

M



Beiträge zur Glykogenfrage.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg im Breisgau

vorgelegt von

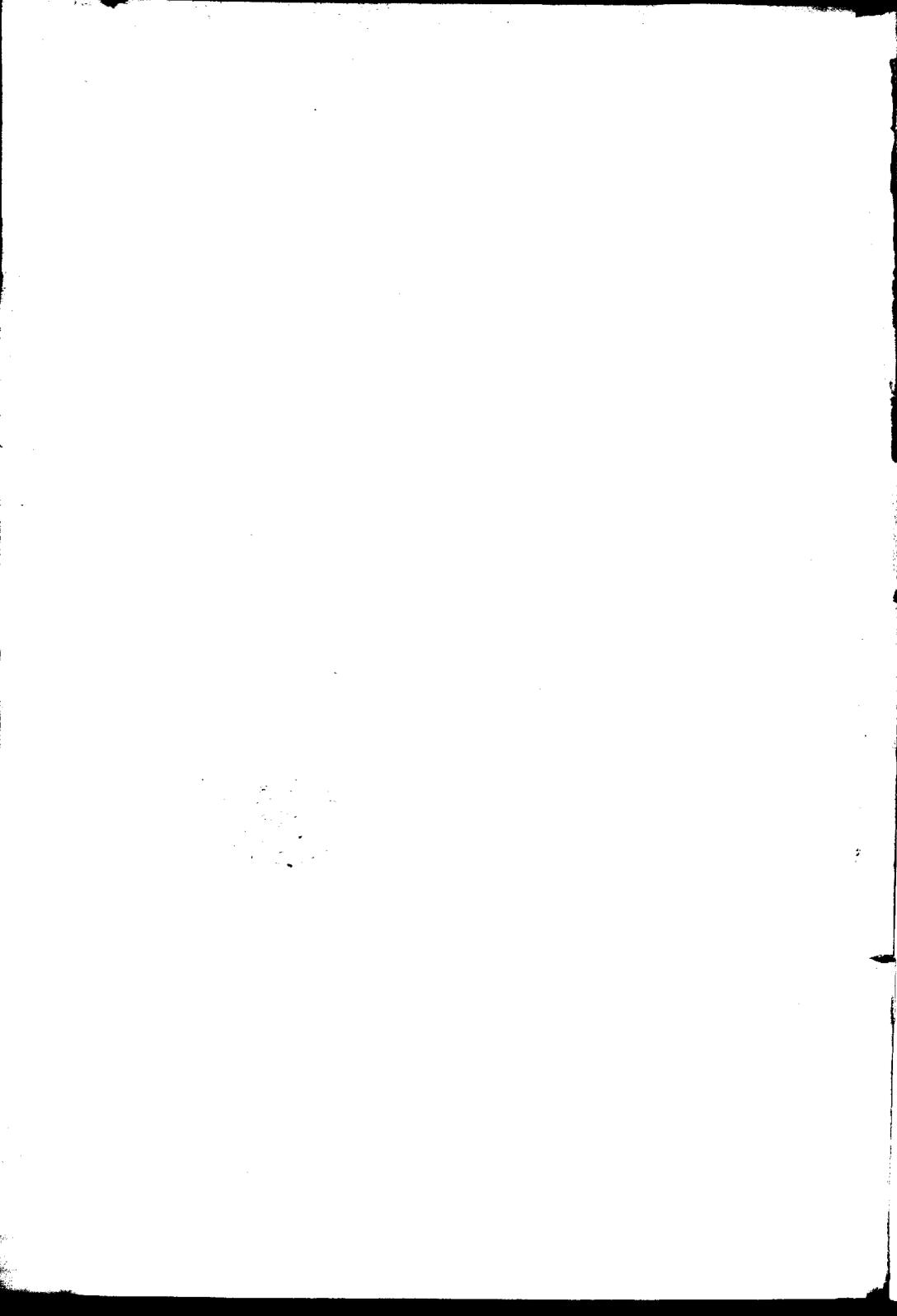
Charles Devaux

aus London.



Freiburg i. Br.

1907.



Beiträge zur Glykogenfrage.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg im Breisgau

vorgelegt von

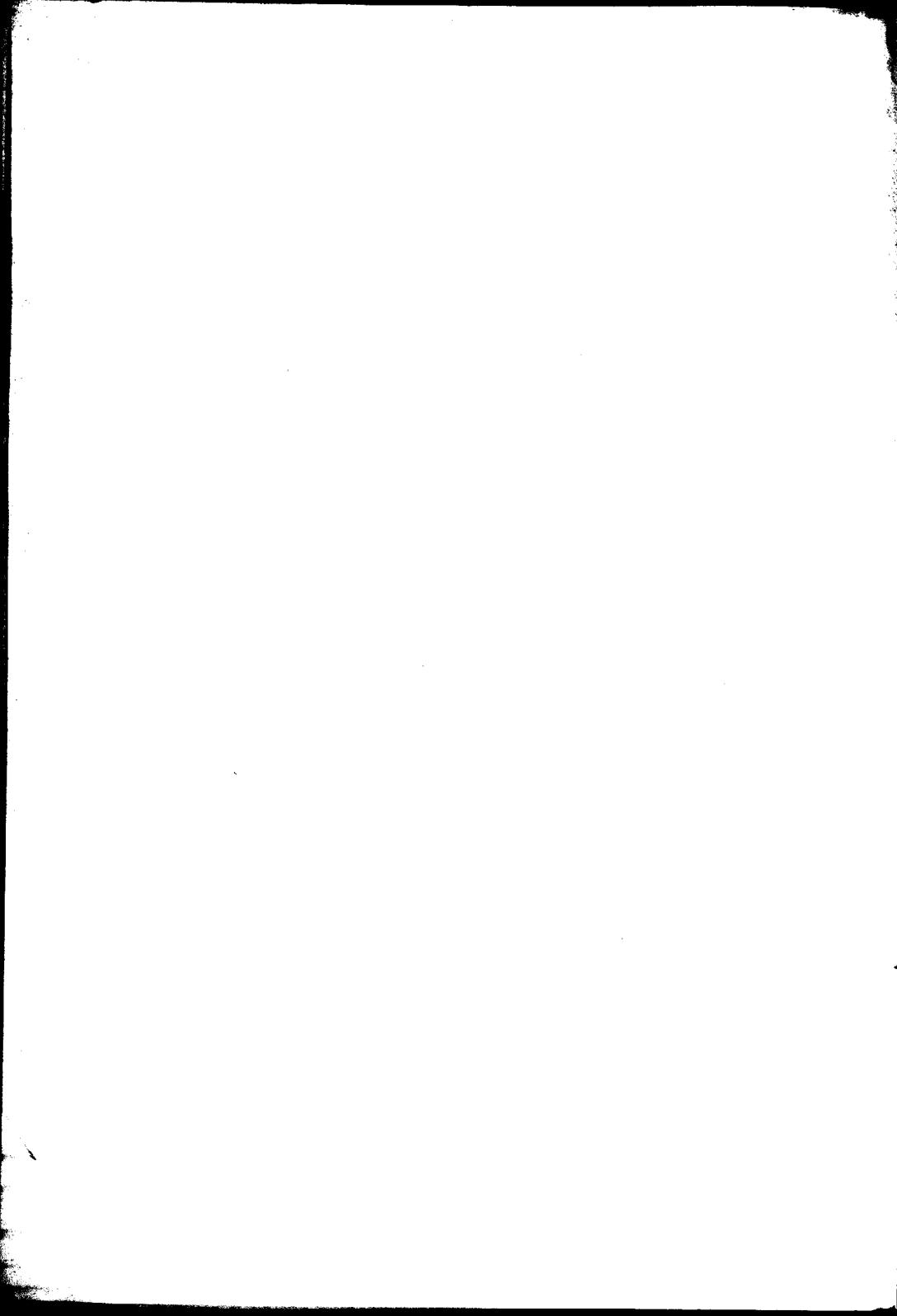
Charles Devaux

aus London.



Freiburg i. Br.

1907.



Über das Glykogen in tuberkulösen Neubildungen.

In der früheren Literatur ist mehrfach die Behauptung zu finden, daß tuberkulöse Neubildungen glykogenfrei seien. Manche Autoren haben auch eine Erklärung dieser Erscheinung zu geben versucht. So nimmt z. B. LANGHANS¹⁾ an, daß wegen des relativ hohen Alters der tuberkulösen Neubildungen das Glykogen in den Zellen fehle, ganz analog wie in Abszessen, wo die Einschmelzung ein gewisses Alter erreicht hat, Glykogen nicht mehr nachzuweisen ist. LUBARSCHE²⁾ ist mit dieser Erklärung nicht einverstanden, da er bei experimentell erzeugten Meerschweinchentuberkulosen nach 4—6 Tagen in den zelligen Infiltraten kein Glykogen nachweisen konnte. BEST³⁾ fand bei Tuberkulose der Iris und der Conjunctiva die charakteristisch tuberkulösen Zellen fast frei von Glykogen, er fand es aber in Riesenzellen und in polynukleären Leukocyten. GIERKE⁴⁾ hat die Frage näher geprüft. Er impfte zwei Meerschweinchen mit Material von einer käsigen Pneumonie und unter-

¹⁾ LANGHANS, Über Glykogen in pathologischen Neubildungen und den menschlichen Eihäuten, Virch. Arch. Bd. 120 1890.

²⁾ LUBARSCHE, Glykogen degeneration, Lubarsch-Ostertag's Ergebnisse d. Path. I 2 1895.

³⁾ BEST, Über Glykogen, insbesondere seine Bedeutung bei Entzündung und Eiterung, Ziegler's Beiträge XXXIII.

⁴⁾ GIERKE, Das Glykogen in der Morphologie des Zellstoffwechsels, Ziegler's Beiträge XXXVII 1905.

suchte sie nach 3 resp. 6 Wochen. Des weiteren impfte er vier Meerschweinchen intrapleurale mit Reinkultur menschlicher Tuberkulose. Diese Tiere untersuchte er jeweils nach 8, 13, 15 und 17 Tagen. Bei allen Tieren zeigten sich in den nicht verkästen Tuberkeln die polynukleären Leukocyten und die epitheloiden Zellen glykogenhaltig. In den verkästen Tuberkeln waren die verkästen Stellen glykogenfrei, die Umgebung dieser Nekrosen zeigten sich aber besonders stark glykogenhaltig. Auch hier waren es die polynukleären Leukocyten und die epitheloiden Zellen, die den Glykogengehalt aufwiesen. Aber auch die Bindegewebszellen in der Umgebung der Tuberkeln enthielten Glykogen. — Bei mehreren Fällen menschlicher Tuberkulose, besonders stark in einem Falle von frischer Miliartuberkulose konnte GIERKE Glykogen in polynukleären Leukocyten und in epitheloiden Zellen nachweisen, während er in anderen älteren Fällen menschlicher Tuberkulose das Glykogen ganz vermißte. In keinem der Fälle war aber das Glykogen so reichlich wie bei den experimentellen Meerschweinchen-Tuberkulosen. — In einer vor kurzem erschienenen Arbeit hat LUBARSCH¹⁾ die Frage nochmals untersucht. Auch jetzt fand er in verkästen und fibrösen Tuberkeln kein Glykogen. Dagegen erhielt er in nur gering oder nicht verkästen namentlich in Epitheloidzellen-Tuberkeln der Lymphknoten, in Hautgranulationen, in tuberkulösen Infiltraten der Nasenschleimhaut und des Uterus wenigstens mitunter Glykogen in Epitheloidzellen und Leukocyten, einmal auch in Riesenzellen, stets aber nur wenig. Am meisten Glykogen fand er in einem Falle von Tuberkulose der Bauchhaut und in einem Falle von sehr frischer Tuberkulose der Uterus- und Tubenschleimhaut. — Meerschweinchen und Kaninchen impfte er subkutan und intraperitoneal mit Reinkulturen. Hauptsächlich bei Meerschweinchen erhielt er positive Resultate, am reichlichsten bei Tuberkeln von 10 bis 20 Tagen Alter. Die Differenz dieser Ergebnisse mit seinen früheren Resultaten erklärt er dadurch, daß er früher zu jungen Stadien (4 bis 6 Tage alte Tuberkel) untersucht hat. Auch jetzt hat er bei Peritonealtuberkeln von diesem Alter Glykogen ganz oder fast ganz vermißt. Daneben kommt auch die veränderte Technik (BEST'sche Färbung) in Betracht.

Herr Dr. GIERKE hat mich beauftragt, die Frage nachzuprüfen, und zwar sowohl experimentell beim Meerschweinchen als auch an menschlichem Material, insbesondere an Fällen frischer Miliartuberkulose.

¹⁾ LUBARSCH, Die Bedeutung der pathologischen Glykogenablagerung, Virch. Arch. Bd. 183 Heft 2.

Experimentelle Tuberkulosen.

Wir verrieben zunächst Stücke einer tuberkulösen menschlichen Lunge mit physiologischer Kochsalzlösung. Von dieser Mischung wurde je eine PRAVAZ'sche Spritze vier Meerschweinchen in die Bauchhöhle injiziert.

Das erste dieser Meerschweinchen tötete ich nach 6 Tagen. Bei der Sektion ergab sich nichts von tuberkulösen Veränderungen, weder auf dem Peritoneum noch in irgend einem Organe. Auch mikroskopisch ergab sich nirgends eine tuberkulöse Veränderung. Dagegen war die mikroskopische Untersuchung in anderer Hinsicht interessant. Es fand sich nämlich im Fette in der Umgebung der Lymphdrüsen der Achselhöhle und im Fette am Hilus der Nieren ziemlich reichlich Glykogen, dagegen war das Fett in der Umgebung des Pankreas glykogenfrei.

Das zweite Meerschweinchen tötete ich nach 11 Tagen.

Bei diesem hatte sich um die Injektionsstelle eine starke eiterige Entzündung ausgebildet und es fand sich in der Bauchmuskulatur ein großer Abszeß vor. Die Injektion war offenbar statt in das Peritoneum in die Bauchwand geschehen und es hat eine Infektion mit Eitererregern stattgefunden. Das Peritoneum und sämtliche Organe zeigten sich auch bei diesem Tiere frei von Tuberkulose sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch. Auch bei diesem Tiere zeigte sich das Fett verschiedener Körpergegenden zum Teil stark glykogenhaltig, so vor allem das Fett an der erkrankten Bauchwandpartie, dann aber auch das Fett am Hilus der Niere und das Fett in der Achselhöhle.

Nach 19 Tagen tötete ich das dritte Meerschweinchen. Bei der Sektion ergab sich eine ausgebreitete Tuberkulose der Abdominalorgane. An der Einstichstelle befand sich ein verkäster Knoten. Die Leber und die Milz waren von Tuberkeln durchsetzt. Das Netz war zu einem großen Tumor zusammengebacken, in dem sich reichliche Käsmassen befanden. Zahlreiche Lymphdrüsen der Bauchhöhle waren erkrankt. Dagegen waren die Eingeweide der Brusthöhle noch nicht ergriffen.

Zu den mikroskopischen Befunden will ich vorausschicken, daß bei diesem Tiere sowie bei allen anderen an Tuberkulose erkrankten Meerschweinchen das Fett sich als glykogenfrei erwiesen hat.

Der Netztumor besteht aus sehr zellreichem Granulationsgewebe. Die Zellen sind größtenteils epitheloid, daneben befinden sich aber auch zahlreiche polynukleäre und wenige mononukleäre Leukocyten. In diesem Gewebe befinden sich zahlreiche nekrotische Herde. Diese Herde sind absolut glykogenfrei. In der Umgebung derselben findet sich aber in den epitheloiden Zellen und in den polynukleären Leukocyten reichlich Glykogen, die mononukleären sind glykogenfrei. — Von diesem Netztumor machte ich auch Gefrierschnitte und färbte sie mit Sudan. Es zeigte sich ein starker Fettgehalt ebenfalls in der Umgebung der Nekrosen und zwar in den epitheloiden Zellen und in den polynukleären Leukocyten, also in denselben Zellarten, in denen auch Glykogen nachgewiesen war. Nur schien mir das Fett etwas weiter in die Nekrosen hineinzureichen, während das Glykogen sich weiter peripherwärts zu erstrecken schien. Dieselbe Beobachtung hat auch GIERKE gemacht.

Die Leber ist im ganzen glykogenarm, den stärksten Gehalt zeigen die Arterienwände. Sie enthält sehr zahlreiche Tuberkel; ein Teil von diesen zeigt keine Nekrose: diese Tuberkel enthalten kein Glykogen; ein anderer Teil zeigt schon deutlichen Kernzerfall; in der Umgebung der absterbenden Herde findet sich reichlich Glykogen in den epitheloiden Zellen und den polynukleären Leukocyten, während die Herde selbst vollkommen glykogenfrei sind. Der Gehalt der Leberzellen an Fett ist etwas größer, am größten in der Umgebung der Tuberkel. Die Tuberkel selbst sind fettfrei.

In der Milz sind die Follikel vergrößert und zeigen Gruppen von Epitheloidzellen und Leukocyten. Einige Epitheloidzellen und viele Leukocyten enthalten Glykogen, die Lymphocyten der Milzpulpa sind glykogenfrei.

In einer Lymphdrüse in der Umgebung des Pankreas finden sich mehrere kleine Nekrosen; in der Umgebung dieser Glykogen in Epitheloidzellen und Leukocyten. Entsprechender Fettgehalt. In der Umgebung der Tuberkel finden sich langgestreckte Bindegewebszellen, die ebenfalls Glykogen enthalten. An der Einstichstelle in der Bauchwand finden sich zwei Tuberkel mit deutlich nekrosiertem Zentrum. Die Nekrosen sind glykogenfrei, während in der Umgebung die epitheloiden Zellen und die Leukocyten starken Glykogengehalt aufweisen.

Das vierte Meerschweinchen fand ich nach 26 Tagen tot. Es ergab sich bei der Sektion wiederum eine ausgebreitete Tuberkulose, das Tier muß aber zu lange tot gelegen haben, denn es zeigten sich bei der mikroskopischen Untersuchung sämtliche Organe glykogenfrei.

Um eine Mischinfektion sicher auszuschließen, impften wir vier weitere Meerschweinchen mit einer Reinkultur menschlicher Tuberkelbazillen. Die Injektion geschah bei allen vieren in die rechte Pleura. Sie wurden jeweils nach 5, 10, 16 und 25 Tagen nach der Impfung getötet.

Das erste der Tiere zeigte nach 5 Tagen auf der rechten Pleura ziemlich zahlreiche Knötchen. Die Drüsen des vorderen Mediastinum waren etwas geschwollen. Sonst war noch keine Erkrankung nachweisbar.

Die Knötchen ergaben sich bei mikroskopischer Untersuchung als Anhäufungen kleiner Zellen, die zum großen Teile Zeichen der Nekrose aufweisen. Glykogen ist nur ganz vereinzelt in epitheloiden Zellen in der Umgebung dieser Knötchen vorhanden. Außer diesen Bildungen finden sich auch einige Epitheloidzellentuberkel. Nur ganz vereinzelt Zellen enthalten Glykogen.

Eine Lymphdrüse des vorderen Mediastinum enthält einen kleinen Epitheloidzellentuberkel. In diesem enthalten ziemlich zahlreiche Zellen Glykogen. Entlang den Lymphbahnen finden sich glykogenhaltige Leukocyten.

Das zweite Tier zeigte nach 10 Tagen Knötchen an der rechten Pleura costalis und vereinzelt an der rechten Pleura pulmonalis. Der größte Teil der rechten Lunge war pneumonisch infiltriert. Das Mediastinum anticum erwies sich als stark verändert, die Drüsen dieser Gegend waren geschwollen und einige schon verkäst. Im Abdomen war noch keine Tuberkulose nachzuweisen.

Die rechte Lunge zeigt mikroskopisch das Bild einer beginnenden käsigen Pneumonie. Sie ist stark infiltriert mit Leukocyten und epitheloiden Zellen, dazwischen liegen zahlreiche desquamierte Lungenepithelien, die zum Teil

Staubkörnchen enthalten. Die Lungenepithelien sind glykogenfrei. Die polynukleären Leukocyten zum allergrößten Teil und die epitheloiden Zellen zum geringeren Teil enthalten Glykogen. An der Pleura finden sich zahlreiche typische Tuberkel mit nekrotischem Zentrum. In der Umgebung dichte Infiltration mit Leukocyten, Lymphocyten und epitheloiden Zellen. Die verkästen Zentren sind glykogenfrei, ebenso die Lymphocyten der Umgebung, dagegen enthalten die polynukleären Leukocyten und die epitheloiden Zellen reichlich Glykogen. Zwischen den Tuberkeln und der Oberfläche der Lunge findet sich eine Lage langgestreckter Bindegewebszellen: auch diese enthalten reichlich Glykogen.

Ein anderer Lungenschnitt zeigt einen größeren Tuberkel der Pleura, der nur ganz kleine abgestorbene Partien aufweist. Bei weitem der größte Teil desselben besteht aus großen epitheloiden Zellen, die sehr reichlich Glykogen enthalten. Auch die zahlreich darunter nachzuweisenden polynukleären Leukocyten enthalten Glykogen.

Die Lymphdrüsen des vorderen Mediastinum zeigen mikroskopisch zahlreiche Tuberkel zum Teil mit zentraler Nekrose. In manchen derselben finden sich epitheloide Zellen in ausgebildeter Form. Besonders in der Umgebung der Nekrosen sind diese Zellen glykogenhaltig. Eine Drüse nahe bei der Trachea ist bis auf eine kleine Stelle normal. Bis auf diese ist sie absolut glykogenfrei. Diese Stelle besteht aus einer kleinen Anhäufung epitheloider Zellen, die sehr feinkörniges Glykogen enthalten. Auch in der Umgebung dieses Knötchens finden sich vereinzelt solche Zellen in das Lymphdrüsengewebe eingestreut; hier sind sie vollkommen glykogenfrei.

Leber und Nieren sind frei von Tuberkulose.

Die Milz zeigt mikroskopisch das Bild einer beginnenden Tuberkulose. Die Follikel enthalten Einsprengungen von epitheloiden Zellen und Leukocyten, auch die übrige Milzpulpa zeigt diffuse Einlagerungen dieser Zellen, die zum größten Teil, besonders die polynukleären Leukocyten, Glykogen enthalten. Die Lymphocyten sind vollkommen glykogenfrei.

Das dritte der mit Reinkultur geimpften Tiere zeigte nach 16 Tagen auf der rechten Pleura eine Aussaat von kleinen bis mittelgroßen Tuberkeln, auch auf der linken Pleura ließen sich kleine Tuberkel nachweisen. Beide Lungen waren zum Teil atelektatisch und mit Knötchen durchsetzt. Das Pericardium parietale war ebenfalls von Knötchen übersät, das Pericardium viscerale war noch frei. Die Drüsen im vorderen Mediastinum waren stark geschwollen; auch die Leber und die Milz waren von Tuberkeln durchsetzt.

Die Lungen enthalten mikroskopisch sowohl auf der Pleura als auch im Lungenparenchym sehr zahlreiche Tuberkel. Die Tuberkel der Pleura sind meist schon älter und enthalten zentrale Nekrosen. In der Umgebung dieser läßt sich in epitheloiden Zellen und polynukleären Leukocyten reichlich Glykogen nachweisen. Das Pleuraendothel ist an mehreren Stellen gewuchert. Einige Pleuraendothelzellen zeigen deutlich Glykogengehalt. — Die Tuberkel der Lunge sind meist noch recht klein und enthalten noch keine Zeichen der Nekrose. Sie bestehen fast nur aus epitheloiden Zellen und sind meist ganz glykogenfrei. Nur wenige Tuberkel zeigen schon Kernzerfall. In diesen sind reichlich glykogenhaltige Leukocyten und epitheloide Zellen nachzuweisen. Auch findet sich eine Riesenzelle mit etwas Glykogengehalt.

Die Lymphdrüsen an der Trachea enthalten zahlreiche Nekrosen, die in großer Ausdehnung von tuberkulösem Gewebe umgeben sind. Die anderen Teile der Drüsen sind diffus von tuberkulösem Gewebe durchsetzt, so daß nur noch wenige normale Partien übrig bleiben. Diese normalen Partien

sind glykogenfrei. Die Nekrosen sind ebenfalls glykogenfrei, dagegen ist ihre Umgebung stark glykogenhaltig, und zwar läßt sich dieser Gehalt wieder auf die epitheloiden Zellen und besonders auf die polynukleären Leukocyten zurückführen. — Auf Gefrierschnitten zeigt sich Fett in denselben Zellen, nur viel weniger reichlich.

In der Milz sind die Follikel vergrößert und zeigen zahlreiche Gruppen von epitheloiden Zellen und Leukocyten. Auch die Pulpa ist von solchen Zellen durchsetzt. Während die Lymphocyten überall glykogenfrei sind, enthalten einige epitheloide Zellen und die meisten polynukleären Leukocyten Glykogen. — In den Gefrierschnitten zeigt sich fast kein Fett.

Die Leber ist durchsetzt von Knötchen, die aus epitheloiden Zellen und Lymphocyten bestehen. Nekrosen sind noch nirgends nachzuweisen. Die Leber ist glykogenarm, das vorhandene Glykogen findet sich hauptsächlich im Zentrum der Leberacini. Die Tuberkel sind fast durchweg glykogenfrei, nur im Zentrum einiger größerer Tuberkel findet sich ein geringer Glykogengehalt einiger epitheloider Zellen. — Was das Fett anbelangt, so zeigt sich im Gegensatz hierzu auf Gefrierschnitten die Leber ziemlich fettreich. Die Tuberkel sind fettfrei, nur findet sich, ganz entsprechend dem Glykogen im Zentrum einiger größerer Tuberkel ein geringer Fettgehalt einiger epitheloider Zellen.

Die Nieren sind frei von Tuberkulose.

In zahlreichen Lymphdrüsen sind teils ältere, teils jüngere Tuberkel nachzuweisen. Je stärker die Degenerationsprozesse, um so größer ist der Glykogengehalt der in der Umgebung liegenden epitheloiden Zellen und Leukocyten.

Das letzte Tier tötete ich nach 25 Tagen. Es ergab sich eine über den ganzen Körper ausgebreitete Tuberkulose.

Die Lunge zeigt mikroskopisch größere und kleinere Herde. Die größeren enthalten in ihrem Zentrum Nekrosen mit reichlichem Glykogengehalt der benachbarten Zone. Die kleineren Herde bestehen meist aus Lymphocyten und sind glykogenfrei.

Viele Lymphdrüsen enthalten ausgedehnte Nekrosen mit dem gewöhnlichen Glykogenbefund. Es lassen sich auch ziemlich zahlreiche Riesenzellen auffinden: sie sind alle glykogenfrei.

Die Milz bietet ein ähnliches Bild wie die des vorigen Falles, nur sind die Veränderungen weiter vorgeschritten: es finden sich schon einige Nekrosen. In der Umgebung derselben findet sich Glykogengehalt in epitheloiden Zellen und Leukocyten. In den Lymphspalten finden sich zahlreiche glykogenhaltige polymorphkernige Leukocyten. Die Lymphocyten der Milzpulpa enthalten kein Glykogen.

Eine Lymphdrüse am Pankreas enthält neben normalen Stellen größere Partien, die nur aus tuberkulösem Gewebe bestehen. Die Kerne sind noch überall gut färbbar, es finden sich keine Zeichen der Nekrose. Nur vereinzelt enthalten epitheloide Zellen, etwas häufiger polymorphkernige Leukocyten Glykogen. Die Lymphocyten sind glykogenfrei.

Die Leber ist in ihren normalen Partien fast glykogenfrei. Sie ist reichlich durchsetzt mit Tuberkeln. Diese bestehen hauptsächlich aus epitheloiden Zellen und Lymphocyten. Letztere sind glykogenfrei, während erstere vereinzelt, besonders im Zentrum der größeren Tuberkel, Glykogen enthalten.

Die Fettbefunde an den Organen sind analog und unterscheiden sich nur in quantitativer Hinsicht. Die Leber enthält in ihren normalen Partien

etwas reichlicher Fett, dagegen sind die erkrankten Partien ärmer an Fett als an Glykogen. Die Milz enthält in der Umgebung der Nekrosen eine der glykogenhaltigen Zone entsprechende fetthaltige Zone, nur ist letztere bedeutend schmäler. Die Nekrosen selbst sind fettfrei. Im allgemeinen enthalten die Tuberkel bedeutend weniger Fett als Glykogen.

Menschliche Tuberkulosen.

An menschlichem Material untersuchte ich mehrere Fälle von älteren Drüsentuberkulosen. Alle waren glykogenfrei entsprechend den Angaben aller Untersucher. Auch ältere Lungentuberkulosen ergaben Glykogenfreiheit der tuberkulösen Gewebe. Dagegen erhielt ich in drei Fällen von akuter Miliartuberkulose positive Resultate.

Der erste Fall, dessen klinischer Verlauf mir nicht näher bekannt ist, zeigte in der Leber ziemlich reichlichen Glykogengehalt der normalen Partien. Besonders reichlich findet sich dasselbe in der Peripherie der Acini. Die erkrankten Partien enthalten viel weniger Glykogen. Soweit solches vorhanden, findet es sich in den epitheloiden Zellen und in den polymorphkernigen Leukocyten. Dagegen sind die Lymphocyten und die spärlichen Riesenzellen glykogenfrei. In einzelnen Tuberkeln findet sich im Zentrum beginnender Kernzerfall. Diese Partien sind glykogenfrei, während in der Umgebung sich Glykogen findet.

Die Lungen sind in ihren normalen Partien glykogenfrei, ausgenommen die Muscularis der Bronchien. In den meisten Tuberkeln finden sich vereinzelte glykogenhaltige epitheloide Zellen, in anderen Tuberkeln überwiegen die polynukleären Leukocyten: hier zeigt sich ziemlich reichlicher Glykogengehalt.

Die Niere ist fast glykogenfrei. Auch in den meisten Tuberkeln finden sich nur ganz wenige glykogenhaltige epitheloide Zellen.

Das Gehirn ergab insofern einen außergewöhnlichen Befund, als sich die Rinde durchsetzt zeigte von ganz feinkörnigem Glykogen, das besonders dicht entlang den Pialscheiden und den Kapillaren nachzuweisen war. Auch in den Kapillaren sind häufig ganz feine Glykogen-tröpfchen zu entdecken, die durch ihre Lagebeziehung zu den Endothelkernen den Eindruck erwecken, als ob die Endothelien glykogenhaltige Granulationen führen. Von tuberkulösen Veränderungen zeigte sich nichts. Wodurch sich dieser Glykogengehalt erklärt, vermag ich nicht anzugeben. In der Arbeit von GIERKE ist nur ein ähnlicher Befund angegeben: FÜTTERER¹⁾ fand in dem Großhirn eines Diabetikers die Rindkapillaren mit krümeligen Glykogenmassen erfüllt. Sonst konnte GIERKE keinen ähnlichen Befund in der Literatur auffinden.

¹⁾ FÜTTERER, Glykogen in den Kapillaren der Großhirnrinde beim Diabetes mellitus, Zentralbl. f. d. med. Wissenschaften Bd. 26 Nr. 28 1888.

Der zweite Fall betraf ein 3 Monate altes Kind, das an akuter Miliartuberkulose ziemlich rasch zugrunde gegangen war und 24 Stunden post mortem zur Sektion kam.

Die Lunge enthält zahlreiche Tuberkel, die zum Teil verkäst sind. In der Umgebung der Nekrosen finden sich ziemlich zahlreiche glykogenhaltige epitheloide Zellen und polynukleäre Leukocyten. — Auch mehrere Lymphdrüsen enthalten zum Teil verkäste Tuberkel mit ganz analogem Glykogengehalt. In der Leber und den übrigen Organen findet sich kein Glykogen mehr.

Der dritte Fall betraf eine Frau, die schon längere Zeit an einer Wirbelcaries gelitten hatte, von der aus eine allgemeine Tuberkulose ausgegangen war. Die Sektion konnte schon 4 Stunden nach dem Tode stattfinden.

Die Lunge weist ausgedehnte desquamative und exsudativ-zellige Pneumonie auf; dazwischen spärlich Tuberkel ohne Verkäsung. Fast sämtliche polynukleären Leukocyten und viele epitheloide Zellen, vor allem aber große und kleine lymphocytäre Elemente zeigen sehr reichlichen Glykogengehalt. — Bei der Färbung auf Tuberkelbazillen ergab sich eine ganz ungeheure Menge von Bazillen, teils extracellulär, teils in Leukocyten, teils in den epitheloiden Zellen und Makrophagen.

Ich kombinierte nun nach Angabe GIERKE's die Tuberkelbazillenfärbung mit der Glykogenfärbung, indem ich zunächst $\frac{1}{2}$ Stunde in Karbolfuchsin unter leichtem Erwärmen färbte, dann mit Salzsäure (1 %)-Alkohol (70 %) differenzierte, und hieran die gewöhnliche LANGHANS'sche Glykogenfärbung anschloß. Die Bazillen werden braunblau, das Glykogen braun, das übrige Gewebe gelb. — Um Dauerpräparate zu erhalten, versuchte ich die Tuberkelbazillenfärbung mit der BEST'schen Karminmethode zu kombinieren. Die Färbung geschah folgendermaßen: $\frac{1}{2}$ Stunde lang unter leichtem Erwärmen in Karbolfuchsin — Differenzieren in Salzsäure-Alkohol, — Auswaschen in Wasser, — 20 Minuten in Hämatoxylin, — Differenzieren in Salzsäure-Alkohol, — Neutralisieren in Ammoniakwasser, — destilliertes Wasser, — BEST'sche Färbung. Die Resultate waren zufriedenstellend. Die Kerne waren blau, die Tuberkelbazillen und das Glykogen rot. Indes scheint das Glykogen doch etwas unter der Behandlung mit Karbolfuchsin und der energischen Säuredifferenzierung zu leiden, denn es erschien auf diesen Schnitten etwas spärlicher und außerdem war es zu etwas größeren Klumpen zusammengeballt, als bei den Schnitten, die nur auf Glykogen gefärbt waren.

Was nun das Verhältnis von Tuberkelbazillen zu Glykogen in diesen Präparaten anlangt, so konnte ich fast in allen Zellen, in denen Glykogen sich fand, auch Tuberkelbazillen nachweisen. Andererseits fanden sich viele Zellen, die kein Glykogen, wohl aber Tuberkelbazillen enthielten.

Es gilt dies besonders von vielen epitheloiden Zellen. Die kleinen Lymphocyten enthielten weder Glykogen noch Tuberkelbazillen.

Indes scheint dies Verhältnis nicht allgemein zu bestehen. Denn ich färbte noch mehrere Schnitte von den oben beschriebenen experimentellen Tuberkulosen nach der genannten Methode und konnte viele Zellen nachweisen, die wohl Glykogen aber keine Tuberkelbazillen enthielten. Überhaupt fand ich in keinem Fall von experimenteller Meerschweinchentuberkulose so reichlich Tuberkelbazillen wie in diesem Falle menschlicher Tuberkulose.

Fasse ich also die Resultate dieser Untersuchungen zusammen, so komme ich im wesentlichen zu den gleichen Schlüssen, zu denen auch GIERKE gelangt: Die Tuberkulose verhält sich prinzipiell nicht verschieden von anderen Entzündungen. Sie verursacht wie die anderen Entzündungen eine Glykogenaufnahme in die an der Entzündung beteiligten Zellen. Von den charakteristisch tuberkulösen Gewebeelementen sind es besonders die epitheloiden Zellen, die Glykogen enthalten können, während ich in den Riesenzellen nur ausnahmsweise Glykogen nachweisen konnte. Sehr reichlich konnte in den polymorphkernigen Leukocyten Glykogen nachgewiesen werden. Die kleineren Lymphocyten erwiesen sich immer als glykogenfrei. Am stärksten war der Glykogengehalt in der Umgebung von Nekrosen, während diese selbst und alle Zellen, die Kernzerfall aufwiesen, glykogenfrei waren. In Übereinstimmung mit LUBARSCHE fand ich ganz junge Tuberkel, in denen noch keine Nekrose zu sehen war, fast glykogenfrei. — Nach dem Falle III von menschlicher Tuberkulose zu urteilen, scheint es, als ob in manchen Fällen die Anwesenheit von Bazillen in den Zellen direkt zu einem Glykogengehalt dieser Zellen führen kann. Wenigstens enthielten hier alle glykogenhaltigen Zellen auch Bazillen. Jedoch trifft, wie oben bemerkt, dies Verhältnis bei der Meerschweinchentuberkulose nicht allgemein zu.

Über den Glykogengehalt des Fettgewebes.

In der Stoffwechselphysiologie gilt es schon lange als erwiesen, daß im Organismus eine Umwandlung von Kohlehydraten in Fett stattfindet. KRAUS¹⁾ erklärt diesen Vorgang als eine der am besten begründeten Tatsachen der Stoffwechselphysiologie. Über das wo und wie dieses Vorganges, der einen komplizierten Umbau des Kohlehydratmoleküls und eine weitgehende Reduktion voraussetzt, ist man jedoch bis jetzt im Dunkeln. —

¹⁾ KRAUS, Über Fettdegeneration und Fettinfiltration (Referat), Verh. der deutschen pathol. Gesellsch. VI 1904.

Für pathologische Vorgänge war es GIERKE¹⁾, der zuerst auf einen nahen Zusammenhang von Glykogen und Fett aufmerksam gemacht hat, obgleich vor ihm andere Autoren Befunde erhoben haben, die wohl an eine Beziehung dieser beiden Stoffe hätten denken lassen können. BROERS²⁾ fand im puerperalen Uterus fast genau dem Glykogenschwund parallel ein Auftreten von Fett. KATSURADA³⁾ fand in emigrierten Leukocyten in den ersten Tagen Glykogen erst später Fett. Jedoch ist von keinem dieser Autoren an die Möglichkeit einer chemischen Beziehung dieser beiden Stoffe gedacht worden. Andere Autoren z. B. ROSENFELD dachten sogar einen Antagonismus von Glykogen und Fett annehmen zu müssen. Erst GIERKE sprach die Meinung aus, daß eine nahe Verwandtschaft zwischen beiden bestehe, nämlich daß ein Übergang von Glykogen in Fett in den geschädigten Zellen möglich sei. Dafür sprechen die erwähnten Befunde von BROERS und KATSURADA, ferner aber sehr zahlreiche Befunde von GIERKE, die durch die örtliche Lagerung dieser beiden Substanzen einen Übergang von Glykogen in Fett als möglich erscheinen lassen. GIERKE fand nämlich am Rand von Infarkten und Nekrosen Glykogen und Fett in analogen Zellen, und zwar sah er manchmal deutlich, wie peripherwärts eine fettreiche Zone von einer glykogenreichen Zone umfaßt war. Auch ich konnte bei experimentellen Meer-schweinchen-Tuberkulosen mehrmals dasselbe konstatieren. Hieraus scheint also zu folgen, daß Glykogen nur in den weniger stark geschädigten Zellen auftritt, während bei stärkerer Schädigung dasselbe aus den Zellen verschwindet und durch Fett ersetzt wird.

Auch im gesunden Organismus finden sich Organe, in denen sich sowohl Glykogen als auch Fett nachweisen lassen. So findet man in der Leber, den Muskeln, dem Knorpel, den Talgdrüsen und Schweißdrüsen Glykogen und Fett, so daß man auch hier an einen Zusammenhang denken kann. In den Nebennieren und den Brustdrüsen ist bis jetzt nur Fett nachgewiesen worden (GIERKE).

Auch für die Verhältnisse beim Embryo konnte GIERKE dieselben Verhältnisse feststellen. Die embryonalen Muskeln enthalten reichlich Glykogen und Fett, ebenso das Herz. Am schönsten ließ sich die Parallelität beider Stoffe im Knorpel nachweisen und zwar in der Gegend der Proliferationsgrenze. Während die gewöhnlichen Knorpelzellen Glykogen und Fett enthalten, ist, wo an der Ossifikationsgrenze die Knorpelzellen eine säulenförmige Anordnung bekommen, jedes Fett und jedes Glykogen aus ihnen verschwunden.

¹⁾ GIERKE, Das Glykogen in der Morphologie des Zellstoffwechsels, Ziegler's Beiträge XXXVII 1904.

²⁾ BROERS, Die puerperale Involution der Uterusmuskulatur, Virch. Arch. 141 1895.

³⁾ KATSURADA, Über das Vorkommen von Glykogen unter pathologischen Verhältnissen, Ziegler's Beiträge Bd. 32 1902.

Was das Fettgewebe anbelangt, so sind bis jetzt nur zwei Fälle beschrieben, bei denen sich in den Fettzellen Glykogentröpfchen nachweisen ließen. KATSURADA fand 51 Tage, nachdem er beim Kaninchen ein Holundermarkblättchen in das subkutane Bindegewebe hatte einheilen lassen, in den Fettzellen, die er mit diesem Fremdkörper herausgenommen hatte, Glykogentröpfchen. GIERKE fand in der laktierenden Mamma eines Kaninchens Glykogengehalt der spärlich zwischen den Drüsenacinis gelegenen Fettzellen. Die glykogenhaltigen Zellen schienen ihm etwas klein und durch ihren Fettgehalt nicht so prall gespannt wie gewöhnlich.

Bei der nahen Beziehung zwischen Glykogen und Fett, die in anderen Organen und unter pathologischen Bedingungen sich nachweisen läßt, mußten diese Befunde als besonders interessant angesehen werden. Muß es doch sehr auffallen, daß gerade das fettreichste Gewebe des Organismus, das Fettgewebe selbst, sonst stets als glykogenfrei beschrieben ist.

Wie ich oben auseinandergesetzt habe, fand ich bei zwei Meerschweinchen, die ich mit Tuberkulose zu infizieren versucht hatte, bei denen aber bei der Sektion sich nichts von Tuberkulose fand, in dem Fettgewebe der Achselhöhle, des Nierenhilus und im subkutanen Fett Glykogen, während ich bei keinem der an Tuberkulose erkrankten Tiere einen derartigen Befund erheben konnte. Auch GIERKE hat bei keinem pathologischen Prozeß, weder bei Entzündung noch bei Eiterung im Fettgewebe Glykogen nachweisen können. — Bei einem der zwei erwähnten Meerschweinchen hatte sich in den Bauchdecken ein Abszeß gebildet; das Fett der Umgebung war ziemlich stark glykogenhaltig. Indes schien es mir nicht gerechtfertigt, diesen Glykogengehalt auf die Entzündung zurückzuführen, da das Fett von mehreren anderen Körperstellen sich ebenfalls als glykogenhaltig erwies. Da weder bei den von KATSURADA und GIERKE erhobenen Befunden von Entzündung die Rede ist, noch bei dem einen meiner Meerschweinchen irgend ein endzündlicher Prozeß nachzuweisen war, war ich vielmehr geneigt, den Glykogengehalt dieser Fettzellen als nichts Pathologisches sondern als etwas Normales anzusehen, und denselben mit der Ernährung der Fettzellen in Zusammenhang zu bringen. Ich entschloß mich daher, den Glykogengehalt der Fettzellen bei verschiedenen Ernährungszuständen an Meerschweinchen zu untersuchen. Ich teile im folgenden die teils von Herrn Dr. GIERKE teils von mir nach dieser Richtung angestellten Versuche mit.

Wir fütterten zunächst drei Meerschweinchen 14 Tage lang reichlich mit Weizen und Brot, also mit einer an Kohlehydraten reichen Nahrung. Hierauf töteten wir eines der Tiere (M 1). Das Tier zeigte sich gut genährt und sehr fettreich. Es wurde Fett entnommen aus der Achselhöhle, der Leistenbeuge, dem Nctze, außerdem retroperitoneales und Nierenfett. Sämtliches Fett zeigte bei der Untersuchung einen mehr oder weniger starken Glykogengehalt, im allgemeinen jedoch war das Glykogen nicht sehr reichlich.



Das zweite Tier (M 2), das nach der Ernährungsperiode ein Gewicht von 350 g hatte, ließen wir 6 Tage lang hungern: das Gewicht fiel auf 300 g. Fett wurde aus den gleichen Gegenden entnommen und erwies sich überall als glykogenfrei.

Das dritte Tier (M 3), das nach der Fütterungsperiode 550 g wog, ließen wir 5 Tage lang hungern: das Gewicht fiel auf 440 g, dann wurde es 6 Tage lang wieder reichlich mit Kohlehydraten gefüttert, worauf das Gewicht wiederum auf 550 g anstieg. Alles untersuchte Fett zeigte einen starken Gehalt an Glykogen; an manchen Stellen, besonders im Fett in der Umgebung des Uterus war der Glykogengehalt so stark, daß die nach BEST gefärbten Präparate schon makroskopisch rot aussahen.

Um bei einem und demselben Tiere diese Veränderung des Glykogengehaltes des Fettgewebes nachzuweisen, versuchten wir, einigen Tieren in verschiedenen Ernährungszuständen operativ Fett zu entnehmen.

Einem normalen fetten Stalltiere (Meerschweinchen 4) mit einem Gewichte von 540 g wurde aus der rechten Achselhöhle Fett entnommen: dieses erwies sich als glykogenfrei. Nach 3 Tagen absoluten Hungers fiel das Gewicht auf 470 g. Fett aus der linken Achselhöhle erwies sich als glykogenfrei. Nach 7 Tagen reichlicher Ernährung wurde das Tier, dessen Gewicht wieder auf 580 g angestiegen war, getötet. Das perirenale und retroperitoneale Fett, das Fett aus der Inguinalgegend, der Bauchwand und das subscapulare Fett zeigten einen sehr reichlichen Glykogengehalt. Am Hoden fanden sich auffallend große prallgespannte Fettzellen, die fast kein Glykogen enthielten.

Einem normalen Stalltiere (M 5) mit einem Gewichte von 370 g wurde aus der rechten Achselhöhle Fett exstirpiert. Es zeigte sich völlig glykogenfrei. Nach viertägigem Hunger wurde es tot aufgefunden und deshalb nicht weiter verwendet.

Ein weiteres Tier (M 6) ließen wir 3 Tage hungern und exstirpierten dann Fett aus der rechten Achselhöhle: es enthielt kein Glykogen. Das Gewicht des Tieres nach dem Hungern war 350 g. Nach 2 Tagen reichlicher Ernährung (Gewicht 380 g) wurde Fett aus der linken Achselhöhle exstirpiert; auch dieses zeigte sich glykogenfrei. Einen Tag später wurde das Tier getötet: alles untersuchte Fett enthielt kein Glykogen.

Ein Tier, das 3 Tage gehungert hatte (M 7), ernährten wir 8 Tage reichlich. Fett wurde aus der linken Inguinalgegend und der Bauchwand entnommen und enthielt viel Glykogen. Hierauf ließen wir das Tier 3 Tage hungern und entnahmen dann Fett aus der rechten Inguinalgegend: es war absolut glykogenfrei.

Einem sehr fetten unbeeinflussten Meerschweinchen (M 8) mit einem Gewichte von 660 g wurde Fett aus der rechten Achselhöhle entnommen: es enthielt nur sehr wenig Glykogen.

Diese Versuche ergeben also, daß das Fett von Meerschweinchen, die einige Tage gehungert haben, stets glykogenfrei ist, während es nach einer darauffolgenden Fütterungsperiode von mindestens 4 Tagen reichlich Glykogen enthält. Nach 3tägiger Fütterung (M 6) war es bei

M 6 noch glykogenfrei. Unbeeinflusste Stalltiere scheinen sich verschieden zu verhalten: manche zeigen etwas Glykogen (M 1), andere wieder gar keines (M 4, 5, 8).

Was kann nun dieser Glykogengehalt des Fettes bedeuten? Man kann sich vorstellen, daß das Fettgewebe ähnlich seiner Funktion als Fettspeicher auch als Glykogenspeicher dient, und daß dann im Hungerzustand dieses Reservematerial wieder an den Kreislauf abgegeben wird. Dagegen sprechen jedoch die negativen Befunde bei unbeeinflussten Stalltieren. Man müßte in diesem Falle erwarten, daß, je wohlgenährter ein Tier ist, um so mehr Glykogen sich in seinem Fette nachweisen lassen müßte. Das ist aber nicht der Fall: gerade das am besten ernährte Meerschweinchen 8 gab einen negativen Befund. — Oder aber man könnte annehmen, daß das Glykogen nur vorübergehend im Fettgewebe ist und analog dem von GIERKE für pathologische Prozesse wahrscheinlich gemachten Vorgang in Fett umgewandelt wird. In diesem Falle müßte man Glykogen nur so lange im Fett nachweisen können, als sich ein Ansatz von Fett vollzieht, während bei stationärem Zustande kein Glykogen mehr vorhanden sein dürfte. Hiermit ließen sich wohl die obigen Befunde in Einklang bringen: Nur die Tiere zeigten reichlichen Glykogengehalt ihres Fettes, die nach einer Hungerperiode wieder gefüttert wurden, die sich also wohl im Stadium des Fettansatzes befanden. — Folgende zwei Versuche wurden speziell nach dieser Richtung hin ausgeführt.

Wir ließen ein Tier (M 9) 4 Tage lang hungern. Hierauf wurde es wieder reichlich ernährt. Das Gewicht des Tieres nahm hierauf 10 Tage lang zu und blieb dann 2 Tage lang konstant. Jetzt wurde Fett aus der rechten Achselhöhle entnommen: es enthielt kein Glykogen.

Besonders deutlich zeigte sich diese Erscheinung beim nächsten Tiere (M 10). Nach viertägigem Hungern betrug das Gewicht des Tieres 300 g. Aus der rechten Achselhöhle extirpiertes Fett enthielt kein Glykogen. Nachdem das Tier hierauf 8 Tage reichlich gefüttert worden war, war sein Gewicht auf 410 g angestiegen. Fett aus der linken Achselhöhle und aus der rechten Inguinalgegend war stark glykogenhaltig. Nach weiteren 4 Tagen fiel das Gewicht auf 370 g und blieb dann 3 Tage lang konstant. Aus der linken Inguinalgegend jetzt entnommenes Fett enthielt nur sehr wenig Glykogen.

Das Fett scheint also nur so lange Glykogengehalt aufzuweisen, als eine Gewichtszunahme, die wohl immer mit einem Fettansatz verbunden ist, vor sich geht. Ist einmal eine Gewichtskonstante erreicht, so ist das Fett fast oder ganz glykogenfrei.

Ähnliches konnten wir auch bei weißen Mäusen konstatieren. Gesunde Stallmäuse hatten immer glykogenfreies Fett, ebenso solche, die 2 Tage lang gehungert hatten. Eine Maus, die 2 Tage lang gehungert hatte, und die dann 3 Tage lang gefüttert worden war, zeigte im subkutanen und retroperitonealen Fett ganz geringen Glykogengehalt. —

Eine weitere Maus mit einem Gewicht von 18 g wog nach 2 tägigem Hungern 13 g. Hierauf wurde sie wieder reichlich gefüttert. Nach einem Tage wog sie 14,5 g, nach 2 Tagen 17,5 g. Jetzt wurde sie getötet: Das subkutane Fett und das Fett in der Nähe des Hodens enthält Glykogen. — Eine weitere Maus, 20,5 g schwer, wog nach 2 tägigem Hungern 16 g, nach 2 Tagen reichlicher Fütterung 19,3. Trotz fortgesetzter reichlicher Fütterung wog sie nach 6 weiteren Tagen immer noch 19,5, es war also ein Gewichtsstillstand erreicht. Das Fett des jetzt getöteten Tieres war überall glykogenfrei.

In den positiven Fällen war das Glykogen stets nur spärlich und viel feinkörniger als bei Meerschweinchen, manchmal waren die Körnchen so fein, daß sie fast nur mit Ölimmersion zu sehen waren. Daß es sich aber in der Tat um Glykogen handelte, ergab sich daraus, daß es sich sowohl mit Jod als auch nach BEST färbte, und daß es nach der Behandlung mit Speichel verschwunden war.

Im Prinzip ergeben also diese Versuche dasselbe wie die Versuche mit Meerschweinchen, obgleich sie sich quantitativ von ihnen unterscheiden: so lange Gewichtszunahme: Glykogengehalt des Fettes, sobald Gewichtsstillstand oder Abnahme: Verschwinden des Glykogen.

Folgende Tabelle möge die obigen Versuchsergebnisse nochmals kurz zusammenstellen:

(Tabelle siehe p. 17.)

Dafür, daß das Glykogen in den Fettzellen sich findet, die im Stadium des Aufbaues sind, während es beim stationären Zustande verschwindet, sprechen auch die morphologischen Bilder. Wie GIERKE in der laktierenden Mamma eines Kaninchens beobachtete, findet sich das Glykogen meistens in den Zellen, die „etwas klein und nicht so prall gespannt sind wie gewöhnlich“, eine Beobachtung, die ich häufig bestätigen konnte. Große prall gefüllte Fettzellen waren dagegen manchmal glykogenfrei, wenn die übrigen Fettzellen reichlich Glykogen enthielten (so z. B. das Fett am Hoden von Meerschweinchen IV). Man kann wohl annehmen, daß die kleinen glykogenhaltigen Zellen sich im Stadium des Aufbaues befinden, während die großen prallen Zellen dem Stoffwechsel mehr entrückt sind und sich stationär verhalten.

Ich glaube, daß es demnach höchst unwahrscheinlich erscheint, daß das Fettgewebe als Glykogenspeicher dient. Nicht unmöglich wäre es, daß das Glykogen in den Fettzellen in eine morphologisch nicht nachweisbare Zuckerart umgewandelt wird. Hierüber müßten chemische Untersuchungen entscheiden. Ferner könnte das Auftreten von Glykogen nur eine Begleiterscheinung des Fettansatzes sein, gleichsam ein Zeichen der Tätigkeit der Zelle; das Glykogen würde dann nach vollendetem Ansatz wieder an das Blut abgegeben; oder aber das Glykogen ist ein Vorstadium des Fettes: die Zelle bildet ihr Fett aus Glykogen. Ange

	Unbeeinflusst aus dem Stall	Nach Hungern	Nach Wiederfüttern	Wiederfüttern bis Gewichts-konstante erreicht	Nach Wiederfüttern wieder Hungern
Meerschw. I	Etwas Glyk.				
" II		Kein Glyk.			
" III			Sehr viel Glykogen.		
" IV	Kein Glyk.	Kein Glyk.	Sehr viel Glykogen.		
" V	Kein Glyk.				
" VI		Kein Glyk.	Kein Glyk. (2. u. 3. Tag)		
" VII			Sehr viel Glykogen.		Kein Glyk.
" VIII	Sehr wenig Glykogen.				
" IX				Kein Glyk.	
" X		Kein Glyk.	Sehr viel Glykogen.	Sehr wenig Glykogen.	
2 Mäuse	Kein Glyk.				
2 "		Kein Glyk.			
2 "			Etwas Glyk.		
1 Maus				Kein Glyk.	

sichts der Erfahrungstatsache, daß reichlicher Genuß von Kohlehydraten zu Fettansatz führt, und angesichts der von GIERKE gefundenen Parallelität von Fett und Glykogen in normalen und in pathologischen Geweben, scheint die letzte Auffassung viel für sich zu haben.

Zum Schlusse erlaube ich mir, Herrn Dr. GIERKE für seine Anregung zu dieser Arbeit, für seine liebenswürdige Unterstützung bei der Ausführung derselben und für die freundliche Überlassung seiner Versuchsergebnisse meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Nachtrag.

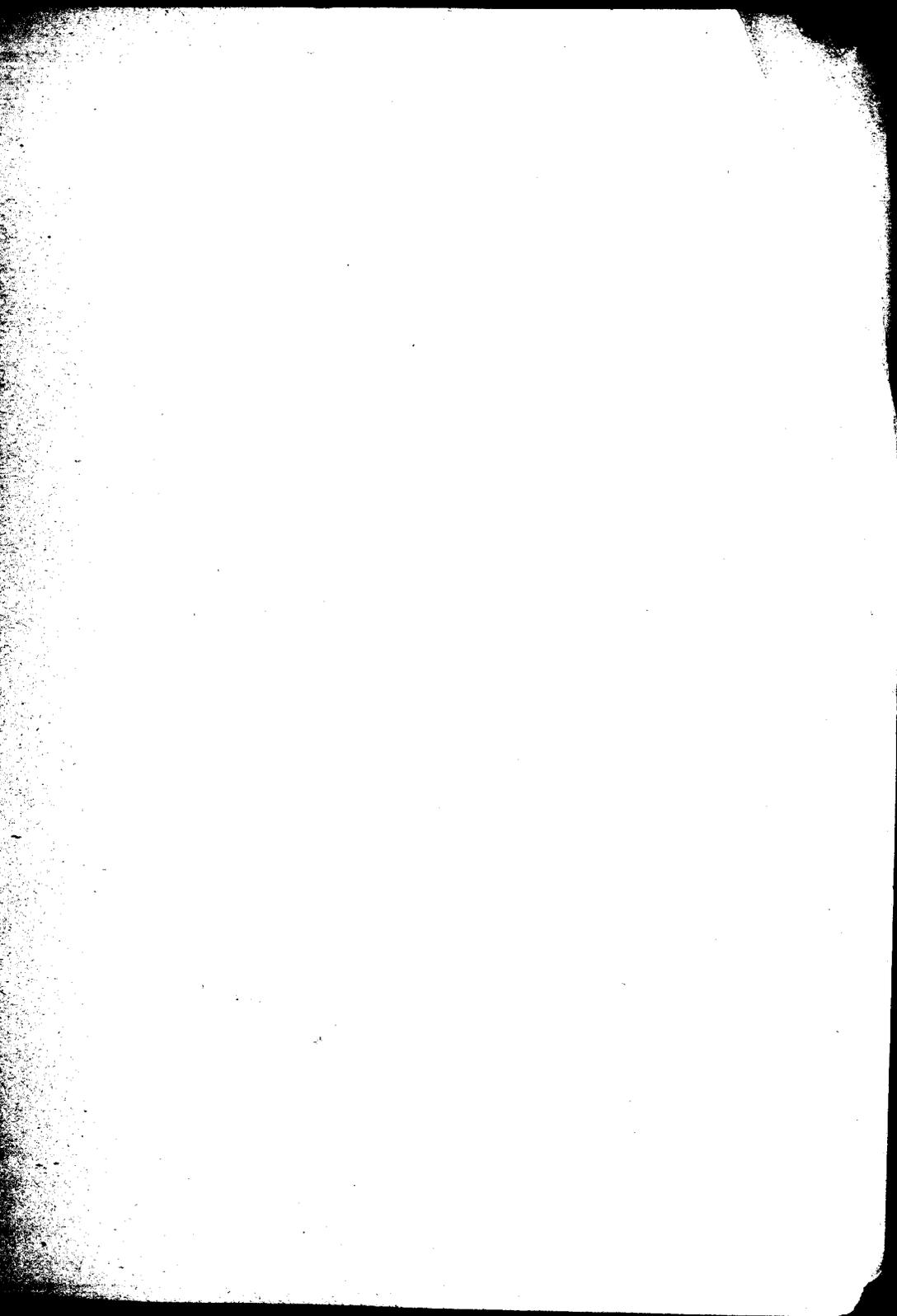
BEST fand im Fett Phloridzin-vergifteter Tiere Glykogen (Verh. d. Deutschen pathol. Gesellsch. X. Tagung, Vortrag XXXIX). Wie jedoch aus Obigem hervorgeht, und wie GIERKE ihm gegenüber ebendort betont hat, kann aus diesem Glykogengehalt auf eine besondere Wirkung des Phloridzins auf die Fettzellen nicht geschlossen werden.

Lebenslauf.

Ich, CHARLES DEVAUX, Sohn des Privatmannes CHARLES DEVAUX, wurde am 26. IX. 1881 in London geboren. Ich besuchte von 1892 bis 1901 das Gymnasium in Freiburg und bestand im Jahre 1901 die Reifeprüfung daselbst. Von Oktober 1901 bis August 1904 studierte ich in Freiburg, von Oktober 1904 bis August 1905 in Berlin und von Oktober 1905 bis August 1906 wieder in Freiburg. Die medizinische Vorprüfung bestand ich Ostern 1904, die medizinische Staatsprüfung im Herbst 1906 in Freiburg.

16152





Lippert & Co. (G. Pätz'sche Buchdr.), Naumburg a. S.