

## Ueber Sternzellen der Leber.

Briefliche Mittheilung an Prof. Waldeyer.

Von

**C. Kupffer.**

Im Verlaufe von andauernden, aber leider noch immer vergeblichen Bemühungen, die Nerven der Leberläppchen nachzuweisen, bin ich auf ein bisher nicht bekanntes, oder jedenfalls nicht genügend beachtetes Strukturverhältniss an der gesunden Leber von Säugethieren und des Menschen gestossen, von dem ich Ihnen Kenntniss geben möchte. Ich kenne bis jetzt nur eine Methode, durch die in klarer überzeugender Weise der Nachweis des mitzutheilenden Verhältnisses geführt werden kann, und diese Methode besteht in Folgendem:

Aus der frischen Leber mittelst des Doppelmessers angefertigte Schnitte werden in 0,6 % Kochsalzlösung ab gespült oder aber, und das empfiehlt sich mehr, eine viertel Stunde lang mit verdünnter Chromsäurelösung (0,05 %) behandelt, hierauf in eine stark verdünnte Goldchloridlösung nach Gerlachs Vorschrift (1 Thl. Goldchlorid, 1 Theil Salzsäure und 10,000 Theile Wasser) übertragen und verbleiben in der Lösung, unter Ausschluss des Lichtes, bis sie sich roth oder rothviolett gefärbt haben. Ist diese Färbung in 48 oder mehr Stunden erreicht, so sind die Schnitte unmittelbar zur Beobachtung zu verwenden.

Starke Lösungen des Goldsalzes von  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  % und dem entsprechend kürzere Behandlung der Schnitte mit der Lösung sind für den vorliegenden Zweck nicht geeignet. Das vorgängige

Abspülen der Schnitte mit verdünnter Chromsäure ist keineswegs *conditio sine qua non* des Gelingens, trägt aber wesentlich dazu bei, die Grenzen aller Elemente schärfer auszuprägen und dem Bilde grössere Deutlichkeit zu verleihen. Zur Untersuchung bringt man die Schnitte unter angesäuertes Glycerin auf den Objectträger.

Hat nun der Schnitt die erwünschte Einwirkung erfahren, und das giebt sich durch die erwähnte Färbung kund, so erhält man folgendes Bild:

Die Leberzellen erscheinen roth oder roth violett, die Kerne derselben kaum intensiver gefärbt, als der Zellkörper, die Blutcapillaren erblickt man als hellere Lücken, die Contouren ihrer Wände als intensiver gefärbte rothe oder violette feine Linien. Dieses gleichmässig rothe Gesichtsfeld ist in recht regelmässiger Weise von tief schwarzen Sternen durchsetzt. Es sind zackige Protoplasmakörper mit Kernen, deren Gesamtgrösse sich schwer angeben lässt, die aber nach ungefährender Schätzung die grössten Leberzellenkerne an Masse erreichen mögen, hinter der durchschnittlichen Grösse der Leberzellen aber stets merklich zurückstehen. Ihr Protoplasma reducirt das Gold bei der erwähnten Behandlungsweise intensiver als irgend eine andere Substanz der Leber und scheidet es in Gestalt feiner schwarzer Körnchen aus. Die einfach oder doppelt vorhandenen Kerne dieser Zellen nehmen an der Reduktion keinen oder nur sehr mässigen Antheil sind daher als hellere Körper in dem schwarzen Protoplasma leicht zu erblicken. Das Vorkommen dieser Sternzellen, und hierauf möchte ich Sie besonders aufmerksam machen, beschränkt sich durchaus nur auf den Bezirk des secernirenden Gewebes, also die Leberläppchen. Weder im Bindegewebe des Verästelungsgebietes der Pfortader, noch in der Scheide der Lebervene, noch auch im subperitonealen Gewebe findet sich eine Spur solcher sich schwärzenden Zellen.

Innerhalb der Leberläppchen ist die Vertheilung eine sehr regelmässige. Man trifft in gesunden Lebern keine Nester, höchstens rücken zwei derselben nahe an einander. Der durchschnittliche Abstand der Sternzellen beträgt etwa den Durchmesser von 1—3 Leberzellen. Die Form ist äusserst mannichfaltig. Einige sind nach zwei Enden lang ausgezogen, andere drei- und mehrzackig, wenige laufen nur einseitig in eine Spitze aus und enthalten den Kern dann am entgegengesetzten Ende. Die Lagerung ist insofern auch eine constante, als diese Elemente stets mit einem Capillargefäss

in Contact sind; aber dabei kommen verschiedene Weisen der Berührung vor, die Sternzelle umfasst das Capillargefäss ringförmig mit ihren Ausläufern, oder schmiegt sich der Längsrichtung nach an dasselbe, oder aber sie tangirt das Gefäss nur mit einem Fortsatz, während der Körper sich an die nächsten Leberzellen anlehnt. Ueberhaupt tritt andererseits auch eine enge Beziehung zu den Leberzellen hervor, nicht allein ein Anschmiegen der Zellen oder ihrer Fortsätze an die dem Capillargefäss zugekehrte Fläche der Leberzellen, sondern auch ein Vordringen der durch die schwarzen Körnchen gekennzeichneten Fortsätze zwischen die Leberzellen, derart, dass diese Fortsätze das Lumen der intercellulären Gallenröhrchen erreichen.

Alle diese Verhältnisse habe ich übereinstimmend bei der Ratte und Maus, beim Kaninchen, Rind, Schwein, Hund und beim Menschen angetroffen. Von letzterem stand mir unter andern die gesunde Leber eines plötzlich auf gewaltsame Weise Getödteten wenige Stunden nach dem Tode zu Gebote. Die Sternzellen der menschlichen Leber sind etwas grösser, als die der übrigen aufgezählten Thiere.

Ohne Zweifel gehören diejenigen Elemente, die von einigen Autoren (E. Wagner, Engel-Reimers, Kölliker) als »Bindegewebskörperchen« der Leberläppchen aufgeführt werden, zu diesen Sternzellen, gleicherweise ein Theil der »Zinnoberzellen« von Ponfick, aber der Zinnober wird nach übereinstimmenden Angaben keineswegs nur von kleinen Zellen der Leberläppchen, sondern ganz besonders auch von Zellen des interstitiellen Bindegewebes aufgenommen, und von diesen unterscheiden sich die Sternzellen nach ihrem Verhalten zur verdünnten Goldchloridlösung ganz scharf. Deshalb nehme ich auch Anstand, die Sternzellen zu den Bindegewebszellen oder Bindegewebskörperchen sensu strictiori zu rechnen.

In Ihrem kürzlich veröffentlichten Aufsätze über Bindegewebszellen, den ich mit lebhaftem Interesse gelesen habe, machen sie den Versuch, die verschiedenen Formen, die bisher unter diesen dehnbaren Begriff gestellt wurden, einer rationellen Sichtung zu unterziehen und unterscheiden zuletzt eine Gruppe als »perivascularäre Zellen«. Nach Allem, was ich Ihnen hier über die Sternzellen mitgetheilt habe, werden Sie ersehn, dass dieselben am ehesten in diese Gruppe zu rubriciren wären. Indessen muss ich mir ein abschliessendes Urtheil über die systematische Stellung der fraglichen Elemente so lange vorbehalten, bis ich namentlich nach zwei Seiten

hin meine Kenntniss derselben erweitert habe. Einmal muss ihre Lage in Beziehung zu den vom Lymphsystem aus injicirbaren perivascularären Räumen ermittelt werden — und das ist, so viel kann ich jetzt schon sehen, eine sehr schwierige Aufgabe — und dann müssen die Untersuchungen auf die embryonale Leber ausgedehnt werden, denn Neumann's detailirte Angaben über blutbereitende Zellen der Leber des Embryo (Arch. d. Heilkunde. 1874) legen es nahe, sie mit den Sternzellen in Zusammenhang zu bringen.

Jedenfalls besteht ein viel konstanteres und engeres Verhältniss der Sternzellen zu den Blutcapillaren, als zu dem bindegewebigen Fasergerüste der Leberläppchen, und über dieses Faserwerk möchte ich Ihnen noch einiges sagen.

Ich kann durchaus sowohl die älteren Angaben von Henle (Splanchnologie), die sich vorzugsweise auf die menschliche Leber beziehen, als auch namentlich die neuesten von Ludwig's Schüler Fleischl in diesem Punkte bestätigen. Die Leberläppchen werden in ihrer ganzen Ausdehnung von einem complicirt gestalteten Gerüste kernloser Bindegewebsfasern durchsetzt, die sich bis zu äusserster Feinheit spalten und zu gröbern und feinsten Netzen sich verbinden. Man kann zwei Typen in der Anordnung dieser intralobulären Fasern unterscheiden. Bei der einen Gruppe, und zu der gehört auch der Mensch, folgt der Zug der Fasern wesentlich dem Blutgefässsystem, umspinnt die Capillaren mit feinen Netzen, durchsetzt aber auch mit gröbern und feinem Bälkchen die von den Leberzellen eingenommenen Räume, von Capillargefäss zu Capillargefäss sich hinüberspannend. Henle's Abbildungen in den Figg. 142 und 143 der Splanchnologie 1. Aufl. sind sehr getreu. Bei einer zweiten Gruppe, Ratte, Maus, auch der Hund gehören hierher, sind die den Gefässen folgenden Fasern weniger ausgeprägt, daneben finden sich aber andere, deren Verlauf unabhängig vom Gefässsystem stattfindet. Sie gehen der Hauptsache nach von der Scheide der vena centralis aus, schliessen sich den Capillaren an, aber um sie eben so oft zu verlassen, und gestreckten Weges zwischen die Leberzellen hindurch zur Peripherie der Läppchen zu streben. Sie gabeln sich spitzwinklig, verbinden sich zu Schlingen verschiedener Grade und endigen in feine Fäserchen gespalten, die sich den Capillaren anlegen und die Leberzellen umfassen. Auch zum Studium dieser Fasern eignen sich Schnitte, die nach der Eingangs erwähnten Methode vergoldet sind, ganz vortrefflich. Sie haben dann häufig eine dunkelrothe oder dunkel violette Tinktion. Mit Rücksicht auf

den vorherrschenden Verlauf derselben, von der Axe der Läppchen divergirend gegen die Peripherie, könnte man sie Radiärfasern der Leberläppchen nennen.

Fleischl giebt an (Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig. 9. Jahrg. 1874. pag. 35), dass es ihm bisher nicht gelungen sei, die Capillaren und das Bindegewebsnetz zugleich darzustellen. Das erreicht man ganz leicht und sicher durch Behandlung der vergoldeten Schnitte mit Nickeloxyd-Ammoniak. Die Lösung, die ich hierzu angewandt habe, ist dargestellt durch Sättigen von käuflichem Ammoniak, das etwa mit der gleichen Menge Wasser verdünnt wurde, mit frisch gefälltem ausgewaschenem Nickeloxyd.

Ein durch die Goldbehandlung befriedigend gefärbter Schnitt wird in angesäuertem Wasser abgespült, darauf in einem gut zugestöpselten Probirgläschen ein Paar Stunden lang der Einwirkung einer geringen Quantität dieser Lösung ausgesetzt. In  $1\frac{1}{2}$ —3 Stunden, je nach der Dicke des Schnittes und der Quantität der Lösung, sind die Leberzellen zum grössten Theil oder vollständig gelöst, während das Bindegewebsgerüste und die Capillaren durchaus *in situ normali* und in voller Ausdehnung vorliegen. Man muss aber die Schnitte in derselben Lösung unter das Deckgläschen bringen und in dem Maasse, als sich durch Verdunstung von Ammoniak Nickeloxyd ausscheidet, ersteres ergänzend hinzufügen.

Die schwarzen Sternzellen widerstehen der Lösung viel länger, als die Leberzellen, daher man sie denn auch an so hergestellten Präparaten in ihrem Verhältniss zu den Bindegewebsfasern klarer als an dem intakten Schnitte untersuchen kann. Es bestätigt sich darnach, was ich bereits hervorhob: die Anlagerung dieser Zellen an die Capillargefässe ist eine konstante und so treten sie natürlich auch durch ihre Ausläufer in Contact mit den längs den Capillargefässen verlaufenden Bindegewebsfasern, nie aber trifft man sie an Bindegewebsfasern, die nicht Capillargefässe tangiren, nie in den Verlauf eines Bindegewebsbündels eingeschaltet. So vereinigt sich Manches, was darauf deutet, dass man es hierbei nicht mit Zellen des bindegewebigen Fasergerüsts, sondern mit Elementen *sui generis* zu thun hat, die einerseits zum Blutcapillarsystem, andererseits zu den secernirenden Zellen enge Beziehungen unterhalten.

Unter solchen Umständen muss natürlich auch die Frage nach dem Verhältniss dieser Zellen zum Nervensystem aufgeworfen werden. Sie könnten ja einen terminalen Nervenzellenapparat dar-

stellen. In dieser Hinsicht muss ich Ihnen das Bekenntniss ablegen, dass ich eine geraume Zeit hindurch die von mir eben als Radiärfasern bezeichneten, von der Umgebung der Centralvene ausstrahlenden Fasern an der Leber der Ratte für Nerven gehalten habe. Langestreckter Verlauf, spitzwinkelige Theilungen, grossmaschige Plexus zunächst, dann bei fortschreitender Theilung feine Plexusbildung und namentlich das Eindringen der feinsten Enden zwischen die Leberzellen, das Alles im Verein mit dem Umstande, dass diese Fasern bei der Goldbehandlung die intensivste Färbung annahmen, legte die erwünschte Deutung sehr nahe. Manches war dabei allerdings verdächtig, so das vollständige Fehlen von Kernen und der Umstand, dass die Ursprungsstätte vorherrschend die Umgebung der Centralvene war. Erst die Untersuchung der Leber anderer Thiere machte mich stutzig und die Anwendung des Nickeloxyd-Ammoniak gab die Entscheidung zu Gunsten des Bindegewebes. Es zeigte sich hierbei, dass von stärkern Bündeln des subperitonealen Bindegewebes sich ganz ähnliche Faserzüge abzweigten, um centripetal in die anstossenden Läppchen einzudringen.

Ganz derselben Täuschung ist, nach meiner Ueberzeugung, Nesterowsky unterlegen (Virch. Arch. 63. Bd. pag. 412). Ich habe die von ihm angewandte Methode mit grosser Sorgfalt wiederholt und nichts Anderes gefunden, als was ich Ihnen eben geschildert habe, mit dem Unterschiede nur, dass bei seinem Verfahren die Sternzellen entweder gar nicht, oder nur sehr undeutlich zu Gesichte kommen. Er erwähnt denn auch derselben mit keinem Worte.

So bleibt es also hierbei ganz beim Alten. Das Problem, die Nerven der Leberläppchen und ihren Zusammenhang mit den Leberzellen ad oculos zu demonstrieren, ist noch nicht gelöst, und so würde denn auch eine Deutung der Sternzellen als Nervenzellen völlig in der Luft schweben.