

Entstehung der weissen Blutkörperchen und der Milz bei *Bufo vulgaris*.

Von

Harald Mietens.

Hierzu Tafel 13 und 14 und 4 Figuren im Text.

Die Literatur über embryonale Blutentwicklung bezieht sich zum größten Teil auf Säugetiere. Welchen Wert haben diese Angaben für vorliegende Untersuchung, die an ganz andersartigem Material ausgeführt ist? Diese Frage ist neuerdings in engeren Grenzen in Diskussion gezogen worden. In einem Referat über den Stand der Lehre von der Blutentwicklung der Säuger warnt SCHRIDDE (48) vor Verallgemeinerung der an einzelnen Säugtieren gewonnenen Resultate. Er führt dabei das Beispiel der Oesophagusentwicklung an. Beim Kaninchen ist der Entwicklungsmodus grundverschieden von dem des menschlichen Oesophagus. Dennoch ist das Endresultat bei beiden ein gleiches.

Solche Beobachtungen liegen in der Literatur zahlreich vor. So in der neuesten Arbeit HAMMARS (14) über die Teleostierthymus bezüglich der Entstehung der Thymusschichten, die in ihrem Bau eine unzweifelhafte Analogie mit entsprechenden Schichten der Säugerthymus haben. „Den gleichbenannten Schichten, z. B. der Säugerthymus homolog sind die fraglichen Schichten allerdings nicht. In jenen entwickelt sich ja die Randschicht aus den dem Bindegewebe am nächsten liegenden Retikulumzellen, das Mark aber differenziert sich, wo die ursprünglich hohle Thymusanlage ihre Lichtung hatte, d. h. der freien Oberfläche des Epithels entsprechend; also wie man sieht eine Schichtung, die geradezu die entgegengesetzte der Teleostierthymus ist.“

Ferner sind, wie weiter unten genauer ausgeführt, die roten Blutkörperchen der Krötenlarve mit den Erythrocyten eines Säugers keineswegs zu vergleichen. Sie scheinen vielmehr einer kleinen Gruppe hämoglobinhaltiger Zellen homolog zu sein, die in

den ersten Stadien der Säugetierentwicklung auftritt und sehr bald wieder zugrunde geht, um einer neuen Blutzellengeneration Platz zu machen.

Solche Konvergenzen mehren sich, je weiter die betreffenden Tierarten in der phyletischen Leiter auseinanderstehen.

Nun haben aber alle diese Beispiele einen beschränkten Wert. Ich kann MAXIMOW (30) völlig beistimmen, wenn er in einer Kritik der SCHRIDDESCHEN Arbeit die Verschiedenheiten der Oesophagusentwicklung als bloß eine spezielle Erscheinung der Ontogenese bezeichnet. Eine derartige Konvergenz für so umfangreiche Systeme wie Differenzierung des Blutes, ist selbst in weit auseinanderstehenden Klassen äußerst wenig wahrscheinlich. Ich habe im Verlauf dieser Untersuchung die Ueberzeugung gewonnen, daß der Grundplan der Blutbildung bei Amphibien und Säugern derselbe ist. Der Mutterboden für die einzelnen Zellgattungen ist identisch. In der näheren Ausführung des Planes sind allerdings, wie schon a priori wahrscheinlich, vielfach Abweichungen vorhanden. Die Einzelbefunde bei der einen Tierklasse dürfen auch keineswegs für die andere als maßgebend bezeichnet werden. Es bleibt aber von großem Interesse, die gewonnenen Resultate einander gegenüberzustellen, da damit wertvolle Aufschlüsse über die Phylogenese des Blutes erlangt werden können.

Die weitgehende Differenz der einzelnen Untersuchungen wird leider nur zum Teil auf tatsächliche Verschiedenheiten zurückzuführen sein. Vielmehr muß der Grund bereits in unseren Untersuchungsmethoden gesucht werden. Es handelt sich darum, feinste Veränderungen, oft die Richtung einer Bewegung in fixierten Präparaten, festzustellen. Nur auf Umwegen, durch Vergleichung der aufeinanderfolgenden Stadien, durch Berücksichtigung der Nebenumstände läßt sich der wahre Sachverhalt herauskonstruieren. Bedenkt man, daß die in Frage kommenden Gewebe von vornherein durch außerordentliche Variabilität ausgezeichnet sind, daß ferner bei den verschiedensten Untersuchungen mit verschiedenen Fixierungs- und Färbungsmitteln etc. gearbeitet wurde, so wird es klar, daß Fehlerquellen reichlich vorhanden sein müssen. Ein Blick auf die Zusammenstellung der verschiedenen Ansichten bloß über die Blutbildung in der Säugerleber (MOLLIER) genügt, um das Gesagte zu illustrieren.

Ich untersuchte Larven von *Bufo vulgaris*. Es kamen hauptsächlich Stadien von etwa 5—10 mm Mund-Afterlänge in Betracht. Von den Fixierungsmitteln erwies sich am vorteilhaftesten

das Pikroformol nach BOUIN (75 Pikrinsäure, kalt gesättigt, 25 Formol, 5 Essigsäure). Die Maße brauchen nicht genau eingehalten zu werden. Auch Chromessigsäure ergab gute Resultate, ebenso für ganz junge Tiere Pikrosublimat (gleiche Teile). Dagegen erwies sich die ZENKERSche Flüssigkeit auch bei ganz kurz-dauernder Behandlung als wenig tauglich: das feine Bindegewebe schrumpft stark und namentlich die roten Blutkörperchen werden in ihrer Struktur stark geschädigt. Von den Färbungen gebrauchte ich die Giemsalösung und eine Kombination von HANSENS Hämatoxylin und einer Mischung von Bordeauxrot und Orange (HBO). Die mit Hämatoxylin gefärbten Schnitte kamen in eine schwach alkoholische Lösung von je 10 Tropfen Orange (ges. in 96-proz. Alk.) und einer wässerigen Bordeauxlösung auf 50 ccm Flüssigkeit. Die Färbungsdauer ist ganz verschieden, je nach der Fixierung. Ich erhielt auf diese Weise vielfach klarere Bilder als mit der Giemsalösung. Diese ergibt ausgezeichnete Resultate für die Unterscheidung der einzelnen Zellarten, schien mir aber weniger für die Darstellung des bindegewebigen Netzwerkes geeignet zu sein. Da es mir weniger auf Entwicklungsstadien der roten Blutkörperchen ankam, verzichtete ich auf die zu diesem Zweck empfohlenen Färbungsmethoden. Es sei auch erwähnt, daß die einfache Hämatoxylin Eosin-Orange-Methode für einzelne Zwecke, wie Färbung des adenoiden Gewebes, sehr annehmbare Resultate lieferte.

Die Larven waren in Paraffin eingebettet und in Serien zu 7—7,5 μ zerlegt. Die Zeichnungen wurden mit dem ABBE'schen Zeichenapparat ausgeführt.

Herrn Professor Dr. F. MAURER spreche ich meinen Dank aus für die Ueberlassung des Arbeitsplatzes und die Unterstützung während der Arbeit.

Wir können es nach dem Obengesagten unterlassen, auf eine genaue Literaturübersicht betreffend die anderen Tierklassen, einzugehen. Referate sind bereits von MAXIMOW, HAMMAR, RICHTER u. a. gegeben. Von Wichtigkeit ist es dagegen, die Haupttrichtungen festzustellen, in die sich die Forschung verteilt hat.

In der Frage von der ersten Blutbildung und der Differenzierung von farbigen und farblosen Blutkörperchen stehen sich zwei Ansichten gegenüber: die unitaristische, die von ZIEGLER, MAXIMOW, DANTSCHAKOFF, SAXER, BRYCE vertreten wird und die

dualistische, vertreten in den Arbeiten von SCHRIDDE, NÄGELI, VAN DER STRICHT, LÖWIT, MONDINO u. a.

Nach der ersten Ansicht führt sich das gesamte Blut des Organismus auf eine Stammzelle zurück, sowohl die farbigen, als sämtliche Formen der farblosen Blutelemente. Letztere können auch später durch successive Umbildung ineinander übergehen.

Die Autoren der dualistischen Richtung sehen in der Blutbildung einen komplizierteren Prozeß. So unterscheidet SCHRIDDE zwei genetisch scharf gesonderte Zellstämme. Die myeloiden Elemente sowohl als die farbigen Blutzellen haben eine gemeinsame Stammzelle, verschieden davon ist der Ursprung der Lymphocyten. Die myeloiden Elemente entstehen aus der Gefäßwandzelle, die lymphatischen aus der Wand der Lymphgefäße. Erythrocyten und Myelocyten entstehen bedeutend früher als die Lymphocyten.

VAN DER STRICHT läßt in seiner Darstellung die Erythrocyten aus einer den weißen Blutkörperchen fremden Stammzelle entstehen. Auch LÖWIT leitet die farbigen und farblosen Elemente aus zwei morphologisch verschiedenen Stammformen, den Leuko- und Erythroblasten ab. MONDINO spricht den Leukocyten sogar den Rang echter Blutelemente ab: *On doit regarder les leucocytes non comme un élément propre du sang, mais comme l'élément de la lymphe.*

Die erste Blutbildung gestaltet sich bei Säugern und Vögeln folgendermaßen:

Die primitiven Blutzellen entstehen in der Area vasculosa durch Abrundung und Ablösung der mesenchymatischen Blutinseln. Es sind indifferente runde Zellen, die sich durch selbständige Wucherung vermehren. Sie liegen innerhalb der primitiven Gefäße. Nach SCHRIDDE und der Mehrzahl der älteren Autoren, wie MOSO, HOWELL, LÖWIT u. a. sind diese ersten Elemente sämtlich von vornherein hämoglobinhaltig, was andererseits bestritten wird. Nach MAXIMOW u. a. sind die ersten Blutzellen indifferente Elemente. Ein großer Teil von ihnen geht, nachdem sie Hämoglobin ausgebildet, zugrunde, ein anderer Teil dagegen bleibt hämoglobinlos und nimmt den morphologischen Charakter von amöboid beweglichen Lymphocyten an. Auch im fließenden Blut geht die Umwandlung vor sich. Aus diesen Zellen gehen später durch Umbildung die endgültigen roten Blutkörperchen hervor. Daneben verwandelt sich ein Teil in Phagocyten mit schwach basophilen vakuolisiertem Plasma und tief eingeschnürtem

Kern (MAXIMOW). Diese Zellen haben eine Rolle bei der Resorption der ersten roten Blutkörperchen.

Die ersten weißen Blutkörperchen sind somit in ihrer Entstehung an das Mesenchym gebunden. Auch in späteren Stadien bleibt der Mutterboden derselbe. Zwei Gewebsformen kommen dabei in Betracht: das embryonale Bindegewebe des Körpers und das Gefäßendothel. Durch Abrundung und Ablösung von einzelnen Elementen entstehen die Wanderzellen. Es sind zwei Hauptformen vorhanden: 1) basophile, groß- und hellkernige, relativ plasmaarme Lymphocyten und 2) sogenannte histiogene Wanderzellen — Zellen mit schwach basophilem, stark amöboidem Protoplasma und meist kleinen, unregelmäßigen Kernen. Diese beiden Formen können direkt ineinander übergehen. Von den Dualisten wird der Satz bekanntlich bestritten und die Existenz von grundverschiedenen Myeloblasten und Lymphoblasten aufrecht erhalten.

Eine wichtige Rolle bei der Bildung der weißen Blutkörperchen hat die Leber. Nach SCHRIDDE (48) beginnt hier erst die Leukopoese. Ein Teil der Autoren läßt die weißen Blutkörperchen aus dem Organ selbst angehörenden Elementen entstehen, und zwar entweder aus Endothelzellen (SCHRIDDE, M. SCHMIDT) oder aus dem undifferenzierten Mesenchym wie die Gefäße (NÄGELI). Nach MAXIMOW treten beide Zellarten als Stammzellen der Leukocyten auf. In den frühen Stadien bilden sich aus einzelnen zwischen Endothel und Leberzellen gelegenen Mesenchymzellen kleine Herde, in denen sowohl farblose als farbige Zellen produziert werden. MOLLIER findet in den peripheren Teilen der embryonalen Säugertierleber ein indifferentes Retikulum, das vom visceralen Mesodermblatt stammt, und Endothelzellen, Stützsubstanz und Blut durch Umwandlung der Retikulumelemente entstehen läßt.

Nach einer anderen Ansicht sollen die ersten Blutzellen durch Einwanderung in die Leber gelangt sein und dort sich nur weiter vermehren. Hierher gehören KÖLLIKER, SAXER, VAN DER STRICHT, KOSTANECKI u. a.

Streitig ist auch die Frage von der Lokalisation der neu gebildeten Zellen. Die einen (SCHRIDDE, MOLLIER, VAN DER STRICHT) finden sie extravaskulär; durch Einreißung der Kapillarwandung oder aktive Wanderung sollen sie in die Gefäße gelangen. Nach M. SCHMIDT und KOSTANECKI geschieht die Vermehrung der Blutzellen nur intravaskulär. MAXIMOW findet beide Möglichkeiten verwirklicht.

Für Amphibien (Alytes, Salamandra und Axolotl) findet VAN DER STRICHT eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen in zwei verschiedenen Regionen der Leber: „a) au niveau de la couche corticale de cet organ, formée par du tissu adénoïde. Celui-ci est constitué par des cellules à noyau irrégulier et à protoplasme peu abondant. Elles sont pourvues de prolongements ramifiés et anastomosés avec ceux d'éléments voisins. Dans les mailles existent les leucoblastes. b) à l'intérieur d'îlots de tissu lymphoïde, siégeant à différentes profondeurs du foie.“

Alle Forscher sind einig, daß in der Leber farbige Blutkörperchen gebildet werden. Streitig ist jedoch die Frage, ob sowohl Lymphocyten als Myelocyten, oder nur die letzteren, gebildet werden (Dualisten, Unitarier).

Bei den Vögeln hat die Leber keine blutbildende Funktion (DANTSCHAKOFF).

Der Thymus ist wiederholt auch in neuerer Zeit die Bedeutung eines blutbildenden Organs zugeschrieben worden. Es handelt sich dabei lediglich um Produktion von weißen Blutkörperchen; die Möglichkeit einer Erythropoese wird durch neue Untersuchungen in Abrede gestellt. Die Frage ist eng verbunden mit einer weiteren von der Herkunft der lymphocytenartigen Rundzellen, die die Hauptmasse des Organs ausmachen. Je nach der Auffassung dieser Elemente pflegt man zwei Theorien zu unterscheiden: die der Transformation und der Pseudomorphose. Nach der ersten Ansicht wird die epitheliale Anlage der Thymus durch Zellmaterial, das im Lauf der Entwicklung von außen eindringt, auseinander geschoben, wodurch das ursprünglich als Drüse angelegte Organ einen ausgesprochen lymphoiden Charakter erhält. Nach HIS, STIEDA, GULLAND (Säuger), MAURER (1887, Amphibien) wird fast das ganze Epithel durch adenoides Gewebe verdrängt. Retikulum und die eingeschlossenen Rundzellen kommen beide von auswärts. MAURER fällt übrigens über die Herkunft der Rundzellen kein entscheidendes Urteil: „Die Genese der kleinen Rundzellen der Rindenschicht gestattet eine doppelte Deutung. Sie können nämlich ebensogut durch Teilung aus den Epithelzellen hervorgehen, als auch mesodermaler Herkunft, d. h. mit den Gefäßen hineingewuchert sein. Ich neige zu letzterer Annahme, da es mir nicht möglich war, neben den kleinen Rundzellen und den spärlichen, dazwischen liegenden Epithelzellen der Rinde Teilungsfiguren oder sonstige Uebergangsformen zu entdecken. Beide Zellformen lagern scharf unterschieden nebeneinander zwischen den

verästelten Bindegewebszellen, welche das ganze Organ durchsetzen.“

In jüngster Zeit wird von HAMMAR (14) und MAXIMOW (29) eine Einwanderung von Lymphocyten in die epitheliale Anlage geschildert. Die Lymphocyten vermehren sich intensiv, indem sie dabei kleiner werden und bilden schließlich den Hauptbestandteil der Rinde. Das Epithel wird auseinandergedrängt und bildet das Retikulum, in dessen Maschen die Lymphocyten liegen. Im Mark hypertrophieren die Retikulumzellen, wodurch sie als hellere Schicht von dem dunkelkernigen Mark abstechen. Die Invasion der Lymphocyten geht namentlich in Begleitung der Gefäße vor sich.

Die zweite Theorie besagt, daß die Rundzellen Differenzierungsprodukte der primären epithelialen Anlage sind. MAURER, PRENANT (Säuger), BEARD (Raja) lassen das Epithel sich zu richtigem lymphoiden Gewebe umwandeln. In dem von epithelialen Zellen gebildeten Retikulum liegen kleine freie Zellen — Lymphocyten —, die durch wiederholte Teilungen aus den Epithelzellen entstanden sind. Schon MAURER gibt an, daß diese Elemente zum Teil wieder in ihren epithelialen Charakter zurückfallen und teils epitheloide Elemente, teils konzentrische Körperchen bilden können. STÖHR spricht den kleinen Thymuszellen der Anuren- und Säugertymus, die er gleichfalls für epithelialer Herkunft erklärt, von Anfang an jede Beziehung zu lymphoiden Elementen ab. „Die aus epithelialer Anlage hervorgegangene Thymus sondert sich in zwei Substanzen, indem die peripherischen Epithelzellen sich wiederholt teilend zu kleinen Epithelzellen werden — sie bilden die Rindensubstanz, während die zentralen Elemente allmählich größer werden und so die Marksubstanz bilden.“ Eine stärkere Einwanderung von Leukocyten findet allerdings statt, aber nur in späteren Stadien und nur in die Marksubstanz; die Rinde bleibt rein epithelial, von eingedrungenen Gefäßen und wenigen Wanderzellen abgesehen. Hiernach wären also die kleinen Thymuszellen unbewegliche Elemente, die bloß eine äußerliche Aehnlichkeit mit Lymphocyten aufwiesen. Der Auffassung STÖHRs schlossen sich auch andere Forscher an (SCHRIDDE, CHEVAL für Säuger, und in allerjüngster Zeit FRITSCHÉ für Selachier).

Es ist verständlich, daß STÖHR und seine Anhänger eine blutbildende Funktion der Thymus, die sich in einer regelmäßigen Auswanderung der kleinen Thymuszellen dokumentierte, in Abrede stellen müssen. Demgegenüber wird von anderen Autoren das

Vorhandensein einer Auswanderung von Lymphocyten befürwortet, so von PRENANT, NUSSBAUM und PRYMAK. Ja, BEARD (3) und PRYMAK (42) sehen in der Thymus der Fische die erste und bedeutendste Leukocytenquelle des Körpers. Allerdings ist diese Ansicht in der Form wiederholt — und wohl mit Recht — bekämpft worden. HAMMAR (12) hat darauf hingewiesen, daß die Bestimmung der Wanderungsrichtung oft nicht mit der nötigen Sorgfalt ausgeführt wurde. Es ist in der Tat, wie wir sehen werden, äußerst schwer, am fixierten Objekt festzustellen ob Ein- oder Auswanderung von Zellen vorliegt. Bezeichnend ist jedenfalls, daß die zuletzt genannten Autoren das Vorhandensein einer Zellwanderung in der Umgebung der Thymus bereits in frühen Stadien wahrgenommen haben, was von STÖHR und seinen Anhängern verneint wird.

In neuester Zeit haben sich NÄGELI und MAXIMOW für eine blutbildende Funktion der Thymus ausgesprochen. Nach NÄGELI produziert die Thymus des Menschen Lymphocyten vom 3. Monat der fötalen Entwicklung bis zum 2. Lebensjahr. MAXIMOW beschreibt eine Ausschwemmung von Rundzellen in den Lymphstrom bei den von ihm untersuchten Tieren. Die Auswanderung beginnt, nachdem die Einwanderung größtenteils beendet und geschieht hauptsächlich wiederum durch das Scheiden der Thymusgefäße.

Eine Gruppe von Forschern (HAMMAR und seine Schüler) hat auf experimentellem Wege den Nachweis einer nahen Verwandtschaft der Thymuszellen mit richtigen Lymphocyten zu führen gesucht. In der Färbbarkeit, dem raschen Absterben bei Röntgenbestrahlung stimmen sie mit Lymphocyten überein. HAMMAR (13) hat bei den Zellen der frischen Froschthymus amöboide Bewegung beobachtet. Durch eine lange Reihe von Versuchen wurde festgestellt, daß bei akzidenteller Involution¹⁾ des Organs (sowie bei Altersinvolution) eine Rarefizierung der Thymuslymphocyten eintritt. Sie wandern aus dem Retikulum aus, entweder direkt durch die Lymphgefäße, oder ins umgebende Bindegewebe. Bei der nachfolgenden Regeneration findet wieder eine Einwanderung von Blutlymphocyten statt, die sich energisch vermehren. Anfangs fehlt das Mark und das ganze Parenchym erhält ein rindenartiges Aussehen.

Ueber eine normalerweise vorhandene Produktion von Leuko-

1) Darunter versteht HAMMAR eine durch äußere Umstände hervorgerufene Rückbildung der Thymus (Hunger, Krankheit etc.).

cyten finden sich in zuletzt erwähnten Untersuchungen keine Angaben.

Wie man sieht stehen diese Tatsachen mit der Auffassung STÖHRs in schroffem Widerspruch. Die lymphoide Natur der Thymus der Säuger erscheint nach den eingehenden Untersuchungen von HAMMAR, MAXIMOW u. a. ziemlich sichergestellt. Im Lauf dieser Darstellung hoffe ich auch an Anuren die Unhaltbarkeit der Auffassung STÖHRs nachzuweisen. Eine Ausnahmestellung scheint die Thymus der Selachier (FRITSCHÉ) einzunehmen. Merkwürdig ist der Umstand, daß bei Knochenfischen eine regelrechte Invasion von Rindzellen festgestellt ist (HAMMAR).

Ueber die Bildung des ersten Blutkörperchen aus den primitiven Keimblättern habe ich in einer vorhergegangenen Arbeit berichtet.

Bei Tieren von 10 mm Gesamtlänge sind die Blutgefäße von großen runden, leicht pigmentierten Elementen angefüllt, die einen rundlichen Kern mit grob netzartiger Chromatinstruktur und einen mit Dotterkörnern angefüllten Plasmaleib besitzen. Durch den starken Dottergehalt bleibt für das eigentliche Plasma sehr wenig Raum übrig, der Platz zwischen den Dotterplättchen ist von einzelnen Balken einer blassen Masse durchzogen. Mit der Giemsa-Lösung färbt sich diese Substanz schwach blau. Eine deutliche Zellmembran ist vorhanden. Ich nenne diese Zellen primitive Blutkörperchen; sie sind morphologisch völlig gleichartig.

Die meisten Organe bestehen in diesem Stadium aus locker gefügten Dotterzellen. Dagegen ist das Mesenchym in seiner charakteristischen Struktur wohl erkennbar. Die sternförmigen, untereinander zusammenhängenden Zellen haben ihren Dottergehalt bereits zum Teil verloren. Nur an einigen Stellen, namentlich an der Abgangsstelle der großen Darmgefäße aus der Aorta, bewahren die Zellen noch die primitive Beschaffenheit.

Die Gefäße haben auf diesem Stadium noch eine vielfach unvollkommene Wandung; der Zirkulationskreis ist nicht geschlossen. Daher werden primitive Blutkörperchen massenhaft frei im Gewebe liegend angetroffen. Es handelt sich dabei nicht um eine aktive Auswanderung der Blutkörperchen aus den Gefäßen; nie gelingt es, amöboide Formen unter ihnen zu finden. Allen Anschein nach besitzen sie keine Lokomotionsfähigkeit. In frühen Stadien ist ein Auseinanderhalten von den mesenchymatischen Elementen mitunter recht schwierig, ja unmöglich. Die Blutzellen unter-

scheiden sich im allgemeinen durch ihre scharfen Umrisse, kugelförmige Form und kräftige Kerntinktion, doch ist diese Charakteristik nicht streng durchzuführen. Die extravaskulären Elemente haben mit Teil am Aufbau des embryonalen Bindegewebes, indem sie Fortsätze bilden und mit dem vorhandenen Netz in Verbindung treten. Auf diese Erscheinung komme ich bei Besprechung des mesenterialen Leukocytenherdes näher zu sprechen. Dieser Zustand ändert sich sehr bald. Bei dem nun zu besprechenden wenig älteren Stadium sind die großen, stark dotterhaltigen Blutkörperchen ziemlich sicher von den kleineren eckigen Mesenchymzellen zu unterscheiden. Aeufserst selten liegen sie frei im Gewebe.

Um diese Zeit trifft man auf die ersten weißen Blutkörperchen. Es sind im Vergleich zu den primitiven Blutkörperchen ganz kleine Zellen von 12—15 μ im Durchmesser. Sie treten zu gleicher Zeit im embryonalen Bindegewebe und im Blut auf. Ein in die Augen fallendes Merkmal ist die Beschaffenheit des Plasmaleibes. Während bei der großen Masse der primitiven Blutkörperchen ein sichtbares Protoplasma kaum vorhanden und der ganze Raum zwischen Kern und Zellmembran dicht mit großen Dotterschollen ausgefüllt ist, trifft man hier zuerst auf einen wohl ausgebildeten Plasmaleib. Er ist nahezu homogen; allenfalls läßt sich eine undeutliche grobe Körnung wahrnehmen. Die noch vorhandenen Dotterkörner haben manchmal einen deutlichen hellen Hof um die Vakuolen. Solche finden sich im Zelleib überhaupt häufig in verschiedener Größe. Sie brauchen keineswegs stets in Beziehung zu den schwindenden Dotterkörnern zu stehen. Namentlich bei etwas älteren Tieren, wo der Dottergehalt der weißen Blutkörperchen schon völlig verschwunden ist, findet man sie reichlich ausgebildet. Eine Zellmembran ist nicht deutlich nachweisbar.

Der Kern unterscheidet sich wenig von dem der primitiven Blutzellen. Das Chromatin ist in einem unregelmäßigen Netzwerk verteilt, dazwischen liegen einzelne gröbere Schollen. Bei genauerem Zusehen erweist sich aber, daß die Chromatinschollen etwas größer und der Kernsaft dunkler ist als bei den primitiven Blutkörperchen. Mit HBO. läßt sich im blau gefärbten Kerngerüst ein rötliches Kernkörperchen unterscheiden.

Die Zellen sind amöboid beweglich. Im Blute sehen sie rund oder oval aus, im Bindegewebe trifft man sie oft mit lappenförmigen Fortsätzen versehen.

Woher stammen diese Zellen?

Wie gesagt, ist bei den primitiven Blutzellen von einem Plasmaleib kaum die Rede. Allmählich beginnt der Dotter zu schwinden; die Dotterschollen werden sehr verschieden groß und zugleich wird das feine Balkengerüst der Zwischensubstanz immer mehr ausgedehnt. Die Größe der Zellen bleibt unverändert, die Gestalt wird aber oval, so daß man je nach der Schnittrichtung sehr verschieden große Elemente vorfindet, die in bezug auf Färbung und Gestaltung des Kernes gleich erscheinen. Während nun bei einem großen Teil der Elemente diese Struktur erhalten bleibt, beginnt bei einzelnen Zellen eine Verdichtung des Zelleibes. Betrachten wir z. B. eine Serie von Herzquerschnitten, so stößt man zwischen den gewöhnlichen Blutzellen auf solche, bei denen in der Nähe des durch die Dotterschollen zur Peripherie verdrängten Kernes, zwischen ihm und der Zellmembran, eine schmale Partie tiefer gefärbten Plasmas auftritt. Wo die Zellmembran mit dieser Zone in Berührung steht, ist sie nicht mehr deutlich wahrnehmbar. Diese geringfügige Abweichung vom allgemeinen Bau kann als erste Stufe einer zusammenhängenden Reihe von Uebergangsformen zu ausgebildeten weißen Blutkörperchen aufgefaßt werden (Fig. 1, Taf. 13). Während bei den meisten Blutzellen — sie werden später zu roten Blutkörperchen — die schwindenden Dotterkörner durch ein zartes Balkengerüst ersetzt werden, sieht man hier zwischen den einzelnen Plättchen kompakte Züge entstehen, die um den Kern eine zusammenhängende Zone bilden. Der Zelleib bekommt einen grobwabigen Bau. Mit der Ausbildung eines dichten Plasmaleibes und dem raschen Schwund der Dotterkörner geht eine merkliche Verkleinerung der Zelle einher — von ca. 20 μ des Durchmessers der primitiven Blutkörperchen auf 12–15 μ . Mit der Giemsalösung färbt sich das Plasma der Erythroblasten rötlichblau, bei den umgebildeten Zellen, den ersten Leukocyten, hat es einen ganz rein blauen, zunächst ziemlich blassen Ton. Derselbe Tinktionsunterschied fällt auch beim Kern auf. Durch den großen, meist runden Kern und das ungranulierte Protoplasma kennzeichnen sich die ersten weißen Blutkörperchen als Lymphocyten, wie sie auch bei Säugetieren und Vögeln zuerst auftreten.

Wir sehen somit die primitiven Blutbestandteile zwei gesonderte Entwicklungswege einschlagen. Der größte Teil geht, indem der Dottergehalt schwindet, ohne auffällige Gestaltsveränderung in hämoglobinlose Vorstufen der roten Blutkörperchen über. Ein anderer, viel kleinerer Teil weicht von der primitiven Form stark ab. Diese Elemente verkleinern sich, erhalten ein dichtes

Plasma und die den roten Blutkörperchen stets eigene Zellmembran scheint bei ihnen verloren zu gehen.

Ein ganz analoger Vorgang findet sich bei der Blutbildung der höheren Tierklassen. Sowohl hier als da gehen die primitiven Blutkörperchen einerseits in Erythrocyten, andererseits in weiße Blutkörperchen — Lymphocyten über. Verschieden ist bloß der Modus der Umbildung. Bei den Säugern haben die primitiven Blutkörperchen nach MAXIMOW von vornherein eine Aehnlichkeit mit den Lymphocyten. „Die ersten indifferenten farblosen Blutzellen verwandeln sich nur zum Teil in hämoglobinhaltige primäre Erythroblasten. Der andere Teil bleibt hämoglobinlos und amöboid. Diese farblosen Zellen kann man nennen wie man will, es sind jedenfalls die ersten weißen Blutkörperchen.“ Noch deutlicher ist diese Uebereinstimmung bei den Vögeln.

Bei Bufo ist das Verhältnis gerade umgekehrt: die primitiven Blutkörperchen ähneln vielmehr den Erythrocytenvorstufen, von denen sie sich hauptsächlich durch den Dottergehalt unterscheiden. Bloß der Umstand des Hämoglobinemangels genügt nicht, um sie zusammen mit den so ganz anders gebauten Lymphocyten als weiße Blutkörperchen zu bezeichnen. Doch ist dieser Unterschied sicher caenogenetischer Natur und ist hauptsächlich bedingt durch den Dotterreichtum der Amphibienelemente. Durch die starke Dottereinlagerung wird der Zelleib auseinander getrieben. In der Tat sehen wir sehr bald nach dem völligem Schwund des Dotters aus den roten Blutkörperchen, in ihnen auch ein dichteres Plasma auftreten. Auch die starke Verkleinerung des Zelleibes der weißen Blutkörperchen kann durch Zusammenziehung des lockeren Balkennetzes erklärt werden.

Ich kann die namentlich älteren Angaben nicht bestätigen, nach denen die ersten Blutkörperchen der Amphibien lediglich rote resp. ihre Vorstufen sind (HAYEM, MONDINO, VAN DER STRICHT). Für Säuger hat SCHRIDDE noch in jüngster Zeit diese Ansicht geäußert. Die ersten im Blute auftretenden Zellen können weder als rote noch als weiße bezeichnet werden. Es sind völlig indifferente Elemente, die erst durch Umwandlung sowohl zu roten als auch zu weißen werden. Allerdings ist mit dieser Erkenntnis, daß nämlich weiße und rote Blutkörperchen morphologisch derselben Zellart entstammen, noch nicht viel erreicht. Denn wenn auch mit unseren Mitteln in der Stammzelle keine weiteren Strukturverschiedenheiten entdeckt werden können, so können sie trotzdem existieren. Mit anderen Worten, wir erlangen nur Auf-

schluß über die grobe äußere Form nicht den Wert dieser Stammformen.

Die Differenzierung der weißen Blutkörperchen aus den primitiven Blutbestandteilen ist nicht ihr einziger Entstehungsweg. Ziemlich gleichzeitig damit beginnt eine Leukopoese im embryonalem Bindegewebe.

Es ist unschwer zu bemerken, daß bedeutend mehr Wanderzellen im Mesenchym anzutreffen sind, als Lymphocyten im Blut¹⁾. Dieses läßt sich teilweise damit erklären, daß die Uebergangsstadien der weißen Blutkörperchen wie die primitiven Blutzellen einer eigenen Bewegung unfähig sind, diese aber mit ihrer Ausbildung erlangen und ins Mesenchym auswandern. Hier finden die Leukocyten geeignete Bedingungen für ihre Weiterentwicklung. Sämtliche Organe, in denen sich sonst die weißen Blutkörperchen aufhalten, wie namentlich Leber, Niere, Milz, stellen in den betreffenden Stadien zum Teil kaum differenzierte Massen von Dotterzellen dar. Das Körpermesenchym hat dagegen fast überall bereits seine endgültige Gestalt erlangt. Die Balken des Netzes bieten den Wanderzellen einen Halt. Auch die im Vergleich zum Gefäßblut verlangsamte Strömung der Körperflüssigkeit wird für die Zellen von Vorteil sein.

Es ist schwer, eine allgemeine Charakteristik der Elemente des Mesenchymnetzes zu geben. Es sind Zellen mit ungranuliertem Protoplasma, die untereinander durch Fortsätze zusammenhängen. In allen übrigen Merkmalen gehen die einzelnen Elemente sehr weit auseinander. Es gibt Zellen, bei denen der Leib äußerst schwach entwickelt ist und die Fortsätze anscheinend direkt vom Kern ausgehen, andere wieder, die über einen sehr kräftigen Plasmahof um den Kern verfügen, ohne daß die Fortsätze dadurch etwa besonders verfeinert würden. Zwischen diesen Extremen gibt es unzählige Uebergänge. Ebenso verschieden ist die Art der Fortsätze. Ich kann STÖHR nicht beistimmen wenn er sagt, daß man schon an der Art der Fortsätze eine Wanderzelle von einer Mesenchymzelle stets unterscheiden kann. Erstere sollen nämlich starke lappenförmige Pseudopodien besitzen, während die Mesenchymzellen durch feine lange Fortsätze untereinander

1) Ich gebrauche die Bezeichnung Wanderzellen für die im Bindegewebe angetroffenen farblosen freien Zellen, die nur durch das Vorhandensein von Pseudopodien sich von den weißen Blutkörperchen der Gefäße unterscheiden, sonst aber ihnen völlig gleich sind.

anastomosieren (Hyla). Dieses ist keineswegs immer der Fall, denn man trifft nicht selten Formen, bei denen man tatsächlich nicht weiß, ob sie eine fixe oder Wanderzelle vorstellen. Einerseits können Mesenchymzellen sehr starke Fortsätze haben (Fig. 5, Taf. 13), andererseits besitzen unzweifelhafte Wanderzellen zuweilen ein sternförmiges Aussehen oder es können sich ihre Fortsätze büschelartig in feine Fäden auflösen (Fig. 4, Fig. 12 C, H, Taf. 13), und dabei anscheinbar mit den benachbarten Bindegewebszellen anastomisieren. Der Kern ist meist rundlich, kann jedoch polymorph erscheinen. Endlich ist die Tinktion der Zellen, sowohl Kern als Plasma, äußerst variabel von ganz hellen bis zu den tiefsten Tönen. Mit HBO. färbt sich der Kern gewöhnlich hellblau; er hat eine ziemlich spärliche Chromatinstruktur und einen rot gefärbten Nucleolus. Der ziemlich homogen gebaute Zelleib färbt sich rosa, ebenso der proximale Teil der Fortsätze. Man kann zwei Arten von Ausläufern unterscheiden. Die einen, meist feine Züge, deren Zusammenhang mit der Zelle nicht in jedem Gesichtsfeld feststellbar, färben sich hellblau. Seltener sieht man auch den Zelleib so gefärbt; dies geschieht in der Regel bei blassen, chromatinarmen Elementen. Andere, in näherem Zusammenhang mit der Mutterzelle, färben sich rosa wie der eigentliche Zelleib. Sie können auch recht fein sein und scheinen mit den blauen Fasern zusammenhängen zu können. Wahrscheinlich ist die Blaufärbung ein Zeichen des inaktiven Zustandes dieser Elemente. Hierauf deutet auch ihre undeutliche Begrenzung und der völlige Mangel von Mitosen in den Zellen. Vielleicht sind die blauen Fasern abgestorbene, nur Stützfunktion besitzende Gebilde.

Die Verschiedenheit der Mesenchymzellen kann durch mannigfaltige Umstände bedingt sein. Im Mesenchym der Cutis, wo die Zellen weit auseinanderliegen und Mitosen selten angetroffen werden, sind es meist blasse Elemente mit großen Kernen und wenig Plasma. Diese Formen stehen denen der älteren Larven nahe. Die Färbung nimmt zu, wo eine verstärkte Zellproliferation vorhanden ist und die Zellen dicht zusammenliegen. Hier sind sie meist klein und durch starke Fortsätze verbunden. So ist es im subpharyngealen Bindegewebe, in der Kiemengegend usw. Bei den jungen Tieren, die hier in Betracht kommen, ist natürlich der Grad der Differenzierung der ursprünglichen dotterhaltigen Zelle zur kleineren, sternförmigen Mesenchymform von Belang. Die Aufzehrung des Dotters geht bei den einzelnen Elementen nicht gleichmäßig vor sich und der jeweilige Zustand der Zelle wird

morphologisch an der Färbbarkeit bemerkbar werden. Auch der Zerfall von Mesenchymzellen findet schon bei jungen Tieren statt. Besonders in die Augen fallend ist die Pigmentdegeneration (Fig. 6, 6a Taf. 13). Der Zelleib und der Kern verlieren ihre Struktur und erscheinen als homogene, stark färbbare Klümpchen. Zunächst bildet sich im Plasma eine ringförmige Pigmentmasse, die einen regelrechten Mantel um den Kern bildet und dann auch auf diesen übergreift. Oder es entsteht ein Pigmentklumpen im Zelleib, der den Kern zur Seite schiebt und schließlich die Zelle ganz ausfüllt. Diese Pigmentkörper wachsen und können ein Mehrfaches der ursprünglichen Zellgröße erreichen. Im Mesenchym werden gewöhnlich zusammenhängende Bezirke von der Degeneration überfallen, die dann schon bei schwacher Vergrößerung durch das dunkle Aussehen auffallen. Auch andere Körperelemente, wie namentlich die weißen, selten die roten Blutkörperchen, können auf diese Weise degenerieren.

Ein verändertes Aussehen der fixen Mesenchymzellen kann endlich im Vorgang der Herauslösung aus dem Bindegewebsnetze und Verwandlung zu Wanderzellen eine Deutung finden (Fig. 2, 3, Taf. 13). Durchsucht man mit der Immersion das embryonale Bindegewebe einer Larve von 5 mm Mund-After-Länge, so findet man unter den sternförmigen Elementen, durch Uebergänge verbunden, solche, bei denen sich das Plasma um den Kern konzentriert hat und die Fortsätze nur als feine Fädchen erscheinen. Das Plasma dieser Zellen tingiert sich stets deutlich rosa. Der Kern wird zumeist kleiner und bekommt eine verdichtete Struktur. Oft tritt im Plasma eine starke Vakuolenentwicklung ein. Man sieht schließlich Zellen, die vollständig den Lymphocyten des Blutes ähneln und nur noch durch wenige Fortsätze mit dem umgebenden Gewebe zusammenhängen.

Solche Formen finde ich gleichzeitig mit dem ersten Auftreten von Wanderzellen im Mesenchym. In der Cutis sind sie selten. Viel häufiger findet man sie in der Umgebung der epithelialen Thymus, später im Mesenchym um die Lebergänge und um die Vornierengänge an der Abgangsstelle der A. mesenterica. Auf diesen letzten Punkt komme ich bei Besprechung des mesenterialen Leukocytenherdes zurück.

Die ununterbrochene Reihe der Zwischenformen von einer typischen sternförmigen Mesenchymzelle zur jungen Wanderzelle läßt sich zwanglos als ein tatsächlicher Ablösungsprozeß fixer Elemente deuten. Ganz ähnliche Vorgänge wurden in neuester

Zeit bei Säugern geschildert. Doch ist hier die größte Vorsicht am Platze. Man darf nicht aus den Augen lassen, daß das embryonale Bindegewebe von vornherein durch eine außerordentliche Variabilität seiner Bestandteile in Form und Färbung ausgezeichnet ist, die keineswegs immer auf Ablösungsvorgänge zurückzuführen sind. So findet z. B. bei der Teilung von Mesenchymzellen stets eine bedeutende Ansammlung von Plasma um den Kern statt. Dabei rundet sich die Zelle ab und färbt sich bedeutend intensiver. Solche Stellen sehen Ablösungsbildern äußerst ähnlich aus (Fig. 7, Taf. 13). Im Anschluß daran sei auf die ARNOLDSchen Versuche an Fröschen hingewiesen, denen subkutan Hollundermarkstückchen eingeführt wurden. ARNOLD hat nachgewiesen, daß ruhende Wanderzellen keulenartige und fadenartig in die Länge gezogene Formen annehmen, die Bindegewebezellen täuschend ähnlich sein können (vgl. auch Fig. 12, Taf. 14).

Nun sprechen gewichtige indirekte Gründe für ein tatsächliches Vorhandensein einer Zellablösung. Erstens ist anders schwer zu erklären, daß solche Bilder in größerer Anzahl gerade an einzelnen Bezirken auftreten, wie namentlich auffallend in der Umgebung der Thymus. Die hier sich abspielenden Vorgänge, die weiter unten näher zu besprechen sind, stehen mit Zellproliferation ja gerade in nächster Beziehung. Andererseits besteht eine nahe Verwandtschaft zwischen Blut und Bindegewebe. Die ersten Blutzellen von *Bufo* entstehen gleichzeitig mit Mesenchymzellen aus den primitiven Keimblättern, und zwar hauptsächlich aus dem Mesoderm. Die Entstehungsbezirke gehen ineinander über. Anfangs treten beide Zellarten in derselben Gestalt auf als runde, helle, dottererfüllte Elemente und erst nachträglich tritt eine Differenzierung ein. Es wäre nichts Unwahrscheinliches, daß ebenso wie im fließenden Blute die primitiven Blutzellen sich zum Teil zu Lymphocyten ausbilden, dasselbe im naheverwandten Mesenchym stattfände. Bemerkenswert ist die Existenz eines ausgedehnten Bezirks, in dem aus unzweifelhaftem, wenn auch speziell modifiziertem Mesenchymgewebe typisches adenoides Gewebe entsteht. Nach seiner Lokalisation bezeichne ich es als den mesenterialen Leukocytenherd.

Es wäre ferner zu erwarten, daß auch das Endothel, das ja nichts anderes ist als eine Modifikation des embryonalen Bindegewebes ist, befähigt wäre, weiße Blutkörperchen zu produzieren. Das ist in der Tat, wenn auch in beschränktem Maße, der Fall. Bilder dieser Art fand ich wiederholt im Endocard

(Fig. 9, 8, Taf. 13). Dieser entsteht, wie auch das Endothel der großen primitiven Gefäße, aus mesenchymatösen Wanderzellen, die sich zu einem Hohl Schlauch zusammenschließen (MARCINOWSKI).

Die Wandung des Herzens wird außen und innen von einem epithelioiden Zellbelag gebildet, der außen in diesem Stadium nicht ganz deutlich von der Muskulatur abzugrenzen ist und mit dieser auch später eng verwachsen bleibt. Die Muskelschicht erscheint als ein Syncytium von grob retikulärem Bau, in das zahlreiche Kerne eingestreut sind. Schon jetzt ist die Ventrikelmuskulatur deutlich stärker als die des Vorhofs. Die innerste uns am meisten interessierende Lage ist wohl abgegrenzt. Mit der Muskelschicht hängt sie durch Fortsätze zusammen, hebt sich aber von ihr stets ab, was namentlich am kontrahierten Herz gut zu sehen ist. An einzelnen Stellen scheinen zwischen dem Endocard und der Muskelschicht Mesenchyminseln gelegen zu sein, die aus verzweigten Zellen bestehen. Es erweist sich aber bei genauerer Beobachtung, daß diese Zellen nichts anderes sind als in der Fläche gesehenes Endocard. Es erhellt dies daraus, daß an solchen Stellen keine scharfe Grenze zwischen Endocard und dem mesenchymartigen Gewebe vorhanden ist. Man kann verfolgen, wie die scharf abgegrenzte Reihe der länglichen dunklen Kerne plötzlich undeutlich wird, indem die Kerne breiter und heller werden, die schmale Plasmahaut zwischen ihnen ein schleierartiges Aussehen gewinnt und das Endocard in dem Zellennetzwerk aufgeht. Also besteht das Endothel nicht aus pflasterartig aneinanderliegenden Elementen, sondern bildet ein dichtes Maschenwerk, das die Kerne, umgeben von Plasmahöfen, einschließt (Fig. 9 Taf. 13.) Dieser Bau ist in frühen Stadien nicht nur dem Herzen eigen, sondern findet sich, wie MARCINOWSKI nachgewiesen, bei jungen Gefäßen überhaupt. Neuerdings schildert MOLLIER einen gleichen Befund an den Leberbluträumen der Säugetierembryonen.

Durch die engen Interstitien des Netzes können rote Blutkörperchen nicht durchschlüpfen. Wohl vermögen das aber die Lymphocyten, wie man sie denn auch nicht selten einzeln und in Gruppen zwischen Muskulatur und Endocard antrifft.

Betrachtet man nun einen Flachschnitt des Endocards, so fallen unter den eckigen, stark verzweigten Wandzellen einzelne auf, die sich namentlich mit der Giemsalösung dunkler färben. Sie haben einen runden, kräftigen Zelleib; ihre Fortsätze sind im Gegensatz zur Umgebung sehr fein. Diese Elemente haben große Ähnlichkeit mit den oben geschilderten Uebergangsformen des

Körpermesenchyms. Und in der Tat läßt sich hier noch deutlicher als im Mesenchym eine allmähliche Ablösung der Zellen verfolgen. In Querschnitten des Endocards findet man alle Uebergänge von langen, spindelförmigen, mit wenig Plasma versehenen Zellen zu Formen wie eine in Fig. 8 (Taf. 13) dargestellt ist. Hier liegt die letzte Phase des Ablösungsprozesses vor, die Zelle hebt sich von der unterliegenden Fläche ab. Daneben habe ich einen Lymphocyten aus dem Herzblut derselben Serie abgebildet. Die Ähnlichkeit in jeder Beziehung ist in die Augen fallend.

Solche Vorgänge hat auch MOLLIER in der Säugerleber beschrieben.

Die retikuläre Struktur ist bei jungen Larven am schärfsten ausgeprägt. Später verdichtet sich das Gewebe. Noch bei Larven mit beginnender Metamorphose konnte ein deutliches, wenn auch sehr engmaschiges und starkbalkiges Retikulum wahrgenommen werden. Bald nach der Metamorphose schwindet die Struktur vollkommen, wir haben ein typisches Pflastergewebe vor uns.

In den Körpergefäßen findet keine Ablösung von Endothelzellen statt, auch nicht in der Aorta, deren Wandung bei Säugern als blutbildend bezeichnet wird. Bei der Teilung pflegen die Zellen etwas ins Lumen hineinzuragen und es sammelt sich mehr Protoplasma an als um die ruhenden platten Kerne. Bilder aber, wie sie im Herzendothel häufig sind, fand ich hier nicht. In den Mesenchymgefäßen fanden sich zuweilen allerdings Bilder, die an eine Ablösung einzelner Wandzellen denken ließen. Eine solche Stelle ist in Fig. 8a (Taf. 13) abgebildet. Es handelt sich hier aber wohl nur um eine scheinbare Ähnlichkeit. Das breite Gefäß ist an einer Stelle gefaltet und infolge des verminderten Druckes kann sich der langgezogene Zelleib wieder etwas abrunden. Man sieht deutlich die Falten der Wandung. Solche Bilder trifft man auch im Herzen, wo ja bei jeder Systole eine Erschlaffung des Endocards stattfinden muß (Fig. 10, Taf. 13). Die Fig. 8 (Taf. 13) ist dagegen einem Vorhof in Diastole entnommen.

Sehr schwierig ist das Verhalten des Glomerulusendothels zu beurteilen, da der Hauptbestandteil des Organs — die Gefäße — außerordentlich stark geschlängelt sind. Die Wandung der Gefäße besteht aus einem schon bei Larven von 7 mm Mund-After-Länge geschlossenem Endothel. Bei HBO.-Färbung lassen sich hier hellere und dunklere Kerne unterscheiden. Die dunklen Kerne sind rundlich und zuweilen eingekerbt; sie haben einen Plasmahof von beträchtlichem Umfang und können ins Lumen des Gefäßes hinein-

ragen. Uebergänge zu den hellkernigen Zellen sind vorhanden. Man wird sich jedoch nicht immer vor Verwechslung mit Lymphocyten schützen können, welche dort zahlreich vorhanden sind und zum Teil der Wandung eng anliegen. Bei der überaus häufigen Schrägrichtung des Schnittes ist ein scharfes Auseinanderhalten eben nicht immer möglich. Der epithelioide Bau des Glomerul endothels spricht gegen die Möglichkeit einer Hämatopoese. Denn überall im Körper, wo wir eine Umbildung von Mesenchymzellen zu Wanderzellen antreffen — im Endocard, im Körpermeseenchym und im mesenterialen Leukocytenherd — handelt es sich um retikulär angeordnetes Gewebe. Dieser Bau scheint für das blutbildende Gewebe charakteristisch zu sein.

Anhangsweise möchte ich auf einen Bestandteil des Glomerulus hinweisen, dessen Vorhandensein und Bedeutung meines Wissens bisher viel zu wenig berücksichtigt wurde.

Schon bei Untersuchung mit schwacher Vergrößerung fallen die sehr großen hellen Kerne auf, die auf keinerlei Weise mit denen der Blutkörperchen und Endothelzellen zu verwechseln sind. Auf manchen Schnitten beherrschen sie das Bild vollkommen. Unter Immersion erweisen sie sich als bläschenhafte Gebilde mit außerordentlich spärlichem Chromatin, das in radiären Zügen von dem großen, mit HBO. rötlich gefärbten Nucleolus ausstrahlt (Fig. 11). Mit der GiemsaLösung tingiert sich das Chromatin rosa, das Kernkörperchen blau, manchmal mit einem Stich ins Rötliche. Der Plasmaleib liegt dem Kern ringförmig an. Er färbt sich rosa mit HBO., blau mit Giemsa und ganz verschieden vom tieferen Ton der Endothelzellen. Diese Kugelzellen liegen in großer Anzahl zwischen den Gefäßen, wo außer ihnen nur noch spärliches Mesenchym angetroffen wird. Mit der Gefäßwandung stehen sie in engster Berührung. Gelingt es, einen passenden Flachschnitt der Gefäßwand zu treffen, so hat man ein Bild, wie es in Fig. 11 wiedergegeben ist. Von der Zelle gehen ebenso blaß gefärbte Fortsätze aus, die sich verzweigen und die ganze Endothelfläche umspinnen. Die einzelnen Zellen stehen auf diese Weise untereinander in Verbindung. Es sind keine Mesenchymzellen. Denn ganz abgesehen von der nie im Mesenchym vorkommenden Gestalt der Kerne, sind auch die Fortsätze schärfer begrenzt und färben sich gleichmäßiger als die Balken des Bindegewebes. Charakteristisch ist ferner die Art der Pigmentierung. Sämtliche Elemente des Larvenkörpers enthalten vereinzelte Körnchen des schwarz-

braunen Pigmentes. Namentlich in der Haut ist es stark entwickelt; es liegt hier hauptsächlich in einem schmalen Saum, der die Epithelzellen nach außen abgrenzt. Damit ist aber die Pigmentierung dieser Zellen nicht zu verwechseln. Sie ist gleichmäßig durch den ganzen Leib verteilt und bildet häufig einen scharf umgrenzten Ring um den Kern. Auch die Fortsätze sind zum Teil pigmentiert. Doch tritt das Pigment nicht wie bei der Pigmentdegeneration in dicken Klumpen auf; jedes Körnchen läßt sich unterscheiden. Alle diese Merkmale finden sich nur noch bei einem Gewebe, und zwar dem Nervengewebe. Die Elemente der Spinalganglien zeigen eine auffallende Uebereinstimmung mit unseren Kugelzellen, auch die überall im Körper zerstreuten Nervenzellen, wie z. B. um die Thymus. Gewisse Abweichungen sind vorhanden: so färbt sich der Zelleib der Spinalganglienzellen meist intensiver blau.

Die Kugelzellen des Glomerulus sind bereits in der ersten Anlage angedeutet. FIELD hat 2 Bestandteile unterschieden: eine nach auswärts liegende, mit der Splanchnopleura zusammenhängende Schicht, die aus großen kugeligen Zellen besteht und die im Innern gelegenen Mesenchymelemente, die von außen einwandern. Die Scheidung der Glomeruluselemente in zwei sehr verschiedene Bestandteile habe auch ich schon bei ganz jungen Stadien bemerken können. Allerdings ist der Zusammenhang der äußeren Lage von abgerundeten Zellen — den späteren Kugelzellen — mit dem Mesoderm keineswegs deutlich. Sie lagern frei auf der Gefäßwandung, die von nach innen gelegenen Mesenchymzellen gebildet wird, und sind schon durch ihre Form von den meist abgeplatteten und unter sich zusammenhängenden Elementen des Cölomepithels unterschieden. Eine deutliche epitheliale Umkleidung besitzt der Glomerulus überhaupt in keinem Stadium; mit der Ausbildung der Gefäßschlingen werden die Kugelzellen auch ins Innere des Organs verlagert, wodurch die anfangs angedeutete Peripherielagerung völlig verwischt wird. Man kann über die Herkunft dieser Zellen infolge des störenden Dotterreichtums des Larvenkörpers nicht mit Bestimmtheit entscheiden. In ihrer Form stehen die Zellen den überall zerstreuten primitiven Wanderzellen nahe.

Bei Larven von 7 mm Mund-After-Länge finde ich die Kugelzellen am besten entwickelt. In späteren Stadien, mit dem allmählichen Schwund des Glomerulus werden sie kleiner, färben sich nicht mehr so distinkt und verfallen zum Teil der Pigmentdegeneration.

Mangel an passendem Material erlaubt mir nicht, auf eine genauere Untersuchung der Kugelzellen und der Beziehungen des Glomerulus zum Nervensystem einzugehen.

Bei Larven von 7 mm Mund-After-Länge sind die primitiven Blutkörperchen sämtlich verschwunden. Indem in den Vorstufen der roten Blutzellen Hämoglobinkörnchen auftreten, erhält der Zelleib eine dichtere Beschaffenheit. Er sieht fein gekörnt aus; je älter das Tier, um so intensiver und gleichmäßiger die Färbung. Bei metamorphosierten Tieren sieht der Zelleib völlig homogen aus. Der Zelleib streckt sich, ebenso der Kern. Sein Chromatin zerfällt in einzelne kleine Schollen, die sich zu einem dichten Haufen zusammenballen. Zugleich wird das Kernkörperchen undeutlich. Später wird der Kern typisch stäbchenförmig und läßt keine Struktur mehr wahrnehmen.

Eine eigentümliche Erscheinung ist der periodische Farbumschlag des Chromatins. Bei ganz gleichalterigen Tieren färben sich in einem Falle die Kerne mit HBO. normal rötlichblau, in anderen sieht man eine stufenweise auftretende Verringerung der Basophilie. Durch Mattblau, Bräunlich, Schmutziggelb geht der Kern schließlich in ein leuchtendes Gelb über, wird also ausgesprochen acidophil. Nur durch sein kompaktes Aussehen läßt er sich im letzten Fall vom umgebenden Plasma unterscheiden.

Uebergangsformen zwischen roten und weißen Blutkörperchen sind nicht mehr vorhanden. Die farbigen und farblosen Blutzellen bilden zwei völlig getrennte Formenreihen. Nirgends finden sich bei Larven vor der Metamorphose Orte, in denen man eine Umbildung der Lymphocyten zu Vorstadien der roten Blutkörperchen verfolgen könnte. Die Erythrocyten vermehren sich ausschließlich durch Teilung im Blute der großen und kleinen Gefäße. Hierin besteht ein bedeutender Unterschied zu den höheren Tierklassen, bei denen die ersten Leukocyten von ihrer Entstehung an farbige Blutkörperchen aus sich hervorgehen lassen. Ein derartiger Vorgang findet nur in der Leber von Tieren, die die Metamorphose hinter sich haben, statt (s. S. 332). Die beiden Hauptformen des Blutes sind somit bei Amphibien schärfer geschieden als in höheren Klassen. Ich komme auf diesen Unterschied weiter unten zu sprechen.

Bei Larven von 7 mm finden sich schon sehr verschiedene Arten von weißen Blutkörperchen. Für die Unterscheidung der

einzelnen Leukocytenformen leistet die Giemsalösung gute Dienste. Man kann zwei Hauptarten von Wanderzellen des embryonalen Bindegewebes unterscheiden. 1) Lymphocyten mit großem runden, meist eingekerbtem Kern. Das Plasma hat in manchen Fällen einen deutlich wabigen Bau, meist ist aber diese Struktur undeutlich und es erscheint fädig resp. grob granuliert. Die Lymphocyten dieses Stadiums unterscheiden sich von den zuerst auftretenden — den primären Lymphocyten — durch eine verstärkte Färbbarkeit. Der Kern tritt als ein hellerer Fleck in dem dunkelblauen Plasmaleib hervor. Der Kernsaft hat einen etwas rötlichen Ton. Im Chromatinnetz liegt ein großer dunkler Nucleolus. Zellen vom Habitus der primären Lymphocyten kommen auch jetzt noch, wenn auch in geringerer Zahl, vor; sie sind mit den dunkleren Lymphocyten durch unmerkliche Uebergänge verbunden ¹⁾.

In großer Anzahl treten die Lymphocyten in der Umgebung der Thymus auf.

2) Sehr stark verschieden von dieser Form sind Wanderzellen mit hellen Kernen und mehr oder weniger deutlich rosa gefärbtem Plasma. Die Zellkonturen sind nicht scharf umschrieben. Meist sind die Ränder ausgezackt oder in feine fadenförmige Pseudopodien ausgezogen. Es wäre zuweilen direkt unmöglich, sie von fixen Mesenchymzellen zu unterscheiden, wenn nicht die bei Bindegewebszellen fehlende Acidophilie und die abgerundete Form des Plasmaleibes zu den typischen Wanderzellen hinüberführten. Das Plasma ist undeutlich gekörnt, der Kern meist stark fragmentiert.

Wie verschieden diese beiden Formen auch sind, sie bilden keine getrennten Zellarten, denn eine ganze Reihe von Uebergangsformen leitet von der einen zur anderen über. In Fig. 12 (Taf. 14) sind einige Leukocyten aus dem interstitiellen Mesenchym der Vorniere, und zwar vom selben Tier, abgebildet. Von dem großen Lymphocyten A führen Uebergangsformen B, C, D, E zu den acidophilen Wanderzellen F, G, H. Man kann nicht selten den Farbenumschlag von basophil zu acidophil direkt verfolgen, wie in Form I angedeutet. Somit ist die verschiedene Färbbarkeit nicht auf genetische Verschiedenheit, sondern auf den jeweiligen Stoffwechselzustand der einzelnen Elemente derselben Zellart zu-

1) Vielleicht ist der Färbungsunterschied bei Lymphocyten jüngerer und älterer Stadien zum Teil durch verschiedene Fixierung bedingt. Meine jungen Larven sind mit Picrosublimat, die älteren mit Picroformol behandelt. Letztere Fixierung ergibt für sämtliche Körperelemente eine intensivere Färbung.

rückzuführen. Ebenso ist die verschiedene Größe der Zellen kein wesentliches Unterscheidungsmerkmal. Es finden sich neben den großen Formen der basophilen Wanderzellen typische kleine, plasma-arme Lymphocyten, wie sie in ähnlicher Form z. B. in der Thymus vorkommen. Auch diese Zellen entstehen durch Umbildung aus dem primären großen Lymphocyt, wie Uebergangsformen zeigen, z. B. A, B, K, L, M. Es gelingt nicht, um diese Zeit eine besondere Quelle für die Lymphocyten zu entdecken. Bei ihrer Entstehung aus primitiven Blutzellen, Mesenchym oder Endocard haben alle Leukocyten den Habitus der primären Lymphocyten.

Endlich sind zu erwähnen die Granulocyten (Fig. 12, N, O, P). Es finden sich in verschiedenen Zellen intensiv rot mit der Giemsa-lösung gefärbte Körnchen. Auch mit Eosin lassen sich Granula herausdifferenzieren. Die Anzahl der Körnchen ist sehr wechselnd. Der ganze Zelleib kann mit ihnen angefüllt sein; bei anderen Leukocyten sieht man nur einzelne Granula auftreten. Sie sind in ihrem Auftreten nicht an eine bestimmte Zellform gebunden; man findet sie sowohl in basophilen als acidophilen Elementen: in letzteren allerdings häufiger. Der Kern ist meist stark fragmentiert.

Die Granulocyten werden fast ausschließlich als Wanderzellen angetroffen. In der Vorniere und dem mesenterialen Leukocytenherd sind sie bei Larven von 7 mm an reichlich vorhanden.

Im Blute kommen am zahlreichsten die basophilen Leukocyten vor, neben ihnen auch die anderen Formen mit Ausnahme der Körnchenzellen. Häufig findet man eine Zellform, die ausschließlich dem fließenden Blut eigen zu sein scheint (Fig. 12a). Diese Elemente haben eine länglichovale Gestalt; der Kern ist ebenfalls in die Länge gezogen, meist unregelmäßig zackig und ziemlich hell. Das Chromatin ist in eigentümlichen Längszügen angeordnet, die einzelne Maschen bilden können; rundliche Chromatinschollen finden sich seltener. Das Plasma färbt sich violett und sieht nahezu homogen aus. Wahrscheinlich haben wir es hier mit einer Modifikation der primären Lymphocyten zu tun, die einer besonderen Funktion im Gefäßblut angepaßt ist. Im Mesenchym fehlten diese Zellen.

Im vorhergehenden sind drei Entstehungswege der ersten weißen Blutkörperchen geschildert worden: 1) durch Differenzierung aus den primitiven Blutkörperchen; 2) durch Abrundung und Ablösung von Elementen des embryonalen Bindegewebes; 3) durch Ablösung von Endothelzellen.

Wir können von einer sehr weitgehenden Uebereinstimmung des Blutbildungsmodus mit dem der höheren Tierklassen reden. Alle drei Möglichkeiten sind auch in der am weitesten fortgeschrittenen Säugetiergruppe verwirklicht.

Es war von vornherein anzunehmen, daß sich in den Einzelheiten Differenzen zeigen würden. Diese Verschiedenheiten sind zum größten Teil sicher auf den Dotterreichtum der Amphibieneier zurückzuführen.

Zunächst einige Worte über die erste Entstehung der Blutkörperchen. Bei den Säugern treten die Elemente des ausgebreiteten mittleren Keimblattes erst zu vielen blutinselartigen Gebilden zusammen, die ein Netz kompakter Schläuche bilden. Die Randzellen des Stranges platten sich ab und liefern Endothelzellen, die zentral gelegenen Elemente werden abgerundet und als Blutzellen weggeschwemmt.

Bei Amphibien wird durch den Dotterreichtum der Keimblätter die erste Blutbildung, auf die hier nicht näher eingegangen wurde, vereinfacht. In einer vorhergegangenen Untersuchung habe ich in Uebereinstimmung mit BRACHET und MARCINOWSKI gezeigt, daß der ventrale Teil des undifferenzierten Mesoblasts vom kaudalen Leberende bis zum Schwanzende sich abgliedert und die sogenannte Blutinsel liefert. Auch hier verwandeln sich die Zellen des abgegliederten Bezirks in primitive Blutkörperchen und Endothelzellen. Irgendeine vorherige Differenzierung ist in der Blutinsel nicht wahrnehmbar. Erst nachträglich zerfällt die Blutinsel in ein Netz von kommunizierenden Gefäßen.

Derselbe Dotterreichtum der jungen Stadien bringt es mit sich, daß man bei Anuren viel schärfer zwischen der Entstehung der ersten Leukocyten aus den primitiven Blutkörperchen einerseits und aus Mesenchymzellen andererseits unterscheiden muß. Bei den Säugern sind es von vornherein verästelte Mesenchymzellen, die zu Blutinseln zusammentreten. Bei Amphibien bestehen die primitiven Keimblätter aus sehr großen rundlichen Elementen, die locker zusammenliegen und keine Fortsätze haben. Die verzweigten Mesenchymzellen gehen aus diesen Elementen hervor, indem die von den Keimblättern ausgeschiedenen Dotterzellen sich festsetzen und miteinander durch Fortsätze in Verbindung treten. Diese Elemente sind von den primitiven Dotterzellen ihrem Aussehen nach doch recht verschieden. Daher erscheint auch der Vorgang einer erneuten Abrundung und Ablösung von Mesenchymzellen als

etwas Eigenartiges im Vergleich zur primitiven Blutbildung aus dem undifferenzierten Mesoblast.

Es sind stets einzelne Mesenchymzellen, die sich abrunden und aus dem allgemeinen Verband austreten. Eine Inselbildung tritt nicht ein.

Eine Blutbildung aus dem Endothel findet in viel beschränkterem Maße statt. Außer dem Endocard scheint nirgends eine Umwandlung von Endothelzellen zu Leukocyten vor sich zu gehen.

Wichtigere Unterschiede beziehen sich auf die Entwicklung der farbigen Blutzellen. Bei Säugern und Vögeln entstehen zuerst durch Differenzierung aus den primitiven Blutkörperchen hämoglobinhaltige Zellen — „primitive Erythroblasten“ (MAXIMOW) —, die sich anfangs energisch vermehren. Sehr früh aber gehen sie zugrunde und werden durch eine neue hämoglobinhaltige Zellart ersetzt, die durchs ganze Leben erhalten bleibt. Diese neue Generation von Blutelementen entsteht aus den weißen Blutkörperchen, die zugleich mit den primitiven Erythroblasten aus den Stammelementen des Blutes hervorgegangen sind. Bei Säugern verwandeln sich die Blutzellen der zweiten Generation bald zu den bekannten kernlosen Blutscheiben. Dagegen bleiben die primitiven Erythroblasten meist bis zur eintretenden Degeneration kernhaltig und sind auch viel größer als die späteren Erythroblasten.

Ein derartiges Verhalten ist bei Bufolarven vor der Metamorphose nicht vorhanden. Wie die primitiven Erythroblasten der Säuger und Vögel, sind alle Erythrocyten der Larve auf die ersten indifferenten Blutzellen zurückzuführen. Auch hier vermehren sie sich ausschließlich durch Gegenteilung; die Leukocyten haben keine genetischen Beziehungen zu den Erythrocyten, abgesehen von ihrer gemeinsamen Entstehung aus den ersten Blutzellen. Wir müssen annehmen, daß die Erythrocyten der höheren Tierklassen, welche den größten Teil des Lebens funktionieren, den roten Blutkörperchen der Anurenlarven fremd sind, da sie auf eine ganz verschiedene Weise entstehen. Dagegen haben wir das Recht, die primitiven Erythroblasten mit den Erythrocyten von Bufo zu homologisieren. In allen wesentlichen Merkmalen stimmen sie überein. Auf diese Weise erklärt sich das Vorhandensein von zwei zeitlich verschiedenen Generationen von hämoglobinhaltigen Blutzellen bei Säugern und Vögeln. Die primitiven Erythroblasten sind „Ueberbleibsel phylogenetisch alter noch unvollkommener Formen“ — eben der Blutzellen wie sie bei Anurenlarven auftreten — wie MAXIMOW ganz richtig vermutet hat.

Das Gesagte bezieht sich jedoch auf die Verhältnisse vor der Metamorphose. Ich fand, daß in späteren Stadien der Leberentwicklung tatsächlich eine Neubildung von Erythrocyten aus farblosen Zwischenstadien vor sich geht.

Diese Entstehungsweise ist analog der sekundären Erythropoese der Säuger und unterscheidet sich grundsätzlich von der vorherigen Genese der Amphibienblutkörperchen. Denn die allerdings auch farblosen primitiven Blutkörperchen sind eine Zellart für sich, die mit den bereits bedeutend differenzierten späteren Leukocyten keineswegs identifiziert werden darf. Die Schicksale der roten Blutkörperchen nach der Metamorphose habe ich nicht weiter untersucht. Es ist aber die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß zugleich mit dem Einsetzen eines neuen Blutbildungsmodus, die embryonalen Blutkörperchen, die offenbar den Bedingungen des larvalen Lebens speziell angepaßt waren, nun zugrunde gehen und einem neuen Zellstamm Platz machen. Analoge Erscheinungen finden wir bei der vollständigen Nekrose und der darauffolgenden Regeneration des Darmepithels, des Nierenparenchyms. Der binnen wenig Tagen vollzogene Uebergang vom Wasser- zum Landleben muß naturgemäß ganz gewaltige Umwälzungen in der Organisation des Tieres nach sich ziehen. Ein allbekanntes Beispiel aus einem anderen Gebiet ist die völlige Reorganisation des Insektenkörpers beim Uebergang von Raupe zu Imago.

Daß nun das Blut, welches bei der metamorphosierten Kröte auf eine ganz verschiedene Art mit der Atemluft in Berührung kommt, auch mitverändert wird, ist a priori sehr wahrscheinlich. Zu beachten ist, daß auch bei den Dipnoern zwei verschiedene Generationen von Blutzellen beschrieben wurden (BRYCE).

Sämtliche Leukocytenformen entstehen durch Umbildung aus dem einen primären Lymphocyt. SCHRIDDE hat auf Grund komplizierter Färbungsmethoden einen tiefgreifenden morphologischen und genetischen Gegensatz zwischen Lymphocyten und Myelocyten behauptet. Ich glaube nicht, daß Färbungsverschiedenheiten als ein Unterscheidungsmerkmal für verschiedene Arten von weißen Blutkörperchen gelten könnten. Durch das Vorhandensein von zahllosen Uebergängen zwischen weitgehend verschieden gebauten Zellformen, durch das Fehlen von speziellen Entstehungsorten für die einzelnen Arten wird jede Abgrenzung verwischt. Die vorhandenen Namen gelten bloß als technische Bezeichnungen besonders ausgeprägter Formen, nicht aber als Speciesnamen.

Wir haben nun die Bedeutung einzelner Organe für die Bildung der weißen Blutkörperchen zu erörtern. Auf eine Schilderung der histologischen und histogenetischen Verhältnisse kann hier nur insofern eingegangen werden, als dieses mit unserer Frage in Zusammenhang steht. Eine genauere Darstellung z. B. der interessanten Histogenese der Thymus würde uns hier zu weit führen.

Leber.

Bei Larven von 5—6 mm Mund-Afterlänge besteht das Organ in der Hauptsache aus großen kubischen Zellen mit granuliertem Protoplasma und rundem hellen Kern. In einzelnen Bezirken sind die Leberzellen stark mit Dotter infiltriert. Im Zelleib sind kleine Vakuolen vorhanden. Zellmembran fehlt.

In den Interstitien des von den Leberzellen gebildeten Balkennetzes ist das Netz der Blutbahnen eingelagert. Die großen Venen an der Peripherie des Organs sind zum Teil ins Parenchym eingelagert, nach außen aber nur vom visceralen Mesoderm umgrenzt. Von hier dringen Zweige ins Parenchym, die sich in das Netz der eigentlichen Lebergefäße auflösen. SEDGWICK MINOR hat sie unter dem Namen Sinusoide, der auch hier beibehalten werden soll, eingehend beschrieben. Ihr Hauptmerkmal ist, daß sie keine eigene Gestalt besitzen. Ihre Wandung lehnt sich direkt an die Leberzellen, ohne daß es möglich wäre, ein Zwischengewebe wahrzunehmen. Dabei ist auch ihre Weite entsprechend dem Verlauf der Drüsenschläuche sehr wechselnd; nicht selten kommen größere lakunenartige Räume zustande. Die Wand der Sinusoide ist von einer Schicht Endothelzellen gebildet. In der Krötenleber sind die Zellen außerordentlich spärlich verteilt; weite Strecken der Wandung lassen sich absuchen, ohne daß ein Kern auftaucht. In der Wandung der großen Venen sind sie zahlreicher. Die Gestalt der Kerne ist verschieden. Meist sind es längliche, stark färbbare Gebilde, die im Flachschnitt als breite Scheiben erscheinen. Doch können sie eine rundliche Gestalt annehmen und ins Lumen vorspringen. Der Plasmaleib ist meist sehr schwach entwickelt. Die Kerne liegen den Leberzellen direkt an; nicht selten werden diese schalenförmig von den Endothelzellen umgriffen (Fig. 14, Taf. 14).

Trotz der Seltenheit von Endothelzellen grenzen die Bluträume nirgends direkt an die Drüsenschläuche. Auf genau getroffenen Stellen läßt sich stets eine feine, stärker lichtbrechende Linie unterscheiden, die meist von der blasseren Drüsensubstanz

durch einen feinen Spalt getrennt ist, zuweilen aber ihr dicht anliegt. Diese dünne Plasmaschicht steht in direkter Verbindung mit dem Zelleib der Endothelien und ist somit als die Wand der Sinusoide anzusehen. Flachschnitte treffen die Wandung infolge ihrer außerordentlichen Feinheit nur selten auf größeren Strecken. Sie zeigen, daß die Wandung keinen retikulären Bau hat, wie es MOLLIER in der Leber der Säuger gesehen hat. Die feine Membran zeigt eine feinwabige Struktur und besitzt nirgends große Oeffnungen. Etwas dichter ist sie in der Umgebung der Kerne.

Eine bindegewebige Kapsel fehlt. Das viscerele Blatt des Peritoneums liegt der Außenfläche des Organs eng an und nimmt zum Teil an der Begrenzung der großen Venen mit teil. Bei diesen hat das spärliche Endothel noch ganz das Aussehen von abgeplatteten Mesenchymzellen, die durch Fortsätze mit dem Peritoneum in Zusammenhang stehen. An manchen Stellen ist keine Sonderung vorhanden: Peritoneum und Venenwand fließen zu einer Schicht lockerer Zellen zusammen. Im Inneren des Organs ist das Mesenchym sehr spärlich entwickelt. Eine größere Ansammlung von Mesenchym findet sich nur an einer Stelle, und zwar in der Umgebung des Gallengangs. Von hier aus dringen einzelne Zellen ins Lumen der Sinusoide und bilden ein weitmaschiges Netz. Sie fließen mit der Gefäßwandung zusammen. An dieser Stelle geht das Lumen der Sinusoide somit direkt in das Mesenchymnetz über. Wie ich früher gezeigt habe, entstammt die Auskleidung der Sinusoide dem Zellmaterial der primären Anlage; ist also entodermal; dagegen dringt das Mesenchym, das den Gallengang umgibt, vom mittleren Keimblatt ein. Beide Gewebsarten berühren sich hier unmittelbar und sind nicht voneinander zu unterscheiden.

Auch von der peritonealen Umkleidung können einzelne Bindegewebszüge in Parenchym eindringen. Sie bewirken eine Sonderung von einzelnen Leberlappen. Vereinzelte verzweigte Zellen trifft man auch in den Lumina der Sinusoide.

Zwischen Endothel und den Leberschläuchen ist kein Mesenchym vorhanden.

Unzweifelhafte weiße Blutkörperchen finden sich bei diesem Stadium bereits in größerer Anzahl. Sie treten hier auf zugleich mit den ersten Lymphocyten in den großen Körpergefäßen und im Körpermesenchym. Man trifft die weißen Blutkörperchen zuweilen in Wanderung zwischen den Leberzellen. Meist liegen sie jedoch im Lumen der Sinusoide. Kernteilungsfiguren sind häufig; dabei sieht man, daß die sich teilenden Zellen der Gefäßwand eng an-

liegen. Immer sind die Wandzellen einzeln zu sehen, Inselbildungen kommen nicht vor.

Woher kommen diese Zellen? Erstens können sie zweifellos mit dem Gefäßblut in die Sinusoide gelangt sein. Zweitens steht ihnen der Weg durch die Mesenterien offen, die die Leber mit Vorder- und Mitteldarm verbinden. Hier finden sich zahlreiche Wanderzellen. Sie durchdringen die Wand der Venen und gelangen ins Gefäßlumen. Endlich findet eine Neubildung von Zellen extravaskulär im Organ selten statt. Der Ort dieser Zellproliferation ist das Mesenchym in der Umgebung des Gallenganges. Man trifft häufig Bilder, wie sie vorher für das Körpermesenchym beschrieben wurden: eine Abrundung und Verdichtung des Plasmaleibes, die mit einer Herauslösung der Zellen aus dem allgemeinen Verband endigt. Diese Zellen lagern nun in den Maschen des Muttergewebes zusammen mit Elementen, die aus der Umgebung der Gallenblase und durch die Mesenterien gewandert sind. Zur Bildung eines richtigen adenoiden Gewebes, wie es im mesenterialen Leukocytenherd vorliegt, kommt es jedoch nicht. Im ganzen sind es doch nur wenige Zellen, die in dem Maschenwerk liegen. Letzteres behält auch stets das Aussehen von gewöhnlichem Mesenchym. Da der Herd in offener Verbindung mit dem Lumen der Lebergefäße steht, so können die Zellen ungehindert in die Sinusoide gelangen.

Der geschilderte Blutbildungsherd entspricht wohl dem Reticulum MOLLIERs. Ein Unterschied liegt namentlich in der geringen Verbreitung dieses Bezirkes. Ferner werden hier bei Bufo lediglich farblose, nicht farbige Elemente gebildet. Wie oben bereits hervorgehoben, geschieht die Vermehrung der Erythrocyten ausschließlich durch fortgesetzte Teilung der anfangs gebildeten Zellmenge.

Ein scheinbarer Widerspruch besteht zwischen den Angaben VAN DER STRICHTs und den meinen bezüglich der Verbreitung des blutbildenden Gewebes. VAN DER STRICHT schildert bei Salamandra, Axolotl und Alytes umschriebene Herde von lymphoidem Gewebe, die besonders an der Peripherie sehr ausgedehnt sind, daneben auch im Inneren des Organs vorkommen. Diese Verschiedenheit ist durch die verschiedene Organisation der untersuchten Tiere bedingt. Wie bekannt, zeichnet sich Bufo durch die außerordentliche Spärlichkeit von Bindegewebe vor anderen Anuren, namentlich aber urodelen Arten aus (vgl. OPPELS Handbuch). Die Retikulumbezirke an der Peripherie, die sonst stark

ausgebildet, sind hier eben durch einzelne Mesenchymzellen angedeutet.

Es wurden wiederholt Angaben über eine blutbildende Rolle der Leberendothelien gemacht (Säuger). Bei der Armut der Sinusoide an Endothelzellen und dem geschlossenen Bau der Wandung ist es schon a priori nicht sehr wahrscheinlich, daß auch bei Bufo eine solche Tätigkeit vorliegen könnte. In der Tat ist es nicht der Fall. Trotz der wechselnden Form und Größe der Endothelzellen fand ich keine Bilder der Art, wie sie der Endocard so reichlich liefert. Auch vom Endothel ausgehende Zellwucherungen, bei denen eine senkrechte Teilung der Endothelzelle eintritt und die eine Tochterzelle ins Lumen gelangt (M. SCHMIDT), fehlen.

Die Leberzellen besitzen zuweilen eine überraschende Ähnlichkeit mit Leukocyten, und es fällt schwer, die durch Schrägschnitt hervorgerufenen Bilder von frei im Lumen der Sinusoide liegenden Leberzellen von wirklichen Leukocyten zu unterscheiden. Eine genetische Beziehung zwischen Leber und Blutzellen ist aber sicher nicht vorhanden. Auf Querschnitten bildet die Begrenzung der Leberbalken stets eine zusammenhängende Linie, und von einer Auswanderung der einzelnen Zellen in die umgebenden Bluträume ist gar keine Rede.

Bei älteren Larven bleiben die Verhältnisse im wesentlichen unverändert. An der Peripherie nimmt das Mesenchym etwas zu. Auch die das Parenchym durchziehenden größeren Gefäßzweige zeigen eine verstärkte Wandung. Von ihr aus gehen Faserzweige in die Wand der Sinusoide. Größere Ansammlungen von Bindegewebe im Innern des Organs fehlen aber nach wie vor.

Ein Umstand erschwert die Untersuchung in sehr bedeutendem Maße. Die vorher schwach angedeutete Vakuolisierung der Leberzellen nimmt jetzt zu. Das Zellplasma verteilt sich auf einzelne Bälkchen und an der Peripherie der Zelle, wodurch ein wabiger Bau zustande kommt. Der Kern wird zur Seite gedrängt und sieht häufig geschrumpft aus. Dadurch erhalten die Zellen eine auffallende Ähnlichkeit mit gewissen Formen des Fettgewebes der höheren Tierklassen (Winterschlafdrüse). Wenn nun, was wohl auf den Einfluß des Fixierungsmittel zurückzuführen, die dünne Zellwand einreißt, so wird es schwierig, trotz einer merklichen Zunahme der Endothelien, die Lumina der unregelmäßig gebauten Sinusoide von den Zellhöhlen zu unterscheiden.

Aber selbst bei dieser für die Untersuchung ungünstigen Struk-

tur kann man behaupten, daß die Hauptmenge der Blutzellen im Inneren der Bluträume liegt und sich auch hier vermehrt. Nur vereinzelte Elemente findet man auf Wanderung zwischen den Leberzellen. Der einzige extravasale Herd bleibt wie vordem das Bindegewebe des Gallenganges. Intraparenchymatöse Herde kommen nicht vor.

An der Peripherie sammeln sich Leukocyten in größerer Anzahl an (*couche corticale* von VAN DER STRICHT). Fig. 13. Hier sind es meist acidophile Elemente mit größeren gelappten Kernen. Auch in den zentraleren Partien sind die weißen Blutkörperchen zahlreich; sie können zu Gruppen zusammenliegen. Typische kleine Lymphocyten herrschen hier vor.

Ich komme zum Schluß, daß in der Larvenleber von *Bufo* eine eigentliche Neubildung von Leukocyten nur aus dem Mesenchym der Umgebung des Gallengangs, somit extravaskular geschieht. Im übrigen verhält sich das Organ vollkommen passiv. Namentlich bei älteren Larven findet sich eine große Anzahl von weißen Blutkörperchen in den Sinusoiden; sie lagern namentlich an der Peripherie des Organs. Die Vermehrung dieser Blutzellen geschieht ausschließlich durch Teilung im Inneren der Gefäße. Weder das Endothel der Sinusoide noch das Drüsengewebe sind an der Produktion von Leukocyten beteiligt.

Der sichtbare Grund dieses Verhaltens, das namentlich von den Verhältnissen bei höheren Tierklassen so sehr abweicht, liegt in der Armut des Bindegewebes. Für eine Entstehung von intraparenchymatösen Herden liegt eben kein Material vor. Wir sehen, daß überall im Körper, wo blutbildende Herde vorliegen, ein mesenchymatisches Stützgewebe auftritt. In jüngeren Stadien der Larvenentwicklung ist nur ein solcher Herd vorhanden — der mesenteriale Leukocytenherd. Später kommen Milz, Knochenmark und auch die Leber dazu.

Die Funktion der fehlenden Herde haben überwiegend die Sinusoide übernommen. Hier liegen, wie VAN DER STRICHT gezeigt, besonders günstige Bedingungen vor, die den Blutzellen eine ungestörte Vermehrung zusichern. Hierher gehört namentlich die Verminderung des Blutdruckes. Diese ist bedingt durch reichliche Entfaltung und unregelmäßige, zum Teil lakunenartige Gestaltung der Bluträume. Auch die unmittelbare Nähe der Drüsenzellen wird von Bedeutung sein.

Bei metamorphosierten Tieren tritt eine weitgehende Aenderung des Verhaltens der Leber im Larvenzustand ein. Eine frisch eingefangene Kröte von 70 mm Mund-After-Länge ergab folgenden Befund:

Schon bei schwacher Vergrößerung fällt der große Blutreichtum des Organs auf. Starke Gefäßzweige durchziehen das Parenchym in allen Richtungen. Auch die von ihnen ausgehenden Sinusoide heben sich durch die nach Behandlung mit Giemsalösung intensiv rote Färbung des Hämoglobins von der Umgebung ab. Von der bindegewebigen Kapsel der Leber, wie von der Wand der Venen strahlen zahlreiche starke Bindegewebszüge ins Parenchym; sie verteilen sich an der Wandung der Bluträume, die dadurch eine bedeutende Stärke erhält und überall als deutlicher tiefrosa Streifen sich von den Drüsenteilen abhebt. Auch zwischen den einzelnen Tubuli lassen sich überall Bindegewebszüge nachweisen,

In großer Zahl finden sich überall ausgesprochen intraparenchymatöse Blutherde (Fig. 15, Taf. 14). In Begleitung der großen Gefäße verlaufen Gallengänge — Röhren, gebildet von einer Schicht kubischer, ziemlich blasser Zellen mit schwach blau gefärbtem Plasma und großem hellen Kern. Die Gallengänge sind von Mesenchymhüllen umgeben, die mit der Venenwand in Zusammenhang stehen. Die so gebildeten Mesenchyminseln grenzen direkt an das Drüsengewebe und gehen kontinuierlich in die Wandung der Sinusoide über. Dieses Verhalten haben wir bereits in früheren Stadien an dem damals in Einzahl vorhandenen Gallengang getroffen; es stellt offenbar eine weitere Entfaltung einer schon vorher angedeuteten Struktur dar. In den Maschen des zwischen Gefäßwandung und der Kapsel des Gallengangs gelegenen Mesenchymnetzes liegen zahlreiche freie Zellen. Es hat sich hier ein richtiges adenoides Gewebe mit engen Maschen ausgebildet.

An vielen Stellen kann man deutlich sehen, wie die abgeplatteten, blassen Wandzellen des Gefäßes allmählich eine rundliche Gestalt erhalten, einen deutlichen Plasmaleib um sich erkennen lassen und schließlich als freie Zellen in den Maschen des Retikulums zu liegen kommen. Zunächst färben sie sich ziemlich blaß. Direkte Uebergänge führen aber zu großen, dunkelkernigen Formen, die in verschiedenster Gestalt auftreten. Soweit ich sehen kann, unterscheiden sie sich nicht wesentlich von den bereits früher beschriebenen Elementen dieser Art.

Diese überall zerstreuten Herde können sowohl farblose als auch farbige Blutzellen hervorbringen. Leider erlaubt mir das

vorhandene Material nicht, auf eine nähere Schilderung der Umwandlungsprozesse einzugehen. Eines aber läßt sich mit Sicherheit behaupten. Der Ausgangspunkt sowohl der Leuko- als auch der Erythropoese ist indifferentes Mesenchymgewebe, das zum größten Teil von der Gefäßwandung aussproßt. Eine gesonderte Endothelschicht ließ sich in der Wandung nicht unterscheiden; in ihrer ganzen Stärke hatte sie einen ziemlich gleichartigen Bau.

Außer Zusammenhang mit dem Venen- und Gallengangssystem fand sich ein vereinzelter sehr großer peripherer Herd, in dem ausschließlich weiße Blutkörperchen vertreten waren. Das retikuläre Bindegewebe stand mit der Kapsel im Zusammenhang. Wie auch die kleinen Herde, war es gegen die Umgebung nicht scharf abgegrenzt.

Eine intravaskuläre Proliferation von Blutzellen aus der Gefäßwand konnte auch hier nicht nachgewiesen werden.

Aus den Blutbildungsherden gelangen die Zellen in die direkt angrenzenden Bluträume. Auch hier findet eine weitere Vermehrung und Entwicklung der zum Teil noch unreifen Blutzellen statt.

Wir sehen somit, daß mit der starken Entwicklung des Bindegewebes auch die Blutbildung an Ausdehnung gewinnt. Grundverschieden von den Verhältnissen der larvalen Leber ist nur das Auftreten einer sekundären Erythropoese. Denn, wie wiederholt erwähnt, stammen sämtliche Erythrocyten der Larve von den primitiven Blutkörperchen, hier dagegen entstehen sie aus dem Mesenchym durch Vermittlung farbloser Zellen. Auf den wahrscheinlichen Zusammenhang dieser Neubildung mit dem Uebergang vom Wasserleben zum Landleben habe ich bereits hingewiesen.

Thymus.

Bei Larven von ca. 10 mm Gesamtlänge, bei denen eben die Differenzierung der primitiven Blutkörperchen vor sich geht, stellt die Thymus beiderseits eine Knospe der dorsalen Schlundwand dar. Sie liegt unterhalb des Ohrbläschens, wie bereits MAURER es beschrieben hat. Nach vorn grenzt sie an den Hyoidbogen, der sie zum Teil bedeckt. Kaudalwärts stößt sie direkt an das Ganglion facialis. Die Elemente des letzteren durchsetzen bei einzelnen Serien den hintersten Abschnitt der epithelialen Anlage. Die Vena jugularis verläuft dorsalwärts, eingebettet zwischen dem Hyoidbogen und dem Ohrbläschen, ventral verläuft eine Kiemenvene.

Die Knospe ist an den beiden Seiten der Larve nicht gleichmäßig entwickelt. Während sie auf der einen Seite dem Epithel des Pharynx breit aufsitzt, steht sie auf der anderen nur noch durch einen Stiel mit dem Mutterboden in Zusammenhang.

In ihrem Bau unterscheidet sich die Knospe nicht von dem Pharynxepithel. Sie besteht aus großen, dotter- und pigmentreichen Zellen, das Plasma erscheint fädig und färbt sich nach GIEMSA zartblau. Der Kern ist groß, rund, doch durch den Druck von Dotterschollen oft deformiert. Der Kernsaft färbt sich hellrosa, im spärlichen Chromatin liegt ein großer blauer Nucleolus. Die Zellgrenzen sind nur schwach angedeutet. Um die Anlage herum finden sich bereits vereinzelt Wanderzellen. Einige liegen der Knospe eng an, andere sieht man mitten im Parenchym eingebettet.

Es steht außer jedem Zweifel, daß diese Wanderzellen von außen in die Thymus gelangt sind. Sie sind von dem umgebenden Thymusgewebe sofort durch den tieferen violetten Ton der Kernsaftfärbung, reichlicheres Chromatin und geringere Größe zu unterscheiden.

Dieses jüngste Stadium ist für die Entscheidung der Frage von der Herkunft der kleinen Thymuszellen von großer Bedeutung. Denn nur hier läßt sich eine Unterscheidung zwischen Leukocyten und Epithelzellen völlig scharf durchführen. Die Giemsa-färbung leistet hier gute Dienste.

Durch die Gestaltung ihrer Zellen läßt sich die Knospe vom umgebenden Bindegewebe wohl unterscheiden. Eine scharfe Grenze ist allerdings vorerst nicht zu ziehen. Gefäße sind noch nicht vorhanden.

Noch während die Thymus im Zusammenhang mit der Pharynxwand steht, nimmt die Anzahl der Wanderzellen um sie herum merklich zu. Auch in weiterer Entfernung von der Thymus sind Wanderzellen im Mesenchym häufiger als sonst in der Cutis.

Im umgebenden Mesenchym, das bedeutend verdichtet ist, beobachtet man häufige Bilder einer Abrundung der Mesenchymzellen, wie sie im ersten Abschnitt beschrieben wurden. In der Hauptsache findet man basophile Lymphocyten. Sehr selten sind in frühen Stadien acidophile Formen mit polymorphen Kernen. Unter den Lymphocyten sind große und kleine zu unterscheiden, wobei bei jungen Tieren die großen, später die kleinen Formen überwiegen. Zu bemerken ist, daß der Unterschied zwischen

„groß“ und „klein“ sich in der Hauptsache auf den Zelleib bezieht. Der Kern bleibt ziemlich unverändert. Daß diese Anhäufung keine zufällige ist, beweist die Regelmäßigkeit der Erscheinung und der Umstand, daß die Wanderzellen schwinden, sobald die Thymusregion in der Serie zu Ende ist.

MAXIMOW sagt bei der Schilderung eines gleichen Befundes in der Säugerthymus: „Man kann sich der Vorstellung nicht erwehren, daß das Thymusepithel bei seinem Wachstum auf das Mesenchym einen besonderen Reiz ausübt und die fixen Zellen des Mesenchyms veranlaßt, sich in wandernde amöboide Elemente zu verwandeln.“ Diese Vorstellung finde ich sehr berechtigt.

Dieselben Zellen sind es, die namentlich die periphere Zone der Thymus infiltrieren (Fig. 17, Taf. 14). Man sieht zahlreiche Bilder eines Durchdringens der Grenze zwischen Thymus und Bindegewebe von seiten dieser Zellen (Fig. 16a, b, Taf. 14). Auffallend ist dabei die zuweilen langgezogene Zellgestalt.

Wandern diese Zellen ein oder aus? Wenn wir die Struktur der Thymus betrachten, so erscheint die Beantwortung dieser Frage nicht mehr so einfach, wie in dem zuerst untersuchten Stadium. Die großen charakteristischen Kerne der Epithelzellen sind kleiner geworden; auch ist ihre Färbung nicht mehr so distinkt. Auch die dazwischen gelegenen Elemente lassen stufenweise Veränderungen wahrnehmen. Die peripher gelegenen Zellen sind mit den umliegenden Wanderzellen vollkommen identisch. Die mehr nach innen gelegenen dagegen färben sich schwächer, ihre Zellgrenzen sind nicht mehr so scharf gezeichnet — sie nähern sich in ihrem Aussehen den Epithelzellen. Dieses Bild wird in späteren Stadien noch ausgeprägter. Solche Bilder machen es wohl begreiflich, daß STÖHR einer Differenzierung der primären epithelialen Anlage in kleinere, immobile Elemente das Wort reden kann. Dazu kommt, daß die Anzahl der Wanderzellen das Organ bei Tieren von gleichem Alter sehr verschieden sein kann. Ich finde solche, die gar keine Wanderzellen aufweisen, andere, bei denen nur vereinzelte Zellen zu finden sind. Solche Bilder werden wohl STÖHR vorgelegen haben.

Untersucht man aber nun das Verhalten der Wanderzellen um das Organ, so muß entschieden die Vorstellung Oberhand gewinnen, daß die in der peripheren Thymuspartie gelegenen Zellen eingewandert sind und die nach innen gelegenen Umgebungsprodukte derselben sind, vielleicht durch den Ruhezustand bedingt.

Zunächst läßt sich die Abstammung der Wanderzellen aus Mesenchymelementen direkt verfolgen. Die Annahme eines umgekehrten Prozesses — der Festsetzung von Wanderzellen — ist unzulässig. In diesem Fall mußten wir ja eine ganz enorme Verdichtung des Gewebes antreffen, was, wie der Vergleich mit späteren Stadien zeigt, nicht der Fall ist. Man kann einer Mobilwerdung von fixen Mesenchymzellen in der beschriebenen Weise von vornherein skeptisch gegenüberstehen und in den einzelnen Bildern zufällige Gestaltungen des so variablen Mesenchyms erblicken; auffallend bleibt immerhin der Umstand, daß gerade in der Umgebung der Thymus solche Bilder zum Teil in herdartigen Bezirken in so großer Zahl vorkommen.

Ferner ist zu beachten, daß die Anzahl der Thymusmitosen im Vergleich zur Masse der umliegenden Zellen in frühen Stadien äußerst spärlich ist. Wie HAMMAR für die Thymus der Fische zahlenmäßig gezeigt hat, liegt hier ein schwerwiegender Beweis gegen die Annahme einer Auswanderung von Wanderzellen aus der Thymus. Manche Schnitte einer Serie riefen bei mir zuerst den Eindruck hervor, das Organ zerfalle in seine einzelnen Elemente. So groß ist die Zahl der Wanderzellen, die es umgeben und die Grenze zwischen Thymus und Bindegewebe beinahe völlig verwischen. Wären alle diese Zellen in Auswanderung begriffen, so müßte die Thymus sehr bald verschwinden. Denn eine Vermehrung der Elemente im Inneren findet bei jüngeren Larven kaum statt; bloß an der Peripherie finden sich einzelne Mitosen. Dagegen sind unter den umliegenden Wanderzellen Teilungsbilder keineswegs selten.

Es erscheint mir hiernach als äußerst wahrscheinlich, daß das Verhalten von Larven, bei denen sich die Thymus schon abgeschnürt, doch eine deutliche Scheidung in Rinde und Mark noch nicht vorhanden ist, nur eine weitere Entwicklung des bei jüngeren Larven geschilderten Befundes darstellt. Lymphocyten, die in ihrer Form identisch sind mit den sonst im Körper vorkommenden Wanderzellen, dringen in das epitheliale Gewebe ein. Dabei gehen sie gewisse Veränderungen ein und nähern sich in ihrer Form und Färbbarkeit den Epithelzellen. Auf diese Weise kann eine Umwandlung letzterer in lymphocytenartige doch „fixe“ Elemente vorgetäuscht werden.

Bald nach der Abschnürung der Knospe beginnt in ihr eine rege Zellvermehrung. Sie ist namentlich in der Peripherie lokalisiert, wo die eingewanderten Leukocyten am häufigsten sind. Fast

in jedem Schnitt sind Mitosen vorhanden. Daher wächst das Knötchen rasch. Allerdings muß dabei das eindringende Bindegewebe mit berücksichtigt werden. Zum Teil gelangt es mit den Blutgefäßen hinein; andererseits ist es nicht unwahrscheinlich, daß einzelne Bindegewebszellen der Umgebung infolge des raschen Knötchenwachstums ins Parenchym miteinbezogen werden. Diesen Eindruck hatte ich wiederholt, wenn die sonst durch eine Schicht verdichteten Gewebes bezeichnete Grenze undeutlich wurde und die Thymus direkt ins umgebende Mesenchym überzugehen schien. In ausgedehntem Maße findet ein solches Eindringen von Bindegewebe bei Säugetieren statt, wie ich es bei früherer Gelegenheit beobachtet. Jedenfalls ist bei Bufo die Beteiligung des Mesenchyms ziemlich unbedeutend. Einer Masseneinwucherung, wie sie z. B. von VER ECKE geschildert wird, bin ich nicht begegnet.

Die Differenzierung der Thymuselemente erreicht bei Larven von 14—15 mm Mund-After-Länge ihren Höhepunkt. Im Zentrum des Organs, das seine rundliche Form beibehalten hat, und nur durch eindringende Gefäße etwas eingeschnitten erscheint, liegt das groß- und blaßkernige Mark. Die Kerne sind bläschenförmig und besitzen äußerst wenig Chromatin; häufig zeigen sie Karyolyseerscheinungen. Sie sind in einem mit der Giemsalösung rosa tingierbaren Stroma eingebettet. Solche Zellen sind, wenn auch in geringerer Anzahl, auch in der Rinde vorhanden. Das Mark ist reichlich von Gefäßen durchsetzt.

In der kräftigen Rindenzone fallen besonders die kleinen runden Kerne auf. Sie färben sich stark blau; ihr Chromatin ist in Netzform ausgefällt mit einzelnen an den Kreuzungspunkten der Chromatinbalken gelegenen Schollen.

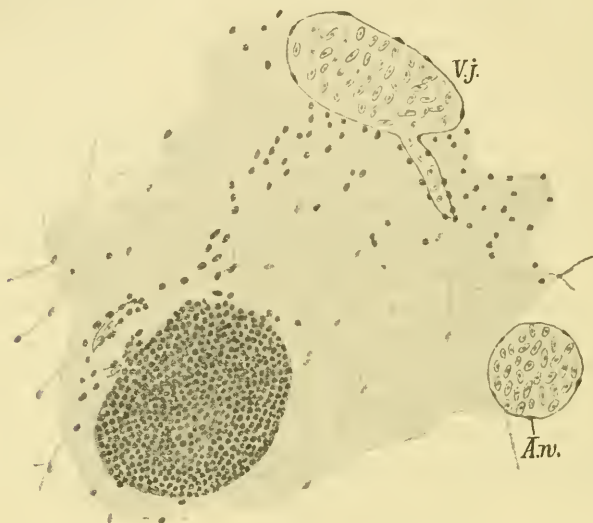
Eine Abgrenzung der Zellen voneinander läßt sich nicht immer durchführen. Die blassen bläulich gefärbten Plasmaleiber liegen dicht aneinander. Durch den gegenseitigen Druck haben sie eine meist eckige Form.

Mehr nach dem Zentrum zu werden die Kerne größer und heller. Sie nähern sich in ihrem Aussehen den Kernen des Markes und scheinen in diese übergehen zu können.

Auch in der Rinde sind nicht selten runde dunkelblaue Klümpchen — Ueberreste von zerfallenen Kernen — sichtbar. Es wäre aber die Annahme sicher unberechtigt, daß man in der Rinde einen Zerfallsherd von eingewanderten Zellen vor sich habe. Die sehr zahlreichen Mitosen der Rundzellen beweisen das Gegenteil. Bei der kolossalen Anhäufung von zelligen Elementen bietet ein

Vorkommen von Zerfallserscheinungen nichts Auffallendes. Allerdings geht im Mark der Zerfall in größerem Umfang vor sich; hierauf deutet auch eine beträchtliche Anzahl von Granulocyten, die zwischen den Markzellen liegen.

Die um die Thymus gelegenen Wanderzellen treten in verschiedener Form auf (Fig. 18). Noch immer sind Lymphocyten, sowohl kleine als große, in beträchtlicher Anzahl vorhanden.



Textfig. 1. Die zwischen Thymus und Vena jugularis (*Vj*) gelegenen Wanderzellen entsprechen der Bahn eines Thymusastes der Vene, die nur teilweise oberhalb der Thymus sichtbar. Rechts unten Kiemenvene (eine Aortenwurzel), in deren Scheide keine Wanderzellen enthalten sind.

Daneben sieht man aber zahlreiche acidophile Formen, die in frühen Stadien nur ganz selten auftraten. Ferner findet man Granulocyten. Bei diesen erscheint der Zelleib nach Behandlung mit Giemsalösung mit leuchtend roten Körnchen ausgefüllt. Der Zelleib färbt sich meist rosa, der Kern ist polymorph.

Jetzt kann man eine bestimmte Wanderungsrichtung wahrnehmen (Textfig. 1). Man sieht die Wanderzellen in einer medio-lateral gerichteten Straße, zwischen Thymus und *V. jugularis*. Das liegt daran, daß eine Neubildung von Leukocyten in der Nähe der Thymus aus Mesenchym nicht mehr stattfindet. Das Bindegewebe ist nicht mehr verdichtet und die spärlichen Kerne sehen blaß und unscheinbar aus. Die Wanderzellen kommen jetzt von anderen Körpergegenden herbei und benutzen hauptsächlich die Scheiden der von der Thymus lateral gelegenen *V. jugularis* als

Bahn. Auch die Scheiden der kleinen Venen zwischen Thymus und V. jugularis sind dicht mit Wanderzellen angefüllt. Außerdem wandern sie direkt durch das Mesenchym. Merkwürdigerweise bleiben die Scheiden der Kiemenvenen (Aortenwurzeln) von einer Infiltration mit Wanderzellen frei.

Das Verhältnis der Lymphocyten zur Thymus bleibt dasselbe wie in frühen Stadien. Die in die Rinde eingewanderten Zellen zeigen eine stufenweise Entfernung von dem Habitus der Lymphocyten. Die Kerne erhalten ein helleres Aussehen, der Zelleib verliert die scharfen Umrisse und die dunkle Tinktion. Endlich sind diese Elemente nicht von der großen Masse der Thymuszellen zu unterscheiden. Man kann diese Umwandlung recht klar an den Mitosenformen verfolgen (Fig. 19). Bei den im Mesenchym gelegenen Leukocyten sind die Chromatinschleifen schlank, lang und bilden schöne, deutliche Sternfiguren. Je weiter man in das Parenchym dringt, um so klumpiger werden diese Figuren. Schließlich sind nur noch die Enden der Schleifen als undeutliche Vorsprünge an den Rändern der Chromatinmasse zu sehen. Bei den Markzellen werden Mitosen sehr selten sein; ich habe keine angetroffen.

Was geschieht aber mit den acidophilen Formen? Ein Aufgehen in der Rindensubstanz, wie bei den Lymphocyten, habe ich nicht verfolgen können. Im Gegenteil, diese selben Zellen finden sich zwischen Peripherie und Mark in unveränderter Gestalt. Schon durch die zerklüfteten Kerne unterscheiden sie sich von den meist rundkernigen Thymuszellen. Im Mark sammeln sie sich in großer Anzahl und liegen hier vermengt mit den Markzellen. Auch STÖHR hat diese Einwanderung beschrieben. Im Mark finden sich ferner die Granulocyten in allen Ausbildungsstadien, von solchen, die nur wenige Körnchen aufweisen, bis zu Formen, bei denen der ganze Leib mit ihnen prall erfüllt ist und nur um den Kern eine schmale Zone ungranulierten Plasmas bestehen bleibt. Diese letzteren Formen sind namentlich im umgebenden Mesenchym vertreten. Erwägt man, daß im Mark ein beträchtlicher Zerfall von Zellen stattfindet, daß ferner in jungen Stadien, wo noch keine Zerfallserscheinungen in der Thymus vorliegen, die Anzahl der acidophilen Elemente minimal ist, so wird die Annahme nicht unwahrscheinlich, daß die acidophilen Zellen Phagocyten vorstellen, die sich hier mit Zerfallsmaterial beladen und als Granulocyten die Thymus verlassen. Sicher beweisbar ist diese Annahme an fixierten Präparaten nicht.

In einer Beziehung unterscheiden sich die sonst gut übereinstimmenden Verhältnisse in der Säugerthymus von meinen Befunden ganz wesentlich. MAXIMOW unterscheidet in der Entwicklung der Thymus zwei Phasen, die bei den meisten der von ihm untersuchten Tiere zeitlich scharf gesondert sind. „Während der ersten Periode hat man, wie wir oben gesehen haben, in der Thymus selbst zuerst nur wenige und immer nur große Lymphocyten oder lymphocytoide Wanderzellen, während sich im Mesenchym der Prozeß der Neubildung von Wanderzellen in der klarsten Weise abspielt; man sieht also im Mesenchym die Entstehung der Lymphocyten aus fixen Zellen und außerdem sind überall auch unzweifelhafte Einwanderungsbilder direkt zu demonstrieren. Während der zweiten Periode ist das Rindengewebe der Thymus überschwemmt mit reifen, zum größten Teil ganz typischen kleinen Lymphocyten; das umgebende Bindegewebe ist hingegen, wenn auch nicht absolut, so doch jedenfalls relativ an Wanderzellen viel ärmer geworden. An vielen Stellen sieht man aber, wie die kleinen Lymphocyten, die die Rinde erfüllen und zweifellos auch in gewissem Grade amöboid sind, durch Auflockerung der peripheren Retikulumsschicht scharenweise in die Bindegewebssepten hineingeraten. Sie bilden hier, vornehmlich den Blutgefäßen entlang, ganz dichte Straßen und Haufen und werden von hier durch den Lymphstrom entfernt.“

Nach MAXIMOW findet also in späteren Stadien im Gegensatz zu den früheren eine Auswanderung der ursprünglich von außen in die Thymus gelangten Elemente statt. Eine derartige Unterscheidung von zwei grundverschiedenen Entwicklungsstufen kann ich an meinem Objekt nicht aufrecht erhalten. Wie bereits erwähnt, herrschen in frühen Stadien in der Umgebung des Organs die großen Formen der Lymphocyten vor, während später die kleinen Ueberhand gewinnen; eine ausschließliche Beteiligung dieser oder jener Form ist aber nirgends vorhanden. Ich halte beide Formen für Modifikationen derselben Zellart und sehe in ihnen lediglich einwandernde Elemente. Wohl besteht die Rinde aus Zellen, die mit den Lymphocyten eng verwandt sind. Diese Zellen sind es aber nicht, die wir im Mesenchym um die Thymus gelagert vorfinden. Denn durch die hellere Tinktion ihrer Kerne, die blassen unregelmäßigen Plasmaleiber, endlich durch die Form ihrer Mitosen sind sie von den Lymphocyten in den späteren Stadien wohl unterschieden. Man könnte allenfalls von einer Umwandlung dieser Zellen in lymphocytenartige und einer darauf-

folgenden Auswanderung reden; wir haben ja gesehen, daß in den peripheren Partien der Rinde reichlich Uebergangsformen zwischen Lymphocyten- und Thymuszellen vorhanden sind. Für diese Annahme fehlt mir aber jede Veranlassung. Die Verhältnisse bei älteren Larven sind allerdings keineswegs so klar, wie in früheren Stadien. Erstens bilden sich in der Umgebung der Thymus Leukocyten nicht mehr aus Mesenchymzellen, indem dieser Vorgang überhaupt im Körpermesenchym aufgehört hat. Zweitens sind die Mitosen in der Thymus selbst jetzt so zahlreich, daß man in der Tat an eine Produktion von Wanderzellen denken könnte, namentlich wenn man die Unterschiede der außenliegenden Lymphocyten und der Thymuszellen nicht berücksichtigt. Haufen von Thymuszellen, den Blutgefäßen entlang, wie sie MAXIMOW beschreibt, habe ich hier nicht gesehen¹⁾. Die die Scheiden der Gefäße infiltrierenden Zellen bestehen aus basophilen Lymphocyten, untermengt mit acidophilen Formen.

Soweit ich sehen kann, bietet die Sachlage bei älteren Tieren eine kontinuierliche Entfaltung der in jungen Stadien obwaltenden Verhältnisse. Die Thymus entsteht in der Hauptsache durch Einwanderung von Lymphocyten in eine epitheliale Anlage und eine daran geknüpfte intensive Vermehrung der eingewanderten Elemente. Diese erleiden in der Thymus bestimmte Veränderungen. Eine Produktion von Leukocyten findet in der Thymus allem Anschein nach normalerweise nicht statt.

Der mesenteriale Leukocytenherd.

In der Entwicklung dieses Gewebes lassen sich drei Stadien unterscheiden: 1) der indifferente Zustand; 2) das Stadium der lymphoiden Umwandlung; 3) der reife Zustand.

1) Bei einer früheren Untersuchung an Säugetiermaterial kamen mir Bilder einer massenweisen Infiltration des peripheren Bindegewebes mit Thymuszellen häufig vor. Ich erklärte sie damals durch postmortale Erscheinungen, bedingt durch zu späte Fixierung der Embryonen. Daß unter gewissen krankhaften Verhältnissen eine Anschwemmung der Rundzellen aus der Thymus stattfinden kann, stelle ich nicht in Abrede. Bei den Säugern sind solche Vorgänge von HAMMAR u. a. einwandfrei festgestellt worden. Ob aber eine Auswanderung von Zellen aus dem vollentwickelten Organ eines gesunden Organismus stattfinden kann, ist nicht bewiesen worden. Bei meinen Larven habe ich derartiges nicht gesehen.

ad 1) Bei Larven von 7—9 mm Gesamtlänge gewinnt mit der Ausbildung der ersten Darmwindungen auch das Mesenterium an Ausdehnung. Es besteht in der Hauptsache aus verzweigten Dotterzellen, die einerseits an die Gefäßwand, andererseits an das mesodermale Epithel grenzen. Eine scharfe Scheidung ist nicht vorhanden. Das Peritonealepithel wird gebildet von einer unregelmäßigen Reihe meist abgeplatteter Dotterzellen, die mit dem Mesenchym durch Fortsätze in Zusammenhang stehen. Das Endothel ist nur zum Teil typisch abgeplattet. Die Aorta hat in diesem Stadium bereits eine geschlossene Wandung, ihre Aeste aber stellen zum Teil einfach Spalten in Mesenchym des Mesenterium dar. Das Mesenchym ist erfüllt von runden dotterhaltigen freien Zellen — den primitiven Wanderzellen — die auch sonst in Körpergeweben, wenn auch in geringerer Zahl, vorhanden sind. Sie entstammen den indifferenten Keimblättern, wie ich früher gezeigt habe, und zwar hauptsächlich dem Mesoderm. Zum Teil sind es Zellen, die durch die Maschen der Gefäßwandung durchgetreten und hier liegen geblieben sind. Andererseits können sie, wenn auch in geringerem Maße, einzeln aus dem Mesoblast ausgewandert und mit dem Strom der Körperflüssigkeit in das Mesenchymnetz gelangt sein. Eine eigene Bewegungsfähigkeit besitzen sie wahrscheinlich nicht.

Die extravaskulären Zellen sind an der Bildung des mesenterialen Mesenchymnetzes beteiligt. Der Vorgang als solcher ist bereits oft beschrieben worden. In allen Uebergängen kann man verfolgen, wie die runden dunkelkernigen Dotterzellen allmählich ihre scharf umschriebene Gestalt einbüßen und durch Fortsätze mit den umliegenden Mesenchymzellen in Verbindung treten. Der Kern wird dabei größer und heller. Es geht hier nicht der umgekehrte Prozeß einer Abrundung von Mesenchymzellen vor sich, denn trotz der in frühen Stadien schwachen Zellvermehrung wird schon bei wenig älteren Tieren eine ganz beträchtliche Dichtezunahme des Mesenchymnetzes bemerkbar.

Das uniforme Aussehen aller freien Körperelemente in frühen Stadien erlaubt nicht, die Natur dieser neu zugekommenen Elemente des mesenchymatösen Netzes mit aller Sicherheit festzustellen. Wie eben erwähnt kommen in Betracht: 1) primitive Blutkörperchen und 2) aus dem Mesoblast gewanderte Elemente. Eine Unterscheidung existiert insofern, als die ersten Blutkörperchen hauptsächlich in einer ziemlich scharf begrenzten mesodermalen Blutinsel gebildet werden. Indem die peripheren Zellen der Blutinsel zu Endothelien werden, liegen die primitiven Blutkörperchen

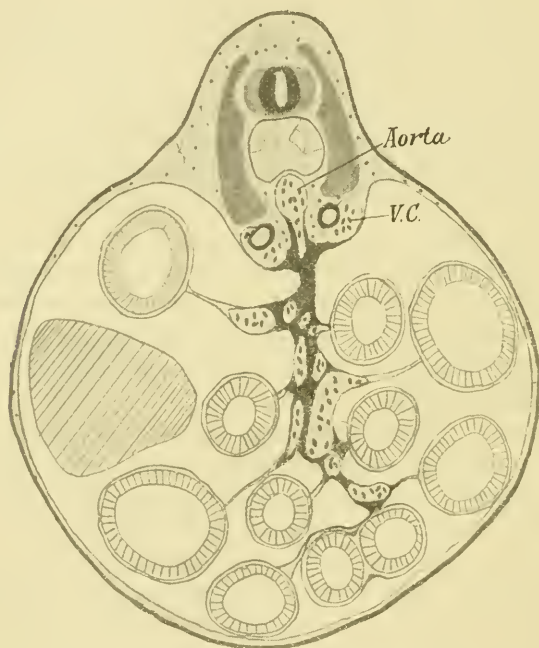
von vornherein intravaskulär. Die anderen Elemente, in ihrem Aussehen von den primitiven Blutkörperchen nicht scharf unterschieden, werden von den nicht zur Bildung der Blutinsel verwandten Teilen des Mesoblasts — den Seitenplatten — einzeln ausgeschieden. Sie gelangen direkt ins Mesenchym, liegen also extravaskulär. Nach MARCINOWSKI werden sie sämtlich zu fixen Mesenchymzellen (Gefäßwandzellen). Da die Entstehungsweise beider Zellarten, nämlich der primitiven Blutkörperchen und der zuletzt erwähnten primitiven Wanderzellen nicht grundsätzlich voneinander verschieden ist, so liegt nichts Unwahrscheinliches in der Annahme, daß auch Blutkörperchen zu fixen Mesenchymzellen werden können. Es ergeben sich dann drei Differenzierungsrichtungen der primitiven Blutkörperchen: zu farbigen und farblosen Blutzellen und zu fixen Mesenchymelementen. Wir werden sehen, daß die Festsetzung der freien Zellen eine vorübergehende ist, wenigstens für einen Teil derselben.

Auf diese Weise bildet sich um die Verzweigungen der Art. mesenterica ein dichter Mesenchymmantel. Dorsalwärts an der Ursprungsstelle der Arterie ist er am dichtesten und behält hier längere Zeit seine primitive Beschaffenheit (Fig. 25, Taf. 14). Hier entsteht die Milzknospe, deren Bildung im nächsten Abschnitt näher beschrieben wird.

Bei Larven von 10 mm Gesamtlänge mit eben merklicher Schwanzabsetzung hat das Mesenchym die Gestalt eines außerordentlich engmaschigen Netzes. Distinkte Zelleiber lassen sich meist nicht mehr unterscheiden. Die Kerne und die Dotterschollen liegen wie in einem Filzwerk von blaß färbbaren Plasmafäden. Am dichtesten ist dieses Filzwerk dort, wo sich die Mesenterien der verschiedenen Darmabschnitte um den Stamm der Art. mesenterica zu einem Knoten vereinigen. Dorsalwärts wird das Netz weitmaschiger. Es reicht bis an die untere Fläche der Sklerotome, berührt die mediale Fläche der Vornierengänge und geht kontinuierlich in das gewöhnliche Mesenchym der Körperwand über. Dieses unterscheidet sich namentlich durch die viel größere Maschenreihe, gröbere Plasmabalken und unregelmäßige Gestaltung. Die Zellgröße kann wechseln.

Infolge des Darmwachstums wird das Mesenterium allmählich ausgezogen. So erklärt es sich, daß es seine bedeutendste Stärke am Ursprung und nach dem Mittelpunkt der Darmspirale zu bewahrt, wo die großen Gefäßzweige verlaufen. Weiter peripher sind die Mesenteriallamellen verfeinert (vgl. Textfig. 2)

ad 2) Der Dottergehalt schwindet allmählich. Eine Einwanderung von Dotterzellen findet nicht mehr statt, da die Gefäßwände kein Durchtreten von Blutzellen mehr gestatten. Unter den Zellen des verdichteten Mesenchyms wird eine starke Eigenvermehrung bemerkbar. In den großen Zellhaufen treten Züge von länglichen Kernen auf, die geradeaus in der Richtung der einzelnen Mesenteriumabschnitte verlaufen. Das feinfaserige Grundgewebe ordnet sich um diese Kerne in der Längsrichtung an. Auch nach der Peripherie zu sieht man dort, wo der Schnitt senkrecht geführt



Textfig. 2. Mesenterialer Leukocytenherd im Stadium der lymphoiden Umwandlung. V.C. Venae cardinales; anliegend die Vornierengänge. Mesenterium von Gefäßen durchsetzt. Schraffiert Pankreas.

ist, eine Reihe von Plattenzellen, die einen zusammenhängenden Epithelbelag bilden. Das Plasma der Zellen hebt sich als dunkler Streif von dem nach einwärts gelegenen undifferenzierten Gewebe.

Die Gefäße verzweigen sich stark. Feine Sprosse dringen in die Masse der Mesenchymzellen ein und schieben sie auseinander. Die angrenzenden Elemente platten sich ab und werden zu Endothelien. Man sieht, wie allmählich aus dem Gewirr der Plasmafäden durch Zusammenfließen stärkere Streifen auftauchen, die

das neue Gefäß umgrenzen (Fig. 20, Taf. 14). Doch können die Kerne der Endothelien ihre ursprünglich rundliche Form auch längere Zeit beibehalten.

In den zwischen den Gefäßen liegenden Massen differenzieren sich die Zellen in zwei Richtungen. Ein Teil, durch meist längliche Kerne gekennzeichnet, wird zu Sternzellen. Starke Plasmabalken durchziehen das Gewebe. Sie bilden ein Netz, in dessen Knotenpunkten die dunklen Kerne liegen. Das Netz, das somit sekundär aus dem primitiven mesenchymatösen Maschenwerk entstanden ist, steht einerseits mit den Endothelzellen, andererseits mit dem Peritonealepithel in Verbindung.

Alle übrigen Zellen verwandeln sich durch Verdichtung des Filzwerks der Plasmafortsätze und Abrundung in Leukocyten. Es sind typische Lymphocyten mit schwach basophilem, wabigem Plasma und großem, zuweilen eingekerbtem Kern. Die Kerne enthalten einen deutlichen Nucleolus. Die Zellen sind amöboid. Man sieht sie häufig, zuweilen in Gruppen der Außenseite des Peritonealepithels aufliegen, auch frei in der Bauchhöhle flottieren.

Die Umwandlung geht nicht bei allen Zellen gleichzeitig vor sich. Zuerst beginnt die Leukocytenbildung im verdichteten Mesenchym an den Vornierengängen. Das hier befindliche Mesenchym macht das oben beschriebene Stadium des filzartigen Gewebes nicht durch, wenn auch seine Maschen ganz bedeutend enger bleiben als im Körpermesenchym. Ziemlich gleichzeitig mit dem Auftreten von Uebergangsformen im fließenden Blut treten hier zahlreiche Bilder der Abrundung und Ablösung von Mesenchymzellen auf. Die neugebildeten Wanderzellen haben das Aussehen von Lymphocyten, wie es früher beschrieben wurde. Hier, wie ganz analog im verdichteten Gewebe um die Thymus, sieht man zahlreichere Bilder dieser Art als im gewöhnlichen Körpermesenchym. Von dem eigentlichen mesenterialen Herd ist dieser Bezirk durch das dotterhaltige Gewebe um die Wurzel der A. mesenterica getrennt.

Wenn bereits die ersten deutlichen Leukocyten im Körpermesenchym aufgetreten sind, beginnt die lymphoide Umwandlung des eigentlichen mesenterialen Herdes. Am spätesten differenziert sich das dotterhaltige Gewebe um die Wurzel des A. mesenterica (vgl. Entstehung der Milz).

Bei den Dipnoern (Lepidosiren) fand BRYCE ebenfalls eine starke Leukocytenproduktion um den Vornierengang. Das Mesenchym um den Vornierengang und die Kanälchen der Urniere bezeichnet

er sogar als den alleinigen Ort, wo die Leukocyten des Körpers gebildet werden.

Aus dem Mesenchym um die Vornierengänge gelangen die Wanderzellen in die Vorniere, wo sie sich stark vermehren.

Bei Larven von 6 mm Mund-After-Länge sind im Vornieremesenchym zwischen den Kanälchen schon sehr zahlreiche Zellen vorhanden. Außer den verschiedenartigen basophilen Lymphocyten findet man acidophile Formen und Granulocyten (vgl. Fig. 12, Taf. 14). Die verschiedenen Kernformen und die Abstufungen in der Funktion des Plasmaleibes lassen sich hier sehr schön studieren.

Wahrscheinlich übt das Vorhandensein sezernierender Zellen einen anziehenden Einfluß auf die Wanderzellen aus. Die Verhältnisse sind denen in der Leber analog. Ein Unterschied besteht insofern, als in der Vorniere die Leukocyten im Mesenchym liegen, dagegen in der Leber im Lumen der Sinusoide. Bei der überaus spärlichen Mesenchymfaltung in der Leber wird hier seine Stützfunktion von den vielfach ausgebuchteten und gewundenen Bluträumen übernommen. Die lebhaft Vermehrung der Wanderzellen läßt auch die Vorniere als ein im gewissen Sinne blutbildendes Organ erscheinen.

Stöhr hat nach Untersuchungen an *Hyla* speziell das Mesenchym der Vorniere als den Ort bezeichnet, wo die ersten Leukocyten auftreten, ohne übrigens eine genauere Angabe über ihre Entstehungsweise zu machen. Stöhr sagt: „Wo kommen die Leukocyten her? Es ist nicht anzunehmen, daß sie von außen her in die Vorniere importiert worden sind, denn ich finde im ganzen Larvenkörper keine Stelle, wo Leukocyten in größeren oder kleineren Gruppen angehäuft waren; sie sind überhaupt im übrigen Körper nur ganz vereinzelt anzutreffen und liegen dann regelmäßig im lockeren Mesenchym, das die Räume zwischen der Epidermis und den verschiedenen Organen ausfüllt; es scheint vielmehr, als wenn umgekehrt die hier befindlichen Leukocyten aus der Vorniere dahin gelangt wären, denn man findet in der Nachbarschaft derselben immer verhältnismäßig mehr Leukocyten als in größerer Entfernung... Ich finde nirgends eine Andeutung dafür, daß die ersten Leukocyten an einer anderen Stelle als in der Vorniere entstehen.“

Die Vorniere von *Bufo* zeigt während des ganzen Larvenlebens einen ziemlich gleichförmigen Bau. Die gewundenen Kanälchen bestehen aus einer Schicht großer kubischer Zellen mit acidophilem gekörnten Plasma und großem, bläschenförmigem Kern. In den Interstitien verlaufen, vielfach miteinander anastomosierend, weite Gefäße — Verzweigungen der *V. cardinalis*. Ihre Wandung ist von einer Reihe Epithelzellen gebildet. Zwischen Nierenkanälchen und Venen lagern Mesenchymstreifen. Sie stehen mit dem umgebenden Körpermesenchym in Zusammenhang, sind aber von

lockererem Bau als dieses. Durch eine verdichtete, häufig pigmentierte Mesenchymzone läßt sich die Vornierengegend ziemlich scharf abgrenzen. Ventral schließt sich das Organ direkt an das Cölo-epithel. Von der Existenz besonderer Lymphspalten, wie sie Stöhr beschreibt, konnte ich mich nicht überzeugen, weder hier noch im Körpermesenchym. Naturgemäß ist das Mesenchym in allen Richtungen von Spalten durchsetzt, die den Lymphstrom frei durchlassen. Irgendwie besonders differenzierte Lymphbahnen fehlten.

Die Prüfung der einzelnen Organgewebe auf ihre hämatopoietische Funktion ergab ein negatives Resultat. In Uebereinstimmung mit Stöhr finde ich Leukocytenproduktion weder aus dem Epithel der Nierenkanälchen, noch aus dem Gefäßendothel. Ebenso wenig entstehen freie Elemente aus dem Peritonealepithel. Beide in Fig. 10 und 11 Stöhrs abgebildete Zellen, deren epitheliale Abstammung Stöhr ja selbst zweifelhaft erscheint, halte ich für Leukocyten, die dem Epithel anliegen. Ruhende Formen sehen häufig nicht streng kugelig aus. Allerdings ist bei der Feinheit der plasmatischen Cölo- und Gefäßwandung eine Abgrenzung von den anliegenden Wanderzellen oft sehr schwierig; es fehlen mir aber Uebergangsstadien, in denen abgerundete, eventuell sich senkrecht teilende Epithelzellen noch durch Fortsätze mit der Epithelmembran zusammenhängen. Da endlich bei der Spärlichkeit des vorhandenen undifferenzierten Mesenchyms eine irgend bedeutende Leukocytenbildung aus ihm nicht möglich ist, so bleibt eben nur der eine Ausweg übrig, daß die Leukocyten der Vorniere von auswärts eingewandert sind. Merkwürdigerweise macht Stöhr diesen Schluß nicht, obwohl er nach Prüfung der einzelnen Entstehungsmöglichkeiten stets zu negativem Ergebnisse kommt. Da der mesenteriale Leukocytenherd durch seine dorsale Partie mit dem Mesenchym der Vorniere in Berührung steht, so ist das nächste, eine Einwanderung von hier aus anzunehmen.

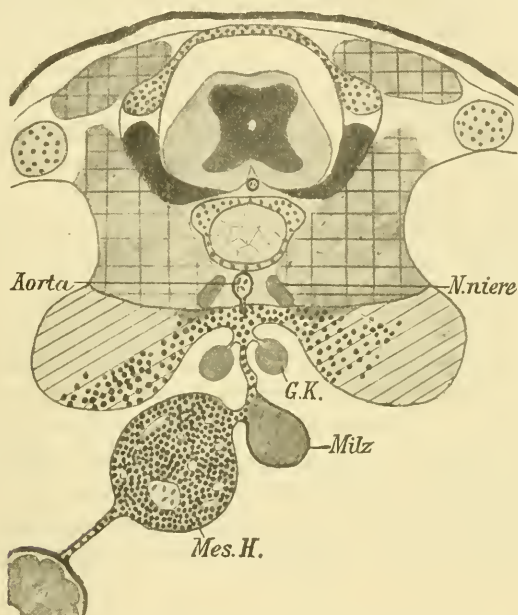
ad 3. Das Mesenterium hat nun folgenden Bau. Um die Gefäßlumina sind stets mindestens zwei Gewebsschichten vorhanden: das Endothel und das Peritonealepithel. Dazwischen liegt typisches adenoides Gewebe (Fig. 23, Taf. 14), wie wir es sonst im Larvenkörper vor der Metamorphose nirgends antreffen, abgesehen von der Milz. Am reichlichsten ist es um die großen Gefäßstämme entwickelt, nach der Peripherie zu nimmt es mit dem Gefäßkaliber ab. In den großen Haufen wird es von nutritiven Kapillaren durchsetzt. Um die kleineren Gefäße treten hauptsächlich die beiden geschlossenen Deckschichten deutlich hervor; dazwischen liegen einzelne Wanderzellen, die häufig amöboide Fortsätze aufweisen. Auf diesem Wege gelangen die weißen Blutkörperchen in die Darmwandung. Sie durchdringen die Muscularis und lagern dann zwischen den Mesenchymzellen, die in dem subepithelialen Raum ein weitmaschiges Netz bilden. Schon bei

jungen Tieren sind die Leukocyten hier in großer Zahl vorhanden, darunter viele Granulocyten. Der Grund dieser Ansammlung ist in der Nachbarschaft des Darmepithels zu suchen. Zum Teil sind die weißen Blutkörperchen Phagocyten. Im intensiv arbeitenden Darmepithel finden häufig partielle Zerfallsprozesse statt: bei der noch im Epithelienband stehenden Zelle verliert der Zelleib seine Färbbarkeit, wird schollig, der Kern zerfällt in einzelne scharf färbbare Brocken und schließlich werden die Reste ins unterliegende Gewebe ausgeschieden, wo sie von den Leukocyten aufgenommen werden. Nicht selten sieht man Wanderzellen mit acidophilen Granula im Epithel selbst eingelagert (Fig. 24, Taf. 14).

Durch die Regelmäßigkeit der Maschen, ihre dichtere Anordnung und verstärkte Färbbarkeit unterscheidet sich das Retikulum vom gewöhnlichen Bindegewebe. Die Zellen haben meist einfache runde oder ovale Kerne mit spärlichem Chromatinnetz. Der Zelleib ist blaß und meist schwach ausgebildet. Doch finden sich auch Formen, die durch ihre starke Färbung, zuweilen auch durch polymorphe Kerne den Leukocyten recht ähnlich sein können. Ich habe aber keine Bilder einer Ablösung dieser Zellen gesehen, ebensowenig als eine Produktion von freien Zellen aus dem anschließenden Cölomepithel beobachtet wurde. Bei starker Anhäufung der Lymphzellen schwindet vielfach eine Umgrenzung von Plattenzellen vollständig. Die äußerste Schicht des lymphoiden Haufens scheint dann aus großen runden Elementen zu bestehen, die nicht selten in Mitose stehen (Fig. 22, Taf. 14). Es liegt der Gedanke nahe, ein vom Cölomepithel stammendes Keimepithel anzunehmen, das durch fortwährende Aussendung von freien Zellen das lymphoide Gewebe bildet. Dem ist aber nicht so. Durch die zuweilen gewaltige Ansammlung von Leukocyten wird das Mesenterium stark ausgedehnt und die Zellen auf weite Strecken verteilt. Sie sind aber dennoch regelmäßig zu sehen. Es sind typische flachgedrückte Mesothelien, die nur selten Kernteilungsfiguren aufweisen. Die Plasmawandung ist auf Querschnitten stellenweise in Gestalt einer feinen dunklen Linie zu erkennen; bei der häufigen Schrägrichtung des Schnittes erscheint sie als ein schwer wahrnehmbarer Schleier. Andererseits können Leukocyten das Epithel durchdringen und an seiner Außenseite Anhäufungen bilden, wodurch das Auffinden der Epithelschicht natürlich außerordentlich erschwert wird.

Die Formen der Leukocyten sind hier dieselben wie im Vornierenmesenchym (vgl. Fig. 12, Taf. 14). Frühzeitig wird der Reichtum an acidophilen Formen bemerkbar. Basophile Lympho-

cyten sind in geringerer Zahl vorhanden. Dagegen lassen sich mit der Giemsa-Färbung, wie mit Eosin zahlreiche Granulocyten herausdifferenzieren. Nicht selten weisen Leukocyten amitotische Knospungserscheinungen auf, bei der eine kleinere Kernpartie mit einem Teil des Zelleibes abgeschnürt wird (Fig. 21, Taf. 14). Das Vorhandensein von amitotischen Kernteilungen ist fraglich. Jedenfalls sind Bilder dieser Art neben regelrechten Mitosen in



Textfig. 3. *N. niere* Nebenniere, *G.K.* Geschlechtsknospen, *Mes.H.* mesenterialer Leukocytenherd. Von ihm aus wandern Zellen in die Niere (schraffiert). Nach oben zu: carryert Muskeln, punktiert Knorpel. Von der Milz ist die kaudale Partie getroffen, so daß sie im Verhältnis zum mesenterialen Leukocytenherd kleiner erscheint als in Wirklichkeit der Fall. Aber auch in den zentralen Partien ist ihr Durchmesser geringer als der des Herdes.

verschwindend kleiner Zahl vorhanden. Die Leukocyten vermehren sich ganz intensiv, eine Erscheinung, die in allen späteren Stadien zu verfolgen ist.

Der Umfang und die Gestalt des Herdes kann verschieden sein. Bei Tieren mit stark gefülltem Darm ist es zwischen den Darmschlingen zusammengedrückt und demgemäß in die Länge gezogen. Am konstantesten bleibt die Infiltration der Scheide der Art. mesenterica. Von hier aus dringen in späteren Stadien zahlreiche Leukocyten in das subchordale Gewebe und umlagern hier

namentlich die Vornieren. Die Ansammlung geht in öfne im Vornierenmesenchym kontinuierlich über.

Im mesenterialen Leukocytenherd liegt zweifellos eine sehr wichtige Brutstelle der weißen Brutkörperchen vor. Ganz gewaltige Dimensionen erlangt der Herd bei älteren Larven, die bereits in Metamorphose stehen (Textfig. 3). Bei schwacher Vergrößerung fällt der rundliche Knoten auf, der in der kaudalen Partie der Leibeshöhle an einem kurzen Mesenterium aufgehängt ist. Er übersteigt die Milz an Umfang. Der Knoten ist durchzogen von starken Gefäßen, die durch ausstrahlende Mesenterien zu den Darmschlingen verlaufen. Dieses Gebilde besteht lediglich aus adenoidem Gewebe, das von größeren Gefäßen und nutritiven Kapillaren durchsetzt wird. Das adenoide Gewebe setzt sich zum Teil auch in die ausstrahlenden Mesenterien fort.

Der Leukocytenherd ist von seiner Umgebung scharf abgegrenzt. Peripher grenzt er an die Darmschlingen, dorsalwärts hängt er mit der Körperwand nur durch ein kurzes Mesenterium zusammen. Mit der Milz ist er durch Gefäße verbunden.

Im ganzen dokumentiert er sich als ein selbständiges Organ.

Dieses starke Anwachsen des Leukocytenherdes steht zu den Erscheinungen der Metamorphose in nächster Beziehung. In den umgebenden Organen wie Niere und Darm gehen umfassende Zerfalls- und Regenerationsprozesse vor sich. Diese Organe sind von zahllosen Leukocyten überschwemmt, die das zerfallende Gewebe auffressen. Eine nähere Schilderung dieser Vorgänge gehört nicht hierher.

Entstehung der Milz.

Die Milz tritt bei Bufo zuerst an Larven von 5 mm als ein Zellknötchen an der linken Seite der Scheide der Art. mesenterica nahe ihrer Austrittsstelle aus der Aorta deutlich in Erscheinung. Ueber den Mutterboden, aus dem sich die primäre Milzknospe entwickelt, sind die Meinungen noch geteilt. MAURER nimmt an, daß Wanderzellen, die von der Darmwandung ausgeschieden werden, dem Verlauf der Darmarterien folgend, zwischen die Mesenchymzellen der Scheide der Art. mesenterica („Vormilz“) gelangen, sich hier ansammeln und so die Milzanlage hervorbringen. Auch CHORONSCHITZKY nimmt eine Beteiligung des Darmepithels an der Bildung der Milz an, wenn auch in beschränktem Grade.

CHORONSCHITZKY und PINTO schreiben dem Cölomepithel der Milzgegend die Rolle eines Keimepithels zu. Durch fort-

während Teilungen bildet es freie Zellen, die ins verdichtete Mesenchym der Milzanlage eindringen.

Dem Mesenchym der Arterienscheide wird allgemein eine Beteiligung am Aufkommen der Knospe zugeschrieben. RUFFINI will die Milzanlage von Rana ausschließlich aus diesem Mutterboden ableiten. Auch RADFORD und KRAATZ legen hierauf das Hauptgewicht. CHORONSCHITZKY und PINTO lassen Mesenchym und Cölomepithel sich in gleicher Weise am Aufbau der Knospe beteiligen.

Die verschiedenen Autoren gehen somit hauptsächlich in der Beurteilung des Beteiligungsmaßes der verschiedenen Gewebe auseinander. Auf die Herkunft des Mesenchyms der Arterienscheide wird meist nicht näher eingegangen. Es soll durch lokale Vermehrung seiner Elemente einen verdichteten Charakter gewinnen. Nur GÖTTE äußert sich in anderem Sinne: „die Milz erscheint im Mesenterium des Mitteldarms nahe der Wurzel der Art. mesenterica als ein flaches Häufchen indifferenter, rundlicher Zellen mit granulierten deutlichen Kernen, welche ich ebendeshalb, und weil alle umgebenden Zellen alsdann bereits differenziert erscheinen, für direkte Abkömmlinge der Dotterbildungszellen halte“. Unter letzter Bezeichnung versteht GÖTTE primitive Wanderzellen, die aus dem undifferenzierten inneren Keimblatt stammen.

Auf die Auffassung MAURERS komme ich noch zu sprechen.

Ich knüpfe in der Darstellung an das über den mesenterialen Leukocytenherd Gesagte an (1. Stadium).

Die primitiven Wanderzellen sammeln sich um die Ursprungsstelle der Art. mesenterica in großer Zahl an (Fig. 25, Taf. 13). Die eng aneinander liegenden Zellen bilden ein richtiges Dotterpolster um den Stamm der Arterie. Lateral grenzt es an das Cölomepithel, das ebenfalls aus dotterhaltigen Elementen besteht und wie in den tiefer gelegenen Partien des Mesenteriums nicht scharf von den nach innen zu liegenden Zellen zu scheiden ist. Das Gewebe hängt mit dem des Mesenteriums kontinuierlich zusammen, nur ist es an der Wurzel der Arterie dichter. In jungen Stadien ist die Arterie von einem allseits gleich starken Dotterpolster umkleidet, schon bei Larven von 10 mm Gesamtlänge wird es aber an der linken Seite der Arterie bedeutend stärker.

Im Gegensatz zum mesenterialen Herd behalten die eingewanderten Zellen meist ihre rundliche Gestalt, obgleich auch hier an einzelnen Stellen ein filzartiges Retikulum zwischen den Zellen unterschieden werden kann. Bei der dichten Lagerung der Zellen

ist es nur bruchstückweise wahrnehmbar; distal von der Arterie wird es deutlicher, zugleich aber weitmaschiger (Fig. 26, Taf. 14).

Bei Larven von 5–6 mm Mund-After-Länge ist der embryonale Charakter der Zellen auf größeren Strecken nur noch in der dotterreichen Darmwandung sichtbar. Im Mesenterium ist bereits adenoides Gewebe ausgebildet. Dagegen ist das Zellpolster um die Ursprungsstelle der Art. mesenterica in seiner ursprünglichen Beschaffenheit unverändert geblieben. Durch den starken Dottergehalt sticht dieser Bezirk deutlich von dem angrenzenden Mesenterialherd ab.

Interessant ist das Verhalten des Cölomepithels. Im ganzen Körper hat es seine typische Struktur erreicht; im Querschnitt erscheint es als eine dünne, stark lichtbrechende Plasmaschicht mit länglichen schmalen Kernen. Im Flachschnitt gesehen, sind die Kerne rund, ihre Gestalt also scheibenförmig. Die großen Zellen sind fest miteinander verbunden.

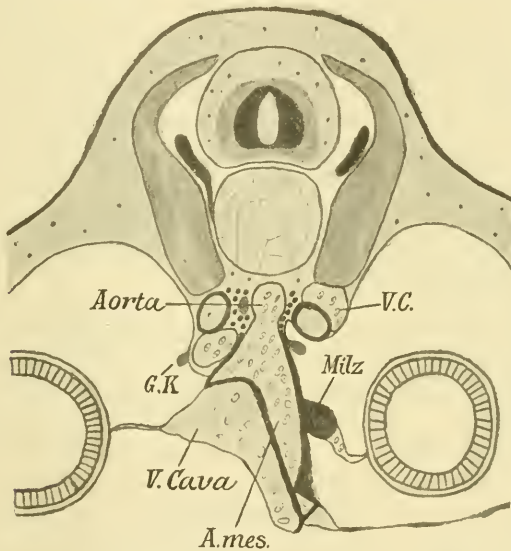
Anders im Dotterpolster. Seine Elemente sind von den Mesenchymzellen nicht zu unterscheiden. Nur an einzelnen Stellen bildet das Epithel eine einigermaßen regelmäßige Reihe von runden, locker gelegenen Zellen; meist dagegen fehlt dem Polster eine epitheliale Umkleidung. Diese unscharfe Abgrenzung des Epithels führt mich zur Annahme, daß das Cölomepithel an der Bildung des Polsters aktiven Anteil nimmt, indem die durch Teilung neugebildeten Zellen dem Polster einverleibt werden. Ebenso wie in der ersten Entwicklungszeit die nicht differenzierten Keimblätter an der Aussendung freier Zellen beteiligt sind, so können wir erwarten, daß in diesem primitiv gebliebenen Bezirk primitive Verhältnisse walten werden.

Diese Beteiligung wird aber einen mehr zufälligen Charakter haben. Es fehlt die Veranlassung, hier ein Keimepithel zu erblicken, denn weder in diesen noch in früheren Stadien war die Anzahl der peripheren Mitosen besonders groß; im Gegenteil häufiger traf ich sie im Innern des Polsters. Bezeichnend ist ein Vergleich mit den benachbarten Geschlechtsknospen, die durch ihren starken Dottergehalt in diesem Stadium mit dem Dotterpolster eine gewisse Ähnlichkeit haben. Sie sind zuweilen von ihm nicht scharf zu trennen, da das Gewebe dazwischen von denselben großen Rundzellen erfüllt ist. Die epitheliale Umkleidung der Geschlechtsknospen ist der des Polsters ganz analog; eine abgegrenzte Epithelreihe läßt sich nicht feststellen. Auffällig ist aber die große Zahl der peripheren Mitosen. Hier ist in der

Tat ein Keimepithel vorhanden, wie für sämtliche Tierklassen festgestellt ist.

Auch das Endothel der Art. mesenterica hat in der Gegend einen primitiveren Charakter als in anderen Gefäßen. Die Zellen sind mehr rundlich, von hellerem Plasma. Doch bilden sie stets eine wohlerkennbare Reihe. Von den großen Dotterzellen der Arterienscheide sind sie recht verschieden, so daß hier eine unmittelbare genetische Beziehung zweifelhaft erscheint.

Dem Verlauf der Arterie folgend, verläuft der Dotterwulst von der Aorta zunächst ventralwärts und beschreibt dann einen



Textfig. 4. *G.K.* Geschlechtsknospen, *V.C.* Vv. cardinales, *A. mes.* Art. mesenterica. Das Bild stammt von einem etwas späteren Stadium.

nach dem Schwanzende zu konvexen Bogen. An der Umbiegungsstelle bildet sich eine rundliche Knospe, die in die Leibeshöhle vorspringt (Textfig. 4). Durch ein Mesenterium steht sie mit dem benachbarten Enddarm in Verbindung. Diese Knospe ist die erste Anlage der Milz. Bei Larven von 8 mm Mund-After-Länge stellt die Milz bereits ein rundes Zellknötchen dar, das sich von der Arterienscheide abgeschnürt hat und in der Leibeshöhle zwischen Enddarm und Arterienscheide hängt. In den Verbindungsmesenterien verlaufen die Milzgefäße. Im Inneren ist ein deutliches adenoides Gewebe wahrnehmbar. Eine genauere Untersuchung desselben wurde nicht vorgenommen. Das die Milz umkleidende

Epithel hat um diese Zeit schon ganz den Charakter von Plattenzellen.

Die Knospe ist ein direktes Derivat des Dotterpolsters; beide gehen grenzenlos ineinander über und ihre Elemente sind anfangs völlig identisch. Der starke Dottergehalt dieser Elemente läßt eine etwaige Teilnahme von Wanderzellen aus anderen Körpergegenden an der Bildung der Milzknospe in diesem Stadium mit aller Entschiedenheit in Abrede stellen. Deun die freien Körperelemente haben bereits den Charakter von Blutzellen erreicht, der sich von dem der Milzzellen weitgehend unterscheidet.

Ventral von der Knospe ist dieser Unterschied besonders deutlich zu überblicken. Die Umkleidung des oberen Teiles der A. mesenterica stößt hier mit dem mesenterialen Leukocytenherd zusammen. Man sieht, wie die dotterhaltigen Elemente des Milzpolsters sich mit den dotterarmen des mesenterialen Herdes vermengen. Mit dem fortschreitenden Alter des Tieres rückt die Grenze immer höher, indem das Polstergewebe den Dottergehalt und an Ausdehnung einbüßt und in den mesenterialen Leukocytenherd mit einbezogen wird.

Zur Zeit, wo sich die erste Anlage der Milzknospe bemerklich macht, finde ich im Dotterpolster keine besonders verstärkte Zellenvermehrung. Da ferner das Aussehen der Zellen, speziell die Zahl und der Umfang der Dotterkörner, im ganzen Polster ziemlich derselbe bleibt, so nehme ich an, die Knospe bildet sich nicht durch eine lokale Vermehrung, sondern durch Zusammenrücken der Zellen. In späteren Stadien geht das Wachstum allerdings rasch vor sich. Wiederholt konnte ich in fast allen Schnitten einer Serie Mitosen konstatieren.

Zusammenfassend können wir sagen, daß die Milz vorwiegend aus einer Ansammlung von primitiven Wanderzellen in der arteriellen Scheide entsteht. Die Ansammlung vollzieht sich bereits in sehr frühen Stadien, wo sämtliche freie Zellen noch das Aussehen indifferenter, dotterbeladener Elemente besitzen.

Während die primitiven Wanderzellen im mesenterialen Herd sich zu Blutzellen und Bindegewebe differenzieren, bleiben sie in der Milzgegend bis in ein relativ spätes Stadium in ihrer primitiven Gestalt erhalten. Die primäre Milzanlage geht somit in der Hauptsache aus Mesenchym hervor. Das Cölomepithel scheint in frühen Stadien einen beschränkten Anteil an ihrer Bildung zu besitzen, da es keine geschlossene Reihe bildet und die Teilungs-

produkte seiner Zellen sich mit den mesenchymatischen Elementen vermengen können.

Diese Beteiligung, wie beschränkt sie auch sein mag, hat eine prinzipielle Bedeutung. Denn wir sehen, daß in den höheren Tierklassen das Cölomepithel eine immer größere Bedeutung bei der Milzbildung gewinnt. Bei Fischen und Amphibien nebensächlich, besorgt es bei Sauropsiden und noch mehr bei Säugetieren einen großen Teil der Milzanlage. Hier haben wir es in der Tat mit einem proliferativen Epithel zu tun.

Mit den in der Literatur vorhandenen Angaben läßt sich diese Schilderung wohl vereinen. Verschieden ist, wie erwähnt, der Umfang, in dem man Mesenchym und Epithel an der Bildung der Knospe teilnehmen läßt. Diese Differenzen sind aber nebensächlich und bei dem störenden Dotterreichtum des Muttergewebes nicht zu vermeiden. GOERTES Darstellung liegt der meinen am nächsten, wenn wir von der Frage vom Ursprung der Wanderzellen absehen. Scheinbar abseits steht die Ansicht MAURERS, der die Milzknospe aus einer Ansammlung von Wanderzellen, die dem Darmepithel entstammen, ableitet. In einem wichtigen Punkt stimmen wir aber überein: die Anlage der Milz wird auf ursprünglich eingewanderte Elemente zurückgeführt. Diese Einwanderung geschieht zu einer Zeit, wo die betreffenden Elemente noch völlig indifferent sind und sich sowohl zu Retikulum als freien Zellen umbilden können.

Zusammenfassung.

Die weißen Blutkörperchen entstehen auf drei verschiedenen Wegen:

- a) durch Differenzierung aus den primitiven indifferenten Blutzellen, die außerdem Erythrocyten und vielleicht fixe Bindegewebelemente liefern,
- b) durch Abrundung von Mesenchymzellen,
- c) durch Ablösung von Endocardzellen.

Weißer und roter Blutkörperchen können bei der Larve nicht ineinander übergehen.

Myelocyten und Lymphocyten sind Modifikationen derselben lymphocytenartigen Stammzelle.

Die ausgebildete Leber hat im Verlauf des Larvenlebens keinen bedeutenden Anteil an der Blutbildung. Leukocyten entstehen bloß aus dem Mesenchym um den Gallengang. Nach der Metamorphose

nimmt die Hämatopoiese stark zu. Die Blutzellen, sowohl rote als weiße, bilden sich aus Mesenchym in Herden, die intraparenchymatös, hauptsächlich zwischen den großen Venen und Gallengängen eingelagert sind. Eine intravaskuläre Hämatopoiese liegt nicht vor. Die Bluträume der Leber — Sinusoide — bieten den Leukocyten günstige Bedingungen für die Weitervermehrung und Entwicklung.

Die roten Blutkörperchen der Larve entsprechen phylogenetisch den in frühen Entwicklungsstadien der höheren Klassen funktionierenden farbigen Elementen.

Die Thymus entsteht durch Einwanderung von Lymphocyten in eine ursprünglich epitheliale Anlage und eine nachfolgende Vermehrung in derselben. Eine Produktion von weißen Blutkörperchen findet nicht statt.

Eine wichtige Brutstätte der Leukocyten ist der mesenteriale Leukocytenherd. Die weißen Blutkörperchen differenzieren sich aus ursprünglich eingewanderten indifferenten Mesenchymelementen. Der Leukocytenherd ist um die Verzweigungen der Darmgefäße lokalisiert und besteht aus einem Retikulum, in das die freien Zellen eingelagert sind. Zur Zeit der Metamorphose erreicht er seine höchste Ausbildung.

Eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen findet im Mesenchym der Vorniere statt.

Die Milz entsteht aus einer Ansammlung von primitiven Wanderzellen in der Scheide der A. mesenterica, nahe ihrer Ursprungsstelle. Einen beschränkten Anteil an ihrer Entstehung hat das Cölomepithel.

Im Vornierenglomerulus wurden zahlreiche Elemente konstatiert, die mit Nervenzellen große Ähnlichkeit hatten.

Literatur.

- 1) AFFANASSIEW, Weitere Untersuchungen über den Bau und die Entwicklungsgeschichte der Thymus und der Winterschlagdrüse der Säugetiere. Arch. f. mikr. Anat., Bd. XIV, 1877.
- 2) ARNOLD, Ueber Teilungsvorgänge an den Wanderzellen, ihre progressive und regressive Metamorphose. Arch. f. mikr. Anat., Bd. XXX, 1887.
- 3) BEARD, The origin and histogenesis of the Thymus in *Rajabatis*. Zool. Jahrb., Bd. XVII, 1902.
- 4) BRACHET, Recherches sur l'origine de l'appareil vasculaire sanguin chez les Amphibiens. Arch. de Biologie, T. XIX, 1903.
- 5) BRYCE, A contribution to the origin of the embryonic Leucocytes. British med. Journal, Vol. II, 1904.
- 6) CHORONSCITZKY, Die Entstehung der Milz, Leber, Gallenblase, Bauchspeicheldrüse und des Pfortadersystems bei den verschiedenen Abteilungen der Wirbeltiere. Anat. Hefte, 1. Abt., Bd. XIII, 1900.
- 7) DANTSCHAKOFF, Untersuchungen über die Entwicklung von Blut und Bindegewebe bei den Vögeln. Arch. f. mikr. Anat., Bd. LXXIII, 1908.
- 8) FLEMING, Studien über die Regeneration der Gewebe. Arch. f. mikr. Anat., Bd. XXIV, 1880.
- 9) FRITSCHKE, Die Entwicklung der Thymus bei Selachiern. Zool. Anz., Bd. XXXV, 1909, No. 3.
- 10) GOETTE, Entwicklungsgeschichte der Unke, 1875.
- 11) GULLAND, The development of adenoid tissue with special references to the Tonsil and Thymus. Laboratory Reports iss. by the R. College of Physicians Edinburgh, Vol. III, 1891.
- 12) HAMMAR, Zur Histogenese und Involution der Thymusdrüse. Anat. Anz., Bd. XXVII, 1905.

- 13) HAMMAR, Ueber die Natur der kleinen Thymuszellen. Arch. f. Anat. u. Phys., Anat. Abt., 1907.
- 14) — Zur Kenntnis der Teleostierthymus. Arch. f. mikr. Anat., Bd. LXXIII, 1908.
- 15) — Ueber Gewicht, Involution und Persistenz der Thymus im Postfötalleben des Menschen. Arch. f. Anat. u. Phys., Anat. Abt., Suppl., 1906.
- 16) HIS, Beiträge zur Kenntnis der zum Lymphgewebe gehörigen Drüsen. Zeitschr. f. wiss. Zoologie, Bd. X u. XI, 1861/62.
- 17) HOCHSTETTER, Entwicklung der Milz. HERTWIGS Handbuch, Bd. III, 2. Teil.
- 18) HOWELL, The Life History of the formed elements of the blood, especially the red blood corpuscles. Journal of Morphology, Vol. IV, 1891.
- 19) KÖLLIKER, Ueber die Blutkörperchen eines menschlichen Embryo etc. HENLE und PFEUFFER, Zeitschr. f. rationelle Medizin, Bd. IV, 1846.
- 20) KOSTANECKI, Die embryonale Leber in ihrer Beziehung zur Blutbildung. Anat. Hefte, 1. Abt., Bd. I, 1892.
- 21) KRAATZ, Die Entstehung der Milz. Diss. Marburg, 1897.
- 22) LÖWIT, Ueber Neubildung und Zerfall von Blutkörperchen. Sitzungsber. der K. K. Wiener Akad. d. Wiss., Math.-Nat. Klasse, Bd. XCII, 1885.
- 23) MARCINOWSKI, Zur Entstehung der Gefäßendothelien und des Blutes bei Amphibien. Jen. Zeitschr., Bd. XLI, 1906.
- 24) MAURER, Schilddrüse, Thymus und Kiemenreste bei Urodelen und Anuren. Morph. Jahrb., Bd. XIII, 1887.
- 25) — Schilddrüse und Thymus der Teleostier. Morph. Jahrb., Bd. II, 1885.
- 26) — Die Kiemenspalten und ihre Derivate. HERTWIGS Handbuch, Jena 1906.
- 27) — Die erste Anlage der Milz und das erste Auftreten von lymphatischen Zellen bei Amphibien. Morph. Jahrb., Bd. XVI, 1890.
- 28) MAXIMOW, Untersuchungen über Blut und Bindegewebe. II. Ueber die Histogenese der Thymus bei Säugetieren.
- 29) — Ueber embryonale Blutbildung. Zentralblatt f. allg. Path., Bd. XX, No. 4.
- 30) — Untersuchungen über Blut und Bindegewebe. I. Die frühesten Entwicklungsstadien der Blut- und Bindegewebszellen bis zum Anfang der Blutbildung in der Leber. Arch. f. mikr. Anat., Bd. LXXIII, 1909.
- 31) MOLLIER, Die Blutbildung in der embryonalen Leber des Menschen und der Säugetiere. Arch. f. mikr. Anat., Bd. LXXIV, 1909.

- 32) MOSSE, Le sang des poissons dans l'état embryonnaire et l'absence des leucocytes. Arch. It. de Biologie, T. X, 1888.
- 33) MIETENS, Zur Kenntnis des Thymusretikulums und seiner Beziehungen zu dem der Lymphdrüsen etc. Jenaische Zeitschr., Bd. 44, 1908.
- 34) — Die Entstehung des Blutes bei *Bufo vulgaris*. Jenaische Zeitschrift, Bd. 45, 1909.
- 35) MINOT, On a hitherto unrecognized form of blood circulation without capillaries in the organs of Vertebrata. Proc. Boston Soc. of Nat.-Hist., Vol. XXIX, 1900, No. 10.
- 36) MONDINO, La g n se et le développement du sang chez les vertébrés. Arch. It. de Biol., T. XII, 1889.
- 37) NÄGELI, Beiträge zur Embryologie der blutbildenden Organe. Verh. d. Kongr. f. inn. Med., 23. Kongr., 61. Vortr.
- 38) NUSSBAUM und PRYMAK, Zur Entwicklungsgeschichte der lymphoiden Elemente der Thymus bei den Knochenfischen. Anat. Anz., Bd. XIX, 1901.
- 39) PINTO, Sullo sviluppo della milza. Arch. It. di Anatomia e Embriologia, 1904. Zit. nach RADFORD.
- 40) PRENANT, Contributions à l'étude organique et histologique du thymus, de la glande thyroide et de la glande carotidienne. La Cellule, T. X, 1894.
- 41) PRYMAK, Beiträge zur Kenntnis des feineren Baues und der Involution der Thymus bei den Teleostiern. Anat. Anz., Bd. XXI.
- 42) RADFORD, Developpement of the Spleen. Journ. of Anat. and Phys., Vol. XLII, 3. Ser., Vol. III, Pt. 3.
- 43) RICHTER, Ueber myeloische Metaplasie etc. Berlin 1909.
- 44) RUFFINI, Sullo sviluppo della milza nella *Rana* esc. Monit. Zool. Ital., Vol. X, 1899. Cit. nach HOCHSTETTER.
- 45) SAXER, Ueber die Entwicklung und den Bau der normalen Lymphdrüsen und die Entstehung der roten und weißen Blutkörperchen. Anat. Hefte, 1. Abt., Bd. VI, 1896.
- 46) SCHMIDT, M., Ueber Blutzellenbildung in der Leber und der Milz unter normalen und pathologischen Verhältnissen. ZIEGLERS Beiträge, Bd. XI.
- 47) SCHRIDDE, Ueber Myeloblasten und Lymphoblasten. Verh. des Kongr. f. inn. Med., 23. Kongr., 11. Vortr.
- 48) — Ueber Regeneration des Blutes unter normalen und krankhaften Verhältnissen. Centralbl. f. allgem. Path. und path. Anat., Bd. XIX, 1908, No. 21.
- 49) STÖHR, Ueber die Natur der Thymuselemente. Anat. Hefte, 1. Abt., Bd. XXXI, 1906.

- 50) STIEDA, Untersuchungen über die Entwicklung der Gl. thymus etc. Leipzig, 1871.
- 51) VAN DER STRICHT, Nouvelles recherches sur la g n se des globules rouges et des globules blancs du sang. Arch. de Biol., T. XII, 1892.
- 52) ZIEGLER, Die Entstehung des Blutes der Wirbeltiere. Ber. der naturf. Ges. zu Freiburg, Bd. IV, 1889.
-

Erklärung der Abbildungen.

Tafel 13.

Fig. 1. Differenzierungsprodukte der primitiven Blutkörperchen A, B, C, Vorstufen der roten Blutkörperchen D, E, F, G, H, Uebergänge zu ausgebildeten Lymphocyten I, K. Pikrinsäure-Sublimat (Bei C Picroformol) HBO. 10 mm Gesamtlänge.

Fig. 2. Mesenchym am Gangl. fac. Abrundung der Zellen, Picroformol HBO. 7 mm Mund-After-Länge.

Fig. 3. Mesenchym aus der Thymusumgebung. Dasselbe.

Fig. 4. Mesenchym der Cutis. Leukocyt mit fadenförmigen Pseudopodien. Picroformol HBO.

Fig. 5. Mesenchym der Cutis. Zelle mit massigen Fortsätzen. Rechts Ektoderm (*Ect*), Picroformol HBO.

Fig. 6. Pigmentdegeneration des Mesenchyms. Picroformol HBO.

Fig. 6a. Erythrocyt in Pigmentdegeneration. Pikrinsäure-Sublimat, Giemsa.

Fig. 7. Mesenchymzelle in Mitose. Pikrinsäure-Sublimat, Giemsa. 10 mm Gesamtlänge.

Fig. 8. Endocard. Ablösung einer Zelle (*A*), daneben Lymphocyt. Pikrinsäure-Sublimat, Giemsa. 10 mm Gesamtlänge.

Fig. 8a. Mesenchymgefäß mit gefalteter Wandung. Picroformol HBO. *Falt.* gefaltete Wandung.

Fig. 9. Endocard von der Fläche. *A* abrundende Zelle. Picroformol HBO.

Fig. 10. Herzwandung in Systole. Endocardzellen abgerundet. Picroformol HBO.

Fig. 11. Glomerulus. *A* Kugelzelle mit Fortsätzen.

Tafel 14.

Fig. 12. Leukocytenformen aus dem Mesenchym der Vorniere. Zenker, Giemsa. 8 mm Gesamtlänge.

Fig. 12a. Spezifische Blutform der Leukocyten.

Fig. 13. Randzone der Leber. Sinusoide vorwiegend mit roten Blutkörperchen angefüllt. Zenker, Hämatoxylin-Orange. 7 mm Mund-After-Länge.

Fig. 14. Leberzellen und Endothel. Chromsäureformoleessig, Hämatoxylin-Orange. 5 mm Mund-After-Länge.

Fig. 15. Leber. Intraparenchymatöser Herd. Pikrinsäure-Sublimat, Giemsa. Metamorphos. Kröte. 20 mm Mund-After-Länge.

Fig. 16. Thymus. Lymphocyten um das Organ, zum Teil in Einwanderung (a, b). Chromsäureformollessig.

Fig. 17. Thymus. Zwischen den hellen Epithelzellen dunkelkernige Elemente. Chromsäureformollessig.

Fig. 18. Thymus. Dasselbe. Zenker, Giemsa. 11 mm Mund-After-Länge.

Fig. 19. Mitosenformen A, B, C aus der Rinde, D aus dem Mark. Zenker, Giemsa.

Fig. 20. Mesenterium. Beginnende lymphoide Umwandlung. Picroformol HBO. 7 mm Mund-After-Länge.

Fig. 21. Knospung an einem Leukocyten. Mesenterialer Herd. Hämatoxylin-Eosin.

Fig. 22. Mesenterialer Herd. Teilung eines Leukocyten direkt an der Peripherie.

Fig. 23. Mesenterialer Herd. Adenoides Gewebe. Hämatoxylin-Eosin.

Fig. 24. Darm. Granulocyten, ins Epithel einwandernd. Bichromformalin, Hämatoxylin-Orange. 11 mm Mund-After-Länge.

Fig. 25. Wurzel der Art. mesenterica. Infiltration der Scheide mit Dotterzellen. Picroformol, Hämatoxylin-Orange. 9 mm Gesamtlänge.

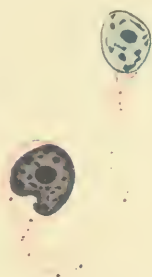
Fig. 26. Scheide der Art. mesenterica. Mesenchymnetz. Pikrinsäure-Sublimat, Hämatoxylin-Orange. 6 mm Mund-After-Länge.



Fig. 3.



Fig. 4.



Lymphoc.

Fig. 10.

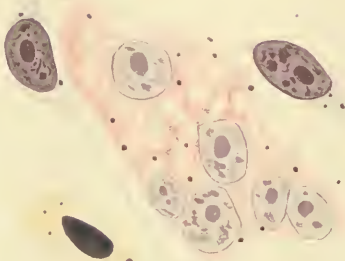
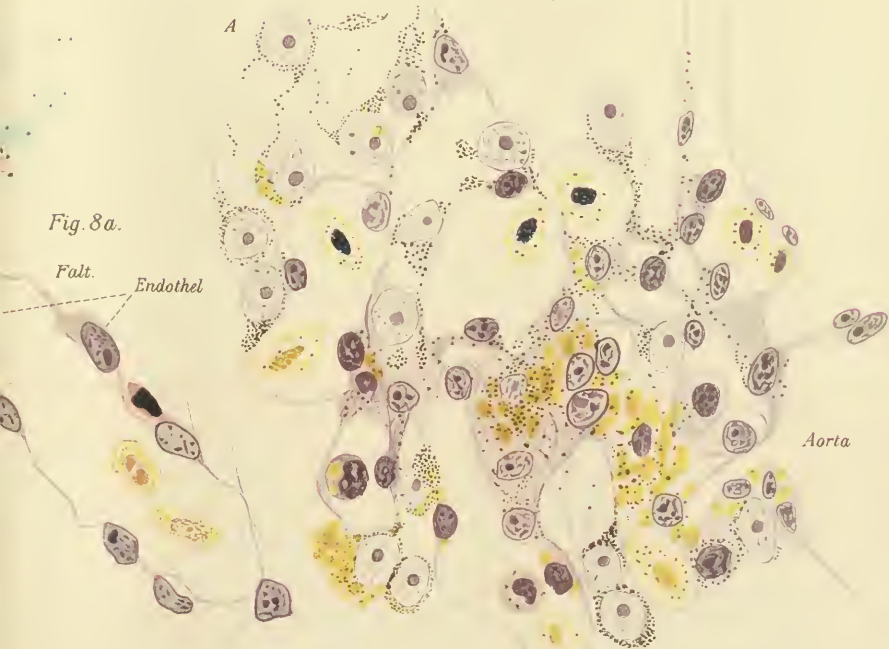


Fig. 11.

A

Fig. 8a.

Falt. Endothel



Aorta

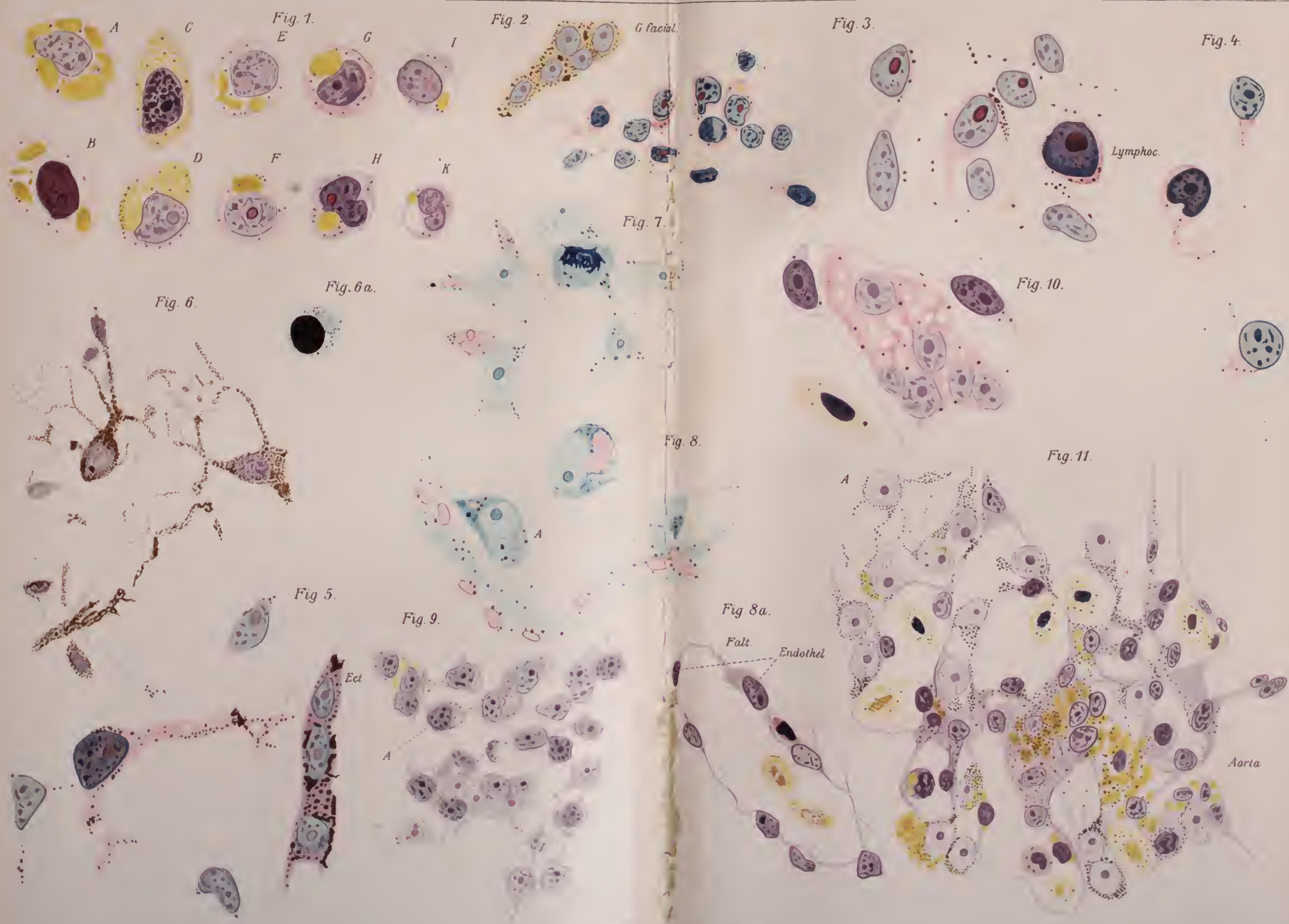




Fig. 12a

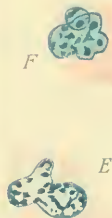
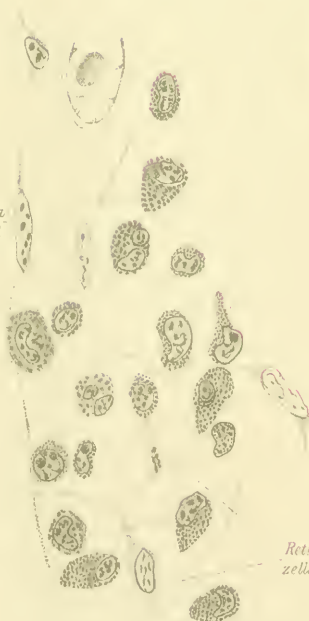


Fig. 23.

Coelom
epithel



Reticulum
zellen



H



A



I

Fig. 12.



G



K



L



B



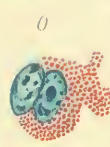
C



D



V



O



P

Fig. 21.



Adenoides Gewebe

Aorta

Fig. 25.

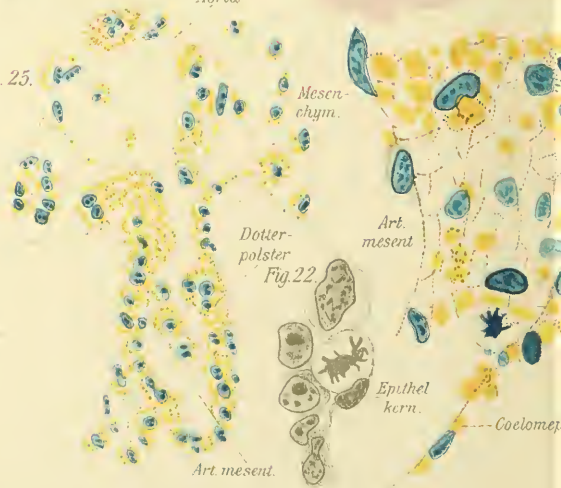
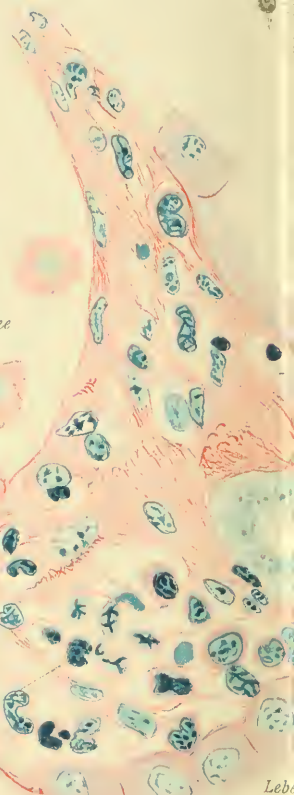


Fig. 15.



Leber

