

(Aus dem Anatomischen Institut der Universität Leipzig
[Direktor: Prof. Dr. med. et med. vet. *H. Held*].)

Über pathologische Reaktionen im embryonalen Organismus nach Einwirkung chemischer und physikalischer Mittel.

Von

Karl Bauer.

Mit 34 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 6. Dezember 1934.)

A. Einleitung.

Die Frage: „Was erregt Zellneubildung im erwachsenen Organismus?“ ist von größter allgemein-biologischer Bedeutung. Die Versuche einer kausalen Erklärung dieser wichtigen Vorgänge haben bisher, kurz zusammengefaßt, folgendes ergeben: Wie die experimentelle Geschwulst- und Entzündungsforschung zeigt, handelt es sich bei den hier auftretenden Neubildungen um Reizeffekte, „wobei der Reiz sich nicht an die spezifische Funktion, sondern an die Teilungsfähigkeit der Zelle wendet“ (*Rössle*).

Zwei Faktoren sind es also hauptsächlich, die als Entstehungsbedingungen für produktive und blastomatöse Prozesse in Frage kommen sollen: Reize besonderer Art als exogenes Moment einerseits und eine gesteigerte mitotische Wucherungsfähigkeit oder -bereitschaft der Zelle als endogenes Moment andererseits.

Nach *Marchand* ist die Frage nach der Ursache einer Gewebsneubildung nicht zu trennen von den Begriffen der Reaktion und der Reizung. Was aber unter „Reiz“ eigentlich zu verstehen ist, ist bis heute noch ungeklärt und wird ganz widerspruchsvoll von den verschiedenen Autoren beurteilt. Es sei hier nur auf die zusammenfassende Darstellung der Problematik bei *Marchand* (1922 und 1924: „Reiz“ als Zufuhr organischer Energie gedacht, unter deren Einfluß chemische, thermische oder strahlende Energie in formative Bewegung umgesetzt wird) und bei *Fischer-Wasels* (1927, der Reizbegriff täuscht eine kausale Erklärung vor, er sei zu ersetzen durch die genaue Kenntnis der cellulären und chemisch-physikalischen Vorgänge und der Veränderungen der Zellstruktur und -metastruktur) hingewiesen und an den alten, heute noch lebendigen Gegensatz der Anschauungen *Virchow-Cohnheim-Weigert* erinnert. Ohne zu diesen Fragen, insbesondere der der Berechtigung des Reizbegriffes in der biologischen Wissenschaft überhaupt, vorläufig endgültig Stellung zu nehmen, wird im folgenden nicht von Reizen, sondern von Einwirkungen besonderer Art und von Reaktionen oder Effekten gesprochen werden, worunter alle progressiven und regressiven Vorgänge zu verstehen sind.

Jene Teilungsfähigkeit nun ist der eigentliche Kernpunkt des Problems. Sie ist im erwachsenen Organismus unter normalen Bedingungen nicht überall gleichmäßig verteilt. Die Körpergewebe sind ausdifferenzierte Gebilde, wobei unter Differenzierung das Vorhandensein spezifischer Zellformen und Zellprodukte zu verstehen ist, die die Gewebe erst zu einer spezifischen Arbeitsleistung befähigen (Sekrete, Fibrillen verschiedensten Charakters, Intercellularsubstanzen usw.). Mit dem Auftreten jener Produkte in der Ontogenese stellen die Elemente im allgemeinen ihre mitotische Tätigkeit immer mehr ein. Das Teilungsintervall wird immer länger, und aus ursprünglichen Teilungszellen werden Arbeitszellen im Sinne *Peters*.

Es wird nun als feststehende Tatsache angesehen, daß jene gesteigerte, immanente Wucherungs- und Teilungsenergie, von der einleitend die Rede war, im latenten Zustande auch im erwachsenen Organismus in Gestalt multipler, mikroskopisch kleiner oder größerer Herde von embryonalem Charakter vorhanden sei. Man kann sich die mitotische Teilungsenergie nicht anders als in Verbindung mit embryonalem Geschehen vorstellen. Jene Keimlager besitzen nach der herrschenden Lehre noch viel mitotische Kraft und werden zum Ausgangspunkt von Zellneubildungen bei Geschwülsten und bei der Entzündung. Diese Auffassung wird vertreten in den bekannten Theorien von den ubiquitären Herden indifferenten Mesenchyms im erwachsenen Organismus (*Maximow, Aschoff, v. Möllendorff, Hueck* und ihre Anhänger) und in der Lehre von *Cohnheim-Ribbert*, die speziell für die Geschwulstgenese mechanisch versprengte und physiologisch isolierte, aus dem korrelativen Verband des Ganzen herausgelöste embryonale Gewebsteile verantwortlich macht. So ist z. B. nach *B. Fischer* die Geschwulstbildung aufzufassen als ein Prozeß, der nur mit embryonalen und regenerativen Entwicklungsvorgängen im Zusammenhang stehen könne.

Eine Theorie, die embryonale Gewebskeime auch im erwachsenen Organismus für pathologische Zellneubildungen verantwortlich macht, müßte eigentlich von der Voraussetzung ausgehen, daß die Reaktionsweise embryonaler Gewebe in pathologischer Hinsicht genügend bekannt sei. Das ist aber nicht der Fall. Wie antwortet der embryonale Organismus auf jene Einwirkungen und Reize, die sich nach *Rössles* Ausdruck speziell „an die Teilungsfähigkeit der Zelle wenden“? — Nach *Rössle* (1923) reagiert der Embryo z. B. auf Entzündungsreize vielfach nur in Form von Absterbeprozessen. Sind nun die embryonalen Gewebe hinsichtlich ihrer Reaktionsweise pathogenen, schädigenden Einwirkungen gegenüber alle gleichwertig?

Auf Anregung meines sehr verehrten Chefs, Herrn Prof. *Held*, wurde besonders die Wirkungsweise des Benzols, ferner die des Benzol-Paraffins, des Teers, des Anilins und des Aluminiumpulvers geprüft.

B. Schrifttum.

Die pathologische Embryologie stützt sich vorwiegend auf die bekannten Arbeiten über Mißbildungen von *W. His*, *E. Schwalbe*, *I. Broman* u. a. Soweit es sich um die histologischen Phänomene handelt, interessieren hier besonders die Beobachtungen von *W. His*, *Giacomini*, *K. Wyss*, *Engel*, *Wallenstein*, *Walsch*, *H. Becher*.

His untersuchte abortive menschliche Embryonen von verschiedenem Alter und stellte drei makroskopische Typen auf: Knötchenformen, atrophische und Zylinderformen. Die Knötchen stellen rundliche Körper dar, die dem Chorion anhaften und als einziger Rest des Embryonalgebildes aufzufassen sind. Sie haben meistens eine Größe von 1,0—1,5 mm im Durchmesser und sind selten. Die Zylinderformen zeigen nur sehr wenig äußere Gliederung. Sie sollen nicht vor Schluß des ersten oder dem Beginn des zweiten Monats der Schwangerschaft entstehen. Ihre Länge beträgt etwa 9—14 mm. Am häufigsten seien die atrophischen Gebilde. Hier finden sich alle Übergänge von diffusen höckerigen Embryonen zu solchen, die normalen sehr ähnlich sind.

Mikroskopisch findet *His* bei allen diesen abortiven Mißbildungen übereinstimmend eine mächtige Quellung des Zentralnervensystems. Die Gehirnwand sei in zahlreiche, darmähnlich ineinandergeschobene Falten gelegt. Desgleichen weist das Rückenmark vorwiegend Querfalten auf. Die Aufquellung des Zentralnervensystems sei die erste Erscheinung, die dem Absterben der Frucht folge. Alle inneren Organe sind mehr oder weniger stark abgrenzbar und von einer Menge kleiner Körner durchsetzt und umlagert. Es handelt sich dabei um eine Brut von Wanderzellen. Die Organanlagen seien verkümmert; die Leberelemente z. B. fand *His* nur halb so groß wie die eines gesunden Embryo. Die großen Blutgefäße sind prall gefüllt mit Blutzellen. „Die einzelnen Durchschnitte durch den Embryo nehmen sich sämtlich aus, als wären sie mit einer Sandbüchse überstreut worden.“ Dieselben Beobachtungen machten *Giacomini*, *Engel*, *Wyss*, *Wallenstein*, *Becher*.

His läßt folgende Fragen offen. „Woher stammen jene Wanderzellen? Welches ist ihr Schicksal? Ist es denkbar, daß das eigene Gefäßsystem des Embryo den Ausgangspunkt der Zellinvasion bildet? Bedarf es für diesen Fall der Annahme einer überdauernden Herztätigkeit?“

Nach *Giacomini* (1894) liegen die Rundzellen häufig so dicht, daß es im ersten Augenblick erscheint, als hätte man einen Schnitt durch einen Lymphfollikel vor sich. Die Elemente, die nach *Giacomini* am besten ihre Individualität bewahren, sind diejenigen der Hornschicht der Epidermis. Sie behalten ihre epitheliale Anordnung bei, ihre Grenzen seien gut erkennbar. Weiterhin seien es besonders die Zellen des Medullarkanals, die relativ intakt bleiben. Es kann aber auch vorkommen, daß die Elemente ihr normales Aussehen verlieren, ihre gegenseitigen Beziehungen aufgeben. Sie erscheinen dann als kleine, voneinander unabhängige, nicht mehr durch Protoplasmafortsätze verbundene Gebilde, und es hat den Anschein, als ob sie sich vermehrten. Die Abkömmlinge des Ektoderms widerstehen dem Prozeß der Atrophie am längsten. *Giacomini* weist besonders auf eine gewisse Unabhängigkeit hin, die zwischen Embryo und seinen Hüllen bestehe. Während der erstere degeneriert oder atrophiert, zeigen die Eihäute noch normale Struktur und entwickeln sich sogar weiter, so daß ein Mißverhältnis entsteht zwischen Größe der Amnionhöhle und Embryo (s. a. *His*, *Becher* u. a.). Von *Wyss*, *Engel* u. *Wallenstein* sind diese Angaben bestätigt worden.

Nach *H. Becher* ist das Auftreten jener Wanderzellen, die nicht aus dem mütterlichen Körper sondern aus dem Embryo selbst stammen, eine Folge des Absterbens der Frucht. Ihre Aufgabe sei die Resorption des degenerierten Materials und des Detritus.

Bei den Rückbildungsprozessen am Schwanzende von Entenembryonen beschreibt *I. Mathis* im Zusammenhang mit der Entstehung des sekundären und tertiären hinteren Neuroporus Einreißen der Epidermis mit Zellerfall (Hydratation, Kernverdichtung), fernerhin Ödem in der Schwanzregion nach Flüssigkeitsaustritt aus dem hinteren Neuroporus in das umgebende Gewebe.

Von experimentellen Untersuchungen an tierischen Embryonen sind erwähnenswert diejenigen von *L. Waelsch* und von *Lucksch*. *Waelsch* (1914) hat im Anschluß an die Experimente von *B. Fischer* über die Wirkung des Scharlachrotöls auf die Haut dieselbe Substanz unter die Hühnerkeimscheibe injiziert. Am Kaninchenohr appliziert ruft Scharlachöl atypische Epithelwucherungen hervor. *Waelsch* findet in seinen Versuchen am Hühnerembryo in jungen Stadien als Enderfolg der Reizung eine abnorme Vermehrung der Zellen des Medullarrohres mit Vervielfachungen desselben (Polymyelie). Die Hirnanlage wird zu einer vielschichtigen Platte. Während das äußere Keimblatt proliferiert, verhalten Mesoderm und embryonales Bindegewebe sich indifferent. *Lucksch* hat Deckglassplittchen auf Embryonalscheiben von Enteneiern gebracht, und damit den Keim der Wirkung abnormen Druckes ausgesetzt. Es beschreibt Defektbildungen als Folgen.

Untersuchungen über die Wirkungsweise des Benzols auf embryonale Gewebe sind nur im Explantat vorgenommen worden. *Th. Larionow* (1932) fand im explantierten Hühnerembryonalgewebe nach Benzoleinwirkung eine allgemeine Hemmung der Lebenstätigkeit der Zellen. Die Fibroblasten seien weniger empfindlich als die Lymphocyten und die Elemente der myeloischen Reihe. Diese werden rasch geschädigt und gehen zugrunde. Nach *A. P. Dustin* (1931) kommt dem Benzol eine karyoklastische Wirkung zu, die sich besonders auf das Chromatin der Lymphknoten der Milz, des Dünndarmes, der Thymus und auf das Knochenmark erstreckt. Es kommt bei erwachsenen Tieren unter dem Einfluß des Benzols zu polynucleärer Leukopenie. Dieselben Erscheinungen der Leukopenie konnte *M. Schmidtman* erzielen nach Einwirkung von Autoabgasen auf erwachsene Tiere (1934). Nach *Silberberg* (1928) ist das Benzol ein Leukotoxin, das das reticuloendotheliale System, die Hauptproduktionsstätte der Histiocyten weniger schädigt, sondern nur die Leukocyten. Über Involution und Regeneration der Thymus erwachsener Tiere nach Benzoleinwirkung berichtet *J. E. Lewin* (1928). Benzol ruft nach seinen Erfahrungen Thymusatrophie (akzidentelle Involution) hervor. Die reticulo-epithelialen Elemente wuchern und hypertrophieren; die Lymphocyten gehen zugrunde; es bilden sich Makrophagen, Hämocytoblasten, Pseudoeosinophile. In einer zweiten Periode der Regeneration soll das interlobuläre Bindegewebe ebenfalls wuchern und der Gehalt an kollagenen Fasern zunehmen.

Über die Wirkungsweise des Teers ist seit *Yamagiwa* und *Ichikawa* (1915) bekannt, daß unter seinem lang dauernden Einfluß Carcinom entsteht. *A. Juhász-Schäffer* (1927) prüfte die Teerwirkung im Explantat und fand, daß die Quantität der proliferierenden Elemente gegenüber den Kontrollkulturen viel geringer war. *H. W. Julius* (1930) beobachtete nach Teerpin selung der Mäusehaut als besondere Nervenreaktion Hyperneurie, d. i. eine reichlichere Innervierung der Haut. Auch Paraffin führt, wie allgemein bekannt, zu Geschwulstbildung; desgleichen kann das Anilin nach langer Latenzzeit bösartige Tumoren von epitheliale m Charakter hervorrufen (s. bei *Fischer-Wasels* 1927).

Untersuchungen über die Reaktionsweise embryonaler Gewebe in situ nach Einwirkung der erwähnten Substanzen sind, soweit aus der zugängigen Literatur ersichtlich war, nicht ausgeführt worden.

C. Methodik.

Verwandt wurden Hühnerembryonen. Über die Applikationsweise der angewandten Mittel wird in den einzelnen Abschnitten genauer berichtet. Hier seien nur einige Bemerkungen zur histologischen Untersuchungsmethodik gemacht.

Als Fixationsmittel eignen sich am besten die *Zenkersche* Flüssigkeit mit Formalin-Eisessig-Zusatz und die *Heldsche* „grüne Flüssigkeit“ (Chrom-Formalin-Eisessig), die den Vorzug hat, daß man tagelang damit fixieren kann, ohne die Gewebe zu schädigen. Die Färbung wird im Gegenteil dadurch um so besser.

Gefärbt wurde mit der schon früher angegebenen Erythrosin-Pikrotrypanblau-Methode (*K. Bauer* 1934), mit *Heldschem* Molybdänhämatoxylin und einem besonderen Uranhämatoxylin.

Die *Heldsche* Methode wurde etwas variiert. Nach Vorbeizung in Eisenaalaun bei 40° C 20 Min. lang kommen die Serienschritte in verdünntes Molybdänhämatoxylin, das nicht zu alt sein darf. Nach unseren Erfahrungen sind Stammlösungen, die über 1 Jahr alt sind, nicht mehr gut brauchbar. Man erzielt zwar auch damit gute Resultate, aber die für Bindegewebsdarstellung notwendige Gegenfärbung gelingt dann nicht so präzise. Am besten eignen sich Stammlösungen, die wenigstens 4 Monate alt sind. Nach der mehrere Stunden währenden Färbeprozedur bei 50° C werden die Schnitte zunächst in Leitungswasser gebracht und daraufhin in Ferrocyankaliboraxlösung differenziert. Dann erfolgt Gegenfärbung mit Anilinblau oder Pikrofuchsin; so die *Heldschen* Angaben. — Hier wurde nun folgendermaßen vorgegangen. Nach der Differenzierung werden die Serienschritte zunächst gründlich in Leitungswasser abgespült (5—10 Min. lang) und dann in eine 2%ige Uranylacetatlösung gebracht (30 Min. lang). Durch diese Nachbeizung wird das Protoplasma ein wenig mehr gebläut und der Farbton bleibt bei der folgenden Gegenfärbung stabiler. Diese Gegenfärbung wird nun vorgenommen nicht mit Pikrofuchsin sondern mit alkoholischer Erythrosinlösung, die man in das Carbolxylol bringt, und zwar so viel, daß gerade eine hellrote Farbe erzielt wird. Noch besser eignet sich folgende Mischung: Carbolxylol, Alcohol absol., Aceton aa, Erythrosinalkohol einige Tropfen. Die Schnitte kommen nach der Uranylacetatbeizung in Leitungswasser (kurzes Abspülen), dann in aufsteigenden Alkohol und bleiben etwa 5 Min. lang oder länger — das muß für jeden Fall besonders ausprobiert werden — in dem Erythrosin-Carbolxylol.

Diese Methode ist zunächst leichter zu handhaben als die Gegenfärbung mit Pikrofuchsin, die nur nach langer Übung einwandfrei gelingt und den Nachteil hat, daß das Pikrofuchsin nicht so stabil bleibt, sondern nach einiger Zeit bleicht. Ferner wird, wenn man die Gegenfärbung nicht im richtigen Augenblick beginnt und unterbricht, leicht das Protoplasma der Zellen etwas mitgefärbt. Diese Nachteile fallen bei der Erythrosinbehandlung weg. Das Protoplasma bleibt blau tingiert und seine feineren Ausläufer sowie die Interzellularsubstanzen werden elektiv rot dargestellt. Besonders jene früher beschriebenen Tropfenbildungen im Mesenchym (*K. Bauer* 1934) lassen sich mit dieser Methode gut darstellen.

Während das erythrosinhaltige Carbolxylol nach Molybdänhämatoxylin-Färbung und Uranylacetat-Beizung ein vorzügliches Mittel zur Darstellung der Interzellularstrukturen ist, färbt das wässrige Erythrosin in Verbindung mit Pikrotrypanblau die Cytoplasmaleiber der Zellen elektiv rot. Diese wechselnde Affinität des Erythrosins zu den qualitativ ganz verschiedenen Gewebsteilen (Protoplasma und Interzellularsubstanz) hat ihre Ursache in der verschiedenartigen Vorbeizung und Nachbeizung.

Die andere zur Anwendung gelangte Methode ist eine Übersichtsfärbung, die Protoplasma und Zellkerne in gleicher Weise vollständig zur Darstellung bringt. Das Uranhämatoxylin wird folgendermaßen hergestellt:

Hämatoxylin	1,0
Alkohol 70%	200,0
Uranylnitrat	5,0.

Täglich muß die Lösung kräftig geschüttelt werden. Nach etwa 4 Wochen ist sie gebrauchsfertig. Sie wird unverdünnt angewandt. Ihre Handhabung ist denkbar

einfach. Ohne Vorbeizung kommen die Schnitte in diese Farblösung und bleiben hier mehrere Stunden oder Tage bei Zimmertemperatur. Daraufhin werden sie gewässert und in Alaun (2%) differenziert. Dann erfolgt wieder Aufenthalt in Leitungswasser und Nachbeizung in Uranylacetat wie oben. Das Protoplasma und seine feinsten Ausläufer sind blau dargestellt, die Intercellularsubstanzen je nach dem Grad der Alaundifferenzierung schwächer blau tingiert.

Die Embryonen wurden alle in Zelloidinparaffin eingebettet und in Serien geschnitten.

D. Befunde.

a) Benzol-Paraffineinwirkung.

24 Stunden nach Beginn der Bebrütung wurde die Luftkammer der Hühnereier geöffnet und erwärmtes, flüssiges Benzol-Paraffin (5 Tropfen)

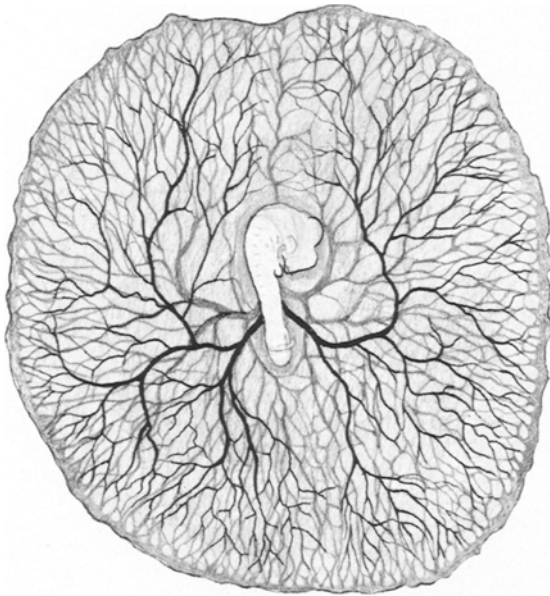


Abb. 1. Normaler Hühnerembryo mit Area vasculosa und gut ausgebildetem Blutgefäßsystem nach 3 Tage langer Bebrütung.

eingefüllt. Nach Erwärmung des weichen Paraffins auf 46° C wurde die gleiche Menge Benzol hinzugefügt. Der Defekt der Eischale läßt sich mit Cellophanpapier oder Glimmer wieder schließen. Nach weiteren 48 Stunden erfolgte Unterbrechung der Bebrütung und Fixation der Embryonen in *Zenkerscher* oder *Heldscher* Flüssigkeit.

Makroskopisch findet sich nach dieser Prozedur nicht überall das gleiche Bild. Die Lage der Keimscheibe zur Luftkammer ist nicht konstant, sondern sie wechselt bei den ver-

schiedenen Eiern. Liegt der Embryo in der unmittelbaren Nähe des stumpfen Eipoles, so ist er natürlich der Wirkung des Benzol-Paraffins stärker ausgesetzt als wenn er ferner liegt. Auf diese Weise ist es zu erklären, daß man häufig Keimlinge findet, die keine Veränderungen nach 3 Tagen zeigen, während andere auffällige Erscheinungen schon bei Beobachtung mit bloßem Auge erkennen lassen. Eine genaue Dosierung der einwirkenden Substanzen ist in diesem Falle schwieriger zu treffen als beim erwachsenen Tier.

Der dieser Beschreibung zugrunde liegende Embryo ist 6 mm lang (Steiß-Scheitel), entspricht also etwa der normalen Größe eines 3tägigen

gesunden Keimlinges vom Huhn. Während dieser aber um jene Zeit der Entwicklung bereits die charakteristischen Krümmungen des Rumpfes, die Winkelstellung des Kopfes zum Rumpf aufweist (Abb. 1), fehlen jene Merkmale bei dem hier untersuchten pathologischen Keim (Abb. 2). Ein 3 Tage alter normaler Embryo zeigt ferner einen plastischen und prallen Körper; Gehirnbläschen, Herz buckel und Kiemenbögen treten als deutliche Protuberanzen hervor. Diese Erscheinungen fehlen

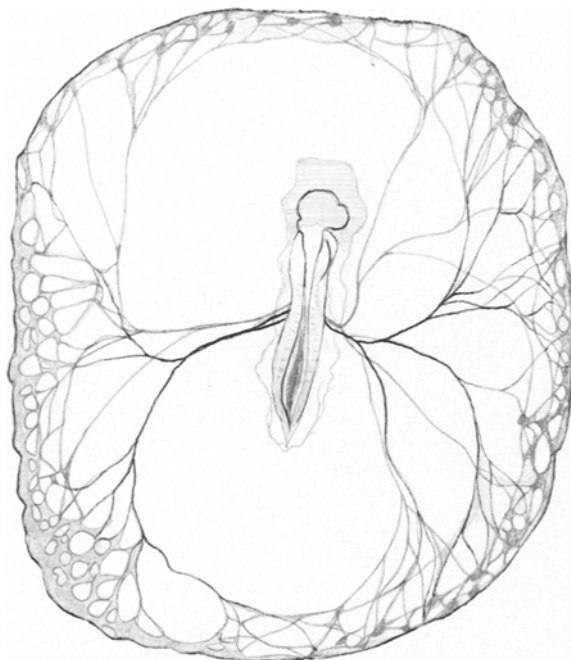


Abb. 2. 3 Tage alter Hühnerembryo, der 48 Stunden lang unter der Einwirkung von Benzol-Paraffin stand. Reduktion der Area vasculosa mit den extraembryonalen Gefäßen. Der Embryo ist annähernd normal groß, aber auffallend flach und wenig plastisch.

ebenfalls bei dem Benzolkeimling. Er macht den Eindruck eines blassen, flächenhaften, nur aus Keimblättern bestehenden Organismus und sieht so aus wie ein übernormal großer, etwa 30 Stunden lang bebrüteter, unbehandelter Hühnerembryo. Das Medullarrohr ist geschlossen in den vorderen und mittleren Körperpartien, während in den caudalen Regionen es mitunter noch offen gefunden wird. Die Augenanlagen sind zu erkennen, Kiemen- und Herzanlagen lassen sich schwieriger nachweisen. Der extraembryonale Gefäßhof ist in seiner Ausdehnung mehr oder weniger reduziert (vgl. Abb. 1 und 2).

Charakteristisch für das mikroskopische Bild sind vorwiegend folgende Befunde: Bei relativer Intaktheit des Kopfgebietes findet sich eine

Aplasie oder Hypoplasie des epithelialen Bindegewebes in den mittleren und caudalen Körperregionen, Hypoplasie und teilweise Degeneration



Abb. 3. 3 Tage alter Hühnerembryo nach Benzol-Paraffineinwirkung. Hypoplasie und Aplasie des epithelialen Bindegewebes und des Mesenchyms (x). Wucherung solider, retikulärer Zellsprossen (xx). Erweiterung und Vermehrung der intraembryonalen Blutgefäße (g).

des Mesenchyms, Entwicklungshemmung der peripheren Nerven, starke Erweiterung und Neubildung der intraembryonalen Gefäßanlagen. Alle Organanlagen entsprechen nicht dem Alter von 3 Tagen, sondern sind auf dem Entwicklungsstadium von etwa 48 Stunden stehen geblieben.

Während Ektoderm und Entoderm relativ intakt sind, treten die auffälligsten pathologischen Erscheinungen am Mesoderm auf.

Abb. 3 zeigt zunächst einen Durchschnitt durch einen Urwirbel. Man erkennt, wie die beiden lateralen und medialen Mesodermabschnitte,

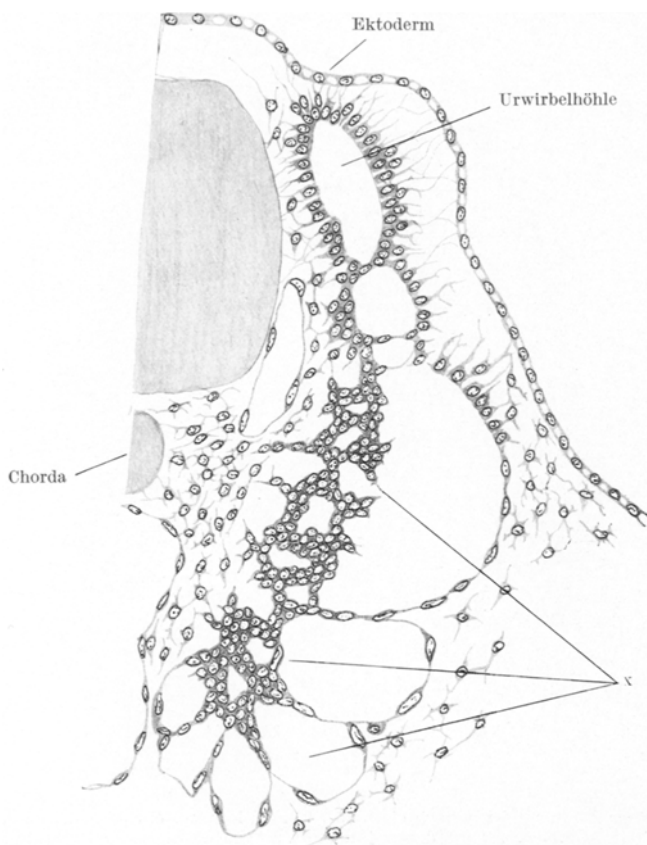


Abb. 4. 3 Tage alter Hühnerembryo nach Benzol-Paraffineinwirkung. Hypoplasie des epithelialen Bindegewebes und des Mesenchyms. Mangelhafte Intercellularsubstanzbildung. Erweiterung der Urwirbelhöhle. Anomalien des Mesodermwachstums in Gestalt kurzer, solider, retikulärer Zellstränge und weiter Gefäßschlingen (x).

welche den Somiten zusammensetzen, nicht eng aneinanderschließen, sondern ein ganz beträchtliches Stück weit auseinanderklaffen. Der Grad der Distanz ist auf den einzelnen Querschnitten verschieden groß, immer aber ist die Lücke abnorm weit, die Urwirbelhöhle also vergrößert, ausgedehnt und stellenweise mit strangartig verbundenen, retikulär angeordneten Elementen, die in querer, horizontaler Richtung beide Lamellen verbinden, durchsetzt. Vergleicht man das normale Bild (Abb. 5) mit dem hier beschriebenen, so sieht man ferner, daß auch die

Stärke der mesodermalen Urwirbellamellen etwas reduziert ist. Während diese im allgemeinen aus dicht gelagerten, eng aneinander gedrängten Kernen in 2 oder 3 Reihen mit dichtem, dunkel gefärbtem Protoplasma dazwischen bestehen, sieht man in Abb. 3 und 4 eine dünnere, spärlich entwickelte Zellreihe, die stellenweise schmale Lücken und feine Spalten

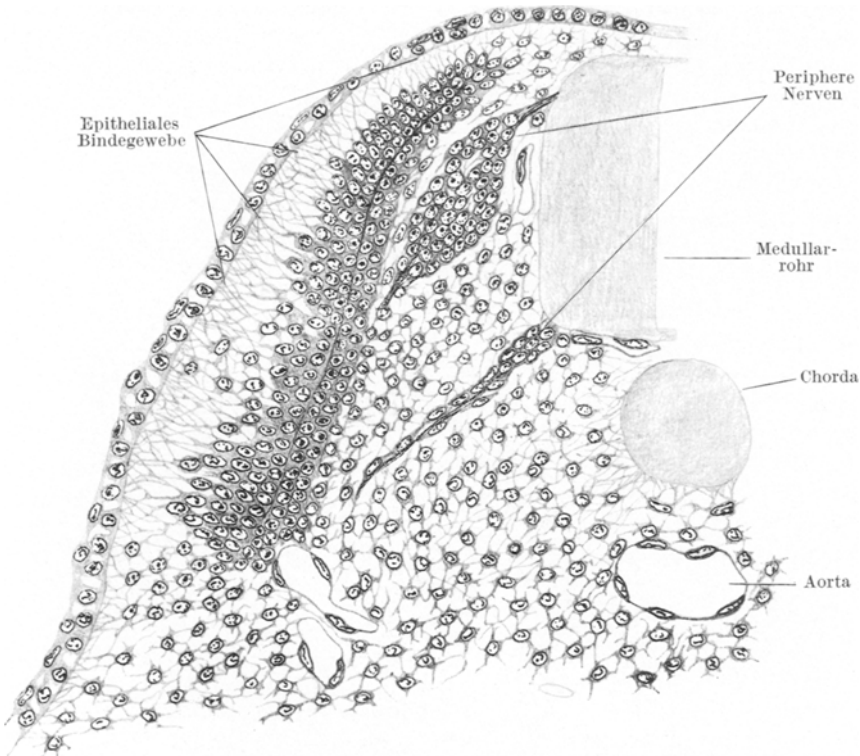


Abb. 5. Normaler Hühnerembryo nach etwa 55 Stunden langer Bebrütung (Zenker, Held). Im Vergleich mit Abb. 3 u. 4 zeigt dieser jüngere Embryo die normale Mesenchym- und Nervenentwicklung. Zwischen Epidermis und lateraler Urwirbellamelle ist noch kernfreies, protoplasmatisches, epitheliales Bindegewebe vorhanden. Die Gefäße sind viel kleiner als die in Abb. 3 u. 4.

zwischen den einzelnen Elementen aufweist (Abb. 4). Die schon reichlich entwickelte Mesenchymformation in Abb. 5 fehlt bei dem pathologischen Keimling. Die Zellen der Urwirbel selbst zeigen epitheliale Anordnung, normalen, ovalen Kern mit deutlichem Chromatingerüst und einer Kernmembran. Von Nekrosen oder regressiven, degenerativen Prozessen ist mikroskopisch nichts zu erkennen. Das Protoplasma dieser Urwirbel-epithelien (Abb. 3 und 4) zeigt ferner die Tendenz, sich an den basalen Zellseiten zu lang ausgezogenen Fortsätzen zu verjüngen, die sich spärlich verzweigen. Während normalerweise (Abb. 5) jene basalen Urwirbel-

epithelfortsätze sich reichlich bilden, weit verzweigen und anastomosieren, so daß ein ziemlich dichtes und regelmäßiges, dreidimensionales, kernfreies Gitter, das von *Held* entdeckte „epitheliale Bindegewebe“ entsteht, welches netzartig zwischen den epithelialen Keimblättern ausgespannt ist, läßt der Benzolembryo nichts dergleichen oder doch nur spärliche Ansätze zur Bildung dieser Formation erkennen. Die wenigen, häufig spiralförmig gewundenen, an den Enden eigentümliche knopf- oder endösenartige Verdickungen tragenden Basalfortsätze des Sklerotoms oder des Dermatons sind kurz. Sie erreichen die Basis der Chordaepithelien oder des Ektoderms vielfach überhaupt nicht, so daß tatsächlich eine mehr oder weniger große Lücke zwischen den Keimblättern an dieser Körperstelle klafft. Infolgedessen ist es auch nicht oder nur unvollkommen, zur Bildung einer subektodermalen Basalmembran gekommen (Abb. 6), die wie die kollagene Chordascheide von den verzweigten Urwirbelepithelfortsätzen und Mesenchymzellfortsätzen zusammengewebt wird (Abb. 7).

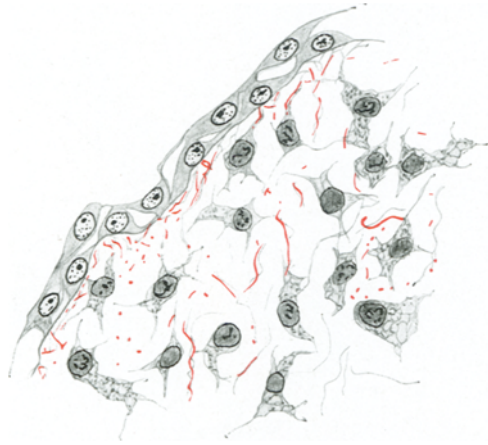


Abb. 6. Regressive Veränderungen im embryonalen Bindegewebe eines 3 Tage alten Benzol-Paraffin-embryos. Mesenchym mit spärlicher Interzellularsubstanz. Zellen grobvakuolig und teilweise granulohaltig. Reduktion der faserbildenden Zellfortsätze.

Über die wichtige entwicklungsmechanische Bedeutung des kernfreien „epithelialen Bindegewebes“, das eine besondere Formation im jungen Embryo zur Zeit der noch undifferenzierten Keimblätter darstellt, haben die Untersuchungen von *Held* (1909, 1921) bekanntlich Aufschluß gebracht. Während jene Bildung einerseits zum Leitgewebe für die aus dem Medullarrohr auswachsenden und im Gegensatz zu der alten Auffassung (*His*, *Cajal*, *Heidenhain*) intraprotoplasmatisch vordringenden Nerven dient, wird sie es an anderen Körperstellen direkt in kollagenes Bindegewebe verwandelt. (Chordascheiden, subekto- und subektodermale Basalmembranen [*H. Held*, *K. Bauer*]). Jene, von den basalen Zellfortsätzen der Keimblattepithelien zusammengewebte, gitterartige, kernfreie Formation ist von den Embryologen mit Ausnahme von *v. Szily* und *Studnicka* unbeachtet geblieben. Ihre wichtige, entwicklungsmechanische Bedeutung für die Bildung der peripheren Nerven und des Mesenchyms mit seinen Fasern wurde von *Held* zum ersten Male aufgedeckt.

Die folgenden Beobachtungen zeigen nun, daß die peripheren Nerven sowie das faserhaltige Mesenchym unter dem Einfluß der allgemeinen

Hypoplasie dieses epithelialen Bindegewebes nur sehr schwach entwickelt sind und stellenweise ihre Genese überhaupt unterdrückt ist. Die Umwandlung der verzweigten epithelialen Urwirbelfortsätze und derjenigen der Mesenchymelemente in kollagene Fasern ist sehr unvollständig. Es findet sich z. B. keine überall sicher nachweisbare, kollagene Chordascheide, obwohl die Chordazellen, die *v. Ebner* irrtümlicherweise für ihre Entstehung verantwortlich gemacht hat, intakt sind. In Abb. 3 und 4 sind einige wenige, radiär am Chordaumfang inserierende Fäserchen dargestellt, die aber nur unvollkommen oder überhaupt nicht den

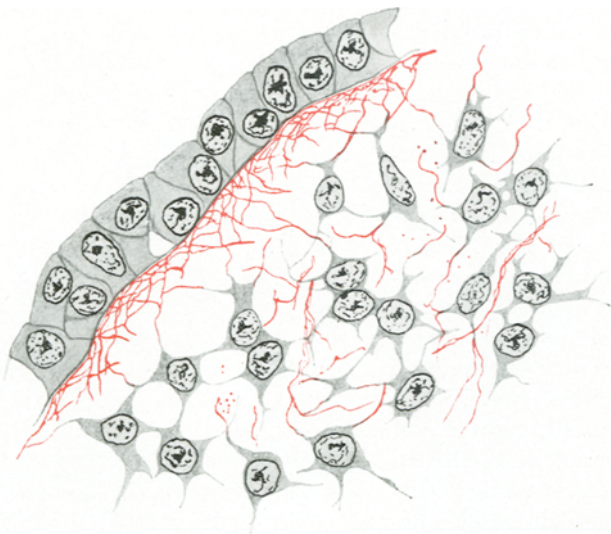


Abb. 7. Normales Bild des subektodermalen Mesenchyms eines Hühnerembryos. Faserbildende Cytoplasmafortsätze der Mesenchymelemente. Entstehung der Basalmembran.

typischen Farbumschlag nach Pikrofuchsin- oder Pikrotrypanblaufärbung zeigen. Während zwischen lateraler Urwirbellamelle und Ektoderm keine oder nur ganz vereinzelte Mesenchymzellen vorhanden sind (Abb. 3), liegen in dem Raum zwischen medialer Lamelle, Medullarrohr und Chorda schon mehrere. Jene Elemente zeigen mitunter in gewissen Regionen regressive Erscheinungen. Einige wenige sind intakt, weisen einen gut abgrenzbaren Kern und dunkles, homogenes Plasma auf mit den für embryonale Bindegewebszellen typischen Fortsätzen. Anderenorts sieht man vielfach Pyknosen der Kerne und eine weniger präzise Abgrenzung des Zelleibes, grob bis feinblasige Vakuolisierung und teilweise Granulierung desselben, wie sie normalerweise nicht vorkommen. Gleichzeitig ist häufig das Cytoplasma retrahiert, die Anastomosen bilden sich zurück und es entstehen höckerige, runde oder mehr eckige Formen. Zwischen den einzelnen Elementen findet

sich körniger Detritus, vereinzelt sieht man auch mit Pikrotrypanblau färbbare Fäserchen. Es sind aber sehr wenige im Vergleich zu einem normalen Bild. Das liegt an dem Mangel an faserbildenden Mesenchymfortsätzen. Offenbar stirbt die Mesenchymzelle ab, wenn sie längere Zeit den kontinuierlichen Verband mit der Nachbarschaft gelöst hat. Vergleicht man das Normalbild in Abb. 5 mit dem pathologisch veränderten in Abb. 3, so erkennt man deutlich die auffälligen Unterschiede. In Abb. 7 färben sich die verzweigten Cytoplasmafortsätze mit Pikrotrypanblau oder Erythrosin um und weben an der Basis des Ektoderms die Basalmembranen zusammen. In Abb. 6 ist dagegen nichts dergleichen zu sehen. Nur Bruchstücke von Fäserchen und Zellen liegen hier. Es sei zugleich erwähnt, daß die Erscheinungen der Hypoplasie und der regressiven, degenerativen Vorgänge an den Mesenchymzellen in Gestalt von körnigem Zerfall derselben besonders bei den Benzolembryonen beobachtet werden konnten. In den später zu beschreibenden Anilinembryonen finden sich zwar Hypo- und Aplasien, die nekrobiotischen Prozesse treten jedoch nicht stark in den Vordergrund und sind bei manchen Keimlingen überhaupt nicht nachzuweisen. Sie kommen erst später dazu.

Es liegt also bei dem hier beschriebenen 3 Tage alten Benzol-Paraffinembryo eine primäre Atrophie oder besser Hypoplasie der Mesenchymgewebe vor, welcher eine Hypoplasie und teilweise Aplasie des epithelialen Bindegewebes vorangegangen ist. Es gibt aber regionale Unterschiede. Dieses kernfreie, epitheliale Bindegewebe und die an seine Bildung anschließende Mesenchym- und Nervenentwicklung sind an gewissen Stellen vollkommener als an anderen. Das gilt besonders für das Kopfgebiet, wo das Mesenchym und seine faserige Interzellularsubstanz noch recht gut erhalten sind und gar keine besonderen Abweichungen von der Norm zeigen. Auch die Kopfnerven sind alle normal und gut ausgebildet. Im allgemeinen ist das Bild hier, abgesehen von kleinen nekrobiotischen Herden, nicht wesentlich verändert; ganz anders verhält es sich in den in Abb. 3 und 4 wiedergegebenen Stellen aus der Mitte des Embryo. Dort ist Mesenchym und Nervenentwicklung gehemmt und unterdrückt. Abb. 3 zeigt, wie ein Nerv aus dem Medullarrohr auswächst, der das epitheliale Bindegewebe als „präneröse Bahn“ für sein Vordringen nötig hat. Dieser kleine Nerv, der aus einem Strang reihenartig angeordneter Glia- oder „Leitzellen“ (Held) besteht und einzelne Neuriten in seinem Protoplasma enthält, ist viel schmaler und unvollkommener entwickelt als der entsprechende in Abb. 5, wo bereits ein dickes Spinalganglion gebildet ist. Diese Anschwellung fehlt in Abb. 3 und konnte auch auf Serienschnitten nicht beobachtet werden. Zweifellos ist aber nicht nur die Form der aus dem Medullarrohr vordringenden Nerven im Sinne einer primären Atrophie oder Hypoplasie verändert, sondern auch ihre Zahl ist verringert. Man kann in den

mittleren und kaudalen Rumpfpartigen häufig eine ganze Anzahl von Serienschnitten durchmustern ohne einen einzigen Nerven wahrzunehmen, der aus dem Medullarrohr auswächst. Dieses ist vielmehr glatt und scharf begrenzt und zeigt selbst in seinem Inneren keine weiteren Besonderheiten bis auf die, daß es noch nicht zur typischen Randschleierbildung gekommen ist.

Auffällig ist, daß zwischen Urwirbel und Ektoderm einerseits, Urwirbel- und Medullarrohr andererseits sich je eine große und weite Gefäßschlinge, die mit der Aorta verbunden ist, einschiebt. Nirgends im normalen Embryo können um diese Zeit der Entwicklung derartig weite endotheliale Schläuche gefunden werden (vgl. Abb. 5). Sie sind leer, ihre Wand besteht aus typischen flachen Zellen in einer Schicht. Diese Gefäßanlagen wachsen weit dorsalwärts zu und nehmen in Abb. 3 den Raum vollständig ein, der eigentlich dem epithelialen Bindegewebe und dem Mesenchym zukäme. Sie lassen sich auf vielen Querschnittsbildern verfolgen. An Stelle von Mesenchymelementen, die ins epitheliale Bindegewebe normalerweise einwachsen und es umbilden, entstehen aus dem Mesoderm zahlreiche Gefäßschlingen, weite endotheliale Röhren und Schläuche ohne Inhalt. Es besteht also nach dem hier Beobachteten ein gewisser biologischer und morphologischer Gegensatz zwischen Mesenchymbildung und Gefäßentwicklung. Dieser Antagonismus äußert sich darin, daß Benzol-Paraffineinwirkung auf den Embryo die Mesenchymbildung und damit zugleich die Interzellularsubstanzgenese hemmt, jedoch die Gefäßentwicklung fördert und steigert.

An den weiter zentralwärts gelegenen Abschnitten des Mesoderms, dort wo dieses der Aorta etwa gegenüberliegt, treten folgende Erscheinungen auf. Die beiden Abb. 3 und 4 ergänzen sich in diesem Fall. Während in Abb. 3 zwischen Aorta, die ganz gewaltig erweitert ist, und dem Mesoderm keinerlei Mesenchymzellen zu finden sind, sondern ein großes Blutgefäß sich einschiebt, zeigt die laterale Seite des Mesoderms folgende Besonderheiten: Nicht einzelne Zellen wachsen aus, sondern im Schnitt sind 5—6 solide Stränge mit reihenförmig angeordneten Elementen zu sehen, die auf die Basis des Ektoderms zuwachsen. Dort verzweigen sich die endständigen Zellen ein wenig. Es handelt sich hier zweifellos um junge Capillarsprossen, die vom Mesoderm zunächst als solide Bildungen ihren Ausgang nehmen und erst später hohl werden.

Etwas anderes verhält es sich in Abb. 4. Hier finden sich zwischen medialer Mesodermseite und Aorta sowie Chorda vereinzelt Mesenchymzellen. Das gesamte Mesoderm jedoch zeigt eine merkwürdige Struktur. Nicht mehr der ordnungsgemäße Aufbau einer epithelialen Lamellenbildung ist hier vorhanden, sondern außergewöhnlich dichtgelagerte Kerne mit dichtem Protoplasma dazwischen bilden kurze, dicke und gröbere Zellstränge, von denen einige nach der Ektoderm-

seite zu sich verlängern und etwas schmaler werden. Sie gehen stellenweise in dünne, halbkreisartige Endothelwände über. Diese Abb. 4 zeigt, wie hier besonders in den ventralen Partien das gesamte Mesoderm in der Bildung von großen und weiten Endothelschläuchen aufgeht. Die obere laterale Wand der größten Schlinge bei X zeigt noch relativ hohe kubische Elemente als Wandauskleidung, die basalwärts ausgezogen sind und einzelne schmale Fortsätze bilden. Das sind ursprüngliche Urwirbelepithelien. Es sieht so aus, als habe sich die gesamte, normalerweise nur kleine Urwirbelhöhle in ein weites Gefäßlumen mit umgewandelt.

Das Mesoderm bringt es nicht zu einer regulären Herzbildung, sondern an der betreffenden Stelle liegt ein sehr weites Gefäßlumen ohne Andeutung einer Segmentierung oder S-förmigen Krümmung. Desgleichen ist die Wand nicht besonders durch die um jene Zeit der Entwicklung schon vorhandenen Muskelemente verdickt.

Die mesodermalen Seitenplatten lassen dasselbe Verhalten erkennen, wie es die Urwirbelsegmente zeigen. Sie sind in ihrer Ausdehnung etwas reduziert, dünner und weisen dieselben Lücken und das gleiche Auseinanderklaffen auf, wie es bei den Ursegmenten zu beobachten war. Auf ihr spezielles Verhalten wird bei der Beschreibung des folgenden Embryo (s. S. 493 f.) näher eingegangen.

Die übrigen Organanlagen zeigen zunächst keine auffälligen Besonderheiten. Das Ektoderm ist unversehrt und besteht aus kubischen, in einer Schicht angeordneten Zellen, denen noch eine zweite, flache und schmale Schicht aufgelagert ist. Desgleichen sind in den Abkömmlingen des äußeren Keimblattes, im Medullarrohr und Gehirn, keine besonderen Abnormitäten zu finden bis auf die Tatsache, daß alle Anlagen nicht dem 3 Tage alten Entwicklungsstadium entsprechen sondern einem früheren. Der Umstand, daß die Kopfnerven besser entwickelt sind als die weiter kaudalwärts entspringenden, erklärt sich daraus, daß ihre Anlage zur Zeit der Gifteinwirkung schon vorhanden war und das epitheliale Bindegewebe in der Kopfgregion früher sich umwandelt als in den kaudalen Gebieten, wo es sich unter der Gifteinwirkung nicht mehr voll entfalten konnte. Deshalb zeigen auch die weiter kaudalwärts entspringenden Nerven ein atrophisches Aussehen oder fehlen überhaupt.

Die Anlagen von Auge, Ohr, Drüsen usw. sind zwar vorhanden, aber nur schwach entfaltet. Sie entsprechen in ihrer Größe etwa einem Stadium von 48—50 Stunden langer Bebrütung. Um diese Zeit der Entwicklung sind nur die groben Anlagen zu erkennen, während sich noch keine feinere histologische Differenzierung findet.

Die eingangs erwähnte, makroskopisch erkennbare Flachheit und mangelhafte Plastizität des Embryo hat also letzten Endes ihren Ursprung in einer allgemeinen Hypoplasie des Mesenchyms und seiner

Intercellularsubstanzen, mit deren Auftreten in der Ontogenese der bis dahin flächenhaft ausgebreitete, aus Keimblättern bestehende Embryo prall wird und an Turgor gewinnt. Während die mesodermale Funktion der Mesenchymbildung stark gehemmt und stellenweise völlig unterdrückt ist, zeigt sich die mesodermale Gefäßbildung in vollem Gang befindlich und vollzieht sich sogar teilweise in hyperplastischer Form. Die Störung in der Entfaltung des epithelialen Bindegewebes bringt es mit sich, daß die Nervenentwicklung und die des Mesenchyms sowie der Muskelgewebe (Herzwand), also aller Apothelialgewebe (*C. Rabl*) gehemmt ist. Die Gefäßanlagen dagegen, die zu den Epithelialgeweben zu rechnen sind, zeigen intraembryonal keinerlei Wachstumsstörungen. Sie sind allerdings in diesem Stadium der Entwicklung noch leer. Primitive Blutzellen sind nur sehr spärlich zu finden.

Ein etwas vorgerückteres Stadium bietet ein anderer Embryo, bei welchem das Benzol nicht in die Luftkammer gegeben wurde; sondern in diesem Falle erhielt die eine Eihälfte täglich einen dünnen Benzol-Paraffin-Anstrich (s. o.), und zwar setzte diese Behandlung 24 Stunden nach Beginn der Bebrütung ein und dauerte 4 Tage lang. Der Embryo ist also 5 Tage alt. Er mißt 8 mm (Steiß-Scheitellänge) und zeigt makroskopisch keine auffälligen Besonderheiten bis auf die extraembryonalen Gefäß- und Blutinselanlagen, die etwas in ihrer Ausdehnung reduziert sind. Er hat eine blässere Farbe als ein normaler und entspricht dem Aussehen nach einem etwa 3—4 Tage alten Keimling.

Ein Übersichtsbild bei schwächerer Vergrößerung läßt auch hier wieder deutlich und noch auffälliger als bei dem soeben (S. 484 f.) beschriebenen Keim erkennen, daß die intraembryonalen Blutgefäße abnorm erweitert und im Gegensatz zu dem früheren Fall, bei dem sie leer waren, prall mit primitiven, kernhaltigen Blutzellen erfüllt sind. Auf jedem Schnittbild, welche Region es auch darstellt, fallen die prallen und erweiterten Gefäße auf, die einen viel größeren Raum beanspruchen als ihnen normalerweise zukäme und dadurch das Mesenchym gewissermaßen verdrängen.

Das Ektoderm ist relativ intakt und zeigt keine Besonderheiten. Die Zellkerne sind gut und scharf durch eine Membran abgegrenzt und besitzen ein normales Chromatingerüst. Stellenweise sieht man Mitosen. Das Cytoplasma ist homogen und dunkel gefärbt; auch das Entoderm weist keinerlei Abnormitäten auf.

Die wichtigsten Befunde lassen sich hier wieder am Mesoderm erheben. Die Urwirbelhöhle ist abnorm erweitert. Ihre Wände klaffen auseinander und begrenzen einen mehr oder weniger großen Hohlraum. Nach der ventralen Seite zu weichen die beiden Mesoderm-lamellen besonders weit auseinander und wölben die Epidermis wulstartig vor. Zwischen beiden Lamellen treten schmale Zellstränge auf, die jene miteinander verbinden. Das Ganze ist mitunter etwas aufgelockert, ohne

daß reichlich Zellzerfall wahrzunehmen wäre. Typische Nekrosen, wie man sie etwa bei gewissen pathologischen Prozessen im erwachsenen Organismus findet, fehlen. Die Mitosen, die hier und da in wechselnder Menge anzutreffen sind, beweisen, daß Wachstumsvorgänge im Gange sind. Während im allgemeinen Dermatome, Myotome und Sklerotome einen zusammenhängenden, soliden und einheitlichen Körper, den Urwirbel, bilden, sind jene Teile bei diesem 5 Tage alten Benzol-Paraffinembryo zunächst etwas schwächer entwickelt und weiter auseinander gewichen, so daß stellenweise von einer Dislokation, besonders des Sklerotoms, gesprochen werden kann. Einzelne Elemente von mesenchymalem Charakter wachsen aus; aber das sind so wenige im Vergleich zum normalen Zustandsbild um diese Zeit der Embryogenese (Abb. 5), daß man wohl von einer Hypoplasie und stellenweise sogar von Aplasie reden kann. Fasern und Reste des epithelialen Bindegewebes sind noch nachweisbar besonders im Gebiet zwischen medialer Lamelle und Medullarrohr bzw. Chorda, wo bekanntlich die Mesenchymbildung früher einsetzt als unter dem Ektoderm. Hier an dieser Stelle dagegen findet sich normalerweise zu einer Zeit, in welcher sich überall zwischen den einzelnen Keimblattbezirken zelliges und faseriges Mesenchym gebildet hat, noch kernfreies, rein protoplasmatisches oder in kollagener Umwandlung begriffenes, epitheliales Bindegewebe (s. *K. Bauer*, 1934).

Das Sklerotom besonders hat den Zusammenhang mit den beiden anderen Urwirbelteilen verloren und ist weiter medial der Chorda zu und etwas ventralwärts gerückt (Abb. 8). Es bildet einen ziemlich soliden Körper mit reichlichem Kerngehalt. Auch hier in der unmittelbaren Chordanachbarschaft liegt wesentlich weniger Mesenchym als im normalen Keim. Um die Chorda herum findet man einzelne Fäserchen, die sich mit spezifischen Methoden (s. oben) schwach anfärben und an der basalen Seite der Chordaepithelien radiär inserieren.

Zwischen Myotom, Sklerotom und Dermatome sind wieder jene schon früher (S. 484 f.) erwähnten, mehr oder weniger schmalen und parallel angeordneten, in querrer, horizontaler Richtung die erweiterte Urwirbelhöhle durchziehenden, soliden Zellstränge zu sehen, die zweifellos mit der Blutzell- und Gefäßwandbildung genetisch zusammenhängen (s. Abb. 4). Sie werden später zu hohlen Röhren und Schläuchen mit Endothelauskleidung und liefern zugleich die primitiven Blutzellen, die in diesem Falle in außergewöhnlich großer Menge die Gefäße ausfüllen.

Weiter nach der ventralen Körperseite zu hängt das Sklerotom mit der mesodermalen Seitenplatte zusammen (Abb. 8). Hier liegt nun eine dichte, kernreiche, solide und massive Zellmasse, die nach der Seite zu sich auffällig verändert. Während die viscerele Lamelle, die Splanchnopleura, dem Entoderm relativ dicht angelagert ist und nur wenig Zellen ausgewandert sind, ist die parietale Lamelle, die Somatopleura, in mächtiger Weise gewuchert und enorm verdickt. Sie hat sich wieder

in zwei Lamellen gespalten, welche weit auseinander gewichen sind und eine Fülle von Blutgefäßen und Einzelzellen gebildet haben. Beide Lamellen sind solide, epitheliale Platten mit dicht gelagerten, teilweise in Mitose befindlichen Kernen und dunklem Protoplasma dazwischen. Der dem Ektoderm unmittelbar anliegende Teil wird lateralwärts zu schmaler, verjüngt sich immer mehr bis zu

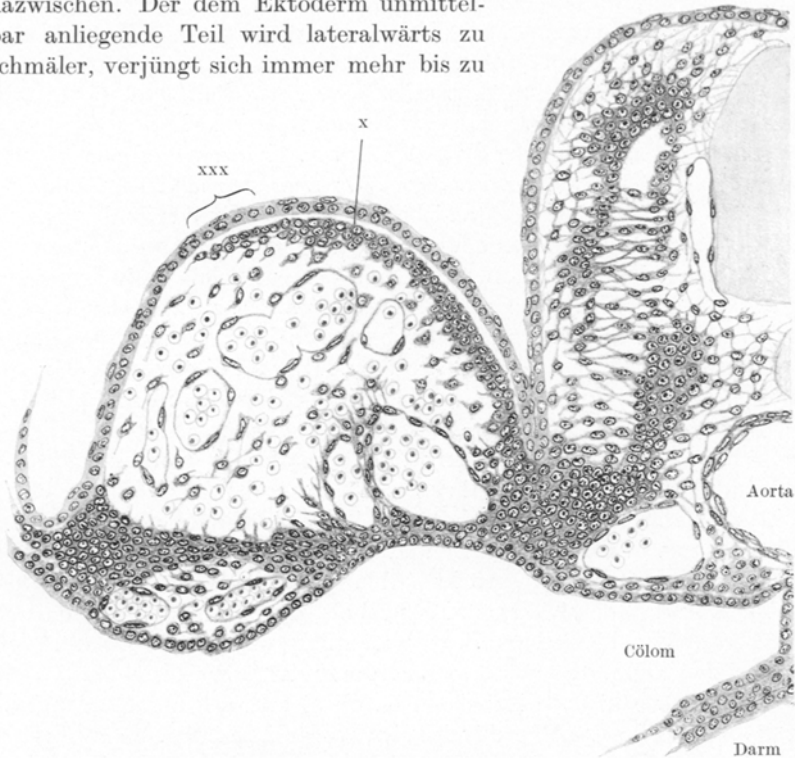


Abb. 8. Mittlere Rumpfparte eines 5 Tage alten Hühnerembryos, der unter Benzol-Paraffineinwirkung stand. Retikuläre, solide Zellstränge zwischen beiden Urwirbellamellen. Dislokation des Sklerotoms ventro-medialwärts. Aufspaltung der Somatopleura in zwei solide Platten, zwischen welchen reichlich Gefäß- und Blutzellbildung eingesetzt hat. Defekt des epithelialen Bindegewebes bei x.

einer etwa einreihigen Schicht, die dem äußeren Keimblatt anliegt und dann plötzlich aufhört. Diese Partie des Mesoderms ist überall scharf gegen die Epidermis zu abgesetzt, zeigt keine basalen Zellfortsätze und läßt einen schmalen Spalt zur äußeren Haut hin offen, der kein epitheliales Bindegewebe enthält. Es liegt also, was besonders auffällig ist, unmittelbar das Mesoderm dem Ektoderm an ohne Vermittlung des epithelialen Bindegewebes, welches wie oben schon beschrieben wurde, von den verzweigten und anastomosierenden, basalen Cytoplasmaausläufern der Mesodermzellen geliefert wird. Es handelt sich demnach hier um eine völlige Aplasie dieser zellfreien Gitterformation.

Eine Folge davon ist das Fehlen von Mesenchymelementen in diesem Gebiet, die in einem Entwicklungsstadium von 5 Tagen schon reichlich vorhanden sein müßten. Dafür sind nun in gesteigertem Maße Prozesse an der dem Cölom zugewandten Seite aufgetreten. Es wachsen solide Zellsprossen aus, einzelne Zellen und Capillaren. Jene soliden Stränge verwandeln sich dann in hohle Röhren mit epithelialer Auskleidung. Ein äußerst zellreiches Gewebe hat sich gebildet, welches aber nicht die geringste Ähnlichkeit mit dem Mesenchym zeigt, sondern

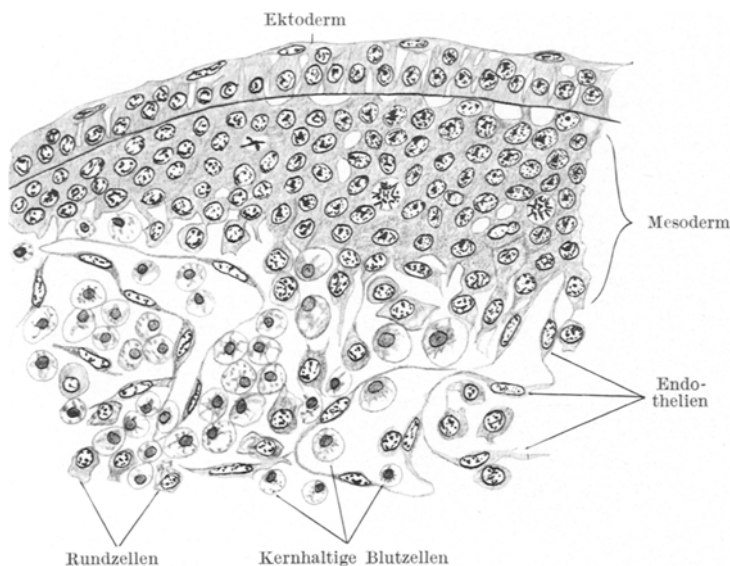


Abb. 9. Vergrößertes Bild der mit xxx bezeichneten Partie der Abb. 8. Man sieht aus der Mesoderm lamelle Zellen und Gefäßschlingen herauswachsen. Die basale Wand des Mesoderms liegt dem Ektoderm an und ist inaktiv. Die normalerweise dort auftretenden Mesenchymbildungsvorgänge sind infolge des Defektes des epithelialen Bindegewebes blockiert.

eher einer pathologischen Neubildung, dem jungen Granulationsgewebe zu vergleichen wäre. Man kann drei Zellsorten zwanglos unterscheiden (Abb. 9): Lange, spindelige, gestreckte Elemente, die entweder einzeln oder in Reihen zusammenhängend daliegen und auch die Wandung der neugebildeten Gefäße abgeben. Das sind Endothelien. Ferner sieht man Rundzellen innerhalb und außerhalb der Gefäßschlingen mit kleinem, dunklem, zentral oder exzentrisch gelegenem Kern und großem, hellem und meist rundem Zelleib, die als primitive Blutzellen aufzufassen sind. Eine dritte Kategorie von Elementen stellen runde, ovale oder auch polymorphe Gebilde dar mit dunklerem Protoplasma und hellerem, chromatinärmerem Kern, welcher außerdem größer ist als der vorher beschriebene der primitiven Blutzellen. Hier handelt es sich vielleicht um jene Form, die *Saxer* beschrieben und als „primäre Wanderzelle“

bezeichnet hat. Während Mitosen in den dichten Mesoderm-lamellen in reichlicher Menge zu finden sind, fehlen sie vollständig in den Einzel-elementen.

Die ventrale Lamelle der Somatopleura zieht sich hin bis zu der Stelle, wo das Amnion abgeht. Sie hebt sich etwas von der einreihigen, kubischen, epithelialen Cöloauskleidung ab und hat in dem dadurch

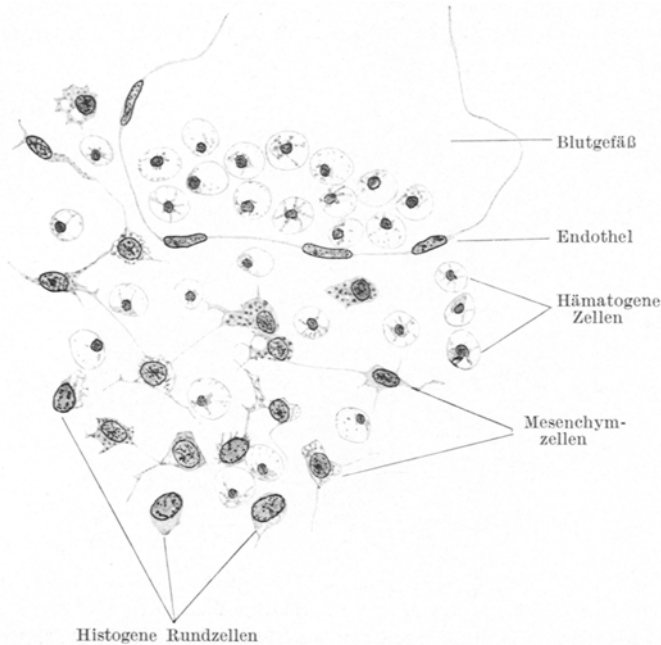


Abb. 10. Zellen in der Gefäßumgebung eines 5 Tage alten Hühnerembryos nach Benzol-Paraffineinwirkung. Die am besten erhaltenen Elemente sind die Gefäßwanderingothelien und die Blutzellen. Die Mesenchymzellen zeigen stellenweise körnigen Zerfall oder sehr blasses Aussehen oder sind abgerundet. Die histogenen Rundzellen haben keine Ähnlichkeit mit den Blutelementen. Sie verwandeln sich nicht, sondern gehen allmählich zugrunde.

entstehenden spaltförmigen Zwischenraum vielfach kleinere Gefäßschlingen gebildet. Nach der dorsalen, ektodermalen Seite zu sprossen kräftigere, solide und hohle Gefäßanlagen aus. Die Blutzellen in jenen endothelialen Röhren sind relativ große, runde oder ovale Gebilde mit kleinem, dunklerem Kern, der nur spärlich Struktur erkennen läßt. Dicht um den Kern gelagert findet man eine Spur dunkleren Protoplasmas, das feingranuliert ist und vom Kern als Mittelpunkt aus in strahlenförmigen, feinen Zipfelchen zur Zellperipherie sich hinzieht (s. Abb. 10). Jene dichten, kleinen und soliden Zellsprossen, die aus den beiden auseinander gewichenen Partien der Somatopleura hervorwachsen, sind der Ursprungsort der Blutzellen. Sie verwandeln sich wie die Blutinseln in Endothelien und Blutzellen um. Die Mesenchymbildung ist

unterdrückt auf Kosten einer gesteigerten Gefäß- und Blutzellwucherung. Die in Abb. 10 dargestellten Elemente, die teilweise fibrocytären, mesenchymalen Charakter aufweisen, zeigen meistens regressive Erscheinungen und können zweifellos nicht als Ursprung der Blutzellen und Endothelien angesehen werden. Hier liegt ein schwacher Versuch des Mesoderms zur Mesenchymbildung vor.

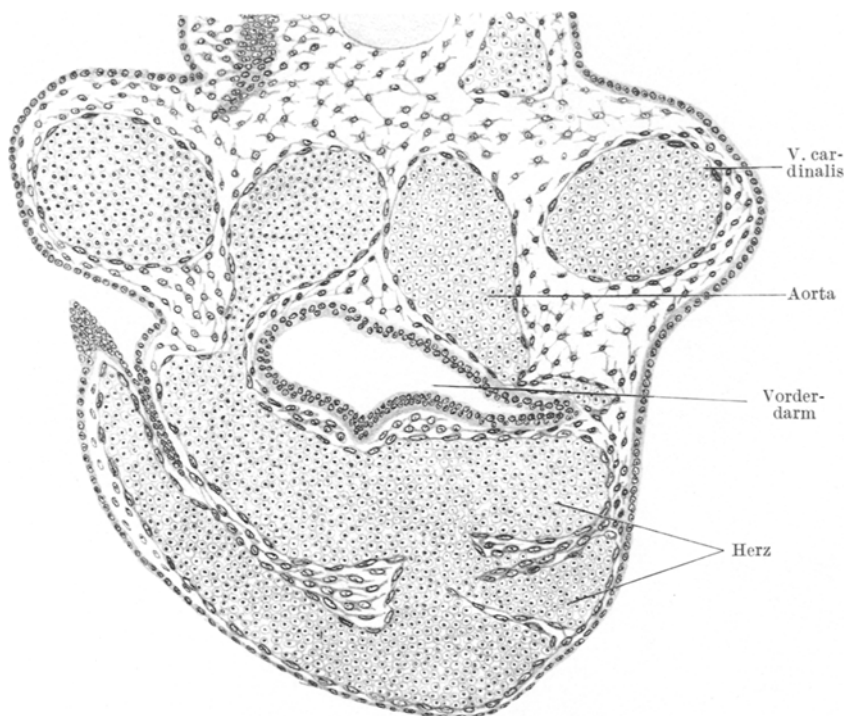


Abb. 11. 5 Tage alter Hühnerembryo nach Benzol-Paraffineinwirkung. Erweiterung und pralle Füllung der Blutgefäße und des Herzens. Das Herz ist ein einfacher erweiterter Endothelschlauch ohne muskuläre Wandverdickung, die normalerweise um diese Zeit der Entwicklung schon vorhanden sein müßte. Fehlen jeglicher contractiler Elemente.

Auffällig ist, daß diese Prozesse innerhalb der lateralen Mesoderm-schicht, der Somatopleura, vor sich gehen und nicht in dem vom epithelialen Bindegewebe erfüllten Raum. Vielmehr liegt das Mesoderm dem Ektoderm eng an, nur durch einen sehr schmalen Spalt getrennt, und ist in zwei Lamellen geteilt, von denen die dorsale die schmalere, die ventrale die dickere ist. Die Abb. 8 ist so zu deuten, daß das Auseinanderweichen jener beiden Schichten erfolgt ist unter dem Einfluß der starken und reichlichen Entfaltung und Neubildung der Blutgefäßanlagen innerhalb des Mesoderms selbst. Legt man das Rabl'sche Gesetz der Zellpolarität zugrunde, so ergibt sich, daß alle Prozesse an der basalen

Seite des Mesoderms, welche die Bildung des epithelialen Bindegewebes und des Mesenchyms veranlassen, sehr gehemmt oder stellenweise überhaupt aufgehoben sind, während nach der freien Seite zu, dem Cölon

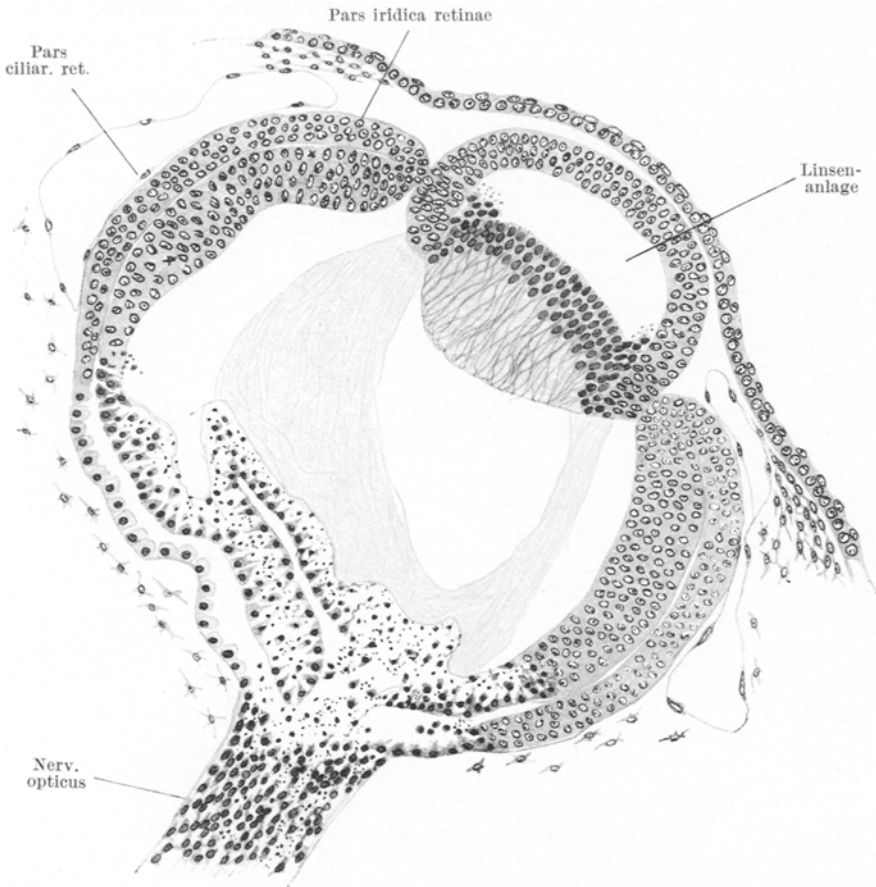


Abb. 12. Augenanlage eines 5 Tage alten Hühnerembryos, der unter Benzol-Paraffinwirkung stand. Vollständige Anlage des Organes mit beginnender Differenzierung seiner Teile. Faltenbildung und körniger Zerfall der Pars optica retinae bei völligem Intaktsein der Pars ciliaris und iridica retinae. Linsenanlage intakt. Nervus opticus zeigt beginnenden körnigen Zerfall seiner Elemente. Erweiterung der umgebenden Gefäßanlagen.

zugewandt, solide Zellstränge und endotheliale Gefäßschlingen gebildet werden. Das läßt sich sowohl in der Urwirbelpartie wie in den ventralen Seitenplatten des mittleren Keimblattes beobachten. Mit anderen Worten heißt das: Die Beziehungen der einzelnen Keimblätter zueinander sind gestört durch eine Blockade derjenigen Prozesse, die sich an ihren basalen Seiten abspielen und zur Bildung des epithelialen Bindegewebes von *Held* führen. Die Existenz dieses Raumgitters bringt es

mit sich, daß die Nerven richtig auswachsen, die Mesenchymbildung in Gang kommt und die Fibrogenese dort einsetzt.

Alle jenen sekundären Prozesse, die sich an die Entwicklung des epithelialen Bindegewebes anschließen, sind in diesem Falle mehr oder weniger stark gehemmt. Die Fibrogenese im embryonalen Bindegewebe ist nur höchst unvollkommen, Mesenchymzellen fehlen in bestimmten Bezirken oder sind nur spärlich vorhanden und auch die Nerven sind schwächer entwickelt oder fehlen ganz, worauf noch zurückzukommen ist.

Das Herz ist ein dünnwandiger, gewundener Schlauch, welcher noch keine dickeren Wandtrabekel und Muskelzellen mit kontraktilem Fibrillen erkennen läßt. Die Herzwand unterscheidet sich in ihrem Aufbau im Grunde genommen nicht sehr von der einer gewöhnlichen Gefäßwand. Sie ist aus einreihigem Endothel zusammengesetzt. Das Mesoderm hat es eben nicht zur Bildung spezifisch funktionierender Muskelsubstanz gebracht, die um diese Zeit der Entwicklung normalerweise schon vorhanden sein müßte. Aorta, Vena cardinalis anterior et posterior, sowie alle abgehenden Seitenäste und das Herz selbst sind erweitert und so prall mit Blutzellen angefüllt, wie man es im normalen Embryo nicht findet. Das Mesenchym ist in der Umgebung der Herzwand, wenn auch spärlich, so doch etwas besser entwickelt als weiter kaudalwärts (s. Abb. 11).

Die Entwicklung des Auges ist im allgemeinen ungestört vonstatten gegangen. Das Linsenbläschen und die Augenanlage haben sich gebildet und auch der Nervus opticus ist vorhanden. Sind auch die Anlagen zu sehen, so ergibt sich doch bei genauerem Hinblicken, daß mit dem Einsetzen der feineren histologischen Differenzierung tiefgreifende Störungen, wenigstens in den cerebralen Anteilen, eingetreten sind (Abb. 12).

Die Wand des Augenbechers besteht bekanntlich aus zwei Blättern, welche eng aneinanderliegen und von denen das äußere eine etwa zwei- bis dreischichtige Zellmembran darstellt, das Stratum pigmenti retinae; das innere Blatt dagegen ist wesentlich dicker, etwa doppelt so stark wie das äußere. In denjenigen Abschnitten, welche dem Linsenbläschen zu gelegen sind und der Pars iridica und der Pars ciliaris retinae entsprechen, sind alle Elemente noch unversehrt. Es finden sich auch Mitosen in den Zellkernen. Anders verhält es sich in demjenigen Teil, welcher der Pars optica retinae entspricht. Mit einem ziemlich scharfen Knick und ganz unvermittelt ohne Übergang setzen an der Grenze der beiden Netzhautteile, die anatomisch und funktionell später ganz verschiedenartig werden, regressive Prozesse ein, die die gesamte Pars optica retinae ergreifen. Während das Stratum pigmenti retinae auch in diesem zentralen Gebiet gut erhalten ist, zeigt das innere Netzhautblatt körnigen Zerfall und eine deutliche Faltenbildung, wie sie für alle cerebralen Teile in degenerativer Phase typisch ist. Die Elemente an der freien Seite der Pars optica retinae lassen noch deutlich

einen Kern, wenn auch vielfach pyknotisch, und einen Plasmaleib erkennen. Nach der basalen Seite zu aber sind alle Zusammenhänge aufgelöst, die Zellen abgerundet und in Zerfall begriffen. Mehr oder weniger große Körner und Detritus liegen überall verstreut herum.

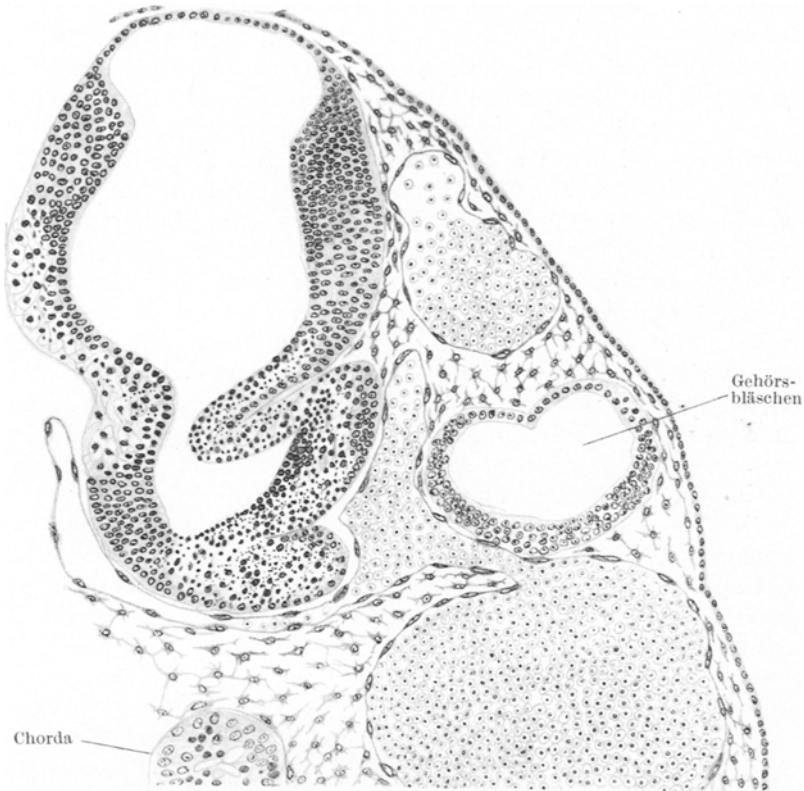


Abb. 13. Schnitt durch das Rautenhirn eines 5 Tage alten Embryos, der unter Benzol-Paraffineinwirkung stand. Faltenbildung und körniger Zerfall der Hirnwand an gewissen Stellen, während andere intakt sind. Erweiterung und Füllung der Blutgefäße. Mesenchymhypoplasie. Ektodermales Gehörbläschen und Epidermis intakt.

Die Faltenbildung ist eine Erscheinung, die man überall antrifft, wo im embryonalen Gehirn Degeneration einsetzt. Schon *W. His* hat darauf aufmerksam gemacht. Auch im Sehnerven lassen sich körniger Zerfall und Degeneration nachweisen. Die Linsenanlage ist in gutem Zustande. In der Umgebung der gesamten Augenanlage sind erweiterte Blutgefäße zu sehen.

Abb. 13 zeigt das ektodermale Gehörbläschen. Es ist eine gut erhaltene, epitheliale Bildung ohne pathologische Besonderheiten. Besonders deutlich ist in Abb. 13 die beginnende Faltung der Rautenhirnwand zu sehen. Während der dorsale Teil der Wand intakt ist, beginnt

weiter ventralwärts zu eine Falte nach innen sich einzustülpen und noch weiter ventral auch eine nach außen hin. Die faltige Wandpartie zeigt im Gegensatz zu den anderen Stellen des Rautenhirns immer relativ viel körnigen Detritus. Bei Beobachtung mit starker Vergrößerung sieht man runde, pyknotische Kerne mit schmalem, oft spritzerartigem Cytoplasmaleib. Daneben liegen Elemente mit hellerem Kern und größerem Zellkörper. Es handelt sich in dem ersten Fall um mobilisierte Gliazellen, im letzteren um Neuroblasten (Abb. 13 und 14).

Es ist auffallend, daß die regressiven Vorgänge immer herdweise anzutreffen sind und nicht das gesamte Keimblattsystm auf einmal befallen. Das spricht für verschiedenartige Protoplasmaqualitäten, die hier vorhanden sein müssen (s. S. 534 f.). Während die ektodermalen Linsen- und Gehöranlagen, das Stratum pigmenti retinae, die Pars ciliaris und die Pars iridica der Netzhaut, ferner große Teile des Medullarrohres und des Gehirnes intakt sind, ist an anderen Stellen schon weit vorgeschrittener Zerfall zu erkennen. Die Faltenbildung ist vielleicht so zu erklären, daß dem Zerfall eine gesteigerte Proliferation der Elemente vorausgegangen ist, welche die Fläche vergrößert hat und so zu einer Faltung notwendigerweise führte. Daraufhin setzte dann die Degeneration ein. Objektive Anhaltspunkte am Präparat lassen sich aber für diese Annahme nicht sicher erbringen.

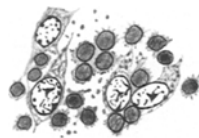


Abb. 14. Zellen aus der Rautenhirnwand eines 5 Tage alten Hühnerembryos nach Benzol-Paraffineinwirkung. Große, helle, unipolare Neuroblasten; kleine, dunkelkernige, mobilisierte Gliazellen (Zenker, Held).

Die aus dem Medullarrohr hervorstwachsenden Nerven sind mangelhaft und schwach entwickelt. Auch zahlenmäßig sind sie verringert. Ihr Zustand entspricht nicht dem der Nerven eines normalen 5 Tage alten Embryo, sondern die Entwicklung ist auch hier gehemmt. Sie sind sehr dünn (Abb. 15), weniger faserreich und zellhaltig als bei normalen es der Fall ist.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß auch bei diesem beschriebenen, älteren Benzol-Paraffinembryo wie bei dem früheren (s. S. 482 f.) das Auffälligste ist, daß eine Vermehrung und Wucherung der Gefäßanlagen mit Erweiterung derselben und reichlicher Blutzellbildung einsetzt, während die Mesenchymbildung gehemmt oder unterdrückt ist. Die hauptsächlichste primäre Schädigung hat zweifellos wieder das epitheliale Bindegewebe getroffen, welches stellenweise aplastisch oder hypoplastisch ist. Demzufolge sind auch alle sekundären Prozesse, welche die Unversehrtheit jenes Raumbitters voraussetzen, die Nerven-, Mesenchym- und Muskelentwicklung, gestört. Die große entwicklungsmechanische Bedeutung dieser Gewebsformation kommt damit deutlich zum Ausdruck. Alle apothelialen Gewebe weisen Wachstumshemmungen auf, die Gefäß- und Blutzellbildung jedoch, welche

mit der Mesenchymbildung direkt nichts zu tun hat, geht ungestört vonstatten. An Stelle Mesenchym zu bilden, wächst fast das gesamte Mesoderm in Form von Blut- und Gefäßanlagen.

Die Befunde zeigen, daß jede Endothelzelle immer wieder von einer Endothelzelle abstammt. Jene soliden Zellsprossen des Mesoderms

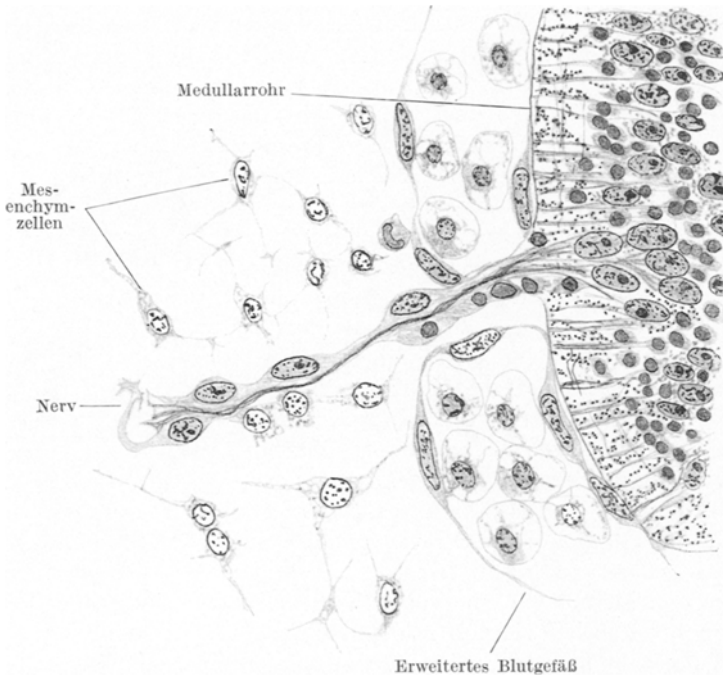


Abb. 15. Medullarrohr mit vorwachsendem Nerv. Dieser ist hypoplastisch, enthält nur einzelne Nervenfasern und wenig periphere Gliazellen, Erweiterung der Blutbahnen und spärlich vorhandene, in regressiver Phase befindliche Mesenchymelemente.

(siehe Abb. 3, 4, 8, 9), die eine Art intraembryonaler Blutinseln darstellen, werden später hohl und bilden sich zu Endothelien und Blutzellen um. Sie treiben seitlich immer neue solide Zellstränge aus, die dann wieder denselben Umwandlungsprozeß durchmachen.

Der Keim ist nicht etwa im Augenblick der Giftwirkung abgestorben. Er hat das Wachstum nicht eingestellt; dafür spricht seine Länge von 8 mm, die der normalen Größe nicht sehr nachsteht. Sie hat ihre Ursache wohl hauptsächlich in dem ungestörten Wachsen der äußeren Haut. Die durch das Mesenchym bedingte pralle und plastische Form des Embryo ist allerdings auch in diesem Falle nicht so deutlich vorhanden.

Anschließend soll nun ein Embryo besprochen werden, der dieselben Erscheinungen der Hypoplasie und die Neigung des Mesoderms zu Schlingen- und Blasenbildung zeigt. Dieser Hühnerembryo ist 4 Tage

alt und stand 3 Tage lang unter der Einwirkung von 5 Tropfen Benzol-Paraffin in der Luftkammer. Er mißt nur 3 mm Steiß-Scheitellänge, ist also wesentlich kürzer als die bisher beschriebenen. Makroskopisch zeigt dieser Keimling hochgradige Deformierung und sehr unvollkommene Ausbildung. Er stellt ein schwer zu definierendes, längliches Gebilde dar mit fehlender, normaler Oberflächenzeichnung und läßt nicht die geringste Ähnlichkeit mit einem gesunden Embryo vom gleichen Alter erkennen. Weder die Herzanlage, noch Augenblasen, noch die charakteristischen Krümmungen des Rumpfes sind vorhanden, sondern es handelt sich hier um eine aus unregelmäßig großen Blasen zusammengesetzte, diffus höckerige Bildung, bei welcher man Mühe hat, kranial und kaudal zu unterscheiden. Die Stelle der beiden größeren Blasen in Abb. 16

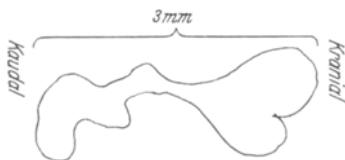


Abb. 16. 4 Tage alter Hühnerembryo nach Benzol-Paraffineinwirkung. Makroskopisches Bild. Schwer zu definierendes Gebilde. Fehlen jeglicher Gliederung. Multiple, zusammenhängende Blasen.

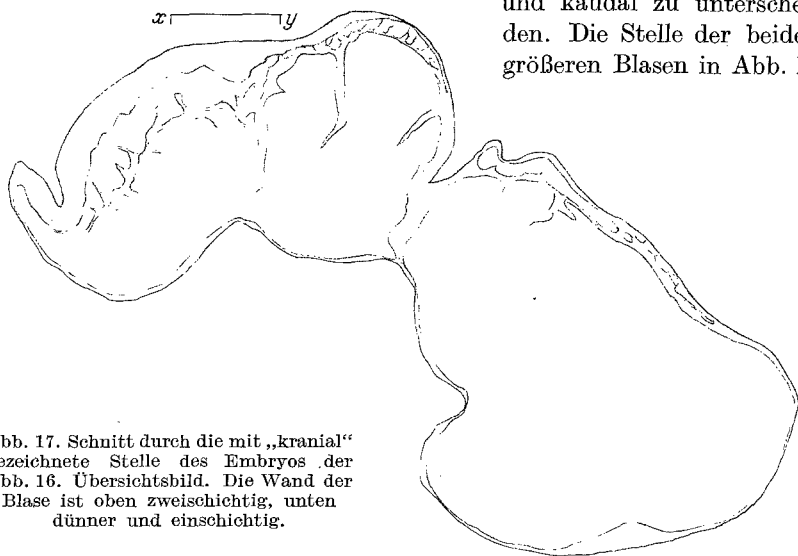


Abb. 17. Schnitt durch die mit „kranial“ bezeichnete Stelle des Embryos der Abb. 16. Übersichtsbild. Die Wand der Blase ist oben zweischichtig, unten dünner und einschichtig.

ist wahrscheinlich die mißbildete Gehirnlage. Die Area vasculosa ist weitgehend reduziert.

Mikroskopisch zeigt ein Orientierungsschnitt durch die Stelle der beiden größeren, nebeneinander gelegenen Blasen eine aus zwei Schichten bestehende Wand, ein einheitliches Gebilde, welches durch eine tiefere Einschnürung besonders gekennzeichnet ist und in zwei Abschnitte zerfällt. Die äußere Zellschicht ist verdickt, ein mehrschichtiges, gut aussehendes kubisches Epithel ohne Besonderheiten. Auf der rechten Seite der Abb. 17 wird die Wand plötzlich dünner. Die innere Zellhaut

legt sich der äußeren enger an; auch das äußere Epithel nimmt an Dicke beträchtlich ab. Mitosen sind sehr wenig zu sehen. Stellenweise findet sich körniger Zerfall. Die zweite, unter der ektodermalen Haut gelegene Zellreihe ist wesentlich dünner. Sie läßt in der Abb. 17 links einen gewissen Spalt oder Abstand von der äußeren Schicht erkennen, der, wie schon gesagt, auf der rechten Seite allmählich schwindet. Diese zweite Haut nun setzt sich zusammen aus aneinander gereihten



Abb. 18. Vergrößertes Bild des Abschnittes x—y in Abb. 17. Relativ dicke Ektoderm-lamelle mit guter basaler Abgrenzung. Darunter etwas dünnere, zapfenartig in die Tiefe der Blase wuchernde Lamelle, welche nach dem Ektoderm zu einzelne charakteristische Mesenchymzellen aussendet.

Elementen, die zwei- bis dreischichtig, manchmal auch nur einschichtig sind. Von hier aus sprossen einzelne spärliche Zellen mit langen und verzweigten Fortsätzen nach der Basis der äußeren Schicht zu und erreichen sie auch vielfach. So entsteht an manchen Orten ein richtiges Mesenchym mit kollagenen Fäserchen, welche in der in Abb. 18 dargestellten Weise wie im normalen Embryo von den weitverzweigten Zellfortsätzen gebildet werden. An gewissen Stellen kommt auch eine Art Basalmembran zustande, aber durchaus nicht überall. Mitunter wachsen dickere Zellzapfen in die Tiefe, ins Innere der Blase hinein. Das ist der einzige Befund, der erhoben werden kann. Nicht die Spur einer Organanlage ist zu erkennen. Der ganze Embryo besteht aus verschiedenen großen, ein- oder zweischichtigen Blasen, welche durch mehr oder weniger tiefe Einkerbungen voneinander abgesetzt sind und ein gemeinsames Lumen aufweisen, in welchem häufig zahlreiche Blut-

zellen zu finden sind. Ein Schnitt durch die Mittelpartie zeigt einen Wulst, bei dem das Ektoderm als einschichtige, kubische Epitheldecke zu erkennen ist, das Entoderm eine flache, ausgebreitete Membran bildet, die dem Dotter unmittelbar aufliegt. In der Mitte liegt ein großes, quergeschnittenes Blutgefäß mit Endothelauskleidung. Der Raum zwischen Ektoderm, Entoderm und Blutgefäß ist erfüllt von einer soliden und massiven, dicht gelagerten Zellmasse, die außerdem ein oder zwei kleine, runde Lumina aufweist. Dieser Zellkomplex, der als Mesoderm aufzufassen ist, liegt dem Ektoderm eng an und ist durch einen schmalen Spalt von ihm getrennt. Das Ektoderm selbst läßt jede Spur einer Medullarplattenbildung vermissen. Desgleichen fehlt die

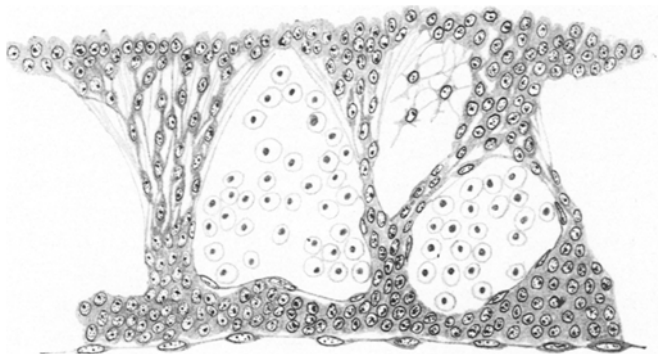


Abb. 19. Vergrößertes Bild aus der kaudalen Region desselben Embryo wie in Abb. 16—18.

Chorda dorsalis. Auf einem Schnitt durch die kaudale Partie sieht man eine geringe Verbreiterung des Keimes, welcher sich hier wieder aus mehreren Blasen zusammensetzt; 6—8 Hohlräume, die alle Blutzellen enthalten, liegen dicht nebeneinander. Das Entoderm bildet eine flache Schicht, die dem Dotter unmittelbar aufgelagert ist. Das Mesoderm besteht aus einer darüber gelagerten, soliden und mehrschichtigen Zellplatte, von welcher nach der dorsalen Seite zu mehrere solide, retikuläre Stränge wachsen, die die erwähnten Hohlräume bilden. Auf der Rückenseite findet sich wieder eine ein- bis zweischichtige Epitheldecke, die sehr eng mit dem Mesoderm verbunden ist (Abb. 19).

Diese merkwürdigen Befunde lassen sich nicht klar deuten. Während Ektoderm und Entoderm keinerlei Differenzierungen und Organanlagen aufweisen und weder Medullarrohr noch Herz, Chorda, Leber usw. angelegt sind, wuchert das Mesoderm. Es bildet in den mit kranial bezeichneten Partien eine mehr oder weniger dicke, unter dem Ektoderm gelegene Zellhaut, in den mittleren Partien ein solides Massiv und in den kaudalen Gegenden solide Zellstränge, die mit Blutzellen ausgefüllte Hohlräume begrenzen.

b) *Benzoleinwirkung.*

Der Embryo ist 10 Tage lang bebrütet. Steiß-Scheitellänge 10 mm. Er wurde 3mal 35 Min. lang Benzoldämpfen im Brutschrank ausgesetzt, und zwar kamen die Eier 48 Stunden nach Beginn der Bebrütung in ein Glasgefäß von 30 cm Durchmesser und 15 cm Höhe, auf dessen Boden einige Tropfen Benzol geträufelt waren. Die Eier lagen auf einem Drahtgerüst und kamen mit dem Benzol nicht direkt in Berührung.

Der so beschaffene Embryo ist kleiner als ein normal großer von 10 Tagen, bei dem Maße von 14—16 mm Steiß-Scheitellänge festgestellt werden können. Unterbricht man die Benzoleinwirkung und läßt etwa in 2 Sitzungen zu je 25 Min. Dauer das Gas einwirken, so findet man häufig als Endeffekt multiple, kleine, etwa stecknadelkopfgroße, rote Flecke am Embryonalkörper, welche sich mikroskopisch als kleine Blutungen im Bereich der Kardinalvenen erweisen. Die Gefäße sind stellenweise eingerissen und enthalten reichlich Blutkörperchen. Aus dem Riß blutet es in das Gewebe hinein. Vielleicht wandern an gewissen Stellen Blutzellen auch per diapedesin aus. Das kann nicht mit Sicherheit entschieden werden. Irgendwelche ausgedehnteren nekrobiotischen Prozesse sind nicht zu erkennen. Die einzelnen Gewebsarten sind ungeschädigt. Ektoderm, Bindegewebe, Gehirn, Rückenmark, Entoderm und alle anderen Organanlagen zeigen normale Struktur. Nur in den Interstitien des embryonalen Bindegewebes finden sich in der Umgebung der vorderen und der hinteren Kardinalvenen und ihrer Seitenäste multiple Blutungsherde. Es kann keine Rede davon sein, daß jene ausgetretenen Blutzellen vom Ortsmesenchym etwa gebildet worden sind. Sie weisen keinerlei Beziehungen zu den embryonalen Bindegewebelementen auf. Die relativ große Ausdehnung jener Herde, die sie schon bei Beobachtung mit bloßem Auge einwandfrei erkenntlich macht, ist ein Zeichen dafür, daß es sich um echte Blutungen aus den Gefäßen handelt. Die inneren parenchymatösen Organanlagen weisen jene eigentümlichen Herde nicht auf.

Läßt man nun aber die Benzoldämpfe längere Zeit einwirken, so daß etwa in Abständen von 24 Stunden je 1mal die Eier der Einwirkung des Benzols ausgesetzt sind, so erzielt man auch makroskopisch schon erkennbare, krankhaft veränderte Embryonen. Hier läßt sich bis zu einem gewissen Grade die Hissche Einteilung in Knötchen-, Zylinder- und atrophische Formen anwenden. Die Knötchen sind solche, die am meisten geschädigt sind. Sie sind hochgradig atrophische Bildungen. Der dieser Beschreibung zugrunde liegende Embryo zeigt makroskopische Verbildungen insofern, als das Oberflächenrelief weniger präzis ausgeprägt und etwas verwischt ist. Man könnte ihn mit *His* als diffushöckerige Form bezeichnen. Augenanlage, Kiemenbögen und Extremitätenanlagen sind zu erkennen. Der Herzbuckel wölbt sich etwas vor.

Die extraembryonale Gefäßanlage ist etwas reduziert. Der ganze Keim besitzt ein eigentümlich blasses, opakes Aussehen. Die Eihäute sind unverändert, weiter als normal und stellenweise etwas gefaltet.

Mikroskopisch ergibt sich als erster allgemeiner Eindruck folgendes: Die Gefäße sind auffallend prall mit Blutzellen angefüllt, welche ein ganz besonderes und spezifisches Aussehen haben (s. unten); sie sind zugleich stark erweitert, sowohl die großen Hauptbahnen als die kleineren und kleinsten Nebenäste.

Der Zusammenhang der Elemente ist mehr oder weniger aufgelockert. Es bestehen nicht mehr die regelmäßigen, kontinuierlichen Verbindungen zwischen den Zellen, sondern hier tritt eine gewisse Neigung zum Abrunden und Isolieren auf. Während normalerweise die Organe und Gewebe eng aneinander schließen, werden jetzt plötzlich mehr oder weniger große Gewebslücken sichtbar, die alle von dicht gelagerten Blutzellen ausgefüllt sind. Man hat den Eindruck, als ob der Gesamtplan des Wachstums, die Ganzheitsbeziehungen der Teile weitgehend gestört sind, aber zunächst noch nicht die Vitalität der Einzelzelle, die, aus ihren Zusammenhängen herausgelöst, nicht etwa sofort zugrunde geht, sondern noch eine gewisse Zeit weiterlebt.

Alle Organanlagen und Gewebsteile sind nun mit jenen auffälligen Rundzellen, die aus den Gefäßen stammen, durchsetzt. Jene Elemente sprengen gewissermaßen den natürlichen Zusammenhang. Die ortsansässigen Zellen sind von denen des Blutes ohne Schwierigkeiten zu unterscheiden.

Es ist von vornherein zu beachten, daß die Tendenz zu einem planvollen, zur Erzielung eines lebensfähigen Organismus notwendigen, geordneten und ganzheitsbezogenen Wachstum durchkreuzt wird von der Tendenz der Blutelemente, durch intensivste Vermehrung und Infiltration aller parenchymösen Organanlagen den kontinuierlichen Zusammenhang der Teile zu sprengen. Man kann also einen derartigen Embryo nicht ohne weiteres als tot bezeichnen, auch wenn sich zunächst eine Herztätigkeit nicht mit Sicherheit nachweisen läßt. Der Vergleich von *W. His*, daß man einen derartigen Embryo als eine von Würmern zerfressene Leiche bezeichnen könnte, ist nicht richtig, und geht wahrscheinlich auf die von *Becher* in neuerer Zeit widerlegte Annahme zurück, daß jene Blutzellen beim Säugerembryo (Mensch) aus dem mütterlichen Blute stammen sollen. Der hier beschriebene Fall am Hühnerembryo beweist die Richtigkeit der *Becherschen* Auffassung. Es sind körpereigene, aus dem Blut stammende Zellen, die das embryonale Wachstum aus dem Gleichgewicht bringen, indem sie unter dem Einfluß der Benzoldämpfe sich reichlich vermehren und aus den Blutgefäßen austreten. Selbstverständlich wird zugleich eine gewisse Organschädigung im Embryo infolge der Benzoleinwirkung anzunehmen sein und die *Cohnheim-Weigertsche* These, das jeder

Gewebsneubildung eine primäre Gewebsschädigung vorausgeht, hat eine gewisse Berechtigung. Die unter der Benzoleinwirkung auftretende Hyperplasie der Blutzellen und teilweise auch der Gefäßanlagen führt zu einem infiltrierenden Wachstum der Blutelemente in die Organanlagen hinein, wodurch der stabile Normalzustand der Gewebe gestört wird. Die Tatsache ist nicht ohne Bedeutung. Sie zeigt, daß bereits in frühembryonalen Epochen neben den Kräften, die die normale Entwicklung leiten, noch andere Potenzen im Embryo schlummern, die, durch geeignete Reize ausgelöst, zu einer Hyperplasie der Blutzellen führen und zu einer Infiltration der Organanlagen mit jenen Elementen.

Eine genauere Untersuchung ergibt nun folgende Einzelheiten. Im Mesenchym sind regressive Veränderungen nicht zu leugnen, ohne daß aber ausgedehnte Nekrosen vorhanden wären. Vielmehr färben sich die Zellen etwas heller als sonst, das Cytoplasma ist granulär, grobvakuolig und varikös. Die normalerweise so präzis und elegant darstellbaren Cytoplasmafortsätze mit den spornartigen Verdickungen und Abzweigungen (s. Abb. 5 und 7) können nirgendsmehr beobachtet werden. Auch der für embryonale Mesenchymelemente typische Farbumschlag der langen und weitverzweigten Zellausläufer, der für die Fibrillbildung charakteristisch ist, oder die eigentümlichen Tropfen, die ebenfalls mit der Faserbildung im Mesenchym zu tun haben, sind hier nicht nachzuweisen. Vielmehr ist die gesamte Interzellulärsubstanzbildung wie diejenige des Mesenchyms überhaupt gehemmt. Die spärlichen Reste von kollagenen Fasern, welche sich im Achsenskelet noch vorfinden, machen nur einen geringen Bruchteil der normalerweise auf diesem Entwicklungsstadium anzutreffenden Interzellulärsubstanzen aus. Mit der Zellarmut im Mesenchym, d. h. mit dem reduzierten Gehalt an Zellfortsätzen, geht natürlicherweise auch ein Mangel an Interzellulärsubstanz einher, denn die Menge der Fasern ist, wie früher nachgewiesen werden konnte (*K. Bauer, 1934*), proportional dem Reichtum an faserbildenden Zellfortsätzen und besonderen tropfenartigen Formationen. Das Mesenchym ist nicht überall gleichmäßig beschaffen; am besten erhalten ist es noch in der Region des Achsenskelets (Chordumgebung). An den übrigen Körperstellen, besonders in den parenchymatösen Organanlagen, findet man weniger embryonale Bindegewebszellen. Überall ist das Mesenchym von zahlreichen hämatogenen Rundzellen durchsetzt.

Bei einem Blick auf die Gefäßwände fällt zunächst auf, daß sie entweder geschlossen oder mehr oder weniger aufgelockert erscheinen. Die sie zusammensetzenden Elemente jedoch erweisen sich als unverändert und zeigen im Gegensatz zum Mesenchym weniger oder überhaupt keine regressiven Veränderungen. Die Gefäße sind prall mit Blutzellen erfüllt und erweitert. Jene Blutzellen sind rund oder oval. Sie zeigen eine außerordentlich typische Struktur, wie sie im normalen Embryo

nicht gefunden werden konnte. Der Kern ist klein und rund. Der Cytoplasmaleib groß und auffallend bleich. Die gegenüber dem großen, hellen Cytoplasmakörper scharf und markant abgesetzte Kernsubstanz zeigt einen eigentümlichen Chromatinapparat. Es sitzen nämlich die größeren Bröckel dieser Substanz alle an der Kernmembran fest und in der Mitte des Kernes liegen mehr die feineren, staubkornartigen Bestandteile (Abb. 20). Diese randständige Anordnung der größeren Chromatinpartikelchen ist außerordentlich charakteristisch und kennzeichnet diese Elemente mit ihrem großen und hellen Protoplasmakörper ganz auffallend. Sie sind die am besten erhaltenen Zellen des Embryo. Das hellgefärbte Cytoplasma zeigt keinerlei Granulierung oder Vakuolisierung. Merkwürdig ist die helle Tinktion auch mit Molybdänhämatoxylin, das im allgemeinen das Cytoplasma dunkler färbt. Mitosen konnten in diesen Zellen nicht gefunden werden. Auf allen Querschnittsbildern sind diese Elemente sofort leicht zu erkennen. Sie durchsetzen alle Organanlagen und auch das Mesenchym. Hämoglobinhaltige Erythrocyten, die um diese Zeit der Entwicklung schon vorhanden sein müßten, fehlen ganz. Dafür findet sich aber, wenn auch in geringerer Menge, noch eine zweite Sorte von Zellformen in und außerhalb des Blutes, die einen dunklen, homogenen Kern aufweisen und einen sehr schmalen Protoplasmaleib besitzen (Abb. 20).

Die Gefäßwände zeigen nun folgende Eigentümlichkeiten. Während die kleineren Capillaren und Gefäßchen meistens noch ein unversehrtes Endothelrohr haben und ihre Zahl vermehrt ist, ist bei den mittelgroßen und größeren Gefäßen von einer geschlossenen Endotheltapete im allgemeinen keine Rede mehr. Die Elemente (s. Abb. 20 u. 21) der Gefäßwand sind vielmehr etwas voneinander gewichen, das Ganze aufgelockert und in zwei oder mehr Schichten gruppiert. Zweifellos liegt hier eine Vermehrung und lamelläre Abspaltung gewucherter Endothelien vor. Die Kerne sind oval, unverändert und auch der schmal ausgezogene Protoplasmaleib zeigt keine Besonderheiten. Er ist z. B. viel dunkler

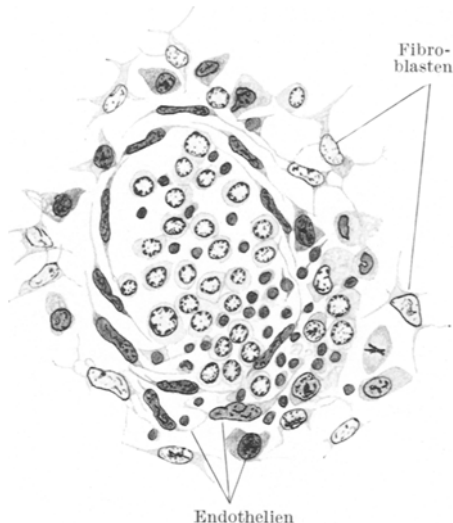


Abb. 20. Kleines Blutgefäß im Mesenchym eines Benzolembryos. Wucherung des Endothels und lamelläre Abspaltung desselben. Umwandlung in kleine, dunkle Rundzellen, die lymphocytenähnliches Aussehen zeigen und intra- sowie extravaskulär zu finden sind.

gefärbt als der der hellen Blutzellen und weist keine Granulierung oder Vakuolisierung auf. In der näheren und weiteren Umgebung des Endothels findet man dann Zellen, die stellenweise ein kubisches oder auch rundes Aussehen besitzen. Von den hellen und blassen Mesenchymzellen lassen sie sich ganz gut abgrenzen. Es handelt sich hier um Wucherungen und Umwandlungen der Endothelien, welche in die kleine, dunkelkernige Rundzellform übergehen, die oben schon erwähnt wurde, und welche zum kleineren Teil in den Gefäßen, zum größeren Teil in den Gewebsinterstitien zu finden ist (s. Abb. 20 u. 21). Auch das Endokard zeigt

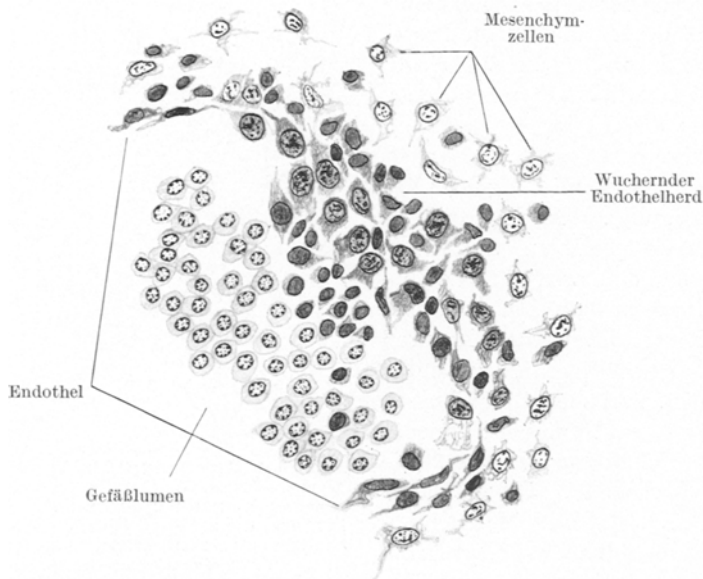


Abb. 21. Gefäßwandabschnitt aus einem Benzolembryo. Wucherung des Endothels.

deutliche Endothelvermehrung (Abb. 22). Hier sieht man unmittelbar unterhalb der die innere Herzwand auskleidenden Endothelschicht eine zweite, eng anliegende, die sich nur aus der inneren Schicht gebildet haben kann durch eine Art lamellärer Abspaltung. Jene Elemente lassen sich von den mesenchymalen Fibroblasten durch die andere und dunklere Färbung des Protoplasmas und durch ihre Form gut abgrenzen. Auch Mitosen sind an diesen Stellen im Endothel zu finden.

Auffällig in Abb. 22 ist weiterhin eine gewisse Unregelmäßigkeit der Kernformen. Es bestehen Differenzen in der Kerngröße der nebeneinander gelagerten Endothelien und Fibroblasten. Neben kleinen, runden und großen, ovalen oder eckigen Kernformen gibt es Übergänge zwischen beiden; auch der Chromatinreichtum ist verschieden.

Die großen und blassen Blutzellen finden sich überall im Embryo. Sie wachsen wie die kleineren, dunkelkernigen infiltrierend in die Organ-

anlagen hinein und sprengen den Zusammenhang. Nur im Zentralnervensystem und in den peripheren Nerven sind sie nicht nachzuweisen. Das gesamte Nervensystem nimmt vielmehr eine Sonderstellung ein. Abb. 23 gibt einen Durchschnitt durch eine Nierenanlage wieder; die Nierenepithelien sind auseinander gewichen, der Zusammenhang ist gelöst, ohne daß Zerfallerscheinungen an ihnen selbst nachweisbar wären. Vermutlich sind infolge der Infiltration und des dadurch erhöhten

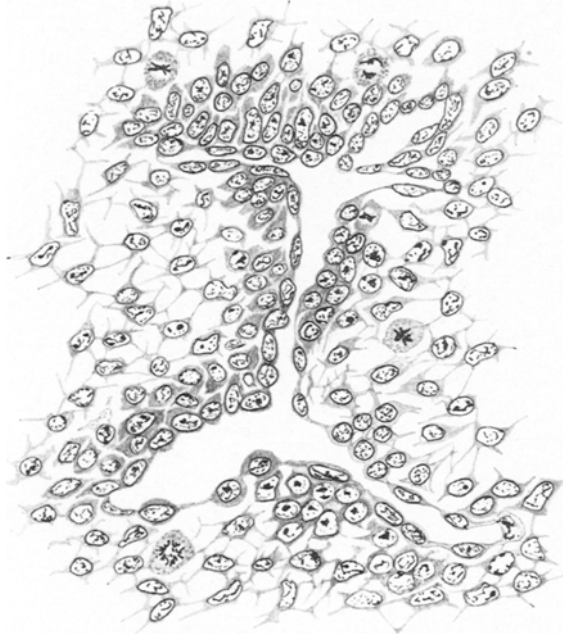


Abb. 22. Wucherung des Endocards. Deutliche Abgrenzung der Endothelien gegenüber Mesenchymzellen.

Druckes auf die einzelnen Organanlagen die Elemente aus dem Zusammenhang gebracht worden. Die Nierenepithelien liegen nun als mehr oder weniger große, kubische oder zylindrische Bildungen nebeneinander, durch hämatogene Rundzellen oder durch einen schmalen Spalt voneinander getrennt. Sie bilden einen ungeordneten Haufen isolierter Elemente, die aus dem korrelativen Verband des Ganzen herausgelöst worden sind. Ihr Plasmaleib ist in Ordnung, vielleicht etwas größer als normal. Der Kern zeigt keine Besonderheiten. Die Capillaren der Glomeruli sind intakt, die Endothelwand ist geschlossen. Das Endothel ist stellenweise etwas erhöht, kubisch und macht den Eindruck als ob es proliferiere. Mesenchymale Fibroblasten lassen sich nur ganz vereinzelt nachweisen. Sie sind spindelig und entbehren jene langen und reichverzweigten Cytoplasmafortsätze. In Abb. 24 ist der

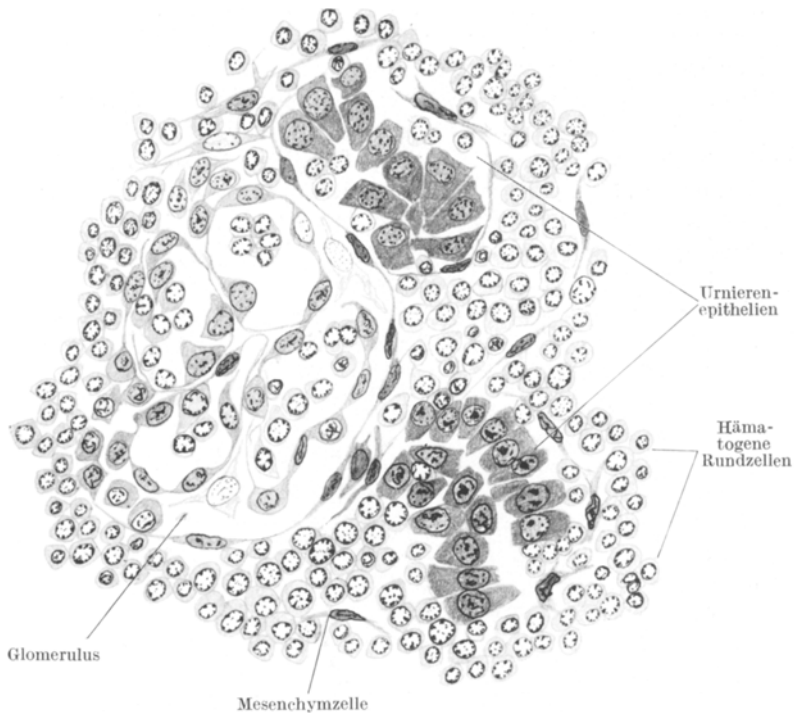


Abb. 23. Urnierenanlage des Benzolembryos. Infiltrierendes Wachstum der hämatogenen Rundzellen unter Zerspaltung des Gewebeszusammenhangs. Die großen, dunklen Urnierenepithelien sind isoliert und liegen regellos durcheinander. Dagegen ist der Glomerulus intakt.

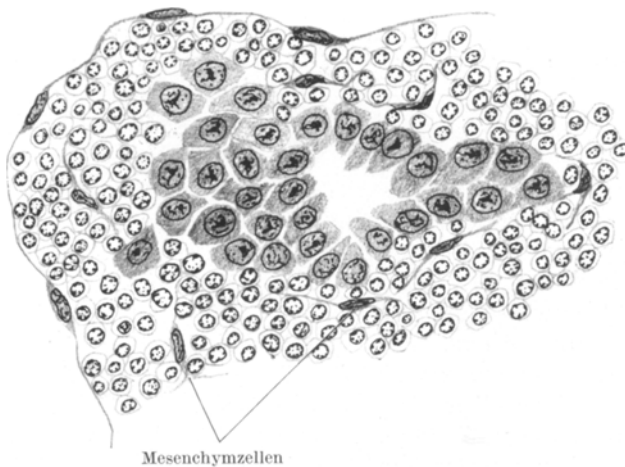


Abb. 24. Wolffscher Gang des Benzolembryos von massenhaften Rundzellen des Blutes umgeben. Mesenchymhypoplasie.

Wolffsche Gang zu sehen, dessen Elemente ebenfalls auseinandergesprengt und disloziert sind. Die gesamte Anlage ist zerstört. Die Einzelzelle lebt zunächst weiter und geht dann später zugrunde. Dieselben soeben beschriebenen Erscheinungen zeigen Darm, Lunge und alle Organanlagen mit Ausnahme der Leber.

Die Verteilung der Rundzellen ist nicht regelmäßig. Sind die Embryonen schon älter, d. h. liegt die Benzoleinwirkung weiter zurück, dann kommt es zu einer regelmäßigen und dichten Infiltration aller Teile des Embryo. Dann kann man schließlich die einzelnen Organanlagen nur noch schwierig diagnostizieren. Der hier beschriebene Embryo ist noch nicht so weit geschädigt und zeigt regionäre Unterschiede in der Verteilung jener Rundzellen, so daß man ihre Brutstätten leichter finden kann.

Während oben (Abb. 20 u. 21) festgestellt wurde, daß die Endothelwand der Blutgefäße zweifellos stellenweise proliferiert und jene kleinen, dunkelkernigen Rundzellen liefert, die Lymphocyten nicht unähnlich sehen, ist die Brutstätte der großen, hellen Blutzellen hauptsächlich in der Leber zu suchen. Es ist bereits eingangs darauf hingewiesen worden, daß die extraembryonale Blut- und Gefäßbildung gehemmt ist; um so mehr funktioniert die intraembryonale. Die Leber nun ist insofern das am besten erhaltene Organ, als man hier keinerlei regressive Erscheinungen feststellen kann. Sie ist etwas größer als normal, hat tiefgreifende histologische Umwandlungen durchgemacht und läßt bei starker Vergrößerung viel Mitosen erkennen (Abb. 25).

Die auffälligste Erscheinung bei Beobachtung mit schwacher Vergrößerung ist zunächst eine ziemlich starke Erweiterung der Blutbahnen in der Leber, die massenhaft Blutzellen enthalten. Die Parenchymbälkchen dieser tubulösen Drüse sind soweit auseinander gedrängt, daß die dadurch entstehenden weiten, sinuösen Räume, mit Rundzellen dicht erfüllt, stellenweise genau so groß sind wie manche Körpervenen. Diese weiten Räume sind von einer gut erhaltenen und intakten Endothelhaut ausgekleidet. Mesenchym ist nicht nachweisbar. Erscheinungen, wie sie in Abb. 20 u. 21 an den Gefäßwänden beschrieben worden sind, können hier nicht beobachtet werden. Vielmehr ist das Endothel überall einschichtig. Auffällig ist nun, daß jene Endothelwand der sinuösen Räume nicht überall dem Leberepithel eng anliegt, sondern häufig ein ganzes Stück weit von diesem entfernt ist, wobei der Raum oder die dadurch entstehende Lücke mit jenen hellen, dichtgelagerten Rundzellen (Abb. 25) ausgefüllt ist. Also nicht nur die Blutbahnen der Leber, sondern, was besonders zu beachten ist, auch zwischen Blutbahnen und Leberepithel und in dem Leberparenchym selbst mittendrin liegen Herde und Massen von hellen Rundzellen. Es handelt sich dabei weniger um die dunkelkernigen, kleinen Elemente, wie sie in Abb. 20 u. 21 beschrieben wurden und die vom Endothel herzuleiten sind. Sondern hier liegen

besonders jene großen und hellen Formen mit dem randständigen Chromatin im Kern und dominieren an Zahl weit über die anderen. Mesenchymzellen lassen sich überhaupt nicht nachweisen. Ihre Existenz in der embryonalen Leber des Menschen ist in neuerer Zeit von *A. Fischel* in einer interessanten Studie abgelehnt worden. Es finden sich in der

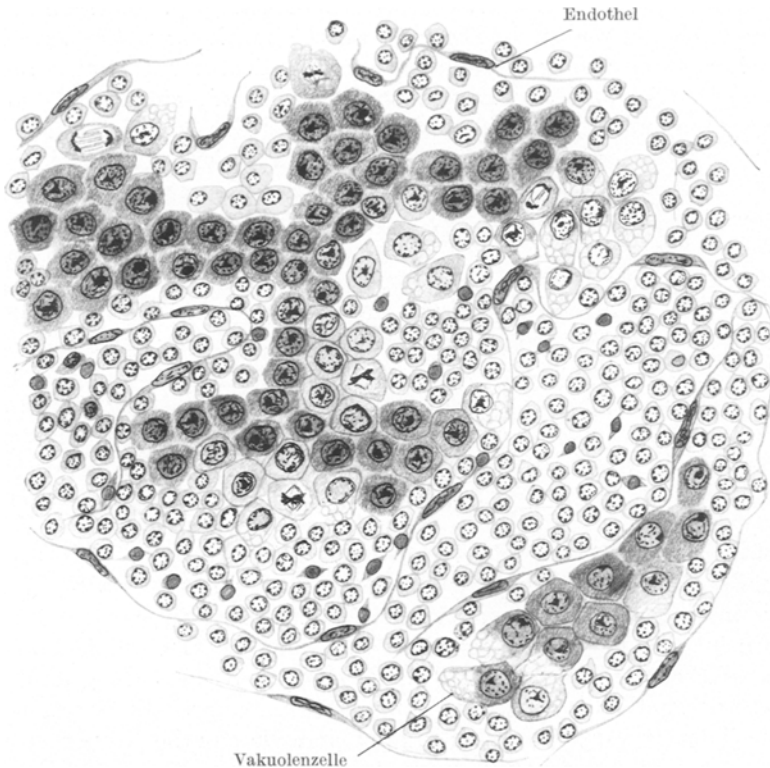


Abb. 25. Leber eines 10 Tage alten Embryos, der unter Einwirkung von Benzoldampf stand. Starke Erweiterung der Gefäße mit praller Füllung derselben. Die Blutzellen sind groß, hell und besitzen einen eigentümlichen, höchst charakteristischen Kern. Die größeren Chromatinbröckel liegen alle an der Kernmembran. Mitosen in der Leber. Extravaskuläre Lage von größeren Blutzellherden auch zwischen den Leberzellbalken (s. S. 514f.).

embryonalen Leber eines mit Benzol vorbehandelten Hühnerembryos, das kann hier bestätigt werden, nur parenchymale Epithelien, Endothelien und Rundzellen. Die Endothelien aber sind nicht zu den Mesenchymzellen zu rechnen. Das Mesenchym ist vielmehr ein apotheliales Gewebe (*Rabl, Held*). Die Endothelien jedoch leiten sich von den Blutinseln ab, die epithelialer Natur sind. Wie die Verhältnisse hinsichtlich des Mesenchyms in einer normalen Leber liegen, soll hier zunächst zurückgestellt werden.

Die hellen Rundzellen liegen auch in herdförmiger Anordnung zwischen den epithelialen Leberzellen (Abb. 25). Die Leberelemente lassen nun folgende Eigentümlichkeiten erkennen. Man findet zunächst normale, kubische, protoplasmareiche Formen mit dunklem Zelleib und einem Kern, der ein gut ausgebildetes Chromatingerüst erkennen läßt. Sie zeigen die typische Anordnung einer tubulösen Drüse. Auffällig ist, daß nirgends im Embryo soviel Mitosen gefunden werden können wie hier. Man sieht immer mehrere Monaster und Diaster in einem Blickfeld. Neben diesen dunklen, kubischen Elementen liegen nun aber noch andere in besonderer Form und Anordnung. Der Hauptunterschied, der sie von den ersteren trennt, ist die zunehmende Blässe des Cytoplasmas, das mit Molybdänhämatoxylin nicht mehr jene dunkle Farbe annimmt, wie sie die zuerst beschriebenen aufwiesen. Zugleich färbt sich der Kern etwas heller. Diese Elemente lassen in zunehmender Menge größere Vakuolen erkennen, die wohl in erster Linie als Ursache der blässereren Tinktion anzusehen sind. Die Vakuolen entstehen nun nicht überall im Zelleib, sondern treten zunächst an bestimmten Stellen auf und nehmen dann an Ausdehnung zu. Jene helleren Elemente zeigen epitheliale Anordnung und liegen häufig dicht gedrängt nebeneinander. In Abb. 25 ist das deutlich zu erkennen. Auch pathologische, dreipolige Mitosen findet man in solchen Herden. Zwischen den so beschaffenen Zellen liegen Rundzellen, entweder einzeln oder zu mehreren, dann eng aneinander gelagert, so daß vielfach fast eine epitheliale Formation zustande kommt. Es lassen sich ohne Schwierigkeiten alle Übergangsformen leicht nebeneinander reihen, die von der dunklen typischen Leberzelle über die etwas größere Vakuolenzelle zu jenen Rundzellen hinführt, welche durch ihre randständige Chromatinanordnung im Kern und den hellen, homogenen Cytoplasmaleib besonders charakterisiert sind.

Die typische tubulöse Anordnung der Leberzellbalken ist nicht überall in gleicher Weise anzutreffen. In Abb. 25 sind noch einzelne zweireihige Bälkchen, weit auseinander gedrängt, zu sehen, dazwischen die enorm erweiterten sinuösen Räume. An anderen Stellen dagegen ist der Balkencharakter schon nicht mehr so klar vorhanden. Hier liegen zahlreiche, in Vermehrung und Umwandlung begriffene Leberzellen, deren Tätigkeit zu einer starken Verdickung des Zellbalkens geführt haben. Die Kerne zeigen teilweise noch den typischen Nucleolus, teilweise schon randständiges Chromatin und einen grob vakuolisierten Zelleib. Sie erinnern in ihrer ganzen Struktur schon sehr an jene hellen, in den Sinus und zwischen dem Parenchym gelagerten Rundzellen. Degenerationerscheinungen fehlen. Der Aufhellung des Cytoplasmas geht eine Vakuolisierung desselben voraus, die offenbar den Zweck hat, gewisse Substanzen aus dem Zelleib zu entfernen (Platzen der Vakuolen), wodurch die Umwandlung und der andersartige Zellcharakter bedingt

wird. In Abb. 26 sind die 4 typischen Leberzellformen, wie man sie immer in jenen Benzolembryonen findet, nebeneinander gereiht. In den beiden Vakuolenzellen ist das Protoplasma nur noch in Form von hellen, strahlenartig vom Kern ausgehenden zarten Strängen vorhanden. Denkt man sich den Inhalt jener Vakuolen entleert, so entsteht die Form, die als typisches Blutelement in Erscheinung tritt. Das Protoplasma muß nach dem Platzen jener intracellulären Kammern sich retrahieren. Dann entsteht etwa die Größe und Form einer Rundzelle des Blutes, die außerdem noch infolge der überall erkennbaren, herdförmigen, epithelialen Anordnungen an gewissen Stellen innerhalb des Leberparenchyms ihre Herkunft von diesem Gewebe sichtbarlich dokumentiert.

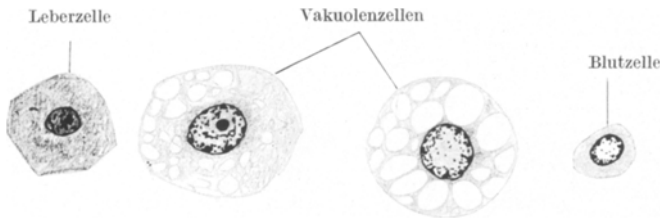


Abb. 26. Die hauptsächlich in der Leber zu findenden Zellformen.

Kurz zusammengefaßt ergibt sich also, daß in der Leber enorme Erweiterung der Blutbahnen mit reichlichster Füllung derselben, eine unveränderte Endothelauskleidung jener sinuösen Räume, Wucherungs- und Umwandlungserscheinungen an den Leberzellen und reichlich kernhaltige Blutzellen zu finden sind. Diese Rundzellen liegen massenhaft innerhalb der Leberzellbalken, zwischen Leberzellen und Endothelrohr und innerhalb der erweiterten und vergrößerten Endothelschläuche. Die vielfach anzutreffende epitheliale, herdförmige Anordnung jener auffälligen Elemente innerhalb des Parenchyms in Form von kleineren oder größeren, extravasculär gelegenen Nestern sowie die außerordentliche Mannigfaltigkeit in der Gestaltung der Leberepithelien, die bald wie Rundzellen, bald wie Zwischenformen aussehen und schwer zu klassifizieren sind (Abb. 25, 26), sind Erscheinungen, die darauf hinweisen, daß die wuchernden, entodermalen Leberepithelien zu den Brutstätten der massenhaft im gesamten Embryo zu findenden Rundzellen gehören.

Die hier gemachten Beobachtungen zeigen eine gewisse Übereinstimmung mit den von A. Fischel (1932) beschriebenen Befunden in den Lebern von menschlichen Embryonen. Fischel hat in einer ausführlichen Arbeit die Problematik aufgezeichnet und einen Literaturüberblick gegeben. Es sei hier darauf verwiesen, da eine eingehendere Erörterung dieser Frage den Rahmen dieser Arbeit überschreiten würde.

Nur auf die Einwände, die *S. Mollier* in seiner Erwiderung auf die *Fischelsche* Arbeit macht, sei kurz eingegangen. Zunächst ist darauf hinzuweisen, daß in dem großen und grundlegenden Werk von *Rückert* und *Mollier* über die Entwicklung des Blutes und der Gefäße in dem *Hertwigschen* Handbuch der Entwicklungsgeschichte die Möglichkeit einer entodermalen Genese der Blutinseln erwogen und diskutiert wird¹. Die Blutbildung in der Leber ist auch entodermaler Natur. Nach *Fischel* und entsprechend den hier beschriebenen Befunden werden entodermale, echte Leberepithelien zu Rundzellen des Blutes. Wahrscheinlich sind die entodermalen Zellen der Leber aus irgendeinem uns noch unbekannten Grunde besser geeignet zur Blutzellbildung als die dem Dotter aufliegenden Elemente des inneren Keimblattes. Das von *Mollier* (1909) beschriebene Mesenchym an den Randpartien der embryonalen Leber konnte hier in normalen Embryonen auch festgestellt werden. Dafür aber, daß das Lumen der endothelialen, sinuösen Räume innerhalb der Leber in die Maschenräume jenes mesenchymalen Netzwerkes kontinuierlich übergeht, in der Leber also keine geschlossenen Blutbahnen existieren, konnten hier keine Anhaltspunkte an den untersuchten Präparaten gefunden werden. Desgleichen wurden keine Bilder beobachtet, die etwa den Eindruck erweckten, als ob primitive Blutzellen — Hämogonien *Molliers* — aus jenem mesenchymalen, peripheren Netzwerk in das Organ hineinwanderten, sich dort vermehrten und umwandelten, um dann wieder auf dem Blutwege auszuwandern. Bezüglich der Auffassungen über die Begriffe Mesenchym und Endothel stehen wir auf dem Boden der *Rabl-Heldschen* Gewebssystematik, wonach das Mesenchym zu den sekundären, „apothelialen Geweben“ zu rechnen ist, das in erster Linie und hauptsächlich die Fibrogenese und Inter-cellularsubstanzbildung im embryonalen Organismus zur Aufgabe hat, während Endothelien und Blutzellen, weil sie aus soliden, circumscribten Zellnestern und -herden entstehen, epithelialer Natur sind.

Die intraparenchymatöse, extravasculäre Lage der Blutbildungsherde in der Leber ist allgemein anerkannt (*Saxer, M. B. Schmidt, Maximow* u. a.). Während *Saxer* und *Maximow* Wanderzellen besonderer Art in das Leberparenchym eindringen lassen, die sich dort in blutbildende Herde umwandeln und dann wieder ausgeschwemmt werden, vertritt *M. B. Schmidt* den Standpunkt, daß die Endothelien der Lebercapillaren nicht nach dem Lumen zu, sondern nach außen, den Leberzellbalken zu, sich vermehrten, wodurch es zu einer extravasculären Lage jener Nester kommen solle. Diese Annahme *M. B. Schmidts* ist unseren Beobachtungen an anderen Körperstellen entsprechend, wo dieser Bildungsmodus einwandfrei festzustellen war, eher diskutabel als die Meinung von *Maximow*. In den Lebern der Benzolembryonen konnten aber keine sicheren Anhaltspunkte für eine starke Beteiligung der Endothelien gefunden werden. In Abb. 25 liegen einige jener dunkelkernigen Rundzellen, die nach den Beobachtungen an den Gefäßwänden außerhalb der Leber zweifellos endothelialer Herkunft sind, und den

¹ Siehe *O. Hertwig*: Handbuch der vergleichenden und experimentellen Entwicklungslehre der Wirbeltiere, 1906, I. 1. b. S. 1068, Abs. 3, S. 1071, Abs. 6 u. 9.

späteren Lymphocyten nicht unähnlich sehen. Es ist vielleicht anzunehmen, daß diese endotheliale Funktion der Rundzellbildung generalisiert ist, also auch innerhalb der Leber, wenn auch in abgeschwächter Form, noch auftritt. Sie führt aber nicht, wie schon oben erwähnt wurde, zur Bildung jener hellen Rundzellen, sondern es entstehen aus den Endothelien andere Elemente, die sich von den ersteren gut unterscheiden und in Abb. 20 u. 21 zu erkennen sind. Nicht unbeachtet soll die Beschreibung bleiben, die *Maximow*, der im allgemeinen von den *Saxerschen* Beobachtungen ausgegangen war, über die embryonale Blutzellbildung in der Leber gegeben hat (1909). Darnach seien die Beziehungen zwischen Mesenchym und Leberzelle besonders wichtig. Die letztere soll, wenn sie ins umgebende Mesenchym hinein vordringt, bewegungsfähig und amöboid sein. „Man sieht sie nicht selten im fixierten Präparat sogar mit einer größeren Anzahl von pseudopodienartigen Ausläufern versehen, so daß sie in diesem Fall tatsächlich den Eindruck großer, wandernder Lymphocyten machen können.“ Weiterhin schreibt *Maximow* (1909): „In den meisten Fällen ist es an den E-Az-Präparaten schon bei schwacher Vergrößerung eine Leichtigkeit, die dunkelblauen, in dem blaßblauen Lebergewebe einzeln verteilten Lymphocyten zu unterscheiden (Abb. 33). In manchen Fällen kann es aber auch vorkommen, daß einzelne Leberzellen den besonders großen Lymphocyten äußerst ähnlich werden.“ Daß trotz dieser Beobachtung *Maximow* nicht die Leberzellen, sondern mesenchymale Wanderzellen für die Bildner der Blutelemente ansah und *Janosiks* Vorstellung, der genetische Beziehungen zwischen Leberzelle und Blutzelle annahm, als „seltsam“ bezeichnet, ist ein Zeichen dafür, wie sehr *Maximow* vielleicht unter dem Eindruck der Arbeiten *Saxers* stand. *Saxer* hat nun seine primären Wanderzellen zwar im Mesenchym überall beschrieben und auch für die Blutbildung der Leber verantwortlich gemacht; bezüglich der Genese dieser Elemente jedoch aus dem Mesenchym, wie es *Maximow* dann immer wieder beschreibt, äußert sich *Saxer* vorsichtiger. Nach seinen und *Marchands* Beschreibungen gehen die primären Wanderzellen aus der gemeinsamen Blut- und Gefäßanlage hervor; sie seien ganz verschieden von den Elementen des Bindegewebes und stellen angeblich eine Zellform besonderer Art dar. Daß die „freigewordene Mesenchymzelle“ die ursprüngliche Blutstammzelle sei, eine Auffassung, die die gesamte Blutforschung der Folgezeit beeinflusst hat, ist eine These, die von *Maximow*, nicht aber von *Saxer* und *Marchand* stammt. *Saxer* beschreibt auch eine Menge junger, solider Capillarsprossen immer in der Umgebung jener Herde von primären Wanderzellen im Mesenchym.

Die hier gemachten Beobachtungen an pathologischen sowie an normalen Embryonen ergeben, daß die jungen Capillarsprossen niemals von bestimmt angeordneten Mesenchymzellen gebildet werden, die hinsichtlich ihrer faserbildenden Fortsätze ein ganz typisches Aussehen zeigen (*K. Bauer*, 1934). Vielmehr entstehen jene Gefäßanlagen in frühen embryonalen Epochen aus soliden und reticulär angeordneten Zellsträngen mesodermaler Natur, die in den S. 484 f. beschriebenen Embryonen besonders reichlich gebildet sind und normalerweise aus soliden, epithelialen Blutinseln meso- oder entodermaler Herkunft hervorgehen. In späteren Stadien der Entwicklung wachsen junge Capillaren immer nur aus schon vorhandenen als solide Epithelsprossen, die erst später hohl werden und ein Lumen erhalten. Niemals konnten objektive Anhaltspunkte dafür gefunden werden, daß faserbildende Mesenchymzellen sich zu Capillaren anordneten und Anschluß an die schon existierenden Gefäße suchten.

Mesenchym und Mesoderm aber sind auseinander zu haltende Gebilde. Das Mesenchym ist bereits ein bestimmtes Differenzierungsprodukt des Mesoderms, ein sekundäres, apotheliales Gewebe, das im epithelialen Bindegewebe seine Entwicklung beginnt und durchmacht, und dem die Aufgabe zufällt, die Fibrogenese und die Intercellularsubstanzbildung durchzuführen. Blut- und Gefäßanlagen jedoch sind sowohl hinsichtlich ihrer biologischen Bedeutung als auch ihrer vom



Abb. 27. Endothelwucherung und Schlingenbildung im Amnion eines Benzolembryos.

Mesenchym grundverschiedenen Wachstumsweise eine besondere Formation des Mesoderms.

Reichliche Gefäßproliferationen sind in der Amnionhülle des Embryos zu finden, die stellenweise knötchenartig verdickt ist und, wie Abb. 27 zeigt, auf der Basis einer soliden, aus dichten Epithelzellennestern bestehenden Mesodermplatte eine beträchtliche Menge größerer und kleinerer hohler Endothelschlingen gebildet hat. Auch reichliche Mitosen liegen in jenen dichten Zellhaufen. Die gesamte Amnionhülle ist häufig erweitert und viel größer als der Embryo. Auf diese letztere Erscheinung haben *Giacomini*, *Becher* u. a. schon hingewiesen. Sie konnte hier auch oft beobachtet werden. Eine Erklärung für dieses selbständige

Verhalten der Embryonalhülle kann schwer gegeben werden. Alle bisherigen Befunde zeigen, daß die blutgefäßbildende Funktion des Mesoderms ungehemmt vonstatten geht. Auch das Ektoderm wächst im allgemeinen gut weiter. Mesoderm und Ektoderm setzen das Amnion zusammen und der physiologische Mangel an organbildenden Potenzen in jenen Hüllen bringt es wahrscheinlich mit sich, daß die gefäßbildenden Kräfte um so ungestörter sich entfalten können.

Im Zentralnervensystem des hier beschriebenen Benzolembryos sind regressive Vorgänge zu beobachten. Es kommt zu Spaltbildungen im Medullarrohr. Besonders die Gliazellen widerstehen den Schädigungen länger und zeigen mitunter zweifellos proliferative Erscheinungen auch in den peripheren Nerven. Die Nervenfasern sind in diesem Falle schon reichlicher gebildet als in dem früher beschriebenen und zeigen überall ein gutes Aussehen.

c) Teereinwirkung.

Die Applikation des Teeres ist beim Embryo besonders schwierig. Wird eine Spur dieser Substanz mit einem schon einige Tage alten Keim in Berührung gebracht, so erfolgt sofortiges Absterben des Embryo. Appliziert man Teer (verwandt wurde Holzteer) dergestalt, daß die eine Eihälfte mit der Substanz bestrichen wird, so treten zunächst keine auffälligen Erscheinungen am Keim auf. Er wird nicht geschädigt und lebt weiter. Es konnte jedoch häufig festgestellt werden, daß derartig vorbehandelte Eier nach etwa 8 Tage langer Einwirkung jenes Mittels mitunter etwas kräftigere und größere Embryonen enthielten als unbehandelte. So wurden zeitweise Maße (Steiß-Scheitellänge) festgestellt, die etwa 10% bei den Teerembryonen größer waren als die normalen. Während normale Hühnerembryonen nach etwa 5tägiger Bebrütung eine durchschnittliche Steiß-Scheitellänge von etwa 8—10 mm zeigten, konnten bei 5 Tage alten, unter Teerwirkung stehenden Keimlingen (4 Tage langer Anstrich der Eischale) Längenmaße von 11—12 mm festgestellt werden. Es soll aber zunächst unentschieden bleiben, ob diese Erscheinungen in der Teerwirkung, die durch die Eischale hindurchgehen mußte, ihre einzige Ursache hat. Da es unmöglich war, die von auswärts bezogenen Bruteier von der gleichen Hühnerrasse zu erhalten, wollen wir diesen Befunden keine entscheidende Bedeutung beimessen, solange nicht die Fehlerquelle mit Sicherheit ausgeschieden werden kann.

Gibt man einige Tropfen des Holzteers in die Luftkammer und verschließt diese wieder, so färbt sich im Laufe der Bebrütung das Eiweiß schwach hellbraun und es kommt auf diese Weise zu einer Beeinflussung des Embryo. Dieser kann ebenfalls gebräunt sein und ist dann abgestorben. Die Eihaut ist wohl bei den einzelnen Eiern verschieden

dicht und zeigt einen schwankenden Grad der Durchlässigkeit für den Holzteer. Wenn man eine genügende Menge von Versuchen anstellt, so erzielt man mitunter auf diesem Wege eine Beeinflussung des Embryo, die zu Erscheinungen führt, welche denen S. 506 f. beschriebenen ähnlich sind. Während vorwiegend regressive Vorgänge sich in allen parenchymatösen Organanlagen abspielen, erweisen sich wieder die Gefäße als resistenter und enthalten massenhaft Blutzellen, welche infiltrierend in die Organanlagen und ins Mesenchym hineinwachsen. Der Embryo wird, wie es oben schon beschrieben wurde, von Rundzellen hämatogener Natur durchsetzt. Auch die Gefäßwandendothelien zeigen stellenweise Wucherungen; besonders sind die Gewebe der Area vasculosa mitunter verdickt, wobei nicht zu unterscheiden ist, ob diese herdförmigen Wucherungen vom Meso- oder Ektoderm ausgehen. Anhaltspunkte, die für eine Beteiligung des Mesenchyms an der Rundzell- und Gefäßbildung sprechen, konnten nicht gefunden werden. Wohl zerfällt das embryonale Bindegewebe in isolierte Elemente; diese zeigen jedoch im Gegensatz zu den aus dem Blute stammenden Formen regressive Erscheinungen und fallen bald der Degeneration anheim (körniger Zerfall). Zusammenfassend findet sich auch hier wieder das ähnliche Bild wie bei den Benzolembryonen. Der Keimling stirbt nicht in allen seinen Teilen auf einmal ab, sondern es sind zunächst neben den regressiven Erscheinungen in den parenchymatösen Organen (ausgenommen die Leber!) Proliferationen der Blut- und Gefäßanlagen zu beobachten.

d) Die Wirkung des Aluminiumpulvers.

Nach zweitägiger Bebrütung wurde die Eischale an derjenigen Stelle geöffnet, unter welcher der Embryo lag und eine Spur trocken sterilisierten Aluminiumpulvers auf die gesamte Keimanlage gestreut. Daraufhin erfolgte Verschuß des Defektes mit Glimmer oder Cellophanpapier und weitere Bebrütung. Nach 2—3 Tagen wurde die Entwicklung unterbrochen. Nach 2 Tage langer Bebrütung ist die Amnionhöhle noch nicht allseitig geschlossen, sondern es ist eben gerade die Kopf- und Schwanzscheide gebildet. Die mittlere Rumpfpartie ist infolge der noch nicht stark ausgebildeten Seitenfalten des Amnion unbedeckt.

In Abb. 28 ist diejenige Stelle der mittleren Rumpfpartie gezeichnet, welche mit dem Aluminiumpulver direkt in Berührung gekommen ist. Sie ist etwas vergrößert und seitlich verzogen. Das ist deutlich besonders am Medullarrohr zu erkennen, dessen Wand lateralwärts stärker verdickt ist, als es normalerweise der Fall ist. Ektoderm und Entoderm sind zunächst unverändert. Das Mesoderm zeigt wieder die Besonderheiten. Es läßt die ordnungsgemäße Formierung in Urwirbel und Seitenplatte ganz vermissen und ist übernormal und etwas regellos gewuchert. Große und weite Gefäßlumina liegen im Innern des Mesodermmassives und kommunizieren mit der Aorta. Stellenweise zeigt

das Mesoderm mesenchymalen Charakter, oder man findet gröbere und feinere, solide und retikulär angeordnete Gewebiszüge, anderenorts wieder



Abb. 28. 5 Tage alter Hühnerembryo, der 3 Tage lang unter der Einwirkung von Aluminiumpulver stand, welches auf die Embryonalanlage gestreut wurde. Verzerrung des Mesoderms mit Bildung circumscribter Proliferationszentren. Das mittlere Keimblatt zeigt stellenweise mesenchymale (x), stellenweise retikuläre (y), andernorts solide, massive (z) Wachstumsformationen. Große Gefäßanlagen.

liegen ganz dichte und massive Gewebsmassen (s. Abb. 28). Man sieht mitunter kleinere dichtgelagerte Zellhaufen, von welchen strahlenartig, wie in einer Gewebskultur von Fibroblasten, die Elemente in radiären Reihen angeordnet auswuchern. Fasern und Intercellularsubstanz lassen

sich in diesen Gebieten nur in Spuren oder überhaupt nicht nachweisen. Ihre Menge ist entsprechend dem Mangel an faserbildenden Mesenchymfortsätzen reduziert. Auffällig sind jene soliden, strangartig angeordneten Zellsprossen, welche als zunächst solide, später hohlwerdende Gefäßanlagen des Mesoderms aufzufassen sind. Die Aorta ist abnorm erweitert und steht mit den beschriebenen Endothelröhren in Verbindung (Abb. 28).

Die Kopfregion ist intakt. Hier liegen auch überall Nerven in guter, morphologischer Verfassung, während sie in dem soeben beschriebenen

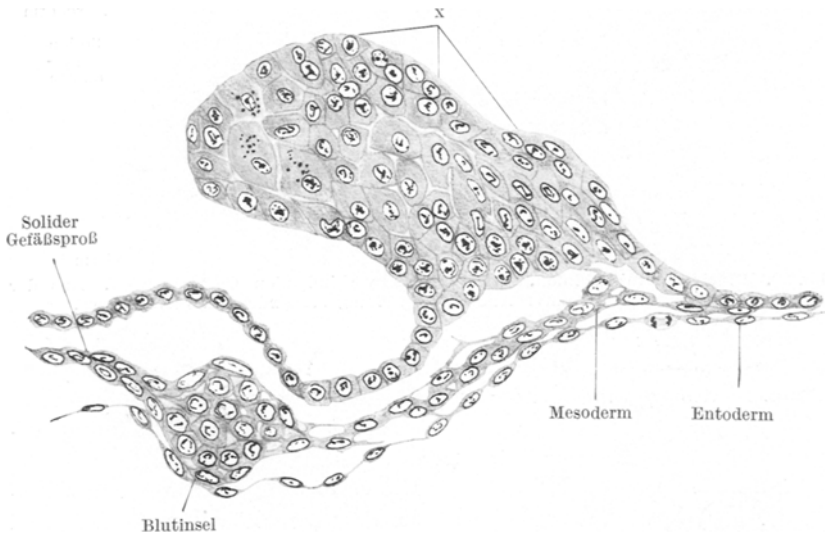


Abb. 29. Solide, papillomatöse Ektodermwucherung der Area vasculosa nach Aluminiumwirkung (x).

Bezirk schwer nachweisbar sind. Die weiten Gefäßbahnen, die sich dem Medullarrohr eng anliegend von der Aorta aus nach der dorsalen Seite zu vorschieben, verhindern offenbar das hemmungslose Auswachsen der Nerven. Stellenweise findet man auch ganz vereinzelt kleine nekrotische Herde des Medullarrohres. Jedoch die ausgedehnte Faltenbildung seiner Wände, wie sie oben beschrieben worden ist, konnte hier nirgends beobachtet werden.

In der Area vasculosa liegen vereinzelt kleine papillomatöse Wucherungen (Abb. 29), die vom Ektoderm ihren Ausgang nehmen und immer an denjenigen Stellen gelegen sind, welche mit Spuren des Aluminiumpulvers besonders dicht in Berührung gekommen waren.

Weiterhin ist zu erkennen, wie aus der soliden Blutinsel ein solider Zellstrang hervorstößt, der sich mit benachbarten verbindet und dann später zu einem Gefäßchen wird (Abb. 29 und 30). Es sind gewissermaßen dichte Endothelzapfen, die zunächst als Sprossen von den Blut-

inseln aus weiter vorwachsen und dann später ein Lumen erhalten. Wie hier (Abb. 29) der Prozeß vom Mesoderm ausgeht, so nimmt er auch im Embryo seinen Ursprung vom mittleren Keimblatt. Die Abb. 29, 30

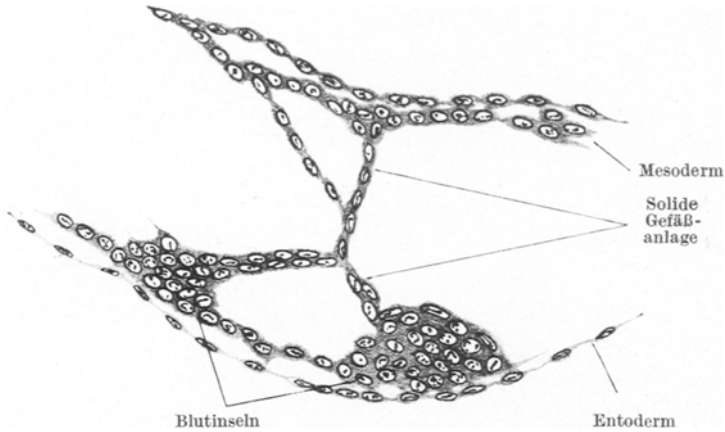


Abb. 30. Blutinseln mit soliden, retikulär sich verbindenden Gefäßsprossen. Aus der Area vasculosa eines unter Aluminiumwirkung stehenden Hühnerembryos.

und 34 stellen im Grunde genommen identische Prozesse dar. Die Potenzen des gesamten Mesoderms jener Rumpfabschnitte sind in den Dienst der Blutgefäßbildung getreten.

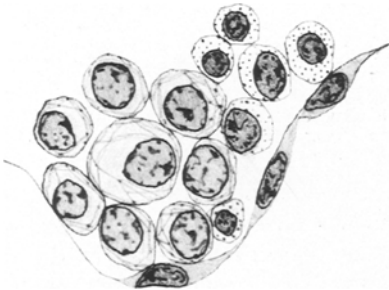


Abb. 31. Blutzellen eines 5 Tage alten Anilinembryos. Fehlen hämoglobinhaltiger Elemente. Große und kleine Rundzellen, welche im Protoplasma Granula oder feine, sich überkreuzende Protoplasmafäden aufweisen.

Die herdförmig auftretenden regressiven Prozesse (körniger Zerfall und Detritus), die an gewissen Stellen deutlich zu erkennen sind, aber hier viel seltener als in den Benzolembryonen auftreten, lassen sich schwer erklären. Ob wir es hier mit einer Fernwirkung des Aluminiums zu tun haben, oder ob es infolge des Eingriffes zu mechanischen Läsionen gekommen ist, die zu diesen Nekrosen geführt haben, läßt sich zur Zeit nicht entscheiden.

e) Anilinwirkung.

Das Anilin steht chemisch dem Benzol insofern nahe, als es ebenfalls eine Ringverbindung ist, bei welcher ein Wasserstoffion durch die Aminogruppe ersetzt ist (Aminobenzol). Es ist flüchtig und löst sich ein wenig im Wasser, besser in organischen Substanzen. Das Anilinum purum wurde hier in die Luftkammer der Eier gebracht, und zwar 5 Tropfen

24 Stunden nach erfolgter Bebrütung. Derartige Anilinembryonen zeigen als auffälligstes Symptom makroskopisch schon bei Öffnung der Eischale eine starke Blässe und schleierartige Durchsichtigkeit, so daß sie anfangs fast übersehen wurden. Der Gefäßhof eines etwa 5 Tage lang bebrüteten Anilineies ist ziemlich vollkommen angelegt; die Gefäße jedoch sehen blaß aus und nicht rot, wie es normalerweise der Fall ist. Der dieser



Abb. 32. 5 Tage alter Hühnerembryo, der 4 Tage lang unter Anilinwirkung stand. Solide, massive und retikulär angeordnete Mesodermwucherungen bei x. Aplasie des epithelialen Bindegewebes bei y, Gefäßbildung in hyperplastischer Form (g).

Beschreibung zugrunde liegende Embryo ist 4 Tage alt und stand 3 Tage lang unter Anilinwirkung. Er mißt 5 mm Steiß-Scheitellänge und läßt Augenanlagen, Kiemenbögen, Herzanlagen und Gehirnbläschen erkennen. Allerdings erscheint auch hier wieder der gesamte Embryo flacher und weniger prall und plastisch als ein normaler. Herztätigkeit ist nicht sicher nachweisbar.

Mikroskopisch findet man bei diesem Keimling eine gewisse Übereinstimmung mit den früher beschriebenen Benzol-Paraffin-Embryonen. Es sei hier darauf verwiesen (s. S. 484f.). Die Blutzellen sind alle kern-

haltig und sehen aus wie fertige Lymphocyten des erwachsenen Tieres. Sie enthalten kein Hämoglobin (deshalb die Blässe der Gefäße). Während normalerweise die primitiven Blutstammzellen durch fortgesetzte Wucherung und Vermehrung die hämoglobinhaltigen roten Elemente liefern, und zum anderen Teil die späteren sog. weißen Blutzellen, ist dieser Vorgang hier gestört (s. Abb. 31). Es treten von Anfang an große und kleine, lymphocytenähnliche Elemente in den Gefäßen auf. Sie besitzen einen runden, einfach gebauten Kern, der deutliche Struktur zeigt im Gegensatz zu dem der embryonalen, primitiven, normalen Blutzellen, die nach den hier beobachteten Formen einen viel dunkleren und kleineren Nucleus aufweisen, dafür einen relativ großen Cytoplasmaleib besitzen. Hier ist nichts davon zu erkennen, sondern es hat sich eine lymphocytenähnliche Zelle gebildet, mit hellerem Kern und schmalerem Protoplasmaleib, welche täuschend ähnlich ist den weißen, rundkernigen Blutzellen des erwachsenen Tieres. Man kann besonders große und kleine Formen unterscheiden (Abb. 31). Dazwischen gibt es Übergänge. Ihre Hauptbildungsstätte ist die Area vasculosa, die extra-embryonale Blutinsel. Die Leber ist in dem hier untersuchten Embryo noch nicht so weit entwickelt, daß sie schon Blutzellen bilden könnte.

Der Embryo zeigt in den Kopfpforten keine abnormen Veränderungen. Regressive Erscheinungen sind nicht vorhanden. Sie treten erst nach längerer und stärkerer Anilineinwirkung auf. Im Gebiet der Urwirbel lassen sich ähnliche Phänomene feststellen, wie sie S. 484 beschrieben wurden: Hypoplasie und teilweise Aplasie des epithelialen Bindegewebes, besonders im Bereich des Dermatons und Myotons, völlige Aplasie des Mesenchyms in jenem Bezirk. Abb. 32 zeigt eine mächtige Lücke zwischen Ektoderm und lateraler Urwirbellamelle. Die Urwirbel sind schmale, aus kubischem, einschichtigem Epithel bestehende Gebilde, die in Abb. 32 etwas ventralwärts zu herabgesunken sind und die Tendenz zeigen, sich zu runden Blasen umzuwandeln. Diese Gebilde selbst haben intaktes, normales Aussehen ohne die Spur degenerativer Veränderungen. An vereinzelt Stellen der Basis der Urwirbelepithelien sind schwache Ansätze zur Fortsatzbildung zu finden. Infolge der Aplasie des epithelialen Bindegewebes in jenen Bezirken ist es nicht zur Mesenchymentwicklung gekommen. Etwas anders sieht die mediale Urwirbellamelle aus (Abb. 32 und 33). Von hier aus sind einzelne Elemente nach der Chorda zu vorgedrungen und bilden dort ein ziemlich regellooses, bald dichtes, bald lockeres Symplasma. Auch die Nerven, welche aus dem Medullarrohr an jenen Stellen auswachsen, sind kleiner als normal und fehlen stellenweise auf Serienschnitten überhaupt, was, wie schon erwähnt wurde, auf die Hypo- und Aplasie des epithelialen Bindegewebes zurückzuführen ist. Im Kopfgebiet dagegen sind auch in dieser Hinsicht ziemlich normale Verhältnisse. Zur Zeit der Gifteinwirkung war diese Region schon weiter entwickelt, konnte sich das epitheliale Binde-

gewebe noch ungestört entfalten und infolgedessen das Wachstum der peripheren Nerven wenigstens in den Anfängen relativ ungestört vorstatten gehen. Mit der Hypoplasie dieser pränerösen, primären,

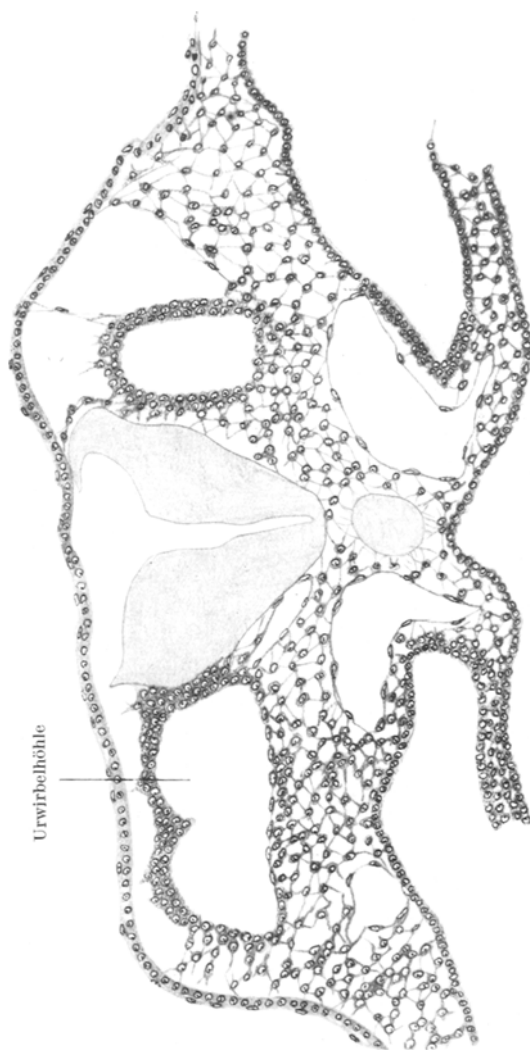


Abb. 33. Anilinembryo, 5 Tage alt. Spaltbildung im Medullarrohr. Aplasie des epithelialen Bindegewebes. Hypoplasie des Mesenchyms. Abnorme Erweiterung der Urwirbelhöhlen.

kernfreien Nervenbahnen in den mittleren und kaudalen Rumpfreionen jedoch ist notwendigerweise auch eine Entwicklungshemmung der peripheren Nerven einhergegangen.

Überall im Embryo, auch im Kopfgebiet, liegen abnorm zahlreiche und weite Gefäßanlagen, die die oben beschriebenen, lymphocyten-

ähnlichen Blutzellen aufweisen. Diese finden sich mitunter auch in den Gewebsinterstitien, was als Anfang infiltrierenden Wachstums zu deuten ist.

Keinerlei Anhaltspunkte liegen vor dafür, daß sie etwa aus dem Mesenchym entstehen.

Die Mesodermabschnitte der Splanchnopleura sind in einer Weise gewuchert, wie sie im normalen Embryo nicht vorkommt. Es liegen hier bis dicht unter die Epidermis reichend dichte, dunkelgefärbte Protoplasmasmassen, aus welchen sich einzelne Elemente nur schwer herausheben und begrenzen lassen. Im übrigen zeigt das Mesoderm allgemein die Tendenz, größere oder schmalere solide Zellstränge zu formieren (Abb. 34), welche mit der Blutgefäßbildung im Zusammenhang stehen.

In Abb. 33 ist ein Querschnitt durch eine Region dargestellt, die weiter kaudalwärts gelegen ist. Hier sieht man wieder die enorme Erweiterung der Urwirbelhöhlen, die schwache Wandung der Urwirbel selbst und den Defekt des epithelialen Bindegewebes sowie des Mesenchyms in dem Raum zwischen Urwirbel und Ektoderm. Das

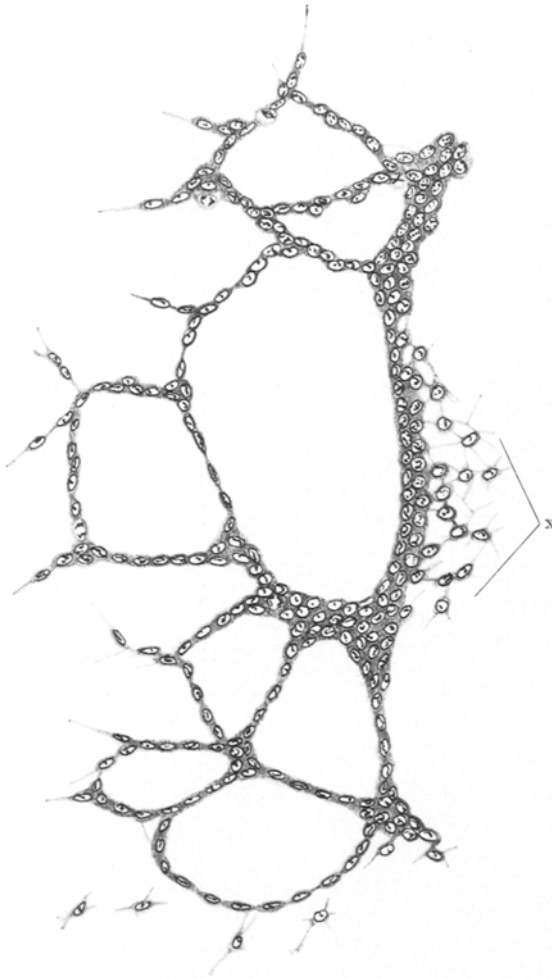


Abb. 34. Anilinembryo. Mesoderm lamelle (Dermatom) mit ausschließlich retikulär angeordneten, soliden, große Hohlräume bildenden Wachstumsformationen und spärlicher Mesenchymbildung bei x.

Medullarrohr ist dorsal offen. Diese Spaltbildung konnte nur in den mittleren und kaudalen Partien beobachtet werden. Herzanlage, Darm und Anhangsgebilde, Kiemenbögen und alle anderen Organanlagen zeigen übereinstimmend ein morphologisches Bild, welches etwa einem Stadium von 3 Tage langer Bebrütung entspricht. Sie sind mit anderen

Worten in ihrer Entwicklung zurückgeblieben, ohne jedoch immer regressive Veränderungen im Sinne körnigen Zerfalles aufzuweisen.

E. Schlußbetrachtung.

Nach der Einwirkung von Benzol, Benzol-Paraffin, Teer, Anilin und Aluminiumpulver treten im Hühnerembryo Formbildungsprozesse auf, die vom normalen Geschehen wesentlich abweichen. Abgesehen von regressiven Erscheinungen (körniger Zerfall), welche je nach Grad und Zeit der Einwirkung der angewandten Mittel verschieden ausgeprägt sind, finden sich überall in jenen Embryonen Hyperplasien in Form solider Zellstränge, massiver Herde oder zahlreicher Blut- und Gefäßanlagen, die vorwiegend von den intraembryonalen Mesodermbezirken ausgehen. Während äußeres und inneres Keimblatt mit ihren Anhangsbildungen im allgemeinen im Wachstum zurückgeblieben sind, ohne regressive Erscheinungen im Sinne körnigen Zerfalles darzubieten, oder normales Aussehen zeigen, oder herdförmige, nekrobiotische Prozesse erkennen lassen, treten am Mesoderm besonders auffällige Reaktionen ganz anderer Natur ein.

Zunächst kommt es zu einer primären Atrophie oder Hypoplasie und stellenweise zu Aplasie des „epithelialen Bindegewebes“, jenes von *Held* beschriebenen, kernfreien, ursprünglich rein protoplasmatischen Raumgitters zwischen den epithelialen Keimblättern, das von den verzweigten, basalen Zellausläufern der Keimblattepithelien gemeinsam zusammengewebt wird. Es spielt als „präneröse Plasmabahn“ die Rolle des „Leitgewebes“ bei der Entwicklung der peripheren Nerven (*Held* 1909) und kann sich an anderen Stellen direkt in kollagenes Bindegewebe umwandeln, z. B. bei der Entstehung der fibrillären Chordscheide und der subekto- und subentodermalen Basalmembranen (*Held* 1920). Die wichtige entwicklungsmechanische Bedeutung dieser Gewebsformation kommt in den hier ausgeführten Experimenten besonders deutlich zutage. Nicht nur die Entwicklung der peripheren Nerven ist infolge der Hypo- und Aplasie jener Bildung unterdrückt oder gehemmt (s. S. 484f.), sondern auch das Mesenchym, welches sich aus dem Mesoderm bildet, indem normalerweise Einzelzellen in das epitheliale Bindegewebe hineinwachsen und es umbilden, ist hypoplastisch angelegt oder fehlt stellenweise vollkommen, so daß weite Lücken z. B. zwischen Urwirbel- und Ektoderm klaffen (s. Abb. 3, 4, 32, 33).

Während das Mesenchym im allgemeinen wenig und dürrtig ausgebildet ist, sind die Gefäßanlagen im Gegensatz dazu in reichlicherem Maße, als es normalerweise der Fall ist, vorhanden und mehr oder weniger stark erweitert. Das Mesoderm bildet entweder solide, retikulär angeordnete Zellsprossen (Abb. 3, 4, 29, 30, 34), welche später hohl werden und sich mit Blutzellen füllen, oder es wuchert in Gestalt dicker, massiver

Herde, welche aus dicht gelagerten Zellen bestehen (Abb. 28 und 32). Das für normale Embryonen typische Auswachsen einzelner Elemente mit langen und verzweigten Fortsätzen, das für die Mesenchymentwicklung so charakteristisch ist (Abb. 5 u. 7), ging nach Einwirkung der oben beschriebenen Mittel nur in hypoplastischer Weise vor sich.

Es zeigt sich also ein gewisser biologischer Antagonismus zwischen mesenchymbildender und blutgefäßbildender Funktion des Mesoderms. Während die Einwirkung der angewandten Mittel das Mesenchym infolge der allgemeinen primären Atrophie des epithelialen Bindegewebes nicht voll zur Entfaltung kommen läßt und die Intercellularsubstanzgenese in gleicher Weise gehemmt ist, geht die Blutzell- und Gefäßbildung ungestört und in gesteigertem Maße vonstatten. Die Gefäße sind erweitert und besonders in älteren Entwicklungsstadien mit Blutzellen dicht angefüllt (Abb. 11, 13, 20 und 21). Eine gewisse Ausnahme macht das Aluminium, nach dessen Einwirkung das Mesenchym sich etwas besser als bei den Benzol- und Anilinembryonen erhalten hat. Ferner nimmt das Kopfgebiet der Embryonen insofern eine Sonderstellung ein, als hier vielfach normale Verhältnisse angetroffen werden. Dies erklärt sich daraus, daß zur Zeit der entscheidenden Einwirkung der angewandten Mittel die Kopfregion schon etwas weiter entwickelt war als die übrigen Teile des Embryo, die Differenzierungsprozesse schon fortgeschrittener waren, die Gewebe somit einen höheren Grad von Stabilität erreicht hatten und der einwirkenden Substanz gegenüber sich als resistenter erwiesen haben. Auch *K. Peter* (1934) weist bei der Beschreibung eines pathologischen Eidechsenembryos darauf hin, daß die kranialen Gebiete im Gegensatz zu den mittleren und hinteren keine Abnormitäten aufwiesen.

Es besteht insofern ein gewisser Gegensatz zwischen Anilin- und Benzolwirkung, als die erstere die volle Ausbildung des extraembryonalen Gefäßnetzes weniger stört, aber die Entwicklung hämoglobinhaltiger Elemente nahezu völlig unterdrückt. Der Gefäßhof besteht bei den Anilinembryonen vielfach aus weißen Blutbahnen, die alle mit Zellen erfüllt sind, welche den großen und kleinen Lymphocyten des erwachsenen Tieres täuschend ähnlich sehen. Auch granulierten, rundkernigen Formen bilden sich (Abb. 31). Die Benzolwirkung dagegen schädigt im allgemeinen die Entfaltung des extraembryonalen Gefäßnetzes etwas (Abb. 2), das immer mehr oder weniger stark in seiner Ausdehnung reduziert wird. In den Blutbahnen jedoch finden sich hämoglobinhaltige Elemente; wenigstens in den Anfangsstadien ist das der Fall. In älteren Benzolembryonen sind wieder weniger hämoglobinhaltige Blutzellen vorhanden. Hier überwiegt eine ganz besondere Kategorie kernhaltiger, heller und dunkler Formen, welche in großer Anzahl und dichter Lagerung intra- und extravasculär anzutreffen sind (Abb. 20, 21, 23, 25).

Anhaltspunkte für eine aktive Beteiligung des vorhandenen Mesenchyms an der Blutzell- und Gefäßbildung im Sinne *Maximows* konnten nicht gefunden werden. Wohl runden sich die spärlich entwickelten Mesenchymzellen ab, geben die gegenseitigen, kontinuierlichen Zusammenhänge auf; aber sie gehen dann später rascher zugrunde zu einer Zeit, in welcher die Blutzellbildung des Mesoderms und der Leber noch im vollen Gange ist. Die Endothelien entstehen immer wieder neu aus Endothelien. Aus den Blutinsehn und gewissen intraembryonalen Mesodermbezirken wachsen zunächst solide Zellsprossen aus, die dann später hohl werden und sich mit Blutzellen anfüllen. Nur so geht der Gang der Gefäßentwicklung (Abb. 3, 4, 29, 30, 34).

Zusammenfassend ergibt sich bisher, daß alle „apothelialen Gewebe“ (*C. Rabl*), solche also, welche ihre spezifische Entwicklung und Differenzierung an den basalen Seiten der Keimblätter beginnen wie Nervengewebe, Mesenchymgewebe und Muskelgewebe hypoplastisch angelegt sind, während die zu den „epithelialen Geweben“ zu rechnenden Blutzell- und Gefäßanlagen (*C. Rabl*) normal oder in gesteigertem Maße weiterwachsen. Besonders in Abb. 8 und 9 ist zu sehen, wie die in zwei Lamellen gespaltene Mesodermsschicht der Somatopleura eng der Epidermis anliegt und alle gefäßbildenden Prozesse zwischen beiden Lamellen sich abspielen. Die basalen, der Epidermis anliegenden Teile, von denen die Mesenchymbildung eigentlich ausgehen müßte, bleiben inaktiv. Die Spezifität der Lage der Formbildungsprozesse im Embryo ist abhängig von der Polarität der Keimblattepithelien.

In älteren Benzolembryonen finden sich spezifisch aussehende, kernhaltige Blutzellen (Abb. 23, 24, 25f.) in großer Menge, welche infiltrierend die meisten Organanlagen durchwachsen. Ihre Brutstätte ist besonders die Leber, die extravasculär gelagerte und von den entodermalen Leber-epithelien herrührende Zellherde in großer Masse aufweist (s. S. 514f.). Daneben wuchern auch in den übrigen Körperpartien die Gefäßwandendothelien, welche sich vielfach lamellär nach außen abspalten (Abb. 20 und 21), abrunden und zu kleinen dunkelkernigen Elementen werden, die in geringerer Anzahl im Gewebe und in den Blutbahnen vorhanden sind. In Abb. 23, 24 ist als Beispiel für die aus den Gefäßen stammenden, infiltrierend wachsenden, die Organanlagen zersprengenden Blutzellen die Urniere dargestellt.

Die Embryonalhüllen sind im allgemeinen weit größer und geräumiger als das normalerweise der Fall ist. Auch sie zeigen stellenweise umschriebene Wucherungen des Mesoderms und Gefäßschlingenbildung (Abb. 27).

Es werden ferner regressive Prozesse, herdförmig angeordnet, in Gehirn, Rückenmark, in der Pars optica retinae des Auges (Abb. 12) und an anderen Körperstellen beschrieben. Auffällig ist, daß sich kleine

geschädigte Bezirke, die körnigen Zerfall aufweisen, oft inmitten gut erhaltener und teilweise noch Mitosen zeigender Gewebe befinden.

Nach einer gewissen Dauer der Einwirkung der angewandten Mittel, während welcher regressive und progressive Vorgänge beobachtet werden können, geht der Embryo in toto zugrunde. Das ist in erster Linie eine Folge der mangelhaften Herztätigkeit; denn die Entwicklung muskulärer Elemente und der Myofibrillen in der Herzwand ist gehemmt und geht nur sehr unvollständig vor sich.

Die Experimente haben erwiesen, daß der embryonale Organismus auf pathogene Einwirkungen in geeigneter Dosis nicht einfach mit Absterbeprozessen reagiert, sondern daß neben hypoplastischen und regressiven Vorgängen auch solche hyperplastischer Natur, und zwar am Mesoderm vorhanden sind. Diese Gewebsformation zeigt infolge ihrer gesteigerten Blutzell- und Gefäßbildung größere Resistenz als alle anderen Teile des Embryo. Auch das Mesenchym wird an proliferativer Reaktionsfähigkeit übertroffen. Das embryonale Bindegewebe muß wohl schon vom Beginn seiner Entwicklung an als differenziertes, apotheliales Gewebe angesehen werden (*K. Bauer 1934*).

Das Ektoderm sowie das Entoderm zeigen keine Besonderheiten. Nur nach Aluminiumeinwirkung können stellenweise kleine, solide, papillomatöse Wucherungen des Ektoderms in der Area vasculosa gefunden werden.

Ob die hier beobachteten und beschriebenen Hyperplasien der Blutzell- und Gefäßanlagen eine direkte Folge formativer Reizung durch die angewandten Mittel sind, oder ob sie infolge der durch die exogene Einwirkung bedingten, primären Gewebsschädigungen zustande kommen im Sinne der *Cohnheim-Weigertschen* Theorie, kann nicht sicher entschieden werden. Die Befunde von *His*, *Giacomini*, *Becher* u. a. an abortiven menschlichen Embryonen, welche eine gewisse Übereinstimmung mit den hier erzielten Ergebnissen zeigen, sprechen für die *Cohnheim-Weigertsche* Auffassung, daß eine primäre Gewebsschädigung die Ursache für das Wachstum der Blutzellgefäßanlagen ist. Auffällig ist nur, daß in den Anilinembryonen häufig überhaupt keine Spuren körnigen Zerfalles beobachtet werden konnten und trotzdem reaktive und gesteigerte Wachstumsphänomene am Mesoderm vorhanden waren. Es ist denkbar, daß in dynamischer Hinsicht, doch morphologisch nicht nachweisbar, Schädigungen von Gewebsteilen auch in diesem Falle existierten, die dann vielleicht einen gewissen Einfluß auf die Anomalien des Mesodermwachstums ausübten.

Wie die Experimente zeigen, ist die Teilungsfähigkeit embryonaler Zellen regionär verschieden, ist die Reaktionsweise exogenen Einwirkungen gegenüber ebenso verschieden wie diejenige erwachsener Gewebe. Die Mesodermgebiete wachsen in besonderer, abnormer und hyperplastischer Weise und liefern fast ausschließlich Blutzellen und Gefäße. Es wandern

Blutelemente aus den Gefäßen aus, die infiltrierend in die Organanlagen des Embryo hineinwandern. Daß nun solche versprengten Mesodermteile als Reserven in undifferenziertem Zustande die Entwicklung hindurchgehen und im erwachsenen Organismus in latentem Zustand ihre gesteigerte Teilungsfähigkeit erhalten, um sie auf entsprechende „Reize“ oder besser „Auslösungen“ hin zu entfalten, ist eine naheliegende Annahme. Ebenso naheliegend ist es aber auch, aus der gesteigerten Reaktionsweise gerade der embryonalen, mesodermalen Formationen in den hier ausgeführten Experimenten den Schluß zu ziehen, daß diese Eigenschaft, auf unphysiologische, exogene Einwirkungen zu reagieren, genau so wie alle anderen spezifischen Eigenschaften der Körpergewebe (Reizleitung der Nerven, Kontraktilität der Muskeln, Festigkeit der Intercellularsubstanzen des Mesenchyms) im Lauf der Ontogenese sich vervollkommen und in besonderer Weise spezialisiert. Die pathologische Reaktionsweise erwachsener Gewebe, besonders die pathologische Teilungs- und Vermehrungsfähigkeit der Zellen bei der Entzündung und Geschwulstbildung wäre dann nicht ohne weiteres mit dem embryonalen Geschehen zu identifizieren, sondern hier läge eine in ihren Anfängen in frühembryonalen Epochen schon erkennbare, im Lauf der ontogenetischen Entwicklung jedoch vervollkommnete, veränderte, spezifische, individuell verschiedenwertige Fähigkeit des erwachsenen Gewebes vor, auf schädigende Einwirkungen durch besondere Formbildungsprozesse zu reagieren, wobei dem Blutzellgefäßapparat eine hauptsächliche Rolle zukommt.

Die Frage des „Wachstumsreizes“ läßt sich mit unseren augenblicklich angewandten Untersuchungsmethoden kausal nicht restlos aufklären. Die Teilungs- und Vermehrungsfähigkeit der Zellen des erwachsenen Organismus ist letzten Endes die Folge einer permanenten Fortwirkung der Befruchtung, welche die Entwicklung in Gang gebracht hat. Pathogene Einwirkungen auf die Keimzellen können bei der nachträglich erfolgenden Befruchtung der Eier zu Entwicklungshemmungen führen. Es hat sich gezeigt, daß kurzdauernde Silbernitratbehandlung der Samenzellen von Amphibien eine schwache, durch Silberniederschlag hervorgerufene Trübung des Spermioplasmas zur Folge hat, ohne den Samenkern und die Beweglichkeit der Spermie zu hemmen, welche noch befruchtungsfähig ist. Es ist dann aber im derart befruchteten Ei die von *Held* (1917) entdeckte, der chromatischen Differenzierung der beiden Geschlechtskerne vorausgehende Vermischung der Protoplasmen der beiden verschiedenwertigen Keimzellen unterdrückt. Infolgedessen kommt es nicht zur Bildung eines neuen Protoplasmas, welches die Entwicklung entscheidend beeinflußt, nicht zu einer regulären Entfaltung der Chromosomen und Verteilung derselben auf zwei Blastomeren. Es bilden sich vielmehr Riesenkerne ohne typische Struktur und vereinzelte asymmetrische Furchen der Eioberfläche (*S. Kästner, K. Bauer* 1933). Die

Fähigkeit oder Kraft, die mitotische Zellvermehrung hervorruft, hat ihren Sitz nicht nur im Kern, sondern auch im Protoplasma. Es existiert ein kompliziertes und noch völlig undurchsichtiges, labiles Kräfteverhältnis zwischen Kernsubstanz und Cytoplasma, das bei allen Reaktionsmechanismen der Zelle die Hauptrolle spielt.

Nach *A. Brachets* Untersuchungen beeinflusst der Zustand des Cytoplasmas die Struktur und Funktion des Kernes. *Brachet* konnte nachweisen, daß vorzeitiges Aussetzen von unreifen Seeigeleiern in hypertonsche Salzlösung (Meerwasser) die Reifung hemmt und daß Zerstörung des grauen Halbmondes befruchteter Amphibieneier die Entwicklung und Tätigkeit der Kerne lähmt. «La composition et l'état physique du cytoplasme imposent à la chromatine nucléaire une structure morphologique déterminée (1922).» Diese neueren Beobachtungen haben die Bedeutung des Protoplasmas sowohl bei der Befruchtung und Vererbung (*H. Held*, *A. Brachet*, *S. Küstner*, *K. Bauer*) als auch bei allen Formbildungs- und Differenzierungsprozessen während der Entwicklung aufgeklärt (*C. Rabl*, *H. Held*). Wenn man von Angriffspunkten sog. Wachstumsreize spricht, dann ist es verfehlt, sie ausschließlich im Chromosomenbestand der Zelle zu suchen (*Boveri*). Zweifellos spielt hier das Protoplasma eine wichtigere Rolle als allgemein angenommen wird. Von einer Autonomie des Kernes oder seiner Chromosomen bei der mitotischen Teilung kann jedenfalls keine Rede sein.

Diese Erkenntnis, daß die mitotische Tätigkeit des Kernes abhängig ist von dem Zustand des Cytoplasmas, ist nicht ohne Bedeutung für das kausale Verständnis der physiologischen und pathologischen Formbildungsprozesse. Es bestehen zweifellos verschiedenartige Protoplasmaqualitäten in den einzelnen mesodermalen Differenzierungsformen, welche mikrochemisch und physikalisch noch nicht genau zu erfassen sind und deren vollständige Herausbildung durch die Einwirkung der angewandten Mittel teils gestört worden ist, teils ungehemmt vonstatten gehen konnte. Die unterschiedlichen Wachstumspotenzen des Mesoderms können ihren Sitz nicht ausschließlich im Kern der Elemente haben. Denn das allgemein gültige und landläufige Vererbungsgesetz erfordert erbgleiche Kernteilung. Die embryonale Entwicklung jedoch zeigt, daß die Teilungsprodukte embryonaler Zellen in weitgehendem Maße erbungleich sind. Sie besitzen neue Eigenschaften, welche die Ausgangszellen noch nicht zeigten. Deshalb nennt man die Mitosen embryonaler Zellen „heteroplastisch“. Diese neu auftretenden Eigenschaften sind in erster Linie am Protoplasma der Elemente in Gestalt gewisser Differenzierungen oder in der besonderen Form der Plasmaleiber erkennbar. Z. B. beginnt die Neurofibrillation im Neuroblasten an der basalen Zellseite mit Orientierung in der Richtung der Hauptachse (*H. Held*), die Myofibrillation an der basalen Seite der Myoepithelien aber in der Richtung der Nebenachse (*C. Rabl*), die Mesenchymbildung im epithelialen Binde-

gewebe ebenfalls an den basalen Zellseiten des Mesoderms (*H. Held*). Mit jenen Differenzierungen müssen Zustandsänderungen physikalischer und chemischer Art im Protoplasma verbunden sein, die für die Länge des zeitlichen Intervalles zwischen zwei Mitosen maßgebend sind.

Die einseitige, auf die Bildung von Blutgefäßen und -zellen gerichtete Tätigkeit des Mesoderms nach Einwirkung der angewandten Mittel ist ein Zeichen dafür, daß die Erzielung verschiedenartiger Protoplasmaqualitäten in diesem Falle gehemmt war und nur eine ganz bestimmte Formbildungstendenz herrschte, deren Zustandekommen, vielleicht entsprechend dem *Arndt-Schultz*schen Gesetz, durch die Einwirkung der angewandten Mittel, schwacher und mittelstarker Reize, gefördert wurde.

Man ist auf Grund der hier ausgeführten Experimente, im Anschluß an die von *H. Held* und *A. Brachet* formulierten Gedankengänge über die entwicklungsmechanische Bedeutung des Cytoplasmas für die Teilungsvorgänge am Kern vor und nach der Befruchtung, zu der Annahme berechtigt, daß wahrscheinlich auch in der hier beschriebenen Anomalie des mesodermalen Wachstums wie bei jeder pathologischen Teilungs- und Vermehrungstätigkeit der Elemente im physikalisch-chemischen Zustand des Cytoplasmas, in der besonderen Anordnung und Tätigkeit der Plasmosomen, der ursächliche Faktor zu suchen ist. Die verschiedenartigen, physikalisch-chemischen Zustände und Zustandsänderungen der Protoplasmen bei der morphogenetischen Differenzierung, die reversibel und inkonstant sind, bedingen jeweils einen Ruhe- oder Teilungskern. Welcher Art diese Protoplasmaqualitäten und ihre Beziehungen zur Kernsubstanz bei der Mitose sind, ist eine noch ungeklärte Frage, die an die physiologische Chemie und Physik gerichtet ist. Bisher ist bekannt, daß die Mesenchymzelle z. B. vor und während der Mitose ihre faserbildenden Cytoplasmafortsätze zum größten Teil einzieht, die Fasern auf diese Weise abstreift und die Tendenz zeigt, Kugelform anzunehmen (*K. Bauer*), und daß nach *K. Peters* interessanten und wichtigen Beobachtungen auch die Drüsenzellen ihre spezifische Tätigkeit während der Mitose unterbrechen (Übergang von Arbeitszellen in Teilungszellen. „Verringerte Zelltätigkeit erhöht den Reiz zur Teilung.“ *K. Peter*). Zweifellos bestehen kausale Zusammenhänge nach den Untersuchungen von *H. Held*, *A. Brachet* und *K. Peter* zwischen diesen initialen, mikrochemisch und physikalisch noch nicht faßbaren Vorgängen im Cytoplasma, die der chromatischen Differenzierung der Kerne vorangehen.

Schrifttum.

- Bauer, K.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **33** (1933); **35** (1934). — *Klin. Wschr.* 1934 I. — *Becher H.*: Anat. Anz. **55** (1922). — *Brachet, A.*: Archives de Biol. **32** (1922); **33** (1923). — *Dustin, A. P.*: C. r. Soc. Biol. Paris **107** (1931). — *Engel, G.*: Beitr. path. Anat. **28** (1900). — *Fischel, A.*: Z. Anat. **98** (1932); **99** (1933). —

Fischer-Wasels, B.: Metaplasie und Gewebsmißbildung. Allgemeine Geschwulstlehre. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. XIV/2. 1927. — *Giacomini, C.*: Erg. Anat. **4** (1894). — *Held, H.*: Die Entwicklung des Nervengewebes der Wirbeltiere. Leipzig 1909. — Verh. sächs. Akad. Wiss., Math.-phys. Kl. **68** (1916). — Arch. mikrosk. Anat. **89** (1916/17). — Abh. sächs. Akad. Wiss., Math.-phys. Kl. **38** (1921). — Befruchtung und Vererbung. Rektoratsrede. Leipzig 1922. — Fortschr. naturwiss. Forsch., N. F. **1929**, H. 8. — *His, W.*: Internat. Beitr. wiss. Med. **1** (1891). — *Janošik, J.*: Bibliogr. anatom. **10** (1902). — *Juhász-Schäffer, A.*: Arch. exper. Zellforsch. **3** (1927). — *Julius, W. H.*: Virchows Arch. **278** (1930). — *Larionow, Th.*: Arch. exper. Zellforsch. **13** (1932). — *Lewin, J. E.*: Virchows Arch. **268** (1928). — *Lucksch, Z.*: Heilk. **1904**. — *Marchand, F.*: Roux' Arch. **51** (1922). — Die örtlichen reaktiven Vorgänge. Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. IV, 1. Abt. 1924. — *Maximow, A.*: Arch. mikrosk. Anat. **73** (1909). — Bindegewebe und blutbildende Gewebe. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 2, 1. Teil. 1929. — *Mathis, J.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **16** (1929); **27** (1931). — *Mollier, S.*: Arch. mikrosk. Anat. **74** (1909). — Z. Anat. **99** (1933). — *Mollier u. Rückert*: In *Hertwigs* Handbuch der Entwicklungslehre der Wirbeltiere, Bd. I, 1 b. 1906. — *Peter, K.*: Z. Anat. **72** (1924). — Z. mikrosk.-anat. Forsch. **35** (1934). — *Rabl, C.*: Verh. anat. Ges. Berlin 1889. — *Rössle, R.*: Schweiz. med. Wschr. **46** (1923). — Wachstum der Zellen und Organe, Hypertrophie und Atrophie. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. XIV/1. 1926. — *Saxer, F.*: Anat. H. **6** (1896). — *Schmidt, M. B.*: Beitr. path. Anat. **11** (1892). — *Schmidtman, M.*: Verh. path. Ges. Rostock 1934. — *Schwalbe, E.*: Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere. Jena 1906. — *Silberberg, M.*: Virchows Arch. **267** (1928). — *Walsch, L.*: Über experimentelle Erzeugung von Epithelwucherungen und Vervielfachungen des Medullarrohres (Polymyeli) usw. Roux' Arch. **1914**, 38. — *Wallenstein, F.*: Beiträge zur pathologischen Embryologie. Freiburger Dissertation 1897. — *Wyss, Klara*: Rückbildungsvorgänge an abortiven Embryonen. Diss. Zürich 1903.
