dann solche über langdauernden Abschluß der Blutzufuhr angeschlossen. Bei diesen Versuchen, in denen es zur Bildung mehrfacher anämischer Infarcte schon nach 18 Stunden kam, waren die Ergebnisse nicht ganz gleichartig. In einzelnen Fällen, namentlich wenn die Niere nach 24 bis 28 Stunden herausgenommen wurde, fand sich eine erhebliche Glykogenvermehrung im Epithel nicht vor; dagegen waren die in der Peripherie des Infarctes bereits zahlreich vorhandenen Wanderzellen glykogenreich; hie und da enthielten auch die Endothelien von Kapillaren und Arterien Glykogen-tropfen; in 2 Fällen, wo die Herausnahme der Niere schon nach 17 und 18 Stunden geschah und der total nekrotische Bezirk ziemlich klein war, ließen sich zahlreiche glykogenhaltige Harnkanälchenepithelien nachweisen; noch ausgeprägter war dies in 48 und 60 Stunden alten Fällen der Fall, während in den älteren, 4 bis 5 Tage alten Infarcten in den Harnkanälchen eher eine Glykogenabnahme vorhanden zu sein schien;

in bereits vernarbenden Infarcten konnte ich Glykogen überhaupt nur noch spärlich in Zellen des Granulationsgewebes nachweisen. Die Ergebnisse dieser bereits vor 5 und 6 Jahren vorgenommenen Versuche stimmen nicht völlig mit den neueren Gierkes überein; doch sind die Differenzen gering und nicht schwer erklärbar; sie liegen zum Teil an der etwas anderen Versuchsanordnung, zum Teil daran, daß ich damals nur die Jod- und meine Färbungsmethoden benutzen konnte, während Gierke auch die Bestsche Methode, die nach meinen Erfahrungen gerade für den Vergleich der Mengenverhältnisse des Glykogens unentbehrlich ist, benutzen konnte.

Von menschlichem Material habe ich wegen meiner Erfahrungen über die Veränderungen der Nierenepithelgrana bei Kreislaufstörungen vor allem auch Fälle von Nierenödem, parenchymatöser Nephritis, aber auch Niereninfarcte herangezogen, soweit die frühzeitige Sektion, die ich in Posen verhältnismäßig häufig erreichte, überhaupt die Suche auf Glykogen aussichtsvoll machte. Allein die Resultate waren meist negativ; nur einmal habe ich in einem ganz frischen Infarcte am Rande in Wanderzellen und einigen geraden Harnkanälchen Glykogen gefunden, dann aber auch überraschenderweise in nicht mehr ganz frischen Infarcten, die nach Annähung einer Niere, die dann 9 Tage später exstirpiert wurde, entstanden waren. Dagegen habe ich bei Nierenentzündungen die Harnkanälchen selbst ganz frei von Glykogen gefunden, während die ausgewanderten Leukocyten sowohl im interstitiellen Gewebe wie in dem Lumen der Harnkanälchen Glykogen enthielten, freilich auch meist viel spärlicher, als das sonst bei Entzündungen der Fall ist, so daß es mir wahrscheinlich ist, daß hier das Glykogen relativ rasch wieder verloren geht. Auch diese Erfahrungen stimmen im wesentlichen mit denen Gierkes überein.

Von den degenerativen Prozessen wurde vor allem die Amyloidartung herangezogen, um nochmals zu prüfen, ob Beziehungen zwischen ihr und der Glykogenablagerung beständen. Ich bin im Anschluß an Czernys Untersuchungen ja bereits früher der Frage nähergetreten (dieses Archiv Bd. 150), konnte aber auch jetzt zu keinem anderen Resultat gelangen,

daß nämlich keine Beziehungen bestehen. Sowohl bei experimentell erzeugtem, wie bei durch Krankheiten beim Menschen entstandenem Amyloid fielen die Untersuchungen negativ aus; nur in einigen Geschwülsten mit starker Amyloidentartung fand sich auch in einigen Geschwulstzellen Glykogen, was aber ohne Bedeutung ist. Gierkes Befund von Glykogen in einem Fall von menschlicher Amyloidniere wird vom Autor selbst in Beziehung zu einer gleichzeitig vorhandenen Nierenvenenthrombose gebracht. Die von mir bereits früher erwähnten Beziehungen zwischen Russelschen Fuchsinkörperchen und Glykogen muß ich auch jetzt noch aufrecht erhalten, obgleich sowohl Best wie Gierke sie für unwahrscheinlich erklärt haben. Es ist freilich nur eine große Ausnahme, daß sie hervortreten, und der Nachweis ist nicht immer ganz leicht; ich habe mich an drei Objekten wiederholt davon überzeugen können, erstens in Froschnieren, wo sich im Zwischengewebe nicht selten Bindegewebsszellen finden, die mit ungleichmäßig großen Granulationen erfüllt sind, die sowohl die Jodreaktion geben, wie die Russelsche, Weigertsche und Bestsche Färbung annehmen, auch durch Speichel aufgelöst werden; daneben finden sich dann auch freie, zu 4 oder 8 angeordnete größere Kugeln, die ein gleiches Verhalten zeigen; zweitens, in Mäusenieren finden sich mitunter Kugeln, die durchaus wie Russelsche Fuchsinkörper sich verhalten und schwache Glykogenreaktionen geben; drittens, in syphilitischen Granulationen, besonders der Zunge, finden sich häufig neben glykogenhaltigen Rundzellen freie Kugeln, die typische Russelsche Körper sind und mitunter auch deutliche Glykogenreaktion geben. Auf die Bedeutung dieser Befunde wird erst später eingegangen werden.

Über das Vorkommen des Glykogens bei akuten und chronischen Entzündungen kann ich mich nach den ausführlichen Angaben Bests und Gierkes kurz fassen, zumal meine Erfahrungen in der Hauptsache mit denen dieser Autoren übereinstimmen. Durchaus kann ich bestätigen, daß keineswegs die Exsudatzellen allein Sitz der Glykogenablagerung sind, sondern daß es sich auch in den fixen Zellen, Bindegewebs-, Endo- und Epithelzellen findet, daß ferner die Menge des Glykogens nicht von der Art, sondern von der Intensität der

Entzündung abhängt. Nur die stark nekrotisierenden Entzündungen bilden davon insofern eine Ausnahme, als in dem Nekrosebezirk selbst ausgedehnte glykogenfreie Zonen sich finden. Die Glykogenablagerung in epithelialen Gebilden trat namentlich bei experimentellen Lungen- und Hodenentzündungen deutlich hervor, wurde aber auch in einem Falle menschlicher Lungenentzündung nicht vermißt; sehr stark ist sie ferner bei den verschiedenen entzündlichen Zuständen der Gebärmutter-schleimhaut. — Was die Verhältnisse bei den entzündlichen, besonders den infektiösen Neubildungen anbetrifft, so habe ich früher positive Befunde bei Syphilis, durchaus negative dagegen bei Tuberkulose notiert. Ich habe auch weiterhin zahlreiche tuberkulöse Produkte, besonders solche, die, von Operationen stammend, fast lebensfrisch zur Untersuchung gelangten, untersucht, meist aber ebenfalls Glykogen ganz vermißt, namentlich in stark verkästen oder größtenteils fibrösen Tuberkeln. Anders waren freilich die Befunde in nur gering oder nicht verkästen, namentlich sogenannten Epithelioidzellentuberkeln der Lymphknoten, Hautgranulationen, tuberkulösen Infiltraten der Nasen- und Uterusschleimhaut; hier fand sich wenigstens mitunter Glykogen in Epithelioidzellen und Leukocyten, einmal auch in Riesenzellen, stets war aber nur wenig Glykogen vorhanden; am stärksten war der Befund in einem Fall von Tuberkulose der Bauchhaut und einem von sehr frischer Tuberkulose der Uterus- und Tubenschleimhaut. Experimentelle Untersuchungen nahm ich an Kaninchen und Meerschweinchen vor, die subcutan und intraperitoneal mit Tuberkepilzreinkulturen geimpft wurden. Im Gegensatz zu den freilich nur wenigen Versuchen, die ich früher vorgenommen, erhielt ich nun auch positive Resultate, öfter bei Meerschweinchen wie bei Kaninchen und am reichlichsten bei Tuberkeln von 10 bis 20 Tagen Alter. Die Differenz mit meinen früheren Versuchen, für die Gierke, der zum Teil reichlichen Glykogengehalt im experimentell erzeugten Tuberkeln fand, eine Erklärung nicht geben konnte, beruht wohl hauptsächlich darauf, daß ich früher zu junge Stadien (4 bis 6 Tage alte Tuberkel) untersucht habe, denn auch bei meinen jetzigen Versuchen habe ich in Peritonealtuberkeln von diesem Alter Glykogen ganz oder wenig-

stens fast ganz vermißt; doch kommt daneben auch die veränderte Untersuchungsmethodik (Celloidineinbettung, Bestsche Färbung) in Betracht. — In richtigen gummösen Neubildungen (der Leber, Haut, des Gehirns und seiner Hämpe) habe ich Glykogen fast immer vermißt, vielleicht weil sie meist nicht früh genug zur Untersuchung kamen; und in einem Fall von Hautgumma habe ich sogar ziemlich reichlich in Epithelioid- und Bindegewebszellen Glykogentropfen angetroffen; in secundären syphilitischen Infiltraten verschiedener Schleimhäute konnte ich dagegen etwas regelmäßiger spärlich Glykogen nachweisen. — Aktinomykotische Granulationen der Haut, der Zunge und Leber von Menschen und Tieren habe ich häufig in sehr frühem Zustand zur Untersuchung erhalten, meist aber gar kein, mitunter ganz spärlich Glykogen in den Leukocyten gefunden (Gierke gibt spärlichen Glykogengehalt an; ob in den Rundzellen des Granulationsgewebes oder der Leukocyten wird nicht erwähnt). — Von leprösem Material standen nur Haut, Nerven, Leber, Lunge, Kehlkopf und Mundschleimhaut zur Verfügung; da ich aber weder über die Konservierungsmethode, noch die Zeit, wann die Präparate fixiert wurden, Angaben besitze, kann der gänzlich negative Befund irgend eine Bedeutung nicht beanspruchen. — Dasselbe gilt für zwei Fälle von Rotz, von denen einer meinem Zürcher, der andere meinem Rostocker Material entstammt, und beide Mal die Sektion ungefähr 20 Stunden nach dem Tode stattgefunden und zunächst auch die Organstücke in 80prozentigen Alkohol eingelegt waren. Übrigens war hier der Befund nicht völlig negativ, da sich in einigen Lungenrotzknötchen Glykogenkörnchen in multinucleären Leukocyten und einkernigen Zellen fanden.

Gehe ich nun endlich zu den Glykogenbefunden in echten Geschwülsten über, so kann ich Gierke nur beistimmen, daß sich seit meiner Zusammenstellung im Jahre 1895 die Erfahrungen erheblich vermehrt und geändert haben. Das gilt nicht nur für die Erfahrungen von Bräult, Best, Behr, Müller, Katsurada u. a., sondern vor allem auch für meine eigenen. Ich habe seit jener Zeit die Glykogenfrage nicht aus den Augen gelassen und daher meine Erfahrungen erheblich bereichert. — Die Zahl der von mir untersuchten Geschwülste

ist eine sehr große, und zwar wurden sowohl solche untersucht, die fast lebensfrisch, von Operationen stammend, mir übergeben wurden, als auch solche, die erst bei der Sektion gefunden wurden. Da diese Untersuchungen sich über viele Jahre erstrecken, sind nicht immer die gleichen Untersuchungsmethoden verwendet worden; bis zum Jahre 1902 wurden meist Paraffinschnitte von gehärtetem Material oder Zupfpräparate und Gefrierschnitte der frischen Geschwülste benutzt und mit den Jodmethoden oder meinen Färbungsmethoden untersucht; von 1902 an kamen meist Celloidinschnitte zur Verwendung, die hauptsächlich nach der Bestschen Methode untersucht wurden. Bei der großen Zahl der untersuchten Fälle sind natürlich viele Ungleichheiten in der Ausdehnung der Untersuchung vorhanden, indem mitunter nur wenige Stücke und Schnitte untersucht wurden, mitunter dagegen zahlreiche verschiedene Partien der Neubildung in zahlreichen Schnitten durchmustert wurden, je nachdem es meine Zeit erlaubte. Nur das habe ich grundssätzlich durchgeführt, daß ich in Geschwülsten, die entzündliche und Erweichungsprozesse darboten, sowohl diese Stellen als auch die normalen untersucht habe.

Ich gebe im folgenden eine summarische Übersicht meiner Befunde.

1. Fibrome.

Glykogenbefund;

- | | | | | |
|----|-----------|---------|------------|----------|
| a) | 5 | Fibrome | der Haut | negativ. |
| b) | 36 | " | Niere | " |
| c) | 7 | " | Ovarien | " |
| d) | 6 | " | Nerven | " |
| e) | <u>12</u> | " | Dura mater | " |
| | <u>66</u> | Fibrome | | " |

2. Lipome.

- a) 14 Lipome des Unterhautgewebes 12 mal negativ, 2 mal positiv in zum Teil nekrotisierten und verkalkten Geschwüsten, nur in dem Nekrose- und Entzündungsbezirk, in den Wanderzellen und einzelnen Fettzellen.

Glykogenbefund:

- b) 6 fast reine Lipome der negativ.
Niere
c) 15 Lipome des Magens und
Darms " 2 positive Befunde.
35 Lipome

3. Enchondrome.

- a) 8 Enchondrome des Knorpels und der Knochen stets positiv.
b) 1 Enchondrom des Hodens positiv.
c) 4 Enchondrome der Lunge "
13 Fälle von Enchondrom "

4. Osteome.

- a) 5 große Osteome des Schädelns negativ.
b) 1 Osteom des Gehirns "
c) 4 Osteome der Lunge "
d) 10 Fälle von Knochenspannen der Dura und Pia mater "
20 Fälle von Osteome "

5. Hämangiome.

- a) 15 Hämangiome der Haut negativ.
b) 25 kavern. Angiome der Leber "
c) 3 kavern. Angiome d. Milz "
43 Fälle von Hämangiome "

6. Lymphangiome.

- a) 11 Lymphangiome der Haut 10 mal negativ, 1 mal geringer Glykogengehalt der Endothelien bei einer etwas rascher wachsenden Neubildung eines einhalbjährigen Kindes mit starker Endothelwucherung.
b) 4 Lymphangiome d. Darms negativ.
15 Lymphangiome 14 mal negativ, 1 mal positiv.

Glykogenbefund:

7. Gliome.

5 reine Gliome des Gehirns negativ.

8. Leiomyome.

- a) 85 reine Uterusmyome 76 mal negative Befunde, in 5 Myomen mit Nekrose- und Entzündungsherden Glykogenablagerung in den benachbarten Muskelzellen; in 4 zell- und saftreichen Myomen an verschiedenen Stellen glykogenhaltige Muskelzellen.
- b) 12 Adenomyome d. Uterus 5 mal negative, 7 mal positive Befunde in Muskelzellen und vereinzelten Epithelien.
(5 Fälle Operationsmaterial)
- c) 5 Myome der Speiseröhre negativ.
- d) 45 Magenmyome 43 mal negativ, in 2 größeren, partiell zerfallenen, spärlich Glykogen.
- e) 24 Darmmyome negativ.
- f) 97 Myome und Lipomyome der Niere 75 mal negativ, 22 mal positiver Befund; die Geschwülste mit positivem Befund übertrafen meist Kirschkerngröße.
- g) 4 Hautmyome negativ.
272 Myome mit 40 positiven Befunden.

9. Rhabdomyome.

- a) 1 Rhabdomyom der Speiseröhre (Fall Hanau-Wolffensberger) positiv; Nachweis mit Bestscher Methode gelingt viel besser als mit allen anderen.
- b) 1 kl. Rhabdomyom d. Niere positiv.
2 Rhabdomyome "

10. Sarkome und Endotheliome.

- a) Lymphosarkome 6 (O) und nur negative Befunde.
3 (S) und Myelom 1 (S)¹⁾

¹⁾ Im folgenden bedeutet (O) Operations- und (S) Sektionsmaterial.

Glykogenbefund:

- b) Rundzellensarkom der Lymphknoten 4 (O) und Angiosarkom der Milz 1 (O) in sämtlichen 4 Fällen von Lymphknotensarkom positiver Befund; in d. Milzsarkom negativ.
- c) Hautsarkome.
- α) Spindelzellensarkome 8 (O) und 1 (S) in zwei Fällen negativer Befund; in den übrigen positiver.
 - β) Rundzellensarkom 3 (O) positiv.
 - γ) Angiosarkome und Endotheliome 5 (O) in allen Fällen reichlicher Glykogengehalt.
 - δ) Melanot. Sarkome¹⁾ und Endotheliome 8 (O) und 1 (S) nur in 2 Fällen positiver Befund.
 - η) Fibrosarkom 3 (O) negativ.
 - θ) Lipomyxosarkom 2 (O) negativ.
- d) Muskelsarkome 3 (O) und 2 (S) in 2 (O) und 1 (S) positive Befunde, die Tumoren blutgefäßreiche Spindelzellsarkome.
- e) Knochensarkome 16 (O) und 2 (S), davon 4 Endotheliome und 3 Angiosarkome, 4 Chondro- und Osteoidsarkome meist sehr reichlicher Glykogengehalt, nur in 2 Riesenzellensarkomen der Tibia ganz vermißt.
- f) Epulis 10 (O) im Sarkomgewebe meist kein Glykogengehalt; nur in 2 Fällen in den dicht unter dem sehr glykogenreichen Epithel gelegenen Geschwulstteilen deutlich Glykogengehalt.
- g) Sarkom und Endotheliom der Nase und des Rachens 12 (O)

¹⁾ Ich habe die melanotischen Tumoren unter die Sarkome eingereiht, weil das meist so üblich ist, obgleich ich selbst zum mindesten einen Teil davon für Epitheliome halte.

Glykogenbefund:

- a) 4 Fibrosarkome
 b) 5 Angiosarkome
 c) 2 Endotheliome
 d) 1 Cylindrom
 h) Sarkom des Darms 3 (O)
 1 (S)
 i) Myxoliposarkom des Mesenteriums 2 (S) und
 1 (O)
 k) Mammasarkom 2 (O)
 l) Uterussarkom 5 (O) und
 2 (S)
 m) Ovarialsarkom 1 (O) und
 1 (S)
 n) Nierensarkom
 a) Fibrosarkom 1 (S)
 b) Fibromyo- und Lipomyosarkome 2 (O) und 24 (S)
 o) Fibrosarkom der Luftröhre
 (1 S) und Rundzellensarkom der Lunge (1 S)
 p) Gemischtzellige und Gliosarkome des Gehirns 4 (S)
 und Fibrosarkome und Endotheliome der Dura mater (6 S)
- in 3 Fällen negativ, 1 spärl. Glykogengehalt.
 reichl. Glykogengehalt.
 positiv.
 negativ.
- 2 Fibrosarkome negativ, 1 gemischtzelliges (S) negativ;
 1 Myosarkom mit spärl. Glykogengehalt.
- negativ.
- 1 Fall (Spindelzellensarkom) positiv, 1 Fall gemischtzellig negativ.
- in 3 Spindelzellen- und 1 Myosarkom positive Befunde.
- negativ.
- negativ.
- in 6 Fällen (1 O) zieml. reichlicher Glykogengehalt, 5 mal (4 S und 1 O) spärlicher Glykogenbefund, 15 mal negativ.
- negativ.
- in 2 sehr blutgefäßreichen Gehirnsarkomen ziemlich reichl. Glykogengehalt; in 1 Endotheliom der Dura mater spärlicher Glykogengehalt.
- 148 Sarkome mit 70 positiven Befunden.

11. Epitheliome (Polypen, Papillome usw.) und Karzinome.

Glykogenbefund:

- A. 21 Epidermoide und Dermoide (Atherome) der Haut 21 Fälle positiv; meist ist nicht mehr Glykogen vorhanden, wie im normalen Epithel; in einigen Fällen mit starkem Zerfall, Eiterung und Riesenzellenbildung, reichlicher Glykogengehalt im Epithel, Wander- und Bindegewebszellen; in 1 Fall enthalten sogar einige Riesenzellen Glykogen.
- B. papilläre und polypöse Epitheliome.
- a) 5 Hautwarzen positiv; spärl. Glykogengehalt.
 - b) 9 spitze Kondylome des Penis und der Klitoris reichlicher Glykogengehalt in der epithelialen Wucherung.
 - c) 4 Mollusc. contagiosum (3 von Reb- und Huhn, 1 vom Menschen) positiv, geringer Glykogengehalt.
 - d) 5 Papillome der Zunge, des Rachens und Kehlkopfes positiv, mäßiger Glykogengehalt.
 - e) 25 Polypen der Nasen- und Nasennebenhöhle 17 mal negativer Befund, 6 mal findet sich überall dort, wo Plattenepithelbelag ist, Glykogen in wechselnder Menge; in 2 Polypen der Highmorschöhle, auch im Zylinderepithel Glykogen.
 - f) 38 Polypen der Speiseröhre, des Magens und Darms In 2 polypöse Fibromen der Speiseröhre starker Glykogengehalt im gewucherten Plattenepithel; in 36 adenomatösen Polypen des Magens und Darms kein Glykogen.
 - g) 22 Polypen des Endome-

metriums und 14 Polypen
der Cervix uteri

Glykogenbefund:
triuns 20 mal positiver Gly-
kogenbefund; in den 14 Po-
lypen der Cervix stets nega-
tiver Befund.

C. Adenome.

- a) 52 Colloidstrumen der Schilddrüse (20 Operationsfälle)
stets negativer Befund.
- b) 22 sogen. foetale Adenome der Schilddrüse und 34 parenchymatöse Kröpfe
54 negative Befunde; in einem großen Adenom, das aber nirgends die Kapsel durchbrochen hatte, ziemlich reichlich Glykogen; in einem histologisch mehr karzinomatös erscheinendem Kropf, der klinisch aber gutartig verlief, spärlich Glykogen.
- c) 10 Rindenadenome der Nebenniere.
stets negative Befunde.
- d) 24 Nebennierenstrumen der Niere und 43 Adenome der Niere
in den Nebennierenstrumen der Niere stets negativer Befund; in den 43 zum Teil papillären, zum Teil cystistischen oder tubulären Adenomen 12 mal teils sehr spärliche, teils sehr reichliche Glykogenbefunde, am reichlichsten in solchen, die sehr reich an Gefäßen waren und bei denen das Stroma fast nur von Blutgefäßen gebildet wurde.
- e) 18 Leberadenome und 3 Kystadenome des Pankreas
nur negative Befunde.
- f) 11 flache (nicht poly-
pöse) Adenome des Ma-
negativ.

Glykogenbefund:

- gens und 3 beetförmige
des Rectums
- g) 6 flache größere Ade- 4 mal positive Befunde (mäßiger
 nome des Uterus Glykogengehalt).
- h) 35 Ovarialkystadenome, nur negative Befunde.
4 Fibroadenome des Ova-
riums und 3 Parova-
rialkystome (davon 27
Fälle Operationsmaterial)
- i) 32 Adenome, Fibroade- nur negative Befunde.
name und Kystadenome
der Mamma

D. Karzinome

(von Operationsmaterial
stammende mit (O), von
Sektionsmaterial stam-
mende mit (S) bezeichnet).

- a) Lippenkrebs 27 (O) in 22 mehr oder weniger stark
verhornten ziemlich reichlich
Glykogengehalt; in 5 nicht
verhornten sogen. Basa-
zellenkrebsen kein oder so
gut wie kein Glykogen.
- b) Zungenkrebs 3 (O) stets positiver Befund.
- c) Krebs der Kiefergegend 15 (O) 1 (S) in 10 verhornten positiver
Befund, 6 mal negativer, wie
bei a).
- d) Krebs der Wangen- und 15 (O) und
Gesichtshaut 2 (S) in 8 verhornten Krebsen 6 mal
positiver Befund, bei 9 Fällen,
die mehr dem drüsenaartigen
Oberflächenkrebs Krom-
pechers entsprachen, nur
2 mal positiver Befund.
- e) Krebs des Unterschenkels 8 (O), 2 (S) in 6 (O) und 1 (S) starker, in
1 (O) und 1 (S) sehr ge-
ringer und 1 (O) kein Gly-
kogengehalt.

Glykogenbefund:

- f) Sonstige Hautkrebs 7 in 8 (5 O und 3 S) mäßiger Glykogengehalt, in 2 (O) und 1 (S) kein Glykogengehalt.
- g) Krebs der Nasen- und Nebenhöhlenschleimhaut 7 (O) und 1 (S) 4 (O) und 1 (S) negativ; in 3 rasch wachsenden Krebsen mit wenig differenziertem Epithel teils reichlicher, teils mäßiger Glykogengehalt.
- h) Krebs der Augenbindehaut 4 (O) in 3 cylindromatösen Krebsen kein Glykogengehalt, in 1 zum Teil verhornten, geringer Glykogengehalt.
- i) Krebs des Augapfels 2 (O) negativ.
- k) Gaumen- und Rachenkrebs 3 (O) und 2 (S) 2 (1 O und 1 S) negativ; 3 positiv.
- l) Speiseröhrenkrebs 25 (S) 20 mal positiver Befund, darunter 4 mal auch in Lungen-, Leber- und Nierenmetastasen; 5 mal negativ in stark infiltrierenden Krebsen.
- m) Magenkrebs 9 (O) und 68 (S) in 2 mehr skirrhösen Krebsen des Operationsmaterials spärlicher Glykogengehalt; in 28 skirrhösen Krebsen des Sektionsmaterials kein Glykogen; in 3 papillären Krebsen des O- und 7 des S-materials deutlicher, wenn auch geringer bis mäßiger Glykogengehalt. 1 Gallertkrebs des O- und 7 des S-materials ganz frei von Glykogen; 2 adenomatöse Krebse des O-materials enthalten spärlich Glykogen, 1 Medullarkrebs des O-materials ist frei. Von 21 adenomatösen Krebsen des

Glykogenbefund:

- S-materials enthielten 5 deutlich Glykogen in geringen oder mäßigen Mengen; 5 Medullarkrebs waren ganz frei.
- n) Darmkrebs (exkl. Rectum) 5 (O) und 7 (S) in 2 adenomatösen Krebsen des O-materials spärlicher Glykogengehalt; alle übrigen negativ.
- o) Rectumkrebs 11 (O) und 9 (S) in 15 mehr oder weniger stark schleimhaltigen Krebsen kein Glykogen; in 5 (3 O und 2 S) so gut wie ganz schleimfreien adenomatösen Krebsen geringer Glykogengehalt.
- p) Leberkrebs 1 (O) und 3 (S) negativ.
- q) Krebs der Gallenblase und Gallenwege 4 (O) und 18 (S) in 5 Fällen von Plattenepithelkrebs der Gallenblase positiver Befund und 1 negativer; in adenomatösen, gallertigen und skirrhösen Formen negativer Befund.
- r) Speicheldrüsen- (2 O und 1 S) und Pankreas- krebs (2 S) in 2 Parotis- und 2 Pankreas- krebsen negativer Befund; in einem Krebs der submaxill. Speicheldrüse positiver Befund.
- s) Mammakrebs 49 (O) 7 (S) negative Befunde in 3 Gallert- krebsen, 32 skirrhösen Krebsen und Karzin. simplex und 12 Medullarkrebsen; in 9 teils tubulösen, teils cystisch- adenomatösen Krebsen positive Glykogenbefunde; sehr ungleichmäßige Verteilung des Glykogens, so daß große Abschnitte glykogenfrei wa-

Glykogenbefund:

ren und unvermittelt daran glykogenhaltige anschlossen; in manchen Fällen waren die glykogenhaltigen Stellen an die Entwicklung eines stark gefäßhaltigen Stromas gebunden, das in seinen Bindegewebszellen ebenfalls Glykogen enthielt.

- t) Ovarialkrebs 8 (O) und 2 (S) nur negative Befunde.
- u) Uterus- und Scheidenkrebs 32 (O) und 18 (S), dazu 4 Chorioepitheliome 2 (O) und 2 (S) In allen 24 Fällen von Plattenepithelkrebs der Scheide und Portio mehr oder weniger reichlich Glykogengehalt, zum Teil auch in den Metastasen; in 10 mehr medullären Krebsen des Fundus uteri negative Befunde; in 3 adenomatösen Karzinomen und in 5 papillären Zylinderepithelkrebsen ziemlich spärlich Glykogengehalt; in einem gemischten Zylinder- und Plattenepithelkrebs sowohl in zylindrischen Epithelien wie in verhornten Partien reichlich Glykogengehalt. — Alle 4 Chorioepitheliome sind glykogenreich, zum Teil auch in den Metastasen.
- v) 7 Penis- und 4 Hodenkrebse (nur S-material) in sämtlichen 4 Hodenkrebsen sehr reichlicher Glykogengehalt; in sämtlichen Peniskrebsen deutlicher, aber im allgemeinen spärlicher Glykogengehalt.

Glykogenbefund:

- w) Prostata - (2) und im verhornten Plattenepithelkrebs der Harnblase ziemlich reichlich Glykogen, Prostatakrebs frei.
- x) Krebs der Nebenniere (1 S) und destruierende hypernephroide Tumoren der Niere (3 O und 2 S) negativer Befund im Nebennierenkrebs; reichlicher Glykogengehalt in den hypernephroiden Geschwülsten, besonders auch den Metastasen.
- y) Kehlkopfkrebs (1 O) und Lungenkrebs (3 S) im Plattenepithelkrebs des Kehlkopfs positiver Befund; von den 3 Plattenepithelkrebsen der Lunge enthielten 2 mäßig viel Glykogen.
- z) Schilddrüsenkrebs 1 (O) und 2 (S) in adenomatösem, colloidfreiem Krebs Glykogengehalt.

858 epitheliale Tumoren mit 273 Fällen positiver Glykogenbefunde.

12. Teratome und Teratoide

(einschließlich der sicheren embryonalen Mischgeschwülste).

- a) Kiemengangscysten und immer positive Befunde; am reichlichsten im Plattenepithel, aber auch im Zylinderepithel und in glatter Muskulatur; die Follikel frei von Glykogen.
- b) Embryonale Mischgeschwülste der Speicheldrüsen 11 (O) stets positive Befunde in den knorpeligen Einlagerungen, sowie in 3 Fällen mit großen Plattenepithelinseln; die übrigen epithelialen Bestandteile glykogenfrei; die sarkomatösen Stellen glykogenhaltig, die myxomatösen und hyalinen glykogenfrei.

Glykogenbefund:

- c) Embryonale Adenosarkome der Niere 2 (1 O und 1 S) sowohl in epithelialen, wie in sarkomatösen Teilen ziemlich reichlich Glykogengehalt.
- d) Dermoidcysten und solide Teratome der Ovarien 8 (O) und 11 (S) stets positive Befunde; in den einfachen, vorwiegend Haut- und Unterhautgewebe aufweisenden Cysten ist das Glykogen im ganzen wie in der normalen Haut verteilt, findet sich auch in Haarfollikeln; wo starker Zerfall, namentlich Eiterung eingetreten, fehlt das Glykogen meist in den epithelialen Bestandteilen; in den großen, Bestandteile sämtlicher Keimblätter aufweisenden Teratomen ist reichlicher Glykogengehalt vorhanden; in epithelialen, knorpeligen muskulären und bindegewebigen Teilen ähnlich wie im Embryo.
- e) Hodenteratome 4 (O) solide Geschwülste, die die verschiedensten Gewebsarten — Knorpel, Knochen, Plattenepithel und Drüsen, glatte und quergestreifte Muskulatur, Gehirn — und Nerven enthalten; sämtlich mit ungemein reichlichem Glykogengehalt in sämtlichen epithelialen, knorpeligen, bindegewebigen und muskulären Teilen; in nekrotischen Abschnitten fehlt es oft.

Glykogenbefund:

f) Cystische und solide Sa- mit reichlichem Glykogengehalt,
kraltumoren 4 (O) ähnlich wie bei e).

Im ganzen 47 Teratome und Teratoide mit 47 positiven Befunden.

Fassen wir die Ergebnisse zusammen, so finden wir unter 1544 untersuchten Neoplasmen 447 positive Glykogenbefunde = etwa 29 % aller Geschwülste. Die Zahlen zeigen schon, wie sehr sich die positiven Befunde seit meiner ersten Untersuchungsreihe, wo ich nur knapp 13 % positive Befunde (62 mal von 480 Fällen) hatte, vermehrt haben. Der Unterschied ist aber ein noch viel größerer, als bei meiner ersten Untersuchungsreihe Fibrome, Osteome usw. fast gar nicht untersucht wurden. Sichtet man mein Material im einzelnen, so ergibt sich zunächst, daß Fibrome, Osteome, Gliome und Hämangiome stets, Lipome und Lymphangiome fast stets glykogenfrei waren; ziehen wir diese 184 Fälle mit 3 positiven Befunden ab, so erhalten wir 33,3 % positive Befunde, und dieser Prozentsatz steigt noch erheblich — auf 41,8 % —, wenn wir die 260 Fälle von Adenomen des Magens und Darms, der Schilddrüse, Nebenniere, Leber, Ovarien und Mamma mit nur 2 positiven Befunden abziehen. Ich lasse es dahingestellt, inwieweit die negativen Befunde in den eben genannten Geschwulstgruppen als definitive anzusehen sind — im allgemeinen stimmen sie mit den Angaben anderer Untersucher gut überein und das verwendete Material ist auch im allgemeinen ein brauchbares gewesen; trotzdem ist es möglich, daß auch diese Befunde korrekturbedürftig sind, zumal ja auch weder in allen Fällen die gleichen Methoden angewendet, noch immer zahlreiche Abschnitte untersucht werden konnten. Nehmen wir dann die Geschwulstgruppen mit positiven Glykogenbefunden, so sehen wir zunächst die ganz auffallende und in die Augen springende Tatsache, daß die Befunde um so häufiger positiv sind, je sicherer es sich um Geschwülste mit embryonaler Anlage handelt: Bei den Teratomen und Rhabdomyomen 100 %, bei hypernephroiden Tumoren und Chorioepitheliomen ebenfalls 100 %. Daß bei den sog. foetalen Adenomen der Schilddrüse nur negative Glyko-

genbefunde vorliegen, spricht nicht gegen diese Regel, wie Gierke meint, da nach meiner Ansicht die foetale Anlage dieser Neubildungen ganz hypothetisch und keineswegs sicher ist und ich hier auch nur die Tatsache feststellen will, daß bei solchen Neubildungen, deren Ableitung von verlagerten oder liegengebliebenen embryonalen Keimen oder während der foetalen Entwicklung entstehenden Gewebe (Chorioepitheliome) sicher ist, der Glykogenbefund ein regelmäßiger und, wie ich noch hinzufüge, im ganzen den Glykogenbefunden bei der normalen Entwicklung entsprechender ist; auch der häufigere Befund von Glykogen in den Adenomyomen des Uterus sowie in den Fibro- und Lipofibromyomen der Niere könnte in diesem Sinne gedeutet werden; doch hebe ich ausdrücklich hervor, daß ich dies nicht tue, weil mir die Entstehung dieser Geschwülste zu umstritten erscheint.

Vergleichen wir dann weiter die Glykogenbefunde in den beiden Hauptgruppen der sog. bösartigen Geschwülste, der Sarkome und Karzinome, so finden wir unter 138 typischen Sarkomen (nach Abrechnung von 10 Lymphosarkomen) 70 positive Glykogenbefunde = 50,7 %, unter 415 Karzinomen 181 positive Befunde = 43,6 %. Unter den Karzinomen sehen wir, daß am häufigsten die Plattenepithelkrebs Glykogen enthalten (bei 177 Plattenepithelkrebsen 123 positive Befunde = 70,0 %), daß Gallert- und Colloidkrebs stets glykogenfrei sind und die ganz rasch und überstürzt wachsenden Medullarkrebs nur ausnahmsweise glykogenhaltig sind. Schon diese Feststellungen beweisen, daß die Annahme Braults, wonach der Glykogengehalt der Gewächse abhängig wäre von ihrer Wachstumsenergie, nicht richtig ist; auch Best und Gierke haben nach ihren Untersuchungen die Braultsche Meinung bekämpfen müssen. Aber auch Bests Ansicht, wonach hauptsächlich Stoffwechselstörungen und Zellnekrosen in den Geschwülsten Ursache der Glykogenablagerung seien, erschöpft die Verhältnisse nicht; denn wenn es auch richtig ist, daß nicht selten gerade in der Umgebung von Nekrosen der stärkste Glykogengehalt ist, so finden sich doch so zahlreiche Ausnahmen von dieser Regel, daß sie überhaupt keine Allgemeingültigkeit beanspruchen kann. Mir scheint es vielmehr — worauf ich später

noch zurückkomme —, daß es nicht möglich ist, die Glykogenbefunde in den Geschwülsten einheitlich zu erklären. Es lassen sich vielmehr nach meinem Material und den Erfahrungen anderer folgende Umstände als bedeutungsvoll feststellen: 1. Die Abstammung von embryonalen und während der intrauterinen Entwicklung entstehenden Geweben; 2. die Abstammung von schon normalerweise glykogenhaltigen Zellen (regelmäßiger Glykogengehalt der Enchondrome und Rhabdomyome, häufiger der Plattenepitheltumoren); 3. das Fehlen schleimiger und colloider Umwandlungen, während Fett- und Glykogenablagerung häufig zusammen vorkommen; 4. das Vorhandensein zahlreicher zarter Blutgefäße im Geschwulststroma und innige Beziehungen zwischen diesen und dem Geschwulstparenchym, wodurch leicht Kreislaufstörungen herbeigeführt werden (häufiger Glykogenbefund in Angiosarkomen und Endotheliomen, in gefäßreichen Adenomen der Niere usw.).

II. Die Bildungsweise und Herkunft des Glykogens.

Schon bei meinen ersten Untersuchungen über die Glykogenfrage war mir die Frage wichtig erschienen, ob es sich bei den Glykogenbefunden um eine fortwährende Neubildung durch selbständige Zelltätigkeit oder nur um eine Ablagerung aus den Glykogendepots her handle. Die Frage erschien mir von dem Moment an dringlicher, als ich bezüglich der sog. fettigen Degeneration zu der Auffassung gelangte, daß hier so gut wie regelmäßig keine Metamorphose oder metabolische Zelltätigkeit, sondern eine reine Infiltration oder Präzipitation vorläge. Daß Beziehungen zwischen Fett- und Glykogenablagerungen bestehen können, fiel ja in 2 Fällen deutlich auf: erstens bei den hypernephroiden Geschwülsten der Niere, Knochenendotheliomen und Angiosarkomen, in denen meist gleichgroße Fett- und Glykogenmengen in den gleichen Zellen vorhanden sind; zweitens in der Leber, besonders von Winterfröschen oder Hungerkaninchen, bei denen gleichzeitig mit dem Fettschwund auch eine Glykogenverarmung eintritt. Freilich hat Rosenfeld geradezu den entgegengesetzten Standpunkt vertreten und einen förmlichen Antagonismus zwischen Fett- und Glykogenablagerung konsta-

tieren wollen, aber ich habe schon 1903 in meinem Artikel „Fettdegeneration“ in Eulenburgs enzyklopädischen Jahrbüchern darauf hingewiesen, daß diese Anschauung kaum für die Leber, auf die sie zugeschnitten ist, paßt, geschweige denn für zahlreiche andere Fälle. Inzwischen ist von Gierke in sehr sorgfältigen Untersuchungen ein Vergleich zwischen den Fett- und Glykogenablagerungen durchgeführt und wahrscheinlich gemacht worden, daß die Glykogenablagerungen unter sehr ähnlichen Bedingungen zustande kommen, wie die Fettablagerungen, daß eine auffällige Parallelität in der Ablagerung beider Stoffe besteht und daß zum Zustandekommen beider Prozesse die Erhaltung des Zellebens und der Säfteströmung Voraussetzung ist. Auch G. Ricker betrachtet in ähnlicher Weise den Glykogengehalt als abhängig von der Relation zwischen Blut und Zellen.

Bevor ich auf diese Anschauung, die sich mit meinen Erfahrungen nur zum Teil gut vereinbaren läßt, näher eingehe, möchte ich zunächst die Frage erörtern, inwieweit wir berechtigt sind, von einer Glykogeninfiltration der Zellen zu reden. Die Gegenüberstellung von Infiltration und Degeneration bzw. Metamorphose hat bei der Erörterung des Auftretens von Fett in den Zellen und Geweben eine so große Rolle gespielt, daß man sich zu sehr daran gewöhnt hat, die Infiltration förmlich als kontradiktiorischen Gegensatz der Metamorphose zu betrachten und nur die eine Alternative — Infiltration oder Metamorphose — anzuerkennen. Tatsächlich dürften wir aber unter Infiltration nur verstehen die passive Ablagerung mit der Nahrung eingeführter oder aus bestimmten Depots in den Säftestrom gelangter Stoffe, ohne eine wesentliche, bestimmende Tätigkeit der Zellen. In diesem Sinne ist namentlich der Begriff der „Fettinfiltration“ festgelegt worden, wo wir annehmen, daß das ins Blut und den Säftestrom übergegangene Fett in den Zellen abgelagert wird und nur ausnahmsweise einer Spaltung aus komplizierten fettähnlichen Substanzen (Lecithin, Protagon) Rechnung tragen. Nun liegen in mancher Hinsicht auch hier Analogien zwischen dem Auftreten von Fett und Glykogen in den Zellen vor, auf die schon Gierke hingewiesen hat. Für eine Infiltration, ein Hinzukommen neuer

Stoffe zu den schon sonst in der Zelle enthaltenen spricht die Vergrößerung der glykogenhaltigen Zellen. Eine weitere Analogie läßt sich darin finden, daß wenigstens in manchen Fällen das Glykogen ebenso an Plasmosomen gebunden ist wie das Fett. Das ist, worauf ich wohl zuerst hingewiesen, am sichersten nachweisbar in den glykogenhaltigen Leukocyten; in den Plattenepithelien der Haut ist das Glykogen, worauf ich gelegentlich hingewiesen, an die Fibrillen des Zellinhals gebunden, und ebenso scheint es nach Gierke in Leber- und Nierenepithelien in Verbindung mit den Epithelgranulis zu stehen, wo von ich selbst mich allerdings nicht mit Sicherheit habe überzeugen können. Immerhin wird es auch dadurch wahrscheinlich, daß der Glykogenstoffwechsel in ähnlicher Weise an die Granula gebunden sein kann, wie der Zellstoffwechsel. Im übrigen aber scheint doch ein sehr wesentlicher Unterschied in den Vorgängen bei der Glykogen- und Fettablagerung zu bestehen. Bei der krankhaften Fettablagerung besitzt, wie besonders die Untersuchungen von Rosenfeld gezeigt haben, eine Fettwanderung aus den Fettdepots und Ablagerung des mit der Nahrung eingeführten Fettes eine große Bedeutung, so daß dabei die Zellen selbst eine relativ passive Rolle spielen. Das eingeführte Nahrungsfett, sei es nun vorher an bestimmten Stellen deponiert oder nicht, wird an den neuen Ablagerungsstätten chemisch nicht verändert, so daß z. B. auch bei der Phosphorvergiftung das in den verschiedenen Organen auftretende Fett noch als übereinstimmend mit dem besonderen eingeführten Nahrungsfett erkannt werden kann. Dafür, daß ähnliche Verhältnisse auch bei der Glykogenbildung vorlägen, liegen irgendwelche beweisende Tatsachen nicht vor und zahlreiche eigene Experimente haben mir keine eindeutigen Beobachtungen zutage gefördert, die diese Annahme unterstützen könnten. Ich habe namentlich bei Kaninchen und Hunden geprüft, ob bei fortgesetztem Hungerzustand die Glykogenbefunde in Entzündungsherden sich irgendwie wesentlich änderten. Ich überzeugte mich zunächst dadurch, daß ich den Tieren, nachdem sie einige Tage gehungert hatten, ein Stückchen Leber extirpierte, daß dort der Glykogengehalt völlig oder fast völlig geschwunden war und erzeugte nun durch Terpentin- oder Bak-

terieninjektionen Abscesse; sowohl die Blut- wie die Eiterleukozyten enthielten aber reichlich Glykogen, und auch in der Raschheit des Auftretens von Glykogen waren wesentliche Unterschiede nicht aufzufinden. Nun gelingt es ja freilich nicht, durch Hungern auch die Muskeln, Knorpel und Plattenepithelien glykogenfrei zu machen, und man könnte immer noch annehmen, daß aus diesen Glykogendepots das Leukocyten- und Eiterzellenglykogen stamme. Aber die Abnahme des Glykogens in diesen physiologischen Lagern ist doch beim Hungern, wie auch Fichera gezeigt, eine so starke, daß es sehr unwahrscheinlich ist, daß die großen Mengen von Glykogen, die im Blute und in den Eiterherden auftreten, aus ihnen stammen. Auch hat man, wenn solche Tiere mit multipler Absceßbildung sterben oder getötet werden und man nun Knorpel, Muskeln und Epithelien auf den Glykogengehalt prüft, keineswegs den Eindruck, als ob hier ein weiterer Glykogenschwund eingetreten wäre. Auch die Tatsache spricht gegen eine irgendwie erhebliche Bedeutung von Glykogenwanderung, daß die Glykogenmengen, die beim Hungerzustande in den Blutleukocyten auftreten, auch nicht annähernd dem Glykogenverlust in der Leber entsprechen. Natürlich sind das noch keine sicheren Beweise, die ja auch experimentell nach der einen oder anderen Richtung nur dann geführt werden könnten, wenn es entweder gelänge, die normalen Bildungs- und Ablagerungsstätten des Glykogens ganz auszuschalten oder Unterschiede zwischen dem Glykogen der verschiedenen Tierarten zu finden und diese, ähnlich wie in dem Experimente Rosenfelds, in den Versuchen zu verwerten. Bis dahin muß die Frage, ob es eine Glykogenwanderung gibt, noch unentschieden bleiben und kann jetzt höchstens dahin beantwortet werden, daß sie sehr unwahrscheinlich ist. Sollten selbst spätere Erfahrungen anders entscheiden, so würde immer noch die Tätigkeit der Zellen für die Glykogenbildung erheblich in Betracht kommen, da das aus den Glykogenlagern mit dem Blut- und Saftstrom transportierte Glykogen in diesem in Zucker umgewandelt wird und erst in der Zelle wieder synthetisch in Glykogen übergeführt werden würde. So kommen wir immer zu dem Resultat, daß es sich bei den physiologischen und pathologischen Glykogenbefunden

wohl niemals um einfache Ablagerung oder Präzipitation fertigen Glykogens handelt, sondern daß immer eine durch Zellaktivität bedingte Bereitstellung des Glykogens an Ort und Stelle des Befundes vorliegt. Auf die Fragen, aus welchen Komponenten das Glykogen gebildet wird — ob aus Eiweiß, Fett, Kohlehydraten und kohlehydrathaltigen Glykoproteiden —, gehe ich nicht näher ein, nachdem die Frage von Gierke übersichtlich behandelt ist. Ich möchte nur betonen, daß nach meiner Ansicht nur zwei Quellen ernstlich in Betracht kommen: die Kohlehydrate und die kohlehydrathaltigen Glykoproteide.

III. Ist eine einheitliche Auffassung der Glykogenbefunde möglich?

Wenn man die recht erhebliche Literatur über die pathologischen Glykogenbefunde eingehend durchforscht, so findet man zwar — selbst bei den Autoren, die sich nur mit Blut- und Eiterzellenglykogen beschäftigt haben, eine große Neigung, alle Befunde unter einen Gesichtspunkt zu bringen, und vor allem die Alternative, ob regressiver oder progressiver Prozeß, zu stellen — eine Begründung, daß es aber überhaupt möglich sei, die unter so verschiedenenartigen Bedingungen auftretenden Glykogenbefunde einheitlich zu erklären, wird meist nicht versucht. Ich selbst habe freilich schon vor 10 Jahren deutlich erkennen lassen, daß ich es nicht für möglich halte, eine einheitliche Erklärung aller Glykogenbefunde zu geben, und daß ich die Alternative, ob rückschrittlicher oder fortschrittlicher Vorgang, nicht anerkennen könne. Das möchte ich vor allem deswegen betonen, weil die späteren Bearbeiter der Glykogenfrage diesen Standpunkt nicht berücksichtigt haben und selbst ein so sorgfältiger Forscher, wie Gierke, meiner Auffassung nicht ganz gerecht wird, wenn er schreibt: „Von Versuchen, die ganze Glykogenfrage einheitlich aufzufassen oder wenigstens gemeinsam darzustellen, verdient am meisten Erwähnung das Referat von Lubarsch.“ Denn es geht eben daraus nicht hervor, daß ich eine einheitliche Auffassung der Glykogenfrage für nicht gut möglich halte. Gierke selbst macht nun allerdings den Versuch, eine einheitliche Auffassung zu ermöglichen und auch die Alternative, ob erhöhte Zellaktivität oder Zell-

degeneration, zu mildern. Es gelingt ihm das im wesentlichen dadurch, daß er, ähnlich wie Ricker, die Zellen selbst bei der Glykogenablagerung eine verhältnismäßig untergeordnete Rolle spielen läßt. Sowohl in der Glykogen- wie in der Fettablagerung sieht er nicht das Wesen einer Zellkrankheit, sondern nur ein Symptom. Durch mannigfache Schädigungen, die ihr gemeinsames Prinzip in nicht ausreichender Umspülung mit Blut zu haben scheinen, stapeln sich in der Zelle unverbrauchtes Glykogen und Fett auf; und die gleichen Substanzen, die infolge der Zellschädigung liegen bleiben, könnten dann bei Eintritt günstiger Sauerstoffzufuhr als Reservematerial dienen. Auf diese Weise läßt sich auch kein grundsätzlicher Unterschied mehr zwischen der physiologischen Glykogenablagerung beim Wachstum und in normalen Geweben bei mangelhafter Zirkulation und der Glykogeninfiltration unter pathologischen Bedingungen finden. Für Ricker ist der Gegensatz zwischen den Glykogenablagerungen beim foetalen und Geschwulstwachstum einerseits und den bei regressiven Vorgängen andererseits noch weniger vorhanden, da er, wenn ich ihn recht verstehre, auch die Wachstumsvorgänge in der Hauptsache auf Strömungsverhältnisse zurückführt. Die meisten anderen Autoren, wie Best, Fichera, Wolf u. a., begnügen sich dagegen damit, ohne das gesamte Gebiet der Glykogenablagerungen ausführlicher darzustellen, sich für eine der Alternativen — Degeneration oder erhöhte Zellaktivität — zu entscheiden.

Übersieht man die Gesamtheit der Fälle, in denen unter normalen und krankhaften Verhältnissen Glykogen beobachtet wird, so scheinen mir zwei Dinge sicher feststellbar: erstens, daß zwar in vielen, aber keineswegs in allen Fällen besondere Verhältnisse der Blut- und Säfteversorgung und -strömung bedeutungsvoll sind; zweitens, daß unbedingt das Leben der Zellen erhalten geblieben sein muß, um eine Glykogenspeicherung zu ermöglichen. Schon diese Tatsachen sprechen gegen den Versuch Gierkes, die Bedeutung der Zelltätigkeit zurücktreten zu lassen, oder Rickers, sie ganz auszuschalten. Schon bei der physiologischen Glykogenablagerung in den geschichteten Plattenepithelien und im Knorpel, wo ja a priori die Bedeutung einer mangelhaften oder wenigstens schwachen Zirkulation sehr

plausibel erscheint, will mir die starke Betonung dieses Umstandes nicht recht in den Sinn. Denn auch an solchen Plattenepithellagern, an denen permanent ein sehr erheblicher Säftestrom stattfindet, wie besonders in der Tonsillenschleimhaut, ist reichlicher Glykogengehalt vorhanden, und er nimmt auch in der Haut nicht ab, wenn durch leichte Schädigungen reichlich Leukozyten und Flüssigkeit die Epidermis durchtränken. Ich möchte vielmehr eine gewisse angeborene — also von den Zellen abhängige — Torpidität des Stoffwechsels dafür verantwortlich machen und für diese Anschauung auch die Tatsache heranziehen, daß im Hungerzustand in den rege arbeitenden Leber- und Muskelzellen das Glykogen viel rascher schwindet, als in den Plattenepithelen und im Knorpel. Auch die Tatsache, die besonders aus Gierkes und meinen Untersuchungen erhellt, daß Schleim- und Colloidbildung Glykogenablagerung förmlich ausschließen, ist nicht nur durch besondere Kreislaufverhältnisse zu erklären, ebensowenig der Umstand, daß in den Geschwülsten, die von normalerweise glykogenhaltigen Zellen abstammen, mit viel größerer Regelmäßigkeit Glykogen gefunden wird, als in solchen, die von glykogenfreien Zellen sich entwickeln. Daß das Leben der Zellen erhalten sein muß, ist durch fast alle Beobachtungen — namentlich über das Fehlen von Glykogen in nekrotischen Herden und sein Verschwinden mit Zunahme von degenerativen Vorgängen — bewiesen und wird auch allerseits zugestanden; ich gehe aber noch weiter und möchte nicht nur die Erhaltung der Lebensfähigkeit der Zellen, sondern auch eine besondere, in den einzelnen Zellen verschiedene Art der Lebenstätigkeit in vielen Fällen als eine notwendige Bedingung für die Glykogenablagerung hinstellen. Auf der anderen Seite freilich leugne ich auch keineswegs die Bedeutung besonderer Kreislaufverhältnisse, wie das vor allem für die Glykogenbefunde in Infarcten und Entzündungsherden wahrscheinlich ist und auch bei manchen Geschwülsten mit in Betracht zu ziehen ist. So scheinen mir namentlich die Glykogenablagerungen in Angiosarkomen, Endotheliomen, blutgefäßreichen Adenomen und Karzinomen mit darauf zurückzuführen, daß einerseits eine reichliche Durchschwemmung der Gewebe mit Blut stattfindet, andererseits diese doch im Verhältnis zur

Wachstumsenergie der Neubildungen nicht ganz ausreichend ist. Insofern läßt sich auch die Glykogenablagerung bei den Fällen, wo Kreislaufstörungen von wesentlicher Bedeutung sind, als Ausdruck eines regressiven — ich möchte nicht sagen degenerativen — Prozesses auffassen, indem eben die Aufspeicherung des Glykogens nur durch eine Herabsetzung der Stoffwechselenergie ermöglicht wird. Und dem darf man wohl auch die physiologische Glykogenablagerung in Plattenepithelien und Knorpel an die Seite stellen, weil auch hier die Aufspeicherung der Ausdruck — zwar nicht einer Zellschädigung — aber einer angeborenen Trägheit des Stoffwechsels ist. Im übrigen aber, und ganz besonders für die meisten Geschwülste, erscheint es mir ganz unmöglich, den Nachdruck auf die Kreislaufverhältnisse zu legen. Die Tatsache, daß in den sicher auf embryonaler Anlage beruhenden Neubildungen ausnahmslos, in den von normalerweise glykogenhaltigen Zellen abstammenden Geschwülsten teils ausnahmslos (Chondrome, Rhabdomyome), teils ungemein häufig Glykogen gefunden wird, ist gewiß nicht auf die sehr wechselnden Kreislaufverhältnisse zurückzuführen, noch weniger der Umstand, daß in den eigentlichen Teratomen sich die Glykogenverteilung ebenso findet, wie im Embryo. Hier kommen vielmehr ererbte Qualitäten der Zellen in Betracht, die eben auch für den Glykogenstoffwechsel maßgebend sind und wiederum beweisen, daß die Zellen einen ausschlaggebenden Einfluß für die chemischen Vorgänge im Körper besitzen. Wenn ich also auch keineswegs meinen früheren Satz in vollem Umfange aufrecht erhalten will, daß „das Vorkommen von Glykogen in Neoplasmen, die nicht von glykogenhaltigen Epithelien abstammen, auf die embryonale Abstammung desselben hinweist und der Ausdruck eines veränderten und gesteigerten Stoffwechsels ist“, so möchte ich doch wenigstens auch jetzt noch betonen, daß in vielen Fällen die Glykogenablagerung in Geschwulstzellen der Ausdruck einer eigenartigen Zelltätigkeit ist und daß besonders die in den Teratomen vorhandene Übereinstimmung mit der Glykogenverteilung in embryonalen Geweben dafür spricht, daß sich die embryonalen Zellen, auch wenn sie erst in später Zeit in Wucherung geraten und eine postembryonale Entwicklungsstufe erreichen, einen Teil ihrer embryonalen Lebenseigenschaften bewahrt haben.

Zum Schluß sage ich der Verwaltung des Elisabeth Thompson Science Found in Boston meinen besten Dank für die pekuniäre Unterstützung, die sie mir zuteil werden ließ, wodurch mir erst die Anstellung zahlreicher Tierversuche ermöglicht wurde.

Literatur.

- E. Gierke, Das Glykogen in der Morphologie des Zellstoffwechsels. Ziegler.
Beitr. Bd. 37, Heft 3.
- Fichera, Über die Verteilung des Glykogens in versch. Arten experiment. Glykosurie. Ziegler. Beitr. Bd. 36.
- Ricker, G., Entwurf einer Relationspathologie. Jena 1905.

Alle übrigen in der Arbeit citierten Aufsätze finden sich in den Literaturverzeichnissen Gierkes und Ficheras, weshalb darauf verwiesen wird.

XII.

Über Pankreascirrhose (bei Diabetes).

Von

Dr. Gotthold Herxheimer,
Prosektor am städtischen Krankenhaus zu Wiesbaden.
(Hierzu Taf. VI, VII, VIII.)

Bis in die achtziger Jahre blieb die Bauchspeicheldrüse ein Stiefkind der Klinik und der pathologisch-anatomischen Forschung. In den Vordergrund des Interesses aber traten die Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse, seitdem einerseits die Beziehungen derselben zur „Fettgewebsnekrose“ Anfang der achtziger Jahre festgestellt und andererseits der Zusammenhang zwischen Pankreas und Diabetes 1889 von Minkowski und v. Mering experimentell begründet wurde. Dort sind es mehr akute, hier mehr chronische Veränderungen, deren genaue Ergründung die Wissenschaft reizen mußte. Hat sich so auch in den letzten zwei Jahrzehnten und ganz besonders in den letzten Jahren eine ungeheure Literatur über Erkrankungen und Veränderungen des Pankreas angesammelt, so sind doch gerade hier die Arbeiten und Ansichten noch keineswegs zu