

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin [Direktor: Geh. Med.-Rat Lubarsch].)

Untersuchungen über die Riesenzellen in der Mäusemilz.

Von

Dr. L. V. Klaschen.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. September 1921.)

Die vorliegenden Untersuchungen, die sich im wesentlichen mit der Frage der Entstehung der Megakaryocyten und ihren weiteren Entwicklung befassen, beziehen sich im wesentlichen auf die Verhältnisse bei der Maus. Das Studium der Maus hat den Vorteil, daß, wie seit langem bekannt, dieses Tier normalerweise in seiner Milz zahlreiche Megakaryocyten besitzt, deren Identität mit den gleichen Zellen des Knochenmarks allgemein anerkannt ist. Die Milz ist nun aus dem Grunde ein besonders geeignetes Objekt für derartige Studien, weil die normale Milz in der Pulpa abgesehen von dem Sinues-adventitiellen (reticulo-) Apparat nur die einheitliche Form der runden Pulpazellen neben den normalerweise spärlichen Riesenzellen aufweist, während das Knochenmark durch die Vielheit der cellulären Bestandteile des Markparenchyms und die schwere Übersichtlichkeit des geweblichen Aufbaues für Untersuchungen über die Entwicklung einer bestimmten Zellform weniger günstige Verhältnisse darbietet. Es war zu erwarten, daß es gelingen würde, durch bestimmte Reize verschiedener Art, Intensität und Zeitdauer (Infektion, Blutgifte, artfremdes Eiweis), Reaktionen in der Milz hervorzurufen, die einen Einblick in die Entwicklung und das Schicksal der verschiedenen Zellformen und besonders der Riesenzellen gestatten würden, indem nicht nur eine zahlenmäßige Veränderung dieser Elemente eintreten müßte, sondern gleichzeitig auch die verschiedensten Entwicklungsstufen zur Darstellung gelangen könnten. Die Riesenzellen der normalen Mäusemilz finden wir ausschließlich in der Milzpulpa, vorzugsweise unterhalb der Milzkapsel und in der Nähe der Trabekel, während die Lymphknötchen regelmäßig frei von diesen Zellformen sind. Innerhalb der Sinus und der größeren Milzvenen finden sich Riesenzellen in der Regel nicht, sondern man kann nur gelegentlich den Durchtritt von Protoplasmateilen der Riesenzellen durch die Sinuswand beobachten, auf deren Beziehung zur Blutplättchenbildung

wir noch später zurückkommen werden. Die Betrachtung der Gesamtheit der Riesenzellen einer normalen Milz zeigt eine Vielheit der Form, die es nicht gestattet, einen einzigen „Typus“ als Norm darzustellen, wie es vielfach geschieht (so von Schridde bezüglich der Knochenmarkriesenzellen des Menschen) für die natürlich dieselben Verhältnisse gelten, sondern die der Ausdruck eines Nebeneinanders verschiedener Entwicklungsstufen bedeutet. Die Durchführung ihrer Trennung, die die Aufstellung einer fortlaufenden Entwicklungsreihe ermöglichen könnte, gestaltet sich nun wesentlich leichter, wenn man, wie dies bei den verschiedenen Reizversuchen erzielt werden kann, nicht nur zahlenmäßig mehr derartige Zellformen zum Vergleiche zur Verfügung bekommt, sondern auch noch wesentlich unterschiedlichere Altersstufen.

Unsere Untersuchungen bezweckten einmal, die Frage aufzuklären, ob die Riesenzellen von der Embryonalzeit her als eine besondere Zellart differenziert wären und sich im postembryonalen Leben nur durch Teilung dieser differenzierten Zellen vermehrten, oder ob zu jeder Zeit eine Entwicklung anderer Zellarten in Richtung der Riesenzellenbildung anzunehmen wäre. Im letzteren Fall bedürfte es dann der weiteren Aufklärung, welche Zellen hierfür in Frage kämen. Des weiteren beschäftigte uns die Frage, wieweit sich durch morphologische Untersuchungen Aussagen über das Schicksal und die Bedeutung der ausgebildeten Riesenzellen erkennen ließen, wobei die Beziehung der Blutplättchenentstehung zu den Riesenzellen zu berücksichtigen war.

Die Untersuchungen wurden zunächst an Mäuseembryonen von 5—7, später bis zu 20 mm Länge angestellt. Bezuglich der uns in erster Linie auch hier interessierenden Frage der Riesenzellenentstehung liegen Angaben von Jolly und Rosello vor, die an weißen Rattenembryonen Untersuchungen über den Zeitpunkt und die Art der Entstehung der Riesenzellen angestellt haben. Bei 16 mm langen Embryonen fanden sich in der Milz nur große ovale basophile Zellen mit bläschenförmigen Kern, die sich lebhaft durch Mitose vermehrten, „primitive Zellen“, daneben Erythroblasten, aber weder granulierte Elemente noch Riesenzellen. Später tritt dann eine Differenzierung ein, indem ein Teil dieser Zellen stärkeren basophilen Charakter annimmt und der Kern einen großen Nucleolus erkennen lässt; daneben zeigen sich die ersten Mastzellen, welch letztere aus den „primitiven Milzzellen“ hervorgehen. Bei den Mäuseembryonen kann man die Entstehung der ersten Riesenzellen in der Leber beobachten, und zwar bei Embryonen von 5 mm Länge an. Sie treten in den Blutinseln auf, sind rundlich bis oval (im Gegensatz zu den Formen der späteren Stadien), die Kerne sind oft in der Zweizahl mit deutlichen Abplattungen an den Berührungsstellen bei sonst rundem Umfang. Bisweilen finden sich 3 Kerne, zu meist nur ein einziger großer gelappter Kern. Das Protoplasma zeigt

bei der Giemsafärbung deutliche azurophile Granulationen und gar nicht selten einen hyalinerscheinenden, schwach basophil sich färbenden äußeren Rand. (Alle Angaben beziehen sich auf dünne Paraffinschnittpräparate.) Ähnliche Beobachtungen konnte Ogata an der embryonalen Kaninchenleber machen. Bei 1— $\frac{1}{2}$ wöchigen Embryonen fanden sich zahlreiche Blutbildungsherde in der Leber eingestreut, die sog. Blutbildunginseln. Neben den sog. Myeloblasten und Erythroblasten finden sich zahlreiche Riesenzellen, die wie das myeloische Gewebe überhaupt extravasculär gelagert sind (Ogata). „Die Riesenzellen bieten nun, wie das auch Schridde für die menschlichen Embryonen betont hat, genau den gleichen Aufbau dar wie die gleichen Zellen des extrauterinen Knochenmarks. Sie haben denselben Kern und besitzen dieselben Granula. An diesen Riesenzellen der embryonalen Leber beobachtet man nun ferner eine deutliche Felderung, d. i. die Zusammenballung der Granula zu kleinen Gruppen. Man sieht dazwischen die hyaline Substanz hervortreten, man erkennt ferner, wie die Zellen Fortsätze ausstrecken, und wie diese Fortsätze, die in sich die zusammengeballten Granulakomplexe beherbergen, in die Blutgefäße hineinragen. Es ist absolut das gleiche Bild, wie ich es für das extrauterine Knochenmark oben geschildert habe.“ —Riesenzellen in der Mäusemilz treten entsprechend der späteren Entstehung dieses Organs in bezug auf die Leber erst später auf als in dieser. Erst bei ca. 16 mm langen Embryonen konnten Riesenzellen in der Milz nachgewiesen werden. Die Form und der Bau dieser Zellen unterscheidet sich in nichts von den oben geschilderten Zellen in der Mäuseleber. Zu dieser Zeit besteht die Milz aus den sog. primitiven lymphoiden Zellen (Radford) oder nach Jolly und Rosello: primitiven Lymphzellen.

Die Zuteilung der Zellen der Blutinseln in der Leber einerseits und der sog. primitiven Milzzellen andererseits zu einer aus dem postembryonalen Leben bekannten Zellform oder die Herstellung möglicher Beziehungen genetischer Art zwischen den embryonalen und „reifen“ Zellen hat zu lebhaften Erörterungen Anlaß gegeben, so daß die einen Autoren, deren hervorragendste Vertreter Schridde und Nägeli sind, die Ansicht vertreten, daß die genannten Zellen als Myeloblasten zu bezeichnen sind, während die anderen Autoren (Maximow, Wain, Mollier) von Lymphocyten sprechen. Weidenreich hält es hingegen „für im höchsten Grade wahrscheinlich, daß in der Milz wie in der Leber und im Knochenmark die Entwicklung ausgeht von indifferenten basophilen, größeren und kleineren Zellen, die als abgerundete Mesenchymzellen oder Wanderzellen an Ort und Stelle sich bilden und sich dann zunächst sowohl in der Richtung der Erythrocyten wie der Leukocytenreihe (granulierte Leukocyten) differenzieren. Dieses erste Element der primitiven Lymphzellen wäre also auch hier wieder die

primitive Blutzelle, der primitive Leukocyt oder Molliers Hämogonie.“ Wir wollen hier in diesen in seiner grundsätzlichen Bedeutung über Benennungsfragen weit hinausgehenden Streit nicht eingreifen, sondern uns mit der Feststellung begnügen, daß die Differenzierung der die Blutinseln in der Leber und das primitive Milzgewebe bildenden Zellen zu Riesenzellen bereits zu einer sehr frühen Zeit erfolgt, in der die übrigen Elemente, wie ja auch deutlich aus der Meinungsverschiedenheit der Autoren hervorgeht, noch weitgehend unspezifiziert erscheinen. Wir stehen demnach nicht an, für die Embryonalzeit einen engen genetischen Zusammenhang zwischen diesen primitiven Zellformen und den Riesenzellen anzunehmen, etwa in dem Sinne, daß die Riesenzellen sehr frühe Differenzierungen in diesen Zellen darstellen.

Die Leberanlage finden wir zuerst erkennbar bei dem 5 mm langen Mäuseembryo, und zwar dringen zu diesem Zeitpunkt die Leberstrangzellen in das Septum transversum ein. Das Mesenchym weist neben kleinen schwach färbbaren mit zarten Protoplasmaausläufen versehenen Zellen solche mit großen dunkleren Kernen auf, die dem Typus der Sa xerschen Wandzellen ähneln. Die Gefäße sind äußerst spärlich, weit, zum Teil leer, zum Teil mit Blutzellen gefüllt, unter denen die der Erythrocytenreihe bei weitem überwiegen, und zwar stehen an Zahl voran die großen hämoglobinreichen kernhaltigen Zellen, während nur vereinzelt große kernlose rote Blutkörperchen (Megalocyten) angetroffen werden. Die weißen Elemente sind in diesem Stadium vertreten durch runde bis polyedrische Zellen mit großem schwach chromatischem Kern und ziemlich reichlichem schwach basophilem Protoplasmaleib. Der Kern ist bisweilen exzentrisch gelagert. Die Zellen entsprechen denen, die Maximow bereits 1909 als Lymphozyten angesprochen hat. Bei etwas weiter fortgeschrittenener Entwicklung, in dem Verlaufe die Leber einen immer größeren Raum in dem unteren Teil des embryonalen Körpers einnimmt, sehen wir zwischen den Leberzellbalken die sog. Blutinseln. In diese finden wir neben den roten kernhaltigen Blutkörperchen nunmehr sehr zahlreich lymphocytäre Elemente, die im allgemeinen kleiner, protoplasmaärmer und chromatinreicher sind als die oben beschriebenen. Daneben treten vereinzelt Riesenzellen auf, deren Beschaffenheit wir bereits geschildert haben. Im weiteren Entwicklungsstadium nehmen die Riesenzellen an Zahl zu; gleichzeitig ist der Zelleib einzelner Exemplare größer geworden; die azurophile Granulation tritt deutlicher hervor; die hyaline Randzone ist nach wie vor deutlich kenntlich. Daneben finden sich die weißen Blutelemente weitgehend differenziert, indem nunmehr auch granulierte myeloische Elemente aufgetreten sind.

Die Milz, die zu einem späteren Zeitpunkt als die Leber angelegt wird, zeigt in ihren weit verzweigten Gefäßen dieselben roten und weißen

Elemente, die wir für die Leber beschrieben haben. Zwischen diesen Gefäßen finden wir große blasse Zellen mit ovalem bis rundem, schwach färbbarem Kern. Es sind die sog. Splenocyten, welche Jolly und Rosello beschrieben haben. Später tritt nach diesen Autoren etwa beim 20 mm langen Rattenembryo die Differenzierung ein, indem ein Teil dieser Zellen einen stärker basophilen Charakter annimmt und in dem Kern einen großen Nucleolus erkennen läßt. Daneben zeigen sich die ersten Mastzellen und Riesenzellen, „welch letztere aus den primitiven Milzzellen hervorgehen“.

Daß übrigens auch in der Milz das Auftreten von Riesenzellen gleichbedeutend mit der ersten Differenzierung der bis dahin undifferenzierten primitiven Milzzellen ist, geht ohne weiteres aus der Betrachtung der verschiedenen embryonalen Stadien hervor. Anfänglich finden wir bei der ja später als die Leber angelegten Milz zwischen den Gefäßen, die dieselben Zellen aufweisen, wie sie bei der Leberanlage beschrieben sind, eine einheitliche Form großer blasser Zellen mit ovalem bis rundem schwach färbbarem Kern, die sog. Splenocyten, bzw. primitiven Milzzellen. Später kommt es dann, wie dies Jolly und Rosello für die weiße Ratte beschrieben haben und wir auch für die Maus bestätigen konnten, unter Zunahme der Färbbarkeit eines Teils der Kerne mit Nucleolusbildung zum Auftreten der Riesenzellen. Das Auftreten von Mastzellen findet nach unseren Beobachtungen an der Maus erst im weiteren Verlauf der Entwicklung statt, während Jolly und Rosello bei der Ratte gleichzeitig die Entstehung von Mast- und Riesenzellen, „welch letztere aus den primitiven Lymphozyten hervorgehen“, beschreiben. Ausdrücklich sei hervorgehoben, daß das erste Auftreten der Riesenzellen in der Milz stets außerhalb der Gefäße stattfindet, so daß eine Ableitung von Wandelementen der Gefäße jedenfalls für die Milz ebensowenig wie für die Leber zulässig ist. Finden sich zu dieser Zeit Riesenzellen innerhalb der Capillaren irgendwelcher Gefäßprovinzen, so erscheint die Annahme berechtigt, daß es sich hier um Elemente handelt, die aus dem Dottersack in die Gefäße eingeschwemmt und stecken geblieben sind.

F. Lewy vertritt den Standpunkt, daß die Riesenzellen des Knochenmarks aus den Myelocyten durch atypische Teilung entstünden. Das Protoplasma folgt der Kernteilung nicht; die Kerne können unter Umständen zu einem großen vielgestaltigen Kern verschmelzen. Den-selben Vorgang nimmt er für die Entstehung der Riesenzellen in der embryonalen Milz und Leber an, ohne auf die Ursprungszellen in diesen Organen einzugehen. Blumenthal und Morawitz sind der Ansicht, daß die Riesenzellen der Milz bei Hund, Kaninchen und Maus durch Verschmelzung lymphoider Elemente entstehen könnten. Jedenfalls lehnen sie ab, daß die Riesenzellen eine für myeloisches Gewebe

charakteristische Zellart seien. Maximow endlich vertritt den Standpunkt, daß amitotische Kernteilungen der Bildung der Riesenzellen zu grunde liegen.

Wir möchten hinsichtlich der Ausbildung der vielgestaltigen Kernformen der Riesenzellen das Moment des abnormen Wachstums gegenüber dem der abnormen Teilung in den Vordergrund stellen. Kernteilungsvorgänge finden sich auch im Stadium der lebhaftesten Riesenzellenbildung nur äußerst selten; bisweilen sieht man Figuren, die als pluripolare Mitosen zu deuten und als solche verschiedentlich beschrieben sind. Es wird aber in der Regel nicht der Eindruck gewonnen, daß diese Mitosen bis zur völligen Kernteilung durchgeführt werden, sondern das Fehlen der Endstadium dieser Teilungsvorgänge läßt vielmehr die Annahme zu, daß es sich um eine versuchte, aber nicht durchgeführte mitotische Kernteilung handelt. Wir haben auch das Auftreten zahlloser Centriolen, die aus den verschiedenen Teilungen hervorgegangen sein sollen, nicht beobachten können, obgleich die Heidenhainsche Färbetechnik ausgesehnte Anwendung fand. Heidenhain und andere Autoren stützen sich ja ganz besonders auf das Auftreten zahlloser runderlicher und hantelförmiger Centriolen, als Beweis der pluripolaren Teilungsvorgänge im Kern der Riesenzellen. Nach unseren Beobachtungen läßt sich die Frage am besten unter den durch das Experiment zu beherrschenden Bedingungen der gigantocellulären Reaktion der Milz studieren. Wir wollen daher zur Begründung unserer Anschauung, daß es sich im wesentlichen um Kernvergrößerung, Einschnürung bzw. Abschnürung handelt, auf unsere Versuche eingehen.

Wir haben nun zunächst als Reiz das Caseosan angewandt, um uns davon zu überzeugen, welche morphologischen Veränderungen dieser Proteinkörper in der Milz auszulösen vermag. Wir möchten hier noch nicht auf die Beeinflussung des gesamten Milzaufbaues eingehen, sondern dies einer späteren eingehenderen Veröffentlichung vorbehalten und uns hier im Rahmen unseres Themas auf die Riesenzellen beschränken. Wir begannen mit einer intravenösen Injektion von 0,25 ccm bei einer Reihe von 5 Mäusen, und zwar dieselbe Menge an 5 aufeinanderfolgenden Tagen. Die Mäuse vertrugen die Injektion ohne weiteres und ließen überhaupt keine Veränderungen bemerken. Speziell anaphylaktische Erscheinungen traten bei dieser Art der Anwendung niemals auf. Der Sektionsbefund der unmittelbar nach der letzten Injektion getöteten Tiere zeigte eine Vergrößerung der Milz und eine stärkere Injektion der Bauchgefäß. Das histologische Bild zeigt nun eine Reihe von beachtenswerten Besonderheiten. Zunächst finden wir unterhalb der Kapsel eine auffällige zellige Anhäufung in dem verschmälerten Pulpagewebe. Die Lymphknötchen haben eine erhebliche Vergrößerung erfahren und die Pula zusammengedrängt bzw. ersetzt. Die Keimzentren sind

groß und weisen große helle Kerne und helles Protoplasma auf. Es befinden sich von den Keimzentren nach der Peripherie der Lymphknöten zu alle Übergänge von diesen Zellen zu den echten ausgebildeten Lymphocyten, unter denen die große Zahl hellkerniger, also jugendlicher Elemente auffällt. Wir haben offensichtlich eine erhebliche Vermehrung des lymphatischen Anteils der Milz vor uns. Die Pulpa weist im wesentlichen eine zahlenmäßige Verminderung ihrer Elemente auf, ohne daß ihr Aufbau oder der Charakter der einzelnen Zellarten Besonderheiten zeigten. Die Riesenzellen zeichnen sich zum Teil durch eine auffallende Größe aus. Wir finden zahlreiche abenteuerliche Formen, große vielgestaltige Fortsätze des Protoplasmas, die zum Teil in die Gefäße hineinragen, bisweilen sich auch schon völlig von der Zelle abgeschnürt haben und frei im Lumen der Gefäße liegen. Neben diesen, sich bei der Giemsafärbung stark violett färbenden Zellformen finden sich in großer Anzahl auch kleinere Formen, die mehr rundlich oder polyedrisch sind und in ihrem Protoplasma sich mehr bläulich färben. Diese „jungen“ Riesenzellen liegen auffallend oft in kleineren Gruppen zusammen, mitunter berühren sich mehrere unmittelbar, so daß man den Eindruck eines größeren syncytialen Verbandes gewinnt. — Erhöht man nun den Reiz des Caseosans, indem man Dosen bis 0,5 ccm mehrfach, bis zu 10 Malen, intravenös verabfolgt und die Mäuse nach der letzten Injektion tötet, so findet sich eine noch erheblichere Vergrößerung der Milz, bis zu 2 cm Länge und 1 cm Breite, bei mittelgroßen Mäusen (20 g). Das mikroskopische Bild ähnelt dem eben geschilderten, doch fällt eine nunmehr ganz bedeutende Vermehrung der Riesenzellen auf. Es finden sich wieder neben sehr zahlreichen fortgeschrittenen Entwicklungsstadien eine sehr große Anzahl jugendlicher Elemente, die wiederum auffallend oft in enger Berührung nebeneinander liegen. Die Überproduktion an Riesenzellen gestattet durch das gleichzeitige Vorhandensein der verschiedenen Entwicklungsstufen in zahlreichen Exemplaren ein Urteil über den Gang der Entwicklung. Die Kerne, die uns hier in erster Linie angehen, sind in den Zellen, die wir als die jüngsten Riesenzellen ansprechen, groß, rund und bläschenförmig. Diese Größe des Kerns zugleich mit der Größe des Protoplasmas sind die einzigen Kennzeichen, die diese Stadien von ihren lymphoiden Vorstufen unterscheiden und uns zu dem Ausdruck „Riesenzellen“ berechtigen. Mit zunehmendem Wachstum der ganzen Zelle finden sich Einschnürungen des weiterhin vergrößerten Kerns; wir bekommen Bilder, in denen sich die Kernmembran in das Innere des Kernes einstülpt bzw. manchmal eingezogen wird, manchmal gleichzeitig an mehreren Stellen, so daß der Kern die Form eines Kleeblattes annehmen kann (Abb. 1 u. 2). Es kommt nun zum Wachstum der zwischen den Einziehungen gelegenen Kernteile unter dauernder Zunahme der Kernmasse. Es entsteht schließlich der bekannte

oft genug grotesk gestaltete Kern mit seinen zahlreichen Ausläufern, Einziehungen, Abschnürungen, mit seiner so enorm vergrößerten Oberfläche, ein übertriebenes Abbild des Leukocytenkernes. Das Vorhandensein zahlreicher voneinander getrennter Kerne lässt sich ohne weiteres erklären, wenn man Bilder zu sehen bekommt, die geradezu den letzten Zeitpunkt vor der Loslösung des sich abtrennenden Stückes vom Hauptstück erkennen lassen. Man sieht bisweilen Kernteile, die mit einem ganz dünnen fadenförmigen Verbindungsstück mit dem benachbarten Kernstück zusammenhängen (Abb. 1 u. 2). Ein irgendwie anders geführter Schnitt würde das Verbindungsstück vermissen lassen

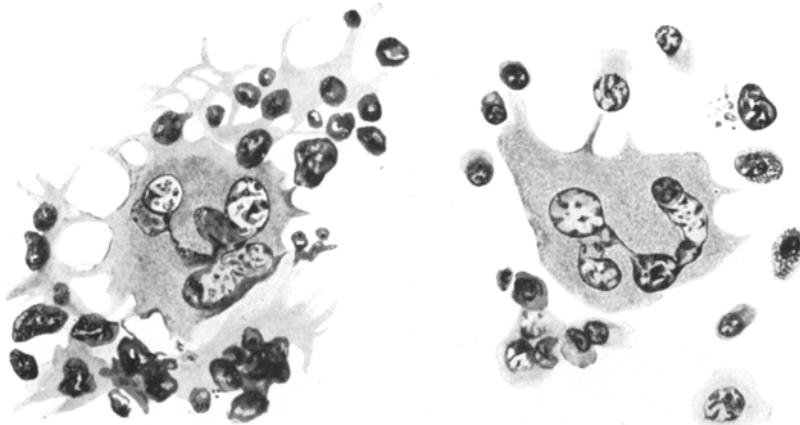


Abb. 1 und 2. Kernbau typischer linealer Megakaryozyten der Maus. Zeiss $\frac{1}{12}$ Ok. um $\frac{2}{5}$ verkleinert.

und den Eindruck der bereits vollzogenen Abtrennung vermitteln. Es kann sicherlich zur völligen Abtrennung solcher Kernteile kommen, aber es bleibt zu bedenken, wie schwierig die Beurteilung in jedem einzelnen Falle ist. Jedenfalls erscheint die Auffassung berechtigt, daß die Vielkernigkeit auf diesem Wege zustande kommen kann, und daß nicht unbedingt pathologische Kernteilungsvorgänge angenommen werden müssen.

Die experimentelle Beeinflussung des Riesenzellbestandes der Milz der Maus lässt sich auf die verschiedenste Art ebenfalls erreichen. Wir können hier nur ganz kurz einige Resultate wiedergeben. Es zeigte sich bei der Streptokokkeninfektion, daß es anfänglich zu einer Vermehrung dieser Elemente kommt, die allerdings nie so erhebliche Grade annimmt, wie zuvor beschrieben wurde, und die im weiteren Verlauf von einer Verminderung gefolgt ist. Blutgifte (Pyrodin), bakterielle Gifte (Diphtherietoxin) führen, sofern überhaupt eine Einwirkung auf die Riesenzellen zustande kommt, zur Verminderung unter schwersten Degenerationserscheinungen an Kern und Protoplasma.

Es erübrigts sich, noch kurz auf das Schicksal der Riesenzellen in der Milz einzugehen. Man kann wohl sagen, daß die Anschauung von Wright über die Beziehungen zwischen Riesenzellen und Blutplättchen, die zuerst 1910 veröffentlicht wurden und durch die Ogataschen Arbeiten in Deutschland völlige Bestätigung fanden, heute weitgehend anerkannt sind. Danach haben die Riesenzellen als die Bildner der Blutplättchen zu gelten. Gerade die Milz mit der gigantocellulären Reaktion bietet die günstigste Gelegenheit, diese Verhältnisse zu studieren. Man stößt fortgesetzt auf die überzeugendsten Bilder im Sinne

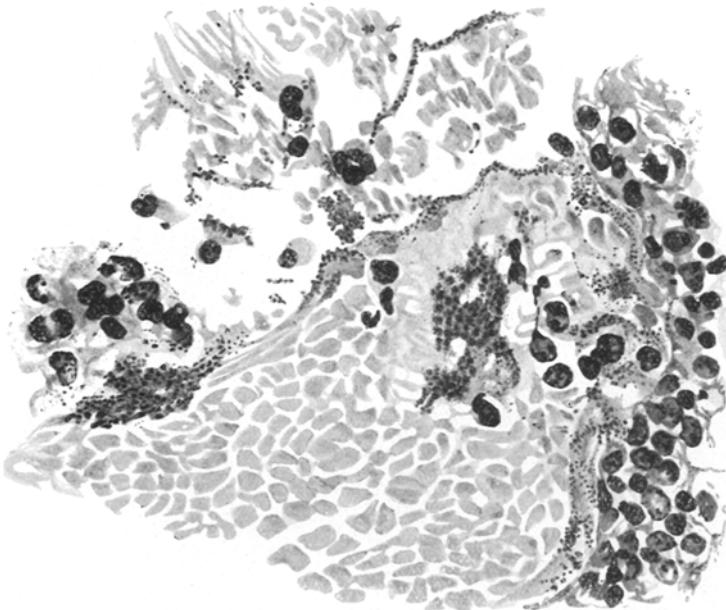


Abb. 3. Zusammenhängende Klumpen von Blutplättchen in einer Milzvene eines mit Streptokokken infizierten Meerschweinchens. Lebenswarm fixiert. Schnitt wie bei 1.

der Wrightschen Vorstellung. Am großartigsten kommt der Vorgang bei der Infektion mit Streptokokken sowie bei der fortgesetzten Anwendung kleinerer Mengen von Blutgiften (Pyrodin) zum Ausdruck (Abb. 3). Die ganze Milz ist bisweilen von Plättchen überschwemmt. Die Riesenzellen sind in ihrem Protoplasma teilweise völlig in Teilchen, die von den freien Blutplättchen ununterscheidbar sind, aufgeteilt. Bisweilen findet man ganze Teile des derart veränderten Protoplasmas in noch schwachem Zusammenhang mit der Zelle schon gelöst und die in Plättchen zerfallenen Protoplasmaklumpen liegen zahlreich frei im Gefäßlumen und werden von dort in die verschiedensten Gefäßprovinzen verschleppt (Abb. 4—6). Es hat durchaus den Anschein, daß die Ent-

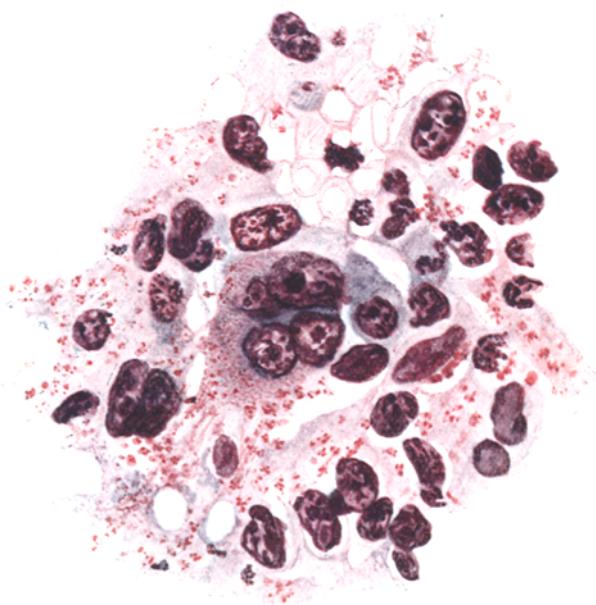
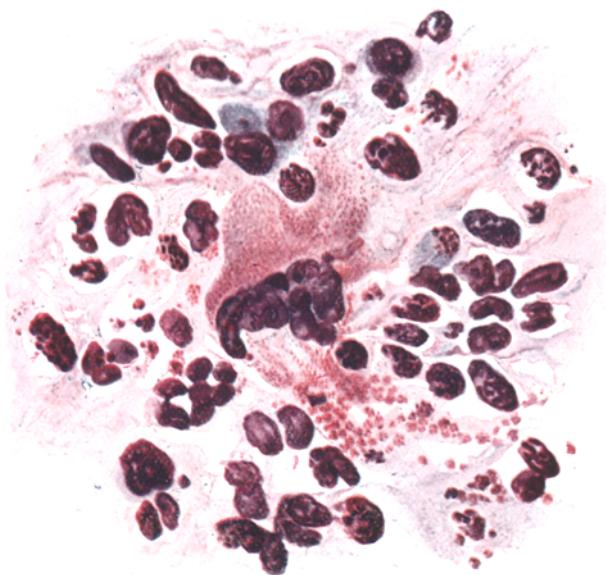


Abb. 4 und 5. Protoplasmatische Abschnürung von Blutplättchen seitens lienaler Megakaryozyten in die Sinus der Milz. Maus. Giemsa. Zeiss $\frac{1}{12}$ Kom. Imm. Ok. 3.



Abb. 6. Schnittbild eines Megakaryozyten. Scheinbild von Mehrkernigkeit sowie von Phagocytose. Diese kommt hier wie häufig zustande, indem die langen Zellfortsätze Zellen umgreifen, so daß geeignete Schnitte den Anschein einer phagocytären Aufnahme dieser in den Leib der Riesenzelle erwecken. Zeiss $\frac{1}{12}$ Ok. um $\frac{2}{5}$ verkleinert.

stehung der Blutplättchen gleichbedeutend mit dem Untergang der Riesenzelle ist, so daß sich gewissermaßen die reife Riesenzelle in Plättchen auflöst. Es muß die Aufgabe biologischer Forschung sein, die Bedeutung des hier geschilderten Vorganges zu ergründen.

Zusammenfassend kämen wir zu dem Ergebnis:

1. In der Embryonalzeit gehören die Riesenzellen zu den am frühesten sich aus den lymphoiden Elementen der Blutbildungsstätten differenzierenden Zellen.
2. Im postembryonalen Leben entwickelt sich die Riesenzelle der Mäusemilz ebenfalls aus lymphoiden Vorstufen.
3. Der Kern der Riesenzelle entsteht in der Regel nicht durch Mitose und nachherige Verschmelzung, sondern durch Massenzunahme, Oberflächenvergrößerung, Ein- und Abschnürungsvorgänge.
4. Das Protoplasma der reifen Riesenzelle zerfällt entsprechend der Wrightschen Vorstellung in Blutplättchen.
5. Zum Studium der Riesenzellenentwicklung in der Mäusemilz eignet sich besonders die durch Caseosanreiz bedingte gigantocelluläre Reaktion.

Literaturverzeichnis.

- Arnold, J., (1895), Zur Morphologie und Biologie der Zellen des Knochenmarks. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **140**. — Askanazy, M., (1904), Der Ursprung und die Schicksale der farblosen Blutzellen. Münch. med. Wochenschr. Nr. 44 u. 45. — Benda, C., (1896), Über den Bau der blutbildenden Organe und die Regeneration der Blutelemente beim Menschen. Verhandl. d. physiol. Ges. Berlin. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. S. 30. — Bizzozero, G., (1869), Sul midollo delle ossa. — Blumenthal, R., (1904), Recherches expérimentales sur la genèse des cellules sanguines et les modifications fonctionnelles des organes hématopoietiques Trav. d. Labor. d. Physiol. Instituts Solvay. **6**. — Bonnet, R., (1891), Grundriß der Entwicklungsgeschichte der Haussäugetiere. Berlin. — Demarbaix, H., (1889), Division et dégénérescence des cellules géantes de la moelle des os. La Cellule. **5**. — Denys, J., (1889), Quelques remarques à propos du dernier travail d'Arnold sur la fragmentation indirecte. La Cellule. **5**. — Dominicci, H., (1901), Sur le plan de structure du système hématopoïétique des mammifères. Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol. **13**. — Horwitz, K., (1904), Über die Histologie des embryonalen Knochenmarks. Wien. med. Wochenschr. Nr. 31—35. — Heidenhain, M., (1892), Über Kern und Plasma Festschr. für A. v. Koelliker S. 111. — Jolly, J., (1899/1900), Recherches sur la division indirecte des cellules lymphatiques granuleuses de la moelle des os. Arch. d'anat. microsc. **3**. — Jolly, J. et H. Rosello, (1909), Sur quelquespoints de l'histo-

togenèse de la rate. Cromp. r. Soc. Biol. **66**. — Jordan, H. E. (1910), A microscopial study of the umbilical vesicle of a 13 mm human embryo, with special reference to the entodermal tubules and the blood islands. Anat. Anz. **37**. — Klemensiewicz, R., (1902), Weitere Beiträge zur Kenntnis des Baues und der Funktion der Wanderzellen (Beitr. z. pathol. Anat. **32**). — Koellicker, A., (1867) Handbuch der Gewebelehre des Menschen. 5. Aufl. — Kostanecki, K. v., (1892) Die embryonale Leber in ihrer Beziehung zur Blutbildung. Anat. Hefte **1**. — Levy, F., (1921), Untersuchungen über abweichende Kern- und Zellteilungsvorgänge. II. Über die Entstehung der Riesenzellen im Knochenmark und der fötalen Leber bei Säugetieren. Zeitschr. f. d. ges. Anat. **1**. — Loewit, M., (1907), Die Entstehung der polynukleären Leukocyten. Fol. Haemat. **4**. — Maximow, A. (1909), Untersuchungen über Blut und Bindegewebe. I. Die frühesten Entwicklungsstadien des Blutes und der Bindegewebzellen beim Säugetierembryo bis zum Anfang der Blutbildung in der Leber. Arch. f. mikroskop. Anat. **73**. — Maximow, (1909), Über embryonale Blutbildung. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **20**. — Mollier, (1909), Die Blutbildung in der embryonalen Leber des Menschen und der Säugetiere. Arch. f. mikroskop. Anat. **74**. — Morawitz, (1912), Handbuch der inneren Medizin **4**. — Naegeli, (1906), Beiträge zur Embryologie der blutbildenden Organe. Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. München 1906. — Radford, (1908), Development of the spleen. Journ. of Anat. a. Physiol. **42**. — Ogata, (1911), Untersuchungen über die Herkunft der Blutplättchen. Zieglers Beitr. z. allg. Patol. u. pathol. Anat. **52**. — Saxer, Fr., (1896) Über die Entwicklung und den Bau normaler Lymphdrüsen und die Entstehung der roten und weißen Blutkörperchen. Anat. Hefte **6**. — Schridde, H., (1921), Über Entwicklungsgeschichte des blutbildenden Gewebes. L. Aschoff, Lehrbuch der pathologischen Anatomie Bd. II. — Schilling, V., (1912), Untersuchungen über Blutplättchen und über Kernreste der kernlosen Erythrocyten. Fol. Haematolog. **14**. — van der Stricht, (1899), L'origine des premières cellules sanguines et des premiers vaisseaux sanguins dans l'aire vasculaire de chauve-souris. Bull. de l'acad. roy. de méd. de Belgique **13**. — Weidenreich, (1901) b) Untersuchungen über die Entstehung der Riesenzellen. Anat. Anz. **20**. — Wright, (1910) The histogenesis of blood-plates. Public. of Massachusetts General Hospital.