

(Aus dem Pathologischen Laboratorium der Universität Bukarest.
Vorstand: Dr. A. Babes.)

Über das Collumcarcinom mit glykogenreichen Zellen. (Collumcarcinom mit hellen Zellen.)

Von

Dr. A. Babes, unter Mitarbeit von Frau Dr. Lăzărescu-Pantzu,
Assistentin.

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 3. August 1929.)

Unter den in den Zellen des Organismus befindlichen Stoffen gehört das Glykogen zu denjenigen, die noch oft Gelegenheit zu neuen und interessanten Untersuchungen bieten.

Hauptsächlich hat die Frage des Glykogens in den Geschwülsten zufolge neuer Untersuchungen über den Kohlehydratstoffwechsel in Carcinomzellen, ein besonderes Interesse für das Krebsproblem erhalten.

Im vorliegenden Studium wollen wir uns mit einer unseres Wissens noch nicht beschriebenen Form von Collumcarcinom beschäftigen, die sich durch das helle Aussehen der Geschwulstzellen sowie durch einen außergewöhnlichen Reichtum an Glykogen kennzeichnet.

Im Verlaufe vieler Jahre, während dessen wir sehr viele Fälle von Collumcarcinom zu untersuchen Gelegenheit hatten, sind uns nur 2 Fälle zur Untersuchung gelangt, die sich in die uns hier beschäftigende Form von Collumcarcinom einreihen lassen.

Im ersten Falle handelte es sich um eine Probeexcision der Portio, die uns in Formalin zugesandt wurde, und woran die Glykogenfärbungen nicht vorgenommen werden konnten.

Was diesen Fall kennzeichnete, war das ganz eigentümlich helle Aussehen der die Epithelinseln und Stränge bildenden Epithelzellen, wodurch die Geschwulst den von Lubarsch¹ als hypernepbroide Nierengeschwülste benannten Gewächsen sehr ähnlich sah.

Tatsächlich waren die epithelialen Gebilde in diesem Falle, beinahe ausschließlich, aus großen, vieleckigen hellen Zellen zusammengesetzt, die scheinbar vollständig cytoplasmfrei waren, und an dessen Stelle sich ein heller Raum befand; die Zellen schienen auf den Kern und die Zellmembran beschränkt. Nach dieser Probeexcision wurde die Kranke

nicht mehr wiedergesehen, so daß eine neue Probeexcision zwecks Glykogenfärbung nicht mehr vorgenommen wurde.

Ein Jahr darauf kam uns der zweite Fall zur Untersuchung, der allen Vorschriften gemäß für den Glykogennachweis studiert werden konnte.

Wir beginnen gleich mit der Beschreibung dieses zweiten Falles:

E. J., 35 Jahre alt, wurde in die gynäkologische Klinik wegen Unterleibschmerzen und Ausfluß aufgenommen. Erste Menses im 8. Lebensjahr und in der Folge regelmäßig. Seit dem 19. Lebensjahre verheiratet; 3 durchaus normale Schwangerschaften. Patientin von kräftigem Bau, gut entwickeltes Fettpolster, Haut und Schleimhäute gut durchblutet. Portio uteri in eine blumenkohlformige, bei Berührung blutende Masse umgewandelt. Corpus uteri etwas vergrößert, Adnexe frei. Es wird eine totale Hysterektomie vorgenommen.

Makroskopischer Befund. Das makroskopische Präparat stellt die Gebärmutter und Adnexe dar. Uterus 10 cm lang, die Wand $2\frac{1}{2}$ cm stark, die 0,5 mm dicke Schleimhaut glatt. Portio in eine bröckelige, blumenkohlformige, nußgroße, mit unebener Oberfläche versehene Geschwulst umgewandelt. Tuben verdickt, wellenförmig. Eierstöcke klein, zusammengeschrumpft; der rechte enthält 2 reife Follikel. Gleich nach der Operation wurden verschiedene Teile der Geschwulst zum Teil in absolutem Alkohol, zum Teil in Formalin fixiert.

Mikroskopischer Befund. Bei der Untersuchung wird festgestellt, daß die verschiedenen Teile der Geschwulst nur kleine Unterschiede zeigen. Wir werden das mikroskopische Bild von 2 Präparaten mit etwas verschiedenem Aussehen beschreiben.

1. *Präparat. Hämatoxylin-Eosinfärbung.* Die Untersuchung zeigt, daß das Oberflächenepithel der Portio vollständig fehlt. Das Präparat (Abb. 1) ist von einer verschiedenen dicken, aus nekrotischen Zellen gebildeten Schicht bedeckt, und nur an manchen Stellen findet man hier ausgedehnte Blutungen. Die nekrotische Schicht enthält stellenweise Zellen mit einem großen, hellen Raum an Stelle des Zellplasmas, mit einem kleinen, runden und pyknotischen Kern.

Unter der nekrotischen Schicht und sehr oft von dieser durch einen Raum getrennt (Abb. 1) befinden sich die Bestandteile der Geschwulst, die wir weiter unten beschreiben werden. Die Geschwulst selbst besteht in ihrer ganzen Ausdehnung (Abb. 2) aus dicken anastomosierenden Epithelsträngen, die durch eine kleine Menge Stroma voneinander getrennt sind.

Kennzeichnend für alle Epithelstränge ist das eigentümliche Aussehen ihrer Zellen, die dem Typus der hellen Zellen angehören. In der Tat sind alle oder fast alle Epithelzellen solche Elemente, deren Zellplasma ganz oder fast gänzlich durch einen hellen Raum gebildet ist. Sie sind große, vieleckige oder runde, durch eine deutliche Zellenmembran begrenzte und auf großen Strecken gleichmäßige Zellen.

Die die oberflächlichsten Schichten bildenden Stränge (Abb. 1) sind dünner und fast gänzlich aus sehr großen, abgerundeten Zellen gebildet, die, scheinbar vollständig plasmafrei, nur Zellmembran und Kern, der meistens in der Mitte und selten an der Peripherie der Zelle liegt, aufweisen. Der Kern dieser Zellen ist im allgemeinen klein im Vergleich zum Zellplasma, manchmal eckig, geschrumpft, stark und gleichmäßig gefärbt, das andere Mal rund oder eiförmig und schwach gefärbt. Nur bei einer sehr gründlichen Untersuchung wird festgestellt, daß ein Teil dieser Zellen ein minimales Zellplasma enthält, sei es in Gestalt von Fäden vom Kern ausgehend, sei es in Gestalt eines sehr feinen um den Kern oder an der Peripherie der Zelle gelegenen Netzes. Das Stroma ist gefäßreich und zeigt eine sehr reiche Zelleninfiltration; letztere besteht aus Lymphocyten, Polyblasten und aus vereinzelt Leukocyten.

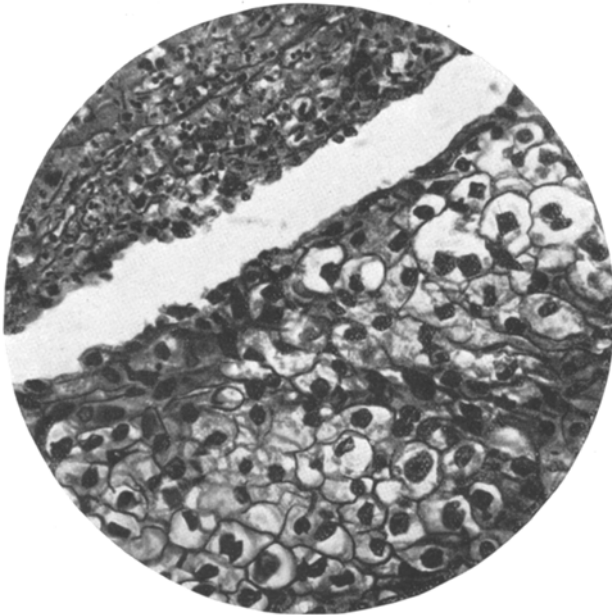


Abb. 1. Ein oberflächlicher, von einer nekrotischen Schicht bedeckter Zellstrang. H.-Eosin.



Abb. 2. Dicke anastomosierte, aus hellen Zellen gebildete Epithelstränge. H.-Eosin.
(Bei schwacher Vergrößerung.)

Die Stränge, die den Rest des Präparates bilden (Abb. 3), zeigen zumeist einen deutlichen Unterschied zwischen den sich an der Peripherie der Stränge befindenden Zellen und denjenigen der zentralen Teile. Die letzten Zellen sehen sehr den bereits beschriebenen Zellelementen, welche die Stränge der oberflächlichen Schichten bilden, ähnlich, immerhin sind sie im allgemeinen etwas kleiner, sogar viel kleiner als die letzteren. Die Zellen, die sich an der Peripherie der Stränge finden (Abb. 4), sind vieleckig und besitzen einen runden, großen, regelmäßigen und gut gefärbten Kern und eine abwechselnde Menge schwach gefärbten, zumeist feinkörnigen Zellplasmas, welches zuweilen den ganzen Raum zwischen Kern und Zellmembran ausfüllt; des öfteren aber schichtet sich das Zellplasma an der Peri-

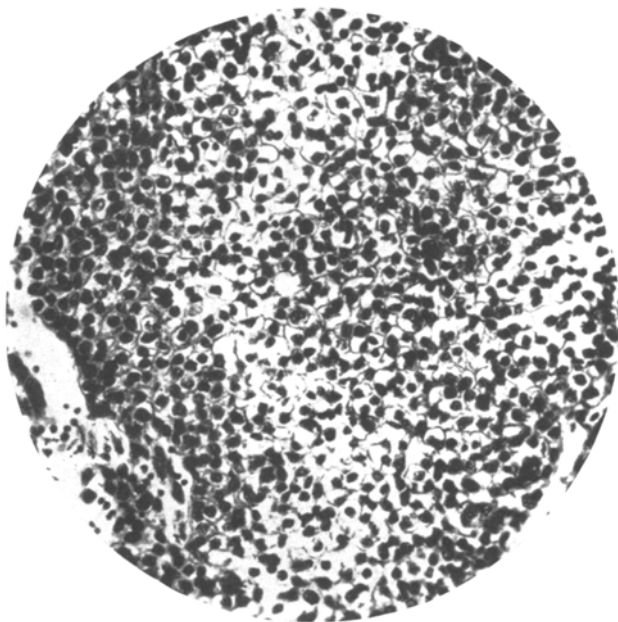


Abb. 3. Epithelstrang mit deutlichem Unterschied zwischen den an der Peripherie sich befindenden Zellen und denjenigen der zentralen Teile. H.-Eosin. (Schwache Vergrößerung).

pherie der Zelle auf, die Zellmembran kontinuierlich oder mit Unterbrechungen auskleidend. Die Stränge enthalten viele Mitosen, die hauptsächlich in den peripheren Schichten sitzen, wo sich auch die plasmareicheren Zellen befinden. In manchen Strängen wird der zentralste Teil von einer nekrotischen Masse gebildet, die aus den hier gelegenen abgestorbenen Zellen besteht. Endlich heben wir noch hervor, daß vereinzelte Zellen ein oder mehrere meist große Körperchen enthalten, die sich mit Eosin gleichmäßig rot färben.

Das Stroma zeigt in dieser Gegend eine wechselnde Zellinfiltration, die meist aus Lymphocyten besteht.

2. *Präparat. Mit Hämatoxylin-Eosin gefärbte Präparate.* Hier ist die Oberfläche des Präparates entweder aus den Geschwulstzellen selbst, welche schicht- oder strangförmig angeordnet sind, oder aus einer dünnen Bindegewebsschicht gebildet. Die Geschwulst selbst besteht zum Teil aus ausgedehnten Epithelinseln die durch eine kleine Menge Stroma voneinander getrennt sind, zum Teil aus im Innern der Lymphräume gelegenen kleineren Epithelinseln und Strängen.

Die großen Epithelinseln nehmen den größten Teil des Präparates ein, mit Ausnahme der tiefsten Schichten, in denen sich die oben erwähnten kleinen Inseln und Stränge befinden. Die großen Epithelinseln besitzen eine ziemlich einförmige Bauart, die bis zu einem gewissen Punkt derjenigen der Stränge, die das vorherige Präparat bilden, gleichen. Sie bestehen aus großen abgerundeten oder vieleckigen, durch eine Zellmembran deutlich abgegrenzten Zellen (Abb. 5). Der Kern dieser Zellen ist entweder klein, zusammengeschrumpft, intensiv und gleichmäßig gefärbt oder groß und mäßig gefärbt. Die Mehrzahl dieser Zellen ist anscheinend ganz plasmafrei oder sie besitzt bloß eine geringe Menge sehr schwach gefärbter, der Zellmembran anliegenden, manchmal halbmondförmigen Plasmaschicht. Wir

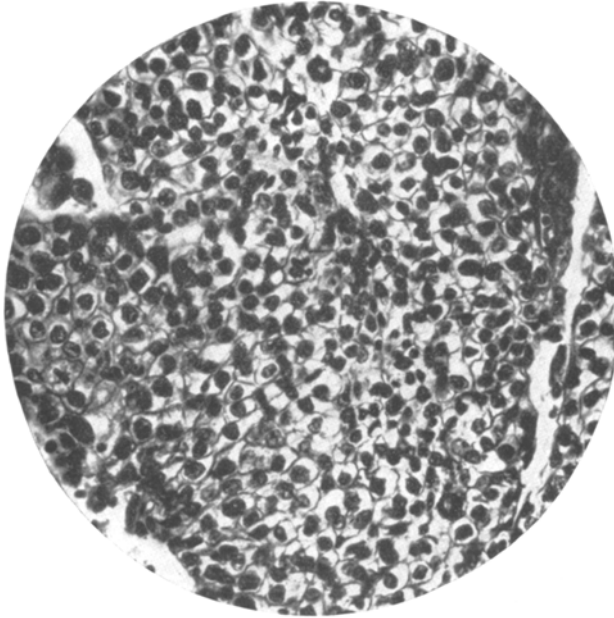


Abb. 4. Epithelstrang mit deutlichem Unterschied zwischen den sich an der Peripherie befindenden Zellen und denjenigen der zentralen Teile. H.-Eosin. (Bei starker Vergrößerung).

wollen jedoch daran erinnern, daß in manchen Epithelinseln sich unter diesen Zellen eine wechselnde Anzahl protoplasmareicher Zellen antreffen lassen, wie wir sie an der Peripherie der Epithelinseln finden und näher beschreiben werden. Die Zellen, die sich an der Peripherie der meisten Epithelinseln finden, sind vieleckige oder unscharf begrenzte Zellen mit einem großen Kern, der von sehr verschiedener Form und zuweilen atypisch ist. Das Zellplasma dieser Zellen ist blaß gefärbt, von feinkörnigem Aussehen, das ganz oder teilweise den Raum zwischen Kern und Zellmembran ausfüllt. Das Stroma besteht aus faserarmem Bindegewebe und aus einer reichen, von Lymphocyten, Polyblasten und vielkernigen Leukocyten bestehenden Zellinfiltration.

Die Inseln und Stränge, die sich im Innern der Lymphräume befinden, sind von verschiedener Größe und Gestalt. Manche sind klein, rund und nur aus einer kleinen Anzahl Zellelementen zusammengesetzt, andere sind im Gegenteil größer, langgestreckt oder abgerundet und aus einer größeren Zahl von Zellen zusammengefügt. Die kleinen Gebilde bestehen aus unbegrenzten Zellen, die mit

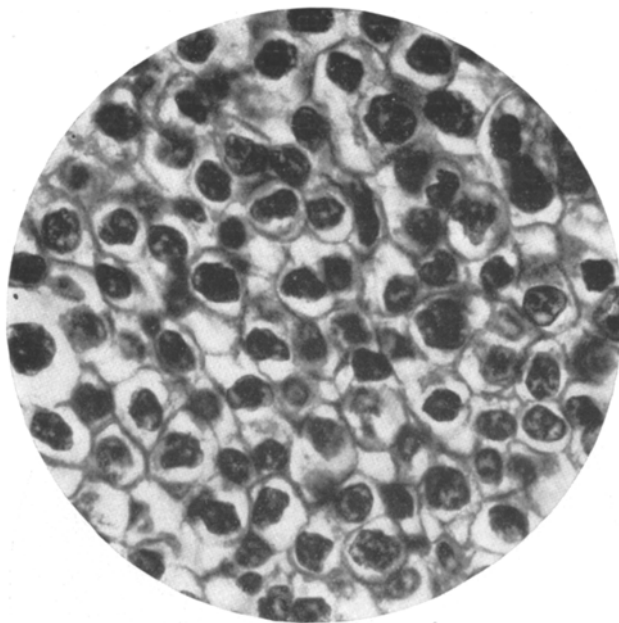


Abb. 5. Abgerundete oder vieleckige, anscheinend protoplasmafreie oder protoplasmaarme, die großen Epithelinseln bildende Zellen. H.-Eosin.

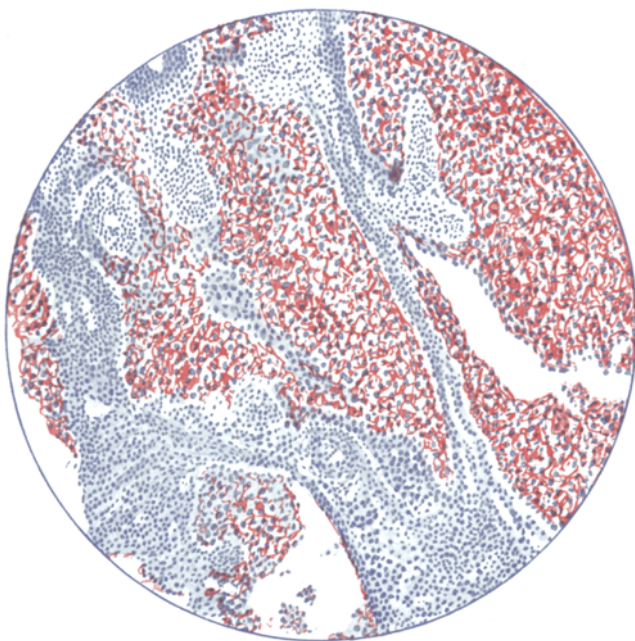


Abb. 6. Große, aus glykogenreichen Zellen bestehende Epithelinseln. Best-Färbung.

einem von verschiedener Form und Größe atypischen Kern versehen sind. Die größeren Stränge sind zum Teil wie die kleineren, zum Teil aus vieleckigen protoplasmareichen sowie aus einer Anzahl protoplasmaarmer Zellen zusammengesetzt.

Nach Best gefärbte Präparate. Durch diese Methode läßt sich feststellen, daß die Zellen, welche die großen Epithelinseln als auch diejenigen, die die Stränge und Inseln bilden, größtenteils Glykogen enthalten (Abb. 6), das sich durch diese Methode lebhaft rot färbt. Ebenfalls ist auch eine kleine Zahl Zellen, die sich im Stroma befinden, glykogenhaltig. Die Zellen der großen Epithelinseln, die kein Glykogen enthalten, befinden sich sowohl an der Peripherie einiger als auch im Zentrum derselben.

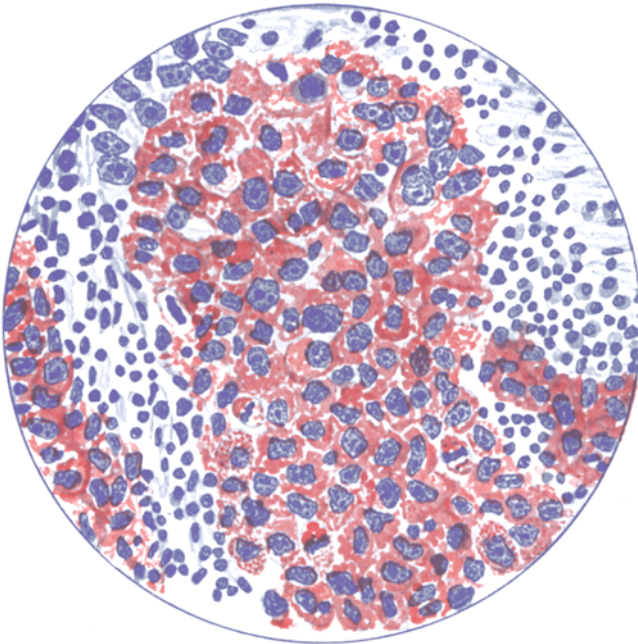


Abb. 7. Aus glykogenreichen Zellen bestehende Epithelinsel; glykogenreiche mitotische Zellen. Best-Färbung.

Die glykogenlosen Zellen, die sich an der Peripherie der obenerwähnten Epithelinseln befinden, unterscheiden sich von den ebenfalls glykogenlosen Zellen, die im Zentrum liegen. Während nun die ersteren meistens einen großen, zuweilen atypischen Kern, ferner eine wechselnde, manchmal sogar große Menge feingekörntes Protoplasma enthalten, erscheinen die letzteren als große Zellen, die meistens mit einem kleinen, runzeligen und intensiv gefärbten Kern sowie mit einem großen hellen Raum, der sich zwischen Kern und Zellmembran befindet, versehen sind; bisweilen sind die letzteren sogar kernfrei.

In den Zellen, in denen das Glykogen vorhanden ist, befindet sich dasselbe hauptsächlich im Zellplasma und nur sehr selten im Zellkern. Es befindet sich im Zellplasma in wechselnder Menge und Form. So tritt es manchmal in Form feiner Körner, die in einem kleinen Teil oder in dem ganzen Zellplasma abgelagert sind. Die Zellen, in denen das Glykogen diese Form annimmt, sind zumeist an der Peripherie der großen Epithelinseln gelegen (Abb. 7) und wechseln hier öfters

mit glykogenfreien Zellen ab, denen sie übrigens sehr ähnlich sind, sowie in den Strängen, die sich im Inneren der Lymphräume befinden (Abb. 8). Das andere Mal erscheint das Glykogen als eine gleichmäßig rot gefärbte Masse, die ganz oder beinahe ganz das Zellplasma einnimmt (Abb. 7). Die Zellen, in denen das Glykogen diese Anordnung aufweist, sind plasmareiche Zellen mit großem, oft atypischem und gut gefärbtem Kern. Sie befinden sich meistens in den äußersten Schichten der Epithelinseln, seltener in den mittleren Schichten, wo sie als vereinzelte Zellen vorkommen; selten können diese Zellen den größten Teil oder gänzlich die großen Epithelinseln ausmachen (Abb. 7). Des öfteren jedoch nimmt

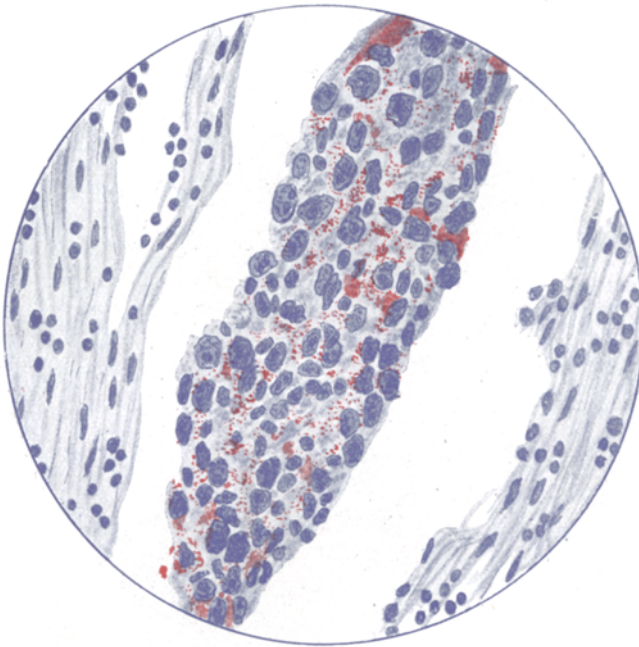


Abb. 8. Im Innern eines Lymphraumes befindlicher Epithelstrang. Best-Färbung.

das Glykogen eine mehr oder weniger dicke, fortlaufende oder unterbrochene Schichtform an, die hauptsächlich halbmondförmig an der Peripherie der Zelle gelagert ist und sich der Zellmembran anlegt. Die Zellen, in denen das Glykogen sich derartig verhält, entsprechen den meisten hellen, plasmaarmen Zellen, deren Protoplasma an der Peripherie der Zelle liegt. Der Kern dieser Zellen ist zuweilen noch groß, rund und mäßig gefärbt, in anderen Fällen ist er jedoch kleiner, stärker gefärbt und zusammengeschrumpft. Derartige Zellen nehmen gewöhnlich den größten Teil der großen Epithelinseln ein (Abb. 6), besonders aber ihre zentralen Schichten sowie einen kleineren Teil der Inseln und Stränge, die im Inneren der Lymphräume liegen.

Weiterhin tritt das Glykogen in Form von Kugeln verschiedener Zahl und Größe auf (Abb. 9), deren Zentrum mitunter blasser gefärbt ist als die Peripherie. Die Zellen, worin das Glykogen sich derart gestaltet, sind im allgemeinen große Elemente mit oft pyknotischem Kern, mitunter sogar kernlos und scheinbar protoplasmfrei, an dessen Stelle sich ein großer Raum, in welchem die Glykogen-

kugeln verstreut liegen, befindet. Diese Art von Zellen nehmen gewöhnlich die zentralsten Teile der Epithelmassen ein.

Und schließlich kommen Glykogenkörner in den schon beschriebenen nekrotischen Herde vor (Abb. 10).

Im Stroma befinden sich Glykogenkörner in einer kleinen Anzahl vielkerniger Leukocyten oder in plasmazellenähnlichen Elementen.

Mit Scharlach gefärbte Präparate. Es läßt sich nachweisen, daß in den epithelialen Gebilden sich bloß eine geringe Anzahl fetthaltiger Zellen befinden. Das Fett liegt hier in Form von Tropfen, die die Zellen zum Teil oder gänzlich aus-

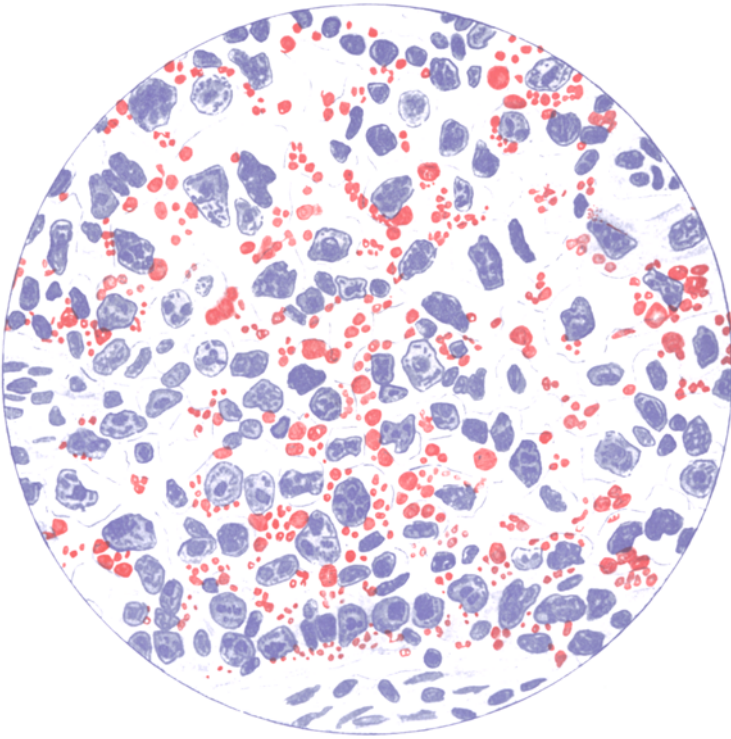


Abb. 9. In Form von Kugeln verschiedener Zahl und Form auftretendes Glykogen. Best-Färbung.

füllen. Die fetthaltigen Zellen sind mäßig groß, mit einem das Zentrum der Zelle einnehmenden kleinen und gut gefärbten Kern. In den in der Mitte einiger epithelialen Gebilde befindlichen nekrotischen Massen findet man Fetttropfen in großen Mengen. Außerdem findet sich noch Fett manchmal sehr reichlich im Stroma und zwar in protoplasmareichen, den Makrophagen ähnlichen Zellen.

In den Scharlachpräparaten läßt sich noch feststellen, daß eine Anzahl, vorwiegend in der Mitte der Epithelstränge befindliche helle Zellen in ihrem hellen Raum eine zuweilen ziemlich große Anzahl Kugeln von verschiedener Größe enthalten (Abb. 11), die sich mit Hämatoxylin teils gleichmäßig, teils im Zentrum schwächer färben lassen.

Es ergibt sich, daß wir es mit einem Plattenepithelkrebs der Portio bei einer 30jährigen Frau mit gutem Allgemeinbefinden und ohne Zucker im Harn zu tun haben. Die Geschwulst war trotz ihrer Größe doch bloß auf die Portio beschränkt. Die mikroskopische Untersuchung zeigte einen mittelreifen Plattenepithelkrebs von besonderer Art. Tatsächlich besteht er fast ausschließlich aus vieleckigen oder runden, durch eine Zellmembran deutlich abgegrenzten Zellen, die scheinbar protoplasmareich oder mit einer dünnen blaßgefärbten, an der Peri-

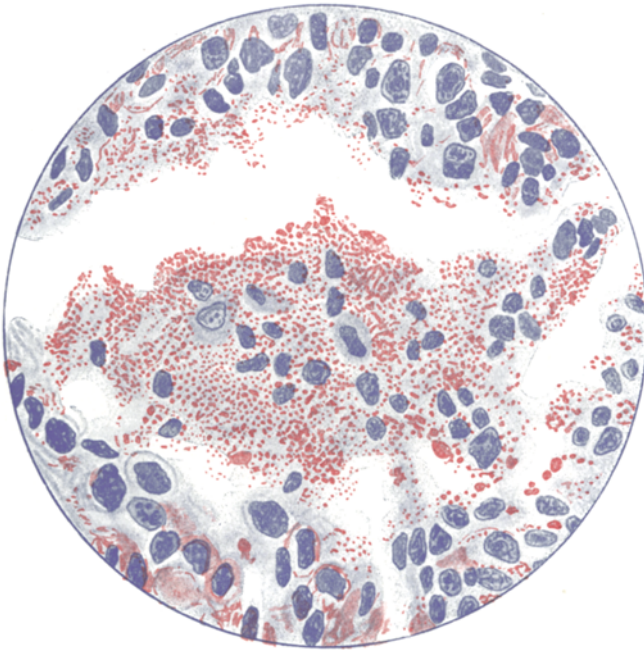


Abb. 10. Glykogenkörner in einem nekrotischen Herd. Best-Färbung.

pherie gelegenen Protoplasmaschicht versehen sind; sie zeigen eine gewisse Ähnlichkeit mit den mehr oberflächlich gelegenen Zellen der Malpighischen Schicht, in welchen die Zellen protoplasmaarm werden und sich abzuplatten beginnen. Nur in einigen Teilen der Geschwulst, und zwar in ihren tieferen Schichten, findet man Epithelinseln und Stränge, die meistens aus undeutlich begrenzten und mit einem atypischen Kern versehenen Zellen zusammengesetzt, als lokale, in den Lymphräumen gelegene Metastasen zu deuten sind.

In den auf Glykogen gefärbten Präparaten nimmt man wahr, daß beinahe alle Geschwulstzellen sowie vereinzelte im Stroma befindliche Zellen Glykogen enthalten.

Das Glykogen findet sich in größter Menge in Zellen, mit deutlichem Cytoplasma, deren Kern gut erhalten ist, somit in Zellen, in welchen das Leben noch erhalten ist; viele mitotische Zellen zeigen gleichfalls große Mengen Glykogen. Viele Zellen mit vollständig erhaltenem und blaß gefärbtem Cytoplasma lassen sich nach *Best* gänzlich und gleichmäßig intensiv rot färben. Nimmt das Zellplasma ab, so vermindert sich in demselben Maße auch die Glykogenmenge, so daß in den Zellen, deren Protoplasma bloß auf eine halbmondförmige Schicht herabgesetzt ist, das Glykogen dieselbe Anordnung aufweist. Endlich

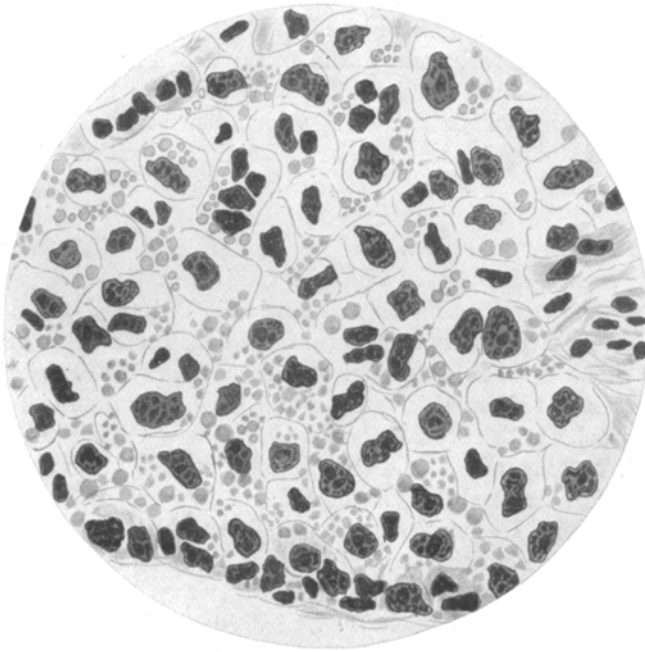


Abb. 11. Zellen mit von verschiedener Form enthaltenen Kugeln. Scharlach-Färbung.

in anscheinend protoplasmareichen, meist mit einem kleinen, geschrumpften, stark und gleichmäßig gefärbten Kern versehenen oder sogar in kernlosen Zellen, ist das Glykogen des öfteren bloß auf einige verschieden große, mitunter ungleichmäßig gefärbte Kugeln beschränkt. Wir müssen hier erwähnen, daß ähnliche Kugeln auch in den mit Scharlach gefärbten Präparaten in die Erscheinung treten, wo sie sich mit Hämatoxylin blaßviolett färben; hingegen fehlen sie in den mit H.-Eosin gefärbten Präparaten. Außerdem wollen wir noch bemerken, daß eine wechselnde, sehr oft kleine Anzahl an der Peripherie der Stränge und Epithelmassen liegende protoplasmareiche und einen großen und gut gefärbten Kern besitzende Zellen, die bis zu einem gewissen Grade den

Basalzellen des Deckenepithels ähnlich sehen, entweder kein Glykogen, oder nur mehr oder minder zahlreiche feine Glykogenkörner enthalten. In der Mitte einiger epithelialer Gebilde befindet sich eine nekrotische Masse, die sich durch die Anwesenheit von Glykogenkörnern und pyknotischen Kernen kennzeichnet. Es findet sich Glykogen sogar in großen Mengen auch in einigen undifferenzierten Zellen der Lokalmetastasen. Im Stroma befindet sich das Glykogen besonders in den vielkernigen Leukocyten und ebenso in einigen, den Plasmazellen ähnlichen Zellen. In mit Scharlach gefärbten Präparaten wird festgestellt, daß bloß eine sehr kleine Anzahl von Geschwulstzellen Fett enthalten. Dasselbe besteht hierselbst in Form von kleineren oder größeren, die Zelle fast ganz ausfüllenden Tropfen; der Kern dieser Zellen ist deutlich und mäßig gefärbt. Die bereits beschriebenen, in der Mitte einiger epithelialer Gebilde vorhandenen nekrotischen Massen, sind fettreich. Im Stroma, zwischen einigen Epithelsträngen, befindet sich eine große Menge Fett, in Zellen vom Makrophagentypus.

Endlich wollen wir noch hervorheben, daß in den mit H.-Eosin gefärbten Präparaten sich in einigen Epithelzellen ein oder mehrere den Russellschen Körperchen ähnliche Gebilde vorfinden.

An der Hand unseres Falles wollen wir die Untersuchungen anderer Forscher bezüglich des Glykogens im Collumcarcinom betrachten. Die ersten Untersuchungen stammen aus dem Jahre 1880; *Schiele*² erwähnt in seiner 1880 erschienenen Arbeit, daß er in dem einzigen von ihm untersuchten Fall von Collumcarcinom kein Glykogen feststellen konnte. Was aber aus der Mitteilung *Schieles* für uns von Interesse ist, sind seine Beobachtungen über das Glykogen in den geschichteten Epithelien. In der Tat fand *Schiele* besonders in der mittleren Zellschicht der geschichteten Epithelien Glykogen, und zwar in den dicken Zellen und weder in den oberflächlichen verhornten Zellen noch in denjenigen der tiefen Schichten. Das Glykogen ist hier teils in Form von Kugeln, teils in Form von Halbmonden zu finden, und es kommen sogar vollständig mit Glykogen gefüllte Zellen vor. *Langhans*³ fand ebenfalls Glykogen in großen Mengen im Deckepithel der Portio. Was die Uteruskrebse anlangt, so fand *Langhans* in den gewöhnlichen Formen von Collumcarcinom bloß wenig Glykogen und in der Regel nur in vereinzelt Zellen. *Braut*⁴ behauptet, daß im Krebs der Portio die Glykogenmenge für gewöhnlich nicht sehr bedeutend ist; bloß in 4 Fällen konnte er große Mengen von Glykogen nachweisen.

*Lubarsch*⁵ stellte bei einem sehr großen Material von 1544 Fällen in allen von ihm untersuchten 24 Fällen von Plattenepithelkrebs der Portio und der Scheide mehr oder weniger reichlich Glykogen, zum Teil in den Metastasen fest. *Schütz*⁶ untersuchte auf Glykogen 3 Fälle von Collumcarcinom und fand es in 2 Fällen, wogegen es im dritten

Falle fehlte. *Lahm*⁷ fand unter 19 Fällen, wovon 13 einen Ausreifungsvorgang an den Carcinomzellen zeigten, in 11 Glykogen in reichlicher Menge. Der Forscher erwähnt nicht das Verhalten des Glykogens in den beiden anderen reifen, sowie in den 6 unreifen Fällen. In diesen letzteren 6 Fällen liegt aus den Schlußfolgerungen *Lahms* die Vermutung nahe, daß hier kein Glykogen sich vorfand. *Oki Tsunematsu*⁸, der 95 solide Collumcarcinome untersuchte, fand in 60% der Fälle Glykogen.

Aus den Untersuchungen der obengenannten Forscher geht ganz deutlich hervor, daß das Glykogen ein häufiges Vorkommen im Collumcarcinom ist.

Die Häufigkeit des Glykogens im Collumcarcinom weist indessen große Unterschiede bei den verschiedenen Forschern auf. So sahen wir, daß *Lubarsch* das Glykogen in 100% der Fälle, während *Oki Tsunematsu* es nur in 60% nachweisen konnte. Bis zu einem gewissen Grade wird uns die Sache durch die Untersuchungen des letzten Forschers und von *Lahm* klargelegt. Tatsächlich stellte der erstere fest, daß die Häufigkeit der positiven Fälle für die verschiedenen Formen von Collumcarcinom eine ungleiche ist.

So ist die Häufigkeit der positiven Fälle bei den reifen und mittelreifen Carcinomen eine weit größere als bei den unreifen. Von 7 reifen, soliden Carcinomen hatten 6 Fälle Glykogen, also über 90%, von 50 mittelreifen Fällen 42, also 84%, und von den 38 unreifen Fällen 18, woraus sich ein Verhältnis von weniger als 50% ergibt. Dieser Unterschied in der Häufigkeit des Glykogens, je nach der Art des Carcinoms, wurde auch von *Lahm* festgestellt. Letzterer geht aber in seinen Beurteilungen viel zu weit, indem er seine eigenen Feststellungen verallgemeinern und zum Gesetz erheben will. *Lahm* behauptet, daß die unreifen Carcinome überhaupt kein Glykogen enthalten, und die mittelreifen und reifen bloß dort, wo die prosoplastische Differenzierung der Zellen deutlich ist. Außerdem behauptet *Lahm*, daß dadurch ein Parallelismus zum normalen Epithel besteht, wo ebenfalls Glykogen nur im Stratum corneum und in der Riffzellenschicht enthalten ist. Was die erste Behauptung *Lahms* anbelangt, steht sie in erster Linie im Widerspruch mit dem bereits erwähnten Ergebnis von *Oki Tsunematsu*, der, wie wir sahen, beinahe in 50% der unreifen Fälle Glykogen fand; in zweiter Linie stehen die Behauptungen *Lahms* mit den in unserem hier beschriebenen Falle festgestellten Tatsachen nicht im Einklang. In der Tat, wie aus unseren Beschreibungen und Abbildungen hervorgeht, enthalten eine bedeutende Anzahl unreifer Zellen Glykogen, manchmal sogar in großen Mengen. Was die zweite Behauptung *Lahms* anbelangt, die sich auf das Glykogen im normalen Epithel der Portio bezieht, steht sie teilweise im Widerspruch mit

den Feststellungen sämtlicher Forscher, deren Mitteilungen uns zur Verfügung standen, die kein Glykogen in der Hornschicht feststellen konnten. Aus dem Vorhergehenden können wir behaupten, daß, wenn auch die verschiedenen Differenzierungsgrade der Zellen bis zu einem gewissen Punkte die Unterschiede in der Häufigkeit des Glykogens im Collumcarcinom erklären können, so läßt sich doch nicht im Sinne *Lahms* eine Gesetzmäßigkeit im Glykogenhaushalt feststellen. Was den Glykogengehalt anbelangt, so ist das Collumcarcinom dem Hautcarcinom und den übrigen vom geschichteten Epithel ausgehenden Carcinomen (Zungen-, Lippen-, Speiseröhrencarcinom) zur Seite zu stellen. Es geht besonders aus den Untersuchungen *Lubarschs* hervor, daß das Hautcarcinom sowie die Carcinome anderer von einem geschichteten Epithel bedeckten Organe häufig glykogenhaltig sind. Außerdem hat *Lubarsch* auch für das letzterwähnte Carcinom feststellen können, daß in den reifen, von Verhornung begleiteten Fällen, weitaus häufiger Glykogen als in den unreifen vorkommt. Aus 27 Lippenkrebsen fand *Lubarsch* in 22 Fällen, die zugleich mehr oder weniger stark verhornt waren, reichlich Glykogen, während in den anderen nichtverhornten Fällen er kein oder so gut wie kein Glykogen nachweisen konnte. In allen drei von ihm untersuchten Zungenkrebsfällen war das Resultat stets positiv.

Von 16 Krebsen der Kiefergegend fand sich Glykogen in den 10 verhornten Fällen vor, während es in den anderen 6 unverhornten Fällen fehlte; von 17 Krebsen der Wangen- und Gesichtsschleimhaut waren 8 verhornte und 9 ohne Verhornung; in den verhornten gab es 6, dagegen in den unverhornten nur 2 positive Fälle. Von 10 Fällen von Krebs der Unterschenkel waren in 7 starker, in 2 sehr geringer und in dem letzten kein Glykogengehalt. In den sonstigen Hautkrebsen war Glykogen, in 8 davon in mäßiger Menge und in den anderen 3 kein Glykogen. Von 3 Gaumen- und Rachenkrebsen war das Ergebnis in 2 Fällen ein negatives und in einem Falle ein positives. Von 25 Speiseröhrenkrebsen in 20 Fällen positiver, in 5 jedoch negativer Befund.

Die Häufigkeit des Glykogenbefundes in den Plattenepithelkrebsen ist aus der Statistik *Lubarschs* ganz deutlich ersichtlich; bei 177 derartigen Krebsfällen fand *Lubarsch* 123 positive Fälle (70%), bei den restlichen 238 Krebsen bloß 58 (25%). Woran liegt diese unwiderlegliche Häufigkeit des Glykogenbefundes in dem Plattenepithelkrebs im allgemeinen und im Collumcarcinom im besonderen?

Um diese Frage beantworten zu können, müssen wir vorher die Faktoren feststellen, die das Erscheinen des Glykogens in Geschwülsten veranlassen.

Nach *Klebs*⁹ steht das Entwicklungsstadium der Geschwulst im Vordergrund und demzufolge soll sich Glykogen in großer Menge im

Wucherungsstadium der Geschwulst und in sich teilenden Zellen befinden.

Langhans, ohne die Bedeutung des Entwicklungsstadiums zu leugnen, betrachtet die Zusammensetzung und den Sitz der Geschwulst als weitaus am wichtigsten. So enthalten manche Geschwülste Fibrome, Lipome, Myxome, Osteome, Angiome, Leiomyome, gleichgültig, wo sie sitzen, kein Glykogen, während Enchondrome, Osteosarkome reich an Glykogen sind. Andererseits gibt es Organe, wie die Mamma, Magen, Darm, die peripheren Nerven, deren Geschwülste niemals glykogenhaltig sind.

Brault gelangt zu dem Schluß, daß der Glykogengehalt von der Wachstumsenergie der Geschwulst abhängig wäre, und daß Sitz und Entstehungsart der Neubildung nicht von Bedeutung sei.

Lubarsch bekämpft zunächst die Annahme *Klebs* und *Brault*, die auch *Best* und *v. Gierke*¹⁰ angefochten haben; denn *Lubarsch* schreibt: „Sowohl die meisten Carcinome wie Sarkome mit zum Teil enormer Wachstumsenergie entbehren völlig des Glykogens, während ein Teil der glykogenreichsten Geschwülste, wie die hypernephroiden Nierentumoren und Knochensarkome, sich keineswegs durch übertriebene rasche und üppige Proliferation auszeichnen.“

Ebenso bestreitet *Lubarsch* die Ansicht *Bests*, wonach hauptsächlich Stoffwechselstörungen und Zellnekrosen in den Geschwülsten die Ursache des Glykogens wären.

Lubarsch stellt folgende Bedingungen für das Auftreten des Glykogens in Geschwülsten auf: 1. Die Abstammung von embryonalen und während der intrauterinen Entwicklung entstandenen Geweben. 2. Die Abstammung von schon normalerweise glykogenhaltigen Zellen (regelmäßiger Glykogengehalt der Enchondrome und Rhabdomyome, häufiger der Plattenepithelcarcinome). 3. Das Fehlen schleimiger oder kolloider Umwandlung, während Fett- und Glykogenablagerung häufig zusammen vorkommen. 4. Das Vorhandensein zahlreicher zarter Blutgefäße im Geschwulststroma und innige Beziehungen zwischen diesen und dem Geschwulstparenchym, wodurch leicht Kreislaufstörungen herbeigeführt werden. Diese von *Lubarsch* noch seit 1907 festgesetzten Schlußfolgerungen haben sich in dieser Form bis zum heutigen Tage erhalten; man kann ruhig behaupten, daß keine Silbe hinzugefügt zu werden braucht, noch seine Schlüsse die geringsten Änderungen erlitten haben.

Aus diesem geht also hervor, daß das häufige Auftreten des Glykogens im Collumcarcinom aus dem glykogenhaltigen Plattenepithel der Portio ursprünglich abzuleiten ist. Keine von den von anderen Forschern, wie *Brault*, *Klebs*, *Best*, oben angeführten Erklärungen vermag das obenerwähnte häufige Auftreten des Glykogens im Collum-

carcinom zu erklären. Alles spricht zugunsten der von *Lubarsch* festgestellten Erklärungen, und wollte man irgendeine andere Erklärung suchen, hieße es, die Augen vor der nackten Wirklichkeit verschließen.

Wenn aber beinahe alle Forscher oft Glykogen im Portiokrebs fanden, so behaupten sie jedoch, es in geringer Menge und sogar in kleinerer Menge im Verhältnis zum Glykogengehalt des Plattenepithels der Portio festgestellt zu haben. So behauptet *Langhans*, daß in den gewöhnlichen Formen des Collumcarcinoms sich nur wenig Glykogen, und zwar nur in vereinzelt Zellnestern befindet. *Brault* erwähnt gleichfalls, daß der Portiokrebs keine bedeutende Menge Glykogen enthält, fügt jedoch hinzu, daß in einigen Fällen auch viel Glykogen vorhanden ist.

Lubarsch behauptet in seiner ersten Arbeit, in Übereinstimmung mit *Langhans*, daß in den Uteruskrebsen und denen der Portio und Vagina sich nur sehr wenig Glykogen findet. In seiner Einteilung reiht *Lubarsch* den Portiokrebs zwischen die Fälle ein, die eine Verminderung des Glykogengehaltes im Verhältnis zum Glykogengehalt der Ursprungszellen zeigen. In den 24 von *Lubarsch* untersuchten und in seiner letzten Arbeit mitgeteilten Fällen von Plattenepithelkrebs der Scheide und der Portio fand er in allen mehr oder weniger reichlich Glykogen.

Lahm behauptet, daß der Glykogengehalt der Plattenepithelzellen sich vermindert, wenn es zur Entwicklung eines Carcinoms kommt. Immerhin schreibt er an einer anderen Stelle seiner Arbeit, daß 11 Fälle von Portiokrebs reichliche Mengen von Glykogen enthielten.

Aus dem vorhergehenden läßt sich bei einer näheren Betrachtung der Ergebnisse verschiedener Forscher feststellen, daß das Glykogen sich im Collumcarcinom in verschiedener Menge vorfindet, und zwar fehlt es manchmal, manchmal ist es in kleinen oder größeren Mengen vorhanden und kann sogar, wie im vorliegenden Falle, in übermäßiger Menge vorkommen.

Woran liegt der Unterschied in der Glykogenmenge von einem Fall zum anderen?

Brault behauptet, daß der Unterschied von dem rascheren oder langsameren Wachstum und folglich von der größeren oder geringeren Ausdehnung der Geschwulst abhängig ist. Somit soll nach *Brault* die Menge von Glykogen um so mehr steigen, je rascher die Geschwulst wächst. Diese Ansicht wird auch von *Schützenberger* vertreten. Wie nun aber *Lubarsch* gezeigt hat, gibt es in Wirklichkeit keinen Parallelismus zwischen der Wachstumsenergie der Geschwulst und seinem Glykogengehalt. Desgleichen waren in unserem Falle, der unseres Erachtens zu den glykogenreichsten zuzuzählen ist, keineswegs Zeichen einer raschen Proliferation und allzu großen Ausbreitung zu finden. Tatsächlich, wie aus der Beschreibung unseres Falles hervorgeht,

erreichte die Geschwulst weder ungewöhnliche Ausdehnung, noch verbreitete sie sich auf das Corpus oder auf irgendein sonstiges Nachbarorgan (Scheide, Blase usw.), und endlich bildete es, soweit uns eine Feststellung möglich war, keine Metastasen in irgendeinem entfernten Organ.

Lahm behauptet, daß ein sehr inniger Zusammenhang zwischen der Glykogenmenge und dem Differenzierungsgrade der Zellen besteht, und daß das Glykogen ein Bestandteil der reifen und mittelreifen Epithel- und Carcinomzellen ist. Wir haben schon oben mitgeteilt, daß diese Behauptung mit den deutlich festgestellten Tatsachen über das Glykogen im Portiokrebs und mit unserem Falle im Widerspruch steht. In der Tat fanden wir in unserem Falle die größten Mengen Glykogen in runden, protoplasmareichen Zellen, die noch keine deutliche Differenzierung zeigten, sowie in vollständig undifferenzierten Zellen. Die Zellen, die den höchsten Grad der Differenzierung erreichten, enthielten nur kleine Mengen Glykogen oder waren sogar glykogenfrei.

In unserem Falle glauben wir uns berechtigt, anzunehmen, daß die Aktivität der Zellen und keineswegs ihr Differenzierungsgrad für den Glykogengehalt der Geschwulstzellen bestimmend ist. Ganz deutlich ergibt sich aus unserem Falle, daß, je protoplasmareicher eine Zelle ist, desto größer auch ihr Gehalt an Glykogen ist. Ausnahmen davon bilden nur manche an der Peripherie einiger Epithelinseln liegenden Zellen, die bis zu einem gewissen Grade den Basalzellen des Plattenepithels der Portio ähnlich sehen; dieselben, obwohl sie protoplasmareich sind, enthalten nur wenig Glykogen in Form von feinen Körnern oder sind sogar glykogenfrei. Die Ausnahme läßt sich dadurch erklären, daß die betreffenden Zellen trotz ihres Protoplasmareichtums mehr an dem Teilungsvorgang als an dem Stoffwechselvorgang beteiligt sind. Unsere obenerwähnte Ansicht über das Verhältnis zwischen der Zellenaktivität und seinem Glykogengehalt steht auch mit den Ansichten *Lubarschs* über die Bildung und die Bedeutung des Glykogens in den Geschwülsten im Einklang. Bis zur Untersuchung *Lubarschs* wurde der Glykogenablagerung in den Zellen eine untergeordnete (*v. Gierke*) oder überhaupt keine Rolle (*Ricker*) zugeschrieben. *v. Gierke* sah in der Glykogenablagerung die Folge von Kreislaufstörungen, die eine Anhäufung von Glykogen in den Zellen nach sich zieht.

Lubarsch warf schon bei seinen ersten Arbeiten die Frage auf, ob es sich bei den Glykogenbefunden um eine fortwährende Neubildung durch selbständige Zelltätigkeit oder nur um eine Ablagerung aus den Glykogendepots handelt. In seiner zweiten Arbeit gelangt *Lubarsch* zu dem Schlusse, daß es sich bei den physiologischen und pathologischen Glykogenbefunden wohl niemals um einfache Niederlage oder Präzi-

pitation fertigen Glykogens handelt, sondern daß immer eine durch Zelltätigkeit bedingte Bereitung des Glykogens an Ort und Stelle des Befundes vorliegt. Für die Mehrzahl der Geschwülste behauptet *Lubarsch*, daß das Vorhandensein von Glykogen als eine Folge von Kreislaufstörungen nicht angesehen werden kann und daß für viele Fälle das Erscheinen des Glykogens der Ausdruck einer besonderen Tätigkeit der Zelle bedeute.

In unserem Falle konnten wir mit wenigen Ausnahmen nicht nur das Bestehen eines Parallelismus zwischen der Protoplasma- und Glykogenmenge, sondern auch einen innigen Zusammenhang des Glykogens zum Cytoplasma feststellen; bildet das Cytoplasma eine kontinuierliche oder unterbrochene Schicht oder Halbmonde an der Peripherie der Zellen, so nimmt das Glykogen dieselbe Anordnung an.

Eine Feststellung, worauf wir besonders die Aufmerksamkeit lenken möchten, ist der Zusammenhang zwischen dem in Kugelform auftretenden Glykogen und gewissen hyalinen Kugeln, die wir im Innern einiger Geschwulstzellen gefunden und beschrieben haben. *Lubarsch* behauptet, daß Beziehungen, was aber *Best* und *v. Gierke* bestritten haben, zwischen den Russellschen Fuchsinkörperchen und Glykogen bestehen. In unserem Falle konnten wir feststellen, daß in den mit Scharlach gefärbten Präparaten Körperchen oder Kugeln auftreten, die, was Form, Anordnung und Größe anbelangt, den Glykogenkugeln gleichen und die sich mit Hämatoxylin schwach violett färben, aber in den mit H.-Eosin gefärbten Präparaten nicht zum Vorschein kommen. In letzteren finden sich nur allzu selten Russellsche Körperchen, die sich von den in Scharlachpräparaten auftretenden Kugeln durch ihr seltenes Auftreten und ihre Größe unterscheiden.

Über das Wesen der in den Scharlachpräparaten auftretenden Kugeln können wir uns augenblicklich noch nicht aussprechen, jedoch wäre es unserer Ansicht nach nicht ausgeschlossen, daß sie doch in engen Beziehungen zu den Russellschen Körperchen stehen. Zum Schlusse wollen wir noch einige Besonderheiten unseres Falles hervorheben. In erster Reihe verzeichnen wir Glykogenreichtum in den mitotischen Zellen, eine Tatsache, die auch andere Forscher aufstellen, die aber *Lahm* verneint. Letzterer leugnet nicht nur die Anwesenheit des Glykogens in solchen Zellen, sondern betrachtet sogar den angeblichen Mangel des Glykogens in den mitotischen Zellen als ein Beweismittel zugunsten seiner Ansicht, daß der Glykogenmangel das Zeichen lebhafter Regeneration wäre. Eine dieser Arbeit beiliegende Abbildung (Abb. 7) beweist bis zur Genüge den Glykogenreichtum einiger mitotischen Zellen.

Endlich wollen wir noch das Vorhandensein von Kernglykogen in einigen Geschwulstzellen hervorheben. Das Vorhandensein von Kern-

glykogen in den Geschwulstzellen wurde nur selten beschrieben. *Klestadt*¹¹ fand Glykogenkerne nur in einem Leberkrebs und in den hypernephroiden Geschwülsten und bemerkt, daß die einzigen Geschwülste mit positivem Befund von Zellen abstammen, die in manchen Eigenschaften embryonalen nahestehen und bei blastomatösen Veränderungen konstant Glykogen aufweisen. Das Vorhandensein von Kernglykogen auch in unserem Falle, deren Zellen nicht den embryonalen nahegestellt werden können, liefert den Beweis dafür, daß die Ansicht *Klestadts* nicht verallgemeinert werden kann.

Was die Bedeutung des Kernglykogens in unserem Falle anbelangt, so erachten wir uns bei seinem so seltenen Auftreten nicht für ermächtigt, an die Frage heranzutreten. Schließlich wollen wir noch die Aufmerksamkeit darauf lenken, daß wir in unserem Falle in den im Zentrum einiger Epithelstränge liegenden nekrotischen Herden viel Glykogen in Körnerform und mit Fetttropfen vermengt gefunden haben. Das in diesen nekrotischen Massen befindliche Glykogen hatte sich in den noch tätigen Geschwulstzellen gebildet, bevor dieselben durch den nekrotischen Vorgang untergingen; dieser Vorgang läßt sich sehr gut in einer dieser Arbeit gebrachten Abbildung (Abb. 10) verfolgen. Das Vorhandensein von Glykogen in nekrotischen Teilen wurde auch von *Schütz* und *Lahm* beschrieben.

Schlußfolgerungen.

1. Unter den mittelreifen Plattenepithelcarcinomen der Portio müssen die Fälle mit hellen Zellen eine besondere Stellung einnehmen.

2. Was diese Fälle kennzeichnet, ist einerseits das helle Aussehen der protoplasmaarmen oder scheinbar protoplasmafreien Geschwulstzellen, andererseits das Vorhandensein von Glykogen in großer Menge, beinahe in allen Geschwulstzellen.

3. Die Anwesenheit des Glykogens im Collumcarcinom ist ein häufiges Vorkommnis; seine Häufigkeit wechselt aber mit dem Differenzierungsgrade der Geschwulst, und es kann angenommen werden, daß Glykogen häufiger in den reifen und mittelreifen Carcinomen als in den unreifen vorkommt. Wir sind aber nicht berechtigt, anzunehmen, wie es *Lahm* behauptet, daß die undifferenzierten Krebse kein Glykogen enthalten und die differenzierten bloß dort, wo die protoplastische Differenzierung eine klare ist.

4. Die Häufigkeit des Glykogens in den Plattenepithelcarcinomen im allgemeinen und im besonderen im Collumcarcinom muß, wie *Lubarsch* es festgestellt hat, seinem Ursprunge nach aus dem geschichteten Plattenepithel hergeleitet werden, das selbst in normalem Zustand glykogenhaltig ist.

5. Die Glykogenmenge im Portiokrebs wechselt innerhalb sehr großer Grenzen bis zu außerordentlichen Mengen, wie es in unserem Falle war.

6. Das Auftreten des Glykogens im allgemeinen und in den Geschwulstzellen im besonderen kann nicht, wie *v. Gierke* und *Ricker* angenommen haben, als ein Infiltrationsprozeß, an dem die Zellen sich nicht oder nur in untergeordneter Weise betätigen, sondern für viele Fälle als die Folge einer besonderen Tätigkeit der Zelle, wie *Lubarsch* es behauptet, angesehen werden.

7. Das Glykogen in den Geschwulstzellen befindet sich in innigem Zusammenhang mit dem Zellplasma, dessen Anordnung und Ausdehnung es annimmt.

Schrifttum.

¹ *Lubarsch*, Beiträge zur Histologie der von Nebennierenkeimen ausgehenden Nierengeschwülste. *Virchows Arch.* **135**, 149. — ² *Schiele*, Das Glykogen in normalen und pathologischen Epithelien. Inaug.-Diss. Bern 1880. — ³ *Langhans*, Über Glykogen in pathologischen Neubildungen und den menschlichen Eihäuten. *Virchows Arch.* **120**, 28. — ⁴ *Brault*, Sur la présence et le mode de séparation du glycogène dans les tumeurs. *C. r. Acad. Sci. Paris* **1894**. — ^{4a} *Brault*, La glycogénese dans les tumeurs. *Arch. des sciences médicales* **1896**. — ^{4b} *Brault*, La glycogénese dans l'évolution des tissus normaux et pathologiques. *Presse méd.* **1898**. — ⁵ *Lubarsch*, Glykogendegeneration. *Erg. d. allg. pathol. Morphol. u. Physiol.* **1895**, 166. — ^{5a} *Lubarsch*, Über die Bedeutung der pathologischen Glykogenablagerung. *Virchows Arch.* **183**, H. 2, 188. — ⁶ *Schütz*, Histologische Untersuchungen über pathologische Glykogenablagerung. *Beitr. path. Anat.* **1914**. — ⁷ *Lahm*, Über den Glykogengehalt der Uteruscarcinome und der atypischen Plattenepithelwucherungen im Bereich des Os externum. *Z. Geburtsh.* **93**, H. 2, 356 (1928). — ⁸ *Oki, Tsunematsu*, On the relation of glycogen and carcinoma of cervix of uterus. *Jap. med. World* **7**, Nr 4, 108. — ⁹ *Klebs*, Handbuch der allgemeinen Pathologie **2**. — ¹⁰ *v. Gierke*, Physiologische und pathologische Glykogenablagerung. *Erg. Path.* **10**, 2, 871 (1907). — ¹¹ *Klestadt*, Über Glykogenablagerung. *Erg. Path.* **1911**.