

(Aus der I. medizinischen Universitätsklinik der Charité Berlin.
Direktor: Geheimrat Prof. Dr. His.)

Untersuchungen über die Spindelzellen im Blute von Tieren mit kernhaltigen roten Blutzellen, ihre eigentliche Gestalt, Abstammung und funktionelle Bedeutung.

Von

Dr. L. Gordon.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. April 1926.)

Beim Studium der sog. „Spindeln“ oder Spindelzellen oder, wie sie von anderen Autoren genannt werden, der Thrombocyten der Tiere mit kernhaltigen roten Blutkörperchen, entstehen drei Fragen, deren Beantwortung für die Forschung von großer Bedeutung ist:

1. Die Frage ihrer Gestalt und ihres Baues,
2. ihrer Abstammung und
3. ihrer funktionellen Bedeutung.

Die beiden ersten Fragen sind so eng miteinander verbunden, daß ich sie gleichzeitig besprechen will und erst dann zur Beantwortung der letzten übergehe.

Wenn man die ziemlich reichhaltige Literatur über diese Spindelzellen durchsieht, so kann man, wenn man von den älteren und jetzt nur noch geschichtliche Bedeutung besitzenden Theorien älterer Untersucher, wie *Ranvier*, *Schklarewsky* u. a. m., absieht, fünf verschiedene Ansichten über das Verhältnis der Spindelzellen zu den anderen körperlichen Bestandteilen des Blutes feststellen. Ich will hier auf eine genaue geschichtliche Übersicht verzichten, da sie in den Arbeiten von *Eberth* und *Schimmelbusch*⁹⁾ und *Wersberg*⁴¹⁾ erschöpfend dargestellt ist. Ich werde nur auf die wichtigsten und heute noch vertretenen Theorien in aller Kürze eingehen.

Die fünf oben erwähnten Ansichten lassen sich folgendermaßen gruppieren:

1. Die Spindelzellen stammen von den Lymphocyten resp. weißen Blutkörperchen ab [*Vulpian*⁴⁰⁾ *Neumann*³⁰⁾³¹⁾, *Zieler*[?] ⁴⁴⁾ *Riess*³²⁾, *Helber*¹⁶⁾, *Alder* und *Huber*¹⁾].

2. Die Spindelzellen sind selbständige, in keiner Beziehung zu anderen körperlichen Blutbestandteilen stehende Gebilde (*Bizzozero*³), *Eberth*⁸), *Eberth* und *Schimmelbusch*⁹), *H. F. Müller*²⁸), *Dekhuysen*⁷), *Mewes*²⁷), *Werzberg*⁴¹), *Aynaud et Pettit*²).

3. Die Spindelzellen der Tiere mit kernhaltigen roten Blutkörperchen entsprechen den Knochenmarksriesenzellen der Säuger [*Wright*⁴³), *Schridde*³⁸), *Rosenthal* und *Falkenheim*³⁴), *Hartmann*¹⁴)].

4. Die Spindelzellen entwickeln sich in der Blutbahn zu Erythrocyten [*Hayem*¹⁵), *Vulpian*⁴⁰), *Luzet*¹⁹), *Neumann*³⁰)³¹)].

5. Die Spindelzellen stammen von den Erythrocyten ab [*V. Schilling*³⁶), *Vulpian*⁴⁰) läßt in seiner Arbeit die Ansicht, daß „ces cellules proviennent des globules blancs ou leucocytes“ unbegründet. Ich werde auf sie bei der Besprechung der 4. Gruppe noch zurückkommen.

Etwas eingehender haben wir auf die 2 Arbeiten *Neumanns*³⁰)³¹) einzugehen.

Neumann untersuchte Froschblut und ging dabei so vor, daß er bei einem frisch getöteten Tier durch Zangendruck aus dem ausgeschälten und von seinen Weichteilen befreiten Oberschenkelknochen Blut durch das Foramen nutritium hervorpresse und mit einer, etwas fixierende Flüssigkeit enthaltenden, capillaren Glasröhre aufso; das Gemisch wurde auf einen Objektträger gebracht und durch Schleuderbewegungen ausgebreitet und getrocknet. Diese zur besonderen Schonung der Spindelzellen ausgearbeitete Methodik ist kaum der gewöhnlichen Deckglasmethode oder dem Objektträgerausstrich vorzuziehen, da es bei der Untersuchung von Spindelzellen in Trockenpräparaten hauptsächlich auf die Kürze der Zeitspanne zwischen dem Hervorquellen des Bluttröpfens und seinem Eintrocknen bzw. Fixieren auf dem Objektträger ankommt. Möglichst schnelles Arbeiten und dünner Ausstrich, das sind die Hauptbedingungen der minimalen Alteration der labilen Spindelzellen. Die Methode *Neumanns* dagegen scheint mir nur den Nachteil der Verlangsamung der ganzen Operation durch das Einschalten der capillaren Glasröhre zu haben, in der kaum eine innige Durchmischung des Blutes mit der fixierenden Flüssigkeit anzunehmen ist.

An der kaum sehr schonenden Methode *Neumanns* überzeugen wir uns auch, wenn wir seine Beschreibung der Form der Spindelzellen lesen.

„Unter den vielen Formen, unter denen die Spindelzellen auftreten“, sagt er, „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 Birnen- oder Mandelform entsteht, oder auf beiden Seiten in eine kürzere oder längere Spitze ausgezogen erscheint.“

Wenn *Neumann* auch zugibt, daß als „eigentlich typische Form . . . die einer flachen ovalären Scheibe“ angenommen werden muß, so imponiert uns doch die Mannigfaltigkeit der von ihm beobachteten Formen kaum als besonderer Beweis für die schonende Präparation seiner Bilder. Wie ich noch genauer weiter, bei der Darlegung meiner eigenen Untersuchungen, zu begründen haben werde, ist als einzig richtige und bei gelungener Präparation ständig wiederkehrende Form die einer eiförmigen Scheibe

mit abgerundeten Enden anzusehen. Die ausgezogene Spitze muß ich als Kunstprodukt, hervorgerufen durch eine Verletzung des Randeifens, ansehen, wofür auch das spricht, daß man entsprechend ausgezogene Spitzen öfters an Erythrocyten, nie aber an Zellen der weißen Reihe zu sehen bekommt.

Was die verschiedenen Übergänge von Spindelzellen zu Lymphocyten anbetrifft, die *Neumann* vielfach gesehen haben will, so kann ich, in Übereinstimmung mit den meisten anderen Untersuchern, diesen Befund nicht bestätigen. Auch fand ich keine Ähnlichkeit in der Kernstruktur dieser beiden Gebilde. *Neumann* beschreibt in den Lymphocyten „das zarte Fadengerüst mit Bildung von mehrfachen Chromatinklümpchen in den Knotenpunkten“; in dem etwas abweichenden Bau der Spindelzellenkerne „erscheinen die Fäden 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 nebeneinander gelagerte axiale Balken hervor. 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“. Ich fand dagegen bei meinen Untersuchungen an Vögeln eine grundverschiedene Kernstruktur bei den erwähnten zwei Zellarten. Der ziemlich unbestimmten Netzstruktur der Spindelzellenkerne steht in den kleinen Lymphocyten der auch von *Kasarinoff*¹⁷⁾ beschriebene „große runde Kern, der wenige dicke schwungradförmig radiär angeordnete Chromatin-Balken hat, ähnlich wie das Chromatin in den Plasmazellen“, entgegen.

*Zieler*⁴⁴⁾, der Froschblut in 0,8 proz. Kochsalzlösung in feuchter Kammer bei peinlichst gesäuberten Objektträgern usw. in Anlehnung an die Angaben *Dekhuyzens*⁶⁾ untersuchte, will die Spindelzellen 24 Stunden und noch länger in unbeschädigtem Zustande beobachtet haben und beschreibt an ihnen lebhaft amöboide Bewegungen und deutliche Phagocytose. Ich habe seine Methode nicht nachgeprüft, neige aber dazu, die von ihm beschriebenen amöboiden Bewegungen als spezifische Absterbeerscheinungen aufzufassen. Diese Möglichkeit wird auch von *Zieler* selbst zugegeben. Sehr viel dafür spricht auch die auffallende Ähnlichkeit der von ihm abgebildeten Spindelzellen mit ausgestreckten Pseudopodien mit den Abbildungen der absterbenden Spindelzellen in der sehr gründlichen Arbeit von *Mewes*²⁷⁾, auf die ich noch zurückkommen werde.

Über die Herkunft der Spindelzellen schreibt *Zieler*: Sie ist „jedenfalls auch durch die neuesten Untersuchungen nicht geklärt. Daß es keinem verlässlichen Untersucher bisher gelungen ist, Kernteilungen an den ausgebildeten Spindeln nachzuweisen, und daß die jüngsten

Elemente entschiedene Ähnlichkeit mit Jugendformen von Lymphocyten haben“, legt aber seiner Meinung nach einen Zusammenhang nahe, der trotzdem immer noch zu erweisen wäre.

*Riess*³²⁾, der als einziger in der gesamten Literatur Blutplättchen bei künstlich anämisierten Fröschen beschreibt, hält die Spindelzellen für eine bestimmte Form von Leukocyten, wofür die Farblosigkeit, der wohlcharakterisierte Kern, das gleiche Verhalten gegenüber den üblichen Zellfärbemitteln, ein gewisser Grad von Klebrigkeit, Neigung zur Verschmelzung und die phagocytäre Fähigkeit der Spindelzellen gegenüber roten Blutkörperchen bzw. ihren Bruchstücken sprechen soll.

*Helber*¹⁶⁾ bestätigt *Riess's* Beobachtung an anämisierten Fröschen, hält aber die *Riess'schen* Plättchen für protoplasmatische Abschnürungsprodukte und somit für Analoga der *Arnoldschen* Körperchen. Die Spindelzellen stehen nach der Meinung von *Helber* den weißen Blutkörperchen nahe.

Noch eine vor nicht zu langer Zeit erschienene Arbeit von *Alder* und *Huber*¹⁾ ist im Zusammenhang mit der 1. Gruppe zu erwähnen. Das nähere Eingehen auf diese Arbeit erübrigt sich wohl, da die Schlußfolgerungen der Verff. bei der ärmsten Methodik (nur May-Giemsa-Deckglaspräparate) und vollständiger Nichtberücksichtigung der Literatur gegenüber den gründlichen angeführten Arbeiten nicht eben eindrucksvoll sind. Um nur etwas herauszugreifen, will ich anführen, daß die Verff. in den Spindelzellen einen dunklen, pyknotischen, strukturelosen Kern beschreiben, wie er gerade durch die unzureichende May-Giemsa-Methode dargestellt wird.

Alder und *Huber* halten die Spindelzellen für Abkömmlinge der Hämocytoblasten (unserer Lymphocyten).

Wenn wir zur zweiten der von mir aufgestellten Gruppen übergehen, deren Vertreter die Spindelzellen für selbständige Gebilde halten, so müssen wir in erster Reihe die klassische Arbeit *Bizzozeros*³⁾ erwähnen. Er beschreibt die Spindelzellen folgendermaßen:

„Die gekernten Blutplättchen haben eine abgeplattete ovale Form, bald abgerundet an beiden Enden, bald an dem einen oder an beiden etwas zugespitzt. Sie bestehen aus einem großen, ovalen, feinkörnigen Kerne und einem, denselben umgebenden, relativ dünnen körnigen Überzuge von Protoplasma. Sie gleichen demgemäß ihrer Gestalt nach sehr den roten Körperchen, weichen aber von denselben durch ihre geringere Größe und ihre konstante Farblosigkeit ab.“

Sehr bemerkenswert und vielseitig ist die Monographie von *Eberth* und *Schimmelbusch*⁹⁾, in der auch alles aus der etwas früher erschienenen Arbeit *Eberths*⁸⁾ enthalten ist, so daß sich eine gesonderte Besprechung dieser erübrigt. *Eberth* und *Schimmelbusch* sprechen sich für die *vollständige Analogie* der Spindelzellen und der Blutplättchen aus und heben als ähnliche Eigenschaften hervor die *schnelle Alteration* auf geringfügige Anlässe, die *außerordentliche Klebrigkeit*, das *Verschmelzen der Zerfallskörper*, die *Quellungserscheinungen* und den *körnigen Zerfall*.

Ausdrücklich spricht sich für die Selbständigkeit der Spindelzellen auch *H. F. Müller*²⁸⁾ aus.

Der Standpunkt *Dekhuysens*⁷⁾ geht mit Deutlichkeit aus der Zusammenfassung seiner Arbeit hervor: „Bei Würmern, Echinodermen, Mollusken, Crustaceen, Vertebraten, die Mammalia einbegriffen, spielt die nämliche Zellenart die-

selbe Rolle: eine amöboide feinkörnige Spindelzelle mit ovalem Kern, im strömenden Blute glattrandig, sehr vulnerabel, sobald die Blutbahn verlassen wird, und dann ihren Umfang vergrößernd durch Bildung von dünnen, amöboiden Protoplasmazellen, welche sich mit denen benachbarter Zellen vereinigen, so daß große Zellanhäufungen entstehen. Es sind Elemente mit spezifischer Agone“.

Auch *Mewes*²⁷⁾ hält die Spindelzellen für selbständige Gebilde. An dieser Stelle möchte ich etwas näher auf die schon gestreifte Frage der *Absterbeerscheinungen der Spindelzellen* eingehen. Nach *Mewes* verlaufen dieselben so, daß zunächst eine Verkürzung des Längsdurchmessers des Zelleibs und -kerns eintritt; die Zelloberfläche bedeckt sich mit zahlreichen kleinen halbkugeligen Vorragungen. Gleich darauf glätten die Einfaltungen der Kernwand sich aus; an der Zelloberfläche treten größere und zum Teil lappige Auswüchse auf. An einem Pol sind sie zahlreicher als am anderen, wo sie eingezogen werden. Der kugelig gewordene Kern entfernt sich zum letzten Pol. Der Zelleib wird auch kugelig. Allmählich entstehen neue, schlankere Fortsätze und endlich finden wir ein Stadium, wo neben dem Kern ein Cytoplasmaklumpchen mit Fortsätzen sitzt, während an der übrigen Peripherie der Kern ganz nackt ist. Die weiteren Veränderungen, die schließlich zum vollständigen körnigen Zerfall führen, sind weniger beachtlich. Alle hier erwähnten Stadien dieser spezifischen Agone kann man auch in einfachen, nicht völlig tadellosen Ausstrichen finden. Sehr charakteristisch z. B. sind die schon von *Ranvier* in seiner „*Traité technique d'histologie*“ (p. 156) beschriebenen und auch bereits vor ihm von *Dujardin* als „*excroissances sarcodiques*“ bezeichneten (angef. nach *Eberth* und *Schimmelbusch* l.c.), an den Rändern der Zelle auftretenden hellen, homogenen, blassen, mehr oder weniger kugeligen Gebilde, die sehr oft den Eindruck von Pseudopodien machen. Noch mehr Ähnlichkeit entsteht aber in den weiteren Stadien, so daß *Zieler* z. B. genau dieselben Abbildungen bringt wie *Mewes*. Ich möchte mich der Meinung *Eberth* und *Schimmelbuschs* anschließen, wonach es sich jedenfalls bei den ersten Stadien um gequollene Protoplasma-teile der abgestorbenen Zelle handelt.

*Werzberg*⁴¹⁾ kommt nach seinen umfassenden Untersuchungen zu dem Schluß, daß die Spindelzellen „funktionell, nicht morphologisch mit den Blutplättchen der Säuger isodynam sind“ und daß sie „in keiner direkten genetischen Beziehung weder zu Lymphocyten noch zu Erythrocyten stehen“.

Was speziell die letzten anbetrifft, so schreibt *Werzberg* an anderer Stelle: „Wir kommen auf Grund der Morphologie des Kerns und der tinktoriellen Eigenschaften des Protoplasma der Spindelzellen demnach zu dem Schluß, daß Lymphocyten und Thrombocyten in Kern- und Protoplasmastruktur bei den niederen Vertebraten *absolut differente Gebilde* sind, die niemals intermediäre Formen zeigen. Die angeblichen Zwischenstufen, wie besonders die sog. lymphocytiiformen Thromboplasten sind lediglich mechanisch artifiziell kontrahierte runde Thrombocyten, die nichts mit den Lymphocyten zu tun haben“... und weiter endlich:

„Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß sie (die Spindelzellen) mit keiner von den bekannten Zellarten in genetischem Konnex stehen, daß sie präexistierende Zellen *sui generis* mit eigenem Zellwert sind.“

Diese Meinung *Werzbergs* scheint mir besonders wichtig zu sein, da er bei seinen Untersuchungen, im Vergleich zu anderen Untersuchern, am vielseitigsten sowohl in den Fixierungen, wie auch in den von ihm angewandten Färbungen an die Frage herangetreten ist. Dadurch ist es auch zu erklären, daß er als erster gelegentlich Randreifen in den Spindelzellen einiger Tierarten nachweisen konnte, was bei Anwendung einer modernen Methodik heute nicht mehr schwierig ist.

Als selbständige Gebilde werden die Spindelzellen auch von *Aynaud et Pettit*²⁾ betrachtet. Die Verfasser bedienten sich einer speziell ausgearbeiteten Methode und beobachteten Spindelzellen, die entsprechend den Blutplättchen der Ratte „n'offrent aucun rapport avec les formations, décrites sous les noms d'hématoblastes, de plaquettes nucléées, de cellules fusiformes et de thrombocytes par *Hayem*, *Bizzozero*, *Dekhuysen*, *Kopsch* usw.“.

Wir kommen jetzt zur 3. Gruppe von Forschern, deren Ansicht besondere Beachtung beanspruchen darf, da sie in der parallelen Blutplättchenfrage die am meisten verbreitete ist und in der letzten Auflage des Lehrbuches von *Naegeli*²⁹⁾ z. B. als einzig richtige dargestellt wird. Es ist die *Wrightsche* Theorie der megakaryogenen Entstehung der Blutplättchen.

Wie bekannt, hat *Wright* pseudopodienartige Abschnürungen der Megakaryocyten beschrieben, und sie auf Grund ihrer histologischen Struktur (feinkörniges azurophiles Endoplasma und hyalines blaues Exoplasma bei Giemsa-Färbung) als Blutplättchengedeutet. Von seinen Schülern und Nachuntersuchern wurde die Theorie dahin geändert, daß das ganze Protoplasma der Riesenzelle schon in kleine Klümpchen, entsprechend den zukünftigen Plättchen, gefeldert sei.

Weitere Nachuntersuchungen der Theorie deckten eine ganze Reihe ihrer Schwächen auf. So waren schon die von *Wright* abgebildeten Abschnürungen der Größe nach auch den größten Plättchen im peripheren Blut weit überlegen. Sehr skeptisch äußert sich über die Theorie *Peroncito*, der einen festen, kapselartigen Rand mit feinen, fädigen Anhängen um den gefelderten Innenraum abbildet. *Downey* sah sich zur Erklärung der kernartigen Färbung mancher pathologischer Plättchen genötigt, den chemischen Nucleingehalt durch Beimischung von Kernsubstanz von reifen Megakaryocytenkernen heranzuziehen (angef. nach *V. Schilling*: Zur Purpurafrage. Vortrag, gehalten im Verein für innere Medizin und Kinderheilkunde Berlin am 15. Juni 1925).

Noch mehr wurde die *Wrightsche* Theorie durch die klinische Beweisführung erschüttert. Das genaue Eingehen auf diese, abseits von meinem

Thema stehende Frage, würde mich hier zu weit führen. Ich will daher nur die Schwierigkeit, die durch den Nachweis einer normalen oder sogar erhöhten Zahl von Riesenzellen im Mark bei peripherer Thrombopenie entstand, und die künstliche, zur Überbrückung dieser Lücke aufgestellte Hypothese *Kaznelsons* über die periphere Thrombocytolysen erwähnen.

Sehen wir nun, wie *Wright* und seine Anhänger sich zu der uns hier unmittelbar angehenden parallelen Spindelzellenfrage stellen und was für Beweise sie zur Stützung dieser Theorie hier heranziehen.

Nach *Wright*⁴³⁾ sind die fusiformen Körperchen *Analoge der Knochenmarksriesenzenellen*. Als Beweis führt er die rote bis violette Granulierung der Spindelzellen an, die der Granulierung der Megakaryocyten sehr ähnlich sein soll. Weiter bezieht er sich auf *Eisen*, der beim *Batrachoseps attenuatus* blutplättchenähnliche Abschnürungen („Plasmocyten“) beschreibt.

Sehr kurz geht auf die Frage *Schridde*³⁸⁾ ein: „Die Thrombocyten der Vögel entsprechen also den Knochenmarksriesenzenellen der Säuger. Der Unterschied liegt nur darin, daß beim Säuger Teile der Zelle die Funktion ausüben, während beim Vogel das nur die ganze Zelle kann.“ Als Beweis führt *Schridde* die extravasculären Entwicklungsherde der Thrombocyten im Knochenmark erwachsener Vögel an.

*Hartmann*¹⁴⁾ gibt in seiner Arbeit folgendes phylogenetisches Entwicklungsschema der Thrombocyten zu den Megakaryocyten an:

1. Thrombocyten ohne Granula bei Vögeln, Fröschen, Fischen,
2. Thrombocyten mit Granula bei Salamandern, *Bufo marinus*, *Bufo vulgaris*,
3. Thrombocyten mit Granula, Plasmocytenabschnürung, Phagocytose bei *Batrachoseps attenuatus* (*Eisen*), *Iguana tuberculata*, Panama-Schildkröte (*Darling*),
4. Megakaryocyten der Säuger.

Auf Grund der extravasculären Bildung der Thrombocyten gemeinsam mit der des myeloischen Gewebes im Knochenmark und der mit den Megakaryocyten gemeinsamen Eigenschaft, Plasmocyten bzw. Blutplättchen abzuschnüren, kommt *Hartmann* zu dem Schluß, „daß die Thrombocyten und Megakaryocyten morphologisch und genetisch gleiche Gebilde sind“.

Wie wir sehen, ist die Beweisführung der Anhänger der megakaryogenen Theorie ziemlich dürftig. Die Granulierung der Trombocyten kommt bei den meisten Tieren überhaupt nicht vor, die Plasmocytenabschnürung ist etwas, was noch der Nachprüfung bedarf. Insbesondere wäre die Bedeutung der abgeschnürten Teile klarzustellen. Was die medullären Entwicklungsherde der Thrombocyten anbetrifft, so werden sie von *Schridde* und *Hartmann* als außerhalb, von *Dantschakoff* (angef. nach *Hartmann*) als innerhalb der Blutgefäße liegend beschrieben. Ich habe bei meinen Untersuchungen, wie ich noch weiter unten näher ausführen werde, Thrombocyten im Knochenmark überhaupt nicht nachweisen können. Eins muß noch den objektiven Leser der erst neulich erschienenen Arbeit von *Hartmann* wundern: das ist die vollständige Nichtberücksich-

tigung der hervorragend wichtigen Angabe von *Schilling*³⁶⁾, daß die Spindelzellen Randreifen besitzen. Ich komme darauf noch näher zurück.

Einen ganz neuen Weg der Beweisführung versuchen *Rosenthal* und *Falkenheim*³⁴⁾ in ihrer sehr beachtenswerten Arbeit zu betreten. Sie haben Kaninchen mit reiner Aufschwemmung von Erythrocyten, Leukocyten und Blutplättchen immunisiert und die so gewonnenen Immunsera gegenüber den drei als Antigen benutzten Zellgruppen des Blutes geprüft. Sie dehnten ihre Untersuchungen auch auf kernhaltiges Vogelblut aus, wobei sie statt der Blutplättchenaufschwemmungen solche von Spindelzellen nahmen. Sie kamen dabei zu dem Schluß, daß „zwischen Erythrocyten einerseits und Blutplättchen sowie Spindelzellen andererseits erhebliche Differenzen der Rezeptorenstruktur bestehen, die gegen einen näheren zellverwandtschaftlichen Zusammenhang und gegen eine erythrocytäre bzw. erythrocytär-karyogene Abstammung der Blutplättchen sprechen“ und daß „zwischen den Zellen des leukopoetischen Systems und Blutplättchen sich wichtige Übereinstimmungen der Rezeptorenstruktur nachweisen lassen, die für nähere verwandtschaftliche Beziehungen und mehr im Sinne einer leukocyitären Genese der Blutplättchen sprechen“, was nach Meinung der Verfasser als neue Stütze zugunsten der *Wrightschen* Theorie aufzufassen ist.

So beachtenswert und lehrreich diese Untersuchungen auch sind, so muß man doch sagen, daß die serologische Methode der Prüfung der uns hier beschäftigenden Frage noch zu jung ist, um ohne exakte Nachprüfungen daraus endgültige Schlüsse ziehen zu können.

In der 4. Gruppe habe ich die Forscher zusammengefaßt, die, abgesehen davon, woher sie die Spindelzellen ableiten, alle diese Zellen als Vorstufen der Erythrocyten betrachten und Übergänge zwischen den beiden gesehen haben wollen.

*Vulpian*⁴⁰⁾, der seine Untersuchungen an anämisierten Fröschen angestellt hat, zieht folgende Schlüsse aus seiner Arbeit: „Les globules rouges résultent de l'évolution de cellules incolores nucléées, qui, d'abord petites relativement, arrondies et sphéroidales, deviennent discoides, puis prennent une forme ovalaire tout en restant aplaties et acquièrent un volume plus grand, progressivement croissant. Lorsqu'elles ont atteint le volume des globules rouges, ou plutôt même un peu avant de l'avoir atteint, elles se colorent en produisant de l'hémoglobine et deviennent finalement de véritables hématies.“

Weder bei *Hayem*¹⁵⁾, noch bei *Luzet*¹⁹⁾ finden wir etwas Neues; beide beschreiben das allmähliche Größerwerden der Spindelzellen und die Aufnahme des Hämoglobins.

Nach *Neumann*³⁰⁾ 31) geht der Prozeß der Umwandlung so vor sich, daß die Spindelzellen als erstes Hämoglobinfärbung annehmen. Dabei betont *Neumann*, daß man beim Frosch außerhalb der physiologischen Regenerationsperiode nur farblose Spindelzellen sieht, im Gegensatz zur Zeit der Regeneration, wo man alle Übergänge von farblosen bis zu deutlich Hb-gefärbten sehen kann.

Ich meinerseits muß mich der Meinung der großen Reihe der Unter-

sucher von *Bizzozero bis Werzberg* anschließen, die nie Hb-gefärbte Spindelzellen gesehen haben.

Im Gegensatz zu der eben erwähnten Theorie leitet die 5. Ansicht, als deren einziger Vertreter *V. Schilling*³⁶⁾ zu nennen ist, die Spindelzellen von den Erythrocyten ab. Die Auffassung der Spindelzellen als gealterte hämoglobinlose Erythrocyten ist zwar, wie auch *V. Schilling* in seiner Arbeit es erwähnt, nicht neu; schon im Jahre 1867 hat *Schklarewsky* und nach ihm *Macallum*, *Eisen* und *Mosso* (zit. nach *Wertzberg* l. c.) die roten Blutkörperchen als Vorgänger der Spindelzellen betrachtet, die Begründung ihrer Ansicht hat aber heute jede Stichhaltigkeit verloren, so daß wir sie ruhig übergehen können.

In der schon erwähnten Arbeit von *Wertzberg*⁴¹⁾ findet sich eine höchst bemerkenswerte, vom Verfasser aber nicht weiter verfolgte Beobachtung. Bei der Besprechung des Vorkommens von Zwischenstadien zwischen den Spindelzellen und Erythrocyten sagt *Wertzberg* unter anderem:

„Nur im Blut von *Tropidonotus natrix* und Chamäleon, mit Unna-Ziehl gefärbt, fanden wir gewisse Gebilde, die hier vielleicht in Betracht kommen könnten; nämlich bei den sonst typischen Spindelzellen einen deutlich rot tingierten, scharf konturierten Protoplasmasaum (Randreifen), wie ihn sonst nur Erythrocyten haben (Tafel, untere Hälfte, Abb. 41/42). Außerdem fanden wir noch andere größere Hb-freie spindelförmige Gebilde mit schwach sichtbaren Kernen (ohne sichtbare Struktur), fast völlig ungefärbtem aber sehr hyalinem Protoplasma (bei den echten Spindelzellen erwies sich das letztere mattrot), von Form und Größe der Erythrocyten und ebenfalls mit dunkelrotem Randreifen (!); bei May-Giemsa-Färbung erschienen diese Zellen mit hyalinem, völlig ungefärbtem, Hb-freiem Cytoplasma und deutlichem Erythrocytenkern. Vielleicht könnte man in diesen Zellen, wenn auch weniger einen indirekten prosoplastischen, so vielleicht einen direkten retrograden Zusammenhang zwischen Spindelzellen und Erythrocyten annehmen, derart, daß jene Gebilde lediglich degenerierte Erythrocyten sind, die Pseudothrombocyten vortäuschen. Immerhin ist der Randreifen auch bei den normalen Spindelzellen hier auffällig.“

Dieser Befund war immerhin recht auffällig. Wenn die Beobachtung *Wertzbergs* sich bestätigte, so mußte der Schluß gezogen werden, daß die Spindelzellen und die Erythrocyten verwandte Gebilde sind, denn der von *Mewes*^{20, 26)} genau beschriebene Randreifen kommt ausschließlich in den roten Blutkörperchen vor und ist nie an einer anderen Zellart beobachtet worden. Die Möglichkeit des Überganges von Spindelzellen in Erythrocyten habe ich schon bei der Durchsicht der Literatur besprochen; zu ihr gehören unbedingt Hb-haltige Spindelzellen, ich habe nie auch nur Spuren von Hämoglobin in ihnen finden können. Es blieb also nur der Nachweis zu führen, daß der Randreifen der Spindelzellen ein regelmäßiger Befund ist, um zu dem zwingenden Schluß zu kommen, daß die Spindelzellen von den Erythrocyten abstammen. Diese Aufgabe wurde von *V. Schilling* durchgeführt. In seiner schon angeführten Arbeit schreibt er anlässlich der Schilderung seiner Schnellfixationsmethode:

„Besonders interessant war die Tatsache, daß die als physiologische Analoga der Blutplättchen bekannten Spindelzellen der niederen Tiere in einer ganz anderen Form als der meist bekannten erschienen, *nämlich als ovale, scharf begrenzte Scheiben, durchaus ähnlich den Erythrocyten der gleichen Tierart*, nur kleiner. An besonders schonenden Tupf- und Ausstrichpräparaten gelang mir dann weiter der Nachweis, daß die Spindelzellen aller untersuchten Tierarten (Vögel, Eidechse, Ringelnatter, Fische) *eine eigenartige, bisher histologisch nur den kernhaltigen Erythrocyten zugeschriebene Struktur besitzen: den Mewesschen Randreifen*; allerdings sind beim Chamäleon bereits derartige Randreifen als eine Abnormität in Spindelzellen erwähnt worden. Der Randreifen erscheint an Giemsa-Präparaten als deutliche azurrote Linie, die sich auch achterschleifenartig biegen kann, und wird sehr leicht zerstört, worauf die Zelle die bekannten Spindel- oder Zerfallsformen annimmt. Neben dem Randreifen sieht man immer ein ebenfalls azurrot färbbares Pünktchen, das schon als Polkörperchen bekannt ist. In Erythrocyten läßt es sich mit Azur-Vitalfärbung leicht nachweisen. Der Kern ist sehr pyknotisch, ähnelt sonst aber völlig dem Erythrocytenkern. Um es kurz zu fassen: *Die Spindelzelle erscheint wie ein hämoglobinloser gealterter Erythrocyt.*“

In dem eben angeführten Zitat findet sich auch sogleich die Begründung der oben schon erwähnten 5. Ansicht über die Entstehung der Spindelzellen, als Beitrag zu deren Stützung ich auch meine weiter unten beschriebenen eigenen Untersuchungen folgen lassen möchte.

Bevor ich aber zu diesen übergehe, möchte ich noch etwas näher auf den Mechanismus des Enthämoglobinisierens beim Übergang der einen Zellart in die andere eingehen. Das Nichtvorkommen von Hb-haltigen Spindelzellen spricht nicht gegen die erythrogene Theorie *V. Schillings*; es muß uns nur zu der Auffassung bringen, daß dieser Übergang ein ganz plötzlicher, explosionsartiger ist. Dieser Gedanke ist naheliegend, denn wir stoßen auf eine vollständige Analogie bei der Hämolyse der Erythrocyten; auch hier gelingt es nicht, im Präparat den Übergang vom Hb-haltigen Erythrocyten zum leeren Schatten festzustellen, weil das Hämoglobin in noch nicht geklärter Weise explosionsartig diffundiert. Ähnlich stellt sich auch *V. Schilling*³⁶⁾ die Entkernung der Erythrocyten resp. die Bildung der Blutplättchen aus dem pyknotisch-verflüssigten Kern bei einer Kreislaufsstörung oder Blutaustritt vor. Sehr charakteristisch sind in dieser Beziehung die Lebendbeobachtungen von *Eberth* und *Schimmelbusch*⁹⁾, die so schön die Notwendigkeit einer Störung des Blutumlaufs zum Auftauchen von Spindelzellen im Gefäß beweisen. *Eberth* und *Schimmelbusch* schreiben:

„Bei der Kompression des Gefäßes mit einer nicht allzu spitzen Präpariernadel erhält das Gefäß eine Einbuchtung, an deren Ort und Stelle ein Wirbel im Blutstrom entsteht; man sieht die Plasmazone daselbst verschwinden und anscheinend spindelförmige farblose Zellen aus dem Axenstrom herausfliegen und an die verletzte Wandstelle antreiben . . . Zur Beobachtung der feineren Formverhältnisse muß man sich die kleinsten Capillargefäße wählen; es kann allerdings vorkommen, daß es lange Zeit dauert, bis endlich nach vielen roten und farblosen Blutkörperchen einmal eine solche Spindel erscheint, obwohl die absolute Zahl derselben im Froschblute eine sehr große ist.“

Ganz im Einklang damit steht die im ersten Augenblick schwer erklärliche Beobachtung, daß in den nach der *V. Schillings*chen Schnellfixationsmethode angefertigten Präparaten die Spindelzellen auch zu Zeiten der höchsten Vermehrung nur sehr spärlich vorkommen, wie es aber auch nicht anders zu erwarten ist, wenn man berücksichtigt, daß die Spindelzellenbildung erst als Folge einer Schädigung resp. Austritt des Blutes anzusehen ist, die durch die Schnellfixation auf das geringste Maß herabgedrückt wird. Auf die Schnellfixationsmethode werde ich noch eingehender zurückkommen müssen.

Eigene Untersuchungen.

Technik. Als Untersuchungstiere standen mir ein Huhn, ein Truthahn und Tauben zur Verfügung. Vögel wurden gewählt wegen der bequemerer Möglichkeit der wiederholten Blutentnahmen, die mir zu Zählzwecken nötig waren. Für Ausstriche wurde beim Huhn ein Stückchen Kamm mit der Schere abgeschnitten; beim Truthahn und den Tauben war es notwendig, ein kleines Hautgefäß auf der Innenseite des Flügels mit einer Impflanzette anzustechen. Einige Male wurde zu Vergleichszwecken Froschblut untersucht; beim Frosch wurde das Blut direkt aus dem Herzen entnommen.

Hauptsächlich wurden Objektträgersausstriche angefertigt.

Zur Fixation wurden gebraucht:

1. Methylalkohol bzw. May-Grünwald-Lösung.
2. Sublimat und Sublimat-Alkohol.
3. Dampf fixation (Tinct. jodi 3,0; Formalin 1,0; dazu wurde manchmal hinzugesetzt: 10 Tropfen Osmiumsäure 2,0—2,5proz. und Eisessig aa).

Bei den letzten 2 Methoden wurden sowohl trockene (ca. 24 Stunden) als auch feuchte Ausstriche der Fixation unterworfen. Bei der Dampf fixation wurde so vorgegangen, daß die Mischung in eine feuchte Kammer (Petrischale mit Fließpapier) gegeben und auf zwei seitliche Erhebungen das Präparat mit der Schicht nach unten gelegt wurde. Fixiert wurde bis zum Gelbwerden, das Jod wurde durch Alkohol entfernt. Als Vorschrift diente mir die Angabe von *Pappenheim* [zit. nach *Wertzberg*⁴²⁾].

Als besonders exakte Methode wurde die Schnellfixation nach *V. Schilling*³⁵⁾ mit Dominici-Fixativ angewandt. Zur Anfertigung des Fixativs werden 10 ccm Jodtinktur mit 90 ccm wässriger konzentrierter Sublimatlösung (nach *Dominici*) versetzt, geschüttelt und filtriert. Das Filtrat muß sofort gebraucht werden. Bei der Fixation wird so vorgegangen, daß das Blut aus einer Vene durch eine paraffinierte Hohnadel mittels des von *V. Schilling* angegebenen kleinen Apparates unmittelbar in eine große Menge des Fixativs angesogen wird; das Wesentliche ist, daß die seitlich in ein Glasrohr eingeschmolzene kurze Hohnadel nach dem Prinzip der Wasserstrahlpumpe unter negativen Druck versetzt wird, wobei an Stelle des Wassers das Fixativ durch das Glasrohr strömt; das Blut wird so direkt mit dem Fixativ in Bruchteilen einer Sekunde gemischt, ohne die Luft zu berühren; es gerinnt in winzigen Flöckchen augenblicklich. Diese Flöckchen werden auf einen Objektträger gebracht und im Brutschrank 2 Stunden getrocknet. Der Objektträger wird dann mit Aqua dest. mehrmals gewaschen ($\frac{1}{2}$ Stunde), jodiert (Tinct. jodi 1,0 : Aq. dest. 100,0 mehrfach gewechselt im Laufe einer

halben Stunde) und mit 0,2proz. Natriumthiosulfat 10 Min. gereinigt; gefärbt wird mit Hämalaun-Eosin oder mit Giemsa. Zur Vermeidung der bei der Trocknung im Brutschrank eintretenden Krystallbildung und Schrumpfung wird auch eine andere Methode angewandt, wobei die Blutflockchen im Spitzglas beim wiederholten Zentrifugieren gewaschen, nach der obenangegebenen Art gereinigt, mit Hämalaun-Eosin gefärbt, durch aufsteigenden Alkohol geführt und in Canadabalsam eingebettet werden. Am Rande der kleinsten Flockchen kann man dann vorzüglich erhaltene Spindelzellen finden, die aber, wie schon oben angegeben wurde, in verhältnismäßig kleiner Anzahl im Präparat vorkommen.

Aus den von mir angewandten Färbungen haben sich zur Darstellung der Spindelzellen die folgenden besonders bewährt:

1. Färbung nach *Giemsa* bzw. *May-Grünwald-Giemsa* nach *Pappenheim*.
2. Färbung nach *Unna-Ziehl*; diese wurde von mir in einer etwas von der Originalvorschrift (8—10 Tropfen polychromes Methylenblau-*Unna* und 8 Tropfen Carbofuchsin-*Ziehl* auf 10 ccm Aq. dest.) abweichenden Form gebraucht, indem ich bloß die Hälfte der angegebenen Carbofuchsinmenge nahm. Färbungszeit 5—10 Min. Alle Kerne erscheinen blau, alle Plasmen rot.
3. Färbung mit Toluidinblau-Pikrinsäure nach *Epstein*¹¹⁾. Zur Herstellung der Lösung wird 1,0 g Lithium citricum in 100,0 ccm Aq. dest. (neutral) bei Zimmertemperatur gelöst. In diese Lösung kommt 1,0 g Toluidinblau-*Hoyer*. Es entsteht ein kolloidaler Niederschlag, welcher zum Teil an den Gefäßwänden stark haftet. Die Lösung wird durch einen feuchten Papierfilter filtriert (Lösung A). Färbung 10—20 Min., Abspülen unter der Leitung, Eintauchen für 1—3 Sek. in abgekühlte, gesättigte, wässrige Pikrinsäurelösung (B). Das Verfahren gibt eine leuchtend grüne Färbung der Erythrocyten mit rot-violetten Kernen. Die polychromatischen Erythrocyten erscheinen in verschiedenen Abstufungen von Blaugrün. Die Spindelzellen färben sich in einen blassen, graubläulichen Ton.

4. Färbung mit Toluidinblau-Eosin nach *Epstein*¹⁰⁾. Zur Färbung dient eine Mischung gleicher Teile von der unter 3. angeführten Lösung A und einer 0,016proz. wässrigen Lösung von Eosin B. A. Färbungsdauer: 1 Stunde unter 2—3 maligem Farblösungswechsel in einer Petrischale mit der Schicht nach unten.

Die Methode hat ein der Giemsa-Färbung nahestehendes Ergebnis. Die Spindelzellen bekommen eine sehr schöne graublau-violette Schattierung; *sehr gut werden auch die Randreifen gefärbt*, so daß ich diese Färbung neben der nach May-Giemsa als beste zur Darstellung der Spindelzellen bezeichnen möchte.

Zu allen bis jetzt erwähnten Färbungen muß ich noch bemerken, daß die gute Darstellung der Spindelzellen mit ihren Randreifen nur auf Kosten der übrigen Bestandteile des Präparates bei starker Überfärbung gelingt. Die von mir angegebenen Färbungszeiten sind normale. Mit der Giemsalösung bin ich z. B. immer so vorgegangen, daß ich 30 bis 45 Minuten in einer Lösung von $1\frac{1}{2}$ Tropfen auf 1 ccm Wasser gefärbt habe.

5. Zur Darstellung der Kerne der Spindelzellen habe ich die Eisenhämatoxylinfärbung nach *Weigert* oder nach *Benda* angewandt.

6. Zu speziellen Zwecken wurde die kombinierte Brillant-Kresylblau-Giemsa-Färbung nach *V. Schilling*³⁵⁾ angewandt. Der Objektträger wurde mit alkoholischem Brillant-Kresylblau in ganzer Fläche vorbehandelt; das Blut wurde auf der Farbschicht nicht zu dünn ausgestrichen, worauf das Präparat für 5—10 Min.

in eine feuchte Kammer gebracht wurde, mit Methylalkohol fixiert (nicht über 5 Min.) und mit Giemsa nachgefärbt wurde. Die Methode gibt eine sehr zierliche Darstellung der „vitalen Netzstruktur“, ist aber leider durch das lange Verbleiben des Präparates in der feuchten Kammer schlecht geeignet zur Darstellung der Spindelzellen.

Viel Schwierigkeiten hat die Ausarbeitung einer brauchbaren Methode zur Zählung der Spindelzellen bereitet. In der älteren Literatur findet sich eine Zählung der Spindelzellen nur bei *Hayem*¹⁵⁾ und *Luzet*¹⁹⁾. Es ist anzunehmen, daß sie die Zählungen in einer Kammer mit *Hayemscher* Lösung ausgeführt haben; genaue Angaben geben die Verfasser darüber nicht. Ich muß mich in diesem Punkte den neueren Untersuchern wie z. B. *Fritsch*¹²⁾ und *Alder* und *Huber*¹⁾ anschließen, die die exakte Zählung der Spindelzellen in der Kammer für unmöglich halten. Auch der Versuch, nach der Methode zur Zählung der Leukocyten von *Klieneberger* und *Carl*¹⁸⁾ und *Hartmann*¹⁴⁾ vorzugehen, d. h. sämtliche Zellen des Blutes zu zählen und dann im Ausstrich das Verhältnis der Spindelzellen zu anderen Zellen festzustellen, erwies sich als aussichtslos, da die Verteilung der Spindelzellen im Ausstrich höchst ungleichmäßig ist.

Ich bin in Anlehnung an die *Fonio*-Methode zur Zählung der Blutplättchen so vorgegangen, daß ich etwas Blut aus der ventralen Flügelvene mit einer Spritze, in der sich gerinnungshemmende Flüssigkeit befand, ansog, durch rasches Schwenken das Blut mischte und die Mischung in dicker Schicht auf dem Objektträger ausstrich. Nach 24stündigem Trocknen wurden die Präparate in Methylalkohol fixiert und mit Giemsa gefärbt. Durch Zählung wurde das Verhältnis der Erythrocyten zu Spindelzellen bestimmt, woraus sich dann die absolute Zahl ergab. (Die Erythrocyten wurden in *Hayemscher* Lösung in einer Bürckerkammer gezählt.) Bei der Ausarbeitung der Methode erwiesen sich sämtliche gerinnungswidrige Flüssigkeiten, wie z. B. Magnesiumsulfat, Natrium citricum und beide *Deetjensche* Lösungen^{4, 5)} als unbrauchbar, da die Spindelzellen sich beim Austrocknen des Präparates stark veränderten, so daß sie meistens nicht von den kleinen Lymphocyten zu unterscheiden waren. Ich wählte daher eine zugleich fixierende Lösung und zwar diejenige von *Hayem*, wobei ich eine 2 ccm-Spritze bis zur Hälfte damit füllte und dann 0,2 ccm Blut aufsog; die Kanüle wurde sofort abgenommen und der Inhalt gemischt. Solche Ausstriche können noch mit Methylalkohol nachfixiert werden, da sonst die Erythrocyten bei der Färbung hämolysiert werden.

Nach meinen Untersuchungen sind die Spindelzellen flache, eiförmige Scheiben, etwa $\frac{1}{2}$ bis $\frac{2}{3}$ so groß, wie die Erythrocyten der gleichen Spezies. Das Protoplasma ist strukturlos und sehr schwach färbbar. Bei starker Überfärbung mit May-Giemsa nach *Pappenheim* erhält es einen gelblich-rötlichen Ton mit etwas mattbläulichem Schimmer; am Rande ist ein deutlich azurrot gefärbter strukturloser Randreifen zu sehen, der sich

bei Beschädigung schleifenartig verunstalten kann und manchmal eine Spindelform der Zelle hervorruft. An einem, öfters an beiden Enden der Zelle befindet sich je eine bis zwei Vakuolen. Bei gelungener starker Färbung ist in jeder Zelle ein deutlich azurrot gefärbtes Polkörperchen zu sehen. In vielen Zellen sind 2—3 solcher Körperchen, manchmal auch mehrere ganz feine leuchtend rot gefärbte Granulationen, die an einem Pol der Zelle konzentriert sind, zu finden. Bei der Glykogenreaktion nach der von *Stahl*³⁰⁾ angewandten Jodfärbung findet man in manchen Spindelzellen an einem oder beiden Polen die schon von *V. Schilling* und von *v. Rokay*³³⁾ beschriebenen stark braun gefärbten unregelmäßig umrissenen Schollen.

Der Kern ist entsprechend der Größe der ganzen Zelle etwas kleiner als der Kern der Erythrocyten. Er liegt meistens in der Mitte und füllt öfters den ganzen kurzen Durchmesser der Zelle aus. Bevor ich zur Kernstruktur übergehe, will ich nochmals kurz auf die Literatur zurückgreifen, da sich in derselben ganz verschiedene Beschreibungen der Chromatin-Anordnung finden.

Nach *H. F. Müller*²⁸⁾ „zeigen die Kerne im Inneren ein System feiner, stellenweise etwas dickerer, feinzackig begrenzter Stränge als ein feinstes, auch bei der stärksten Vergrößerung nicht sicher aufzulösendes Netzwerk . . . Größere Anhäufungen von Chromatin in Form von Klumpen sieht man nur, wenn veränderte, stark gequollene Kerne vorliegen.“

*Dekhuyzen*⁶⁾ beschreibt als Leitmerkmal der Thrombocyten eine typische Anordnung des Chromatins in „Mitochromen“. „Die Mitochromen, streifen- und schleifenförmige Chromatinansammlungen mit kleinen, unregelmäßigen Verdickungen, verlaufen gewöhnlich in der Längsdimension des Kerns und scheinen zu der Membran in Beziehung zu stehen, insofern sie derselben anzuliegen pflegen. Öfters verlaufen 2 Mitochromen über längere Strecken parallel und weichen auf einmal auseinander, indem sich ein neues schleifenförmiges Mitochrom in die von den beiden gebildeten Winkel einschleibt, welches dann wieder parallel verläuft mit den Enden der beiden ersten. Es sieht so aus, als ob auf dem Kern eine sich verzweigende Rinne vorhanden ist, welche von Chromatinfäden begrenzt wird.“

Nach *Mewes*²⁷⁾ handelt es sich dabei nicht um im Innern des Kerns verlaufende Chromatinstränge, sondern vielmehr um spaltförmige Einsenkungen der Kernmembran. Fixierte und gefärbte Präparate zeigen, daß die Innenseite der Kernmembran mit einer fast ununterbrochenen Chromatinlage bedeckt ist. Daher erhält man, wenn man auf eine spaltförmige Einsenkung der Kernmembran einstellt, das Bild eines Chromatinbalkens, der aus 2 Parallelfäden zusammengesetzt erscheint. Der Zwischenraum zwischen den beiden Fäden wird nicht von Kernsaft, sondern von Zellsubstanz eingenommen. Im Innern des Kerns sind nun zahlreiche feine Chromatinkörnchen, wahrscheinlich in den Strängen eines Liningerüsts gelegen.

*Werzberg*⁴¹⁾ endlich beschreibt bei den Amphibien und Reptilien die typische Mitochromenanordnung, bei den Fischen und Vögeln erscheint nach ihm der betreffende Teil des Chromatins mehr homogen; von einem Chromatinnetzwerk ist seiner Meinung nach jedenfalls keine Rede.

Ich habe zur Darstellung der Kernstruktur hauptsächlich die Fixation noch feuchter Ausstriche mit Jod-Formalindämpfen resp. mit Subli-

mat oder Sublimat-Alkohol angewandt und die Präparate mit Eisenhämatoxylin gefärbt. Dabei habe ich nie auch nur andeutungsweise eine „Mitochromenanordnung“ der Chromatinstruktur gesehen. Meine Präparate ergaben immer eine uncharakteristische Netzstruktur des Kernchromatins, die eine ausgesprochene Ähnlichkeit mit der Struktur der reifen orthochromatischen Erythrocyten hatte (Abb. 1). Entsprechende Bilder bekam ich auch bei der Schnellfixation nach *V. Schilling* und möchte daher die obenangeführten Befunde anderer Untersucher als degenerative Erscheinungen ansehen. Bestätigt wird diese meine Meinung auch durch die Beobachtung *Ziellers*¹¹⁾, der „die dicken, von *Dekhuyzen* Mitochrome genannten, meist longitudinal angeordneten Chro-

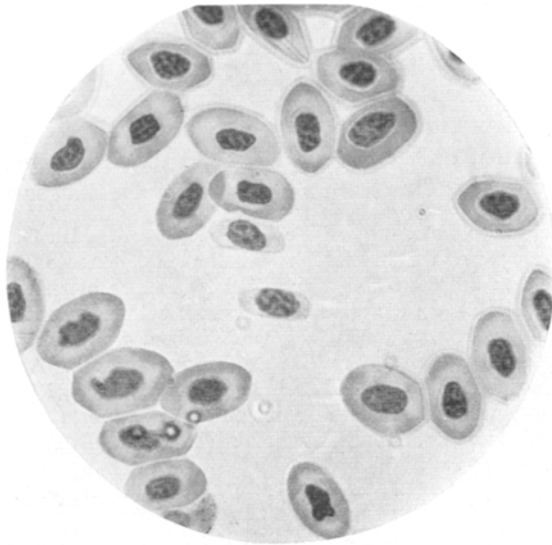


Abb. 1. Huhn. Zwei Spindelzellen. Im Mikrophotogramm sind nur die Kerne derselben gut sichtbar. Dampf fixation des noch feuchten Ausstriches. Eisenhämatoxylin-Färbung nach *Weigert*. Gegenfärbung mit Eosin.

matinklumpen“ in frischen Zellen beschreibt. Er bekam aber diese Struktur erst ca. 5 Stunden nach Anfertigung des Präparates zu sehen, wo meines Erachtens von einer Erhaltung der Zelle keine Rede mehr sein kann.

Auf Grund der Morphologie des Kerns und des unzweideutigen Nachweises des Bestehens des Randreifens scheinen mir die ersten 2 von mir aufgestellten Fragen am plausibelsten dahin beantwortet werden zu können, daß die Spindelzellen als direkte Abkömmlinge der Erythrocyten anzusehen sind. Dem sehr kompakten und etwas pyknotischen Kern nach zu urteilen, sind es nur ganz reife, sogar gealterte Erythrocyten, die ihr Hämoglobin verlieren und zu Spindelzellen werden.

Eine weitere Bestätigung dieser Schlußfolgerung möchte ich auch in meinen Befunden bei Organuntersuchungen erblicken. Im Gegensatz zu *Dantschakoff*, *Schridde* und *Hartmann* konnte ich im Knochenmark anämisierter Tauben mit außerordentlich starker Erythropoese und hoher Spindelzellenzahl im peripheren Blute keine Spindelzellen finden. Auch in der Leber und Milz ließen sich keine Spuren von Spindelzellenbildung nachweisen.

Wir sehen also, daß die Spindelzellen, die, wie ich noch weiter unten näher begründen werde, als Analoga der Säugerplättchen zu betrachten sind, voraussichtlich erythrogener Abstammung sind. Da es kaum anzunehmen ist, daß zwei funktionell völlig entsprechende Blutbestandteile bei verschiedenen Tieren verschiedener Abstammung sind, möchte ich diese Tatsache auch als weiteren Beweis für die erythroge Entstehung der Blutplättchen nach *V. Schilling* heranziehen.

Es bleibt uns noch übrig, die 3. von mir gestellte Frage über die funktionelle Bedeutung der Spindelzellen zu beantworten. Es ist wohl kaum anzunehmen, daß heute noch jemand daran zweifeln wird, daß die Spindelzellen funktionell den Blutplättchen der Säuger entsprechen.

*Hayem*¹⁵⁾ war der erste, der auf die Analogie dieser beiden Gebilde hinwies, *Bizzozero*³⁾ gab sogar den Spindelzellen den Namen „gekernte Blutplättchen“, besonders eingehend befaßten sich aber mit der uns hier beschäftigenden Frage *Eberth* und *Schimmelbusch*⁹⁾, die dieselben Versuche bei Tieren mit kernlosen und kernhaltigen roten Blutkörperchen angestellt haben, und sich von dem vollständig entsprechenden Verlauf derselben überzeugen konnten. Aus den neueren Arbeiten wäre noch diejenige *Schriddes*³⁸⁾ zu erwähnen, der bei den an den Gefäßen der Taube und der Gans durch *Argentum nitricum* gesetzten Abscheidungs-thromben feststellen konnte, daß diese Thromben fast ausschließlich aus Thrombocyten bestehen.

Offen blieb nur noch die Frage, ob die Spindelzellen bei den künstlich hervorgerufenen Anämien sich auch entsprechend den Blutplättchen verhalten. Die entsprechenden Untersuchungen wurden am Trutzhahn durchgeführt, da die mächtige ventrale Flügelvene dieses Vogels die wiederholten Blutentnahmen zu Zählzwecken gestattete. Es wurden einige Blutentziehungen bis zu 65 ccm pro Mal durch Freilegung und Eröffnen eines Venenastes gemacht; nach Abschluß dieser Untersuchungsreihe wurde salzsaures Phenylhydracin bis 0,1 pro dosis eingespritzt. Dabei wurde täglich die Zahl der Erythrocyten und der Spindelzellen nach der obenangegebenen Methode bestimmt. Die Ergebnisse der Zählungen wurden auf Kurven eingetragen¹³⁾. Auf der hier abgebildeten Kurve (Abb. 2) sind die markantesten Teile derselben wiedergegeben.

Es stellte sich heraus, daß das Verhalten der Spindelzellen auch hier vollständig dem Verhalten der Blutplättchen entsprach. Entsprechende Blutplättchenuntersuchungen sind von *V. Schilling*³⁷⁾ durchgeführt und beschrieben worden. Wenn wir seine Kurven mit den meinigen ver-

gleichen, so sehen wir genau dasselbe Hinaufschnellen der relativen und absoluten Zahl der Blutplättchen resp. Spindelzellen nach Verlust von Erythrocyten, so daß ich entsprechend seinen Untersuchungen den Schluß ziehen möchte, daß die Spindelzellenbildung „in direkter Beziehung zur Erythropoese oder zur Regeneration der Anämie stehen könnte“. Beim Truthahn waren im Kubikmillimeter Blut bei 2 350 000

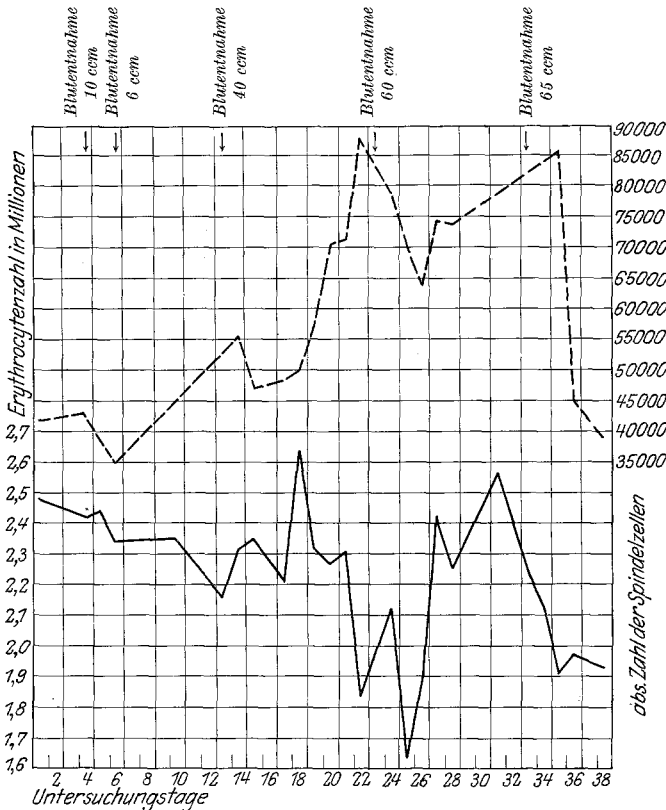


Abb. 2. Spindelzellen. — Erythrocyten.

Erythrocyten 35 000 Spindelzellen zu finden (Verhältnis 15 : 1000); diese Zahl stieg bei einer Anämie von 1 900 000 Erythrocyten auf 86 000 (Verhältnis 45 : 1000).

Morphologisch war dabei eine starke Vergrößerung der Spindelzellen zu beobachten, so daß die meisten von ihnen die Größe der Erythrocyten erreichten (Abb. 3). Ich möchte diese Tatsache durch den Übergang von jüngeren Erythrocytenformen in Spindelzellen, hervorgerufen durch rascheren Umsatz bei starken Blutverlusten mit aufgepeitschter Erythropoese, erklären. Dabei drängte sich durch das starke Überwiegen

der polychromatischen Erythrocyten und das dunklere, massigere Aussehen des Protoplasmas der Spindelzellen die Frage auf, ob nicht auch in den Spindelzellen „vitale Netzstruktur“ vorhanden war. Die zur Untersuchung dieser Frage nach der Vitalfärbungsmethode angefertigten Präparate zeigten zwar blau gefärbte Einschlüsse im Leib vieler Spindelzellen, dieselben waren aber durch die Methode so stark verunstaltet, daß sich eine klare Beantwortung der Frage nicht geben ließ. Jedenfalls würde auch der Nachweis der „vitalen Netzstruktur“ in den Spindelzellen der oben ausgesprochenen Vermutung des Überganges jüngerer Erythrocyten zu Spindelzellen noch eine Stütze verleihen.

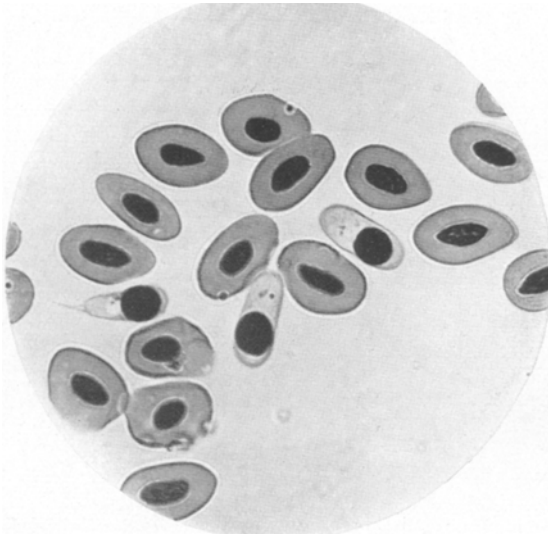


Abb. 8. Truthahn. Drei vergrößerte Spindelzellen mit Randreifen und Polkörperchen. An der einen Zelle ist der Randreifen deformiert. Mikrophotogramm eines Präparates in May-Giemsa-Färbung.

Zusammenfassung: Nach dem augenblicklichen Stand der uns hier beschäftigenden Frage scheint mir auf Grund meiner eingehenden Untersuchungen die Schlußfolgerung zulässig zu sein, daß die Spindelzellen von den Erythrocyten abstammen. Als Beweis dafür wäre anzuführen, daß

1. beide Zellformen eine gemeinsame Kernstruktur, eine eiförmige Scheibenform, den charakteristischen Randreifen und Polkörperchen haben,
2. daß die Vermehrung der Spindelzellen parallel der Verminderung der Erythrocyten bei Blutverlusten nachzuweisen ist,
3. daß weder Jugendformen noch Bildungsstätten der Spindelzellen zu finden waren und

4. daß die Gesamterscheinung der Spindelzellen dem Aussehen physiologisch enthämoglobinisierter, überreifer oder alter Erythrocyten des kernhaltigen Blutes entspricht.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ Alder und Huber, Untersuchungen über Blutzellen und Zellbildung bei Amphibien und Reptilien. *Folia haematol.* **29**, 1. 1923. — ²⁾ Aynaud et Pettit, Sur les globulins de la poule. *Compt. rend. de la soc. de biol.* **74**, 373. 1913. — ³⁾ Bizzozero, Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **90**, 261. 1882. — ⁴⁾ Deetjen, Untersuchungen über die Blutplättchen. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **164**, 239. 1901. — ⁵⁾ Deetjen, Zerfall und Leben der Blutplättchen. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.* **63**, 1. 1909. — ⁶⁾ Dekhuyzen, Über das Blut der Amphibien. *Verhandl. d. anat. Ges. in Wien* 1892, S. 90. — ⁷⁾ Dekhuyzen, Über die Thrombocyten (Blutplättchen). *Anat. Anz.* **19**, 529. 1901. — ⁸⁾ Eberth, Zur Kenntnis der Blutplättchen bei den niederen Wirbeltieren. *Festschr. A. v. Kölliker gewidmet*, 1887, S. 35. — ⁹⁾ Eberth und Schimmelbusch, Die Thrombose nach Versuchen und Leichenbefunden. Enke, Stuttgart 1888. — ¹⁰⁾ Epstein, Über eine neue Methode der Blutzellen- und Blutparasitenfärbung. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig.*, **88**, 164. 1922. — ¹¹⁾ Epstein, Weiterer Beitrag zur Blut- und Blutprotozoenfärbung (Toluidinblau-Eosin). *Zentralbl. f. Bakteriol.* **92**, 148. 1924. — ¹²⁾ Fritsch, Das Blut der Haustiere mit neueren Methoden untersucht. II. Untersuchung des Kaninchen-, Hühner- und Taubenblutes. *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* **181**, 78. 1920. — ¹³⁾ Gordon, Spindelzellenstudien als Beitrag zur Frage ihrer erythrocytogenen Abstammung und ihrer eigentlichen Gestalt vor der Zerstörung. *Inaug.-Diss.* Berlin 1924. — ¹⁴⁾ Hartmann, Beiträge zur Thrombocytenogenese bei niederen Vertebraten, sowie zur Frage ihrer Stellung zum Megakaryocyten der Säuger. *Folia haematol.* **32**. 1925. — ¹⁵⁾ Hayem, Recherches sur l'évolution des hématies dans le sang de l'homme et des vertébrés. II. Sang des vertébrés à globules nucléés. *Arch. de Phys. norm. et pat.* 1879, Sér. 2, T. 6, Ann. 11, S. 201. — ¹⁶⁾ Helber, Über die Entstehung der Blutplättchen und ihre Beziehungen zu den Spindelzellen. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* **82**, 41. 1905. — ¹⁷⁾ Kasarinoff, Experimentelle Blutuntersuchungen bei Vögeln. *Folia haematol.* **10**, 391. 1910. — ¹⁸⁾ Klieneberger und Carl, Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. Barth, Leipzig, 1922. — ¹⁹⁾ Luzet, Étude sur la régénération du sang après saignées chez les oiseaux (L'érythrocyte et l'hématoblaste). *Arch. de Phys. norm. et pat.* 1891, Sér. 5, T. 3, Ann. 23, S. 455. — ²⁰⁾ Mewes, Zur Struktur der roten Blutkörperchen bei Amphibien und Säugetieren. *Anat. Anz.* **23**, 212. 1903. — ²¹⁾ Mewes, Die Hünefeld-Hensenschen Bilder der roten Blutkörperchen der Amphibien. *Anat. Anz.* **24**, 466. 1904. — ²²⁾ Mewes, Über das Auftreten von Deformationen des Randreifens bei den roten Blutkörperchen des Salamanders. *Anat. Anz.* **25**, 466. 1904. — ²³⁾ Mewes, Weitere Beobachtungen über den feineren Bau des Randreifens in den roten Blutkörperchen des Salamanders. *Verhandl. d. anat. Ges. in Jena* 1904, S. 37. — ²⁴⁾ Mewes, Über die Wirkung gefärbter Jodsäure auf die roten Blutkörperchen der Amphibien. *Anat. Anz.* **26**, 97. 1905. — ²⁵⁾ Mewes, Über die Wirkung von Ammoniakdämpfen auf die roten Blutkörperchen der Amphibien. *Anat. Anz.* **27**, 177. 1905. — ²⁶⁾ Mewes, Eine weitere Methode zur Darstellung der Quermembranen des Randreifens in den Erythrocyten des Salamanders. *Anat. Anz.* **28**, 444. 1906. — ²⁷⁾ Mewes, Zur Kenntnis der Thrombocyten des Salamanderblutes und ihres Verhaltens bei der Gerinnung. *Arch. f. mikr. Anat.* **68**,

311. 1906. — ²⁸⁾ Müller, H. F., Zur Frage der Blutbildung. Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien, Mathem.-naturw. Kl., **98**, Abt. 3, S. 219. 1889. — ²⁹⁾ Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 4. Aufl., Springer, Berlin 1923. — ³⁰⁾ Neumann, Hämatologische Studien. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **143**, 225. 1896. — ³¹⁾ Neumann, Die Spindelzellen des Amphibienblutes (Hayems Hämatoblasten). Arch. f. mikr. Anat. **76**, 725. 1910/1911. — ³²⁾ Riess, Über die Beziehungen der Spindelzellen des Kaltblüterblutes zu den Blutplättchen der Säugetiere. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **51**, 190. 1904. — ³³⁾ v. Rokay, Jodreaktion der Blutplättchen, Spindelzellen und Knochenmarksgebilde. Klin. Wochenschr. 1926, S. 63. — ³⁴⁾ Rosenthal und Falkenheim, Serologische Untersuchungen über die Struktur und die Herkunft der Blutplättchen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **92**, 231. 1922. — ³⁵⁾ Schilling, V., Arbeiten über die Erythrocyten. Folia haematol. **14**, 95. 1912. — ³⁶⁾ Schilling, V., Über die klinische Verwertung der Blutplättchenbefunde. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 861. — ³⁷⁾ Schilling, V., Die Zelltheorie des Erythrocyten als Grundlage der klinischen Wertung anämischer Blutbefunde. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **234**, 548. 1921. — ³⁸⁾ Schridde, Die Entstehung der Blutplättchen der Säuger und der Thrombocyten der Vögel. Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte, 83. Vers. zu Karlsruhe, Sept. 1911, Abt. f. Pathol., Teil II, 2. Hälfte, S. 18. — ³⁹⁾ Stahl, Glykogenreaktion (Jodfixation) der Zellen des Knochenmarkes und des strömenden Blutes. Ein Beitrag zur Frage der Blutplättchengenese. Klin. Wochenschr. 1925, S. 589. — ⁴⁰⁾ Vulpian, De la régénération des globules rouges du sang chez les grenouilles à la suite d'hémorragies considérables. Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **84**, 1279. 1877. — ⁴¹⁾ Werzberg, Über Blutplättchen und Thrombocyten, ihre Beziehung zu Erythrocyten und Lymphocyten, nebst einem Anhang über die Erythrogenese. Folia haematol. **10**, 301. 1910. — ⁴²⁾ Werzberg, Studien zur vergleichenden Hämocytologie einiger poikilothermen Vertebraten. Folia haematol. **11**, 17. 1911. — ⁴³⁾ Wright, Die Entstehung der Blutplättchen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **186**. 1906. — ⁴⁴⁾ Zieler, Zur Morphologie des Froschblutes. Pathol.-anat. Arb., Joh. Orth gewidmet, 1903, S. 299.
-