Untersuchungen über Blut und Bindegewebe.

III. Die embryonale Histogenese des Knochenmarks der Säugetiere.

Von

Dr. **Alexander Maximow**, Professor der Histologie und Embryologie an der Kaiserlichen Medizinischen Militär-Akademie zu St. Petersburg.

Hierzu Tafel I—IV.

1. Einleitung.

In der grossen Literatur über die embryonale Blutbildung bei den Säugetieren vermissen wir merkwürdigerweise eingehende Arbeiten gerade über die Histogenese des wichtigsten blutbildenden Organs, des Knochenmarkes. Wenn die Autoren sich für die Blutbildung beim Embryo interessierten, so war es fast immer die Leber, die ihre Aufmerksamkeit in erster Linie auf sich lenkte. Die sehr spärlichen, das embryonale Knochenmark betreffenden Untersuchungen hatten entweder hauptsächlich die Erforschung des Stützgewebes und der faserigen Grundsubstanz des Markes zum Hauptzweck, wobei die Frage der Blutzellenbildung nur sehr oberflächlich gestreift wurde (Leser [27], Schaffer [44], Hansen [17], Spuler [48], Retterer [43], Hammar [16], Jackson [22] u. a.), oder sie wurden von Spezialhämatologen, Klinikern und Pathologen meist an zufälligem und sehr späten Stadien angehörendem Material ausgeführt, wobei wieder vornehmlich die Methode der Deckglastrockenpräparate angewendet wurde, die über die zytologischen Besonderheiten der verschiedenen Zellformen und über ihre Zahlenverhältnisse in manchen Fällen gewiss sehr wertvolle Aufschlüsse geben kann, in der Frage ihrer Histogenese aber und ihrer Beziehungen zueinander und zu den anderen Geweben völlig im Stiche lässt (Hirschfeld [20], Pappenheim [37, 38], Horwitz [21], Browning [4], Nageli [35], Jolly [23], Schridde [46], H. Fischer [15]).

Was wir bis jetzt über die embryonale Histogenese des Knochenmarks der Säugetiere positiv wissen, lässt sich infolgedessen in ein paar Worten zusammenfassen.

In den primären Ossifikationspunkten dringt vom Perichondrium her embryonales gefäßreiches Bindegewebe mit spindligen und sternförmigen, miteinander synzytienartig verbundenen Zellen (Jackson [22]) in den verkalkten Knorpel ein und resorbiert ihn, wodurch die Markhöhle entsteht. Zugleich wird an der Peripherie eine periostale Knochenlamelle erzeugt. In dem gefäßreichen embryonalen Bindegewebe, welches die Markhöhle erfüllt, findet man zuerst noch keine Blutbildung, es ist dies das sogenannte „primäre“ Knochenmark von Hammar (16). Seine Zellen liefern einerseits die Osteoblasten, die an der Oberfläche der übriggebliebenen verkalkten Knorpelbalken die junge Knochensubstanz ablagern, andererseits entstehen aus ihnen auch die sogenannten Osteoklasten, mehrkernige Riesenzellen, deren Aufgabe es ist, die Knorpelreste und die neugebildete Knochensubstanz selbst zu resorbieren und zu beseitigen. Die Osteoklasten sollen nach Jackson (l. c.) aus Retikulumzellen durch Mitose ohne Teilung des Protoplasmas entstehen und stellen gewissermaßen „Verdichtungen des gemeinsamen Synzytiums“ vor, die sich später wieder in Retikulumzellen zurückverwandeln. Was die Knorpelzellen betrifft, so sollen sie nach Hansen (17), Retterer (43) und Spuler (48) erhalten bleiben und sich in das Retikulum des Markes einfügen. Nach Schaffer (44), Leser (27), Jackson (22) u. a. gehen sie hingegen alle zugrunde. Diese Vorstellung ist jetzt auch zu der alleinherrschenden geworden. Das bindegewebige Retikulum des primären Knochenmarkes erzeugt mit der Zeit faserige Zwischensubstanz (Jackson) und ein Teil seiner Zellen verwandelt sich in Fettzellen.

Wie die ersten Blutzellen im Knochenmark entstehen, ob die Blutbildung intra- oder extravaskulär beginnt, bleibt völlig dunkel; die in dieser Beziehung in den Lehrbüchern von Helly (19) und Nägeli (36) gemachten Angaben erweisen sich, wie wir später sehen werden, als gänzlich unzutreffend. Im voraus lassen sich hier zwei Möglichkeiten denken — entweder stammen die ersten Blutzellen direkt aus den autochthonen fixen Bindegewebszellen des primären Markes, oder sie werden in das letztere mit dem Blute eingeschwemmt. v. d. Stricht (50) und Hammar (16) haben diese letzte Möglichkeit in Erwägung gezogen, ohne sie jedoch positiv zu behaupten. Dickson (9) nimmt sie in seinem neuesten Werk über das Knochenmark ohne jeden triftigen Grund

als feststehend an. Die meisten Autoren lassen aber die Frage ganz offen.

Über die weitere Entwicklung der bereits vorhandenen verschiedenen Blutzellen im embryonalen Knochenmark liegen zahlreichere Angaben vor, die von den oben an zweiter Stelle genannten Autoren stammen. Je nach ihren allgemeinen hämatologischen Anschauungen, die ja bekanntlich stark auseinandergehen, kommen diese Autoren aber zu ganz verschiedenen Ergebnissen, die sich zum Teil in die Rahmen der polyphyletischen, zum Teil in die Rahmen der monophyletischen Theorie einfügen lassen.

Horwitz (21), Nägeli (35), Schridde (47), H. Fischer (15) finden auch im Knochenmark, wie in den anderen blutbildenden Organen, eine selbständige Entstehung verschiedener, gleich von Anfang an scharf geschiedener Zelltypen, der Myeloblasten, Erythroblasten und Megakaryozyten, aus einer indifferenten fixen Bindegewebszelle, speziell der Gefässwandzelle. Dieser Vorgang ist allerdings noch von keinem von ihnen wirklich beschrieben und abgebildet worden. Im folgenden sollen alle diese Zellstämme nur durch eigene Wucherung regenerationsfähig bleiben.

Die Vertreter der monophyletischen Theorie nehmen hingegen die Existenz einer weiter fortbestehenden, freien, indifferenten, gemeinsamen Stammzelle für die verschiedenen Blutelemente an (Dominici [11, 12, 13], Pappenheim [37—42] u. a.). Besonders gründlich hat Pappenheim, der ja bekanntlich auch in der Hauptsache auf monophyletischem Standpunkte steht, die Beziehungen der verschiedenen Blutzellen zueinander im embryonalen Marke erörtert (38). Er fand, dass es von Anfang an fast ausschliesslich aus lymphoiden Elementen besteht, die sich später in verschiedenen Richtungen differenzieren und Granulozyten und Erythrozyten liefern. Auch Jolly (23, 25) scheint sich dieser Vorstellung anzuschliessen, obwohl er sich darüber nicht bestimmt äussert.

In meiner weiteren Schilderung werde ich noch häufig Gelegenheit haben, der Befunde der verschiedenen bereits genannten und auch anderer Autoren Erwähnung zu tun. In extenso brauche ich an dieser Stelle die verschiedenen Richtungen in der morphologischen Hämatologie gewiss nicht zu referieren, da dies schon an vielen anderen Stellen von mir selbst (31, 32) und von anderen getan worden ist. Ich will bloss noch der vor kurzem er-

schiene neuen Arbeit von Dantschakoff (8) Erwähnung tun, die die embryonale Histogenese des Knochenmarks beim Hühnchen eingehend behandelt und mit Hilfe derselben modernen, durchaus zweckmässigen Untersuchungsmethoden ausgeführt worden ist, die ich selbst für Blutuntersuchungen gebrauche. Dantschakoff kommt in ihrer Arbeit zu Resultaten, die in allen wesentlichen Punkten meine eigenen an Säugetieren gewonnenen und bereits im Jahre 1907 in einer kurzen vorläufigen Mitteilung (37) referierten Befunde bestätigen.

Wir sehen, dass das eingehende systematische Studium der embryonalen Entwicklung des Knochenmarks bei den Säugern eine sehr reiche Ausbeute verspricht. Vor allem ist die Entwicklung des Knochenmarks als Gewebe mit allen seinen so überaus mannigfaltigen und im fertigen Zustande schon genügend bekannten Bestandteilen zu erforschen. Woher stammt das Stützgewebe des Markes, nehmen an seiner Bildung die Knorpelzellen Teil oder nicht? Woher stammen und wie entstehen die Osteoblasten und Osteoklasten? Woher stammen die ersten Blutzellen, werden sie vom Blute eingeschwemmt, oder entstehen sie aus den lokalen Bindegewebszellen u. s. w.?

Ausserdem bietet die genannte Untersuchung aber auch in speziell-hämatologischer Beziehung grosses Interesse, weil sich dabei sicherlich sehr wertvolle weitere Resultate über die verwandtschaftlichen Beziehungen der verschiedenen Blutzellenformen zueinander gewinnen lassen müssen. Für diese letzteren Fragen ist gerade das Knochenmark ein besonders wertvolles Objekt, weil hier nachgewiesenermaßen (Pappenheim) alle im Blute überhaupt vorkommenden Zellformen, sowohl die lymphoiden, als auch die myeloiden, entstehen können. Es treten folgende wichtigere speziell-hämatologische Fragen in den Vordergrund. Gesetzt, die ersten Blutzellen werden nicht mit dem Blute eingeschwemmt, sondern sie entstehen in loco — existiert aber dabei eine gemeinsame Stammzelle für alle Blutelemente, oder die Jugendformen der letzteren entstehen, wie es die phylogenetische Theorie verlangt (Schridde, Nägeli usw.), direkt aus fixen indifferenten Mesenchymzellen resp. Gefässwandzellen, um später einander als völlig selbständige, genetisch unabhängige Zellstämme gegenüberzustehen? Ferner fragt es sich — wenn die ersten Blutzellen, wie sie auch beschaffen sein mögen, wirk-

lich in loco aus fixen Mesenchym- oder Endothelzellen entstehen, kann derselbe Prozess auch weiterhin in dieser Weise fort dauern, oder er beschränkt sich nur auf die allerfrühesten Entwicklungsstadien und die fixen Stromazellen des Markes verlieren späterhin die Fähigkeit, Blutzellen zu produzieren?

Es ist klar, dass man die embryonale Histogenese des Knochenmarks unmöglich erfolgreich studieren kann, ohne die viel früheren Entwicklungsprozesse des Blutes und Bindegewebes in den anderen Teilen des Embryos genau zu kennen. Es ist wohl sicher, dass die falschen Resultate, zu denen viele von den früheren Forschern in bezug auf das Knochenmark gekommen waren, in der Hauptsache gerade von diesem Umstande abhingen, von der ungenügenden Kenntnis der frühesten Stadien der Blut- und Bindegewebshistogenese überhaupt.

Bei meinen Untersuchungen habe ich mit den frühesten Entwicklungsprozessen angefangen. Die ersten Stadien der Entwicklung des Blutes und Bindegewebes in der area vasculosa, im Mesenchym des Körpers und in der Leber bei Säugetierembryonen habe ich bereits ausführlich beschrieben (32) und bin dabei zum Hauptresultat gekommen, dass es eine gemeinsame Stammzelle für alle Blutelemente tatsächlich gibt, die indifferente, wandernde, äusserst polymorphe Mesenchymzelle, mit sehr grosser und sehr mannigfaltiger progressiver Entwicklungspotenz, die bald als grosser, bald als kleiner Lymphozyt, bald als Wanderzelle von „histogenem“ Typus auftritt, aber überall gleichwertig ist und nur je nach den äusseren Existenzbedingungen sich in der oder jener Richtung progressiv entwickelt und die einen oder die anderen reifen Blutelemente erzeugt.

In der vorliegenden Arbeit gebe ich die Resultate meiner unter denselben allgemeinen Gesichtspunkten ausgeführten Untersuchungen über die embryonale Histogenese des Knochenmarks wieder. Diese Resultate sind bereits im Jahre 1907 in einer vorläufigen Mitteilung in ein paar Worten kurz mitgeteilt und, wie gesagt, neulich von Dantschakoff (8) für die Vögel bestätigt worden. Wie es aus meiner ganzen weiteren Beschreibung erhellt, habe ich im Knochenmark Befunde erhoben, wie sie auf Grund meiner früheren Erfahrungen auch zu erwarten waren und die mit den letzteren in allen Punkten harmonieren. Auch

im Knochenmark tritt die monophyletische Lehre von der gemeinsamen indifferenten mobilen Stammzelle der Blutelemente siegreich hervor.

2. Material und Methoden.

Mein Untersuchungsmaterial bestand aus fortlaufenden ununterbrochenen Embryonenreihen von Kaninchen, Katze, Meerschweinchen und Ratte, von dem ersten Auftreten des Knorpels in den Extremitäten bis zu den ersten Stadien des extrauterinen Lebens. Es wurden auch einige mehr zufällig in die Hände gelangte Embryonen vom Hund und von der Maus untersucht.

Ich studierte die Entwicklung des Knochenmarks hauptsächlich in den langen Extremitätenknochen, in Femur, Humerus, Tibia, Ulna und Radius. Alle diese Knochen geben natürlich ganz identische Resultate, auch beginnt die Entwicklung des Markes in ihnen fast gleichzeitig. Die ganze folgende Beschreibung bezieht sich also auf diese langen Extremitätenknochen. Ausserdem wurde aber die Markbildung auch in den Schädelknochen studiert; es ergaben sich dabei, wie ich hier sofort bemerken möchte, ganz ähnliche Resultate, sodass ich im folgenden über die Schädelknochen nicht mehr besonders zu sprechen brauche.

Die histologischen Methoden waren die gewöhnlichen, von mir schon früher (32) gebrauchten. Die Extremitäten wurden behutsam abgeschnitten, ohne die Knochen zu lädieren und zu drücken, die Haut, bei älteren Embryonen stets auch die Hauptmasse der Muskeln und der anderen Weichteile, wurde rasch abpräpariert und die entblössten Knochen dann einzeln fixiert. Bei sehr grossen Embryonen oder bei neugeborenen Tieren ist es ratsam, den Knochen, etwa mit einer feinen Laubsäge, in mehrere Querstücke zu zerteilen oder wenigstens die knorpeligen Epiphysen abzuschneiden. Von den Schädelknochen wurden einfach kleine Stückchen aus den Weichteilen herausgeschnitten und fixiert.

Zur Fixierung gebrauchte ich das Zenker-Formol (ZF), worin die Stücke gewöhnlich vier bis fünf Stunden liegen blieben. Es geschah alles nach den von mir an anderer Stelle (34a) genau angegebenen Vorschriften. Nach gut durchgeführter Zelloidineinbettung gelingt es stets tadellose 5—7 μ dicke Schnitte herzustellen, selbst von solchen undekalzinierten Knochen, die schon ziemlich viel spongiöse Knochensubstanz aufweisen. In etwas älteren Stadien ist es aber notwendig, Dekalzination vorzunehmen; zu diesem Zwecke kommen die Zelloidinblöcke für sechs bis zehn Stunden in eine 3% wässrige Lösung von Salpetersäure, dann für 24 Stunden in eine 5% Alaunlösung, dann für weitere 24 Stunden in fließendes Wasser. Nachher werden sie in 65° Alkohol aufbewahrt und darin geschnitten. Die Dekalzination in der angegebenen Form leistet ausgezeichnete Dienste, die feinsten zytologischen Strukturdetails, z. B. Zellgranula, Hämoglobin usw. bleiben dabei fast unverändert erhalten und die Färbungen gelingen ebenfalls tadellos.

Gefärbt wurden die stets in Serien geschnittenen und auf Objektträgern angeklebten Schnitte mit Eosin-Azur (E Az).

Zum sicheren Auffinden der Mastzellen wurden von einem jeden Fall einige Knochen auch in absolutem Alkohol fixiert. Nach Zelloidineinbettung wurden von ihnen ohne Dekalzination, auch in den spätesten Stadien, so gut es eben ging, Schnitte hergestellt, die in den Fällen letzterer Art natürlich ziemlich dick ausfielen und mit alkoholischer Thioninlösung gefärbt.

Vom Mark neugeborener Tiere und grösserer Embryonen fertigte ich stets auch feucht mit ZF fixierte Abklatschpräparate auf Deckgläschen an und färbte sie mit Eosin-Azur.

3. Die frühesten Entwicklungsstadien des Knochenmarks bis zum Anfang der eigentlichen Blutbildung und bis zum Auftreten der ersten myeloiden Zellformen. Primäres oder lymphoides Knochenmark.

Die folgende Beschreibung der betreffenden Stadien, wie die ganze übrige Beschreibung der späteren Entwicklungsprozesse, bezieht sich auf die langen Knochen der oberen und unteren Extremität. In den verschiedenen Knochen fängt die Ossifikation und die Markbildung zu etwas verschiedener Zeit an, die Grösse der Markhöhle ist in ihnen in einem bestimmten gegebenen Moment etwas verschieden usw. Der histogenetische Prozess selbst verläuft aber in allen langen Extremitätenknochen einer bestimmten Tierart in genau derselben Weise, sodass sich meine Beschreibung ohne Unterschied auf Humerus, Femur usw. beziehen wird. Die Histogenese des Knochenmarks verläuft auch bei allen untersuchten Säugetierarten im allgemeinen in ganz gleicher Weise. Es wäre also irrationell, jeder Tierart ein besonderes Kapitel zu widmen. Die betreffenden Unterschiede sind rein nebensächlicher Natur und ich werde sie an den nötigen Stellen stets hervorheben.

I. Das Knorpelmodell des künftigen Knochens, das Perichondrium und die Bildung des periostalen Knochens.

Die Beschaffenheit des Knorpels, aus welchem das Modell des künftigen langen Knochens besteht, setze ich als allgemein bekannt voraus. In der Mitte der Diaphyse entsteht zu einer für jeden Knochen streng bestimmten Zeit der bekannte Herd von blasig aufgetriebenen Knorpelkapseln, die von einander durch

dünne verkalkte Schichten der Knorpelgrundsubstanz abgegrenzt sind und blasse, ödematöse Knorpelzellen mit ganz hellen, blasenförmigen Kernen und vakuolärem, netzigem Protoplasma enthalten. Solche Zellen mit offenkundigen regressiven Veränderungen nehmen indessen nur die tieferen Partien des Knorpels ein, denn an der Oberfläche sehen die Knorpelzellen auch in der Mitte der Diaphyse meist noch lebenskräftig aus — sie sind von normaler Grösse, enthalten nur wenige Vakuolen, ihr Kern besitzt genügend Chromatin und nicht selten findet man in ihnen sogar Mitosen.

Das ganze Knorpelmodell ist vom Perichondrium umgeben. Dies Gewebe hat für uns die grösste Bedeutung, denn in ihm werden wir die Quelle aller Bestandteile des Knochenmarks kennen lernen. Dieselbe Bedeutung kommt dem Perichondrium nach den Untersuchungen von Dantschakoff (8) auch bei den Vögeln zu.

Das Perichondrium, d. h. seine innerste, dem Knorpel unmittelbar anliegende Schicht, hat eine sehr einfache Struktur; sie besteht aus äusserst dicht aneinander geschmiegtten Zellen, mit der Längsachse des Knorpelmodells parallel orientierten, lang ausgezogenen Kernen und ganz unscharf abgegrenzten Zellleibern. Die Kerne scheinen dicht beisammen in einer gemeinsamen Protoplasamasse zu liegen. Sie enthalten (ausser bei der Ratte) keine deutlichen Nukleolen, dafür aber zahlreiche, ziemlich grobe Chromatinkörnchen und sind sehr oft im Zustande der Teilung anzutreffen. Diese innerste Keimschicht des Perichondriums geht nach aussen allmählich in das gewöhnliche lockere Bindegewebe über. Sie enthält zuerst nur spärliche dünne Kapillargefässe; später, wenn die enchondrale Ossifikation beginnt, erscheint sie von breiten Gefässen durchzogen, die in die Markhöhle ein- und austreten.

Nach Ausbildung der periostalen Knochenmanschette muss diese Bindegewebsschicht natürlich Periost genannt werden. Sie bewahrt aber auch dann im wesentlichen dieselbe Struktur, nur treten mit der Zeit zwischen den länglichen dichtgedrängten Kernen immer zahlreichere Fasern auf.

Es muss notiert werden, dass es schon in frühen Stadien, wo die periostale Knochenschale eben erst zu entstehen beginnt, möglich ist, in dem Perichondrium einzelne dunklere Kern-

exemplare von mehr unregelmässiger gebogener Form zu unterscheiden, in deren Umgebung auch ein deutlicher, obzwar schmaler Protoplasmahof sich zu differenzieren beginnt. Es sind Elemente vom Charakter der Wanderzellen, wie wir sie weiter unten bei der Einwucherung des embryonalen Markes in den Knorpel in grossen Mengen werden entstehen sehen.

Der Prozess der Verknöcherung wird in den langen Knochen bekanntlich dadurch eingeleitet, dass auf Kosten des Perichondriums, oder jetzt schon vielmehr des Periosteums, in der Mitte der Diaphyse an der Oberfläche des Knorpels eine zuerst kurze, später sich immer mehr und mehr nach den beiden Epiphysen zu verlängernde Knochenmanschette entsteht. Durch die Öffnungen in dieser dünnen Knochenlamelle dringt dann in den Knorpel sofort aus dem Periost Bindegewebe mit Gefässen ein, resorbiert den Knorpel und schafft auf diese Weise die Anlage der Knochenmarkhöhle.

Die zum Studium dieses Prozesses passenden Stadien findet man in Femur, Tibia und Humerus bei Kaninchenembryonen von ungefähr 26—32 mm Körperlänge (17—18 Tage), in denselben Knochen bei Meerschweinchenembryonen von 25—28 mm bei Rattenembryonen von 19 mm, bei Katzenembryonen von etwa 35 mm.

Auf einem Längsschnitt durch die Knorpelanlage des Knochens sieht man in diesen Stadien die Mitte der Diaphyse von beiden Seiten von jungem, eben entstandenem, periostalem Knochen umsäumt. Es ist eine dünne, mehrfach unterbrochene Lamelle, die an EAz-Präparaten einen schmutzig-rosafarbenen Ton erhält, nahezu homogen erscheint und noch sehr spärliche Knochenzellen enthält. Von aussen liegen dieser Knochenlamelle schön ausgebildete, grosse Osteoblasten an. Sie sind aus den oben beschriebenen, dichtgedrängten Zellen der Keimschicht des Perichondriums entstanden, man sieht auch jetzt von aussen nach innen alle Übergänge von den letzteren zu den ersteren. In den Osteoblasten selbst sind Mitosen sehr selten, hingegen findet man sie in den Zellen des Perichondriums, welches jetzt schon den Namen Periost verdient, in grosser Menge. Bei Verwandlung in Osteoblasten schwillt der Kern, wird kugelig, erhält meistens einen grossen Nukleolus in der Mitte, während das Protoplasma

an Umfang auch gewinnt, scharfe Umrisse bekommt, stark basophil wird und neben dem Kern einen hellen Hof, die Sphäre aufweist. Diese Osteoblasten erzeugen die Knochensubstanz. Sie scheinen sie unmittelbar an der Oberfläche ihres Protoplasmas auszuschleiden. Die von Disse (10) beschriebene Verwandlung des Protoplasmas der Osteoblasten selbst in die junge Knochengrundsubstanz habe ich an meinen Präparaten, auch in den späteren Stadien, nicht beobachten können. Das dunkle, basophile Protoplasma der Osteoblasten (Fig. 2 Obl) liegt an E Az-Präparaten der rosafarbenen Knochensubstanz immer unmittelbar an (Kn), ein peripherer, heller Protoplasmaabschnitt, wie ihn Disse beschreibt, ist nicht vorhanden.

An vielen Stellen erscheint die Knochenlamelle, wie gesagt, durchbrochen. An den betreffenden Stellen sind keine ausgebildeten Osteoblasten vorhanden, sondern man sieht hier dem Knorpel gewöhnliche, spindelige oder ästige Mesenchymzellen dicht anliegen, die sich von den Osteoblasten übrigens auch nicht scharf trennen lassen, da alle möglichen Übergänge von ihnen sowohl zu den Osteoblasten, als auch zu den dichtgedrängten Zellen der innersten Periostschicht vorhanden sind.

Mit dem weiteren Wachstum des periostalen Knochens sieht man die zuerst entstandene Knochenlamelle nicht weiter an Dicke zunehmen; sie bleibt dünn, und die zunehmende Dicke der periostalen Knochenschale hängt davon ab, dass in einem gewissen Abstand von der ersten, dem Knorpel unmittelbar anliegenden Lamelle eine neue, zweite, mehr nach aussen gelegene und dann weiter noch andere Lamellen entstehen; zwischen den letzteren bleibt Bindegewebe liegen, welches sich unmittelbar von der oben beschriebenen Keimschicht des Perichondriums resp. Periosts ableitet, aber ein schon viel lockereres Gefüge besitzt und aus miteinander anastomosierenden, stern- oder spindelförmigen, embryonalen Bindegewebszellen mit saftigem Kern und leicht basophilem Protoplasma besteht.

Auf diese Weise entsteht der periostale spongiöse Knochen, dessen Markräume von gewöhnlichem, ziemlich lockerem, embryonalem Bindegewebe erfüllt erscheinen. An der Oberfläche der Knochenbälkchen verwandeln sich die Bindegewebszellen überall in eine dichte Schicht von epitheloiden, basophilen Osteoblasten.

II. Einwucherung des primären, subperiostalen Knochenmarks in den Knorpel und Resorption des letzteren.

Gleich nach dem Auftreten der ersten dünnen Lamelle des periostalen Knochens beginnt das Einwuchern von Bindegewebe in den verkalkten Knorpel und die Resorption des letzteren. Während dies nach Dantschakoff (8) beim Hühnchen an verschiedenen Stellen zugleich geschehen kann und das Knorpelmodell infolgedessen mehrere Gruben an seiner Oberfläche aufweist, entsteht bei allen Säugetieren immer nur eine zirkuläre, zuerst sehr flache Furche genau in der Mitte der Diaphyse, die sich dann verbreitert und in die Tiefe des Knorpels einfrisst, bis in der Mitte der Diaphyse innerhalb der periostalen Manschette die primitive Markhöhle entsteht; sie reicht nach seitwärts bis an die Innenfläche des periostalen Knochens, nach den Epiphysen zu ist sie in der ersten Zeit meistens sehr unregelmässig begrenzt, wie ausgegabt; sowohl an der Innenfläche der periostalen Knochenhülle, als auch frei in dem Markraum können noch während ziemlich langer Zeit grössere, relativ intakte Knorpelinseln liegen bleiben, die im ersten Fall buckelförmig in die Markhöhle hineinragen. Später, mit dem Fortschreiten nach der einen und der anderen Epiphyse erhalten die Grenzen des wachsenden Markraumes allmählich den Charakter von regelmässigen Querflächen, so dass die Markhöhle die bekannte Form eines in der Mitte verjüngten Zylinders erhält.

Das Gewebe, welches in den Knorpel eindringt und ihn resorbiert, ist gefässreiches embryonales Bindegewebe, welches in allen seinen Teilen aus der oben beschriebenen innersten Keimschicht des Periosts stammt. In den Lücken, die zwischen den zuerst entstandenen, dem Knorpel anliegenden periostalen Knochenbälkchen übrig bleiben, sieht man, wie die oben erwähnten, lockergefügt, miteinander anastomosierenden Bindegewebszellen die verkalkte Knorpelsubstanz resorbieren, die Knorpelkapseln öffnen und die Stelle der Knorpelzellen einnehmen. Sie werden überall von breiten, energisch wachsenden Kapillaren begleitet, die sich ebenfalls von den dünnen, unscheinbaren Kapillaren der dichten Keimschicht ableiten und sich also beim Eintritt in die entstehende Markhöhle plötzlich stark erweitern.

Das embryonale Bindegewebe, welches die Markhöhle ausfüllt, kann nach Hammar (16) „primäres Knochenmark“ genannt werden; es besteht, wie gesagt, aus locker angeordneten Zellen, die eine sehr unregelmässige Form besitzen (Fig. 1 und 6 Bz), spindelig oder mit zahlreichen Ausläufern versehen erscheinen und an vielen Stellen ein synzytiales Netz bilden. Das schwach basophile Protoplasma hat eine feine netzige Struktur, der ovale oder rundliche Kern enthält ein zierliches Gerüst mit grösseren und kleineren Chromatinteilchen und einem oder mehreren, meist leicht violett gefärbten Nukleolen. In diesen Zellen trifft man sehr oft Mitosen (Fig. 6 Bz'), wobei der Zelleib meistens deutlich kontrahiert und sogar mit pseudopodienartigen Bildungen besetzt erscheint. Nach aussen, zum Periost hin, gehen diese Zellen, wie früher, ganz allmählich in die dicht gedrängten, lang ausgezogenen Zellen der periostalen Keimschicht über.

Sehr wichtig ist der Umstand, dass es histologisch ganz unmöglich ist, einen Unterschied zwischen der feineren Struktur der beschriebenen Zellen des primären Knochenmarks und den Endothelzellen der breiten Kapillargefässe zu finden. Beide Zellarten haben ganz das gleiche Aussehen. Es ist auch sicher, dass die Endothelzellen, in denen man in diesen frühen Stadien der Markbildung viele Mitosen sieht, sich ohne weiteres durch Ablösung von der Gefässwand in gewöhnliche Bindegewebszellen verwandeln können; es sind eben auch embryonale Bindegewebszellen, die die Gefässlumina umsäumen und sie erscheinen auch stets mit den gewöhnlichen Bindegewebszellen durch direkte protoplasmatische Anastomosen verbunden.

Die embryonalen Bindegewebszellen des primären Knochenmarks üben auf die verkalkte Knorpelsubstanz zweifellos eine direkte auflösende Wirkung aus — denn überall, wo diese Zellen hingelangen, werden die Wände der Knorpelkapseln eingeschmolzen und gelöst und von der Knorpelgrundsubstanz bleiben die bekannten, typischen, vieleckigen, an den Rändern angefressenen balken-, zwickel- oder schollenförmigen Reste übrig (Fig. 1, 2, 3, 4 und 6 K). An EAz-Präparaten werden diese Reste der verkalkten Knorpelsubstanz intensiv rot- oder blauviolett gefärbt und auch die kleinsten Stücke derselben fallen infolgedessen zwischen den hellblau gefärbten Gewebsbestandteilen schon unter schwacher Vergrösserung sofort auf.

Bei der Resorption durch das Protoplasma der Bindegewebszellen oder der Osteoklasten sieht man die intensiv gefärbte Knorpelsubstanz sich entweder einfach an der Oberfläche auflösen und schwinden (Fig. 1, 3, 4 und 6 K), oder sie zerfällt in kleine, blasse, undeutlich konturierte Schollen (Fig. 2 z). Manchmal, besonders bei der Katze (Fig. 1 und 2 K), verliert sie vor dem Auflösen die starke Färbbarkeit und zerteilt sich in unregelmässige, eckige, blassblaue Körner, die voneinander durch dünne, violett gefärbte Adern getrennt erscheinen.

Das Gefüge des primären Markgewebes ist, wie gesagt, ein ziemlich lockeres. Zwischen den polymorphen, sicherlich sehr beweglichen, wuchernden embryonalen Bindegewebszellen sieht man helle Zwischenräume, die von einer halbflüssigen, wahrscheinlich gallertigen Zwischensubstanz erfüllt und von dünnen, netzartig verzweigten protoplasmatischen Zellfortsätzen durchzogen erscheinen (Fig. 6). Besonders innig schmiegen sich die Bindegewebszellen der Oberfläche der Knorpelreste an. An vielen Stellen sieht man hier einerseits Entstehung von Osteoblasten, andererseits Entwicklung von Osteoklasten.

Die Osteoblasten differenzieren sich dabei aus den gewöhnlichen embryonalen Bindegewebszellen auf dieselbe Weise, wie wir es im periostalen Knochen gesehen haben. Der Zelleib vergrössert sich, wird basophil, neben dem Kern tritt eine helle Sphäre hervor, der Kern selbst wird gross, blasenförmig und erhält in seiner Mitte ein grosses, deutlich violettes Kernkörperchen (Fig. 2, 3, 4 und 6 Obl). Solche Osteoblasten umsäumen stellenweise die eckigen Reste der Knorpelgrundsubstanz von allen Seiten oder füllen eröffnete Knorpelkapseln in Form von epithelähnlichen Massen aus. Sie fangen sofort nach ihrer Entstehung an, die erste enchondrale Knochensubstanz auszuschcheiden (Fig. 2 Kn). Die letztere erscheint im Schnitt nach EAz-Färbung in Form von blassen, hellrosafarbenen, homogenen Streifen, die die violetten Knorpelreste (K) umsäumen und von ihnen sofort unterschieden werden können. Auch hier macht es den Eindruck, als würde die Knochensubstanz vom basophilen Protoplasma der Osteoblasten an seiner Oberfläche direkt ausgeschieden. Eine Verwandlung des Protoplasmas selbst in Knochensubstanz im Sinne von Disse (10) habe ich nicht gesehen.

Über die Entstehung der Osteoklasten werde ich weiter unten in einem besonderen Abschnitte sprechen.

Eine aktive Rolle in der Resorption des Knorpels spielt unbedingt ausser den gewöhnlichen Bindegewebszellen auch das Gefässendothel. Die weiten Kapillaren des primären Knochenmarks haben sehr unregelmässige, oft eckige oder aufgetriebene Lumina (Fig. 3 L) und füllen manchmal die Höhlen frisch eröffneter Knorpelkapseln ganz aus, so dass die äussere Oberfläche der saftigen, wuchernden Endothelzellen der verkalkten Knorpelgrundsubstanz eng anliegt und die letztere resorbiert. Dieselbe Beobachtung über die resorbierende Tätigkeit des Gefässendothels finde ich auch bei Jackson (22) angeführt.

Sehr wichtig ist die Frage über das Schicksal der Knorpelzellen. Nach Leser (27), Schaffer (44), Jackson (22) und anderen gehen sie bei der enchondralen Verknöcherung sämtlich zugrunde. Dies ist jetzt auch, wie schon gesagt, die herrschende Ansicht. Es gibt jedoch Autoren, wie Hansen (17), Retterer (43), Spuler (48), v. d. Stricht (50), die der entgegengesetzten Meinung sind und ein wenigstens teilweises Überleben der Knorpelzellen und ihre direkte Verwandlung in Bindegewebszellen des Markes und in Osteoblasten annehmen. Ferner hat auch Dantschakoff (8), allerdings nur für die Vögel, aber dafür in der unzweideutigsten und sichersten Weise nachgewiesen, dass bei der enchondralen Ossifikation die Knorpelzellen in den eröffneten Kapseln zum Teil am Leben bleiben können. Sie wuchern sogar, man findet in ihnen Mitosen und sie vermischen sich nachher mit den Stromazellen des primären Markes, ohne von ihnen mehr unterschieden werden zu können.

In Anbetracht solcher Umstände habe ich besondere Aufmerksamkeit auf das Verhalten der Knorpelzellen bei der Entstehung des Knochens und des Knochenmarks gerichtet.

Was die späteren Stadien der enchondralen Ossifikation bei den Säugetieren betrifft, wo dieser Prozess an den Enden der Markhöhle nach den Epiphysen zu allmählich und regelmässig fortschreitet, so sind die Befunde hier vollkommen unzweideutig. An der im Schnitt mehr oder weniger regelmässigen Ossifikationslinie erscheinen alle Knorpelzellen ohne Ausnahme vollständig degeneriert (Fig. 2 Kz''). Ihre Kerne sind stark aufgebläht, hell und chromatinlos, nur der Nukleolus ist noch

deutlich sichtbar; er nimmt aber auch keine violette, sondern eine blassblaue Färbung an. Das Protoplasma ist auf einen zentralen perinukleären Hof und auf einige dünne, körnige, radiär verlaufende Stränge reduziert. Unmittelbar vor dem Eröffnen der Kapsel durch das heranwachsende embryonale Bindegewebe (Fig. 2) schrumpft der Zellkörper (Kz''), wobei es sich herausstellt, dass die blasige Zelle eine dünne Membran besitzt, an welche sich die radiären, vom Kern ausstrahlenden Protoplasmafäden anheften. Die Membran hebt sich von der Kapsel ab und zwischen beiden entsteht ein mit Flüssigkeit oder vielleicht mit gallertiger Masse erfüllter Raum (Fig. 2 und 3 x), der an fixierten Präparaten, wie es auch Schaffer (44) angibt, von netzigen oder radiär-fädigen Gerinnseln durchzogen erscheint, die nach EAz-Färbung eine schöne rotviolette Färbung annehmen.

Bei Eröffnung der Kapsel tritt die degenerierte Knorpelzelle umgebende gallertige Masse heraus und kann noch ziemlich lange zwischen den Bindegewebszellen und jungen Wanderzellen (Fig. 3 Wz'') liegen bleiben (Fig. 3 x); schliesslich wird sie aber der ebenfalls strukturlosen, gallertigen, weichen Zwischensubstanz des primären Knochenmarks einverleibt.

Die degenerierten Knorpelzellen selbst gehen zwischen den saftigen lebenskräftigen Bindegewebszellen sofort zugrunde und verschwinden in kürzester Zeit.

Wenn wir hingegen die schon oben zum Teil beschriebenen frühesten Stadien desselben Prozesses genau untersuchen, wo die Markhöhle eben erst im Entstehen begriffen ist, sich nur auf eine kleine Strecke in der Mitte der Diaphyse beschränkt und noch sehr unregelmässige ausgenagte Konturen besitzt, so erhalten wir viel kompliziertere histologische Bilder, die die Sache keineswegs in so einfachem Licht erscheinen lassen.

Gewiss sieht man an vielen, sogar den meisten Stellen dieselben Bilder, wie sie eben für die späteren Stadien beschrieben worden sind — quellende, später im Inneren der Kapsel schrumpfende, von netzigen, metachromatisch gefärbten Gerinnseln umgebene degenerierte Knorpelzellen (Fig. 1 Kz''). Da ausserdem der Resorptionsprozess jetzt noch sehr rasch nach allen Seiten um sich greift, so sind diese Degenerationsbilder viel zahlreicher, als später, wo die Ossifikation in Form einer regelmässigeren Linie und viel langsamer vorwärtsschreitet; man sieht sie überall

in den Knorpelinseln, die für eine Zeitlang frei in der Mitte der Markhöhle liegen bleiben, in den Vorsprüngen, die das Knorpelgewebe zwischen den tiefer ausgegagten Stellen bildet und in diesen letzteren ebenfalls.

Aber an vielen Stellen ändert sich das beschriebene Bild. Dies bezieht sich besonders auf die Präparate von der Katze und besonders auf die Teile des Knorpelgewebes, welche, wie oben erwähnt, an der Innenfläche der periostalen Knochenschale als buckelförmige, in die Markhöhle hineinragende Vorsprünge für eine Zeitlang liegen bleiben. Hier sind zur Zeit, wo die Resorption des Knorpels beginnt, die Knorpelzellen noch gar nicht besonders gross und aufgebläht, sondern sie haben, wie gesagt, eine mittlere Grösse, durchaus normales Aussehen (Fig. 1 Kz) und enthalten sogar oft Karyokinesen (Kz'). Wenn nun die Kapseln dieser Zellen eröffnet werden, so degenerieren sie augenscheinlich nur zum Teil (Kz''). Viele von ihnen bleiben lebenskräftig, besitzen nur leicht vakuolisirtes Protoplasma und Kerne mit normalem Chromatingehalt und metachromatisch gefärbten Nukleolen. Sie scheinen sich auch mit einem gewissen Quantum von metachromatisch färbbarer, netzig gerinnender Gallerte (x) zu umgeben, treten aber bald aus den Kapseln heraus (y) und kommen dann zwischen die jungen Bindegewebszellen (Bz) und Kapillarsprossen zu liegen. Sie bekommen dabei sehr bald eine eckige, polyedrische, später auch spindlige Form und können als gewesene Knorpelzellen vorläufig nur an dem besonders hellen, regelmässig, fein und scharf konturierten Protoplasma und dem grossen, hellen, runden Kern erkannt werden. Später verwischen sich auch diese Merkmale und die herausgetretenen Knorpelzellen können von den Bindegewebszellen des primären Markes (Bz) überhaupt nicht mehr unterschieden werden. Auch zweifellose Mitosen findet man in diesen herausgetretenen Knorpelzellen.

Auf Grund der beschriebenen Befunde ist also meiner Meinung nach die heutzutage dominierende Vorstellung von dem ausnahmslosen Zugrundegehen aller Knorpelzellen bei der enchondralen Ossifikation bei den Säugetieren in gewisser Beziehung einzuschränken. Das Gros der Knorpelzellen geht wohl sicher zugrunde; in den späteren Entwicklungsstadien, beim allmählichen, relativ langsamen Progressieren der Ossifikationslinie nach den Epiphysen zu ist dies sogar zweifellos eine Regel ohne Ausnahme.

Die Knorpelzellen haben hier alle genügend Zeit, um ihren Entwicklungsgang bis zum Eintreten der vollständigen Degeneration abzuschliessen, noch bevor die Knorpelkapseln vom embryonalen Bindegewebe eröffnet werden.

In den frühesten Stadien aber, beim ersten Anfang der Resorption des Knorpels, verläuft dieser Prozess so rasch, dass viele Knorpelzellen augenscheinlich in noch relativ jugendlichem Zustande aus ihren Kapseln befreit werden. Was aus ihnen nachher wird, ist natürlich schwer mit vollkommener Bestimmtheit zu sagen, jedenfalls ist aber die Möglichkeit durchaus nicht ausgeschlossen, dass ein wenn auch geringer Teil von ihnen am Leben bleibt und sich in gewöhnliche Bindegewebszellen zurückverwandelt.

III. Die Osteoklasten.

Es ist bekannt, dass im Knochenmark der Säugetiere zwei Arten von Riesenzellen vorkommen, welche zuerst deutlich von Bizzozero und Howell unterschieden wurden. Die einen heissen Megakaryozyten und stehen in innigster genetischer und wahrscheinlich auch physiologischer Beziehung zu der blutbildenden Tätigkeit. Die anderen heissen Polykaryozyten oder Osteoklasten, haben mit der Blutbildung nichts zu tun und stellen eigentlich vielkernige Fremdkörperriesenzellen vor, deren Aufgabe es ist, die Knochensubstanz zu resorbieren. Während die Megakaryozyten speziell eine Besonderheit der Säugetiere vorstellen, findet man Osteoklasten überall, wo Knochen entstehen. Die Frage der Entstehung und der weiteren Schicksale der Osteoklasten muss uns hier in diesem Abschnitte etwas näher beschäftigen.

Es steht von vornherein zu erwarten, dass die Entwicklung der Osteoklasten viel gemeinsames haben muss mit der Entstehung der verschiedenen anderen Fremdkörperriesenzellen, die im Organismus unter normalen und krankhaften Verhältnissen in Gegenwart von Fremdkörpern oder von nekrotischen Massen u. dergl. im Bindegewebe auftreten. Nun ist aber die Frage der Entstehung der Fremdkörperriesenzellen bekanntlich noch lange nicht entschieden. In der Pathologie, die den mehrkernigen Riesenzellen am öftesten zu begegnen Gelegenheit hat, nehmen die einen Autoren für die Entstehung der mehrkernigen Riesenzellen mehrfach sich wiederholende Mitosen oder Amitosen des

Kernes in einzelnen Zellen, ohne nachfolgende Protoplasmateilung an; dies kann auch als der dominierende Standpunkt bezeichnet werden. Die anderen nehmen hingegen Verschmelzung mehrerer einkerniger Zellen zu einem grossen, vielkernigen Zellkörper an, ohne der Kernvermehrung eine besondere Bedeutung beizumessen. Auf Grund meiner eigenen Beobachtungen (29) über die entzündliche Neubildung von Bindegewebe bin ich seinerzeit zu der zweiten Anschauung gekommen, ohne allerdings die Möglichkeit amitotischer Kernteilung dabei (besonders für die Amphibien) vollkommen auszuschliessen.

Was die Entstehung der Osteoklasten im speziellen anbelangt, so ist darüber sehr wenig bekannt. Nach Schaffer (44) sollen sie in innigster Beziehung zu den jungen Gefässen stehen. Jackson (22) hält sie, wie schon erwähnt, für „Verdichtungen des gemeinsamen Synzytiums“ und lässt sie aus den Retikulumzellen des primären Markes durch mitotische Kernvermehrung ohne Protoplasmateilung entstehen. Der neueste Autor auf diesem Gebiet, Dantschakoff (8), die zu ihren Untersuchungen die zweckmässigsten Methoden gebrauchte, kommt jedoch zum Schluss, dass die Osteoklasten bei den Vögeln durch Konfluenz mehrerer einkerniger Bindegewebszellen entstehen, ohne dass Kernvermehrung dazwischen käme.

Die Entstehung der Osteoklasten bei den Säugetieren ist nicht ganz leicht zu erforschen, weil sie sehr rasch gebildet werden und die Übergangsformen infolgedessen im fixierten Präparat nur relativ selten zur Sicht gelangen. Ich finde ausserdem, dass sie, ebenso wie die weiter unten beschriebenen Wanderzellen, unvergleichlich viel früher entstehen, als man es jetzt meistens annimmt, nämlich gleich beim ersten Anfang der Einwucherung des Bindegewebes in den Knorpel.

Bei allen untersuchten Tierarten verläuft der Prozess auf ziemlich gleiche Art und Weise.

An vielen Stellen des an Umfang stets zunehmenden primären Markraumes sieht man die gewöhnlichen spindligen oder sternförmigen Bindegewebszellen, die, wie oben erwähnt, miteinander überall durch Anastomosen zusammenhängen, gruppenweise nahe zusammentreten; es entstehen, um den Ausdruck von Jackson zu gebrauchen, in der Tat „lokale Verdichtungen“ des synzytialen Retikulums. Die Zelleiber der einzelnen Zellen in solchen Gruppen

nähern sich immer mehr und fliessen schliesslich ganz zusammen, sodass ein einheitlicher Protoplasmakörper mit mehreren Kernen entsteht (Fig. 3 und 4 Okl). Die Zahl der Kerne ist niemals sehr gross, schwankt meistens zwischen drei und zehn. Zuerst bleibt der Zellkörper der auf solche Weise entstandenen mehrkernigen Riesenzelle mit den benachbarten Bindegewebszellen noch durch dünne Anastomosen ein- oder allseitig verbunden. Bald isoliert er sich aber vollkommen und die Riesenzelle wird frei. Sie besitzt eine sehr mannigfaltige, äusserst unregelmässige Form; von der rundlichen oder ovalen finden sich alle Übergänge zu sehr lang ausgezogenen strangförmigen oder eckigen Zellkörpern.

Es muss speziell hervorgehoben werden, dass ich in den jungen entstehenden Osteoklasten niemals Kernvermehrung, weder mitotische noch amitotische, finden konnte. Die Kerne erhalten wohl, wie wir gleich sehen werden, Falten an ihrer Wand, zu einer wirklichen Zerschnürung der Kerne kommt es aber nicht.

Hand in Hand mit dem beschriebenen Prozess der Verschmelzung der einzelnen Zellen gehen auch Strukturveränderungen ihres Protoplasmas und ihrer Kerne einher (Fig. 3 und 4 Okl).

Das leicht basophile, fein retikuläre Protoplasma der embryonalen Bindegewebszellen erhält zunächst einen höheren Grad von Basophilie, färbt sich dunkelblau und sein Gerüst wird zusehends gröber und lockerer — zwischen den dunklen Gerüstfäden treten grosse helle Maschen auf, die sich hie und da in richtige grosse, helle Vakuolen verwandeln. Ferner wächst auch das Protoplasma, so dass die junge Riesenzelle bald bedeutend an Umfang gewinnt. Die Kerne erleiden ebenfalls tiefgreifende Veränderungen in ihrer inneren Struktur und erlangen ein überaus charakteristisches Aussehen (Fig. 3 und 5 Okl). Das Chromatin zerfällt in ganz feine und blasse, im Kerninnern ganz gleichmässig verteilte, staubförmige Körnchen, während in der Mitte ein sehr grosses, rundes oder eckiges, violett gefärbtes Kernkörperchen auftritt. Die Kernmembran präsentiert sich immer als helle, aber dick und scharf gezogene Linie. Ferner gehört zu den sehr typischen Besonderheiten die Faltenbildung an der Kernmembran. Dies tritt besonders schön beim Kaninchen hervor. Die Osteoklastenkerne stellen hier oft schlaffe, ganz helle Säcke mit tiefen Runzeln und Falten an der Oberfläche vor und mit

je einem grossen Nukleolus im Inneren. Obwohl die beschriebene Verwandlung der Kernstruktur sehr rasch erfolgt, betrifft sie manchmal doch nicht alle Kerne zugleich, so dass man dann in ein und derselben Riesenzelle verschiedene Übergangsformen der Kerne erblickt (Fig. 4 Okl links).

Das Protoplasma der eben entstandenen, ganz jungen, oft noch kleinen Osteoklasten ist aussen in ähnlicher Weise begrenzt, wie das Protoplasma der gewöhnlichen Bindegewebszellen (Fig. 3 und 4 Okl); mit der Zeit tritt jedoch gewöhnlich eine wichtige Veränderung ein, indem an der Oberfläche des Zelleibes pseudopodienartige Auswüchse entstehen, die sicherlich amöboider Bewegung fähig sind (Fig. 5 Okl). Auch Dantschakoff (8) bildet solche Osteoklasten mit Pseudopodien ab. Manchmal ist der ganze Zelleib eines Osteoklasten dicht besetzt mit kleinen, zackigen, an den Enden oft keulenförmig aufgetriebenen Vorsprüngen, die ihm ein stacheliges Aussehen verleihen. Es ist dieselbe Eigenschaft des Protoplasmas, wie man sie an einigen von den weiter unten beschriebenen Wanderzellen antrifft (Fig. 15).

Die vollkommen ausgebildeten Osteoklasten stellen gewöhnlich sehr umfangreiche Protoplasamassen vor von sehr unregelmässiger, verschiedener Form (Fig. 5 Okl). Bald sind sie rundlich, bald platten sie sich an der Oberfläche vom Knochenbälkchen ab oder ziehen sich in die Länge und erscheinen dabei oft brückenartig von einem Knochenbälkchen zum anderen ausgespannt. Nicht selten scheinen sogar mehrere Osteoklasten weiter zusammenzufliessen, und es können stellenweise grosse, synzytien-ähnliche, undeutlich begrenzte Protoplasamassen entstehen. In den grösseren Osteoklasten geht auch die ursprüngliche Basophilie des Protoplasmas verloren und es färbt sich im Gegenteil an EAz-Präparaten mehr in einem rötlichen Ton.

Die Osteoklasten liegen überall in der Markhöhle umher, ohne jede sichtbare Regelmässigkeit in der Anordnung. Sie entstehen, wie gesagt, schon sehr früh, beim ersten Anfang der Einwucherung des Bindegewebes in den Knorpel, in den eben eröffneten Kapselreihen. Auch später sieht man gerade hart an der Resorptionslinie die meisten jungen Osteoklasten durch Verschmelzung von Bindegewebszellen entstehen. Die ausgebildeten grossen Osteoklasten liegen hingegen in den älteren Teilen des Markraumes, meistens der Oberfläche der jungen Knochenbälkchen

eng angeschmiegt und hier vollzieht sich die Resorption der letzteren; seltener sieht man sie den noch übrig gebliebenen Knorpelresten angelagert. Es können aber viele auch ganz isolierte oder mit den Bindegewebszellen noch durch Anastomosen zusammenhängende Osteoklasten gefunden werden, die gar keine Beziehungen zu den Knochenbälkchen oder zu den verkalkten Knorpelresten offenbaren und also sicherlich nicht phagozytisch tätig sind, wenigstens im gegebenen Moment.

Überhaupt scheinen die Osteoklasten nur für die Resorption des Knochens unbedingt nötig zu sein. Denn der verkalkte Knorpel an der Ossifikationsgrenze und in den im Markraum umherliegenden Zwickeln wird in erster Linie von den gewöhnlichen Bindegewebszellen und dem Gefässendothel resorbiert.

Eine weitere wichtige Frage in bezug auf die Osteoklasten ist die über ihr weiteres Schicksal. Bei der allmählichen Vergrösserung des Markraumes entstehen in seinen mittleren, älteren Teilen, wie wir weiter unten sehen werden, zuerst lockere Haufen von myeloiden Elementen, später kompaktes dichtes Markgewebe. Von den fixen Zellen bleiben dabei zwischen den Markzellen nur äusserst spärliche Stromazellen und Fettzellen übrig, die Knochenbälkchen mit den Resten der verkalkten Knorpelsubstanz verschwinden schliesslich gänzlich. Die Osteoklasten müssen also schliesslich auch mitten zwischen die Markzellen gelangen und in den vom ausgebildeten Markgewebe eingenommenen Teilen sieht man sie nicht mehr. Es fragt sich nun, was wird aus ihnen?

Im erwachsenen Organismus stellen die Fremdkörperriesenzellen bekanntlich vergängliche Bildungen vor; sie können sich meistens nicht mehr in lebenskräftige einkernige Granulationszellen zurückverwandeln und gehen durch Atrophie und Zerfall zugrunde. Beim Embryo verhält es sich in dieser Beziehung anders. Nach Jackson (22) sollen sich die Osteoklasten wieder in Retikulumzellen zurückverwandeln. Ich kann diese Angabe nach meinen Resultaten bestätigen.

Ein Teil der Osteoklasten scheint allerdings doch der Degeneration zu verfallen. In den älteren Teilen des Markraumes sieht man nämlich in den späteren Stadien hin und wieder atrophische, blasse, rundliche, leicht azidophile Protoplasmakörper von lockerem, netzigem Gefüge zwischen den Markzellen liegen. Sie enthalten

typische nukleolenführende Osteoklastenkerne, die aber sehr blass und geschrumpft aussehen. Wahrscheinlich werden diese atrophischen Osteoklasten später von den Markzellen ganz zusammengedrückt und gehen zugrunde. Sie sind aber relativ selten.

Viel öfter sieht man in der weiter unten beschriebenen Zone, wo das lymphoide Mark sich in myeloides verwandelt und weiter in den noch älteren Partien eine ganz andere Veränderung an den Osteoklasten. Sie verfallen nicht der Degeneration; der grosse Zelleib fängt vielmehr an, sich wieder in einzelne einkernige Zellkörper aufzulösen (Fig. 5 Okl). In ihm treten viele helle Lücken auf, dann entsendet er breite streifenförmige kernhaltige Zweige, die sich als einzelne spindlige oder sternförmige Zellen ablösen und mit den benachbarten Bindegewebszellen durch Anastomosen verbunden erscheinen. Die abgelösten Zellen (t) unterscheiden sich zuerst noch deutlich von den gewöhnlichen Bindegewebszellen (Bz) durch dunkleres, namentlich schärfer und zackiger konturiertes Protoplasma und durch den typischen schlaffen blassen Kern mit den grossen Nukleolen. Später scheinen diese Unterschiede sich aber ganz zu verwischen, die Zellen können nicht mehr von den anderen Bindegewebszellen unterschieden werden und gehen also wieder in den Bestand des Stützretikulums über.

Es ist folglich möglich anzunehmen, dass sich die Osteoklasten, wenigstens zum Teil, nach vollendeter Resorption der Knochensubstanz an einer bestimmten Stelle des Markraumes wieder in gewöhnliche Stützzellen des Markes verwandeln. Ob die letzteren an den betreffenden Stellen die Fähigkeit, nötigenfalls wieder Osteoklasten durch Verschmelzung zu bilden, wie dies in den früheren Entwicklungsstadien geschieht, auch für die Zukunft beibehalten, ist sehr fraglich.

IV. Die Entstehung der Wanderzellen, der Lymphozyten.

Bis zu meiner im Jahre 1907 erschienenen vorläufigen Mitteilung gab es in der Literatur, wie gesagt, überhaupt keine Angaben über das erste Erscheinen der Blutzellen im Knochenmarkgewebe. Jetzt sind die von mir damals kurz mitgeteilten Befunde von Dantschakoff (8) für die Vögel bestätigt worden. In dem vorliegenden Abschnitt gebe ich jetzt eine ausführliche Beschreibung des genannten Prozesses bei den Säugetieren.

Die erste für das blutbildende Gewebe charakteristische Zellart, die im embryonalen Knochenmark erscheint, sind indifferente, amöboide, polymorphe, lymphozytoide, ungranulierte Wanderzellen, Lymphozyten, wie ich sie vorläufig nenne. Sie werden dann von einem bestimmten Moment an zum Ausgangspunkt der eigentlichen Hämatopoese und erzeugen sowohl rote, als auch die verschiedenen weissen Blutkörperchen.

Wie ich es in einer früheren Arbeit dargetan habe (32), ist das ganze Körpermesenchym beim Säugetierembryo eine Brutstätte von zahllosen, sehr polymorphen, aber stets gleichwertigen, indifferenten Wanderzellen, die durch Abrundung und Isolierung aus den gewöhnlichen fixen Mesenchymzellen entstehen. Man unterscheidet im Mesenchym Stellen, wo die Wanderzellen sehr zahlreich, andere, wo sie relativ spärlich gebildet werden. Je nach der speziellen Stelle ist das Schicksal der Wanderzellen im Mesenchym verschieden; während sie an den einen Stellen auch fürs Weitere als indifferente Lymphozyten oder als ruhende Wanderzellen verbleiben, geben sie an anderen durch Wucherung und differenzierende Entwicklung Erythrozyten und Granulozyten verschiedener Art Ursprung.

Genau dasselbe spielt sich nun auch im embryonalen Bindegewebe ab, welches als Hammarsches „primäres Knochenmark“ in den Knorpel einwuchert und ihn resorbiert. Hier entstehen die Wanderzellen, die Lymphozyten in besonders grosser Menge, und die lokalen Existenzbedingungen sind hier derart, dass sich diese Wanderzellen mit der Zeit in sehr verschiedener Richtung differenzieren und alle möglichen Arten von Blutzellen erzeugen.

Gleich in den allerersten, oben bezeichneten Stadien, wo die Resorption des Knorpels eben erst beginnt, sieht man im embryonalen gefässreichen Bindegewebe, im primären Mark, ausser Osteoblasten und Osteoklasten auch schon Wanderzellen entstehen, zuerst einzeln zerstreute, spärliche, mit der Zeit immer zahlreichere.

Sowohl hart an der sich immer weiter vorschiebenden, zuerst noch unregelmässig ausgebuchteten Resorptionslinie des Knorpels, als auch in der Mitte des Markraumes, zwischen den Knorpelwickeln und den Gefässen, sieht man an vielen Stellen, wie sich einzelne von den miteinander durch Ausläufer verbundenen wuchernden Bindegewebszellen kontrahieren, abrunden und allmählich von den übrigen isolieren. Dieser Prozess vollzieht sich

in derselben Weise wie an anderen Körperstellen im embryonalen Bindegewebe und ebenso wie dort entstehen auch hier gleich von Anfang an Wanderzellen von sehr verschiedenem histologischen Aussehen (Fig. 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11 und 12 Wz'', Wz und Lmz).

Es können sofort recht grosse Elemente entstehen, mit mehr oder weniger basophilem, amöboidem Protoplasma, welches entweder ganz homogen oder mit Vakuolen erfüllt ist, oder auch eine ausgesprochene retikuläre Struktur besitzt, während der grosse runde oder bohnenförmige Kern ein feines Lininnetz, grössere oder kleinere Mengen von feinen Chromatinkörnchen und ein oder mehrere sehr grosse rotviolette Kernkörperchen enthält (Fig. 6, 7, 9 und 10 Lmz, Fig. 13 und 16). Diese Zellen müssen nach ihrem Aussehen unbedingt als grosse Lymphozyten bezeichnet werden, wie die Zellen, die ich in den blutbildenden Gefässen der area vasculosa, in der Leber und auch im gewöhnlichen Körpermesenchym beschrieben habe (32). Besonders bei der Ratte sind die ersten Wanderzellen im Mark zum grossen Teil typische grosse Lymphozyten (Fig. 29 Lmz). Es muss aber speziell notiert werden, dass diese Zellen vom Charakter der grossen Lymphozyten doch sehr oft gewisse Abweichungen von diesem Typus darbieten. So ist das Protoplasma einmal ein schmaler Saum um den Kern herum, das andere Mal ist es sehr umfangreich und bildet grosse lappige Pseudopodien (Fig. 18 a, b). Der Grad der Basophilie des Protoplasmas wechselt auch sehr bedeutend. Der Kern ist sehr oft chromatinreicher, als es bei einem typischen Grosslymphozyt gewöhnlich der Fall ist und seine Membran bildet oft tiefe Falten. Es entstehen sogar mitunter Zellen vom Riederschen Typus (Fig. 12 Wz links), ohne dass wir jedoch die geringste Berechtigung hätten, sie für Altersformen der Grosslymphozyten auszugeben.

Ein anderer, uns von den vorhergehenden Untersuchungen ebenfalls wohl bekannter Wanderzellentypus sind kleinere Zellen mit blassem, spärlichem oder reichlichem, stark amöboidem Protoplasma und mit einem meist sehr unregelmässig geformten, gefalteten, relativ kleinen Kern (Fig. 7, 9, 10, 15, 20, 29 Wz). Dieser Kern kann ganz verschieden aussehen, je nachdem er viele und grobe Chromatinteilchen enthält, durch welche dann auch der stets vorhandene Nukleolus ganz verdeckt wird, oder sehr spärliche und kleine, in welchem Fall der Nukleolus entweder gut

ausgebildet oder aber auch rückgebildet erscheint. Solche Zellen von sehr unbestimmtem Charakter sind, wie wir wissen, im Körpermesenchym eine sehr häufige Erscheinung. Sie mögen als „Wanderzellen von histogenem Typus“ bezeichnet werden.

Beim Kaninchen gehört die Mehrzahl der im Knochenmark zuerst entstehenden Wanderzellen dem eben beschriebenen „histogenen“ Typus an; ihr blasser, gleichsam geschrumpfter Kern enthält immer ein sehr scharf hervortretendes Kernkörperchen, und das schwach basophile, fein retikuläre, oft mit Vakuolen erfüllte Protoplasma ist stets mit zahlreichen, zackigen, an den Enden oft keulenförmig aufgetriebenen Pseudopodien besetzt, sodass es ein stacheliges Aussehen erhält. Auch bei der Katze (Fig. 15) findet man gelegentlich solche Wanderzellen, einige sind sogar sehr gross und stehen in ihrer inneren Struktur den oben beschriebenen Osteoklasten sehr nahe, mit dem Unterschied, dass sie einkernig sind.

Zwischen den typischen, stark oder schwach basophilen grossen Lymphozyten und den Wanderzellen von „histogenem“ Typus gibt es alle möglichen Übergangsformen. Die meisten Wanderzellen, z. B. beim Meerschweinchen (Fig. 3, 4, 6, 7, 21 und 34 Wz) oder bei der Katze (Fig. 9, 11, 12 und 41 Wz) gehören gerade zu diesen unbestimmten Übergangsformen. Statt alle diese Zellen noch weiter zu beschreiben, genügt ein Hinweis auf die Zeichnungen. Sie haben alle einen ziemlich unregelmässigen, gefalteten, hellen oder dunklen Kern mit viel oder wenig Chromatin und meistens mit deutlichen Nukleolen. Überall kann man auch die direkte Verwandlung gewöhnlicher fixer Mesenchymzellen in solche Wanderzellen von nicht näher zu definierendem Typus bemerken (Wz'').

In allen den beschriebenen Wanderzellenformen kommen sehr häufig Mitosen vor. Diese Mitosen sehen je nach dem Typus der Wanderzelle verschieden aus; sie sind aber jedenfalls von den Mitosen der noch fixen Bindegewebszellen immer leicht zu unterscheiden, an dem überall scharf konturierten, oft mit Pseudopodien ausgestatteten Zelleib. Die Mitosen der grossen Lymphozyten fallen durch ihren Umfang und die starke Basophilie des Protoplasmas auf (Fig. 13 und 32 b, Fig. 34 Lmz'), die Mitosen der kleineren Wanderzellen sind entsprechend kleiner und haben blasses Plasma (Fig. 21 Wz').

Alle die beschriebenen Tatsachen, ebenso wie die von mir früher mitgeteilten Befunde, zwingen uns zu der Annahme, dass die Wanderzellen, die im primären Knochenmark erscheinen, alles vollkommen indifferente und trotz ihrer starken histologischen Verschiedenheiten doch vollständig gleichwertige Zellen sind. Wenn zuerst eine kleine Wanderzelle von „histogenem“ Typus entsteht, so kann sie sich nachher durch einfache Hypertrophie über eine ganze Reihe von Zwischenformen in einen grossen Lymphozyten verwandeln; diesen Verwandlungsprozess sieht man stets vollkommen klar und deutlich, als Objekt kann man z. B. empfehlen, das Mark im Femur oder in den anderen langen Knochen bei einem 19—20 tägigen Kaninchenembryo von 35 bis 46 mm Länge zu untersuchen. In etwas späteren Stadien tritt dieser Prozess noch deutlicher hervor, nur wird das Bild dann kompliziert durch die gleichzeitige Anwesenheit zahlreicher myeloider Elemente. Wenn ein grosser Lymphozyt von Anfang an als solcher entsteht, so kann er zweifellos bei seinen weiteren Teilungen eine Generation von kleineren Zellen geben, die dem beschriebenen „histogenen“ Typus mehr oder weniger nahe kommen.

Gleich in den ersten Stadien, noch zahlreicher in den späteren, wenn bereits Erythroblasten und Myelozyten vorhanden sind, findet man im Mark in grosser Anzahl auch typische kleine Lymphozyten (Fig. 7, 14, 20, 21, 28, 34 und 41 klm). Sie entstehen wohl meistens durch mitotische Teilung anderer, grösserer Wanderzellenformen. Ihr Kern ist meistens in der gewöhnlichen Weise chromatinreich und dunkel; ein Nukleolus ist wohl immer vorhanden (wie es auch Weidenreich [57] annimmt), aber durch das Chromatin verdeckt. Hin und wieder trifft man aber auch blasskernige Formen von kleinen Lymphozyten (Fig. 21 klm). Auch die kleinen Lymphozyten erscheinen mit den grossen Lymphozyten und mit den übrigen Wanderzellenformen durch alle möglichen Übergänge verbunden (Fig. 20 klm oben).

Noch zweier Wanderzellenformen soll hier Erwähnung getan werden.

Die einen stellen Bindegewebszellen vor, deren Abrundung und Isolierung noch vor der vollkommenen Ablösung der Zelle aus dem Verband mit den anderen stehen geblieben sind. Sie bleiben in diesem partiell kontrahierten Zustande für lange Zeit (Fig. 41 Wz''). Man sieht sie auch in den späteren Stadien, in

den älteren Partien des Markraumes, zwischen den myeloiden Zellen liegen. Sie haben die Charaktere der im Bindegewebe des erwachsenen Organismus so häufigen, von mir beschriebenen „ruhenden Wanderzellen“.

Die anderen zeichnen sich dadurch aus, dass ihr Protoplasma mit zahlreichen sehr grossen und kleinen Vakuolen durch und durch erfüllt erscheint. Der Kern wird von den Vakuolen mitunter zusammengedrückt. Auch diese vakuolären Wanderzellen können oft in ruhendem, nur zum Teil kontrahiertem Zustande zwischen den gewöhnlichen Bindegewebszellen im Marke liegen bleiben (Fig. 8 a, 10 und 11 sWz). Andere werden vollkommen frei und bilden auch Pseudopodien und phagozytieren sogar (Fig. 8 b und 34 sWz). Merkwürdigerweise sind die vakuolisierten Wanderzellen besonders im periostalen Knochenmark verbreitet, während sie im enchondralen sehr selten sind. Was diese vakuolisierten Zellen noch speziell beim Meerschweinchen auszeichnet, ist das Vorkommen von nach EAz metachromatisch rotviolett gefärbten Körnchen im Protoplasma (Fig. 8 a und b). Mit den richtigen, weiter unten beschriebenen Mastzellen haben sie jedoch, wie es scheint, nichts zu tun.

Die beschriebenen vakuolären Wanderzellen dürfen mit den allerdings nur in viel späteren Stadien auftauchenden jungen Fettzellen nicht verwechselt werden. Der Inhalt ihrer Vakuolen gibt nämlich keine für das Fett charakteristische Farbenreaktion.

V. Primäres oder lymphoides Knochenmark. Verteilung der Wanderzellen. Ihre Beziehungen zu den Gefässen.

Es erhellt aus der vorhergehenden Schilderung, dass es bei jedem Säugetierembryo für einen jeden Knochen ein bestimmtes Stadium gibt, wo man im Mark ausser fixen Bindegewebszellen, Gefässen, Osteoblasten und Osteoklasten nur noch die beschriebenen Wanderzellenformen findet. Diese letzteren entstehen, wie gesagt, sofort beim ersten Anfang der Einwucherung des Perichondriums in den Knorpel und ein wanderzellenloses Stadium des Markes gibt es also eigentlich überhaupt nicht.

Hammar (16) hat seinerzeit vorgeschlagen und Jackson ist ihm in dieser Beziehung gefolgt, das Knochenmark vor dem Anfang der Blutbildung, oder, wie Hammar sich ausdrückt, „vor

der Infiltration mit Leukozyten“, als primäres zu bezeichnen. Es soll nach ihm nur aus retikulär angeordnetem Bindegewebe und Gefässen bestehen.

Die Bezeichnung „primäres“ Knochenmark für die ersten Entwicklungsstadien, wo dieses Gewebe noch keine richtige blutbildende Funktion ausübt, ist gewiss sehr zweckmässig. Nur muss die Hammarsche Definition des Begriffes „primäres Knochenmark“ etwas geändert werden, da ja, wie wir gesehen haben, Wanderzellen, die als Lymphozyten auch zu den Leukozyten gehören, im Mark schon von Anfang an vorhanden sind. Als primäres Knochenmark muss also das Mark in dem frühesten, allerdings bald vorübergehenden Entwicklungsstadium bezeichnet werden, nicht weil es keine „Leukozyten“ enthält, sondern weil es noch keine typischen, der myeloiden Serie angehörenden Zellelemente aufweist, also weder Erythroblasten noch Myelozyten irgendwelcher Art, sondern nur und ausschliesslich Lymphozyten, Wanderzellen, und also noch nicht blutbildend tätig sein kann. Anders könnte es deswegen zweckmässigerweise auch als „lymphoides Mark“ bezeichnet werden.

Obwohl die beschriebenen frühesten Entwicklungsstadien des Knochenmarks bis jetzt noch von niemandem von zytologisch-hämatologischem Standpunkte untersucht worden waren, hatte Pappenheim (37, 38) seinerzeit doch schon die ganz richtige Vermutung geäussert, dass das Knochenmark in den ersten Stadien seiner Entwicklung eine lymphoide Zusammensetzung haben müsse. Später haben auch Hirschfeld (20), Horwitz (21) u. a., allerdings nur an Deckglaspräparaten, gezeigt, dass bei jungen Embryonen im Mark vorwiegend lymphoide Zellen vorhanden sind.

Ob die beschriebenen verschiedenen Wanderzellenformen als richtige Lymphozyten gedeutet und benannt werden dürfen, darüber werde ich weiter unten sprechen.

Lymphoides oder primäres Knochenmark finden wir in den langen Extremitätenknochen bei Meerschweinchenembryonen von 29—31 mm, Kaninchenembryonen von 43—46 mm (20 Tage), Rattenembryonen von 19—20 mm, Katzenembryonen von 40—50 mm.

Zu dieser Zeit ist in der Mitte der Diaphyse ein Abschnitt von bestimmter Länge und schon mehr oder weniger regelmässiger

zylindrischer, in der Mitte verjüngter Form mit ziemlich ebenen, quer gestellten Ossifikationslinien an den beiden Enden von der Markhöhle eingenommen. Die Grösse der letzteren, ihre Form wechseln natürlich je nach der Tierart. Beim Kaninchenembryo von der eben angegebenen Grösse erreicht z. B. die Länge der Markhöhle im Femur bereits $2\frac{1}{3}$ mm; die nach den Epiphysen zu gerichteten Enden der Markhöhle sind noch immer unregelmässig ausgegabt, sodass das Knorpelgewebe grosse Vorsprünge mit zackigen Rändern in die Markhöhle hineinsendet. Auch in der Mitte der Markhöhle liegen hier noch ganz grosse Inseln von Knorpelsubstanz umher. Sie werden allmählich zum Teil resorbiert, zum Teil von jungem Knochen umsäumt. Von aussen ist die Markhöhle von der in der Mitte der Diaphyse schon ziemlich dicken periostalen Knochenmanschette umschieden, die sich mit ihren sich allmählich verdünnenden Rändern weit über die Grenze der Markhöhle hinaus nach den Epiphysen zu erstreckt.

Mit Jackson (22) u. a. kann man dabei zweierlei Mark unterscheiden: erstens das Gewebe, welches den im Bereich des gewesenen Knorpels entstandenen Markraum ausfüllt und in welchem die enchondrale Ossifikation vor sich geht — das wäre das zentrale oder enchondrale Mark. Zweitens das Gewebe, welches man in den Räumen zwischen den Knochenbälkchen der periostalen Spongiosa antrifft — das wäre das periphere oder periostale Mark.

Beide haben jetzt noch den histologischen Charakter von lymphoidem Mark.

An der enchondralen Ossifikationslinie sieht man überall Resorption des Knorpels und Vordringen des embryonalen Bindegewebes. Je spätere Stadien wir untersuchen, desto seltener werden die oben beschriebenen zweifelhaften Bilder, die an die Möglichkeit eines Überlebens der Knorpelzellen glauben lassen können, und schliesslich, bei einer Ausdehnung des Markraumes von 2 mm und darüber, verschwinden sie ganz. Alle in den erweiterten Knorpelkapseln liegenden Knorpelzellen erscheinen fast ganz verflüssigt, vom Protoplasma bleiben nur spärliche Krümelchen übrig, der Kern stellt eine ganz blasse, helle, grosse Blase mit einem unscheinbaren Nukleolenrest vor. Vor dem Eröffnen der Kapsel können auch diese Zellen wieder schrumpfen und umgeben sich dann mit einer fädigen oder netzigen, ge-

rinnenden, rotvioletten Masse. Eine besonders intensive resorbierende Wirkung scheinen jetzt gerade die Gefäßwände auszuüben. Das saftige, wuchernde Endothel der erweiterten, oft kolbenförmig aufgetriebenen Kapillaren schmiegt sich von innen fest an die Wände der eröffneten Kapseln an (Fig. 3); nur die in den Kapseln noch vorhandenen Reste der Knorpelzellen und der geronnenen gallertigen Masse trennen an vielen Stellen das Endothel von der Knorpelgrundsubstanz, bald verschwinden sie aber. An anderen Stellen sieht man zwischen Endothel und Knorpelsubstanz protoplasmareiche, spindel- oder sichelförmige Bindegewebszellen liegen (Fig. 3), die sich ihrer inneren Struktur nach durch nichts von den Endothelzellen unterscheiden und zum kleineren Teil auch wirklich sehr wohl als aus dem Verbands der Gefäßwand losgelöste Endothelzellen angesehen werden können. In vielen Fällen gehen den Gefäßschlingen aber auch einzelne oder gruppenförmig angeordnete, intensiv wuchernde Bindegewebszellen voraus — sie dringen zuerst in die Knorpelkapseln ein, zwingen sich zwischen die Reste der Knorpelzellen und die Grundsubstanz hinein (Fig. 2 Bz), können sich zum Teil sofort in Osteoblasten (Obl) verwandeln und werden erst nachträglich von den Gefäßsprossen eingeholt.

Solche Knorpelkapseln, die sofort von Osteoblasten eingenommen werden, sehen sehr typisch aus — an der Peripherie erblickt man die rotviolette verkalkte Knorpelsubstanz (Fig. 2 K), nach innen ist die Kapselwand von einem dünnen regelmässigen Saum von blass rosa gefärbter Knochensubstanz (Kn) bekleidet, in der Höhle selbst liegen rosettenförmig angeordnet die saftigen, dunkelblauen, epitheloiden Osteoblasten (Obl).

Überall, an allen Punkten der Ossifikationslinie, sieht man ferner die Entstehung von neuen Wanderzellen. Sie sind hier allerdings noch ziemlich spärlich. Es treten alle die oben erwähnten Formen auf; sie entstehen durch Kontrahierung und Isolierung der den Knorpel resorbierenden Bindegewebszellen, mit besonderer Vorliebe aus den Zellen, die in der nächsten Umgebung der Gefäße liegen. Sehr oft sieht man einzelne Wanderzellen in den eben eröffneten Knorpelkapseln gerade zwischen Gefäßendothel und Knorpelsubstanz eingeklemmt liegen. Hier sind es meistens grössere, an basophilem Protoplasma reiche Formen.

In derselben Zone, hart am Knorpel, findet man auch immer entstehende Osteoklasten.

In den älteren, von der Resorptionslinie weiter nach innen gelegenen Abschnitten der Markhöhle sieht man im primären Mark grosse, zum Teil miteinander noch verbundene Balken, Spangen und Zwickel verkalkter, rotviolett gefärbter Knorpelgrundsubstanz liegen. Das Gewebe zwischen ihnen hat sich weiter differenziert. Man sieht hier ausser zahlreichen weiten Kapillargefässen und den die Knorpelreste epithelartig umsäumenden Osteoblasten netzartig miteinander verbundene gewöhnliche wuchernde Bindegewebszellen und überall zwischen ihnen Wanderzellen der verschiedensten Art. Sie entstehen, wie früher, aus gewöhnlichen Bindegewebszellen, ausserdem wuchern sie auch selbständig, wie die zahlreichen Mitosen in ihnen beweisen. Mit besonderer Vorliebe lagern sich die Wanderzellen auch hier in der Nähe der Gefässe; ihre direkte Entstehung aus dem Endothel dieser letzteren ist aber kaum jemals zu beobachten. Ausserdem ist in dieser Zone immer eine besonders grosse Menge von schönen Osteoklasten zu sehen; sie erreichen hier ihre vollkommenste Ausbildung, obwohl sie ihre Tätigkeit meist noch in sehr bescheidenem Grade den Knorpelresten gegenüber ausüben. Als richtige Osteoklasten funktionieren sie in den älteren Bezirken, wo die Knorpelreste schon von Knochensubstanz umsäumt sind.

In dem mittleren, ältesten, verjüngten Teil des Markraumes findet man die Knorpelreste, oft auch grössere Knorpelinseln mit degenerierenden Zellen, zum Teil schon von jungem Knochen umsäumt und von Osteoblasten und Osteoklasten umringt. Die Zahl der Wanderzellen erreicht hier ihren Höhepunkt. Sie liegen einzeln oder haufenweise umher, zwischen ihnen sieht man die unveränderten, fixen Bindegewebszellen als Stromazellen; auch jetzt kann man aber noch oft die Verwandlung einzelner dieser Zellen in neue Wanderzellen konstatieren.

Die Kapillargefässe bekommen hier allmählich ein immer weiteres Lumen; ihr Endothel wird hingegen dünn und schwächig. Die Zwischensubstanz zwischen den netzartig verbundenen Bindegewebszellen und den dünnwandigen Gefässen wird reichlicher, erhält ein ödematöses Aussehen und bildet an fixierten Präparaten oft netzige Gerinnsel, die sich mit EAz violett färben. In dieser

weichen gallertigen Zwischensubstanz kriechen die Wanderzellen überall umher.

In diesem mittleren, älteren Abschnitt der Markhöhle beginnt auch bald nachher die Blutbildung.

Was das periostale Knochenmark anbelangt, so ist seine Masse viel geringer, als die Masse des zentralen oder enchondralen Markes, denn es füllt ja nur die schmalen Räume zwischen den Knochenbälkchen der periostalen Spongiosa aus. Die Knochenbälkchen sind mit Osteoblasten besetzt, hier und da sieht man auch spärliche Osteoklasten. Das relativ gefässarme periostale Mark selbst besteht hauptsächlich aus denselben gewöhnlichen, retikulär verbundenen Bindegewebszellen. Wanderzellen sind hier auch vorhanden, aber in viel spärlicherer Anzahl, als im zentralen Mark. Ich habe bereits oben bemerkt, dass die schaumigen Wanderzellen gerade hier besonders verbreitet sind.

Wir sehen also, dass das embryonale Bindegewebe, welches den Knorpel resorbiert und die neugeschaffene Markhöhle ausfüllt, das primäre Knochenmark, ausser den Osteoblasten, Osteoklasten und Gefässen nur aus zweierlei Zellarten besteht: den gewöhnlichen fixen Bindegewebszellen und den lymphoiden Wanderzellen, den Lymphozyten. In den frühen Entwicklungsstadien kann man immer mit der grössten Klarheit die weiter fortdauernde Verwandlung der fixen Zellen in Wanderzellen beobachten. Dieses primäre Knochenmark kann man nach seinem histologischen Charakter mit vollem Recht als lymphoides Mark bezeichnen.

Auch in den späteren Stadien, wenn in der Mitte der Diaphyse in den ältesten Teilen des Markraumes Blutbildung beginnt, verschwindet das lymphoide Mark nicht. Es bleibt jetzt bloss auf eine mehr oder weniger breite Zone an der enchondralen Ossifikationslinie beschränkt. Das den Knorpel weiter resorbierende Bindegewebe bewahrt seinen embryonalen Charakter und seine oben beschriebene Zusammensetzung bis zum Schluss des ganzen Prozesses und es entstehen in ihm fortwährend neue Wanderzellen, die dann allmählich von dem nachrückenden myeloiden Markgewebe aufgenommen werden und in ihm als Lymphozyten weiter existieren.

Da die enchondrale Ossifikationslinie mit der Zeit immer langsamer und langsamer vorwärts schreitet, so wird auch die vom primären oder lymphoiden Mark eingenommene Grenzzone

immer schmaler. Ganz verschwindet sie aber wahrscheinlich doch nur dann, wenn der enchondrale Ossifikationsprozess gänzlich aufhört und das Längenwachstum des Knochens sein Ziel erreicht hat.

Wie wir weiter unten sehen werden, stellen die beschriebenen lymphozytoiden Wanderzellen, die Lymphozyten, den Ausgangspunkt der ganzen Blutbildung im Knochenmark vor. Wenn diese Blutbildung beginnt, verwandelt sich das primäre, lymphoide Mark *eo ipso* in myeloides, reifes. Die zwischen den Wanderzellen befindlichen, in fixem Zustand verbleibenden und zur Wanderzellenbildung nicht verbrauchten Bindegewebszellen geben das stützende Gerüst oder das Stroma des Markes ab.

Nun fragt es sich — kann die Bildung neuer Wanderzellen aus diesen fixen Bindegewebszellen in derselben Weise auch in den späteren Stadien, auch im fertigen, myeloiden Mark fort-dauern, wie wir sie in den frühen Stadien gefunden haben? Bewahren die fixen Bindegewebszellen ihren embryonalen indifferenten Charakter auch für die Zukunft, oder nicht? Auf Grund meiner Befunde muss ich diese Frage verneinen. Die Fähigkeit, indifferente, amöboide Wanderzellen durch Kontraktion und Isolierung zu produzieren, wohnt den Bindegewebszellen nur in den ersten Entwicklungsstadien des Markes inne; nach Beginn der eigentlichen Blutbildung, nach Erscheinen der Erythroblasten und Myelozyten treten die fixen Bindegewebszellen allmählich immer mehr und mehr zurück, sie werden zwischen den üppig wuchernden Blutzellen zusammengedrückt (Fig. 28 und 29 Bz), verlieren mit der Zeit die Fähigkeit, sich in lymphozytoide Wanderzellen weiter zu verwandeln und werden zum Teil zu gewöhnlichen Fibroblasten, zum Teil zu Fettzellen, zum Teil vielleicht zu „ruhenden Wanderzellen“.

In den älteren, weiter unten beschriebenen Stadien, wo die ganze Mitte der Diaphyse auf einer weiten Strecke von mehr oder weniger fertigem, myeloidem Mark eingenommen ist, sieht man Neubildung von Wanderzellen immer nur in der jetzt schon sehr schmalen Zone des lymphoiden Markes, die an der Ossifikationslinie bestehen bleibt. Im fertigen Mark erblickt man zwischen den verschiedenen Lymphozyten, Erythroblasten und Myelozyten nur spärliche fibroblastenähnliche Stromazellen und Fettzellen.

Der Prozess der Blutbildung ist vielfach mit den Gefäßendothelien in innige Beziehungen gebracht worden. Auch neuerdings halten viele Autoren, die auf dem polyphyletischen Standpunkte stehen, die Gefäßwandzellen für die Quelle der verschiedenen Blutzellen. Nach Schridde (47), Nägeli (35, 36), H. Fischer (15) u. a. sollen Myeloblasten, Erythroblasten und Megakaryozyten direkt aus ihnen hervorgehen und zwar als vollkommen verschiedene, streng abgeschlossene Zellstämme.

Durch meine früheren Untersuchungen (32), die die frühesten Entwicklungsstadien des Säugetierembryo betrafen, glaube ich der monophyletischen Theorie der Hämatopoese einige weitere Stützen gegeben zu haben. In allen blutbildenden Organen, auch im Gefäßnetz der Dottersackwand, fand sich eine indifferente, amöboide Mesenchymzelle, der Lymphozyt im weitesten Sinne des Wortes, die als Stammzelle für alle anderen Blutelemente funktionierte. Sie selbst liess sich nun stets von gewöhnlichen, indifferenten Mesenchymzellen ableiten, von den Blutinselnzellen, oder von den Zellen des Körpermesenchyms. Was die Endothelzellen der Gefässe betrifft, so haben sie sich auch in vielen Fällen der Verwandlung in Wanderzellen fähig gezeigt. Lymphozyten können aus dem Endothel der Gefässe in der area vasculosa, aus dem Endothel der Aorta, auch der kleinen Kapillaren entstehen. Dantschakoff (6, 7) hat dasselbe für das Hühnchen bewiesen.

Dass die embryonalen Endothelzellen genau in derselben Weise, wie gewöhnliche Mesenchymzellen, sich abrunden und in Lymphozyten verwandeln können, ist ja auch nicht weiter verwunderlich, da sie ja ebenfalls in der ersten Zeit noch indifferente Bindegewebszellen sind, die nur infolge ihrer besonderen Lage als Wandzellen der Gefässe einen besonderen Namen erhalten haben.

Wie wir weiter unten sehen werden, entstehen im Knochenmark alle myeloiden Elemente durch differenzierende Entwicklung aus den beschriebenen polymorphen Lymphozyten. Eine Entstehung von Myeloblasten, Erythroblasten und Megakaryozyten direkt aus Endothelzellen wird nirgends und niemals beobachtet. Ich habe daher eine besondere Aufmerksamkeit der Frage geschenkt, ob nicht vielleicht wenigstens die Lymphozyten, die Stammzellen der Blutelemente, im primären Knochenmark aus dem Gefäßendothel sich ableiten liessen — ich habe aber, wie schon aus der oben angeführten Beschreibung erhellt, für diese

Vermutung gar keine Beweise finden können. Die Wanderzellen entstehen einfach aus den gewöhnlichen embryonalen Bindegewebszellen, zwischen den Gefässen, allerdings mit besonderer Vorliebe gerade in der nächsten Umgebung der letzteren. Diese perithelial gelagerten Zellen unterscheiden sich aber durch nichts von allen übrigen. Entstehung von Wanderzellen aus den Endothelzellen selbst hat sich sogar nicht in dem Umfang wiederfinden lassen, wie es für die frühen Entwicklungsstadien von mir z. B. in der Aorta beschrieben worden ist. Hin und wieder trifft man wohl Bilder, besonders an der Ossifikationsgrenze, wo einzelne Endothelzellen besonders stark geschwollen erscheinen und nach aussen oder nach innen ins Lumen hineinragen. Solche Stellen sind aber ganz ausserordentlich selten. Von der Endothelabstammung der Lymphozyten und folglich auch aller anderen Blutelemente im Knochenmark kann also nicht die Rede sein.

Wenn ich gesagt habe, dass im primären, lymphoiden Mark keine Blutbildung stattfindet, so stimmt das für das Gewebe selbst in ganz genauem Sinn. Was jedoch den Inhalt der Gefässe anbelangt, so müssen hier einige besondere Erscheinungen notiert werden.

Schon bei dem ersten Einwuchern des Bindegewebes in den Knorpel sieht man in den sich hier sofort stark erweiternden Kapillargefässen ziemlich oft stauende grössere und kleinere lymphozytenähnliche Zellen und etwas später hin und wieder auch Gruppen von Megaloblasten und Normoblasten.

Ein Teil dieser intravaskulär gelegenen Zellen wird hierher einfach mit dem Blute eingeschwemmt; sie finden hier günstige Existenzbedingungen und entwickeln sich weiter. Im zirkulierenden Blute sind jedoch zu dieser Zeit wucherungsfähige Erythroblasten und besonders Lymphozyten nicht häufig.

Ein anderer Teil der intravaskulären Lymphozyten stammt sicherlich aus dem lokalen Gewebe. Als Beweis dienen hier die sehr zahlreichen, ausserordentlich deutlichen Permigrationsbilder (Fig. 7 p und 19 p). Sie werden in allen Entwicklungsstadien des Knochenmarks beobachtet und betreffen die verschiedensten Formen der Lymphozyten. Bald sind es grosse, stark basophile oder blasse Lymphozyten, bald kleine dunkelkernige Zellen vom Charakter der typischen kleinen Lymphozyten oder endlich kleine Zellen von „histogenem“ Typus mit gefaltetem Kern. Der Kern

der durchwandernden Zelle ist immer stark eingeschnürt, das Protoplasma befindet sich noch draussen oder schon im Inneren des Gefässes. Dass es sich dabei wirklich um Einwanderung in die Gefässe handelt, nicht um Auswanderung, das wird ja schon dadurch bewiesen, dass zu dieser Zeit, wie gesagt, im Blute die Lymphozyten sehr selten, im lymphoiden Mark hingegen in grossen Mengen vorhanden sind.

Die in das Gefässlumen gelangenden Lymphozyten können sicherlich durch differenzierende Wucherung sofort Megaloblasten und Normoblasten erzeugen, so wie es weiter unten für die extravaskuläre Blutbildung beschrieben ist.

4. Die Entstehung der Erythroblasten.

Mit der fortschreitenden Vergrösserung der Markhöhle tritt schliesslich der Moment ein, wo in den älteren, mittleren Abschnitten des lymphoiden Markes richtige Blutbildung anfängt und myeloide Zellformen erscheinen. Bei den meisten untersuchten Säugetieren sind es zugleich die Jugendformen der roten Blutkörperchen, die Erythroblasten und die Jugendformen der gekörnten Spezialzellen, die Myelozyten. Nur bei der Ratte und der Maus verspätet sich merkwürdigerweise das Erscheinen der Erythroblasten, indem zuerst nur Spezialmyelozyten und eosinophile Myelozyten und erst nachträglich die ersten Erythroblasten auftreten.

Die Stadien, in welchen man bei den einzelnen Tierarten im Mark der langen Extremitätenknochen die ersten Erythroblasten auftreten sieht, sind folgende: Meerschweinchenembryonen von 34—36 mm, Kaninchenembryonen von 50 mm (21 Tage), Katzenembryonen vom 55 mm. Bei der Ratte sind es Embryonen von relativ weit vorgeschrittenen Stadien, von 38—39 mm; hier sind zu dieser Zeit, wie gesagt, die Spezialgranulozyten schon sehr reichlich.

Das Erscheinen der ersten, als Jugendformen der roten Blutkörperchen kenntlichen Zellen ist an die Existenz der oben beschriebenen, in der weichen Interzellulärsubstanz zwischen Gefässen und fixen Bindegewebszellen einzeln oder in kleinen Haufen verteilten Wanderzellen, der Lymphozyten gebunden und wird zuerst in den mittleren, ältesten Partien des Markraumes

beobachtet. Bei allen untersuchten Tieren, auch bei Ratte und Maus, sind die histologischen Bilder der Erythroblastenentwicklung ausserordentlich ähnlich, die verschiedenen Zellgenerationen gleichen einander vollkommen.

Die Wanderzellen, die sich in Erythroblasten verwandeln werden, nehmen zuerst immer das Aussehen von typischen Grosslymphozyten an; solche Grosslymphozyten können ja, wie wir gesehen haben, auch von Anfang an aus den fixen embryonalen Bindegewebszellen entstanden sein; sie können sich aber auch überall und zu jeder Zeit aus den anderen, kleineren Lymphozytenformen, auch aus den Elementen von „histogenem“ Wanderzellentypus, auch aus den kleinen Lymphozyten durch einfache Hypertrophie entwickeln.

Bereits diese grossen Lymphozyten sind bei allen Tierarten histologisch bis auf die Details ganz gleich beschaffen. Derselbe amöboide, deutlich basophile Zelleib mit kleinen hellen Vakuolen, derselbe grosse helle Kern mit relativ spärlichem Chromatingehalt und den grossen Nukleolen (Fig. 34, 35, 38, 40 Lmz). Die Zahl der Nukleolen kann stark wechseln. Bei der Ratte (Fig. 16, 29 Lmz und 32 a) sieht man gewöhnlich, wenn auch nicht immer, einen grossen, eckigen oder runden Nukleolus in der Mitte des Kernes, sonst sind es gewöhnlich mehrere, grössere und kleinere.

In diesen grossen Lymphozyten fängt dann eine besonders intensive Wucherung an. Die Zellen liegen gruppenweise in der weichen gallertigen Zwischensubstanz, meist in der Nähe der Gefässe angesammelt und man findet in ihnen zahlreiche Karyokinesen (Fig. 32 b, 34 und 38 Lmz'). Die auf solche Weise entstehenden losen Häufchen von grossen, basophilen Lymphozyten fallen beim Beginn der Blutbildung, wo sie noch spärlich sind und das Gewebe noch relativ zellarm ist, schon bei schwacher Vergrösserung in die Augen.

Mit den weiteren Teilungen ändert sich der histologische Charakter der Zellen. Sie werden etwas kleiner, bekommen eine ganz gleichmässige Grösse und verlieren die für die Lymphozyten so typischen amöboiden Pseudopodien. Die Konturen des Zelleibes werden glatt, und da die Zellen jetzt immer dichtere Haufen bilden, so kann ihre äussere Gestalt infolge von gegenseitigem Druck polyedrisch werden. Das Protoplasma behält noch immer die frühere Basophilie; wie feucht fixierte Deckglaspräparate

zeigen (siehe unten Fig. 47 b, d), wird die Basophilie vorübergehend sogar noch bedeutend stärker. An Schnittpräparaten geht aber diese Eigenschaft verloren und das Protoplasma färbt sich ebenso blau, wie das Protoplasma der Lymphozyten. Was aber immer deutlicher hervortritt, ist die Verminderung der Zahl der Vakuolen und die allmähliche Homogenisierung des Protoplasmas. Der Kern verändert sich auch — er wird regelmässig rund, die Nukleolen werden kleiner und das Chromatin zerteilt sich in immer gleichmässige Teilchen.

Man bekommt schliesslich auf diese Weise grössere oder kleinere Haufen von gleichartigen, nur verschieden grossen, sich allmählich verkleinernden Zellen (Fig. 34, 35, 37, 39, 40 Mlb), die schon das typische Aussehen von Megaloblasten besitzen. Sie sind kleiner, als die grossen Lymphozyten (Lmz), ihr runder oder eckiger Zelleib besteht aus homogenem, basophilem Protoplasma, der regelmässig runde Kern enthält ein zierliches Gerüstwerk mit gleichmässig verteilten, eckigen Chromatinteilchen — eine für Erythroblastenkerne überaus typische Struktur, auf die zuerst Pappenheim (37, 38) hingewiesen hat. Die Nukleolen sind sehr klein und undeutlich geworden, sie gehen gewissermassen im Chromatingerüst auf; bei starker Vergrösserung und guter Färbung sind sie aber noch zu erkennen. Ob Hämoglobin im Protoplasma schon vorhanden ist, kann man nicht mit Bestimmtheit sagen; an Schnittpräparaten sind seine ersten Spuren überhaupt nicht färberisch darzustellen und an feucht fixierten Deckglaspräparaten stört die zugleich noch immer bestehende, sehr starke Basophilie des Protoplasmas. Diese Megaloblasten wuchern weiter und die Mitosen werden meistens gruppenweise angetroffen (Fig. 35 und 40 Mlb'). Diese Mitosen zeichnen sich durch das ganz homogene und im Vergleich mit dem Ruhezustand hellere Protoplasma und durch die plumpe Chromosomenfigur aus.

Die weiteren Generationen nehmen rasch den Charakter von Normoblasten an, von Zellen mit trachychromatischem Kern und deutlicher Hämoglobinansammlung im Plasma (Fig. 35, 37, 40 Nmb). Die einzelnen Schritte dieser Zelldifferenzierung scheinen stets an den Verlauf der Mitosen gebunden zu sein. Aus jeder Teilung gehen Zellen hervor, die dem Endtypus plötzlich schon viel näher stehen, als die Mutterzelle.

Die Normoblastenhaufen sehen überaus typisch und bei allen Tieren ganz ähnlich aus (Meerschweinchen von 48 mm, Katze 72 mm). Man findet immer zahlreiche, dichtgedrängte, kleine Zellen von runder oder gegenseitig abgeplatteter polyedrischer Form; sie haben homogenes, immer stärker und stärker azidophiles, rötlich gefärbtes Protoplasma und kleine, sehr dunkle Kerne mit typischem dichtem Chromatingerüst, ohne Nukleolen (Fig. 35, 37, 40 Nmb).

Auch diese Normoblasten teilen sich noch weiter (Fig. 35 Nmb'), bis schon die bekannten, ganz reifen, nicht mehr teilungsfähigen, an Hämoglobin sehr reichen und mit dunklen, pyknotischen Kernen ausgestatteten Normoblasten entstehen (Fig. 36 und 37 Nmb''). Ihr Protoplasma ist an E Az-Präparaten keineswegs rot, wie es z. B. die pseudoeosinophilen Granula sind, sondern es hat einen eigentümlichen kupferroten Ton. Auf den Zeichnungen (Fig. 36, 37) ist aber diese ganz besondere und typische Färbungsnuance nicht dargestellt worden, um die Reproduktionsschwierigkeiten der Tafeln nicht noch mehr zu erhöhen und das Protoplasma der Normoblasten ist ebenso wie die Substanz der reifen Erythrozyten rein rot dargestellt.

Der pyknotische Kern der reifen Normoblasten erreicht in den embryonalen Stadien, die uns hier interessieren, niemals die volle Homogenität, die ihn im Knochenmark des erwachsenen Tieres auszeichnet. Man kann in ihm stets ein noch ziemlich deutliches Gerüst unterscheiden. Immer kann man hingegen die typische Gestaltsveränderung bemerken, die sich in hantelförmiger Einschnürung, Kleeblattform usw. äussert (Fig. 36 und 37 Nmb'') und von vielen Autoren, z. B. Weidenreich (52), Pappenheim, mir selbst (32) und anderen in reifen Normoblasten verschiedenster Provenienz beobachtet wurde.

Es erhellt aus der angeführten Beschreibung der Entwicklung der Jugendstadien der roten Blutzellen bis zu den reifen Normoblasten, dass dieser Prozess im embryonalen Knochenmark durchaus in derselben Weise angebahnt wird und weiter verläuft, wie in den übrigen blutbildenden Organen des Embryo, sowohl im ersten, in dem Gefässnetz der Dottersackwand, als auch im Körpermesenchym und in der Leber. Auch dort bilden den Ausgangspunkt der Entwicklung grosse, basophile Lymphozyten, die durch differenzierende heteroplastische Wucherung Generationen von hämoglobinhaltigen Zellen erzeugen.

Unter diesen Generationen haben wir auch hier jüngere Generationen von älteren, reiferen, zu unterscheiden. Die jüngeren präsentieren sich als Megaloblasten, die älteren als Normoblasten. Die Megaloblasten sind folglich in Übereinstimmung mit meinen früheren Beobachtungen (31, 32) und mit den Angaben von Weidenreich (52), Pappenheim (39, 41 u. a.) und Jolly (35), im Gegensatz zu den sog. „primitiven Erythroblasten“, nicht als eine besondere, phylogenetisch scharf abgegrenzte Zellart zu betrachten, sondern nur als eine unumgänglich nötige Übergangsstufe auf dem Entwicklungsweg vom Lymphozyt zum reifen Normoblast. Ob die Megaloblasten auch als solche reifen und altern und besondere Megalozyten produzieren können, wie es Pappenheim und viele andere für pathologische Fälle annehmen, ist eine Frage für sich. Unter normalen, beim Embryo verwirklichten Verhältnissen geschieht dies jedenfalls nicht und alle Megaloblasten ohne Ausnahme entwickeln sich stets weiter durch differenzierende Wucherung zu Normoblasten. Andererseits habe ich eine direkte Entstehung von Normoblasten aus Zellen vom Typus der kleinen Lymphozyten ebenfalls nicht beobachten können.

Es wäre noch die Frage zu erörtern, welche Bezeichnung für die hämoglobinlose basophile Vorstufe der Erythroblasten die passendste wäre und ob es statthaft ist, sie als Wanderzellen oder als Lymphozyten zu bezeichnen. Darüber werde ich im Schlussabschnitt sprechen.

Es bleiben jetzt noch zwei Fragen zu beantworten. Erstens — wie entstehen aus den reifen Normoblasten die kernlosen Erythrozyten und zweitens — wie gelangen diese Erythrozyten in das zirkulierende Blut?

Was die Entkernung der Normoblasten betrifft, so brauche ich an dieser Stelle die verschiedenen strittigen Literaturangaben nicht wieder anzuführen. Es ist bekannt, dass sich heutzutage, wie schon vor mehreren Jahren, zwei Lehren heftig befenden, die von der Kernausstossung und die von der intrazellulären Kernaflösung. Wie früher, so muss ich mich auch jetzt auf Grund meiner Präparate entschieden zur ersten bekennen. Ich würde es wirklich für unnötig halten, noch weitere Beweise dafür beizubringen, wenn man nicht immer wieder von verschiedenen Seiten die Behauptung zu hören bekäme (Schridde [47], Nägeli

[35, 36] u. a.), dass Kernausstossung unter normalen Verhältnissen nicht vorkomme.

In den aus reifen Normoblasten bestehenden Herden sehen wir sehr bald das Erscheinen von frei im Gewebe liegenden jungen kernlosen Erythrozyten (Fig. 36 und 37 Erz'). Aber Übergänge von den einen zu den anderen, wie solche doch bei Annahme eines intrazellulären Kernschwundes existieren müssten, gibt es einfach nicht. Hingegen findet man im Knochenmark, ebenso wie ich es in den anderen blutbildenden Organen beschrieben habe, ganz unzweideutige Beweise für die Ausstossung des pyknotischen, deformierten, in selteneren Fällen auch schon in Stücke zerfallenden Kernes aus dem reifen hämoglobinreichen Zelleibe der Normoblasten (Fig. 36 Nmb'' links und oben). Es ist mir unverständlich, wie man bei der allgemeinen Verbreitung solcher Bilder noch immer von Artefakten sprechen hören muss. Wenn die in fixierten Präparaten vorhandenen Bilder der Kernausstossung sogar wirklich unter der Einwirkung der fixierenden Reagentien entstanden sein sollten, so wäre das doch nur ein weiterer Beweis für die ausserordentliche Leichtigkeit, mit welcher der Kern der ganz reifen Normoblasten den Zelleib verlassen kann, während, wie gesagt, für die anderen Erklärungsversuche jeder Beweis fehlt. „Blaße Kernschatten“ werden von keinem von den neueren Autoren mehr beschrieben und kommen in einigermassen befriedigend gefärbten Präparaten gar nicht zur Beobachtung. Dafür sieht man aber in den Normoblastenherden stets freie, pyknotische, zerfallende Kerne (Fig. 36s) und, was besonders wichtig ist, Phagozyten (Fig. 21, 36 und 37 Phg), die diese Kerne verschlingen. Die Zahl der freien Kerne ist allerdings gering — das hängt aber einfach damit zusammen, dass die pyknotischen Kerne in der Gewebsflüssigkeit in kürzester Zeit ablassen und aufgelöst werden; man findet sehr oft entsprechende Übergangsformen. Als Phagozyten funktionieren zum Teil, wie es weiter unten beschrieben ist, Gefässendothelzellen, zum grössten Teil aber die gewöhnlichen fixen Bindegewebszellen, die zwischen den Erythroblasten als Stromazellen des Markes übrig bleiben. Sehr selten handelt es sich um freie Zellen, dann meistens grosse, aber blaße Wanderzellen. Die Grenzen des Zelleibes der Phagozyten (Fig. 36 und 37 Phg) sind meistens von den dichtgelagerten Normoblasten verdeckt, man unterscheidet aber immer sehr

deutlich den blassen chromatinarmen Kern, und wenn in der Nachbarschaft dieser Zellen viele Normoblasten ihre Kerne austossen, so nehmen die Phagozyten sofort eine grosse Anzahl der letzteren in ihr Protoplasma auf; hier verfallen die Kerne dann einer sehr raschen Zerstörung, wobei sie an Alkohol-Thionin-Präparaten nicht selten eine deutlich rotviolette, metachromatische Färbung annehmen. Die fixen Erythroblastenkernphagozyten sind im Knochenmark (bei jungen Schafen und Ziegen) auch von Jolly (24, 25) beobachtet worden.

Nach der Auflösung der verschlungenen Kerne gleichen die fixen Phagozyten wieder vollkommen den anderen gewöhnlichen Stromazellen.

Blumenthal (3), der ein Anhänger des intrazellulären Kernschwundes in den Erythroblasten ist, wendet gegen die beschriebenen Bilder von Kernphagozytose ein, dass es ebensogut Zellen sein könnten, die ganze Normoblasten, nicht freie ausgestossene Kerne verschlungen haben. Das Protoplasma der verschlungenen Normoblasten wird zuerst aufgelöst, der Kern bleibt viel länger erhalten und dann scheint es ein verschlungener Kern zu sein; solche Kernphagozyten können also nach Blumenthal keineswegs als Beweis für die Kernausstossung gelten.

An meinen Präparaten sehe ich ganze von Zellen verschlungene Normoblasten nur äusserst selten. Dass dies doch mitunter vorkommt, will ich keineswegs leugnen. In der weitaus grössten Mehrzahl der Fälle sind es aber zweifellos nackte Kerne, die als solche verschlungen worden sind, denn sie besitzen keine Spur von hämoglobinhaltigem Plasma an ihrer Peripherie, und das letztere hätte doch nicht so rasch in allen Fällen verschwinden können. Ausserdem sind ja, wie gesagt, überall im Gewebe so wie so nackte Kerne vorhanden, die doch nicht ohne weiteres als Resultat von Artefakten gedeutet werden können.

Die Ursache der plötzlich eintretenden Kernausstossung ist uns unbekannt. Vielleicht könnte man aber zur Erklärung dieses sonderbaren Vorganges den Umstand heranziehen, dass in die Haufen reifer Normoblasten infolge der weiter unten beschriebenen Auflockerung des Endothels aus den Gefässen sicherlich Blutplasma eindringt, welches dann durch Änderung des osmotischen Druckes oder durch andere chemische Einwirkungen den Kernaustritt auslöst. Wenn noch kernhaltige reife Normoblasten in die

Gefässe übertreten, scheint der Kernaustritt tatsächlich besonders rasch, sofort einzutreten. Auch Blumenthal (2) ist in neuerer Zeit geneigt, viele morphologische Erscheinungen der Hämatopoese durch den Einfluss von verschieden beschaffenen chemischen Medien in den verschiedenen Blutbildungsstätten zu erklären, obwohl er, wie gesagt, gerade Gegner der Kernausstossung ist. Übrigens muss daran erinnert werden, dass derselbe Prozess der Kernausstossung sich doch auch an den reifen Normoblasten innerhalb der Dottersackgefässe vollzieht, wo von osmotischen Druckänderungen oder chemischen Veränderungen des Milieus nicht gut die Rede sein kann.

Schon in meiner früheren Arbeit (32) habe ich notiert, dass der hämoglobinreiche Zelleib der reifen Normoblasten, die gerade im Moment der Kernausstossung fixiert worden sind, und die jungen, eben erst entstandenen kernlosen Erythrozyten eine sehr unregelmässige Form besitzen, die von der endgültigen bikonkaven oder napfförmlichen stark abweicht. Dieselbe Erscheinung tritt uns auch im embryonalen Knochenmark entgegen.

In den ganz reifen Normoblasten bildet der hämoglobinreiche Zelleib unmittelbar vor der Kernausstossung zahlreiche Höcker an seiner Oberfläche (Fig. 36 und 37 Nmb''). Nach dem Ausschlüpfen des Kernes ist der junge Erythrozyt (Fig. 35, 36 und 37 Erz') ebenfalls an einem grossen Teil seiner Oberfläche mit Unebenheiten versehen, erscheint runzelig und eine regelmässigererunde Form und eine glatte Oberfläche kommt nur einem kleinen Teil seiner Oberfläche zu. Mit der Zeit scheint sich dieser letzte, glatte Teil auf Kosten des übrigen, höckerigen, zu vergrössern, bis die endgültige regelmässige Form entsteht. Jedenfalls ist es in den Gefässen des Knochenmarks immer leicht möglich, die jungen Erythrozyten (Fig. 35 und 37 Erz') von den älteren (Erz) nach der beschriebenen Besonderheit der äusseren Form zu unterscheiden.

Diese meine schon früher kurz angeführte Beobachtung hat Schridde (47a) veranlasst, an dem guten Fixierungszustand meiner Präparate zu zweifeln. Nun glaube ich aber doch, dass dieser Vorwurf nicht stichhaltig ist, denn in meinen Präparaten sieht man ja stets unregelmässig geformte Normoblasten mit Kernpyknose oder junge Erythrozyten hart neben ganz regelmässig bikonkaven oder napfförmigen reifen Erythrozyten in buntem

Durcheinander und der Fixierungszustand aller anderen Zellformen lässt auch nichts zu wünschen übrig. Es ist ja möglich, dass die Unebenheiten der Oberfläche im Leben nicht so scharf ausgeprägt sind, wie im fixierten Präparat — speziell darauf gerichtete Untersuchungen an frischem Material habe ich nicht ausgeführt — jedenfalls zeigen aber die beschriebenen Erscheinungen am fixierten Präparat, dass der Zelleib der Normoblasten während des Kernaustritts und unmittelbar nachher für eine Zeitlang besondere Veränderungen erleidet, die sich eben am fixierten Präparat durch die geschilderte Deformation bekunden.

Die zweite Frage, über die Art und Weise, wie die reifen Erythrozyten in die Blutbahn gelangen, ist für die Erythrozyten merkwürdigerweise gar nicht so leicht zu beantworten, wie man es im voraus erwarten könnte. Dass die Lymphozyten in die Gefässe durch aktive Permigration gelangen, haben wir oben gesehen. Ebenso sind ja auch die weiter unten beschriebenen Granulozyten amöboider Bewegung fähig. Wie gelangen aber die unbeweglichen Erythrozyten in die Blutbahn? Erst bei sorgfältigstem Studium der Präparate unter starken Vergrößerungen gelingt es, sich darüber ein bestimmtes Urteil zu bilden.

Die Entwicklung der Lymphozyten zu Erythroblasten geschieht immer in der nächsten Umgebung der Gefässe, was ja ganz selbstverständlich ist, da das Gewebe relativ schmale Streifen zwischen den enchondralen Knochenbälkchen und den zahlreichen Gefässen vorstellt. Die Erythroblastenherde liegen sogar meistens der Endothelwand eines Gefässes von aussen sehr eng an und wölben sie mitunter nach innen buckelförmig vor (Fig. 37). Besonders trifft dies für Herde zu, die schon aus reifen Erythroblasten mit pyknotischen Kernen bestehen. Die zellige Zusammensetzung dieser Herde kann im übrigen eine sehr mannigfaltige sein.

Nun erleidet aber das Endothel der Blutgefässe in den mittleren Teilen der Diaphyse, wo sich die Blutbildung entwickelt, ganz besondere Veränderungen. Während es früher, in den ersten Stadien der Markbildung, im lymphoiden Mark, noch saftig war und aus wohlausgebildeten, mitotisch wuchernden Zellen bestand, und während dieselbe Beschaffenheit auch späterhin das Gefässendothel überall an der enchondralen Ossifikationsgrenze und in der Zone des vordringenden lymphoiden Markes auszeichnet, wird das Endothel in den von der Blutbildung eingenommenen mittleren,

älteren Teilen des Markraumes immer dünner und schwächtiger. Mitosen sind hier fast niemals mehr zu finden. Die Zellen platten sich sehr stark ab, die Kerne werden blass, chromatinarm, rücken immer weiter und weiter voneinander weg und an vielen Stellen erscheint ein Quer- oder Längsschnitt eines weiten sinuösen Gefässes nur von einer äusserst dünnen, blassen Linie begrenzt, dem Querschnitt der Endothelmembran, deren Kerne vom Schnitte nicht getroffen sind (Fig. 34, 35, 37 Ed). Nach aussen von dieser Linie liegt die meistens stark ödematöse, blasse, amorphe Zwischensubstanz des Markgewebes mit zahlreichen Wanderzellen und Blutzellen der verschiedensten Art und mit sehr spärlichen blassen Bindegewebszellen zwischen ihnen. Dass die Erythroblastenherde mit besonderer Vorliebe gerade hart an der Endothelwand liegen und die dünne Membran oft buckelförmig nach dem Lumen zu vorwölben, habe ich schon gesagt (Fig. 37 Ed).

Nun sieht man bei genauer Betrachtung, dass an den Stellen der reifen Normoblastenherde, wo im Gewebe junge, eben entstandene, kernlose Erythrozyten herumliegen, die dünne Endothelmembran ihre Kontinuität stellenweise verliert — sie erscheint zerfasert, siebförmig durchlöchert (Fig. 37 Ed). Die sehr blassen Ränder der Lücken sind bei dem Zellreichtum des Gewebes nicht leicht zu unterscheiden. Durch die entstandenen Öffnungen in der Endothelmembran tritt Blutplasma ins Gewebe ein, lockert die dichten Zellherde auf und spült allmählich die reifen Erythrozyten aus dem Gewebe in das Gefässlumen. Ausser den jungen, kernlosen, noch unregelmässig geformten Erythrozyten gelangen in gewisser Anzahl auch noch kernhaltige Normoblasten mit in die Blutbahn. Allerdings sind es zum grössten Teil Normoblasten mit schon pyknotischem Kern, die beim Übergang in das Gefässlumen sich sofort zu entkernen scheinen. Im Gefässlumen sieht man in solchen Fällen neben regelmässig geformten, reifen und unregelmässigen jungen, kernlosen Erythrozyten Normoblasten mit pyknotischem Kern, einige gerade im Moment des Kernaustritts fixiert und auch freie nackte ausgestossene Kerne. Megaloblasten gelangen nur in sehr spärlicher Anzahl in das Lumen; wenn dies geschieht, vollenden sie ihre weitere Entwicklung in normaler Weise in der Blutbahn. Auch Lymphozyten verschiedener Art können an denselben Stellen, allerdings nur in

sehr seltenen Fällen, durch die aufgelockerte Endothelwand ins Gefäss gelangen. Mit den granulierten Zellen scheint dies merkwürdigerweise niemals zu geschehen.

Mit dem Blutplasma können in das Gewebe natürlich oft auch ältere reife Erythrozyten extravasieren; deswegen sieht man in den sich in die Blutbahn entleerenden Erythroblastenherden immer auch solche Erythrozyten in beschränkter Anzahl liegen (Fig. 36 Erz).

Nach einiger Zeit kann sich die dünne Endothelmembran, welche ja sicherlich aus kontraktilem Protoplasma besteht, wieder schliessen und die Gefässwand erlangt hier wieder ihre Kontinuität.

Der beschriebene Prozess des Übertretens von Erythrozyten aus dem blutbildenden Gewebe in die Blutbahn ist in ähnlicher Form auch von anderen Autoren in embryonalen blutbildenden Organen beobachtet worden, so von *Lobenhoffer* (28), *H. Fischer* (15) u. a.

Um diesen Abschnitt zu beschliessen, möchte ich noch einer Zellform Erwähnung tun, die an der inneren Oberfläche der Endothelwand der Gefässe gerade an den Stellen vorkommt, wo die Entleerung von Erythroblastenherden in die Blutbahn stattfindet. Es sind ziemlich grosse amöboide einkernige Phagozyten, mit verschlungenen kernlosen Erythrozyten, Normoblasten und deren nackten Kernen im Protoplasma (Fig. 37 Edph). Einmal habe ich in einer solchen Zelle auch eine Mitose gefunden. Es kann sich dabei entweder um grosse Lymphozyten handeln, die sich in Phagozyten verwandelt haben, oder es sind kontrahierte und abgelöste Endothelien, was ja auch sein Analogon in den Endothelphagozyten der embryonalen Leber hätte.

5. Die Entstehung der Spezialgranulozyten.

Die Entstehung der ersten Granulozyten mit Spezialkörnung bietet bei den einzelnen Tierarten manche Verschiedenheiten dar, was ja auch ohne weiteres verständlich ist, weil gerade diese Zellen je nach der Tierart am meisten differieren. Sie entstehen jedenfalls, wie wir sehen werden, bei allen Tieren aus denselben, oben beschriebenen, polymorphen lymphoiden Wanderzellen, den Lymphozyten, ebenso wie die Erythroblasten. Während sie aber beim Kaninchen und besonders beim Meerschweinchen zusammen

mit den eosinophilen Granulozyten aus einer gemeinsamen, allerdings nur in den frühesten Entwicklungsstadien nachweisbaren, ebenfalls granulierten Stammform hervorzugehen scheinen, oder wenigstens zuerst noch in mancher Beziehung atypische Granula führen, entstehen die beiden Granulozytenarten bei Katze, Ratte und Maus aus der gemeinsamen ungranulierten Stammzelle zu gleicher Zeit und sofort als vollkommen getrennte und typisch beschaffene Entwicklungsreihen.

Es ist bekannt, dass beim Meerschweinchen und Kaninchen die Spezialgranulozyten sogenannte pseudoeosinophile, ebenfalls azidophile Granula führen, die sich von den echten eosinophilen ausser bestimmten chemischen und färberischen Reaktionen hauptsächlich durch ihre Feinheit unterscheiden. Bei der Katze und besonders bei der Ratte und der Maus sind hingegen die Spezialgranula ganz anders beschaffen. Sie sind hier äusserst schwierig darzustellen und meistens erscheint der Zelleib der Spezialleukozyten in Schnitt- und Deckglaspräparaten mehr oder weniger homogen, azidophil.

Wir wollen zunächst sehen, wie die ersten Granulozyten beim Meerschweinchen und beim Kaninchen entstehen; der Prozess verläuft bei diesen beiden Tieren ohne erhebliche Verschiedenheiten. Die Spezialgranulozyten treten hier zugleich mit den ersten Erythroblasten auf; die betreffenden Stadien habe ich bereits oben angegeben.

Die ersten Granulozyten tauchen ebenso wie die ersten Erythroblasten in den älteren, mittleren Partien der Markhöhle auf. Sie erscheinen aber zuerst immer relativ spärlich, nicht in grossen dichten Herden, wie die Erythroblasten, sondern einzeln oder in sehr kleinen Gruppen und sehr ungleichmässig zwischen den anderen Gewebselementen zerstreut.

Die Granulozyten entstehen aus den oben beschriebenen lymphoiden Wanderzellen, den Lymphozyten, durch Ausarbeitung von azidophilen Körnchen im Protoplasma. Ein sehr wichtiger Umstand ist nun der, dass die ersten Spuren der Körnung in allen möglichen Arten von Lymphozyten ohne Unterschied erscheinen können, sowohl in den Wanderzellen vom Typus der grossen Lymphozyten, als auch in den Wanderzellen mit polymorphem Kern und amöboidem Protoplasma oder auch sogar in typischen kleinen Lymphozyten.

Dies ist ein Unterschied im Vergleich mit der Entstehung der Erythroblasten aus denselben lymphozytoiden Zellen; denn die Erythroblasten entstehen, wie gesagt, immer nur durch Wucherung grosser lymphozytoider Zellen vom Charakter der grossen Lymphozyten. Ein eingreifender Unterschied ist es jedoch nicht, denn wir wissen ja, dass sich jede kleine Wanderzelle und jeder kleine Lymphozyt durch direkte Hypertrophie in einen grossen Lymphozyt verwandeln kann. Dass Granulozyten aus den verschiedensten Lymphozytenformen durch Granulaproduktion direkt hervorgehen können, haben bekanntlich Weidenreich (53, 57 u. a.) und Schott (45) auch im erwachsenen Organismus beobachtet.

Wenn die Körnung in einem grossen Lymphozyt auftritt (Fig. 18 c, Fig. 22), bemerkt man im basophilen amöboiden Protoplasma, vornehmlich an der äusseren Oberfläche des Zellleibes, manchmal aber gerade nur an der Peripherie der Attraktionssphäre, feinste, staubförmige, rote Granula. Sie liegen zuerst im blauen Protoplasma, oft jedes einzelne in einem kleinen hellen Hof (Fig. 22), später wird aber das Protoplasma an den betreffenden Stellen heller und schliesslich kann es zwischen den Körnchen ganz blass werden; eine deutlich azidophile Beschaffenheit bemerkt man jedoch nicht. Der Kern weist gewöhnlich zu gleicher Zeit auch schon geringe Veränderungen auf; die Chromatinteilchen werden heller, rücken weiter auseinander, der Nukleolus verkleinert sich.

Schliesslich entstehen auf solche Weise mehr oder weniger typische Zellen vom Charakter der grossen pseudoeosinophilen Myelozyten, mit reichlicher Körnung im Protoplasma. Die Körnchen sehen oft (Fig. 23 Mlz) entschieden gröber aus, als es für die gewöhnliche pseudoeosinophile Körnung beim erwachsenen Tier der Fall ist, sie erreichen dabei aber doch nicht den Umfang der echten reifen eosinophilen Körnung. Das Protoplasma zwischen den Körnchen ist meistens noch immer schwach basophil, bleibt amöboid und bildet sogar noch besonders grosse lappige Vorstösse (Fig. 23 Mlz). Der Kern hat in solchen Zellen entweder das Aussehen eines gewöhnlichen blassen Myelozytenkernes (Fig. 21 Mlz, Fig. 22), oder es beginnt bereits die erste Andeutung der Polymorphie, der Reifung; der Kern bekommt eine unregelmässige Gestalt, gröbere eckige Chromatinteilchen und dunkleren Kern-

saft (Fig. 23 Mlz). Mitosen in solchen grossen Myelozyten können vielleicht vorkommen, sind aber jedenfalls zuerst noch ganz ausserordentlich selten.

Was aber sofort in die Augen fällt, ist der Umstand, dass die noch granulaarmen, jungen grossen Myelozyten fast stets paarweise angeordnet erscheinen. Die Zellen sind oft noch durch eine feine protoplasmatische Brücke miteinander verbunden (Fig. 21 Mlz, Fig. 22). Solche paarweise verbundene Zellen haben natürlich eine abgelaufene Mitose unmittelbar hinter sich. Da man aber, wie gesagt, Mitosen, d. h. Spireme, Muttersterne und Doppelsterne in körnchenführenden Myelozyten in den frühesten Entwicklungsstadien kaum jemals findet, so ist man gezwungen anzunehmen, dass die paarweise angeordneten granulaarmen Myelozyten Telophasen von Mitosen grosser granulöser Lymphozyten vorstellen und dass die ersten Spuren der Körnung eben gerade während der Mitose selbst, während der Rekonstruktion der Kerne und der Durchschnürung des Zelleibes im Protoplasma auftauchen. Über die vermutliche Bedeutung dieser Tatsache werde ich im Schlussabschnitte einiges sagen.

Beim Kaninchen gehört die Mehrzahl der ersten Granulozyten dem beschriebenen Typus der echten grossen Myelozyten an, obwohl man sehr oft auch ganz anders geartete Granulozyten findet. Beim Meerschweinchen sind die Bilder aber noch viel mannigfaltiger und die typischen grossen Myelozyten unter den ersten Granulozyten sogar relativ selten. Dieselbe feine azidophile Körnung tritt hier nämlich mit besonderer Vorliebe gerade in den verschiedenen anderen Wanderzellenformen auf.

Oft sind es die Wanderzellen von „histogenem“ Typus, mit sehr unregelmässig geformtem hellem oder dunklem, oft hufeisenförmigem Kern und relativ reichlichem, hellem, amöboidem Plasma, die die ersten Spuren der Körnung ausarbeiten (Fig. 25); es entstehen dabei mitunter Zellen, die etwa den „Metamyelozyten“ der Hämatologen entsprechen würden, wenn sie keine so spärliche Körnung hätten. Die Körnchen tauchen auch hier zuerst mit besonderer Vorliebe in der Umgebung der Sphäre auf (Fig. 25). In anderen Fällen sind es nicht näher zu definierende Übergangsformen von diesen Wanderzellen zu grossen Lymphozyten (Fig. 20 Mlz). Endlich kann man oft die ersten Spuren der Körnung auch in ganz typischen, kleinen, dunkelkernigen

Lymphozyten finden (Fig. 19 Mlz, Fig. 24), wie dies auch im erwachsenen Organismus gelegentlich beobachtet wird (Weidenreich [53, 56], Dominici [14], Pappenheim [42 a]) und ebenso in den Übergangsformen von den kleinen Lymphozyten zu den grösseren lymphozytoiden Zellen, in Zellen mit sehr schmalem Plasma und relativ grossem, unregelmässig eingeschnürtem Kern.

Alle diese jungen Granulozyten scheinen auch meistens paarweise oder gruppenweise angeordnet zu sein, obwohl dies hier nicht immer so deutlich hervortritt, wie an den grossen Myelozyten. Mitosen habe ich in solchen noch kleinen und noch granulaarmen Myelozyten nicht gesehen. Dass sie sich aber unter Umständen doch teilen können, auch die kleinsten, mag möglich sein.

Dass die Körnung in allen diesen Zellen die gleiche ist, kann nicht bezweifelt werden. Wenigstens sieht sie bei allen von mir angewandten Methoden ganz gleich aus. Sie färbt sich auch an Alkohol-Thionin-Präparaten in dem für die jungen pseudoeosinophilen Körner typischen metachromatischen Ton, hat also eine basophile Quote, eine Eigenschaft, die schon von Blumenthal (1), mir (31, 32) und Pappenheim (42) beschrieben worden ist.

Bald nach dem Erscheinen der beschriebenen ersten Granulozyten, in nur etwas späteren Stadien (Meerschweinchen 45 mm, Kaninchen 55 mm), sieht man im Markgewebe hie und da einzeln zerstreut auch schon reife granulierte Leukozyten, allerdings in sehr spärlicher Anzahl, auftreten. Als reif dokumentieren sie sich durch den in typischer Weise zerschnürten, schlauchförmigen, polymorphen, dunklen Kern (Fig. 26 a, b, c). Ihr Protoplasma hat aber ein sehr verschiedenes Aussehen. Meistens ist es ganz blass, manchmal noch immer leicht basophil und enthält viele rote Körner von der Beschaffenheit der pseudoeosinophilen. In anderen Fällen sind diese Körner sehr spärlich oder das ganze Protoplasma hat eine deutliche azidophile Reaktion und ist mit äusserst feinen, kaum sichtbaren roten Körnchen wie bestäubt (a, b). In einigen Zellen fehlen die Körnchen sogar vollkommen (c). Man sieht, es sind alles noch unvollkommene, oft atypische polymorphkernige Spezialleukozyten.

Wenn man ihre Entstehungsweise genauer prüft, erweist es sich, dass sie direkt, ohne Myelozytenstadium, aus den beschriebenen kleineren Wanderzellenformen mit beginnender Granulaausarbeitung hervorgehen. Ist die Ursprungszelle ein typischer kleiner dunkelkerniger Lymphozyt (Fig. 19 Mlz, Fig. 24), so sieht man, wie der dunkle Kern sich einschnürt, in die Länge zieht und knickt, während im Protoplasma eine mehr oder weniger vollkommen ausgeprägte Körnung entsteht. Wenn es sich um Wanderzellen von „histogenem“ Typus handelt, so entstehen meist etwas grössere Zellen mit saftigerem, hellerem oder auch sehr polymorphem schlauchförmigem Kern und gröberer oder feinerer Körnung im Zelleib.

Wenn wir die beschriebene Granulozytenentstehung im embryonalen Knochenmark mit dem vergleichen, was ich früher für die Entstehung der Granulozyten im Körpermesenchym und in der embryonalen Leber beschrieben habe (32), so fällt sofort die grosse Ähnlichkeit, ja die Identität der beiden Prozesse auf. Wie die polymorphen, ubiquitären Wanderzellen im Körpermesenchym an vielen Stellen Granula ausarbeiten, die ihren Eigenschaften nach den pseudoeosinophilen am nächsten stehen, wenn sie mit ihnen zunächst auch noch nicht ganz übereinstimmen, also zu etwas atypischen, noch unvollkommenen Granulozyten werden, so sehen wir dasselbe auch im Knochenmark eintreten, mit dem Unterschiede, dass diese Erscheinung sich hier mit der Zeit viel intensiver entfaltet und auf beschränktem Raum sehr viele Granulozyten erzeugt. Wie im Körpermesenchym, so entstehen auch im Knochenmark ausser typischen grossen Myelozyten in der ersten Zeit sofort auch kleine atypische unvollkommene reife Leukozyten.

Auch Dantschakoff (8) beschreibt im Knochenmark des Hühnchens, gleich bei seiner ersten Entstehung, die Bildung von reifen, azidophil granulierten Leukozyten unmittelbar aus kleinen Lymphozyten, ebenfalls unter Übersprungung des Myelozytenstadiums. Dort gehen diese ersten, noch unvollkommenen Leukozyten bald zugrunde und werden von Phagozyten vernichtet. Bei den Säugetieren nehmen sie keine so scharf gesonderte Stellung ein und scheinen auch nicht zugrunde zu gehen, da man degenerierende Exemplare nur äusserst selten findet; sie werden ganz allmählich durch die typischen, vollkommen ausgebildeten Spezialleukozyten ersetzt.

Im Knochenmark entstehen die beschriebenen ersten reifen Leukozyten sämtlich durch direkte Reifung aus kleinen Formen mit beginnender Granulaanhäufung. Was die grossen, typischen, hellkernigen Myelozyten betrifft, so sind in ihnen Mitosen zuerst, wie gesagt, äusserst selten; sie scheinen sich vorläufig durch eigene Wucherung nicht merklich zu vermehren, wandern umher und verteilen sich einzeln im ganzen Markraum. Von einer Wucherung dieser Zellen mit Übergang in polymorphkernige reife Leukozyten ist vorläufig auch nichts zu bemerken. Sie tritt erst später ein. Wir sehen also, dass die unter den ersten Granulozyten vorhandenen reiferen Formen auf abgekürztem Weg entstehen und dass der für den erwachsenen Organismus charakteristische Modus der Entwicklung der reifen Spezialleukozyten aus grossen hellkernigen Myelozyten über eine ganze Reihe von Übergangsgenerationen sich nur sehr allmählich herausbildet.

Zuerst sind die Granulozyten beim Meerschweinchen und Kaninchen in spärlicher Anzahl, einzeln, weit voneinander zwischen den übrigen zelligen Elementen des Markes zerstreut. Während nun die Erythroblasten, wie es oben beschrieben worden ist, rasch wuchern und z. B. im Femur und in der Tibia eines Meerschweinchenembryos von 48—50 mm in der Mitte der Markhöhle schon dichte Herde bilden, bleiben die Granulozyten auch weiter selten, man findet sie einzeln oder paarweise zwischen den Erythroblasten und Lymphozyten im Gewebe liegen. Auch jetzt sind Mitosen in ihnen noch äusserst selten — sie entstehen eben fortwährend fast ausschliesslich neu, aus ungranulierten Zellen. Erst bei viel älteren Embryonen (Meerschweinchen von 68 mm) werden die Granulozyten zahlreicher, die pseudoeosinophile Körnung in ihnen nimmt dabei in allen Zellen ein gleichmässiges und ganz typisches Aussehen an, die unvollkommenen, primitiven, ohne Myelozytenstadium entstandenen Formen verschwinden, die grossen hellkernigen Myelozyten fangen hingegen zu dominieren an und zugleich findet man in ihnen auch immer zahlreichere Mitosen — der heteroplastische Entwicklungsmodus wird auf diese Weise allmählich durch den homoplastischen ersetzt, obwohl die Möglichkeit des ursprünglichen Typus natürlich unverändert für alle Zeiten bestehen bleibt, da ja die indifferenten Stammzellen, die Lymphozyten, zwischen den anderen Gewebelementen für immer erhalten bleiben.

Wie die reifen polymorphkernigen Spezialleukozyten, die im Gewebe des Knochenmarkes entstehen, in die Blutbahn gelangen, ist nicht schwer zu verstehen. Sowohl die grossen Myelozyten, als auch die reifen Leukozyten und alle Zwischenformen sind ja bewegliche Zellen und können also sicherlich, ebenso wie wir es für die Lymphozyten gesehen haben, durch die Gefässwand ins Lumen immigrieren. Im embryonalen Leben ist jedoch das zirkulierende Blut bekanntlich sehr arm an Granulozyten und dementsprechend findet man im embryonalen Knochenmark kaum jemals Peremigrationsbilder von Granulozyten; innerhalb der Gefässe sind sie auch nur höchst selten zu treffen. Selbst an den Stellen, wo die Endothelwand in der oben beschriebenen Weise aufgelockert ist und die Erythrozyten ins Lumen übertreten, scheinen die in den Erythroblastenherden meist auch vorhandenen Granulozyten doch im Gewebe zu bleiben. Da der Verbrauch der Granulozyten also ein minimaler ist, erklärt sich auch die relativ träge verlaufende Neubildung derselben im embryonalen Mark; sie steigt nur in den spätesten embryonalen Stadien.

Bei der Katze sind beim erwachsenen Tier die Spezialzellen von den eosinophilen ganz verschieden, weil sie keine im Schnitt darstellbaren Granula führen. Dies Fehlen einer distinkten Granulierung erschwert das Auffinden der ersten Spezialgranulozyten im embryonalen Knochenmark ganz bedeutend. Maßgebend für die Identifizierung ist hier nur der typische polymorphe Kern in den reiferen Formen und das ebenfalls nur in den letzteren deutlich azidophile Protoplasma.

Wie ich es in meiner früheren Arbeit (32) gezeigt habe, treten im Körpermesenchym und auch in der Leber junger Katzenembryonen als erste Repräsentanten der Granulozyten polymorphkernige, reife Spezialleukozyten auf, die sich direkt aus den kleineren Wanderzellenformen in kürzester Zeit entwickeln. Nun sieht man ganz ähnliche Zellen auch im Knochenmark zuerst bei Embryonen von etwa 55 mm Körperlänge entstehen. Aus kleinen und mittelgrossen lymphozytoiden Wanderzellen mit schmalen schwachbasophilem Protoplasmasaum und hellerem oder dunklerem, nukleolenhaltigem Kern (Fig. 11 Wz), oft auch aus typischen kleinen Lymphozyten (Fig. 14, Fig. 28 klm) gehen durch direkte Reifung unter Zerschnürung des Kerns reife Leukozyten mit nahezu homogenem, blassem Plasma hervor, dessen Azidophilie

an dekalzinierten Präparaten meistens verloren geht (Fig. 10, 11 und 28 Lkz). Es ist also auch eine abgekürzte Produktion von noch unvollkommenen, oft atypischen, reifen Spezialleukozyten ohne nachweisbares Myelozytenstadium.

Bei Embryonen von 70 mm sieht man überall im Mark zwischen den Erythroblastenhaufen, zusammen mit den weiter unten beschriebenen eosinophilen Myelozyten und Leukozyten, schon viel zahlreichere polymorphkernige granulalose Spezialleukozyten zerstreut. Auch jetzt entstehen sie direkt aus mittelhohen Lymphozyten. Noch viel grösser ist ihre Zahl bei älteren Embryonen von etwa 125 mm Länge. Hier scheint der Entwicklungsprozess auch etwas komplizierter zu werden und es häufen sich in grösserer Anzahl wuchernde Übergangsformen von den Lymphozyten zu den reifen Leukozyten an, die, wenn man will, als Spezialmyelozyten angesprochen werden können, sich aber von den Lymphozyten infolge Mangels einer distinkten Körnung nicht deutlich abgrenzen lassen. Sie sind durchweg ziemlich klein und mit rundem, blassem Kern versehen; nur in den spätesten embryonalen Stadien tritt mehr oder weniger deutlich die diffuse Azidophilie ihres Protoplasmas hervor. Bei der differenzierenden Wucherung der Lymphozyten zu Spezialleukozyten werden also die Zellen bei der Katze zuerst kleiner und erst in den letzten Generationen setzt die Kernpolymorphose und die Azidophilie des Protoplasmas ein — ein Unterschied im Vergleich mit der Ratte, wo, wie wir gleich sehen werden, der Kern schon in den grossen Myelozyten die kugelige Form einbüsst und das Protoplasma deutlich azidophil wird.

Die Ratte und die Maus nehmen in bezug auf die Entwicklung der Spezialgranulozyten eine besondere Stellung ein, denn bei ihnen geht im Knochenmark die Bildung der Spezialzellen der Bildung der Erythroblasten weit voraus. Die ersten unverkennbaren Spezialzellen finde ich im Mark der langen Extremitätenknochen bei Rattenembryonen von 22—23 mm, wo von Erythroblasten noch keine Spur vorhanden ist. Da die Spezialzellen hier, wie gesagt, ebenso wie bei der Katze, keine distinkten Körnchen führen, so erscheinen sie von Anfang an von den eosinophilen Zellen, die zugleich mit ihnen auftreten, ziemlich scharf geschieden, im Gegensatz zu dem, was wir beim Kaninchen und Meerschweinchen sehen werden.

Die ersten als solche erkennbaren Spezialzellen tauchen einzeln (oder vielmehr paarweise) zwischen den übrigen Gewebs-elementen, den fixen Bindegewebszellen, den Lymphozyten, den Gefäßen auf. Es sind sofort kleine Zellen von reifem Charakter mit stark polymorphem Kern. Das Protoplasma ist entweder ganz blass, weder basophil, noch azidophil, oder es bekommt einen deutlichen Stich ins rötliche, wird also azidophil. In etwas späteren Stadien, bei Rattenembryonen von 29 mm, wo diese Zellen schon viel zahlreicher sind, tritt diese Azidophilie regelmässig hervor. Distinkte Körnchen sind (im Gegensatz zu den eosinophilen Zellen) nicht wahrzunehmen, höchstens kann man die Struktur des Protoplasmas als unbestimmt krümelig bezeichnen (Fig. 30 Lkz). Der Kern hat immer die für die Ratte und die Maus überhaupt so typische Ringform (Maximow [30], Weidenreich [56], Pappenheim, Jolly u. a.). In den jüngeren Zellen ist der Kernring dickwandig, glatt konturiert, blass und chromatinarm (Fig. 29 Lkz, unten rechts, Fig. 30 Lkz, rechts); in den älteren Zellen ist er sehr unregelmässig zerschnürt, viel dunkler und seine Öffnung weiter (Fig. 29 und 30 Lkz).

Alle diese Zellen entstehen aus den mittleren und kleineren Exemplaren der gewöhnlichen Lymphozyten (Fig. 29 und 30 Lmz und Wz). Das ursprünglich basophile Protoplasma der letzteren wird hell, der runde oder bohnenförmige Kern bekommt eine einseitige tiefe Delle, die bis zur entgegengesetzten Seite der Kernwand vordringt, dort durchreißt und so den Ringkern erzeugt. Später verdichtet sich der letztere, wird dunkler, das Protoplasma wird azidophil. Dazwischen können wohl auch Mitosen eintreten, vielleicht selbst in Zellen, die bereits Ringkerne enthalten. In der Regel jedoch entstehen und reifen diese ersten, noch unvollkommenen und atypischen Spezialzellen ungemein rasch, ohne differenzierende Wucherung, direkt aus kleinen, schon selbst ziemlich blassen lymphozytoiden Wanderzellen. Auch hier sehen wir also, dass die ersten Spezialzellen auf abgekürztem Wege, ohne Myelozytenstadium, direkt aus Lymphozyten gebildet werden.

Der endgültige, für den erwachsenen Organismus charakteristische Modus der Granulozytenbildung entwickelt sich erst allmählich. Bei Rattenembryonen von 29 mm, noch mehr von 35 mm, sind die beschriebenen kleinen reifen Spezialzellen mit

dunklem, zerschnürtem Ringkern und azidophilem Plasma schon viel zahlreicher, ebenso die Übergangsformen von den Lymphozyten zu ihnen. Sie liegen zugleich mit den daneben entstehenden eosinophilen Leukozyten in kleinen Gruppen zwischen den Gefässen zerstreut. Jetzt beginnt aber ihre Entstehung sich in der Beziehung dem endgültigen Modus zu nähern, dass die Lymphozyten, aus welchen die Spezialzellen entstehen, sichtlich grösser werden, grössere blasse Kerne mit dellentförmiger einseitiger Einstülpung, manchmal auch schon amblychromatische Ringkerne und sehr helles, kaum noch basophiles Protoplasma bekommen (Fig. 31); in der Einstülpung des Kerns, in der Umgebung der Sphäre, erhält das Protoplasma sogar azidophilen Charakter und erscheint rosa gefärbt. Es bildet sich also allmählich der Myelozytentypus heraus.

Bei Embryonen von 38—39 mm, im Stadium (s. o.), wo die ersten Erythroblasten auftreten, sieht man zwischen den Gefässen und den fixen Stromazellen überall schon sehr zahlreiche Spezialgranulozyten liegen; sie bilden jetzt grosse und dichte Herde. Unter ihnen befinden sich jetzt sehr zahlreiche typische grosse Myelozyten (Fig. 32 c, d, e). Es sind umfangreiche, amöboide Zellen mit hellem, schwach basophilem, oder auch azidophilem, nach EAz eigentümlich grauvioletterm Plasma, welches in der Umgebung der Sphäre, während der Mitose (f) besonders im Bereich der Spindel, rosig gefärbt und oft fleckig erscheint. Der Kern ist bereits stark polymorph, napfförmig eingestülpt, hufeisenförmig, mit buckelförmigen Vorsprüngen versehen oder auch schon ringförmig. Er enthält wenig und blasse Chromatinteilchen und gewöhnlich ein kleines, aber deutliches Kernkörperchen. Diese typischen Spezialmyelozyten entstehen durch differenzierende Wucherung und rasch fortschreitende Ausprägung der typischen Zelleigenschaften aus den gewöhnlichen grossen Lymphozyten (Fig. 32 a und b), die jetzt überall in grosser Anzahl zerstreut liegen. Das basophile Lymphozytenprotoplasma wird dabei mehr oder weniger azidophil, der Kern bekommt eine ringförmige Gestalt und wird chromatinarm. Aus den beschriebenen grossen Myelozyten, in denen man oft Mitosen findet (Fig. 32 f), entstehen dann auf gewöhnliche Weise die kleinen, reifen, nicht mehr teilungsfähigen Spezialleukozyten. Dieser Modus der Granulozytenbildung bleibt auch bei der neugeborenen Ratte — hier findet

man im Knochenmark massenhaft die beschriebenen grossen blasskernigen Spezialmyelozyten und ihre weiteren Differenzierungsprodukte; in der Mitte der Diaphyse sind sie zu dieser Zeit allerdings schon weniger zahlreich, als die inzwischen stark gewucherten Erythroblasten. Mit dem Erscheinen der typischen Myelozyten hört der primitive Bildungsprozess unmittelbar aus kleinen lymphozytoiden Zellen allmählich auf und verschwindet schliesslich, wie es scheint, ganz.

6. Die Entstehung der eosinophilen Granulozyten.

Beim Meerschweinchen und Kaninchen ist die erste Entstehung der eosinophilen Zellen im Knochenmark sehr schwierig zu untersuchen. Da nämlich die ersten Spezialzellen eine pseudo-eosinophile Körnung führen, die in manchen Beziehungen von der ausgebildeten, typischen abweicht, so ist es sehr schwierig, zwischen diesen atypischen pseudoeosinophilen Körnern und den ersten eosinophilen, die ja auch zuerst als kleine Granula erscheinen müssen, eine scharfe Grenze zu ziehen. Auch die ersten eosinophilen Zellen haben noch kein ganz typisches Aussehen, auch ihre Granula erreichen nur in relativ späten embryonalen Stadien ihr endgültiges charakteristisches Aussehen. Bei den genannten beiden Tierarten scheinen infolgedessen die ersten eosinophilen Zellen zusammen mit den Spezialzellen, den pseudoeosinophilen Leukozyten, aus einer gemeinsamen granulierten Urform hervorzugehen, aus einer ein- und rundkernigen Zelle vom Charakter eines kleinen oder grossen granulierten Myelozyten, mit Körnchen im Protoplasma, die gewissermassen die Mitte zwischen den pseudoeosinophilen und den eosinophilen einnehmen. Die oben beschriebenen ersten Spezialgranulozyten im Knochenmark beim Meerschweinchen und Kaninchen können folglich zum Teil als die gemeinsame granulierten Urform für pseudoeosinophile und eosinophile Leukozyten angesehen werden.

Einen ganz ähnlichen Gedanken finde ich u. a. auch bei Pappenheim (42, S. 452), allerdings für α - und γ -Zellen, bei Browning (4) und besonders bei Blumenthal (1) ausgedrückt. Der letztgenannte Autor hat auch die Basophilie und die Metachromasie der ersten Granula in den jungen primitiven Myelozyten beim Kaninchen erkannt und er glaubt, dass sowohl

die pseudoeosinophilen, als auch die eosinophilen Zellen aus diesen Urmyelozyten mit metachromatisch-basophiler Körnung hervorgehen und zwar nicht nur beim Embryo, sondern auch beim erwachsenen Tiere. Dabei sollen sich die basophilen Urkörner in die pseudoeosinophilen direkt durch Reifung und Verlust der Basophilie verwandeln. Die eosinophilen Granula hingegen sollen zwischen den metachromatischen Urgranulis selbständig neu entstehen, während die letzteren sich dann allmählich zurückbilden.

Die angeführte Vorstellung von der Entstehung der pseudoeosinophilen und eosinophilen Zellen beim Kaninchen und Meerschweinchen aus einer gemeinsamen granulierten Urform ist allerdings nur eine Hypothese, denn es ist ja möglich, dass es uns mit neuen, feineren und elektiveren Färbungsmethoden doch einmal gelingen wird, die beiden Arten der Körner gleich bei ihrem ersten Auftreten in verschiedenen Zellen scharf voneinander zu trennen. Ausserdem ist es wohl sicher, dass, wenn es eine solche granulierten Urform auch gibt, ihre Existenz doch nur eine kurze Dauer haben kann und sich auf die allerfrühesten Entwicklungsstadien beschränkt; denn in den späteren Embryonalstadien und beim neugeborenen Tier kann man die pseudoeosinophilen Zellen einer- und die eosinophilen andererseits schon bei ihrer ersten Entstehung aus ungranulierten Vorstufen genügend scharf auseinanderhalten.

Beim Meerschweinchen erscheinen im Knochenmark der langen Extremitätenknochen Zellen, die man mit gewisser Sicherheit als echte eosinophile Granulozyten definieren kann, zuerst bei Embryonen von etwa 48 mm Länge. Sie liegen in sehr spärlicher Anzahl ganz vereinzelt zwischen den oben beschriebenen Spezialzellen. Es sind fast ausschliesslich ziemlich kleine Zellen (Fig. 27 a, b) von reifem Charakter mit zwerchsackförmigem, dunklem Kern und groben, oft deutlich stäbchenförmigen, grellroten, spärlichen oder zahlreichen Körnern im Protoplasma. Sie sehen also den reifen eosinophilen Leukozyten schon ziemlich ähnlich aus. Wenn wir die Entstehung dieser Zellen verfolgen, so lässt sich konstatieren, dass sie ohne jede scharfe Grenze mit den oben beschriebenen gewöhnlichen pseudoeosinophilen Leukozyten verbunden sind. Sie entstehen also, wie es scheint, in der Weise, dass sich in einigen von den letztgenannten Zellen die Granula mit der fortschreitenden Reifung der Zelle und des

Kernes über das gewöhnliche Maß hinaus vergrössern und schliesslich mehr oder weniger das Aussehen von eosinophilen Körnern annehmen.

Bei Embryonen von 50 mm und darüber zeigen sich im Markgewebe ausser den beschriebenen Zellen auch schon mehr oder weniger typische eosinophile Myelozyten, zuerst sehr spärliche und seltene, später, z. B. bei Embryonen von 60 mm, in grosser Anzahl. Es sind grössere Zellen (Fig. 27 c) mit unregelmässigem, aber noch amblychromatischem, bohnenförmigem Kern und groben, stark lichtbrechenden, runden, azidophilen Körnchen im Protoplasma, welche aber doch noch nicht ganz das typische Aussehen der eosinophilen Granula des erwachsenen Organismus besitzen. Diese noch nicht ganz typischen eosinophilen Myelozyten entstehen dadurch, dass in einem Teil der oben beschriebenen Lymphozyten mit beginnender Ausarbeitung von pseudoeosinophilen Körnchen (oder vielmehr von Urkörnchen) (Fig. 21 u. 23 Mlz, Fig. 22) diese letzteren sich allmählich besonders stark vergrössern und stärker lichtbrechend werden. Jetzt scheinen also die eosinophilen Zellen noch immer zusammen mit den pseudoeosinophilen aus einer gemeinsamen granulierten Urform hervorzugehen, nur ist die Scheidung der beiden Entwicklungsrichtungen mehr nach rückwärts, schon bis zum Myelozytenstadium verschoben, während sie kurz vorher erst in reiferen Zellen mit schon zerschnürtem Kern auftrat. Die jungen eosinophilen Myelozyten scheinen vorerst noch fast gar nicht selbst zu wuchern und reife eosinophile Leukozyten zu erzeugen. Wo sich letztere befinden, entstehen sie auf die oben beschriebene Weise direkt durch entsprechende Granulaveränderung aus kleinen fein granulierten Zellen. Die eosinophilen Myelozyten bleiben also vorläufig als solche liegen; ihre Zahl vergrössert sich allmählich, sodass sie bei einem Meer-schweinchenembryo von 68 mm schon recht zahlreich sind und sich jetzt durch ihre bedeutende Grösse und die grossen glänzenden Körnchen von den pseudoeosinophilen Myelozyten deutlich unterscheiden. Jetzt, am Ende der Embryonalzeit, wird die Scheidung zwischen den pseudoeosinophilen und eosinophilen Zellen allmählich noch mehr nach rückwärts verschoben und es ist möglich, dass die eosinophilen Zellen jetzt schon direkt als solche durch Ausarbeitung spezifischer eosinophiler Granula in granulalosen Zellen entstehen. Dies bestimmt zu behaupten, ist aber nicht

möglich, denn beim Meerschweinchen sind die jungen Entwicklungsstadien der eosinophilen und pseudoeosinophilen Granulozyten, wie gesagt, einander äusserst ähnlich und nur schwer zu unterscheiden, selbst noch beim neugeborenen Meerschweinchen. Es ist also wahrscheinlich, dass hier die gemeinsame granuliert Urform besonders lange bestehen bleibt.

Beim Kaninchen sind die Verhältnisse der eosinophilen Zellen im grossen und ganzen denen beim Meerschweinchen sehr ähnlich, aber immerhin doch einfacher. Unverkennbare eosinophile Zellen erscheinen hier relativ spät. Bei Embryonen von 59 mm (23 Tage) finde ich im Mark neben sehr zahlreichen pseudoeosinophilen Myelozyten und Leukozyten nur sehr spärliche Zellen mit reifem, zwerchsackförmigem Kern und groben, glänzenden Körnern, die also durchaus den ersten eosinophilen Zellen des Meerschweinchens entsprechen. In den späteren Stadien entstehen auch beim Kaninchen allmählich typische eosinophile Myelozyten, die z. B. bei einem Embryo von 68 mm schon zahlreich sind.

Zu dieser Zeit ist es auch möglich, mit gewisser Sicherheit die unmittelbare Entstehung von eosinophilen Körnchen in granulösen, lymphozytoiden Wanderzellen zu konstatieren. Die ersten eosinophilen Körnchen sind schon gleich von Anfang an glänzender und gröber, als die ersten pseudoeosinophilen; die jüngsten besitzen zuerst eine deutliche basophile Quote und färben sich bläulich, aber nicht metachromatisch, wie die pseudoeosinophilen; in ein und derselben Zelle findet man infolgedessen an EAz-Präparaten sowohl rosenrote, als auch bläuliche Granula. Sehr oft sind die noch ganz granulaarmen jungen eosinophilen Myelozyten durch Protoplasmabrücken, Spindelreste, paarweise miteinander verbunden. Die eosinophilen Granula werden meist von mittelgrossen Lymphozyten mit besonders blassem bohnenförmigem Kern ausgearbeitet, im Gegensatz zu den pseudoeosinophilen, die meistens in grossen Lymphozyten auftreten. Die Zellen vergrössern sich aber nachträglich und verwandeln sich später gerade in besonders grosse eosinophile Myelozyten. Die beschriebene Entstehung eosinophiler Granulozyten aus ungranulierten Stammzellen entspricht in allen Details derselben Erscheinung, wie sie von mir bei der Knochenmarkbildung in der verkalkten Kanincheniere (31) beobachtet worden ist. Die Scheidung der pseudoeosinophilen und eosinophilen Körnung von dem ungranulierten

Zustande der Zelle an wird also beim Kaninchen früher erreicht, als beim Meerschweinchen.

Beim erwachsenen Kaninchen entstehen die eosinophilen Zellen auch gleich als selbständige, besondere Zellen aus ungranulierten Lymphozyten; dieser Zustand wird übrigens schon beim neugeborenen Tier erreicht. Eine gemeinsame gekörnte Stammzelle für die pseudoeosinophilen und eosinophilen Granulozyten kann ich hier, im Gegensatz zu Blumenthal, nicht mehr annehmen.

Bei der Katze sind die eosinophilen Zellen von den Spezialzellen von Anfang an streng geschieden, da die letzteren keine distinkte Körnung führen. Sobald wir hier also im embryonalen Mark eine azidophil granuliert Zelle erblicken, muss es eine eosinophile sein.

Die ersten azidophil granulierten Zellen finde ich bei Katzenembryonen von 64 mm, zu einer Zeit, wo die Spezialgranulozyten schon ziemlich zahlreich sind. Im Gegensatz zu den Befunden beim Meerschweinchen und Kaninchen, wo die ersten eosinophilen Zellen den Charakter von reifen Leukozyten haben und wo richtige Myelozyten erst allmählich entstehen, sieht man hier blasse rote Körner immer zuerst im Protoplasma der grossen Lymphozyten auftauchen (Fig. 28 emlz). Der Kern dieser zuerst noch sehr spärlichen, einzeln zerstreuten Zellen wird dabei besonders blass und chromatinarm, in seiner Mitte tritt das Kernkörperchen scharf hervor.

In etwas späteren Stadien, bei Embryonen von 70 mm, sind die Myelozyten zahlreicher, aber dafür meistens kleiner — zum geringsten Teil infolge Wucherung der ersten grossen Myelozyten, zum grössten — infolge Ausarbeitung der Granula in kleineren Lymphozytenformen. Die eosinophilen Myelozyten sind jetzt mittelgrosse Zellen mit sehr blassem Plasma, welches wechselnde Mengen von roten Körnchen enthält und rundlichem, oft seitlich eingedrücktem und exzentrisch gelegenen, ganz blassem, chromatinarmem Kern mit kaum sichtbaren Nukleolen. Die noch sehr seltenen Mitosen dieser jungen, granulaarmen eosinophilen Myelozyten zeichnen sich dadurch aus, dass während des Dyasterstadiums im hellblauen, fast homogenen Plasma die roten Körnchen ausschliesslich an den Verbindungsfasern der Spindel angesammelt sind. Ausser diesen kleinen Myelozytenformen kommen natürlich,

allerdings in geringer Anzahl, auch grössere granulareiche Formen vor. Reife polymorphkernige eosinophile Leukozyten erscheinen bei der Katze im Knochenmark erst bei einer Körpergrösse von 72 mm; in den späteren Stadien werden sie allmählich immer zahlreicher.

Bei Ratte und Maus sind die eosinophilen Zellen im allgemeinen ebenso scharf von den Spezialzellen geschieden, wie bei der Katze. Sie erscheinen hier im Mark der langen Extremitätenknochen bloss ein wenig später, als die Spezialzellen, nämlich bei Embryonen von 29 mm, also auch viel früher, als die ersten Erythroblasten.

Man sieht, wie sich in einigen lymphozytoiden Wanderzellen im blassen, schwach basophilen Plasma feine rote Körnchen ansammeln, zuerst in geringer, später in grösserer Menge (Fig. 29 und 30 emlz). Der Kern dieser Zellen bleibt mitunter vorerst rund und erscheint äusserst blass, fast ganz strukturlos, mit einem oder zwei sehr blassen kleinen Nukleolen (Fig. 29 emlz, links); oft tritt aber sofort die für Ratte und Maus typische Formveränderung des Kernes ein — die Membran stülpt sich einseitig ein, der Kern reisst in der Mitte durch und verwandelt sich in einen blassen, amblychromatischen, unregelmässig verbogenen Ringkern (Fig. 29 emlz, rechts, Fig. 30 emlz). Später entstehen aus solchen Metamyelozyten, wahrscheinlich durch einfaches Reifen ohne Wucherung, die ersten fertigen polymorphkernigen eosinophilen Leukozyten (Fig. 30 eos).

Es muss zugestanden werden, dass beim ersten Auftreten der eosinophilen Körnchen die Zellen auch bei der Ratte nicht immer ganz leicht von den Spezialzellen zu unterscheiden sind, denn in diesen letzteren ist das azidophile Plasma manchmal auch undeutlich und verschwommen granuliert (Fig. 29 und 30 Lkz). Sobald sich aber die Körnchen in grösserer Menge ansammeln, ist eine Verwechselung nicht mehr möglich.

Bei etwas älteren Embryonen von etwa 35—38 mm sind die eosinophilen Zellen schon zahlreicher und mannigfaltiger. Man findet viele granulareiche, blasskernige Myelozyten von dem beschriebenen Aussehen, sie bilden sogar die Mehrzahl der eosinophilen Zellen; viele von ihnen haben Ringkerne bekommen, wie die oben beschriebenen Spezialmyelozyten, nur sind die Ringe hier viel plumper (Fig. 33 e). Reife eosinophile Leukozyten mit

Ringkern sind auch oft zu finden. Ausserdem dauert die Ausarbeitung eosinophiler Körner auch in verschiedenen Lymphozyten fort (Fig. 33 a—d). Die Körnchen können einerseits in grossen Lymphozyten mit blassem Plasma auftauchen, andererseits in ganz kleinen dunkelkernigen Zellen vom Charakter der kleinen Lymphozyten (Fig. 33 a). Der Kern erhält dabei meistens gleich eine einseitige trichterförmige Einstülpung, die durchreisst und den Kern ringförmig macht. In anderen Fällen entstehen die Körnchen in grösseren Wanderzellen (Fig. 33 b) mit hellem Plasma und relativ kleinem, dunklem, chromatinreichem Kern, welcher dabei sofort hufeisen- oder ringförmig wird. Die Granula umgeben dabei die Sphäre und sammeln sich im Falle eines Ringkernes in dessen Öffnung an (d). Auch hier sieht man sehr oft paarweise zusammenhängende, eben aus einer Mitose hervorgegangene Zellen mit beginnender Granulabildung (c). In den körnchenhaltigen Zellen selbst, in den Myelozyten, sind hingegen Mitosen in diesen Stadien noch äusserst selten.

In den Endstadien des Embryonallebens bei der Ratte enthält das schon sehr zellreiche Knochenmark viele eosinophile Myelozyten, zum kleinsten Teil grosse, zum grössten kleine, mit blassen, runden, eingestülpten oder ringförmigen Kernen, mit zahlreichen oder noch spärlichen eosinophilen Körnchen; sie sind aber immer viel weniger zahlreich, als die Spezialzellen. Reife eosinophile Leukozyten mit fertigen Ringkernen sind auch immer vorhanden, aber in relativ geringer Anzahl.

Diese geringe Anzahl der reifen Leukozyten erklärt sich durch die äusserste Seltenheit der Mitosen in den eosinophilen Myelozyten. Im fetalen Leben werden reife Leukozyten also nur in sehr spärlicher Anzahl gebildet und im zirkulierenden Blut fehlen sie nach Jolly und Acuna fast vollständig.

7. Die Entstehung der Mastzellen.

Die Erforschung der Histogenese der Mastzellen im Knochenmark ist keine leichte Aufgabe, weil die morphologische Natur und die histogenetischen Beziehungen dieser Zellen auch im erwachsenen Organismus noch nicht vollständig klargestellt sind. Es sind bekanntlich zwei Mastzellenarten zu unterscheiden (Maximow [30], Weidenreich [54], Pappenheim [42]), die

sogenannten Bindegewebsmastzellen und die Blutmastzellen oder Mastleukozyten. Beide Arten von Mastzellen kommen nun, wie wir sehen werden, im Knochenmark tatsächlich vor und bei ihrer ersten Entstehung im letzteren sind sie nicht immer scharf auseinanderzuhalten. Weiter sind auch die Mastleukozyten selbst nach den Untersuchungen von Weidenreich (54) durchaus nicht bei allen Tieren gleichwertig. Denn während z. B. beim Meerschweinchen ihre Körnung eine richtige, spezifische Granulation ist, ebenso wie die eosinophile oder pseudoeosinophile, sind die Körnchen der Blutmastzellen beim Menschen bloss der sichtbare Ausdruck einer besonderen Degeneration der Lymphozyten. Eine grosse Schwierigkeit für das Studium der Mastzellen im Knochenmark beim Kaninchen und Meerschweinchen besteht endlich auch darin, dass die jüngsten pseudoeosinophilen Körnchen hier auch basophil und metachromatisch färbbar sind. Auch technisch ist die Auffindung der Mastzellen, besonders der ersten Spuren ihrer Körnung, nicht so einfach, denn die Substanz der letzteren ist bekanntlich wasserlöslich und es dürfen endgültige Schlüsse über das Fehlen oder Vorhandensein von Mastzellen nur auf Grund von undekalzierten Alkohol-Thionin-Präparaten gezogen werden.

Bei der Ratte liegen die Verhältnisse in bezug auf die Mastzellen in der Beziehung am einfachsten, als hier beim erwachsenen Tier, wie ich es schon früher (30) angegeben habe, im Blute Mastzellen wenn überhaupt, so doch nur ausserordentlich spärlich vorkommen und auch im Knochenmark Zellen, die als entsprechende Myelozyten gedeutet werden könnten, nur in verschwindend geringer Menge existieren. Dementsprechend sind alle Mastzellen, die im embryonalen Knochenmark und zwar schon ziemlich früh erscheinen, sämtlich unverkennbare einfache Bindegewebsmastzellen, die ja auch im Mark des erwachsenen Tieres sehr zahlreich sind.

Schon bei Embryonen von 35 mm Länge findet man im Knochenmark einzelne spärliche, meist kleine lymphozytoide Wanderzellen, die einen blassen, rundlichen oder bohnenförmigen Kern mit sehr undeutlichen Nukleolen und im Protoplasma eine wechselnde Anzahl verschieden grosser, zum Teil recht grober basophiler, metachromatisch färbbarer Körnchen enthalten (Fig. 42 a, b). Viel seltener sind grössere Zellen vom Charakter der grossen

Lymphozyten. Alle diese Zellen sehen nun in jeder Beziehung den zu gleicher Zeit überall im Bindegewebe entstehenden Gewebsmastzellen ähnlich aus, nur fehlen hier die grösseren Formen mit vakuolärem Plasma, die im lockeren Bindegewebe so häufig sind.

In der letzten Periode des embryonalen Lebens und bei neugeborenen Tieren wächst die Zahl dieser Zellen fortwährend, zum Teil infolge immer neuer Verwandlung granulloser Zellen in Mastzellen, zum Teil infolge selbständiger Wucherung (Fig. 42 c). Dieser letztere Umstand scheint mir doch ein schwerwiegender Einwand gegen die Lehre zu sein, nach welcher die Körnung der Mastzellen immer nur der Ausdruck einer besonderen Degeneration der Zelle sein soll (Pappenheim).

Polymorphkernige Zellen vom Charakter der reifen granulierten Leukozyten entstehen aus diesen Zellen nicht; sie bleiben ein- und rundkernig, wie alle Gewebsmastzellen.

Die von mir früher (30) bei der erwachsenen Ratte im Mark gefundenen, äusserst spärlichen, anscheinend typischen Mastmyelozyten mit ganz anders gearteten, viel feineren, basophilen metachromatischen Körnchen scheinen relativ spät, im ausserembryonalen Leben aufzutreten; denn bei neugeborenen Tieren, mit welchen ich diese Arbeit schliesse, finde ich sie nicht. In mit Alkohol fixierten und mit alkoholischer Thioninlösung gefärbten Deckglaspräparaten des Markes neugeborener Ratten sieht man wohl in vielen Zellen eine ganz verschwommene, blasse, rotviolette Körnung, das scheinen aber sämtlich jugendliche Spezialmyelozyten zu sein.

Bei der Ratte entstehen also auch im Mark zuerst und ausschliesslich nur gewöhnliche Bindegewebsmastzellen durch Ausarbeitung der spezifischen Körnchen in lymphozytoiden Wanderzellen. Die Blutmastzellen, die Mastmyelozyten und Mastleukozyten entstehen jedenfalls viel später, im extrauterinen Leben, aus derselben Stammzelle, der indifferenten mesenchymatischen Wanderzelle, dem Lymphozyt, aber wahrscheinlich gleich als ganz besondere Zellart, die mit den Bindegewebsmastzellen nichts gemeinsames hat, ausser der gleichen Stammzelle.

Beim Kaninchen finden wir in bezug auf die Mastzellen ganz andere Verhältnisse. Hier sind bekanntlich beim erwachsenen Tier die Bindegewebsmastzellen gerade umgekehrt sehr spärlich und schwach entwickelt, während im Blute sehr zahlreiche Mast-

leukozyten zirkulieren, die auch überall im lockeren Bindegewebe herumwandern.

Dementsprechend sehen wir nun, dass beim Kaninchen zuerst Zellen gebildet werden, die dem Typus der Mastmyelozyten entsprechen und zwar geschieht dies in geringem Grade, in Form einzeln zerstreuter Exemplare, überall im lockeren Bindegewebe des ganzen Körpers; im Knochenmark entstehen dieselben Zellen, aber in grösserer Anzahl. In mittelgrossen oder kleinen lymphozytoiden Wanderzellen treten im Protoplasma zuerst spärliche, später zahlreichere, sehr wasserlösliche, basophile metachromatische Körnchen auf. Der Kern dieser Zellen wird chromatinarm, enthält nur sehr kleine oder gar keine Nukleolen. Es sind Mastmyelozyten und sie können auch wuchern, denn gelegentlich findet man in ihnen Mitosen — die Chromatinfigur stellt an Alkohol-Kresyl- oder Alkohol-Thionin-Präparaten einen dunkelblauen Klumpen vor, der umgeben ist von einem Häufchen metachromatischer Körner, während die Grenzen des Zelleibes ganz unsichtbar bleiben.

Wie gesagt, treten ähnliche Mastmyelozyten auch im Bindegewebe, z. B. im Unterhautgewebe in einzelnen Exemplaren auf. Im Knochenmark findet man sie z. B. bei Embryonen von 43 — 46 mm. Sie müssen natürlich überall von den spezialgranulierten Zellen unterschieden werden, in welchen die jüngsten Granula auch basophil metachromatisch sind. Die pseudoeosinophilen Myelozyten sind gewöhnlich grösser und ihre Granula heller gefärbt, als die der Mastmyelozyten. Nicht selten wird aber die Unterscheidung in der Tat ziemlich schwierig.

Aus den rundkernigen Mastmyelozyten entstehen in kürzester Zeit sowohl im Bindegewebe, als auch im Mark reife Mastleukozyten. Der mit den rotvioletten Körnchen erfüllte Zelleib verändert sich nicht, der Kern bekommt aber zahlreiche, ganz unregelmässige blasige Vorsprünge an seiner Membran und zieht sich schliesslich wurst- oder schlauchförmig in die Länge. Was dabei immer auffällt, ist die deutliche diffuse metachromatische rotviolette Färbung des Kernsaftes und der Kernmembran selbst. Durch diesen Polymorphismus und die metachromatische Färbung des Kerns unterscheiden sich solche reifere Mastleukozytenformen sehr deutlich von den pseudoeosinophilen Zellen.

Im lockeren embryonalen Bindegewebe sieht man sehr oft solche reife Mastleukozyten mit schlauchförmigem, gebogenem und geknicktem, leicht rotviolettem Kern und rotvioletten Körnchen im Plasma einzeln umherwandern. Im Knochenmark sind sie zahlreicher, aber doch immer spärlich im Vergleich mit den pseudoeosinophilen und eosinophilen Zellen — sie bilden niemals Gruppen, sondern liegen immer weit voneinander einzeln zwischen den anderen Zellformen zerstreut.

Richtige, gut ausgebildete Bindegewebsmastzellen erscheinen beim Kaninchen erst sehr spät, am Schluss des intrauterinen Lebens. Zu dieser Zeit werden die beschriebenen Mastmyelozyten und Mastleukozyten im Knochenmark zahlreicher, als früher. Die Myelozyten bleiben z. T. klein, z. T. sieht man jetzt Anhäufung von rotvioletten Mastkörnern auch in grossen Lymphozyten. Im Bindegewebe werden die Mastmyelozyten hingegen sehr selten, dafür sieht man aber an vielen Stellen, unter der Epidermis, an den Haarbalgen usw., viel grössere epitheloide Bindegewebsmastzellen entstehen, mit (nach Alkohol-Thionin) dunkelrotvioletten Kernen und feinen, sehr wasserlöslichen Körnchen im breiten Protoplasmasaum. Ob diese Bindegewebsmastzellen aus granulalosen Wanderzellen neu entstehen oder aus denselben Mastmyelozyten, die in frühen Stadien im Bindegewebe nur Mastleukozyten erzeugten, ist schwer zu sagen. Im letzteren Falle müsste man für die histogenen und hämatogenen Mastzellen beim Kaninchen eine gemeinsame basophil-metachromatisch-granulierte Vorstufe annehmen, die aber dann jedenfalls sicherlich doch sehr bald verschwindet, denn im extrauterinen Leben sind beim Kaninchen irgendwelche genetische Beziehungen zwischen Blut- und Bindegewebsmastzellen bisher nicht nachgewiesen.

Bei der Katze und dem Meerschweinchen liegen die Mastzellenverhältnisse im Knochenmark ziemlich gleich. Beim erwachsenen Tier sind hier Mastzellen im Bindegewebe zahlreich, im Mark sind sie hingegen nicht nachweisbar, wohl aber gibt es im Mark Mastmyelozyten und Mastleukozyten, bei der Katze sehr spärliche, bei dem Meerschweinchen sehr viele. Bei der letzteren Tierart sind die Granula der Mastleukozyten sehr grob, haben die Form ovaler Körperchen und färben sich nur sehr blass metachromatisch (Maximow [30], Weidenreich [54], Jolly).

Im embryonalen Leben sehen wir nun, dass zuerst, zugleich mit dem Auftreten der ersten Mastzellen im lockeren Bindegewebe, auch im Mark einzelne spärliche Mastzellen auftauchen, die den Mastzellen im Bindegewebe ganz ähnlich sind (Katze 72 mm, Meerschweinchen 39—40 mm). In einzelnen, spärlich zerstreuten, amöboiden lymphozytoiden Wanderzellen vom kleineren Typus werden im Protoplasma basophile metachromatisch färbbare Körnchen ausgearbeitet. Nicht selten tauchen die ersten Granula in der Zelle zur Zeit auf, wo sie sich noch nicht ganz abgerundet und isoliert hat (Fig. 43 Mtz), also eigentlich in der noch fixen embryonalen Mesenchymzelle. In den späteren Stadien vergrössert sich die Zahl dieser Mastzellen im Mark, hauptsächlich durch Neubildung aus ungranulierten Zellen, z. T., wie die allerdings sehr seltenen Mitosen beweisen, durch eigene Wucherung. Diese Bindegewebsmastzellen bleiben aber im Knochenmark immer sehr spärlich und scheinen schliesslich, vielleicht schon beim neugeborenen Tier, ganz zu verschwinden, denn beim erwachsenen Tier findet man sie nicht mehr.

Dafür entstehen aber bei der Katze und dem Meerschweinchen in den späteren embryonalen Stadien (Katze 102 mm, Meerschweinchen 70 mm) im Knochenmark aus den ungranulierten indifferenten lymphozytoiden Wanderzellen ganz neue Zellen — Mastmyelozyten. Bei der Katze sind es sehr spärliche, ziemlich kleine Wanderzellen mit blassem Kern und schmalem blassen Protoplasmasaum, in welchem ziemlich grobe, nach Alkohol-Thionin hellrotviolette verschwommene Körner gebildet werden. Von diesen Zellen gibt es dann Übergänge zu polymorphkernigen Mastleukozyten mit derselben Körnung. Beim Meerschweinchen sind es zuerst auch sehr spärliche, später (beim neugeborenen Tier) aber sehr zahlreiche Lymphozyten, sowohl kleinere oder mittelgrosse Formen, als auch grössere, in deren Protoplasma die spezifischen Körnchen auftreten; diese letzteren sind ziemlich grob, zuerst rund, später aber ovoid und färben sich mit EAz und nach Alkohol-Thionin in einem eigenartigen grauioletten Ton, welcher der gewöhnlichen Färbung der Mastzellengranula gar nicht ähnlich ist. Aus solchen Myelozyten, in welchen man beim neugeborenen Meerschweinchen ziemlich oft Mitosen findet, entstehen durch Einschnürung und Längenwachstum des Kerns reife Mastleukozyten mit vielen groben grauioletten Körnern im Plasma

und polymorphem Kern, wie man sie beim erwachsenen Tier im Blute trifft.

Beim Meerschweinchen tritt also die getrennte Entstehung der Bindegewebsmastzellen einer- und der Blutmastzellen andererseits sehr deutlich hervor und von einer gemeinsamen, basophil granulierten Vorstufe für die einen und die anderen kann keine Rede sein. Zuerst entstehen überall im Bindegewebe, auch im Mark, histogene Mastzellen; später bilden sich diese Bindegewebsmastzellen im Knochenmark zurück oder sie vermehren sich wenigstens nicht weiter und treten infolgedessen ganz in den Hintergrund. In viel späteren Entwicklungsstadien, am Ende des fetalén Lebens, werden aber im Mark auf selbständige Art und Weise aus denselben Stammzellen, den Lymphozyten, neue, ganz anders beschaffene basophil granulierté Zellen gebildet, die Mastmyelozyten und Mastleukozyten.

8. Die Entstehung der Megakaryozyten.

Die Entstehung der Megakaryozyten im embryonalen Knochenmark lässt sich bei allen untersuchten Säugetieren mit Leichtigkeit verfolgen und verläuft überall in gleicher Weise.

Die Megakaryozyten erscheinen entweder zugleich mit den Erythroblasten (Ratte 38—39 mm) oder etwas später als diese (Katze 64 mm, Meerschweinchen 39—40 mm) und überall und immer auf dieselbe Art und Weise, die schon von v. d. Stricht (49), v. Kostanecki (26), M. Heidenhain (18) u. a. festgestellt worden ist — aus den Lymphozyten (den Leukoblasten v. d. Strichts), durch Hypertrophie von Plasma und Kern, durch Amitose und multipolare Mitose mit nachfolgender Verschmelzung der Tochterkerne, aber ohne Zerschnürung des Zelleibes.

Dort, wo Megakaryozyten entstehen, sieht man immer zuerst typische grosse Lymphozyten mit amöboidem basophilem Protoplasma und grossen, hellen, nukleolenhaltigen Kernen angesammelt (Fig. 41 Lmz). Dann beginnt eine starke Hypertrophie des Protoplasmas, welches dabei basophil bleibt und lange, keulenförmig angeschwollene Pseudopodien entsendet (Fig. 41 Lmz und Meg). Die ersten Veränderungen am Kern sind ausser der starken Grössenzunahme und Chromatinvermehrung zahlreiche buckelförmige Vorwölbungen der Membran, die die ganze Oberfläche

des Kerns höckerig erscheinen lassen. Die Nukleolen wachsen in der ersten Zeit ebenfalls an, während das Chromatin in den Knotenpunkten des Lininnetzes in Form von eckigen Teilchen angesammelt erscheint. Die Entstehung der Megakaryozyten aus den Lymphozyten ist sehr leicht zu beobachten und kann gar nicht in Zweifel gezogen werden. Aus diesem Grunde sind mir die gegenteiligen Angaben von Schridde (46) und Tommasi (51) ganz unverständlich.

Die Einschnürungen der Kernmembran in den jungen Megakaryozyten vertiefen sich oft derart, dass grössere oder kleinere Kernteile ganz abgeschnürt werden (Fig. 41 Meg, oben); dieser amitotische Prozess, der zur Entstehung mehrerer einzelner Kerne von verschiedener Grösse in einer Zelle führt, kommt sicherlich vor, so dass die Megakaryozyten, wenigstens die jüngsten, durchaus nicht immer wirklich einkernig sind.

Andererseits trifft man schon sehr früh pluripolare Mitosen in diesen Zellen, wie sie von v. d. Stricht, v. Kostanecki und Heidenhain beschrieben worden sind; wahrscheinlich werden sie später von der Verschmelzung der Tochterkerne gefolgt. Es ist natürlich in einem jeden einzelnen Fall, wenn man einen Megakaryozyten mit mehreren Kernen sieht, sehr schwierig, bestimmt zu sagen, ob es eine Amitose oder umgekehrt der Ausdruck eines sekundären Verschmelzens der Tochterkerne nach abgelaufener pluripolarer Mitose ist. Da die Mitosen aber in der ersten Zeit doch nur sehr selten vorkommen, die mehrkernigen Megakaryozyten aber ziemlich häufig sind, so ist die Möglichkeit einer richtigen Amitose mit Sicherheit anzunehmen.

In den späteren embryonalen Stadien werden die Megakaryozyten immer zahlreicher und grösser und sie erreichen dabei sehr bald das für den erwachsenen Organismus typische Aussehen. Der Kern stellt in dem ausgebildeten Megakaryozyten, wie es auch Schridde (46) angibt, durchaus nicht immer eine Hohlkugel mit durchlöcherter Wand vor, wie es beim Kaninchen tatsächlich meistens der Fall ist (M. Heidenhain), sondern er kann eine sehr mannigfaltige äussere Form besitzen, in komplizierter Weise zerschnürt sein, oft auch rosettenförmig erscheinen (Ratte).

Die Megakaryozyten sammeln sich bei der Ausbildung des kompakten Markgewebes vornehmlich in der Umgebung der grösseren Gefässe an. Wenn es dünnwandige Venensinus sind,

sieht man die Megakaryozyten dem Endothel von aussen oft eng anliegen und es sogar ins Lumen buckelförmig vorwölben. Phagozytische Eigenschaften habe ich an den Megakaryozyten im embryonalen Mark nicht konstatieren können.

In den spätesten embryonalen Stadien findet man nicht selten auch schon degenerierende Megakaryozyten, wie man sie bei den erwachsenen Säugetieren trifft; solche degenerierende Megakaryozyten können mitunter mit degenerierenden Osteoklasten verwechselt werden.

9. Die topographische Verteilung der verschiedenen Gewebselemente in dem Markraum.

Wir wir aus der vorhergehenden Schilderung gesehen haben, besteht das in den Knorpel eindringende und ihn resorbierende Gewebe von Anfang an aus gewöhnlichen embryonalen Bindegewebszellen, Gefässen, Osteoblasten, Osteoklasten und lymphozytoiden Wanderzellen, Lymphozyten von sehr verschiedenem Aussehen. Dieses primäre oder lymphoide Mark füllt den ganzen Markraum aus, der in der Mitte der Diaphyse entsteht, an der Peripherie von der periostalen Knochenschale umgeben ist und sich allmählich nach den beiden Epiphysen zu ausbreitet. Zuerst ist die Resorptionsgrenze des Knorpels noch sehr uneben, später sind es zwei ganz regelmässige, quergestellte Flächen, die die äusseren Grenzen der wachsenden Markhöhle bilden.

In der Markhöhle bleiben für lange Zeit Reste der verkalkten Knorpelgrundsubstanz liegen, in Form der bekannten Balken und Zwickel mit zernagten Rändern, oft auch ganze inselförmige Gruppen von Knorpelzellen. Sie werden an den einen Stellen von den Bindegewebszellen und Osteoklasten resorbiert, an anderen werden sie von epithelartig angeordneten Osteoblasten umringt, die die junge Knochensubstanz ausarbeiten; die Knorpelreste werden infolgedessen mit der Zeit von einer immer dickeren Knochenschicht umsäumt, die ihrerseits an den einen Stellen wieder resorbiert, an den anderen verdickt wird. Die auf solche Weise entstehenden Knochenbälkchen mit den Knorpelresten im Innern nehmen immer die mittleren, älteren Teile der nunmehr schon langen Markhöhle ein, welche jetzt in den grossen Extremitätenknochen mehrere Millimeter Länge erreicht (z. B.

Katzenembryonen von 70 mm, Meerschweinchenembryonen von 40—55 mm, Kaninchen 55 mm, Ratte 30 mm); nach den Epiphysen zu verdünnen sich die Knochenbälkchen und an der Ossifikationslinie sieht man im Markgewebe nur die Knorpelreste liegen.

Die periostale Knochenmanschette, die ihre grösste Dicke bekanntlich in der Mitte der Diaphyse erreicht, besteht aus vielen dicht angeordneten Knochenbälkchen ohne Knorpelreste und mit viel engeren Zwischenräumen. In diesen letzteren befindet sich das sog. periphere oder periostale Knochenmark und hier verlaufen auch die Gefässe, die vom Periost in das den zentralen Markraum erfüllende enchondrale Mark ziehen.

Die oben ausführlich beschriebenen Blutbildungsprozesse beginnen stets in den ältesten Teilen der enchondralen Markhöhle, in ihrer Mitte. Von hier aus verbreiten sie sich nach beiden Seiten und schreiten nach den Epiphysen zu vor. Das primäre lymphoide Mark verwandelt sich in myeloides, blutbildendes.

Die verschiedenen aus den Lymphozyten entstehenden Blutzellenarten, die Erythroblasten, Myelozyten und Megakaryozyten bilden zuerst kleine, lose Herde und Gruppen zwischen den enchondralen Knochenbälkchen, den Gefässen und den locker angeordneten, wuchernden, fixen Bindegewebszellen; überall sieht man zuerst noch reichliche, helle, amorphe Grundsubstanz. Die Gefässe sind in der ersten Zeit nicht sehr weit und besitzen gewöhnliches wucherndes Endothel.

In den späteren Stadien wuchern die Blutzellen immer mehr und mehr und sie nehmen den ganzen freien Raum zwischen den Gefässen und den Knochenbälkchen ein und von den fixen Bindegewebszellen bleibt nur eine kleine Anzahl übrig, die als blasse, unscheinbare Stromazellen zwischen den Blutzellen zerstreut liegen und später die Fettzellen liefern. Die amorphe helle Grundsubstanz wird ganz verdrängt, das Gewebe wird immer zellreicher und massiger. Die Gefässe erweitern sich dabei sehr stark und bald erscheint der grössere mittlere Teil der Diaphyse von sehr weiten sinusähnlichen Bluträumen mit sehr dünner Endothelwand eingenommen, so dass das eigentliche Markgewebe nur auf schmale Streifen zwischen den Gefässwänden und den Knochenbälkchen reduziert erscheint (Katze 76 mm, Meerschweinchen 46 mm, Kaninchen 55 mm, Ratte 30 mm). Ungefähr

zur selben Zeit, wo sich die breiten venösen, sinusähnlichen Gefässe ausbilden, meist noch etwas früher, sieht man im Knochenmark auch die ersten Arterien auftreten (Ratte 22—23 mm, Kaninchen 55 mm, Meerschweinchen 39—40 mm, Katze 60 mm). Die Endothelzellen der betreffenden Gefässe werden saftig, ziehen sich stark in die Länge, die ihnen von aussen anliegenden embryonalen Bindegewebszellen verwandeln sich in glatte Muskelzellen und lagern sich quer um das Gefäss herum.

Am Ende des fetalen Lebens ändert sich diese Verteilung wieder, denn die enchondralen Knochenbälkchen werden mit der Zeit resorbiert und verschwinden. Die Markhöhle enthält dann keinen spongiösen Knochen mehr oder nur geringe Spuren davon und erscheint durch und durch von gleichmässig gebautem, kompaktem Markgewebe eingenommen, welches jetzt von Venensinus durchzogen wird, die relativ wieder enger und gleichmässiger erscheinen. An vielen Stellen sieht man durch das Gewebe gut ausgebildete Arterien ziehen.

Trotz der raschen Ausbreitung der Blutbildung von der Mitte der Diaphyse nach den beiden Epiphysen hin bleibt aber eine mehr oder weniger breite Gewebszone an der Ossifikationslinie immer rein lymphoid; zuerst, wenn die Blutbildung eben erst in der Mitte der Diaphyse beginnt, ist diese Zone breit; später verschmälert sie sich immer mehr und mehr, da die Resorption des Knorpels viel langsamer vor sich geht, als die Ausbreitung des Blutbildungsprozesses; ganz eingeholt wird aber die Resorptionslinie von der Blutbildungsgrenze bis zum Abschluss des Längenwachstums des Knochens nicht, solange zwischen Epi- und Diaphyse noch Knorpel existiert.

Selbst in den spätesten fetal en Stadien können wir infolgedessen in einem langen Extremitätenknochen, in welchem die mittleren Teile der Diaphyse schon längst von kompaktem Knochenmarkgewebe eingenommen erscheinen, an den enchondralen Ossifikationslinien dieselben Entwicklungsprozesse wiederfinden, die wir beim ersten Einwuchern des primären Markes in den Knorpel beobachtet haben. An der Resorptionsfläche des letzteren sieht man, wie früher, vordringende und sich in die Knorpelkapseln einfressende Blutkapillaren mit den sie umgebenden indifferenten Bindegewebszellen. Hier und weiter nach der Diaphyse zu sieht man die fortdauernde Entstehung von Osteo-

klasten und von Lymphozyten der verschiedensten Typen aus den fixen Bindegewebszellen. Noch weiter nach rückwärts sieht man die allmähliche Entstehung der verschiedenen Blutzellenformen, der Erythroblasten, Myelozyten und Megakaryozyten aus den Lymphozyten; zuerst sind sie noch locker zerstreut, weiter nach der Diaphysenmitte zu gehen sie allmählich in das kompakte Markgewebe über. In dieser lymphatischen Grenzzone sieht man auch die früheren Knorpelbälkchen und -zwickel und nach der Diaphyse zu werden sie in der oben beschriebenen Weise von Knochensubstanz umsäumt und in Knochenbälkchen aufgenommen, um schliesslich zusammen mit diesen letzteren in den ältesten mittleren Teilen der Markhöhle endgültig resorbiert zu werden.

Nun noch einige Bemerkungen über das periostale, periphere Mark; es bleibt in bezug auf seine Masse weit hinter dem enchondralen Mark zurück, denn es füllt ja nur die Zwischenräume in der periostalen Spongiosa aus. Dies Gewebe besitzt zuerst auch alle Eigenschaften des lymphoiden oder primären Markes, es besitzt also ausser gewöhnlichen Bindegewebszellen, Osteoklasten und Osteoblasten auch Wanderzellen der verschiedensten Art. Diese letzteren sind hier aber relativ spärlich — am häufigsten kommen hier noch die oben beschriebenen vakuolisierten Wanderzellen vor. Wenn die Blutbildung im enchondralen Mark beginnt, bleibt das periostale lange Zeit unverändert. Erst sehr allmählich dringt der Blutbildungsprozess auch in die periostalen Markräume vor und dann sieht man hier aus den Lymphozyten ebenfalls Erythroblasten und Myelozyten entstehen. Hier erreicht diese Blutbildung aber doch immer nur eine sehr geringe Intensität, nur bei der Ratte erscheint sie auch im periostalen Knochenmark zuletzt ziemlich stark entwickelt.

10. Über die verschiedenen Markzellen bei neugeborenen Tieren an feucht fixierten Deckglaspräparaten.

Da die bisherigen von Hämatologen ausgeführten Untersuchungen über die Histogenese des Knochenmarkes, wie wir gesehen haben, fast ausschliesslich an Deckglaspräparaten ausgeführt worden sind, so wird es nützlich sein, wenn ich im vorliegenden Abschnitt in möglichst kurzer Weise die verschiedenen

wichtigsten Zellformen beschreibe, die man bei einem neugeborenen Säugetier an einem feucht fixierten Deckglaspräparat vom Knochenmark erhält. In den frühen embryonalen Stadien ist es natürlich meistens sehr schwierig, oder ganz unmöglich, Deckglaspräparate vom Mark herzustellen, da dabei hauptsächlich nur das Blut aus den weiten Gefässen herausgepresst wird.

Als Beispiel wähle ich das neugeborene Kaninchen. Bei allen untersuchten Säugetieren haben aber Deckglaspräparate vom Mark neugeborener Exemplare überall ganz entsprechende Resultate ergeben.

In einem Deckglaspräparat vom Femur erblicken wir eine grosse Menge der verschiedensten Zellen in buntem Durcheinander. Nach dem eingehenden Studium der vorhergehenden Entwicklungsstadien an Schnitten ist es eine Leichtigkeit, sich in denselben zurechtzufinden und jeder Zelle den ihr gebührenden Platz in der Entwicklungsreihe der Blutzellen zuzuweisen.

Vor allem lenken unsere Aufmerksamkeit die zahllosen ungranulierten lymphoiden Zellen, die Lymphozyten, auf sich (Fig. 44 a—p). So wie diese Zellen gleich bei ihrer ersten Entstehung im lymphoiden, primären Mark äusserst polymorph und verschieden waren, so ist es auch jetzt geblieben. Im feucht fixierten Deckglaspräparat, wo die zytologischen Strukturen noch besser konserviert erscheinen, als an Schnittpräparaten, ist es sogar möglich, eine noch grössere Mannigfaltigkeit in der inneren Struktur und der äusseren Form der Lymphozyten zu bemerken.¹⁾

Es fallen zuerst die ganz grossen Lymphozyten in die Augen (Fig. 44 n, o). Ihr Kern kann fast regelmässig kugelig, oval, bohnenförmig, oder auch unregelmässig eingeschnürt sein. In seinem Inneren sieht man ausser einem oder mehreren Kernkörperchen feine eckige Chromatinteilchen im hellen Liningerüst liegen und eine ziemlich grosse Menge Kernsaft, weshalb der Kern in diesen grossen Formen der Lymphozyten in den meisten Fällen hell, oft sogar sehr blass erscheint. Das Protoplasma hat einen sehr wechselnden Grad von Basophilie; es kann dunkel

¹⁾ Als Besonderheit der mit Z F feucht fixierten und mit E Az gefärbten Deckglaspräparate muss notiert werden, dass das Chromatin hier in allen Zellkernen einen violetten Ton bekommt, während die Nukleolen im Gegenteil bläulich erscheinen. Das basophile Protoplasma erhält eine rein himmelblaue, dunklere oder hellere Färbung.

sein und enthält dann meist helle Vakuolen (n) oder es ist fast ganz homogen und blass (o). Die Mitosen dieser Lymphozyten sind sehr charakteristisch — die Gruppe der plumpen dunklen Chromosomen liegt in einem fast homogenen, hellblauen Zelleib (p).

Von diesen ganz grossen Lymphozyten gibt es alle möglichen Übergänge zu kleineren Zellen, die entweder qualitativ ganz den ersteren ähnlich sind, oder sich durch gewisse Verschiedenheiten auszeichnen (f—m). Der Kern kann sehr unregelmässig eingeschnürt sein (f, g, h) und enthält oft viel mehr Chromatin, so dass er sehr dunkel erscheint, während die Nukleolen undeutlich werden (f, i). Die Chromatinteilchen im Kern können auch eine sehr verschiedene Grösse und eine mehr oder weniger regelmässige Verteilung aufweisen. In anderen Fällen bleibt der Kern dieser kleineren, mittelgrossen Lymphozyten, im Gegenteil, auffallend blass und chromatinarm (k, l, m). Auch in diesen mittelgrossen Lymphozyten kommen unzweifelhafte Mitosen vor.

Von den mittelgrossen Formen gibt es weiter alle Übergänge zu kleinen Zellen, die ganz und gar dem Typus der kleinen Lymphozyten entsprechen. Sie haben sehr spärliches, schmales, hellblaues Plasma und einen meist sehr dunklen, chromatinreichen, oft aber auch helleren Kern ohne deutlich sichtbare Nukleolen (a—e). Die Form des Kernes ist nur selten rund oder rundlich (a, b), viel häufiger bildet die Kernmembran tiefe Einschnürungen, so dass der Kern einen ziemlich hohen Grad von Polymorphie erreichen kann (c, d, e). In den beschriebenen kleinen Lymphozyten sind Mitosen mit Sicherheit nicht nachzuweisen.

Es erhellt aus der angeführten Beschreibung, dass beim neugeborenen Kaninchen im Knochenmark sehr zahlreiche Zellen existieren, die histologisch nicht anders als „Lymphozyten“ genannt werden können, in dem Sinne, wie Weidenreich (57) und ich diese Benennung für alle ungranulierten, amöboiden, einkernigen Zellen des Blutes, der Lymphe und des Bindegewebes gebrauchen. Diese Zellen sind hier, ebenso wie im Blute, in der Lymphe, in den serösen Höhlen, im Bindegewebe (Maximow, Weidenreich) sehr polymorph, es gibt grosse, mittlere und kleine Formen von ganz verschiedenem Aussehen. Und trotz alledem fehlt jeder Grund für eine strenge Scheidung dieser Formen als einzelner, phylogenetisch selbständiger Zellarten. Alle Formen

sind durch fließende Übergänge mit einander verbunden. Die kleinen entstehen aus den grossen durch Wucherung, umgekehrt können die grossen aus den kleinen wieder durch Hypertrophie, Vergrösserung von Kern und Protoplasma entstehen. Alle diese Formen sind also bloss funktionelle, vorübergehende Erscheinungszustände einer einzigen Zellart, der Lymphozyten.

Diese ungranulierten Zellen, die Lymphozyten, stellen im Knochenmark den Ausgangspunkt aller Entwicklungsrichtungen der Hämatopoese vor. Sehen wir uns vor allem die Entwicklungsreihe der Hämoglobinzellen näher an.

Aus den Lymphozyten, und zwar aus ihren grösseren Formen, entstehen durch differenzierende Wucherung zunächst Zellen, die den Lymphozytencharakter im allgemeinen noch beibehalten, aber schon typische neue Merkmale erlangen (Fig. 47 a, b). Der Zellenumfang wird etwas kleiner, das Protoplasma verliert die Fähigkeit zur amöboiden Bewegung, es nimmt ferner am Deckglaspräparat zunächst eine immer dunklere blaue Färbung an, der Kern wird regelmässig rund, verliert die Einkerbungen der Membran, in seinem Inneren bildet das Chromatin ein immer dichteres Gerüst aus eckigen, in regelmässigen Abständen voneinander gelagerten Chromatinteilchen. Die Nukleolen sind zuerst noch deutlich zu unterscheiden. Diese Zellen stellen nichts anderes vor, als die oben an Schnittpräparaten ausführlich beschriebenen jüngsten Megaloblasten (Fig. 34 und 40 Mlb). Merkwürdig ist, dass die an den Deckglaspräparaten für die erythroblastische Entwicklungsrichtung so ausserordentlich typische temporäre starke Zunahme der Protoplasmabasophilie an Schnittpräparaten gar nicht hervortritt. Solche stark basophile, noch hämoglobinlose Erythroblasten mit schmalem Protoplasmarand sind bereits (und gerade an Deckglaspräparaten) von manchen Autoren gesehen und richtig erkannt worden, so z. B. von Pappenheim (39).

Die Mitosen der beschriebenen stark basophilen Zellen sind sehr zahlreich vorhanden; während des Teilungsprozesses färbt sich das Protoplasma wieder bedeutend heller (Fig. 47 c).

In den weiteren Generationen bekommt man typische ältere Megaloblasten, runde Zellen mit ganz schmalem, homogenem, noch immer tiefblau gefärbtem Protoplasmasaum; die äusserst starke Basophilie des letzteren verdeckt die wahrscheinlich schon zu dieser Zeit sich ansammelnden ersten Hämoglobinspuren

(Fig. 47 d). Der Kern besitzt jetzt keine deutlichen Nukleolen mehr und enthält ein sehr regelmässiges Gitterwerk aus eckigen, miteinander verbundenen Chromatinteilchen; die scheinbar sehr dunkle Färbung des Kerns hängt wahrscheinlich in Wirklichkeit zum grössten Teil von der sehr dunklen Färbung des umhüllenden Protoplasmas ab.

Bei der weiteren Wucherung wird der Umfang der Zellen immer kleiner, die Basophilie des Protoplasmas verschwindet rasch und an Stelle der tiefblauen Färbung tritt zuerst die violette (Fig. 47 e, f), dann die mehr oder weniger rein rote Färbung des homogenen hämoglobinhaltigen Protoplasmas. Der Kern wird auch kleiner, seine Struktur wird immer dichter, seine Färbung dunkler.

Man bekommt schliesslich die bekannten reifen Normoblasten (g) mit pyknotischem, nicht mehr wucherungsfähigem, sehr oft unregelmässig eingeschnürtem Kern, der dann ausgestossen wird (h). Auch an Deckglaspräparaten findet man nirgends und niemals Beweise für die angebliche „intrazelluläre Kernaflösung“. Zerfall des pyknotischen Kernes in Stückchen noch in der Zelle selbst kommt wohl hin und wieder vor, wie ich es schon oben notiert habe, aber das ist auch eine sehr seltene Erscheinung und sie beweist nichts weiter, als den schon von mir (31, 32), Weidenreich (52, 55) und Jolly (25) behaupteten Satz, dass der pyknotische Kern des Normoblasten zuerst degeneriert, dabei mitunter in Stücke zerfallen kann und erst dann ausgestossen wird.

Bei der Ratte und dem Meerschweinchen findet man in den reifen Normoblasten neben dem pyknotischen Kern ein ganz winziges, dunkelblau gefärbtes Körperchen, meist in der Form eines Doppelkörnchens; seine Färbung gelingt aus unbekannten Gründen nicht immer, wenn sie aber gelingt, erscheinen alle Zellen mit diesem Gebilde versehen. Wenn der Kern dann ausgestossen wird, bleibt in dem kernlosen Erythrozyt das Körperchen unverändert liegen.

Diese Körperchen entsprechen wohl den besonders von Weidenreich (55) ausführlich beschriebenen, als Kernreste gedeuteten Gebilden in den Erythrozyten, die er „Chromatinstäubchen“ nennt. Ihre morphologische Bedeutung sollte aber noch genauer erforscht werden.

Die Entwicklungsreihe der Spezialgranulozyten beginnt beim neugeborenen Kaninchen mit Zellen, die in ihrem Protoplasma, als gemeinsames, notwendiges Merkmal, spärliche, feine, pseudo-eosinophile Körnchen enthalten (Promyelozyten nach der Terminologie von Pappenheim). Nun sind aber diese Zellen in allen anderen Beziehungen ausserordentlich verschieden (Fig. 45 a—h). Diese Verschiedenheiten sind leicht erklärlich. Die Spezialzellen entstehen, wie wir es schon oben gesehen haben, durch Ausarbeitung spezifischer Körnchen im Protoplasma der Lymphozyten. Da nun diese letzteren selbst äusserst polymorph, dabei aber alle gleichwertig sind, kann naturgemäss auch die Spezialkörnung in allen möglichen Lymphozytenformen auftreten und so bekommen wir die grosse Mannigfaltigkeit der jungen Myelozyten.

Am häufigsten treten die ersten Spuren der pseudoeosinophilen Körnung in den grossen und mittelgrossen Lymphozyten mit schwach basophilem, hellem, himmelblauem Plasma auf (Fig. 45 b, c, d, f). Seltener geschieht dies in den Lymphozyten mit sehr dunklem Protoplasma und oft auch sehr dunklem Kern (h). Noch seltener sind Zellen, wie die unter g abgebildete. Die Lokalisation der ersten Körnchen im Zelleib ist sehr verschieden: bald liegen sie hart an der Peripherie der Zelle, bald, und das ist das häufigste, umgeben sie die Sphäre in einem zuerst losen, später immer dichteren und dichteren Haufen (d). Der Kern bewahrt zuerst seinen Lymphozytencharakter (b, d). Später aber, im reiferen Myelozyten mit schon zahlreichen Körnchen erlangt er das für diese Zellen typische Aussehen — blasses Liningerüst mit spärlichen, unregelmässig zerstreuten Chromatinteilchen und ein oder mehrere Kernkörperchen von verschiedener Grösse (f, i). Nicht selten findet man jetzt auch Mitosen in Zellen, die noch spärliche Körnchen enthalten (e), ferner Mitosen in ausgebildeten Myelozyten.

Während beim Embryo in den frühesten Stadien die Spezialzellen zum grössten Teil auf abgekürztem Wege, ohne Myelozytenstadium, direkt aus kleinen lymphoiden Zellen entstehen, ist dies beim neugeborenen Tier nur mehr selten der Fall. Aber auch jetzt findet man hin und wieder Zellen, die man für nichts anderes halten kann, als für kleine Lymphozyten, in deren etwas verbreitertem Protoplasmasaum die ersten Spuren der pseudo-eosinophilen Körnung auftreten (a).

Die weitere Entwicklung der pseudoeosinophilen Myelozyten zu reifen Leukozyten brauche ich nicht zu beschreiben, weil sie allgemein bekannt ist.

Was die Entstehung der eosinophilen Leukozyten betrifft, so findet man beim neugeborenen Kaninchen meistens schon grosse, granulareiche Myelozyten (Fig. 46 d, e); die Körner sind grob, oft ovoid oder stäbchenförmig, glänzend und hellrot gefärbt. Von diesen groben eosinophilen Körnern sind aber einige oft doch noch deutlich blau gefärbt (d), also unreif. Der Kern der eosinophilen Myelozyten enthält meistens keine deutlichen Nukleolen und ist entweder rund (e) oder tief eingeschnürt (d); gelegentlich, wenn auch selten, findet man Mitosen in diesen Zellen.

Eosinophile Zellen mit beginnender Granulaanhäufung sind jetzt selten, man findet sie aber doch. Von einer mit den Spezialgranulozyten gemeinsamen granulierten Vorstufe, deren Möglichkeit für das embryonale Leben ich oben bewiesen zu haben glaube, ist aber jetzt nichts mehr zu finden. Wo eosinophile Zellen aus anders gearteten neu entstehen, sieht man überall zuerst ungranulierte Zellen, mittelgrosse Lymphozyten, mit gewöhnlichem nukleolenhaltigem Kern und blassem Plasma (Fig. 46 a); im letzteren erscheinen sofort von den pseudoeosinophilen Körnern leicht zu unterscheidende, gröbere, zuerst noch deutlich basophile, grauviolette, glänzende Körnerchen, die sich später vergrössern, zahlreicher werden, einen immer deutlicheren roten Ton annehmen und sich in richtige eosinophile Körner verwandeln, während der Kern ebenfalls wächst, die Nukleolen verliert und vorübergehend einen höheren oder geringeren Grad von Polymorphie erlangen kann. Aus diesen in Fig. 46 unter b und c abgebildeten Zellen entwickeln sich dann die ganz grossen eosinophilen Myelozyten, aus diesen aber weiter auf bekanntem Wege die reifen eosinophilen Leukozyten. Direkte Entstehung reifer eosinophiler Leukozyten aus kleinen lymphoiden Zellen mit beginnender Granulaanhäufung lässt sich nicht mehr beobachten.

Was zum Schluss die Mastmyelozyten und Mastleukozyten anbelangt, so sieht man jetzt meistens schon granulareiche, amöboide Mastmyelozyten mit kleinem rundem Kern (Fig. 48 b). Auch Mitosen kann man in ihnen zuweilen finden. Diese Myelozyten verwandeln sich in die bekannten reifen granulareichen

polymorphkernigen Mastleukozyten des Kaninchens (c). Neubildung von Mastmyelozyten aus ungranulierten Zellen ist auch vorhanden, aber man findet sie nur mehr selten. Es sind dann entweder mittelgrosse oder grosse Lymphozyten (a), in deren Protoplasma zuerst spärliche, einzelne, später immer zahlreichere basophile metachromatische Körner auftreten.

Es wäre zum Schluss noch zu erwähnen, dass man im Deckglaspräparat vom Knochenmark ausser den beschriebenen Zellarten immer noch Megakaryozyten, Osteoklasten, Osteoblasten, seltene Stromazellen und in wechselnder Anzahl auch Phagozyten findet; letztere stellen Stromazellen vor, die in ihrem Protoplasma zahlreiche verschlungene und mehr oder weniger veränderte nackte Normoblastenkerne enthalten.

11. Schluss.

In dem vorliegenden Schlussabschnitt wird es zweckmässig sein, zunächst die objektiven Resultate meiner Untersuchungen über die Histogenese des embryonalen Knochenmarks kurz zu resümieren und weiter daran einige Erörterungen von allgemein-hämatologischer Bedeutung anzuknüpfen.

In den knorpelig vorgebildeten langen Extremitätenknochen nimmt die Knochenmarkbildung ihren Ausgang von dem Perichondrium, welches aus indifferenten, embryonalen, eng aneinander geschmiegtten Zellen mit länglichen Kernen und aus Blutgefässen besteht. Die Zellen dieser Keimschicht verwandeln sich zunächst z. T. in Osteoblasten und bilden in der Mitte der Diaphyse eine periostale spongiöse Knochenschale, die übrigen dringen durch die Öffnungen des periostalen Knochens hindurch in den verkalkten Knorpel ein. Der letztere wird resorbiert und es entsteht die primäre Markhöhle, welche von lockerem, zell- und gefässreichem embryonalem Bindegewebe eingenommen wird. Die Knorpelzellen gehen dabei in der Regel zugrunde. Es ist aber die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass einige von ihnen am Anfang der Resorption aus den Kapseln zu einer Zeit befreit werden, wo sie der Degeneration noch nicht verfallen sind. In diesem Falle scheinen sie am Leben zu bleiben, sogar zu wuchern und können sich vielleicht wieder in gewöhnliche embryonale Bindegewebszellen zurückverwandeln.

Die Zellen des embryonalen Bindegewebes, welches die Markhöhle erfüllt, sind vollkommen indifferent; ein Teil von ihnen verwandelt sich in Osteoblasten, die die Reste der verkalkten Knorpelsubstanz mit Knochen umsäumen, ein anderer erzeugt durch gruppenweise Verschmelzung (ohne Kernteilung) mehrkernige Osteoklasten. Ausserdem entstehen aber schon beim ersten Anfang der Resorption des Knorpels, noch mehr in den späteren Stadien, aus den embryonalen Bindegewebszellen durch Abrundung und Isolierung zahlreiche indifferente lymphozytoide Wanderzellen von sehr verschiedenem Aussehen, Lymphozyten, wie sie zu derselben Zeit überall im Bindegewebe des Embryokörpers vorkommen. Ein Teil von ihnen hat das Aussehen von grossen Lymphozyten, ein anderer von kleinen Lymphozyten, die dritten stellen amöboide Wanderzellen mit gefaltetem Kern vor usw. Trotz dieser histologischen Verschiedenheiten sind alle diese Zellen in gleicher Weise indifferent, alle gleichwertig, alle mit derselben sehr reichhaltigen prospektiven Entwicklungspotenz ausgestattet und es existieren zwischen allen ihren histologischen Formen fließende Übergänge. In allen Wanderzellen findet man, ebenso wie in den fixen Bindegewebszellen, Mitosen.

Dies embryonale gefässreiche Bindegewebe, welches die primäre Markhöhle erfüllt und den verkalkten Knorpel immer weiter resorbiert, das „primäre Knochenmark“, enthält also von Anfang an in loco entstandene Lymphozyten. Es kann folglich mit Pappenheim als „lymphoides Mark“ bezeichnet werden. Dies ist tatsächlich die primitive, ursprüngliche Form eines jeden Knochenmarks, überhaupt eines jeden blutbildenden Gewebes. Auch in den Schädelknochen fand ich in den Markräumen der jungen Spongiosa zuerst ein ganz ähnliches embryonales gefässreiches Bindegewebe mit Lymphozyten, wie in den langen Extremitätenknochen.

Im primitiven lymphoiden Zustande bleibt das embryonale Knochenmark nur sehr kurze Zeit. Die Neubildung von Lymphozyten aus den fixen Zellen dauert noch lange fort, aber es beginnt bald die eigentliche Blutbildung, und zwar geschieht dies im Gegensatz zu den Vögeln (Dantschakoff) extravaskulär, im Gewebe. Das Mark bekommt nun myeloiden Charakter. Bei den meisten untersuchten Säugetieren erscheinen zugleich Erythroblasten und Spezialgranulozyten, bald nachher auch eosinophile

Granulozyten, Megakaryozyten und schliesslich auch Mastgranulozyten. Nur bei Ratte und Maus beginnt die Blutbildung mit der Bildung von Spezialgranulozyten und eosinophilen Zellen, während die Erythroblasten erst erheblich später erscheinen.

Alle die verschiedenen Blutzellenarten, sowohl die Erythroblasten, als auch die verschiedenen Granulozyten, entstehen aus denselben indifferenten lymphoiden Wanderzellen, den Lymphozyten, durch differenzierende Wucherung und Entwicklung in verschiedenen Richtungen. In den Lymphozyten wurzeln also sämtliche Blutzellenstämme. Sie sind die für alle Blutzellenarten gemeinsame Stammform, in derselben Weise, wie ich es schon früher auch für die embryonale Blutbildung an anderen Stellen, im Dottersack, im Körpermesenchym, in der Leber nachgewiesen habe.

Die gewöhnlichen fixen Bindegewebszellen, die zur Lymphozytenbildung nicht verbraucht werden, liefern das Stützgewebe, das Stroma des Knochenmarks. Sie bleiben mit den Osteoblasten und den Gefässwandzellen in enger Verbindung; auch die Osteoklasten scheinen ihnen sehr nahe zu stehen, denn ein Teil dieser Riesenzellen kann sich später wieder in einzelne Zellen auflösen, die sich dem Stützgewebe einfügen.

Bei der Entwicklung zu hämoglobinhaltigen Zellen nehmen die Wanderzellen stets zuerst das Aussehen grosser Lymphozyten an; diese wuchern und erzeugen Megaloblasten mit noch stark basophilem Plasma, in welchem erst sehr allmählich das Hämoglobin ausgearbeitet wird, während der Kern die für die Erythroblasten typische Chromatinanordnung schon frühzeitig erhält. Die Megaloblasten wuchern weiter, es entstehen dabei kleinere Zellen mit immer dunkleren Kernen und hämoglobinreicherem Plasma und schliesslich bekommt man typische Normoblasten, deren Kern der Pyknose verfällt und in degeneriertem Zustande ausgestossen wird. Intrazelluläre Kernauflösung liess sich auch im Knochenmark, ebenso wie in den anderen blutbildenden Organen, nicht nachweisen. Die ausgestossenen Kerne werden von den fixen Bindegewebszellen (den Stromazellen des Knochenmarks), zuweilen auch von den Blutgefässendothelien gefressen.

Die ersten Spuren der Spezialkörnung tauchen in den verschiedensten Lymphozytenarten auf, den grössten und den kleinsten, auch in den lymphoiden Wanderzellen von „histogenem“ Typus.

Alle diese Zellen sind eben gleichwertig. Am Anfang entstehen mit Vorliebe sofort granulareiche kleine polymorphkernige Zellen von reiferem Charakter, primitive, noch unvollkommene Spezialleukozyten, durch direkte Verwandlung der kleinen Lymphozytenformen, wobei das Myelozytenstadium übersprungen wird, ebenso wie es nach Dantschakoff auch im Knochenmark der Vögel am Anfang geschieht. Später werden die typischen grossen blaskernigen Myelozyten zahlreicher, aus denen die reifen Leukozyten dann durch den bekannten Vorgang der Wucherung mit progressiver Kernpolymorphose entstehen.

Die eosinophilen Granulozyten entstehen bei Katze und Ratte zugleich mit den Spezialgranulozyten, ebenfalls aus den Lymphozyten, durch Ausarbeitung der spezifischen eosinophilen Körnchen im Plasma. Beim Kaninchen und Meerschweinchen erscheinen sie hingegen später, als die pseudoeosinophilen Spezialzellen und hier ist es möglich, besonders beim Meerschweinchen, dass für die beiden Granulozytenarten zuerst eine gemeinsame granuliert Vorstufe gebildet wird, die sich jedoch dem Aussehen nach mehr dem Typus der Spezialgranulozyten nähert und von der später die eosinophilen Zellen gewissermassen abgespalten werden. Doch bleibt auch beim Meerschweinchen diese gemeinsame granuliert Vorstufe, wenn sie überhaupt existiert, nur kurze Zeit, nur während der frühen Periode der Markentwicklung bestehen und später sieht man auch hier die eosinophilen Zellen, ebenso wie die pseudoeosinophilen, selbständig aus derselben gemeinsamen ungranulierten Stammzelle, dem Lymphozyt, durch allmähliche Ausarbeitung von eosinophilen Körnchen entstehen.

Bei allen untersuchten Säugetieren, ausser dem Kaninchen, findet man im embryonalen Knochenmark sowohl „histogene“, als auch „hämatogene“ Mastzellen. Die ersten erscheinen früher, entstehen aus den lymphoiden Wanderzellen und sehen in jeder Beziehung den Mastzellen des Bindegewebes ähnlich; bei der Ratte bleiben sie im Mark auch beim erwachsenen Tier in grosser Anzahl, bei Katze und Meerschweinchen verschwinden sie später. Die Blutmastzellen entstehen im Mark ebenfalls aus den Lymphozyten durch allmähliche Granulaausarbeitung, aber später, und, wie es scheint, als ganz besondere Zellart, die zu den Bindegewebsmastzellen keine Beziehungen offenbart, ausser der gemeinsamen ungranulierten Stammzelle. Bei der Ratte und der

Katze sind die Blutmastzellen sehr selten, beim Meerschweinchen zahlreich und hier erscheinen sie zum Teil als Mastmyelozyten, zum Teil gleich als reife Mastleukozyten.

Beim Kaninchen entstehen im Knochenmark, ebenso wie überall im Bindegewebe, schon sehr früh basophil-metachromatisch granulierte Zellen, wie immer aus den Lymphozyten, durch Ausarbeitung spezifischer Granula; sie müssen als Mastmyelozyten angesehen werden, da sie sich in polymorphkernige Mastleukozyten verwandeln. Im Knochenmark bleibt die Produktion dieser Zellen für immer lokalisiert. Im Bindegewebe geht sie zurück, hier entstehen aber dafür in den letzten Stadien des embryonalen Lebens die beim Kaninchen immer sehr spärlichen Bindegewebsmastzellen.

Die Megakaryozyten entstehen ungefähr zu gleicher Zeit wie die Erythroblasten, ebenfalls aus den Lymphozyten, wobei Kern und Protoplasma hypertrophieren und am ersten sich die bekannten amitotischen und multipolar-mitotischen Prozesse abspielen.

Die verschiedenen im Knochenmarksgewebe entstehenden Blutzellenarten, die Erythrozyten, die Lymphozyten, die granulierten Leukozyten müssen schliesslich in die Blutbahn, in die Gefässe gelangen. Insofern es sich dabei um bewegliche Zellen handelt, also um Lymphozyten oder granulierten Leukozyten, geschieht dies hauptsächlich durch aktive Permigration durch die dünne Gefässwand. In allen Entwicklungsstadien findet man sehr schöne Permigrationsbilder, besonders für die Lymphozyten. Was die Erythrozyten betrifft, so gelangen sie ins zirkulierende Blut infolge einer eigentümlichen Auflockerung des Gefässendothels an den Stellen, wo Erythrozyten im Gewebe entstehen. Durch die Öffnungen in der Endothelwand werden die reifen Erythrozyten, zum Teil auch die Normoblasten, vom Blute weggespült, später schliesst sich der Defekt in der Endothelwand wieder.

Die bei der Untersuchung der Histogenese des Knochenmarks bei Säugetieren erhaltenen Resultate bestätigen also wieder einmal die monophyletische Theorie der Hämatopoese. Auch im Knochenmark treten zu allererst indifferente Wanderzellen auf, Lymphozyten. Sie entstehen aus den gewöhnlichen embryonalen

indifferenten Bindegewebszellen durch Abrundung und Mobilisierung; histologisch können sie sehr verschieden aussehen, in bezug auf die prospektive Entwicklungspotenz aber sind sie alle gleichwertig. Aus ihnen entstehen durch differenzierende progressive Entwicklung in verschiedenen Richtungen alle anderen Blutzellenformen, die Erythroblasten, die verschiedenen Granulozyten, die Megakaryozyten.

Die Vorstellung von dem Begriff „Lymphozyt“, von seinen morphologischen und histogenetischen Eigenschaften, die ich mir auf Grund der in der vorliegenden Arbeit geschilderten, am Knochenmark gewonnenen Resultate und meiner früheren hämatologischen Arbeiten gebildet habe, erfreut sich vorläufig keiner besonderen Zustimmung von seiten der Hämatologen von Fach, der Kliniker und Pathologen. Ich halte es für überflüssig, hier am Schluss der Arbeit mich noch in eine längere Diskussion über die verschiedenen in der Literatur vorhandenen Meinungs-differenzen einzulassen. Gründliche und erschöpfende Literatur-übersichten in dieser und verwandten hämatologischen Fragen findet man jetzt an vielen Stellen, so in den *Folia hämatologica*, in dem neuen Atlas von Pappenheim (42) usw. Ich konstatiere hier bloss, dass einer der gründlichsten Kenner des Blutes und Bindegewebes unter den normalen Anatomen, Weidenreich, auf Grund seiner zahlreichen eingehenden Arbeiten zu Schlüssen gelangt ist, die mit den meinigen vollständig harmonieren. Auch Dominicis (11, 12, 13) Standpunkt deckt sich in den meisten Beziehungen mit dem meinigen. Die neuesten Untersuchungen von Dantschakoff (6, 7, 8) haben für eine andere Wirbeltier-klasse, die Vögel, ebenfalls ganz analoge Resultate ergeben.

Die Anschauungsweise von Weidenreich und von mir unterscheidet sich meiner Meinung nach von der Anschauung der meisten heutigen Hämatologen hauptsächlich dadurch, dass wir sowohl zwischen den verschiedenen Blutzellenformen überhaupt, als auch speziell zwischen den verschiedenen Erscheinungsformen der Lymphozyten keine so scharfen, bis zu den ursprünglichsten Entwicklungsformen dieser Elemente reichenden Grenzen ziehen, keine besonderen, phylogenetisch von Anfang an streng gesonderten, sich nur selbständig entwickelnden und alternden Zellstämme ausschliesslich auf Grund von relativ unwichtigen Merkmalen, wie Form der Kerne, Nukleolenzahl, Breite des Protoplasmasaumes, Grad seiner Basophilie, Farbenton der Granula

usw. annehmen. Sowohl meine eigenen, als auch Weidenreichs Untersuchungen scheinen mir zur Genüge zu beweisen, wie wenig Bedeutung solche Merkmale haben, wie leicht sie sich in den verschiedenen Lebensperioden einer Zelle ändern können, wie wenig scharf abgegrenzt die meisten der von der Hämatologie geschaffenen und mit besonderen Namen belegten Blutzellenformen sind. Sobald wir uns aber auf diesen Standpunkt stellen, vereinfacht sich die ganze, jetzt so furchtbar verwirrte Lehre von der Abstammung der Blutzellen, die zahlreichen komplizierten Stammbäume werden überflüssig, viele heiss umstrittene Fragen der Hämatologie gegenstandslos.

Um vorerst bei den Lymphozyten zu bleiben, ist es sehr interessant zu notieren, wie wenig die früher von Ehrlich u. a. geschaffenen und grösstenteils auch heute noch geltenden und überall gelehrten morphologischen Untersuchungsmerkmale der grossen Lymphozyten, der kleinen Lymphozyten und der grossen einkernigen Leukozyten (Lympholeukozyten Pappenheims) einer eingehenden Kritik mittels zweckmässiger Methoden von seiten Weidenreichs (57) standhalten konnten. Alle diese verschiedenen Leukozytenformen erweisen sich sogar in einem so oft untersuchten Objekt, wie das Menschenblut, durch alle möglichen Übergangsformen verbunden und lassen sich einfach nicht in scharfe schematisierte Gruppen einteilen — wenn dem aber so ist, so sind auch die verschiedenen Namen für diese ineinander übergehenden Erscheinungsformen überflüssig.

Die Untersuchung der fetalen Blutbildung gibt, wie wir gesehen haben, weitere Beweise für die Unmöglichkeit der scharfen Einteilung der verschiedenen ungranulierten lymphozytoiden Wanderzellen in einzelne Gruppen.

Weiter unterscheidet man heutzutage in der Hämatologie auch unter den granulierten Zellen einer bestimmten Art, z. B. den Spezialleukozyten, sehr viele besondere Formen, die mit besonderem Namen belegt werden. Um von der ungranulierten Stammzelle, dem Grosslymphozyt, zum reifen polymorphkernigen Leukozyt zu gelangen, kommt man über Myeloblasten, Promyelozyten, Tochtermyelozyten und Metamyelozyten; ausserdem werden noch Mikromyelozyten unterschieden (Pappenheim [42]). Gewiss wird jede diese Zellart von den Autoren durch besondere Merkmale charakterisiert, jede kann vielleicht im Blutpräparat

beim Menschen unter mehr oder weniger bestimmten Verhältnissen vorkommen — ich bin aber doch der Meinung, dass die verschiedenen Erscheinungsformen der reifenden Granulozyten viel zu unbestimmt begrenzt, zu variabel sind, viel zu sehr fluktuieren, als dass man das Recht hätte, so scharf einzelne Zellformen herauszugreifen und sie mit besonderen Namen zu belegen. Wenn die Entwicklung im normalen erwachsenen Organismus noch mehr oder weniger regelmässig, über ganz bestimmt ausgebildete Zelltypen verläuft, so ist unter pathologischen Verhältnissen, ebenso wie im fetalen Leben, sicherlich das Gegenteil der Fall. Wir haben oben gesehen, dass die ersten Spuren der Spezialkörnung ohne Unterschied in den verschiedensten Lymphozytenformen auftreten können; trotzdem sind alle diese Zellen mit Körneransammlung als gleichwertig aufzufassen und als Myelozyten zu bezeichnen, denn sie können sich ja schliesslich sämtlich in reife Spezialleukozyten verwandeln und können also keinen Anspruch auf besondere Benennungen erheben. Selbst die reifen Spezialleukozyten sehen in den früheren Perioden des embryonalen Lebens ziemlich verschieden aus, die einen sind als abortiv, als primitiv zu betrachten (granulose oder granularme Formen beim Meerschweinchen), andere erreichen eine anormale Grösse, oder bekommen besonders grobe Körnchen, die zum Teil sogar als Mittelding zwischen pseudoeosinophilen und eosinophilen erscheinen können usw. Auch in krankhaften Zuständen im erwachsenen Organismus kann vielleicht dieselbe Unregelmässigkeit und derselbe Polymorphismus wiederkehren.

Dass das Knochenmark aller Säugetiere ausser den spezifisch-myeloiden Elementen, den Erythroblasten, Granulozyten und Megakaryozyten, auch ungranulierte basophile „lymphoide“ Zellen enthält, ist schon lange bekannt gewesen und wird jetzt von niemandem bestritten.

Wie Pappenheim (38) es zuerst ausgesprochen hat, sind es überhaupt die ersten Zellen, die im embryonalen Mark auftreten, sodass es ein Entwicklungsstadium gibt, wo das Knochenmark „lymphoiden“ Charakter hat. Meine Untersuchungen haben dies vollkommen bestätigt und den Vorgang der Entstehung der ungranulierten Zellen im Knochenmark klargestellt. Gleich beim ersten Anfang der Einwucherung des Periosts in den Knorpel

entstehen bereits aus seinen embryonalen Bindegewebszellen lymphoide Wanderzellen.

Dass diese ungranulierten basophilen Zellen im embryonalen Knochenmark, auch beim Menschen, über die anderen Zellformen überwiegen, haben auch Hirschfeld, Horwitz, Nägeli, Schridde und andere anerkannt.

Wenn wir jetzt aber weiter zu den Fragen übergehen, wie diese ungranulierten Zellen entstehen, welche morphologische Bedeutung sie haben, welche weitere Entwicklung sie durchmachen, wie man sie dementsprechend benennen soll, finden wir sofort die widersprechendsten Meinungen.

Die Vertreter der polyphyletischen Lehre, Nägeli (35, 36), Schridde (47) und andere geben die Ähnlichkeit der fraglichen Zellen mit den echten Lymphozyten zu. Sie behaupten jedoch, dass es eine bloss äusserliche Ähnlichkeit sei, die übrigens auch nicht sehr weit gehe, da man angeblich ganz bestimmte scharfe Unterschiede konstatieren könne, abweichendes Verhalten der Protoplasmakörnchen (Schridde), der Nukleolen etc. Diese Zellen seien also keine Lymphozyten, sondern ihnen bloss ähnliche, basophile, noch ungranulierte Vorstufen der Granulozyten, sogenannte „Myeloblasten“. Sie sollen direkt aus Gefässendothelien hervorgehen und zwar zugleich mit Erythroblasten und Megakaryozyten, um sich später, ebenso wie diese beiden letzten Zellarten, als ein ganz abgesonderter Zellstamm in bestimmter Weise weiter zu entwickeln. Mit Lymphozyten sollen die Myeloblasten gar nichts zu tun haben. Diese letzteren entstehen nach Schridde und Nägeli viel später und auf ganz andere Weise und an anderen bestimmten Stellen, nämlich aus Lymphgefässendothelien. Das beim Embryo zuerst auftretende blutbildende Gewebe sei also das myeloide, erst viel später entstehe das lymphoide und die beiden seien voneinander immer streng gesondert. Wenn im Knochenmark später auch richtige Lymphozyten existieren, so liegen sie hier zwischen den myeloiden Elementen als etwas artfremdes umher und sollen hier oft sogar besondere perivaskuläre Lymphome bilden.

Nach der oben angeführten Beschreibung meiner Befunde kann ich wohl behaupten, dass diese Postulate der polyphyletischen Theorie sämtlich den Tatsachen nicht entsprechen.

Der Begriff einer bestimmten Zellart umfasst ihr histologisches Aussehen, ihre morphologische Bedeutung (Abstammung) und ihre funktionellen, physiologischen, besonders aber ihre prospektiv-zytogenetischen Eigenschaften.

Fassen wir zunächst die histologischen Eigenschaften der lymphoiden Zellen des Knochenmarks ins Auge. Sie sollen sich nach Schridde, Nägeli u. a. von den echten Lymphozyten histologisch durch bestimmte, ganz geringfügige Merkmale unterscheiden, wie das Fehlen der Altmannschen Granula, bestimmte Nukleolenzahl u. dergl. Wie ich schon früher bewiesen habe (34) und wie es seither auch von anderen (Butterfield, Heinecke und Meyer [5]) bestätigt worden ist, haben diese Unterscheidungsmerkmale entweder gar keine Bedeutung, da sie sehr variabel sind, oder sie existieren einfach nicht. Ausserdem aber haben wir ja sowohl in den frühesten Entwicklungsstadien im Körpermesenchym und in der Leber, als auch später im Knochenmark gesehen, dass die lymphoiden Wanderzellen, die Lymphozyten, schon selbst unter sich in histologischer Beziehung äusserst variabel sind und sehr verschieden aussehen können. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Exemplaren unter ihnen sind viel bedeutender, als die zwischen den Myeloblasten und Lymphoblasten (Lymphozyten) nach Schridde. Ausserdem gibt es zwischen diesen verschiedenen Wanderzellenformen alle direkten Übergänge. Um die Bedeutung dieser Variabilität richtig beurteilen zu können, muss man aber natürlich die Wanderzellen schon in den frühesten Stadien, gleich bei ihrer ersten Entstehung im embryonalen Gewebe untersuchen und dann Schritt für Schritt weiter verfolgen, eine Vorbedingung, die, soviel ich sehe, weder von Schridde und Nägeli, noch von ihren Schülern erfüllt worden ist.

Es ist ja weiterhin auch sehr leicht, die Wanderzellen des primären lymphoiden Knochenmarks, also die vermeintlichen Myeloblasten der Dualisten, gleich bei ihrer Entstehung mit den zu derselben Zeit, bei demselben Embryo, in den Lymphdrüsenanlagen entstehenden Wanderzellen zu vergleichen; diese letzteren sind doch schon sicherlich echte Lymphozyten. Dabei stellt es sich nun heraus, dass man zwischen den Wanderzellen dieser beiden Provenienzen gar keine durchgreifenden histologischen Unterschiede feststellen kann; es genügt die Fig. 17, wo verschiedene Lymphozyten aus einer ganz jungen Lymph-

knotenanlage von einem Katzenembryo von 70 mm Länge dargestellt sind, mit den Fig. 9, 10, 11, 12, 14 zu vergleichen; auf den letzteren sehen wir die verschiedenen Wanderzellen des Knochenmarks bei Katzenembryonen gleichen und verschiedenen Alters. Im Gegensatz zu den Angaben Schridders (47) sehen wir in den Lymphdrüsenanlagen auch durchaus nicht nur kleine Lymphozyten entstehen, sondern wieder sehr verschiedene Wanderzellen, grosse Lymphozyten (Fig. 17 a), kleine Lymphozyten (Fig. 17 e), Zellen vom Charakter der „histogenen“ Wanderzellen (c) usw.

Überall, wo Wanderzellen, Lymphozyten auftreten, sind sie eben immer ausserordentlich polymorph, dabei aber doch immer gleichwertig.

Für das Knochenmark liess sich die ausschliessliche Bedeutung der Gefässwandzellen für die Bildung der Lymphozyten und der anderen Blutelemente nirgends feststellen. Gewiss liegt die gelegentliche Abrundung einzelner Endothelzellen und ihre Isolierung als Wanderzellen durchaus im Bereich der Möglichkeit, da die Endothelzellen ja dieselben embryonalen Bindegewebszellen sind; ich habe ja auch selbst (32) früher viele Beispiele der Verwandlung der Endothelzellen in Lymphozyten beschrieben. Doch kommt dies gerade im Knochenmark in Wirklichkeit, wenn überhaupt, so doch nur ganz ausnahmsweise vor.

Oft wird in der Hämatologie ferner von besonderen adventitiellen oder „Marchandschen“ Klasmatozyten und von ihrer Bedeutung für die Bildung von Lymphozyten, Myelozyten usw. gesprochen. Auch in dieser Beziehung muss ich einen vollständig negativen Standpunkt einnehmen. „Adventitielle Klasmatozyten“ gibt es weder im primären Mark, noch überhaupt im embryonalen Bindegewebe; es ist eine ganz und gar hypothetische Zellart, die bis jetzt noch von niemandem gesehen worden ist. Die gewöhnlichen „ruhenden Wanderzellen“, die sich (im erwachsenen Organismus) in den serösen Membranen und im Netz zuweilen mit besonderer Vorliebe um die Gefässe herum gruppieren, können deswegen doch keinen Anspruch auf eine Sonderstellung erheben.

Die lymphoiden Wanderzellen, die Lymphozyten, stehen zu den Gefässen überhaupt in keinen besonderen spezifischen Beziehungen und gehen einfach aus den gewöhnlichen embryonalen Bindegewebszellen hervor, die die Gefässe bei ihrem Vordringen

in die Knorpelkapseln begleiten. Sie entstehen auf dieselbe Weise, wie die in jeder Beziehung ganz gleichwertigen Wanderzellen im ganzen übrigen Körpermesenchym.

Die morphologische Bedeutung der Lymphozyten im primären Knochenmark, der vermeintlichen Myeloblasten der Dualisten und der in den ersten Lymphknotenanlagen entstehenden Wanderzellen, welche wohl auch von den Dualisten als richtige Lymphozyten anerkannt werden, ist also identisch. Die Voraussetzung von der ausschliesslichen Abstammung der „Myeloblasten“ aus dem Blutgefässendothel hat sich als falsch erwiesen. Ebenso falsch ist nun auch die Voraussetzung von der Entstehung der echten Lymphozyten aus Lymphgefässendothelien (Schridde, Nägeli u. a.). Die Lymphozyten in den Lymphknotenanlagen entstehen wieder einfach aus den gewöhnlichen embryonalen fixen Bindegewebszellen, durch Kontraktion, Isolierung und Mobilisierung.

Überhaupt entstehen, wie ich es nochmals resümieren möchte, die Wanderzellen, die Lymphozyten, überall wo sie auftreten, einfach durch Isolierung und Abrundung der gewöhnlichen Mesenchymzellen; hin und wieder kann dies, wie gesagt, auch mit den Endothelzellen geschehen, aber dies bezieht sich doch vornehmlich nur auf die ganz jungen embryonalen Stadien, und gerade im Knochenmark und in den Lymphknotenanlagen finden sich dafür gar keine Beweise mehr.

Die Lymphozyten sind also auch in bezug auf ihre morphologische Bedeutung überall gleich; es sind immer indifferente, amöboide, freie Mesenchymzellen.

Jetzt gehe ich zur Besprechung der funktionellen, d. h. der prospektiv-zytogenetischen Eigenschaften der lymphoiden Zellen des embryonalen Knochenmarkes über und will von diesem Standpunkt aus ihre Beziehungen zu den echten Lymphozyten des lymphoiden Gewebes beleuchten.

Auf Grund der oben ausführlich geschilderten Befunde hat es sich gezeigt, dass aus den Lymphozyten des embryonalen Knochenmarkes durch differenzierende Entwicklung in verschiedenen Richtungen sämtliche andere Blutzellenarten entstehen, sowohl die Hämoglobinzellen, als auch die verschiedenen Granulozyten und Megakaryozyten. In dieser Beziehung entsprechen also diese ungranulierten Zellen durchaus den von mir

in der embryonalen Leber beschriebenen Lymphozyten, die ganz ähnliche Entwicklungsprodukte liefern.

Die Dualisten, wie Schridde und Nägeli, wollen schon von dieser gemeinsamen Entstehung der Erythroblasten, Granulozyten und Megakaryozyten aus einer Stammzelle nichts wissen. Sie leiten von den Zellen, die ich im Knochenmark als Lymphozyten beschreibe, nur die Granulozyten ab und nennen dieselben demzufolge Myeloblasten. Diese Meinungsverschiedenheit ist aber für uns in diesem Moment irrelevant. Wichtiger ist der Umstand, dass Schridde und Nägeli die gemeinsame Entstehung der echten Lymphozyten und Granulozyten und ihre nahen genetischen Beziehungen nicht anerkennen wollen. Die Lymphozyten sollen nach ihrer Meinung ganz andere Zellen sein, die ganz selbständig, viel später und aus anderen Quellen entstehen und sie sollen sich ausserdem niemals in Granulozyten verwandeln können; die ungranulierten Knochenmarkzellen, mit denen das letztere nachgewiesenermassen geschieht, sollen mit echten Lymphozyten also auch in prospektiv-zytogenetischer Beziehung nichts Gemeinsames haben; es sind nicht Lymphozyten, sondern Myeloblasten.

Die Bedeutungslosigkeit der von Schridde und Nägeli angegebenen histologischen Unterschiede zwischen den Myeloblasten und den Lymphozyten ist von mir, von Weidenreich, von Dantschakoff u. a. erwiesen worden; wir haben weiter gesehen, dass die einen wie die anderen in gleicher Weise mobile indifferente Mesenchymzellen vorstellen. Wenn Schridde und Nägeli dann weiter doch behaupten, dass die ungranulierten Markzellen keine Lymphozyten, sondern ganz andere Zellen, Myeloblasten sind, so bleibt ihnen jetzt die einzige Begründung dafür eben nur in der Annahme übrig, dass diese zwei Zellarten in funktioneller, prospektiv-zytogenetischer Beziehung verschieden sind und dass aus den einen sich immer nur Lymphozyten, aus den anderen dagegen nur Granulozyten (event. nach meinen. Weidenreichs und Dantschakoffs Untersuchungen auch die anderen Blutzellenformen) entwickeln können.

Ich glaube Recht zu haben, wenn ich behaupte, dass eine solche Annahme ganz willkürlich ist und dass sie durch direkte Beobachtung überhaupt weder bewiesen noch widerlegt werden kann.

Dass sich zwei Zellen, die ganz gleich aussehen und einen sicherlich ganz gleichen morphologischen Wert haben, eine lymphoide Wanderzelle im embryonalen Knochenmark und eine lymphoide Wanderzelle in einer Lymphknotenanlage, in verschiedener Richtung entwickeln, die eine Granulozyten und andere Blutzellen, die andere nur (oder vielmehr grösstenteils) ihresgleichen erzeugt, ist im grossen und ganzen richtig.

Dies kann naturgemäss von zwei Ursachen abhängen: entweder sind die beiden Zellen aus ganz unerklärlichen Gründen wirklich funktionell ganz verschieden; oder sie geben verschiedene Entwicklungsprodukte nur deshalb, weil sie sich in ganz verschiedenen äusseren Existenzbedingungen befinden. Ist das erste der Fall, so werden die beiden Zellen auch dann ihre spezifischen Entwicklungsprodukte liefern, wenn die eine an die Stelle der anderen versetzt wird, weil sie sich eben unter allen möglichen Umständen nur in einer bestimmten Richtung entwickeln können. Ist das zweite der Fall, so wird eine ungranulierte Zelle aus dem Mark bei Implantierung in eine Lymphdrüse auch nur Lymphozyten erzeugen, wie die autochthonen Zellen, und umgekehrt wird ein Lymphozyt aus einer Lymphdrüsenanlage, in das Mark versetzt, Granulozyten und andere myeloide Elemente produzieren, wenn ausserdem natürlich auch die anderen Bedingungen, z. B. die für die Reifung der Zelle nötige Zeit und dergleichen erfüllt sein werden.

Es ist ja ohne weiteres klar, dass die natürlichere, logischere und einfachere Vorstellung in Anbetracht aller übrigen bekannten Tatsachen die zweite ist, denn, wie Weidenreich (57) ganz richtig bemerkt, wäre es genau so berechtigt, „die Lymphozyten des Knochenmarks und der Lymphknoten in zwei absolut verschiedene Arten zu trennen, als wenn man zweierlei genetisch verschiedene Arten von Zellen des Stratum Mälpihi der Epidermis annehmen wollte, von denen die eine zur Zelle des Stratum corneum und die andere zur Haarrindenzelle wird“. Aber es muss zugestanden werden, dass die einfache Beobachtung hier nicht helfen kann. Wenn jemand will, kann er auch behaupten, dass die beiden genannten Epidermiszellen wirklich funktionell verschieden sind und man wird diese Behauptung, trotz ihrer offenkundigen Haltlosigkeit, nicht widerlegen können, da man die beiden Zellen ja nicht die eine an die Stelle der anderen versetzen kann.

Ebenso steht es mit den Lymphoblasten und Myeloblasten. Wenn man den Dualisten einwirft, dass im Mark aus den grossen Lymphozyten, die von ihnen als Myeloblasten gedeutet werden, ausserdem doch auch zahlreiche typische kleine Lymphozyten entstehen, werden sie sagen können, es seien keine kleinen Lymphozyten, sondern Mikromyeloblasten. Wenn man ihnen einen embryonalen Lymphknoten vorzeigt, wo sich aus einem Teil der autochthon entstandenen sicheren Lymphozyten auch typische Granulozyten in loco entwickeln (Fig. 17 f), werden sie sagen, dass hier aus den Bindegewebszellen ausser Lymphozyten auch Myeloblasten entstehen; diese letzteren werden sie dabei von den Lymphozyten natürlich nicht unterscheiden können, aber sie werden aus dem verschiedenen Entwicklungsergebnis der beiden Zellen auf die Grundverschiedenheit ihrer funktionellen Natur schliessen. Ebenso ist ja für die Dualisten auch die myeloide Verwandlung der Lymphknoten kein Beweis für die Identität der Lymphozyten und Myeloblasten, da sie auch hier wieder im fertigen lymphoiden Gewebe ausser den echten Lymphozyten die Existenz ganz besonderer anderer, meiner Meinung nach unterschieden hypothetischer Zellen annehmen, der Myeloblasten, die von den Lymphozyten histologisch nicht unterschieden werden können oder der von niemandem gesehenen myeloplastischen Adventitial-Klasmatozyten.

Dass echte Lymphozyten im myeloiden Gewebe, im Knochenmark, doch existieren, geben jetzt, wie gesagt, auch die Dualisten zu. Wodurch es aber möglich gemacht wird, sie von den angeblichen Myeloblasten zu unterscheiden und auf welche Weise sie im myeloiden Gewebe als etwas ihm ganz fremdes nachträglich doch noch entstehen sollen, darüber wird keine Aufklärung gegeben.

Unter solchen Umständen kann also die einfache Beobachtung nichts ausrichten und es muss das Experiment zu Hilfe kommen. Direkte experimentelle Beweise für die Identität der Myeloblasten und Lymphozyten im oben erörterten Sinne, also Transplantationsversuche, stehen bis jetzt noch aus und sind naturgemäss auch nicht so leicht auszuführen. Es können aber auch andere, mehr indirekte experimentelle Beweise gesucht werden. Von den Dualisten sind nun bis jetzt noch keine Mitteilungen in dieser Richtung gemacht worden. Von den Autoren, die auf dem mono-

phyletischen Standpunkt stehen, sind hingegen bereits mehrere experimentelle Beweise für die Identität der echten Lymphozyten und der ungranulierten Knochenmarkzellen beigebracht worden.

Weidenreich (57) hat nachgewiesen, dass jedenfalls die grösste Mehrzahl der ungranulierten weissen Blutkörperchen des Blutes, der Lymphozyten, sicher mit der Lymphe ins Blut gelangt und also aus dem lymphoiden Gewebe stammt. Es erhellt daraus unter anderem, dass es unstatthaft ist, die grossen Lymphozyten des zirkulierenden Blutes als Myeloblasten aufzufassen, wie es z. B. K. Ziegler tat.

Andererseits habe ich gezeigt (31), dass die echten Lymphozyten des zirkulierenden Blutes im erwachsenen Organismus unter bestimmten Verhältnissen, z. B. in der verkalkten atrophischen Kaninchenniere sich zu Granulozyten, Erythroblasten und Megakaryozyten entwickeln können.

Dass sichere echte Lymphozyten verschiedenster Art unter gewissen anderen Bedingungen sich in Granulozyten verwandeln können, ist von Weidenreich (53, 56, 57), Schott (45) und Dominici (11—14) ebenfalls dargetan worden.

Das sind alles jedenfalls sehr schwerwiegende Beweise im Vergleich mit dem Mangel jedes Beweises auf seiten der Dualisten.

Es liegt also auf der Hand, dass alle bis jetzt bekannt gewordenen Tatsachen für die Identität der ungranulierten Knochenmarkzellen mit den Lymphozyten sprechen. Die Myeloblasten und die Lymphozyten sind ein und dasselbe. Das Knochenmark enthält und produziert alle Arten von Blutzellen ohne Ausnahme (Pappenheim), nicht nur myeloide Elemente, sondern auch echte Lymphozyten, sowohl grosse, als auch typische kleine. Die Lymphozyten sind, wie anderswo, so auch hier die primitive indifferente Zellform, die zuerst erscheint und durch in verschiedenen Richtungen verlaufende differenzierende Entwicklung alle andere Blutelemente aus sich hervorgehen lässt.

Was die Benennung dieser ungranulierten Knochenmarkzelle, die als Stammzelle für alle anderen Blutelemente funktioniert, anbelangt, so ist jetzt in dieser Beziehung kaum Einigung zu erzielen. Selbst abgesehen von dem für die Dualisten noch immer nicht entschiedenen Streit über die Identität oder Nichtidentität der Lymphoblasten und Myeloblasten, werden sich auch die verschiedenen Unitarier dieser Frage gegenüber sehr verschieden

verhalten. Die Wahl dieser oder jener Benennung für die betreffende Zellart hat aber meiner Meinung nach keine grosse Bedeutung für die Wissenschaft. Wichtig ist es bloss, den Begriff der unter einem bestimmten Namen beschriebenen Zelle allseitig klar zu definieren. Ich für meine Person glaube auch jetzt noch, ebenso wie Weidenreich, dass man die Stammzelle der übrigen Blutelemente, die indifferente polymorphe mesenchymatische Wanderzelle, sehr wohl „Lymphozyt“ nennen kann, schon um die Identität dieser Zelle mit den richtigen Lymphozyten des lymphoiden Gewebes, des Bindegewebes und des zirkulierenden Blutes dadurch zum Ausdruck zu bringen. Ich gebe jedoch gerne zu, dass man auch einen passenderen Namen schaffen könnte. Vielleicht könnte die von Pappenheim (40, 41, 42) vorgeschlagene Benennung „Lymphoidozyt“ Anspruch auf allgemeine Anerkennung erheben.

Das myeloide Gewebe darf vom lymphoiden nicht scharf getrennt werden. Das zweite ist das primitivere und lässt das erste durch weitere differenzierende Entwicklung aus sich sekundär hervorgehen. Gerade im Knochenmark tritt dies klar hervor — zuerst hat das primäre Mark immer rein lymphoiden Charakter, wenn auch nur kurze Zeit. Später entstehen aus den Lymphozyten die anderen Blutelemente. Auch in allen anderen embryonalen blutbildenden Organen treten bei jeder Art von Blutbildung immer zuerst dieselben primitiven indifferenten Lymphozyten auf. So sehen wir es im Gefässnetz der Dottersackwand, in den Blutbildungs-herden im embryonalen Bindegewebe, in der Leber, sogar in der Thymus — die ganz verschiedenen Resultate der weiteren Entwicklung der Lymphozyten in einer jeden von den angegebenen Stellen hängen natürlich keineswegs von der morphologischen oder funktionellen Verschiedenheit der Lymphozyten ab — solche existieren nicht, sondern einzig und allein von den verschiedenen äusseren Existenzbedingungen.

Dass bei der Entwicklung des Knochenmarks das Primäre lymphoide Elemente sind, das hatte Pappenheim schon lange behauptet. In seiner ersten Arbeit (38) über das Knochenmark stellt er sich auf einen Standpunkt, der dem meinigen jetzigen sehr nahe steht. Nach seiner damaligen Überzeugung haben wir (S. 68) „in den lymphoiden, basophilen, granulationslosen Rundzellen das variabelste, tiefstehendste Element zytogenen Gewebes

zu sehen, welches zu grossen einkernigen Leukozyten, zu Riesenzellen, zu eosinophilen Zellen und zu Erythrozyten sich umzuwandeln vermag“ und weiter „die basophilen granulationslosen Lymphozyten sind die primitivste Art farbloser Zellen“ — Schlussfolgerungen, die ich beide für vollständig richtig halte. Pappenheim nannte in dieser seiner Arbeit die fraglichen Zellen auch einfach „Lymphozyten“ und hob ausdrücklich hervor, dass sie sich histologisch von den echten Lymphozyten gar nicht unterscheiden.

In späterer Zeit hat Pappenheim diesen seinen früheren Standpunkt, der dem meinigen jetzigen vollständig entsprach, geändert und der dualistischen Lehre in gewissen Beziehungen Konzessionen gemacht.

Nach seinem jetzigen Dafürhalten (40, 41, 42) sind die primitivsten Zellen des blutbildenden Gewebes die Grosslymphozyten (Lymphoidozyten), wie sie sich z. B. gerade im Knochenmark, überhaupt im myeloiden Gewebe finden. Sie sind die Stammzelle aller anderen Blutzellen, der Erythroblasten, Granulozyten, und aus ihnen sollen auch die echten Lymphozyten entstehen, die im lymphoiden Gewebe als Keimzentrumzellen die kleinen Lymphozyten erzeugen, und von Pappenheim, zum Unterschied von den Urzellen, den „Grosslymphozyten“, als „grosse Lymphozyten“ bezeichnet werden. Morphologisch sollen nun „Grosslymphozyt“ und „grosser Lymphozyt“ völlig identisch sein, ebenso wie es Weidenreich, ich und die anderen Unitarier annehmen. Um den Dualisten aber gerecht zu werden, lässt Pappenheim diese „grossen Lymphozyten“ des lymphoiden Gewebes nicht mehr die volle prospektive Entwicklungspotenz der Stammzellen, der „Grosslymphozyten“ oder „Lymphoidozyten“ behalten, sondern sie sollen nur noch einseitig lymphoblastisch tätig sein und nur noch Lymphozyten, keine Erythroblasten und Granulozyten mehr erzeugen können. Von diesem Standpunkte aus betrachtet, stellt also das myeloide Gewebe das primitivere, das lymphoide das spezialisiere, differenziertere vor, und es wird ein, wenn auch nur funktioneller und hypothetischer, weil nicht direkt zu beweisender, aber doch scharfer Unterschied zwischen den Myeloblasten und Lymphoblasten resp. Lymphozyten geschaffen. Im Gegensatz zu den Dualisten wie Schridde und Nägeli hält Pappenheim die Myeloblasten und Lymphozyten nicht für

zwei vollkommen selbständige, einander koordinierte Zellarten, sondern er lässt die zweiten aus den ersten durch Wucherung und Differenzierung entstehen.

Ich kann diese Auffassung Pappenheims über die Beziehungen der grossen Lymphozyten des myeloiden und lymphoiden Gewebes zueinander nicht teilen und finde, dass sie aus den tatsächlichen Befunden keineswegs deduziert werden kann.

Wir sehen, dass überall im Organismus, wo Blutbildung beginnt, zuerst lymphoide Zellen auftreten. Die Behauptung von Schridde und Nägeli, dass im Embryo myeloides Gewebe zuerst und lymphoides erst nachträglich entsteht, ist falsch. Es verhält sich gerade umgekehrt.

Was aus den primitiven lymphoiden Zellen weiter wird, was für Differenzierungsprodukte sie liefern, dies wechselt nun je nach Zeit und Ort der Blutbildung. An den einen Stellen, im myeloiden Gewebe, erzeugen sie durch heteroplastische Entwicklung neue, differente Zellarten, an den anderen, im lymphoiden Gewebe, bleiben sie ohne weitere qualitative Differenzierung und erzeugen durch ausschliesslich homoplastische Entwicklung nur ihresgleichen, nur Lymphozyten. Diese letzteren sind der ursprünglichen Stammform, wie es auch Pappenheim zugibt, histologisch völlig ähnlich. Warum sollen wir nun diese Lymphozyten des lymphoiden Gewebes für funktionell anders beschaffen und mit begrenzterer prospektiver Entwicklungspotenz ausgestattet erklären, als es ihre histologisch ganz gleich beschaffenen Stammzellen sind?

Wenn an bestimmten Stellen im Organismus die Blutbildung auch später, auch im erwachsenen Zustande für immer lymphoiden Charakter behält, den sie am Anfang notwendig überall besitzt, so ist es doch viel natürlicher, anzunehmen, dass hier der ursprüngliche, primitive Modus, also die homoplastische Produktion von ganz gleichen, indifferenten Zellen einfach unverändert weiter fort dauert, und dass die fortwährend neu entstehenden Lymphozyten mit den ersten, embryonalen identisch sind, statt die sicherlich viel künstlichere Vermutung aufzustellen, dass sich hier die ursprünglich omnipotent-myeloblastisch veranlagten Elemente später einseitig lymphoblastisch differenziert haben.

Dies könnte man doch wieder nur in dem Falle behaupten, wenn es gelänge, ganz bestimmt nachzuweisen, dass aus einem

echten Lymphozyten des lymphoiden Gewebes niemals und unter keinen Umständen etwas anderes entstehen kann, als nur eben ein echter Lymphozyt. Die oben angeführten Tatsachen lehren aber genau das Gegenteil und geben eine ganze Reihe positiver Beweise für die Möglichkeit der Entwicklung der echten Lymphozyten zu Elementen des myeloiden Gewebes.

Die grossen Lymphozyten des lymphoiden Gewebes sind also nicht spezifischer differenzierte Zellen, als es die Grosslymphozyten des myeloiden Gewebes sind, sondern die beiden Zellarten sind auch funktionell identisch und das lymphoide Gewebe ist folglich nicht als einseitig differenziert im Vergleich mit dem myeloiden anzusehen, sondern gerade umgekehrt, als die primitive, weniger differenzierte Form des blutbildenden Gewebes, auch im erwachsenen Organismus, während des ganzen Lebens.

Dass die in der Tat niemals vorkommende myeloide Metaplasie der Keimzentren in den Lymphknoten und der Malpighischen Körperchen in der Milz nicht unbedingt gegen die Fähigkeit der Lymphozyten zu myeloider Verwandlung sprechen kann, habe ich schon an einer anderen Stelle erörtert (34). Jetzt kann ich noch hinzufügen, dass es in der letzten Zeit in meinem Laboratorium der Frau Dr. H. Babkin doch gelungen ist, in einigen, wenn auch ziemlich seltenen Fällen, durch Einführung blander Fremdkörper in normale Lymphdrüsen beim Kaninchen, einen Teil der myeloiden Metaplasie, nämlich die Bildung von Spezialgranulozyten experimentell auszulösen. Die dabei entstehenden Spezialmyelozyten entstehen sicherlich aus gewöhnlichen echten Lymphozyten, natürlich nicht in den Keimzentren, wo nur ganz jugendliche Zellen liegen, sondern an der Peripherie der Follikel und in den Marksträngen. Jedenfalls konnte dabei die Beteiligung irgend welcher besonderer „Myeloblasten“ oder „adventitieller Klasmatozyten“ mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Wir kommen also zum Schluss, dass die ungranulierten Zellen des Knochenmarks in allen Beziehungen mit den Lymphozyten des lymphoiden Gewebes, des Blutes und Bindegewebes identisch sind und mit demselben Namen, sei es nun Lymphozyt, Lymphoidozyt oder irgend ein anderer Ausdruck, belegt werden müssen.

Wir haben gesehen, dass die Lymphozyten gleich bei der ersten Entstehung des Knochenmarkes aus den embryonalen fixen

Bindegewebszellen hervorgehen. Ihre Zahl vergrößert sich sehr rasch zum Teil infolge der fortdauernden Ablösung neuer Zellen, zum Teil infolge der selbständigen Wucherung der freien Lymphozyten. Das primitive lymphoide Mark bleibt dann im folgenden bei der Vergrößerung des Markraumes nur an der enchondralen Ossifikationslinie in Form einer schmalen Zone erhalten, wo es fortwährend in den Knorpel weiter vordringt, während es sich in den älteren, die Mitte der Diaphyse einnehmenden Teilen in myeloides Mark verwandelt. Solange die enchondrale Ossifikation dauert, bleibt auch die schmale lymphoide Markzone an der Resorptionslinie des Knorpels erhalten und hier sieht man auch in den spätesten fetalen Stadien, auch beim neugeborenen Tier immer neue Lymphozyten entstehen, wenngleich diese Produktion von Lymphozyten jetzt gar keine Bedeutung mehr hat im Vergleich mit der kolossalen selbständigen Wucherung derselben Lymphozyten in dem älteren, myeloiden Mark, welches den grössten Teil des Markraumes ausfüllt. Im myeloiden Mark hört indessen die wirkliche Neubildung von Lymphozyten aus fixen Bindegewebszellen sehr bald auf. Wenn das myeloide Gewebe schon eine kompakte Masse zwischen den Gefässen und Knochenbälkchen bildet, wird es überhaupt nicht leicht, zwischen den Lymphozyten, Erythroblasten und Granulozyten die spärlichen, blassen, zusammengedrückten Stromazellen herauszufinden. Diese Stromazellen können als Phagozyten funktionieren, sie produzieren faserige Zwischensubstanz (Jackson), verwandeln sich später zum Teil in Fettzellen, aber ihre Verwandlung in amöboide Wanderzellen, in Lymphozyten, scheint nicht mehr möglich zu sein.

Mit dem Schluss des Längenwachstums des Knochens und der enchondralen Ossifikation verschwindet wahrscheinlich auch der letzte Rest der lymphoiden Markzone. Das Mark nimmt dann überall myeloiden Charakter an und der Rest der früheren fixen Bindegewebszellen, der zur Lymphozytenproduktion nicht verbraucht worden war, bleibt als Stromazellen im Marke liegen. Aus diesen letzteren können Lymphozyten wahrscheinlich niemals mehr neu entstehen; es sind eben schon sicherlich spezifisch differenzierte Zellen.

Ich komme folglich zum Schluss, dass im entwickelten Knochenmark die für alle Blutelemente gemeinsame Stammzelle, der Lymphozyt, sich nur durch eigene Wucherung regenerieren kann.

Als freie indifferente Stammzellen bleiben die Lymphozyten für immer im Knochenmarke liegen. In der ersten fetalen Entwicklungsperiode überwiegen sie noch über die anderen, aus ihnen entstehenden Blutzellen. In späteren Stadien, besonders im ausser-embryonalen Leben, wird jedoch die Zahl der Lymphozyten im Knochenmark immer geringer und sie treten im Vergleich mit den anderen Blutzellen, den Erythroblasten, Granulozyten und Megakaryozyten ganz in den Hintergrund.

Dementsprechend ist die Neubildung der Blutzellen in den frühen Stadien, wie es auch Pappenheim (38) hervorhebt, vornehmlich heteroplastisch, d. h. sie entstehen aus den wuchernden Lymphozyten durch bestimmte qualitative Veränderungen eines Teils von deren Nachkommen, z. B. durch Ausarbeitung von Hämoglobin oder bestimmter Körnchen im Protoplasma, durch entsprechende Kernveränderung usw. Die Zelle, die einmal einen bestimmten Charakter als Hämoglobinzelle oder als Granulozyt oder Megakaryozyt angenommen hat, kann natürlich nicht mehr zum früheren indifferenten Zustande des Lymphozyten zurückkehren, sondern sie kann sich nunmehr nur innerhalb ihres spezifischen Zellstammes weiter entwickeln, wuchern und schliesslich reifen und altern.

In den späteren Stadien gewinnt allmählich der andere Modus der Blutbildung im Mark die Oberhand, der homoplastische. Die aus den Lymphozyten entstandenen jungen Erythroblasten- und Granulozytenformen besitzen ja in hohem Grade eigenes Wucherungsvermögen; sie teilen sich und verwandeln sich immer nur zum Teil in reife, nicht mehr vermehrungsfähige Formen, während ein grosser Teil von ihnen in wucherungsfähigem Zustande weiter verharrt. Eine Neubildung von Erythroblasten und Granulozyten aus indifferenten Lymphozyten wird immer weniger und weniger nötig, weil die Regeneration ja schon durch die Wucherung der spezifischen Jugendformen selbst genügend gesichert ist, und so sehen wir die allmähliche Abnahme der Übergangsformen von den Lymphozyten zu den Erythroblasten und Granulozyten und das Seltenerwerden der Lymphozyten selbst. Im normalen erwachsenen Organismus findet man im Knochenmark hauptsächlich nur die homoplastische Regeneration.

Die Fähigkeit zur heteroplastischen Neubildung von Blutzellen bleibt aber im Knochenmark, ebenso wie in den anderen

blutbildenden Organen und auch im Blute selbst für immer, für das ganze Leben erhalten. In pathologischen Fällen der verschiedensten Art, z. B. nach Blutverlusten (Dantschakoff [8]) genügt der Vorrat der fertigen Jugendformen der Blutzellen im Mark offenbar nicht mehr, und die spärlichen Lymphozyten wuchern energisch von neuem und verwandeln sich durch differenzierende heteroplastische Neubildung in Erythroblasten, Granulozyten und Megakaryozyten. Dass die Lymphozyten jeder anderen Provenienz, im Blut, im Bindegewebe usw. in derselben Weise nötigenfalls zum Ausgangspunkte der Hämatopoese werden können, wenn sie in passende Bedingungen gelangen, darüber habe ich schon oben gesprochen.

Dass die Lymphozyten je nach den verschiedenen äusseren Existenzbedingungen, in denen sie sich befinden, verschiedene Differenzierungsprodukte liefern, im lymphoiden Gewebe, auch in der Thymus nur Lymphozyten, im Knochenmark vornehmlich Erythroblasten und Granulozyten produzieren, ist leicht zu begreifen. Wie können wir uns aber die Tatsache erklären, dass sich an ein und demselben Ort, z. B. im Knochenmark, zwei nebeneinander liegende, ganz gleiche Lymphozyten, die sich ja sicherlich auch in gleichen äusseren Existenzbedingungen befinden, doch zu verschiedenen Endprodukten entwickeln? Der eine verwandelt sich z. B. in einen Granulozyten, der andere in einen Erythroblasten oder Megakaryozyten. Diese Vorstellung scheint gerade für die Dualisten unannehmbar zu sein, da sie für jede Blutzellenart eine besondere, selbständige Stammzelle annehmen.

Diese Entwicklung der Lymphozyten in verschiedenen Richtungen an ein und demselben Ort ist jedoch nicht schwieriger zu erklären, als überhaupt die ganze Entwicklung und Differenzierung der Gewebe der mehrzelligen Organismen aus der Eizelle, und auch die Dualisten sind ja gezwungen, schliesslich doch zuzugeben, dass die Erythroblasten, Granulozyten und Megakaryozyten einmal, wenn auch nur in frühen embryonalen Entwicklungsstadien, doch aus einer gemeinsamen Stammzelle hervorgegangen sind, sei es nun eine Gefässwandzelle oder etwas anderes. So lange wir also keine befriedigende Antwort auf die angeführte grosse Frage besitzen, dürfen wir auch ihre Teilerscheinung, den auf den ersten Blick in der Tat befremdenden Vorgang der Entwicklung verschiedener Blutzellen während des ganzen Lebens aus einer

einzigsten Stammzelle, getrost als gegeben und tatsächlich existierend hinnehmen.

Gewisse Tatsachen erlauben es aber meiner Meinung nach doch, der Lösung der aufgeworfenen Frage um einen kleinen Schritt näher zu treten.

Beim sorgfältigen Studium der heteroplastischen Entwicklung der verschiedenen Blutzellenformen im embryonalen Mark aus den Lymphozyten fällt es nämlich auf, dass die einzelnen Etappen in jeder Entwicklungsrichtung, mit welcher eine qualitative Änderung des Zelltypus verbunden ist, ausnahmslos an den mitotischen Teilungsprozess gebunden erscheinen. Besonders deutlich tritt dies bei der Entwicklung der Spezialgranulozyten zutage.

Die ganz jungen Myelozyten, die im Protoplasma die ersten Spuren der Körnung enthalten, liegen fast immer paarweise angeordnet und sehr oft sind die beiden Zellen eines Paares noch durch eine feine Verbindungsbrücke verbunden (Fig. 21 Mlz, Fig. 22). Es sind also offensichtlich Zellen, die eben erst aus einer Mitose hervorgegangen sind; das wird auch durch die noch nicht ganz dem ruhenden Zustande entsprechende Kernstruktur bezeugt. Nun könnte man einwenden, dass diese Tatsache keine Bedeutung habe, da es ja einfach Mitosen junger Myelozyten sein könnten — es stellt sich aber bei sorgfältiger darauf gerichteter Durchmusterung der Präparate heraus, dass man Prophasen und sogar Muttersterne in solchen granulaarmen, an der Anwesenheit spärlicher Körnchen kenntlichen Myelozyten in den frühen embryonalen Stadien niemals findet. Immer sind es nur Telophasen.

Es erhellt daraus, dass die Körnchen in den betreffenden beiden, aus der Teilung hervorgegangenen Zellen erst in den Endstadien der Karyokinese selbst aufgetreten sein müssen. Die ersten Spuren einer bestimmten für die betreffende Entwicklungsrichtung spezifischen histologischen Veränderung, im gegebenen Fall die ersten Körnchen, treten also im Anschluss an eine unmittelbar vorher abgelaufene Teilung auf. Die Bestimmung der neuen Entwicklungsrichtung wird also in einem Lymphozyt wahrscheinlich während einer Mitose getroffen und die aus der Teilung hervorgegangenen beiden Tochterzellen tragen dann schon meistens sofort die ersten sichtbaren Anzeichen ihres neuen Charakters. Nach dieser ihre weitere Entwicklungsrichtung ent-

scheidenden Teilung scheinen sich die Myelozyten während einer ziemlich langen Zeit vorerst gerade nicht weiter zu teilen — denn Myelozytenmitosen, besonders granulaarme, sind in der ersten Zeit, wie wir oben gesehen haben, kaum jemals zu finden, während Lymphozytenmitosen massenhaft vorkommen.

Ganz ähnliche Tatsachen kann man auch für die eosinophilen Myelozyten und die Mastmyelozyten feststellen.

Entsprechende Beobachtungen gelten ferner auch für die Erythroblastenentwicklung. Auch hier sieht man Zellen vom Charakter der Lymphozyten in Mitose treten — und Zellen mit unverkennbaren Erythroblasteneigenschaften aus der Teilung hervorgehen. Auch hier scheint also die Entscheidung in der Wahl der neuen Entwicklungsrichtung auf der Höhe der Karyokinese getroffen zu werden. Allerdings gibt es hier keine so sicheren Kriterien dafür, wie es die ersten so leicht darzustellenden Körnchenspuren in den Myelozyten sind, aber der allgemeine Eindruck, den man beim Studium der Erythroblastenherde bekommt, entspricht, wie ich glaube, durchaus dem oben erörterten Gedanken.

Was die Megakaryozyten betrifft, so liess sich hier die Bedeutung des mitotischen Prozesses nicht deutlich feststellen, was ja auch erklärlich ist, da die jungen Megakaryozyten von den Lymphozyten gar nicht scharf getrennt werden können und wir keine Mittel besitzen, um den Moment festzustellen, wann die betreffende Zelle den Weg der Megakaryozytenentwicklung betritt.

Es ist natürlich durchaus nicht immer möglich, auch für die Granulozyten die beschriebene paarweise Entstehung aus sich teilenden Lymphozyten zu beweisen. Oft sieht man im lymphoiden Mark Myelozyten mit den ersten Spuren von Körnchen scheinbar einzeln auftreten. Aber auch hier gelingt es sehr oft beim Verfolgen der nächsten Serienschnitte eine zweite, ganz ähnliche Zelle in nächster Nähe von der ersten aufzudecken. Die Myelozyten führen (Jolly), ebenso wie die Lymphozyten, sehr intensive amöboide Bewegungen aus und können sich also sofort nach ihrer Entstehung, noch in sehr körnchenarmem Zustande weit voneinander entfernen. Ausserdem ist es ja möglich, dass der im Moment der Mitose geprägte neue Zellcharakter sich in den beiden Tochterzellen nicht sofort in einer für uns sichtbaren Weise äussert — auch in diesem Falle werden die Zellen Zeit haben, sich von-

einander zu entfernen, bevor wir sie als Myelozyten erkennen können.

Ich stelle mir den Sachverhalt also so vor, dass nicht etwa von zwei nebeneinander ruhenden Lymphozyten der eine plötzlich anfängt, diese oder jene Körnung auszuarbeiten, der andere Hämoglobin aufzuspeichern; dies wäre a priori schwer verständlich, denn beide Zellen sind identisch und befinden sich ja sicherlich unter ganz gleichen Bedingungen und in der Zelle geschehen in ihrem ruhenden Zustande keine tiefgreifenden Veränderungen — wenigstens sehen wir nichts davon.

Ich glaube vielmehr, dass wenn ein Lymphozyt in Teilung tritt, in seinem Protoplasma oder Kern oder beiden zugleich sehr leicht eine besondere tiefe Gleichgewichtsstörung eintreten kann, die dann nicht mehr reversibel ist, beide aus einer Teilung hervorgehende Tochterzellen gleichmässig betrifft, ihr künftiges Schicksal besiegelt und in einer ganz besonders gearteten qualitativen Veränderung, in Ausarbeitung spezifischer Körnchen oder in Ausarbeitung von Hämoglobin usw. ihren sichtbaren Ausdruck findet. Durch diese besondere, auf der Höhe des mitotischen Prozesses eintretende Gleichgewichtsstörung wird der ganze Stoffwechsel der Zelle von Grund aus geändert und in andere Bahnen gelenkt. Statt der indifferenten, unbegrenzt teilungsfähigen und mit sehr mannigfaltiger, wenn auch latenter Entwicklungspotenz ausgestatteten, in die Mitose tretenden Zelle bekommt man nach der Mitose zwei auf eine bestimmte neue Entwicklungsbahn gestellte, sich nur in einer spezifischen Richtung mehr differenzierende und schliesslich alternde Zellen, in denen irgend eine von den vielen im Lymphozyt vorhandenen Entwicklungspotenzen aus dem latenten Zustande in den offenen übergegangen ist.

Warum aus einem sich teilenden Lymphozyt in dem einen Fall ein Paar junger Myelozyten, in einem anderen ein Paar junger Erythroblasten usw. hervorgeht, hängt wahrscheinlich vom Zufall ab. Die Gleichgewichtsstörung, die die künftige Entwicklungsbahn der Zelle bestimmt und dementsprechend den Stoffwechsel ändert, kann eben in verschiedenen, durch die Konstitution des Lymphozyten-Protoplasmas möglich gemachten Richtungen erfolgen. Da aber, wie wir wissen, die relative Zahl der verschiedenen aus den Lymphozyten entstehenden Blutzellenarten in jedem blutbildenden Organ und zu jeder Zeit eine sehr verschiedene, dabei aber für jeden

betreffenden Fall ziemlich konstante ist, so müssen augenscheinlich die äusseren Bedingungen, in denen die Lymphozyten hier oder dort existieren, auf das Lymphozytenprotoplasma in ganz bestimmter Weise einwirken und zwar derart, dass von den verschiedenen, a priori gegebenen Möglichkeiten der Entwicklungsänderung die einen vergrössert, die anderen geschwächt oder auch ganz unterdrückt werden.

Durch die angeführte Hypothese, die, wie gesagt, auch der tatsächlichen Grundlage keineswegs entbehrt, können wir, wie ich glaube, das Wesen der merkwürdigen Erscheinung, dass aus einer gemeinsamen indifferenten Stammzelle, dem Lymphozyt, so zahlreiche und mannigfaltige Blutzellenformen entstehen, unserem Verständnis etwas näher bringen und vielleicht auch einer zweckmässigen experimentellen Forschung zugänglicher machen.

Literaturverzeichnis.

1. Blumenthal, R.: Recherches expérimentales sur la genèse des cellules sanguines et les modifications fonctionnelles des organes hématopoiétiques. Bruxelles 1904.
2. Derselbe: La morphogénèse des cellules hémolymphatiques. Essai sur les conditions et le mécanisme de l'équilibre intraglobulaire. Folia hämatolog., Bd. 7, 1909.
3. Derselbe: Sur la phagocytose d'érythroblastes par des macrophages au sein de la moelle osseuse. Folia hämatolog., Bd. 6, H. 3, Oktober 1908.
4. Browning, C. H.: Observations on the development of the granular leucocytes in the human foetus. The Journal of Pathology and Bacteriology. V. 10, No. 2, January 1905.
5. Butterfield, A. Heineke und Er. Meyer: Über das Vorkommen der Altmannschen Granulationen in den weissen Blutzellen. Folia hämatolog., Bd. 8, H. 4, S. 325.
6. Dantschakoff: Untersuchungen über die Entwicklung des Blutes und Bindegewebes bei den Vögeln. I. Die erste Entstehung der Blutzellen beim Hühnerembryo usw. Anatomische Hefte, Bd. 37, 1908.
7. Derselbe: Untersuchungen über die Entwicklung von Blut und Bindegewebe bei Vögeln II. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 73, 1908.
8. Derselbe: Untersuchungen über die Entwicklung usw. III. Über die Entwicklung des Knochenmarks bei den Vögeln und über dessen Veränderungen bei Blutentziehungen und Ernährungsstörungen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 74, H. 4, 1909.

9. Carnegie Dickson, W. E.: The bone marrow. A cytological study. Longmans, Green and Co., 1908, London.
10. Disse: Die Entstehung des Knochengewebes und des Zahnbeines. Ein Beitrag zur Lehre von der Bildung der Grundsubstanzen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 73, H. 3, 1909.
11. Dominici: Origine du polynucléaire à granulations amphophiles des mammifères. C. rend. de l'assoc. des anatomistes. 3 sess. Lyon. 1901.
12. Derselbe: Sur le plan de structure du système hématopoiétique des mammifères. Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol. Juillet 1901, No. 4.
13. Derselbe: Sur le plan de structure du système hématopoiétique des mammifères. Arch. générales de médecine 13 mars 1906, No. 11. p. 641–655.
14. Derselbe: De l'origine lymphatique ou amyéloïde des polynucléaires ou leucocytes granuleux à noyau polymorphe. Folia hämatologica, Bd. VIII, H. 2, Juli 1909, S. 27.
15. Fischer, H.: Myeloische Metaplasie und fötale Blutbildung und deren Histogenese. Berlin (J. Springer) 1909.
16. Hammar, J. A.: Primäres und rotes Knochenmark. Anat. Anz., Bd. 19, 1901.
17. Hansen, Fr. C. C.: Über die Genese einiger Bindegewebsgrundsubstanzen. Anat. Anz., Bd. 16, S. 417.
18. Heidenhain, M.: Neue Untersuchungen über die Zentralkörper. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 43, 1894.
19. Helly: Die hämatopoetischen Organe. Wien 1906.
20. Hirschfeld, H.: Zur Kenntnis der Histogenese der granulierten Knochenmarkzellen. Virch. Arch., Bd. 153, 1898.
21. Horwitz, Kamilla: Über die Histologie des embryonalen Knochenmarkes. Wiener mediz. Wochenschr., Jahrg. 54, Nr. 31, 1904.
22. Jackson, C. M.: Zur Histologie und Histogenese des Knochenmarkes. Arch. f. Anat. und Phys., Anat. Abt., 1904, S. 33.
23. Jolly, J.: Sur l'évolution des cellules de la moelle osseuse au cours du développement. Comptes rend. d. l. soc. de biologie, T. 60, 1906, No. 13, 6. Avril.
24. Derselbe: Sur la phagocytose des noyaux expulsés des hématies des mammifères. Comptes rend. d. l. soc. de biologie, T. 61, No. 26, S. 79–82.
25. Derselbe: Recherches sur la formation des globules rouges des mammifères. Archives d'anatomie microscopique, T. 9, Fasc. 2. Paris 1907.
26. v. Kostanecki: Die embryonale Leber in ihrer Beziehung zur Blutbildung. Anat. Hefte, Bd. 3.
27. Leser: Über histologische Vorgänge an der Ossifikationsgrenze mit besonderer Berücksichtigung des Verhaltens der Knorpelzellen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 32, 1888.
28. Lobenhoffer: Über extravaskuläre Erythropoese in der Leber unter pathologischen und normalen Verhältnissen. Zieglers Beiträge, Bd. 43, H. 1, 1908.

29. Maximow: Experimentelle Untersuchungen über die entzündliche Neubildung von Bindegewebe. Zieglers Beiträge, Suppl. 5, 1902.
30. Derselbe: Über die Zellformen des lockeren Bindegewebes. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 67, 1906.
31. Derselbe: Experimentelle Untersuchungen zur postfetalen Histogenese des myeloiden Gewebes. Zieglers Beiträge, Bd. 41, 1907.
32. Derselbe: Untersuchungen über Blut und Bindegewebe. I. die frühesten Entwicklungsstadien etc. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 73, 1909.
33. Derselbe: Über die Entwicklung der Blut- und Bindegewebszellen beim Säugetierembryo. Folia hämatolog., Bd. IV, Nr. 5, Juli 1907.
34. Derselbe: Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere. Folia hämatolog., Bd. VIII, 1909.
- 34a. Derselbe: Über zweckmässige Methoden usw. Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie, Bd. 26, 1909.
35. Nägeli: Beiträge zur Embryologie der blutbildenden Organe. Verhandl. d. Kongresses f. innere Medizin, 23. Versamml. in München 1906.
36. Derselbe: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig 1907.
37. Pappenheim: Abstammung und Entstehung der roten Blutzelle. Virch. Arch., Bd. 151, 1898.
38. Derselbe: Vergleichende Untersuchungen über die elementare Zusammensetzung des roten Knochenmarks einiger Säugetiere. Virch. Archiv, Bd. 157, 1899.
39. Derselbe: Über lymphoide basophile Vorstufen der Erythroblasten. Folia hämatolog., Bd. 5, Nr. 6, April 1908.
40. Derselbe: Über die grosse mononukleäre ungekörnte Zelle unter den Leukozyten. Folia hämatolog., Bd. 6, 1908, S. 217.
41. Derselbe: Die verschiedenen wissenschaftlichen Richtungen in der theoretischen Hämomorphologie. Folia hämatolog., Bd. 8, 1909, S. 343.
42. Derselbe: Atlas der menschlichen Blutzellen. Jena 1905—1909.
- 42a. Derselbe: Zur vorstehenden Mitteilung Dominicis. Folia hämatolog., Bd. 8, S. 107, 1909.
43. Retterer: De l'ossification intracartilagineuse ou enchondrale. Compt. rend. de la soc. d. biologie, T. 64, 1908.
44. Schaffer: Die Verknöcherung des Unterkiefers und die Metaplasiefrage. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 32, 1888.
45. Schott, E.: Morphologische und experimentelle Untersuchungen über Bedeutung und Herkunft der Zellen der serösen Höhlen und der sogenannten Makrophagen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 74, 1909.
46. Schridde, H.: Die Knochenmarks-Riesenzellen des Menschen. Anat. Hefte, Bd. 33, 1907.
47. Derselbe: Über Regeneration des Blutes unter normalen und krankhaften Verhältnissen. Zentralbl. f. allgem. Pathologie und path. Anat., Bd. 19, 1908, S. 865.
- 47a. Derselbe: Die embryonale Blutbildung. Zentralbl. f. allgem. Pathologie und path. Anat., Bd. 20, Nr. 10.

48. Spuler: Beiträge zur Histiogenese des Mesenchyms. Verhandl. der anatom. Ges., 13. Versamml., Tübingen 1899. Ergänzungsh. z. 16. Bd. des Anat. Anzeigers.
49. van der Stricht: Caryomitose et division directe des cellules à noyau bourgeonnant à l'état physiologique. Verhandl. d. Anat. Ges., 5. Versamml., München 1891. Ergänzungsh. z. 6. Bd. d. Anat. Anzeigers, S. 169.
50. Derselbe: Nouvelles recherches sur la gnse des globules rouges et des globules blancs du sang. Archives de biologie, T. 12, 1892.
51. Tommasi: Contributo allo studio delle cellule giganti del midollo osseo. Lo sperimentale, Anno 60, Fasc. 4, S. 461—486.
52. Weidenreich: Die roten Blutkrperchen. II. Ergebnisse d. Anatomie und Entwicklungsgesch., Bd. 14, 1904. Wiesbaden 1905.
53. Derselbe: ber Speichelkrperchen. Ein bergang von Lymphozyten in neutrophile Leukozyten. Folia hmatolog., Bd. 5, Nr. 1, Januar 1908.
54. Derselbe: Zur Kenntnis der Zellen mit basophilen Granulationen im Blut und Bindegewebe. Folia hmatolog., Bd. 5, Nr. 3, 1908.
55. Derselbe: Studien ber das Blut und die blutbildenden und -zerstrenden Organe. IV. Weitere Mitteilungen ber rote Blutkrperchen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 69, 1906.
56. Derselbe: Dasselbe. V. Beitrge zur Kenntnis der granulierten Leukozyten. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 72, Nr. 1, 1908.
57. Derselbe: Dasselbe. VI. Zur Morphologie und morphologischen Stellung der ungranulierten Leukozyten — Lymphozyten — des Blutes und der Lymph. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 73, 1909, S. 793.

Erklrung der Abbildungen auf Tafel I—IV.

Ausfhrliche Erklrung im Text.

Smtliche Figuren ausser Fig. 1, 2, 3, 4, 6 und 37 wurden unter Benutzung des Zeisschen Apochr. 2,0 mm, Ap. 1,40 und des Kompensations-Okulars Nr. 8 mit Hilfe des Abbeschen Zeichenapparats entworfen. Die speziell angegebenen Figuren sind unter schwcherer Vergrsserung, mit demselben Objektiv, aber mit Kompens.-Okul. Nr. 6 hergestellt worden.

Fr alle Figuren gltige Bezeichnungen: Bz = embryonale Bindegewebszellen; Bz' = dieselben in Mitose; Ed = Gefssendothel; Edph = Endothelphagozyten; emlz = eosinophile Myelozyten; eos = eosinophile Leukozyten; K = Knorpelgrundsubstanz; klm = kleine Lymphozyten; Kn = Knochensubstanz; Kz = Knorpelzellen; Kz' = dieselben in Mitose; Kz'' = degenerierende Knorpelzellen; L = Gefsslumen; Lkz = reife Spezialleukozyten; Lmz = grosse Lymphozyten; Lmz' = dieselben in Mitose; Meg = Megakaryozyten; Mlb = Megaloblasten; Mlb' = dieselben in Mitose; Mlz = Spezialmyelozyten; Mtz = Mastzellen; Nmb = Normoblasten; Nmb' =

dieselben in Mitose; Nmb'' = reife hämoglobinreiche Normoblasten mit pyknotischem Kern; Obl = Osteoblasten; Okl = Osteoklasten; p = Permigration von Lymphozyten durch die Gefässwand; Phg = Erythroblastenkernphagozyten; sWz = schaumige Wanderzellen; Wz = Wanderzellen, die sich nach ihrem histologischen Aussehen von echten Lymphozyten mehr oder weniger entfernen; Wz' = dieselben in Mitose; Wz'' = aus embryonalen Bindegewebszellen durch Kontraktion und Isolierung entstehende Wanderzellen von verschiedenem Aussehen.

Allen Abbildungen (ausser Fig. 44—48) liegen mit EAz gefärbte Zelloidinschnittpräparate von mit ZF fixierten und z. T. dekalzinierten langen Extremitätenknochen von Säugetierembryonen zugrunde. Nur die Fig. 42 u. 43 sind nach Alkohol-Thionin-Präparaten gezeichnet worden.

Zur Illustrierung der im Texte beschriebenen Erscheinungen sind in einigen Fällen Präparate von anderen, meist etwas späteren Stadien gewählt worden, wie es weiter unten überall angegeben worden ist. Dies geschah, um über eine reichere Auswahl der betreffenden Zellformen zu verfügen.

Tafel I.

- Fig. 1. Katze 38 mm. Embryonales Bindegewebe (rechts) dringt aus dem Periost in den Knorpel ein (links) und resorbiert ihn. Partielles Überleben von Knorpelzellen (Kz) und sogar Mitosen in ihnen (Kz').
- Fig. 2. Katze 72 mm. Resorption des Knorpels an der enchondralen Ossifikationslinie. Alle Knorpelzellen (Kz'') gehen zugrunde. Aus den embryonalen Bindegewebszellen (Bz) entstehen Osteoblasten (Obl), die schon anfangen, Knochensubstanz zu erzeugen (Kn).
- Fig. 3. Katze 72 mm. Enchondrale Ossifikationslinie. Eröffnete und mit Bindegewebszellen (Bz), Osteoblasten (Obl) und Gefässen (L) erfüllte Knorpelkapseln. Entstehung von Osteoklasten (Okl) und Wanderzellen (Wz).
- Fig. 4. Meerschweinchen 58 mm. Bildung von Osteoklasten (Okl) an der enchondralen Ossifikationsgrenze.
- Fig. 5. Katze 72 mm. Rückverwandlung von Osteoklasten (Okl) in einkernige Zellen (t), die sich später wahrscheinlich in gewöhnliche Stromazellen (Bz) weiter verwandeln.

Tafel II.

- Fig. 6. Meerschweinchen 34—36 mm. Entstehung von Wanderzellen der verschiedensten Typen (Wz'', Wz, Lmz) aus embryonalen Bindegewebszellen (Bz) an der enchondralen Ossifikationsgrenze.
- Fig. 7. Meerschweinchen 58 mm. Lymphoides Mark mit zahlreichen Wanderzellen der verschiedensten Typen. An einigen Stellen sieht man neue Wanderzellen entstehen (Wz''). Bei p Permigration eines kleinen Lymphozyten.
- Fig. 8. Meerschweinchen 39—40 mm. Zwei schaumige Wanderzellen aus dem periostalen Mark.

- Fig. 9. Katze 64 mm. Entstehung verschiedenartiger Wanderzellen (Wz'', Wz, Lmz) aus embryonalen Bindegewebszellen (Bz) an der enchondralen Ossifikationslinie.
- Fig. 10. Etwas ältere, der Diaphysenmitte näher gelegene Gewebspartie aus demselben Knochen. Verschiedenartige Wanderzellen (Wz, Lmz, sWz), Stromazellen (Bz), zwei eben entstandene primitive Spezialleukozyten (Lkz).
- Fig. 11. Ähnliche Stelle von demselben Objekt.
- Fig. 12. Dasselbe Objekt. Eine Stelle mit zwei Wanderzellen (Wz) aus der lymphoiden Markzone.
- Fig. 13. Dasselbe Objekt. Mitose eines grossen Lymphozyten.
- Fig. 14. Dasselbe Objekt. Ein typischer kleiner Lymphozyt.
- Fig. 15. Dasselbe Objekt. Eine grosse amöboide Wanderzelle von „histogenem“ Typus mit zahlreichen Pseudopodien.
- Fig. 16. Ratte 32—39 mm. Zwei grosse Lymphozyten aus der lymphoiden Markzone.
- Fig. 17. Katze 70 mm. a—e = verschiedene Lymphozytenformen aus einer Lymphknotenanlage in der Halsregion; f = ein daselbst befindlicher reifer Spezialleukozyt.
- Fig. 18. Meerschweinchen 58 mm. Eine Gruppe von drei grossen Lymphozyten aus den mittleren, älteren Teilen des enchondralen Markes; die unterste Zelle (c) arbeitet die ersten Spuren der pseudo-eosinophilen Körnung aus.
- Fig. 19. Meerschweinchen 39—40 mm. Gewebspartie an der Grenze der lymphoiden und myeloiden Markzone. An der Gefässwand (Ed) liegt ein kleiner Lymphozyt mit beginnender Produktion von Spezialkörnern im Plasma (Mlz). Bei p Permigration zweier verschiedenartiger Lymphozyten.

Tafel III.

- Fig. 20 u. 21. Meerschweinchen 58 mm. Im lymphoiden Mark tauchen die ersten Myelozyten (Mlz) auf. In Fig. 21 sind die Myelozyten in typischer Weise paarweise verbunden (Telophase einer Mitose).
- Fig. 22. Meerschweinchen 46 mm. Myelozytenpaar.
- Fig. 23. Meerschweinchen 48 mm. Ein paar Spezialmyelozyten (Mlz), deren Körnchen gröber aussehen, als die gewöhnliche pseudo-eosinophile Körnung.
- Fig. 24—26. Meerschweinchen 50 mm. Verschiedene im Text beschriebene Formen der Spezialgranulozyten.
- Fig. 27 a u. b Meerschweinchen 48 mm, c Meerschweinchen 50 mm. Eosinophile Granulozyten.
- Fig. 28. Katze 64 mm. Gruppe von grossen (Lmz) und kleinen (klm) Lymphozyten; dazwischen ein reifer Spezialleukozyt (Lkz) und ein junger eosinophiler Myelozyt (emlz).
- Fig. 29 u. 30 Ratte 29 mm. Übergang des lymphoiden Markes mit seinen indifferenten Lymphozyten (Lmz, Wz) in myeloides, mit Entstehung der ersten Spezialgranulozyten (Lkz) und eosinophilen Zellen (emlz, eos).

- Fig. 31. Ratte 29 mm. Die ersten typischen Spezialmyelozyten.
 Fig. 32. Ratte am Ende der Tragzeit. a und b = grosse Lymphozyten; c—f = aus ihnen entstandene Spezialmyelozyten.
 Fig. 33. Ratte 29 und 35 mm. a—e = verschiedene Erscheinungsformen der eosinophilen Granulozyten.
 Fig. 34. Meerschweinchen 50 mm. Perivaskulärer Herd von wuchernden grossen Lymphozyten (Lmz, Lmz') und aus ihnen entstehenden Megaloblasten (Mlb). Meg = junger Megakaryozyt.
 Fig. 35. Dasselbe Objekt. Perivaskulärer Herd von Megaloblasten (Mlb, Mlb') und weiter wuchernden Normoblasten (Nmb, Nmb').

Tafel IV.

- Fig. 36. Dasselbe Objekt. Perivaskulärer Herd von reifen, hämoglobinreichen Normoblasten mit Kernausstossung (Nmb''); s = freie ausgestossene Kerne; Erz' = junge, eben entstandene, kernlose Erythrozyten; Phg = Stromazelle mit verschlungenen Erythroblastenkernen.
 Fig. 37. Dasselbe Objekt, dieselbe Stelle am folgenden Schnitt (unter schwächerer Vergrösserung). Entleerung der im Gewebe entstandenen jungen kernlosen Erythrozyten (Erz') durch die Risse in der Endothelmembran (Ed) ins Gefässlumen (L).
 Fig. 38. Katze 64 mm. Gruppe von wuchernden grossen Lymphozyten, die sich in Myeloblasten verwandeln werden.
 Fig. 39. Dasselbe Objekt. Gruppe von Megaloblasten.
 Fig. 40. Ratte am Ende der Tragzeit. Gruppe wuchernder Megalo- (Mlb, Mlb') und Normoblasten (Nmb).
 Fig. 41. Katze 64 mm. Entstehung von Megakaryozyten (Meg) aus grossen Lymphozyten (Lmz).
 Fig. 42. Ratte am Ende der Tragzeit. a—c = junge Bindegewebsmastzellen im Mark.
 Fig. 43. Meerschweinchen 46 mm. Entstehung der ersten Mastzellen (Mtz).
 Fig. 44—48 stellen einzelne Zellen aus dem Knochenmark eines neugeborenen Kaninchens dar. Mit ZF feucht fixierte und mit E Az gefärbte Deckglaspräparate.
 Fig. 44. a—i = verschiedene Lymphozytenarten.
 Fig. 45. a—i = verschiedene Formen der Spezialmyelozyten.
 Fig. 46. a—e = verschiedene Formen der eosinophilen Myelozyten.
 Fig. 47. a—h = Entwicklungsreihe der Hämoglobinzellen, vom noch lymphozytenähnlichen jungen Megaloblasten (a) bis zum reifen Normoblasten mit Kernausstossung (h).
 Fig. 48. a—c = Blutmastzellen; a und b = Mastmyelozyten; c = reifer Mastleukozyt.