

A r c h i v
für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medicin.

Bd. 143. (Vierzehnte Folge Bd. III.) Hft. 2.

IX.

Hämatologische Studien.

Von Prof. E. Neumann in Königberg i. Pr.

I. Ueber die Blutbildung bei Fröschen.

Aus dem Barfurth'schen Laboratorium in Dorpat stammt eine Arbeit von Carl Marquis „das Knochenmark der Amphibien in den verschiedenen Jahreszeiten, Inaugural-Dissertation, 1892“, welche das Verdienst hat, den in Jahresfrist cyclisch wiederkehrenden Wechsel in der morphologischen Beschaffenheit des Knochenmarks der Frösche und die mit diesen Veränderungen parallel gehenden Schwankungen des Blutbildungsprozesses zum ersten Mal einer eingehenden Prüfung unterworfen zu haben. Die hier mitgetheilten Beobachtungen enthalten nicht nur neue, schwerwiegende Beweise für die hämatopoetische Bedeutung des Knochenmarks, sondern sie verdienen auch in den Discussionen über die feineren Vorgänge bei der Blutkörperchenbildung in diesem Organe Beachtung. Ein kurzes Referat über die Marquis'schen Angaben, welche wenig bekannt geworden zu sein scheinen, möge als Einleitung für die folgende Darstellung meiner eigenen Untersuchungen über denselben Gegenstand dienen, da der Leser hiedurch am leichtesten in den Stand gesetzt wird, sich über die verschiedenen Aufgaben, welche das Thema umfasst, zu orientiren.

Nach Marquis vollzieht sich die Blutbildung bei Fröschen in gesetzmässiger Abhängigkeit vom Wechsel der Jahreszeiten und dem damit verbundenen Wechsel im physiologischen Verhalten der Thiere überhaupt. Im Verlaufe eines jeden Jahres folgt auf eine verhältnissmässig kurze, aber durch eine excessive Thätigkeit des blutbildenden Knochenmarks ausgezeichnete Periode eine lange Ruhepause, während welcher die Hämatopoiesis vollständig sistirt ist. Dem entsprechend präsentirt sich das Knochenmark unter verschiedenen und typischen Erscheinungsformen. In der Ruhepause, welche mit dem Spätsommer beginnend, während des Winterschlafes und auch im Frühjahre bis über die Laichzeit hinaus fort dauert, findet sich typisches Fettmark, in der Periode lebhafter hämatopoetischer Thätigkeit lymphoides Mark. Die Uebergangsperioden, in welchen das Mark seinen Charakter wechselt und in welchen die Wiederaufnahme, bzw. das Erlöschen seiner Function zu beobachten war, fielen bei den Dorpater Fröschen in den Mai, bzw. Juli, jedoch schien bemerkenswerther Weise ein vollständiger Parallelismus zwischen anatomischer Umbildung und physiologischer Function nicht zu existiren, denn erst nachdem im Frühjahre der schon längere Zeit vorher eingeleitete Uebergang zum lymphoiden Mark zur vollständigen Ausbildung gekommen war, traten die Zeichen einer Blutbildung hervor, um dann in überraschend kurzer Zeit, innerhalb $1\frac{1}{2}$ Wochen ihren Höhepunkt zu erreichen und nach weiteren $1\frac{1}{2}$ —2 Wochen wiederum abzunehmen; andererseits nahm, wie aus Marquis' Angaben hervorgeht, der Prozess der Blutbildung im August noch seinen Fortgang, als der lymphoide Zustand des Marks bereits wieder durch Fettaufnahme in das Gewebe vollständig beseitigt war.

Die Frage, welchen Einfluss die im Frühjahre eintretende lymphoide Umwandlung des Marks auf die morphologische Constitution des Blutes und die Regeneration desselben hat, beantwortet Marquis dahin, dass es sich dabei lediglich um eine Production rother Blutzellen im Knochenmark handelt. Eine Beteiligung dieses Organes an der Leukocytenbildung stellt er in Abrede, denn obwohl er ebenfalls im Frühjahr eine sehr bedeutende Vermehrung der leukocytären Elemente im circulirenden Blute beobachtete, so glaubt er doch dem Knochenmark aus

dem Grunde keine Bedeutung für diese Erscheinung beimessen zu dürfen, weil die bedeutendste Steigerung der Zahl der weissen Blutkörperchen bereits zu einer Zeit (im Mai) auftrat, wo „das Knochenmark noch lange nicht den ausgesprochen lymphoiden Charakter an sich trug“. Positiver Angaben über die Quelle der erwähnten Leukocytenervermehrung enthält er sich und weist nur auf die Möglichkeit einer Ableitung derselben aus den perivasculären Lymphräumen, bzw. Lymphgefässen oder aus den lymphoiden Lagern der Darmwandung hin. Um so bestimmter spricht sich Marquis über die Neubildung der Erythrocyten im Knochenmark aus, er nimmt hier entschieden Stellung gegen die in alter und neuer Zeit verfochtene Annahme, dass die rothen Blutzellen einer progressiven Entwicklung und Hämoglobinaufnahme von Leukocyten ihre Entstehung verdanken; unter den zahlreichen charakteristischen Merkmalen, welche letztere von den Jugendformen der rothen Blutkörperchen scharf unterscheiden, werden besonders ihre amöboide Beschaffenheit und ihre Farblosigkeit hervorgehoben. Welche Bedeutung den im Knochenmark sich anhäufenden lymphoiden Zellen für die Blutregeneration zukommt, bleibt dabei unaufgeklärt; unabhängig von denselben im Blute der Knochenmarkgefässe, namentlich der venösen Capillaren, auftretende Zellen sollen vielmehr den Ausgangspunkt für die Erythrocytenbildung darstellen und zwar werden diese Zellen von ihm identificirt mit denjenigen Elementen des Froschblutes, deren genaue Kenntniss wir einer ausgezeichneten Arbeit Hayem's¹⁾ verdanken und die bereits von diesem Autor als Bildungsstufen rother Blutkörper, als Hämatoblasten bezeichnet wurden, während spätere Forscher, die Berechtigung dieser Auffassung leugnend, meistens den älteren Namen der „Spindelzellen“ oder den neueren der „Blutplättchen“ vorgezogen haben. Diese nach Marquis hochbedeutsamen Elemente fand er in der Regenerationsperiode des Froschblutes in grosser Zahl, vermisste sie in der langen Ruhepause; ihr erstes Erscheinen fiel in die Mitte des Mai und, nachdem ihre Menge nach wenigen Wochen den Höhe-

¹⁾ Hayem, Recherches sur l'évolution des Hématies dans le sang de l'homme et des vertébrés. II. Sang des vertébrés à globules rouges nucléés. Arch. de Physiol. norm. et path. 1879. p. 201. — Vergl. auch Hayem, Du sang et de ses altérations anatomiques. Paris 1889.

punkt erreicht hatte, verminderte sich allmählich ihre Zahl, um im August bereits wieder völlig zu verschwinden; außer im Markblute wurden die Elemente einmal auch im Blute des Herzens in reichlicher Menge constatirt. Die von Marquis gegebene Beschreibung der fraglichen Elemente stimmt im Wesentlichen mit den Angaben Hayem's überein, bemerkenswerth ist jedoch, dass er im Gegensatz zu diesem Forscher meint, dass selbst die kleinsten und am wenigsten entwickelten Formen derselben hämoglobinhaltig seien.

Während sich nun aber Hayem, dessen Untersuchungen sich fast ausschliesslich auf das in der allgemeinen Circulation befindliche Blut beziehen, eines bestimmten Ausspruchs über den Ursprung seiner Hämatoblasten enthält, glaubt Marquis eine Entstehung derselben aus dem Endothel der venösen Knochenmarkscapillaren nachweisen zu können, indem er behauptet, dass beide Elemente eine auffallende morphologische Aehnlichkeit hätten; um über den Hämaglobingehalt der Endothelien zu urtheilen, genügten ihm allerdings seine Fixirungsmethoden nicht. Von einer proliferirenden Thätigkeit der zu Hämatoblasten werdenden Endothelzellen wird nichts berichtet, auch liessen sich sowohl an den jüngeren spindelförmigen, als auch an weiter in der Entwicklung vorgeschriftenen, schon oval abgerundeten und hämoglobinreicheren Vorstufen der rothen Blutzellen nur spärliche Mitosen erkennen, der Verfasser ist daher der Meinung, dass „im Verhältniss zur massenhaften Production von Spindeln (aus dem Endothel) mit nachfolgender directer Entwicklung zu rothen Blutkörperchen die mitotische Theilung als eine Erscheinung von mehr nebenschälicher Bedeutung für die Zellenwucherung aufgefasst werden muss, da die producirten Tochterzellen ganz gewaltig an Zahl hinter den älteren Spindel-elementen zurückstehen“. Leider bleibt man hiernach über den Modus der „massenhaften Production der Spindeln“ immer noch im Unklaren.

Schon der Umstaud, dass allen eben angeführten Aufstellungen, zu welchen Marquis bei seinen Erörterungen gelangt, abweichende Ansichten anderer Forscher auf diesem Gebiete gegenüberstehen, musste zu einer weiteren Prüfung seiner Angaben auffordern, es lässt sich aber auch nicht leugnen, dass

gerade das Froschknochenmark wegen seines in bestimmten Zeiträumen zwischen Ruhe und lebhafter Thätigkeit wechselnden Verhaltens ein besonders günstiges Object darzubieten scheint, von welchem sich wohl am ersten eine befriedigende Antwort auf viele, die Blutbildung betreffenden strittigen Fragen erwarten lässt. Ich hatte demselben meine Aufmerksamkeit bereits zugewandt, ehe mir die Dissertation von Marquis bekannt wurde, die ersten Beobachtungsreihen, über welche mir Notizen nebst Präparaten vorliegen, datiren aus dem Frühjahr 1891 und ich habe den Gegenstand seitdem in allen folgenden Jahren verfolgt, so dass ich über ein recht grosses Beobachtungsmaterial verfüge, welches mir wenigstens über manche Punkte ein sicheres Urtheil gestattet, wenn ich auch nicht behaupten will, dass ich alle Schwierigkeiten der Untersuchung mit wünschenswerthem Erfolg überwunden zu haben und zu einem definitiven Abschluss gelangt zu sein glaube.

1. Der physiologische Wechsel der Beschaffenheit des Markgewebes.

Zur Untersuchung standen mir frisch eingefangene Frösche nicht nur aus allen Jahreszeiten, sondern auch fast aus jedem Monat des Jahres zur Verfügung; vergleichsweise wurden auch Frösche, die kürzere oder längere Zeit im Laboratorium des Instituts verweilt hatten und die während der Sommermonate öfters auch mit Nahrung versehen wurden, benutzt. Selbstverständlich liessen sich gewisse, nicht unerhebliche zeitliche Differenzen im Ablauf der verschiedenen Phasen der Umbildung des Knochenmarks bei den beiden heimischen Froschspecies, *Rana temporanea* und *Rana esculenta*, erwarten; ich habe es der Einheitlichkeit der Untersuchung wegen vorgezogen, lediglich die Verhältnisse bei *Rana temporanea* zu untersuchen, welche zudem wegen der grösseren Dünngkeit und Elasticität ihrer Knochen technisch gewisse Vortheile für die Gewinnung guter Präparate von dem Knochenmark und dem in seinen Gefässen enthaltenen Blute darbietet; auch die Marquis'schen Angaben beziehen sich auf diese Species.

Schon durch die makroskopische Betrachtung liess sich das typisch wechselnde Verhalten des Marks leicht erkennen. Eine

buttergelbe Farbe, die nur bei etwas stärkerer Gefässinjection in ein röthliches Gelb übergeht, charakterisirt das Fettmark, in dessen mikroskopischem Bilde dicht zusammengedrängte, mit farblosem Fett erfüllte, grosse Fettzellen prävaliren; hat sich eine lymphoide Beschaffenheit ausgebildet, so erscheint das Mark in Folge der starken Blutfüllung der Gefässse, namentlich des Netzes der venösen Capillaren dunkelroth und nimmt gleichzeitig durch das reichliche Auftreten einer schleimigen Substanz zwischen den lymphoiden Zellen eine ausgesprochen gallertige, viscid Beschaffenheit an, nur selten, und immer nur unter pathologischen Verhältnissen, nehmlich nach langer Gefangenschaft und Nahrungsentziehung, erscheint das Mark in Gestalt eines farblosen, grauen Gallertfadens¹⁾). Eine makroskopisch auffällige, schwarze Pigmentirung, wie sie für den Diaphysentheil des Marks bei dem Wasserfrosche die Regel ist, kommt bei Rana temporanea nicht vor, nur in wenigen Fällen fand ich mikroskopisch einige ramiificirte Pigmentzellen eingeschlossen.

Soweit meine Untersuchungen reichen, vollzieht sich die Metamorphose des Marks in sämmtlichen grösseren Röhrenknochen gleichzeitig und sie bieten in Folge dessen stets einen übereinstimmenden Zustand dar, während, wie ich früher nachgewiesen habe²⁾), die Knochen des Menschen und der Säugetiere successive in bestimmter Reihenfolge von den Markveränderungen, welche die physiologische Entwicklung oder Krankheiten bedingen, betroffen werden. Dagegen besteht, wie Marquis bereits hervorgehoben, für die Ausbreitung der Veränderungen in den einzelnen Knochen ein bestimmtes Gesetz, indem der lymphoide Zustand von den Epiphysen her und von der Oberfläche des Markzylinders gegen die Mitte hin vorschreitet und bei der Rückkehr des Fettmarks sich in entgegengesetzter Richtung auf die Peripherie wiederum zurückzieht.

Um eine feste Basis für die Beurtheilung des Einflusses,

¹⁾ Wenn Marquis von einem „durch kreideweisse Farbe ausgezeichneten Charakter“ des lymphoiden Marks spricht, so weiss ich diese Angabe nicht zu deuten, da ich etwas Derartiges nie wahrgenommen habe.

²⁾ E. Neumann, Das Gesetz der Verbreitung des gelben und des rothen Marks in den Extremitätenknochen. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1882. S. 311.

welchen die veränderte Constitution des Knochenmarks auf die in verschiedenen Jahreszeiten gleichfalls wechselnde Beschaffenheit des Blutes ausübt, zu gewinnen, habe ich mich bemüht, die Zeitperiode, in welche der Umbau des Marks fällt, genauer festzustellen. Die Marquis'schen Angaben beziehen sich, wie es scheint, nur auf einen Jahrescyclus, meine Beobachtungen sind für die Jahre 1893, 1894, 1895 systematisch durchgeführt worden. Im Allgemeinen führten dieselben zu einer Bestätigung dessen, was Marquis beobachtet; das war von vornherein zu erwarten wegen der wenig verschiedenen klimatischen Verhältnisse, unter denen wir arbeiteten. Jedoch muss ich constatiren, dass die im Frühjahr auftretende Periode des schleimig-lymphoiden Zustandes des Marks tatsächlich von noch geringerer Dauer ist, als aus Marquis' Beobachtungen hervorzugehen scheint, indem sich nicht nur häufig mehrere Wochen über die Copulationszeit hinaus das im Mark aufgespeicherte Fett in ansehnlicher, durch gelbe Färbung sich documentirender Menge erhält, sondern auch sehr bald, nachdem die Frösche wieder die erste Nahrung aufgenommen haben, auf's Neue ein sich schnell steigernder Fettansatz ausbildet, es ist mir sogar zweifelhaft geworden, ob regelmässig ein rein lymphoides Zwischenstadium zu Stande kommt und ob nicht vielmehr unter Umständen eine vollständige Resorption des Winterfettes unterbleibt. So habe ich z. B. in diesem Jahre, wo die Brunst Mitte April stattfand, noch am Ende dieses Monats bei Fröschen, in deren Darm noch keine Speise gelangt war, ein sehr fettreiches, nur zum Theil lymphoid umgewandeltes Mark gefunden und schon in der Mitte des Mai zeigte sich bei frisch eingefangenen Exemplaren, dass in Folge der inzwischen erfolgten Nahrungsaufnahme eine vollständige Restitution des Fettgehaltes stattgefunden und der Charakter des reinen ausgebildeten Fettmarks hervorgetreten war, der sich auch in der Folge erhielt. Aehnlich waren die Verhältnisse im Jahre 1893, wo sich bei manchen Fröschen, die Anfang April inter copulationem eingefangen waren und Ende dieses Monats getötet wurden, bei noch vollständig leerem Magen ansehnliche Reste von Fett in dem übrigens lymphoid entarteten Mark vorfanden und in dem folgenden Jahre 1894 habe ich von der Mitte des Mai ab bei den meisten Thieren

die nunmehr ihrem Nahrungsbedürfniss genügt hatten und einen ausserordentlich stark gefüllten Magen und Darm zu zeigen pflegten, bereits eine vollständige Mästung des Marks notiren können.

Wie schnell die Fettablagerung im Mark der Nahrungsaufnahme folgt, zeigte sich sehr deutlich bei Fröschen, die während der Laichzeit im April 1895 in's Laboratorium gelangt und dasselbst zuerst im Zustande der Nahrungsabstinenz geblieben waren, dann von den ersten Tagen des Mai ab mit Regenwürmern gefüttert wurden; der Erfolg war, dass schon nach 10—12 Tagen das Mark fettstrotzend wurde. Schwieriger ist es, die Umstände anzugeben, welche auf den früheren oder späteren Eintritt und auf den mehr oder weniger schnellen Fortschritt des Prozesses der lymphoiden Umbildung des Fettmarks von Einfluss sind, hier zeigen sich bei Thieren, die unter gleichen Verhältnissen zur Beobachtung kamen, bedeutende individuelle Verschiedenheiten. So war z. B. es nicht selten, dass von 2 copulirenden Fröschen der eine ein rein lymphoides, der andere ein von Fettzellen reichlich durchsetztes, lymphoid-fettiges Mark besass, ohne dass (worauf ich speciell achtete) das Geschlecht bei dieser Differenz entscheidend gewesen wäre, und auch nach der Copulation schwankte meist während des ganzen April der Befund eben so wohl bei Fröschen, die in der Gefangenschaft gelaicht hatten als bei denen, welche sich bis dahin im Freien aufgehalten hatten. Es steht dieses Verhalten des Knochenmarks bei Fröschen in bemerkenswerthem Gegensatz zu dem, was man an den bekannten Fettkörpern der Genitaldrüsen dieser Thiere beobachtet. Das in ihnen enthaltene Fett zeigt constant schon viel früher eine starke Reduction, welche meist schon im März bis zu einem fast vollständigen Schwunde sich entwickelt hat, so dass die einzelnen Lappen in zarte, durch starke Blutfüllung ihrer Gefässe geröthete Fäden umgewandelt erscheinen. Es scheint somit, dass auch für die Frösche dasselbe Gesetz gilt, wie für den Fettschwund bei Menschen im Zustande der Inanition, dass nehmlich das im Knochenmark enthaltene Fett der Resorption am hartnäckigsten Widerstand leistet. Uebrigens geht die mit der Nahrungsaufnahme wieder eintretende Fettanfüllung der genannten Organe

des Frosches ebenso rapide vor sich, als die fettige Restitution des Marks.

Auf eine andere Analogie mit der Atrophie menschlichen Fettgewebes sei ferner deshalb hier hingewiesen, weil sich hie-nach mit grosser Sicherheit die Perioden der Resorption und der Deposition des Fettes beim Frosche unterscheiden lassen. Bei ersterer nehmen die sich verkleinernden Fetttropfen nehmlich regelmässig einen blassgelben oder (bei weiterem Fortschritt des Prozesses) gesättigt goldgelben Farbenton an¹⁾), während das neu abgelagerte Fett unter dem Mikroskop farblos erscheint.

2. Die physiologische Blutregeneration im Frühsommer.

Wie schon angeführt, ist Marquis durch seine Untersuchungen zu dem Resultat gelangt, dass in dem lymphoid umgewandelten Mark eine Production neuer farbiger Blutzellen stattfindet und dass dieselbe mit dem Auftreten gewisser spindelförmiger Zellen als Vorstufen der Blutkörper beginnt; nur in

¹⁾ Ob hiebei eine Zunahme des dem Fette anhaftenden Farbstoffs anzunehmen ist, ist mir zweifelhaft. Auch ohne diese Voraussetzung liesse sich die Erscheinung erklären, da die mit der Abnahme des Volumens im einzelnen Fetttropfen eintretende Concentration des Farbstoffs in schnellerer Progression vorschreitet, als die Abnahme des Durchmessers; in einem Fetttropfen, dessen Durchmesser z. B. erst auf die Hälfte reducirt wurde, ist die Concentration bereits die 8fache geworden und diese würde also erst bei einem Durchmesser von $\frac{1}{8}$ ebenso farblos erscheinen als der ursprüngliche grosse Fetttropfen. Eine eigen-thümliche Erscheinung bieten die ihres Fettes beraubten Zellen der Fettkörper insofern dar, als in ihnen kleine Kugelchen, Stäbchen, gekrümmte Fäden oder keulenförmige Gebilde von der rothen Farbe des Hämatoidin oder Bilirubin auftreten, welche auch bei Zusatz von Schwefelsäure denselben charakteristischen Farbenwechsel eingehen, wie diese Farbstoffe. Ich kann nur annehmen, dass es sich hier um das nach vollständiger Aufsaugung des Fettes isolirt zurückgebliebene spezifische Pigment desselben handelt. Aehnliches erwähnt bereits Toldt in seinem Aufsatz „Beiträge zur Histologie und Physiologie des Fettgewebes“ (Wiener Akad. Sitzungsberichte. 62. Abth. II. 1870); von den Zellen des atrophischen Fettkörpers der Frühlingsfrösche heisst es daselbst: „Die meisten dieser Fettgewebszellen enthalten an einer Stelle des Zellkörpers ein intensiv gelb tingirtes Fetttröpfchen, oder wenn das Fett ganz geschwunden ist, einige kleine gelbe Krümchen.“

dem Zeitraume von der vollständigen Ausbildung des lymphoiden Zustandes bis zur vollzogenen Rückkehr in den Zustand des Fettmarks und etwas darüber hinaus sollen die bezeichneten Elemente, sowie alle ihre Entwicklung zu rothen Blutzellen kennzeichnenden Formen im Knochenmark und, aus demselben hervortretend, auch im circulirenden Blute vorhanden sein. Ich bedauere, erklären zu müssen, dass in dieser Beziehung der Dorpater Untersucher, wenigstens hinsichtlich der Spindelzellen, einem Irrthum verfallen ist, welcher auch auf seine weiteren Schlussfolgerungen nicht ohne Einfluss geblieben ist. Der Grund des Irrthums liegt unzweifelhaft darin, dass er die Vorschriften, welche Hayem für die Untersuchung seiner „Hämatoblasten“ gegeben hat, ausser Acht lassend, zur Herstellung von frischen Knochenmarks- und Blutpräparaten nur die physiologische Kochsalzlösung (0,6 p.Ct.), bezw. eine Bizzozero'sche Methylviolett-Kochsalzlösung anwandte, Mittel, welche zur Conservirung und Fixirung der äusserst empfindlichen und leicht zerstörbaren Spindeln durchaus unzureichend sind.

Es ist nicht schwer, sich zu überzeugen, dass Hayem (l. c.) vollständig Recht hat mit seiner Aussage, dass die in Rede stehenden spindelförmigen Zellen einen constanten Bestandtheil des circulirenden Froschblutes in jeder Jahreszeit bilden, wie auch später von anderen Beobachtern angegeben worden ist. Ich habe mich bei der Nachforschung nach diesen Gebilden hauptsächlich folgender Zusatzflüssigkeiten bedient: des Max Schultz'schen Jodserum, der Pacini'schen Sublimatlösung in der von Hayem angegebenen Modification (Chlornatrium 1, schwefelsaures Natron 5, Sublimat $\frac{1}{2}$, Aq. 200) und der 1 procentigen Osmiumlösung. Alle 3 sind von Hayem empfohlen worden, um die Blutelemente in ihren natürlichen Verhältnissen zu conserviren und ich kann dieser Empfehlung nur beipflichten; in Bezug auf die Spindeln führen sie, auf das frisch entleerte Herzblut angewandt, übereinstimmend stets zu einem positiven Ergebniss. Ebenso gelingt es constant an durchsichtigen, noch lebenden Geweben (das sehr zarte Mesogastrium ist für die Untersuchung vielleicht am meisten geeignet) dieselben Elemente innerhalb der Gefässe aufzufinden.

Wenn ich somit auch in Abrede stellen muss, dass das Auftreten von Spindelzellen im Blute mit den Veränderungen,

welche das Knochenmark im Frühjahr erleidet, im Zusammenhange steht und die mit demselben einhergehende Blutregeneration einleitet, sowie auch, dass mit dem Erlöschen dieser Thätigkeit die Spindeln wieder aus dem Blute verschwinden, so kann ich trotzdem Marquis darin beistimmen, dass diese Elemente bei der Blutbildung eine wichtige Rolle spielen, indem dieselben nehmlich im Anschlusse an die besprochenen Vorgänge im Mark eine Entwicklung zu rothen Blutzellen durchmachen, während in allen anderen Jahreszeiten von einer solchen Umbildung nichts wahrzunehmen ist, sie erweisen sich also in der That in einer bestimmt begrenzten Zeitperiode im Sinne Hayem's als Hämatoblasten¹⁾). Die hohe physiologische Bedeutung, welche diesen Gebilden von Hayem, als er uns zuerst mit ihren charakteristischen Eigenschaften bekannt machte, zugeschrieben wurde und die mit Unrecht später von fast allen Untersuchern bestritten worden ist, existirt unzweifelhaft und ich halte es um so mehr für erforderlich, hier auf eine kurze Beschreibung derselben einzugehen, als die Angaben der Autoren keineswegs in allen Punkten übereinstimmen; ich beschränke mich hierbei auf diejenigen Verhältnisse, welche für die erwähnte physiologische Bestimmung der Gebilde von Interesse sind.

Was zunächst ihre Form betrifft, so giebt der Name „Spindelzellen“ jedenfalls nur eine sehr unvollkommene Vorstellung von derselben; unter den vielen Formen, unter denen sie auftreten, ist die einer richtigen Spindel mit überall kreisförmigem Querschnitt kaum als die vorherrschende zu bezeichnen, häufiger besitzen sie einen etwas abgeplatteten Körper, welcher entweder auf der einen Seite abgerundet, auf der anderen konisch zugespitzt erscheint, so dass eine Birn- oder Mandelform entsteht, oder auf beiden Seiten in eine kürzere oder längere Spitze ausgezogen erscheint; in diesem letzteren Falle erscheint der optische Längsschnitt zwar auch spindelförmig, aber die Spindel ist bei Drehungen um die Längsaxe von wechselnder Breite. Als eigent-

¹⁾ Wenn ich im Folgenden diesen Ausdruck vermeide und bei der Benennung „Spindelzellen“ bleibe, so geschieht dies, weil jener Name vielfach gemischaucht wurde für sehr heterogene Dinge, der letztere dagegen eindeutig ist.

lich typische Form muss ich jedoch die einer ovalären, flachen Scheibe mit centraler, dem Kern entsprechender Hervortreibung der beiden Oberflächen betrachten, diese Formationen bieten das Bild einer Spindel natürlich nur in der Profilansicht dar, d. h. wenn sie ihren Rand dem Beobachter zukehren. Ueber die Mitte der Spindel sieht man hier der Länge nach einen Streifen verlaufen, dem Rande entsprechend. Bei einer in rollender Bewegung befindlichen „Spindel“ dieser Art ist leicht, sich über die Verhältnisse, die auch bereits von Hayem richtig gewürdigt sind, zu vergewissern. Wir sehen also, dass die Spindelzelle gewöhnlich einer Form zustrebt, welche sich durch ihre grosse Ueber-einstimmung mit der typischen Form der ausgebildeten rothen Froschblutkörperchen auszeichnet; als hauptsächlichsten Unterschied möchte ich das viel variablere Verhältniss zwischen Längen- und Breitendurchmesser namhaft machen, es giebt kurze und breite Spindelzellen neben langen schmalen in allen Uebergängen; nur selten nähert sich die Scheibe durch starke Verkürzung des Längsdurchmessers der Kreisform („Forme arrondie“ Hayem's).

Dass die Grösse der Spindelzellen gleichfalls schwankt, wurde von allen Beobachtern bemerkt, und es lässt sich ein Normalmaass nur approximativ angeben, wenn man sich an die im circulirenden Blute befindlichen Elemente, wie sie sich daselbst während der langen Blutbildungspause vorfinden, hält; die ungefähr gleichmässige Grösse, welche hier bei ihnen zu beobachten ist, deutet darauf hin, dass sie sämmtlich eine bestimmte Stufe der Entwicklung erreicht haben, auf der sie stehen geblieben sind. Ihre Länge beträgt etwa $\frac{1}{2} - \frac{2}{3}$, die Breite $\frac{1}{3} - \frac{1}{2}$ des entsprechenden Durchmessers der fertigen rothen Blutkörper. Eine bestimmtere Fixirung der Dimensionen durch Zahlenangaben ist wegen der selbst unter den angegebenen Verhältnissen immer noch beträchtlichen Breite der Schwankung misslich und ein solcher Versuch wird vollends in solchen Perioden, wo die Blutbildung in Fluss kommt, illusorisch. Von grösserem Interesse erschien es mir, festzustellen, ob etwa bei dem Vergleiche mit dem Blute anderer Thiere, welche, ebenso wie der Frosch, kernhaltige rothe Blutkörper und Spindelzellen besitzen, sich ein annähernd constantes Grössenverhältniss zwischen diesen

beiden Formelementen herausstellen würde, wie es die von Hayem ausgesprochene und auch von mir getheilte Ansicht von der genetischen Beziehung beider zu einander erwarten liess. Die folgende Tabelle, welche ich grossentheils nach Hayem's Messungen zusammengestellt habe (die wenigen hinzugefügten Daten sind besonders bezeichnet), zeigt, dass die Vermuthung nicht ganz unbegründet ist.

Thierspecies	Rothe Blutkörper		Spindelzellen	
	Länge μ	Breite μ	Länge μ	Breite μ
Falke	12,25	7,6	7,8	4,6
Reiher	13,58	8,68	7	5
Taube	14,7 ¹⁾	6,5	8,5 ²⁾	4
Storch	14,9	8,20	8	5
Eidechse	15,75	9,10	9	5,10
Schildkröte	21,19	12,46	10,36	6,10
Kröte	21,79	15,89	14 ³⁾	5,2
Grasfrosch	22,0	15,0	12—14	8—10
Wasserfrosch	24,30	16,30		
Triton	31	21,50	12—20	14
Proteus	58 ⁴⁾	35	19—26 ⁵⁾	10—12

Zu mehrfachen Discussionen hat die von Hayem aufgestellte Behauptung geführt, dass seine spindelförmigen Hämatoblasten bereits vermöge eines geringen Hämoglobingehaltes eine gelbliche Farbe besitzen, zwar gilt dies nach Hayem nur für die in der Entwicklung weiter vorgeschrittenen Elemente, die übrigen nennt er „complément incolores“. Andere Untersucher haben überhaupt an ihnen keine Färbung wahrnehmen können, so bezeichnen sie z. B. Eberth und Schimmelbusch⁶⁾ schlechtweg als farblos. Es scheint mir, dass diese Streitfrage erheblich an Interesse verliert, wenn es sich, wie im Folgenden zu zeigen versucht werden soll, herausstellt, dass die Bestimmung der Spindelzellen in der Aufnahme oder Production von Hämoglobin

¹⁾ Nach Schäfer's Histologie. 1. Aufl. S. 16.

²⁾ Nach Luzet, Étude sur la régénération du sang après saignée chez les oiseaux. Archives de Phys. norm. et pathol. 1891. p. 455.

³⁾ Eigene Beobachtung.

⁴⁾ Schäfer, a. a. O.

⁵⁾ Eigene Beobachtung.

⁶⁾ Eberth und Schimmelbusch, Die Thrombose nach Versuchen und Leichenbefunden. 1888. S. 70.

und in ihrer Entwickelung zu rothen Blutzellen zu suchen ist; denn von diesem Gesichtspunkt aus erscheint es von untergeordneter Bedeutung, ob sie bereits auf einer bestimmten Entwickelungsstufe hämoglobinhaltig sind, bezw. ob sie sämmtlich in demselben Entwickelungsstadium hämoglobinhaltig werden. Ich meinerseits muss mich aber denen anschliessen, welche an den genannten Elementen, vorausgesetzt, dass man die Zeit der Blutregeneration unberücksichtigt lässt, keine deutliche Farbe erkennen können, selbst wenn sie in grösseren Haufen zusammenliegen; auch an den in Pacini-Hayem'scher Flüssigkeit hergestellten Präparaten, die letzterer zu diesem Zwecke rühmt, hatte ich einen negativen Befund. Jedenfalls ist Marquis' Angabe, dass sämmtliche Spindelzellen hämoglobinbel seien, zurück zu weisen, seine mangelhafte Methode zur Untersuchung frischer Blutpräparate (s. o.) hat ihn offenbar verhindert, die typischen, sich leicht zersetzenen Spindeln als solche zu erkennen und gerade diese sind es, die farblos sind; was er gesehen hat, sind nur die bei der Blutbildung auftretenden, vorgeschriftenen Entwickelungsformen, die allerdings ihren Hämaglobingehalt deutlich durch ihre Farbe verrathen.

Dass die Spindeln relativ grosse, immer ihre ganze Breite einnehmende Kerne von länglicher Form einschliessen, wird allgemein angegeben; über den Bau des Kerns differiren jedoch die Aussagen. Hayem bemerkte in Jodserumpräparaten im Innern des Kerns feine Granulationen, welche in ziemlich regelmässiger Anordnung Längsstreifen bilden, in der Sublimatmischung wurde eine kommaähnliche Form der Körnchen sichtbar und es trat zugleich bisweilen ein meist einfacher Nucleolus auf; ebenso brachten Behandlung mit dünnen Jodjodkaliumlösungen und mit Osmiumlösungen einen Nucleolus in dem aufquellenden und sich aufhellenden Kern zum Vorschein. Auch von mehreren anderen Autoren sind Längsstreifen und Nucleolen als Attribute des Kerns erwähnt; eine etwas genauere Beschreibung der Kernstruktur der Spindeln finde ich jedoch nur bei Luzet¹⁾ und Deckhuyzen²⁾. Ersterer, der allerdings seine Beobachtungen

¹⁾ Luzet, l. c.

²⁾ Deckhuyzen, Ueber das Blut der Amphibien. Verhandl. d. Anat. Gesellsch. zu Wien. 1892. S. 90.

nur an den Spindeln der Vögel (Tauben) machte, sah an Trockenpräparaten des Bluts, die nach einer von Hayem angegebenen Methode durch Osmiumdämpfe fixirt und mit Methylenblau gefärbt worden, ein aus Chromatinfäden zusammengesetztes Reticulum, dessen Maschen in charakteristischer Weise rautenförmig („losangiques“) und dessen Knoten viereckig („quadrangulaires“) waren, Deckhuyzen dagegen beschreibt an seinen mit unseren Spindeln jedenfalls identischen „Thrombocyten“ (ältere Formen) und „Thrombblasten“ (jüngere Formen) als hervorstechendes Merkmal die Anwesenheit der sog. „Mitochrome“ im Kerne, d. h. streifen- oder schleifenförmige Chromatinanhäufungen, mit kleinen unregelmässigen Verdickungen gewöhnlich in der Längendimension des Kerns verlaufend. Von der Existenz eines Nucleolus berichten beide genannte Autoren nichts, Deckhuyzen scheint sogar den Mangel desselben als wichtiges Unterscheidungszeichen gegenüber den „Erythrocyten“ und „Erythroblasten“, d. h. ausgebildeten und jungen rothen Blutzellen, welche eine von den „Thrombocyten“ und „Thrombblasten“ ganz verschiedene Entwicklungsreihe darstellen sollen, zu betrachten, da in letzteren Nucleolen nachzuweisen sind. Ferner sei erwähnt, dass Loewit¹⁾, welcher in den Spindelzellen keine besondere Zellspecies erblickt, sondern der Ansicht ist, dass sowohl weisse als rothe Blutkörperchen das Bild einer Spindelform geben können, aus dem Salamanderblut 2 Spindelzellen abbildet, von denen die eine den nach Loewit für die Leukocyten charakteristischen, die andere einen differenten, den rothen Blutzellen zukommenden Kernbau erkennen lässt, obwohl weitere Unterschiede ihnen zu fehlen scheinen: man erblickt in dem einen Bilde (Taf. II Fig. 51 a. a. O.) feine, zum Theil unter einander zusammenhängende Fäden, welche von 2 grösseren, Nucleolen ähnlichen Chromatinklumpchen ausstrahlen, in dem anderen (Fig. 55) ein gröberes, ziemlich dichtes Balkenwerk ohne Nucleolen oder klumpchenartige Chromatinanhäufungen; der Unterschied ist um so auffälliger, als beide Präparate nach derselben Methode (Pikrin, Kochsalz, Jod, Hämatoxylin) hergestellt waren. Da kaum zu bezweifeln ist,

¹⁾ Loewit, Neubildung und Zerfall weisser Blutkörperchen. Sitzungsber. der Wiener Akad. der Wissensch. Bd. 92. Abth. III. S. 67. 1885.

dass beide Objecte in die Kategorie der Hayem'schen Hämatoblasten, der hier in Rede stehenden Spindelzellen gehören, so läge es hiernach nahe, anzunehmen, dass die Struktur des Kerns dieser Bildungen in einem gewissen Grade variabel ist. Schliesslich gehört hierher eine Angabe von H. F. Müller¹⁾, welcher die Spindellemente für Zellen sui generis erklärt und einen Zusammenhang derselben sowohl mit den rothen, als mit den weissen Blutkörperchen zurückweist; er beschreibt nach Trockenpräparaten ihren Kern als oblong und den grössten Theil der Zelle einnehmend; und in ihrem Innern soll sich „ein System feiner, stellenweise etwas dickerer, feinzackig begrenzter Stränge als ein feinstes, auch bei der stärksten Vergrösserung nicht sicher aufzulösendes Netzwerk“ befinden; die von ihm gegebene Abbildung (a. a. O. Taf. V Fig. 37) zeigt die Zelle selbst stark deformirt und bereits mit einer Nachbarzelle verklebt.

Wie sich aus dieser Zusammenstellung der bisherigen Beobachtungen ergiebt, können die Kerne der Spindelzellen ein sehr verschiedenes Aussehen darbieten; inwieweit dabei präformirte Strukturverschiedenheiten, inwieweit die Verschiedenheit der angewandten Untersuchungsmethoden von Einfluss ist, ist um so schwerer zu entscheiden, als die Beobachtung der Elemente unter ihren natürlichen Existenzbedingungen, d. h. innerhalb der Gefässe, einen Einblick in die Kernstruktur nicht gestattet; kaum gelingt es hier, sich überhaupt von der Anwesenheit eines Kernes in ihrem Innern zu überzeugen. Aus den Gefässen entleert, bedürfen sie aber einer Behandlung mit mehr oder weniger eingreifenden Reagentien, wenn sie nicht sofort der von Hayem beschriebenen Veränderung, welche sie in kurzer Zeit fast unkenntlich macht, verfallen sollen, worauf ich sogleich zurückkomme. Unser Urtheil darüber, welches dieser Reagentien den präformirten Bau des Kerns der Spindelzellen am wenigsten alterirt, wird wesentlich von unseren Erfahrungen über das Verhalten derselben den Kernen anderer Zellen gegenüber abhängen, doch ist eine sichere Controle nicht möglich. Nach meinen Beobachtungen glaube ich zunächst nicht daran zweifeln zu dürfen, dass der

¹⁾ H. F. Müller, Zur Frage der Blutbildung. Sitzungsber. der Wiener Akad. der Wissensch. Bd. 98. Abth. III. S. 219. 1889.

von Hayem u. A. erwähnte Längsstreifen im Kern kein Kunstprodukt ist, da ich ihn in gleicher Weise bei Behandlung von Blut mit Jodserum, wie mit Osmiumsäure und mit Pacini-Hayem'scher Flüssigkeit habe constatiren können; ich halte ihn für einen durch seine Dicke ausgezeichneten Balken eines im Innern des Kerns befindlichen Chromatingerüstes, denn Präparate aus letzterer Flüssigkeit, unter dem Deckglase mit einer essigsauren Vesuvinlösung gefärbt, liessen erkennen, dass von dem axialen (übrigens meist nach dem Rande des Kerns verschobenen) Balken zarte Chromatinfäden ausstrahlen, die mehrfach sich unter einander verbindend ein feines Netzwerk mit schmalen langen Maschen bilden, im Verlaufe dieser Fäden und an den Knotenpunkten des Netzes sind Verdickungen kaum wahrnehmbar; der erwähnte dickere Längsbalken, der bisweilen auch aus zwei parallel neben einander gelagerten Fäden zusammengesetzt erschien, und die ebenfalls longitudinal ausgezogenen Maschen geben dem Reticulum ein einigermaassen charakteristisches Aussehen anderen Kernformationen gegenüber. Am meisten dürfte die von Deckhuyzen (a. a. O.) gegebene Beschreibung mit meiner Beobachtung zusammentreffen, weniger die Angaben von Luzet, Loewit und H. F. Müller.

Die Existenz eines ächten Nucleolus in dem Kerne der Spindeln möchte ich in Abrede stellen, zwar habe ich eine ähnliche Bildung auch vielfach auftreten sehen, namentlich an Osmiumpräparaten, dies war aber immer nur dann der Fall, wenn der Kern gleichzeitig zu einem hellen, transparenten Bläschen aufgequollen war, in dem weder der erwähnte Längsstreifen, noch fadenförmige Ausstrahlungen desselben kenntlich geblieben waren. Es dürfte sich dabei also wahrscheinlich um ein aus der zerstörten Chromatinsubstanz hervorgegangenes Kunstprodukt handeln, wie ich auch die aus den Kernen der rothen Blutzellen mehrfach [zuerst von Ranzier¹⁾, neuerdings von Deckhuyzen a. a. O.] beschriebenen Nucleolen, die ich ebenfalls kenne, nicht für präformirt halte.

Zur weiteren Charakteristik der Spindelzellen dient die,

¹⁾ Ranzier, *Traité technique d'Histologie*. Ranzier benutzte Drittelsalkohol, durch welchen, wie er selbst sagt, die Kerne „mehr oder weniger aufgebläht“ wurden.

wenn auch nicht constante, so doch meistens zu beobachtende Anwesenheit von einem oder mehreren kleinen, stark glänzenden, farblosen Körnchen, die meistens an den Polen der Zellen in nächster Nähe des Kerns ihre Lage haben. Ueber ihre Natur vermag ich eben so wenig wie frühere Untersucher auszusagen; Hayem, der sie bereits erwähnt, meint, sie wären „de nature vitelline“ (Dotterkörnchen), also fettartige Produkte, eine deutliche Schwärzung derselben durch Osmiumsäure habe ich nicht eintreten sehen. Abgesehen von diesen Körnchen ist übrigens die Zellsubstanz durchaus homogen und von einem scharf gezeichneten, zarten, glatten Contour, der an eine Membran erinnert, eingefasst.

Eine der sonderbarsten Eigenschaften, welche die Spindelzellen auszeichnet, und durch welche sie sich von allen anderen morphologischen Elementen des Blutes, wie behauptet worden ist, in specifischer Weise unterscheiden sollen, besteht in den schnell eintretenden und sehr eingreifenden Veränderungen, die sie alsbald nach der Entleerung aus den Gefässen erleiden, während sie innerhalb der Gefässse, wie ich mich überzeugt habe, selbst während mehrerer Tage nach der Tödtung der Thiere intact bleiben. Bei der Wichtigkeit, welche diese grosse Hinfälligkeit der Spindelzellen für die späteren Erörterungen hat, bin ich genöthigt, bei derselben etwas zu verweilen. Hayem hat das Verdienst, auf sie aufmerksam gemacht und sie in exactester Weise beschrieben zu haben; er giebt an, dass die Spindelzellen sehr bald zu kleineren oder grösseren Haufen zusammenfliessen, in welchen die Umrisse der einzelnen Zellen vollständig verschwunden, und auch die Kerne nach einiger Zeit undeutlich geworden sind, dass ferner im Umfange dieser Haufen die rothen Blutzellen sich rosettenartig gruppiren und die verschiedensten Deformationen und Abschnürungen an ihnen zu beobachten sind. Ueber das Zustandekommen dieser Veränderungen gab ihm die Verfolgung des Schicksals vereinzelt liegender Spindelzellen, welche von dem ersten Moment der Herstellung des Präparates an 1—2 Tage lang fortgesetzt wurde, Aufschluss, hier liess sich constatiren, dass ihr Körper innerhalb der ersten Stunden seine Form ändert, und unter Bildung von Knospen („bourgeons“) und hellen Bläschen unregelmässig, eckig, verschwommen („in-

distinct“) wird, wobei der häufig Einschnürungen und Theilungen zeigende Kern bald an den Rand tritt und frei hervorragt, bald wieder in der Mitte erscheint; durch die Retraction feiner, anfänglich unsichtbarer, von den einzelnen Körpern ausstrahlender Gerinnungsfäden würden dieselben alsdann einander genähert und zu kleineren oder grösseren Plaques vereinigt; auch die in der Nachbarschaft befindlichen rothen Blutzellen sollen durch dieselbe mechanische Kraft herangezogen und rosettenartig in der Peripherie der central gelegenen Zellhaufen angeordnet, gleichzeitig aber in Folge der Wirkung der sich an sie anheftenden oder sie umschnürenden Fäden deformirt und fragmentirt werden. Einen Theil dieser offenbar auf sehr sorgfältiger Beobachtung beruhenden Angaben hatte übrigens, was Hayem übersehen zu haben scheint, bereits 2 Jahre früher Stricker¹⁾ veröffentlicht; dieser Forscher nahm wahr, dass gewisse, im frischen Froschblute spindelförmige Elemente nach wenigen Minuten zu „Sphären oder unregelmässigen Klümpchen“ sich umgestalteten, dass, wie bei amöboiden Zellen, die äussere Begrenzung und die Vertheilung der Substanz um den Kern beständig schwankte, wobei der Contour des letzteren häufig eine oder mehrere Unterbrechungen zeigte, so dass sein „Innenkörper“ mit dem umgebenden Protoplasma in Verbindung trat und durch diese Bruchpforten bald ein Theil des „Innenkörpers“ nach aussen hervortrat, bald umgekehrt das Protoplasma in den Kern hineingezogen wurde und in letzterem Falle ein sog. „nackter Kern“ zu Stande kam. Von einem Zusammenhang dieser Vorgänge mit dem sich entwickelnden Gerinnungsprozess finden wir bei Stricker nichts, wohl aber kennt er die offenbar mit Hayem's, aus Confluenz der Spindelzellen entstandenen Plaques übereinstimmenden „Kernhaufen“, von denen er angiebt, dass sie dieselben wechselvollen Erscheinungen, wenn auch undeutlicher, erkennen lassen; der Ursprung dieser Kernhaufen wird nicht erörtert.

Trotz der in manchen Punkten frappanten Aehnlichkeit der von beiden Beobachtern gegebenen Beschreibung sind sie, was die Deutung der Beobachtung betrifft, zu sehr divergirenden Auffassungen gelangt. Stricker erblickt in den Veränderungen

¹⁾ Stricker, Beobachtungen über die Entstehung des Zellkerns. Wiener Akad. Sitzungsber. Bd. 76. Abth. III. 1877.

eine vitale Action des Protoplasma der Zellen und eines in dem Kern enthaltenen, in ihm gleichsam eingekapselten Protoplasma, Hayem nimmt ein passives Verhalten der Zellen mit Bildung eines schleimigen oder colloiden Produktes an und spricht denselben geradezu jede Fähigkeit zu amöboiden Bewegungen ab.

Was ich in dieser Hinsicht mit Sicherheit beobachten konnte ist Folgendes: 1) Das spindelförmige Körperchen zieht sich unter Verkürzung seines Längendurchmessers sehr bald zu einem kugligen oder etwas unregelmässigen Klümpchen zusammen, wie Stricker angiebt, und wird dabei zugleich etwas stärker glänzend, sein Aussehen gewinnt dadurch so sehr Aehnlichkeit mit den kleinsten, stets gleichzeitig im Präparat vorhandenen Leukocyten, dass es sehr schwierig oder selbst unmöglich ist, beide nunmehr zu unterscheiden. Um diese Beobachtung zu machen, ist schnelle Herstellung des Präparats und schnelle Einstellung des Mikroskops unerlässlich, aus diesem Grunde gelingt es bei einem jeden Objecte auch immer nur an wenigen, bisweilen nur an einem einzigen Spindelkörperchen den Vorgang zu beobachten, die übrigen haben sich mittlerweile bereits verändert und sind mehr oder weniger unkenntlich geworden. 2) Behält man ein in der beschriebenen Art umgestaltetes Körperchen im Gesicht, so sieht man, dass es bereits nach einigen Minuten blasser und weniger scharf contouirt erscheint, nach kurzer Zeit treten sodann die Umrisse eines runden, etwas granulirten Kerns hervor und die umgebende Substanz erscheint als eine spärliche, hyaline Umhüllung des Kerns, an deren Peripherie kleinste, tropfenartige, ebenfalls hyaline Gebilde haften, auf dem wechselnden Spiel dieser den Rand bildenden Tröpfchen, die immer schnell wieder verschwinden und durch andere ersetzt werden, beruht die beständige Formveränderung der Körperchen und die bald centrale, bald excentrische Lage des Kerns, an welchen letzteren ich auch Einschnürungen gesehen habe. Ein vollständiges Freiwerden der Kerne, mag dasselbe nun nach Stricker auf einem Hineingezogenwerden der hyalinen Substanz in das Kerninnere oder nach Hayem auf ihrer Auflösung in der umgebenden Flüssigkeit beruhen, habe ich nicht constatiren können. Als bestes Mittel zur Sichtbarmachung der hyalinen Substanz in ihren verschiedenen Formen und zu ihrer Fixirung in einem

bestimmten Stadium erprobte ich den Zusatz einer Lugol'schen Jodjodkalilösung, welche die jeweiligen Umrisse scharf hervorhebt (von Hayem bereits zur Darstellung des ersten feinen Fibrinnetzes benutzt). 3) Sehr leicht zu constatiren ist ferner der Befund von kleinen Gruppen oder grösseren Haufen von Kernen von derselben Grösse und derselben Granulirung, wie die Kerne isolirt liegender Spindelzellen, gemeinsam umhüllt von derselben, an der Peripherie Tröpfchen bildenden hyalinen Substanz; dass diese „Kernhaufen“ immer aus einer entsprechenden Zahl von typischen Spindelzellen hervorgehen und andere zellige Elemente bei ihrer Entstehung nicht betheiligt sind, ist mir zweifelhaft geblieben¹). 3) Die Deformationen der im Umfange dieser Zellhaufen sich gruppirenden rothen Blutkörperchen bestanden theils in circulären Einschnürungen derselben mit Faltenbildungen der Zellmembran, wobei die beiden Theile bisweilen vollständig ihren Zusammenhang zu verlieren scheinen, theils in einer Art Corrosion, es zeigten sich kleinere oder grössere, von concavem Bogenlinien begrenzte Ausschnitte am Rande der Körperchen, Defecte; ich konnte jedoch feststellen, dass diese anscheinend verstümmelten, durchgeschnürten oder defecten rothen Blutzellen, wenn sie sich aus der Umgebung der Kernhaufen loslösten, wieder ihre normale Gestalt und Grösse annahmen. Eben so wenig kommt ein Zerfall der Kerne in den zusammengesinterten, central gelegenen Zellen zu Stande, wie Eberth und Schimmelbusch (a. a. O. S. 72) behauptet haben, Jodjodkalilösung markirt ihre Umrisse, auch wenn sie ohne diesen Zusatz durch ihre Blässe nicht mehr deutlich zu erkennen sind.

In Betreff der von Stricker aufgeworfenen Frage nach der vitalen Contractilität der Spindelzellen, muss ich somit sagen, dass meine Beobachtungen mir keine bestimmten Beweise hiefür geliefert haben; die sehr auffälligen Verunstaltungen der benachbarten rothen Blutzellen zeigen jedenfalls, dass bei den beschriebenen Vorgängen gewisse mechanische Einwirkungen, mögen dieselben nur von einer aus den Spindelzellen hervorquellenden Substanz oder von den in der Blutflüssigkeit sich bildenden

¹) Auch Hayem bildet auf seiner Taf. II Fig. 1 die sich im ersten Stadium zusammenhäufenden Zellen in abgerundeter Form, nicht als Spindeln ab, „hématoïblastes encore peu altérés“, wie er sagt.

Fibrinfäden herühren, eine wichtige Rolle spielen. Es scheint mir denkbar, dass dieselben mechanischen Kräfte auch einen Theil der von Stricker an den Kernen beobachteten Veränderungen erklären könnten. Uebrigens sei bemerkt, dass neuerdings Deckhuyzen (a. a. O.) bei Untersuchungen des Blutes in 0,8 prozentiger Kochsalzlösung an den hier ihre spindelförmige Gestalt beibehaltenden Zellen ein allerdings nur unbedeutendes Schwanken der äusseren Form beobachtete, welches er im Sinne Stricker's auf amöboide Bewegungsfähigkeit bezieht.

Was nun die in der Literatur schon oft erörterte, für unsere Aufgabe besonders bedeutungsvolle Frage nach der Stellung, welche unsere Spindelzellen zu den übrigen Formelementen des Blutes einnehmen, betrifft, so kann es zunächst unerörtert bleiben, ob jenen den anderen farblosen Zellen des Blutes gegenüber eine selbständige Existenz zukommt oder ob sie mit letzteren in eine und dieselbe Entwickelungsreihe gehören; uns liegt es hier ob, den Beweis für die bereits oben ausgesprochene, der gewöhnlichen Annahme widersprechende Behauptung, dass sie sich zu rothen Blutzellen entwickeln können, beizubringen. Schon bevor Hayem durch seine umfassenden Untersuchungen diese Ansicht hinsichtlich der von ihm zuerst richtig gekennzeichneten Gebilde zu begründen suchte, waren ähnlich lautende Angaben gemacht worden, die sich jedoch kaum in dieser Angelegenheit verwerthen lassen. Ich erinnere an die Publicationen von Recklinghausen¹⁾, Schklarewski²⁾ und Golubew³⁾. Der erstere beobachtete, dass, wenn Froschblut in einer feuchten Kammer unter gewissen, von ihm nicht näher bezeichneten Bedingungen aufbewahrt wurde, nach 3—4 Tagen spindelförmige, farblose Zellen auftraten, von denen er angiebt, dass sie sich unter Annahme elliptischer Formen und Hämoglobinfärbung im Laufe von 11—21 Tagen zu rothen Blutzellen weiter entwickeln. Eine Controle dieser Beobachtung von anderer Seite hat bisher, so

¹⁾ Recklinghausen, Ueber die Erzeugung von rothen Blutkörperchen. Archiv f. mikr. Anat. II. 137.

²⁾ Schklarewski, Beitr. z. Histogenese des Bluts. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1867. S. 865.

³⁾ Golubew, Sitzungsber. der Wiener Akad. Bd. 68. Abth. III. S. 555, 1868.

weit mir bekannt, nicht stattgefunden und dürfte auch schwer ausführbar sein, da die von Recklinghausen gegebene Beschreibung seines Verfahrens hiezu nicht genügend ist, doch kann es kaum zweifelhaft sein, dass, worauf schon Hayem hingewiesen hat, von einer Identificirung dieser, erst nach einigen Tagen im Blute sich zeigenden Spindelzellen mit unseren im circulirenden Blute von vornherein vorhandenen und durch ihre dem Austritte aus den Gefässen fast unmittelbar folgende Zersetzung ausgezeichneten, spindelförmigen Blutzellen nicht die Rede sein kann, man müsste dann annehmen, dass sie in dem Züchtungsapparat nicht nur nach einiger Zeit wieder auferstehen, sondern auch, mit neuer Lebenskraft begabt, eine Stufe der Ausbildung zu erreichen im Stande sind, welche ihnen innerhalb des Organismus selbst für gewöhnlich versagt ist. Aus Schklarewski's Mittheilung, welche sich ebenfalls grossentheils auf Untersuchungen mit dem Recklinghausen'schen Züchtungsapparat bezieht, ist nur zu entnehmen, dass er „feinkörnige“, „grobkörnige“ und „homogene“ Spindelzellen im Froschblut gesehen hat, eine Umwandlung derselben in rothe Blutzellen wird jedoch nicht behauptet, vielmehr die überraschende Angabe gemacht, dass diese Zellen „entweder durch Sprossenbildung aus farblosen Blutzellen oder durch eigenthümliche Umwandlung der rothen Blutkörperchen“ entstehen, Beweis genug, dass der Verfasser es mit allerhand Kunst- oder Zersetzungprodukten zu thun gehabt hat. Golubew ferner, der unter Rollett's Leitung arbeitete, hat zwar das Verdienst, zuerst die richtigen Spindelzellen des Froschbluts im Innern der Gefässer lebender Gewebe gesehen und beschrieben zu haben; seine Studien über die Entstehung von rothen Blutzellen scheint er aber lediglich wiederum an „gezüchtetem“ Blute, also an einem aus dem angeführten Grunde für die Beobachtung der Metamorphosen jener Zellen unbrauchbar gewordenen Objecte gemacht zu haben; von der Nothwendigkeit, dieselben durch gewisse Reagentien zu fixiren, um ihre verschiedenen Entwickelungsstadien kennen zu lernen, war ihm nichts bekannt, erst durch Hayem's Arbeiten hat sich dies als unerlässliches Hülfsmittel bei derartigen Untersuchungen ergeben.

Dass letzterer selbst mit seiner bestimmten Behauptung,

die Spindelzellen seien Hämatoblasten, d. h. Vorstufen rother Blutzellen, wenig Beifall gefunden hat, wurde bereits erwähnt. Schon Bizzozero¹⁾ erhob, als er 3 Jahre später diesen „neuen“ Formbestandtheil des Blutes und dessen Beziehungen zur Blutgerinnung auf's Neue beschrieb und ihn auch sofort mit dem neuen Namen der „Blutplättchen“ bezeichnete, Widerspruch gegen Hayem's Ansicht und ihm folgten Eberth und Schimmelbusch²⁾, H. F. Müller³⁾, Mondino und Sala⁴⁾, Deckhuyzen⁵⁾, während Loewit⁶⁾, welcher, wie oben gesagt, 2 durch differenten Kernbau sich unterscheidende Arten von Spindelzellen annimmt, wenigstens die eine derselben in die Entwickelungsreihe der rothen Blutzellen stellt. Zu Gunsten Hayem's haben sich von den mir bekannten Autoren nur Luzet⁷⁾ und Marquis ausgesprochen.

Dieser geringe Erfolg der Hayem'schen Publication erklärt sich, wie ich glaube, zum Theil daraus, dass die in einem vorangegangenen Aufsatz desselben Verfassers⁸⁾ aufgestellte Theorie von der Entstehung der kernlosen Blutzellen der Menschen und der Säugetiere aus gewissen, von ihm ebenfalls als Hämatoblasten bezeichneten, kleinen, farblosen, scheibenförmigen Gebilden,

¹⁾ Bizzozero, Ueber einen neuen Formbestandtheil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. Dieses Archiv. Bd. 90. 1882. — Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1882. No. 2. — D'un nouvel élément morphologique du sang et de son importance dans la thrombose et dans la coagulation. Archives Italiennes de Biologie. Tome I, II. 1882. Tome III. 1883. — Di un nuovo elemento morfol. del sangue et della sua importanza nella thrombose et nella coagulazione. Milano 1883.

²⁾ Eberth und Schimmelbusch, a. a. O. 1888.

³⁾ H. F. Müller, a. a. O. 1889.

⁴⁾ Mondino et Sala, Production du plaquettes dans le sang du vertébrés ovipares. Archives Italiennes de Biologie. Tome XII. p. 297. 1889.

⁵⁾ Deckhuyzen, a. a. O. 1892.

⁶⁾ Loewit, a. a. O. 1885 und Ueber die Bildung rother und weisser Blutkörperchen. Sitzungsber. der Wiener Akad. Bd. 88. Abth. III. S. 14 und 28. (Sep.-Abdr.) 1883.

⁷⁾ Luzet, l. c.

⁸⁾ Hayem, Recherches sur l'évolution du hématoïdes dans le sang de l'homme et des vertébrés. Archives de Physiol. norm. et pathol. 1878. p. 692.

welche den schon von früheren Untersuchern, namentlich von Max Schultze¹⁾ beschriebenen „Körnchenbildungen“ des Blutes entsprechen, und die Parallelisirung dieser Bildungen mit den kernhaltigen Spindelzellen als frühester Entwickelungsstufe der rothen Blutzellen niederer Wirbelthiere einem wohl berechtigten Misstrauen begegnen musste. Niemand zwar konnte verkennen, dass Hayem einen wichtigen Fortschritt dadurch angebahnt, dass er durch Anwendung geeigneter Untersuchungsmethoden jene „Körnchenbildungen“ in ihrer präformirten Gestalt und ihren besonderen Eigenthümlichkeiten kennen lehrte²⁾, seine Bemühungen jedoch, dieselben als „Hämatoblasten“ zur Geltung zu bringen, konnten mit der Existenz wirklicher embryonaler Blutzellen im Knochenmark des Menschen und der Säugethiere nicht in Einklang gebracht werden und die hieraus sich ergebenden Bedenken gegen Hayem's Lehre, soweit sie die genannten Thierklassen betrifft — ich habe sie selbst an mehreren Orten als unhaltbar bezeichnet³⁾ — blieben jedenfalls nicht ohne Einfluss auf die skeptische Aufnahme, die seine wichtigen Angaben über die Entwickelungsgeschichte der kernhaltigen rothen Blutkörperchen bei den niederen Wirbelthieren fanden. Vorzugsweise freilich war es aber wohl ein anderer Umstand, welcher diejenigen, welche diese letzteren Angaben einer Controle unterwarfen, irre zu führen geeignet war; Hayem's Untersuchungen hatten nehmlich insfern eine wesentliche Lücke, als bei ihnen der Einfluss der Jahreszeiten auf die wechselnde Constitution des Froschbluts nicht genügend berücksichtigt worden war, nur beiläufig finden sich einige darauf bezügliche Notizen, aus welchen hinreichend her-

¹⁾ Max Schultze, Archiv f. mikr. Anat. I. S. 1.

²⁾ Ich bemerke bei dieser Gelegenheit, dass es auf einem Missverständniss beruht, wenn Bizzozero (I. c.) meint, ich hätte, als ich in meinem Aufsatze über „Blutregeneration und Blutbildung“ in der Zeitschr. f. klin. Med. Bd. III, 1889, die Deutung der Hayem'schen Plättchen des Säugethierblutes als Hämatoblasten bekämpfte, gleichzeitig die Präexistenz derselben in Zweifel gezogen; nur die von Hayem beschriebenen „Mittelformen zwischen seinen Hämatoblasten und den rothen Blutkörperchen“ habe ich nicht als präformirte Gebilde anerkannt.

³⁾ E. Neumann, a. a. O. — Zeitschr. für klin. Med. a. a. O. — Ueber die Entwicklung rother Blutkörperchen im Knochenmark. Dieses Archiv. Bd. 119. 1890.

vorgeht, dass Hayem auf dieses Moment keinen besonderen Werth gelegt hat, und man möchte fast vermuthen, dass ihm gerade diejenige Zeitperiode, welche den besten Beweis für die Richtigkeit seiner Darstellung liefert, nehmlich die des Frühjahrs und der ersten Sommermonate, entgangen ist, wenigstens wird des in dieser Zeit stattfindenden plötzlichen und massenhaften Auftretens der von ihm gesuchten Zwischenglieder („formes intermédiaires“) zwischen den leicht veränderlichen, hinfälligen Spindelzellen und den stabilen, ausgebildeten, rothen Blutkörpern nicht gedacht, vielmehr heisst es „on trouverait probablement, que vers le fin de l'été en Août et Septembre, comme je l'ai vu chez quelques grenouilles les hématoblastes intermédiaires et persistents sont plus nombreux qu'aux autres époques“ (l. c. p. 240) und weiterhin „dans quelques cas et particulièrement chez des individus, qui ne sont pas en parfait état (à la suite d'un long jeune par exemple) ou à certaines époques de l'année (été, automne) on aperçoit là et là des éléments particuliers qui ne sont ni les hématoblastes vulnerables que nous avons décrits, ni les hématies adultes et qui peuvent être considérés comme des types de passage; ces formes rares à l'état normale, lorsque la rénovation du sang se fait lentement et par une transformation probablement assez brusque des hématoblastes en hématies deviennent très abondant pendant la réparation du sang qui suit une perte sanguine“ (l. c. p. 243)¹⁾. Demnach hat Hayem die Hauptstütze für seine Lehre in seinen Experimenten über die Blutregeneration nach Blutverlusten gefunden; die physiologische, sehr rapide vorschreitende Blutregeneration der Frühjahrsfrösche ist von ihm nicht richtig erkannt worden; die Nachuntersucher (mit Ausnahme von Marquis) haben sich deshalb auch offenbar nicht veranlasst gesehen, den Unterschied der Jahreszeiten zu berücksichtigen und sind zu negativen Resultaten gelangt.

Meine erste hierhergehörige Beobachtung machte ich am 13. Mai 1893; nachdem ich bis dahin von Anfang April ab, wo die Copulation stattfand, vergeblich im Blute der Frösche nach jungen rothen Blutkörperchen gesucht, vielmehr ausser den Leu-

¹⁾ Die letzteren Sätze wiederholen sich auch in dem später erschienenen grösseren Werke Hayem's, *Du Sang* etc. p. 158.

kocyten immer nur die zahlreich vertretenen Spindelzellen und völlig ausgebildete rothe Blutzellen gesehen hatte, fand ich an jenem Tage bei zwei frisch eingefangenen, kräftigen Fröschen, deren Magen und Darm stark gefüllt waren, deren Fettkörper und Mark jedoch noch fast völlig fettfrei waren, in dem aus dem Femur bei Druck hervorquellenden Blute einige rothe Blutkörperchen, die sich durch geringere Grösse und blassere Farbe als jüngere Elemente zu documentiren schienen; im Blute des Herzens gelang mir dies nicht. Auch in den folgenden Tagen bis zum 20. Mai konnte ich dieselbe Wahrnehmung unter gleichen Verhältnissen machen. Alsdann musste ich eine Pause in der Untersuchung eintreten lassen und als ich sie am 10. Juni wieder aufnahm, zeigte sich, dass nunmehr ebensowohl das Herzblut als das Markblut äusserst reich an jungen rothen Blutzellen geworden waren, während Fettkörper und Mark sich bereits strotzend mit Fett erfüllt hatten. Von hier ab erhielt sich der Befund während des ganzen Monat Juni bis über die Mitte des Juli hinaus in annähernd gleicher Höhe; nach einer neuen längeren, bis zum 20. September dauernden Unterbrechung war er verschwunden. Im folgenden Jahre 1894 waren am 16. Mai ebenfalls im Herzblut bereits einige neugebildete Blutzellen unverkennbar und am 21. Mai ihre Zahl sowohl im Herzblut, als im Markblut eine sehr grosse, gleichzeitig auch bereits Fettkörper und Mark in einen sehr fettreichen Zustand übergeführt; die Dauer der Blutregeneration schien sich wiederum bis zur Mitte des Juli zu erstrecken. Auch die Wiederholung der Untersuchung bei diesjährigen, frisch eingefangenen Frösche ergab in dem ungefähr gleichen Zeitraum dieselbe Erscheinung, doch hatte ich diesmal Gelegenheit, mich davon zu überzeugen, dass auch noch im August und September (bis zur Mitte dieses Monats hin) die Neubildung rother Blutzellen in geringem Grade fortdauerte, um sodann erst gänzlich zu erlöschen.

Ich muss an dieser Stelle nochmals darauf hinweisen, dass um die Entwicklung der jungen gefärbten Elemente aus den Spindelzellen zu verfolgen, die Anwendung von Mitteln erforderlich ist, welche letztere fixiren, man erhält dann eine vollständig continuirliche Entwickelungsreihe, welche mit den Spindelzellen beginnt und zwar bedarf es hierzu häufig nur der Durchmusterung eines

einzigsten Gesichtsfeldes; versäumt man den Zusatz geeigneter conservirender Flüssigkeiten, so ist die Entwickelungsreihe nicht vollständig, sie beginnt erst mit Formen, welche eine spätere Etappe des Entwickelungsprozesses darstellen, wo die Spindelzellen bereits resistenter geworden sind und sich auch ohne besondere Vorsichtsmaassregeln im Präparate gut erhalten. So ist es offenbar Marquis ergangen und hieraus erklärt sich, dass er die von ihm als erste Entwickelungsstufe beschriebenen Spindelzellen nur in der Zeit der Blutregeneration auftreten sah und sie immer bereits hämoglobingefärbt fand; die eine Vorstufe dieser Spindelzellen bildenden, zu jeder Jahreszeit im Froschblut enthaltenen, farblosen Spindeln, die eigentlichen Hämatoblasten Hayem's, sind ihm entgangen.

Uebrigens habe ich zu der Untersuchung ausser dem flüssigen, mit Jodserum, Osmium oder Pacini-Hayem'scher Lösung versetzten Blutstropfen auch vielfach mit bestem Erfolg Trockenpräparate benutzt, welche in der Weise hergestellt wurden, dass das mit den genannten Flüssigkeiten vermischt Blut der Eintrocknung unterworfen, dann nach der Nikiforoff'schen Methode mit einer Alkohol-Aethermischung behandelt und schliesslich gefärbt wurde. Die Färbung gelang am besten, wenn zuerst Delafield'sches Hämatoxylin und dann entweder die Gieson-Ernst'sche Mischung (Säurefuchsin-Pikrinsäure) oder verdünnte Ehrlich-Bondi'sche Lösung (Orange, Säurefuchsin, Methylgrün) applicirt wurde, neben den intensiv blau gefärbten Kernen erscheint in ersterem Falle das Hämoglobin in schöner gelber Pikrinfärbung, welche dem natürlichen Farbenton sehr nahe kommt, in letzterem kupferroth, und es gelang mit ziemlicher Sicherheit die hämoglobinfreien Zellen in farblosem Zustande zu erhalten; ein absolut sicheres Urtheil über Fehlen oder Anwesenheit des Hämoglobins in den Elementen lässt sich freilich auch durch diese künstlichen Färbungen nicht erlangen. Auch die Färbung mit der Plehn'schen Methylenblau-Eosinmischung lieferte gute Bilder. Die bisher, wie es scheint, bei der Untersuchung des Blutes fast ausschliesslich benutzte Ehrlich'sche Methode, reines Blut ohne Zusatz fixirender Flüssigkeiten direct eintrocknen zu lassen und dann weiter zu behandeln, empfiehlt sich nicht, da die empfindlichen Spindeln dabei leiden und nur selten in ihren

charakteristischen Formen erhalten bleiben, wie z. B. ein von Eberth und Schimmelbuch (a. a. O. S. 73. Fig. 30) abgebildetes Präparat zeigt.

Die Beschreibung der unter den genannten Bedingungen dem Beobachter sich förmlich aufdrängenden Uebergangsformen zwischen Spindelzellen und rothen Blutkörperchen hat insofern einige Schwierigkeit, als sie eine ziemlich grosse Mannichfaltigkeit darbieten (vgl. Hayem, l. c. Pl. I, Fig. 5 und Pl. V, Fig. 4 und 5). Wie es ihrer aufsteigenden Entwicklung entspricht, finden wir an ihnen eine in allen Abstufungen zwischen Spindelzelle und rother Blutzelle schwankende Grösse und einen ebenso wechselnden, proportional mit der Volumszunahme steigenden Hämoglobingehalt. Dabei präsentieren sie sich ebenso, wie die ursprünglichen Spindelzellen, entweder an beiden Polen, oder einseitig zugespitzt, in letzterem Falle birn-, keulen- oder mandelförmig, die am meisten entwickelten können eine abgerundete Gestalt angenommen haben und eiförmig oder auch annähernd kuglig geworden sein. Der Zellleib behält stets sein homogenes Aussehen, die erwähnten kleinen, hellglänzenden Körnchen, die in vielen Spindelzellen zu sehen sind, verschwinden alsbald. Charakteristisch gegenüber den ausgebildeten rothen Blutzellen ist der schon im frischen Zustande deutlich hervortretende Kern, welcher in Bezug auf absolute Grösse die der Spindelzellen sowohl, als die der ausgebildeten rothen Blutzellen etwas übertrifft, im Verhältniss zu dem an Volumen zunehmenden Zellleibe aber immer mehr zurücktritt. Die Kernstruktur scheint nur insofern eine Veränderung zu erleiden, als das sehr zarte, durch einige stärkere Längsbalken ausgezeichnete Chromatinnetz der Spindeln (s. o.) allmählich sich dichter und gleichmässiger gestaltet und in den Netzknoten kleine Verdickungen auftreten. Von der Existenz ächter Nucleolen als präformirter Bildungen habe ich mich an den beschriebenen Uebergangsformen eben so wenig überzeugen können, wie bei Spindelzellen und rothen Blutzellen; eine weitere Prüfung dieser schwierig zu entscheidenden Frage konnte ich unterlassen, da ich auch ohne eine solche nach dem Angeführten die That-sache, auf die es mir ankommt, nehmlich die genetische Beziehung zwischen den beiden, scheinbar so differenten morphologischen Bestandtheilen des Froschbluts für sichergestellt erachten musste.

Wie schon erwähnt, hat Hayem seine Studien über die progressive Entwickelung der Spindelzellen vorzugsweise an Fröschen gemacht, die einen grösseren Blutverlust erlitten hatten und vor ihm hatte bereits Vulpian¹⁾ über die auf diese Weise experimentell zu erzielende Blutregeneration wichtige, hierhergehörige Angaben gemacht, welche darauf hinwiesen, dass hierbei junge spindelförmige, von den Leukocyten wesentlich verschiedene Bildungszellen der rothen Blutkörperchen auftreten. Ich habe deshalb ebenfalls eine grössere Zahl von Versuchen in dieser Richtung angestellt und kann die Darstellung der genannten Autoren durchaus bestätigen. Es gelang mir, im Herbst sowohl, als im Winter Frösche, welchen ein Hinterbein in der Mitte des Oberschenkels amputirt, bzw. der Unterschenkel im Kniegelenk exarticulirt worden war, 1 bis 3 Monate am Leben zu erhalten und, obwohl die Mehrzahl der Thiere keine Nahrung erhielt, zeigte sich regelmässig bei ihnen ein Blutbefund, welcher die grössste Aehnlichkeit mit demjenigen darbot, welchen ich eben für die physiologische, dem Erwachen der Frösche aus dem Winterschlaf nachfolgende Blutregeneration beschrieben habe. In den immer auffällig blassen und an gefärbten Elementen verarmten, dagegen einen grossen Reichthum an Leukocyten zeigenden Blute, gelang es immer leicht, abweichend von dem normalen Verhalten in den angegebenen Jahreszeiten, eine continuirliche Reihe von Formen zu finden, deren beiden Endpunkte die gewöhnlichen Spindelzellen auf der einen, die ausgebildeten rothen Blutzellen auf der anderen Seite waren; ein Unterschied zeigte sich vielleicht nur darin, dass selbst die ausgebildeteren Formen einen etwas schwächeren Hämoglobingehalt zu besitzen schienen, so dass die Regeneration nicht blos in Bezug auf die Zahl der neugebildeten Blutzellen, sondern auch hinsichtlich der Qualität derselben den Eindruck einer gewissen Unvollkommenheit machte. Es dürfte hienach nicht unwahrscheinlich sein, dass auch bei Frühjahrsfröschen, welche nach dem Laichgeschäft in der Gefangenschaft ohne Nahrung gehalten werden, der Prozess der Neubildung von rothen Blutzellen einsetzt,

¹⁾ Vulpian, *De la régénération des globules rouges du sang chez les grenouilles à la suite d'hémorragies considérables.* Compt. rendus de l'Academie de Paris. Tome 84. p. 1279. 1877.

ohne jedoch natürlich zu seiner vollständigen Entwicklung zu gelangen.

Was die citirten positiven Ergebnisse der Vulpian'schen Experimente über Blutentziehungen betrifft, so sei noch angeführt, dass es diesem Untersucher nicht glückte, die von ihm richtig beschriebenen, jungen, rothen Blutzellen bis auf die Spindelzellen zurückzuführen, die ihm als normaler beständiger Bestandtheil des Blutes in Folge des Mangels geeigneter Untersuchungsmethoden, ebenso wie es Marquis erging, unbekannt geblieben waren, er verfiel daher in den Fehler, dass er eine directe Umbildung der Leukocyten als Quelle für die rothen Zellen annahm. Dagegen haben neuerdings Mondino und Sala (l. c.) zwar in der ersten Zeit nach vorgenommener Amputation bei Discoglossus die Spindelzellen sich auf das Doppelte vergrössern gesehen, die weitere Entwicklung derselben zu rothen Blutzellen aber nicht verfolgt, eine solche vielmehr geradezu in Abrede gestellt, wie ich vermuthe, weil sich ihre Versuche nicht auf einen genügend langen Zeitraum ausdehnten.

3. Die Beziehungen des Knochenmarks zur physiologischen Blutregeneration.

Nachdem durch meine Untersuchungen aus dem Jahre 1868 die hämatopoetische Function des Knochenmarks für Mensch und Säugetier durch die Auffindung embryonaler, kernhaltiger rother Blutzellen daselbst festgestellt worden war, hat es nicht an Forschern gefehlt, welche ihre Aufmerksamkeit der Beziehung des Knochenmarks zur Blutbildung auch an niederen Wirbelthieren zuwandten. Speciell für das Blut der Frösche liegen nicht sehr zahlreiche, diesbezügliche Angaben vor. Abgesehen von den angeführten ausführlichen Mittheilungen von Marquis, findet sich bei Bizzozero und Torre¹⁾ die Notiz, dass bei frisch eingefangenen Fröschen im Knochenmark junge und in Theilung begriffene rothe Blutzellen in viel grösserer Zahl vorkommen, als in dem circulirenden Blute, und dass dieselben bei fastenden Thieren aus dem Marke auch später verschwinden, als aus dem

¹⁾ Bizzozero et Torre, *De l'origine des corpuscules sanguins rouges dans le différents classes des vertébrés. Archives ital. de Biologie. Tome IV. (Deutsch in diesem Archiv. Bd. 95.) 1884.*

Blutstrom; Eberth und Aly¹⁾ bestätigten, dass in dem Knochenmark frisch eingefangener Frösche nicht nur relativ häufig in Theilung begriffene rothe Blutzellen vorkommen, sondern auch die verschiedenen Entwickelungsstadien dieser Zellen zu beobachten sind; als solche bezeichnen sie in aufsteigender Reihe: 1) Embryonalformen, dargestellt durch kleine runde Zellen mit grossem granulirtem Kern und schmalem hämoglobinhaltigem Protoplasmasaum, 2) Jugendformen „spindelförmige gezackte Elemente“, 3) Uebergangsformen, die durch Zunahme des Protoplasma und allmähliches Elliptischwerden bereits an die erwachsenen Blutkörper erinnern und 4) die ausgebildeten rothen Blutkörper; in der Gefangenschaft sollen die jungen Formen, wenn auch in spärlicher Zahl, sich erhalten, aber die Theilungsformen verschwinden. Aus Loewit's zahlreichen, die Blutbildung behandelnden Abhandlungen ist zu entnehmen, dass er eingehendere Untersuchungen über das Knochenmark bei Fröschen nicht angestellt hat, er macht nur die allgemein gehaltene Angabe, dass in den Blutzellen bildenden Organen (zu welchen er auch das Knochenmark rechnet) bei Kalt- und Warmblütern zweierlei Arten von farblosen, hämoglobinfreien Zellen vorkommen, Leukoblasten und Erythroblasten, beide von einander unterschieden „durch einen differenten Kernbau und einen differenten Theilungsmodus, sowie durch eine differente Beschaffenheit des Protoplasma“²⁾). Eben so wenig habe ich in allen anderen mir aus der Literatur bekannt gewordenen Mittheilungen über die Entwicklung der Blutkörperchen (einige ausländische Arbeiten kenne ich allerdings nur aus Citaten oder Referaten) bestimmte Angaben über die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung bei Fröschen auffinden können und es scheint somit, als ob Marquis bisher der erste und einzige Autor gewesen ist, welcher diese Frage mit Rücksicht auf den Einfluss der verschiedenen Jahreszeiten in Angriff genommen hat.

Eine ganz ablehnende Haltung derselben gegenüber nimmt Hayem ein auf Grund seiner besprochenen Versuche an künstlich durch Blutverluste anämisierten Fröschen; in seinem letzten

¹⁾ Eberth und Aly, Ueber die Vermehrung der rothen Blutkörper. Fortschritte der Medicin von Friedländer. 1885. No. 1.

²⁾ Loewit, a. a. O. Wiener Akad. Sitzungsber. Bd. 92. 1885.

grossen Werke¹⁾ sagt er „chez les grénouilles saignées, au moment où la reparation du sang s'affirme par une abondance dans ce liquide de formes intermédiaires entre les hématoblastes et les hématies, la moelle osseuse reste graisseuse et ne présente aucune modification histologique notable, la participation de la moelle des os à la rénovation du sang ne paraît donc loin d'être démontrée“. Wahrscheinlich würde Hayem mit grösserer Zurückhaltung, vielleicht auch in anderem Sinne sich ausgesprochen haben, wenn ihm die oben berichteten Thatsachen über den physiologischen Wechsel der Beschaffenheit des Froschknochenmarks und die mit demselben zeitlich zusammenhängenden Veränderungen des Blutes bekannt gewesen wären, denn dass dieselben sehr zu Gunsten einer auch für den Frosch gültigen dominirenden Bedeutung des Marks für die Blutbildung in die Wagschale fallen, wird von vornherein zugegeben werden müssen.

Den besten Prüfstein für diese Ansicht liefert unzweifelhaft die Untersuchung des aus den Venen des Marks ausströmenden Blutes und ein Vergleich desselben mit dem durch den allgemeinen Blutstrom ihm zugeführten. Es ist mir nicht bekannt, dass dieser Weg bereits von anderen Untersuchern eingeschlagen worden wäre, und doch habe ich bereits in meinem ersten Aufsatze über das Knochenmark als blutbildendes Organ (Arch. d. Heilkunde. X), sowie auch bei späterer Gelegenheit²⁾ darauf hingewiesen, dass man bei Fröschen aus der in der Mitte des Femur hervortretenden, nach kurzem Verlaufe in die Vena femoralis sich einsenkenden grösseren Vene sehr leicht eine zur Untersuchung hinreichende Quantität venösen Markblutes gewinnen kann. Ich verfahre gegenwärtig meistens so, dass ich den von allen Weichtheilen inclusive Periost durch Abschaben befreiten Knochen mit einer Zange leicht zusammendrücke und das aus dem Venenporus vorquellende Blut mit einem capillaren Glasrörchen, welches entweder leer oder mit fixirender Flüchtigkeit zum Theil gefüllt ist, aufsauge. Der auffälligste, von mir schon früher mitgetheilte Befund besteht darin, dass das Markblut stets sich durch einen ausserordentlichen Reichthum an farblosen Elementen

¹⁾ Hayem, Du sang etc. p. 607. 1889.

²⁾ E. Neumann, Ueber myelogene Leukämie. Berl. klin. Wochenschr. 1878. No. 6—10.

auszeichnet, gewissermaassen leukämisch ist und ich muss hervorheben, dass dies ausnahmslos gilt, in welche Jahreszeit auch die Beobachtung fallen möge, niemals ist die grosse Differenz zwischen Markblut und Herzblut zu erkennen. Da nun ferner diese farblosen Elemente in ihrer Majorität jedenfalls die bekannten Leukocyten in ihren verschiedenen Formen sind, so habe ich mich für berechtigt gehalten, das Knochenmark für ein Organ, in welchem eine Einwanderung von Leukocyten in die Blutbahn stattfindet, zu erklären und demselben in dieser Beziehung sogar die erste Stelle einzuräumen, da Lymphdrüsen dem Frosche fehlen und die Milz relativ klein ist. Diese Auffassung muss ich auch aufrechterhalten gegenüber Marquis, welcher dem Knochenmark ebenso wie der Milz keine Bedeutung für die Neubildung, bzw. Vermehrung der Leukocyten beizumessen geneigt ist und vielmehr vermutungsweise andere Ursprungsquellen für diese Elemente beim Frosche in Anspruch nimmt (Lymphräume und Lymphgefässe? Submucosa des Darms?); der starken Anhäufung der weissen Blutzellen in den Venen des Knochenmarks geschieht freilich in seiner Arbeit keine Erwähnung und was er über die Mengenverhältnisse derselben im circulirenden Blute in den verschiedenen Jahreszeiten anführt, dürfte meine Ansicht zu unterstützen geeignet sein, denn auch nach seiner Erfahrung, die ich durchaus bestätigen kann, fällt die Zeit der grössten Anhäufung von Leukocyten im Blutstrome bei Fröschen in diejenigen Monate, in denen das Mark seinen Charakter als Fettmark einbüsst und lymphoid wird, wenn es auch freilich noch längere Zeit hindurch einen Rest des Fettes beibehält.

Derjenige Umstand, welcher weiterhin unsere Aufmerksamkeit verdient, ist der, dass sich unter den zahlreichen farblosen Elementen des Markvenenblutes auch immer sehr viele Spindelzellen von den oben beschriebenen Eigenschaften finden; ihre Zahl ist ebenso wie die der Leukocyten entschieden viel grösser als im Herzblut. Um dies zu constatiren, ist es bei der grossen Hinfälligkeit dieser Gebilde durchaus erforderlich, dafür zu sorgen, dass der aus dem Knochen hervortretende Blutstropfen sofort mit der fixirenden Flüssigkeit (ich habe hier wieder mit gleichem Erfolge Jodserum, Osmium 1 pCt. und Pacini-Hayem'schen Liquor angewendet) in Berührung kommt, zu welchem

Zwecke einer vorherigen Aufnahme dieser Flüssigkeiten in das Glasrörchen dient, die Entleerung des letzteren geschieht so dann in einen neuen, auf den Objectträger gebrachten Tropfen derselben Flüssigkeit; je direchter das Blut aus dem lebenden Gefäße in das bestimmte Medium hineingelangt und je grösser die Menge desselben im Verhältniss zu dem beigemischten Blute ist, desto sicherer ist der Erfolg hinsichtlich der Conservirung der Spindelzellen.

Macht man nun ferner unter denselben Cautelen den Vergleich zwischen Markblut und Herzblut im Frühsommer bei einem Frosche, der sich in der Periode der physiologischen Blutregeneration befindet, so ergiebt sich, dass wiederum nicht nur die Spindelzellen, sondern auch die aus ihnen hervorgehenden Jugendformen der rothen Blutzellen in ersterem zahlreicher zu finden sind, als in letzterem, so dass es kein besseres Object giebt, um diese Uebergänge mit einem Blicke in das Mikroskop zu übersehen, als das Markblut solcher Frösche. Auch in den späteren Monaten (Juli, August), wenn die jungen Blutzellen im circulirenden Blute bereits spärlich geworden sind, giebt es deren im Blute der Markvenen noch eine grössere Zahl; im Winter fehlen sie hier wie dort. Ich muss daher annehmen, dass die oben citirte Angabe Bizzozero's und Eberth-Aly's über das Auftreten von jungen rothen Blutzellen im Mark auf Beobachtungen, welche in der bezeichneten günstigen Jahreszeit gemacht wurden, beruht; freilich haben sie nicht, wie ich es gethan habe, den Inhalt der Gefäße untersucht, sondern sich mit der Zerzupfung des Markgewebes begnügt und, indem sie ferner statt der von Hayem empfohlenen, gut fixirenden Mittel sich der sehr unzuverlässigen Methylviolektkochsalzlösung bedienten, ist ihnen, ebenso wie Marquis, entgangen, dass sich diese Jugendformen der rothen Blutzellen bis auf die kleinen, farblosen Spindelzellen zurückverfolgen lassen¹⁾.

¹⁾ Eberth und Aly beschreiben allerdings, wie erwähnt, als eine besondere Entwickelungsstufe der rothen Blutzellen „spindelförmige, gezackte Elemente“; dass dieselben nicht mit unseren Spindelzellen zu identificiren sind, geht am besten daraus hervor, dass die ihnen vorangehende Vorstufe der sogenannten „Embryonalformen“ bereits als hämaglobinhaltig bezeichnet wird.

Ueberblicken wir die genannten Thatsachen, so müssen wir zu dem Schlusse gelangen, dass das Knochenmark der Sommerfrösche das circulirende Blut nicht nur mit Leukocyten versorgt, sondern dass es gleichzeitig auch als Bildungsheerd für die Spindelzellen, von welchen die Entwicklung der rothen Blutzellen ihren Ausgang nimmt, betrachtet werden muss. Beide Functionen haben auch das gemeinsam, dass sie, wenn auch in verschiedener Intensität, continuirlich fortduern, eine Periodicität kommt in die Vorgänge der Blutbildung aber dadurch hinein, dass nur in einem bestimmten, typisch wiederkehrenden Zeitabschnitte eine Entwicklung der Spindelzellen zu rothen Blutzellen sich vollzieht. Man sieht sofort den wichtigen Unterschied gegenüber dem Blutbildungsprozesse bei dem Menschen und den bisher untersuchten Säugethieren, bei welchen, wie bekannt, die hier an Stelle der Spindelzellen als Material für die Entwicklung der rothen Blutzellen dienenden, kernhaltigen, rothen Blutzellen, nicht nur beständig im Knochenmark producirt werden, sondern auch beständig ihrer Bestimmung, durch Verlust des Kernes in ausgebildete reife Blutzellen sich zu verwandeln, alsbald entgegengeföhrt werden¹⁾). Aber gleichzeitig tritt noch eine weitere Differenz zu Tage; während bei den Menschen und bei Säugethieren die embryonalen Blutelemente im Knochenmark selbst bereits ihre vollständige Metamorphose durchmachen, spielte sich die weitere Entwicklung der Spindelzellen des Froschknochenmarks grossentheils im circulirenden Blute ab; wir ersehen dies daraus, dass letzteres in der Zeit der Blutregeneration, ebenso wie das Blut der Markgefässe selbst, wenn auch nicht so reichlich, sämmtliche Uebergangsstufen darbietet, denn gewiss dürfen wir voraussetzen, dass auch diese bereits im Blutstrom befindlichen, noch unfertigen Blutzellen das Ziel ihrer Entwicklung erreichen. Die bei den höheren Wirbeltieren bestehende strenge Localisation des ganzen Blutbildungsprozesses im Knochenmark hat also für den Frosch keine Gültigkeit, seine Bedeutung beschränkt sich hauptsächlich auf die Production des zelligen Materials, aus dem sich die rothen Blutzellen bilden.

¹⁾ Es wäre gewiss von grossem Interesse, die winterschlafenden Säugethiere in Bezug auf diese Verhältnisse einer Prüfung zu unterwerfen.

Aus den vorstehenden Mittheilungen ergiebt sich, wie mir scheint, dass das Problem der Blutbildung bei Fröschen sich auf die Frage zurückführen lässt: welches ist der Ursprung der Spindelzellen? ebenso wie die Erforschung der Entstehung der kernhaltigen rothen Blutzellen im Knochenmark der höheren Wirbelthiere die wichtigste Aufgabe weiterer Untersuchungen bildet, an der die bisherigen Bemühungen freilich gescheitert sind¹⁾. Schon dieser Misserfolg in einer analogen Frage weist darauf hin, auf wie schwierigem Gebiete wir uns hier befinden und diese Ueberzeugung kann nur bestärkt werden, wenn wir sehen, dass Hayem trotz des Werthes, welchen gerade die Erledigung dieses Punktes für ihn haben musste, in seinen Arbeiten keinen Aufschluss darüber zu geben vermochte, sich sogar jeder Hypothese enthält.

Da wir gesehen haben, dass in der Periode der physiologischen Blutregeneration des Frosches alljährlich eine grosse Menge von Spindelzellen zur Bildung der rothen Blutzellen verbraucht wird und dass dieselben trotzdem zu keiner Zeit aus dem Blute verschwinden, so werden wir nicht bezweifeln können, dass ein entsprechender Ersatz durch neugebildete Zellen stattfindet; es wäre demnach die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass dieser Ersatz durch andauernde oder periodische Theilungsvorgänge in den Spindelzellen selbst geliefert wird. Diese Annahme könnte um so mehr berechtigt erscheinen, als durch zahlreiche Beobachtungen die Thatsache sicher constatirt ist, dass in dem Blute der Amphibien mitotische Theilungen der Blutzellen eine wichtige Rolle spielen; gerade von den embryonalen rothen Blutkörperchen der Amphibien sind schon vor langer Zeit von Flemming²⁾ und Peremeschko³⁾ Mitosen der Kerne beschrieben

¹⁾ Der von Bizzozero u. A. gemachte Versuch, die Neubildung der genannten Zellen einfach auf eine von der Embryonalzeit an fort dauernde Proliferation derselben zurückzuführen, darf nach den Ergebnissen der von mir beigebrachten Beobachtungen (dieses Arch. Bd 119) als misslungen bezeichnet werden.

²⁾ Flemming, Beiträge zur Kenntniss der Zelle und ihrer Lebenserscheinungen. Archiv f. mikr. Anat. XVI. 1878.

³⁾ Peremeschko, Ueber die Theilung der rothen Blutkörperchen der Amphibien. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1879. No. 38.

worden, aus den angeführten Mittheilungen von Bizzozero und Eberth-Aly wissen wir ferner, dass das Knochenmark bei Fröschen ein bevorzugter Sitz dieser Theilungsvorgänge an jungen rothen Blutzellen ist und ich kann hinzufügen, dass ich dieselben namentlich in der Zeit der physiologischen Blutregeneration ebenfalls in den Gefässen des Knochenmarks sowohl, als im circulirenden Blute häufig angetroffen habe. Diese That-sachen beweisen aber nur, dass aus je einer Spindelzelle, indem sie sich auf einer gewissen Stufe ihrer späteren Entwicklung ein oder mehrere Male theilt, eine Mehrheit rother Blutzellen hervorgehen kann; sie lassen es aber unerklärt, dass die Spindelzellen nicht allmählich sämmtlich durch rothe Blutkörperchen ersetzt, gewissermaassen verbraucht werden. Nur Theilungen der Spindelzellen selbst könnten, falls der nothwendig anzunehmende Ersatz nicht auf anderem Wege erfolgt, begreiflich machen, dass die Quelle nicht versiegt und dass stets ein gewisser, in verschiedenen Jahreszeiten allerdings schwankender Bestand vorhanden ist. Es ist deshalb beachtenswerth, dass von den meisten Untersuchern einer Karyokinese und Theilung der Spindelzellen nicht gedacht wird und dass von anderen (F. H. Müller, Deckhuyzen, Luzet bei Vögeln) dieselben geradezu geleugnet werden; ich meinerseits möchte mich letzterem anschliessen, da ich trotz grösster Aufmerksamkeit niemals eine richtige Spindelzelle im Zustande der Theilung gesehen habe. Gegentheilige Angaben sind mir nur bekannt von Mondino und Sala (l. c.), welche sich auch auf Fusari (*Riforma medica*. 1889) berufen, und von Marquis (l. c. p. 33, 64); die Beobachtung des letzteren verliert dadurch ihren Werth, dass, wie schon hervorgehoben, die von ihm benutzte Methylviolettkochsalzlösung ihm nur gestattete, die in ihrer Entwicklung bereits mehr oder weniger vorgeschriftenen Spindelzellen zu erkennen, auf welche sich auch unzweifelhaft seine Angabe bezieht, und dieselbe Vermuthung trifft vielleicht für Mondino's und Sala's Darstellung zu, da sie ausdrücklich die von ihnen im Zustande der Karyokinese gesehenen spindelförmigen Zellen, als bis auf's Doppelte vergrössert bezeichnen. Ich halte demnach einstweilen diesen Modus der Ergänzung der in Rede stehenden Gebilde aus sich heraus für nicht erwiesen, sogar für unwahrscheinlich.

Eine andere Annahme über den Ursprung der Spindelzellen röhrt ebenfalls von Marquis her. Die geringe Zahl der von ihm bei diesen Zellen gesehenen Mitosen schien ihm nicht genügend, um ihre, wie er sagt, massenhafte Production zu erklären, und, wie schon in der Einleitung bemerkt, recurrirt er vielmehr vorzugsweise auf das Endothel der venösen Knochenmarkscapillaren als Ursprungsquelle. Das thatsächliche Material, welches er zur Begründung dieser Ansicht beibringt, erscheint freilich dürftig, es wird nur angeführt (p. 35 u. 70), dass die Spindelzellen in den genannten Gefässen meistens wandständig ihre Lage haben und dass sie mit den Endothelien in Bezug auf Gestalt und Beschaffenheit des Kerns die grösste Aehnlichkeit besitzen, aber gerade über den wichtigsten Punkt, ob nehmlich Proliferationserscheinungen an den Endothelien zu beobachten sind, geht Marquis mit Stillschweigen hinweg und doch ist es klar, dass ohne solche von einer „massenhaften Production“ von Spindelzellen aus dem Endothel nicht die Rede sein kann, da doch eine einfache Umwandlung des letzteren und sein Uebergang in den Blutstrom nicht genügt. Von einer Proliferation der endothelialen Zellen der Markgefässe in der Zeit der lebhaften Blutbildung habe ich aber bei meinen Präparaten eben so wenig mich überzeugen können, als überhaupt von irgend einer Veränderung derselben; ich muss sogar jede Aehnlichkeit zwischen Endothel und Spindelzelle bestimmt in Abrede stellen und, wenn bereits vor Marquis einige Autoren [Golubew¹), Ranzier²), Zahn³)] ebenfalls einen Vergleich zwischen beiden anstellten, so beruht das wohl auf der damals noch sehr unvollkommenen Kenntniss der ächten Hayem'schen Spindelzellen.

Ich sah mich, nachdem ich mich von der Unhaltbarkeit der beiden angeführten Erklärungsversuche überzeugt hatte, in die Nothwendigkeit versetzt, nach einem anderen Auswege zu suchen, und konnte nicht umhin, die Möglichkeit in Erwägung zu ziehen, dass trotz aller, namentlich in neuerer Zeit ausgesprochenen Zweifel die alte Kölliker'sche Lehre von einer Beteiligung der

¹⁾ Golubew, Beiträge zur Kenntniss des Baues und der Entwicklung der Capillargefässer. Archiv f. mikr. Anat. Bd. V. 1869.

²⁾ Ranzier, Traité technique d'histologie. p. 192. 1875.

³⁾ Zahn, Untersuchungen über Thrombose. Dieses Archiv. Bd. 62. 1874.

leukocytären Elementen bei der Bildung der rothen Blutzellen den Schlüssel zur Lösung des Räthsels lieferte, dass also, mit anderen Worten, die Spindelzellen des Froschblutes von den lymphoiden Elementen des Knochenmarks abstammen könnten. Die Verfolgung der Aufgabe, welche sich mir hiemit aufdrängte, schien wenig Aussicht auf ein positives Resultat zu gewähren, nachdem sich eine grosse Zahl von Untersuchern (ich nenne nur Hayem, Loewit, Denys, Bizzozero, Marquis, Deckhuyzen, Mondino und Sala) mit Entschiedenheit gegen eine jede genetische Beziehung zwischen weissen und rothen Blutzellen erklärt und vielmehr die vollständige Unabhängigkeit beider von einander proclamirt hatten. Das hiedurch bei mir selbst erzeugte Misstrauen ist meinen Untersuchungen aber vielleicht insofern zu Gute gekommen, als es mich von vornherein dazu veranlasste, mit strenger Kritik des Beobachteten und mit möglichster Vermeidung aller Täuschungsquellen vorzugehen. Ich darf daher wohl beanspruchen, dass von Nachuntersuchern mit derselben gewissenhaften Objectivität verfahren werde, wenn sie auch vielleicht zunächst unter dem Eindrucke stehen sollten, dass meine Darstellung eine Rückkehr zu alten, mit Recht verlassenen Anschauungen bedeute. Auch ist es ja bekannt, dass keineswegs alle Autoren den Standpunkt der eben genannten Forscher theilen, ich erinnere z. B. an die Arbeiten H. F. Müller's¹⁾.

Wenn schon die durch meine Untersuchungen bekannt gewordene Thatsache, dass nur das rothe oder, wie ich es nannte, lymphoide Knochenmark des Menschen und der Säugethiere Sitz

¹⁾ Um jeden Verdacht, dass ich mich früher in dieser Frage engagirt hätte und daher mit einer gewissen Voreingenommenheit von Neuem an die Prüfung derselben herangetreten wäre, auszuschliessen, bemerke ich, dass ich allerdings in meiner ersten Arbeit (Arch. d. Heilkunde. X. 1868) die kernhaltigen rothen Blutzellen im Mark der Säugethiere und des Menschen als „Uebergangsformen“ zwischen weissen und rothen Blutzellen bezeichnet und somit eine Umbildung beider in einander statuiert habe; jedoch schon in einem kleinen Aufsatz aus dem Jahre 1876 (Knochenmark und Blutbildung. Archiv f. mikr. Anat. XII.) habe ich diesen Vorgang als nicht hinreichend erwiesen in Frage gestellt und in allen späteren Publicationen mich in dieser Angelegenheit vollständig neutral verhalten.

der Blutbildung ist, während das gelbe Fettmark von dieser Function ausgeschlossen ist, darauf hinweist, dass die histologische Beschaffenheit des Markgewebes von wesentlichem Einfluss auf die im Innern der Markgefässe sich abspielenden Vorgänge ist, so dürften gerade die oben mitgetheilten Erfahrungen über Knochenmark und Blutbildung bei Fröschen in dieser Beziehung besondere Beachtung verdienen und zu Gunsten einer gegenseitigen Beziehung zwischen beiden schwer in's Gewicht fallen, denn wir haben eine physiologische lymphoide Metaplasie des Markgewebes als constante Vorläuferin und Begleiterin der im Frühsommer auftretenden Blutregeneration kennen gelernt. Der Frage, wie wir uns diesen Einfluss des die Markgefässe umgebenden Markgewebes auf die in den Gefässen enthaltenen morphologischen Elemente des Blutes zu denken haben, sind fast alle Vertreter der Ansicht, dass Leukocyten und Erythrocyten in ihrer Entwicklung vollständig unabhängig von einander sind, aus dem Wege gegangen, sie erkennen zwar eine Einwanderung von Markzellen aus dem lymphoiden Mark in die Gefäße an, wissen aber nicht zu sagen, was diese Einwanderung mit der Bildung der rothen Blutzellen zu thun hat. Dass etwa die mit der lymphoiden Umwandlung des Marks gleichzeitig verbundene Dilatation des Gefässsystems, namentlich der venösen Markcapillaren das entscheidende Moment sei, und den wichtigen physiologischen Prozess der Neubildung rother Blutzellen aus daselbst vorhandenen, nicht leukocytären Zellen in's Leben ruft, wird kaum Jemand plausibel erscheinen und ist auch meines Wissens von Niemand direct ausgesprochen worden; es bliebe daher nur zur Erklärung der Bedeutung des lymphoiden Zustandes des Marks die jeder thatsächlichen Begründung entbehrende Hypothese übrig, dass gerade in diesem Zustand das Markgewebe gewissermaassen einen geeigneten Nährboden für gewisse, im Blute vorhandene Elemente oder für die Gefässendothelien abgibt und dieselben befähigt, die Entwicklung zu rothen Blutzellen durchzumachen; einer solchen Annahme steht schon das Bedenken entgegen, dass das lymphoide Gewebe anderer Organe einen solchen Entwickelungsprozess nicht einzuleiten im Stande ist. Noch gewagter aber wird eine von Denys (l. c. p. 225) geäusserte Idee erscheinen; indem er davon ausgeht, dass (bei

Tauben) in dem sogen. „moelle mixte“, d. h. in einem aus fettreichem und lymphoidem Gewebe zusammengesetzten Mark die Gefäße innerhalb der lymphoiden Theile reich an jungen rothen Blutzellen (Erythroblasten) sind, während dieselben in den Gefäßen der aus Fettzellen bestehenden Theile fehlen, fügt er die kurze Bemerkung hinzu „il est possible, que ces rapport sont dus à une espéce de symbiose, par laquelle les erythroblastes et les leucoblastes réagissent les uns sur les autres dans un sens favorable à leur développement“. Dass mit einer solchen Vorstellung ebenfalls kein Verständniss für die bezeichnete That sache gewonnen wird, liegt auf der Hand. Alle Schwierigkeiten fallen fort, wenn wir vor dem Gedanken nicht zurückschrecken, dass die aus dem lymphoiden Mark in die Gefäße einwandern den Zellen selbst es sind, aus welchen die farbigen Blutzellen sich bilden.

Um die Berechtigung letzterer Auffassung zu erweisen, handelte es sich darum, das Verhältniss, in welchem die von Hayem als Vorstufe der Erythrocyten erkannten Spindelzellen des Froschblutes zu den im lymphoiden Mark und seinen Gefäßen vor kommenden Leukocyten zu einander stehen, genau festzustellen. Nur wenige Angaben lauten zu Gunsten einer Verwandtschaft zwischen beiden und ihrer Zusammengehörigkeit; abgesehen von der bereits erwähnten älteren Mittheilung Stricker's¹⁾), aus welcher unzweifelhaft hervorgeht, dass er die ächten Hayem'schen Spindelzellen gesehen hat und dieselben als eine besondere Form der „weniger beweglichen, einkernigen, farblosen Zellen“ des Froschblutes betrachtet, wäre nur Loewit²⁾ zu nennen, welcher sagt, dass „einzelne der Spindelzellen in der Struktur des Kerns vollständig mit gewissen kleinen Blutzellen übereinstimmen“, und dieselben deshalb trotz der Verschiedenheit der Zellform mit letzteren zusammenstellt, während er allerdings andere, durch ihre Kernstruktur sich an die jungen Erythrocyten anschliessenden Spindeln eine Verwandtschaft mit den Leukocyten abspricht (s. o.). Bemerkenswerther Weise finden wir aber auch bei einigen Autoren, welche die Spindelzellen von den Leukocyten strenge zu

¹⁾ Stricker, a. a. O. Wiener Akad. Sitzungsber. 1877.

²⁾ Loewit, a. a. O. Ebenda. 1883. S. 14, 28. 1885. S. 67.

sondern sich bemühen, einige Notizen verzeichnet, welche eher dafür zu sprechen scheinen, dass sich beide in ihren Eigenschaften einander sehr nähern können, so giebt z. B. Hayem an, dass die kleinsten Formen seiner Hämatoblasten keine Spindelform besitzen, sondern vielmehr abgerundet sind, in Fig. 4 seiner Tafel I sind zwei solche Zellen von fast kuglicher Gestalt abgebildet und vergleicht man dieselben mit den auf Taf. V, Fig 1 dargestellten kleinen, ebenfalls runden Leukocyten, so fällt es schwer, einen Unterschied heraus zu finden; Zellen und Kerne haben dieselbe Grösse, in beiden zeigen die Kerne Nucleolen und in dem schmalen Zellsaum ist auch bei den Leukocyten ein kleines glänzendes Körnchen sichtbar, wie es sich meistens bei den Spindelzellen zu zeigen pflegt. Ebenso ist es mir aufgefallen, wie ähnlich einige von H. F. Müller, einem Vertreter der Selbständigkeit der Spindelzellen, gelieferte Abbildungen dieser Zellen und gewisser Leukocyten aussehen. Die a. a. O. auf Taf V, Fig. 37, nach einem Trockenpräparat gezeichnete, etwas deformirte Spindelzelle stimmt hinsichtlich des Verhältnisses zwischen Zelle und Kern, sowie namentlich auch in ihrer Kernstruktur ziemlich genau überein mit der Abbildung Taf. II, Fig. 1, welche eine „theilungsreife, ruhende Zelle“, also eine von Müller in die Reihe der Leukocyten gestellte Zelle darstellt.

Zu meinen Untersuchungen habe ich theils frische, theils mit fixirenden Flüssigkeiten behandelte Objecte benutzt. Mit beiden Untersuchungsmethoden überzeugt man sich ohne Weiteres, dass gewisse Formen farbloser Zellen im Mark und seinen Gefässen existiren, die hier nicht in Betracht kommen können, da sie sowohl hinsichtlich ihrer Grösse und Form als auch durch die Beschaffenheit ihres Zellleibes von den Spindelzellen so bedeutend verschieden sind, dass wenigstens von einer directen Ableitung der letzteren aus ihnen nicht die Rede sein kann, ich meine die grossen, lebhaft amöboiden, feinkörnigen und die durch gröbere Körnung ausgezeichneten basophilen, bezw. acidophilen (eosinophilen) Leukocyten, welche ich in verschieden grosser Zahl fast in jedem Falle im Mark getroffen habe. Die einzige Zellart, welche möglicherweise den Spindelzellen durch gewisse Umbildungsprozesse den Ursprung geben könnte, sind die kleineren, durch äusserst spärliches, den runden Kern als dünner Mantel

umhüllendes Protoplasma charakterisirten, oftmals selbst als fast freie Kerne erscheinenden Leukocyten, dieselben Zellen, welche Stricker in seiner citirten Abhandlung, aus dem circulirenden Blute als „weniger bewegliche, einkernige, farblose Zellen“, Hayem als erste Varietät der Leukocyten, H. F. Müller als „einkernige Leukocyten“, Loewit als „Leukoblasten“ anführt. Ihr Vorkommen im Froschknochenmark hat noch jüngst J. Arnold¹⁾ hervorgehoben und ich möchte hinzufügen, dass sie hier sowohl innerhalb der Gefässe, als im Gewebe gegenüber den anderen Leukocyten häufig eine dominirende Rolle spielen. Ich werde diese Elemente der Kürze halber als Lymphocytēn bezeichnen, da sie mit den diesen Namen führenden Zellen des Menschen- und Säugethierblutes jedenfalls sehr nahe verwandt sind und da diese Bezeichnung ja längst aufgehört hat, lediglich für die Zellen des Lymphdrüsenparenchyms oder für Zellen, deren Ursprung man auf dasselbe zurückführt, in Anspruch genommen zu werden.

Lässt sich also — vor diese Frage sehen wir uns gestellt — mit Hayem u. A. eine strenge Scheidung der Lymphocytēn und der Spindelzellen durchführen oder kommen Uebergangsformen zwischen beiderlei Zellarten vor, welche dafür sprechen, dass aus den Lymphocytēn Spindelzellen werden können? Ich glaube, diese Frage bejahen zu dürfen.

Bei der Untersuchung des frisch entleerten Bluts-tropfens ist es sehr schwierig, sich hierüber zu entscheiden, und obwohl man über den Charakter der meisten Elemente keinen Zweifel hegen wird, so giebt doch Hayem selbst zu, dass bisweilen die Bestimmung unsicher ist („pendant les premiers minutes de l'examen on a perçoit parfois des éléments, dont la determination paraît douteuse“); erst nach einigen Minuten soll der Unterschied sich deutlich zeigen, nur die Spindelzellen (es kommen natürlich hier nur die kleineren, abgerundeten Formen derselben in Betracht) verändern sich nehmlich alsbald in der oben beschriebenen Weise, die Lymphocytēn bleiben ganz unverändert, ferner behauptet Hayem, dass nur die Spindelzellen im weiteren Verlauf unter einander verkleben und verschmelzen und vielker-

¹⁾ J. Arnold, Zur Morphologie und Biologie der Zellen des Knochenmarks. Dieses Archiv. Bd. 140. 1895.

nige Plaques bilden. Diesen Hayem'schen Angaben steht nun aber zunächst die ältere Stricker'sche Darstellung gegenüber; nach diesem Autor treten die kleinen „weniger beweglichen, farblosen Zellen“, unsere Lymphocyten (ausgenommen gewisse, als nackte Kerne sich darstellende Körperchen) in dieselben Veränderungen ein, wie die spindelförmigen Zellen, die er nur als eine besondere Abart der ersteren betrachtet. Diese Divergenz der Beobachtungsergebnisse beider Untersucher scheint mir viel bedeutsamer als ihre oben bereits erwähnte verschiedene Deutung jener Veränderungen, ob passiver (Hayem) oder activer (Stricker) Natur. Man erkennt leicht, wodurch die sich widersprechenden Angaben veranlasst worden sind, der Grund liegt jedenfalls in dem Umstande, dass die fraglichen Veränderungen so schnell sich entwickeln, dass es eigentlich unmöglich ist, zu sagen, ob eine Zelle, die man in das Auge fasst, sich noch in ihrem ursprünglichen, natürlichen Zustande befindet oder ob sie bereits in das erste Stadium der extravasculären Alteration eingetreten ist. Hayem hat, nachdem er in exakter Weise die Veränderungen der Spindelzellen verfolgt und ihr dabei stattfindendes Zusammensintern beobachtet, alle Zellen, welche dasselbe Bild darboten, wie die veränderten Spindelzellen, auch für solche gehalten und die Zellhaufen für Complexe derselben, ohne dies direct durch die Beobachtung beweisen zu können, für Stricker dagegen sind die nicht spindelförmigen Zellen, an welchen er dieselben Veränderungen eintreten sah, wie an den Spindelzellen, ebenso präformirt wie die letzteren, obwohl er durch die Beobachtung den Verdacht nicht widerlegen konnte, dass sie ursprünglich spindelförmig gewesen sind. Wenn ich nach dem, was ich beobachtet habe, geneigt bin, mich auf die Seite von Stricker zu stellen und anzunehmen, dass ein Theil der Lymphocyten ausserhalb der Gefäße dieselben eigenthümlichen Veränderungen erfährt wie die Spindelzellen und auch zur Bildung der „Kernhaufen“ beiträgt, so stütze ich mich dabei namentlich auf Beobachtungen des Blutes in den lebenden Gefässen, fast immer prävalirt hier die Zahl der kleinen runden Lymphocyten über die der Spindelzellen, bisweilen sind letztere sogar verhältnissmässig spärlich; würden nur die Spindeln ausserhalb des Körpers in specifischer Weise sich verändern

und die Lymphocyten an dieser Veränderung nicht participiren, so würde dasselbe Verhältniss zwischen beiden Zellarten erhalten bleiben und doch sieht man hier immer eine sehr grosse Zahl von deformirten Zellen und von „Kernhaufen“ neben einer relativ kleinen Menge unveränderter Lymphocyten. Ich möchte also keineswegs, wie Hayem es thut, auf Grund der grossen „Vulnerabilität“ der Spindelzellen einerseits und der Beständigkeit der kleinen Leukocyten andererseits eine Grenze zwischen beiden gezogen wissen, glaube vielmehr annehmen zu dürfen, dass auch ein grosser Theil der im circulirenden Blute als Lymphocyten sich darstellenden Zellen bereits dieselbe „Vulnerabilität“ und dieselbe Neigung zur Verschmelzung besitzt, wie die Spindelzellen.

Bei der Aussichtslosigkeit des Versuchs, am frischen, mit keinen Reagentien behandelten Präparate Sicheres über die Beziehungen zwischen Lymphocyten und Spindelzellen zu erfahren, musste auf die Anwendung geeigneter Fixirungsmittel um so grösserer Werth gelegt werden. Es konnte erwartet werden, dass, selbst wenn mit der Fixirung der äusseren Form die Zellen gewisse Veränderungen in der Beschaffenheit ihres Zellleibes oder des Kerns verbunden sein sollten, doch der Nachweis von eventuell vorhandenen Uebergangsformen nicht verhindert werden könnte; die nach einer gewissen Richtung hin veränderten Zellen mussten ebenso eine continuirliche Reihe von sich an einander schliessenden Bildern liefern, wie die in ihrem natürlichen Zustande vollkommen erhaltenen, wenigstens war eine durch das Reagens hervorgerufene Unterbrechung der Kette, falls eine solche wirklich bestand, nicht wahrscheinlich; andererseits musste allerdings mit der Möglichkeit gerechnet werden, dass das Bestehen einer Reihe von Uebergangsbildern durch die künstliche Einwirkung vorgetäuscht werden konnte, ein solcher Irrthum schien indessen ausgeschlossen, wenn die Anwendung verschiedenartiger Reagentien denselben Erfolg hatte.

Was zunächst die äussere Form betrifft, so zeigen gut fixirte, d. h. direct aus dem lebenden oder eben getöteten Körper in Jodserum, 1 procentige Osmiumsäure oder in Pacini-Hayem'schen Liquor übertragene Präparate des Markblutes neben den langgestreckten Spindelzellen und den kuglig abgerundeten, zum

Theil als freie runde Kerne sich darstellenden Lymphocyten sehr häufig Formen, welche bei geringem Ueberwiegen des Längendurchmessers entweder eiförmig abgerundet sind oder als spitze, kurze Spindeln erscheinen; in dem einen Falle umgibt ein schmäler, meistens sichelförmiger Zellleib den Kern, im anderen sind es zwei kleine, zipselförmige Protoplasmaanhänge, welche den beiden Kernpolen anhaften. Auch in Bezug auf ihre Grösse nehmen diese Zellen eine mittlere Stellung zwischen Lymphocyten und Spindelzellen ein.

Die Beschaffenheit des wenig entwickelten Zellleibes ist sowohl in den Elementen, in welchen der Typus der beiden genannten Zellarten in charakteristischer Weise ausgeprägt ist, als auch in denen, welche ihrer Form nach ein Mittelglied zwischen beiden darstellen, durchaus homogen und von hyaliner Durchsichtigkeit; die gewöhnlichen Protoplasmagranulationen fehlen, dagegen existirt eine besondere Eigenthümlichkeit in der Anwesenheit von 1, 2 oder 3 stark glänzenden, runden Körnern oder Tropfen. Dass dieselben in den Spindelzellen fast regelmässig vorkommen, hat Hayem beschrieben und wurde auch oben bereits erwähnt; die „Leucocytes de la première variété“, i. e. Lymphocyten, nennt derselbe Autor „dépourvus en général de granulation brillante“, auf seiner schon citirten Abbildung Pl. V Fig. 1a, sowie auch Fig. 2a sind dieselben jedoch unverkennbar dargestellt und ich kann nur anführen, dass auch ich kleine glänzende Körnchen derselben Art, wie in den Spindelzellen, wiederholt mit Bestimmtheit in Zellen von dem Charakter der Lymphocyten, sowie in den beschriebenen Uebergangsformen gesehen habe.

Eben so wenig habe ich an den Kernen durchgreifende Unterschiede constatiren können. Zwischen der länglichen Form des Kerns der ausgebildeten Spindelzellen und der runden der Lymphocytenkerne giebt es alle Zwischenstufen, namentlich an den erwähnten ovoiden und kurzspindelförmigen Elementen. Das im Innern enthaltene Kerngerüst habe ich nach den verschiedensten Methoden geprüft, ohne auch hier specifische Verschiedenheiten wahrzunehmen. Besonders geeignet schienen mir in Pacini-Hayem'scher Flüssigkeit fixirte Präparate, welche nachher durch eine saure (essig- oder milchsaure) Vesuvinlösung gefärbt wur-

den. Hier zeigt sich in den unzweifelhaften Lymphocyten sehr deutlich das von Loewit (a. a. O.) für seine Leukoblasten geschilderte, später von H. F. Müller (a. a. O.), sowie von Flemming¹⁾ bestätigte zarte Fadengerüst mit Bildung von mehrfachen Chromatinklumpchen in den Knotenpunkten; auch ist nicht zu erkennen, dass in den Spindelzellen eine etwas differente Struktur vorliegt, die Fäden erscheinen gleichfalls netzförmig verbunden, sind jedoch spärlicher, mehr auseinandertretend und, was besonders hervortritt, es überwiegen Fäden longitudinaler Richtung und axialer Lage, die auch zugleich etwas dicker sind, als die seitlich sich abzweigenden Fäden, entweder tritt ein einzelner oder zwei parallel neben einander gelagerte, axiale Balken hervor (s. o.). Bei denjenigen Zellen, die eine neutrale Stellung in der Mitte einnehmen, verwischen sich die Unterschiede, so dass sie bald mehr der einen, bald der anderen Grundform sich nähern.

Deckhuyzen, welcher a. a. O. zuerst auf die longitudinale Anordnung der Gerüstfäden („Mitrochrome“) im Kern der von ihm „Thromboblasten“ und „Thrombocyten“ genannten Spindelzellen aufmerksam gemacht, giebt gleichzeitig auch von den jüngsten „Thromboblasten“ Bilder, auf welchen diese Eigenthümlichkeit des Chromatingerüstes kaum mehr zu erkennen ist, wodurch eine grosse Aehnlichkeit mit den von ihm dargestellten „Leukoblasten“-Kernen zu Stande kommt (Fig. 11, 12, 23, 24 a. a. O.).

Vielelleicht haben wir auch in der von H. F. Müller abgebildeten Spindelzelle Taf. V, Fig. 37 eine solche, noch nicht vollendete Umbildung des Kerns vor uns, man sieht ein dichtes Fadennetz, in welchem drei longitudinal verlaufende Bälkchen so stark entwickelt sind, dass sie an langgestreckte Chromatinklumpchen erinnern. Jedenfalls wird von Seiten Müller's kaum ein Bedenken gegen die von mir präsumirte Metamorphose der feineren Kernstruktur obwalten, da er seinerseits findet, dass die von ihm als „theilungsreife ruhende Zellen“ bezeichneten Elemente, d. h. gewisse grössere einkernige Leukocyten sich leicht von den kleinen einkernigen Leukocyten (Loewit's Leukoblasten) ableiten lassen,

¹⁾ Flemming, Ueber Theilung und Kernformen bei Leukocyten und über deren Attractionssphären. Arch. f. mikr. Anatomie. Bd. 37. 1891.

obwohl der Kernbau leider nicht weniger differirt (man vergleiche Taf. V, Fig. 24 und 25 mit Taf. II, Fig. 1), wie die Kerne von Leukocyten und Spindelzellen. Ebenso möchte ich die schon oben hervorgehobene Angabe Loewit's, dass bei ein und derselben Behandlungsmethode die Kerne der Spindelzellen ein sehr verschiedenes Aussehen bieten können, dahin deuten, dass diese Kerne in innerer Bewegung begriffen sind, sich gewissermaassen in einem labilen Gleichgewicht befinden, nicht aber in dem Sinne Loewit's, dass die Spindelzellen 2 ganz verschiedenen Zellkategorien angehören und theils der Leukoblasten-, theils der Erythroblastenreihe angehören; zu einer Sonderung der ächten Hayem'schen Spindelzellen in zwei Gruppen habe ich bei all' meinen Untersuchungen eben so wenig Anlass gefunden, wie Hayem selbst und auch Loewit würde, wie ich vermuthe, zu demselben Resultate gekommen sein, wenn er die für das Studium dieser Elemente geeigneten Untersuchungsmethoden, die wir durch Hayem kennen gelernt haben, benutzt hätte. Auf die Frage, inwieweit die Kernstruktur der Spindelzellen für die Ansicht, dass aus letzteren weiterhin die rothen Blutzellen hervorgehen, spricht, ob also der von Loewit gelegnete Uebergang von Leukoblasten in Erythroblasten dennoch stattfindet, brauche ich hier nicht weiter einzugehen, nachdem wir gesehen haben, dass die Uebergangsbilder der Zellen selbst genügende, sichere Beweise für eine solche Umbildung liefern, die Verfolgung der an den Kernen ablaufenden Vorgänge also kein weiteres Interesse hat.

Eine kurze Erwähnung verdient ferner in der uns beschäftigenden Frage der genetischen Zusammengehörigkeit von Lymphocyten, das bei beiden öfters beschriebene Auftreten von Nucleolen im Kern. Ebenso, wie bei manchen anderen Zellen, finde ich auch für die genannten Elemente die schon öfters bemerkte Thatsache bestätigt, dass es von der Wahl der Untersuchungsmethode abhängt, ob die Kerne ein deutliches Chromatingerüst in ihrem Innern zeigen, oder ob vielmehr an Stelle desselben umschriebene Nucleolen, bezw. nucleolenähnliche Körper sichtbar sind. Meine Beobachtungen lehren mich ferner, dass auch bei Behandlung mit solchen Flüssigkeiten, welche die Gerüststruktur der Kerne unkenntlich machen und die sogen. Nucleolen in die Erscheinung zu rufen geeignet sind, gewisse,

durch Uebergänge vermittelte Gegensätze zwischen Lymphocyten und Spindeln sich zeigen. In erster Linie empfehle ich zu diesen Beobachtungen Jodserumpräparate, welchen nachträglich einige Tropfen einer mässig concentrirten Lugol'schen Jod-Jodkalium-lösung hinzugefügt worden und die sodann 24 Stunden in feuchtem Wasser aufbewahrt sind. Fast in sämmtlichen kleinen, runden Leukocyten tritt jetzt ein heller, bläschenähnlicher, runder Kern und im Innern desselben ein, seltener zwei glänzende Nucleolen hervor, auch freie Kerne dieser Art sind in grosser Zahl vorhanden, in den in ihrer Form gut conservirten Spindelzellen erscheint der Kern ebenfalls bläschenähnlich, mit scharf gezeichnetem Contour, aber er ist oval und statt des Nucleolus ist ein feiner glänzender Streifen inmitten des übrigen hellen Kerninhalts vorhanden; vermittelt werden diese beiden Extreme durch Zellen, welche im Vergleich mit den Spindelzellen bedeutend verkürzt und mehr rudimentär erscheinen und in deren theils länglichen, theils runden Kern ein Gebilde von etwas matterem Glanze und gestreckterer Form, als den Nucleolen zu kommt, sich befindet; ausnahmsweise treten auch in Zellen von typischer Spindelform charakteristisch beschaffene Nucleolen auf. Wurde die Jod-Jodkalilösung direct zu dem ohne Zusatz fixirender Flüssigkeit unter dem Deckgläschen ausgebreiteten frischen Blutstropfen zugefügt, so war natürlich der Formunterschied zwischen den beiden Zellarten verwischt, aber das Verhalten der Kerne liess sie grossentheils mit einiger Sicherheit unterscheiden, die Kerne der vereinzelt liegenden Lymphocyten enthielten Nucleolen, die die sogen. „Kernhaufen“ bildenden Kerne der Spindelzellen zeigten meistens nur einen feinen glänzenden Streifen; bei einiger Aufmerksamkeit gelingt es jedoch festzustellen, dass dieser Unterschied auch hier kein constanter ist, indem namentlich in den Kernhaufen hie und da nucleolenähnliche Gebilde hervortraten. Brauchbare Bilder liefert ferner die 1 procentige Osmiumsäure, wenn man zur Kerntinction Methylenblaukochsalzlösung dem Präparate zufliessen lässt, ein intensiv blaugefärbter Nucleolus zeichnet die übrigens farblosen, bläschenähnlichen, runden Kerne der Lymphocyten aus, ein mattblau gefärbter Streifen wird an Stelle des Nucleolus in den typischen Spindelzellen sichtbar in den Uebergangszellen von theils runder,

theils spindelförmiger Gestalt sieht man bisweilen längliche Körper, welche durch Farbe und Glanz den Nucleolen sich anschliessen.

Ueber die Wirkung der Osmiumsäure auf die Spindelzellen liegen auch einige Angaben von Hayem vor, deren Anführung hier von Interesse sein dürfte, er unterscheidet das Verhalten der „petits hématoblastes“ und der „hématoblastes plus volumineux“; die erstenen sah er bei Behandlung mit schwachen Lösungen (1:300) zusammenschrumpfen und in ihrem aufquellenden Kern wird ein Nucleolus sichtbar, die letzteren erweisen sich viel resistenter, und ein Nucleolus zeigt sich im Kern gewöhnlich nicht, wohl aber treten in ihm „Petites lignes sinuées, simulant des cloisons incomplètes“ auf. Leider berichtet Hayem nichts über die unter dieselben Bedingungen versetzten „Leucocytes de la première variété“, unseren Lymphocyten, ich vermuthe, dass er zwischen ihnen und den „petits hématoblastes“ eben so wenig eine sichere Grenze hätte ziehen können, wie ich bei meinen eben mitgetheilten Untersuchungen.

Ich habe bisher nicht der Ergebnisse gedacht, welche ich bei der Durchmusterung der von mir in grosser Zahl in verschiedenen Jahreszeiten angefertigten Schnitte des gehärteten Knochenmarks erhalten habe. Zur Herstellung derselben benutzte ich nicht, wie Marquis, das aus den zerspaltenen Knochen herausgehobene und alsdann gehärtete Knochenmark, sondern vielmehr, um die bei der Herausnahme fast unvermeidliche Beschädigung zu vermeiden, das in seine Knochenhöhle noch eingeschlossene Mark; um das Eindringen der fixirenden Flüssigkeit, Sublimatkochsalzlösungen oder Flemming's starkes Chromosmum-Essigsäuregemisch, zu erleichtern, wurden die zu untersuchenden Knochen, meistens die Ober- oder Unterschenkelknochen, von allen bedeckenden Weichtheilen durch Abschaben befreit, die die Höhlen abschliessenden Epiphysenknorpel abgetragen, die Knochen häufig auch in der Mitte halbiert. Die in Sublimat eingelegten Objecte wurden später durch Salpetersäure (1 Th. offic. Acid. nitric., 7 Th. Aq.) entkalkt und nach Uebertragung in Alkohol in Celloidin eingebettet, zur Färbung diente Hämatoxylin in Verbindung mit Gieson'schem Pikrinsäure - Säurefuchsin oder mit

Biondi'scher Lösung. Bei den Flemming-Präparaten bedurfte es der Entkalkung meistens nicht, wenn sie mehrere Tage in der sauren Lösung verweilt hatten, die Celloidinschnitte wurden in gewöhnlicher Weise mit Saffranin gefärbt.

Im Allgemeinen muss ich bekennen, dass mich diese Untersuchungsreihe bei der Erforschung der wichtigsten Frage, nehmlich des gegenseitigen Verhältnisses der verschiedenen in Betracht kommenden Zellen zu einander wenig gefördert hat. Einerseits nehmlich ist es hiebei ausserordentlich schwierig und gelingt nur selten, das Hämoglobin in den Zellen in der Art zu fixiren, dass dasselbe schon bei seinem ersten Auftreten sicher zu erkennen ist¹⁾), andererseits leidet auch die Form der Zellen, so dass z. B. die wichtigen Spindelzellen mehr oder weniger unkenntlich zu werden pflegen. Meine Schnitte konnten mir demnach in der genannten Beziehung keine brauchbare Ergänzung der am Markblute gewonnenen Erfahrungen, noch weniger einen Ersatz für dieselben liefern; nur nach anderen Richtungen hin waren sie nicht ohne Gewinn, namentlich für die Feststellung der Theilungsvorgänge der Zellen. Wenn es auch nicht als eine nothwendige Voraussetzung für die Richtigkeit der ausgesprochenen Ansicht, dass es eine continuirliche Entwickelungsreihe: Lymphocyten, Spindelzellen, rothe Blutkörper giebt, gelten darf, dass die genannten Zellen sich während ihrer aufsteigenden Entwicklung vermehren — aus der Theilung ergiebt sich ja gewöhnlich nur eine numerische Zunahme, nicht aber ein Fortschritt in der Entwicklung der Zellen —, so muss es als ein um so wichtigeres Erforderniss erscheinen, nachzuweisen, dass das Anfangsglied der Reihe, die Lymphocyten eines beständigen oder periodischen Nachwuchses sich erfreuen, der die beschriebene Metamorphose von Neuem durchzumachen im Stande ist; es war eine fernere Aufgabe, zu ermitteln, ob dieser Proliferationsprozess nur innerhalb der Blutgefässen sich vollzieht oder ob, was die oben besprochene Beziehung zwischen physiologischer Blutregeneration und lymphoider Metaplasie des Marks vermuten liess, auch

¹⁾ Auch in der Arbeit von Marquis wird gesagt: „es existirt bis dato kein einziges Fixirungsmittel für Hämoglobin, das allen Anforderungen genügt“. — Dasselbe geht aus den auf diesem Wege gewonnenen, sich widersprechenden Resultaten anderer Beobachter hervor.

die lymphocytären Elemente des Markgewebes wesentlich dabei betheiligt sind. Das Resultat hat nicht ganz meinen Erwartungen entsprochen; ebenso wie Marquis habe ich ein reichliches Auftreten von Mitosen farbloser Zellen, auch selbst in der Periode, wo sich die Blutregeneration durch die im Blute in grosser Zahl erscheinenden, jungen, rothen Blutzellen zu erkennen giebt, nicht beobachtet, einzelne Mitosen waren jedoch sowohl in den Gefässen, als im Gewebe häufig zu finden, sie fehlten selbst nicht gänzlich bei Winterfröschen in den peripherischen, lymphoid bleibenden Theilen desselben. Es wird hierdurch die schon oben ausgesprochene Ansicht bestätigt, dass zwar der zweite Abschnitt in der Entwicklung der rothen Blutzellen, das Heranwachsen der Spindelzellen zu den reifen, grossen, gefärbten Zellen, ziemlich acut in einem begrenzten Zeitraume abläuft, der erste in der Erzeugung von Lymphocytēn und deren Umbildung zu Spindelzellen bestehende Act, jedoch vielmehr continuirlich und demnach in einer weniger auffälligen Weise geschieht und nur im Frühjahr eine periodische Steigerung erfährt.

Was die Beschaffenheit der in Mitose befindlichen Zellen betrifft, so übertrafen dieselben stets die kleinen Lymphocytēn beträchtlich an Grösse, entsprechend der Darstellung von H. F. Müller, nach welchem die „kleinen einkernigen Leukocyten“ von grösseren „theilungsreifen ruhenden Zellen“ abstammen.

Ueber diesen noch nicht abgeschlossenen Theil meiner Untersuchungen behalte ich mir weitere Mittheilungen vor.
