

**Physiology.** — „*Ueber die nervöse Natur und das Vorkommen der sogenannten interstitiellen Zellen (CAJAL, DOGIEL) in der glatten Muskulatur.*“ (Aus dem Laboratorium für Embryologie und Histologie in Utrecht, Dir. Prof. J. BOEKE.) Von B. I. LAWRENTJEW, Kasan. (Communicated by Prof. J. BOEKE.)

(Communicated at the meeting of November 28, 1925).

In der vorliegenden Mitteilung will ich über einige interessante Tatsachen berichten, die ich bei der Untersuchung des feineren Baues des peripheren autonomen Nervensystems zu beobachten Gelegenheit hatte, und die meines Erachtens eine selbständige Bedeutung haben.

Es handelt sich um die sogen. interstitiellen Zellen von CAJAL und DOGIEL, deren Natur bis jetzt bei weitem nicht aufgeklärt war. Bekanntlich lassen sich in den Wandungen des Verdauungskanals vieler Wirbelthiere ausser den typischen Nervenzellen des AUERBACHSchen und MEISSNERSchen Plexus mit Hilfe von Methylenblau oder Silberimpregnation kleine spindelförmige oder dreieckige Zellen mit dünnen langen varikösen Fortsätzen nachweisen, die in grosser Anzahl zwischen den Muskelschichten, in der Periferie der Nervenganglien und Blutgefässe, in der Mucosa und Submucosa eingelagert sind. Diese von CAJAL im Jahre 1889 entdeckten Zellen waren seitdem stets der Gegenstand aufmerksamer Beobachtungen vieler Forscher. In der Literatur finden wir zwei sich widersprechende Ansichten über die Natur dieser Elemente.

RAMON Y CAJAL weist auf Grund seiner zahlreichen Beobachtungen und der Untersuchungen von LA WILLA auf das Vorhandensein eines neurofibrillären Apparates in den interstitiellen Zellen hin, der sich in einigen Fällen besser mit Silber imprägnieren lässt als in den typischen Zellen des AUERBACHSchen und MEISSNERSchen Plexus. Das Vorhandensein von Neurofibrillen, die variköse Form der Fortsätze und die mit den Nervenzellen übereinstimmende Färbbarkeit mit Methylenblau sind nach der Meinung von CAJAL und LA WILLA unzweifelhafte Beweise der nervösen Natur der interstitiellen Zellen. CAJAL und LA WILLA beschreiben diese Zellen als eine Reihe nicht mit einander verbundener Neurone — „neurones sympathiques interstitielles“. Die Fortsätze dieser Zellen scheinen nach CAJAL mit den glatten Muskelfasern und den LIEBERKÜHNschen Drüsen in Verbindung zu stehen.

Es muss aber bemerkt werden, dass es weder CAJAL, noch LA WILLA gelungen ist, einen Zusammenhang der interstitiellen Zellen mit den übrigen Nervelementen des sympathischen Nervensystems nachzuweisen. Ueber die Endigungen der Fortsätze der interstitiellen Zellen drückt sich CAJAL ebenfalls sehr vorsichtig aus (CAJAL 1911, S. 934).

Hierbei sei erwähnt, dass PAUL SCHULTZ in 1895 sehr genau und ausführlich interstitielle Zellen im Darm, in der Harnblase und in den Harnleitern des Frosches und vieler Säugethiere beschrieben hat. Er beobachtete die Endigungen der Fortsätze der interstitiellen Zellen in der glatten Muskulatur und spricht sich entschieden für die nervöse Natur dieser Zellen aus.

Nach ERIK MÜLLER sind die interstitiellen Zellen echte Nervelemente deren Ursprung er auf Grund seiner zahlreichen embryologischen Untersuchungen sogar feststellt. Die interstitiellen Zellen entstehen aus der Keimanlage des sympathischen Nervensystems, während die grosse Mehrzahl von Nervenzellen des AUERBACHSchen und MEISSNERSchen Geflechts im Magen und Dünndarm aus der Keimanlage des Nervus Vagus sich entwickeln. Im Magen der Embryone von *Squalis acantias*, sowie im Magen von Hühnerembryonen beobachtete MÜLLER alle Entwicklungsstadien dieser Zellen. Die langen Fortsätze dienen zur Anastomose der Zellen unter einander. Innerhalb der Zellen und ihrer Fortsätze verlaufen Neurofibrillen verzweigen sich in der glatten Muskulatur und in der Schleimhaut. Es gelang MÜLLER nicht an den interstitiellen Zellen einen pericellulären Apparat nachzuweisen. Nach MÜLLER sind die interstitiellen Zellen ein syncytiales System, das für den Darmtraktus spezifisch ist. Indem er diesem System eine spezielle physiologische Funktion zuschreibt, findet er in demselben viel Gemeinsames mit peripheren Nervennetzen, die BETHE 1895 in der Froschzunge beschrieb.

DOGIEL wies mit Hilfe der Methylenblaufärbung die interstitiellen Zellen im Darm, im Unterhautbindegewebe, in der Gallenblase, im Centrum tendineum des Zwerchfells von Säugetieren nach und lieferte eine Reihe sehr schöner direkt klassischer Abbildungen. Nichtsdestoweniger konnte DOGIEL weder Neurofibrillen in diesen Zellen nachweisen noch einen Zusammenhang derselben mit den Nervenfasern feststellen. Auf Grund seiner Untersuchungen spricht er sich entschieden für die bindegewebige Natur der interstitiellen Zellen aus, ebenso wie HUBER.

MARTIN HEIDENHAIN schliesst sich nach Zusammenfassung der Ergebnisse dieses Streites vollkommen der Ansicht DOGIELS an, indem er erklärt, dass gar kein Grund vorliege, den interstitiellen Zellen den Charakter von Nervelementen zuzuschreiben.

Bei Untersuchungen über den Bau der Nervengeflechte in der glatten Muskulatur, welche ich in Anschluss an den Untersuchungen von VAN ESVELD über die Elemente des sympathischen Plexus von AUERBACH und MEISSNER anstellte, erzielte ich ebenso wie VAN ESVELD mittels Methylenblaufärbung wiederholt sehr schöne Bilder der interstitiellen Zellen und war mit DOGIEL geneigt, dieselben für Bindegewebszellen zu halten, zumal nach Kenntnissnahme der Arbeit TELLO's, der argentophile Fasern in Bindegewebszellen nachwies. Erst nach Anwendung der BIELSCHOWSKY Methode in der Modifikation von GROSS war ich genötigt, meine Ansicht über die interstitiellen Zellen radikal zu ändern.

Als Untersuchungsobjekt dienten mir die Speiseröhre, der Magen, Darm und die Harnblase von Ratten, Mäusen, Kaninchen und Katzen.

Bij gelungener Impregnation nach der **BIELSCHOWSKY-GROSS** Methode erhält man sehr schöne Bilder der Nervenverzweigung in der glatten Muskulatur, in der Mukosa und Submukosa der erwähnten Organe. Fertigt man einen Flächenschnitt im Gebiet der Submukosa des Magens oder Darms an, so sieht man bei mässiger, sogenannter elektiver Impregnation das vielfach beschriebene Geflecht schichtweise über einander gelagerter markloser Nervenfasern, die bis in die Mukosa reichen. In jedem Nervenstämmchen kann man scharf imprägnierte Nervenfäden von verschiedener Dicke sehen, die meist ausserordentlich dünn sind. Sehr charakteristisch ist die Lage der Kerne in diesen Nervenstämmchen, die nicht ausserhalb, sondern innerhalb dieser Nervenstämmchen liegen, so dass die Nervenfäden (Neurofibrillenbündel) die Kerne von allen Seiten umgeben. Dasselbe Bild kann man mittels jeder beliebigen Silberimpregnationsmethode erhalten. (**CAJAL**, **GOLGI**, **RANSON** usw.) Der Vorzug der Methode **BIELSCHOWSKY's** besteht hauptsächlich darin, dass man die Imprägnierung nach Belieben verstärken kann, und dann treten sehr interessante Einzelheiten hervor. Betrachtet man z.B. den Kreuzungspunkt der geschilderten Nervenstämmchen, so kann man, wie aus der Abbildung (I) zu ersehen ist, beobachten, dass die Nervenfäden (Neuro-

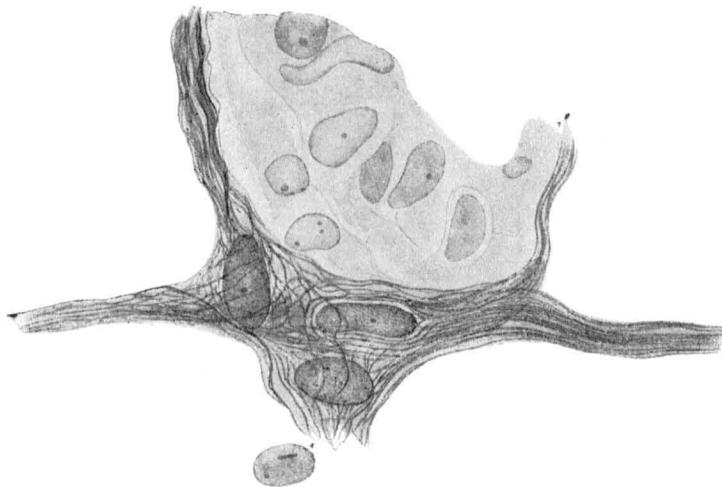


Abb. 1.  
Kaninchen, Magen, Submukosa. Kreuzungspunkt des  
Nervengeflechtes. **BIELSCHOWSKY**.

fibrillenbündel) innerhalb des Protoplasmageflechtes liegen, von dem nach allen Richtungen Protoplasmastränge verlaufen. Das Protoplasma dieser Stränge ist mit Silber imprägniert, was doch nicht hindert, den Verlauf der Zarten Nervenfäden zu verfolgen. Es ist sehr merkwürdig, dass an einem solchen Kreuzpunkte die Nervenfäden (Neurofibrillen-

bündel) nicht direkt aus einem Stämmchen ins andere übergehen, sondern häufig einen verwickelten Weg einschlagen: sie machen wiederholte Biegungen, kehren zu ihrem Ausgangspunkt um und bilden um die Kerne dieser Protoplasmaanhäufung eine Art Flechtwerk. Ob hierbei ein wirkliches Netz entsteht, oder ob sich die Nervenfäden nur kreuzen, ist ausserordentlich schwer zu entscheiden. Es ist nur vollkommen klar, dass die Nervenfäden (Neurofibrillenstränge) innerhalb des Protoplasmas liegen. Es kann hier von einer Anlagerung der Neurofibrillen oder Axone an die SCHWANNschen Zellen keine Rede sein, denn wie sollten sich bei einer blossen Anlagerung die Geflechte um die Kerne herum bilden? Die Imprägnierung kann noch verstärkt werden; dann wird das Protoplasma der Stränge und der Kreuzungspunkte noch dunkler, die zarte wabige Struktur des Protoplasmas wird gut sichtbar und die Nervenfäden werden kaum erkennbar.

Man kann schliesslich durch Wechseln der Intensität der Imprägnierung alle möglichen Uebergänge erzielen — von einer scharfen Imprägnierung der Nervenfäden allein bis zur Imprägnierung des Protoplasmas und an demselben Geflecht bald das imprägnierte Protoplasma, bald die in demselben liegenden Nervenfäden beobachten.

Somit sehen wir in der Submukosa und Mukosa des Magens und Darmes ein Protoplasmasyncytium, in welchem Nervenfäden eingelagert sind. Ich gebrauche absichtlich die Bezeichnung *Nervenfäden*, um den Vorwurf zu entgehen, den MARTIN HEIDENHAIN der Auffassung HELD's macht. Die Frage ob wir hier einen Komplex von Neurofibrillen oder ein sogen. Kabelsystem vor uns haben, bin ich zur Zeit nicht imstande zu beantworten. Es ist wohl möglich dass hier, wie HERINGA bei der Untersuchung der Nervenendigungen am Vogelschnabel gezeigt hat, eine Unterscheidung der einzelnen Axone nicht gelingt, so dass man in diesem Syncytium nur von miteinander zusammenliegenden, wahrscheinlich aus verschiedenen Axonen herkömmlichen Neurofibrillenbündeln sprechen konnte<sup>1)</sup>. Fast dasselbe Verhalten finden wir in der Muscularis propria der Speiseröhre, des Magens, des Darmes und Muscularis der Harnblase. Längs den dünnen bindegewebigen Scheidewänden verlaufen Nervenstämmchen, von denen Zweige zur glatten Muskulatur abgehen. Auch hier sind diese Stämmchen nichts anderes als Protoplasmastränge, zuweilen von flacher Form, in denen Kerne eingelagert sind, die immer innerhalb des Stranges liegen.

Die für die Mukosa und Submukosa typischen Kreuzungspunkten finden wir hier nicht vor. Von diesen Nervenstämmchen gehen meist unter einem rechten Winkel feinste Bündel von Nervenfäden ab, die zu den glatten Muskelzellen ziehen. Bei genügender Imprägnierung kann man auch hier ganz klar sehen, dass die Fäden innerhalb eines sehr feinen Stranges liegen, der die unmittelbare Fortsetzung des Grundstämmchens

---

<sup>1)</sup> HERINGA schlägt für einen solchen Fall den Namen Neuroplasmabahn vor.

bildet. Die Protoplasmaschicht ist hier sehr dünn, im weiteren Verlauf wird sie aber wieder dicker und hier sehen wir einen ovalen oder zuweilen auch fast runden Kern. Diese Kerne lassen sich gewöhnlich stärker imprägnieren als die Kerne von den glatten Muskelfasern und nehmen meist eine intensiv schwarze Farbe an. Die Nervenfasern gehen um den Kern von der einen oder von beiden Seiten herum und verzweigen sich dann nach allen Seiten unter einem weit stumpfen Winkel, indem sie aber stets innerhalb des feinen Protoplasmafortsatzes bleiben, und sobald sie eine bestimmte glatte Muskelfaser erreichen, bilden sie in derselben eine motorische Endigung. Ist das Protoplasma um einen solchen Kern genügend intensiv imprägniert, so hat das ganze Gebilde das Aussehen einer spindelförmigen oder dreieckigen Zelle mit feinen langen nach verschiedenen Richtungen verlaufenden Fortsätzen, d.h. wir haben eine typische interstitielle Zelle CAJAL's und DOGIEL's vor uns!

Ebenso wie in der Submukosa gelang es mir auch hier alle möglichen Abstufungen der Imprägnierung zu erzielen. Man kann nur die Neurofibrillen (meines Erachtens sind wir jetzt durchaus berechtigt, von Neurofibrillen zu sprechen) imprägnieren, dann sieht man nur, dass sie dicht an den Kern herankommen und ihn umgeben. Man kann auch gleichzeitig das Protoplasma und die Neurofibrillen imprägnieren, wie auf der Abbildung (2) zu sehen ist. Ebenso wie an den Kreuzungspunkten der

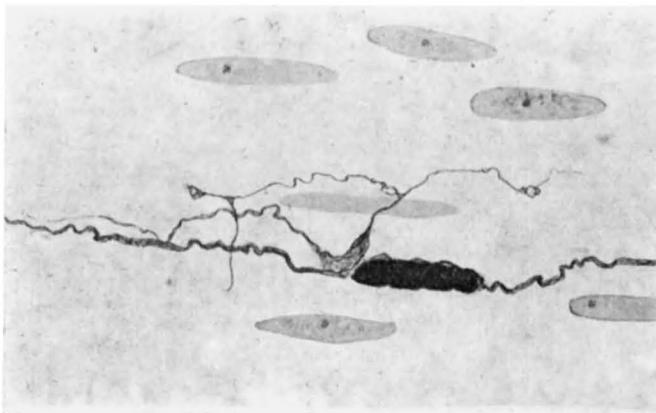


Abb. 2.

Harnblase, Ratte, *T. muscularis*.

Interstitielle Zelle. Man kann intraprotoplasmatische Neurofibrillen bis zur Endigung verfolgen. BIELSCHOWSKY-Meth.

Submukosa gehen die Neurofibrillen häufig nicht direkt in die Fortsätze über, sondern bilden eine Art Geflecht. Bei starker Imprägnierung endlich, bei der das wabige Protoplasma sich dunkel färbt, sehen wir das typische Bild der interstitiellen Zellen, wie sie mittels der Methylenblaufärbung dargestellt werden und u.a. von VAN ESVELD beschrieben werden.

DOGIEL hat vollkommen recht — die interstitiellen Zellen anastomosieren mit einander mittels ihrer Protoplasmafortsätze, ebenso recht hat aber auch RAMON Y CAJAL wenn er sagt, dass im Protoplasma der Zellen und in ihren Fortsätzen Neurofibrillen enthalten sind, deren Verlauf sich leicht bis zu den motorischen Endigungen in der glatten Muskelfasern verfolgen lässt. Die intraplasmatische Lage der Neurofibrillen lässt sich

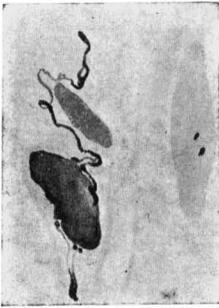


Abb. 3.

Ratte, Harnblase.

In dem Protoplasma der grossen interstitiellen Zelle quergeschnittene Neurofibrillenbündel als Pünktchen sichtbar.

BIELSCHOWSKY-Meth.

vollkommen klar auf Querschnitten beweisen wie aus Abbildung (3) zu ersehen ist, wo man sieht, dass die Neurofibrillenbündel mitunter so nahe dem Kerne anliegen, dass in demselben zuweilen eine Einbuchtung zu bemerken ist.

In dieser kurzen Mitteilung übergehe ich eine ganze Reihe Einzelheiten ebenso wie einen genauen Vergleich der erhaltenen Bilder mit den Angaben in der Literatur, indem ich hoffe, zu dieser Frage in einer anderen Arbeit über die Innervation der glatten Muskulatur, die demnächst veröffentlicht werden soll, zurückzukehren.

Hier wollte ich nur in Anschluss an die ebenfalls in diesen Proceedings beschriebenen Mitteilungen VAN ESVELD's über die Elemente des sympathischen Plexus von AUERBACH und MEISSNER meine Beobachtungen über die interstitiellen Zellen kurz referieren.

Ich beschränke mich nur auf folgende kurze Zusammenfassung der Ergebnisse.

In der glatten Muskulatur, in der Mukosa und Submukosa des Verdauungskanal der Säugetiere finden wir grosse protoplasmatische Syncytien, in denen ein System von Neurofibrillen enthalten ist.

Die Protoplasmaanhäufungen mit ihren Kernen und Strängen bilden ein abgeschlossenes und ununterbrochen verlaufendes Gebilde — Lemmoblasten nach der Terminologie HELD's — bis zu den terminalen Nervenendigungen. Die interstitiellen Zellen sind das letzte Glied dieser Leitungsbahn; ihre Fortsätze begleiten die Neurofibrillen bis zu den Endverzweigungen und Endigungen in den glatten Muskelfasern. Es ist durchaus verständlich, dass diese Endglieder, diese eigentümlichen Lemmoblasten überall dort gefunden werden, wo Endigungen des autonomen Nervensystems vorhanden sind: in der glatten Muskulatur, in den Drüsen und Gefässen, wie DOGIEL tatsächlich nachgewiesen hat. Ich bin vollkommen überzeugt, dass vollkommene analoge Bilder des Verlaufs der Neurofibrillen innerhalb der interstitiellen Zellen sich in jedem beliebigen Organ, im unmittelbaren Zusammenhang mit den Endigungen des autonomen Nervensystems werden darstellen lassen. Wir sehen auch, dass die in der letzten Zeit durch die Arbeiten BOEKE's und HERINGA's

glänzend weiter entwickelte Auffassung HELD's, nach der die Neurofibrillen der Spinalnerven bis zu ihren terminalen Verzweigungen in einer Kette von Lemmoblasten verlaufen, eine schöne Bestätigung durch die Art der Nervenendigungen des autonomen Nervensystems findet.

Wie sind die oben geschilderten Kreuzungspunkte und die interstitiellen Zellen zu deuten, in denen, wie wir sehen, die Neurofibrillen einen recht komplizierten Weg durchmachen, indem sie eine Art von Geflecht bilden? Wird in diesen Punkten die Nervenversorgung verändert, sind diese Bahnen nur einfache Reizleitungen? Ich bin vollkommen überzeugt, dass diese hochinteressante und wichtige Frage durch das Experiment zu lösen ist, an das ich jetzt herantreten werde.

#### L I T E R A T U R.

1. BOEKE J. Nervenregeneration und anverwandte Innervationsprobleme. Ergebnisse der Physiologie. Bd. 19. 1921.
2. BETHE A. Die Nervenendigungen im Gaumen und der Zunge des Frosches. Arch. f. mikroskop. Anat. 44. Bd. I. 1895.
3. CAJAL RAMON Y. Nuovas aplicaciones del metodo de Golgi. Barcellona 1889.
4. CAJAL RAMON Y. Histologie du système nerveux de l'homme et des vertèbres. Tome II. Paris 1911.
5. DOGIEL A. Zur Frage ueber die Ganglien der Darmgeflechte bei den Säugethieren. Anat. Anzeiger. Bd. 10. 1895.
6. DOGIEL A. Zur Frage ueber d. feiner. Bau d. sympath. Nervensystems bei d. Säugethieren. Arch. f. mikroskop. Anatomie. Bd. 46. 1895.
7. DOGIEL A. Ueber den Bau der Ganglien in den Geflechten des Darmes u.s.w. Arch. f. Anat. und Phys. Anat. Abteil. 1899.
8. HEIDENHEIN M. Plasma und Zelle, 2<sup>e</sup> Lieferung. Jena 1911.
9. HELD H. Die Entwicklung des Nervengewebes bei den Wirbeltieren. Leipzig 1906.
10. HERINGA G. Untersuchungen über den Bau und die Entwicklung des sensibelen peripheren Nervensystems. Verhandelingen der Koninklijke Akademie van Wetenschappen te Amsterdam. Deel XXI. NI. 1920.
11. HUBER G. CARL. The morphology of the sympathetic system. Folia neuro-biologica. Bd. 7. 1913.
12. MÜLLER ERIK. Beiträge zur Kenntnis des autonomen Nervensystems. I. Ueber die Entwicklung des Sympathicus und des Vagus bei den Selachiern. Arch. f. mikroskop. Anatomie. Bd. 94 Festschrift Hertwig. 1920.
13. MÜLLER ERIK. Ueber das Darmnervensystem, Upsala Läkareförenings förhandlingar. Ny följd. Bd. 26. H. 5—6.
14. SCHULTZ PAUL. Die glatte Muskulatur der Wirbelthiere. Arch. f. Anat. und Phys. Phys. Abt. 1895.
15. TELLO FRANCESCO. Das argentophile Netz der Bindegewebszellen. Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 65. H. 1—3. 1922.
16. VAN ESVELD. Voorloopige mededeeling over het voorkomen van gangliëncellen in de circulaire spierlaag van den darmwand van de kat. Verslagen Koninkl. Akademie van Wetenschappen te Amsterdam, 34, 1104.