

(Aus der 1. Medizinischen Klinik der Universität Berlin. —
Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. W. His.)

Vergleichend-histologische Beiträge zur Kenntnis des Leberglykogens.

Von

Dr. med. et med. vet. **Hans-Joachim Arndt**,
(früher Medizinalpraktikant an der Klinik).

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. Mai 1924.)

Es wird im folgenden der Versuch einer Darstellung der histologischen Verhältnisse des Leberglykogens bei den Haussäugetieren gegeben, wie sie im Rahmen von seit längerer Zeit durchgeführten mikroskopischen Glykogenuntersuchungen festgestellt werden konnten. Wenn damit die vergleichend-morphologische Darstellung der Glykogenverhältnisse (die bisher seitens der Veterinärhistologie und der Veterinärpathologie so gut wie völlig unbeachtet geblieben sind) mit dem Leberglykogen eröffnet werden soll, so war maßgebend, daß einmal für das Leberglykogen, gewissermaßen als Prototyp des Glykogenvorkommens, zuvörderst eine systematische Bearbeitung erwünscht sein mußte; sodann erschien gerade für das Leberglykogen die vergleichende Betrachtung von Vorteil in Anbetracht der Vorzüge, die sich — dem menschlichen (Sektions-)Material gegenüber — durch die Heranziehung tierischen Materials (gesunde Schlachttiere usw.!) bei seiner besonders leichten Löslichkeit und seiner Neigung zu postmortalen Umsetzungen gewinnen ließen.

Untersucht wurden die *Lebern* von 80 Haussäugetieren, und zwar von 12 Pferden, 30 Rindern, 6 Schafen, 3 Ziegen, 17 Schweinen, 10 Hunden und 2 Katzen. Es wurden zunächst die Organe gesunder, frisch geschlachteter bzw. sonstwie getöteter (Hunde und Katzen) Tiere (36 Fälle) bevorzugt. Sodann habe ich meine Untersuchungen auch auf mit krankhaften Veränderungen behaftete Tiere ausgedehnt (21 Fälle), und zwar sowohl mit allgemeinen Erkrankungen (2 Pferde, 10 Rinder, 1 Ziege, 2 Schweine; dazu 1 wegen Krankheit getöteter Hund) als auch einige Fälle mit nur örtlichen Veränderungen der Leber (3 Rinder, 1 Schaf, 1 Schwein). Schließlich wurde eine größere Anzahl verendeter Tiere berücksichtigt, teils mit verschiedenen Krankheits- und Todesursachen (s. unten), die aber teils auch — bei negativem Sektionsbefund — nur als „auf dem Transport eingegangen“ zu buchen waren.

Bei der Materialsammlung habe ich seitens der Direktion und der Tierärzte des Berliner städtischen Schlachthofes und des Polizeischlacht-

hauses stets bereitwilligste Unterstützung gefunden; zu besonderem Dank bin ich den städt. Obertierärzten Herren Dr. Kallmann und Dr. Schmey verpflichtet. Bei der Mehrzahl der herangezogenen Hunde und bei den Katzen handelte es sich um vergiftete Tiere (Blausäure); ich verdanke sie der Freundlichkeit von Herrn Prof. Dr. Hinz (Klinik für kleine Haustiere, Tierärztliche Hochschule Berlin).

Das Material wurde möglichst unmittelbar nach dem Tode entnommen. Stets wurden korrespondierende Organstückchen sowohl in abs. Alkohol als auch in Formalin fixiert. Auf den Gang der histologischen Bearbeitung, der sich im allgemeinen an die heute meist angewandte Methodik des morphologischen Glykogennachweises anschloß, im einzelnen einzugehen, ist überflüssig; ich beschränke mich auf die Hervorhebung einiger besonderer und abweichender Punkte. Die zuerst von Lubarsch⁵⁷⁾ und Klestadt⁴²⁾ empfohlene *kombinierte Celloidin-Paraffin-Einbettung* erwies sich mir der alleinigen Celloidineinbettung gegenüber sehr bald als die durchaus überlegene Methode (einfache Paraffineinbettung genügt für genauere Untersuchungen nicht, da nur die Celloidineinbettung die Unlöslichkeit des Glykogens in wässrigen Färbeflüssigkeiten usw. unbedingt gewährleistet [vgl. Lubarsch]). Eine etwas *längere Färbung* (etwa 15–20 Minuten) mit Bestschem Karmin als gewöhnlich angegeben, scheint ratsam, besonders wenn kein stark färbendes Hämatoxylin zur Verfügung steht. Neben der Bestschen Karminfärbung habe ich die älteren Jodmethoden [am empfehlenswertesten noch die von Langhans⁴⁹⁾] nur seltener herangezogen. Die Speichelprobe auf Löslichkeit des Glykogens erwies sich in Zweifelsfällen als wertvoll. — In jedem Falle habe ich die entnommenen Organe auch auf Lipide untersucht (in der Regel genügte die Sudanfärbung, nur seltener kamen die differenteren Lipoidfärbemethoden — Nilblau usw. — zur Anwendung), in 20 Fällen auch auf eisenhaltiges Pigment.

Da mir eine *gleichzeitige Darstellung von Lipiden und Glykogen* im Schnitt besonders erwünscht schien, habe ich die bisher in dieser Richtung angegebenen Kombinierungsverfahren [Guizzetti²⁹⁾, Zaccarini⁵¹⁾, v. Kemnitz⁴⁰⁾, Gelei²⁵⁾, Ziegwallner⁸⁴⁾], bei denen stets Osmiumsäure zur Lipoiddarstellung diente, wiederholt erprobt, bin aber bald von ihnen abgekommen und habe mich mit dem Vergleich entsprechender, durch auf Lipide und Glykogen getrennt vorgenommene Untersuchung gewonnener Präparate beschränkt, da in der Regel bei den genannten Kombinationsmethoden der Ausfall entweder der einen oder der anderen Färbung erhebliche Einbuße erlitten hatte und zudem die Osmiumsäure in deutschen Laboratorien heute einen kaum mehr zu beschaffenden Artikel darstellt. Meine Versuche, eine brauchbare Methode der gleichzeitigen Darstellung beider morphologisch nachweisbaren Substanzen zu finden, bei denen ich, abweichend von meinen Vorgängern, von dem Versuche der Glykogendarstellung im Gefrierschnitt unter Zugrundelegung der Neukirchschen⁶⁴⁾ Dextrose-Formalinfixierung für Glykogen ausging, haben trotz vielfältiger Modifikationen der Fixierungs- und Färbemittel bisher noch zu keinem befriedigenden Ergebnis geführt. Lediglich als ich in letzter Zeit auf Chlorophyll zur Lipoiddarstellung verfiel — für die Überlassung von Chlorophyll. puriss. bin ich der Firma G. Hell & Co., Troppau, zu besonderem Danke verpflichtet —, hatte ich in Verbindung mit der Bestschen Karminfärbung unter sehr vorsichtiger Auswahl der verwandten Alkoholkonzentrationen einige Erfolge zu verzeichnen; jedoch sind meine Untersuchungen in dieser Richtung noch nicht abgeschlossen.

Wenn ich mich in dieser Arbeit auf die mikroskopischen Methoden beschränke, so bin ich mir der Grenzen wohl bewußt, die damit der

Betrachtung von selbst gezogen sind. Insbesondere ist namentlich von physiologisch-chemischer Seite der Einwand zu erwarten, ohne extraktiv-analytische Untersuchung könne über den absoluten Glykogengehalt der Organe nichts ausgesagt werden; indessen war für meine Fragestellung die Verteilung des Glykogens innerhalb der Zellen und Gewebe maßgebend, Beziehungen, die aufzuklären der morphologischen Forschungsrichtung vorbehalten bleibt.

Die *Ergebnisse* der vorliegenden Untersuchungen sind nach folgenden *Haupttrichtungen* hin auszuwerten: Zunächst ist das unmittelbare Resultat der mikroskopischen Untersuchung, also die Morphologie des Leberglykogens bei den Haussäugetieren zu berücksichtigen; sodann ist in Anlehnung an die jeweiligen morphologischen Befunde die Frage nach gewissen Abhängigkeiten zu erheben, soweit diese durchzuprüfen in bezug auf eine Reihe (vorwiegend physiologischer) Faktoren (wie Ernährungszustand, Ernährungsart, Lebensalter, Arbeitsleistung usw.) das vorliegende Material gleichfalls gestattet; schließlich wird auf das Glykogenvorkommen unter pathologischen Verhältnissen kurz einzugehen sein. — Die Besprechung erfolgt dabei, soweit durchführbar, für alle untersuchten Tierarten zunächst gemeinsam, um Wiederholungen zu vermeiden*).

I.

Was zunächst das Glykogenvorkommen *innerhalb des Lebergewebes* betrifft, so ist vom histologischen Standpunkt das innerhalb der eigentlichen Leberparenchymzellen und das außerhalb derselben anzutreffende Glykogen zu unterscheiden. Nur das erstere Auftreten freilich ist — bei unserem Säugetiermaterial — als das durchaus typische und regelmäßige zu betrachten; bei 59 Tieren wurde es ausschließlich beobachtet. „*Extracelluläres*“ oder vielleicht richtiger „*extraepitheliales*“ Glykogen (natürlich beziehen sich diese Ausdrücke nur auf die spezifische Leberparenchymzelle; die an sich korrektere Bezeichnung „extrail-ecorocellulär“ wirkt sprachlich etwas unglücklich) wurde in 21 Fällen (4 Pferde, 4 Rinder, 1 Schaf, 1 Ziege, 4 Schweine, 5 Hunde, 2 Katzen) beobachtet, und auch dann meist nur in geringer Menge, morphologisch in der Regel in sehr feiner Körnchenform. Besonders habe ich es in den intra- und interlobulären Lymphspalten, dann aber auch in der Wandung und im Lumen von Blutcapillaren, sowie nicht selten im periportalen Bindegewebsgerüst und hauptsächlich an adventitielle Zellen gebunden beobachtet. Auch das Vorkommen von Glykogen in Kupfferschen Sternzellen gehört hierher, das allerdings in einwandfreier Weise nur selten

*) Aus Gründen der Raumersparnis muß ferner auf eine besondere Wiedergabe der Untersuchungsprotokolle verzichtet werden.

und offenbar nur unter besonderen Bedingungen (vielleicht in erster Linie unmittelbare Schädigung der Leberzellen selbst?) notiert werden konnte (1 Schwein mit hochgradiger Stauungsleber; 1 Schaf mit starkem Echinokokkenbefall; 1 Rind mit bösartiger Maul- und Klauen-seuche, bei dem bemerkenswerterweise extraepitheliales Glykogen ausschließlich in Sternzellen gefunden wurde). Einen recht seltenen Befund scheint ferner Glykogen in Gallengangsepithelien darzustellen; bei Hunden, bei denen auch die reichliche Lipoidführung der Gallengänge vielfach besonders auffiel, konnte es gelegentlich in geringem Umfange festgestellt werden.

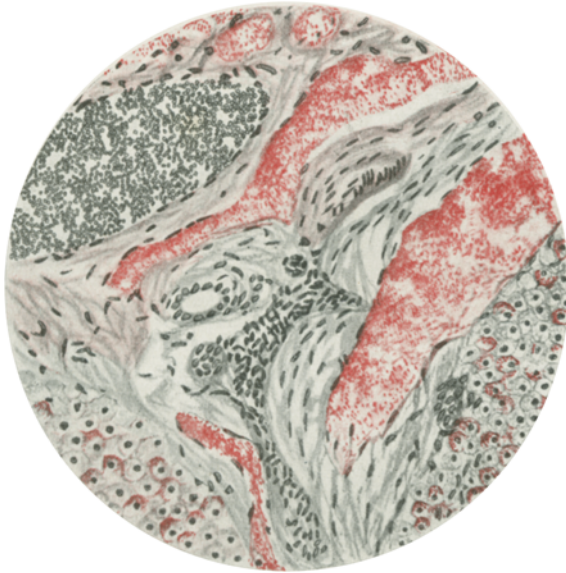


Abb. 1. Katzenleber mit „Glykogenausschwemmung“. (Bestsche Karminfärbung. Verg. 255 fach.)

Zur wichtigen Frage nach der *Genese* des extraepithelialen Glykogenauftretens, der „Glykogenausschwemmung“ [*Meixner*⁶²⁾], gibt unser Material manche Fingerzeige. Die Beeinflussung durch agonale und postmortale Vorgänge ist bei verendeten Tieren (6 Fälle) nicht von der Hand zu weisen; daß dabei der erst mehr oder weniger längere Zeit nach dem Tode ermöglichten Organfixation eine besondere Bedeutung zukommt, wird durch einige weitere Beobachtungen erhärtet, wenn bei geschlachteten oder getöteten Tieren ausnahmsweise erst längere Zeit nach dem Tode (in 1 Fall, der mit zu den stärksten überhaupt beobachteten Fällen von Glykogenausschwemmung zählt, bei einer Katze [s. Abb. 1] erst 30 Stunden post mortem!) Material entnommen werden

konnte. Weiter handelte es sich in 3 Fällen von extraepitheliale Glykogenbefund um chronisch (2 Tuberkulose, 1 Rotz) bzw. akut (1 Septiko-Pyämie; 1 Maul- und Klauenseuche, maligne Form) erkrankte Tiere. Eine Veränderung der Leber selbst lag ferner in 4 Fällen (1 Schwein und 1 Schaf mit Echinokokkose; 2 Hunde mit erheblicher Stauungsleber) vor; im übrigen war auch bei den schon genannten Fällen eine Stauungsblutüberfüllung als kombinierender Faktor mehrfach anzutreffen (s. auch oben), soweit das bei Schlachttiermaterial mit Sicherheit angegeben werden kann. Man wird das allen diesen Faktoren gemeinsame Agens in der unmittelbaren Schädigung der Leberzelle selbst sehen wollen, sei es einfach durch mechanische, sei es durch infektiös-toxische Einflüsse, sei es durch postmortale Autolyse.

An der *Möglichkeit* bereits *intravital* erfolgender „Glykogenausschwemmung“ muß indessen nach den vorliegenden Untersuchungen festgehalten werden, und das (von den schon angeführten erkrankten getöteten Tieren abgesehen) auch unter offenbar ganz *normalen Bedingungen*. Ich konnte, allerdings nur in wenigen Fällen, auch bei gesunden Tieren (1 Pferd, 1 Rind, 2 Hunde, 1 Katze) — auch ohne lokale Veränderungen der Leber — bei sofortiger Organentnahme nach dem Tode geringe Mengen extracellulären Glykogens feststellen. Daß in diesen Fällen ein hoher morphologisch nachweisbarer Gesamtglykogengehalt der Leber vorlag, scheint mir kein Zufall [ähnliche Erfahrungen beim Menschen s. bei *Rosenberg*⁷²⁾]. Den postmortalen Veränderungen möchte ich daher bei aller Anerkennung ihrer Wichtigkeit für die Glykogenverlagerung doch nicht eine so überragende Bedeutung zuerkennen wie *Sjövall*⁸⁰⁾ und *Miyauchi*⁸³⁾, um so mehr, als ich bei einigen einfachen Versuchen — von demselben Leberstückchen (Pferde-, Kalb-, Schweine-, Hundeleber) wurde ein Teil sofort in abs. Alkohol eingelegt, der Rest in geschlossenem Glase bei Zimmertemperatur aufbewahrt und zu verschiedenen Zeitpunkten (nach 6, 12, 18, 24, 36, 48 Stunden) weitere Stückchen fixiert und dann weiter bearbeitet — zu schwankenden Ergebnissen kam und eine nennenswerte Zunahme der Glykogenausschwemmung wenigstens nicht konstant beobachtet werden konnte*). Vielmehr ist auf die Vielseitigkeit und Uneinheitlichkeit der formalen und kausalen Genese der extracellulären Glykogenverlagerung hinzuweisen. Und man wird gut tun, das gelegentliche Vorkommen von ein paar Glykogenkörnchen in Endothelien oder Bindegewebszellen der Leber *nicht zu überschätzen*. Damit erscheint die Inbeziehungsetzung dieses Vorganges zur Todesart oder

*) Daß auf derartige rohe Versuche im übrigen — dasselbe gilt bezüglich der Beurteilung der Einwirkung der postmortalen Veränderungen auf die morphologisch nachweisbare Glykogenmenge — kein allzu großes Gewicht zu legen sein wird, habe ich schon bei früherer Gelegenheit⁴⁾ bemerkt.

gar seine praktische Verwertung für forensisch-medizinische Zwecke (Meixner) nicht zugänglich.

Zusammengefaßt: *Glykogen außerhalb der Leberzellen* wird bei den *Haussäugetieren nicht sehr häufig* (und offenbar seltener als beim Menschen, was durch die unterschiedlichen Verhältnisse bei der Materialgewinnung bedingt sein mag) beobachtet und auch dann meist nur *in geringer Menge*. Vielfach läßt sich bei einem derartigen Vorkommen eine unmittelbare oder mittelbare *Schädigung der Leberzellen wahrscheinlich* machen. Gleichwohl ist mit der *Möglichkeit* gelegentlicher Entstehung der extraepithelialen Glykogenverlagerung bereits *intra-vital* und unter *normalen* Bedingungen zu rechnen. — Praktisch ist das extracelluläre Glykogen von untergeordneter Bedeutung. Es darf daher nach diesen Ausführungen im Verlaufe der weiteren Besprechungen vernachlässigt werden, in der wir im wesentlichen von dem typischen Glykogenvorkommen in den Leberzellen selbst allein zu handeln haben.

Die *feinere Morphologie der einzelnen Glykogeneinschlüsse in der Zelle* stimmt in der Hauptsache mit den bei Menschen und kleinen Versuchstieren festgestellten Befunden überein. Man findet körnige und schollige Ablagerungen neben bald größeren, bald feineren, bald gerundeten, bald eckigen Körnchen sowie auch Tropfen und Kugeln — besonders bei Anwesenheit größerer Mengen —, während die granuläre Struktur namentlich bei nicht zu dichter Anfüllung der Zelle deutlicher hervortritt. Im übrigen ergaben sich in den einzelnen Fällen wie auch in den verschiedenen Zellen des jeweils vorliegenden Falles derart umfangreiche Schwankungen sowohl hinsichtlich der Form und Größe der Glykogenformationen wie auch in der Art und dem Umfange der Anfüllung der Zelle durch diese, daß es sich kaum verlohnt, diesbezüglich genauere Angaben nach Zahl, Maß usw. zu machen (meist ist ihre Größe nur sehr klein, sehr oft noch unter $1\ \mu$; aber auch bis $6\ \mu$ und $8\ \mu$ große Glykogenklümpchen wurden gemessen, ja, wenn auch selten, bis an die Kerngröße heranreichende festgestellt). Zudem ist der Einfluß des fixierenden Alkohols als etwaige Kunstprodukte bedingender Faktor nicht außer acht zu lassen.

Ähnliches gilt von der „*Zelltopographie*“ des Glykogens, also der Art seiner Lagerung innerhalb der Zelle. Bald trat das Glykogen scheinbar ganz regellos, bald mehr gleichmäßig die ganze Zelle erfüllend, bald wieder mehr perinucleär auf. Barfurths⁹⁾ Angabe, daß das Glykogen (beim Kaninchen) die nach der Lebervene zu liegende Zellseite bevorzuge, kann ich nicht bestätigen. Wohl aber ist die einseitige Ablagerung des Glykogens an einer bestimmten Zellseite (aber durchaus nicht immer die nach der Zentralvene zu liegende!), oft in Halbmondform, ein zunächst eigenartig berührender, aber dem Untersucher bald vertrauter und häufiger Anblick. Fischera²⁴⁾ hat gezeigt, daß diese Lage-

rung durch Diffusionsströmungen des in das Gewebstückchen eindringenden fixierenden Alkohols bedingt wird. Ferner wird die Art des Auftretens der Glykogeneinschlüsse in der Zelle natürlich im hohen Grade von ihrer Anfüllung mit anderen Zellbestandteilen, besonders Lipoiden abhängig sein. So wurde gerade bei hochgradiger Lipoidarmut die „diffuse“ Verteilung in der Zelle öfter bemerkt, und andererseits wurden bei reichlicher Lipoidfüllung der Leberzellen vielfach die Glykogenkörnchen die den Lipoidtropfen entsprechenden Vakuolen ringförmig umsäumend gesehen und erschienen dadurch auch oft mehr an die Zellperipherie gerückt; im übrigen beobachtete ich bemerkenswerterweise gar nicht so selten Glykogenkörnchen auch innerhalb solcher Lipoidvakuolen.

Wie das Glykogen *im Leben in der Zelle verteilt* ist, ist schwer zu entscheiden. Ich habe mehrfach frische unfixierte sowie auch (unter Vermeidung von Alkohol) mit Dextrose-Formalin nach *Neukirch*⁶⁴⁾ fixierte Leberstückchen einfach auf dem Gefriermikrotom geschnitten und (unter ständigem Dextrosezusatz zu allen in Anwendung kommenden wässrigen Flüssigkeiten) nach *Best* gefärbt. Das Glykogen erschien hierbei in den Leberzellen in mehr oder weniger gleichmäßiger Verteilung und feinkörnig, so daß ich diesen Modus der Ablagerung wohl für den den natürlichen Verhältnissen entsprechenden halten möchte.

Im übrigen darf man mit der Einschätzung des Einflusses des Alkohols auf den Ausfall der Glykogenpräparate auch nicht zu weit gehen; jedenfalls hat *Arnold*^{65, 7)} so manche als „Fällungsgranula“ angesehene Produkte als Strukturbestandteile der Zellen aufgedeckt, und seine klassischen Untersuchungen*) haben es sehr wahrscheinlich gemacht, daß mindestens ein Teil des Glykogens an *präexistente Zellgranula* (Plasmosomen, Mitochondrien) gebunden ist, wie es *v. Gierke*²⁶⁾ schon vorher in Analogie zum Lipoidstoffwechsel auch für den cellulären Kohlenhydratstoffwechsel vermutet hatte. Es sind damit die etwas unklaren Begriffe der älteren Literatur, die Bindung des Glykogens an die „Trägersubstanzen“ [*Ehrlich*²¹⁾, *Saake*⁷⁶⁾] bzw. an das „Proglykogen“ [*Fischera*²⁴⁾] wohl in die richtigen Bahnen gelenkt worden. — Natürlich können derartige Fragen nur durch besondere Methodik (Darstellung am überlebenden oder lebenden Objekte, Spezialfärbungen usw.) gelöst werden, auf die einzugehen bei meiner Fragestellung zunächst keine Veranlassung vorlag.

*) *Arnold* hat zu seinen Untersuchungen über die Morphologie des Leberglykogens⁷⁾ übrigens neben Material vom Menschen sowie Meerschweinchen, Kaninchen und Frosch auch gelegentlich Katzen, Hunde, Schweine und Kälber herangezogen, aber, wie er selbst angibt, „nur so vereinzelte Exemplare“, daß er sich über die Glykogenverhältnisse bei diesen Tieren „kein Urteil bilden konnte“.

Von hervorragender Wichtigkeit ist die Frage nach dem *Kernglykogen*. Wenn ursprünglich übereinstimmend von den Autoren das Vorkommen von Glykogen in Zellkernen bei Tieren (unter „Tieren“ sind hierbei allerdings meist Kaninchen usw. verstanden!) geradezu in Abrede gestellt wurde [*Fischera*²¹), *Meixner*⁶²), *Rössle*⁷⁵) u. a.*)], so sind zwar später einige positive Fälle bekanntgeworden [*Rosenberg*⁷²) und *Klestadt*⁴³) beim Kaninchen (der letztere konnte Kernglykogen sogar experimentell hervorrufen); *Huebschmann*³⁵) bei einer Kalbsleber, während er sonst in Haustierlebern kein Kernglykogen finden konnte]. Immerhin muß ich nach meinen Untersuchungen gleichfalls das *Kernglykogen* bei (Haussäuge-) Tieren als ein *äußerst seltenes* Vorkommen bezeichnen. Ich habe unter meinen 80 Fällen nur 1 mal (bei einer getöteten Katze) einige wenige glykogenhaltige Zellkerne in der Peripherie des Leberacinus gesehen, ohne daß die Kerne im übrigen deutliche degenerative Veränderungen darboten. In diesem Falle hatten die Organe erst 30 Stunden post mortem entnommen werden können; gleichzeitig lag eine starke Glykogenausstoßung vor. Es könnte naheliegen, eine Zell- und evtl. Kernschädigung, vielleicht auch postmortale Einwirkungen verantwortlich zu machen, so daß etwa — entsprechend der Glykogenausschwemmung aus der Zelle ins Gewebe — auch Glykogen nach Schädigung der Kernmembran aus dem Plasma in den Kern eingetreten wäre. Allein es muß doch auch, besonders bei intakten Kernen, mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß das Glykogen durch aktive Tätigkeit des Kerns selbst gebildet wird, um vom Kern dann evtl. ins Plasma abgegeben werden zu können (vgl. *Klestadt*).

Wie soll man sich diesen *merkwürdigen Gegensatz* zwischen dem *tierischen* und dem *menschlichen* Material erklären, bei dem Kernglykogen doch in etwa 40% aller Fälle [ungefährer Mittelwert aus den Untersuchungen von *Huebschmann*³⁵), *Klestadt*⁴³), *Rosenberg*⁷²), *Karamitsas*³⁹)] vorkommen soll. Es kann zunächst darauf hingewiesen werden, daß bei den Tieren der Diabetes mellitus als besonders häufig prädisponierendes Moment für das Auftreten des Kernglykogens wegfällt, bzw. wohl nur in den seltensten Fällen zur klinischen und zugleich pathologisch-anatomischen Beobachtung gelangt. Da ferner in den allermeisten Fällen, in denen beim Menschen Kernglykogen gefunden wurde, auch krankhafte Veränderungen des Gesamtorganismus wie besonders der Leber selbst festzustellen sind [vgl. u. a. *Karamitsas*³⁹), *Baehr*⁸)], so leuchtet es ein, daß, soweit Analogieschlüsse gestattet sind,

*) Die Darstellung in *Joests*²⁷) Lehrbuch (Bd. II, S. 70), nach der man den Eindruck gewinnen könnte, Kernglykogen käme häufiger auch in der Säugetierleber vor, muß wohl als für die menschlichen Verhältnisse gültig bezogen werden. (Im übrigen bedauert *Joest* gerade an dieser Stelle das Fehlen von Untersuchungen über das „Vorkommen der Glykogeninfiltration“ bei Tieren.)

bei meiner Bevorzugung gesunder Tiere und normaler Organe eine wesentlich geringere Ausbeute an Kernglykogen nicht so überraschend sein kann. Die Einwirkung postmortaler Umsetzungen aber, die wir sonst zur Erklärung der Differenzen zwischen tierischem und menschlichem Material gern als einfaches Erklärungsmittel heranziehen, wird beim Kernglykogen eher im Stich lassen, da sein Nachweis bei seiner bemerkenswerten Widerstandsfähigkeit als „unabhängig von der nach dem Tode bis zur Sektion verstrichenen Zeit gilt“ (Klestadt). Man könnte sich ja sonst einfach für das unter physiologischen Bedingungen gewonnene Tiermaterial vorstellen, daß die Kernmembran noch nicht durchlässig genug oder die Bindung an die Zellgranula eine besonders feste wäre, wobei natürlich als leitende Vorstellung für die Entstehung des Kernglykogens die vom Übertritt des Plasmaglykogens in den Kern zu gelten hat. Es liegen eben die Dinge beim Kernglykogen heute überhaupt noch sehr kompliziert. Weitere Untersuchungen und speziell die vergleichende neben der experimentellen Betrachtung werden, wenn erst ein genügendes Material über das Vorkommen des Kernglykogens bei Haussäugetieren vorliegen wird, auch für die Auffassung des Kernglykogens und seiner Entstehung beim Menschen von Nutzen sein, während wir heute mit unseren Schlüssen noch sehr zurückhaltend sein müssen.

Von den besonderen Zellbestandteilen habe ich namentlich den *Zelllipoiden* in ihrer Beziehung zum morphologisch nachweisbaren Glykogen besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Es war dabei zu versuchen, ob es auf morphologischem Wege gelingen könnte, ein näheres Verständnis über die Art der cellulären Stoffwechsel- und Umsetzungsvorgänge zu gewinnen, die zweifellos zwischen beiden chemischen Körpern bestehen; natürlich mußte ich mir dabei von vornherein die engen Grenzen rein morphologischer Methodik in dieser Richtung vor Augen halten, zumal die auftretenden Zwischenprodukte (Traubenzucker, Milchsäure usw.) mikroskopisch heute noch nicht zu erfassen sind. Schon gelegentlich früherer Untersuchungen^{3, 5)} an gewissen endokrinen Organen (Epithelkörperchen, Schilddrüse usw.; vorwiegend menschliches Material) waren mir eigenartige gegenseitige Beziehungen zwischen Glykogen und Lipoiden aufgefallen; so daß in jedem Falle einer anzustellenden Glykogenuntersuchung grundsätzlich auch die Prüfung des Materials auf Lipoidgehalt geboten schien. Im Verlaufe dieser Leberuntersuchungen wiederum erschien eine wesentliche Erweiterung der Fragestellung in der angegebenen Richtung erwünscht; insbesondere wurden systematische Vergleichsuntersuchungen über das gegenseitige Glykogen- und Lipoidvorkommen an einer ganzen Anzahl (menschlicher) Organe angestellt, und ferner der Glykogengehalt des Fettgewebes bei Mensch und Tier einer besonderen Nachprüfung

unterzogen. Da diese Untersuchungen aber noch nicht völlig abgeschlossen sind und nach Möglichkeit durch Heranziehung experimenteller Untersuchungen noch weiter ausgebaut werden sollen, so wird an dieser Stelle auf die bisher erzielten Ergebnisse bei der Beobachtung der gegenseitigen Lipoid- und Glykogenverhältnisse in der Säugetierleber nicht eingegangen. Sie sollen später im Rahmen einer gemeinsamen Darstellung der Wechselbeziehungen in der Morphologie des cellulären Lipoid- und Kohlenhydratstoffwechsels Berücksichtigung finden.

Auf die etwaigen Beziehungen zwischen Leberglykogen und weiteren noch nicht genannten Zell- und Gewebsbestandteilen (Eisen, nicht-hämoglobinogene Pigmente usw.) wird bei der Besprechung des Leberglykogens unter pathologischen Bedingungen kurz einzugehen sein.

Gerade bei einem Organ wie der Leber, in der bekanntermaßen die Produkte des Zell- und Gewebsstoffwechsels vielfach in charakteristischer Weise innerhalb des Läppchens lokalisiert auftreten, muß es von besonderem Interesse sein, etwaigen derartigen Gesetzmäßigkeiten im morphologischen Bilde der Glykogenablagerung nachzugehen. Für diese Frage der „*Läppchentopographie*“ erscheint es mir zweckmäßig, zunächst einmal die *totale*, im ganzen Läppchen durchaus gleichmäßig auftretende Glykogenablagerung (der Ausdruck „total“ wird der Bezeichnung „diffus“ gegenüber bei der nicht immer genügenden Präzision dieses Begriffes vorzuziehen sein) der *ungleichen* mehr oder weniger *partiellen* gegenüberzustellen und bei der letzteren wiederum zu unterscheiden: ein *reguläres* oder auch *regionäres*, d. h. an bestimmte Abschnitte gebundenes Glykogenauftreten — es kommen hier an unserem Material die *zentrale*, die *periphere* und schließlich die *zentral-periphere*, d. h. vorwiegend um die Gefäße (bei gleichzeitiger Glykogenfreiheit oder wenigstens deutlicher Glykogenarmut der Läppchenmitte) gruppierte Glykogenablagerung in Frage, während der intermediäre Typus [Rosenberg⁷²] hat ihn einmal beim Menschen in einem überdies nicht ganz einwandfreien Falle beobachtet] von uns vernachlässigt werden darf — und schließlich ein ganz *regellooses* fleck- oder strichweises bzw. inselartiges Glykogenvorkommen. Nach diesen Gesichtspunkten läßt sich unser Material folgendermaßen gruppieren *):

I. Völlig gleichmäßige (totale) Glykogenablagerung: 7 Fälle.

II. Ungleiche (partielle) Glykogenablagerung:

*) Die angegebene Einteilung ist mit der selbstverständlichen Einschränkung zu verstehen, daß eine derartige schematische Eingruppierung, die natürlich nicht jeden Grenz- und Übergangsfall besonders berücksichtigen kann, nicht immer so glatt durchführbar ist. So kommt die zentrale Glykogenablagerung insbesondere der totalen nicht selten nahe; gleichwohl werden zur regionären (regulär-partiellen) Glykogenablagerung alle Fälle gerechnet, bei denen die Bevorzugung eines Läppchenanteils nur hinreichend deutlich zum Ausdruck kommt.

1. Reguläre Glykogenablagerung:
 - a) Zentrale Glykogenablagerung: 15 Fälle.
 - b) Periphere Glykogenablagerung: 13 Fälle.
 - c) Zentral-periphere (vaso-regionäre) Glykogenablagerung: 4 Fälle.
2. Irreguläre Glykogenablagerung: 29 Fälle.

Der nicht mit aufgeführte Rest umfaßt die Fälle, in denen überhaupt kein Glykogen mehr morphologisch nachweisbar war (12 Fälle: fast durchweg verendete Tiere).

Die somit am häufigsten beobachtete ganz *regellose* Glykogenablagerung als Norm aufzustellen, wäre verfehlt. Es liegt auf der Hand, daß in derartigen Fällen der morphologisch nachweisbare Gesamtglykogengehalt fast durchweg (von 2 Fällen abgesehen) erheblich herabgesetzt, oft sogar außerordentlich gering war; meist trat das Glykogen hier und da in einzelnen Zellen oder Zellkomplexen („Glykogeninseln“) regellos verstreut auf oder war gar nur in Spuren nachweisbar. Alle Faktoren, die auf die Glykogenmenge einwirken — wir werden darauf später noch zurückzukommen haben — sind auch hier in erster Linie zu berücksichtigen; ihre Bedeutung läßt sich vielfach unzweideutig nachweisen: Zunächst handelte es sich in 10 Fällen überhaupt um verendete Tiere, d. h. um ein mehr oder weniger erhebliches Fixationsintervall. Ebenso in 5 weiteren Fällen von Schlachttieren, bei denen — ausnahmsweise — das Material nicht unmittelbar nach der Tötung entnommen werden konnte. Bei 7 anderen Fällen — getötete Tiere — lagen erhebliche langdauernde Allgemeinerkrankungen vor [Tuberkulose (3 Fälle), Distomatose, Puerperalsepsis, Staupe]. Eine Herabsetzung des Ernährungszustandes ferner wurde teils mit den genannten Erkrankungen kombiniert, teils auch bei gesunden Schlachttieren nicht selten festgestellt.

Die regellose fleckförmige (evtl. nur spurenweise) Glykogenablagerung findet sich also *unter physiologischen Bedingungen* bei gesunden, gutgenährten Schlachttieren und bei alsbaldiger Organfixation *nur selten*; daß sie trotzdem auch dann gelegentlich zur Beobachtung kommt, wird ausdrücklich hervorgehoben. Man wird nicht fehlgehen, in ihr eine *morphologisch festgehaltene Phase des Glykogenabbaues* zu sehen, der durch verschiedene Faktoren, am häufigsten wohl unter Beteiligung *postmortalen Einwirkungen*, bedingt wird. Ob dabei gleich eine festere Bindung des Glykogens in einzelnen Zellen, die sie widerstandsfähiger gegen die Abgabe macht, anzunehmen ist [vgl. *Miyauchi*⁶³⁾], bleibe dahingestellt. Praktisch ist diese besprochene Erscheinung jedenfalls ohne Bedeutung; als einfache Folge der Glykogenverminderung ist es entschieden abwegig, sie zur Todesart in Beziehung zu setzen, worauf *Miyauchi* gegen *Meixner*⁶²⁾ polemisierend bereits hinweist.

Die *totale*, d. h. in strengem Sinne *völlig gleichmäßige* Verteilung des Glykogens im Acinus wurde nicht eben häufig beobachtet (7 Fälle). Es handelte sich dabei, wie leicht verständlich ist (obwohl ja an sich nicht unbedingt erforderlich), um durch einen besonders hohen Glykogengehalt der Leber charakterisierte Fälle — die überhaupt beobachteten Maximalfälle gehören hierher — und (mit einer Ausnahme) um Tiere, die die schon mehrfach berührten optimalen Bedingungen erfüllten.

Die oben so bezeichnete „*zentral-periphere*“ oder „*vaso-regionäre*“ Glykogenablagerung hat, wie es scheint, bisher keine Berücksichtigung gefunden, vielleicht von einer Angabe bei *Hofmeister*³⁴⁾ abgesehen, [mir im Original nicht zugänglich (Beziehung zum Hungerzustand?)]. Ich habe sie in 4 Fällen feststellen können; dabei handelte es sich in 2 Fällen um verendete und in den beiden andern Fällen um tuberkulöse Tiere in herabgesetztem Ernährungszustand (vgl. weiter unten). Von Interesse ist jedenfalls der bei diesem Ablagerungsmodus besonders deutliche Einfluß der Gefäßversorgung auf den Ausfall der Glykogenverteilung.

Besonders wichtig ist es, *periphere* und *zentrale* Glykogenablagerung in ihrer Bedeutung für die Lappchentopographie gegeneinander abzuwägen. Wenn noch *Rosenberg*⁷²⁾ das Vorkommen der peripheren Lagerung bei Tieren überhaupt in Abrede gestellt hatte, so habe ich demgegenüber auf 13 derartige Fälle zu verweisen*). Diese Verteilungsvariante wurde demnach fast ebenso häufig angetroffen, wie die zentroazinäre (15 Fälle). Bei genauerer Durchprüfung der einzelnen Fälle aber ergeben sich beachtliche Unterschiede.

Die *periphere* Glykogenablagerung ist häufig mit geringem oder mäßigem Glykogengehalt kombiniert (sehr deutlich in 6 Fällen); allein sie wurde auch bei höherem und selbst reichlichem (3 Fälle) Glykogenvorkommen nicht vermißt. Die Angaben *v. Gierkes*²⁸⁾ und *Miyauchis*⁶³⁾ (Bevorzugung der Peripherie bei mäßigem Glykogengehalt) dürften in dieser Form etwas zu weit gehen. Fragen wir uns nach den weiteren Abhängigkeiten der peripheren Verteilung, so ergibt sich, daß zunächst schon in 4 Fällen (davon 2 verendete Tiere) eine verspätete Organentnahme statthatte, sowie in 2 Fällen krankhafte Veränderungen der Leber selbst vorlagen (starke Stauungsblutüberfüllung, Echinokokken) und 2 mal eine deutliche Herabsetzung des Nährzustandes festgestellt werden konnte. Schließlich ist es auffällig, daß die periphere Lagerung unter den verschiedenen Tierarten**) gerade beim Schwein eigentümlich

*) *Arnolds*⁷⁾ Angabe, daß bei peripherer Glykogenablagerung die äußerste Zellreihe glykogenfrei sein sollte, kann ich nicht bestätigen.

**) Außer beim Schwein wurde übrigens die Bevorzugung peripherer Lappchenanteile verhältnismäßig häufig bei Hund und Katze angetroffen; ob lediglich zufällig bei unserem Material, kann ich nicht entscheiden.

häufig (5 mal, davon bei 4 sonst ganz gesunden Tieren und sofortiger Organfixation) bemerkt wurde; man könnte — mangels anderer Ursachen — daran denken, daß die gerade diesen Tieren besonders ungewohnte erhebliche körperliche Anstrengung, die mit dem Transport zur Schlachtung usw. verbunden ist, vielleicht eine Rolle spielt (s. u.). Ist doch, wie allgemein bekannt, neben den durch die Ernährungsverhältnisse geschaffenen Bedingungen Art und Umfang her vorangegangenen Arbeitsleistung für den Gehalt (wenigstens an labilem) Glykogen von maßgeblichster Bedeutung.

Wird somit bei der peripheren Glykogenfüllung der Leberzellen nur seltener das Vorliegen wirklich der Norm entsprechender Bedingungen wahrscheinlich gemacht werden können, so erscheint auf der andern Seite der *Rosenbergsche* Standpunkt, die periphere Ablagerungsform schlechthin als die pathologische zu bezeichnen, nicht unbedenklich. Ist das schon bei der Uneinheitlichkeit des ganzen Vorganges gewagt, so kommt hinzu, daß wirklich deutliche Zellschädigungen, die *Rosenberg* mehrfach angegeben hatte, bei dieser Form in meinem Material im ganzen vermißt wurden. Lediglich das allerdings fast in der Hälfte der Fälle mit peripherer Lagerung beobachtete gleichzeitige Auftreten extracellulären Glykogens könnte ich hier anführen. das aber bei Berücksichtigung gemeinsamer etwa zugrunde liegender Ursachen (Fixationsintervall!) an Bedeutung verliert. Und der Hinweis auf häufig vorliegende Stauungshyperämie bei *Rosenbergs* menschlichem Material ist doch bei der Alltäglichkeit dieses Vorkommnisses (am menschlichen Sektionsmaterial) zu wenig überzeugend. Zudem hatte *Rosenberg* seine Ansicht gerade durch den Hinweis auf das Fehlen von peripherem Glykogen bei Tieren (Meerschweinchen, Kaninchen usw.) gestützt, der durch die vorliegenden Untersuchungen entkräftet ist.

Die einwandfreiesten Fälle in meinem Material werden — von der totalen Glykosenablagerung abgesehen — von denen mit *zentralem* Glykogenauftreten gestellt. Niemals wurde dieser Typus beim verendeten Tier angetroffen. Meist hatte die Organentnahme unmittelbar nach der Schlachtung bzw. Tötung erfolgen können. Wenn auch nicht ausnahmslos, so handelte es sich doch überwiegend um gutgenährte und gesunde Tiere (1 Maul- und Klauenseuche, lokal verlaufend, im Abheilungsstadium und 2 lokale Tuberkulosen sind ohne Belang). Fast durchweg war auch der Gesamtglykogengehalt ein hoher (Ausnahmefälle: 1 Rind mit jauchiger Pleuritis und 1 mit bösartiger Maul- und Klauenseuche mit multipler Myokarditis).

Es ist bei der gesamten bisherigen Besprechung dieser topographischen Varianten immer wieder auf die morphologisch feststellbaren *Glykogenmengenverhältnisse* verwiesen worden. In der Tat ist diese so naheliegende Abhängigkeit als den jeweiligen Ausfall der Läppchen-

topographie in erster Linie *unmittelbar beeinflussender* Faktor stets im Auge zu behalten. Alle anderen hier hineinspielenden, mehrfach angeführten Beziehungen sind doch nur von mehr oder weniger mittelbarer Bedeutung, indem sie i. d. R. ihrerseits erst die Glykogenmenge beeinflussen.

So gehören *Menge* und *Topographie* des *Leberglykogens im Lappchen untrennbar zusammen*. Beide sind der Einwirkung einer Fülle von Faktoren ausgesetzt. Wenn man das berücksichtigt, wird man vor einer *Überschätzung* der Bedeutung der *topographischen Verhältnisse* bewahrt bleiben. — So kann *Rosenberg* insbesondere nicht zugestimmt werden, wenn er die zentrale Glykogenablagerung geradezu als charakteristisch für bestimmte Todesarten (plötzlicher Tod) ansehen möchte, worauf ich an anderer Stelle schon hingewiesen habe.

Zusammengefaßt ergeben sich also *umfangreiche Schwankungen* im jeweiligen Ausfall der Verteilung des Leberglykogens innerhalb des Lappchens. Und wir müssen es fast bezweifeln, ob sie wirklich die Rolle spielt, wie es in den früheren Darstellungen nicht selten zum Ausdruck kommt.

Immerhin wird uns unser Material eine gewisse Aussage darüber gestatten, was denn als der den *normalen Verhältnissen am ehesten entsprechende Ablagerungstypus* — wenigstens bei den Haussäugetieren — wahrscheinlich gemacht werden kann. Nach den obigen Zusammenstellungen sind hier die *totale* und die *zentrale* Ablagerung (d. h. letztere, wie nochmals betont sei, im Sinne der „zentralen Bevorzugung“, nicht etwa der ausschließlich eng zentral begrenzten Lokalisation!) in erster Linie zu berücksichtigen; insbesondere wird die nach dem Zentrum hin allmählich zunehmende Glykogenablagerung unter physiologischen Bedingungen mit einer gewissen Regelmäßigkeit beim Haussäugetiermaterial anzutreffen sein. Schon mit die ersten histologischen Untersucher, *Bock* und *Hoffmann* (1872) und *Barfurth* (1885), haben übrigens in Kaninchenlebern die zentrale Prädilektion beobachtet. Ob für den Menschen ähnliche Verhältnisse gelten, wird bei der Schwierigkeit der Beschaffung durchaus einwandfreien Materials noch abzuwarten sein — unbeschadet der offenbar bereits dahin zielenden Ansichten *Meixners* und *Rosenbergs*.

Den eigentlichen Schlüssel für das Verständnis der inneren Zusammenhänge der Glykogen-topographie und damit für deren etwaige wichtige physiologische Bedeutung eröffnet die Heranziehung folgender bisher unberücksichtigt gebliebener — freilich zunächst lediglich hypothetischer — Gesichtspunkte: Die als Norm aufgestellten beiden Haupttypen, die *totale* und die *zentrale* Ablagerung, sind offenbar nur dem Grade nach verschieden. Es liegt nahe, beide als lediglich *verschiedene Phasen* eines in *gleicher Richtung ablaufenden cellulären Stoffwechselvorganges* zu deuten. Das jeweilige *Stadium der Verdauung* also, in dem

sich das betreffende Tier befindet, wird für den histologischen Untersuchungsbefund von entscheidendem Einfluß sein. Ferner wird die besondere Berücksichtigung der *Kreislaufverhältnisse* in der Leber [vgl. *Barfurth*⁹⁾, *Rosenberg*⁷²⁾, *Klestadt*⁴³⁾] es uns erleichtern, uns eine Vorstellung auch über die formale Genese zu bilden.

Was liegt näher als die (freilich grob mechanische) Vorstellung, an eine *Abfuhr des Glykogens* auf dem durch die Gefäße vorbezeichneten Wege von der Peripherie nach dem Zentrum des Läppchens zu denken? Schon *Barfurth* hat diese Möglichkeit angedeutet. Die zentrale Glykogenablagerung könnte somit, wenn die Abschwemmung von der Peripherie aus erfolgt, gewissermaßen das zweite, der totalen folgende Stadium darstellen. Wenn jene häufiger bei unserm Schlachtiermaterial angetroffen wurde, als die totale, so könnte dafür vielleicht das nach der letzten Fütterung vor der Schlachtung (mindestens 12 Stunden, oft aber doch erheblich längere Zeit) schon weiter vorgeschrittene Stadium der Verdauung verantwortlich gemacht werden. Wie aber soll die periphere Glykogenablagerung aufgefaßt werden? Dafür pathologische Veränderungen in Anspruch zu nehmen (*Rosenberg*), mag ja vielfach naheliegen, und das auch bei unserm Material in manchen Fällen. Nicht selten aber wird diese Annahme doch Verlegenheits-hypothese bleiben. *Rosenberg* denkt an einen intralobulären Glykogen-transport nach der Peripherie mit nachherigem Liegenbleiben daselbst bei Verlangsamung des venösen Abflusses durch „irgendwelche Hindernisse“. Im übrigen braucht aber die zunächst doch plausibel erscheinende, oben angegebene einseitige Transportrichtung gar nicht unbedingt aufgegeben zu werden. Warum soll nicht auch — gerade bei dem oft so geringen Gesamtglykogengehalt — an ein histologisch eben fixiertes, zögerndes und spärliches Glykogenangebot an die peripheren Zellen, durch die Ernährungsverhältnisse usw. bedingt, gedacht werden, so daß diese periphere Lagerung gar nicht unbedingt am Ende des Prozesses, wie *Rosenberg* anzunehmen scheint, zu stehen brauchte? Die zentralperiphere Glykogenablagerung, deren Beziehung zu pathologischen Prozessen ja in den wenigen derartigen von uns beobachteten Fällen wahrscheinlich zu machen war, könnte immerhin als der Ausdruck einer durch die Verminderung der spezifischen Leistungsfähigkeit der Zellen bedingten Verzögerung des Glykogentransportes gedeutet werden; andererseits wird doch gerade in derartigen Fällen für die Stärke der Glykogenverarbeitung die Höhe des Dextrose-Angebotes besonders berücksichtigt werden müssen. Den fleckweisen (irregulären) Glykogenbefund als Ausdruck des letzten Aktes des Abbaues bzw. Abtransportes aufzufassen, scheint gegeben.

Im ganzen wird man vom morphologischen Standpunkt aus gut-tun, sich hier nicht *zu tief* in das Gebiet der reinen *Hypothese* zu ver-

lieren. So sind *Klestadts* (allerdings z. T. auch experimentell gestützte) weitgehende Folgerungen, der geradezu aus der Verschiedenheit der Ablagerung auf 2 funktionell zu trennende Glykogenarten der Leber schließt (zentrales „Nahrungs-“ und peripheres „Speicherglykogen“), doch noch keineswegs unbedingt sichergestellt. Im übrigen ist neben experimentellen Arbeiten vielleicht auch von der weiteren systematischen Klarstellung der Beziehungen des Leberglykogens zum Leberzellenlipoid gewisse Aufklärung zu erhoffen.

Es ist die damit zum Abschluß zu bringende Besprechung der topographischen Verhältnisse des Leberglykogens nicht ohne Grund in gewisser Breite erfolgt; sind wir doch dadurch in den Stand gesetzt, dabei schon mehrfach angeschnittene Bedingtheiten und sich weiter anknüpfende Fragen nunmehr in gedrängterer Form abzuhandeln.

Zunächst ist die bisher vernachlässigte Frage zu berühren, ob denn überhaupt aus dem Bilde des einzelnen histologischen Schnittpräparates eine Übertragung auf die Verhältnisse der gesamten Leber so ohne weiteres zulässig ist, wie wir es im Vorangegangenen gewissermaßen stillschweigend vorausgesetzt haben. Es kann nach den bisher vorliegenden diesbezüglichen Mitteilungen sowohl von physiologisch-chemischer [von Untersuchern, die Haustierlebern herangezogen haben, seien hier angeführt: *Külz*⁴⁴), *Luchsinger*⁶⁰), *Seegen* und *Kretschmer*⁷⁹), *Cramer*¹⁶), *Schöndorff*⁷⁷)] als auch gelegentlich von histologischer Seite [wie von *Rosenberg*⁷²)] diese Frage nach der *gleichmäßigen Verteilung des Glykogens* bereits als in positivem Sinne gelöst angesehen werden. Auch ich bin bei Vergleichsuntersuchungen in der Ansicht bestärkt worden, daß *in den einzelnen Abschnitten der Leber* das Glykogen, insbesondere auch was die histologisch-feststellbaren Mengen- und Lagerungsverhältnisse betrifft, im ganzen gleichmäßig verteilt auftritt (soweit natürlich nicht durch etwaige Veränderungen der Leber selbst andere Bedingungen geschaffen sind). Praktisch bedeutet das natürlich eine erhebliche Vereinfachung der Untersuchung. — Als Besonderheit mag in diesem Zusammenhange lediglich Erwähnung finden, daß eine besonders starke Glykogenanhäufung in dicht unter der Kapsel gelegenen Gewebsbezirken nicht selten beobachtet wurde, wie es *Meixner*⁶²) ähnlich in der menschlichen Leber feststellen konnte; es mag das mit den besonderen subkapsulären Kreislaufverhältnissen zusammenhängen.

Die beobachteten *Mengenverhältnisse* des Glykogens haben gemeinsam mit der Lappchentopographie bereits mehrfach Berücksichtigung gefunden. Der „morphologisch nachweisbare *) Gesamtglykogenegehalt“,

*) Gerade bei den Mengenverhältnissen ist natürlich die scharfe Gegenüberstellung des morphologisch und chemisch nachweisbaren Gehaltes besonders

wie wir ihn oben vielfach bezeichnet haben, stellt natürlich das Produkt aus der Glykogenmenge in der Zelle und der im Läppchen dar, was ja beides nicht unbedingt parallel zu gehen braucht. Wenn wir bei unserem Material die 12 ganz negativen Fälle abziehen, so erscheint in den übrigbleibenden 68 Fällen der Versuch einer Gruppierung in bezug auf die Glykogenmengen fast gekünstelt. Die umfangreichsten, jeweils zu beobachtenden Schwankungen verteilen sich im ganzen gleichmäßig auf die verschiedenen Tierarten, Altersstufen, Geschlechter. Auf die Beziehungen zu gewissen Ernährungsbedingungen usw. sowie zu pathologischen Verhältnissen usw. kommen wir unten noch kurz zurück. Von hauptsächlichstem Einfluß auf die gefundene Glykogenmenge sind eben (vgl. Läppchentopographie) im Einzelfalle *Verdauungsstadium* und *Fixationsintervall*, wozu das Moment etwaiger *Arbeitsleistung* noch hinzukommt. Bei unserem Material erhellt schon daraus, daß es sich bei ganz negativen Fällen fast durchweg um einen erheblich hinausgeschobenen Fixationszeitpunkt und in der Regel um verendete Tiere handelt, die wichtige Bedeutung postmortalen Verminderung. Sehr schön läßt diese sich auch dann nachweisen, wenn sich bei nur geringem oder gar völlig fehlendem Gesamtglykogengehalt doch eine große Menge von Vakuolen in den Zellen finden, die — natürlich nur beim Ausschluß von etwa extrahierten Lipoiden durch das korrespondierende Sudanpräparat*) — als „Glykogennegative“ in Anspruch genommen werden dürfen. Auch daß sich beim tierischen Material wohl ganz allgemein in der Regel bedeutendere Glykogenmengen auffinden lassen als beim Menschen, soweit mir Erfahrungen am menschlichen Sektionsmaterial zur Verfügung stehen, dürfte sich so zwanglos erklären.

Daß die Einwirkung der postmortalen Glykogenabnahme andererseits aber auch *nicht in einseitiger Weise überschätzt* werden darf, muß auch an dieser Stelle betont werden. Es finden sich dafür auch in der älteren und neueren Literatur manche Hinweise; und ich habe auf die zur Klärung dieser Frage angestellten Versuche schon verwiesen (insbesondere wäre es ja von Bedeutung, genau festzustellen, in welcher Zeit nach dem Tode der Glykogenabbau am raschesten vor sich geht, was auch heute noch nicht hinreichend sichergestellt ist). Beobachtet man doch bei derartiger „Etappenfixation“ eine von Fall zu Fall erheblich schwankende und nicht selten recht langsam erfolgende Glykogenabnahme und kann selbst nach solchem künstlichen mehr als 36 stündigem Fixationsintervall unter Umständen noch überraschend

wichtig, zumal da über die Ergebnisse bei kombinierter Untersuchung sich die Angaben recht widersprechen.

*) Wenn, wie in *Ellenbergers Handbuch* ²²⁾, für die Abbildung glykogenhaltiger Leberzellen schlechthin Plasmavacuolen verwandt werden (im übrigen ohne Angabe der Technik), so ist das natürlich anfechtbar.

große Glykogenmengen feststellen. Es muß eben immer wieder gerade auf die *Vielseitigkeit* und *Uneinheitlichkeit* der auf den Glykogengehalt speziell der Leber einwirkende Faktoren hingewiesen werden, so daß man in seiner praktischen Verwertung — und darin liegt ein grundlegender Unterschied z. B. zur Lipoidfüllung der Zelle — doch sehr zurückhaltend sein wird.

Der Versuch, aus dem *makroskopischen Verhalten der Leber* auf ihren Glykogengehalt zu schließen, gehört wohl vorwiegend der älteren Zeit an. So haben (für die Katzenleber) *Boehm* und *Hoffmann*¹⁵⁾, (beim Hund) *Afanassiew*¹⁾ und *Barfurth*⁹⁾ größeres Gewicht, erheblicheren Umfang, hellere Farbe usw. als Zeichen höheren Glykogenreichtums angesehen. Bei der Nachprüfung solcher Angaben, zu denen ich allerdings lediglich meine Hunde- und Katzenfälle heranziehen konnte, da ich nur bei diesen Tieren (aus äußeren Gründen) über die gesamte Leber verfügen konnte, habe ich keinerlei Anhaltspunkte für ihre Richtigkeit gewonnen; vor einer „makroskopischen Glykogen-diagnose“ wird jedenfalls gewarnt werden müssen.

II.

Das Bild, das wir von den histologischen Verhältnissen des Glykogens in der Leber der Haussäugetiere unter physiologischen Bedingungen bisher gewonnen haben, soll durch einige weitere Ausführungen vervollständigt werden, in denen Abhängigkeiten und Beziehungen zu einer Reihe *biologischer* bzw. *physiologischer* Faktoren, wie sie sich in dem gesammelten Material darbieten, kurz zusammengefaßt werden sollen, soweit sie bisher nicht oder nur mehr nebenher Berücksichtigung gefunden haben.

Das *Lebensalter* scheint die Glykogenführung der Leberzelle im ganzen kaum in nennenswerter Weise zu beeinflussen, wenn wir unser Material, das sich ja bei den einzelnen Tierarten auf die verschiedensten Lebensalter verteilt, daraufhin durchprüfen. Es soll das, da sich bei *Meixner*⁶¹⁾ die Anschauung vertreten findet, daß — beim Menschen — die Leber jüngerer Individuen im allgemeinen einen größeren Glykogengehalt aufweise als bei älteren, nicht unerwähnt bleiben, obwohl das bei der besonderen Rolle des Leberglykogens im Körperhaushalt ja kaum anders zu erwarten war. Es ist daher auch die fehlende Heranziehung fötaler Lebern in meinem Untersuchungsmaterial — an sich ist diese Lücke natürlich bedauerlich; es mußte nur deswegen darauf verzichtet werden, weil es mir nicht gelang, fötale Organe in einem derartigen Zustand zu erhalten, daß eine Untersuchung auf Glykogen aussichtsreich gewesen wäre — ohne erhebliche Bedeutung, während doch sonst in der allgemeinen Verbreitung des Glykogens zwischen Embryo (sowie auch jungem Individuum) und Erwachsenem

bemerkenswerte Unterschiede vorliegen, auf die schon der Entdecker des Glykogens, *Claude Bernard* (1857) aufmerksam gemacht hat. Daß das Leberglykogen aber auch beim Embryo seine Sonderstellung behauptet, ist im übrigen aus früheren — auch histologischen — Untersuchungen hinlänglich bekannt [vgl. *Lubarsch*⁵⁶): Kaninchen- und Meerschweinchen-, aber auch einige Schweine- und Hunde-Embryonen].

Daß das *Geschlecht* des Tieres sich als durchaus ohne Belang erwies, scheint fast überflüssig hinzuzufügen; insbesondere ergaben sich für die Angabe *Parhous*⁶⁶) [Verminderung des Leberglykogens nach der Kastration (bei Hündinnen)] bei meinen zahlreichen kastrierten Haustieren keine Anhaltspunkte.

Ein gegebenenfalls denkbarer *mittelbarer* Einfluß vom Lebensalter wie u. U. auch vom Geschlecht — auf dem Umwege über Ernährungsbesonderheiten oder körperliche Arbeit — wird durch diese Angaben natürlich nicht berührt.

Die große, ja vielfach ausschlaggebende Bedeutung der mit dem Stoffwechsel und der Ernährung in Zusammenhang stehenden Umstände ist bei der Besprechung der Untersuchungsbefunde im einzelnen schon vielfach betont worden, so daß hier nur noch einige abschließende Bemerkungen hinzugefügt zu werden brauchen. Die Einwirkung des *Ernährungszustandes* insbesondere auf die Art des Glykogenauftretens (Menge, Verteilung) ließ sich ja in nicht so seltenen Fällen wahrscheinlich machen; doch muß auch hier vor Überschätzungen gewarnt und diesem eher nur die Rolle eines kombinierenden Faktors zuerkannt werden. Ob dabei tatsächlich bei kleineren Tieren die Glykogenabnahme rascher erfolgt als bei größeren [*Hammarsten*³¹], kann ich nicht entscheiden. — An die grundsätzliche Wichtigkeit der *Phase der Ernährung* bzw. des *Verdauungsstadiums* für die Beurteilung jedes einzelnen Falles braucht kaum nochmals erinnert zu werden. Natürlich war es unmöglich, in jedem Falle den Zeitpunkt der letzten Fütterung festzustellen. Da indessen die nach den für den Berliner Schlachthofbetrieb geltenden Bestimmungen zugelassenen letzten Fütterungszeiten (bei Rindern bis 8 Uhr abends am Vortage der Schlachtung erlaubt, bei anderen Tieren bis nachts 12 Uhr) von den Gewerbetreibenden aus wirtschaftlichen Gründen wohl meistens ausgenutzt worden sind, darf angenommen werden, daß bei den geschlachteten Tieren die Verdauung in der Regel noch nicht abgeschlossen war, bzw. diese sich sogar vielfach auf der Höhe der Verdauung befanden [vgl. *Ellenberger-Scheunert*²³]. Der histologische Untersucher ist bei der Gewinnung seines Materials nun einmal nicht in der Lage des physiologischen Experimentators; immerhin gestattet uns also der überwiegende Teil unseres Materials — die verendeten Tiere ausgenommen — eine *ziemlich einheitliche* Beurteilung

in bezug auf das Verdauungsstadium, wiederum ein Vorteil mehr im Vergleich mit dem menschlichen Material, bei dem doch ganz überwiegend mit mehr oder weniger veränderten Stoffwechsel- und Ernährungsverhältnissen zu rechnen sein wird, und das überdies in sehr schwankender Weise.

Es braucht im übrigen nicht darauf hingewiesen zu werden, daß die Berücksichtigung des Verdauungsstadiums doch letzten Endes in der Inbeziehungsetzung zur *Funktion des Organs* und damit zur eigentlichen *cellulären Leistung* gipfelt; wiederum ist es die Zelle selbst, die für das Verständnis der Glykogenablagerung damit in den Mittelpunkt der Betrachtung gerückt erscheint.

Bei der Verschiedenartigkeit unseres Materials liegt die Frage nahe, ob sich Beziehungen der *Ernährungsart* zum Bilde des Glykogenauftretens ausfindig machen ließen, da doch nach physiologischen Untersuchungen die Beeinflussung des Glykogengehaltes durch die *Fütterungsart* usw. (Fütterung mit Glykogenbildnern u. dgl.) gegeben erscheint [vgl. *Pflüger*⁶⁹), *Külz*⁴⁴), *McDonnel*²⁰), *Rosenfeld*⁷³) u. a.]. Wenn wir dahinzielend bei unserem Material die Herbivoren, Carnivoren und Omnivoren miteinander vergleichen, so lassen sich im ganzen für die Histologie des Leberglykogens *keine* Gesetzmäßigkeiten in dieser Richtung gewinnen. Im übrigen läßt sich eine derartige Gegenüberstellung an unserem Material kaum sicher durchführen; sind doch die herangezogenen „Fleisch“fresser z. B., zumal bei den Berliner großstädtischen Verhältnissen, gewiß in der verschiedensten Weise ernährt worden. Die Ansichten in dieser Frage scheinen vom morphologischen Standpunkte aus übrigens etwas auseinanderzugehen; so verhält sich *Lubarsch*⁵⁶) diesbezüglich ablehnend, während *Lipska-Młodowska*⁵²) den Herbivoren die hochgradigere Glykogenspeicherung (bezieht sich allerdings auf Muskelglykogen) zuweist.

Bei diesem ganzen Komplex von mit der Ernährung in Zusammenhang stehenden Fragen ist für das Glykogen natürlich die physiologisch-chemische Untersuchung kaum zu entbehren, wie wir denn unsere grundlegenden Kenntnisse in dieser Hinsicht auch dieser Forschungsrichtung zu verdanken haben; es wird diesbezüglich auf das umfangreiche Sammelreferat *Cremers*¹⁷) verwiesen.

* Die Rolle vorausgegangener *körperlicher Arbeitsleistung*, die auf das Glykogenvorkommen in Leber und Muskel [bemerkenswerterweise übrigens auch der glatten Muskulatur, nach neueren Feststellungen *Kalbermattens*³⁸) und *Richards*⁷⁰)] zweifellos, wie schon erwähnt, bedeutenden Einfluß gewinnen kann, ist gleichfalls mit Sicherheit nur durch experimentell-physiologische Anordnung [vgl. *Külz*⁴⁵)] zu erweisen. Bei unserem Material sind wir nur auf Vermutungen angewiesen (vgl. z. B. oben bei der geschilderten Eigentümlichkeit im

Glykogenauftreten beim Schwein hinsichtlich Menge und Lagerung; vielleicht auf besonders starke Abhetzung zurückzuführen?).

Die zuletzt besprochenen Unterschiedlichkeiten im Verhalten des Leberglykogens stellen also zugleich eine Funktion der Tierart dar. Die *Tierart* an sich scheint im übrigen keine erhebliche Rolle zu spielen und mehr oder weniger nur von mittelbarer Bedeutung zu sein, da bei unserem Material die hochgradigsten individuellen Schwankungen bei den einzelnen Tierarten im ganzen ziemlich gleichmäßig auftreten. Die allerdings z. T. nicht unerheblichen Verschiedenheiten in der Morphologie des menschlichen und des tierischen Leberglykogens (Mengenverhältnisse, Kernglykogen, extracelluläres Glykogenauftreten usw.) wurden oben schon im einzelnen berücksichtigt, und bereits ein Versuch ihrer Erklärung gegeben. Auf Grund solcher Verschiedenheiten in Verbindung mit anderen beim weiteren Absteigen in der Tierreihe gewonnenen Erfahrungen mit *Fischera*²⁴⁾ anzunehmen, daß für das Glykogenvorkommen in der Reihe der Organismen das biogenetische Grundprinzip Geltung habe (phylogenetische und ontogenetische Glykogenabnahme in der Organismenreihe), ist eine eigenartige und in dieser verallgemeinernden Form fraglos zu weitgehende Schlußfolgerung; für das Leberglykogen speziell (*Fischera* bezieht sich auf die Glykogenverhältnisse im allgemeinen) ist sie — aus den immer wieder betonten Gründen — zweifellos abzulehnen.

Auf die schon gelegentlich berührte Frage nach den Beziehungen zwischen *Todesart* und Leberglykogen — besonders rücksichtlich Glykogenmenge und „Glykogenausschwemmung“ — wird hier nicht mehr eingegangen; ich verweise auf eine frühere kurze Mitteilung⁴⁾, in der ich ähnlich wie *Sjövall*⁸⁰⁾ und *Miyauchi*⁶⁸⁾ zu einer Ablehnung der Meixnerschen These⁶²⁾ von der praktischen Bedeutung der Todesart gekommen bin (*Meixner* hatte in Anlehnung an die alte chemisch-extraktive „docimasie hépatique“ [vgl. *Lacassagne* und *Martin*⁴⁸⁾, *Rossi* und *Nepi*⁷⁴⁾, *Seegen*⁷⁸⁾] für die Zwecke der forensisch-medizinischen Praxis die histologische Glykogenuntersuchung empfohlen). Der weitere Verlauf meiner Untersuchungen, in dem sich inzwischen die Zahl der der damaligen Mitteilung zugrunde gelegten Fälle fast verdoppelt hat, führte im wesentlichen zu einer Bestätigung der damals angeführten Befunde und vertretenen Auffassung.

Schließlich soll nur noch daran erinnert werden, daß bei der Beurteilung der Glykogenbefunde — besonders am Leberglykogen — gegebenenfalls auch einmal mit ganz außerhalb des tierischen Organismus gelegenen Umständen zu rechnen ist. So können (von dem so überaus wichtigen Zeitpunkt der Fixation soll, da er genugsam betont, hier nicht mehr die Rede sein) *ceteris paribus* die *Jahreszeit*, wie — an tierischen Lebern — schon ältere Untersucher [*Gürber*³⁰⁾, *Langley*⁵⁰⁾]

gefunden haben, die *Zimmertemperatur*, die *Abkühlung* der *Organe* [vgl. *Kült*⁴⁶⁾] u. dgl. unter Umständen in Frage kommen, natürlich vorzugsweise in den Fällen, in denen die sofortige Materialentnahme nach dem Tode nicht durchgeführt werden konnte.

Anhangsweise wird die Frage der Beziehungen zwischen dem Glykogen-vorkommen in der Leber und in *anderen Organen und Geweben* gestreift. Am wichtigsten scheinen die Beziehungen zwischen Leberglykogen und *Muskelglykogen* [vgl. chemische und experimentelle Untersuchungen von *Külz*⁴⁷⁾, *Laves*⁵¹⁾, *Aldehoff*⁵²⁾, *Hergenhahn*⁵²⁾]. Mangels systematischer Untersuchungen in dieser Richtung beschränke ich mich auf die Angabe, daß mehrfach zwischen Leber- und Muskelglykogen eine gewisse Parallelität festgestellt werden konnte, was bei der physiologisch ähnlichen Rolle des Muskelglykogens nicht überraschen wird (gleichfalls labiles Glykogen!). Es ist mir dabei aufgefallen, daß in der Schweinemuskulatur der Glykogennachweis offenbar nur schwer gelingt, aber immerhin gelegentlich durchgeführt werden konnte. *Lubarsch*⁵⁶⁾ bemerkt, daß er es daselbst stets vermißt hat. Ob hierfür gleichfalls körperliche Überanstrengung (s. oben beim Leberglykogen des Schweines) als ursächliches Moment in Frage kommt, kann ich nur als Vermutung äußern. — Zwischen Leberglykogen und *Knorpelglykogen* ergaben sich in einigen daraufhin geprüften Fällen (Tracheal-, Gelenk-, Rippenknorpel) im ganzen keine Beziehungen; es ist daran zu erinnern, daß das Knorpelglykogen bei seiner erheblichen Widerstandsfähigkeit gegen postmortale und sonstige Beeinflussungen und seiner Zugehörigkeit zu den stabilen Glykogenarten auch nicht der Einwirkung derselben Faktoren unterliegt wie das Leberglykogen.

III.

Wenn in dem letzten Teile der vorliegenden Arbeit noch kurz von den Glykogenbefunden in der Haussäugetierleber unter *pathologischen Bedingungen* die Rede sein soll, so kann es sich dabei natürlich bei der in dieser Beziehung erheblichen Lückenhaftigkeit des zur Verfügung stehenden Materials (die pathologische Seite wurde von vornherein nur mehr oder weniger ergänzungsweise berücksichtigt) nur um eine mehr kasuistische Wiedergabe der hierhergehörigen Beobachtungen handeln, und eine einigermaßen begründete, verallgemeinernde Schlußfolgerung wird nur selten erlaubt sein. Gleichwohl ist — bei dem so gut wie völligen Mangel an vorliegendem Beobachtungsmaterial über die pathologische Glykogenablagerung bei den Haussäugetieren — eine etwas mehr in Einzelheiten gehende Darstellung hier am Platze. Schließlich ist es im Zusammenhang mit den bisher mitgeteilten Beobachtungen natürlich von Belang, zu prüfen, inwieweit pathologische Verhältnisse auf das histologische Bild der Glykogenablagerung Einfluß gewinnen können.

Wir haben unter unsern Fällen hier zu unterscheiden die mit allgemeinen (und einige mit ausgebreiteten lokal erscheinenden) Veränderungen behafteten Tiere und diejenigen, die nur örtliche Veränderungen der Leber selbst aufweisen, sowie schließlich solche Fälle,

in denen beides kombiniert auftrat. Ein einigermaßen sicherer Schluß ist natürlich nur bei geschlachteten (bzw. getöteten) Tieren gestattet; bei den verendeten erkrankten Tieren war in der Regel die Fehlerquelle durch das Hinzukommen postmortalen und agonalen Vorgänge eine zu erhebliche.

Vorweg ist zunächst die Frage zu streifen, ob *toxische* Momente (im Sinne *eigentlicher exogener Vergiftung*) — die Einwirkung sehr verschiedener toxischer Substanzen auf den Glykogenstoffwechsel der Leber ist ja experimentell sichergestellt [Cremer¹⁷]; in neuester Zeit Untersuchungen von Kira⁴¹) (Adrenalin usw.) und Romeis⁷¹) (Thyroxin)] — für eine etwaige Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse in Frage kommen könnten, insofern doch die untersuchten Hunde und Katzen überwiegend durch *Blausäureinjektion* getötet wurden. Wir dürfen diese Möglichkeit wohl mit Sicherheit ausschließen, da gerade die CN-Verbindungen als für das Leberglykogen im Vergleich zu vielen anderen Giften relativ indifferent angesehen werden dürfen, und zumal für den morphologischen Befund, zum mindesten dann sicherlich ohne Bedeutung sind, wenn, wie das in diesen Fällen stets geschah, die Organe unmittelbar nach der Tötung entnommen und fixiert wurden.

Was zunächst pathologische Veränderungen des *Gesamtorganismus* betrifft, so konnten über die *Tuberkulose* einige Erfahrungen gesammelt werden. Es ist in der Tat auffallend, daß von 8 Tuberkulosefällen (6 Rinder, 2 Schweine) — wobei ich Fälle mit tuberkulösen Veränderungen in mehreren Organen den lediglich auf Lunge und Pleura beschränkten (1 Rind, 1 Schwein) vorgezogen habe — 6 mal eine erhebliche Verminderung der Glykogenmenge zu konstatieren war; 3 mal waren fast nur noch Spuren nachweisbar. Merkwürdigerweise wurde aber gerade in 2 Fällen hochgradiger generalisierter Tuberkulose ein überraschend hoher Glykogengehalt im Lebergewebe beobachtet. (Selbstverständlich wurden für die 8 Tuberkulosefälle nur Fälle mit alsbaldiger Organfixation verwertet.) Wenn somit im Prinzip bei der Tuberkulose eine Herabsetzung der Glykogenmenge (eine von den Mengenverhältnissen abgesehen noch anders gerichtete, etwa häufiger anzutreffende Beeinflussung ist nach unseren Fällen kaum anzunehmen) oft gegeben erscheint, so wird doch also auch hier diese Einwirkung jedenfalls nur eine mittelbare und durchaus keine gesetzmäßige und an Bedeutung den beherrschenden Einflüssen der Ernährungsverhältnisse usw. jedenfalls von Fall zu Fall unterworfen sein. — In 3 Fällen (2 Rinder, 1 Schwein) lag gleichzeitig eine Tuberkulose der Leber selbst vor, worauf unten noch kurz zurückzukommen ist.

Von anderen *chronisch-infektiösen* Prozessen sind unter meinen Fällen ein Fall von (Nasen)-*Rotz* (mit reichlichem Glykovorkommen,

auch extracellulärem) und eine sehr hochgradige *Aktinomykose* des Gesäuges bei einem Schweine zu nennen (verendet; sehr großes Fixationsintervall, daher starke „Glykogenausschwemmung“ unverwertbar). Anhangsweise bemerke ich, daß in dem letzteren Falle im Gewebe der aktinomykotischen Neubildung ein ziemlich reichlicher Glykogenbefund erhoben werden konnte, und zwar sowohl in Rundzellen aktinomykotischer Einzelknötchen als auch im Granulationsgewebe in Rundzellen, epitheloiden Zellen und Bindegewebszellen. *Lubarsch* hat, nachdem er ursprünglich⁵⁵⁾ das Vorkommen von Glykogen in Aktinomykosen überhaupt in Abrede gestellt hatte, später⁵⁶⁾ einen nur selten zu erhebenden und auch dann nur ganz spärlichen Glykogengehalt in Leukocyten angegeben (menschliches und tierisches Material).

Akut verlaufende *Allgemeinerkrankungen* liegen unter meinen Fällen zwar nicht so selten vor. Allein da es sich dabei vielfach zugleich am verendete Tiere handelte (2 Pferde mit frischer diffuser Peritonitis nach Magen- bzw. Darmruptur; 2 Fälle von Rotlaufseptikämie; bei 2 verendeten, mir überlassenen Hunden wurde mir als Todesursache eitrige Myokarditis und Nephritis apostematosa angegeben), will die — allerdings bei allen diesen Fällen gefundene — hochgradige Verarmung der Leber an Glykogen nicht viel besagen. Immerhin fiel auch in 5 weiteren Fällen akut fieberhaft verlaufender Erkrankungen, geschlachtete und getötete Tiere, bei denen also die sich aus dem Fixationsintervall ergebenden Fehlerquellen nicht in Frage kommen (2 Septikämie nach Trauma: 1 Pferd, 1 Rind; 1 Puerperalsepsis; 1 bösartige Maul- und Klauenseuche mit multipler Myokarditis; 1 Staupe) eine vergleichsweise erhebliche Glykogenverminderung auf, während in einem weiteren Fall von (lokaler) Maul- und Klauenseuche im Abheilungsstadium kein abweichendes Verhalten festzustellen war. Daß infektiöse Prozesse, soweit sie mit einer Steigerung der Körpertemperatur einhergehen und mit veränderten Stoffwechselbedingungen verbunden sind, den Glykogengehalt der Leber u. U. herabdrücken können (bei dem erhöhten Bedürfnis nach Verbrennungsmaterial), ist ja an sich verständlich; und auch beim Menschen liegen Anhaltspunkte dafür vor [vgl. u. a. *v. Gierke*²⁷⁾, *Rosenberg*⁷²⁾, *Miyauchi*⁶³⁾].

Unbefriedigend vom pathologisch-anatomischen Standpunkt sind eine Anzahl Fälle verendeter Tiere (4 Rinder, 1 Schaf, 2 Ziegen, 4 Schweine), bei denen mangels nachweisbarer Veränderungen man sich mit der Angabe „Auf dem *Transport eingegangen*“ begnügen mußte. Ich hatte diese Fälle seinerzeit zur Nachprüfung der *Meixnerschen* Angaben herangezogen, da sie doch gewissen von *Meixner*⁶²⁾ als namentlich für das extracelluläre Glykogenauftreten besonders bedeutungsvoll hervorgehobenen Todesarten und Todesursachen am nächsten zu kommen schienen, wie der Asphyxie, der „Herzinsuffizienz“ und ähnlichen

Prozessen, wobei die Sauerstoffverarmung des noch umlaufenden Blutes die Hauptrolle spielen sollte. Wie es aufzufassen ist, daß in diesen Fällen in der Regel nur wenig Glykogen in der Leber gefunden werden konnte (auch von dieser Regel gab es aber Ausnahmen!), habe ich bei anderer Gelegenheit schon erwähnt und insbesondere darauf hingewiesen, daß das Vorkommen extracellulären Glykogens bei diesen Fällen prozentual durchaus nicht häufiger notiert werden konnte als im Gesamtmaterial. Zu dem hier in Rede stehenden Glykogenverhalten in pathologischen Bedingungen können diese Fälle von „Transportkrankheit“ also nichts wesentliches beitragen.

Dasselbe gilt von 2 Fällen, bei denen ein Trauma mittelbar oder unmittelbar zum Tode führte (1 durch Überfahren getöteter und 1 wegen Beckenfraktur vergifteter Hund) und die eigentlich zum „physiologischen Material“ gehören.

Fassen wir zusammen, so ergibt sich, daß *akuten* wie *chronischen Infekten* zwar *grundsätzlich* die *Möglichkeit* der *Beeinflussung* des histologischen Glykogenbildes der Leber wird zugestanden werden müssen, daß sie aber *nur ein Glied* in der Kette der darauf einwirkenden (und dann mehr oder weniger nur mittelbar) Faktoren darstellen und sie also im Einzelfalle sich in sehr wechselnder Weise Geltung verschaffen werden. Die Art der Einwirkung ist dabei eine im wesentlichen auf die Glykogenmenge und als Folge davon natürlich evtl. auch auf die *Läppchentopographie* gerichtete; daneben kommt vielleicht (!), was die sonstigen morphologischen Eigentümlichkeiten des Leberglykogens betrifft, gelegentlich eine prädisponierende Veranlassung zur extracellulären Glykogenverlagerung in Betracht.

Wir wenden uns zu den *örtlichen Veränderungen der Leber selbst*, soweit sie in unserem Material vertreten sind, um sie den jeweils beobachteten Varianten des Glykogenauftretens gegenüberzustellen.

Von *Kreislaufstörungen* kommen nur einige Fälle von starker Stauungsblutüberfüllung in Frage, auf deren etwaige Bedeutung für Mengen- und Verteilungsverhältnisse des Glykogens oben schon verwiesen wurde. Vor einer zu weitgehenden Einschätzung solcher häufigen (beim menschlichen Material geradezu alltäglichen) Vorkommnisse ist jedenfalls zu warnen.

Bezüglich der *örtlichen Stoffwechselstörungen* ist, da die Störungen des Lipoidgehaltes hier nicht berücksichtigt werden (s. o.), hier zunächst auf solche des *Pigmentstoffwechsels* hinzuweisen.

Braunes Abbaupigment mit seiner (variablen) lipoiden Beimischung im Sinne von Lubársch⁵⁹) wurde in (zentralgelegenen) Leberzellen nicht so selten beobachtet. Da Hock³³), bei dem dieses Pigment [in Anlehnung an Hueck³⁶)] als „Lipofuszin“ geführt wird, keine Gesetz-

mäßigkeiten für sein Auftreten angibt — insbesondere soll nach ihm das Alter dabei keine besondere Rolle spielen (eine Angabe, die sich allerdings nur auf die Leber vom Pferde bezieht), ist die Bemerkung, obwohl nicht unmittelbar hierhergehörig, am Platze, daß ich es nur bei alten oder durch chronische Erkrankungen (in meinem Material Tuberkulose) erheblich heruntergekommenen Tieren gesehen habe; in der Pferdeleber insbesondere wurde es nur bei alten Tieren gefunden. Es dürften daher, was aus *Hocks* Darstellung sonst gefolgert werden müßte, kaum erhebliche Abweichungen zu den an menschlichem Material über dieses Pigment gewonnenen Erfahrungen vorliegen, soweit meine Fälle einen Schluß gestatten. — Zum Glykogenvorkommen scheint das braune Abnutzungspigment in der Haussäugetierleber in keiner Abhängigkeit zu stehen. Gar nicht so selten findet man beide Stoffe nebeneinander in derselben Zelle. Es ist in diesem Zusammenhang von Interesse, daß *Lubarsch*⁵³⁾ (gelegentlich seiner Studien über die von den Nebennierenkeimen ausgehenden Tumoren) für die Zellen der Nebennierenrinde, und womöglich in pathologischen Neubildungen überhaupt, einen förmlichen gegenseitigen Ausschluß von Glykogen- und Pigmentbildung angenommen hatte.

Zwischen *Hämosiderin* und Glykogen scheinen im Bilde ihres gegenseitigen Auftretens gleichfalls im ganzen keine Abhängigkeiten vorzuliegen. Erwähnt sei immerhin ein eigenartiger Befund bei einer Schafleber, in der sich in den Sternzellen zwar vielfach Glykogen (bei im ganzen sehr reichlicher intra- wie extracellulärer Glykogenführung), aber kein eisenhaltiges Pigment nachweisen ließ, während dieses sich hier und da in Leberzellen selbst feinkörnig abgelagert fand. Gleichzeitiges Vorkommen von Glykogen und Hämosiderin in Sternzellen wurde in 2 Fällen (1 Rind, 1 Hund) beobachtet. Zu *Hocks* Angabe, daß beim Pferde innerhalb der Leberzellen Eisen nicht nachzuweisen sei, kann ich keine Stellung nehmen, verweise aber darauf, daß ich bei anderen Tieren (Schwein, Hund) auch intraepitheliale Hämosiderinablagerung beobachten konnte*), wenn allerdings im ganzen auch nur recht selten. Da ich im übrigen nicht regelmäßig die Leber auch auf Hämosiderin untersuchte, sollen hier zunächst keine weiteren vergleichenden Angaben über das Hämosiderin in der Haussäugetierleber gemacht werden; die Untersuchungen in dieser Richtung sind jedenfalls fortzusetzen.

Etwaigen Beziehungen zwischen amyloider Entartung und Glykogeninfiltration nachzugehen, gestatteten mir meine Fälle nicht,

*) Auch nach *Zieglers* und *Wolfs*⁸²⁾ neuestens (nach Abschluß meiner Arbeit) veröffentlichten Untersuchungen über Hämosiderin in Milz und Leber der Haussäugetiere sollte bei diesen innerhalb von Leberzellen Hämosiderin niemals vorkommen.

wie bei der Seltenheit der Amyloiddegeneration beim tierischen Material (nach unseren bisherigen Erfahrungen) verständlich. Im übrigen darf die Annahme derartiger Beziehungen [Czerny¹⁸]) wohl als durch Lubarsch⁵⁶) endgültig widerlegt gelten.

Die wichtige Rolle des Glykogens bei *akuten* und *chronischen Entzündungen* ist bekannt [Best¹¹), v. Gierke²⁷), Lubarsch⁵⁶)]. Akute Leber-

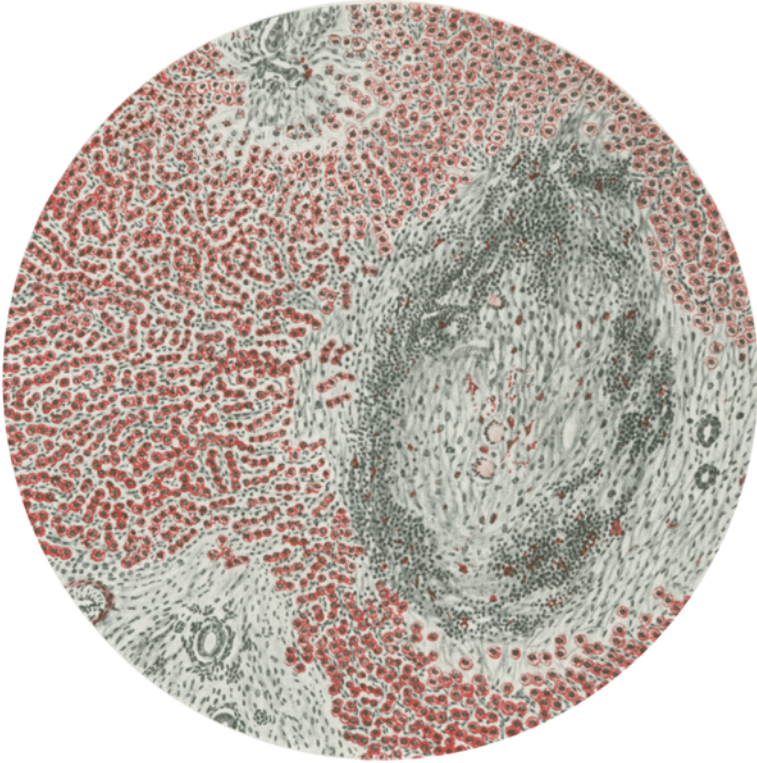


Abb. 2. Lebertuberkulose beim Rind mit reichlichem Glykogengehalt auch im tuberkulösen Gewebe. (Bests Karmin, Vergr. 110 fach.)

entzündungen sind in meinem Material nicht vertreten; dagegen kommen — von dem entzündlichen Anteil bei den zuletzt zu nennenden parasitären Veränderungen der Leber abgesehen — von chronischen entzündlichen Prozessen, bzw. *infektiösen Granulationsbildungen* 3 Fälle von auch in der Leber lokalisierter *Tuberkulose* in Frage. Der Glykogengehalt war dabei in der Leber in 2 Fällen sehr gering (spärliche Inseln; in 1 Falle auch extraepitheliales Glykogenaufreten); in dem 3. mit generalisierter Tuberkulose aber äußerst hoch. In diesem Fall (Abb. 2) ist der überraschend reichliche Glykogenbefund im tuberkulös ver-

änderten Gewebe sehr bemerkenswert. Besonders in Epitheloidzellen, aber auch in lymphocytären Zellen wurden reichlich Glykogenkörnchen festgestellt; nur in Riesenzellen wurden sie vermißt. Auch in Bindegewebszellen des tuberkulösen Granulationsgewebes wurde Glykogen vielfach beobachtet. Nur sehr spärlich fand sich aber Glykogen in den ganz jungen (sub)miliaren Tuberkeln, und auch die hochgradig nekrotisch-verkästeten Bezirke erwiesen sich als so gut wie glykogenfrei. — Die Erkenntnis, daß sich auch in tuberkulösen Neubildungen Glykogen finden kann, ist ja erst neueren Datums; nachdem zunächst *v. Gierke*²⁷⁾ in experimentell erzeugten Tuberkeln (Meerschweinchen usw.) Glykogengehalt feststellen konnte, haben — für die menschlichen Verhältnisse — besonders *Lubarsch*⁵⁶⁾ und *Devaux*¹⁹⁾ weitere Beiträge geliefert. Bezüglich der feineren Morphologie scheinen danach beim Menschen ähnliche Verhältnisse vorzuliegen; nur dürfte ein derartig hoher Glykogengehalt beim menschlichen Material nur recht selten festzustellen sein.

Im übrigen kann natürlich aus so vereinzelter Beobachtung, auf die etwas ausführlicher hinzuweisen aber am Platze schien, unmöglich ein irgendwie allgemeinerer Schluß abgeleitet werden. Die Glykogenverhältnisse in tuberkulösen Neubildungen bei Haustieren weiter zu verfolgen und dabei die Untersuchungen auch auf andere tierische infektiöse Granulome auszudehnen, ist beabsichtigt.

Von *parasitären* Veränderungen der Leber verfüge ich über 3 Fälle von (unilokulären) Echinokokken (1 Rind, 1 Schaf, 1 Schwein) und 3 Fälle von Distomatose (Rinder).

Bezüglich der *Echinokokken*-Fälle ist das Material, was zunächst das Verhalten des nicht betroffenen Lebergewebes betrifft, nicht ganz einwandfrei: in einem Falle lag gleichzeitig eine tuberkulöse Veränderung der Leber vor, und das Glykogen war bis auf Spuren geschwunden (1 Rind), in einem weiteren hatte ich erst 4 Stunden nach dem Tode fixieren können (1 Schwein: reichlich Leberzellenglykogen, zentrale Prädilektion). Der 3. Fall (Schaf) imponierte durch hochgradigen Glykogengehalt (innerhalb und außerhalb der Leberzellen, auch in Sternzellen). Wenn somit über die Glykogenverhältnisse bei der Echinokokkose auch noch nichts Abschließendes gesagt werden kann, so scheint es also mindestens Fälle zu geben, die den Glykogengehalt der Leber — wenigstens in gewissen Stadien — unbeeinflusst lassen. — Sehr bemerkenswert waren die Glykogenbefunde in der Wand der Parasitenblase und der umgebenden Wirtskapsel selbst. Die Cuticula und auch die zellige Parenchymschicht der Echinokokkenmembran zeigten reichlichsten — und bei der *Bestschen* Karminfärbung bereits makroskopisch in die Augen fallenden Glykogengehalt. In der Wirtskapsel wies die höchste Glykogenführung, wenn wir in der Schichteneinteilung der Kapsel unilokulärer Echinokokken *Joest*³⁷⁾ folgen, die Innenschicht (in Fibroblasten, Riesenzellen usw.) auf, spärlich konnte Glykogen in den Rundzellen der Mittelschicht nachgewiesen werden, die fibrilläre Außenschicht war nur glykogenarm. Die unmittelbar an die Echinokokkenkapsel anstoßenden Leberläppchenanteile erwiesen sich mehrfach als von etwas geringerem Glykogengehalt als die in der etwas weiteren Nachbarschaft gelegenen.

In 2 Fällen von *Distomatose* war eine weitgehende Glykogenverarmung der Leber aufgefallen bzw. konnte (1 Fall) Glykogen morphologisch überhaupt nicht mehr nachgewiesen werden. Nur ein 3. Fall ging mit mittlerem Glykogengehalt der Leber einher. Dagegen wurde in allen 3 Fällen, mitunter sogar reichlich, Glykogen im chronisch-entzündlich veränderten Gewebe in der Umgebung der Gallengänge (in Fibroblasten usw.) angetroffen, vereinzelt sogar in den gewucherten Gallengangsepithelien.

Ein so geringes Material berechtigt natürlich zunächst zu keinerlei Schlußfolgerung; und es müssen insbesondere weitere Untersuchungen lehren, ob der *Distomatose* (vielleicht im Gegensatz zur *Echinokokkose*?) die angedeutete Beeinflussung des Glykogengehaltes der Leber wirklich in einigermaßen regelmäßiger Weise eigen ist. Die angegebenen Beobachtungen sollten indessen bei dem durch die *Nöllerschen* Arbeiten neu entfachten Interesse für die parasitären Erkrankungen der Haustiere hier bereits notiert werden; ich hoffe, eine Nachprüfung der Glykogenbefunde speziell bei der *Distomatose* und *Echinokokkose* an geeignetem und größerem Material in Bälde durchführen zu können.

Es soll die Besprechung der histologischen Verhältnisse des Leberglykogens bei den Haussäugetieren, die wir in physiologischen und pathologischen Bedingungen verfolgt haben, nicht abgeschlossen werden, ohne in nochmaliger Betonung des leitenden, übergeordneten Gesichtspunktes die *Rolle der Zelle selbst* in den Mittelpunkt der Betrachtung zu rücken. In der Tat gipfelt doch die Vorstellung, die wir vom Wesen der Glykogenführung der Leberzelle gewinnen, in der Hervorhebung ihrer spezifischen, chemischen Eigenart. So wird uns der Glykogengehalt der Zelle geradezu zum Indikator cellulärer Leistung. Bei dem Verständnis der formalen Genese des Glykogenauftretens, um darauf noch mit einem Worte hinzuweisen, ist das zu berücksichtigen; und wenn vielfach schlechthin die Bezeichnung Glykogen-, „Infiltration“ gebraucht wird, wird man das mit der Einschränkung gelten lassen dürfen, daß dieser Ausdruck nicht in dem Sinne einer einfachen Ablagerung vorgebildeter Substanz gebraucht werden darf, sondern daß es sich beim Glykogen (im Gegensatz etwa zur lipoiden Infiltration) um eine durch die Tätigkeit der Zelle selbst erfolgende *Synthese* handelt. — Auf die *Bedeutung* des Leberglykogens einzugehen, ist in dieser histologischen Arbeit im übrigen nicht der Ort. Auch hieße es, Selbstverständlichkeiten wiederholen, wollte man anführen, daß es sich bei der Glykogenablagerung in der Leber ihrem Wesen nach um eine alimentäre Erscheinung handelt. Auf die Zugehörigkeit des Leberglykogens zu den *labilen*, dem Körperhaushalt rasches Brennmaterial liefernden Glykogensubstanzen ist in der vorangegangenen Besprechung besonderes Gewicht gelegt worden, als auch für das Verständnis seiner morphologischen Besonderheiten und namentlich der Großartigkeit

der Schwankungen im Bilde seiner histologischen Erscheinungsform von grundlegender Bedeutung.

Dem Hilfsausschuß der *Rockefeller-Foundation*, deren großzügige Beihilfe mir z. Z. die äußeren Arbeitsmöglichkeiten gewährt, ist es mir ein Bedürfnis, auch an dieser Stelle meinen besonderen Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Afanassiew*, Über anatomische Veränderungen der Leber während verschiedener Tätigkeitszustände. *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* **30**, 385. 1883. —
- ²⁾ *Aldehoff*, Über den Einfluß der Karenz auf den Glykogenbestand von Muskeln und Leber. *Zeitschr. f. Biol.* **25**, 137. 1889. — ³⁾ *Arndt*, Histochemische Untersuchungen an den Epithelkörperchen des Menschen. *Anat. Anz.* **56**, 290. 1923. —
- ⁴⁾ *Arndt*, Zur Frage der Beziehungen von Leberglykogen und Todesart. *Berl. tierärztl. Wochenschr.* 1923, S. 323. — ⁵⁾ *Arndt*, Über die morphologisch nachweisbaren Lipoide in Epithelkörperchen und Schilddrüse des Menschen. *Zieglers Beiträge z. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* **72**, 517. 1924. — ⁶⁾ *Arnold*, Über feinere Strukturen und die Anordnung des Glykogens in den Muskelfaserarten des Warmblüterherzens. *Zentralbl. f. Pathol.* **20**, 769. 1909. — ⁷⁾ *Arnold*, Zur Morphologie des Leberglykogens und zur Struktur der Leberzelle. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **193**, 174. 1908. — ⁸⁾ *Baehr*, Über die Sekretion des Glykogens in Diabetikernieren. *Zieglers Beiträge z. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* **56**, 1. 1913. — ⁹⁾ *Barfurth*, Vergleichend-histochemische Untersuchungen über das Glykogen. *Arch. f. mikroskop. Anat.* **25**, 259. 1885. — ¹⁰⁾ *Bernard*, De la matière glycogène. *Journ. de l'Anat. et Physiol.* **2**, 333. 1859. — ¹¹⁾ *Best*, Über Glykogen, insbesondere seine Bedeutung bei Entzündung und Eiterung. *Zieglers Beiträge z. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* **33**. 1903. — ¹²⁾ *Best*, Über Carminfärbung des Glykogens und der Kerne. *Zeitschr. f. wiss. Mikroskopie* **23**, 319. 1906. — ¹³⁾ *Best*, Die Bedeutung pathologischen Glykogengehaltes. *Zentralbl. f. Pathol.* **18**, 465. 1907. — ¹⁴⁾ *Bock und Hoffmann*, Über das mikrochemische Verhalten der Leberzellen. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **56**, 201. 1872. — ¹⁵⁾ *Boehm und Hoffmann*, Beiträge zur Kenntnis des Kohlehydratstoffwechsels. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* **8**, 271. 1877. — ¹⁶⁾ *Cramer*, Beiträge zur Kenntnis des Glykogens. *Zeitschr. f. Biol.* **24**, 67. 1888. — ¹⁷⁾ *Cremer*, Physiologie des Glykogens. *Ergebn. d. Physiol.* **1**, I, 803. 1901. — ¹⁸⁾ *Czerny*, Zur Kenntnis der glykogenen und amyloiden Entartung. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* **31**, 190. 1893. — ¹⁹⁾ *Devaux*, Beiträge zur Glykogenfrage. *Zieglers Beiträge z. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* **41**, 596. 1907. — ²⁰⁾ *McDonnell*, Recherches sur la substance amyloïde de quelques tissus du fœtus. *Journ. de physiol. et de pathol. gén.* **6**, 554. 1863. — ²¹⁾ *Ehrlich*, Über das Vorkommen von Glykogen im diabetischen und im normalen Organismus. *Zeitschr. f. klin. Med.* **6**, 33. 1883. — ²²⁾ *Ellenberger*, Handbuch der vergleichenden mikroskop. Anatomie der Haustiere **3**. 1911. — ²³⁾ *Ellenberger und Scheuvert*, Lehrbuch der vergleichenden Physiologie der Haussäugetiere. 2. Aufl. 1920. — ²⁴⁾ *Fischera*, Über die Verbreitung des Glykogens in verschiedenen Arten experimenteller Glykosurie. *Zieglers Beiträge z. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* **36**, 273. 1904. — ²⁵⁾ *Gelei*, Über die Oogenese des *Dendrocoelum lacteum*. *Arch. f. Zellforschung* **11**, 51. 1913. — ²⁶⁾ *v. Gierke*, Das Glykogen in der Morphologie des Zellstoffwechsels. *Zieglers Beiträge z. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* **37**, 502. 1905. —

- ²⁷⁾ v. Gierke, Physiologische und pathologische Glykogenablagerung. Lubarsch-Ostertags Ergebn. **11**, II, 871. 1907. — ²⁸⁾ v. Gierke in Aschoffs Lehrbuch Bd. 1, 5. Aufl. 1921. — ²⁹⁾ Guizzetti, Das Glykogen im menschlichen Knorpelgewebe. Zentralbl. f. Pathol. **21**, 481. 1910. — ³⁰⁾ Gürber, Die Glykogenbildung in der Kaninchenleber zu verschiedener Jahreszeit. Sitzungsber. d. phys.-med. Ges. Würzburg **9**, 17. 1895. — ³¹⁾ Hammarsten, Lehrbuch der physiologischen Chemie. 9. Aufl. 1922. — ³²⁾ Hergenhahn, Über den zeitlichen Verlauf der Bildung resp. Anhäufung des Glykogens in der Leber und den willkürlichen Muskeln. Zeitschr. f. Biol. **27**, 215. 1890. — ³³⁾ Hock, Das Vorkommen von autogenem Pigment in den Milzen und Lebern gesunder und kranker Pferde. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. **49**, 117. 1922. — ³⁴⁾ Hofmeister, Der Kohlehydratstoffwechsel der Leber. Samml. der von der Nothnagelstiftung veranstalteten Vorträge 1913, H. 1. — ³⁵⁾ Huebschmann, Über Glykogenablagerung in Zellkernen. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **3**, 413. 1909. — ³⁶⁾ Hueck, Pigmentstudien. Zieglers Beiträge f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **54**, 68. 1912. — ³⁷⁾ Joest, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere. Bd. 2. 1922. — ³⁸⁾ Kalbermatten, Beobachtungen über Glykogen in der glatten Muskulatur. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **114**, 455. 1913. — ³⁹⁾ Karamitsas, Über das Vorkommen von Glykogen in den Kernen von Leberzellen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **194**, 439. 1908. — ⁴⁰⁾ v. Kemnitz, Die Morphologie des Stoffwechsels bei *Ascaris lumbricoides*. Arch. f. Zellforsch. **7**, 463. 1912. — ⁴¹⁾ Kira, Beiträge zur Kenntnis der Glykogenspaltung in der Leber. Mitt. a. d. med. Fak. d. Univ. Tokio **30**, 51. 1922. — ⁴²⁾ Klestadt, Beiträge zur Kenntnis des Kernglykogens. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **4**, 444. 1910. — ⁴³⁾ Klestadt, Über Glykogenablagerung. Lubarsch-Ostertags Ergebn. **15**, II, 349. 1911. — ⁴⁴⁾ Külz, Beiträge zur Kenntnis der Glykogenbildung in der Leber. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **24**, 1. 1881. — ⁴⁵⁾ Külz, Über den Einfluß angestrenzter Körperbewegung auf den Glykogengehalt der Leber. Ibid. **24**, 41. 1881. — ⁴⁶⁾ Külz, Über den Einfluß der Abkühlung auf den Glykogengehalt der Leber. Ibid. **24**, 46. 1881. — ⁴⁷⁾ Külz, Zum Verhalten des Glykogens in der Leber und den Muskeln nach dem Tode. Ibid. **24**, 57. 1881. — ⁴⁸⁾ Lacassagne und Martin, De la docimasie hépatique. Arch. d'antrop. crim. **14**, 54. 1899. — ⁴⁹⁾ Langhans, Über Glykogen in pathologischen Neubildungen und den menschlichen Eihäuten. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **120**, 28. 1890. — ⁵⁰⁾ Langley, Preliminary account of the structure of the cells of the liver. Proc. of the roy. soc. of London **34**, 20. 1882. — ⁵¹⁾ Laves, Über das Verhalten des Muskelglykogens nach der Leberexstirpation. Med. Diss. Königsberg 1886. — ⁵²⁾ Lipska-Młodowska, Zur Kenntnis des Muskelglykogens und seiner Beziehung zum Fettgehalt der Muskulatur. Zieglers Beiträge z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **64**, 18. 1918. — ⁵³⁾ Lubarsch, Beiträge zur Histologie der von den Nebennierenkeimen ausgehenden Nierengeschwülste. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **135**, 149. 1894. — ⁵⁴⁾ Lubarsch, Über den Nachweis des Glykogens. Zentralbl. f. Pathol. **5**, 862. 1894. — ⁵⁵⁾ Lubarsch, Glykogendegeneration. Lubarsch-Ostertags Ergebn. **1**, II, 166. 1895. — ⁵⁶⁾ Lubarsch, Über die Bedeutung der pathologischen Glykogenablagerungen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **183**, 188. 1906. — ⁵⁷⁾ Lubarsch, Glykogen. In der Enzyklopädie der mikroskopischen Technik 1910, S. 525. — ⁵⁸⁾ Lubarsch, Störungen des cellulären Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels. Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung 1910, S. 57. — ⁵⁹⁾ Lubarsch, Über das sog. Lipofuszin. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**, 491. 1922. — ⁶⁰⁾ Luchsinger, Zur Glykogenbildung in der Leber. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **8**, 289. 1874. — ⁶¹⁾ Meixner, Mikroskopischer Glykogennachweis. Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 2175. — ⁶²⁾ Meixner, Das Glykogen der Leber bei verschiedenen Todesarten. Beitr. z. gerichtl. Med.

1, 222. 1911. — ⁶³⁾ *Miyauchi*, Untersuchungen über die Menge und Verteilung des Leberglykogens. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **18**, 447. 1916. — ⁶⁴⁾ *Neukirch*, Über eine neue Methode der Glykogenfixation. Zentralbl. f. Pathol. **20**, 531. 1909. — ⁶⁵⁾ *Neukirch*, Über morphologische Untersuchungen des Muskelglykogens. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **200**, 73. 1910. — ⁶⁶⁾ *Parhou*, Sur la teneur en glycogène du foie et des muscles chez les animaux chatrés. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **87**, 741. 1922. — ⁶⁷⁾ *Patuschin*, Über Kohlehydrat-entartung der Gewebe. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. **22**, 689. 1884. — ⁶⁸⁾ *Pflüger*, Über den Glykogengehalt der Tiere im Hungerzustand. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **91**, 119. 1902. — ⁶⁹⁾ *Pflüger*, Über den Einfluß einseitiger Ernährung oder Nahrungsmangels auf den Glykogengehalt des tierischen Körpers. Ibid. **119**, 117. 1907. — ⁷⁰⁾ *Richard*, Über den Einfluß der Funktion auf den Glykogengehalt der glatten Muskulatur. Zieglers Beiträge z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **61**, 514. 1916. — ⁷¹⁾ *Romeis*, Über die Wirkung des Thyroxins auf Körpergewicht und Leberglykogen weißer Mäuse. Biochem. Zeitschr. **135**, 85. 1923. — ⁷²⁾ *Rosenberg*, Histologische Untersuchungen über das Leberglykogen. Zieglers Beiträge z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **49**, 284. 1910. — ⁷³⁾ *Rosenfeld*, Über Organverfettungen. Verhandl. d. dtsh. Kongr. f. inn. Med. **19**. Kongr. 1901, S. 518. — ⁷⁴⁾ *Rossi e Nepi*, Sulla docimasia epatica. Rif. med. **17**, 314. 1901. — ⁷⁵⁾ *Rössle* in Aschoffs Lehrbuch Bd. 1, 5. Aufl., 1921. — ⁷⁶⁾ *Saake*, Studien über Glykogen. Zeitschr. f. Biol. **29**, 429. 1892. — ⁷⁷⁾ *Schöndorff*, Über den Maximalwert des Glykogengehaltes von Hunden. Pflügers Archiv **99**, 191. 1903. — ⁷⁸⁾ *Seegen*, Über die Einwirkung der Asphyxie auf die glykogene Funktion der Leber. Zentralbl. f. Physiol. **15**, 65. 1901. — ⁷⁹⁾ *Seegen und Kretschmer*, Über Zuckerbildung in der Leber. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **22**, 214. 1880. — ⁸⁰⁾ *Sjövall*, Leberglykogen und gerichtliche Medizin. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. **43**, 28. 1912. — ⁸¹⁾ *Zaccarini*, Gleichzeitige Färbung des Glykogens und des Fettes in den Rippenknorpeln. Zentralbl. f. Pathol. **21**, 822. 1910. — ⁸²⁾ *Ziegler und Wolf*, Histochemische Untersuchungen über das Vorkommen eisenhaltigen Pigments (Hämosiderin) in der Milz und Leber der Haussäugetiere unter normalen und einigen pathologischen Verhältnissen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **249**, 374. 1924. — ⁸³⁾ *Zieglwallner*, Über die Fixierung und Färbung des Glykogens. Arch. f. wiss. Mikroskopie **28**, 152. 1911.
