

## XIII.

# Ueber einige Befunde in der Leber bei experimenteller Phosphorvergiftung und Strukturbilder von Leberzellen.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität München.)

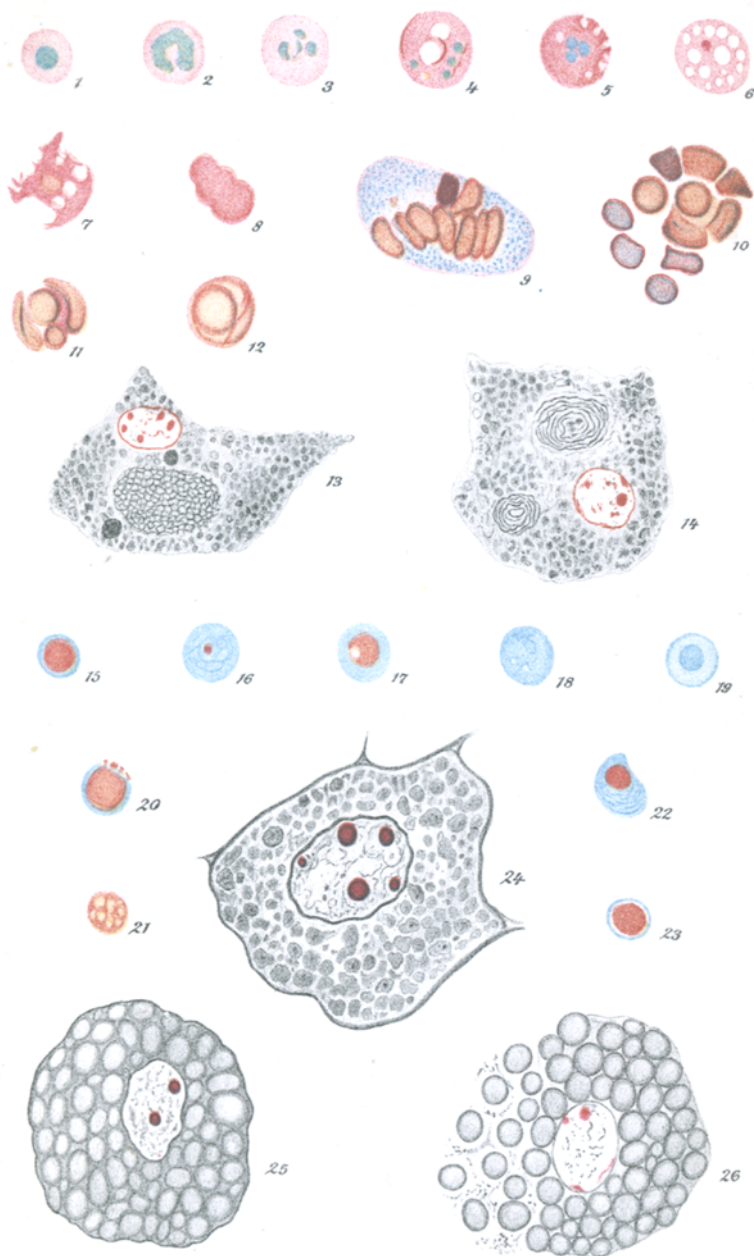
Von Dr. Hans Schmaus, und Dr. Arthur Böhm  
Privatdocenten und I. Assistenten am Pathologischen Institut in München, aus München.

(Hierzu Taf. III.)

Die vorliegenden Studien bilden einen Theil ausgedehnterer Untersuchungen, welche die feineren cytologischen Verhältnisse beim Vorgang der sog. trüben Schwellung der Epithelien und Muskelfasern zum Gegenstande hatten; bei dem Versuche, dem fraglichen Vorgange von verschiedenen Seiten her näher zu treten, insbesondere auch gewisse weiter vorgeschrittene regressive Störungen bis zu dem sie einleitenden Stadium der trüben Schwellung zurück zu verfolgen, kamen wir dazu, die bei acuter Phosphorvergiftung zu Stande kommenden Leberveränderungen einer genaueren Untersuchung zu unterziehen. Da dieselben einige, wie uns scheint mittheilenswerthe Befunde boten, geben wir im Folgenden die letzteren wieder, zumal dieselben geeignet erscheinen, wenigstens auf gewisse Punkte in der Lehre von der trüben-Schwellung vorläufig schon einiges Licht zu werfen.

Als Versuchsthiere dienten weisse Mäuse und Meerschweinchen, auf welche die folgenden Angaben sich ausschliesslich beziehen.

Den Mäusen wurde der Phosphor dem Futter beigemengt und zwar in der Art, dass Pillen von einem Phosphorgehalt von 0,0005—0,005 in Wasser oder Milch verrührt und etwa 10 g Brod mit dieser Emulsion durchtränkt wurde. Da es ganz unbestimmbar ist, wie viel die einzelnen Versuchsthiere von dieser Nahrung zu sich genommen hatten, so unterlassen wir genauere Angaben über die Dosirung in den einzelnen Versuchen. Es möge bloss erwähnt werden, dass in einer Versuchsreihe, welche 7—11 Tage dauerte,



dem Futter am 1., 3. und 5. Tage durchschnittlich je 0,002 g Phosphor beigemischt wurde. Von den verwendeten Thieren starben während der Versuchszeit 2, die anderen wurden getödtet. In einer anderen Versuchsreihe, welche 3—4 Tage dauerte, wurden 2 Tage hinter einander 0,01 Phosphor gegeben. Endlich wurden noch kurz dauernde Versuche (3 Tage) mit einer einmaligen Dosis von 0,00025 angestellt. Im Ganzen betrug die Zahl der Versuche, auf welche sich die nachfolgende Beschreibung bezieht, 14. Den Meerschweinchen wurden theils Pillen, theils eine Emulsion solcher in Wasser, im letzteren Falle mit einer Pipette, beigebracht. Die Dosis betrug 0,0005 bis 0,005 an zwei hinter einander folgenden Tagen und wurde in zwei Fällen später noch einmal, bei einem Thiere noch zweimal wiederholt. Die Versuchsdauer betrug 3—8 Tage. Das Thier, bei welchem die unten erwähnten Veränderungen am stärksten ausgeprägt waren, hatte folgende Dosis bekommen: 1. und 2. Tag 0,0005, am 4. Tage das Gleiche, am 6. Tage 0,005; am 8. Tage wurde das Thier getödtet.

Bei der frischen Untersuchung der Leber zeigte dieselbe in den meisten Fällen eine stark ausgeprägte Verfettung und zwar so, dass die Zellen beim geringsten Druck des Deckglases in eine grosse Zahl von kleinen Fetttropfen zerstoben. Die Leber war meistens ziemlich stark vergrössert, intensiv gelb gefärbt, von etwas vermehrter, dabei brüchiger Consistenz; die Acini auf der Schnittfläche theils gelb umrändert, theils bis in's Innere gelb verfärbt. Niemals war die Leber makroskopisch verkleinert oder roth gefleckt. In einer geringen Zahl von Fällen, auf die wir später zurück kommen, zeigte sich die Verfettung weniger ausgesprochen, dagegen waren die Leberzellen dabei vergrössert und sehr dicht mit nach Essigsäurezusatz verschwindenden Körnchen durchsetzt, neben denen allerdings auch reichlich kleine Fettkörnchen zugegen waren. Die Leber war dabei makroskopisch mehr graugelb gefärbt, ebenfalls etwas vergrössert. Wir sehen zunächst von den letztgenannten Fällen ab und beschreiben vorerst einige Veränderungen die an den in starker Verfettung befindlichen Lebern vorhanden waren.

In einer Anzahl der Versuche zeigten sich, besonders um die Pfortaderäste herum, aber auch in der Umgebung der centralen und sublobulären Venen einzelne Zellen oder auch Zellgruppen, welche das Aussehen vollkommen abgestorbener Elemente aufwiesen. An ihnen waren die Kerne theils vollkommen verschwunden, theils fanden sich dieselben im Zustande der Pyknose. Die Zellkörper sind entweder homogen schollig,

-dabei intensiv gefärbt oder in eine grössere Anzahl kleiner, bald heller, bald dunklerer scholliger Partikel zerklüftet; vielfach zeigen letztere eine Anordnung in groben Balken und Netzen, so dass die ganze Zelle beinahe das Aussehen hyaliner Fibrinmassen darbietet. Auch noch wenig zerklüftete homogene Zellen lassen vielfach vacuolige Hohlräume erkennen und manchmal sind die letzteren so reichlich und dicht neben einander angeordnet, dass das ganze den Eindruck einer grob-wabigen Struktur hervorruft. Andere solcher Zellen sind in einen mehr feinkörnigen Detritus verwandelt, wieder andere zeigen eine feinetzige Struktur. Manche von ihnen, namentlich solche, welche noch grobkörnig sind, enthalten ziemlich zahlreiche Fetttropfen und ebenso finden sich auch noch nicht abgestorbene, mit normalem Kern versehene, aber stärker fetthaltige Zellen zwischen den abgestorbenen Zellen und in der Umgebung der nekrotischen Heerde. Im Allgemeinen erscheinen die nekrotischen Zellen verkleinert, verdichtet und oft bilden eine grosse Zahl derartiger, an einander gereihter Elemente schmälere und breitere Züge, welche zwischen noch intacten Leberzellen hinziehen.

An den Stellen der nekrotischen Heerde und ihrer Umgebung findet man die Capillaren meistens strotzend mit rothen Blutkörperchen gefüllt, welch' letztere dicht an einander liegen; doch kann man fast immer auch an solchen Stellen die einzelnen Blutkörper noch von einander unterscheiden, bloss hie und da liegen sie so dicht, dass sie den Eindruck homogener Cylinder hervorrufen. Die einzelnen Zellkörper erscheinen theils vollkommen homogen, theils sind sie körnig oder zeigen eine unregelmässige Netzstruktur im Innern, welche von dem scharfen Rand oft wie von einer Membran umgeben ist. Alle diese Formen, die homogenen sowohl, wie die mit körniger oder fädiger Struktur, waren mit Ehrlich'scher Triacidlösung theils orange, theils fuchsinroth gefärbt. In grösseren Gefässen der eben genannten Stellen, in Centralvenen, Lebervenen und Pfortaderästen finden sich ebenfalls reichliche rothe Blutkörperchen, jedoch sind dieselben hier nicht so dicht gedrängt; Thromben oder andere das Lumen vollkommen verlegende Massen konnten wir nirgends auffinden. Das Blutplasma zeigt sich vielfach in Form feinkörniger, zum Theil auch leicht fädiger, sowie

endlich Ringformen bildender Gerinnsel ausgefällt. Besonders auffallend ist nun, dass vielfach an Stellen, wo Leberzellennekrosen vorhanden sind, Blutkörperchen aus den Capillaren ausgetreten sind; zum grossen Theil finden sich solche im Innern von Leberzellen, namentlich auch solchen, welche sonst keine weitere Veränderung erkennen lassen. Es muss zunächst dahin gestellt bleiben, ob diese schon von Ziegler u. A. beschriebenen Nekrosen durch Circulationsstörungen bedingt sind, oder ob sie directe Wirkung des Phosphors darstellen, welche vielleicht an den, grösseren Gefässen benachbarten Theilen am intensivsten vorhanden ist.

Von weiteren Befunden haben wir in erster Linie runde bis kurzovale Gebilde ohne weitere Struktur zu erwähnen; ihre Ränder sind vollkommen glatt, ihr Durchmesser bleibt im Allgemeinen etwas hinter dem der Leberzellkerne zurück. Es kommen aber auch bedeutend grössere Körperchen der gleichen Art vor. Die Körperchen liegen theils einzeln, zum Theil aber auch in grosser Zahl innerhalb der Leberzellen; auch wechselt ihre Menge in den einzelnen Versuchen; bald sind sie äusserst reichlich, in anderen Fällen sehr spärlich vorhanden. In besonders grosser Anzahl haben wir sie in den kurz dauernden Versuchen (von 3—4 Tagen) constatiren können. Ausserhalb der Leberzellen konnten wir sie nur ein paar Mal beobachten. Die Körperchen färben sich mit Triacidlösung in verschiedenen Nüancen blau-violett bis roth, nicht selten aber auch rothgelb bis orangegelb; mit van Gieson'scher Mischung erscheinen sie meist roth; mit der Russel'schen Färbung (Carbolfuchsin und Jodgrün) tingiren sie sich roth, mit der Gram'schen Methode und der Weigert'schen Fibrinfärbung blau. Im Allgemeinen zeigen sie einen eigenthümlichen, auch an gefärbten Präparaten noch erhaltenen Glanz. Nach ihren färberischen Eigenschaften kann es keinem Zweifel unterliegen, dass wir es hier mit dem bekannten Russel'schen Körperchen zu thun haben. An Hermann'schen Präparaten (Safranin) zeigen sich solche Gebilde öfters roth gefärbt. Manchmal zeigen sie an solchen Präparaten auch einen mehr oder weniger dunklen, grauen, zum Theil selbst schwarzen Farbenton.

Neben den bisher erwähnten grösseren Formen der Russel's-

schen Körper kommen auch sehr kleine Formen derselben und zwar in allen Grössenabstufungen vor bis zu solchen herab, welche sich von den Zellgranulis nur mehr durch ihre intensivere Tinction unterscheiden. Dass Russel'sche Körperchen derartige minimale Volumensverhältnisse aufweisen können, ist bekannt. Während die kleinsten dieser Formen, welche meist in grösserer Menge in den Leberzellen zusammen lagen, nicht immer leicht von körnigen Massen der Zellkörper zu unterscheiden waren, zeigten sich die grösseren unter den Körperchen immer deutlich vom Zellkörper abgesetzt, meist durch einen Spalt von demselben getrennt. Sehr oft waren sie auch in Zellen vorhanden, welche, von einer mässigen Fetteinlagerung abgesehen, nichts Pathologisches erkennen liessen. Insbesondere waren die Leberzellkerne meist frei von nachweisbaren krankhaften Veränderungen; hie und da wiesen sie mässige Grade von Hyperchromatose auf.

Neben diesen Formen, die wir wohl unbedenklich den Russel'schen Körpern zurechnen dürfen, finden sich in allen Versuchen andere in den Farbenreactionen sich ganz ähnlich verhaltende Einlagerungen, welche aber durch Unregelmässigkeiten verschiedener Art der gebräuchlichen Vorstellung über die Beschaffenheit der Russel'schen Körper widersprechen. Als sehr häufig zu erhebender Befund ist zunächst das Auftreten von Vacuolen (Fig. 4—7) in den sonst homogenen Körpern, bezw. das Vorhandensein hellerer, scharf begrenzter rundlicher Stellen anzuführen, die vielleicht nicht leer sind, aber von einer lichterem Masse erfüllt werden. Manche Körperchen sind so dicht von hellen Räumen durchsetzt, dass sie förmlich einen wabigen Bau aufweisen, doch sind die Wabenwände dabei sehr dick. Die Innenräume sind dabei rundlich, scharf abgesetzt oder nur verwaschen gezeichnet. Manchmal schien es, als ob die hellen Räume eine eigene, intensiver gefärbte Wandschicht besässen. Waren weniger Vacuolen vorhanden, so lagen dieselben entweder unregelmässig oder sie bildeten einen Kranz an der Peripherie des Körperchens. Eine weitere Unregelmässigkeit besteht in rundlichen, grösseren und kleineren Aushöhlungen des Randes der Körperchen, die denselben ein angefressenes Aussehen verleihen und welche oft so zahlreich sind, dass das ganze Körperchen hiedurch fein gezackt aussieht (Fig. 7). Endlich erscheinen manche der Kör-

perchen ganz unregelmässig, indem sie sowohl am Rande reichliche Einbuchtungen zeigen, als auch im Innern von verschiedenen grossen Hohlräumen durchsetzt sind (Fig. 4—7). Auch gröbere Formveränderungen finden sich häufig. Oefters zeigen auch kleinere Körperchen rundliche, vorspringende Buckel oder feine Vorragungen, die sich wie austretende Tropfen ausnehmen oder zackige Vorsprünge; öfter finden sich auch Einkerbungen an den Körperchen, welche hie und da derartig um dieselben herumzugehen scheinen, dass man den Eindruck erhält, als wäre das ganze Gebilde aus zwei Tropfen einer halbflüssigen Substanz zusammengefloßen.

Auch abgesehen von den vacuoligen Unterbrechungen ist die Substanz der Körperchen nicht immer homogen. Manche, welche im Ganzen dann meist etwas schwächer gefärbt sind, lassen im Innern zahlreiche feine Körnchen erkennen oder zeigen auch eine feinwabige Struktur. Die Färbung wechselt oft an ein und demselben Körperchen in der Art, dass ein Theil desselben orange gelb, ein anderer Theil fuchsinroth bis bläulichroth gefärbt ist. Die bisher erwähnten Formverschiedenheiten, durch welche die letzterwähnten Gebilde von den typischen Russel'schen Körperchen abweichen, sind jedenfalls nicht von der Art, dass sie eine scharfe Trennung aller dieser Körper rechtfertigen oder auch nur ermöglichen würden. Vielmehr ergab sich eine weitere Uebereinstimmung vieler, sowohl regelmässig geformter, wie vacuolisirter und angefressen aussehender Formen in dem Befunde von Kernresten und Uebergängen zu zelligen Gebilden.

Es wurde schon von anderen Autoren für mehr oder weniger wahrscheinlich gehalten, dass die Bildung Russel'scher Körperchen mit degenerativen Veränderungen von Wanderzellen, speciell Leukocyten in Beziehung stehe. Thatsächlich haben wir nun in unseren Präparaten eine so ausgesprochene Reihe von Uebergangsbildern zwischen Leukocyten und Russel'schen Körperchen vor uns, dass wir eine Entstehung wenigstens eines Theils derselben aus Leukocyten für sehr wahrscheinlich halten müssen. Es fanden sich Leukocyten mit einem oder mehreren Kernen und einem mehr oder minder dunkel gefärbten, dichten, hie und da fast homogenen Zellkörper in Leberzellen eingelagert; es fanden sich sowohl in sonst homogenen

Russel'schen Körperchen, wie auch in anderen unregelmässigen Formen sehr vielfach theils einfache runde, theils hufeisenförmige, theils gelappte, theils fragmentirte Kerne vom Charakter derjenigen polymorpher Leukocytenkerne, und zwar theils in anscheinend normalem Zustande, theils abgeblasst und nur mehr als grünlicher Schimmer im rothen Zellkörper erkennbar (Triacidfärbung), theils endlich im Zustande der Pyknose, d. h. verkleinert dicht und dunkel tingirt. Daneben finden sich in Gebilden beiderlei Art auch jene zahlreichen kleinen Kernstücke, welche einer Hyperfragmentirung von Leukocytenkernen entsprechen, endlich zeigen sich vereinzelte Kerne mit Kernwanddegeneration, Ansammlung und Umordnung des Chromatins am Rande und Aufhellung im Kerninneren. Dabei waren die Zellkörper, bezw. die Kern und Kerngerüst umgebenden rothen Massen meistens schon homogen, manchmal aber auch von körniger, deutlich granulirter Beschaffenheit. Man wird alle diese Uebergangsbilder kaum anders erklären können, als dass die Leukocyten eigenthümliche homogenisirende Umwandlungen ihrer Zellkörper erleiden können, wobei die Kerne schliesslich verschwinden und endlich mit den Russel'schen Körperchen vollkommen übereinstimmende Elemente gebildet werden. Wir wollen noch, da manche Autoren die Entstehung von Russel'schen Körperchen aus Mastzellen für wahrscheinlich halten (Lubarsch, Ergebnisse der allgem. Path. u. s. w. 1894. II. S. 190), hervorheben, dass es uns nicht gelungen ist mit den betreffenden Färbemethoden Mastzellen in unseren Präparaten nachzuweisen.

Neuerdings wurden Russel'sche Körperchen oder doch ihnen sehr nahestehende Gebilde von Hansemann (Dieses Archiv. Bd. 148. S. 349) in Fällen von Schleimhautpolypen, nicht aber in Fällen von anderer Gastritis, auch nicht bei der bei Phosphorvergiftung sich einstellenden parenchymatösen Gastritis gefunden. Obwohl, wie ein Vergleich der Abbildungen lehrt, eine völlige Uebereinstimmung der von uns gefundenen mit den von Hansemann beschriebenen Formen besteht — nur die Färbung der Körper mit polychromem Methylenblau gab an unseren Schnitten eine rein blaue, nicht grüne Farbe — so können wir doch nicht, wie Hansemann für seine Fälle annimmt, eine Entstehung der Körper aus Bindegewebszellen voraussetzen.



Wenn wir aus dem bisher Mitgetheilten entnehmen dürfen, dass aus Leukocyten unter Zugrundegehen ihres Kernes und eigenthümlicher Umwandlung ihres Zellkörpers Russel'sche Körperchen oder doch ihnen nahestehende Formen hervorgehen, so muss andererseits darauf hingewiesen werden, dass eine derartige Entstehung keineswegs für alle derartige Gebilde angenommen werden kann; sie lässt sich jedenfalls nicht ohne weiteres annehmen für die ganz grossen Formen unter den Körperchen, deren Durchmesser auch den der grössten Leukocyten erheblich übertrifft und die sich andererseits auch durch sehr mannichfaltige Gestalten auszeichnen; ebenso auch nicht für die ganz kleinen Formen, welche bis zur Grösse von Zellengranulis herabgehen. Wir werden also für die Russel'schen Körperchen noch andere Entstehungsarten voraussetzen müssen, entweder in der Art, dass solche noch aus anderen Elementen als weissen Blutzellen sich bilden oder so, dass die aus letzteren entstandene homogene Substanz einerseits in kleinere Partikel zerfallen, andererseits zu grösseren Massen confluiren kann. Was ersteren Punkt betrifft, so legen verschiedene Momente die Vermuthung nahe, dass auch rothe Blutkörperchen bei der Bildung der fraglichen Formen betheiligt sein können: die Färbung eines grossen Theiles der letzteren mit Orange bei Anwendung des Ehrlich'schen Triacidgemisches (übereinstimmend mit der der meisten rothen Blutzellen), das häufige Vorkommen der Gebilde an Stellen, wo grössere Massen rother Blutkörperchen in den Leberzellen liegen, das Vorkommen einer auffallend grossen Zahl von Gebilden, welche bei theils anderer, theils der gleichen Färbbarkeit ein mit den rothen Blutkörperchen übereinstimmendes Volumen haben, endlich die Thatsache, dass auch rothe Blutkörperchen mit der genannten Farblösung nicht selten einen fuchsinrothen Ton annehmen; dazu kommt, dass bei Färbung mit Eosin und Methylenblau ein Theil der Körperchen, welcher in der Grösse mit den rothen Blutzellen übereinstimmt, sich theilweise intensiv blau, theilweise blassblau, theilweise auch röthlich färbt und einzelne von solchen selbst beide Farben in verschiedenen Nüancen neben einander aufweisen; bei Anwendung der Heidenhain'schen Methode mit Hämatoxylin und einfach chromsaurem Kali färben sich

viele der Körperchen, ebenso wie auch rothe Blutzellen, schwärzlich.

Was aber die genannte Vermuthung vor Allem nahe legt, das sind eigenthümliche Zusammenlagerungen und Agglutinationen rother Blutzellen, die sich an den Stellen der Blutaustritte sehr häufig innerhalb der Leberzellen vorfinden. So zeigen sich Gruppen dicht gelagerter rother Blutzellen in der Art angeordnet, dass ein central gelegenes Körperchen von einem Kranz von 6—8 anderen umschlossen wird, wobei die letzteren eine keilförmige Gestalt und nach innen zu concave Begrenzung annehmen, eine Formveränderung, welche wohl als Anpassung an die gegenseitige Lagerung der Elemente gedeutet werden muss (Fig. 10). Andere Leberzellen enthalten (zum Theil wieder in Leukocyten eingeschlossene) Haufen rother Blutkörperchen in der bekannten Geldrollenanordnung, in wieder anderen Fällen sehen wir um ein central gelegenes rothes Blutkörperchen andere der gleichen Art sichelförmig und oft concentrisch angelagert, Bilder (Fig. 11 u. 12), welche vollkommen mit der von Hansemann gegebenen Beschreibung übereinstimmen, nur dass hier alle Uebergänge von rothen Blutkörperchen her aufzufinden sind. Bei allen diesen Anordnungen zusammengeballter rother Blutzellen zeigen sich nun dieselben theils an einzelnen Stellen mit anderen in der Art verschmolzen (Fig. 10, 11), dass eine Grenze zwischen ihnen nicht mehr erkennbar ist, theils zeigen sich in ganz dicht gelegenen Gruppen die einzelnen Körper nur eben noch erkennbar; es finden sich Körperchen, die einen scharf begrenzten glatten Rand besitzen und auf den ersten Blick homogen erscheinen, aber ebenfalls eine Zusammensetzung aus dicht gelagerten einzelnen Theilen erkennen lassen, zwischen welchen nur noch feine Contouren vorhanden sind. Namentlich sind es Gebilde mit sichelförmiger Anordnung, welche in dieser Form erscheinen. Von den grösseren Körperchen lassen viele ihre Zusammensetzung aus kleineren Elementen nur noch an der maulbeerförmigen Oberfläche erkennen, deren Vorsprünge bei genauer Einstellung ebenso zahlreichen rundlichen Elementen entsprechen, die auch nach dem Centrum des ganzen Gebildes noch unterscheidbar sind oder schon ganz verschmolzen sein können.

Aus dem oben Gesagten muss wohl so viel geschlossen wer-

den, dass eine Agglutination rother Blutkörperchen zu rundlichen Haufen vorkommt, von denen viele von Russel'schen Körperchen nicht mehr zu unterscheiden sind, weder der Form, noch ihren tinctoriellen Eigenschaften nach; beide färben sich mit Triacid bald orangegelb, bald fuchsinroth, mit Eosin und Methylenblau in zahlreichen Uebergängen roth bis blau. Andererseits ist es klar, dass die zusammengesetzten geschichteten und maulbeerförmigen Körper, wie sie neuerdings auch noch von Hanse- mann beschrieben worden sind, sich eben so gut aus kleineren Körpern anderer Provenienz bilden können. Aber selbst bei diesen Conglomeraten rundlicher Körper ist es nicht auszu- schliessen, dass die letzteren mit rothen Blutzellen in genetischer Beziehung stehen. Schon Flemming (Arch. für mikrosk. Anat. Bd. XXIV) hat auf die Aehnlichkeit der von ihm in Lymph- drüsen beschriebenen, hierher gehörigen Gebilde hingewiesen, und warnt vor einer Verwechselung mit rothen Blutzellen, „die wohl einmal gemacht werden könnte“. In unseren Präparaten aber zeigte sich eine so grosse Zahl von Gebilden von der Grösse rother Blutzellen mit Uebergängen in den tinctoriellen Eigen- schaften (Blau- oder Rothfärbung mit Methylenblau und Eosin, orange bis roth mit Triacid, blassrothe Färbung mit der Russel'schen Methode, blassblaue Färbung mit der Gram'schen Methode) und daneben Uebergänge in der Form, dass eine Unterscheidung der einzelnen Körperchen kaum mehr zu machen ist, und ganz geringe Formveränderungen der Erythrocyten, etwa eine Aufquel- lung ihres Zellkörpers mit Uebergang desselben in eine kuglige Gestalt, genügen würden, um die Unterscheidung ganz unmöglich zu machen. Sicher scheint es uns, dass in Wanderzellen ein- geschlossene rothe Blutkörper gleichzeitig mit dem Zellkörper der ersteren eine analoge Umwandlung durchmachen; sehr häufig findet man in schon theilweise oder ganz homogenen, aber durch ihre eigenthümliche Kernbeschaffenheit als Leukocyten charakteri- sirte Zellen orangegelb gefärbte Massen eingelagert, von denen wenigstens ein Theil sich als unveränderte rothe Blutzellen er- weist; daneben finden sich auch kleinere, dichtere und dunklere Gebilde, die wohl am wahrscheinlichsten als geschrumpfte oder sonstwie veränderte rothe Blutzellen zu deuten sind.

Es sei darauf hingewiesen, dass in der Literatur zwei Ar-

beiten existiren, welche die Bildung der Körperchen (Touton), bzw. einer mit ihnen zum Theil übereinstimmenden Masse (R. May, Sitzungsberichte der Gesellschaft für Morphologie und Physiologie in München 1890) aus Blutbestandtheilen annehmen. Touton (Dieses Archiv. Bd. 132. S. 427) leitet die Körper von einer in den Blutgefässen vorhandenen homogenen, hyaline Thromben bildenden Substanz her, glaubt aber, dass die rothen Blutzellen am Aufbau der Körperchen theilhaftig sein können; May nimmt ebenfalls eine hyaline Thrombenbildung an.

Die Agglutination rother Blutzellen lässt sich verfolgen bis zur Bildung rundlicher Körper, die nach der Farbe der einzelnen Theilstücke, der Grösse derselben und den Uebergangsbildern in locker gelagerte Gruppen als aus rothen Blutzellen bestehend angenommen werden müssen, und bei denen andererseits vielfach eine Trennung der Theilstücke streckenweise nicht mehr möglich ist; für eine weitere Umwandlung solcher Körper in ganz homogene Figuren lässt sich ein Beweis nicht führen, da natürlich ähnliche zusammengesetzte Gebilde auch aus anderen kleinen Körperchen conglomerirt werden können, und die homogenen Körper auch von diesen letzteren Formen stammen könnten.

Wenn wir, wozu wir vorläufig wohl das Recht haben, alle diese durch Uebergänge und gleichmässige Farbenreactionen verbundenen Körper in eine Gruppe zusammenfassen, so müssen wir doch zugeben, dass die einzelnen Glieder dieser Reihe verschiedene Entstehungsmodalitäten haben können, deren Zahl mit dem oben erwähnten vielleicht nicht erschöpft ist, worauf auch die verschiedenen Angaben in der Literatur hindeuten. Man könnte hier als vielleicht mehr oder weniger analoge Vorgänge die von Pruss (Centralblatt für allg. Path. u. s. w. 1895) beschriebene, eigenthümliche, „fuchsinophile“ Degeneration von Mastzellen zum Vergleich heranziehen; die ganz kleinen polymorphen Körperchen vom Umfang rother Blutzellen erinnern endlich vielleicht an die neuerdings von Arnold u. A. wieder untersuchten Gestaltveränderungen rother Blutzellen. In einer früheren Mittheilung (dieses Archiv. Bd. 58. S. 231ff.) hat Arnold nicht bloss Umwandlungen einzelner rother Blutkörper nach ihrem Austritt aus dem Gefässsystem, sondern auch Zusammenlagerungen solcher mit Bildung ähnlicher Figuren beschrieben, wie wir sie ebenfalls

beobachtet haben und zur Genese den Russel'schen Körperchen ähnlicher Gebilde in Beziehung bringen möchten (vergl. die Abbildungen Arnold's a. a. O. Taf. VI).

Sehr naheliegend wäre es gewiss für unsere Fälle eine Genese eines Theiles der Körperchen aus dem Cytoplasma der Leberzellen anzunehmen, welches ja bei der Phosphorvergiftung in irgend einer Weise zu Grunde geht. Namentlich die Bilder ganz kleiner, sich dem Umfang der Zellgranula nähernden Körperchen liesse eine solche Vermuthung aufkommen. Doch lässt sich ein positiver Beweis für eine derartige Annahme in keiner Weise führen.

Manches von den in den Präparaten wahrnehmbaren Bildern deutet darauf hin, dass die in Betracht kommende Substanz wenn auch nicht flüssig, so doch von weicher Consistenz ist, wodurch es ermöglicht wird, dass die einzelnen Körper, wenn sie dicht an einander zu liegen kommen, gelegentlich mit einander confluiren können; durch die erstere Annahme lassen sich manche eigenthümlichen Formen namentlich der grösseren unter den fraglichen Körpern erklären; man findet unter solchen theilweise vereinigte Kugeln, dann wieder längliche ovale Formen mit eigenthümlichen halbkugligen Aufsätzen, wie auch die eingekerbten maulbeerförmigen Gebilde und die aus rothen Blutzellen entstandenen am einfachsten so zu deuten sind. Auch an ganz kleinen Körperchen zeigen sich ähnliche Formen, die entweder durch Zertrennung in noch kleinere Gebilde, oder durch Zusammenfliessen solcher entstanden sein können. Darauf, dass ein Substanzverlust an den Körperchen und eine Zertrennung derselben vorkommt, deuten endlich noch andere Configurationen derselben hin; es scheinen auch Resorptionsprozesse an den Körperchen stattzufinden. Die kleinen Vacuolen, die sie nicht selten im Inneren aufweisen, könnten zwar als Vacuolen gedeutet werden, welche sich in einer sich umwandelnden Zelle noch vor dem Untergang ihrer Struktur entwickelt hatten, und ebenso liesse sich vielleicht annehmen, dass ein Theil der kleinen Aushöhlungen am Rande der Körper solchen an die Peripherie gerückten Vacuolen entspreche. Doch erinnern diese Bilder, namentlich die oben beschriebenen vollkommen durchlöcherten Korbformen und zackigen Körper so

sehr an die Bilder, welche man bei Lösung osmirten Fettes in Chloroform<sup>1)</sup> u. s. w. bekommt, sowie an die von Beneke beschriebenen Formen bei der partiellen Resorption von Fettembolis durch Verseifung, dass man vielmehr an eine partielle Auflösung der Gebilde denken muss. Eine solche konnte während der Procedur des Fixirens und Einbettens, vielleicht aber auch schon im lebenden Körper eintreten. Manche der ganz grossen Körper zeigen nahezu die Bilder wie sie Beneke als Emulgirung seiner Fettemboli deutet: es finden sich reichliche, dunkel gefärbte, kleinere Kugeln in der Nähe und am Rande der klumpigen, theilweise heller gefärbten Masse. Bei unserer Unkenntniss der die Körper zusammensetzenden Massen kann man über die Möglichkeit einer Emulsion nichts sicheres aussprechen, es sei bloss auf die Aehnlichkeit der mikroskopischen Bilder hingewiesen.

Sollten, was man ja im Allgemeinen nicht für unwahrscheinlich hält, die Russel'schen Körper der Hauptsache nach aus Lecithalbuminen zusammengesetzt sein, so müssen wir von den letzteren annehmen, dass sie im Gegensatz zu den Lecithinen selbst in Alkohol, Aether, Chloroform u. s. w. unlöslich waren. Man könnte dann beispielsweise durch eine derartige Spaltung der Körper die an denselben oft zu beobachtende partielle Lösung derselben erklären.

Ausser den bisher erwähnten finden sich in den meisten Versuchen noch andere intracelluläre Einlagerungen und zwar ebenso wie die Russel'schen Körperchen bald in geringer, bald in sehr reichlicher Menge, ohne dass zwischen ihr und der Intensität der Vergiftung oder der Zeitdauer derselben bisher ein directer Zusammenhang zu constatiren gewesen wäre. Die nun zu beschreibenden Einschlüsse lassen sich in drei Hauptgruppen theilen, innerhalb welcher sich ziemlich constante Formen zeigen.

Die eine derselben kann man vielleicht noch als den Russel'schen Körpern nahestehend bezeichnen; die hieher

<sup>1)</sup> Vergl. Schmaus, Ueber das Verhalten osmirten Fettes in der Leber bei Phosphorvergiftung und membranartige Bildungen um Fetttröpfchen. Münchener med. Wochenschrift. 1897. No. 51.

gehörigen Formen tingiren sich mit Triacidlösung meistens röthlich bis violett, im Allgemeinen aber ziemlich blass. Was die meisten derselben besonders auszeichnet, ist eine im Allgemeinen als wabig zu bezeichnende Struktur; die in derselben eingeschlossenen Binnenräume sind meistens äusserst klein, von ziemlich gleichmässiger Grösse, anscheinend rundlicher Form und in grosser Zahl vorhanden; die Scheidewände zwischen ihnen sind verhältnissmässig dünn. Auch die Binnenräume zeigen bei vielen Körperchen einen hellen aber deutlichen, bei Hermann'scher Fixation und Holzessigbehandlung grauen Farbenton. Bei manchen der Körperchen sind die Binnenräume so eng, dass sie kaum mehr als solche erkannt werden können und solche leiten zu Formen über, welche eine Wabenstruktur überhaupt nicht mehr erkennen lassen, sondern im Ganzen feinkörnig, manehmal fast homogen aussehen und sich damit den Russel'schen Körperchen nähern, von denen sie aber meist durch eine blassere Färbung abstechen. Alle Körper dieser Gruppe sind von ovaler Gestalt, der Grösse nach ungefähr mit den Russel'schen Körpern übereinstimmend und vom Cytoplasma oft durch einen deutlichen Zwischenraum abgesetzt. Auffallend ist ferner an ihnen, dass sie an Hermann'schen Präparaten oft einen sehr dunklen, fast grauschwarzen Farbenton annehmen, sowie dass man nicht sehr selten einige umschriebene, schwarz gefärbte Körner in ihrem Innern vorfindet.

Eine zweite Gruppe von Einlagerungen, welche die grössten und am meisten hervortretenden Formen derselben umfasst, findet sich an allen vier an Meerschweinchen angestellten Versuchen und zwar in einem derselben so reichlich, dass in jeder zweiten oder dritten Zelle ein oder ein paar derartige Gebilde vorhanden sind; bei den Mäusen haben wir sie weniger massenhaft, aber immerhin noch reichlich und schon in Fällen gefunden, in welchen die Versuchsthiere nach drei oder vier Tagen getödtet wurden, weil die mit der gleichen Menge Phosphor behandelten Controlthiere in dieser Zeit zu Grunde gegangen waren. Was die Struktur dieser Formen betrifft (Fig. 13), so besteht dieselbe in einem ziemlich groben, netzknorrigen Gerüst dicker Fäden, welche an vielen Stellen, besonders an den Knotenpunkten, etwas verdickt sind, wodurch

eben das knorrige Aussehen des Ganzen hervorgerufen wird. Manchmal erscheinen in dem Fadenwerke selbst, besonders wieder an den Knotenpunkten, scharf abgesetzte, verhältnissmässig grosse Körner; die vom Netzwerk umschlossenen Hohlräume zeigen verschiedene Formen, bald sind sie eckig, bald mehr oder minder abgerundet. Vom übrigen Cytoplasma sind auch diese Formen meistens ziemlich scharf abgesetzt, in der Regel sogar durch einen mehr oder minder breiten Spalt von demselben getrennt, der wohl durch die Fixationsflüssigkeit mehr oder weniger verbreitert, vielleicht auch als solcher durch dieselbe erst entstanden ist. Manchmal aber fehlt die scharfe Abgrenzung der Gebilde und dieselben gehen in der Art in die Umgebung über, dass einzelne Fäden aus ihnen herausragen und sich zwischen den Körnern des Zellkörpers verlieren. Die Farbe der fraglichen Gebilde in den Präparaten, die in Hermann'scher Flüssigkeit fixirt und mit Holzessig nachbehandelt wurden, ist graubraun und zwar etwas dunkler als der übrige Zellleib; bei Färbung mit Triacid (nach Fixirung in Zenker'scher Flüssigkeit) ist besonders bei den Körperchen des Meerschweinchens eine eigenthümliche Farbenreaction auffallend; während das übrige Cytoplasma durch Fuchsin roth gefärbt ist, nehmen die Körperchen eine intensive Orangefärbung an; diese Farbendifferenz fehlt jedoch an Präparaten, welche in dem van Gehuchten'schen Gemisch (Chloroform 30, Alkohol 60, Eisessig 10) vorbehandelt waren.

Auf das Verhalten der Gebilde bei Fixation mit Formol werden wir unten zurückkommen.

Die dritte Gruppe von Einlagerungen besteht aus runden Gebilden, welche durch eine eigenthümliche, mehrfache, annähernd concentrische Schichtung ausgezeichnet sind (Fig. 14). Der Umfang derselben schwankt von der Grösse eines Leberzellkernes, welche oft sogar erheblich überschritten wird, bis zu der ziemlich kleiner Fetttropfen. Oft sind zwei oder drei und selbst mehr solcher Körperchen neben einander in einer Zelle enthalten, welche letztere im Uebrigen ganz intact sein und vor Allem einen vollkommen normalen Kern aufweisen kann. Die Schichtung der Körperchen beruht auf dem Vorhandensein mehrfacher, scharf gezeichneter Contouren, welche derart um ein



Centrum angeordnet sind, dass sie streckenweise in annähernd gleicher Entfernung neben einander verlaufen, theilweise aber auch zusammenfliessen und so flache Bogenabschnitte bilden, welche sichelförmige Räume zwischen sich lassen. Die Contouren, welche durchaus den Eindruck von Fäden machen, verlaufen also nur annähernd concentrisch; zum Theil endigen sie aber auch frei, ohne mit einander zusammen zu laufen. Die Zahl der Schichten, welche sie bilden, beträgt vier oder fünf und noch mehr, es kommen aber auch Körperchen mit nur 2—3 Linien vor. Bemerkenswerth ist, dass die Körperchen nicht immer geschlossen sind, sondern dass oft auf einer Seite die Contouren aus der concentrischen Richtung abbiegen und in den übrigen Zellkörper auslaufen, so dass das ganze Körperchen auf dieser Seite offen erscheint. Die erwähnten, zwischen den Contouren bleibenden Räume zeigen bei Präparaten aus Hermann'scher Flüssigkeit einen leicht graubraunen Grundton, bei Triacid-Färbung erscheinen sie sehr hell, bei Färbung nach van Gieson deutlich gelb gefärbt. Seltener sieht man in den Zwischenräumen umschriebene, rundliche Körner in spärlicher Zahl zwischen die Fäden eingelagert. An osmirten Präparaten (Hermann'sche Flüssigkeit) erkennt man an den meisten der geschichteten Körperchen deutlich ein centrales, dunkles, graubraun bis intensiv schwarz gefärbtes Korn von rundlicher oder unregelmässiger Form, manchmal auch mehrere kleine, dunkle Körperchen neben einander (Fig. 14); durch Terpenthinbehandlung sind die meisten dieser Körner ausziehbar. Hie und da wurden ferner zwei oder mehrere derartige Körner vorgefunden, von denen jedes eine besondere Schichtung aufwies, während die äusseren Fäden die Körnchen alle zusammen umschlossen.

Die geschichteten Körperchen finden sich in fast allen Versuchen bei Mäusen und Meerschweinchen, und zwar schon in sehr frühen Stadien, manchmal in sehr reichlicher Zahl; aber auch in längeren Versuchen, die mehrere Tage gedauert hatten, kommen sie nicht selten vor.

In Lebern normaler Thiere haben wir sie, auch wenn die ersteren relativ fettreich waren, nie aufgefunden. Ihrem Aussehen nach gleichen diese Körper vollkommen Myelinkörpern; auffallend ist aber, dass ähnliche, zum Theil in mehreren

Schichten vorhandene Fäden sich auch um andere Körper herum finden. Sehr häufig sieht man bogenförmig verlaufende, meist etwas gewellte Fasern einem wohl erhaltenen Kern mehr oder minder weit anliegen, zum Theil auch einen solchen vollkommen umziehen. Aehnliche Fäden kommen um rothe Blutkörperchen und zwar auch um Gruppen solcher herum vor. Endlich finden sich hie und da ähnliche Fasern auch um Russel'sche Körperchen.

Am wichtigsten aber ist, dass sich die erwähnten Fäden auch um wohl ausgebildete und intensiv schwarz gefärbte Fetttropfen herum zeigen. Nach Bleichung eines Osmiumpräparates mit Wasserstoffsuperoxyd<sup>1)</sup> erscheint das Ganze als geschichtetes Körperchen mit einem hellen Ring im Inneren, an dessen Contour sich die äusseren Fäden anlegen.

Da alle diese Beobachtungen an dünnen Paraffinschnitten gemacht waren, so war es nicht auszuschliessen, dass an den betreffenden Gebilden, den netzigen Gerüstformen sowohl, wie den geschichteten Körpern nur ein Theil ihrer ursprünglichen Substanz vorlag, während ein anderer Theil derselben bei der Behandlung der Objecte mit den verschiedenen Reagentien ausgezogen sein konnte<sup>1)</sup>; die leicht gelbliche Grundfärbung der geschichteten Körperchen bei Anwendung der van Gieson'schen Mischung liesse sich als Rest einer solchen Substanz vermuthen und ebenso deuten die im Centrum der Körper gelegenen, grauen bis selbst schwarzen Körner an Hermann'schen Präparaten auf das Vorhandensein noch einer zweiten, zum Theil entfernten Substanz hin. Wir untersuchten nun in einem Falle, in welchem die Leber geschichtete Körperchen in besonders reichlicher Menge enthielt, Gefrierschnitte von Leberstückchen welche in Formol fixirt waren, mit einfacher Methylenblaufärbung in Wasser; an diesen Schnitten zeigten sich zunächst überhaupt keine geschichteten Körper, sondern statt ihrer, neben den zahlreichen hellglänzenden Fetttropfen und blau tingirten Kernen, in reichlicher Menge homogene, blau gefärbte, im Allgemeinen rundliche Massen, welche oft im Inneren ein kleines glänzendes ungefärbtes Centrum erkennen liessen oder auch bloss

<sup>1)</sup> Vergl. S. 273 Anmerkung.

mehr oder minder breite blaue Ringe darstellten. Nur hie und da liessen dieselben die Andeutung einer concentrischen Schichtung oder einer unregelmässigen, mehr netzigen Struktur erkennen (Fig. 16, 18, 19). Bei der grossen Zahl der geschichteten Körper in den Paraffinschnitten, der homogenen blauen Körper in den Formolgefrierpräparaten, wie der Uebereinstimmung beider nach Umfang und Lagerung kann es nicht zweifelhaft sein, dass beiderlei Gebilde mit einander identisch sind, aber bei verschiedener Behandlung der Präparate verschiedene Formen annehmen. Mit Fetttropfen sind die blauen Körper nicht zu verwechseln, obwohl es auffallend ist, dass eine Anzahl der ersteren einen deutlichen blauen Schimmer erkennen lässt und den Eindruck macht, als wären einzelne derselben mit einer ganz dünnen blauen Hülle umgeben.

Man kann derartige Gefrierschnitte mit Sudan vorfärben und hierauf die Methylenblautinction folgen lassen, so dass man neben den Kernen und anderen blau gefärbten Gebilden auch das Fett und zwar in schön zinnoberrother Farbe erhält. Diese einfache Combination beider Farben ergiebt leicht zu erkennende Lagebeziehungen zwischen den homogenen blauen Körpern, bezw. Ringen, zu Fetttropfen (Fig. 15—23). Wir fanden nemlich in reichlicher Zahl Fetttropfen, welche von einem mehr oder minder breiten blauen Hof umgeben waren, in welch' letzterem öfters auch noch einzelne kleine, wie abgesprengte Fetttröpfchen enthalten waren; daneben fanden sich in anderen Zellen blaue Körper, welche nur einen ganz kleinen, roth gefärbten Fetttropfen enthielten, und zwischen den beiden Formen alle Uebergänge. Was schon aus den Osmiumpräparaten zu entnehmen war, dass im Centrum der geschichteten Körper sich fast constant Fetttropfen vorfinden, ist also hier bestätigt; nur zeigen sich dieselben hier vielfach grösser, entsprechend der Thatsache, dass von dem osmirten Fett ein grösserer oder geringerer Theil bei der weiteren Behandlung nachträglich wieder ausgezogen wird.

In dem gleichen Versuche konnten wir endlich auch an Sudanpräparaten, wenn auch viel weniger ausgesprochen als bei Osmiumpräparaten, eigenthümliche Veränderungen einzelner Fetttropfen nachweisen, welche hauptsächlich in Aushöhlungen an

den Rändern, sowie dem Auftreten hellerer Stellen im Inneren der Tropfen bestanden, selten auch zur Bildung zackiger Formen führten (vergl. Fig. 17 und 21); derartige Formveränderungen zeigen sich nun auch, und zwar relativ häufig, an solchen Fettropfen, welche im Inneren blauer Körper eingeschlossen sind.

Wir haben nun solche Gefrierschnitte von der Leber des betreffenden Versuchstieres noch Tagelang mit absolutem Alkohol und Chloroform, dann wieder mit absolutem Alkohol behandelt und endlich nach van Gieson gefärbt. Auch an solchen Präparaten erschienen die fraglichen Körper dicht und fast homogen, eine Schichtung war an ihnen kaum angedeutet, doch zeigten sie meistens central gelegene Hohlräume, welche offenbar den oben beschriebenen Fetttropfen, bzw. nummehr Fettlücken entsprechen; im Uebrigen wiesen die Körper eine diffuse röthlich-gelbe Tinction auf.

Die Schichtung der Körper ist also an frischen Formolschnitten nicht wahrnehmbar und auch bei Nachbehandlung derselben mit Alkohol und anderen Reagentien bloss andeutungsweise hervorzurufen. Dagegen findet sich in solchen Schnitten eine homogene Substanz erhalten, welche bei anderen Behandlungsmethoden bloss in spärlichen Resten erhalten ist, worauf die leichte diffuse Graufärbung der an den Körpern zwischen den concentrischen Schichten vorhandenen Lagen an Präparaten aus Hermann'scher Flüssigkeit hindeutet; ebenso ist auch, wie erwähnt, an mit van Gieson gefärbten, aus Zenker'scher Flüssigkeit stammenden Paraffinschnitten ein diffuser, leicht röthlicher Farbenton an den Körpern nachweisbar.

Wahrscheinlich wird bei Anwendung von Fixationsflüssigkeiten und folgender Nachbehandlung (abgesehen von der Formalinfixation) eine Substanz aus den Körpern extrahirt und treten dadurch die nicht extrahirbaren concentrischen Fäden der Körper besonders deutlich hervor, während an Formalinpräparaten diese Schichtung dadurch verwischt wird, dass zwischen ihnen eine Substanz von ähnlicher Färbbarkeit und ähnlichem Lichtbrechungsvermögen erhalten bleibt und gleichzeitig die Schichten, welche wir wohl auch hier annehmen müssen, weniger intensiv gefärbt erscheinen.

Die oben geschilderte Lagebeziehung zwischen der die ge-

schichteten Körper bildenden Substanz und den Fetttropfen lässt a priori dreierlei Möglichkeiten zu. Einmal die einer zufälligen Zusammenlagerung, indem die homogene, mit Methylenblau sich blau färbende Substanz aus irgend welchen Theilen in der Zelle entstehen und dann an Fetttropfen sich anlagern würde; dann die Möglichkeit, dass die fragliche Substanz sich aus Fetttropfen durch einen von aussen nach innen zu fortschreitenden Umwandlungsprozess derselben bilde und endlich umgekehrt, dass aus der fraglichen Substanz, und zwar zunächst in ihren centralen Theilen, Fett entstünde.

Von diesen drei möglichen Annahmen glauben wir die zweite derselben als wahrscheinlich bezeichnen zu dürfen, weil wir für diese eine Analogie haben in gewissen Vorgängen, welche bei Einwirkung alkalischer Flüssigkeiten und von Eiweisslösungen auf Fetttropfen von mehreren Autoren beobachtet worden sind. Es wurde nemlich von Quincke festgestellt, dass bei Einwirkung von dünner alkalischer Lösung auf Fetttropfen eine Verseifung letzterer zu Stande kommt, die unter Umständen zur Bildung von Myelinformen führt; dass ein ähnlicher Prozess auch bei Einwirkung von Eiweisslösungen auf Fett sich abspielt und dass jene Myelinsubstanz, welche Quincke in diesem Falle geradezu als „Eiweissseife“ bezeichnet, die Eigenschaft hat, sich mit Methylenblau intensiv zu färben. Die Beobachtung Quincke's wurde neuerdings von Beneke (Ziegler's Beiträge. XXII. Heft 2) wiederholt und erweitert und seine Hypothese auch für den Vorgang der Resorption von Fettembolis angewendet.

Nun kann es keinem Zweifel unterliegen, dass unsere geschichteten Körper ihrem Aussehen nach unter die Gruppe der Myelinformen gerechnet werden müssen, wie sie ja auch deren Färbbarkeit mit Methylenblau theilen, und wir glauben daher mit Recht die Annahme Quincke's und Beneke's auf die Bildung unserer geschichteten Körper übertragen zu dürfen, nachdem eine andere Erklärung irgend welche positive Unterlagen nicht zu haben scheint. Wir hätten es unter dieser Voraussetzung bei den geschichteten Körpern mit einem Produkt der Einwirkung des Cytoplasmas oder in ihm enthaltenen Substanzen auf die Fetttropfen und zwar mit einem

der Verseifung analogen, bezw. ihr nahestehenden Vorgang zu thun.

Nachdem es uns gelungen ist, nachzuweisen, dass auch innerhalb der Leberzellen sich ebenso gut wie bei Fettemulsionen in Eiweisslösungen um die Fetttropfen herum Eiweissmembranen bilden (Münchener medic. Wochenschr. 1897. No. 51), wäre es bloss nöthig, anzunehmen, dass die Fetttropfen zum Theil eine fortschreitende Umwandlung vom Rande her erleiden, wodurch grössere Massen einer neuen Substanz um sie herum gebildet werden; die Schichtung dieser Masse liesse sich in einfacher Weise dadurch erklären, dass jener Umwandlungsprozess successive, schubweise erfolgt und dadurch unter Einwirkung des Cytoplasmas um die umgewandelte Masse herum mehrfache dichtere Zonen entstünden, welche in der Zusammensetzung wohl etwas von der übrigen Masse differirten, wie ja auch bei Einwirkung von dünnen alkalischen Lösungen auf Fetttropfen sich verschiedene seifenartige Körper mit verschiedenen Löslichkeitsverhältnissen in der Umgebung der Tropfen bilden (Quincke). Wenn nun auch genaue chemische Untersuchungen über diese Verhältnisse nicht vorliegen und wir also eine präcise Vorstellung über die hiebei sich abspielenden Vorgänge noch nicht bekommen können, so erhalten wir aus den obigen Annahmen doch gewisse Anhaltspunkte, welche die Umwandlung der Fetttropfen unserem Verständniss etwas näher rücken dürften.

Wir haben nun noch auf die oben geschilderten netzförmigen Einlagerungen in den Zellen zurückzukommen. Leider standen uns von dem Versuch, in welchem diese Körper in so grosser Zahl vorhanden waren, keine in Formol allein conservirten Stücke mehr zur Verfügung, dagegen lagen uns Paraffinschnitte von Formolpräparaten vor. Färbten wir solche Schnitte mit Methylenblau, so zeigten sich in denselben, jenen netzigen Einlagerungen nach Zahl, Form und Grösse entsprechend, ziemlich intensiv blau gefärbte Gebilde, welche jedoch unter sich etwas verschiedene Beschaffenheit aufwiesen. An vielen derselben war ein ähnliches Maschen- und Netzwerk zu erkennen, wie es oben beschrieben wurde, daneben war aber eine helle, diffus blau gefärbte, homogene Masse sehr deutlich; an anderen war die maschige Zeichnung undeutlich und oft kaum erkennbar;

eine grössere Zahl der Körper endlich erschien vollkommen homogen. Die Körper stimmen also mit den geschichteten bei der Formolbehandlung insofern überein, als im Allgemeinen die bei anderen Fixationsmethoden hervortretende Zeichnung mehr oder minder an ihnen verwischt ist, und dass sie die gleiche Tinctionsfähigkeit mit Methylenblau aufweisen; der Unterschied besteht bloss darin, dass, wo eine Zeichnung in den Gebilden zu erkennen war, diese einen netzförmigen Charakter, ähnlich einer Schaumstruktur aufwies.

Was diesen letzteren Punkt betrifft, so muss hier daran erinnert werden, dass wir mehrfach Uebergangsbilder von geschichteten Körpern zu Netzfiguren constatiren konnten. Oefters zeigten sich nemlich rundliche Körper, bei welchen die Fäden sich überall und so zusammenlegten, dass zwischen ihnen regelmässige, in sich vollkommen geschlossene, halbmondförmige bis rautenförmige Binnenräume übrig blieben. Neben solchen fanden sich andere Körper von mehr unregelmässiger Gestalt, bei denen die Binnenräume gleichfalls verschiedene Formen hatten und so vollkommen in die maschigen Körper übergingen. Wir würden demnach die Netzformen zum Theil als Ausfällung von einzelnen, in sich abgeschlossenen Contouren aufzufassen haben, welche sich ihrerseits wieder zu Waben zusammenlegen können, neben denen aber allerdings auch frei verlaufende fädige Gebilde vorhanden sein können. An vereinzelt jener Körper, welche hier zackige und unregelmässige Contouren besaßen, zeigte sich im Innern auch ein runder, scharf begrenzter Hohlraum, welchen wir, in Analogie mit dem oben für geschichtete Körper Besagten, wohl als Fettlücken aufzufassen konnten. Was uns endlich die Anschauung besonders zu stützen scheint, dass wir es auch hier mit myelinartigen Körpern zu thun haben, ist die Thatsache, dass Quincke bei der Herstellung künstlicher Myelinfiguren auch derartige Schaumstrukturen gefunden hat, welche im Uebrigen mit den runden Myelinformen übereinstimmen.

Die in den letzten Abschnitten erwähnten Zelleinschlüsse, welche zum Theil sogar wirkliche Schaumstrukturen darstellen scheinen, sowie die etwa zu erwartenden Veränderungen

des Cytoplasmas in dem der fettigen Degeneration vorhergehenden Stadium der trüben Schwellung der Leberzellen liess es nothwendig erscheinen, auch der normalen Struktur der letzteren einige Aufmerksamkeit zu schenken und festzustellen, in welcher Form die Zellen bei Anwendung der von uns gebrauchten Fixationsmittel sich darstellen<sup>1)</sup>. Hiebei fiel ein eigenthümliches Verhalten gewisser Zellterritorien auf, welches bisher unseres Wissens noch nicht eingehender beschrieben wurde und auf welches wir auch deswegen etwas näher eingehen müssen, weil es für die Erkenntniss der Wirkungsweise unserer Reagentien von Wichtigkeit erscheint. Endlich war auch genauer festzustellen, in welcher Weise etwa die oben beschriebenen fädigen und membranösen Gebilde, sowie namentlich die von uns in einem früheren Aufsatz beschriebenen Fetthüllen auf das Gesamtbild der Zellstruktur einen Einfluss ausüben.

Es ist seit Langem bekannt, dass unsere besten Fixierungsmittel nur sehr wenig tief in die Objecte einzudringen vermögen, und dass selbst Stückchen, die einen Durchmesser von 1 mm und weniger haben, oft nicht vollkommen durchtränkt gefunden werden, beziehungsweise, dass das fixirende Agens so spät in die inneren Theile eindringt, dass die Fixirung hier eine unvollkommene wird und ebenso, dass die Zellkörper gegen derartige Unterschiede in der Fixation empfindlicher sind als die Kerne. Das Folgende bezieht sich indessen nicht auf derartige, durch Einlegen kleinster Organstückchen vermeidbare Ungleichheiten, sondern auf solche, die auch an kleinsten Stückchen (der Durchmesser derselben betrug in der Dicke ungefähr  $\frac{1}{2}$  mm oder weniger) innerhalb durchweg — so weit das nach dem Verhalten der Kerne und der Gleichmässigkeit der Fixation im Ganzen zu beurtheilen war — gut fixirter Partien. Im Allgemeinen zeigen an solchen Stellen die Leberzellen bei Anwendung der gebräuchlichen Fixationsmittel eine körnige Beschaffenheit (Fig. 13, 14, 24); der Zellkörper besteht, abgesehen von etwaigen Einlagerungen anderer Stoffe (Fett u. s. w.) aus dichten, rund-

<sup>1)</sup> Die neuen Veröffentlichungen von Browicz (Berichte der Akad. der Wissensch. zu Krakau. 1897. Ref. im Centralbl. für allg. Pathol. und path. Anat. 1898. S. 270) konnten hier leider nicht mehr berücksichtigt werden.



lichen oder unregelmässigen Körnern, neben denen nur hie und da fädige Ausscheidungen zu beobachten sind. An den Randtheilen der Schnitte aber, also gerade jenen Partien der Stückchen, welche zu allererst mit der fixirenden Flüssigkeit in Berührung kamen, wiesen theils einzelne, theils alle den Schnitt begrenzenden Zellen mehr oder minder abweichende Strukturverhältnisse auf; der Grad dieser Strukturdifferenzen war bei den einzelnen Fixationsmethoden verschieden; am ausgeprägtesten und regelmässigsten zeigten dieselben sich bei Anwendung der Hermann'schen Flüssigkeit. An dünnen Schnitten ( $1-3\ \mu$ ) von Leberstückchen, welche in dieser Lösung fixirt waren, zeigten die Randtheile eine vom übrigen abweichende, geschlossene Zone von sehr geringer Tiefe; dieselbe geht nicht über 2—3 Zellreihen hinaus, und nur da, wo der Schnitt sehr nahe der Oberfläche oder parallel derselben geführt ist, erstreckt sie sich scheinbar über grössere Bezirke.

Die Zellsubstanz erscheint in diesen Theilen wabig, d. h. von zahlreichen dicht liegenden helleren Stellen durchsetzt, welche durch dunklere Scheidewände von einander getrennt sind (Fig. 25). Die Form des Wabenwerks ist nicht immer die gleiche; die helleren Binnenräume derselben sind etwas verschieden weit und erscheinen bald rundlich, bald mehr oder weniger eckig, bald polygonal; doch sind derartige Verschiedenheiten bei der Kleinheit der Objecte nur schwer mit Sicherheit festzustellen. Auch der Grad der Helligkeit, in welchem diese Binnenräume erscheinen, ist ein wechselnder. Wenn sie auch innen viel lichter sind, als die Zwischenwände, so zeigt sich doch auch an ihnen mit Holzessigbehandlung ein grauer Farbenton, so dass man annehmen muss, dass auch an solchen Stellen eine, wenn auch weniger dichte Substanz vorhanden ist und die Binnenräume nicht als leer angenommen werden dürfen. Oefter sind sogar innerhalb der letzteren dichtere, dunkel gefärbte, kornartige Gebilde zu beobachten, welche das Gebiet der helleren Stelle fast vollkommen einnehmen.

An einzelnen Zellen zeigt nun die bisher beschriebene Struktur eine Variation, welche die Deutung derselben als ächte Waben- oder Schaumstruktur in Frage stellt. Man findet nemlich, besonders an den äussersten Zellen des

Schnitttrandes, welche vielfach lockerer aussehen, aber auch an anderen Zellen, von anscheinend dichter Beschaffenheit, dass jene Waben sich in einzelne, getrennt liegende Gebilde auflösen, welche im optischen Bilde als kleine, scharf gezeichnete, hellere Innenräume umschliessende Ringe erscheinen (Fig. 26) und welche wir als Ringkörner bezeichnen wollen, da es sich bei ihnen um annähernd kuglige Gebilde handeln muss, die im optischen Durchschnitte als Ringe auftreten. Dieselben liegen, wie erwähnt, zum Theil in lockerer Anordnung, an anderen Stellen (oft beides neben einander in ein und derselben Zelle) schliessen sie sich dicht zusammen und passen sich gegenseitig an, so dass sie in das Bild einer Schaum- oder Wabenstruktur übergehen, an welchen eine Zusammensetzung aus einzelnen Ringen nicht mehr erkennbar ist. Doch findet man selbst an solchen Stellen, einmal darauf aufmerksam geworden, sehr vielfach, dass an den die Binnenräume trennenden Scheidewänden zwei Schichten erkennbar sind, welche den Wänden zweier an einander gelegener Ringkörner entsprechen müssen. Auch im Inneren einzelner Ringkörner finden sich öfters die oben erwähnten granulösen Einlagerungen von dunklerem Farbenton. Es bleibt nach diesem Verhalten keine andere Annahme übrig, als dass es sich bei den vorliegenden Objecten nicht um eine ächte Wabenstruktur handelt, sondern dass die scheinbaren Waben aus kleinen kugligen Gebilden zusammengesetzt sind, welche aus einem helleren, weniger dichten, inneren Theile und einer dichteren dunkleren Substanz bestehen, welch' letztere ringförmig den ersteren umschliesst. Wollte man bei der Bildung der isolirten Ringkörner an eine Auflockerung und Zerspaltung der Wabenstruktur denken, so müsste man annehmen, dass um jeden der Wabenbinnenräume herum in ganz gleichmässiger Weise eine Spaltung in den Zwischenwänden zu Stande käme und dass dieser Prozess den ganzen Zellkörper gleichmässig betreffen müsste, eine Annahme, die gewiss im höchsten Grade gezwungen erscheint; vielmehr müsste eine ächte Wabenstruktur, wenn eine solche Auflockerung eintrete, in unregelmässiger Weise zerreißen.

Wenn wir von der genannten schmalen Randzone weiter nach innen gehen, so finden wir eine auffallende Aenderung der Zellstruktur. Es fehlen in den inneren Theilen die Waben und

Ringe; statt ihrer findet man den ganzen Zellkörper in eine grosse Zahl körniger Partikel zerklüftet, welche im Allgemeinen viel kleiner als die Ringkörner (vgl. Fig. 24 und Fig. 25 u. 26) und von unregelmässiger, seltener rundlicher Form sind und oft auch selbst wieder hellere und dunkle Stellen aufweisen; manchmal sind sie zackig und senden selbst kurze Fortsätze in die Umgebung aus.

Der Uebergang zwischen der wabigen Randzone und dem grobkörnigen Innern der Schnitte wird vermittelt durch eine Zone von Zellen, welche dunklere und dichtere, in der Richtung von aussen nach innen allmählich kleiner und unregelmässiger werdende und in zackige Körner übergehende Ringe aufweisen, die theilweise dicht zusammenliegen, theilweise auch, namentlich nach innen zu, etwas von einander abrücken, ähnlich wie die Körner in den inneren Abschnitten der Präparate.

Die theilweise Auflösung der Wabenstruktur in einzelne Ringkörner und der Uebergang solcher in unregelmässige, ganz dichte Partikel widerlegt eine Annahme, welche bei der ersten Betrachtung der oberflächlichen Wabenstrukturen sehr naheliegend erscheint, nemlich die, dass es sich bei denselben um Fettlücken handle. Wir können dem noch hinzufügen, dass die Fetteinlagerung in den untersuchten normalen Lebern eine mässige oder geringe war und sich auf die periportalen Zonen der Acini beschränkte, während zur Erklärung der in allen am Schnitttrand gelegenen Zellen vorhandenen Waben dieselbe gerade an diesen Zellen eine ganz enorme sein müsste; dass die Ringkörner, bzw. Wabenräume weitaus kleiner waren als die Mehrzahl der Fetttropfen in normalen Leberzellen, endlich dass auch die Behandlung frischer Präparate mit Osmiumsäure oder auch mit Sudan (Münchener med. Wochenschr. 1897. No. 51) an den betreffenden Objecten nur eine geringe Menge von Fett nachweisen liess. Andererseits muss aber schon hier erwähnt werden, worauf wir unten noch näher zurückkommen müssen, dass solche Schaumstrukturen durchaus nicht immer von kleinen Fettlücken unterschieden werden können.

Wir sehen also, dass in den inneren Theilen der Präparate, woben die fixirende Flüssigkeit erst später eindringt, die Substanz des Protoplasmas in anderer Form fixirt wird, als an den Rändern, mit denen die Reagentien sofort in Berührung kommen. Das legt den Gedanken nahe, dass die in

jenen Randpartien vorhandene Schaumstruktur eine Reaction der noch lebend mit dem Fixierungsmittel in Berührung kommenden Zellen sei, während die inneren Partien bereits abgestorben sein könnten, wenn das Reagens zu ihnen gelangt und sich also als Leichentheile verhielten. Es wurden, um das zu entscheiden, Stückchen normaler Leber dem Thierkörper steril entnommen und aufbewahrt und nach einer bis mehreren Stunden in die Fixierungsflüssigkeit gebracht. Das Resultat war aber im Wesentlichen hierbei genau das nämliche, wie bei den lebend eingelegten Stücken, die Beschaffenheit der beiden Zonen die gleiche.

Weiterhin dachten wir daran, dass etwa beim Abschneiden der zum Fixiren bestimmten Stückchen das auf der benetzten Rasirmesser Klinge vorhandene Wasser eine Quellung oder sonstige Alteration der Oberfläche der Stückchen verursachen könnte, bevor dieselbe der Wirkung des Fixationsmittels ausgesetzt wird; aber auch mit ganz trockener Messer Klinge entnommene Stückchen zeigten die nämlichen Verhältnisse. Es bleibt also nichts übrig, als anzunehmen, dass dieselben auf einer Verschiedenheit der Wirkung der Hermann'schen Flüssigkeit in einzelnen Zonen beruhen.

Es muss wohl angenommen werden, dass die Hermann'sche Flüssigkeit — wie auch andere Fixationsflüssigkeiten — an den Randtheilen neben der Ausfällung der Eiweisssubstanzen eine starke Quellung bewirkt, während im Inneren des Präparates durch die Schrumpfung kleinere und dichtere, unregelmässig geformte Gerinnsel zu Stande kommen. Eine Verschiedenheit zwischen den Randtheilen und den inneren Partien in dem oben besagten Sinne, dass aussen eine stärkere Quellung stattfindet, wird neuerdings auch von Held in seiner Abhandlung über die Struktur der Ganglienzellen (*Arch. für Anatomie.* 1895. S. 396, und ebendasselbst 1897) an zwei Stellen erwähnt.

Die erwähnten Strukturdifferenzen waren bei Anwendung anderer Fixationsmittel weniger als bei der Hermann'schen Flüssigkeit ausgeprägt, aber auch bei ihnen nachweisbar. An Präparaten aus Zenker'scher Flüssigkeit zeigten sich im Allgemeinen die Zellkörper grobkörnig. An den meisten Präparaten, besonders im Inneren der Schnitte, waren diese Körner unregelmässig zackig, selbst mit Fortsätzen versehen, dabei auch ungleichmässig gefärbt, mit dunkleren Streifen und Punkten versehen, welche jedoch zum Theil wenigstens den Ausdruck von Unregelmässigkeiten und zackigen Vorsprüngen der Oberfläche darstellten. Zwischen den gröberen Granulis findet sich öfter eine wenig ausgebildete, in Form feiner Gerinnsel nieder-

geschlagene Masse, welche vorzugsweise körnigen und nur hier und da fädigen Charakter trägt. Die eckigen groben Körner färben sich mit Triacid-Lösung mehr oder weniger intensiv roth, mit Methylenblau bei einem mässigen Grad der Extraction dagegen nur sehr blass; jedoch waren sie vielfach dunkelblau contourirt. Oft waren diese groben Körner bis an die äusseren Randpartien hin vorhanden, so dass hier ein Unterschied der letzteren gegenüber den centralen Theilen nicht zu constatiren war. Vielfach fanden sich aber auch in der Nähe des Randes scharf abgesetzte, kreisrunde bis ovale Körner, von ebenfalls dichter Beschaffenheit, welche fast ohne alle Zwischensubstanz den Zellkörper zusammensetzten und oft nur locker gelagert waren; endlich gingen auch hier solche Körner stellenweise in Ringkörner über, d. h. es fanden sich runde Gebilde mit allein gefärbtem Contour und hellem Inneren, welche manchmal jedoch ebenfalls ein central gelegenes Korn aufwiesen. Bei Färbung mit Methylenblau zeigten sich an den entsprechenden Stellen ebenfalls Ringe, welche jedoch meist auffallend blass tingirt waren. Wenn also so weit die Struktur bei Anwendung der Zenker'schen Flüssigkeit mit der durch Hermann'sche Lösung erhaltenen übereinstimmt, so besteht ein Unterschied darin, dass in ersteren Präparaten sich die Ringformen nicht oder nur sehr selten zu Waben zusammenschliessen, sondern, wo sie wohl ausgebildet sind, einzeln liegen bleiben. Dagegen bilden runde, aber solide kuglige Gebilde oft dichte Strukturen an den Randpartien, wobei sie auch Lücken zwischen sich lassen, welche jedoch eine unregelmässige Form besitzen.

Fixirt man in Pikrinessigsäure oder mit dem van Gehuchten'schen Gemisch, so erhält man im Allgemeinen analoge Verhältnisse; doch sind die Ringkörner hier etwas reichlicher und legen sich am Rande öfters, wenn auch durchaus nicht constant, zu Wabenstrukturen zusammen.

Endlich möchten wir, wenn auch mit aller Reserve, bezüglich der etwa hieraus zu ziehenden Schlussfolgerungen über die Bedeutung der Altmann'schen Granula anführen, dass auch bei der Fixation mit dem Altmann'schen Gemisch des öfteren Unregelmässigkeiten an den Randbezirken, bei sonst vollkommen gelungener Darstellung der Granulastruktur beobachtet werden.

Wir fanden nemlich das auffallende, aber an verschiedenen Stückchen verschiedener Lebern wieder bestätigte Resultat, dass vielfach gerade die äussersten Partien in einer 1—2 Zellreihen umfassenden Zone die specifischen Granula vermissen liessen, bezw. bloss in einer Anzahl von Zellen spärliche derselben zeigten. Es war das an Präparaten der Fall, welche von sehr kleinen Stückchen ( $\frac{1}{2}$  mm und weniger im Durchmesser) angefertigt waren und in den inneren Theilen die typische Granulastruktur mit Altmann'scher Färbung sehr schön erkennen liessen. Die Zellkörper der äussersten Randschicht zeigen keine so regelmässige Form ihrer Fixation wie bei der Hermann'schen Flüssigkeit. Das Protoplasma derselben sieht theils homogen, theils feinkörnig aus; manchmal erschien es aber auch hier wabig, d. h. von hellen Räumen durchsetzt; dabei waren letztere bald durch verhältnissmässig dicke Scheidewände getrennt, so dass die Innenräume sich mehr wie Vacuolen präsentirten, theils waren dieselben nahe zusammengedrückt und mit dünnen Scheidewänden versehen, so dass eine richtige Schaumstruktur vorzuliegen schien. In solchen Zellen zeigen sich entweder gar keine Granula, oder vereinzelte roth gefärbte Körner und Ringe. Bemerkenswerth ist ferner, dass auch hier die Wabenstruktur hie und da in einzelne Ringkörner übergeht, welche ihrerseits in dichte, roth-gefärbte Vollkörner überzugehen scheinen.

Indess lassen sich auch diese Unregelmässigkeiten, wenigstens was die nicht gefärbte Substanz betrifft, auf einfachere Verhältnisse zurückführen. Auch hier entstehen durch die gerinnende Wirkung des Reagens rundliche oder unregelmässige Körner, welche theils mehr oder weniger isolirt bleiben und dann als solche erkennbar sind, theils sich dicht zusammenlegen und dann eine körnige bis homogene Struktur vortäuschen. Andererseits zeigen auch diese Körner oft den Charakter von Ringkörnern mit dunklerem Contour und rufen als solche, wenn sie sich dicht zusammenlegen, eine Wabenstruktur hervor. Da in solchen Bezirken die typischen Granula theils nicht nachweisbar sind, bezw. nicht durch Färbung hervortreten, andererseits aber solche in ungefärbte Ringe und Vollkörner übergehen, so ist für solche Bezirke eine Unterscheidung in Granularsubstanz und Intergranularsubstanz nicht möglich.

Das Auftreten solcher Randbezirke an sonst gut gefärbten Schnitten mag uncontrolirbaren Zufälligkeiten seine Entstehung verdanken, jedenfalls ist aber die an solchen Stellen hervortretende Uebereinstimmung mit den bei Hermann'scher Flüssigkeit erscheinenden Strukturverhältnissen bemerkenswerth.

Aus dem Vorhergehenden scheint uns jedenfalls so viel sicher zu sein, dass die bei der Fixirung der Leberzellen zu Stande kommende Ausfällung der Eiweisskörper wesentlich in granulärer Form erfolgt, dass also die Struktur wie sie in fixirten Präparaten sich uns darstellt, eine körnige ist; nur am Rande sehen wir in einer schmalen Zone bei gewissen Fixationsmitteln einen wabigen Bau, aber auch dieser entspricht nicht einer ächten Schaumstruktur, sondern entsteht durch dichte Zusammenlagerung von Ringkörnern, welch' letztere wiederum gequollenen Körnchen der inneren Theile entsprechen und in solche übergehen. Bei den meisten Fixationsmethoden fehlt jedoch ein derartiger Zusammenschluss von Ringkörnern zur wabigen Struktur.

Eine der oben entwickelten Anschauung ähnliche wurde im Jahre 1882 von Künstler in seiner von Buetschli scharf, und da Künstler damit eine Theorie über den Bau des Cytoplasmas aufstellen wollte, mit Recht zurückgewiesene „Kügelchentheorie“ gegeben. Künstler hat diesen Bau des Zellkörpers am Flagellaten gefunden und soweit wir aus den uns nur im Referat zugänglichen Mittheilungen ersehen können, scheinen unsere Beobachtungen mit seinen übereinzustimmen. Künstler betrachtet seine Kügelchen, die „sphérules protoplasmiques“, als Bläschen, welche von einer dichteren Wand und flüssigem Inhalt gebildet werden und als solche Theile einer complicirten Struktur des lebenden Protoplasmas darstellen sollen. Wir sehen aber in diesen „Bläschen“, oder vielmehr Ringkörnern nichts Anderes als Ausfällungsprodukte, Gerinnsel, welche wieder etwas gequollen sind. Es können daher die allgemeinen von Buetschli gegen Künstler erhobenen Einwürfe für unsere Fälle nicht angewendet werden; ebenso müssen wir daran festhalten, dass eine Zusammensetzung der Wände der anscheinenden Waben aus zwei Lamellen in dem oben ange-

gebenen Sinne (S. 285), wirklich vorkommt und vor Allem, dass es sich bei den Ringkörnern nicht, wie Buetschli annimmt, um Fetttropfen handelt, was ebenfalls aus dem oben angeführten zur Genüge hervorgeht. Aus den gleichen Gründen können wir auch eine Erklärung des wabigen Baues am Zellkörper durch eine vacuolisirende Wirkung der Fixationsmittel, in dem Sinne, wie es Held in seiner oben citirten Arbeit entwickelt hat, für unsere Objecte nicht annehmen; denn auch dann müsste eine Spaltung von aus einer Schicht bestehenden Wabenwänden angenommen werden (s. S. 285).

Einige Male konnten wir allerdings — es handelte sich um Lebern im Zustande der trüben Schwellung — bei Färbung mit Methylenblau ähnliche Bilder bekommen, wie sie Held nach Einwirkung von Wasser auf frische Ganglienzellen erhalten hat und abbildet, nemlich anscheinende Hohlräume, welche durch blau gefärbte, blasse Contouren begrenzt waren, welch' letzteren wieder sehr zahlreiche dichte und feine Körnchen und längliche Gebilde anlagen, so dass eine typische Schaumstruktur vorzuliegen schien. Färbten wir aber den gleichen Schnitt mit Ehrlich's Triacidlösung, so ergab sich, dass die hellen Räume, welche bei der Methylenblautinction sichtbar waren, hier bloss in den äussersten Randpartien als solche erschienen, während in den inneren Theilen denselben dichte Körner entsprachen, die eine intensiv rothe bis violette Färbung angenommen hatten und von jener vorher blau gefärbten, die Räume contourirenden Masse nichts mehr erkennbar war. Es handelt sich also offenbar nicht um die gleiche Substanz, welche bei der Tinction mit den genannten Farbstoffen hervortritt.

Für unsere Fälle wird also eine quellende Wirkung der Fixationsmittel, namentlich des Platinchlorid enthaltenden Hermann'schen Gemisches wohl vorhanden sein, aber erstens führt dieselbe nicht zur Bildung einer ächten Schaumstruktur und zweitens erstreckt sich diese Wirkung, wenigstens soweit sie eine dauernde bleibt, nur auf die äussersten Randpartien eines Stückchens, während man sie bei einer Untersuchung einzelner Zellen natürlich überall voraussetzen muss. Eine gewisse Analogie mit unseren Befunden geben dagegen die



freilich nicht direct mit ihnen vergleichbaren Beobachtungen von vacuolig aussehenden Protoplasmaabscheidungen, welche Teichmann durch Wirkung von Methylenblau an rothen Blutkörperchen und Darmepithelien beobachtet hat, wobei ebenfalls helle Stellen auftreten, welche sich aber durch später eintretende Färbbarkeit mit Methylenblau als feste Granula erweisen. Mit unserer Auffassung der durch die Fixationsmittel hervorgerufenen hellen Räume als modificirte Granula finden wir uns endlich in Uebereinstimmung mit den Resultaten von Klemm (Jahrb. für wissensch. Botanik. Bd. 28. S. 627), welcher vacuolisirende Wirkung (Bildung sog. Solutionsvacuolen, d. h. durch Lösung vorher unlöslich gewesener Stoffe zu Stande kommender Hohlräume) bei Einwirkung von Alkalien, körnige Ausfällungen dagegen bei Einwirkung saurerer Mittel beobachtet hat.

Wenn wir uns nun die Frage vorlegen, ob wir in den bei der Fixation der Zellen in diesen erhaltenen Bildern eine in der lebenden Zelle vorgebildete Protoplasmastruktur vor uns haben, so müssen wir diese Frage verneinen. Wir finden an den fixirten Zellen bloss ein Gerinnungsprodukt, das aus einer grossen Zahl einzelner Partikel besteht, welche ihrer Form nach allerdings unter verschiedenen Umständen ziemlich wechseln. Vielleicht machen die Altmann'schen Granula insofern eine Ausnahme von den übrigen Niederschlägen, als sie in der Zelle präformirte, körnige Elemente darstellen oder, wofür die Untersuchungen Fischer's zu sprechen scheinen, bestimmten Eiweisskörpern entsprechen (Peptonen), welche unter bestimmten Bedingungen (Altmann'sches Gemisch) isolirt in Granulis ausgefällt werden und die Eigenschaft haben, dann das Fuchsin gegenüber der Differenzirung mit Pikrinsäure fester zu halten als andere Zellbestandtheile; eine Färbung, welche aber jedenfalls auch nicht als eine chemische Reaction zu deuten wäre, sondern auf rein physikalischen Verhältnissen beruht.

Indem wir uns eines Urtheiles über die Bedeutung der Altmann'schen Granula enthalten, müssen wir für die anderen angewendeten Fixationsmittel darauf hinweisen, dass durch sie eine Trennung einzelner Eiweisskörper, etwa eine solche wie Fischer bei seinen Versuchen erhalten hat, nicht nach-

weisbar ist. Fischer ist es sogar gelungen, aus Eiweissmischungen die einen Eiweissstoffe als Granulabildner und andere als Gerinnselfbildner (d. h. grobe granulöse und feine granulöse Niederschläge bildende Stoffe) abzuscheiden.

Aus der Ausfällung des gesammten Cytoplasmas in Form einzelner Granula ergibt sich ferner, dass diese letzteren nicht den Körnchen entsprechen können, welche wir bei der frischen Untersuchung an Leberzellen wie an den Zellen anderer Organe finden, denn hier sind die Körnchen in eine andere Substanz des Cytoplasmas, das Hyaloplasma, eingelagert, welches als homogen angenommen wird (vgl. Hertwig, Zelle). Gewisse einzellige Thiere (Hyalopus) haben bekanntlich nur hyalines Plasma. Bei der Fixation der Zelle wird auch das Hyaloplasma in Niederschläge zerlegt, von denen also die bei der frischen Untersuchung sichtbaren Körnchen nur einen, nicht mehr abtrennbaren Theil bilden. Man muss wohl annehmen, dass ihre Substanz in den gröberen Granulis mit enthalten ist.

Neben den körnigen Niederschlägen des Zellkörpers haben wir hie und da fädige Gebilde gefunden, welche aber jedenfalls zum Theil bestimmten Körpern, wie den genannten Myelinkörpern, angehörten; doch mag vielleicht auch hie und da, aber keineswegs constant, oder in erheblicher Menge, eine fädige oder ganz feinkörnige Ausscheidung zwischen den gröberen Gerinnseln vorkommen (Fig. 26). Eine deutliche Scheidung des Zellkörpers in eine Filarmasse und Interfilarmasse ist aber bei den angegebenen Behandlungsmethoden nicht nachzuweisen. Die Mehrzahl der fädigen Gebilde, namentlich solcher, welche ein mehr oder minder lockeres Maschenwerk darstellen, sind auf andere Weise zu erklären. Wir haben in einer früheren Mittheilung (Münchener med. Wochenschr. a. a. O.) darauf hingewiesen, dass um Fetttropfen herum mehr oder weniger deutliche, membranartige Hüllen zu constatiren sind, welche auch nach Entfernung des Fettes übrig bleiben und vielleicht „Eiweissseifen“ im Sinne Quincke's darstellen. Dieselben bilden theils rundliche, theils ovale Formen, die aber manchmal den umgebenden Protoplasmakörnern

so dicht anliegen, dass sie nicht von letzteren trennbar sind und oft nur stellenweise erkannt werden können. Häufig sind derartige Membranen gefältelt, und bilden dann zackige oder sogar mit Fortsätzen versehene Gebilde, unter denen man zunächst gewiss keine Fetttropfen vermuthen würde, wenn nicht die Befunde an verschiedenen Präparaten, an solchen mit erhaltenem Fett und an solchen, aus denen das Fett extrahirt oder durch Wasserstoffhyperoxyd gebleicht wurde, dies beweisen würden. Derartige Membranen stellen einen grossen Theil aller in fixirten Zellen vorkommenden fädig aussehenden Massen dar.

Freilich sind, um sie deutlich sichtbar zu machen, feine Schnitte ( $2-3\ \mu$ ) erforderlich; an dicken Schnitten sind sie vielfach von Körnern bedeckt und verdeckt, die ihnen ja sehr dicht anliegen und wenn am Schnitt mehrere Lagen von Fetthüllen über einander vorhanden sind und so die Contouren der einen über das Lumen anderer theilweise hinwegziehen, so bekommt man den Eindruck jener „spongiösen Struktur“ des Protoplasmas, welche namentlich früher so oft für eine wirkliche Protoplasmastruktur angesehen wurde, während sie bloss durch Einlagerungen in den Zellkörper und hiedurch bedingte Ausscheidungen der restirenden Substanz derselben hervorgebracht wird. Es ziehen dann Körnerreihen durch den Zellkörper in den verschiedensten Richtungen, und lassen Hohlräume zwischen sich, welche anscheinend von unregelmässiger Form sind, so dass im Ganzen ein mehr oder weniger complicirtes Netzwerk zu Stande kommt; erst an feinen Schnitten erkennt man, dass die Fäden, die zwischen den Körnern sichtbar bleiben, in sich zurückverlaufenden Contouren entsprechen und Fetthüllen darstellen. Sind die Fetttropfen sehr zahlreich in einer Zelle vorhanden, so können, wie viele Präparate lehren, die zusammengedrängten Protoplasamassen auch in dichter Form ausgefällt werden, und man findet dann eine fast homogene Beschaffenheit des Zellkörpers, soweit derselbe nicht vacuolisirt erscheint; es rührt das daher, dass die einzelnen Granula desselben in Folge ihrer dichten Lagerung nicht mehr von einander getrennt werden können.

Vielfach liegen aber auch Fetthüllen in reichlicher Zahl

dicht beisammen. Waren die Fetttröpfchen sehr klein, und ist, wie an Paraffinschnitten so häufig, das Fett zum grössten Theile extrahirt, so entstehen auch auf diese Weise Bilder einer Wabenstruktur, welche von jener nicht mehr zu unterscheiden sind, von der oben die Rede war, und welche sich aus Ringkörnern von Eiweisssubstanz zusammensetzt. Insofern müssen die Einwürfe Buetschli's gegen die Künstler'sche Kügelchenhypothese, soweit es sich um vereinzelte Bläschen handelt, als gerechtfertigt angesehen werden. Da es bei der einzigen Methode, welche die Anfertigung wirklich feiner Schnitte gestattet, der Paraffinmethode, nicht möglich ist, alles Fett zu conserviren, so wird die Unmöglichkeit einer Entscheidung für einzelne Zellen öfter vorhanden sein, während für grössere Zell-complexe die Controle mit anderen Methoden, bei welchen das Fett erhalten bleibt, über die Menge des letzteren einen Aufschluss geben kann.

Wir können also das, was sich am fixirten Präparat als Protoplasmastruktur der Leberzellen darstellt, in verschiedene Componenten zerlegen: ziemlich grobkörnige Ausscheidungen von Protoplasma, die in verschiedenen Zellen verschieden geformt sein und als dichte eckige, dichte runde Körner oder als Ringkörner auftreten können. Neben ihnen ist ein feineres Gerinnsel, wenn überhaupt von den vorigen wirklich verschieden, jedenfalls nicht constant nachweisbar. Dazu kommen fädige Gebilde, welche, soweit wir sehen, grösstentheils wenigstens als Hüllen von Fetttropfen gedeutet werden müssen. Sowohl kleine derartige Hüllen, wie auch die Ringkörner des Protoplasmas können einzeln liegen oder durch dichte Zusammenlagerung eine Wabenstruktur vortäuschen. Dazu kommen noch die Schaumstrukturen, welche von Myelinkörpern hervorgerufen sind und endlich ebenfalls myelinartige Massen mit concentrisch angeordneten Fäden<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Wenn, wie als wahrscheinlich anzunehmen, die Bildung der myelinartigen Körper und der Hüllen der Fetttropfen durch Wechselwirkung des Zellprotoplasmas und des Fettes zu Stande kommt, so wäre es denkbar, die bei der „Fettdegeneration“ stattfindende Abnahme der Zellsubstanz auf fortschreitenden Verbrauch derselben durch die andauernde und zunehmende Einlagerung von Fett in die Zelle zurückzuführen.

Die eben begründete Unmöglichkeit, die Wabenstruktur der Zellen in allen Fällen mit Sicherheit zu deuten, trifft in besonders hohem Grade für die Fälle zu, in welchen sich die Leberzellen im Zustande der trüben Schwellung mit Uebergang in Fettdegeneration befinden. In solchen Fällen, wo erstere bei der frischen Untersuchung als in ausgeprägtem Maasse vorhanden constatirt wurde, fanden wir mehrmals, dass die am Rand gelegenen Zellen eine besonders weitmaschige Wabenstruktur, bezw. besonders grosse und helle Ringkörner aufwiesen. Da dies für fast sämtliche Zellen der Randschicht zutraf und dieselben, wie Controlpräparate mit Sudan- oder Osmiumbehandlung von Gefrierschnitten ergaben, in den betreffenden Fällen nur einen verhältnissmässig geringen Grad von Fetteinlagerung aufwiesen, so kann man jedenfalls nicht annehmen, dass die sämtlichen jener Ringformen Fettlücken entsprechen würden; aber eine Unterscheidung, was von jenen Ringkörnern Fett- und was Eiweisskörnern entspricht, war andererseits nicht möglich.

In solchen Fällen fanden wir ferner mehrfach, dass die weitmaschige Randzone breiter war als an normalen Lebern, also tiefer in die Objecte hineinging. Wir wollen diesen Befund, über welchen wir bisher noch keine weitergehenden Erfahrungen besitzen, bloss deswegen vorläufig erwähnen, weil Ziegler und Obolonsky, und neuerdings wieder Aufrecht in den ersten Stadien der Phosphorvergiftung eine „Vacuolisierung“ des Zellkörpers beobachtet haben. Es lässt sich für die Abbildungen beider Autoren, da Controlpräparate mit vollständig conservirtem Fett fehlen, nicht entscheiden, ob es sich bei denselben um Fettlücken oder um eine Vacuolisation des Protoplasmas handelt. Zum Schluss haben wir noch zu erwähnen, dass wir entgegen den Befunden Schilling's in unseren Fällen von trüber Schwellung eine deutliche Abnahme der Altmann'schen Granula nicht constatiren konnten. Auffallend ist endlich noch, dass in den von uns untersuchten Lebern mit trüber Schwellung die Kerne auffallend geringfügige Veränderungen erkennen liessen; letztere beschränkten sich auf leichte Grade von Hyperchromatose; höchstens vereinzelt fanden sich Sprossungsfiguren an der Kernwand; es scheint

das wohl darauf hinzuweisen, dass die Zellen im Ganzen noch verhältnissmässig wenig von dem degenerativen Prozesse alterirt waren.

## Erklärung der Abbildungen.

### Tafel III.

- Fig. 1—6. Russel'sche Körperchen, bzw. ihnen ähnliche Gebilde, mit zum Theil gelappten und fragmentirten Kernen; zum Theil mit Aushöhungen am Rand und Vacuolen im Inneren.
- Fig. 7. Hochgradig unregelmässig geformtes Körperchen.
- Fig. 8. Durch Confluiren von 3 Körperchen entstandenes (?) Gebilde.
- Fig. 9—12. Agglutination rother Blutkörperchen.
- Fig. 13. Netzförmig strukturirter, myelinartiger Körper in einer Leberzelle.
- Fig. 14. Geschichtete, myelinartige Körper.
- Fig. 15—23. Myelinartige Massen, zum Theil Fetttropfen umgebend.
- Fig. 24. Leberzelle mit körniger Struktur aus dem Inneren eines Schnittes (Hermann'sche Flüssigkeit — Holzessig).
- Fig. 25. Leberzelle vom Rand eines ebenso behandelten Schnittes, „Schaumstruktur“.
- Fig. 26. Leberzelle vom Rand. Auflösung der Schaumstruktur in Ringkörner.
- Fig. 24—26 sind mit dem Apochromaten von Zeiss 1,5/1,30, die übrigen Figuren mit Apochromat 2/1,30 gezeichnet.