

(Aus dem Institut für Histologie und Embryologie an der Medizinischen Militär-Akademie zu St. Petersburg.)

Einige Betrachtungen über das Bindegewebe und das Blut.

Von

Dr. med. et phil. Nikolaus Chlopin.

(*Eingegangen am 3. April 1924.*)

Der Zweck der vorliegenden Abhandlung ist, auf Grund der bis jetzt gewonnenen embryologischen und experimentellen Tatsachen, unter Berücksichtigung einiger vom Verfasser noch nicht veröffentlichter Versuchsergebnisse, einen einheitlichen und vielleicht für die ganze Tierreihe gültigen Gesichtspunkt darzulegen, von dem aus alle Bindegewebsarten, das Blut mit eingeschlossen, betrachtet und verstanden werden können.

Zunächst wenden wir uns dem Bindegewebe der Wirbeltiere zu, um die hier feststehenden Tatsachen im nächsten Abschnitt auf das Blut zu übertragen.

Alle Bindegewebsarten besitzen eine Zellform, die zwar verschiedene Namen trägt, aber das gemein hat, daß sie die für die betreffende Bindegewebsart spezifische Zwischensubstanz bildet. Diese Zellform heißt Fibroblast im gewöhnlichen Bindegewebe, Osteoblast oder Osteocyt im Knochengewebe, Knorpelzelle, der man etwa den Namen Chondroblast beilegen könnte, im Knorpel usw. Dieses fixe Zellelement kann in bezug auf die von ihm produzierte Zwischensubstanz verschieden orientiert sein. Im lockeren Bindegewebe sind die Fibroblasten und die Faserbündel ohne jede Ordnung gelagert. In den Sehnen sind die Zellenstränge den Faserbündeln parallel geordnet, wobei ihre flügelförmigen Fortsätze die sog. Faserbündel erster Ordnung umfassen. Im Knorpel ist ihre Lage zweierlei — als fertige Knorpelzellen sind sie in die Zwischensubstanz eingebettet, als chondroblastische Perichondriumzellen liegen sie der Knorpelzwischensubstanz von außen an und bedingen das appositionelle Wachstum der letzteren. Im Knochen ist ihre Lage meistenteils dieselbe. Nur im Falle ganz dünner Knochenlamellen, wie man sie bei jungen Exemplaren niederer Vertebraten findet, sind die Verhältnisse anders — hier kann die Zwischensubstanz der Zellen fast gänzlich entbehren, letztere kleiden die Knochenlamelle mit einem epithelartigen Zellbelag von der Peripherie aus und gehören topographisch zum umgebenden Bindegewebe. Aber als Osteo-

blasten müssen sie nichtsdestoweniger zum Knochen gerechnet werden. Im Zahn liegen sämtliche Osteoblasten an der Peripherie des Dentins. Die von *v. Ebner* untersuchte Chordascheide ist übrigens noch ein weiteres hierher gehörendes Beispiel.

Aus diesen, übrigens allgemein bekannten Tatsachen können wir den Schluß ziehen, daß die fixe Bindegewebszelle, welche die Bildnerin der Grundsubstanz ist, in gewissen Fällen sozusagen außerhalb des betreffenden Gewebes liegen kann.

Die Histogenese des Knochengewebes lehrt uns außerdem, daß dort, wo der Knochen direkt im Bindegewebe entsteht, die Zellen, die ehemals als Fibroblasten fungierten, zu Osteoblasten werden. Ebenso lehren uns die Verknöcherungsprozesse im Knorpel, erstens, daß die chondroblastischen Zellen des Perichondriums in einem gewissen Zeitpunkt zu Osteoblasten werden und, zweitens, daß einige im Knorpel eingeschlossene Knorpelzellen sich direkt in Osteoblasten verwandeln und sich am Knochenaufbau beteiligen.

Es ist unter gewissen Bedingungen eine Metaplasie des Knorpels zu Knochen möglich. Die Bildung der Pseudarthrosen unter pathologischen Bedingungen dürfte wahrscheinlich auch als ein Beispiel der Metaplasie des Bindegewebes zu chondroidem Gewebe betrachtet werden, wobei die ehemaligen Fibroblasten des Bindegewebes zu Knorpelzellen werden. Ruft man im Organismus eine aseptische Entzündung hervor, so beginnen die Fibroblasten zu wuchern, behalten aber die Merkmale eines fixen, nicht amöboiden Zellelementes; sie kapseln den Fremdkörper ein und produzieren die Zwischensubstanz der Narbe.

Bei der Explantation sind es die Fibroblasten, die den sog. „unsterblichen“ spindel- und sternförmigen Zellen Ursprung geben, das bekannte „grasartige“ Wachstum der verschiedensten Bindegewebskulturen bedingen und jahrelang weitergezüchtet werden können.

Die erörterten Tatsachen, die übrigens noch weiter vermehrt werden könnten, zeigen mit Deutlichkeit, daß es eigentlich in den verschiedenen Bindegewebsarten dieselbe fixe Zellform ist, die die jeweiligen verschiedenen Grundsubstanzen produzieren kann. Dieser für alle Bindegewebsarten charakteristischen Zellform könnte man etwa den Namen Desmocyt beilegen. Unter Desmocyt verstehen wir also ein speziell differenziertes Derivat des embryonalen Mesenchyms, das je nach der Art des Bindegewebes als Fibroblast, Osteoblast usw. funktioniert, unter keinen bisher bekannten Bedingungen Amöboismus zeigt und sich in reiner Form als die oben erwähnte spindel- oder sternförmige Zelle in Gewebskulturen züchten läßt. Bei intravitaler Färbung mit Trypanblau, Neutralrot oder Karmin kann diese Zellform, obzwar sehr träge, feine staubkörnige Farbstoffgranula in nicht zu großer Menge

im Protoplasma speichern. Morphologisch kann sie durch die schwache Basophilie des Protoplasmas und durch den hellen Kern mit staubförmigem Chromatin und großen unregelmäßigen Kernkörperchen charakterisiert werden. Was besonders in die Augen fällt, ist, daß die erwähnten Merkmale für diese Zellform bei verschiedenen Vertebraten dieselben sind. Sie kann in den von *Maximow* studierten Bindegewebskulturen der Säugetiere, in den *Carrelschen* Gewebskulturen vom Hühnchen und in den von mir untersuchten Kulturen vom Axolotl, abgesehen von der absoluten Zellgröße, mit genau denselben Worten beschrieben werden.

Wenn wir die latenten Entwicklungspotenzen des Desmocytens mittelst verschiedener experimenteller Eingriffe prüfen, so stellt sich heraus, daß diese Zellform in morphologischer Beziehung sehr beschränkte Fähigkeiten besitzt. Sie behält überall und unter allen Umständen ihre typischen morphologischen Eigenschaften. Nur wenn sie bei der Explantation in Flüssigkeit gerät und darin frei schwebt, nimmt sie, wie es übrigens auch alle anderen Zellarten tun, Kugelgestalt an. Letzteres ist aber offenbar auf rein mechanische Gründe zurückzuführen; denn sobald die Zelle mit festem Substrat in Berührung kommt, nimmt sie die typische Spindel- oder Sterngestalt wieder an.

Außer den Desmocytens enthalten die lockeren Bindegewebsarten, wo die Beschaffenheit der Zwischensubstanz die Zellwanderung ermöglicht, einen anderen Zellstamm, dessen Zellen durch ihre Fähigkeit, sich frei zu bewegen, gekennzeichnet sind. Es ist der Stamm der Amöbozyten. Unter diesem Namen kann man alle amöboide Zellformen zusammenfassen — Lymphocyten, Mastzellen, Eosinophile, Leukocyten und dergleichen.

Unter diesen Wanderzellen sind die granulierten Leukocyten die am höchsten spezialisierten; sie müssen ihre sämtlichen prospektiven Potenzen verbraucht haben. Was aber die primitiven Amöbocyten, die Lymphocyten anbetrifft, so sind sie offenbar pluripotent und als direkte, nicht oder wenig differenzierte Abkömmlinge des Mesenchyms anzusehen. Nach der monophyletischen Theorie der Hämatopoese sind sie mit den Lymphocyten des Blutes und des Knochenmarkes identisch, können also als Hämoblasten betrachtet werden; andererseits sind sie bei gewissen pathologischen und bei experimentellen Eingriffen imstande, zu hypertrophieren und sich in Polyblasten oder Makrophagen zu verwandeln. Obgleich diese letztere Zellform als speziell differenziert betrachtet werden muß, soll diese Art der Differenzierung als reversibel betrachtet werden, da die Polyblasten auf geradem oder ungeradem Wege wiederum Lymphocyten liefern können. Eine reversible Verwandlung einer Zellform in eine andere ist möglich, wenn sich dabei der Bestand der Zelle an prospektiven Potenzen nicht vermindert.

Nun gibt es aber im Bindegewebe noch gewisse Zellformen, deren Deutung schon auf größere Schwierigkeiten stößt; das sind die Reticulumzellen und die ruhenden Wanderzellen — zwei Zellformen, die einander höchst ähnlich, vielleicht sogar identisch sind. Was die Reticulumzellen anbetrifft, so sind sie als direkte Derivate des Mesenchyms aufzufassen, die sehr reich an prospektiven Potenzen sind und sogar noch den syncytialen Zusammenhang miteinander bewahrt haben. Unter pathologischen Umständen können sie sich als energische Phagozyten betätigen, die auch Polyblasten oder Makrophagen genannt werden können. Sie sind in hohem Grade fähig, vitale Farbstoffe zu speichern. Wie es *Babkina* gezeigt hat, kommen bei aseptischer Entzündung im Lymphknoten um den Fremdkörper herum sehr bald echte Fibroblasten zum Vorschein, obgleich solche unter normalen Umständen in den Sinus nicht unterschieden werden können. Andererseits läßt *Mollier* aus dem Reticulum in den Lymphknoten und in anderen blutbildenden Organen die Stammzellen, Hämogonien (großen Lymphocyten), entstehen. *Maximow* fand, daß in Gewebskulturen von Lymphknoten erwachsener Kaninchen die Reticulumzellen sowohl großen amöboiden Polyblasten, als auch echten großen Lymphocyten Ursprung geben können.

Wenn man sich nun den niederen Wirbeltieren zuwendet, so treten die embryonalen Eigenschaften der Reticulumzellen hier noch klarer vor die Augen. *Jordan* hat vor kurzem gefunden, daß im Knochenmark erwachsener Frösche, auf Kosten der Reticulumzellen, sowohl Lymphocyten als auch Endothelzellen entstehen können.

In Gewebskulturen der Milz von erwachsenen Axolots habe ich feststellen können, daß die Reticulumzellen einerseits großen amöboiden phagocytierenden Polyblasten und lymphocytenähnlichen Elementen, andererseits aber auch spindel- und sternförmigen Zellen mit allen für Fibroblasten typischen Eigenschaften Ursprung geben können. Diese Tatsachen führen auf den Gedanken, daß die Reticulumzellen eine noch kaum spezialisierte Zellform sind, etwa ein fixes Äquivalent des Lymphocytenstammes. Beide Zellformen können ineinander übergehen und wahrscheinlich auch höher differenzierten Formen Ursprung geben.

Was nun die ruhenden Wanderzellen anbetrifft, so haben sie soviel Ähnlichkeit mit Reticulumzellen, daß man fast von einer Identität reden möchte. Sie können ebenfalls als Polyblasten oder Makrophagen funktionieren, außerdem, nach einigen Autoren, Lymphocyten Ursprung geben (*Weidenreich, Marchand, Pappenheim*) und, andererseits, unter gewissen Umständen, wie bei der Narbenbildung nach Entzündung, sich in Zellen verwandeln, die von Fibroblasten nicht unterschieden werden können (*Maximow*). *Carrel* hat vor kurzem gezeigt, daß die Monocyten des Hühnerblutes sich in Gewebskulturen in Zellen verwandeln, die sich

sowohl morphologisch, als auch ihrem Verhalten der intravitalen Neutralrotfärbung gegenüber, genau wie Fibroblasten verhalten. Dabei sollen sie vorher das Stadium der Polyblasten oder ruhenden Wanderzellen passieren. Was nun die Verhältnisse bei anderen Vertebraten betrifft, so scheinen bei Vögeln und Urodelen im normalen Bindegewebe reichliche Übergangsformen zwischen den ruhenden Wanderzellen und den Fibroblasten zu existieren (*Mjassoedoff, Chlopin*). Nach diesen, übrigens noch nicht allgemein anerkannten Tatsachen, könnte man die Reticulumzellen und die ruhenden Wanderzellen auf dieselbe Differenzierungsstufe stellen, wie die primitiven Amöbocyten und etwa primitive Desmocyten oder Prädesmocyten nennen. Ob die Gitterfasern das Produkt dieser Prädesmocyten sind, oder gewisser speziell differenzierter Desmocyten, muß vorläufig unentschieden bleiben.

Was nun andere speziell differenzierte Bindegewebsarten, wie Knochen oder Knorpel anbetrifft, so bleibt die Frage, ob auch hier ähnliche embryonale Zellen zugegen sind, offen. Jedenfalls ist eine solche Möglichkeit nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen — es sind hier noch weitere experimentelle Resultate abzuwarten.

Es erhellt aus den angeführten Erörterungen, daß das embryonale mesenchymale Syncytium zwei Hauptstämme von Zellformen Ursprung gibt — fixen Elementen, die die Grundsubstanz produzieren und von uns mit dem Namen Desmocyten bezeichnet worden sind, und verschiedenartigen Wanderzellen, Amöbocyten. Die primitivsten Formen dieser beiden Stämme, welche auch im erwachsenen Organismus viele embryonale Eigenschaften beibehalten und ihren Entwicklungspotenzen nach dem Mesenchym noch äußerst nahe stehen, sind die Lymphocyten (Hämoblasten) und wahrscheinlich auch die reticulären Zellen; beide Formen behalten die Fähigkeit ineinander überzugehen, was besonders bei niederen Vertebraten zum Vorschein kommt. Auch außerhalb des Organismus, in den Gewebskulturen, kann man die Differenzierung des Mesenchyms nach diesen beiden Hauptrichtungen beobachten (*Chlopin*).

Die ruhenden Wanderzellen sind zwar, wie es scheint, äquipotent mit den Reticulumzellen und ihnen höchst ähnlich, müssen aber doch als eine bloß verwandte, aber nicht identische Zellform betrachtet werden; dafür sprechen sowohl morphologische, als auch histogenetische Tatsachen — sie stellen isolierte Zellen vor, kein Syncytium, und entstehen zum Teil nicht direkt aus dem Mesenchym, sondern aus primären Wanderzellen.

Von anderen speziellen Zellformen des Bindegewebes möchte ich noch der Fettzellen, Pigmentzellen und der histiogenen fixen Mastzellen des Axolotls Erwähnung tun. Da die Fettzellen sich unter Umständen in Fibroblasten umwandeln können, haben wir guten Grund

anzunehmen, daß sie zum Stamm der Desmocyten gehören. Die Pigmentzellen und die spinnenförmigen histiogenen Mastzellen der Urodelen müssen als speziell differenzierte, den ruhenden Wanderzellen analoge Formen aufgefaßt werden, die histiogenetisch den Amöbocyten zuzurechnen sind. Pigmentzellen können sich übrigens auch als Makrophagen betätigen. In Gewebskulturen verwandeln sie sich in große amöboide Wanderzellen, welche mehrkernige Riesenzellen bilden können (*Chlopin*). Die histiogenen Mastzellen des Axolotls ziehen bei Entzündung ihre Ausläufer ein und können wiederum ihre ursprüngliche amöboide Gestalt annehmen. Diese Zellformen müssen somit dem Stamm der Amöbocyten hinzugerechnet werden.

Wenden wir uns nun dem Blute zu. Bei allen Vertebraten, die ja ein abgeschlossenes Zirkulationssystem besitzen, ist die Blutflüssigkeit unter normalen Bedingungen stets in einem komplizierten System von Endothelröhren eingeschlossen. Überall, wo Blut ist, befindet sich auch das Endothel, so daß es vielmehr zum Blute selbst zu rechnen wäre. Die Endothelzelle ist der Desmocyt, das fixe Element des Blutes. Unter Blut müssen wir also das Blutplasma mit den frei schwebenden Zellformen und mit dem Endothel verstehen. Sobald wir dieses festgestellt haben, kann das Blut dem Bindegewebe in morphologischer Hinsicht als vollkommen gleichwertig betrachtet werden.

Die freien Blutelemente, die Leukocyten, Erythrocyten und Thrombocyten entsprechen den verschiedenartigen Amöbocyten. Darunter befinden sich sowohl hochspezialisierte Formen, wie die granulierten Leukocyten, Erythrocyten und Thrombocyten, als auch noch indifferente, wie die Lymphocyten, vor allem die großen Lymphocyten, die als Hämoblasten, als direkte Derivate des Mesenchyms zu betrachten sind und mit ähnlichen Zellformen des Bindegewebes identisch sind. Was die Monocyten anbetrifft, so werden wir ihrer etwas später besonders Erwähnung tun.

Sind wir nun berechtigt, das Endothel für ein Blutelement zu halten? Dafür kann man mehrere Gründe anführen. Erstens ist die Histiogenese des Endothels und der freien Blutelemente in den Blutinseln der Embryonen dieselbe — beide entstehen aus Mesenchymhaufen, deren peripherer Teil zum Endothel, die zentrale Zellmasse zu primitiven Blutzellen wird. Aber auch im erwachsenen Organismus sind die Beziehungen des Endothels zum Blut sehr enge; das tritt besonders bei niederen Vertebraten klar zutage. Die Lage des Endothels an der Peripherie der ihm angehörenden Grundsubstanz, des Blutplasmas, kann uns nicht verwundern — analoge Beispiele haben wir schon bei anderen Bindegewebsarten gesehen. Hier findet diese Tatsache ihre Erklärung darin, daß die Grundsubstanz eine Flüssigkeit ist. Die Blutgrundsubstanz dürfte wohl durch das Endothel ebenso produziert

sein, wie die Grundsubstanzen verschiedener anderer Bindegewebsarten durch die betreffenden Desmocyten.

Aber das Endothel ist nicht überall gleichwertig — an bestimmten Orten, wie z. B. im Knochenmark, Leber, Milz, in einigen endokrinen Drüsen, nach Hueck vielleicht auch überhaupt in den Blutcapillaren, behält es noch einen ausgesprochenen embryonalen Charakter, läßt zum Teil sogar keine Zellgrenzen unterscheiden (Leber), und muß demnach als ein Syncytium betrachtet werden. Hier ist das Endothel noch kein Desmocyt, sondern ein Prädesmocyt, wie die retikulären Zellen einiger Bindegewebsarten.

Maximow hat gefunden, daß die Endothelzellen der Blutcapillaren und kleinerer Venen sich bei Entzündung voneinander trennen, wuchern und ins umgebende Gewebe einwachsen können, wo man sie von Fibroblasten nicht mehr unterscheiden kann. In Gewebskulturen lösen sich die Endothelzellen auch bald voneinander und geben denselben spindelförmigen, fibroblastenähnlichen Elementen Ursprung (Maximow u. a.). Diese Tatsachen zeigen uns, daß die Endothelzelle bei experimentellen Bedingungen sich wie ein echter Desmocyt verhält.

Was nun das embryonale, prädesmocytäre Endothel anbetrifft, so können seine Zellen intravitale Farbstoffe speichern und als Makrophagen fungieren. Foot führt die epithelioiden Zellen in den Tuberkeln bei experimenteller miliarer Tuberkulose auf das Endothel der Capillaren zurück. M. B. Schmidt fand, daß bei entmilzten Mäusen in der Leber besondere Herde auftreten, die die Milz ersetzen sollen und die er aus einer Wucherung der Kupfferschen Sternzellen ableitet.

Bei Amphibien nimmt das Endothel zweifellos an der Blutbildung Teil. Jordan fand, daß im Knochenmark von Rana pipiens die Erythroblasten sowohl aus Lymphocyten, als auch direkt aus Endothelzellen entstehen können.

Bei der Untersuchung der Blutregeneration beim Axolotl, welche ich unter Leitung des Herrn Prof. Maximow unternommen habe, konnte ich Erythropoese aus dem Endothel des Herzens feststellen, was übrigens, wie es die von I. Kraft in Maximows Laboratorium ausgeführten, noch nicht publizierten Untersuchungen an Axolotllarven zeigen, bei jungen Tieren auch normalerweise vorkommt. In der Milz dieses Tieres konnte auch die Beteiligung des Reticuloendothels an der Blutregeneration konstatiert werden.

Schließlich ist ja auch bei den Säugetieren im Blut eine Zelle vorhanden, die sicherlich, wenigstens zum Teil, als Produkt des Endothels angesehen werden kann — es sind dies die Monocyten (Kiyono, Jordan). Zwar wurde dieses Blutelement von einigen Anhängern der monophyletischen Blutlehre vom Lymphocyt abgeleitet, aber jetzt muß die Entstehung der Monocyten aus dem prädesmocytären Endothel als

festgestellt betrachtet werden. Damit ist allerdings die Möglichkeit ihrer Entstehung auch aus Lymphocyten keineswegs ausgeschlossen, da das desmozytäre Endothel und die Hämoblasten als äquipotentielle Zellformen betrachtet werden müssen. Bei niederen Vertebraten tritt uns diese Äquipotentialität klar vor die Augen; bei den erwachsenen Säugetieren ist sie dagegen nicht mehr deutlich nachzuweisen und tritt nur bei jungen Säugetierembryonen hervor.

Ich möchte noch in einigen Worten des lymphatischen Systems Erwähnung tun. Die Beziehungen desselben zum Bindegewebe sind noch engere, als die des Blutes, da die Lymphknoten als eine besondere Art des Bindegewebes betrachtet werden müssen. Es scheint aber, daß das diesem System gehörige Endothel fast überall die Eigenschaften von Prädesmocyt behält, die größten Lymphgefäße vielleicht ausgeschlossen. Die Einheit des lymphatischen Endothels, resp. Reticuloendothels, mit der Lymphe tritt vielleicht noch deutlicher hervor, als im Falle des Blutes.

Was die Wirbellosen anbetrifft, so steckt ihre Histologie noch in den Kinderschuhen. Ich möchte hier bloß zwei Beispiele anführen. Bei den Wirbellosen, die kein abgeschlossenes Zirkulationssystem besitzen, ist es überhaupt nicht mehr möglich, zwischen Blut und Bindegewebe irgendeine Grenze zu ziehen. Bei den Insekten, die keine fixen Bindegewebselemente besitzen, findet man auch kein Endothel (*Zawarzin*). Bei den Anneliden wurde in den größeren Gefäßen ein diskontinuierliches Endothel beschrieben (*Bergh*). Es gibt eine Meinung, daß dieses Endothel sich aus freien Blutelementen bildet, die an der Gefäßwand haften bleiben und sich dann wiederum ablösen und in die zirkulierende Flüssigkeit übergehen können.

Alle diese Tatsachen zeigen, daß das Endothel sehr enge Beziehungen zum Blute hat und mit Recht als das fixe Zellelement dieses Gewebes (Desmocyt resp. Prädesmocyt) betrachtet werden kann, nicht als ein Teil der Gefäßwand. Dies ermöglicht uns wiederum das Blut dem Bindegewebe morphologisch völlig gleichzustellen.

Nach der Abfassung dieser Abhandlung wurde mir die sehr interessante Arbeit von *Herzog* in der „Klinischen Wochenschrift“ bekannt (Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 15 u. 16), wo er die Bedeutung der Gefäßwand in der Pathologie bespricht. Dort kommt er unter anderem zum Schluß: „Bei der Betrachtung der entzündlichen histiogenen und hämatogenen Reaktion müssen wir Gefäßwand und Gefäßinhalt meines Erachtens vielmehr als biologisch zusammengehörig auffassen.“ Wie es mir scheint, können wir auch vom morphologischen Standpunkt aus die Endothelien zum Blute rechnen. Somit erhält das Endothel eine bestimmte Stelle in der allgemeinen Histologie, wo es nämlich zusammen mit dem Blute besprochen werden müßte.