

Treitz<sup>1)</sup> sucht diesen Fall ähnlich zu erklären, wie den vorhergehenden, indem er das hier erwähnte, einschnürende Band wieder für den verdickten Rand der Eingangsöffnung eines Bruchsackes hält. Und zwar legt er diesem Falle eine retroperitoneale Hernie zu Grunde, wie sie etwa in seiner Abhandlung<sup>2)</sup> als 7. Fall beschrieben und in Fig. 4 daselbst abgebildet ist. Dort handelt es sich um einen Fall von *Hernia duodenojejunalis*, wobei der Bruchsack zwischen den Blättern des Mesocolon descendens hindurch bis auf die linke Seite des absteigenden Dickdarms gelangt, so dass nun der ganze Dickdarm auf der rechten und der Dünndarm in seinem Bruchsack auf der linken Seite der Wirbelsäule zu liegen kommt. Treitz zieht diesen Fall heran, um den in der Hauff'schen Beschreibung erwähnten Zusammenhang des Stranges mit der Milz einigermaassen aufzuklären, während er zugleich annimmt, dass der Bruchsack in diesem Präparate zufällig zerschnitten oder zerrissen worden war, und so bei der Section unbeachtet blieb. Die Unzulänglichkeit der Angaben bietet jedoch in diesem Falle wenig sichere Anhaltspunkte für die Beurtheilung des Zutreffens der Treitz'schen Erklärung.

Schliesslich sei es mir gestattet, Herrn Prof. Dr. F. Hochstetter für die Ueberlassung des Falles, sowie für seine Rathschläge meinen Dank auszusprechen.

---

## XXV.

### Ueber feinere Structuren der Leber, ein weiterer Beitrag zur Granula-Lehre.

Rudolf Virchow zur Feier seines achtzigsten Geburtstages  
gewidmet.

Von

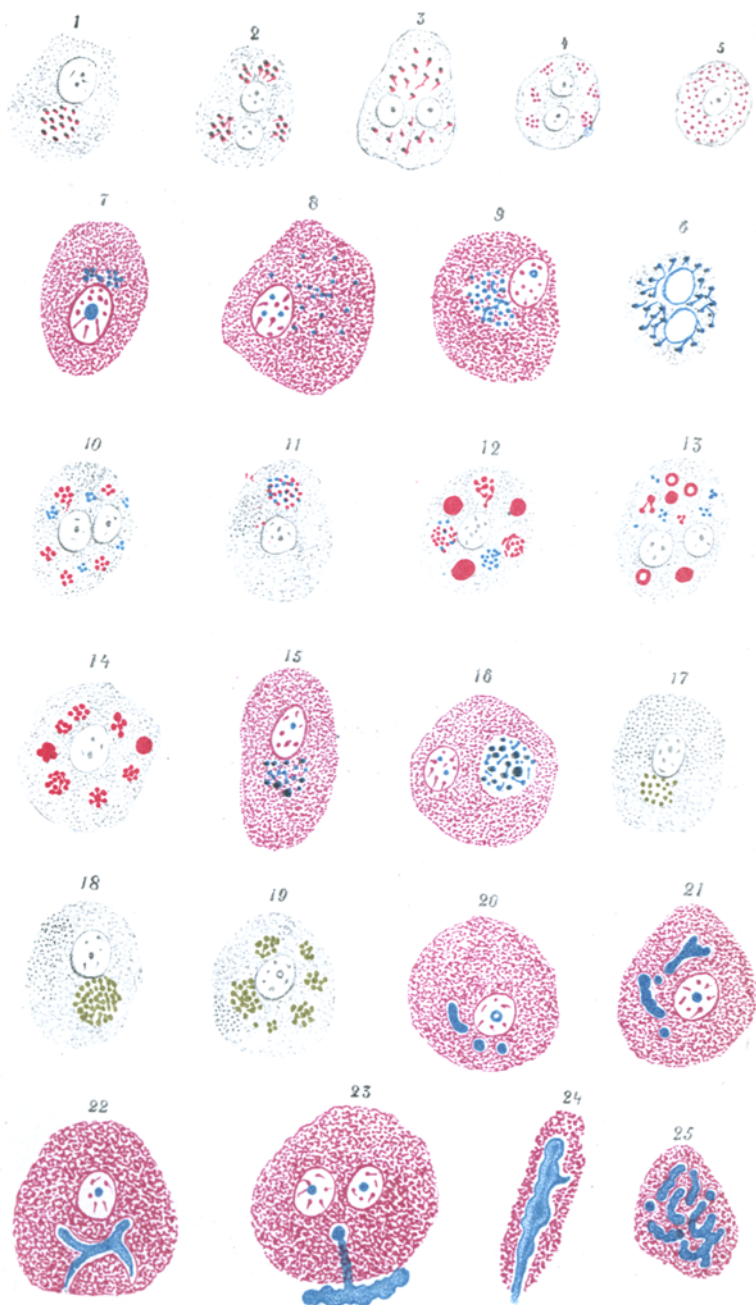
Professor Dr. Julius Arnold in Heidelberg.

(Hierzu Taf. XVIII.)

Der Darstellung der Befunde muss ich einige Bemerkungen allgemeiner Art vorausschicken.

<sup>1)</sup> Treitz, a. a. O., S. 80 ff.

<sup>2)</sup> Treitz, a. a. O., S. 38 ff.



Es ist bei histologischen Untersuchungen vielfach gebräuchlich, ausschliesslich eine Methode, welche nach einigen Vorversuchen als leistungsfähig sich erwiesen hat, in Anwendung zu bringen. Es bietet dieses Verfahren den in unseren Tagen besonders geschätzten Vortheil der Arbeitskürzung. Des damit verbundenen Nachtheils scheint man allerdings nicht immer sich bewusst zu sein. Zum Beweise mögen die verallgemeinernden Schlüsse dienen, welche man bezüglich der Structur der Gewebe aus solchen einseitigen Erfahrungen zu ziehen kein Bedenken trägt. Ebenso wird der von der Function der Zellen abhängige Wechsel in der Structur zu wenig berücksichtigt.

Sehr lehrreich waren in diesen Hinsichten die nach verschiedenen Methoden und unter den verschiedensten Verhältnissen an den Leberzellen angestellten Wahrnehmungen. Den verschiedenen Beobachtungs-Methoden und Functions-Zuständen entsprechend wechselten an demselben Object die Structurbilder; die Zellsubstanz erschien bald wabig, bald netzförmig, fädig oder granulär. Es darf somit aus solchen Befunden allein nicht auf den elementaren Aufbau der Zellsubstanz geschlossen werden. In den nachfolgenden Zeilen wird der Nachweis geführt, dass die Mikrosomen der Zellsubstanz — die Plasmosomen — an der Zusammensetzung dieser in hervorragender Weise betheiligt sind, und dass je nach ihrer Gruppierung, ihrer gegenseitigen Beziehung, ihrer Quellung und ihrem Verhältniss zur Zellsubstanz das Structurbild wechselt.

Manchem Fachgenossen mögen diese Ausführungen selbstverständlich, diese allgemeinen Bemerkungen überflüssig erscheinen. Der Hinweis auf die Kritik, welche meinen Mittheilungen über Protoplasma-Structuren zu Theil geworden ist, und auf die Polemik, welche sich an diese geknüpft hat, zeigt zur Genüge, dass selbst „Meister“ der histologischen Disciplin sich für berechtigt halten, aus einem der oben erwähnten Structurbilder auf den elementaren Aufbau der Zellen zu schliessen und es als Kränkung empfinden, wenn man ihrer Protoplasma-Lehre das Epitheton *ornans* einer Theorie beilegt. Ich kann nur wiederholt auf die schwachen Punkte dieser Lehren hinweisen, dass aus einseitigen Beobachtungen und nach einer Methode gewonnenen Structurbildern auf die elementare Zusammensetzung der

Zellsubstanz geschlossen wird, dass sie den Wechsel der Structur nicht berücksichtigen und die Bedeutung der Mikrosomen der Zellsubstanz — der Plasmosomen — unterschätzen oder ganz verkennen.

Bei den Beobachtungen, über deren Ergebnisse in den nachfolgenden Zeilen berichtet werden soll, war ich bestrebt, die angegebenen Fehlerquellen zu vermeiden. Es wurden die Leberzellen in überlebendem Zustande unter Zusatz indifferenten Reagentien untersucht, ihr Verhalten bei der vitalen und supravitalen Färbung festgestellt, die Isolirung ihrer Bestandtheile ausgeführt und endlich die Conservirung, Fixirung und Tinction nach den verschiedensten Methoden vorgenommen. Eingedenk der wiederholt betonten Thatsache, dass das Structurbild einem von der Function der Zellen abhängigen Wechsel unterworfen ist, wurden Leberzellen im Zustande der Anfüllung mit Fett, Pigment, Gallenfarbstoff einer sorgfältigen Untersuchung unterzogen. Bezüglich der Rolle der „Granula“ ergaben sich dabei Thatsachen, welche auch Seitens des normalen Biologen Berücksichtigung verdienen, weil sie unseren Einblick in den morphologischen Aufbau der Zellsubstanz und die biologischen Vorgänge in dieser zu erweitern geeignet sind. Fortschritte auf diesem schwierigen Gebiete dürfen wir nur von gemeinsamer Arbeit erwarten.

#### Beobachtungen am überlebenden Object.

Zusatz von indifferenten Flüssigkeiten: physiolog. Chlornatrium-Lösung, Humor aqueus, Pericardial-Flüssigkeit u.s.w. Untersucht wurde die Leber vom Frosch, Meerschweinchen, Kaninchen, besonders eingehend die vom Hund und Menschen; die nachfolgenden Mittheilungen beziehen sich vorwiegend auf das letztgenannte Object. Unter solchen Bedingungen erscheint die Substanz der normalen Leberzellen feingekörnt, d. h. dichtstehende feinste Körnchen sind in einer homogenen Zwischensubstanz eingebettet. Neben diesen finden sich grössere Körner, — Granula —, in wechselnder Zahl, von verschiedener Grösse und Lichtbrechung, sowie fädige Gebilde. Viele der Granula sind in Fäden eingebettet, oder es scheinen die letzteren durch Aneinanderreihung der ersteren zu Stande gekommen zu sein. Bei anderen Granula kann eine solche Beziehung zu Fäden nicht

nachgewiesen werden. Nicht selten bieten die in Fäden eingelagerten Granula eine derartige Gruppierung, dass manche Stellen der Zellsubstanz vorwiegend aus Fäden zusammengesetzt erscheinen. Solche Bilder trifft man sehr häufig neben dem Kern, aber auch in grösserer Entfernung von demselben. An der Peripherie ist die Zellsubstanz gleichmässig gekörnt oder mehr homogen. Erwähnen will ich noch, dass bei Thieren, insbesondere Meerschweinchen und Kaninchen, die Körnelung des Protoplasma gewöhnlich gleichmässiger und deutlicher ist.

Die Kerne der Leberzellen sind bläschenförmig, scharf begrenzt und enthalten in einer homogenen Substanz ausser Kernkörperchen grössere und kleinere, zum grossen Theil durch Fäden verbundene Körner.

Vitale und supravitale Färbung der Leberzellen. Wie bei den früheren Versuchen, so führte ich auch bei diesen Methylenblau und Neutralroth in Substanz in die Lymphsäcke von Fröschen, welche 1—3 Tagen am Leben blieben, ein. Das Ergebniss war insofern nicht befriedigend, als die Leberzellen nur vereinzelte und meistens nur schwach gefärbte Granula enthielten, während andere Zellen, z. B. leukocytaire, mit gefärbten Granula vollgestopft waren. Bessere Resultate erhielt ich bei Injection dieser Farbstoffe unter die Haut der Maus nach dem von Michaelis<sup>1)</sup> angegebenen Verfahren. Indem ich auf die Mittheilungen dieses Forschers hinweise, will ich nur bemerken, dass ich bei Einführung von Neutralroth eine so ausschliessliche Färbung der Randkörner nicht erhielt. Bei der supravitalen Färbung verfuhr ich so, dass ich feine Schabsel der möglichst frischen Leber in dünne Lösungen von Methylenblau-Chlornatrium (1:1—20000) oder kalt gesättigte Lösungen von Neutralroth in Chlornatrium von 0,75 pCt. einlegte. Diese Mischungen können viele Stunden stehen, bis die Zeichen des Absterbens, d. h. eine Färbung der Kerne oder der Zellsubstanz, eintreten.<sup>2)</sup> Bei Anwendung dieser Methoden färben sich immer nur einzelne

<sup>1)</sup> Michaelis, Die vitale Färbung u. s. w. Arch. f. mikrosk. Anatomie, Bd. 55, 1900.

<sup>2)</sup> Bei vitaler und supravitaler Tinction mit Neutralroth habe ich zuweilen beobachtet, dass die Kerne sich zunächst färbten, dann wieder entfärbten.

Granula oder Granula-Gruppen, welche man auch am ungefärbten Object wahrnehmen kann (Taf. XVIII Fig. 1—5). Nicht selten sind die Granula in Ketten aneinander gereiht oder erscheinen wie in Fäden eingebettet, welche bald gefärbt, bald ungefärbt sind. Es macht dann den Eindruck, als ob feine Fortsätze von den Granula ausgingen, welche stellenweise unter sich und mit anderen Granula in Verbindung treten (Taf. XVIII Fig. 1—5). Es entstehen so Andeutungen von netzförmigen Zeichnungen. Solche gefärbte Granula-Gruppen erscheinen zuweilen der Art in sich abgeschlossen, dass sie an Kerne oder Nebenkerne erinnern; eine Verwechslung mit den ersteren ist aber nicht leicht möglich, weil diese neben den letzteren als scharf begrenzte und ungefärbte Gebilde nachweisbar sind.

#### Beobachtungen an isolirten Bestandtheilen der Zellsubstanz.

Schon bei der Untersuchung der Leberzellen in den oben angeführten indifferenten Flüssigkeiten hat man ausgiebige Gelegenheit, isolirte Körner und Granula, sowie Gruppen solcher, welche ketten- und netzförmig an einander gereiht sind, zu beobachten. Besonders instructive Bilder erhält man bei supravitaler Färbung in Neutralroth-Chlornatrium-Lösung.

Ausserdem wiederholte ich die früheren Versuche der Isolirung in  $\frac{1}{2}$  pCt. Ueberosmiumsäure und 10 pCt. Jod-Jodkali-Lösungen, denen ich ein Körnchen in Wasser löslichen Eosins hinzufügte. Ich erhielt dabei dieselben Ergebnisse, so dass ich meine damaligen Mittheilungen weder zu ergänzen, noch zu verbessern vermag.

Es haben gerade diese Isolirungs-Versuche am wenigsten Anklang gefunden. Ich sehe mich deshalb genöthigt, noch einmal zu begründen, warum ich diesen Weg eingeschlagen habe und beim Studium der Protoplasma-Structur diese Methode für unentbehrlich halte. — Wie oben ausgeführt wurde, darf von Structurbildern, welche mittelst der Fixierungsmittel gewonnen sind, nicht auf den wirklichen Aufbau der Zellsubstanz geschlossen werden, weil diese an demselben Object je nach der angewandten Conservirungs-Methode wechseln: ein Verhalten, das leicht verständlich ist, wenn man berücksichtigt, dass es

sich um Vorgänge der Fällung handelt. In Anbetracht dessen lag es nahe, eine Isolirung der Bestandtheile des Protoplasmas an Objecten, auf welche Fällungsmittel zuvor nicht eingewirkt haben, zu versuchen. Gegen die Isolirung mittelst Jod-Jodkali Lösungen kann der Einwand erhoben werden und ist derselbe erhoben worden, dass dieselbe, wie ich schon in meiner ersten Mittheilung hervorhob, eine Quellung der Theile bedinge. Flemming spricht die in den Fäden eingebetteten Granula geradezu als Producte einer Macerations-Quellung der Fäden an. Ich will nicht auf die Frage eingehen, ob durch Quellung gleichartig gebauter Fäden derartige Bilder überhaupt zu Stande kommen können; es genügt, darauf hinzuweisen, dass man bei der Isolirung in 1 pCt. Chlornatrium- und Ueberosmiumsäure-Lösungen dieselben Befunde, — freie und in Fäden eingebettete Granula —, erhält; nur sind die Gebilde viel kleiner, als die mittelst Jodkali-Lösungen isolirten, welche in Folge der eingetretenen Quellung viel leichter nachweisbar sind. Selbstverständlich wird man aus solchen Befunden nicht auf die wirklichen Grössenverhältnisse schliessen, ohne Control-Untersuchungen angestellt zu haben. In dieser Hinsicht sind Beobachtungen an Chlornatrium- und Osmium-Präparaten, insbesondere aber vitale und supravitale Granula-Färbungen, unentbehrlich. — Neuerdings hat Plato<sup>1)</sup> die Bedeutung der letzteren Methode für die Erforschung des Aufbaues des Zellprotoplasmas in Frage gestellt. Ich kann nur bedauern, dass der Verfasser seine interessanten Beobachtungen durch falsche und verallgemeinernde Schlüsse entwerthet hat. Aus seinen Versuchen geht hervor, dass Gebilde, welche in die Leukocyten von aussen aufgenommen worden sind, sich mit Neutralroth färben können. Daraus wird nun geschlossen, dass Alles, was in den Leukocyten durch Neutralroth gefärbt wird, von aussen in dieselben eingetreten sei. Die That- sache, dass viele der gefärbten Gebilde in Fäden eingebettet liegen und dadurch als Bestandtheile der Zelle sich documentiren, wird, weil unbequem, in Zweifel gezogen. Wer den Mittheilungen Benda's, Prenant's, Flemming's, Meves', Heidenhain's u. A., sowie den meinigen über das Vorkommen von Granula

<sup>1)</sup> Plato, Arch. f. mikroskop. Anatomie, Bd. 56, 1900.

in den Fäden gefolgt ist, wird zu der Ueberzeugung gelangen, dass es sich bei dieser Structur um eine hochbedeutungsvolle Organisation des Zellprotoplasma handelt. Dass bei der vitalen Färbung nicht nur die einzelnen Granula, sondern auch ihre gegenseitigen Beziehungen darstellbar sind, verdient besondere Berücksichtigung. Ich hielt es für meine Pflicht, auf die Ausführungen Plato's hier einzugehen, weil ich befürchte, dass sein absprechendes Urtheil namentlich Seitens Unerfahrener Nachfolge und Verwerthung finden könnte. Den Satz, dass alle Gebilde, welche innerhalb der Leukocyten sich mit Neutralroth färben, von aussen aufgenommen seien, auf andere Zellen auszudehnen, wird wohl Plato selbst in Anbetracht der Befunde an den Epithelien, Drüsen, Bindegewebs- und Knorpelzellen, sowie Ganglienzellen und Muskelfasern u. s. w. Bedenken tragen.

#### Beobachtungen am conservirten Object.

Ich verzichte darauf, über die zahlreichen Versuche, welche mit den verschiedensten Conservirungs-Flüssigkeiten angestellt wurden, zu berichten; nur die brauchbarsten, bezw. unentbehrlichsten sollen hier angeführt werden.

1. Formol (4—10 pCt. Formaldehyd, 2—4 Tage) mit nachfolgender Alkohol-Behandlung.

2. Formol (von derselben Concentration); nach 2—4 Tagen Einlegen dünner Scheiben in Chromsäure von steigender Concentration (Benda), nachfolgende Alkohol-Behandlung.

3. Formol und nachträgliches Einlegen in Flemming'sche Lösung (2—4 Tage).

4. Flemming'sche Lösung (2—4 Tage) ohne vorherige Formol-Behandlung zur Control-Untersuchung; nachfolgende Alkohol-Behandlung.

5. Müller-Sublimat (Zenker ohne Eisessig); nachfolgende Alkohol-Behandlung.

6. u. 7. Sublimat-Chlornatrium und Sublimat-Eisessig zur Control-Untersuchung.

Bei der Anwendung der Formol-Chromsäure-Lösungen wird nicht nur die Structur des Protoplasma sehr gut conservirt, sondern es kommen auch gewisse Granula-Formen nach der Tinction in eigenartigem Farbenton zum Vorschein. Mittelst



der Formol-Flemming-Methode erhält man ähnliche Resultate, ausserdem eine Reaction auf Fett; dieselbe hat nach meinen Erfahrungen vor der ausschliesslichen Anwendung der Flemming'schen Lösung den Vorzug, dass sie die Gewebe weniger verändert; dagegen treten bei der letzteren die Fäden deutlicher hervor. Die Fixirung in Sublimat-Lösungen ist als Control-Methode, ausserdem zur Untersuchung gewisser Granula-Formen, wie unten ausgeführt werden soll, unentbehrlich.

Eingebettet wurden die Präparate in Celloidin, namentlich aber in Paraffin wegen der Herstellung möglichst feiner Schnitte und der Tinction mit Dreifarben-Gemischen.

Ausser den gewöhnlichen Tinctions-Methoden machte ich einen ausgedehnten Gebrauch von der Eisen-Hämatoxylin-Eosin-Färbung und eines, wenn ich nicht irre, von Pianese angegebenen Dreifarben-Gemisches, bestehend aus:

Malachitgrün	0,5
Säurefuchsin	0,1
Martiusgelb	0,01
Aq. destil.	150
Spiritus (96 pCt.)	50

In diesem bleiben die aufgeklebten Schnitte 24 Stunden liegen. Nach flüchtigem Abspülen mit Wasser differenzirt man mit Salzsäure-Alkohol (1 : 10000); die zuerst blaugrün gefärbten Präparate nehmen dann einen intensiv rothen Ton an. Bei sehr feinen Schnitten ist ein rasches Abspülen mit absolutem Alkohol und langsames Differenziren in Origanum-Oel vorzuziehen. An Sublimat-Präparaten erscheinen Protoplasma, Plasmosomen und Plasmosomen-Ketten leuchtend roth, die Zwischensubstanz ungefärbt; im Protoplasma sind ausserdem intensiver gefärbte Granula nachweisbar. Die roth gefärbten Kerne enthalten violette Kernkörperchen. Bei Chrom-Präparaten, Flemming'schen insbesondere, ist die Färbung des Protoplasmas eine mehr graurothe. In ihm sind hellgrüne (Formol-Flemming und Flemming) Granula eingebettet. Ich will noch hinzufügen, dass meinen mehrjährigen Erfahrungen zufolge die Färbung dauerhaft ist.

Es wurde oben auf die bemerkenswerthe Thatsache aufmerksam gemacht, dass an dem gleichen Object bei Anwendung

verschiedener Conservirungs-Flüssigkeiten verschiedene Structurbilder des Protoplasma zum Vorschein kommen. Während z. B. bei Formol-Chromsäure und Sublimat-Chlornatrium die Structur der Leberzellen eine mehr körnige war, erschien diese bei Formol-Flemming und Müller'sche Sublimat mehr feinmaschig, bei Flemming'scher Lösung allein fädig. Andererseits konnte man an dem gleichen Präparat, mochte es in Formol Flemming oder Müller-Sublimat conservirt worden sein, Zellen finden, deren Substanz gekörnt war, während andere eine feinmaschige Structur darboten. Die Menge und die chemische Zusammensetzung der Conservirungs-Flüssigkeit, die Dauer der Einwirkung derselben, und die Dicke des Objectes sind in dieser Hinsicht zu berücksichtigen, ebenso der von der Function abhängige Wechsel des Aufbaues einzelner Zellen, sowie verschiedener Theile, so z. B. der peripherischen und centralen Abschnitte der Zellen. — War die Structur des Protoplasma eine ausgesprochen körnige, dann lagen die Körner in ziemlich gleichen Abständen eingebettet in eine hyaline und ungefärbte Zwischensubstanz. Bei maschiger Structur waren lichte Punkte von gefärbten Bälkchen umgeben; in vielen derselben liessen sich theils in der Mitte, theils an den Knotenpunkten eingelagerte Körner wahrnehmen, während andere als gleichartige Gebilde sich darstellten. Wurden die hellen Centra grösser, dann nahm das Structurbild ein mehr wabiges Aussehen an. — So viel über die Protoplasma-Structur der Leberzellen im Allgemeinen. Ueber die Einlagerung eigenartiger Granula und Fäden soll weiter unten ausführlicher berichtet werden.

Ich darf nicht unterlassen hervorzuheben, dass die obigen Angaben hauptsächlich für die menschlichen Leberzellen Geltung haben. Diejenigen des Hundes sind diesen noch am ähnlichsten, während die Zellen der Kaninchen- und Meerschweinchen-Leber, insbesondere die letzteren, fast immer deutlicher gekörnt sind.

---

Welche Vorstellung darf man sich auf Grund der mitgetheilten Beobachtungen über den Aufbau der Substanz der Leberzellen machen? In erster Linie ist zu berücksichtigen, dass am lebenden und mit indifferenten Flüssigkeiten behandelten Object diese eine körnige Beschaffenheit darbietet, sowie

dass mittelst der vitalen und supravitalen Färbung deutliche Körner sich darstellen und isoliren lassen. Dieselben Resultate ergeben die Isolirungsversuche bei Anwendung von Ueberosmiumsäure und Jod-Jodkalilösung. Durch diese ist aber eine weitere bedeutungsvolle Thatsache ermittelt worden, dass nemlich viele der Granula nicht frei in der Zwischensubstanz eingebettet liegen, sondern reihen- und netzförmig unter einander verbunden sind. Sehr oft sieht man von den Körnern des Protoplasma — den Plasmosomen — nach verschiedenen Richtungen, von entgegengesetzten Seiten und unter rechten Winkeln feine Fortsätze abtreten, oder es erscheinen dieselben durch zuweilen schmalere Bindeglieder zu Reihen oder Netzen angeordnet; ein ander Mal stellen sich diese Gebilde mehr als Fäden, welche durch Körner unterbrochen werden, dar. Ich darf in dieser Hinsicht auf die Darstellung und Abbildungen meiner früheren Mittheilungen verweisen. Nur den Befund muss ich noch hervorheben, dass bei der vitalen und supravitalen Färbung nicht selten auch diese Bindeglieder zwischen den Plasmosomen sich färben. Diese sehen dann aus, als ob von ihnen feine Fortsätze abtreten; zuweilen entstehen auf diese Weise gefärbte, netzförmige Figuren. Das Verhalten dieser Bindeglieder ist ein sehr wechselndes. Sind die Plasmosomen grösser, so erscheinen sie wie kurze Zwischenstücke; ja manchmal macht es den Eindruck, als ob solche gar nicht vorhanden wären und die Plasmosomen sich unmittelbar berühren. Anderemale stellen sie sich als feinere und breitere, fädige Gebilde dar und die in ihnen eingebetteten Körner treten mehr zurück. Es ist sehr schwierig über diese Verhältnisse allgemein gültige Angaben zu machen, weil auch sie offenbar je nach Conservirungs- und Functions-Zustand einem steten Wechsel unterworfen sind. So bestimmt ich mich von der Existenz solcher Bindeglieder überzeugt habe, so wenig vermag ich über ihre Beziehung zu den Plasmosomen auszusagen. Ob sie als Fortsätze der Substanz dieser oder als selbständige Gebilde aufzufassen sind, kann ich nicht entscheiden, wahrscheinlicher ist mir die erstere Annahme; allerdings möchte man dann vermuthen, dass der Bau der Plasmosomen selbst wieder complicirter sei.

Durch das oben geschilderte Verhalten der Plasmosomen und ihrer Zwischenglieder wird auch der Wechsel der Structur-

bilder an conservirten Objecten einer Deutung mehr zugänglich; je nach dem Verhalten der Plasmosomen und ihrer Zwischenglieder, je nachdem die ersteren mehr hervor- oder zurücktreten, wird dasselbe ein körniges oder feinmaschiges, bei Hervortreten der Zwischensubstanz ein wabiges sein. Jedenfalls müssen die Plasmosomen und ihre Bindeglieder als ein sehr wesentlicher morphologischer Bestandtheil der Substanz der Leberzellen angesehen werden.

Unter Hinweis auf die Mittheilungen von Klein, Heitzmann, Flemming, Altmann und Bütschli<sup>1)</sup>, denen noch diejenigen von Heidenhain, Schlater, Braus, Browicz, Ebner, Albrecht und Schmaus, Ferrari, sowie m. a. hinzuzufügen wären, hob ich<sup>2)</sup> hervor, dass je nach dem Standpunkte der Forscher den Leberzellen ein fibrillärer, netzförmiger, wabiger oder granulärer Bau zugeschrieben wird. Es sei deshalb nur noch erwähnt, dass Schmaus und Albrecht<sup>3)</sup> von der Anschauung ausgehen, der grösste Theil der in den Leberzellen zu erwartenden Structuren könne nicht an physikalisch feste Bestandtheile der Zelle gebunden sein, weil die essentiellen als flüssig zu betrachten seien. Die am überlebenden Object nachweisbaren Körner werden als Tropfen, die Granula der fixirten Präparate als gefüllte tropfenförmige Gebilde angesehen.

Ferrari<sup>4)</sup> betrachtet die Granula als Hauptfactoren der Zellthätigkeit und hebt hervor, dass sie je nach Function ihre Form, Grösse, Zusammenhang und Lage ändern.

#### Granula-Befunde an fixirten Leberzellen.

Der Granula, wie sie bei der vitalen und supravitalem Färbung zur Wahrnehmung gelangen, ist oben gedacht worden (Tafel XVIII Fig. 1—5). Auch die Methode der Darstellung der Granula an fixirten Objecten wurde geschildert, ebenso ihr Ver-

<sup>1)</sup> S. auch Bütschli, meine Ansicht über die Structur des Proto-plasmas u. s. w., Arch. f. Entwicklungs-Mechanik, Bd. 21, 1901.

<sup>2)</sup> Ueber Structur und Architectur der Zellen. Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. 52, 1898.

<sup>3)</sup> Schmaus u. Albrecht: Festschrift für v. Kupffer 1899.

<sup>4)</sup> Ferrari, Beiträge zum Studium der Physiopathologie der Leberzelle. Centralblatt f. allgem. Pathologie. 1898.

halten an Sublimat-Präparaten (Tafel XVIII Fig. 6), an welchen sie im Farbenton des Protoplasma, nur intensiver tingirt, erscheinen, während an Chrom-Präparaten (Formol-Chromsäure, Formol-Flemming und Flemming'sche Lösung allein) bei der Tinction mittels des oben genannten Dreifarben-Gemisches das Protoplasma roth, die Granula gleich den Kernkörperchen grün gefärbt sind (Tafel XVIII Fig. 7—9).

In sehr vielen Leberzellen trifft man unter normalen Verhältnissen nur eine Gruppe solcher Granula, welche bald von einem hellen Hof umgeben erscheinen, bald eine solche Abgrenzung vermissen lassen. Nicht selten treten von den Granula deutliche, gefärbte oder ungefärbte Fäden ab, welche gegen die Zellsubstanz sich fortsetzen. EinanderMal machte es mehr den Eindruck, als ob wenigstens manche der Granula in Fäden eingebettet wären. Diese Granula-Gruppen liegen öfters neben dem Kern, zuweilen aber in grösserer Entfernung von demselben. Andere Zellen enthalten nicht eine, sondern zwei oder mehrere solcher Granula-Gruppen im Protoplasma, ohne dass an diesem oder dem Kern pathologische Zustände erkennbar wären. Manche Zellen sind von solchen dicht durchsetzt, ob diese noch als normal anzusprechen sind, wage ich nicht zu entscheiden. Die Stellung der Granula zu einander und innerhalb einer Gruppe ist eine eigenthümliche, als ob durch dieselbe von deren Zusammengehörigkeit Zeugnis abgelegt werden sollte. Die einander zugewandten Begrenzungen sind geradlinig, die abgewandten Flächen gebogen. Auch den sogen. Nebenkernen ähnliche Gebilde enthalten zuweilen solche gefärbte Granula oder, richtiger gesagt, diese sind in Form der ersteren angeordnet.

In Anbetracht des geschilderten Verhaltens dieser Granula-Formen, ihrer Beziehungen zu Fäden insbesondere, liegt es nahe, sie als Centralkörper (Heidenhain, Niesing) zu deuten. Zu Gunsten einer solchen Annahme wäre noch ihr Verhalten der Eisen-Hämatoxylin-Methode gegenüber geltend zu machen; dagegen spricht die grosse Zahl, in welcher sie innerhalb einer Zelle vorkommen, und dass die den Centralkörpern zukommenden feineren Structuren sehr häufig vermisst werden. Auch mit den als Nebenkernen (Benda, Meves, Heidenhain) und als reticulirten Apparaten (Golgi, Ballowitz) beschriebenen Gebilden

haben sie unverkennbare Aehnlichkeit. Am meisten stimmen sie mit den von Braus als „Nebenkörper“ bezeichneten Gebilden der Leberzellen überein. Andererseits muss man berücksichtigen, dass schon unter normalen Verhältnissen diese Structuren einen sehr grossen Theil der Leberzellen einnehmen können, so z. B. beim Kaninchen (bei Sublimat-Härtung und Färbung mit Thionin Taf. XVIII Fig. 6), dass somit diese Granula und Granula-Gruppen betreffs ihrer Anordnung einem gewissen Wechsel unterworfen sind und nur zum Theil als in sich geschlossene Gebilde erscheinen, wie dies bei den Centralkörpern, Nebenkernen und auch den reticulirten Apparaten nach der Ansicht der Autoren der Fall sein soll. Es muss in dieser Hinsicht auch das Verhalten der Granula unter pathologischen Bedingungen berücksichtigt werden.

Verhalten der Leberzellen bei der Aufnahme von Fett.

Zur Controle der Befunde an Formol-Flemming- und Flemming'schen Präparaten ist es erforderlich<sup>1)</sup>, Gefrierschnitte von Objecten, welche in Formol gehärtet wurden, anzufertigen und diese mit Sudan zu färben oder sie nachträglich mit Osmium zu behandeln. Ferner ist bei solchen Untersuchungen die Methode der Isolirung in Ueber-Osmiumsäure ( $\frac{1}{8}$  pCt.) und Jod-Jodkali-lösung unentbehrlich, weil man sich mittelst dieser Methoden von der Lage des Fettes in den Granula und der Beziehung dieser zu den Fäden am sichersten überzeugen kann.

Bei geringgradiger Fett-Infiltration der Leberzellen — ein Zustand, der durch Deposition des Fettes von aussen her gekennzeichnet sein soll (Tafel XVIII Fig. 10—16) — ist das Fett in den oben geschilderten Granula-Formen gelegen. Es geht dies aus der Gruppierung der Fettkörner, der Beziehung dieser zu Fäden, sowie aus dem Befund von Granula-Gruppen, in welchen die einen Gebilde durch Osmium intensiv, die anderen geringgradiger oder gar nicht geschwärzt sind, dagegen bei der Tinction mit dem genannten Dreifarben-Gemisch eine deutliche grüne

<sup>1)</sup> Schmaus, Ueber das Verhalten des osmirten Fettes in der Leber; Münchener med. Wochenschrift 1897 und über einige Befunde in der Leber bei experimenteller Phosphor-Vergiftung, Douls 1898 u. dieses Archiv Bd. 152.

Färbung angenommen haben, hervor. Die Zahl der Körner wechselt, bald sind es nur einzelne, bald solche in grösserer Zahl, welche derartige Gruppen bilden; diese selbst kommen innerhalb einer Zelle vereinzelt oder zu mehreren vor, namentlich wenn der Zustand der Infiltration ein mehr ausgesprochener ist. Dann trifft man neben einzelnen Fettkörnchen kleinere und grössere Fetttröpfchen und Fetttropfen, welche gewöhnlich in der Art von Vollkörnern, seltener als ich nach Altmann's Darstellungen erwartet hatte, als Ringkörner sich darstellen. Zuweilen, so namentlich bei weniger intensiver oder wieder verschwindender Schwärzung, lassen sie eine Zusammensetzung aus Granula erkennen, welche verschieden gradig und verschieden farbig tingirt sind. Auch an den Ring- und Vollkörnern ist ein solcher Wechsel betreffs der Intensität und des Tones, je nach dem Vorherrschen der schwarzen oder grünen Farbe, zu treffen (Tafel XVIII, Fig. 15 u. 19).

An Sudan-Präparaten (insbesondere an der Leber von fetten Hühnern) trifft man rundliche aus rothen Granula bestehende Gebilde, welche wegen ihrer scharfen Abgrenzung gegen das übrige Protoplasma wie Kerne aussehen. Vermuthlich handelt es sich bei der Angabe von Fettkörnchen-enthaltenden Kernen um eine Verwechslung mit solchen Gebilden, welche offenbar den oben beschriebenen „Nebenkörpern“ entsprechen. — Ausser an der Peripherie trifft man bei der Fett-Infiltration Fettkörnchen auch in den centroacinös gelegenen Leberzellen, während die intermediären Zonen frei von Fett-Ablagerung sind. Da die letztgenannten Zellformen sehr häufig weder am Kern noch am Protoplasma Degenerations-Erscheinungen darbieten, wird man sie nicht ohne Weiteres in diesem Sinne deuten dürfen. Uebrigens fehlen solche auch an peripherisch gelegenen Zellen nicht vollständig.

Ueber die Anordnung des Fettes bei degenerativen Vorgängen, Vergiftungen insbesondere, soll ein anderes Mal berichtet werden.

Sehr eingehende Mittheilungen über den Fettumsatz in der Leber macht Altmann. Er ist zu der Ueberzeugung gelangt, dass das Fett an die Granula gebunden sei. Das Verhalten der Ringkörner, welche im Innern eine nach seiner Methode färbbare Substanz enthalten sollen, sowie die Thatsache, dass nach Ex-

traction des Fettes färbbare Residuen zurückbleiben, werden in diesem Sinne verwerthet. Auch Schmaus hat Fetttropfen mit blauem Saum und rothem Centrum beobachtet, deutet dieselben aber in anderer Weise, nemlich als Myelinfiguren. Die Entstehung von Ringkörnern wird auf eine quellende Wirkung der Conservirungs-Flüssigkeit bezogen. In der That wird man einräumen müssen, dass die geschilderten Befunde an den Ringkörnern und Vollkörnern nur auf einen Gehalt an anderen Substanzen neben dem Fett bezogen werden dürfen, auf ihre Entstehung aus Granula dagegen aus ihnen nicht geschlossen werden kann. Um so bemerkenswerther dünken mir die oben mitgetheilten Thatsachen, denen zu Folge viele Fettkörnchen als Fett-führende umgewandelte Zellbestandtheile, — Plasmosomen —, angesehen werden müssen. Ihre Uebereinstimmung in der Anordnung mit gewissen, in den Leberzellen nach verschiedenen Methoden darstellbaren Granula-Formen, sowie ihre Beziehung zu Fäden, wie sie am lebenden, überlebenden und fixirten Object, sowie bei der Isolirung der Zellbestandtheile nachweisbar ist, lässt kaum eine andere Auslegung zu. Dazu kommt, dass diese Befunde in jeder Hinsicht mit denjenigen, welche an gewissen Leukocyten-Formen bei der Aufnahme und dem Umsatz von Fett beobachtet wurden, im Einklang stehen<sup>1)</sup>.

#### Befunde an der icterischen Leber.

Es wurden hauptsächlich Fälle untersucht, in welchen es in Folge von Verlegung der grösseren Gallengänge durch Steine, Geschwülste u. s. w. zu einer länger dauernden Stauung gekommen war. In anderen Fällen handelte es sich um hypertrophische, mit starkem Icterus verbundene Cirrhosen. — Auch hier kamen verschiedene Methoden zur Anwendung; neben der Beobachtung frischer Leberzellen in 1 pCt. Chlornatrium-Lösung und Färbung solcher mit Neutralroth und Methylenblau, sowie Isolirung in Osmium und Jod-Jodkali-Lösung, wurde die Härtung solcher Präparate in Formol-Alkohol, Formol-Flemming und Flemmingscher Lösung allein vorgenommen. Als Tinctions-Flüssigkeit kann ich bei Chrom-Präparaten das angegebene Dreifarben-Gemisch sehr empfehlen; die galligen Bestandtheile färben sich je nach

<sup>1)</sup> Arnold, Ueber Fettkörnchenzellen. Dieses Archiv, Bd. 163, 1900.



Differenzirung und Zusammensetzung theils dunkelroth oder grün- und blau-roth.

An allen Objecten ist der Gallenfarbstoff zu einem mehr oder weniger grossen Theil an Körner gebunden, welche in wechselnder Zahl und Grösse, sowie Farben-Intensität in der Substanz der Zelle eingebettet liegen und in ihrer Anordnung mit den oben beschriebenen Granula-Formen übereinstimmen (Taf. XVIII Fig. 17—19). Bald sind nur einzelne solche Granula vorhanden, bald sind sie in grösseren und kleineren Gruppen angeordnet, welche neben oder über dem Kern, zuweilen aber auch in grösserer Entfernung von demselben gelegen sind. Nicht allein bei der Anwendung von Isolirungs-Methoden, sondern auch an Schnitten lässt sich der Nachweis führen, dass viele der Granula ketten- oder netzförmig angeordnet oder in Fäden eingebettet sind. Manche der Fäden verrathen sofort ihre Zusammensetzung aus Körnern, andere haben ein mehr gleichartiges Aussehen. Manchmal entstehen sehr complicirte Figuren, die, wenn sie gegen das umgebende Protoplasma sich deutlicher abgrenzen, Kernen gleichen.

Ausser diesen Gebilden kommen noch gewundene und verästelte, sowie kugelige vor, welche gleichfalls den Eindruck machen, als ob sie in der Substanz der Leberzellen eingebettet wären; allerdings werden sie von dieser durch einen hellen Saum getrennt; auch sie können sich dem Kern so nähern, dass sie neben, über oder unter ihm zu liegen scheinen. Die kugligen Gebilde sind allerdings gewöhnlich mehr peripherisch gelagert. Manche dieser Stäbchen überschreiten die Zellconturen und hängen mit intercellulären Gallengängen, welche gleichfalls mehr oder weniger ausgedehnt und mit Galle gefüllt sind, zusammen. — An sehr feinen Schnitten habe ich mich davon überzeugt, dass diese Formen nicht in der Leberzelle selbst, sondern in rinnenförmigen und rundlichen Vertiefungen dieser gelegen sind (Taf. XVIII Fig. 22—25). Wiederholt kamen Zellen zur Wahrnehmung, an denen in Folge der Schnittrichtung der Nachweis geführt werden konnte, dass nur ein Contiguitäts-Verhältniss zwischen den Stäbchen und dem Protoplasma besteht. Es gilt dies sowohl für die rundlichen Figuren, welche den sog. Secretvacuolen gleichen, sowie für die netzförmigen,

welche als verzweigte Formen die Leberzellen zu erfüllen scheinen. Ich räume gerne ein, dass es oft grosse Schwierigkeiten hat, die extracellulären Gebilde von den intracellulären zu unterscheiden. Nach meiner Erfahrung ist ein sehr wichtiges Merkmal das Verhalten zur übrigen Zellsubstanz. Ist an den Stäbchen oder Kugeln eine lichte Abgrenzung gegen die Zellsubstanz nachweisbar, so kann mit ziemlicher Sicherheit angenommen werden, dass man es mit extracellulär gelegenen Formen zu thun hat, während allerdings der Mangel einer solchen noch nicht im Sinne einer intracellulären Lagerung verwerthet werden darf. Die netzförmigen extracellulären Figuren sind vermuthlich als neugebildete Gallencapillaren (Ströbe) aufzufassen.

Berücksichtigung verdient dann ferner der Zustand der Leberzellen, der ein sehr verschiedener ist. Manche Zellen, auch wenn sie viel Gallenfarbstoff-Körner enthalten, zeigen normales Verhalten der Substanz und der Kerne, andere eine mehr oder weniger fortgeschrittene Veränderung, namentlich der ersteren, aber auch der letzteren. Die Zellen erscheinen grobkörnig, ihre Substanz färbt sich schlecht, der Kern ist kleiner oder ganz verschwunden. Kurz, es ist das Bild der sog. icterischen Nekrose vorhanden. Besonders häufig bieten Zellen, welche in der Mitte eine gefärbte Kugel scheinbar einschliessen, solche Veränderungen dar. Manchmal erscheinen solche Kugeln oder Balken von einem Kranz atrophirender Leberzellen eingesäumt. Sind deren Kerne geschwunden, so sieht es aus, als ob sie von gleichmässiger Protoplasma-Masse umgeben wären; offenbar alles Folgezustände der durch die dilatirten Gallengänge bedingten Atrophie (Taf. XVIII Fig. 24 u. 25).

Ehe ich auf eine Verwerthung der eben geschilderten Befunde eingehe, muss ich der einschlägigen Beobachtungen Anderer gedenken.

Seit Hering, von Kupffer und Pfeiffer nachgewiesen haben, dass bei der Injection von Gallencapillaren die Masse in die Leberzellen eindringt, ist man zu der Vorstellung gelangt: die Galle sammle sich zunächst in der sog. Secretvacuole der Leberzellen und fliesse von da in die Gallencapillaren ab. Schon Popoff, Affanasiew und Krause hatten auf die Existenz

eines intracellulären Netzwerks aufmerksam gemacht. Marchand, Meder, Ströbe und Browicz berichten über derartige Befunde an pathologischen Objecten. Besonders bemerkenswerth sind in dieser Hinsicht die Mittheilungen Nauwerck's<sup>1)</sup>, welcher bei einer mit starkem Icterus einhergehenden hypertrophischen Lebercirrhose ein intracelluläres, mit den umgebenden Gallencapillaren in offener Verbindung stehendes Netzwerk beschrieben hat. — Andererseits sahen Asp, Fraser und Nauwerck bei der Injection der Blutgefäße die Masse gleichfalls in die Leberzellen eindringen, während die Injection des einen Gefäßsystems von dem anderen aus nicht gelang. Nauwerck nimmt an, dass ein doppeltes System von intracellulären Canälchen existire, jedes aus einem Netzwerk mit Secretvacuolen zusammengesetzt, von denen das eine mit der Blutbahn, das andere mit der Gallenbahn zusammenhänge. — Sehr eingehend hat sich Szubinski<sup>2)</sup> mit diesen Fragen beschäftigt; er versuchte eine Beantwortung derselben auf experimentellem Wege durch Unterbindung des Ductus choledochus bei Hunden. Auch an solchen Objecten fanden sich den Kern umgebende, netzförmige Bilder in den Zellen, sowie sternförmige und winklige Figuren mit knopförmigen Verdickungen, welche als Secretvacuolen gedeutet wurden. Namentlich traf er die letzteren, sowie gröbere gewundene Gebilde, an atrophischen Zellen. Ferner wird noch eines feinen, die Zellen durchziehenden Netzwerkes, das mit den intercellulären Gallengängen nicht in Verbindung steht, Erwähnung gethan. Ein Zusammenhang der intercellulären Gallencapillaren mit Blutgefäßen (Ströbe) wird nicht bestätigt. Zu erwähnen ist noch der Befund eines neben dem Kern gelegenen Knäuelwerks, das in Anbetracht seines tinctoriellen Verhaltens zur Glykogen-Abscheidung in Beziehung gebracht wird. Szubinski unterscheidet 2 intracelluläre Canälchensysteme: eines, das der Abscheidung der Galle, ein anderes, welches derjenigen des Glykogens dienen soll. Beide seien scharf getrennt. Das Glykogen-System habe seinen Anfang in der Umgebung des Kerns, von

<sup>1)</sup> Nauwerck, Leberzellen und Gelbsucht. Münch. med. Wochenschr., 1899, daselbst Literatur.

<sup>2)</sup> Szubinsky, Beitr. zur feineren Structur der Leberzelle. Ziegler's Beitr. 26.

wo die feinen Röhrchen den Zellleib durchziehen und ihren Inhalt in die Blutcapillaren entleeren sollen; die intracellulären Gallengänge seien derber, dehnen sich bei der Stauung aus und stehen mit den Secretvacuolen in Verbindung. — Fütterer<sup>1)</sup> beobachtete in einem Falle von primärem Carcinom der Gallenblase, das auf den Ductus hepaticus übergegriffen und einen Verschluss desselben zur Folge hatte, betreffs der Gallenwege ähnliche Anordnungen in den Leberzellen. Er kommt zu folgenden Ergebnissen: Die Wurzeln des Gallengangs-Systems liegen in den Leberzellen als intraprotoplasmatische Canälchen, welche besonders den Kern umgeben, aus demselben aber nicht ihren Ursprung nehmen (Browicz, Chuchanowsky). Sie stehen mit den Gallencapillaren in Zusammenhang. Unter normalen Verhältnissen seien sie nicht wahrnehmbar; wenn sie unter pathologischen Verhältnissen sich erweitern, bedingen sie eine Schädigung der Substanz.

Bei einem Vergleiche der eben berichteten Befunde mit den meinigen will ich von einer Besprechung der rundlichen Gebilde ausgehen, welche als Secretvacuolen, bzw. als intracelluläre Anfänge der Gallencapillaren gedeutet werden. Nach meinen sehr eingehenden, auf diesen Punkt gerichteten Untersuchungen kann ich dieser Auffassung nicht beitreten. Für einen grossen Theil dieser rundlichen Gebilde konnte ich den Nachweis führen, dass sie die extracellulär gelegenen Enden der intercellulären Gallengänge sind, welche in Buchten der Leberzellen eingebettet, von deren Substanz durch eine helle Umsäumung getrennt werden (Taf. XVIII, Fig. 20—25). Besonders lehrreich ist in dieser Hinsicht die That- sache, dass man namentlich an feinen Schnitten die gegen die Zelle gerichteten Fortsätze der intercellulären Gallengänge durch rinnen- förmige Vertiefungen in die ersteren eintreten und innerhalb einer buchtigen Erweiterung dieser mit knopfförmiger Anschwellung endigen sieht. Da diese buchtigen Vertiefungen der Zelle manchmal bis an den Kern sich erstrecken, kann das Ende des Gallengangs, die vermeintliche Secretvacuole, bis an diesen heranreichen; gewöhnlich nehmen sie mehr den peripherischen Theil der Zellen

<sup>1)</sup> Fütterer, Die intracellulären Wurzeln der Gallengänge. Dieses Archiv, Bd. 160.

ein.<sup>1)</sup> Sehr viele Zellen, welche solche Gebilde enthalten, bieten Zeichen einer mehr oder weniger vorgeschrittenen Degeneration dar. Zuweilen werden die Kugeln von einem schmalen Protoplasma-Saum umgeben, während der Kern verschwunden ist. Ähnliche Bilder können aber auch dadurch zu Stande kommen, dass intercelluläre Gallengänge bei starker Erweiterung eine Atrophie der sie umgebenden Leberzellen-Systeme bedingen. Verschwinden später die Grenzen zwischen den einzelnen Leberzellen, so entsteht das Bild einer central gelegenen, von breitem Protoplasma-Saum umgebenen Kugel. Entsprechende Figuren kommen zur Wahrnehmung, wenn die in Rinnen der Leberzellen eingebetteten intercellulären Gallengänge mehr im Längsschnitt getroffen werden (Fig. 24). Dass namentlich feinste Gallencapillaren, wenn sie in rinnenförmigen Vertiefungen über- oder unterhalb der Leberzellen verlaufen, sehr leicht in die Substanz verlegt werden, und dass Irrthümer nur bei bestimmten Schnittrichtungen zu vermeiden sind, bedarf wohl keiner weiteren Ausführungen. Wie oben hervorgehoben, ist die Abgrenzung solcher Gebilde gegen die Zellsubstanz ein wichtiges, aber kein untrügliches Unterscheidungsmerkmal zweifellosen intracellulären Bestandtheilen gegenüber, weil bei stärkerer Füllung der Canälchen dieser Zwischenraum verschwinden kann. Der Befund von Protoplasma-Klumpen, welche von zahlreichen, zum Theil verzweigten Canälchen erfüllt sind, kommt möglicher Weise durch Zusammenfliessen der Protoplasma-Massen mehrerer Leberzellen zu Stande. Andererseits ist nicht auszuschliessen, dass unter solchen Verhältnissen Gallengang-Neubildungen erfolgen.

Wir gelangen somit zu dem Ergebniss, dass die grösseren kugeligen und stäbchenförmigen Gebilde, namentlich wenn sie durch einen hellen Saum gegen die Zellsubstanz sich abgrenzen, gar nicht in dieser gelegen, sondern extracelluläre Gallencapillaren sind, welche in Buchten und rinnenförmigen Vertiefungen derselben verlaufen. Uebrigens zweifeln auch Braus<sup>2)</sup>

<sup>2)</sup> Die Existenz von wirklichen Secretvacuolen soll durch diese Ausführungen nicht geleugnet werden. Allerdings wird nachgewiesen werden müssen, dass es sich nicht um Verwechslungen mit den eben geschilderten Bildern handelt.

<sup>2)</sup> Braus, Zur vergleichenden Histologie der Leber. Habilitationsschr. Jena 1896.

und Ebner<sup>1)</sup> an der Existenz intracellulärer Secretcanälchen. Eine wesentlich andere Bewandniss hat es mit den Gallenführenden Granula, Granula-Ketten und -Fäden. Sie sind zweifellose Structur-Bestandtheile der Zellen. Zum Beweis dessen sei auf ihre gegenseitige Gruppierung, ihre Beziehung zu Fäden, ihre Uebereinstimmung mit den Granula, wie sie bei der vitalen und supravitalen Färbung, bei der Aufnahme von Fett und Pigment sich darstellen, hingewiesen. Auf eine besondere Beziehung zu den intercellulären Gallengängen aus ihrer Anordnung zu schliessen, halte ich mich nicht für berechtigt. Da es vorkommt, dass die Granula und ihre Zwischenglieder quellen und dann Stäbchenform annehmen, wird ihre Unterscheidung den anderen Formen gegenüber manchmal schwierig. Browicz<sup>2)</sup> und Chuchanowsky nehmen an, dass die intracellulären Gallengänge im Kern ihren Ursprung nehmen, und dass dieser an den Secretions-Vorgängen einen activen Antheil nehme. Ich habe an den Kernen niemals Beobachtungen gemacht, welche zu Gunsten einer solchen Annahme sich verwerthen liessen; vielmehr vermute ich eine Verwechslung mit den „Nebenkörpern“, welche bei scharfer Abgrenzung gegen die Zellsubstanz eine gewisse Aehnlichkeit mit Kernen darbieten können.

Was das zweite System von Canälchen anbelangt, das zu den Blutgefässen in Beziehung stehen und der Glykogen-Abfuhr dienen soll, so konnte ich mich niemals davon überzeugen, dass das Glykogen an Körner oder Fäden gebunden sei (Szubinsky); vielmehr erschien es mir immer in Form von homogenen Tropfen und Schollen, wie dies andere Autoren auch hervorheben; es ist mir deshalb fraglich, ob es sich bei den von Szubinsky beobachteten Formen wirklich um Glykogen handelt hat.

Nach meinen Erfahrungen muss ich die Existenz irgend welcher vorgebildeten Canalsysteme in der Substanz der Leberzelle in Abrede stellen. Selbstverständlich mögen bei der Anhäufung irgend welcher Substanz innerhalb der Zelle die zwischen den Structur-Elementen gelegenen Räume eine Umwandlung und Erweiterung erfahren; diese aber als präexistente

<sup>1)</sup> Ebner in Kölliker's Gewebelehre.

<sup>2)</sup> Browicz, Krakauer Anzeiger 1900, daselbst. Chuchanowsky's Mittheilung.

Canäle zu deuten, dazu liegt keine Berechtigung vor. Dagegen sind zweifellos die aus der Umwandlung von Plasmosomen hervorgegangenen Granula und Granula-Ketten an der Umsetzung auch der Gallen-Bestandtheile in hervorragender Weise betheiligt.

### Hämatogenes Pigment der Leberzellen.

In den Mittheilungen über Siderosis und siderofere Zellen habe ich<sup>1)</sup> ausführlicher über das Verhalten des Pigments in den Leberzellen berichtet und nachgewiesen, dass dasselbe in Granula enthalten ist, welche in Anbetracht ihrer gegenseitigen Lagerung, ihrer Beziehung zu Fäden und ihrer oft netzförmigen Anordnung als Zellbestandtheile angesehen werden müssen. Ich machte schon damals auf die Aehnlichkeit der Bilder, wie man sie bei der vitalen und supravitalen Färbung erhält, aufmerksam.

Ich habe seit dieser Zeit derartige Beobachtungen wiederholt angestellt, und zwar immer wieder mit demselben Ergebniss. Ich beschränke mich deshalb darauf, an dieser Stelle nur noch auf eine meines Erachtens wichtige Thatsache hinzuweisen. — Untersucht man Fälle von geringgradiger Fett-Infiltration und ausgesprochener Stase, wie sie ja so häufig vorkommen, dann können sehr oft in der gleichen Leberzelle auf Fett und Hämosiderin reagirende Granula nachgewiesen werden (Taf. XVIII Fig. 10—13). Das Verfahren ist ein sehr einfaches. Man fertigt von in Formol gehärteten Präparaten feine Schnitte mittelst des Gefrier-Mikrotoms an, macht die Reaction auf Hämosiderin, färbt dann in Alauncarmin und schliesslich mit Sudan. Die gleichen Leberzellen enthalten dann Gruppen roth und blau gefärbter Granula, sowie in derselben Gruppe verschieden gefärbte Granula.

Ueber andere, insbesondere intravasculäre Zellformen der Leber.

Zunächst eine Bemerkung über das Verhalten der Erythrocyten. Wiederholt habe ich schon darauf aufmerksam gemacht, dass rothe Blutkörper, welche in ein und demselben Gefässe gelegen sind, sich den angewandten Reagentien und Farben gegenüber verschieden verhalten, ein Befund, der nur im

<sup>1)</sup> Dieses Archiv, Bd. 161, 1900.

Sinne verschiedener physikalischer (Resistenzfähigkeit [Bettmann u. s. w.]) oder verschiedener chemischer Eigenschaften gedeutet werden kann. Auch bei diesen Untersuchungen fiel mir auf, dass sowohl an Chrom-, als Sublimat-Präparaten die einen Blutkörperchen mittelst des genannten Dreifarben-Gemisches blau, die anderen sich roth färbten. Die erythrocytären Blutplättchen hatten meistens eine rothe Farbe angenommen. Da, wie gesagt, Blutkörperchen, welche in dem gleichen Gefässe unmittelbar neben einander lagen, diese Differenzen darboten, können diese Bilder auf die Technik nicht bezogen werden. Ferner war sehr bemerkenswerth, dass, wie ich übrigens schon bei anderen Gelegenheiten hervorhob, auch an dem gleichen Blutkörper Centrum und Peripherie verschiedenartig auf die Farbe reagirten. Befunde, welche die öfters von mir betonte Thatsache bestätigen, dass den rothen Blutkörperchen eine complicirte Zusammensetzung zukommt, und dass sie in den oben angedeuteten Beziehungen unter sich wesentliche Verschiedenheiten darbieten. Ich durfte diese Bemerkungen nicht unterlassen, weil neuerdings der Versuch gemacht wird, aus dem verschiedenen Verhalten der Blutplättchen und rothen Blutkörper gewissen Farben gegenüber den Schluss zu ziehen, dass die ersteren aus den letzteren nicht hervorgegangen sein können, oder aus dem Befund kernartiger Gebilde in den Blutplättchen zu folgern, dass sie selbständige Gebilde sein müssen. Auch die Verwerthung der Granulabefunde in den rothen Blutkörpern wäre eine weniger einseitige, wenn man den zusammengesetzten Bau dieser mehr in Rechnung brächte.

Was die hämoglobinlosen Zellen anbelangt, so ist die Leber an solchen Elementen namentlich unter gewissen pathologischen Bedingungen sehr reich; manchmal erscheinen die Gefässe mit solchen ganz erfüllt. Soweit meine Erfahrungen reichen, kann man 3 Arten unterscheiden.

1. Kleinere Formen, meistens mit mehreren Kernen ausgestattet, einzelne aber auch uninucleär; sie gleichen im Allgemeinen den sogen. multinucleären Leukocyten. Manche derselben sind deutlich granulirt und enthalten unter gewissen Verhältnissen, so namentlich bei Fett-Infiltration, Stauung u. s. w., Fett- und Pigmentgranula.



2. Grössere Formen, von rundlicher oder manchmal mehr eckiger Gestalt, theils uninucleär, theils multinucleär; sehr oft granulirt und die verschiedensten Granula führend. Auch Gallenfarbstoff-Granula kommen in ihnen vor. Besonders bemerkenswerth ist das Vorkommen verschiedener Granula in derselben Zelle, z. B. Fettgranula und solche, die auf Hämosiderin reagirten, eine Erfahrung, über die auch an anderen Objecten, z. B. den Fettkörnchenzellen der Erweichungsheerde des Gehirns berichtet ist. Die übrigen Granula färben sich mit dem Dreifarben-Gemisch grün, mit Thionin blau. Die Formen erinnern ihrer Gestalt nach an Myelocyten. Dass sie möglicherweise aus dem Knochenmark stammen, wird in Anbetracht des Befundes grosser Zellen mit Riesenkernen noch wahrscheinlicher.

3. Spindelförmige und verästigte, der Gefässwand anliegende Zellen mit theils bläschenförmigen, theils dunkleren Kernen von bald länglicher, bald rundlicher Form; auch sie können granulirt sein und verschiedene Granula-Arten führen.

Nachdem schon Browicz und Berkly<sup>1)</sup> auf das Vorkommen solcher Gefässwandzellen aufmerksam gemacht hatten, widmete ihnen neuestens v. Kupffer<sup>2)</sup> eine eingehende Bearbeitung. Das Ergebniss derselben war, dass die von ihm als Sternzellen bezeichneten und als perivaskuläre Gebilde aufgefassten Formen eigentlich mit phagocytären Eigenschaften ausgestattete Gefässwandzellen von syncytialer Anordnung seien. Ich bin weit davon entfernt, zu leugnen, dass manche der intravasalen Zellen als Gefässwandzellen im Kupffer'schen Sinne gedeutet werden müssen. Dass es sich bei dem Gehalt an Fett und Pigment nicht ausschliesslich um phagocytäre, sondern auch um synthetische Vorgänge handelt, wie bei anderen Zellformen, ist mir allerdings sehr wahrscheinlich. Andererseits darf ich nicht unterlassen, zu erwähnen, dass man an der äusseren Seite solcher Zellformen manchmal noch Gefässwand nachweisen kann, wie auch schon Andere erwähnen. Insbesondere aber möchte ich hervorheben, dass die Unterscheidung derselben von den unter 2 aufgezählten Formen

<sup>1)</sup> Literatur bei Mayer, Bemerkungen über sogen. Sternzellen der Leber. Anat. Anz., Bd. XVI.

<sup>2)</sup> v. Kupffer, Ueber die sogen. Sternzellen der Leber. Archiv für mikrosk. Anat., Bd. 54.

zuweilen sehr schwierig ist, namentlich wenn sie mit Fett- oder Pigment-Granula gefüllt sind. Alle diese Gebilde als Gefässwandzellen aufzufassen, ist, abgesehen von den oben angegebenen Gründen, schon deshalb nicht möglich, weil sie im Lumen selbst grösserer Gefässe zu mehreren freiliegend getroffen werden oder dasselbe zum grossen Theil erfüllen.

Schliesslich möchte ich die Möglichkeit noch berühren, dass ähnliche Zellformen auch ausserhalb der Gefässe vorkommen. Wiederholt habe ich in feineren und dickeren Bindegewebszügen spindelförmige oder verästigte Zellen von derselben Granulirung getroffen. — Dass die verschiedenen intravasalen Zellformen mehr Aufmerksamkeit verdienen, als ihnen bisher zu Theil geworden ist, geht schon aus ihrem Gehalt an Fett-, Pigment- und Gallenfarbstoff-führenden Granula hervor, welcher anzeigt, dass sie bei der Function der Leber in hervorragender Weise betheiligt sind.

Die in den vorstehenden Zeilen niedergelegten Beobachtungen geben davon Zeugniss, dass auch in den Zellen der Leber die Plasmosomen und die aus ihnen hervorgegangenen Granula als morphologisch und functionell wichtige Structur-Bestandtheile aufzufassen sind.

Deren Darstellbarkeit an lebenden und überlebenden Zellen mittelst indifferenten Zusatz-Flüssigkeiten, der vitalen und supravitalen Färbung, der Isolirungs-Methode, sowie an nach verschiedenen Methoden fixirten und tingirten Objecten darf in diesem Sinne verwerthet werden. Besonders bemerkenswerth ist in dieser Hinsicht ihr Verhalten bei dem Umsatz von Fett, Galle und Pigment. Dass es sich bei diesen Bildern nicht um einfache körnige Abscheidungen dieser Substanzen innerhalb des Zellleibs, sondern um einen Umsatz derselben durch Structur-Bestandtheile der Zelle handelt, ergibt sich aus ihrer ganzen Anordnung, ihrer Beziehung zu einander und zu Fäden, sowie aus der Uebereinstimmung dieser Bilder mit denjenigen, welche man bei vitaler und supravitaler Färbung der Granula erhält. Erwähnung verdienen ferner an dieser Stelle die Granula-Gruppen, welche oben als „Nebenkörper“ bezeichnet wurden, und die gleichfalls am Umsatz der genannten Stoffe betheiligt sind. Es wurde

oben die Frage aufgeworfen, aber offen gelassen, ob sie zu den „Centralkörpern“ in Beziehung stehen, oder mit „Nebenkernen“ oder den sogen. „reticulirten Apparaten“ verglichen werden dürfen. Ihre Betheiligung am Stoffumsatz liesse sich am ehesten zu Gunsten der letzteren Vorstellung verwerthen. Allerdings müsste man dann einräumen, dass die reticulirten Apparate nicht unveränderliche Gebilde sind, sondern dass unter gewissen Verhältnissen ein grosser Theil der Zelle eine solche Anordnung annehmen kann.

Ob wir bei der Deutung der Function der Plasmosomen und Granula ausschliesslich auf physikalische Eigenschaften Bezug nehmen dürfen oder auch vitale in Rechnung bringen müssen, diese Fragen sind einer endgiltigen Entscheidung zur Zeit noch nicht zugänglich. Zunächst wollen wir uns der Erkenntniss nicht länger verschliessen, dass Plasmosomen und Granula als morphologisch und functionell wichtige Bestandtheile mehr Berücksichtigung verdienen, als ihnen bisher im Allgemeinen zu Theil geworden ist. Allerdings muss zugegeben werden, dass in Altmann's Granula-Lehre die hypothetischen Ausführungen die Bedeutung der Thatsachen zu verdunkeln geeignet waren. Es war ein schwerwiegender Irrthum des um die Granula-Forschung so hochverdienten Gelehrten, dass er die von ihm beobachteten Granula-Formen als die eigentlichen, mit der Eigenschaft von Bioblasten ausgestatteten Elementar-Organismen der Zelle bezeichnete. — In der That sind mittelst seiner Methoden nur einzelne Granula-Formen darstellbar, welche aus der functionellen Umwandlung von Mikrosomen des Zell-Protoplasmas, — den Plasmosomen —, hervorgegangen sind. Sehr viele der letzteren gelangen nach den Altmann'schen Methoden überhaupt nicht zur Wahrnehmung. Wir sind also schon in Anbetracht dieser Erfahrungen nicht berechtigt, die Altmann'schen Granula als die eigentlichen Elementar-Organismen, als die morphologischen Einheiten zu bezeichnen. Uebrigens spricht Altmann selbst die Vermuthung aus, dass er das „primäre Granulum“ nicht gesehen habe.

Was die functionelle Seite dieser Frage anbelangt, so sind in den obigen Zeilen weitere bedeutungsvolle Belege dafür beigebracht, dass den Plasmosomen und den aus ihnen her-

vorgegangenen Granula wichtige functionelle Aufgaben zukommen. Der Umsatz von Fett, Pigment und Galle durch dieselben ist eine in dieser Hinsicht überzeugende Thatsache. Ob die gleichen Granula verschiedene Functionen ausüben können, oder ob dem Umsatz dieser Stoffe nur bestimmte Granula und Granula-Gruppen dienen, dafür darf selbst der Befund verschiedener Granula in der gleichen Zelle nicht ohne Weiteres als entscheidend angesehen werden, wenn auch zugegeben werden muss, dass in Anbetracht desselben die erstere Annahme als die wahrscheinlichere sich aufdrängt.

Wenn somit einerseits den Granula eine functionelle Bedeutung zuerkannt werden muss, so halte ich doch andererseits die Vorstellung nicht für berechtigt, dass nur ihnen eine solche zukomme und, dass sie in diesem Sinne als die eigentlichen Bioblasten aufzufassen seien. Wie oben nachgewiesen wurde, leidet die Altmann'sche Theorie an dem Fehler, dass sie nur die nach seiner Methode darstellbaren Granula, nicht aber die Plasmosomen, die Ausgangsgebilde dieser, berücksichtigt. — Bei unseren heutigen mangelhaften Kenntnissen über den Aufbau der Zellen ist es ganz unmöglich, über die verschiedenen Granula und Granula-Gruppen, deren Verhältniss zu den Plasmosomen, die Anordnung der Bindeglieder und Fäden, sowie der Zwischensubstanz, insbesondere aber über die functionelle Bedeutung all dieser Einrichtungen uns ein abschliessendes Urtheil zu bilden.

Altmann ist geneigt, seinen Granula der Zelle gegenüber eine gewisse Selbständigkeit zuzuerkennen. Dem entgegen möchte ich betonen, dass die gegenseitige Lagerung der Plasmosomen und Granula, deren Gruppierung und Einlagerung in Fäden auf eine Zusammengehörigkeit hinweist, für die in dem gemeinsamen Kern eine besonders werthvolle Vorrichtung gegeben ist. Ob der Satz *omne granulum e granulo*, soviel Wahrscheinlichkeit derselbe für sich hat, zu Recht besteht, werden wir erst dann beurtheilen können, wenn Beobachtungen über die feineren Vorgänge bei der Entstehung und dem Wiederersatz der Plasmosomen uns vorliegen; dass solche existiren, muss ja allerdings angenommen werden.

Zum Schluss kann ich es mir nicht versagen, der Ansicht

Ausdruck zu verleihen, dass es einem schwerwiegenden Irrthum gleichkäme, wenn man zwischen den Lehren der Cellular-Pathologie und den Erfahrungen der Plasmosomen- und Granula-Lehre irgend welche Gegensätze aufrichten wollte. Solche bestehen nicht nur nicht, vielmehr dürfen die über die morphologische und functionelle Bedeutung der Plasmosomen und Granula festgestellten That-sachen als eine Erweiterung und Vertiefung der leitenden Grundsätze der ersteren und als eine Verwirklichung mancher erschlossenen Voraussetzung derselben angesehen werden.

An unseren Meister Rudolf Virchow, den Begründer der Cellular-Pathologie, richte ich die Bitte, die Widmung dieses bescheidenen Beitrages entgegen zu nehmen. Möge den Bestrebungen auf diesem Gebiet in diesem Archiv unter seiner Leitung noch lange Jahre die liebenswürdige Förderung zu Theil werden, von der ich als Mitarbeiter dankbaren Sinnes vollgültiges Zeugniß ablegen kann.

#### Erklärung der Abbildungen auf Tafel XVIII.

- Fig. 1, 2 u. 3. Leberzellen vom Menschen. Supravitale Färbung mit Neutralroth-Chlornatrium-Lösung. Die gefärbten Granula zeigen namentlich in Fig. 1 u. 2 eine gruppenweise Aufstellung und zum Theil eine Abgrenzung gegen die Umgebung „Nebenkörper“? — In Fig. 3 ist ihre Vertheilung eine mehr gleichmässige; von vielen Granula treten kurze gefärbte Fädchen ab. In Fig. 2 vermitteln die Fäden stellenweise eine netzförmige Anordnung.
- Fig. 4 u. 5. Leberzellen der Maus; supravitale Färbung mit Neutralroth-Chlornatrium. In Fig. 4 zeigen die Granula eine mehr gruppenweise Anordnung in der Art von „Nebenkörpern“, bei Fig. 5 eine mehr gleichmässige Vertheilung.
- Fig. 6. Leberzellen des Kaninchens. Härtung in Sublimat-Kalisalz, Färbung mit Thionin. Durch Fäden verbundene Granula sind fast über die ganze Zelle vertheilt.
- Fig. 7—9. Leberzellen von Menschen. Formol-Flemming; Tinction mit dem im Text angegebenen Dreifarben-Gemisch. In sämtlichen Figuren ist das Protoplasma, das eine theils granuläre, theils netzförmige Structur zeigt, roth, die Kernkörperchen sind grün gefärbt; ebenso gewisse Granula-Formen, welche in Fig. 7 u. 9 eine gruppenweise Anordnung, in Fig. 8 eine mehr gleichmässige Anordnung zeigen. Manche Granula zeigen fädige Fortsätze und Verbindungen.

- Fig. 10—13. Leberzellen vom Menschen. Geringgradige Fett-Infiltration und Stauung; Formol-Härtung; Gefriermikrotom-Schnitt; Hämo-siderin-Reaction, Alauncarmin-Tinction und schliesslich Sudan-Färbung. In Fig. 11 rothe und blaue Granula in einer Gruppe, die sich ziemlich deutlich gegen die Nachbarschaft absetzt (Neben-körper?); in Fig. 10 mehrere solche Gruppen mit rothen und blauen Granula; in Fig. 12 u. 13 enthalten die Zellen ausserdem noch Ringel- und Vollkörner.
- Fig. 14. Leberzelle vom Menschen. Fett-Infiltration; Formol-Härtung; Gefrierschnitt und Sudan-Reaction.
- Fig. 15 u. 16. Leberzellen vom Menschen. Fett-Infiltration; Formol-Flemming-Präparat; Dreifarben-Gemisch. In der gleichen Granula-gruppe schwarz und grün gefärbte Gebilde, sowie fädige Ver-bindungen zwischen diesen.
- Fig. 17—19. Leberzellen vom Menschen. Stauungs-Icterus. 1 pCt. Chlor-natrium-Lösung; Granula u. Granula-Gruppen Gallenstoff-führend; viele derselben sind netzförmig unter einander verbunden.
- Fig. 20—22. Leberzellen vom Menschen. Stauungs-Icterus. Formol-Flem-ming; Dreifarben-Gemisch, kuglige, längliche Gebilde gegen die umgebende Zellsubstanz durch eine helle Linie abgegrenzt. Zelle und Kern gut erhalten.
- Fig. 23. Leberzellen vom Menschen. Stauungsicterus; Methoden die gleichen; ein intercellulärer Gallengang entsendet gegen die Leberzelle einen Fortsatz, der in einer rinnenförmigen Vertiefung der letzteren verlaufend, mit einer knopfförmigen Anschwellung endigt; diese liegt scheinbar in der Zellsubstanz, in Wirklichkeit aber nur in einer Ausbuchtung dieser, welche gegen die um-gebende Zellsubstanz durch eine helle Linie getrennt wird.
- Fig. 24. Leberzelle vom Menschen. Hochgradiger Icterus; Methoden wie bei 20. Ein in der Längsrichtung ziehender Gallengang wird von einem schmalen Protoplasma-Saum, den Resten atrophirender Leberzellen umgeben.
- Fig. 25. Dasselbe Object und die gleichen Methoden. Gewundene Gallen-gänge liegen in einer Protoplasma-Masse eingebettet, die offen-bare Zeichen einer vorgeschrittenen Degeneration darbietet; Kerne sind nicht nachweisbar.
-