

Die gezeichnete Stelle entspricht dem Randbezirk alter Kompakta. Man sieht bei Ölimmersion auf das Schönste die feine Struktur des lamellösen Knochengewebes. Qu.F. = quergetroffene luftgefüllte Fibrillenröhrchen. L.F. = längsgetroffene luftgefüllte Fibrillenröhrchen. Knkp. = Knochenhöhlen samt Ausläufern.

Fig. 10. Schnitt aus einem rachitischen Schädeldach. Unvollkommen entkalkt. Zelloidin. Zelloidin entfernt. Ge gl ü h t. Einschluß in erstarrenden Balsam.

Man sieht die sich wirt durchflechtenden Fibrillenröhrchen in dem geflechtartig geordneten, verkalkten Knochenbälkchen.

XXIII.

Über das Vorkommen von Glykogen in den Kernen von Leberzellen.

Von

Dr. J. K a r a m i t s a s.

(Aus dem Pathologischen Institute der Universität München.)

Hierzu Taf. XI.

Das Glykogen findet sich in den normalen Leberzellen diffus in Tropfenform abgelagert. Seine Menge hängt im wesentlichen von der Kohlehydratzufuhr ab. Nach dem Tode wandelt sich das Glykogen in Zucker um; dieser Vorgang geht zuerst sehr schnell vor sich, bis er eine gewisse Grenze erreicht hat, sodann nimmt diese Umwandlung wieder mehr und mehr ab, so daß sich noch nach Tagen in den ausgeschnittenen Leberstücken reichliche Glykogenmengen finden können. Diese Zuckerbildung wird durch ein Ferment bedingt, welches von der Leberzelle selbst produziert wird (vgl. P f l ü g e r).

Bei Diabetes mellitus hat man bisher sehr wechselnde Bilder gesehen; dabei hängt natürlich das Vorhandensein von Glykogen zum Teil von den verschiedenen Graden des Diabetes ab. Nach N a u n y n besteht Dyszoamylie bei Pankreasdiabetes speziell in der Leber, trotz starken Zuckergehaltes des Blutes, d. h. er fand in den Leichen an Diabetes verstorbener Menschen die Leber in der Regel glykogenfrei.

Da auch die Fermentbildung eine wechselnde ist, so wird auch das Glykogen bei starker Fermentbildung sofort in Zucker umgewandelt. Bei allen Lebern ist schließlich zu berücksichtigen,

Fig. A

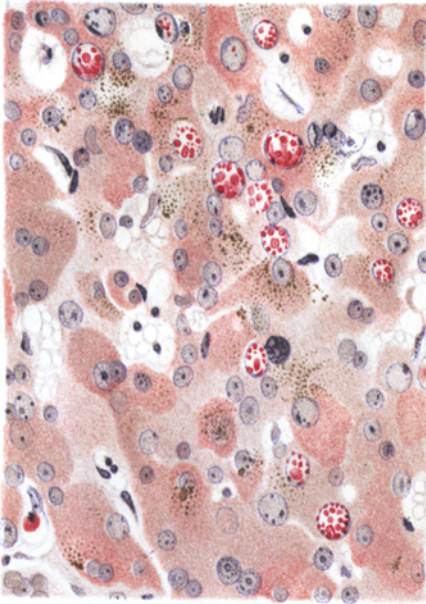
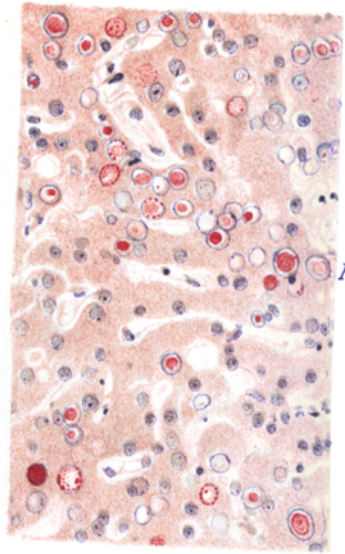
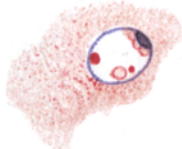


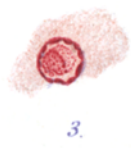
Fig. B



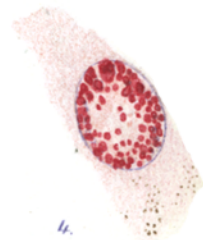
1.



2.



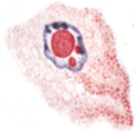
3.



4.



5.



6.



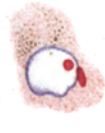
7.



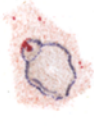
8.



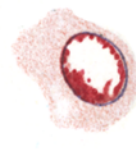
9.



10.



11.



12.

ob es sich um ausgehungerte Individuen handelt, oder solche, welche entweder in gutem Ernährungszustand sich befinden, oder kurz vor dem Tode Nahrung aufgenommen hatten, oder gar schließlich im Moment des Todes in voller Verdauung waren.

Das Glykogen war bisher nur im Protoplasma der Leberzellen beobachtet und der Kern stets frei davon gefunden worden. Insbesondere darf in dieser Hinsicht an die umfassende Arbeit *Barfurths* erinnert werden, welcher bei Studien über den Glykogengehalt der verschiedensten Gewebe in allen Tierklassen niemals Glykogen in Kernen gefunden hat.

Im Jahre 1906 beschrieb aber *Meixner* glykogenhaltige Kerne, welche er in Diabeteslebern gesehen habe.

Von *Askanazy* und *Hübshmann* wurde dann unabhängig von dieser kurzen Notiz derselbe Befund in mehreren Fällen von Diabetes erhoben. *Hübshmann* fand unter fünf untersuchten Diabeteslebern stets glykogenhaltige Kerne. — Unter 35 nicht diabetischen Fällen waren 14 Lebern mit glykogenhaltigen Kernen. Bei diesen letzteren positiven Befunden kamen besonders Stauungslebern verschiedenen Grades in Betracht. In bezug auf die Lokalisation hebt er das Vorkommen von Glykogenkernen in hypertrophischen Zonen in der Peripherie der Lobuli hervor.

In der Diskussion zu *Hübshmanns* Vortrag bestätigte *Rössle* den Befund für die Diabetesleber und analogisierte ihn mit dem Vorkommen von Pigment im Kern, da das Pigment unter normalen Verhältnissen ebenfalls nur im Zellprotoplasma gesehen wird. Es schien also *Rössle* der Glykogengehalt von Kernen mit einer krankhaften Störung der Chromidialbildung zusammenzuhängen; man sieht ja auch, wie er hervorhob, gelegentlich bei überstürzter Melaninbildung echtes melanotisches Pigment im Kerne auftreten (vgl. *Meirowski*). Die Herkunft des Pigments aus Chromidien (ausgetretener Nukleolarsubstanz) hat *Rössle* für die Melanosarkomzellen, *Meirowski* für das Epidermispigment festgestellt.

Es war daher von Interesse zu erfahren, ob für den Glykogengehalt von Kernen ähnliche Vorgänge verantwortlich gemacht werden könnten, und ich unternahm es, auf Veranlassung von Herrn Dr. *Rössle*, diese Frage am Material des Münchener Pathologischen Institutes zu prüfen.

Die Leberstücke wurden in der üblichen Weise in absolutem Alkohol gehärtet und in Zelloidin eingebettet. Die Schnitte wurden nach der *Bestschen* Methode gefärbt. Die zur Untersuchung gelangten Lebern wurden zu sehr verschiedenen Zeiten nach dem Tode der Leiche entnommen, jedoch fand sich reichlich Glykogen auch bei Lebern, welche etwa zwölf Stunden und darüber post mortem eingelegt wurden.

Unter zehn Fällen von Diabetes fand ich in acht Fällen glykogenhaltige Kerne in der Leber. Die glykogenhaltigen Kerne sind sämtlich dadurch ausgezeichnet, daß sie chromatinarm und meist blasig aufgetrieben sind, wobei

die in den übrigen Leberkernen in Ein- oder Mehrzahl vorhandenen Kernkörperchen in Form einer geringen Anschwellung der leicht hyperchromatischen Kernwand anliegen. Es kommen so siegelringartige Formen zustande. Das Innere des blasigen Kernes erscheint dann meist bis auf die eingelagerten Glykogenmassen vollkommen leer. Das Glykogen ist den Kernen in Form von stark lichtbrechenden roten Staubkügelchen eingelagert; oft ist nur in der Mitte des Kernes ein großer Tropfen zu sehen, und den Rand zwischen dem Tropfen und der Kernmembran können dann kleine Kügelchen ausfüllen. Diese letzteren sind oft intensiver rot gefärbt als der Tropfen in der Mitte, welcher wiederum nicht immer von runder Form ist; andere Bilder zeigen im Zentrum des Kernes einen einzigen runden starkgefärbten Tropfen. Andere Kerne, und auf dieses Bild möchte ich besonders aufmerksam machen, enthalten nur eine Menge roter Kügelchen, welche fast alle gleich groß sind und sehr häufig ausschließlich der Kernwand anliegen (siehe Fig. 12, Taf. XI).

Oder den blasigen Kern nimmt ein großer Tropfen ein, dessen Peripherie allein stark gefärbt ist. Dieser „Ringtropfen“ (vgl. S c h m a u s' „Ringkörner“) liegt jedoch nicht überall der Kernmembran an. Zwischen dem Ringtropfen und der Kernmembran bleibt eine schmale Spalte, welche nur durch starke Vergrößerungen sichtbar ist. Oft ist der ganze Kern in toto von einer diffusen roten Masse gefärbt. In Zellen, deren Kerne sehr reichlich Glykogen enthalten, bemerkt man zuweilen dicht neben der Kernmembran, welcher von innen zahlreiche Glykogentropfen anliegen, in Protoplasma gleich große Tropfen. Da sonst ein gleichzeitiges Vorhandensein von Glykogen im Kern und im Protoplasma nicht die Regel ist, so würden solche Bilder wohl für einen Austausch von Glykogen zwischen diesen beiden Zellteilen sprechen. Niemals aber gelang es, ein Austreten von Glykogentropfen in der Form zu sehen, daß Kügelchen von der Kernwand überschritten oder Tropfen durch diese sanduhrförmig eingeschnürt gewesen wären. Auch in Präparaten, die nicht auf Glykogen gefärbt waren, ist die Diagnose von Glykogengehalt der Kerne durch die eigentümliche blasige Beschaffenheit der Kerne mit einiger Sicherheit möglich, weil meines Wissens kein anderer Prozeß die Kerne in ähnlicher Weise auftreibt.

Bemerkenswert ist auch die Erscheinung, daß neben den glykogenführenden Kernen auch solche vorhanden sind, welche zwar stark aufgetrieben und in jeder Hinsicht den glykogenhaltigen ähnlich sind, jedoch ohne daß in ihnen Glykogen nachweisbar wäre.

Andere wiederum enthalten ungefärbte Tropfen mit leicht rötlicher Hülle. Dies sind wohl Übergänge zu den oben erwähnten „Ringtropfen“.

Dies widerspricht aber nicht der obigen Angabe, wonach blasige Kerne nur in Fällen von Glykogengehalt der Kerne zu finden sind, weil blasige Kerne überhaupt eben nur in Lebern vorkommen, deren Zellkerne Glykogen enthalten können.

Was die Form aller dieser Kerne anlangt, so ist sie meist rund oder oval. Es kommen aber viele Kerne von geschrumpftem Aussehen mit zerknitterter Kernmembran vor, wobei meist das Glykogen, wenn es überhaupt vorhanden, in Form eines runden Tropfens im Zentrum des Kernes liegt. Viele leere blasige

Kerne sehen wie eingedrückte Gummibälle aus. Es kommt auch vor, daß eine und dieselbe Zelle zwei Kerne trägt, von denen nur der eine glykogenhaltig ist.

Der von A s k a n a z y und H ü b s c h m a n n betonte Antagonismus des Glykogengehaltes zwischen Kern und Protoplasma traf im allgemeinen auch für meine Präparate zu. Er ist aber durchaus keine Regel ohne Ausnahme. Es sind auch Bilder zu sehen, in welchen das Glykogen in einer und derselben Zelle, sowohl im Kern, wie im Protoplasma, in Halbmondform vorhanden ist. Was die Lokalisation der glykogenhaltigen Kerne betrifft, so treten dieselben meist in Gruppen, auf und zwar in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle in der Nähe des G l i s s o n schen Gewebes. Die Menge der glykogenhaltigen Kerne schwankt in den diabetischen Lebern, in denen sie überhaupt gefunden wurde, sehr bedeutend. In zwei Fällen von Diabetes war das Zellprotoplasma fast ganz frei von Glykogen, und nur spärlich gruppenweise fanden sich glykogenhaltige Kerne.

Die Kontrolluntersuchungen über den Glykogengehalt von Zellkernen nicht diabetischer Lebern ergaben unter 20 untersuchten Fällen 6 mit positivem Befund. Unter diesen wieder waren glykogenhaltige Kerne in zwei Fällen nach einigem Suchen leicht, bei den übrigen aber erst nach sehr langem Suchen ganz vereinzelt oder in kleiner Anzahl stellenweise zu finden. Die Bilder waren in jeder Hinsicht den glykogenhaltigen Kernen bei Diabetes gleich. Diese Lebern stammten fast ausschließlich von Patienten mit Herzkrankheiten, bei denen Stauung und Ödeme konstatiert waren.

Da, worauf R ö s s l e neuerdings wieder hingewiesen hat, die diabetische Leber eine exquisit hypertrophische Leber ist, und damit der Glykogengehalt der Kerne zusammenhängen könnte, so wurde für die positiven nicht diabetischen Kontrollfälle das absolute und relative Lebergewicht festgestellt. Aber nur in drei Fällen von sechs war das absolute und relative Lebergewicht vergrößert, und bei den drei anderen, welche keine Erhöhung aufwiesen, war mikroskopisch starke Stauung zu konstatieren. Deshalb könnte aber der Glykogengehalt der Kerne doch mit lokalen Hypertrophien des Leberparenchyms zusammenhängen.

So machen auch A s k a n a z y und H ü b s c h m a n n auf die etwaige Beziehung der Stellen mit Glykogenkernen zu hypertrophischen Zonen aufmerksam. Damit stimmt auch die vorwiegende Lokalisation in peripherischen Azinusteilen, wo besonders leicht Hypertrophien eintreten können.

Es sei auch kurz erwähnt, daß die Erzeugung von experimentellem Diabetes an Kaninehen sowohl durch Piquure, als auch durch länger dauernde Phloridzinvergiftung negative Resultate ergab. Niemals wurden hierbei glykogenhaltige Kerne gefunden.

Es ist in den vorliegenden Untersuchungen nicht möglich gewesen, aus den morphologischen Befunden die Bedeutung und die Entstehung des Glykogengehaltes der Kerne zu erschließen. Von vornherein wären ja, den Austausch von Glykogen zwischen Kern

und Plasma vorausgesetzt, zwei Annahmen möglich: einmal die, daß das Glykogen aus dem Protoplasma in den Kern gelangt; hierfür hat sich nicht der geringste Anhaltspunkt ergeben, und es steht auch keine Analogie ähnlicher Vorkommnisse, wenn wir von dem Hineingelangen von Hämoglobin in den Kern der Leberzelle (Browics) absehen, zur Verfügung. Die andere Annahme ist die schon von Rössle gemachte, daß das Glykogen unter pathologischen Verhältnissen, ähnlich wie das melanotische Pigment in gewissen Fällen, schon im Kerne gebildet und ins Plasma ausgestoßen würde. Für gewöhnlich wären die Vorstufen des Glykogens, falls es durch Vermittlung chromidialer Elemente im Protoplasma gebildet würde, im Kerne als solche nicht erkennbar: gewöhnlich sind auch ebenso die nukleolaren Substanzen, die im Protoplasma der Pigment bildenden Zelle zu Melanin werden, nicht im Kerne als solches zu erkennen. In Fällen überstürzter Pigmentbildung treten aber, wie Meirovski bei Bestrahlung menschlicher Haut mit einer Finsenlampe gezeigt hat, Pigmentschollen schon im Kerne auf. Die Analogie zwischen Leberzelle und pigmentbildender Epidermiszelle wäre aber nur schlagend, wenn für die Kerne der Leberzellen sekretorische Funktionen erwiesen wären. Dies scheint nun tatsächlich der Fall zu sein: wenigstens glaubt Browics durch eine Anzahl von Befunden den „aktiven Anteil des Leberzellkernes an den Sekretionsvorgängen“, insbesondere an der Gallenfarbstoffbereitung, erwiesen zu haben.

Diese Analogieschlüsse sind nicht zwingend, und ein morphologischer Beweis für die Entstehung des Glykogens im Kern und für seinen Austritt aus demselben ins Plasma hat sich, wie gesagt, freilich nicht erbringen lassen. Immerhin sind gewisse Bilder mit Wahrscheinlichkeit auf den eben stattgehabten oder den bevorstehenden Austritt von Glykogen aus dem Kern zurückzuführen; wir meinen jenen obenerwähnten von uns oft erhobenen Befund, daß das Glykogen des Kernes in zahlreichen feinen Tröpfchen der Kernwand anliegt und außerhalb und nahe dieser im Protoplasma einige wenige rote Tröpfchen erkennbar sind, während der übrige Zelleib frei erscheint. Sodann sei auf Bilder, wie sie die Fig. 10 und 11, Taf. XI, zeigen, hingewiesen: In Fig. 10, Taf. XI, ist eine Leberzelle mit einem großen blasigen Kern abgebildet, Glykogen ist an benachbarten Stellen in je einem größeren Tropfen

nahe der Kernwand im Protoplasma und im Kern vorhanden. Eine Zusammengehörigkeit beider Tropfen scheint zum mindesten bei dem Fehlen anderweitigen Glykogens in dieser Zelle nicht unwahrscheinlich. Fig. 11, Taf. XI, ferner zeigt eine einen Glykogen-tropfen enthaltende blasige Protuberanz der Kernmembran.

Der Vorgang des Austritts selbst dürfte vielleicht so rasch verlaufen, daß er histologisch nicht festzuhalten ist und in dem Plasma der mit glykogenhaltigem Kerne ausgestatteten Zellen dürfte vielleicht jenes eingangs erwähnte zuckerbildende Ferment so wirksam sein, daß alles jeweils aus dem Kern als Glykogen oder dessen Vorstufe ausgetretene Material sofort in Zucker verwandelt wird. Daß andererseits ein sehr rascher Transport aus der Zelle hinaus stattfindet, beweist der auch jüngst von Arnold erwähnte häufige Befund von Glykogen in den perivaskulären Lymphspalten. Im ganzen wird man nicht fehlgehen, den Gehalt von Kernen an fertigem Glykogen für einen durchaus krankhaften Zustand zu erklären. Inwieweit der Glykogengehalt an der blasigen Auftreibung der Zellkerne schuld ist, vielleicht infolge starker Wasseranziehung des pathologischen Kerninhalts aus dem Plasma, dürfte vorläufig dahingestellt bleiben.

Wir glauben, daß zurzeit über die zytologische Bedeutung des Befundes von Glykogen in Leberzellkernen und seine Entstehungsweise nach den vorliegenden Untersuchungen nichts Zwingendes gesagt werden kann, weil die wichtigste der Vorfragen ihrer Erledigung noch harrt, die nämlich, ob das Glykogen im Protoplasma seine Entstehung Teilen des Chromidialapparates verdankt oder, allgemeiner ausgedrückt, ob die Glykogenbereitung eine Sekretion darstellt, bei der eine Beteiligung von Kernstoffen in irgendeiner Weise vorliegt. Diese Frage wird sich am pathologischen Materiale vorläufig nicht lösen lassen, sondern es werden dazu Experimente mit besonders rasch bewirkter Anreicherung an Glykogen notwendig sein. ¹⁾

¹⁾ Ein vorläufig in dieser Richtung unternommener Versuch hatte keinen positiven Erfolg: Ein Kaninchen, welches zuerst 3 Tage gehungert und dann mittels Schlundsonde innerhalb 4 Stunden zwei reichliche Dosen Rohrzuckers, in Wasser gelöst, erhalten hatte, sodann nach weiteren 2 Stunden getötet wurde, zeigte in seiner Leber eine außerordentliche Glykogenanhäufung, jedoch fand sich das Glykogen ausschließlich im Protoplasma der Leberzellen.

Literatur.

- Arnold, Haben die Leberzellen Membranen und Binnennetze? Anat. Anz. 1908, Heft 9/10.
- Askanazy und Hübschmann, Über Glykogenschwellung der Leberzellkerne besonders bei Diabetes. Zentralbl. f. allg. Path. und path. Anat., Bd. XVIII, Heft 16, 1907.
- Barfurth, Vergleichende histochemische Untersuchungen über Glykogen. Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. 25, 1885.
- Browies, Über die sekret. Funktion des Leberzellkernes. Bull. Akad. Krakau, März 1905.
- Hübschmann, Über Glykogenablagerung in den Leberzellen. Verhandl. d. Deutschen Pathol. Gesellschaft., 11. Tagung, Dresden 1907.
- Meirowski, Beiträge zur Pigmentfrage. Monatsh. f. prakt. Dermatol., Bd. 43, 1906.
- Meixner, Mikroskopischer Glykogennachweis. Münchner med. Wochenschr. Nr. 44, 1906. Sitzung der Biologischen Abteilung des Ärztlichen Vereins Hamburg vom 19. Juni 1906.
- Naunyn, Der Diabetes mellitus. Wien 1906.
- Pflüger, Das Glykogen. Bonn 1905.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XI.

- Fig. A. Schnitt aus der Leber eines Diabetischen mit zahlreichen glykogenhaltigen Kernen und spärlichem Protoplasmaglykogen. Vergr. Zeiß Obj. D, Ok. 4, Tub. 135.
- Fig. B. Schnitt aus der Leber eines Nichtdiabetischen mit reichlichem und ausschließlich im Kern vorhandenem Glykogen. Vergr. Zeiß D, Ok. 2, Tub. 160.
- Fig. 1. Leberzelle mit glykogenhaltigem Kern und glykogenfreiem Zelleib. Beginnende Blähung des Kerns.
- Fig. 2. Weitere Blähung des glykogenführenden Kerns. Kernwandhyperchromatose. Einzelne Ringtropfen im Kern. Spuren von Glykogen im Protoplasma nahe der Kernwand.
- Fig. 3. Mit Glykogen überladener Leberzellkern; Chromatinlosigkeit des Kerns. Glykogenfreiheit des Zelleibs.
- Fig. 4. Riesenleberzelle mit glykogengefülltem Kern.
- Fig. 5. Rotgefärbter Ringtropfen im Kern einer glykogenlosen Zelle.
- Fig. 6 und 7. Gleichzeitiges Vorhandensein von Kern- und Protoplasmaglykogen.
- Fig. 6. Faltung des Kerns. Glykogengehalt von Kern und Plasma.
- Fig. 7—9. Doppelkernige Zellen mit verschiedenem Kernbefund.
- Fig. 7. Doppelkernige Leberzelle mit Glykogengehalt des einen Kerns und des Plasmas.
- Fig. 8. Dasselbe unterschiedliche Verhalten zweier Kerne einer Zelle bei glykogenfreiem Plasma.

- Fig. 9. Glykogenfreiheit der beiden Kerne und des Protoplasmas. Der eine Kern ist jedoch hochgradig gebläht, der andere pyknotisch.
- Fig. 10. Leberzelle mit geblähtem Kern und je einem Tropfen Glykogen in Kern und Protoplasma, beide an derselben Stelle der Kernwand dicht benachbart.
- Fig. 11. Schwach glykogenhaltige Leberzelle. Der vergrößerte, aber leicht zerknitterte Kern zeigt eine prolapsähnliche, von einem größeren Glykogentropfen zum Teil erfüllte Ausstülpung des Kernes.
- Fig. 12. Glykogentropfen dicht der Kernmembran anliegend.

Die Figg. 1—11 sind bei gleicher Vergrößerung gezeichnet:

Zeiß, Homogene Immersion $\frac{1}{12}$, Ok. 2; Tub. 160.

XXIV.

Beitrag zur Kenntnis der sarkomatösen Geschwülste der Speiseröhre.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institute der K. K. Universität Innsbruck.)

Von

Dr. med. Kurt Donath,

ehemaligem zweiten Assistenten des Institutes, derzeit Assistenten der mediz. Universitäts-Poliklinik zu Halle a. S.

Hierzu Taf. XII.

Unter den Neubildungen, die wir in der Speiseröhre antreffen, steht zweifellos das Karzinom bei weitem an erster Stelle, während andere, ihrem Wesen nach bösartige Geschwülste hier äußerst selten angetroffen werden, wozu noch kommt, daß man diese meist, wenigstens bei makroskopischer Betrachtung, für Krebse anzusehen pflegt.

Es sei in dieser Beziehung zunächst angeführt, daß E. Kaufmann¹⁾ über die nicht krebsigen bösartigen Neubildungen der Speiseröhre folgende Angaben macht: „Primäre Sarkome sind sehr selten; sie können aber rasch größeren Umfang erreichen und zur Kompression der Trachea und Larynx-ödem führen. Sie sind oft knollig, glatt und derb, und weniger zur Ulzeration geneigt als Krebse; die makroskopische Unterscheidung von diesen kann aber mitunter unmöglich sein. Ein großes Rhabdomyom beschrieb Wolfensberger, eine polypöse Mischgeschwulst mit quergestreifter Muskulatur Glinzky. — Ein sekundäres Lymphosarkom sah Schlagenhauer.“

In den anderen gebräuchlichen pathologisch-anatomischen Lehrbüchern und Kompendien findet man nur äußerst wenige Angaben über die sarkoma-

¹⁾ Kaufmann, E., „Lehrb. der spez. pathol. Anatomie, IV. Aufl. Berlin 1907, S. 388.