Das argentophile Netz der Bindegewebszellen.

Von

Dr. Fr. Tello - Madrid.

Mit 14 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. Februar 1922.)

Als wir vor kurzem von weißen Mäusen stammende, nach *Cajals* Methode gefärbte Embryonen zu studieren hatten, welche sich auf verschiedenen Entwicklungsstufen befanden, stießen wir in den Bindegewebszellen — und zwar ganz unabhängig vom eigentlichen Ziele unserer Arbeit — auf gewisse argentophile Netze, deren Ähnlichkeit mit den nervösen uns überraschte. In der im Monate Mai abgehaltenen Sitzung der „Spanischen Naturforschergesellschaft“ (Sociedad Española de Historia Natural) berichteten wir dann über diesen Befund, indem wir gleichzeitig einige diesbezügliche Zeichnungen vorlegten, und stellten die baldige Veröffentlichung einer ausführlicheren Behandlung dieses Gegenstandes in Aussicht¹⁾. Während wir daraufhin zuerst nur 11—23 mm lange Mäuseembryonen sowie einige schon geborene, aber kaum ein paar Tage alte Mäuschen zu untersuchen Gelegenheit hatten, konnten wir uns später auch einige 5—10 mm lange Embryonen von Mäusen sowie verschiedene Kaninchen- und Katzenembryonen verschaffen, so daß wir instande waren, unsere früher gemachten Beobachtungen zu bestätigen und sogar bedeutend zu erweitern.

Die Netze werden in höchstem Selektionsgrade in denjenigen Embryonen sichtbar, welche in 50proz. Piridin fixiert worden sind, bevor sie der Einwirkung von 1,5proz. Silbernitrat 5 Tage lang im Wärmeschrank bei 37° ausgesetzt waren. In den in Alkohol, Alkohol-Ammoniak oder Chlorhydrat fixierten Embryonen (Präparate von Lorente de No) erscheinen zwar die Netze intensiv gefärbt, heben sich jedoch viel weniger ab, da der Grund bedeutend stärker imprägniert worden ist.

Zellenmorphologie und Netzanlage.

Diese mit argentophilem Netze versehenen Zellen sind stern- oder spindelförmig, und fallen hinsichtlich ihrer Größe und der Anlage ihrer Ausdehnungen mit den Bindegewebszellen zusammen. Das Netz wird von Fädchen gebildet, die eine reichliche Silberimprägnierung angenommen haben und welche ganz wie Neurofibrillen aussehen. Damit die folgende Beschreibung so deutlich als möglich ausfalle, werden wir diese Fäden mit dem Namen „*Inofibrillen*“ bezeichnen. Die dickeren von ihnen gehen fast durch den ganzen Zellkörper

¹⁾ J. Francisco Tello. Sobre la existencia de un reticulo argentófilo semejante al de las celulas nerviosas en las celulas conectivas del raton blanco. Boletín de la Sociedad española de Historia Natural. Tomo XXI. 1921.

hindurch, ziehen von einer Verzweigung zur anderen und dürfen wohl als *primäre Inofibrillen* gedeutet werden; andere dagegen sind viel feiner und scheinen das

Abb. 1. Bindegewebszellen mit argentophilem Netze des Nasalherdes im 11 mm langen Mäuseembryo¹⁾.

A = kleine, in der Entwicklung begriffene Zellen in der Nähe des M. Elevator der Nase; B = große Zellen; a = des dichtgedrängten Netzes; b = des lockeren Netzes; c = gemischte Netzform mit Verdichtung des Kernes.

Ergebnis von verschiedenen Verästelungen der primären zu sein; sie sind es auch vorwiegend, welche durch ihre zahlreichen gegenseitigen Verbindungen

¹⁾ Alle Abbildungen dieser Arbeit sind mit gewissenhafter Genauigkeit direkt nach dem Mikroskope von der begabten Künstlerin Fräulein Erna Polle gezeichnet worden.

und Verschlingungen dem so entstandenen Gebilde das Aussehen eines dichten Maschennetzes verleihen.

Die Netze der gesterntten Zellen kann man in *lockere* und in *festgedrängte* einteilen; die ersteren (Abb. 2, a), welche in der Minderheit sind, werden von einigen wenigen primären und nicht viel zahlreicheren sekundären Inofibrillen, und zwar in Form eines sehr weitmaschigen Netzes, gebildet, während die anderen (Abb. 1 und 2) aus einer großen Anzahl sowohl primärer wie sekundärer, in feinem engmaschigem Netze verflochtener Inofibrillen entstanden sind. Auch trifft man nicht selten Zellen an, welche einem Mischtypus angehören und die vielen Nervenzellen ganz ähnlich sind; im Körper (Soma) sehen sie größtenteils locker aus, um den Kern herum aber weisen sie eine beträchtliche Dichtigkeit auf (Abb. 1, c). In manchen Zellen mit exzentrischem Kerne sieht man das Protoplasma und das Netz nach der entgegengesetzten Seite hin verdrängt und angehäuft, wie man das ja auch bei den Nervenzellen gewöhnlich wahrnimmt (Abb. 2, b). In den spindelförmigen Zellen bilden das Protoplasma und das im allgemeinen lockere Netz eine Art Decke um den Kern herum und besonders häufig an den Abzweigungsstellen der expansiven Verästelungen.

Während einige dieser Ausläufer dick sind und ein Bündel von Inofibrillen aufweisen, sind andere sehr dünn, mit nur ein bis drei Inofibrillen, die man deutlich in ihrer ganzen Verlaufslänge der Verzweigung verfolgen kann. Häufig bemerkt man auch, daß die dicken, einzeln auftretenden Inofibrillen nur das Ergebnis der Vereinigung oder Verschmelzung von zwei oder mehr dünneren darstellen. In zahlreichen Zellgruppen sieht man deutlich die stattgefundene Anastomosenbildung mittels der Inofibrillen der Auswüchse, denn die aus einem Zellnetz austretenden Fädchen dringen nach einem längeren oder kürzeren freien Verlaufe in ein anderes Zellnetz ein, so daß es gewöhnlich unmöglich ist, mit Bestimmtheit zu sagen, welcher Teil der Expansion eigentlich jedem derselben entspricht (Abb. 2, e). Bei anderen Gruppen dagegen bemerkt man fast gar keine Anastomosenbildung, zum Beispiel in Fällen, in welchen die Zellen ziemlich weit voneinander abstehen, so daß es schwer fällt, die Verästelungen genau zu verfolgen, oder wenn diese zu sehr embryonale sind, oder wenn irgendeine andere, nicht immer deutlich erkennbare Ursache vorliegt.

Die spindelförmigen Zellen, welche an dem fascikulierten Bindegewebe teilnehmen, besitzen zwei äußerst lange, in der Richtung des Bündels orientierte Expansionen, welche mit einer nahezu in ihrer ganzen Länge imprägnierten Inofibrille versehen sind. Infolge der bedeutenden Länge solcher Fasern fällt es oft schwer, herauszufinden, ob in einem gegebenen Falle zwischen ihnen Anastomosen stattfinden oder nicht (Abb. 2, d). Diese langen, mit einer für Silber empfindlichen Faser versehenen Verästelungen, die in späteren Entwicklungsphasen dicker werden und intensive Färbung annehmen, geben uns den Schlüssel zur Erklärung einer Erscheinung, die wir bereits mehrere Male gelegentlich des Studiums der Bildung der Nervenendigungen in unseren Präparaten von in der Entwicklung stehenden Sehnen und Bändern beobachtet hatten, ohne jedoch damals eine Erklärung dafür geben zu können: sie erklären uns nämlich das Vorhandensein gewisser sehr langer, intensiv schwarz gefärbter Fasern, die zwischen den kollagenen, vom Silber blaß und gleichförmig rot imprägnierten

Bündeln liegen und die zweifellos von derselben Natur sind, wie die soeben erwähnten.

Die Dicke und Färbungsintensität der Inofibrillen ist verschieden: während die einen dick sind und intensiv gefärbt, sehen andere sehr zart und blaß aus,

Abb. 2. Bindegewebszellen mit argentophilem Netz eines interspinösen Herdes. 11 mm langer Mäuseembryo.

A = aponeurotische, schräg durchschnittenen Lamelle, in der die Bindegewebszellen bereits vollkommen entwickelte und gefärbte Netze aufweisen, und anastomosierende Expansionen; B = Masse von Zellen, welche einen Übergang zwischen den vorigen und den gewöhnlichen Bindegewebszellen darstellen, und in denen das Netz nicht erscheint; C = in Bildung begriffenes Ligament; D = Knorpel; a = Zelle des lockeren Gewebes; b = Zelle des dichtgedrängten und exzentrischen Netzes; c = hypertrophische Inofibrillen; d = Zellen des spindelförmigen Typus; e = Anastomose zwischen den Netzen; f = Zellen mit blassem Netze.

und wenn auch im allgemeinen die Inofibrillen jeder einzelnen Zelle dasselbe Aussehen haben, — abgesehen natürlich von den durch die Divisionen bedingten Dickenunterschieden —, so stößt man doch zuweilen auch auf solche Zellen, in denen sich Inofibrillen beider Arten befinden, natürlich in allen möglichen Ab-

stufungen und Übergangsformen. Andere Zellen wiederum weisen nur eine geringe Anzahl von Inofibrillen auf, die aber dann gewöhnlich sehr dick und gewunden sind und daher an die hypertrophischen Neurofibrillen der erkälteten Tiere, der überwinternden Eidechsen und der pathologischen Prozesse erinnern (Abb. 2, c); gelegentlich treten solche hypertrophische Inofibrillen auch in Begleitung gewöhnlicher auf.

Anhäufung von mit Netzen versehenen Zellen.

Bei der Besichtigung von 5—15 mm langen Mäuseembryos bemerkten wir, daß die mit argentophilem Netze versehenen Zellen an bestimmten Stellen des Körpers mehr oder weniger bedeutende Haufen bilden, so z. B. an dem am meisten hervorstehenden Teile der Schnauze, unter und vor der Nase sowie über der Mundschleimhaut, wo sie recht dichtgedrängt vorhanden zu sein pflegen; von dieser ungeraden, in den Raphe gelegenen Masse gehen zwei andere, diesmal symmetrische ab, welche sich hufeisenförmig trennen und die auf jeder Seite den muskulären Anfang des Elevators der Nase und der Oberlippe begleiten und in ihrer Konkavität die Zahnkeime einschließen. Außerdem häufen sich diese Zellen unter der Schleimhaut an, zu beiden Seiten der vomeronasalen Knorpel, der künftigen Sclerotica entlang; um die Ohrknorpel herum; den ganzen Körper entlang in den interspinösen und intertransversen Zwischenräumen; in der Umgebung der Konjunktionslöcher; an den Insertionsstellen der betreffenden Muskel und zwischen den Muskelfasern; im Becken, die hypogastrischen Gefäße und ihrer Verzweigung einhüllend (Abb. 3), ebenso wie die Muskeln des Beckenbodens, des Rectums und der Harnröhre. Ferner ist die Anhäufung jener Zellen sehr häufig in den abdominalen Muskelansätzen am Pubis und in dem Teile, der später die „Aponeurosis infrapubica“ bilden wird; um die Extremitätsmuskulatur herum, und besonders an den Ansatzstellen usw.

Im allgemeinen darf man sagen, daß beim *Kaninchen* die Netze der Bindegewebszellen die Imprägnierung ziemlich schwer annehmen; doch fehlt es hier auch nicht an zahlreichen, ganz vortrefflich gelungenen Imprägnierungen. In einer vollständigen, von einem 17 mm langen Kaninchenembryo stammenden konnten wir eine ganz ähnliche Verteilung der mit argentophilem Netze versehenen Bindegewebszellen bemerken, wie wir sie soeben bei der Maus beschrieben haben; ebenso trafen wir große Mengen davon am Boden des Mundes, an der Zungenbasis und an den Lippen verbreitet an. Schließlich müssen wir noch hinzufügen, daß wir auch an Katzenembryos ähnliche Beobachtungen haben machen können.

Außer diesen hauptsächlichsten Ansammlungen trifft man gewöhnlich auch hier und dort kleinere Nebengruppen über den ganzen Körper hin verstreut.

Im Hühnerembryo konnten wir bis jetzt solche Zellen nicht auffinden, während wir sie so zahlreich bei den Säugetieren antrafen, und das kann kein bloßer Zufall sein, denn gerade den Hühnerembryo haben wir sehr gründlich und eingehend studiert und besitzen eine beträchtliche Anzahl äußerst gelungener Imprägnierungen davon.

Lediglich in den 3—5 Tage alten Embryos konnten wir — und zwar unter dem die branchialen Spalten bekleidenden Epithel — große Anhäufungen von

mit argentophilem Netze versehenen Zellen beobachten, welche an die ersten Phasen der retikulierten Bindegewebszellen erinnern. Da wir aber bis jetzt die Entwicklung dieser Zellen noch nicht näher studieren konnten, müssen wir es

Abb. 3. Schnitt von vorne nach hinten im Becken eines 11 mm langen Mäuseembryos. *A* = dicke Masse retikulierter Zellen (hypogastrischer Herd); *B* = fibröser Teil, welcher sich in die Aponeurosis des Beckenbodens fortsetzt; *C* = Iliac-Knorpel; *D* = Ansatz des Schwanzes; *E* = Furche zwischen Nabel und Schwanz; *V* = Gefäße; *N* = Nerven.

uns versagen, heute schon ein entscheidendes Urteil darüber auszusprechen; wenn man aber die soeben erwähnte Ähnlichkeit in Betracht zieht, ebenso wie den Umstand, daß sie sich unter dem Epithel der bronchialen Spalten befinden; wenn wir uns ferner vergegenwärtigen, daß solche Zellen sich bei den Säugetieren in großer Menge an verschiedenen Stellen befinden, auch unter dem Mund-

epithel und am Boden des Mundes, lauter Stellen, welche den Resten der bronchialen Bögen entsprechen und Organen, die auf ihre Kosten entstanden sind: in Anbetracht all dieser Umstände würden wir uns gar nicht wundern, wenn es sich, infolge späterer eingehenderer Studien, herausstellte, daß es sich in Wirklichkeit um gleichartige Zellen handelte.

Entwicklung des Netzes.

Betrachten wir aufmerksam die Schnitte ein und desselben Embryos, so werden wir bald deutlich sehen, daß nicht alle retikulierten Zellen sich auf der nämlichen Entwicklungsstufe befinden, ja, daß vielmehr ausgesprochene Unterschiede in den Evolutionsphasen vorliegen. Wenn wir nun irgendeine der wichtigeren Anhäufungen zum Gegenstande eingehenderer Beobachtungen machen und außerdem dieses Studium auf mehrere Embryonen ungleicher Größe ausdehnen, wird es uns gelingen, eine annähernd richtige und deutliche Vorstellung von den verschiedenen Phasen zu bekommen, welche die retikulierten Zellen in ihrem Entwicklungsgange zu durchlaufen haben. Zu diesem Zwecke studierten wir besonders eingehend und gewissenhaft die hypogastrische Gruppe (Abb. 4) und diejenigen Zellen, welche sich um den Augapfel herum vorfinden, da in diesen beiden Gruppen die Entwicklung zu gleicher Zeit stattzufinden scheint.

In den 5–10 mm langen Mäuseembryos findet man sie in ihrem Anfange; im Vergleiche mit den anderen umliegenden Zellen sind recht wenige Unterschiede zu bemerken, ausgenommen natürlich das zarte Netz, wie aus Abb. 4 deutlich hervorgeht. Die Zellen (*a*) weisen einen äußerst primitiven Typus auf; sie haben die Gestalt einer dicken, kurzen Spindel und bestehen aus einem ansehnlichen Kerne sowie zwei protoplasmatischen Häubchen, welche die Keimpole bedecken und in denen man feine, vom Silber blaß imprägnierte Inofibrillen sehen kann. Manchmal aber sind diese Zellen birnförmig und haben nur ein einziges protoplasmatisches Häubchen, während der Rest vom Kerne eingenommen wird, welcher in eine protoplasmatische Hülle eingeschlagen ist (*b*).

Je weiter die Differenzierung des Netzes vorschreitet, desto intensiver färben sich die Inofibrillen, ohne jedoch hierdurch ihre ursprüngliche Zartheit einzubüßen; jedes Häubchen beginnt, sich als „Expansion“ auszudehnen: anfangs ist es nur dick und kurz, bald aber wird es lang und dünn und endet schließlich spitz oder kugelförmig, ähnlich wie das bei den Nervenfasern oft der Fall ist. Die argentophile Substanz belegt häufig die Inofibrillen der cellulären Expansion (*c*) eher, als die des eigentlichen Körpers, und auch in diesen — so zahlreich sie auch seien — treten die an der Peripherie gelegenen stärker gefärbt hervor (*d*).

Sobald nun einmal sämtliche Inofibrillen gleichstark gefärbt erscheinen, können die Zellen schon eine oder zwei Expansionen (*e* und *f*) aufweisen, dick und kurz und vollkommen retikuliert, ohne daß man das Netz des Zellkörpers zu sehen bekommt, höchstens daß irgendein feines Fädchen auftritt, welches sich um den Kern herumschlingelt. Je mehr das den Kern umgebende Protoplasma zunimmt, desto mehr bereichert sich auch das Netz mit neuen retikulierten Expansionen (*g*), und aus der spindelförmigen Zelle wird nun eine sternförmige; gelegentlich kann man sogar wirkliche Auffaserungen (*h*) beobachten.

Außer den soeben beschriebenen, recht häufig vorkommenden Typen gibt es auch noch andere, nicht weniger interessante. Mit dem Buchstaben (*i*) haben wir eine ganz winzige, abgerundete Zelle bezeichnet, welche an einer einzigen bestimmten Stelle eine ganz intensive Anhäufung von Inofibrillen aufweist und

Abb. 4. Retikulierte Bindegewebszellen des Augenerdes, am Anfang ihrer Entwicklung.
10 mm langer Mäuseembryo.

Nähere Erklärungen findet man im Texte.

bei deren Anblick man unwillkürlich an die primitivsten Neuroblasten denkt, und zwar infolge ihres apolaren Charakters und der fibrillogenen Zone; andere Zellen besitzen nur eine geringe Menge Protoplasma um den Kern herum, und die einzige Expansion, — kurz und zart —, welche kölbchenartig ausläuft, scheint durch eine äußerst feine Zone vom Soma herabzuhängen, die manchmal wie ein Punkt aussieht. Schließlich erwähnen wir noch denjenigen Typus, in welchem nur 1—2 hypertrophische Inofibrillen zu sehen sind.

In keiner der von uns untersuchten Netzzellen, ebensowenig wie in den sie begleitenden undifferenzierten, konnten wir Karyokinesen beobachten, sahen dagegen zahlreiche Fälle von Amitosen. Gewöhnlich liegt der Segmentierungsplan perpendicular zur größeren Dimension, infolgedessen dann die birnförmigen Zellen in zwei Teile zerschnitten erscheinen: einer davon trägt das inofibrilläre Häubchen, und der andere scheint eine undifferenzierte Zelle darzustellen; die

Abb. 3. Retikulierte Zellen des großen Omentums im 10 mm langen Embryo der weißen Maus. A = Großes Omentum; B = Magenepithel; C = praevertebrales Konnektivgewebe; D = Körperhöhle; E = Splanchnopleura; a = Gruppe von birnförmigen Zellen; b = spindelförmige Zelle.

spindelförmigen Zellen werden durch dieses Schnittverfahren in zwei fast birnförmige zerteilt, während die neu entstandene Form einiger anderer Zellen (*p*) an die Längsteilung der Protozoen zu erinnern scheint.

Die Expansionen der meisten Zellen enden frei, andere dagegen bilden nicht selten Anastomosen mit naheliegenden Zellen, die wahrscheinlich als Reste früher stattgefundener Zellteilung (*q*) aufzufassen sind.

Was wir bis jetzt von den okulären Zellanhäufungen im besonderen gesagt haben, läßt sich ebenso sehr auf die hypogastrische Masse und noch auf viele andere, der nämlichen Epoche angehörenden anwenden.

Die Bildung der retikulierten Bindegewebszellen in der Bauchhöhle verdient jedoch eine besondere Beachtung: während alle bisher angegebenen Anhäufungen in den dicken Teilen des Organismus auftreten, also verhältnismäßig weit entfernt von freien Oberflächen, entsteht die, von welcher wir sogleich eingehender sprechen werden, in den von einem Endothelium ausgekleideten Lamellen; jenes Endothelium stammt von der Splanchnopleura. In Abb. 5 sehen wir die Bildung der Netzzellen im großen Omentum, und man bemerkt deutlich, daß diese Zellen ähnlich wie die der anderen Abbildung aussehen, obwohl sie hier in kleinerem Maßstabe wiedergegeben sind. Das interessanteste in dieser Gruppe ist aber der Umstand, daß viele von den retikulierten Zellen sich zwar im Endothelium zu bilden scheinen, nachher aber in die tieferen Zonen auswandern. Manchmal bemerkt man Gruppen von birnförmigen Zellen, mit ihrem Körper und Kerne noch in der Endothelialschicht, mit ihrem inofibrillären Häubchen und ihrer einzigen Expansion aber schon in eine gewisse Tiefe gerichtet (Abb. 5, *a*); wieder andere Male handelt es sich um oberflächliche Zellen spindelförmigen Aussehens, deren eine Expansion nach der Tiefe, die übrigen nach der Oberfläche zu stehen, indem sie zwischen die anderen Endothelialzellen gleiten, welche sich noch nicht abgeflacht haben (Abb. 5, *b*). Vergleichen wir diese Figur mit den von *Cajal*¹⁾ und *Held*²⁾ gezeichneten, welche dem Anfange des Mesenteriums beim 52 Stunden alten Hühnchen bzw. bei der 4½ Tage alten Ente entsprechen, so muß uns die bestehende große Analogie auffallen, welche außerdem noch zunimmt, wenn man — wie wir bei der Nachprüfung dieser Beobachtungen bestätigen konnten — in den Zeichnungen Zellen hinzufügen würde, welche zweifellos in der Splanchnopleura entstehen und den von den oben erwähnten Forschern gezeichneten vollständig gleich sind. Wir behaupten vorläufig keineswegs, daß jene als sympathische Zellen angesehenen mit den retikulierten Bindegewebszellen identisch seien, die wir jetzt beschreiben, denn die einen stammen vom Huhne bzw. der Ente in den ersten Entwicklungstagen, während die anderen im 5—10 mm langen Mäuseembryo gefunden werden, wir wollen einstweilen nur auf die bestehende große Ähnlichkeit beider Zelltypen aufmerksam machen und behalten uns im übrigen vor, dieselben weiterem Studium zu unterziehen.

In den 11 mm langen Mäuseembryonen (Abb. 1, 2 und 6) hat nun die Entwicklung der Zellen in den uns hier am meisten interessierenden Herden beträchtliche Fortschritte gemacht; zwar finden sich im Soma noch einige wenige birnenförmige (*a*) oder spindelförmige (*b*) Zellen vor, mit geringer Anzahl von Inofibrillen, die weitaus größte Mehrzahl hat aber schon sternförmiges Aussehen angenommen und besitzt reichliches Protoplasma. Die Inofibrillen sehen kräftig aus und die Netze sind sehr deutlich zu erkennen, denn man sieht dieselben so intensiv durch das Silber gefärbt, wie das bei den Neurofibrillen der Fall zu sein pflegt. Der Kern ist gewöhnlich exzentrisch gelegen, wie wenn das Protoplasma sich auf den inofibrillären Häubchen entwickelt hätte.

Die Expansionen sind dick und mit zahlreichen Inofibrillen versehen; manch-

¹⁾ *S. Ramon y Cajal*: „Nouvelles observations sur l'évolution des Neuroblastes avec quelques remarques sur l'hypothèse neurogénétique de Hensen-Held“. Trab. del Lab. de Invest. Biol. Tomo V. Fig. 4. 1907.

²⁾ *H. Held*: „Die Entwicklung des Nervengewebes bei den Wirbeltieren“. Fig. 241. 1909.

mal verbreitern sie sich an irgendeiner Stelle ihres Verlaufes (*c*) oder auf der Höhe der Abzweigungen (*d*) und weisen dann eine netzartige Struktur auf. Viele laufen ganz frei in feinste Enden aus, andere dagegen in Massen verschiedener Dicke, und wieder andere bilden Anastomosen.

Auch Fälle von Amitosis kann man hier und dort beobachten, wenn auch nicht so reichlich wie in der früheren Phase.

Aus all dem geht hervor, daß im 11 mm langen Embryo die für Silber empfind-

Abb. 6. Hypogastrischer Herd des 11 mm langen Embryos einer weißen Maus.

A = Zelle des birnförmigen Typus; *B* = spindelförmige Zelle; *C* = Ausdehnung einer Expansion; *D* = Ausdehnung einer Abzweigung.

lichen Netze der Bindegewebszellen ihren höchsten Entwicklungsgrad erreicht haben, und gerade deshalb haben wir sie in den Abb. 1 und 2 wiedergegeben, welche in der Beschreibung der Netze als Beispiele dienen; von jetzt an nehmen die Zellen an Größe zu und modellieren sich in endgültige Organe, die argento-philten Netze büßen aber ihre Deutlichkeit ein und erscheinen schließlich überhaupt nicht mehr.

In den 13 mm langen Mäuseembryonen sind die Zellen beträchtlich größer; streckenweise erscheinen sie spindelförmig und zeigen Neigung zur Bildung von Bündeln, wie aus der Diagonale

der Abb. 7 *A* hervorgeht, oder sie behalten ihr sternförmiges Aussehen bei (Abb. 7 *B*). In all diesen Zellen sind die Inofibrillen sehr dick und intensiv imprägniert; während wir aber in den zweiten deutliche Netze beobachten können, nehmen sie in den ersten fascikulierte Aussehen an, da hier die dicken Inofibrillen vorzuherrschen beginnen, welche von einer Expansion zur anderen hin das Soma durchkreuzen.

Die Expansionen sind viel länger, besonders in den spindelförmigen; sie enden frei oder anastomosieren mit anderen gelegentlich in weiten Strecken.

In der „Ligamentum arcuatum pubis“ (Abb. 8) ist die Zellanhäufung und die Anastomosenzahl derartig reichlich, daß es auch bei Benutzung von starken Objektiven manchmal keineswegs leicht fällt, zu wissen, welche Teile einer bestimmten Zelle entsprechen.

Die Modellierung der Konnektivorgane auf Kosten der Mesenchymzellen geht frühzeitig und rasch vor sich; überall treten Stränge, Aponeurosen und Membranen auf. In Abb. 9 geben wir ein Stück dorsalen Muskels wieder, der von einem 13 mm langen Embryo stammt; hier sieht man deutlich, wie die Zellnetze eine Membran bilden (*E*), wie sie sich noch zwischen den Muskelfasern wie Zellsäulen ausbreiten und wie sie sich schließlich in einer anderen Membran vereinigen, die mit der Insertion zusammenhängt. In den Strängen (Bändern und Sehnen) finden sich vom ersten Augenblicke ab vorwiegend spindelförmige, bündelweise angeordnete Zellen, und zwar schon, bevor die Inofibrillen die Färbung annehmen (Abb. 2, c).

Abb. 7. Hypogastrischer Herd des 13 mm langen Mäuseembryos.
A = spindelförmige Zellen; B = gesternzte Zellen.

In den Aponeurosen sowie im intestinalen Bindegewebe herrschen je nach der Größe und Gestalt der Zwischenräume, bald die spindelförmigen Zellen in Bündeln vor, oder die gesternzten, mehr oder weniger abgeplatteten. In den Membranen (Peritonäum) erreicht die Abplattung der Zellen ihren Höhepunkt, und dort findet eine wahre Stratifizierung statt.

Im 15 mm langen Embryo finden wir die die Sklerotica früher umgebenden Anhäufungen von retikulierten Zellen schon weiter ausgedehnt, also noch mehr getrennt voneinander; das Netz ist imprägniert und geht allmählich in das lockere Bindegewebe über, welches die Augenhöhle ausfüllt. Die Zwischenräume

werden nach und nach ausgefüllt, und zwar vom nasalen Herde, der durch die Muskel gedrängt wird, sowie durch die übrigen Organe, welche sich in der Oberlippe entwickeln. In Abb. 10 findet der Leser die Zeichnung eines Teiles dieses Herdes, der von einer neugeborenen Maus stammt und zwischen 3 Muskelbündeln liegt; die Zellen haben größtenteils spindelförmige Gestalt angenommen, besonders durch Kontakt mit den Muskeln; in der Mitte der Masse trifft man noch hier und da eine gesternte Zelle. Einige lange Expansionen schleichen sich

Abb. 8. Mit Netzen versehene Zellen der Ligamentum arcuatum pubis. 13 mm langer Mäuseembryo.

zwischen die Muskelfasern ein (c). Der hypogastrische Herd füllt die Zwischenräume aus zwischen dem Rectum, der Blase und der Beckenwand; er kombiniert die „Aponeurosis subpubica“ und anderen und den Muskelansätzen. Man findet man argentophile Zellen um die dicken Beckenherde ähnlich sehen. Zellen bedeutend abgeplattet, Ränder genau zu

da aber diese gewöhnlich selbst anastomosieren und eine gewisse Breite besitzen, bekommt man den Eindruck, als ob die Lamellen durch abgeplattete Bündel gebildet würden, die ihrerseits aus parallelen oder in sehr spitzem Winkel voneinander abbiegenden und mit dazwischen gelegten Kernen versehenen Fasern bestehen.

In vorgeschrittenen Phasen tritt im Zellkörper und in den Expansionen eine Substanz auf, welche sich gleichmäßig braungelb färbt; zu gleicher Zeit verblasen die Inofibrillen, und schließlich lassen sie sich überhaupt nicht mehr imprägnieren. Die ganze Zelle erscheint dann wie eine körnige protoplasmatische Masse, genau so wie der Ansatz der Expansionen.

Wenn einmal das Tierchen geboren ist, wird es immer schwerer, solche mit argentophilem Netze versehene Bindegewebszellen aufzufinden, und das mag wohl der Grund sein, warum keiner der zahlreichen Forscher, welche junge Tiere mit Hilfe der *Cujalschen* Methode studiert haben, auf die Anwesenheit derartiger Zellen aufmerksam geworden sind.

Man darf wohl annehmen, das für Silber empfängliche Netz trete in den Bindegewebszellen der Säugetiere etwa in der zweiten Hälfte der intrauterinen Entwicklung auf; seine Bildung scheint in einer Zeit einzusetzen, in welcher die mesenchymatösen Zellen noch undifferenziert sind; sobald aber einmal die Bildung der kollagenen Materie in vollem Gange ist, verschwinden jene eigentümlichen Netze. Freilich wissen wir bis jetzt noch nicht, ob nun der ganze argentophile protoplasmatische Rahmen zerstört ist, oder ob er nur im Laufe der Entwicklung schließlich von einer anderen Substanz umhüllt worden ist, welche es für das Kolloidsilber unmöglich macht, in das Zellnetz einzudringen.

Obwohl die Entwicklung der hauptsächlichsten Herde in den oben angegebenen Zeitpunkten stattfindet, kommen doch auch hier und da ganz bedeutende Unterschiede vor; so kann man z. B. im 13 mm langen Mäuseembryo, in welchem die okulären, nasalen und hypogastrischen Zellanhäufungen schon recht weit vorgeschritten sind, retikulierte Zellen in der Zunge beobachten, welche denjenigen ganz gleich sind, die den betreffenden Herd im 10 mm langen Embryo bilden.

Natur der retikulierten Zellen.

Als wir diese Zellen zum ersten Male sahen, glaubten wir, sympathische Nervenzellen vor uns zu haben, welche etwa solchen Ganglien angehören würden, die in der Umwandlung begriffen sind. Die Ähnlichkeit ist denn auch wirklich überraschend, wie ein Blick auf einige der in den Abb. 1 und 2 dargestellten Zellen uns leicht zeigen kann; außerdem sehen wir in Abb. 12, welche von der nämlichen Zellanhäufung in dem Becken der Abb. 7 stammt, daß die langen Expansionen eine oder sogar mehrere retikulierte Verdickungen in ihrem Verlaufe aufweisen können (Abb. 12, a); manchmal stößt man sogar auf ganz zarte, in retikulierte Massen endende Expansionen (Abb. 12, b).

Man vergleiche einmal die Fasern *b* dieser Zellen mit der authentischen Nervenfaser *c*. und man wird sich leicht von der außerordentlichen Ähnlichkeit beider Arten überzeugen können.

Wenn wir zu all dem dann noch den Umstand hinzufügen, daß diese Zellen besonders deutlich in denjenigen Präparaten sichtbar werden, welche nach der

Cajalschen Methode gefärbt worden sind, und zwar nach vorheriger Fixierung mit Piridin, — einem der für die embryonären Nervenfasern selektivsten Fixierungsmittel —, und wenn wir ferner bedenken, mit welcher großer Häufigkeit

Abb. 9. Dorsaler Teil eines 13 mm langen Mäuseembryos.

A = Hautepithel; B = Dermis; C = Unterhautbindegewebe; D und E = Aponeurosis; F = Muskel; G = Konnektivansätze; H = Bindegewebsmasse; a = Bindegewebszellen des argentophilen Netzes zwischen den Muskelfasern; b = Muskelfasern, in der myozellulären Phase; n = Nerven.

sie von Nerven begleitet werden, wird man unsere anfängliche Verwechslung leicht begreiflich und entschuldigbar finden.

Je eingehender wir dann unsere Präparate besichtigten und studierten, desto zahlreicher wurden die Faktoren, welche uns an der Richtigkeit unserer ursprünglichen Auffassung zweifeln ließen. Im folgenden wollen wir die hauptsächlichsten davon aufzählen:

1. Fast überall im ganzen Organismus trafen wir, wie es niemals bei den sympathischen Zellen der Fall war, überraschend große Anhäufungen solcher Zellen auch an denjenigen Stellen, an welchen — wenn es sich wirklich um derartige Zellen gehandelt hätte — dieselben schon vorher mittels der gewöhnlichen Färbemittel (Hämatoxylin, Anilin usw.) leicht entdeckt worden wären. Wenn

Abb. 10. Nasaler Herd eines 17 mm langen Mäuseembryos.

A = Bindegewebe retikulierter Zellen; *M* = Muskel; *N* = Nerven; *a* = Zentrum, in welchem noch die gestärkten Zellen vorherrschen; *b* = Peripherie spindelförmiger Zellen; *c* = konnektive Expansionen, welche sich zwischen die Muskelfasern kleiden.

mit diesen Methoden ihre Gegenwart nicht entschleiert wird, so liegt das wohl daran, daß sie sich vom morphologischen Standpunkte aus sowie hinsichtlich ihrer Färbbarkeit nicht besonders von den anderen mesodermischen Zellen unterscheiden, welche sich an den genannten Orten vorzufinden pflegen.

2. Die Anhäufungen der mit Netzen versehenen Zellen besitzen immer einen diffusen Charakter und gehen allmählich in das umliegende Bindegewebe über, während die sympathischen Zellen eine ausgesprochene Neigung zeigen, sich in Ganglien zu konzentrieren, welche durch Membranen deutlich abgegrenzt sind.

3. Die Nerven und Nervenfasern, welche sie begleiten, zeigen eine große Indifferenz, die ganz unerklärlich wäre, wenn es sich wirklich um sog. sympathische Zellen handeln würde, da ja diese, wenn sie isoliert sind, bald durch ihre Expansionen in Beziehung mit den nächstliegenden kleinen Nerven zu treten bestrebt sind, von denen aus ebenfalls einige Fasern in die Zellanhäufungen eindringen; die Expansionen der besonderen Zellen aber, mit welchen wir es hier zu tun haben, wählen ihren Weg niemals — auch nicht, wenn sie schon vollständig entwickelt sind und man sie sehr lange Strecken genau und deutlich beobachten kann — zu den Nerven, welche ihrerseits ebensowenig Lust zeigen, mit jenen durch irgendwelche Verästelungen in Beziehung zu treten.

4. Das Vorhandensein aller denkbaren Übergangsphasen zwischen diesen retikulierten Zellen und den gewöhnlichen Zellen des Bindegewebes, wie wir sie täglich bei Anwendung des *Cajalschen* Verfahrens beobachten können.

5. Die fortschreitende Entwicklung dieser Netzzellen bis zum Aufbau konnektiver Organe (Membranen, Aponeurosen, Bänder, Sehnen).

Aus obigen Gründen, sowie gestützt auf mehrere andere, die wir noch anführen könnten (falls der uns hier zur Verfügung stehende Raum es gestatten würde), glaubten wir schließlich annehmen zu dürfen, daß es sich in diesen Fällen um Bindegewebszellen handelt. Nur fragt es sich, ob es Bindegewebszellen eigener und besonderer Art sind, oder ob dieselben nur eine der Entwicklungsphasen darstellen, welche alle Konjunktivzellen durchzumachen haben. Augenblicklich ist es uns leider noch nicht möglich, ein endgültiges Urteil in dieser Frage zu fällen; wenn wir uns aber die vorher angeführten Tatsachen vor Augen führen, besonders den nicht zu leugnenden Übergang, welcher augenscheinlich, wenn auch kaum bemerkbar, von jenen Zellen zu den gewöhnlichen Bindegewebszellen stufenweise stattfindet, wenn wir außerdem bedenken, daß man sie überall (in allen Körpergegenden) antreffen kann, und daß sie sich schließlich in die verschiedensten Konnektivorgane ummodellieren, dann neigen wir immer mehr zur zweiten Hypothese hin.

Freilich weisen nicht sämtliche Bindegewebszellen das für Silber empfindliche Netz auf, doch dürfen wir dabei nicht vergessen, daß ja die Entwicklung nicht in allen Zellen gleichzeitig stattfindet, und daß sogar in den Nervenzellen, in denen das argentophile Netz — mehr oder weniger reichlich entwickelt — nachgewiesen werden konnte, eine deutliche Bevorzugung bestimmter Gruppen in bestimmten Entwicklungsphasen konstatiert werden konnte.

Entstehung der Zellen.

Wie alle mesenchymatösen Zellen, so wandern auch die hier in Frage kommenden retikulierten von gewissen Ursprungsstellen nach ihrem endgültigen Bestimmungsorte zu, und gerade diese Ursprungsstellen sind die nämlichen für diese beiden Arten von Zellen.

Das intestinale Mesenchym, von welchem das Bindegewebe der meisten Organe der Bauchhöhle stammt, entsteht auf Kosten des visceralen Mesoderms oder der Splanchnopleura; sobald sich nun aber das erste Mesenchym bildet, welches den Darm des Huhnes nach dem zweiten Bebrütungstage umgibt, sehen wir auf Kosten der an das *Wolfsche* Organ angrenzenden Splanchnopleura einige

Zellen mit argentophilem Netze auftreten, welche zwischen der Splanchnopleura und dem Entoderm zerstreut zu liegen kommen. Während hinsichtlich dieser Zellen noch gewisse Zweifel in bezug darauf bestehen können, ob dieselben sympathischer oder konnektiver Natur sind, sind die des großen Omentums im Mäuseembryo (Abb. 5) ganz sicher als Bindegewebszellen anzusprechen; sie werden im Mesothelium der Splanchnopleura erzeugt und breiten sich dann über die ganze Dicke der Membran aus.

Abb. 11. Becken-Aponeurosis im 17 mm langen Mäuseembryo.
A, B und C = verschiedene Strata; V = Gefäße.

Das axiale Mesenchym wird auf Kosten des unteren inneren Teiles der primordialen oder mesodermischen Segmente gebildet und wird „Sklerotom“ benannt. Dieser Ursprung war in den mit argentophilem Netze versehenen Zellen schon schwerer herauszufinden, denn wenn das Netz sichtbar wird, pflegt die Auswanderung bereits derartig weit vorgeschritten zu sein, daß man unmöglich seine Beziehung zum primordialen Segmente noch erkennen kann, zumal da ja dieses inzwischen eine bedeutende Umwandlung durchgemacht hat. Trotzdem gelang es uns, gelegentlich des aufmerksamen Studiums einer von einem 17 mm langen Kaninchenembryo stammenden Serie, diese wichtige Tatsache

einwandfrei zu bestätigen; gerade infolge der ausgezeichneten Imprägnierung der retikulierten Zellen scheinen sich die Reste des Primordialsegmentes und die Spuren der auswandernden Zellen noch ziemlich deutlich im Bilde abzuheben. In Abb. 13, welche einen transversalen Schnitt des Körpers darstellt, sieht man

Abb. 12. Retikulierte Bindegewebszellen des hypogastrischen Herdes. 13 mm langer Mäuseembryo.

a = Expansion, welche mehrere retikulierte Verdickungen aufweist; *b* = Expansion, die in ein retikuliertes Kügelchen ausläuft; *c* = Nervenfasern, welche in eine retikulierte Sphäre endet.

in *E* die Reste des primordialen Segmentes; von hier aus zeigen die die Nerven in ihrer Auswanderung begleitenden Netzzellen eine ununterbrochene Spur, die man bis zum Nerven *H* verfolgen kann, welcher nach der vorderen Extremität hin verläuft, indem die Netzzellen den Umrissen der muskulären Massen entlang laufen, welche gerade auf Kosten dieses Segmentes oder Myotoms entstanden sind. In Abb. 14, welche ebenfalls einem Kaninchenembryo entspricht (17 mm lang), und zwar einem Bruder des vorher erwähnten Kaninchens, sehen wir dasselbe, nur diesmal im Längsschnitte; vom Sklerotom *E* aus, in welchem die Trennungen

der primordialen Segmente verwischt worden sind, kann man die Spur der retikulierten Zellen weiterverfolgen und sehen, wie sie die dorsalen und ventralen Äste der Nerven begleiten.

Bis jetzt haben wir die Kontinuität der kephalischen Anhäufungen mit dem nicht segmentierten Mesoderm mit Sicherheit feststellen können; vielleicht werden wir aber den in diesem Punkte noch fehlenden Beweis bald erhalten, wenn wir recht aufmerksam die Netzzellen beobachten, welche — wie oben erwähnt — im Mesoderm der bronchialen Bögen unmittelbar unter dem Epithel entstehen.

Welcher Art von protoplasmatischen Bildungen gehören nun diese Netze wohl an? Streifungen und Fadengebilde sind schon seit langem im Protoplasma der Bindegewebszellen als vorhanden bekannt; besonders *Flemming* hat sich früher mit dieser Frage recht eingehend beschäftigt. Leider hatten wir bis jetzt keine Gelegenheit gehabt, die ersten Arbeiten

dieses Forschers zu lesen, welche aus den Jahren 1882 und 1891 stammen, so daß wir dieselben nur aus zweiter Hand kennen; dagegen haben wir *Flemmings* Artikel „Über die Entwicklung der kollagenen Bindegewebsfibrillen bei Amphibien und Säugetieren“ (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., Anat. Abt. Jg. 1897, S. 171) aufmerksam durchgelesen und die darin enthaltenen ausgezeichneten Abbildungen

Abb. 13. Transversaler Schnitt durch den Rumpf eines 17 mm langen Kaninchenembryos.

A = Aorta; B = Spinal-Ganglion und hintere Wurzel; C = Dorsalnerv; E = Ventralnerv; F = Rest des Primordialsegmentes, voll von retikulierten Bindegewebszellen; L = Spur derselben Zellen, welche nach K weitergeht und den Nerven H des vorderen Gliedes begleitet; R = Rami communicantes; S = sympathisches Ganglion der Kette; M = Marksubstanz; W = Wolff'sches Organ.

studiert, wobei wir zum Schlusse kamen, daß die dort zu beobachtenden Filamente nicht mit den von uns hier besprochenen Netzgebilden identisch seien. Obwohl es sich dort um die großen Zellen des parietalen Epithels beim Frosche handelt, sind die Fasern äußerst fein und weisen niemals Neigung zur Netzbildung auf; es dürfte sich dort somit um Mitochondrien handeln, wenigstens ist das *Meves* Ansicht. In keiner der von uns zu diesem Zwecke durchgesehenen zahlreichen

Abb. 14. Etwas schräger Längsschnitt des 17 mm langen Kaninchenembryos.

E = Reste des primordialen Mesenchyms; *D* = dorsale Nerven; *V* = ventrale Nerven; *W* = Wolffscher Körper.

Arbeiten verschiedener anderer Autoren konnten wir bis jetzt etwas finden, das einigermaßen unseren argentophilen Netzen ähnlich gesehen hätte. Diese gleichen vielmehr denen, die man in den Nervenzellen zu sehen pflegt, und zwar nicht nur hinsichtlich ihres morphologischen Charakters — wie wir wiederholt beobachten konnten —, sondern auch in bezug auf ihre chemischen Eigentümlichkeiten, da sie eine ausgesprochene Empfänglichkeit für die Silberimprägnierung zeigen, und zwar nach vorausgegangener Fixierung in Piridin, ammoniakalem Alkohol, Alkohol und Chlorhydrat: bekanntlich alles Sub-

stanzen, welche als äußerst selektiv für die Neurofibrillen gelten.

Spielen die Inofibrillen irgendeine Rolle bei der Entstehung der kollagenen Fasern? Einstweilen müssen wir es uns noch versagen, diese Frage in dem einen oder anderen Sinne zu beantworten: die Inofibrillen treten in den Bindegewebszellen zu einer Zeit auf, in der die kollagenen Zellen noch nicht gebildet sind oder sich höchstens im Anfangsstadium befinden, und sobald sie den Höhepunkt erreicht haben, lassen sie sich nicht mehr imprägnieren. Außerdem dürfen wir nicht vergessen, daß wir zur Sichtbarmachung dieser beiden Arten von Gebilden uns ganz verschiedener Verfahren bedienen, so daß es einstweilen

noch unmöglich ist, beide Gebilde gleichzeitig zu beobachten und scharf miteinander zu vergleichen. Schon seit der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts gehen bekanntlich die Ansichten der Histologen betreffs der Entstehung der kollagenen Fasern weit auseinander, indem die einen mit *Schwann* glauben, diese Fasern nehmen ihren Ursprung im *Inneren* der Bindegewebszellen, während andere — von *Henle* ab — denken, die kollagenen Fasern entstehen *außerhalb* der Zellen und wieder andere, so z. B. *Hansen*, einen Mittelweg einschlagen. Man muß jedoch eingestehen, daß heutzutage, besonders in neuester Zeit, mehr und mehr die Ansicht vom *intracellulären* Ursprunge festen Fuß faßt, und nicht besonders überraschend dürfte somit die Hypothese klingen, daß ein so bedeutendes protoplasmatisches Netz, welches nicht selten fast das ganze Protoplasma einzunehmen scheint, eine mehr oder weniger wichtige Rolle bei der Bildung der kollagenen Fasern spiele. Außerdem scheint der Umstand, daß das eine Element gerade zu einer Zeit verschwindet, in welcher das andere sich zu bilden beginnt, daß ferner dieses Netz mit besonderer Häufigkeit in den Zellen der Membranen, Bänder und anderer, gerade an kollagenen Fasern besonders reichen Organen vorkommt; all das scheint anzuzeigen, daß wahrscheinlich eine Beziehung zwischen beiden Fasersystemen bestehe. Zum Schlusse wollen wir nur noch erwähnen, daß man beim Anblicke der Abb. 8 und 11, welche ganz treu die in Wirklichkeit vorhandenen Verhältnisse wiedergeben, ein Verweben und Ineinandergreifen so zahlreicher Fasernegebilde sehen kann, daß man darin unwillkürlich schon eine Art Vorbereitung auf das erst später zu erwartende kollagene Gerüst erblicken mag.