

104,885<sup>a</sup>.

9.

Das Knochenmark der Amphibien  
in den verschiedenen Jahreszeiten.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

**Doctors der Medicin**

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserlichen Universität  
zu Dorpat

zur öffentlichen Verteidigung bestimmt

von

**Carl Marquis.**

(Mit einer lithographirten Tafel.)

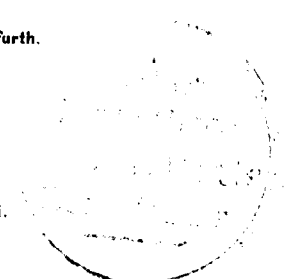
Ordentliche Opponenten:

Prosector Dr. V. Schmidt. — Prof. Dr. R. Kobert. — Prof. Dr. D. Barfurth.

Dorpat.

Druck von H. Laakmann's Buch- und Steindruckerei.

1892.



Печатано съ разрѣшенія Медицинскаго факультета Императорскаго Дерптскаго  
Университета.

Референтъ: Профессоръ Дръ А. Барфуртъ

Дерптъ, 7 Декабря 1892 г.

Деканъ: Драгендорффъ.

№ 972.

Meinen lieben Eltern.

D 113581

Beim Scheiden von der alma mater Dorpatensis ist es mir eine angenehme Pflicht, allen meinen hochverehrten Lehrern für die mir zu Theil gewordene wissenschaftliche Ausbildung meinen Dank abzustatten.

Herrn Prof. Dr. D. Barfurth, dem ich das Thema der vorliegenden Arbeit verdanke, und der mich stets mit Rath und That unterstützt hat, sage ich meinen aufrichtigen und herzlichen Dank auch an dieser Stelle.

Ebenso danke ich Herrn Prosector Dr. V. Schmidt für das freundliche Interesse, welches er mir und meiner Arbeit stets entgegengebracht hat.

---

## Historisches.

Bei dem ungeheuren Umfang, den die Litteratur über die Lehre vom Blut heutzutage angenommen hat, würde mich eine eingehende Darstellung derselben zu weit von meiner eigentlichen Aufgabe abführen. Es sei mir deshalb gestattet, daß ich mich der Hauptsache nach auf diejenigen Schriften beschränke, welche auf Grund von Beobachtungen an Amphibien, speziell Fröschen, entstanden sind. Berechtigt fühle ich mich dazu umso mehr, als grade in jüngster Zeit ein «zusammenfassendes Referat» von O p p e l<sup>110)</sup> erschienen ist, welches in sehr ausführlicher und übersichtlicher Weise die allmähliche Entwicklung der ganzen Blutlehre wiedergibt und dabei mit anerkennenswerther Objectivität den so verschiedenartigen Anschauungen der Histologen Rechnung trägt. Diese fleißige Arbeit O p p e l's enthält zwar keine absolut vollständige Aufzählung aller einzelnen Autoren, die über Blut geschrieben haben, doch wird man unter den angeführten schwerlich einen ausgelassen finden, auf dessen Urtheil und dessen mitgetheilte Beobachtungen es irgendwie ankäme: jedenfalls ist das Endziel, welches der Verfasser verfolgte, nämlich eine recht genaue historische Uebersicht über die Lehre vom Blut, sowie eine detaillirte Beschreibung der gegenwärtig herrschenden verschiedenen Anschauungen zu geben, erreicht worden. Zur Vervollständigung der Lücken empfehlen sich sodann die Litteraturzusammenstellungen namentlich von Flemming<sup>43)</sup>, Löwit<sup>86)</sup>, Müller<sup>101)</sup>, van der Stricht<sup>154)</sup> und Freiberg<sup>51)</sup>, auf welche alle hiermit im Besonderen verwiesen sei.

Die Entstehung der ersten Blutkörperchen fällt bei Amphibien, wie bei allen Wirbelthieren in eine sehr frühe Embryonalperiode:

sie hängt mit der ersten Bildung des Herzens und der großen Gefäße zusammen. «Die Anlagen dazu bilden kernhaltige Zellen (der *area vasculosa*), die eine solche Lagerung annehmen, welche den Formen der späteren Gefäße entspricht. Diese Anlagen sind solide Anhäufungen kernhaltiger Zellen, und sie verändern sich im Verlaufe der Entwicklung in der Weise, daß die in der Mitte gelegenen Zellen sich zu Blutkörperchen umwandeln, während die äußeren Zellenlagen in diejenigen Gewebe übergehen, aus welchen die späteren Gefäßwände bestehen» (Gerlach<sup>57</sup>) p. 46—47). Die Lösung der centralen Zellen von einander kommt durch die Bildung von Flüssigkeit, dem ersten Blutplasma, zwischen ihnen zu Stande. Aus diesen farblosen Zellen entstehen die ersten farbigen Blutkörperchen, indem jene zuerst ihre Körner verlieren, um sich alsdann, den Kern ausgenommen, mit Blutfarbstoff zu imprägniren.

Neben diesen Primärblutzellen machen dann die aus ihnen hervorgegangenen ersten rothen Blutkörperchen im Anfang die einzigen Elemente des Blutes aus. Sehr bald aber beginnen viele derselben sich durch Theilung zu vermehren, wobei zunächst noch der ursprüngliche Entwicklungsmodus eine Zeitlang nebenher fortbesteht. — Vorstehende Darstellung der ersten Blutbildung bei den Wirbelthieren entspricht der Ansicht der überwiegenden Mehrzahl der Histologen älterer Zeit, namentlich von Reichert<sup>131 132</sup>), Bischoff<sup>5)</sup>, Prévost<sup>125)</sup>, Lebert<sup>126)</sup>, Kölliker<sup>78 79)</sup>, Remak<sup>133)</sup> und Erb<sup>40)</sup>. Mit ihnen stimmen im Wesentlichen auch die jüngeren Forscher überein; nur einige Einzelheiten haben zu Meinungsverschiedenheiten Anlaß gegeben.

So hat insbesondere die alte Lehre von der Entstehung der rothen Blutkörperchen aus dem Mesoderm (Remak, Kölliker) ihre Widerfacher (His<sup>72)</sup>, Hertwig<sup>71)</sup>, Gensch<sup>56)</sup>, Kupffer<sup>81)</sup>, Corning<sup>22)</sup>, Uskoff<sup>160)</sup>, Ziegler<sup>170)</sup>, Schwink<sup>150)</sup>, Vialleton<sup>161)</sup> u. a.) gefunden, indem diese den Keim des Circulationsgefäßsystems, somit auch der Blutkörperchen in das Entoderm, den Parablast oder das Mesenchym versetzt wissen wollen. Ob sich in diesem Streite der Sieg auf die Seite der Gegner der Mesoblasttheorie neigen wird, ist noch sehr ungewiß, zumal da z. B. Corning und Schwink

selbst offen ausfagen, daß ihre bisher gewonnenen Beobachtungen noch kein abschließendes Urtheil in der Sache gestatten. Nach Schwink scheint jedenfalls das sicher gestellt zu sein, daß während der ersten Larvenperiode von *Rana fusca*, sowie anderer Amphibien «die Blutkörperchen eine Strecke hindurch in einer paarigen, seitlich gelegenen, weiter nach hinten in einer unpaaren, rein ventral befindlichen Blutinsel zuerst auftreten», welche beide in grubigen Vertiefungen des Dotterentoblasts liegen, begrenzt von letzterem auf der einen, vom Mesoblast auf der anderen Seite.

In Bezug auf das eben Gefagte steht Schwink in fast völliger Uebereinstimmung mit Goette<sup>59, 61)</sup>, welcher seine Untersuchungen am *Bombinator igneus* angestellt hat; ein schwerwiegender Unterschied zwischen beiden besteht aber darin, daß Schwink die ersten Blutkörperchen vom secundären Entoblast\*) (und zwar seinem ventralen Theil) entstehen läßt, während Goette sie durch freie Kernbildung von der Dotterzellenmasse ableitet. Gegen diese von Goette, von von Davidoff<sup>25)</sup> und anderen vertretene Lehre wendet sich Schwink, indem er mit Recht auf den Satz «*omnis nucleus e nucleo*» (Flemming<sup>43)</sup>) hinweist.

Durch Bildung von Interstitialflüssigkeit gelangen dann nach Goette und Schwink die Blutkörperchen vom Orte ihrer Entstehung allmählig nach vorn in die Dottergefäße, in das Herz und relativ sehr spät in die Aorta.

Im Großen und Ganzen erscheint die alte Ansicht von der Entstehung der ersten Blutkörperchen aus dem Mesoblast besser gestützt; in neuester Zeit tritt für sie namentlich van der Stricht<sup>153, 154)</sup> in die Schranken, indem er im Uebrigen die sonstigen in Bezug auf die erste Blutbildung gewonnenen Erfahrungen zu bestätigen in der Lage ist. Insbesondere hält er mit Entschiedenheit an dem von Ziegler<sup>169)</sup> und Minot<sup>96)</sup> — in Anlehnung an ältere Autoren, wie Prévost, Lebert<sup>125)</sup>, Köll-

\*) Anmerkung: Es entwickelt sich nämlich aus dem ursprünglich einheitlichen Theil, dem primären Entoblast, durch Delamination nach aussen der Mesoblast, und wir bezeichnen den nach innen verbleibenden Rest als secundären Entoblast (Schwink).

liker<sup>78)</sup>, Goette<sup>60)</sup> u. a. — als für sämtliche Wirbelthiere aufgestellten Satze fest, daß die ersten, in den Blutinseln entstehenden Blutkörperchen ausschließlich rothe sind, und erst viel später weisse Blutkörperchen im Blute auftreten. Dasselbe behaupten neuerdings Mondino<sup>99)</sup> (p. 302), Hayem<sup>68)</sup> und Maurer<sup>94)</sup>, welche ihre Beobachtungen an Froschkaulquappen angestellt haben.

Was den Zeitpunkt des Erscheinens der weissen Blutkörperchen anbetrifft, so hat sie Maurer zuerst auftreten gesehen bei Larven, die bereits eine Länge von 4 mm. (Mund bis After) aufwiesen; Hayem (l. c. p. 543) sagt aus, daß sie drei bis vier Tage später nach dem ersten Auftreten der rothen Blutkörperchen im Blute erscheinen.

Auf Grund feiner Untersuchungen am Hühnerembryo entwickeln sich nach van der Stricht<sup>154)</sup> die ersten weissen Blutkörperchen gleich den rothen aus dem Mesoblast, um die Zeit des Auftretens des ersten Urwirbels, während Maurer einen entodermalen Ursprung annimmt. Nach dem Erstgenannten entstehen sie ausserhalb der Gefässe im Gegensatz zur intravasculären Bildung der rothen Blutkörperchen; sie sind ferner durch die Anwesenheit zahlreicher Dotterkörnchen im Protoplasma charakterisirt und mit amöboiden Bewegungen begabt. Um in die Blutcirculation zu gelangen, müssen sie zuerst die Capillarwand passirt haben.

Die Weiterentstehung der weissen Blutkörperchen während der späteren Embryonalperiode, d. h. bis zur Ausbildung der Lymphkörperchen producirenden Organe, ist bis jetzt noch in Dunkel gehüllt.

Ganz anders hingegen verhält es sich mit unserer Kenntniss der Vermehrungsstätte der rothen Blutkörperchen um diese Zeit, denn darüber herrscht eine ziemliche Einigkeit der Ansichten nicht allein der älteren, sondern auch der jüngeren und jüngsten Autoren. Nach denselben geht im Anfang der Entwicklung, zu einer Zeit, wo sich eine allgemeine Blutcirculation eben erst eingestellt hat, die Blutkörperchenbildung wohl im Gefäßgebiete des ganzen Körpers vor

sich. Allein nach einer gewissen, bis jetzt noch nicht näher bestimmten Dauer des embryonalen Lebens scheint die Leber der hauptsächlichste Ort zu sein, wo die Bildung der rothen Blutkörperchen von Statten geht (Reichert<sup>131)</sup>, Weber<sup>165)</sup>, Kölliker<sup>78)</sup>, Fahrner<sup>41)</sup>, Ecker<sup>35)</sup>, Vogt<sup>163)</sup>, Stricker<sup>155)</sup>, Prévost<sup>125)</sup>, Dumas<sup>124)</sup>, Lebert<sup>126)</sup>, Neumann<sup>106)</sup>, van der Stricht<sup>153 154)</sup> u. a.).

Sind nun hierüber die Autoren einig, so darf andererseits doch nicht die sehr in's Gewicht fallende Thatsache übersehen werden, daß die Ansichten über den Ort und den Modus der Blutbildung in der Leber dagegen recht stark auseinandergehen. Die neuesten Untersuchungen von van der Stricht bestätigen, wie es scheint, mit Recht diejenigen der älteren Zeit, welche den speziellen Ort der Blutvermehrung in der Leber ausschließlich in das Gefäßsystem versetzen. Die auf Grund feiner und feiner Vorgänger Arbeiten von van der Stricht<sup>154)</sup> aufgestellte Theorie der Blutbildung hebt besonders hervor, daß mit der Entwicklung des Embryo auch die allgemeine Blutbildungsstätte nothwendige Modificationen erleidet. Anfangs auf die area vasculosa beschränkt, erweitert sich mit der Entwicklung der Circulation allmählig ihr Gebiet, bis das gesammte Gefäß-, resp. Capillargefäßsystem ihrer Herrschaft unterworfen ist. Alsdann zieht sie sich auf bestimmte Gefäßterritorien zurück, welche vornehmlich die venösen Capillargefäßsysteme gewisser Organe darstellen, die in der Regel in gesetzmässiger Reihenfolge nacheinander passirt werden. Zuerst ist es die Leber, in deren Gefäßsystem die Blutbildung ihren Hauptsitz aufschlägt, und zwar so lange, bis sich die spezifische Leberfunction ausgebildet hat. Alsdann geht sie auf das Milzgebiet über. Doch auch hier findet die Blutkörperchenregeneration keine bleibende Stätte, wenigstens nicht für die überwiegende Mehrzahl der Wirbelthiere; sie lokalisirt sich dauernd, für das ganze spätere Leben, erst im venösen Capillargefäßgebiete des Knochenmarks, während dagegen der Milz eine andere Aufgabe zufällt.

Mit dieser Darlegung der Verhältnisse der Blutbildung tritt van der Stricht in bewussten Gegensatz zu Bizzo-

zero<sup>11)</sup>. Letzterer ist gegen eine derartige Verallgemeinerung eines Gesetzes, wie es, streng genommen, nur für die beiden obersten Wirbelthierklassen, die Säuger und Vögel, nachgewiesen ist. Nach dem letztgenannten Forscher ist zwar im Allgemeinen «ein allmählicher und regelmässiger Wechsel» der Hauptbildungsstätte für rothe Blutkörperchen anzunehmen, doch erfolgt derselbe in durchaus verschiedenem Grade und Umfange bei den verschiedenen Thierklassen. Was die Amphibien anlangt, so wickelt sich nach Bizzozero's<sup>11)</sup> und Torre's<sup>16)</sup> Anschauung (l. c. p. 25 u. 41) bei denselben dieser Wechsel einfacher als bei den Säugethieren ab, indem sich bei den ersteren die Hämatopoësis, ohne irgend welche Uebergangsstationen zu benutzen, aus dem allgemeinen Gefäßsystem in demjenigen nur eines Organes lokalisiert, nämlich bei den Anuren nur im Knochenmark, bei den Urodelen nur in der Milz. Dabei gilt die Einschränkung, daß das circulirende Blut bei diesen, wie überhaupt bei den niederen Wirbelthieren (Fischen, Amphibien, Reptilien) diejenige Eigenthümlichkeit zeigt, die es im frühembryonalen Zustande bei allen Wirbelthieren aufweist: es enthält nämlich junge und in Theilung begriffene rothe Blutkörperchen, aber «fets in bedeutend kleinerer Menge als in den Organen, welche bei den betreffenden Thierordnungen als Bildungsstätte der rothen Blutkörperchen dienen» (p. 25.).

Bei den anuren Amphibien darf als eine solche somit nach Bizzozero und Torre weder die Leber noch die Milz jemals angesehen werden, während von der Stricht an der Leber als einem hämatopoëtischen Organ festhält; über die Milz ist ein abschließendes Urtheil bisher noch nicht zu fällen. Während sodann im erwachsenen Organismus der Leber jedenfalls jegliche Bedeutung für die Blutbildung abgesprochen werden muß, sind die Autoren in Bezug auf die Milz noch nicht einig. Für das Weiterbestehen der Hämatopoësis in derselben, resp. in der Leber auch beim erwachsenen Thier treten ein: Molefchott<sup>98)</sup>, Feuerstack<sup>42)</sup>, Müller<sup>101)</sup>, Cuénot<sup>24 23)</sup>, Phisalix<sup>119)</sup>, van der Stricht<sup>153 154)</sup>, während eine solche von Bizzozero<sup>11)</sup>, Torre<sup>16)</sup>, Aly<sup>1)</sup>, Eberth<sup>33)</sup>, Neumann<sup>106)</sup> in Abrede

gestellt wird. — Eine kritische Besprechung der Arbeiten der an erster Stelle genannten Autoren wird weiter unten folgen.

Anhangsweise ist noch zu bemerken, daß vor der so wichtigen Entdeckung der eigentlichen physiologischen Function des Knochenmarks im Jahre 1868 durch Neumann<sup>104)</sup> und Bizzozero<sup>6)</sup> die allgemeine Ansicht der Gelehrten die war, daß bei erwachsenen Thieren das circulirende Blut des gesammten Körpergefäßsystems die Blutbildung besorge, wo die rothen Körperchen auf Kosten der weißen entstehen sollten. Selbst bei einigen Autoren der Neuzeit findet sich dieselbe Anschauungsweise noch vertreten, doch hat sie gegenwärtig keine wissenschaftliche Berechtigung mehr.

Im Vorhergehenden habe ich nun klarzustellen versucht, wie weit wir allmählig in unserer Kenntniss vom Orte der Neubildung der rothen Blutkörperchen in den verschiedenen Altersperioden bei den anuren Amphibien, speciell dem Frosche, schließlich gekommen sind. Hierbei habe ich zugleich einige für das allgemeine Verständniß nothwendig erscheinende Abschweifungen auf die analogen Verhältnisse bei den übrigen Wirbelthierklassen thun zu müssen geglaubt. Mit Absicht habe ich dagegen die mindestens ebenso interessante, nur noch complicirtere Frage nach dem Modus der Vermehrung der rothen Blutkörperchen fast völlig bei Seite gelassen. In Folgendem gedenke ich daher diesen so wichtigen Gegenstand möglichst kurz im Zusammenhange zu besprechen.

Unter der Unzahl von Hypothesen, welche im Laufe der Jahre über die Vermehrungsweise der rothen Blutkörperchen aufgetaucht sind, ist die älteste die von der directen Theilung. Auf die darüber vorliegenden Litteraturangaben gehe ich nicht ein, theils weil sie zu unbestimmt sind, theils weil sie zumeist einer Zeit entstammen, in der man von der indirecten Theilung noch garnichts wußte.

Dasselbe läßt sich anführen von der Entstehungsweise der Blutkörperchen durch Knospung, welche viele ältere Autoren besonders in der embryonalen Leber nachgewiesen haben wollen. Diese Lehre hat sogar gegenwärtig noch einige Vertreter.

Wie oben bereits ausgeführt, wird von fast sämtlichen älteren Autoren die Ansicht vertreten, daß die ersten rothen Blutkörperchen direkte Abkömmlinge des Mesoblasts sind, während die neueren Embryologen fast sämtlich sie vom sogenannten Mesenchym abstammen lassen; einige wenige leiten sie auch vom Entoderm her.

Im Anfange der Embryonalzeit haben die Primärblutkörperchen sämtliche Charaktere aller embryonalen Zellen: kugelige Gestalt und farblosen Protoplasmaleib, der von einer beträchtlichen Zahl von Dotterkörnchen erfüllt ist, wodurch meist der central gelegene, kugelige Kern vollständig verdeckt erscheint. Doch lassen sich bereits sehr früh, lange vor Etablierung der Circulation, diese Primärblutkörperchen von ihren Mutterzellen unterscheiden, denn schon Prévost und Lebert<sup>125)</sup> (p. 207—208) fanden «*parmi les globules organoplastiques*» in den sich bildenden Blutinseln des Froschembryos «*un certain nombre de globules qui contiennent beaucoup moins de petites vésicules et de granules que les autres, et qui montrent plus distinctement le noyau diaphane: ce sont les premiers globules du sang*». Nach der Ansicht der beiden Forscher befindet sich in dieser ersten Periode der Larvenzeit der späterhin diffus im Protoplasmazelleib sich verbreitende Blutfarbstoff gebunden an «*les granules et les vésicules de l'intérieur des globules*»; dieser körnige Zellinhalt verschwinde allmählig in dem Maße, wie sich die Froschlarve entwickle, und gleichzeitig trete in immer mehr ausgesprochener Weise diffuser Blutfarbstoff auf; die Zelle selbst nehme eine elliptische Gestalt an, wie auch der Kern, bis endlich bei Larven um die Zeit des Auftretens von Hinterextremitäten die der Mehrzahl nach ovalen Blutkörperchen so ziemlich das Aussehen solcher beim erwachsenen Frosch erreicht haben: keinerlei Körnung ihres Protoplasmas sei dann mehr zu entdecken, letzteres sei vollkommen homogen, der Blutfarbstoff gleichmäßig diffus ausgebreitet, nur erscheine er nicht rein gelb, sondern leicht in's Rötliche hinüberspielend.

In ziemlich demselben Sinne äußern sich in Bezug auf die Bildungsweise der ersten Blutkörperchen die meisten übrigen Au-

toren, so Kölliker<sup>78)</sup>, Rollet<sup>136)</sup>, Goette<sup>59)</sup>, Bizzozero<sup>11)</sup>, Hayem<sup>68)</sup>, Marshall<sup>93)</sup>, Bles<sup>93)</sup>, van der Stricht<sup>164)</sup> u. a. Bei einigen allerdings findet man Abweichungen von dem oben Geschilderten, so z. B. bei Vogt<sup>163)</sup> (p. 70—72), welcher die Blutkörperchen aus den Kernen der Bildungszellen, deren Leib zerfällt, entstehen läßt. Schon Prévost und Lebert<sup>125)</sup> wiesen das als auf einem Beobachtungsfehler beruhend nach.

Unter den neueren Forschern hat namentlich Bizzozero<sup>11)</sup> (p. 39/40) eine eingehende Beschreibung der Primärverhältnisse der rothen Blutkörperchen geliefert. Derselbe stimmt darin fast Wort für Wort überein mit Prévost und Lebert. Er fand die Blutkörperchen bei schon achttägigen Froschlarven (von *Rana agilis*), die er im April bei sich im Laboratorium sich entwickeln ließ, noch «*in solchem Maße mit Dotterkörnchen angefüllt*», «*daß das Hämoglobinprotoplasma gar nicht zum Vorschein kommt und der Kern nur als ein in dem Körnchenhaufen eingeschlossener Raum erkennbar ist*». Bei 10—11 Tage alten Larven waren die Dotterkörner bereits in Abnahme begriffen, die Blutkörperchen erschienen deutlich oval mit schön ovalem Kern, der ein oder zwei mit Methylviolett sich intensiv färbende Kernkörperchen aufwies. Bei 14-tägigen Larven war der Dotterkörnchengehalt der Blutkörperchen schon so gering geworden, daß nur die Minderzahl noch einige davon enthielt; das Protoplasma war «*deutlich rothgelb*» in diesem Stadium.

Bizzozero bestätigt ferner durch seine Beobachtungen vollkommen diejenigen von Prévost und Lebert, daß die ersten Blutkörperchen sich durch ihre erheblichere Größe wesentlich von der der später im Blute auftretenden beim erwachsenen Thiere unterscheiden, und daß sich ihre endgültige, völlig ausgebildete Form sehr allmählig, erst nach Verlauf von etwa zwei Wochen einstelle.

Prévost<sup>123)</sup> im Verein mit Dumas<sup>124)</sup> und Lebert<sup>125, 126)</sup> hatte übrigens die nämlichen Verhältnisse nicht allein beim Frosch-, sondern auch beim Hühner- und Ziegenembryo zu konstatiren vermocht.

Nur darin befinden sich jedoch die letztgenannten Forscher entschieden im Unrecht, wenn sie aus der an und für sich richtig beobachteten Thatfache der mit dem allmählichen Schwinden der Dotterkörner proportional einhergehenden Hämoglobinimpregnation des Zellprotoplasma den Schluss ziehen, daß beide Vorgänge im *urfächlichen Zusammenhange* mit einander stehen müssen; die übrigen Autoren, und speciell die neueren, haben sich demgegenüber gerade dafür ausgesprochen, daß höchst wahrscheinlich die beiden Prozesse nur *neben* einander hergehen und sich nicht im mindesten gegenseitig bedingen.

Trotzdem faßt alle Embryologen die in den Primärblutkörperchen anzutreffenden Körnungen als Dotterbestandtheile anerkennen, hat doch niemand bisher nähere Untersuchungen über die Art und Weise ihres Erscheinens in den Blutkörperchen anzustellen gedacht. *Ranvier*<sup>129)</sup> ist meines Wissens unter den neueren Forschern der einzige, welcher diesbezügliche Beobachtungen mitgeteilt hat. Derselbe — er hatte das Blut von 7 bis 15 Tage alten Froschkaulquappen zu untersuchen Gelegenheit gehabt — stellt über die Entstehungsart der erwähnten Dotterkörner *drei* überhaupt mögliche Hypothesen auf: entweder besitzen die Blutkörperchen selbst die Fähigkeit, solche Elemente in ihrem Innern zu produciren; oder sie befassen in einer bestimmten Epoche ihrer Entwicklung amöboide Bewegungen, analog den weißen Blutkörperchen, und vermochten daher die in der Nachbarschaft gelegenen Dotterkörner zu absorbiren; oder aber die Blutkörperchen entstanden durch «segmentation de la masse primitive de l'embryon» (p. 218).

Die erste Hypothese verwirft *Ranvier* ohne weiteres und hält nur die beiden anderen überhaupt für discutirbar, doch vermag er nicht zu entscheiden, welche von beiden der Wahrheit entspricht. Was die zweite Möglichkeit anbetrifft, so wissen wir, daß junge Blutzellen, wie wohl alle embryonalen Zellen, mehr oder weniger amöboid sind. So theilt z. B. *Metchnikow*<sup>95)</sup> eine am Hühnchen gemachte Beobachtung mit, wonach am dritten Tage nach der Bebrütung die Blutkörperchen noch eine unregelmäßige Gestalt, keine Membran und ein amöboides Protoplasma

besitzen. Die indifferenten Bildungszellen sind jedenfalls laut den Untersuchungsergebnissen von *van der Stricht*<sup>154)</sup> ausgesprochen amöboid.

Wenn demnach die gelegentliche Aufnahme zufällig freigewordener Dotterkörner von den amöboiden Blutzellen durchaus möglich ist, so halte ich doch meistentheils die dritte von *Ranvier* erwähnte Anschauung für die richtigste. Bei ganz jungen *Siredon*-Embryonen, die eben das Herz angelegt haben, findet man die ersten Blutzellen mit Dotterkörnern gerade ebenso erfüllt, wie die anliegenden Zellen der Herzwand, des Darmes, ja sogar der jungen Epidermis. Es gelangen also die Dotterkörner durch die Theilung der Mutterzelle in die Tochterzellen, wie es bei allen übrigen Zellen der Fall ist.

In welcher Weise sodann und zu welcher Zeit das allererste Auftreten von Hämoglobin in den Blutkörperchen stattfindet, darüber ist leider selbst durch die neuesten Arbeiten noch nichts bestimmtes ermittelt worden; die Angaben derjenigen wenigen Autoren, welche sich mit dieser Frage spezieller beschäftigt haben, lauten noch zu unbestimmt, resp. variiren noch recht beträchtlich untereinander.

So wenigstens äußert sich *Smiechowski*<sup>146)</sup> bei der Besprechung der von ihm studirten Litteratur über diesen Gegenstand. Der Genannte, welcher seine Untersuchungen an Hühnerembryonen angestellt hat, ist jedenfalls der erste, welcher einigermaßen positive Angaben über die Herkunft des Hämoglobins zu machen in der Lage ist. Ihm ist nämlich die interessante Entdeckung gelungen, in den Körnerhaufen der unter dem Hypoblast gelegenen *Megasphären* (*Hiss*<sup>72)</sup>) Eisen nachzuweisen. Da Eisen bekanntlich der wichtigste Bestandtheil des Hämoglobins ist, so ist somit wenigstens wahrscheinlich gemacht, daß die Körnerchen der *Megasphären* zur Bildung des ersten Blutfarbstoffs verwandt werden; «jedenfalls kann man aber die auffallend schwächere Reaction in den *Megasphären* sofort constatiren, wenn die Blutkörperchen anfangen Hämoglobin zu bilden» (l. c. p. 33).

Wie bereits früher geschildert, vermehren sich die rothen Blutelemente bei sämtlichen Wirbelthierklassen im allerersten

Embryonalstadium, speciell bis zum Erscheinen der weissen Blutkörperchen in der Circulation, sofort auch selbstständig durch Theilung, wobei der ursprüngliche Entwicklungsmodus aus den Bildungszellen noch eine Zeitlang daneben fortbesteht. Darüber herrscht eine ziemliche Einigkeit unter den älteren, wie neuen Autoren. Was aber die Verhältnisse im Postembryonalstadium anlangt, so gehen hier die Ansichten derselben recht bedeutend auseinander. Ein näheres Eingehen auf dieselben glaube ich mir jedoch umsomehr ersparen zu dürfen, als sorgfältige diesbezügliche Zusammenstellungen, und grade aus allerjungster Zeit, von Ooppel<sup>110)</sup> und Freiberg<sup>51)</sup> bereits existiren. Somit kann ich mich in Folgendem bloß auf eine kurze Aufzählung der heute herrschenden verschiedenartigen sog. «Bluthypothesen» beschränken:

Die überwiegende Mehrzahl der Autoren bekennt sich zur Theorie von der Metamorphose leukocytärer Elemente in rothe Blutkörperchen.

Verhältnismässig sehr wenige plaidiren für eine Vermehrung derselben aus specifisch erythrocytären Elementen.

Noch weniger Anhänger zählt die Lehre von der Entwicklung der sog. «Blutplättchen» zu rothen Blutzellen.

Eine endogene Entstehungsweise aus Riesenzellen, blutkörperchenhaltigen Zellen, cellules vasoformatives (Ranvier) und ihnen ähnlichen Gebilden wird von recht vielen Forschern behauptet.

Endlich vertreten einige wenige Autoren die Ansicht, dass die jungen rothen Blutkörperchen von fixen Gewebszellen abstammen, und zwar werden als Mutterzellen der ersteren einestheils die Knorpelzellen angesehen, anderentheils die Gefäßendothelien.

## Eigene Untersuchungen.

### A. Biologisches.

Zu meinen Untersuchungen verwandte ich ausschließlich den braunen Grasfrosch, *Rana fusca*.

Wie bekannt, bringt derselbe, wie sämtliche Amphibien, den Winter schlafend, im Schlamm oder in der Erde vergraben, zu. Im Frühling erwacht nach Leydig<sup>89)</sup> die *Rana fusca* am frühesten unter den Fröschen von ihrem Schlafe. Ihre Hauptlaichzeit, welche in Deutschland im Durchschnitt auf Mitte März (neuen Stils) fallen soll, beginnt hier zu Lande frühestens wohl zu Anfang April (alten Stils). Rusconi<sup>140)</sup>, der ausser feinen sorgfältigen embryologischen Untersuchungen der Amphibien auch deren Biologie sehr genau studirt hat, berichtet uns unter anderem auch über die äusseren Lebensverhältnisse von *Rana esculenta* und führt uns ihre ganz ausserordentliche Abhängigkeit von der Temperatur lebhaft vor Augen. So sollen die Grasfrösche aus ihren Winterverstecken hervorkriechen, sobald die Temperatur draussen + 13° R erreicht, und erst bei + 16° vollziehe sich die Begattung (l. c. p. 1).

Wie sehr alle Lebensäusserungen der Frösche von der Temperatur abhängig sind, erfuhr auch ich. Das Frühjahr 1892 zeichnete sich nämlich vor vielen seiner Vorgänger durch ungewöhnliche Kälte aus, wodurch z. B. die Vegetation in ihrer Entwicklung um einen halben Monat hinter dem Stande früherer Jahre zurückgeblieben war. Dem entsprechend liefs auch das Erscheinen der Frösche lange auf sich warten. Während sie früher regelmässig bereits gegen Ende März im Freien vorzufinden waren, konnte ich des ersten Frosches in diesem Jahre erst am 8.

April habhaft werden. Gleich *Rusconi*<sup>110)</sup> konstatierte ich an ihm, wie an seinen in den nächsten Tagen gefangenen Genossen eine auffallende Trägheit in allen Bewegungen. Das erste Erscheinen der Frösche am 8. April war insofern charakteristisch, als gerade in der vorhergegangenen Nacht die Temperatur zum ersten Male nicht auf 0° gesunken war; der Tag selbst war ebenfalls wärmer als die vorhergegangenen gewesen (c. 13° im Schatten). Während der folgenden Woche hielt sich die Temperatur auf diesem gemäßigten Stande und nahm dann erst erheblich zu. Diesen Witterungsverhältnissen ist es offenbar zuzuschreiben, daß sich das Laichgeschäft der Frösche lange hinauszog und erst Ende April — 3 Wochen nach dem ersten Erscheinen der Thiere — seinen Höhepunkt erreichte.

Unmittelbar nach dem Abkriechen verschwanden die Frösche wieder: sie verkrochen sich abermals im Schlamm, wo sie sich im Ganzen etwa 2 Wochen versteckt hielten — trotz des warmen Frühlingswetters. Erst nach Ablauf dieser Zeit, die als Erholungszeit aufzufassen ist, begann das eigentliche Leben der Frösche; erst von jetzt an wurde dem sich offenbar mächtig einstellenden Nahrungstriebe, dessen Befriedigung bis dahin auf ein geringes Maas reducirt gewesen war, vollauf entsprochen. Die um diese Zeit öfters ausgeführten Sektionen der Thiere ergaben in der Regel einen geradezu vollgepropften Magen-Darmkanal.

Zum Winterchlaf rüsten sich die Frösche verhältnismäßig recht spät: nach *Leydig*<sup>85)</sup> trifft man in Deutschland z. B. Mitte October (neuen Stils) «in der Nähe von Wasser noch zahlreiche und zwar erwachsene Thiere an» (p. 120). In den hiesigen Provinzen erfolgt dagegen ihr Rückzug im Herbst in der Regel bereits um die Mitte September. Auch hierauf übt die Lufttemperatur einen großen Einfluß aus. Mit dem Beginn der kühleren Nächte nahm geradezu proportional die Lebhaftigkeit der Frösche ab. Als die Temperatur gegen Anfang September weiter abnahm, wurde die Zahl der Frösche immer geringer, und nach dem ersten Nachtfrost war kein einziges Exemplar mehr draussen anzutreffen.

Zum Schluß muß ich den Ausführungen *Leydig's* (l. c. p. 9), daß «ein wesentlicher Unterschied im Verhalten eines in

Winterchlaf verfallenen Batrachiers und eines Säugethieres zu bestehen» scheinbar, völlig Recht geben. Auch ich habe beobachtet, daß Frösche, die aus dem Winterversteck direkt hervorgeholt, anfangs leblos schienen, sich sehr bald und vollständig von ihrem Schlaf erholten.

Die vorstehenden biologischen Mittheilungen über den Frosch stehen, wie später gezeigt werden wird, in direkter Beziehung zu den ganz eigenthümlichen Blutregenerationsverhältnissen, die ich bei den Untersuchungen dieses Thieres in seinen verschiedenen Lebensphasen, resp. in den verschiedenen Jahreszeiten vorgefunden habe, und die sich scharf von denjenigen bei den höheren Wirbelthierklassen unterscheiden.

## B. Methode der Untersuchung.

Behufs Durchsetzung des Prinzips, mit möglichst frischem Material zu arbeiten, benutzte ich zu meinen Untersuchungen ausschließlich direkt der Freiheit entnommene Thiere, und zwar hauptsächlich erwachsene Frösche aller Jahrgänge, von 2,0 bis 8,0 cm. Länge (gemessen von der Schnauze bis zum After).

Die Untersuchung und Verarbeitung der für meinen Zweck wichtigen Organe geschah sofort nach der Decapitirung des Thieres, somit in lebensfrischem Zustande.

Specielle Untersuchungsobjecte waren aufer dem circulirenden, dem Herzen entnommenen Blut, in erster Linie das Knochenmark, sodann Milz und Leber.

Die Untersuchung selbst zerfiel in eine makro- und mikroskopische. Erstere bestand darin, daß ich die betreffenden Organe auf ihre Größe, Consistenz, Farbe und Blutreichthum prüfte und den jedesmaligen Befund protokollierte. Die mikroskopische Untersuchung nahm ich stets sowohl am frischen als gehärteten Objecte vor, doch diente mir letzteres vorzugsweise zur Controle und Vervollständigung der durch das Studium des ersteren gewonnenen Thatfachen.

Bei der Herstellung eines frischen Präparats verfuhr ich auf folgende Weise: entweder gelangte der zu untersuchende Tropfen Blut, resp. Gewebssaft ohne jeden Zusatz im natürlichen Menstruum

auf den Objectträger zur Untersuchung, oder ich versetzte den Tropfen vorher mit einer indifferenten Kochsalz- resp. Methylviolettkochsalzlösung. Als solche diente mir die seit Alters her bekannte physiologische Kochsalzlösung in der von Bizzozero und Torre<sup>16)</sup> für das Froschblut erprobten Concentration von 0,6 % \*). Wenngleich ich den ihr von vielen Autoren, so jüngst von Tornier<sup>197)</sup> und Freiberg<sup>51)</sup> gemachten Vorwurf, daß sie für die Blutelemente durchaus nicht völlig indifferent sei, im Grunde als berechtigt anerkenne, so muß ich doch andererseits ihr die Gerechtigkeit widerfahren lassen, daß sie für kurzdauernde Untersuchungen ihrem Zwecke entspricht; freilich kommt es auf rasche Manipulation bei Herstellung des Präparats und unmittelbar darauffolgende mikroskopische Untersuchung an. Um die sonst schwer sichtbaren Kerne der Blutkörperchen deutlicher hervortreten zu lassen, bediente ich mich als Kernfärbestoffes zu der vorhin besprochenen Lösung des von Bizzozero vorgeschlagenen und unter anderen auch von Aly<sup>1)</sup> mit Vortheil benutzten Methylvioletts in einer beträchtlichen Verdünnung (1 : 10000 Chlornatriumlösung).

Zur Erlangung von Schnittpräparaten wurden die betreffenden Organe in gewissen, später zu besprechenden chemischen Agentien fixirt und nachher gehärtet. Das Knochenmark entnahm ich für gewöhnlich den größeren Röhrenknochen (Femur, Humerus, Tibia), indem ich rasch die umgebenden Weichtheile entfernte, mit einem scharfen Scalpell eine Knochenrinne abspaltete, ohne das Mark zu beschädigen, und letzteres in genügendem Umfange von der Epiphysenseite her vorsichtig heraushob; der so gewonnene Markcylinder wurde dann augenblicklich in die Fixirungsflüssigkeit versenkt. Manchmal, z. B. immer an im Frühling gefangenen Fröschen mit zerfließlichem Mark (cf. hierzu Geelmuyden<sup>55)</sup> (p. 101)), brachte ich den Knochen sammt dem nur an einer Seite freigelegten Marke direkt in das Fixativ.

\*) Dekhuyzen's<sup>27)</sup> 0,8 % Lösung ist eine viel zu concentrirte; sie erweist sich namentlich für die äusserst vulnerablen 'Spindelzellen' des Froschblutes nichts weniger als indifferent, wie es selbst die von Dekhuyzen seinem Aufsatz beigegebenen Abbildungen der betreffenden Elemente lehren.

Als solches benutzte ich mit bestem Erfolge die von Bizzozero modificirte Pacini'sche Flüssigkeit, eine 1 % NaCl-Lösung, in welcher Sublimat bis zur Sättigung aufgelöst war. Dieselbe verdient nach meiner Erfahrung für das Knochenmark der Frösche den Vorzug vor allen anderen Sublimat enthaltenden Fixirungslösungen, die ich auf ihre Wirksamkeit in dieser Zeit zu prüfen Gelegenheit genommen habe: 2 %, 3 % (Smiechowski<sup>146)</sup>), 6 %, gefättigte wässrige Lösung, eine solche mit Zusatz von Eisessig (5 %) (Rückert<sup>199)</sup>), ferner eine 6 % in 1 % Chlornatriumlösung.

Weiterhin wurden angewandt Flemming's Chromessigsäuremischung, Flemming's Chrom-Osmium-Essigsäuregemisch, die Fol'sche Modifikation desselben, die Hermann'sche<sup>70)</sup> Modifikation mit Platinchlorid als Ersatz für Chromsäure, 0,1–0,3 % Platinchloridlösung nach Löwit. Endlich sei noch anhangsweise erwähnt, daß ich auch mit der Ehrlich'schen Trockenmethode nach der Angabe von F. H. Müller<sup>101)</sup> Versuche angestellt habe; mir gelang mittelst derselben die Fixirung der Kernstructuren nicht besonders gut, dagegen waren Hämoglobin und Zellcontouren gut erhalten.

In der Bizzozero'schen Sublimatlösung verblieben die Präparate  $\frac{3}{4}$  bis  $1\frac{1}{4}$  Std., kamen dann auf c. 24 Std. in eine mehrmals erneuerte Mischung von 96 % Alkohol und 1 % NaCl-Lösung *à la* und wurden dann im Alkohol von allmählig steigender Concentration im Verlaufe von c. 3 Tagen gehärtet. Darnach wurden sie auf c. 12 St. in Chloroform gelegt und hierauf auf 24 bis 36 Std. in Paraffin (Schmelzpunkt  $56^{\circ}$  C.) eingebettet. Gefchnitten wurden die so zubereiteten Präparate theils mit dem Thoma'schen theils mit dem Minot'schen Mikrotom in einer Dicke von 3–6  $\mu$ . Das Aufkleben der Schnitte auf den Objectträger geschah anfangs mit Collodium-Nelkenöl (1 : 3) (Schällibaum<sup>141)</sup>), später benutzte ich mit Vortheil die jüngst von Lovell Gulland<sup>65)</sup> vorgeschlagene Methode, welche durch ihre Einfachheit und Sicherheit in der Wirkung imponirt. Sie besteht darin, daß die Schnitte einzeln oder in beliebig abgetheilten Serien in eine Schale mit erwärmtem (c.  $40^{\circ}$  C.), destillirtem

Wasser gebracht werden, auf deren Oberfläche sie sich glatt ausbreiten. Man läßt dann das Wasser sich abkühlen und die Schnitte wieder hart werden, und bringt sie hierauf ohne große Mühe direkt auf die Objectträger. Diese werden dann einer Temperatur von 40–45° C. auf dem Sandbade etwa solange ausgesetzt, bis das mit den Schnitten zugleich auf dieselben gelangte Wasserquantum völlig verdampft ist, d. h. ungefähr  $\frac{1}{2}$ – $\frac{3}{4}$  Std. Die nach dieser Procedur auf dem Objectträger in regelmäßigen Serien angetrockneten Schnitte haften nun auf ihrer Unterlage dermaßen fest, daß sie durch keine Flüssigkeit wieder abgelöst werden. — Nach dem das Paraffin der Schnitte durch Xylol entfernt war, wurden dieselben gefärbt.

Als Färbeflüßigkeiten wurden verwandt: 1) Delafield'sche Hämatoxylinlösung, welche mit Pikrinfäurealkohol (Bizzozero<sup>12</sup>) oder Eosinalkohol (Fischer<sup>50</sup>) ganz vortrefflich differenzierte Bilder der rothen und weißen Blutelemente lieferte; 2) Borax-Carmin-Indigocarminlösung (Noris-Shakespeare<sup>109</sup>), welche ebenfalls zur Doppelfärbung angewandt wurde — allerdings mit weniger gutem Erfolge; 3) das Ehrlich-Biondi'sche Dreifarbegemisch (Methylgrün-Orange-Säurefuchsin), welches, in Pulverform von Grübler in Leipzig bezogen, in einer Verdünnung 1:200 bis 300 aq. (nicht 1:50 nach der Grübler'schen Anweisung) sehr schöne Färbungen zu Stande kommen ließ. Smiechowski's<sup>146</sup>) und Löwit's<sup>87</sup>) Mißerfolge sind wohl durch die viel zu starken Verdünnungen zu erklären. Ihnen gegenüber berichten Heidenhain<sup>69</sup>), Hoyer<sup>75</sup>) und Tornier<sup>157</sup>) von sehr günstigen Resultaten.

Es erübrigt zum Schluß, noch kurz meine Erfahrungen an den außer Sublimat benutzten übrigen Fixirungsflüssigkeiten zu erwähnen. Für meine Zwecke haben sich diese Conservirungsmittel als wenig brauchbar erwiesen; am besten gelang mir noch die Fixirung mit Flemming's Chromessigsäure. Diese, sowie die mit ihr verwandten Gemische mit Osmiumsäure, resp. Platinchlorid conservirten allerdings das Kernchromatin der Blutkörperchen anscheinend in seinen natürlichen Verhältnissen — die Schärfe der Bilder ließ jedenfalls nichts zu wünschen übrig —, dagegen

war weder das Hämoglobin gut fixirt (wie schon Bizzozero<sup>12</sup>), Grünberg<sup>64</sup>), Freiberg<sup>51</sup>) u. a. contra Müller<sup>101</sup>) berichten), noch waren die Zellcontouren naturgetreu wiedergegeben; im Gegentheil, die Blutzellen, und speciell die rothen Blutkörperchen präsentirten sich unter dem Mikroskop in mehr oder weniger gequollenem Zustande, wodurch man z. B. die sogenannten spindelförmigen Elemente des Froschblutes nur schwer erkennen konnte, da sie sämmtlich eine den anderen Blutelementen ähnliche Gestalt angenommen hatten.

### C. Untersuchung der Organe des erwachsenen Frosches in den verschiedenen Jahreszeiten.

Um Wiederholungen beim Referiren meiner Sectionsprotokolle zu vermeiden, gebe ich im Folgenden nur eine Auswahl derselben, welche den für die Jahreszeit charakteristischen Befund ganz besonders deutlich wieder spiegeln.

#### I. Frühjahr.

8. IV 92. Männchen (7,3 cm.), erster im Freien gefangener Frosch, im Ganzen recht träge in seinen Bewegungen. Beim Decapitiren ergießt sich reichliches, dunkelpurpurothes Blut, welches geringe Neigung zum Gerinnen zeigt. Muskulatur graugelblich. Gefäße von normaler Füllung. Hoden mattgelb, größer und dicker als normal. Im Magen und Darm eine geringe Menge schlammiger Substanz, deren Natur nicht näher bestimmt werden konnte. Leber röthlichbraun, mit grünlichem Farbenton, mäßig, weich, sehr bluthaltig. Milz 4 mm. im Durchmesser, weich, kirschroth. Knochenmark durch die Diaphysenenden der langen Röhrenknochen roth durchscheinend; beim Anschneiden des Knochens fließt Blut ab, wonach das Mark ausgesprochen gelb erscheint, makroskopisch ohne eine Spur von Blutgehalt weder in den Epiphyten noch in der Diaphyse; es ist nicht von fadenziehender Consistenz, mehr fest als weich.

Mikroskopischer Befund des Knochenmarks. Sein Zupfpräparat in Methylviolettchloridnatriumlösung weist folgende Bestandtheile auf:

1) Große und kleine Fettkugeln in reichlicher Menge.

2) Spärliche rothe Blutzellen vom bekannten Habitus der erwachsenen (elliptische Gestalt; deutliche Zellmembran; gelbes, homogenes Hämoglobinprotoplasma; centraler, relativ kleiner, langgestreckt-ovaler, mit Methylviolett im Anfang sich nur schwach blauviolett färbender Kern mit undeutlich durchschimmernder Gerüststruktur).

3) Leukocyten mit einem sich sehr lebhaft rothviolett färbenden Kern mit sehr großem, dunklem Kernkörperchen und sehr dicker Kernmembran; die übrige Kernchromatinsubstanz in unregelmäßigen, zum Theil durch feine Fäden miteinander verbundenen Anhäufungen angeordnet; das Zellprotoplasma äußerst feinkörnig, in gleichmäßig diffuser Weise licht-rothviolett gefärbt, umgiebt den Kern in verschieden großem Umfange: die kleinsten Zellen bestehen fast nur aus dem regelmäßig runden Kerne, der von einer dermaßen dünnen Protoplasmazone umhüllt ist, daß eigentlich nur einige kleine Buckel (oft nur einer) von Protoplasma an der Kernperipherie von dem Vorhandensein des Zelleibs zeugen; dagegen besitzen die größeren Zellen (durchschnittlich von  $\frac{1}{3}$ -Größe der rothen Blutkörperchen, selten noch größer) einen sehr deutlichen Protoplasmaleib, welcher in Form breiter, mehr unregelmäßiger Hervorragungen den einfachen Kern umgiebt, welcher in der Minderzahl rund, meist leicht polymorph erscheint und dann stets mit zwei Kernkörperchen versehen ist (die Polymorphie besteht in der Regel in leichter einseitiger Einkerbung des Kerns; nur zuweilen zeigt derselbe ein hufeisenartiges Aussehen). Das Zellprotoplasma (ohne Membrangrenzung) ist deutlich amöboid, doch erfolgen die Bewegungen träge. Diese Zellen sind die einkernigen feingranulirten Leukocyten der Autoren.

4) Leukocyten mit rundem oder leicht polymorphem Kerne, mit allen Eigenthümlichkeiten der größeren Zellen der vorigen Gruppe, unterscheiden sich jedoch von denselben durch den Gehalt an groben, glänzenden, sich mit Methylviolett sehr schnell färbenden

Körnern im Zellprotoplasma; die Zahl dieser Granula ist selten so bedeutend, daß der ganze Zelleib davon erfüllt erscheint: die Stelle des zur Seite gedrängten Kerns ist stets frei. Es sind das die sog. Mastzellen (Ehrlich<sup>36</sup>), Westphal<sup>167</sup>), eine Unterabtheilung der einkernigen grobgranulirten Leukocyten der Autoren.

5) Leucocyten von mehr einförmiger Größe (entsprechend der der größeren Zellen der Gruppe 3), mit anscheinend homogenem, grünlich glänzendem, sich mit Methylviolett nicht färbendem Zellprotoplasma; ein Kern läßt sich von demselben nicht abgrenzen: es ist nur ein schwach blau gefärbtes Centrum in der Zelle sichtbar; das Protoplasma derselben ist viel ausgesprochener amöboid als bei den beiden vorigen Leukocytenformen (die einzelnen Protuberanzen sind feiner, kleiner und zahlreicher); nach Zusatz von Essigsäure (0,5 % Bizzozero<sup>11</sup>), 0,25 % Aly<sup>1</sup>) erscheint der Kern deutlich; er besitzt eine feine Structur, feine Membrangrenzung und einen, resp. mehrere schwach hervortretende Nucleoli; in der Regel besteht ausgesprochene Polymorphie: Keulen-, Quersack-, Wurf-, Hufeisenform, sehr oft mit 2 und 3 tiefen Einkerbungen; einige polynucleäre Zellen sind ebenfalls anzutreffen. Diese Zellen sind die mehrkernigen feingranulirten Leukocyten der Autoren.

6) Leukocyten, die eigentlich in die eben besprochene Gruppe gehören, sich aber durch den mit regelmäßig runden, hämoglobinfarbig-gelben, glänzenden Körnchen dicht angefüllten Protoplasmaleib unterscheiden, welcher den hellblauen, in der Regel mehrfachen und an die Zellperipherie gedrängten Kern umgiebt; die Granulationen färben sich nur allmählig und erst nach längerer Einwirkungsdauer des Methylvioletts. Es sind das die sog. eosinophilen Zellen (Ehrlich<sup>38</sup>), eine Unterabtheilung der ein- und mehrkernigen grobgranulirten Leukocyten der Autoren.

7) Freie, glänzende Körner in lebhafter Brown'scher Molekularbewegung; durch Essigsäure wird nur ein Theil derselben zum Verschwinden gebracht.

Von den angeführten Zellformen bilden diejenigen sub 3 und 5 das Gros der Elemente des Knochenmarks, die sub 4 sind nur äußerst spärlich vertreten, dagegen relativ zahlreich die eosinophilen Zellen.

Ein Tropfen des circulirenden Blutes, auf dieselbe Weise unterfucht, wies die nämlichen körperlichen Bestandtheile auf, nur in anderen Mengenverhältnissen: hier prävalirten naturgemäß ganz bedeutend die rothen Blutzellen; die «Maßzellen» habe ich hier nicht konstatiren können.

Die Milzuntersuchung ergab einen analogen Befund, wie die des Knochenmarks; im Leberpräparat fanden sich hingegen die sub 3 beschriebenen Leukocyten vorherrschend neben fast ebenso vielen rothen Blutzellen: im Ganzen war die Menge der zelligen Elemente dieses Organs – von den Leberzellen abgesehen – gering.

Das in Sublimat fixirte und gehärtete Knochenmarkstück bestand, wie es die gefärbten Schnitte desselben unter dem Mikroskop bewiesen, der Hauptfache nach aus dicht nebeneinander gelagerten Fettzellen, die nur spärlichen Raum für einzelne oder gruppenweise gelagerte Leukocyten («Markzellen») übrig ließen. Letztere fanden sich hingegen in der ganzen Peripherie des Markcylinders, speciell des Epiphysemarks, in dichteren Anhäufungen vor, und hier lagerten auch hauptsächlich die sub 6 beschriebenen Leukocyten, welche an der charakteristischen Tinction ihrer Granula mit Sicherheit als die sogenannten «eosinophilen» Zellen (Ehrlich) erkannt wurden.

Was die Gefäße des Knochenmarks betrifft, so sieht man die Arteria nutritia, wie es Schnittserien lehren, etwa in der Mitte des Markes ihren Anfang nehmen, wo sie sich in zwei nach den entgegengesetzten Enden gerichtete Aeste spaltet. Diese verlaufen anfangs mehr peripher, bald aber central und theilen sich in den Epiphyse theilen des Marks in viele Zweige, die sämmtlich unter spitzen Winkeln von dem Arterienast abgehen und gleich ihm ausschließlich aus einer Endothelwandauskleidung bestehen. Erst ganz in der Peripherie des Marks findet eine ausgiebige Auflösung in Capillaren statt, bei denen eine continuirliche Wandauskleidung mit Endothelzellen mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Die Vena nutritia verläuft neben der Arterie in der Längsaxe des Marks.

14. IV 92. Männchen (7,6 cm.), gefangen zu einer Zeit, als sich Froschpaare schon allgemein zu zeigen begannen. Section:

Blut von normaler purpurrother Farbe. Magen und Darm wenig gefüllt. Hoden groß. Leber mehr hellbraun und grünlich, weich. Milz sehr weich, saftig, 4 mm. groß. Knochenmark ebenfalls an den Epiphysen roth durch den Knochen scheinend, wie im vorigen Fall reines Fettmark.

27. IV 92. Männchen (6,8 cm.), gegen Ende der Laichzeit. Section: Magen und Darm recht stark gefüllt. Hoden größer als normal, mattgelb. Leber mäßig, blutreich, rothbraun. Milz größer als normal, kirschroth, von relativ fester Consistenz. Knochenmark an den Knochendiaphysenenden roth durchscheinend, noch ohne makroskopisch wahrnehmbaren Blutgehalt, ausgesprochen gelb, doch nicht mehr fest sondern halb bröckelig, halb zerfließlich, wodurch die Herausnahme aus dem Knochen nur mit Anwendung großer Vorsicht gelingt.

Mikroskopische Untersuchung der Methylviolett-kochsalzpräparate: im circulirenden Blut war eine Vermehrung der Zahl der Leukocyten, besonders derjenigen mit den undeutlichen und hellblau tingirten Kernen nachweisbar. In der Milz erschien diese Zellform ebenfalls vorherrschend vor der anderen; eosinophile und Maßzellen waren hier in relativ reichlicher Zahl und verschiedener Größe vertreten. Der Kern der rothviolett tingirten Leukocyten war meist ausgesprochener polymorph, die Zellen selbst zum Theil ungewöhnlich groß, während die andere Zellenart eine geringere und mehr constante Größe aufwies, dafür aber zum großen Theil aus polynucleären Elementen bestand. Das Knochenmark lieferte ein analoges Bild der Zellenverhältnisse.

Die mikroskopische Untersuchung dieses Organs im gehärteten Zustande ergab einen merklichen Schwund der Fettzellen, der sich namentlich durch ihre kleineren Dimensionen kundgab. Die so entstandenen Lücken im Markraum waren von Leukocyten aller Formen und Arten in großer Anzahl ausgefüllt; speciell die Peripherie des Marks war von ihnen förmlich ausgekleidet. Eine merkliche Vergrößerung, resp. Vermehrung der Markgefäße war nicht zu konstatiren.

8. V 92. Männchen (6,7 cm.). Section: Blut heller purpur-roth<sup>1)</sup>. Muskulatur matt graugelb, schwach röthlich schimmernd. Hoden sehr klein, etwas über erbsengroß. Magen und Dickdarm ganz enorm gefüllt: der erstere fühlt sich steinhart an in Folge seines Inhalts von zahlreichen Schneckengehäufen. Leber gelbbraun, fettig. Milz 5 mm. groß, sehr weich. Knochenmark an den Diaphysenenden und relativ weit in die Diaphyse hinein intensiv roth durch den Knochen scheinend; nach der Aufmeißelung des letzteren sieht man im Diaphysentheile rein gelbes, aber bereits wenig consistentes Fettmark, während die Epiphysentheile relativ hyperämisches, fetthaltiges, fast zerfließliches Mark aufweisen. Da aus diesem Grunde die Herausnahme desselben zum Zwecke der Fixirung unterlassen werden muß, so wird statt dessen der aufgemeißelte Knochen in toto in die Fixirungsflüssigkeit gebracht.

Methylviolettpräparate: im Milzsaft eine außerordentlich große Anzahl von Leukocyten der verschiedensten Größe und Form; polymorphe Kerne der rothvioletten Art treten merklich zurück hinter der gewöhnlichen, nicht eingeschnürten oder eingekerbten runden Form, doch ist der ihnen zugehörige Zellprotoplasmafaum oft sehr breit. Zwischen beiden, durch die Tinction scharf von einander geschiedenen Leukocytenarten existiren deutliche Uebergänge, wofür die Methylviolettfärbung und die Kernstructur das beste Kriterium abgeben. Die Zahl der eosinophilen Zellen hat bedeutend abgenommen.

Die Untersuchung des Knochenmarks ergibt einen ähnlichen Befund, wie die der Milz. Die Zunahme der Leukocyten, stets an der Peripherie des Marks am stärksten ausgeprägt, schreitet mächtig vor; die Gefäße sind mehr entwickelt und enthalten mehr erwachsene rothe Blutkörperchen; hauptsächlich in der Markperipherie scheint eine starke Gefäßentwicklung vor

<sup>1)</sup> Ein wichtiger Unterschied zwischen diesem Blut und dem, des zuerst untersuchten Frosches besteht darin, dass dasselbe eine merklich stärkere Gerinnungstendenz besitzt. Dieser Unterschied stellte sich nicht plötzlich ein, sondern es fand ein allmählicher Uebergang statt, wie ich beim Decapitiren der Thiere beobachten konnte.

sich zu gehen; die Fettzellen sind reducirt in Größe und Zahl, doch bilden sie namentlich im Diaphysenabschnitt noch ausgedehnte und zusammenhängende Lager und Züge.

14. V 92. Männchen (7,2 cm.). Section: Excessiv starke Füllung von Magen und Darm. Hoden sehr klein. Leber dunkler braun, mit etwas ins Röthliche spielendem Farbenton. Milz von der Größe einer Erbse, weich. Knochenmark fast zerfließlich, mit starker Hyperämie namentlich der Epiphysentheile, erweist sich unter dem Mikroskop als stark hyperämisches, fetthaltiges, lymphoides Mark.

Daselbe besteht der Hauptsache nach noch aus denselben, bisher besprochenen Elementen, jedoch treten jetzt, besonders deutlich im frischen Präparat, eigenthümliche Elemente auf, denen ich eine ganz besondere Wichtigkeit beimesse, da ich sie für die Jugendstadien der rothen Blutkörperchen halte. Es sind das die schon vielfach beobachteten «Spindeln» des Froschblutes. So nennt man schlanke, spindelförmige, an beiden Enden meist scharf zugespitzte Zellen, die fast so lang wie die erwachsenen rothen Blutkörperchen, aber schmaler sind; ihr Protoplasma ist stets, wie ich beobachtet habe, homogen, sehr schwach mattgelb, bei einigen schwach, bei anderen stärker entwickelt. Der Kern ist von der Größe der größten Leukocytenkerne, leicht oval, besitzt im Ruhestadium ein sehr deutliches Kernkörperchen und eine zarte, regelmäßige Netzstructur. Das Protoplasma des Zelleibs wird in der Zusatzflüssigkeit sehr bald farblos, unterscheidet sich aber auch dann noch, trotzdem es bald hernach eine hell-rothviolette Färbung annimmt und körnig wird, in prägnanter Weise dadurch von sämtlichen Leukocyten, daß es von einer feinen, scharfen Linie (Rindenschicht) begrenzt erscheint. Abgesehen von diesem Merkmal unterscheidet sich auch der Kern besonders durch die erwähnte Structur von den Kernen der anderen Zellenarten. — Diese «Spindeln», wie ich sie nach dem Beispiele vieler Autoren nennen will, finden sich in diesem Mark erst ganz vereinzelt.

22. V 92. Männchen (6,7 cm.). Section: Magen und Darm durch Ingesta ganz colossal ausgedehnt. Hoden von normaler Gröfse. Starker Blutreichthum sämmtlicher Gewebe. Leber gelbbraun, von normaler Gröfse und Consistenz. Milz mäfsig weich, 5,5 mm. groß. Knochenmark in den Epiphyfen rothgelb bis roth mit weißer Farbenbeimischung, in der Diaphyse in einem kleinen Bezirk noch rein gelb, gegen die Epiphyfen zu allmählig röthlichgelb werdend.

Die mikroskopische Betrachtung des frischen Präparates zeigt folgende Elemente:

1. Erwachsene rothe Blutkörperchen.
2. Hämoglobinhaltige Zellen mit homogenem Protoplasma und großem Kern:
  - a) Ovale Zellen von der Gröfse der erwachsenen rothen Blutkörperchen und annähernd demselben Hämoglobingehalt. Ihr Kern breit-oval, mit Netzstructur und deutlichem Nucleolus.
  - b) Kleinere ovale und runde Zellen, etwas weniger hämoglobinhaltig, mit dem nämlichen Kern von runder bis ovaler Form.
  - c) Gestreckt-ovale, schlankere Zellen, die Länge der erwachsenen rothen Blutkörperchen fast erreichend. Der Kern von regelmäfsiger, breitnackiger Netzstructur, mit einem Nucleolus, reicht fast bis an die Peripherie im centralen Theile der Zelle.
  - d) Spindelförmige, schlanke Zellen mit meist zugespitzten, zuweilen abgerundeten Enden, von geringerem Hämoglobingehalt. Der Kern groß, oval, reicht an beiden Zellbreitseiten bis nahe an die Peripherie; ein äußerst dünner Protoplasmafaum ist hier blofs sichtbar.
  - e) Spindeln mit scharf zugespitzten Enden, sehr schwach hämoglobinhaltig. Ihr Kern nimmt den größten Theil der Zelle ein, besitzt dieselbe, bekannte Structur und meist auch einen Nucleolus, doch wurde bei einigen Zellen ein solcher vermifst.

- f) Zellen in Mitose in geringer Anzahl: a) eine im Breiten-durchmesser etwas vergrößerte «Spindel» mit wenig Zellprotoplasma und sehr großem Kern, offenbar im Stadium des Mutterfernes, wofür die centrale chromatinfreie, eigenthümlich roth (Methylviolettwirkung?) gefärbte Zellpartie spricht. β) einige ovale Zellen von ungefähr der Länge eines erwachsenen rothen Blutkörperchens, mit centraler, geringer Einschnürung des Zellleibs; darin zwei Tochterkerne in Tonnenform; die achromatische Figur durch einige schwache Fäden angedeutet, in ihrem Bereich die Kernpartie roth, während das übrige Zellprotoplasma schwach röthlichgelb erscheint. γ) Vorgeschrittene Stadien der Zelleinschnürung. δ) Stadien, wo dieselbe soweit gediehen ist, daß die Tochterzellen nur durch einen dünnen Protoplasmafrang noch zusammenhängen. ε) Einzelne getrennte Tochterzellen von der Gröfse der Leukocyten, mit schwachgelbbröthlicher Färbung ihres Protoplasmas; bei einigen ist die charakteristische rothe Protoplasmafärbung noch deutlich zu beiden Seiten eines gestreckten, undeutlichen Kerngebildes ausgesprochen. In dieser, wie in den vorhergehenden Phasen der Kerntheilung (im Stadium der Tochtersterne) sind die Zellcontouren eigenthümlich buchtig, unregelmäfsig, faltig, obgleich das Protoplasma durchaus nicht amöboid ist.
- g) Runde oder leicht ovale Zellen von deutlichem Hämoglobingehalt, mit ovalem, relativ großem Kern.
  - h) Elliptische, stärker hämoglobinhaltige Zellen, halb so groß wie erwachsene rothe Blutkörperchen.
  - 3) Leukocyten mit rothviolettem, meist rundem Kern.
  - 4) Mastzellen, recht häufig mit nur wenigen Granulationen.
  - 5) Leukocyten mit blauem Kerncentrum, in der Regel von polymorph-polynucleärem Charakter.
  - 6) Eosinophile Leukocyten, bei denen zuweilen eine karyomitotische Kerntheilung nachweisbar ist: in der Regel die Tonnenform.

7) Strukturlose, blasse Gebilde mit kaum wahrnehmbarer centraler Blaufärbung, halb so groß wie die allerkleinsten Leukocytenkerne (Kerne untergegangener rother oder weißer Blutkörperchen?).

8) Freie Körner und Fettkugeln.

Schnitte des gehärteten Knochenmarks zeigen folgendes: die Fettzellen sind an Zahl außerordentlich verringert; sie finden sich nur in dem Diaphysenabschnitt noch stark vertreten, in der Peripherie des Epiphysenmarks sind sie hingegen fast vollständig geschwunden. Sämmtliche Gefäße sind nicht unbeträchtlich erweitert und von den verschiedensten Zellformen dicht angefüllt; die die Peripherie einnehmenden, stark erweiterten Capillaren zeigen einen ausgesprochen gewundenen Verlauf. Der übrige Markraum ist von dicht aneinander gedrängten Zellen (Leukocyten in ihren verschiedenen Entwicklungsstadien, speciell eosinophilen Zellen in reichlicher Menge) in einem solchen Grade ausgefüllt, daß insbesondere bei der Untersuchung der Markperipherie es unmöglich ist, Gefäßinhalt vom eigentlichen Markraum abzugrenzen, zumal da eine fortlaufende endotheliale Auskleidung der hier verlaufenden Capillaren nicht zu sehen ist. Die von *Bizzozero*<sup>12)</sup> und *Torre*<sup>13)</sup>, *Löwit*<sup>20 a)</sup>, *Denys*<sup>28)</sup>, *van der Stricht*<sup>154)</sup> beim Vogelknochenmark festgestellten ampullenartig erweiterten Venencapillaren existiren beim Frosche jedenfalls nicht in dem Umfange.

Der Inhalt der letzteren besteht zum geringsten Theile aus erwachsenen rothen und weißen Blutkörperchen, dagegen sind zumeist hier die Jugendstadien der ersteren in den verschiedenen Entwicklungsformen vertreten. Verhältnismäßig sehr selten sind Mitosen anzutreffen, entsprechend dem beim frischen Präparat konstatariten Befund; in ganz enormer Menge dagegen sieht man hier die spindelförmigen Elemente mit ihren Uebergängen zu den ovalen Jugendformen. Innerhalb der großen Gefäße liegen sie bunt durcheinander gemengt mit den anderen Blutelementen, wengleich die *Randpartien* etwas bevorzugter sind, in den kleineren Gefäßen hingegen, namentlich aber in den Capillaren haben sie in ganz ausgesprochenem Maasse die *periphere Zone* der Blutfäule inne, indem sie hier die Gefäßwand förmlich ausstapieren. Es ist deshalb schwer, die Zellen der Wand (Endo-

thelien) von den ihr anliegenden Spindeln zu unterscheiden. Dagegen läßt sich leicht feststellen, daß sämmtliche Spindel-elemente innerhalb der Capillaren, wie überhaupt der Gefäße gelegen sind, während das eigentliche Mark ausschließlich aus typischen Leukocyten und Fett-, resp. Bindegewebszellen zusammengefaßt ist.

Die Aehnlichkeit der Spindelzellen mit den Endothelien der Gefäße ist eine auffallende: homogener, platter, spindelförmiger Zellleib und feinfädige Struktur des großen, bei den Endothelien mehr gestreckten Kerns; die Endothelzelle selbst macht ebenfalls einen schlankeren Eindruck; ob sie auch hämoglobinhaltig war, konnte ich nicht entscheiden, weil die angewandten Fixierungsmethoden das Hämoglobin nur in feiner Verbindung mit dem Protoplasma der erwachsenen rothen Blutelemente und der eosinophilen Granulationen der Leukocyten\*) conserviren, während sämmtliche Jugendstadien der rothen Zellen, die bei der Untersuchung des frischen Objects sich als deutlich hämoglobinhaltig erwiesen, jetzt fast keine Spur davon zeigen.

Bei der Anfertigung des frischen Präparats eines aus dem Herzen entnommenen Blutstropfens ergeben sich ungefähr dieselben Verhältnisse wie beim Markzupfpräparat, nur sind hier die erwachsenen rothen Blutkörperchen naturgemäß zahlreicher, und die weißen erscheinen stark vermindert, dagegen trifft man die spindelförmigen Elemente in reicher Anzahl, wie namentlich auch die älteren Jugendstadien der rothen Zellen; Mitosen kommen selten zur Beobachtung.

Das gehärtete Milzpräparat zeigt die Spindelzelle nicht in derjenigen typischen Lagerung in den Gefäßen, wie in den peripherischen Zonen des Knochenmarks: sie sind in sehr reicher Zahl in den Gefäßlumina anzutreffen, doch ziemlich gleichmäßig mit den übrigen Blutbestandtheilen untermischt; die durchweg

\*) Anmerkung: Der Streit, ob die betreffenden Granulationen eine Hämoglobinverbindung darstellen oder nicht, ist allerdings bis dato noch nicht im positiven Sinne entschieden, allein ich neige gleich der Mehrzahl der Histologen zu der ersten Annahme auf Grund der weiter unten folgenden Ausführungen.

engen Gefäße sind zumeist von kleinem Kaliber und lassen in nur unvollständiger Weise eine Endothelwandauskleidung erkennen: die Capillaren bilden anscheinend wandungslose, mit einander vielfach anastomosierende Bahnen im Milzparenchym.

29. V 92. Männchen (6,5 cm.). Die Sektion ergab einen ganzen Röhrenknochen ausfüllendes rothes, außerordentlich bluthaltiges, fast zerfließliches Mark, welches in der Diaphyse leicht gelb gefärbt erscheint, während in den Epiphysen weisse Farbentöne hinzutreten.

## 2. Sommer.

15. VI 92. Männchen (7,2 cm.). Section: Gewebe blutreich. Magen und Dickdarm recht stark durch Ingesta ausgedehnt. Hoden vergrößert, weich, von mattgraugelblicher Farbe. Der hinter dem Hoden und oberhalb von ihm gelegene sog. Fettkörper sehr groß. Leber mäßig, gelbbraun. Milz auffallend groß (8 mm.), weich und außerordentlich saftreich. Knochenmark in den Diaphysen der Röhrenknochen bereits fetthaltig, während das Epiphysenmark in noch ausgedehntem Umfang ausgesprochen hyperämisch-lymphoid ist, wie die mikroskopische Untersuchung bestätigte; die kreideweissen Farbentöne neben der rothen Grundfarbe treten deutlich hervor.

Die mikroskopische Untersuchung des gehärteten Epiphysenmarks ergibt eine Zunahme der Fettzellen an Zahl und Größe; die Spindelzellenschichten sind in bedeutend geringerem Grade anzutreffen, doch im Verhältniß zu den anderen Zellen noch außerordentlich zahlreich.

15. VII 92. Weibchen (6,8 cm.). Section: Magen mäßig, Darm sehr stark gefüllt. Leber ausgesprochen gelbbraun, recht consistenz. Milz 5,5 mm. groß, derb, wenig bluthaltig. Knochenmark scheint durch den Knochen nur im Bereiche der Epiphysen roth durch, ist hier jedoch zum größten Theile schon fetthaltig; im ganzen Diaphysentheile ausgesprochenes Fettmark und sehr wenig Blut.

Die mikroskopische Untersuchung des gehärteten Marks ergibt eine sehr erhebliche Zunahme der Fettzellen, starke Ver-

schmälerung der Gefäßlumina und Abnahme der Zahl der Spindelelemente, welche nicht mehr in zusammenhängenden Lagen, sondern nur isolirt angetroffen werden.

Im circulirenden Blute sind die Spindeln nicht mehr anzutreffen, dagegen etwas zahlreicher noch die ovalen Jugendformen mit schon intensiver Hämoglobinfärbung, Mitosen überhaupt nicht, während sie im Knochenmarkpräparat noch hier und da zu sehen sind. Zuweilen findet man rothe Blutzellen, welche sich dadurch von den normalen unterscheiden, daß ihr Zellprotoplasma durch mehr oder weniger tiefgreifende Schnürungsfurchen am Ende der Zelle scheinbare Knospungen zeigt; so gestaltete Zellen lassen sich auch in dem Milz-, dagegen nie im Knochenmarkszupfpräparat nachweisen. Geelmuyden<sup>53)</sup> (p. 160) hat sie ebenfalls in der Milz der Frösche gesehen und betrachtet sie nicht als zufällig entstandene Kunstprodukte aus den rothen Blutkörperchen, sondern nimmt für ihr Entstehen folgende Deutung in Anspruch: «vielleicht entledigen sich die rothen Blutkörperchen in dieser Weise eines Theils des unbrauchbaren Protoplasma's». Gegen den Einwand, daß es vielleicht doch Kunstprodukte seien, spricht 1) der Umstand, daß die genannten Gebilde nie im Knochenmarkszupfpräparat zu Gesichte kommen, 2) die Thatfache, daß sie bei im Frühling und Herbst, resp. Winter unterfuchten Fröschen fast ganz fehlen, und 3) trifft man außerdem im circulirenden Blute bei Sommerfröschen ganz besonders oft kernlose, intensiv hämoglobinfarbige Protoplastmakugeln an von der Größe der Leukocyten und ganz unregelmäßig gezackten Contouren. Daß diese Gebilde Umwandlungsprodukte der letztgenannten Elemente darstellen, scheint wohl aus ihrem Hämoglobingehalt ziemlich sicher hervorzugehen, und nur darüber ließe sich diskutieren, ob sie Degenerationsformen des totalen Blutkörperchens, oder aber bloß die oben erwähnten durch Abschnürung von ihrem Zelleibe entstandenen strukturlosen Protoplastmakugeln vorstellen.

15. VIII 92. Weibchen (7,8 cm.) Die Section ergibt keine besonderen Veränderungen im Zustande der Organe, verglichen mit dem bei vor einem Monat unterfuchten Thieren; nur die Milz hat sich verkleinert, ist jetzt bloß 4 mm. groß im Durchschnitt,

derb und wenig bluthaltig; das Knochenmark ist fast vollständig fettig bis auf einen minimalen Rest an feinen Epiphyfenden, der noch lymphoid, aber äußerst blutarm ist. Die mikroskopische Untersuchung des Marks ergibt nur sehr wenig Spindelzellen, fast gar keine Mitosen, ebenso Verminderung der Leucocyten, incl. der eosinophilen Zellen.

### 3. Herbst und Winter.

2. X 91. Männchen (6,7 cm.), am 25. IX im Freien gefangen, anscheinend leblos, im tiefsten Winterschlaf, reagiert auf keine Reize. Bei der Decapitierung entleert sich reichliches, sehr dunkles Blut, mit geringer Tendenz zur Gerinnung. Section: Magen fast leer, Dickdarm mäsig gefüllt. Hoden groß. Muskulatur gelbgrau, mit sehr deutlichem rötlichem Schimmer. Venen überall prall gefüllt. Leber und Milz tief dunkelroth, besonders erstere fast schwarzroth\*), sehr weich und außerordentlich bluthaltig. Knochenmark in einem großen Bereiche an den Epiphyfen tiefroth durchscheinend, erscheint nach dem Anschneiden des Knochens als ausgesprochenes Fettmark, ohne eine Spur von Blutbeimengung, während an seiner Peripherie die ganze Innenfläche des Epiphyfenknochens von einem weitmaschigen Capillarnetz ausgekleidet ist, das ein stark bluthaltiges Knochenmark vorhin vorgetäuscht hat.

Das Zupfpräparat dieses Organs in Methylviolettchloratriumfärbung zeigt ausschließlich rothe erwachsene Blutkörperchen und Leucocyten in ihren verschiedenartigsten Formen: besonders zahlreich sind die polymorphkernigen vertreten. Im gehärteten Organe ergibt die mikroskopische Untersuchung einen ausgesprochenen Fettcharakter desselben: die Zellen sind sehr groß und lassen zwischen sich nur vereinzelte Leucocyten sehen, welche in etwas dichteren Anhäufungen in der Markperipherie zu sehen sind; die Gefäße sind schmal und von ausschließlich erwachsenen

\*) Anmerkung: Die typischen periodischen Farbenveränderungen der Leber in den verschiedenen Jahreszeiten führen Weber<sup>186)</sup>, Remak<sup>184)</sup> und Eberth<sup>82)</sup> auf die periodische Pigmentinfiltration dieses Organs zum Winter zurück.

rothen Blutkörperchen erfüllt. Letztere bilden auch fast den einzigen Bestandtheil des circulirenden Blutes.

9. XI 92. Weibchen (6,6 cm.), direct vom Grunde eines Teiches aus dem Schlamm hervorgeholt. Wider Vermuthen traf ich den Frosch nicht schlafend an, vielmehr bewegte er sich recht lebhaft und machte Fluchtversuche; diese Thatfache stand vielleicht mit den damaligen Witterungsverhältnissen im Zusammenhange: es war nämlich ein paar Tage vorher Thauwetter eingetreten, welches sogar die bereits im October gebildete Eisdecke des Teiches wieder zum Schwinden gebracht hatte.

Ehe ich zur Section der Organe schritt, wurde ein Versuch am Mesenterium des lebenden Thieres zu folgendem Zwecke ausgeführt. Ich wollte mir endgültige Klarheit darüber verschaffen, daß der Winterfrosch kein einziges der sog. «spindelförmigen» Elemente mehr in seinem Blute beherberge; aus diesem Grunde war es nothwendig, letzteres nicht allein in situ innerhalb der Gefäße, sondern auch in circulirendem Zustande zur direkten Anschauung zu bringen. Als das anerkannt beste Beobachtungsobjekt ist das Mesenterium anzusehen, wo die Gefäße ja in einer dünnen, zarten, relativ durchsichtigen Membran ausgebreitet liegen. Ich verfuhr nach der Angabe von Eberth-Schimmelbusch<sup>84\*)</sup>. Die Untersuchung des Gefäßinhalts, speziell der Capillaren bestätigte in Allem die bisher auf andere Weise gewonnenen Thatfachen: die erwachsenen rothen Blutkörperchen bildeten den Hauptbestandtheil des Blutes und repräsentirten zugleich das einzige farbige Element; die «Spindelzellen» fehlten gänzlich; die Zahl der weißen Blutkörperchen war relativ sehr gering.

Der makroskopische Befund der Organe dieses Thieres bot fast nichts von dem des Octoberfrosches abweichendes dar, nur war die venöse Hyperämie sämmtlicher Gewebe im vorliegenden Fall nicht so erheblich; die Milz war noch kleiner; Magen und Darm leer.

Während des Winters 1891 und der ihm folgenden Monate bis März standen mir nur solche Frösche zur Verfügung, welche

\*) Mit Benutzung des Thoma'schen Objektträgers.

im hiesigen Institut in großen, breiten, mit Wasser gefüllten Gefäßen unter Moos bei einer Temperatur von mindestens 6° R. gehalten waren. Sie konnten deshalb nicht als unter normalen Verhältnissen befindlich angesehen werden, weil sie die ganze Zeit nicht im typischen Schlafe zubrachten; sie bewegten sich vielmehr recht viel und nahmen Nahrung zu sich: der Magen erwies sich bei der Section regelmässig mit Moospartikeln ziemlich reichlich gefüllt. — Dem entsprechend präsentirte sich das Knochenmark nicht als Fettmark, sondern, wie das bei hungernden Thieren stets zu beobachten ist, als ausgesprochenes Gallertmark vom bekannten Charakter (feine, sternförmige Zellen mit zahlreichen Fortsätzen, die mit denen der benachbarten Zellen und untereinander ein reiches Anastomosenetz bilden; stellenweise Leukocyten; Gefäße eng und fast ohne Inhalt). Das Zupfpräparat desselben ergab einen Gehalt an den bekannten, verschiedenartigen Leukocyten und einigen rothen erwachsenen Blutzellen; hie und da waren Fettkugeln sichtbar.

#### D. Die Leukocyten des Frosches.

Ich halte es für gerathen, an dieser Stelle, im Anschluß an meine obigen Protokolle, noch einige Bemerkungen hinsichtlich der berührten morphologischen Verhältnisse der Leukocyten beizugeben. — Seit Alters her ist man gewöhnt, letztere je nach der Beschaffenheit ihres Protoplasmas in zwei Arten zu trennen, in grob und fein granulirte, resp. homogene Leukocyten. Auch ich schliesse mich dieser altbewährten Methode der Unterscheidung im Prinzip völlig an, und halte es deshalb auch — speciell für histologische Zwecke — für überflüssig, von den fein granulirten Elementen noch eine Zellform als Unterabtheilung abzutrennen, nämlich die sogenannten freien Kerne, d. i. Leukocyten mit minimaler Protoplasmaumgrenzung des Kerns. M. Schultze<sup>146</sup>) hat eine neue Eintheilungsmethode eingeführt, welche hauptsächlich auf die verschiedene Grösse der Zellen und besonders die verschiedene Gestalt der Kerne Bezug nimmt. Alle diese Zell-

abtheilungen decken sich, wie Müller<sup>101</sup>) und Grünberg<sup>84</sup>) richtig anführen, fast vollständig mit denen, welche Ehrlich<sup>38</sup>) und seine Schüler, namentlich Einhorn<sup>39</sup>) beschrieben haben, die eine Eintheilung dieser Zellen nach ihrem differenten mikrochemischen Verhalten vornahmen und gleichzeitig daraus auf ihre genetische Verschiedenheit schlossen. Eine solche nehmen die meisten Autoren nicht an, da durch die Unterscheidung von fein- und grobgranulirten Leukocyten bloß die Thatfache verdeutlicht werden soll, daß dieselben im Blut und den Organen gewöhnlich in 2 typischen Erscheinungsformen auftreten, weil die Uebergänge in nur geringer Zahl nachweisbar sind (M. Schultze<sup>146</sup>), Flemming<sup>43</sup>), Lavdowsky<sup>83</sup>), Löwit<sup>86, 87</sup>), H. F. Müller<sup>101</sup>). Die Unterscheidung mit Hilfe der Methylviolett färbung ermöglicht ferner, wie aus meinen Beobachtungen hervor geht, die einzelnen Entwicklungsphasen der Leukocyten deutlich zur Anschauung zu bringen: es scheiden sich nämlich dadurch die jüngeren Zellen mit dem meist runden Kerne, der gewöhnlich nur ganz gering polymorph erscheint, scharf von den älteren, ausgesprochen polymorphkernigen, resp. polynucleären Leukocyten\*). Ob letztere bereits Degenerationsformen (Löwit<sup>86</sup>) darstellen oder noch theilungsreife Zellen (indirecte Fragmentirung Arnold<sup>2, 3</sup>), das lasse ich dahin gestellt; nur will ich bemerken, daß die typische Leukocytenvermehrung wohl allein auf dem Wege der Karyokinese erfolgt: darauf weisen die Arbeiten von Flemming<sup>47, 48, 49</sup>) und seinen Schülern Bockendahl<sup>18</sup>), Drews<sup>30</sup>), Möbius<sup>97</sup>), Paulsen<sup>112</sup>) und Schedel<sup>142</sup>) hin; ferner treten für diese Lehre ein Kultschitzky<sup>60</sup>), Neumann<sup>107</sup>), Spronck<sup>156</sup>), Prins<sup>128</sup>), H. F. Müller<sup>101, 102, 103</sup>) und viele andere. Ich schliesse mich den Genannten insofern an, als ich in der Lage bin, die von Dekhuyzen<sup>26</sup>) (am Frosch), Denys<sup>28</sup>), Bizzozero<sup>12</sup>) (am Vogel), Müller<sup>103</sup>), Rieder<sup>103</sup>), Frei-

\*) Anmerkung: Durch diese Tinction wird ebenfalls klar, dass auch die grobkörnigen Elemente, die Mastzellen (Ehrlich<sup>38</sup>), Westphal<sup>167</sup>) und die eosinophilen Zellen (Ehrlich) bloss verschiedene Unterabtheilungen je einer der beiden durch die Kernfärbung unterschiedenen Gruppen von Leukocyten ausmachen. (cf. p. 26/27)

berg<sup>51)</sup> (am Säugethier) berichteten Beobachtungen über mitotische Kerntheilungen eosinophiler Leukocyten durch meine (cf. p. 33) Untersuchungen zu bestätigen. — Was nun weiterhin den viel umfrittenen Character der eosinophilen Granula dieser Zellenart anlangt, so sehen die meisten Autoren dieselben für blutfarbstoffhaltige Gebilde an; ich stimme ihnen bei, denn für die Hämoglobincomposition der Körnchen spricht schon die grüngelbliche Farbe, in der sie sich unter dem Mikroskop im frischen, ungefärbten Präparat präsentiren, dann aber insbesondere ihr Verhalten gegenüber den für das Hämoglobin charakteristischen Tinctionsmitteln und ihr Eisengehalt, den jüngst Freiberg<sup>51)</sup> wenigstens für einen Theil von ihnen nachgewiesen hat. Ich schliesse mich ferner den Ausführungen des letztgenannten Autors (l. c. p. 56) vollkommen an, wenn er ausagt, das durch die Versuche und Beobachtungen von Ehrlich<sup>38, 53)</sup>, Schwarze<sup>127)</sup> und H. F. Müller<sup>101)</sup>, welche gegen die Hämoglobinnatur der betreffenden Granulationen das Wort erheben, «nichts weiter sicher bewiesen zu sein» scheint, «als das der Farbstoff, der möglicherweise den eosinophilen Körnchen anhaftet, eine festere Verbindung mit der Grundsubstanz eingegangen ist, als es beim Hämoglobin der rothen Blutkörperchen der Fall ist.»

Auf dem letzten Anatomencongress in Wien berichtete Dekhuyzen<sup>27)</sup> über seine Untersuchungen am Amphibienblut. Auf Grund sehr sorgfältiger Beobachtungen über die Morphologie der Blutzellen besonders beim Frosch gelangte dieser Forscher zu dem Resultate, das es fünf «selbständige» Zellenarten im Blute dieser Thiere gebe, gekennzeichnet durch besondere sog. «Leitmerkmale» oder «Leiteigenschaften», und zwar: 1) Erythrocyten (Chromocyten) und Erythroblasten, 2) feinkörnige Leukocyten und Leukoblasten, 3) grobkörnige Leukocyten und Leukoblasten (eosinophile Zellen), 4) Thrombocyten (Spindelzellen) und Thromboplasten, 5) Mastzellen oder Klastocyten.

Die erste Gruppe entspricht den früher von mir als «erwachsene rothe Blutkörperchen» und reife «Spindeln» characterisirten Elementen; die 2. Abtheilung umfasst meine feinkörnigen Leukocyten; in 3) finde ich meine grobkörnigen Leukocyten

wieder, wobei aber 5) (Mastzellen) einbegriffen ist; die 4) Gruppe, die Thrombocyten (Spindelzellen), entspricht nach meiner Ansicht den jüngsten Formen meiner Spindeln.

Was nun endlich die von mir gefundenen Mengenverhältnisse der leukocyten Elemente im Froschorganismus in den verschiedenen Jahreszeiten anbelangt, so veranlassen mich die Beobachtungen im Frühjahr, für diese Zeit eine lebhaftere Regeneration dieser Zellen vorauszusetzen, welche in minder ausgesprochener Weise im Sommer und in zum Herbst hin stetig abnehmender Intensität fortbestand, um während des Winterschlafs dieser Thiere vollständig zu sistiren. Die Beobachtung von Schumacher<sup>(149, p. 51)</sup>, «das die Frösche des August und September entschieden weniger Leukocyten besitzen als die des Juni und Juli», vermag ich somit voll zu bestätigen, dagegen keine sicheren Angaben zu machen, wo speciell im Körper der Thiere die Neubildung, resp. Vermehrung dieser Elemente vor sich gehe; jedenfalls kann ich dem Knochenmark und der Milz in dieser Hinsicht keine Bedeutung beimessen, da die weissen Blutkörperchen im circulirenden Blute in ganz besonders vermehrter Zahl bereits zu einer Zeit (im Mai) aufzutreten begannen, wo das Knochenmark noch lange nicht den ausgesprochenen lymphoiden Character an sich trug, und ebenso die Milz noch nicht ihre volle Entwicklung erlangt hatte (cf. die Protokolle). Da nun die Amphibien bekanntlich keine eigentlichen Lymphdrüsen, wie z. B. die Säuger besitzen, so bleibt nichts anderes übrig, als auf die Angaben von Cuénot hinzuweisen, welcher (24, p. 59/60) für die Homologie der «couche cellulaire» der die meisten Arterien umhüllenden Lymphräume, resp. Lymphgefäße (Rusconi<sup>140)</sup> mit den «ganglions lymphatiques» eintritt. Außerdem muß hier auf das reichliche Vorkommen von Leukocyten in der Submucosa der Tunica propria des Darmes aufmerksam gemacht werden (vgl. Schmul<sup>147)</sup> p. 24); über eine mitotische Vermehrung derselben an dieser Stelle habe ich indeffen keine Erfahrung.

## E. Zusammenfassende Erörterung über Ort und Modus der Blutbildung\*) beim Frosch.

### I. Ort der Bildung rother Blutzellen.

Es kann wohl heutzutage als ausgemacht gelten, daß beim erwachsenen Frosch wesentlich dem Knochenmark die Aufgabe zufällt, rothe Blutzellen zu produciren (Bizzozero<sup>15</sup>), Torre<sup>16</sup>), Aly<sup>1</sup>), Eberth<sup>33</sup>) u. a.). Die wenigen, von der allgemein als richtig anerkannten Lehre abweichenden Ansichten einzelner Autoren erklären sich sämmtlich durch die von denselben vertretenen Theorien über die Blutbildung, die ich auf Grund der weiter unten folgenden Ausführungen nicht für richtig halten kann.

Was nun meine eigenen Untersuchungen über die Leistungen des Froschknochenmarks in den verschiedenen Jahreszeiten anbetrifft, so haben dieselben zu dem Ergebniss geführt, daß dieses Organ alljährlich einen cyklischen Wechsel von Ruhe und Thätigkeit durchmacht.

Aus meinen oben ausführlich behandelten Protokollen geht nämlich mit Klarheit hervor, daß der Frosch, wie wohl auch die übrigen anuren Amphibien, bezüglich seiner Blutbildungsverhältnisse sich anders verhält, als die daraufhin genauer untersuchten höheren Wirbelthiere. Während bei diesen die Hauptstätte für die Regeneration der rothen Blutkörperchen unter physiologischen Verhältnissen ununterbrochen durch das ganze Leben des Individuums funktionirt und im Laufe dieser Zeit verhältnismäßig unwesentliche Modificationen, die hauptsächlich durch die physiologische Altersinvolution der Organe bedingt sind, erleidet, — sehen wir die Blutbildung beim Frosche sich in gesetzmäßiger Abhängigkeit

\*) Anmerkung: Unter «Blutbildung» und anderen synonymen Bezeichnungen verstehe ich an dieser, wie auch an allen übrigen Stellen dieser Schrift ausschliesslich die Bildung rother Blutkörperchen.

vom Wechsel der Jahreszeiten und dem damit verbundenen Wechsel im physiologischen Verhalten des Thieres überhaupt sich vollziehen. Im Verlaufe eines jeden Jahres folgt auf eine verhältnismäßig kurze, aber durch eine excessive Thätigkeit des Blutbildungsorgans ausgezeichnete Periode eine lange Ruhepause, während welcher Zeit die Hämatopoësis vollständig sistirt, gleich den Ernährungsvorgängen beim Thiere, obgleich die übrigen Functionen des Organismus — wenngleich bedeutend verlangsammt und abgeschwächt — ununterbrochen weiter fortbestehen.

Dem entsprechend präsentirt sich uns das Knochenmark unter verschiedenen und typischen Erscheinungsformen, welche gesetzmäßig aufeinander folgen und einen vollständigen Jahreskreis herstellen, dessen einzelne Phasen sich scharf durch die früher angegebenen äußeren Lebensverhältnisse der Thiere kennzeichnen lassen.

Beginnen wir mit dem Stadium, in dem die sämmtlichen animalen wie vegetativen Functionen beim Frosche theilweise oder ganz darniederliegen, nämlich mit dem Winterschlaf, so erscheint hier das Knochenmark durchweg als typisches Fettmark, nur spärlich von Leukocyten durchsetzt. In fast demselben Zustande treffen wir es noch beim Frosche im Frühling, selbst einige Zeit nach der Laichzeit, an, nur daß hier, speciell im Bereiche des Epiphysemarks, die Leukocyteninvasion von der Peripherie aus sich mehr und mehr bemerkbar macht.

Gemäß den mit fortschreitender Jahreszeit immer günstiger werdenden Witterungsverhältnissen vollzieht sich weiterhin eine ganz allmähliche Umwandlung des Knochenmarks, welches seinen ausgeprochenen Fettcharacter verliert und sich schließlich — etwa einen Monat nach dem Erwachen der Frösche vom Winterschlaf — in das sog. lymphoide Mark (Virchow) verwandelt. Diese Metamorphose geschieht, wie gesagt, sehr langsam, und man wird dadurch in die angenehme Lage gesetzt, die einzelnen Abstufungen der wechselnden makro- und mikroskopischen Erscheinungsformen des Knochenmarks im Verlaufe der physiologischen Metaplasie sehr genau zu unterscheiden und in eine Reihe zu bringen. Dieses geschieht bequem durch die folgenden, theilweise von Blechmann<sup>17</sup>) stammenden Bezeichnungen:

Fettmark — hyperämisches Fettmark — hyperämisch-lymphoides Fettmark — hyperämisches lymphoides Mark; alles zuerst im Bereiche der Epiphyphen, später auch der Diaphyse.

Um Wiederholungen zu vermeiden, verzichte ich auf die Schilderung dieser verschiedenen Arten des Marks und verweise auf meine Ausführungen in den früher mitgetheilten Protokollen.

Wie sich aus letzteren weiterhin ergibt, beginnt die eigentliche hämatopoëtische Funktion des Knochenmarks erst nach seiner vollständigen Ausbildung zum lymphoiden Mark, in dessen beträchtlich erweitertem Gefäßgebiet die Produktion von neuen farbigen Blutzellen nunmehr mit einer solchen Energie erfolgt, daß man in Anbetracht der äußerst langsamen Vorbereitung des Organs hierzu staunen muß. So plötzlich und in einer solchen Masse treten jetzt sämtliche Jugendformen der rothen Blutkörperchen auf, daß spätestens innerhalb  $1\frac{1}{2}$  Wochen bereits der Höhepunkt der Blutbildung erreicht ist. Diese excessive Thätigkeit des Organs hält jedoch nicht lange an, denn bereits nach weiteren  $1\frac{1}{2}$  bis 2 Wochen treten die ersten deutlichen Anzeichen der physiologischen Involutionsperiode auf: die Hyperämie läßt nach, und das Mark beginnt stärker fetthaltig zu werden; zunächst nur auf einen kleinen Bezirk des Diaphysenabschnitts beschränkt, breitet sich das Fettmark unaufhaltsam nach den Epiphyphen hin aus, indem gleichzeitig auch im Bereiche des Epiphyphenmarks die Fettzellen sich zu vergrößern und an Zahl zuzunehmen beginnen. Nach Verlauf eines Monats etwa besteht schon das gesammte Diaphysenmark aus Fett, zunächst noch ziemlich reichlich von Leukocyten durchsetzt, die Epiphyphen aber enthalten allein noch fetthaltiges, typisches lymphoides Mark, in dem die Hämatopoësis fort dauert. Zu Anfang August ist die Fettinfiltration des Knochenmarks endlich soweit gediehen, daß vom lymphoiden Epiphyphenmark, gekennzeichnet durch seine charakteristische kreideweisse Farbe gegenüber der gelben des übrigen, leukocytenarmen Fettmarks nur noch eine minimale, dünne Schicht in der äußersten Peripherie am

Ende des Markcylinders übrig geblieben ist. Wie aus den Protokollen vom Juni ersichtlich ist, trat dieser durch die weisse Färbung ausgezeichnete Charakter des lymphoiden Marks bereits dann auf, als die Hyperämie desselben nachzulassen begann, und damit die bis dahin vorherrschende rothe Farbe mehr und mehr zurücktrat. — Ein paar Wochen vor dem Rückzuge der Frösche zum Winterschlaf enthielten sämtliche Röhrenknochen durchweg Fettmark, resp. lymphoides Fettmark, und die Hämatopoësis, die schon längere Zeit vorher an Intensität bedeutend eingebüßt hatte, hörte nunmehr vollends auf.

Es ist hier der Ort, einiges über die Art und Weise, wie sich das lymphoide Mark in den Knochen ausbreitet, mitzuthemen.

Im Jahre 1882 wandte sich Neumann<sup>107)</sup> energisch gegen die bis dahin allgemein geltende Ansicht, daß die Epiphyphen in einem gewissen Gegensatz zu der Diaphyse ständen, indem vorzugsweise die ersteren das lymphoide Mark beherbergen sollten; seine Beobachtungen befähigten ihn vielmehr zu dem Schlusse, daß bei jedem Anstoß zur Metaplasie des normaliter in den Röhrenknochen befindlichen Fettmarks in lymphoides Mark eine ausgesprochen centrifugale Richtung der Ausbreitung des letzteren, ohne Rücksichtnahme auf das Einhalten einer Grenze zwischen Dia- und Epiphyse, eingeschlagen wird, und zwar in der Weise, daß das Mark der dem Rumpfe nähergelegenen (proximalen) Röhrenknochen zunächst von der Umwandlung betroffen wird, und erst ganz zuletzt das der entfernteren (distalen) Extremitätenknochen. Die Metaplasie des lymphoiden zum Fettmark erfolge wiederum in umgekehrter, centripetaler Richtung, in analoger Weise vom Marke der distalen Knochen an beginnend.

Das Knochenmark des Frosches zeigt nun ein abweichendes Verhalten, was wohl damit zusammenhängt, daß derselbe kein mit dem Spongiosa-Epiphyphenmark der Säuger auf die gleiche Stufe zu setzendes Epiphyphenmark besitzt (cf. Ecker 36, p. 18). Ich fand nämlich im Froschknochenmark bei der physiologischen, in jedem Frühling erfolgenden Metaplasie des

Fettmarks in lymphoides und umgekehrt des letzteren in Fettmark im Sommer und Herbst stets einen deutlichen Gegensatz des Epiphyfen- zum Diaphyfenmark. Es zeigte sich, daß das lymphoide Mark und davon in direkter Abhängigkeit dessen hämatopoëtische Funktion gleichzeitig und zuerst in sämtlichen Epiphyfen der Röhrenknochen auftritt, und ferner, daß beim Beginn der physiologischen Involution im Sommer in sämtlichen Epiphyfenabschnitten das Mark sich am längsten lymphoid erhält und dem entsprechend schliesslich allein noch hämatopoëtisch funktioniert, während es im Bereich der Diaphyfen stets und bereits relativ früh ausgesprochen fetthaltig wird. Zu meinen Untersuchungen wählte ich vorzugsweise die verhältnismässig stark entwickelten Knochen der unteren Extremitäten beim Frosche, also Femur, Tibia, Metatarfalia und die Knochen der Grundphalangen.

Ob der erwähnte Unterschied zwischen Frosch und Säuge- thier auf der Verschiedenheit der Gefäßversorgung be- ruht, muß ich dahingestellt sein lassen.

Die Erörterung der Frage, wo speciell innerhalb des Gefäß- systems des Knochenmarks die Bildung von rothen Blutelementen vor sich gehe, gehört eigentlich ebenfalls in den Bereich dieses Capitels, doch habe ich vorgezogen, diesen wichtigen Abschnitt im Anschluß an die im nächsten Capitel zu behandelnden Thatfachen zu besprechen, weil so der innere Zusammenhang besser gewahrt erscheint, und andererseits die sonst unausbleiblichen Wiederholungen vermieden werden.

## II. Modus der Entstehung rother Blutkörperchen

Bevor ich einen zusammenfassenden Bericht über meine eigenen Resultate gebe, halte ich es für nothwendig, eine Be- sprechung der heute geltenden Ansichten über die Ent- stehungs- weise der farbigen Blutelemente voranzuschicken, so weit sie sich auf den Frosch in Sonderheit beziehen.

Wie aus dem historischen Theil meiner Abhandlung hervor- geht, sprechen sich die Embryologen recht einmüthig für den

histo-genetischen Zusammenhang zwischen den primären Gefäßen und Blutkörperchen aus: derselbe soll noch klar hervortreten bei schon völliger Differenzirung beider und nach Etablirung der Blutcirculation (Gerlach<sup>57</sup>), Stricker<sup>155</sup>) Bonnet<sup>21</sup>), Ziegler<sup>170</sup>) u. a.). Erst in einem mehr vorgeschrittenen Sta- dium der Larve soll die Weiterentwicklung der Gefäße und Blutzellen einen getrennten Weg einschlagen, indem sich die letzteren von jetzt ab selbstständig durch Theilung weiter ver- mehren.

In welcher Weise sich nun die Regeneration dieser Elemente weiterhin vollzieht, namentlich nach dem Erscheinen der weissen Blutkörperchen im Blute und im erwachsenen Organismus, darüber herrscht noch gegenwärtig grose Unklarheit, wie die grose Zahl der hierüber aufgestellten Hypothesen lehrt. Nur darin scheinen wohl alle Autoren einig zu sein, daß sich die Regenerationsverhältnisse beim Erwachsenen total von denen beim Embryo unterscheiden, trotzdem bis hierzu meiner Ansicht nach noch kein einziger stichhaltiger Grund dafür vorliegt, vielmehr schon der aprioristische Schluß das Gegentheil fordert.

Als Ausgangspunkt für die Discussion der überhaupt mög- lichen Hypothesen über die Entstehungsweise der rothen Blut- körperchen wähle ich die von fast allen acceptirte Thatfache, daß im erwachsenen Organismus des Frosches, wie der meisten Wirbel- thiere, das Knochenmark die Hauptblutbildungsstätte darstellt. In Bezug auf den Ursprung der farbigen Blutzellen daselbst lassen sich nach Neumann<sup>108</sup>) allein folgende zwei Möglichkeiten an- führen: die jungen rothen Blutkörperchen entwickeln sich entweder aus morphologischen Bestandtheilen des Blutes, zuge- führt dem Knochenmark durch die Arterien, oder aus Gewebs- elementen des Marks selbst.

Die erste Möglichkeit muß nach Ansicht fast sämtlicher Autoren zurückgewiesen werden. Allerdings giebt es noch heute eine kleine Anzahl von Forschern, welche darin von allen übrigen abweichen, daß sie keine Neubildung von rothen Blutkörper- chen annehmen, sondern bloß eine Proliferation von Ele- menten, die in continuirlicher Reihe seit der Embryonalzeit sich

fortpflanzen, somit im Blute als farbige, resp. farblose Elemente präexistiren. Dieselben sind als Jugendstadien der rothen Blutzellen anzusehen und haben sich vorzugsweise in den venösen Capillargefäßgebieten bestimmter Organe, namentlich des Knochenmarks, für das ganze Leben des Individuums niedergelassen. Die betreffenden Forscher, Bizzozero<sup>14)</sup>, Torre<sup>14)</sup>, Löwit<sup>90)</sup>, Denys<sup>28)</sup>, van der Stricht<sup>154)</sup>, sprechen sich ferner sämmtlich für die Karyokinese als den einzigen Vermehrungsmodus der rothen Blutkörperchen aus.

Gegen diese von den Genannten vertretene Anschauungsweise von der Blutbildung im Knochenmark hat neben anderen Autoren besonders Neumann<sup>107, 108)</sup> Front gemacht. Derselbe führt gegen die Theorie von der embryonalen Herkunft der rothen Blutkörperchen die bis dahin wenig oder garnicht beachtete Thatfache ins Feld, daß auch postembryonal, unabhängig von dem schon bestehenden Knochenmark, beim erwachsenen Menschen jederzeit unter verschiedenen theils physiologischen, theils pathologischen Verhältnissen neues lymphoides, hämatopoëtisches Mark gebildet werde. Da im erwachsenen Organismus des Menschen, wie überhaupt der Vertreter der beiden höchsten Wirbelthierklassen, das circulirende Blut anerkanntermaßen normaliter keine zur Reproduktion befähigten jungen rothen Blutzellen führt, so ist eine Einwanderung von solchen in das neugebildete Mark durch den Blutstrom absolut ausgeschlossen, und der einzig mögliche Schluß ist: die jungen rothen Blutkörperchen gehen durch Neubildung aus Markbestandtheilen hervor.

Ich bin in Bezug auf diese Frage zu demselben Ergebniss wie Neumann gekommen.

Aus den oben mitgetheilten Protokollen über meine Untersuchungen am Frosche in den verschiedenen Jahreszeiten geht die Thatfache hervor, daß bei dieser Species unter den anuren Amphibien ein physiologischer Wechsel von Blutkörperchenbildung und absolutem Stillstand dieser Funktion existirt. Im Stadium der Ruhe trifft man weder im circulirenden Blut (Herzblut), noch in den überhaupt in Betracht kommenden Organen

eine einzige Zellart an, die als eine Vorstufe des rothen Blutkörperchens gelten könnte, namentlich keine der im Frühling und Sommer zum Theil massenhaft beobachteten Jugendformen, nämlich der sogenannten «Spindeln»; überall präsentiren sich jetzt die farbigen Zellen ausschließlich als erwachsene rothe Blutkörperchen.

Vulpian<sup>164)</sup>, dessen diesbezügliche Beobachtungen ich voll zu bestätigen in der Lage bin, äußert sich über die Zeitverhältnisse in denen er die Jugendformen der rothen Blutkörperchen ausschließlich gefunden hat, wie folgt (p. 1284): «Je dois dire que, même dans la période de l'année où il (Golubew<sup>62)</sup> a observé, à savoir du milieu de fevrier au milieu de mars, ces cellules ne me paraissent se rencontrer dans le sang des grenouilles qu'exceptionnellement, et, dans d'autres saisons, j'ai souvent fait plusieurs préparations du sang d'une grenouille sans voir un seul de ces éléments.»

Somit ist man zu der Annahme genöthigt, daß bei dieser Thierpecies eine periodisch erfolgende wirkliche Neubildung von jugendlichen rothen Blutkörperchen stattfinden muß.

Während nun bei Säugern das durch Metaplasie des Fettmarks erzeugte lymphoide Mark auch als hämatopoëtisches gelten kann, ergab sich dagegen für den Frosch, daß das lymphoide Mark nicht ohne weiteres zugleich als solches angesehen werden darf, denn ich fand im Anfang Mai bereits deutlich ausgebildetes lymphoides Mark ohne Anzeichen von Bildung rother Blutkörperchen.

Aus dem Gefagten geht somit hervor, daß eine Regeneration der rothen Blutkörperchen allein durch Neubildung der betreffenden Elemente zu geschehen hat, und zwar nicht aus freien, dem Circulationsblute angehörenden Zellen, sondern aus Gewebs-elementen des Knochenmarks, speziell des lymphoiden. Hier sind also die eigentlichen Mutterzellen der Jugendformen rother Blutkörperchen zu suchen, und wir müssen annehmen, daß sie in geringer Zahl und gewissermaßen «schlummernd» — nach Analogie der schlummernden Sehnervenzellen (Grawitz und Viering) — die Ruhezeit verbracht haben.

Sehen wir uns nun die Elemente des Knochenmarks etwas näher an, so finden wir;

- 1) Stützgewebe, welches aus Binde-, resp. Fettgewebe besteht;
- 2) ein reich entwickeltes Gefäßnetz mit Endothelwandauskleidung, die aber im Bereiche der Capillaren unvollständig ist und Lücken aufweist;
- 3) aus im Gewebe eingelagerten lymphoiden Markzellen.

Die Möglichkeit einer Entstehung der rothen Blutzellen aus Bindegewebs-, resp. Fettzellen ist von vornherein zurückzuweisen, ist auch von niemandem behauptet worden. Es sei nebenbei erwähnt, daß diese Elemente den stabilsten Bestandtheil des Marks bilden, und daß eine Zellvermehrung an ihnen nur äußerst schwer nachweisbar ist. Denys<sup>28)</sup> (p. 227), welcher das Mark bei Vögeln in feinen verschiedenen Erscheinungsformen eingehend studirt hat, sagt über sie: «jamais nous n'avons surpris dans leur noyau des signes de division.»

Diskutirbar sind somit nur noch die zwei anderen Möglichkeiten der Entstehung farbiger Blutzellen 1) aus leukocytären Elementen und 2) Endothelzellen oder, wie sich Neumann<sup>108)</sup> (p. 394) vorsichtig ausdrückt, «vom Protoplasma der Gefäßwandungen.»

Wie aus der oben gegebenen historischen Uebersicht hervorgeht, nimmt die überwiegende Mehrzahl der Autoren den Standpunkt ein, daß allein eine Entstehung aus leukocytären Elementen in Betracht kommen könne. Zu diesem Schluß sind die meisten derselben auf Grund von theoretischen Erwägungen gelangt, weil ihre Beobachtungen an den verschiedenen Wirbelthierclassen keine in dieser Hinsicht direkt verwertbaren Thatfachen ergeben hatten; viele Anhänger dieser Hypothese wagten es eben nicht, die Möglichkeit einer Entstehung farbiger Blutkörperchen aus Endothelien in den Kreis ihrer Betrachtung zu ziehen.

Gewissenhafte Forscher bekennen frei, daß sie die Hypothese der Blutbildung aus leukocytären Elementen nur in der Form einer Vermuthung aufrecht erhalten, weil sie eben thatsächlich einen Uebergang von unzweifelhaft leukocytären in unzweifelhaft erythrocytäre Elemente trotz genauesten Forschens

nicht haben nachweisen können. Ich nenne hier als Vertreter dieser Richtung bloß folgende: Neumann<sup>108)</sup>, Ranvier<sup>129)</sup>, Flemming<sup>44)</sup>, Aly<sup>1)</sup>, Eberth<sup>33)</sup>, Freiberg<sup>51)</sup>. — Diesen eben Angeführten steht die große Reihe der übrigen Autoren gegenüber, welche einen Uebergang von Leukocyten, resp. weißen Blutkörperchen in jugendliche rothe Zellen wirklich beobachtet haben wollen.

Ich verzichte auf eine Aufzählung sämtlicher diesbezüglicher Arbeiten und beschränke mich in Folgendem, wie natürlich, nur auf diejenigen, die nach Untersuchungen ausschließlich oder zum Theil an Fröschen verfaßt sind. Es sind das die Arbeiten von Jones<sup>76)</sup>, Weber<sup>165)</sup>, Gerlach<sup>57)</sup>, Molefchott<sup>98)</sup>, Kölliker<sup>79)</sup>, Rindfleisch<sup>136)</sup>, Erb<sup>10)</sup>, von Recklinghausen<sup>130)</sup>, Schklarewski<sup>143)</sup>, Golubew<sup>62)</sup>, Neumann<sup>105)</sup>, Bizzozero<sup>14)</sup>, Torre<sup>14)</sup> (die beiden letzteren haben übrigens seit 1880/81 ihre Ansicht geändert), Rollet<sup>138)</sup>, Schmidt<sup>144)</sup>, Semmer<sup>151)</sup>, Ranvier<sup>129)</sup>, Vulpian<sup>164)</sup>, Flemming<sup>44)</sup>, Renaut<sup>135)</sup>, Malassez<sup>92)</sup>, Lavdowsky<sup>82)</sup>, Feuerfack<sup>42)</sup>, Aly<sup>1)</sup>, Eberth<sup>33)</sup>, Phisalix<sup>119)</sup>, Owfjannikow<sup>111)</sup>, Cuénot<sup>24)</sup>, Müller<sup>101)</sup>, Spronck<sup>156)</sup>, Tornier<sup>157)</sup> u. a.

In Bezug auf die nähere Art und namentlich den Ort der Umwandlung der farblosen Elemente in farbige gehen dagegen die hier genannten Forscher recht beträchtlich auseinander. Am consequentesten verfahren diejenigen von ihnen (und zwar die Mehrzahl der Genannten, speciell alle älteren Autoren), welche von der Thatfache ausgehen, daß sowohl im Blut als in den sog. blutbildenden Organen die leukocytären Elemente stets unter den nämlichen Erscheinungsformen nachweisbar sind. Demnach legen sie folgerichtig auf eine strenge Lokalisierung des betreffenden Umwandlungsprocesses in irgend einem Organ, wie Milz (Phisalix, Cuénot, H. F. Müller) oder Knochenmark (Bizzozero, Torre, Aly, Eberth, Lavdowsky, Owfjannikow, Neumann, Flemming, Tornier) gar kein Gewicht und behaupten, daß die Metamorphose der Blutzellen im gesammten Circulationsgebiet vor sich

gehe. Abgefehen von der allein von A. Schmidt und Semmer behaupteten Entstehungsart der rothen Blutkörperchen aus Körnchenzellen, den sog. eosinophilen Zellen (Ehrlich), die wohl als allgemein verworfen zu betrachten ist, nehmen alle übrigen Autoren die sog. «freien» Kerne, d. h. Leukocyten mit rundem Kerne und einer minimalen Protoplasmaumgrenzung, als die Ursprungszellen an, von denen die Entwicklungsreihe der farbigen Blutkörperchen ihren Ausgangspunkt nehmen soll.

Bei der Kleinheit der Zellen von Warmblütern ist es sehr leicht begreiflich, weshalb die Beobachtungen an denselben eine endliche Entscheidung so schwer machen. Anders dagegen liegen die Verhältnisse beim Kaltblüter, denn hier geben die besonders günstigen Größendimensionen der zu untersuchenden Gebilde eher die Gewähr für die Gewinnung von entscheidenden Thatfachen.

Meine Beobachtungen an diesem Objekt führten mich zu der Ueberzeugung, daß der hypothetische Uebergang von leukocyären zu erythrocyären Elementen nicht vorkommt. Dagegen neige ich auf Grund meiner in den Protokollen mitgetheilten Beobachtungen zu der Ansicht, daß die andere Möglichkeit den Thatfachen am meisten entspricht, nämlich die Entstehung der jungen rothen Blutzellen aus Capillarendothelzellen im Knochenmark.

Die Anhänger dieser Hypothese sind freilich nicht zahlreich. Wenn ich von den Arbeiten derjenigen Autoren absehe, welche entweder frühe Embryonalverhältnisse schildern, wie Marshall<sup>93)</sup>, Bles<sup>93)</sup> u. a., oder die Neubildung von Gefäßen und rothen Blutzellen, wie Gerlach<sup>97)</sup> und Stricker<sup>155)</sup> speciell im Schwanz junger Froschlarven, so existirt bis jetzt noch keine einzige am erwachsenen Thiere ausgeführte Untersuchung, welche als Resultat einen erbrachten oder auch nur versuchten Nachweis einer direkten Entstehung rother Blutzellen aus Gefäßendothelien aufzuweisen hätte. Es giebt eigentlich nur zwei Autoren, welche, durch theoretische Erwägungen veranlaßt, sich überhaupt für eine solche Theorie deutlich ausgesprochen haben, nämlich Billroth im Jahre 1861 und Grünberg im Jahre 1891.

Der Erstgenannte sagt aus (p. 336): «Die Beobachtung lehrt, daß die ersten Blutkörperchen des Embryo im Herzen (?) und in den Gefäßen entstehen. Es ist daher höchst wahrscheinlich, daß die Neubildung der Blutkörperchen auch bei Erwachsenen in Gefäßen Statt hat, falls dieselben nicht etwa durch Theilung der bereits im Kreislauf befindlichen Zellen erfolgt, was für die Säugethiere mindestens nicht erwiesen ist. — Die kleinen Venen der Milz bieten eine Eigenthümlichkeit im Verhalten ihrer Epithelien, die in keinem anderen Organe in dieser Weise besteht; nirgends springen die Kerne der Venenepithelien so in das Lumen vor, wie in der Milz; Theilungsformen dieser Kerne habe ich bisher nicht gesehen. Entstehen in der Milz nun Blutzellen, mögen sie farblos oder gefärbt aus der Milz hervorgehen, so scheint es mir, daß einzig und allein die Epithelialzellen der Venen die Quelle sein können» — Nach Grünberg's Ansicht (64, p. 69), welche auf Untersuchungen an Säugethieren basiert, stammen die kernhaltigen rothen Blutkörperchen in den Lymphdrüsen von bestimmten Endothelzellen der Lymphsinus ab; damit (so fährt der Autor weiter fort) ist nicht ausgeschlossen, daß sie auch frei in den Lymphsinus vorkommen.»

Diesen beiden Forschern steht eine ganze Reihe anderer gegenüber, welche eine solche Entstehungsmöglichkeit der rothen Blutkörperchen schroff abweisen, so namentlich Löwit, Müller u. a.

Bei meinen Untersuchungen am erwachsenen Frosch bezüglich der vorliegenden Frage mußte meine erste Aufgabe sein, womöglich mit Sicherheit diejenige Zellform ausfindig zu machen, welche frei im Knochenmarkgewebe vorkommend, als die Vorstufe, resp. die früheste Jugendform der rothen Blutkörperchen anzufprechen ist.

Meine zweite Aufgabe war dann, genaue Untersuchungen darüber anzustellen, wo speciell im Knochenmark die betreffenden Zellen sich vorfinden, im Markraum oder in den Gefäßen.

Alsdann blieb schließlich übrig, nachzuforschen, welche Beziehungen zwischen den besagten Elementen und den Endothelzellen obwalten, ob womöglich ein direkter Nachweis eines Uebergangs der Endothelzellform in die jüngste

Form der rothen Blutkörperchen, resp eines Ursprungs aus den ersten zu erbringen sei.

Die ganz eigenthümlichen Blutregenerationsverhältnisse beim Frosch haben mir die Entscheidung der Frage, welche Zellform die Vorstufe der rothen Blutkörperchen darstelle, außerordentlich erleichtert. — Wie aus den oben ausführlich behandelten Sectionsprotokollen ersichtlich ist, producirt der Frosch während seines Winterschlafs keine farbigen Blutelemente, sondern zehrt gewissermaßen während dieser Zeit von dem bis dahin aufgespeicherten Vorrath an denselben. Die Neubildung von jungen Elementen beginnt im Frühjahr sehr spät, erst einen ganzen Monat nach dem ersten Erscheinen der Frösche im Freien. Die Langsamkeit des Processes hängt wohl nicht allein von der Lufttemperatur, sondern vom langsamen Stoffwechsel des Frosches überhaupt ab. Die Lebhaftigkeit des Stoffwechsels steht bekanntlich in direkter Abhängigkeit zur Energie der Oxydationsverhältnisse im Organismus, und diese stehen ja beim Frosch gewaltig hinter denen der höheren Wirbelthiere zurück, wie das besonders anschaulich A l e x. S c h m i d t <sup>145)</sup> in einem in Dorpat gehaltenen populären Vortrage geschildert hat.

Während der Periode des absoluten Stillstandes in der Blutbildung war nun das Studium der Blutkörperchen insofern sehr lehrreich, als man die Leukocyten in ihren verschiedenen Erscheinungsformen gründlich kennen lernen konnte, was sich für die spätere Zeit sehr nützlich erwies, denn die Differentialdiagnose zwischen ihnen und den Jugendformen der farbigen Elemente wurde dann leichter und sicherer.

Erst Mitte Mai in diesem Jahre traten die bewussten Vorstufen der rothen Blutkörperchen als neuer, bis dahin konstant fehlender Formbestandtheil des Blutes auf, speciell nachgewiesen in größter Anzahl im Knochenmarkszupfpräparat. Durch ihre Eigenschaften und Charaktere kennzeichneten sie sich sofort deutlich als die von vielen Autoren bereits beschriebenen sog. «Spindeln» des Froschblutes, über deren Bedeutung und Herkunft heutzutage noch die verschiedenartigsten Ansichten herrschen.

Die ältesten Angaben über dieselben stammen von Wharton Jones <sup>76)</sup>, ferner Donders <sup>29)</sup>, Molefchott <sup>29)</sup>, Böcker <sup>19)</sup> und Kneuttinger <sup>77)</sup>, doch sind sie so unbestimmter Natur, und sind die betreffenden Zellen so wenig genügend charakterisirt, daß entschiedene Zweifel an ihrer Identität mit den «Spindelementen» laut geworden sind, so von Böcker selbst, später von Schklarewki <sup>145)</sup>, Böttcher <sup>20)</sup> und Fuchs <sup>52)</sup>, welche die beschriebenen Elemente für entfärbte rothe Blutkörperchen halten; auch Kneuttinger spricht sich über ihre Bedeutung sehr reservirt aus. Immerhin muß die Möglichkeit offen gelassen werden, daß einzelne der betreffenden Zellen den oben genannten Autoren wirklich zuerst zu Gesichte gekommen sind, nur können wir ihre Angaben nicht für beweiskräftig ansehen: das ersieht man klar aus der Schilderung, welche Jones giebt (l. c. p. 65). Derselbe stellt nämlich den «granule blood-cells» (weiße Blutkörperchen) in ihren zwei Formen «coarsely» und «finely granular stage» die «nucleated blood-cells» gegenüber in ebenfalls zwei Erscheinungsformen «uncoloured» und «coloured stage»; sämtliche Zellenarten hängen genetisch zusammen; entsprechend dem Uebergange aus dem feingranulirten weißen zu dem rothen Blutkörperchen soll sich nun die Zellform «uncoloured stage of the nucleated blood-cell» ausbilden, anfangs rund, später oval, mit einem größeren Kern als bei der Form im «coloured stage», welches das volle Entwicklungsstadium des rothen Blutkörperchens darstellt. Die von Jones beigegebenen Abbildungen lassen jedenfalls nichts für die »Spindeln« charakteristisches erkennen.

Die ersten Angaben von mehr positivem Werth sind von v. Recklinghausen <sup>130)</sup> gemacht worden, von welchem auch die Bezeichnung «spindelförmige Zellen» stammt. Derselbe läßt die letzteren als die Vorstufen der rothen Blutkörperchen unter höchst eigenthümlichen Verhältnissen sich entwickeln, und zwar durch eine Art künstlicher Züchtung außerhalb des Organismus aus den «farblofen, stark contractilen» Blutzellen. Von Recklinghausen fing nämlich (l. c. p. 137) «Froschblut in geglühten Porzellanfächeln auf und brachte dasselbe in ein großes

Glasgefäß mit feucht gehaltener, täglich erneuerter Luft»: nach Verlauf von «11—12 Tagen» konnten «neugebildete rothe Blutkörperchen» nachgewiesen werden. Dieser Entwicklungsproceß wird folgendermaßen geschildert (p. 138). Auf der sedimentirten Schicht der rothen Blutkörperchen erschienen zunächst «kleine, weiße Punkte, welche an den folgenden Tagen zu platten Inseln bis zu einem Durchmesser von 4 mm. wuchsen und aus farblosen, stark contractilen Zellen bestehen. Außerdem finden sich aber in der unteren Serumschicht zerstreut spindelförmige, farblose Zellen; anfangs klein, wuchsen sie vom 4. bis 8. Tage oft bis zur Größe der rothen Blutkörperchen, nehmen dabei auch die platte, elliptische Gestalt derselben an, und ihre Zellsubstanz, welche anfangs schwach punktirt und ziemlich glänzend war, wird glatt und homogen, die Begrenzungslinie vollkommen scharf. Außerdem sind sie jetzt resistenter geworden, während sie früher schon in Folge leichten Druckes aus der elliptischen Form in eine eckige eicht zurückkehrten. Zwischen den spindelförmigen und elliptischen Gestalten giebt es allerhand Zwischenformen. Derartige elliptische und spindelförmige Zellen von der verschiedensten Größe waren es nun, welche, wie erwähnt, unter günstigen Umständen deutlich die Färbung der gewöhnlichen rothen Blutkörperchen angenommen hatten und mußten namentlich deshalb als neugebildete angesehen werden, weil in ihrer Zellsubstanz noch einzelne kleine Pünktchen restirten, ferner ihr Kern stark punktirt im Gegensatz zu dem homogenen («Sauerstoffwirkung») Kern der alten rothen Blutkörperchen erschien.»

Wenn nun schon die vorliegende Schilderung der allmählichen Bildung der «spindelförmigen» Zellen aus den weißen, amöboiden im Blute, welches sich unter nicht natürlichen Verhältnissen befand (das anfänglich geronnene Blut löste sich im Verlaufe von 24 Std. wieder auf), starke Zweifel an der Praeexistenz der erwähnten Elemente im circulirenden Blute erheben läßt, so ergiebt der Schlusatz auf pag. 139 des betreffenden Aufsatzes volle Klarheit über diesen Gegenstand: «Von den erwähnten neu sich bildenden Zellen konnte Vortragender nur die Reihe der ovalen Zellen im Blute des Frosches nachweisen, wenn Regenerations-

vorgänge darin in Folge einer Blutentziehung eingetreten waren.» Damit ist erwiesen, daß die so von den späteren Autoren benannten «von Recklinghausen'schen Spindeln» nicht identisch mit den von v. Recklinghausen gesehenen sind, sondern daß die letztgenannten «ovalen Zellen» offenbar dieselben Gebilde darstellen, welche Jones und die älteren Autoren bereits früher beschrieben haben. Die gezüchteten «spindelförmigen Zellen» sind dagegen höchst wahrscheinlich veränderte amöboide oder rothe Zellen.

Ein Schüler von v. Recklinghausen Schklarewski hat im darauf folgenden Jahre (1867) Beobachtungen mitgetheilt, aus denen sich eher schließen läßt, daß er wohl diejenigen Elemente, die wir jetzt als «Spindeln» auffassen, gesehen hat. Der Genannte (143 p. 866) fand «im normalen, wie in dem in Regeneration begriffenen und gezüchteten Froschblute» «als constante morphologische Bestandtheile dreierlei Zellentypen»: farbige farblose und spindelförmige». Letztere trennt Schklarewski in drei Abtheilungen, die er «kurzweg, nach der Beschaffenheit ihrer Kerne, feinkörnige, grobkörnige und homogene Spindelzellen» nennt. «Die ersten, im jugendlichen Zustande contractionsfähigen, stammen aus den farblosen Elementen und sind in geringer Zahl im normalen, bedeutend vermehrt im sich regenerirenden Blut vorhanden», ebenso die grobkörnigen Elemente dagegen traf Schkl. die dritte Form nur im gezüchteten Blute an und hält sie für veränderte rothe Blutkörperchen.

Im Jahre 1868 veröffentlichte Golubew<sup>62)</sup> seine am frisch geronnenen Blute von *Rana esculenta* gewonnenen Erfahrungen. Hinsichtlich der von Recklinghausen'schen Spindelzellen äußert sich der Genannte, daß sie einen konstanten Bestandtheil des Froschblutes ausmachen, indem sie nicht nur im frisch gewonnenen Blute zu finden sind, sondern auch in den Capillaren direkt zur Beobachtung gelangen: von Mitte Februar bis Mitte März konnte man sie insbesondere antreffen (l. c. p. 567/568) «im Blute frisch gefangener Winterfrösche (?) konstant und bisweilen in so großer Menge, daß sie den entschieden prävalirenden Bestandtheil der farblosen Elemente darstellten.

Vor dieser Zeit aber, wo ich das Blut vor längerer Zeit gefangener oder auch frisch gefangener Winterfrösche unterfuchte, war es sehr arm an diesen Elementen; dann liefs ich, um solche für die Versuche in genügender Menge zu bekommen, wie gewöhnlich gesammeltes Blut bei der Zimmertemperatur stehen. Nach 1—2 Tagen nahmen die meisten amöboiden Zellen in diesem Blut nahezu kugelige Formen an und zeigten keine Bewegung mehr. Die Kugeln waren scharf contourirt, gleichmäfsig grünlich glänzend, liefsen aber keinen Kern wahrnehmen. Einige von ihnen zeigten sehr dunkle Körnchen, welche den in den Spindelzellen gewöhnlich enthaltenen ganz ähnlich ausfahen. Noch später erschienen in derselben Blutportion die echten Spindelzellen in mehr und mehr zunehmender Menge.» «a) Die meisten aus dem frisch abgelassenen Blute gewonnenen Spindelzellen haben eine verlängerte (?) ovale Form und stellen Scheibchen dar, welche 0,02 mm. lang, 0,013 mm. breit und 0,007 mm. in der Mitte dick sind. Gegen den Rand hin werden sie allmählig dünner. Die Substanz des Scheibchens an seinem Rande ist glatt, mehr oder weniger grün gefärbt, etwas glänzend, in der Mitte aber ist sie fleckig und granulirt, so dafs zwischen dunkleren unregelmäfsigen Punkten blässere Zwischenräume erscheinen. Dieser mittlere gefleckte Theil stellt den späteren Kern dar, welcher noch ohne scharferen Contour in die umgebende glatte Substanz übergeht. — b) Unter den ausserhalb des Organismus gezogenen Spindeln trifft man oft solche an, die an beiden Enden sehr stark ausgezogen und bisweilen fein zugespitzt sind.» — c) «Alle möglichen Uebergänge (selten) zwischen den oben beschriebenen kernlosen Kugeln und den Spindelzellen.» — d) «Weiter findet man Scheibchen, die ihrer Form nach den sub a beschriebenen sehr nahe stehen, nur etwas gröfser sind (durchschnittlich 0,026 mm. lang und 0,014 breit), sich aber von ihnen dadurch unterscheiden, dafs ihr Kern rundlich, grofs (0,011 im Durchmesser) und gefleckt ist, besonders aber dadurch, dafs die glatte, homogene, den Kern umgebende Substanz die Färbung der rothen Blutkörperchen, obwohl in viel geringerer Intensität zeigt. Diese Formen stellen die Uebergangsformen von den spindelförmigen

Elementen, deren Form sie noch behalten, zu den rothen Blutkörperchen, deren Farbe sie schon bekommen, dar. — e) Endlich findet man solche Formen, welche, was ihre Farbe und Beschaffenheit des Kerns anbetrifft, sich gar nicht von den rothen Blutkörperchen unterscheiden lassen, aber sehr klein, spindelförmig, an den beiden Enden zugespitzt und nicht selten in die Länge gezogen sind. — . . . . An den Elementen der ersteren Art (a) beobachtete ich, dafs sie, wenn man das mit dem Deckgläschen wohl bedeckte Präparat längere Zeit (bisweilen eine Stunde) ruhig liegen läfst, — kurz und dicker werden und sich zuletzt in Kugeln verwandeln, die sich gar nicht von den sogenannten freien Kernen unterscheiden. Einige von diesen Kugeln bekommen später einen hyalinen Hof.»

Vorliegende Darstellung der sogen. Spindelelemente nimmt hauptsächlich Bezug auf die Veränderungen, welche die ausserhalb des Organismus gezüchteten Blutkörperchen erlitten haben, weshalb gegen Golubew's Ergebnisse daselbe zu sagen ist, was gegen die v. Recklinghausen's einzuwenden war: es sind eben nicht normale Verhältnisse geschildert worden. Ferner mufs gegen Golubew's Beobachtungen selbst angeführt werden, dafs seine «Spindelzellen» nicht spindelförmige, sondern ausgesprochen ovale Scheibchen sind, die überdies deutliche Leukocytencharaktere an sich tragen; nur die sub d beschriebenen Formen nähern sich den Charakteren von älteren Jugendstadien rother Blutkörperchen. Wenn man aber schliesslich in Betracht zieht, dafs Golubew an Winterfröschen operirt hat, d. h. solchen, die offenbar direkt aus ihren Winterverstecken erst hervorgeholt wurden, so mufs ich auf Grund Vulpian's<sup>64)</sup> und meiner Beobachtungen ausfagen, dafs die von Golubew beschriebenen Elemente sicher keine echten «Spindeln» gewesen sein können, da letztere ausschliesslich im Frühjahr und Frühsommer im Blute anzutreffen sind.

Auch die von Schumacher in jüngster Zeit beschriebenen ovalen «Spindeln» (149 p. 49/50) halte ich nicht für homolog den von mir und vielen anderen charakterisirten echten Spindeln. Es sind, wie Schumacher selber sagt, «farblofe Zellen», und sie werden von ihm als fünfte Art dieser Zellen

aufgeführt. Die Angabe Schumacher's, daß er feine «Spindeln» nicht im Blute der April-, Mai- und Junifrösche, bei Julifröschen nur ein einziges Mal, im August außerordentlich häufig und, an Zahl abnehmend, im September und sogar October gesehen hat, beweist, daß es sich um andere Gebilde handelt, als die echten Spindeln, die von mir und der großen Mehrzahl der Beobachter gerade im Frühling und Sommer in größter Menge gefunden wurden \*).

Derjenige Forscher, welcher die erste sichere Auskunft über die Existenz und die Eigenschaften der typischen Spindel-elemente gegeben hat, ist Vulpian<sup>164</sup>). Er fand im Jahre 1877 im Blute von *Rana viridis* und *temporaria* unter den farblosen Zellen außer den «leucocytes ordinaires» auch solche vor, welche (l. c. p. 1280/81) «un peu plus transparents, différent évidemment des leucocytes. Ce sont de vraies cellules constituées par une substance plus transparente que celle des leucocytes, bien que vaguement grenue; pourvues ou non d'une membrane cellulaire, mais munies d'un seul noyau, assez volumineux: ce noyau ne s'aperçoit en général que d'une façon peu distincte avant l'emploi des réactifs. — Les cellules incolores dont il s'agit ne sont pas douées de la propriété d'émettre des prolongements sarcodiques. Elles sont les unes arrondies, sphéroïdales ou légèrement aplaties, les autres ovalaires et nettement aplaties; il en est enfin de cette deuxième variété qui sont étirées en pointe à l'une des extrémités de leur grand axe ou aux deux extrémités de cet axe; elles ont dans ce dernier cas une configuration fusiforme. Aucune de ces cellules ne présente la moindre teinte analogue à celle des globules rouges.» Alle diese Zellen, «cellules arrondies, ovalaires, en raquette, fusiformes,» enthalten «un noyau globuleux, qui, souvent arrondi dans les cellules sphéroïdales ou discoïdes, est ellipsoïdal dans un certain nombre de cellules ovalaires. Ce noyau, qui ne se voit tout à fait distinctement qu'après que la préparation a été traitée par

\*) Ich bemerke hierzu noch, dass ich gleich Schumacher bei Dorpat gefundene Frösche untersucht habe.

une faible quantité d'eau, est muni d'un nucléole dans les cellules les plus petites; il en est dépourvu, en général, dans les cellules plus grandes. Au voisinage du noyau, la substance de la cellule est un peu granuleuse. — Quelques-unes des cellules incolores ovalaires ont des dimensions qui se rapprochent de celles des globules rouges . . . . (p. 1282). Lorsqu'elles ont atteint le volume des globules rouges, ou plutôt même un peu avant de l'avoir atteint, elles se colorent en produisant de l'hémoglobine et deviennent finalement de véritables hématies.»

Diese vortreffliche Schilderung Vulpian's von der Morphologie der befagten Elemente wurde noch im selben Jahre durch die Untersuchungen von Hayem<sup>66</sup>) im Großen und Ganzen bestätigt. Der letztere ergänzte dieselbe durch die Feststellung einer wichtigen Eigenschaft dieser von ihm sogenannten «hématoblastes», nämlich der äußerst leichten Alteration ihres Protoplasmas und der dadurch bedingten großen Klebrigkeit derselben, die bei Berührung mit Fremdkörpern und selbst untereinander besonders zur Geltung kommt. Diese Entdeckung gab Hayem den Anlaß, diese feine Hämatoblasten der oviparen Wirbelthiere in Analogie zu setzen mit feinen Hämatoblasten der viviparen Thiere, den unter verschiedenen Namen bekannten, doch selbst heute noch nicht aufgeklärten Elementen im Blute der Säuger (Elementarkörperchen Zimmermann, globulins Robin, Blutplättchen Bizzozero).

Die Hayem'schen Hämatoblasten<sup>67</sup>) der Säugethiere kann man jedoch keinesfalls mit denen der oviparen Thiere zusammenwerfen, weil die hypothetischen Ursprungsgebilde der rothen Blutkörperchen bei ersteren Elemente darstellen, deren Zellennatur höchst problematisch erscheint (ja die meisten Autoren verwerfen rundweg eine derartige Annahme); eine solche muß aber unbedingt für Gebilde von der Bedeutung der Hämatoblasten postuliert werden, oder man bequeme sich zu dem Zugeständnis, daß Virchow's berühmter Satz «omnis cellula e cellula» hinsichtlich der Entstehung der rothen Blutkörperchen beim Säugethiere, resp. Menschen ausnahmsweise keine Gültigkeit habe.

Die Hämatoblasten bei den niederen Thierclassen sind dagegen wirkliche Zellen, und Hayem betont ausserdem im Gegensatz zu Vulpian, welcher sie von Leukocyten ableitet, ihre charakteristischen Eigenschaften, welche sie scharf von dieser Zellenart trennen.

Wenngleich ich nun gleich Hayem im Grossen und Ganzen mit der grundlegenden Vulpian'schen Schilderung der Spindelzellen übereinstimme, so weiche ich doch in einigen, allerdings wichtigen Einzelheiten von ihr ab. Am klarsten ergeben sich meine an den Zellen konstatierten Verschiedenheiten von der Vulpian-Hayem'schen Auffassung durch den Vergleich bei der Aufzählung der einzelnen histologischen Merkmale der sogenannten Spindeln.

### Spindelzellen.

Nach Vulpian-Hayem.

Die jüngsten Zellen rund, von der Grösse der Leukocyten (Vulpian), mehr länglich (Hayem); die späteren Stufen ausgesprochen länglich-oval, ein Theil mit zugespitzten Enden (Spindeln), von fast der Grösse der rothen Blutkörperchen.

Zellmembran meist nachweisbar. Anfangs farblos; die Hämoglobinimprägation nimmt mit dem Wachsthum der Zelle zu.

Nach meiner Beobachtung  
(cf. p.32/33).

Durchschnittlich  $\frac{3}{4}$  so lang wie die rothen Blutkörperchen, schlanke, platte Spindeln mit scharf zugespitzten Enden in den Frühstufen, späterhin abgerundet. Theilung durch Karyokinese: Tochterzellen rund, von der Grösse der Leukocyten.

Zellcontouren scharf, linienförmig. Sämmtliche Stufen bis zum erwachsenen rothen Blutkörperchen hämoglobinhaltig, am geringsten in der Frühstufe mit wenig Protoplasma. Die gelbliche Färbung geht im Präparat um so rascher verloren, je jünger die Spindel ist.

Protoplasma nicht amöboid, weniger granulirt und weniger glänzend wie bei den weissen Blutkörperchen. Ausserordentlich rascher Zerfall ausserhalb der Gefässe.

Der einfache, ovale Kern sehr gross; bei den kleinsten Formen mit einem Nucleolus; späterhin Condensation.

Protoplasma nicht amöboid, homogen, matt, nicht glänzend; im Präparat macht sich sehr bald eine leichte Granulirung bemerkbar, zuerst in der Umgebung des Kernes, rasch fortschreitend. Der körnige Zerfall der Zellen tritt am raschesten ein von allen übrigen Blut-elementen.

Der einfache, ovale Kern nimmt anfangs den grössten Theil der Zelle ein, besitzt ein zartes Netzgerüst und einen Nucleolus im Ruhezustande. Mit Zunahme des Alters Condensation und Verkleinerung.

Im Anschlusse hieran und mit zu Grundelegung meiner Ergebnisse gebe ich in Folgendem eine Uebersicht über die im Ganzen wenig differenten Ansichten der Autoren aus den beiden letzten Decennien über die Spindelelemente des Frochblutes.

Stricker<sup>132)</sup> beobachtete im Jahre 1877 bei verschiedenen Zellformen der Maifrösche die Veränderungen, welche das Zellprotoplasma und die Kerne auf dem Objectglase erleiden, speciell bei den typischen Spindelzellen des circulirenden Blutes. Hierbei constatirte er deren leichte Alterationsfähigkeit; im übrigen machten diese Elemente auf ihn den Eindruck von Zellen «mit relativ grossem Kern und wenig Protoplasma» (l. c. p. 15), letzteres war meist farblos, doch gelang ihm in einem Fall die Beobachtung der Thatfache, dass der Zelleib einen deutlichen Stich ins Gelbröthliche aufwies. Stricker's Behauptung, dass die Spindelkörper sich zu beweglichen Zellen und freien Kernen umgestalten können, bewog Flemming<sup>45)</sup> (p. 312) 1878 seinen im Jahre vorher gethanen Ausspruch<sup>44)</sup>, dass die Spindeln Vorstufen der rothen Blutkörperchen darstellen, zurückzunehmen. Seine Beobachtungen gründeten sich auf den Befund am Sala-

mander. Er constatirte aber eine auffallende Aehnlichkeit des Kerngerüsts der genannten farblosen Elemente mit dem der rothen Blutzellen.

Für farblose Zellen halten ferner folgende Autoren sämtliche Stadien der Spindeln, nämlich Zahn<sup>168</sup>), Ranvier<sup>129</sup>), Westphahl<sup>167</sup>), Bizzozero<sup>10</sup>), Löwit<sup>86, 88, 89</sup>), Eberth<sup>34</sup>), Schimmelbusch<sup>34</sup>), Müller<sup>101</sup>), Fufari<sup>54</sup>), Mondino<sup>99, 100</sup>), Sala<sup>100</sup>), Dekhuyzen<sup>27</sup>); dagegen nur in den jüngsten Stufen Pouchet<sup>120</sup>), Phisalix<sup>119</sup>), Lavdowfky<sup>82</sup>), Owsjannikow<sup>111</sup>), Cuénot<sup>24</sup>), Tornier<sup>157</sup>) und nach Beobachtungen an Vögeln Luzet<sup>91</sup>). — Meine Behauptung, daß sämtliche Stadien der Spindelemente hämoglobinhaltig sind, wird unterstützt durch die Beobachtungen von Aly<sup>1</sup>) und Eberth<sup>33</sup>), vom Jahre 1884, resp. 1885. Beide stellten das konstante Vorkommen nur gelb tingirter Spindeln im Knochenmarkszuppräparat von Fröfchen fest, hielten aber diese Elemente für weitere Entwicklungsstadien der hämoglobinhaltigen Zellen in Mitose. In der gemeinsam mit Schimmelbusch<sup>34</sup>) im Jahre 1887 publicirten Arbeit giebt Eberth ganz im Gegensatz zu der 1885 vertretenen Ansicht an, daß die im circulirenden Blute vorgefundenen Spindelemente farblose Gebilde darstellen; Eberth scheint demnach zwischen Spindel im Knochenmark und Spindel im Blute einen gewichtigen Unterschied stipuliren zu wollen, doch kann ich einen solchen nicht zugeben, denn mir präsentirten sich die Spindeln überall stets unter denselben Charakteren.

Ich habe schon mehrfach oben angedeutet, wovon es meiner Meinung nach allein abhängt, weshalb so wenige Forscher bisher den Hämoglobingehalt der Spindeln haben feststellen können. Das liegt daran, daß diese Gebilde dermaßen zart sind, daß sie selbst nach Anwendung der sogen. indifferentesten Zusatzflüssigkeiten äußerst schnell Alterationen im chemischen und physikalischen Verhalten erleiden. Wenn M. Schultze's Ausspruch «es kommt Alles auf die Methode an» an und für sich schon für alle Untersuchungen am Blute gilt, so fällt er besonders schwer ins Gewicht hinsichtlich der Feststellung der speciellen Eigenschaften der uns vorliegenden Elemente. Das ersieht man deutlich, wenn man er-

wägt, daß bis dato kein einziges Fixierungsmittel für Hämoglobin existirt, das allen Anforderungen genüge. Als relativ bestes hat sich das Sublimat ergeben, welches in Form der 3 % wässrigen Lösung Smiechowski<sup>140</sup>) (p. 21) sehr gute Dienste geleistet hat. Für meine Untersuchungen an den Jugendstadien der rothen Blutkörperchen erwies es sich als wenig brauchbar.

Demnach war ich vorzugsweise auf die Untersuchung des frischen Objects angewiesen, und ich habe hierbei die Bizzozero'sche Methode mit Anwendung der Methylviolett-chlornatriumlösung (cf. oben pag. 22) als ein vorzügliches Mittel kennen gelernt, die vorliegende schwebende Frage, wie ich glaube, der Entscheidung näher zu bringen; besonders der Methylviolett-zufatz zur Verdünnungsflüssigkeit ist schon deshalb sehr glücklich gewählt, weil der Farbencontrast selbst zwischen dem lichtesten Gelb der jüngsten Spindelformen und der kaum merklich violett angedeuteten Färbung der umgebenden Flüssigkeit trotzdem deutlich in die Augen fällt. So war ich in der Lage, genau die früheste Jugendform der Spindeln festzustellen (cf. das Protokoll vom 22. Mai 1892, pag. 32); als Kriterien dienten mir: schwächste Hämoglobinfärbung; schnellstes Erblaffen des Protoplasmas; am raschesten eintretender körniger Zerfall der Zelle; größte Kerndimensionen; geringste Protoplasmaumgrenzung.

Mitotische Theilung der Spindeln ist von Mondino<sup>99</sup>), Sala<sup>100</sup>) und Fufari<sup>54</sup>) bereits früher sicher nachgewiesen worden; auch ich habe alle Stadien derselben (selbst ohne Essigsäurezufatz zum frischen Methylviolettkochsalzpräparat, deutlicher natürlich im gefärbten gehärteten Präparat) gesehen. Auffallend war mir die Erscheinung, daß sogar im Stadium des Muttersterns die Zelle bisweilen ihre Spindelform nicht aufgegeben hatte, sondern, obwohl verbreitert, scharf zugespitzte Enden aufwies. — Am häufigsten gelangte das Stadium der Tochtersterne mit mehr oder weniger vorgefahrener Zelleinschnürung, resp. eben beendeter Zelltheilung zur Beobachtung. Offenbar werden die ihnen vorausgehenden Stadien in schnellerer Zeit durchlaufen und entziehen sich daher leichter dem untersuchenden Auge, wie es schon andere Autoren, z. B. Mondino<sup>99</sup>) und van der Stricht<sup>154</sup>) vermuthen.

Im Verhältniß zur maffenhaften Production von Spindeln mit nachfolgender directer Entwicklung zu rothen Blutkörperchen muß die mitotische Theilung als eine Erscheinung von mehr nebenfächlicher Bedeutung für die Zellvermehrung aufgefaßt werden, da die producirtten Tochterzellen ganz gewaltig an Zahl hinter den älteren Spindel-elementen zurückstehen. Die aus der Theilung hervorgegangenen jungen rothen Blutkörperchen entwickeln sich ebenfalls zu erwachsenen Zellen, unterscheiden sich aber durch die geringere Gröfse und die erheblichere Hämoglobinfärbung von denen, welche aus den Spindeln direkt hervorgegangen sind.

Karyomitotische Theilungen farbiger Blutzellen bei Amphibien haben viele Histologen sicher konstatiert: ich nenne bloß Bizzozero <sup>11)</sup>, Torre <sup>15, 16)</sup>, Peremeschko <sup>115, 116)</sup>, Flemming <sup>43)</sup>, Pfitzner <sup>117)</sup>, Aly <sup>1)</sup>, Eberth <sup>33)</sup>, Török <sup>158)</sup>, Phisalix <sup>119)</sup>, Lavdowsky <sup>82)</sup>, Owsjannikow <sup>111)</sup>, Geelmuyden <sup>55)</sup>, Löwit <sup>86)</sup>, Müller <sup>101)</sup>, van der Stricht <sup>153, 154)</sup>.

Behufs endgültiger Sicherstellung meiner Behauptung, daß die Spindelzellen das Jugendstadium der rothen Blutkörperchen, also die Erythroblasten im eigentlichen Sinne darstellen, erübrigt noch eine kurze Aufzählung der sie von den Leukocyten scharf unterscheidenden Merkmale. Am übersichtlichsten geschieht das durch die folgende Tabelle:

Leukocyt:	Spindelzelle:
Grundform rund.	spindelförmig.
keine Membran.	Zellcontour scharf, linienförmig.
Protoplasma amöboid.	nicht amöboid.
homogen oder fein- und grobgranulirt.	homogen.
farblos.	hämoglobinhaltig.
Kern rund und polymorph (oft polynucleäre Zellen).	oval, einfach.
Kernmembran meist derb.	zart.
Kernchromatin klumpig, unregelmäßig vertheilt, hier und da durch zarte Stränge mit einander verbunden.	zartes, regelmäßiges Chromatinnetz. (Eindruck einer rautenförmigen Anordnung der einzelnen Maschen (Luzet <sup>91)</sup> ).

Nachdem ich im Vorhergehenden sowohl die Morphologie der Spindelzellen des Froschblutes ausführlich behandelt habe, als auch meine Ansicht, daß die genannten Elemente als die Hämatoblasten des Frosches anzusehen sind, in ausreichender Weise begründet zu haben glaube, bleibt mir endlich nur noch die wichtige Frage zu entscheiden übrig, ob ihre Abstammung von Endothelien der Knochenmarkcapillaren, resp. ihre Identität mit denselben sich genau feststellen läßt. Damit im engen Zusammenhang steht die vorher zu erledigende Frage, ob die betreffenden Elemente ihren Sitz ausschließlich innerhalb der Gefäße oder zum Theil auch im eigentlichen Markparenchym haben.

Die hierzu nothwendige topographische Uebersicht über die sämmtlichen Elemente des Knochenmarks verschaffte natürlich allein das Studium des gehärteten Organs. Wie aus meinen Protokollen namentlich vom Mai (cf. p. 34) hervorgeht, finden sich die Spindel-elemente ausschließlich innerhalb der Gefäße vor, und zwar haben sie hier vorzugsweise die periphere Zone der Gefäßlumina inne, wo sie speciell in den Capillaren, welche als venöse aufzufassen sind, die Wände derselben förmlich austapeziren.

In Bestätigung der Angaben von Rindfleisch <sup>117)</sup>, Flemming <sup>45)</sup>, Hoyer <sup>74)</sup> bin ich durch meine Untersuchungen veranlaßt, eine continuirliche Endothelwand in den venösen Capillaren im Knochenmark der Frosche in Abrede zu stellen; ich kann somit die Angabe Geelmuyden's <sup>55)</sup> von einem geschlossenen Markgefäßsystem beim Frosch als richtig nicht anerkennen.

Weiterhin muß ich entsprechend der Schilderung der analogen Verhältnisse bei Vögeln durch Löwit <sup>90)</sup>, Denys <sup>28)</sup>, van der Stricht <sup>154)</sup> ebenfalls contra Bizzozero <sup>12)</sup> und Geelmuyden <sup>55)</sup> ausagen, daß eine continuirliche, periphere Schicht von Leukocyten in den Markcapillaren des Frosches nicht existirt. Die angeblichen Leukocyten werden wohl zum Theil durch das Fixativ veränderte Erythroblasten, d. h. «Spindeln» sein. Damit erklärt sich auch die Angabe von Geel-

muyden (l. c. p. 161), daß er «innerhalb des Lumens (der Gefäße) eine weit größere Menge von Markzellen als im eigentlichen Markparenchym» angetroffen habe. — Freilich bin ich auch nicht der Ansicht, daß alle Zellen, die man an der Wand der Venencapillaren findet, als Spindeln oder ihre Vorstufen anzusprechen sind; man sieht nämlich hier und da kleine, runde Zellen mit großem Kern, die ich für Leukocyten halte.

Für die sehr nahe Verwandtschaft der Spindelzellen mit den Capillarendothelien sprechen nun folgende Momente, welche ich zum Schluß noch kurz zusammenstelle.

Als erstes Moment führe ich die frappante Ähnlichkeit in der Morphologie beider Elemente an (vgl. oben pag. 35). Diese allein hatte folgende Autoren veranlaßt, eine Homologie der von ihnen im Blute gesehenen freien Spindelzellen mit den Spindelzellen der Blutgefäßwänden anzunehmen, nämlich Golubew (63 p. 52), Zahn (168 p. 88), Ranvier (129 p. 192) und neuerdings H. F. Müller (101 p. 251).

Weiterhin lehrt das Studium des gehärteten Knochenmarks, daß sich die Spindelzellen gerade in denjenigen Capillaren in größter Anzahl angehäuft finden, welche am meisten peripher im Mark gelegen sind, wo letztere reiche, weitmaschige Anastomosenetze bilden und hauptsächlich an ihrem reichen Inhalt von jungen farbigen Blutelementen als venöse Capillaren erkannt werden. — Innerhalb derselben sind nun die Spindelzellen so ausgesprochen wandständig, daß sehr oft eine sichere Unterscheidung, ob Spindel, ob Endothelzelle, nicht möglich ist. Ganz dasselbe gilt von den Mitosen, welche ebenfalls die periphere Zone der Gefäße bevorzugen.

Zum Schluß noch eine kurzgedrängte Uebersicht der Ansichten der Autoren über die Herkunft und Bedeutung der Spindeln:

Wie oben angeführt, halten Golubew, Zahn, Ranvier und Müller sie für Endothelzellen.

An einer anderen Stelle<sup>62)</sup> sieht Golubew sie für Leukocyten, resp. für Uebergangsformen zu rothen Blutkörperchen an. Mehr oder weniger derselben Ansicht sind: von Recklinghausen<sup>130)</sup>, Schklarewski<sup>143)</sup>, Vulpian<sup>164)</sup>,

Ehrlich<sup>53)</sup>, Flemming<sup>46)</sup>, Pouchet<sup>120)</sup>, Westphahl<sup>167)</sup>, Stricker<sup>152)</sup>, Fuchs<sup>52)</sup>, Phisalix<sup>119)</sup>, Cuénot<sup>24)</sup>, Löwit<sup>88, 89)</sup>, Lavdowsky<sup>82)</sup>, Owsjannikow<sup>111)</sup>, Aly<sup>1)</sup>, Eberth<sup>33)\*)</sup>, Tornier<sup>157)</sup>.

Ihnen gegenüber existirt eine Reihe anderer Autoren, welche die Spindeln für den «Blutplättchen» der Säugethiere analoge Gebilde anspricht, und zwar geschieht das von Seiten von Bizzozero<sup>10)</sup>, Eberth<sup>31)\*)</sup>, Schimmelbusch<sup>34)</sup>, Mondino<sup>99)</sup>, Sala<sup>100)</sup>, Fusari<sup>54)</sup>, Dekhuyzen<sup>27)</sup>.

Hingegen giebt es nur 2 Autoren, Hayem<sup>66)</sup> und Luzzet<sup>91)</sup>, welche die betreffenden Zellen für spezifische Hämatoblasten ansehen.

## R e f u m é.

1. Das Knochenmark ist beim Frosch die Hauptstätte für die Bildung rother Blutkörperchen.
2. Es funktionirt periodisch, indem auf ein absolutes Ruhe stadium im Herbst und Winter ein durch excessive Thätigkeit ausgezeichnetes Stadium im Spätfrühling und Frühommer folgt, welches während des Sommers in allmählicher Stufenfolge bis zum Herbst in absolute Funktionseinstellung übergeht.
3. Dem entsprechend präsentirt sich das Knochenmark im Herbst und Winter als Fettmark, im Frühling und zu Anfang des Sommers als lymphoides und zuletzt als fetthaltiges lymphoides Mark, resp. lymphoides Fettmark im Spätommer.
4. Diese periodischen Metaplasien verlaufen in der Weise, daß im Epiphyphenmark sämtlicher Röhrenknochen das lymphoide Mark zuerst auftritt und zuletzt sich erhält.

\*) Wie bereits früher oben bemerkt worden ist, unterscheidet Eberth zwischen Spindeln im Blut und solchen im Knochenmark, indem er die ersteren für Blutplättchen hält, die letzteren für Vorstufen der rothen Blutkörperchen.

5. Leber und Milz spielen bei der Blutbildung erwachsener Frösche keine Rolle.
6. Im Knochenmark localisirt sich die Neubildung farbiger Blut-elemente im venösen Capillargefäßsystem, welches als Wandbekleidung ein discontinuirliches Stratum von Endothelzellen aufweist.
7. Die neugebildeten farbigen Blutzellen (Hämatoblasten) sind ifogenetisch den jungen Endothelzellen.
8. Diese Hämatoblasten, die fog. «Spindeln» der Autoren, wachsen allmählig zu rothen Blutkörperchen aus durch Zunahme des Zellprotoplasmas und Hämoglobingehalts und durch Condensation des Kernes; einige theilen sich noch weiter karyokinetisch: ihre Tochterzellen entwickeln sich allmählig zu erwachsenen rothen Blutzellen.
9. Die Spindelzellen sind sämmtlich hämoglobinhaltig. Sie erscheinen als schlanke, platte, an den Enden zugespitzte, länglich-ovale Zellen von  $\frac{3}{4}$ -Länge der erwachsenen rothen Blutkörperchen, mit einem großen, den größten Theil der Zelle einnehmenden, ovalen Kern, welcher ein zartes, regelmäßig angeordnetes, netzförmiges Gerüst mit einem großen Nucleolus aufweist; diese Zellen unterliegen außerhalb der Gefäße am leichtesten und schnellsten von den übrigen zelligen Elementen einem körnigen Zerfall.

## Litteratur,

auf deren Nummern im Text verwiesen ist.

1. *Aly, W.*, Ueber die Vermehrung der rothen Blutkörperchen bei Amphibien. Inaug.-Dissert. Halle, 1884.
2. *Arnold, J.*, Beobachtungen über Kerne und Kerntheilungen in den Zellen der Knochenmarkes. Virchow's Archiv, 1883, Bd. 93, p. 1—37.
3. *Arnold, J.*, Weitere Beobachtungen über die Theilungsvorgänge in den Knochenmarkzellen und weissen Blutkörpern. Virchow's Archiv, 1884. Bd. 97, p. 107—129.
4. *Billroth, Th.*, Neue Beiträge zur vergleichenden Anatomie der Milz. 1861. Zeitschr. f. wissensch. Zoologie, 1862, Bd. XI, H. 3, p. 325—340.
5. *Bischoff, Th.*, Entwicklungsgeschichte der Säugethiere und des Menschen. Leipzig, 1842.
6. *Bizzozero, G.*, Sulla funzione ematopoetica del midollo delle ossa. Gaz. med. Ital.-Lombarda, novembre 1868, Nr. 46.
7. *Bizzozero, G.*, Ueber die Theilung der rothen Blutkörperchen im Extrauterinleben. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1881, Nr. 8, p. 129—132.
8. *Bizzozero, G.*, Ueber die Entstehung der rothen Blutkörperchen während des Extrauterinlebens. 1881. Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre, Bd. XIII, 1888, p. 153—173.
9. *Bizzozero, G.*, Blutplättchen und Blutgerinnung. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1882, Nr. 20, p. 353—355.
10. *Bizzozero, G.*, Ueber einen neuen Formbestandtheil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. Virchow's Archiv, 1882, Bd. 90, p. 261—331.
11. *Bizzozero, G.*, Ueber die Bildung der rothen Blutkörperchen. Virchow's Archiv, 1884, Bd. 95, p. 26—44.
12. *Bizzozero, G.*, Neue Untersuchungen über den Bau des Knochenmarks bei den Vögeln. 1889. Archiv f. mikros. Anat. Bd. 35, 1890. p. 424—467.
13. *Bizzozero, G.*, und A. A. Torre, Ueber die Blutbildung bei Vögeln. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1880, Nr. 40, p. 737—739.
14. *Bizzozero, G.*, und A. A. Torre, Ueber die Entstehung und Entwicklung der rothen Blutkörperchen. 1880. Moleschott's Untersuch. z. Naturlehre, Bd. XIII, 1881, p. 626—651.

15. *Bizzozero, G.*, und *A. A. Torre*, Ueber die Bildung der rothen Blutkörperchen bei den niederen Wirbelthieren. *Centralbl. f. d. med. Wiss.* 1882, Nr. 63, p. 577—579.
16. *Bizzozero, G.*, und *A. A. Torre*, Ueber die Entstehung der rothen Blutkörperchen bei den verschiedenen Wirbelthierklassen. *Virchow's Archiv*, 1884, Bd. 95, p. 1—25.
17. *Blechnann, J.*, Ein Beitrag zur Pathologie des Knochenmarks. *Archiv der Heilkunde*. 1878, Bd. XIX p. 495—509.
18. *Bockendahl, A.*, Ueber die Regeneration des Trachealepithels. 1884. *Archiv f. mikr. Anat.* 1885, p. 361—370.
19. *Böcker*, Ueber die verschiedenen Arten und die Bedeutung der gewölkten (farblosen) Blutkörperchen. *Archiv f. physiol. Heilkunde*, X Jahrg. 1851, p. 555—578.
20. *Böttcher, A.*, Untersuchungen über die rothen Blutkörperchen der Wirbelthiere. *Virchow's Archiv*, Bd. 36, 1866, p. 342—423.
21. *Bonnet, R.*, Grundriss der Entwicklungsgeschichte der Hausäugethiere. Berlin, 1891.
22. *Corning, H. K.*, Zur Frage der Blutbildung aus dem Entoderm. *Archiv f. mikr. Anat.* 1890, Bd. 36, p. 516—527.
23. *Cu'not, L.*, Sur le développement des globules rouges du sang. *Comptes rendus hebdom. de l'Acad. des sciences de Paris*, 1888, Bd. 106, p. 673—675.
24. *Cu'not, L.*, Études sur le sang et les glandes lymphatiques dans la série animale. *Archives de zoologie expérim. et génér.* II. série, t. VIII, 1889, p. 1—85.
25. *Davidoff, M. v.*, Ueber die Entstehung der rothen Blutkörperchen und den Parablast von *Salamandra maculosa*. *Zoolog. Anzeiger*, 1884, Bd. VII, p. 453—457.
26. *Dekhuysen, M. C.*, Ueber Mitosen in frei im Bindegewebe gelegenen Leukocyten. *Anat. Anzeiger*, VI. Jahrg. 1891, p. 220—223.
27. *Dekhuysen, M. C.*, Ueber das Blut der Amphibien. *Verhandl. d. Anat. Gesellschaft auf d. VI. Versamml. in Wien*, 1892. *Ergänzungsheft z. VII. Jahrg. 1892 des Anat. Anzeigers*, p. 90—103.
28. *Denys, J.*, La structure de la moelle des os et la genèse du sang chez les oiseaux. *La Cellule*, 1887, T. IV. F. 1, p. 203—237.
29. *Donders, F.*, und *J. Moleschott*, *Holländische Beiträge*. 1848, Bd. I, p. 361, cit. nach 77.
30. *Dreics, R.*, Zellvermehrung in der Tonsilla palatina. 1884. *Archiv f. mikr. Anat.* 1885, Bd. 24, p. 338—341.
31. *Eberth, C. J.*, Zur Histologie des Blutes. *Virchow's Archiv*, 1868, Bd. 43, p. 8—14.
32. *Eberth, C. J.*, Untersuchungen über die normale und pathologische Leber. 2) Die Pigmentleber der Frösche und die Melanämie. *Virchow's Archiv*, 1867, Bd. 40, p. 305—325.
33. *Eberth, C. J.*, Ueber die Vermehrung der rothen Blutkörperchen. Nach Untersuchungen von Dr. Aly mitgetheilt. Fort-

- schritte der Medicin von Friedländer, 1885, Bd. III, Nr. 1, p. 1—7.
34. *Eberth, C. J.* und *C. Schimmelbusch*, Ueber Thrombose beim Kaltblüter. *Virchow's Archiv*, Bd. 108, 1887, p. 359—380.
35. *Ecker, A.*, *Icones physiologicae*. Leipzig, 1851—1859.
36. *Ecker, A.*, *Die Anatomie des Frosches*. I. Abth. Braunschweig, 1864.
37. *Ehrlich, P.*, Beiträge zur Kenntniss der Anilinfärbungen und ihrer Verwendung in der mikroskopischen Technik. 1876. *Archiv für mikr. Anat.* 1877, Bd. XIII, p. 263—277.
38. *Ehrlich P.*, Methodologische Beiträge zur Physiologie und Pathologie der verschiedenen Formen der Leukocyten. *Zeitschrift f. klin. Medicin*, Bd. I, 1880, XXVI, p. 553—560.
39. *Einhorn, M.*, Ueber das Verhalten der Lymphocyten zu den weissen Blutkörperchen. *Inaug.-Diss.* Berlin, 1884.
40. *Erb, W.*, Zur Entwicklungsgeschichte der rothen Blutkörperchen. *Virchow's Archiv*, 1865, Bd. 34, p. 138—193.
41. *Fahrner, J. C.*, *De globulorum sanguinis in mammalium. embryonibus atque adultis origine*. Turici, 1845.
42. *Feuerstack, W.*, Die Entwicklung der rothen Blutkörperchen. 1882. *Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoologie*, 1883, Bd. 38, p. 136—162.
43. *Flemming, W.*, *Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung*. Leipzig, 1882.
44. *Flemming, W.*, Zur Kenntniss des Zellkerns. *Centralblatt f. d. med. Wiss.* 1877, Nr. 20, p. 353—355.
45. *Flemming, W.*, Neue Beiträge zur Kenntniss der Zelle. *Ibid.* Bd. 37, 1891,
46. *Flemming, W.*, Beiträge zur Kenntniss der Zelle und ihrer Lebenserscheinungen. Theil I und II. *Ibid.* 1879, Bd. 16, p. 302—436; Bd. 18, p. 151—259.
47. *Flemming, W.*, Die Zellvermehrung in den Lymphdrüsen und verwandten Organen und ihr Einfluss auf deren Bau. *Ibid.* 1884, Bd. 24, p. 50—89.
48. *Flemming, W.*, Studien über Regeneration der Gewebe, 1884. *Ibid.* 1885, Bd. 24, p. 355—361.
49. *Flemming, W.*, Ueber Theilung und Kernformen bei Leukocyten, und über deren Attractionsphären 1890. *Ibid.* 1891, Bd. 37, p. 249—297.
50. *Fischer, E.*, Eosin als Tinctionsmittel für mikroskop. Präparate. *Archiv f. mikr. Anat.* 1876, Bd. 12, p. 349—352.
51. *Freiberg, H.*, Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der Blutkörperchen im Knochenmark. *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1892.
52. *Fuchs, E.*, Beitrag zur Kenntniss des Froschblutes und der Froschlymphe. *Virchow's Archiv*, 1877, Bd. 71, p. 78—105.
53. *Ehrlich, P.*, Ueber die spezifischen Granulationen des Blutes. *Arch. f. Anat. u. Phys., physiol. Abth.* 1879, p. 579.
54. *Fusari*, *Riforma medica*. 3. agosto 1889, citirt nach <sup>99)</sup>.

55. *Geelmuyden, H. Chr.*, Das Verhalten des Knochenmarkes in Krankheiten und die physiologische Function desselben. Virchow's Archiv 1886, Bd. 105, p. 136—164.
56. *Gensch, H.*, Das secundäre Entoderm und die Blutbildung beim Ei der Knochenfische. Inaug.-Diss., Königsberg, 1882.
57. *Gerlach, J.*, Handbuch der allgemeinen und speziellen Gewebelehre des menschlichen Körpers. Mainz, 1848.
58. *Gibson, J. L.*, The blood-forming organs and blood-formation. The Journ. of anat. and physiol. norm. and path. Vol. XX, 1886, Part II, On the blood-forming organs, p. 324—353; 456—473.
59. *Goette, A.*, Untersuchungen über die Entwicklung des Bombinator igneus. Archiv f. mikr. Anat., 1869, Bd. 5, p. 90—122.
60. *Goette, A.*, Beiträge zur Entwicklungsgeschichte der Wirbelthiere. Archiv f. mikr. Anat., 1873, Bd. 10, p. 145—199.
61. *Goette, A.*, Die Entwicklungsgeschichte der Unke (Bombinator igneus). Leipzig, 1875.
62. *Golubev, A.*, Ueber die Erscheinungen, welche elektrische Schläge an den sogen. farblosen Bestandtheilen des Blutes hervorbringen. Sitzungsberichte der Wiener Akad. Math.-naturw. Klasse, Abth. II, Jahrg. 1868, Bd. 57, p. 170—188.
63. *Golubev, A.*, Beiträge zur Kenntniss des Baues und der Entwicklungsgeschichte der Capillargefäße des Frosches. Archiv f. mikr. Anat. 1869, Bd. 5, p. 49—86.
64. *Grünberg, M.*, Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der Blutkörperchen in den Lymphknoten. Inaug.-Diss., Dorpat, 1891.
65. *Gulland, L. Lovell*, A simple method of fixing paraffin sections to the slide. Journ. of Anat. and Physiol. Vol. 26, 1891 (new serie, vol. VI), p. 56—58.
66. *Hayem, G.*, Note sur les caractères et l'évolution des hématoblastes chez les ovipares 1877. Gaz. médic. de Paris, 5. série, t. 7, année 1878, p. 15—17; 43—45.
67. *Hayem, G.*, Sur l'évolution des globules rouges dans le sang des animaux supérieurs (vertébrés vivipares). Ibid. p. 60—61.
68. *Hayem, G.*, Du sang et des ses altérations anatomiques. Paris, 1889.
69. *Heidenhain, M.*, Beiträge zur Histologie und Physiologie der Dünndarmschleimhaut. Pflüger's Archiv, 1888, Bd. 43, Supplementheft, p. 1—103.
70. *Hermann, F.*, Beiträge zur Histologie des Hodens. Archiv f. mikr. Anat. 1889, Bd. 34, p. 58/59.
71. *Hertwig, O.*, Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen und der Säugethiere. Jena, 1890, p. 148 ff.
72. *His, W.*, Neue Untersuchungen über die Bildung des Hühnerembryo. Archiv f. Anat. und Entwicklungsgesch. (His-Braune), 1877, p. 145.
73. *His, W.*, Die Lehre vom Binde-substanzkeim (Parablast). Archiv f. Anat. und Entwicklungsgesch. (His-Braune), Jahrg. 1882, p. 62—108.

74. *Hoyer, H.*, Zur Histologie des Knochenmarkes. Vorläufige Mittheilung. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1869, Nr. 16 p. 244 und 257—258.
65. *Hoyer, H.*, Beitrag zur Kenntniss der Lymphdrüsen. Archiv f. mikr. Anat. 1889, Bd. 34, p. 208—223.
76. *Jones, T. Wharton*, The Blood-corpuscle considered in its different Phases of Development in the Animal Series. Memoir I. Vertebrata, 1845 — Philosoph. Transact. of the Royal Society of London, Part II, 1846, p. 63—87.
77. *Knechtlinger, G. A. M.*, Zur Histologie des Blutes. Würzburg, 1865. Münchener gekrönte Preisschrift.
78. *Kölliker, A.*, Ueber die Blutkörperchen eines menschlichen Embryo und die Entwicklung der Blutkörperchen bei Säugethiere. 1845. Zeitschr. f. ration. Medic. Bd. IV, 1846, p. 112—158.
79. *Kölliker, A.*, Handbuch der Gewebelehre des Menschen. Leipzig, 1859.
80. *Kultschitzky, N.*, Karyokinesis in farblosen Blutkörperchen. Centralbl. f. d. med. Wiss., 1887, Nr. 6, p. 97—98.
81. *Kupffer, C.*, Die Gastrulation an den meroblastischen Eiern der Wirbelthiere und die Bedeutung des Primitivstreifs. Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. (His — Braune). Jahrg. 1882, p. 16.
82. *Лавдовский, М.*, Къ вопросу о третьей составной части крови человека и некоторых животныхъ. Врачъ, 1883, p. 220—227. *Lavdowsky, M.*, Zur Frage vom dritten Formbestandtheil des Blutes des Menschen und einiger Thiere. Wratsch.
83. *Lavdowsky, M.*, Mikroskopische Untersuchungen einiger Lebensvorgänge des Blutes. Virchow's Archiv. 1884, Bd. 86, p. 60—97.
84. *Leydig, F.*, Lehrbuch der Histologie des Menschen und der Thiere. 1877.
85. *Leydig, F.*, Die anuren Batrachier der deutschen Fauna. Bonn, 1857.
86. *Löwit, M.*, Ueber die Bildung rother und weisser Blutkörperchen. Sitzungsber. der Wiener Akademie, Math.-naturw. Klasse, Abth. III, Jahrg. 1883, Bd. 88, p. 356—399.
87. *Löwit, M.*, Ueber Neubildung und Zerfall weisser Blutkörperchen. Ein Beitrag zur Lehre von der Leukämie. Ibid. Bd. 92, 1885, p. 22—135.
88. *Löwit, M.*, Ueber Blutplättchen und Thrombose. Fortschritte der Medicin, VI Jahrg. 1888, Nr. 10, p. 369—374.
89. *Löwit, M.*, Weitere Beobachtungen über Blutplättchen und Thrombose. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakologie, 1888, Bd. 24, H. 3, p. 188—220.
90. *Löwit, M.*, Die Anordnung von Leucoblasten und Erythroblasten in den Blutzellen bildenden Organen. Anat. Anz., VI. Jahrg. 1891, Nr. 12, p. 344—348.
- 90 a *Löwit, M.*, Idem. Archiv f. mikr. Anat. 1891, Bd. 38, p. 524—610.

91. *Lazet, Ch.*, Étude sur la régénération du sang après saignée chez les oiseaux (l'érythrocyte et l'hématoblaste). Archives de Physiol. norm et path., série V, t. III, 1891, p. 455—468.
92. *Malassez, L.*, Sur l'origine et la formation des globules rouges dans la moelle des os. Archives de Physiol. norm. et path. 2. série, t. IX, 1882, p. 1—46.
93. *Marshall, M.*, and *E. Bles*. The development of the blood-vessels in the frog. (Repr. from the: Studies from the Biological Laboratories of the Owens College. Vol. II, 1890).
94. *Mawer, F.*, Die erste Anlage der Milz und das erste Auftreten von lymphatischen Zellen bei Amphibien. Morpholog. Jahrbuch v. Gegenbaur. Bd. XVI, 1890, p. 203—208.
95. *Metschnikow, E.*, Zur Entwicklungsgeschichte der rothen Blutkörperchen. Virchow's Archiv, 1867, Bd. 41, p. 523—525.
96. *Minot, Ch. S.*, Zur Morphologie der Blutkörperchen. Anat. Anzeiger. Jahrg. V, 1890, Nr. 21, p. 601—604.
97. *Möbius, O.*, Zellvermehrung in der Milz. 1884. Archiv f. mikr. Anat. 1885, Bd. 24, p. 342—345.
98. *Molcschott, J.*, Ueber die Entwicklung der Blutkörperchen. Müller's Archiv, 1853, p. 73—84.
99. *Mondino, C.*, La genèse et le développement des éléments du sang chez les vertébrés. Archives italiennes de biologie. 1889, t. XII, t. III, p. 297—304.
100. *Mondino, C.*, e *L. Sala*, Studi sul sangue. La produzione delle piastrine nel sangue dei vertebrati ovipari. Atti della Reale Accademia dei Lincei, 1888. Rendiconti, Serie IV, Vol. IV, p. 377.
101. *Müller, H. F.*, Zur Frage der Blutbildung. Sitzungsberichte der Wiener Akademie, Mathem.-naturw. Klasse, Abth. III, 1889, Bd. 98, p. 219—294.
102. *Müller, H. F.*, Zur Leukämie-Frage. Zugleich ein Beitrag zur Kenntniss der Zellen und der Zelltheilungen des Knochenmarks. Deutsch. Archiv f. klin. Medicin, 1891, Bd. 48, p. 47—95.
103. *Müller, H. F.*, und *H. Rieder*, Ueber Vorkommen und klinische Bedeutung der eosinophilen Zellen (Ehrlich) im circulirenden Blute des Menschen. Ibid. p. 96—121.
104. *Neumann, E.*, Ueber die Bedeutung des Knochenmarkes für die Blutbildung. Centralbl. f. d. med. Wiss. October 1868, Nr. 44, p. 689.
105. *Neumann, E.*, Ueber die Bedeutung des Knochenmarkes für die Blutbildung. Ein Beitrag zur Entwicklungsgeschichte der Blutkörperchen. Archiv der Heilkunde, 1869, Jahrg. X. Nr. 5, p. 68—102.
106. *Neumann, E.*, Neue Beiträge zur Kenntniss der Blutbildung. Archiv der Heilkunde, 1874, Jahrg. XV, Nr. 23, p. 441—475.
107. *Neumann, E.*, Das Gesetz der Verbreitung des gelben und rothen Markes in den Extremitätenknochen. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1882, p. 321—323.

108. *Neumann, E.*, Ueber die Entwicklung rother Blutkörperchen im neugebildeten Knochenmark. Virchow's Archiv, 1890, Bd. 119, p. 385—398.
109. *Noris, W. F.*, and *E. O. Shakespeare*, A new method of double staining. American Journ. of the medical sciences, January 1877.
110. *Oppel, A.*, Unsere Kenntniss von der Entstehung der rothen und weissen Blutkörperchen. Zusammenfassendes Referat. Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., Bd. III, 1892, Nr. 5 u. 6, p. 193—217 u. p. 241—259.
111. *Овсянниковъ, Ф. В.*, О крови и лимфѣ. Основанія къ изученію микроскопической анатоміи человѣка и живот-ныхъ. Подъ редакціей Лавдовскаго и Овсянникова. Томъ I, 1887, отдѣлъ III, p. 110—160.
- Owsjannikow, F. W.*, Ueber Blut und Lymphe. Grundzüge der microscop. Anat. des Menschen und der Thiere. Redigirt von Lavdowsky u. Owsjannikow. Bd. I, 1887, Abth. III.
112. *Paulsen, E.*, Zellvermehrung und ihre Begleiterscheinungen in hyperplastischen Lymphdrüsen und Tonsillen. 1884. Archiv f. mikr. Anat. 1885, Bd. 24, p. 345—351.
113. *Peremeschko*, Ueber die Theilung der Zellen. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1878, Nr. 30, p. 547—548.
114. *Peremeschko*, Idem, 1878. Archiv f. mikr. Anat. 1879, Bd. 16, p. 437—456.
115. *Peremeschko*, Ueber die Theilung der rothen Blutkörperchen bei Amphibien. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1879, Nr. 38, p. 673—675.
116. *Peremeschko*, Zur Frage über die Theilung des Zellkernes. 1881. Biolog. Centralblatt, Bd. I, 1881—1882, p. 52—54.
117. *Pfitzner, W.*, Beobachtungen über weiteres Vorkommen der Karyokinese. 1881. Archiv f. mikroc. Anat. 1882, Bd. XX, p. 127—144.
118. *Pfitzner, W.*, Beiträge zur Lehre vom Bau des Zellkerns und seiner Theilungserscheinungen. 1883. Archiv f. mikr. Anat. Bd. 22, p. 616—686.
119. *Phisalix, C.*, Recherches sur l'anatomie et la physiologie de la rate chez les ichthyopsides. Archives de zoologie expér. et génér. II. série, t. III, 1885, p. 369—459.
120. *Pouchet, G.*, Sur les leucocytes et la régénération des hématies. Gaz. médic. 1878, p. 33—34.
121. *Pouchet, G.*, Note sur l'évolution des éléments du sang des ovipares. Ibid. p. 316.
122. *Pouchet, G.*, Evolution et structure des noyaux des éléments du sang chez le Triton. Journ. de l'anat. et de la physiol. (Robin et Pouchet), 1879, p. 9—34.
123. *Prévost*, Note sur le sang du foetus dans les animaux vertébrés. (Extrait d'une lettre). Annales des sciences naturelles, I. série, t. IV, 1824, p. 499.
124. *Prévost et Dumas*, Développement du coeur et formation du sang. Ibidem, t. III p. 96—107.

125. *Prévost et Lebert*, Mémoire sur la formation des organes de la circulation et du sang dans les batraciens. Ibid. III. série, zoologie, t. I, 1844, p. 193—226.
126. *Prévost et Lebert*, Mémoire sur la formation des organes de la circulation et du sang dans l'embryon du Poulet. Ibid, p. 265—308; t. II, p. 222—247.
127. *Schwarze, G.*, Ueber eosinophile Zellen. Inaug.-Dissert. Berlin, 1880.
128. *Prins, G.*, Karyokinese in het bloed bij uitgebreide etteringsprocessen. Inaug.-Diss. Utrecht, 1890.
129. *Ranvier, L.*, Traité technique d'histologie. Paris, 1875—1879.
130. *Recklinghausen, v.*, Ueber die Erzeugung von rothen Blutkörperchen. Archiv f. mikr. Anat. Bd. II, 1866, p. 137 bis 139.
131. *Reichert, K. B.*, Das Entwicklungsleben im Wirbelthierreiche. Berlin, 1840, p. 137—149.
132. *Reichert, K. B.*, Beobachtungen über die ersten Blutgefäße und deren Bildung, sowie über die Bewegung des Blutes bei Fischembryonen. 1857.
133. *Remak, R.*, Ueber die Entstehung der Blutkörperchen. Med. Zeit. v. V. f. H. in Pr. 1841, Nr. 27. Referat in Schmidt's Jahrbücher, Bd. 33, 1842, Nr. 2.
- 133 a. *Remak, R.*, Untersuchungen über die Entwicklung der Wirbelthiere. Berlin, 1851—1859.
134. *Remak, R.*, Ueber runde Blutgerinnsel und pigmentkugelhaltige Zellen. Müller's Archiv, 1852, p. 115—160.
135. *Renaut, J.*, Recherches sur les éléments cellulaires du sang. Archives de physiol. norm. et path. II. série, t. VIII, p. 649—670.
136. *Rindfleisch, G. E.*, Experimentalstudien über die Histiologie des Blutes. Leipzig, 1863.
137. *Rindfleisch, G. E.*, Ueber Knochenmark und Blutbildung. Archiv f. mikr. Anat. Bd. 17, 1880, p. 21—42.
138. *Rollet, A.*, Vom Blut: Entwicklung der Blutkörperchen. Stricker's Handbuch der Lehre von den Geweben des Menschen und der Thiere. Bd. I, 1871, p. 303—305.
139. *Rückert, J.*, Zur Befruchtung des Selachiereies. Anatom. Anzeiger, VI Jahrg. 1891, Nr. 4, p. 311.
140. *Rusconi, D. M.*, Développement de la grenouille commune depuis le moment de sa naissance jusqu' à son état parfait. I partie, Milan, 1826.
141. *Schällibaum, H.*, Beiträge zur mikroskop. Technik. Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie. 1886, Bd. III, 2, p. 209.
142. *Schedel, J.*, Zellvermehrung in der Thymusdrüse. 1884. Archiv f. mikr. Anat. 1885, Bd. 24, p. 352—354.
143. *Schklarewski, A.*, Beiträge zur Histogenese des Blutes. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1867, Nr. 55, p. 865—869.
144. *Schmidt, Alex.*, Ueber die Beziehungen des Faserstoffes zu den farblosen und den rothen Blutkörperchen und über

- die Entstehung der letzteren. Pfüger's Archiv, 1874, Bd. 9, p. 353—357.
145. *Schmidt, Alex.*, Ueber Menschenblut und Froschblut. Ein populärer Vortrag v. Jahre 1870. Dorpat und Fellin 1881.
146. *Smiechowski, A.*, Ueber das erste Auftreten des Hämoglobins bei Hühnerembryonen. Inaug.-Diss. Dorpat, 1892.
147. *Schmal, A.*, Ueber das Schicksal des Eisens im thierischen Organismus. Inaug.-Diss. Dorpat, 1891.
148. *Schultze, M.*, Ein heizbarer Objecttisch und seine Verwendung bei Untersuchungen des Blutes. Archiv f. mikr. Anat. Bd. I, 1865, p. 1—41.
149. *Schumacher, L.*, Pharmakologische Studien über die Auswanderung farbloser Blutkörperchen. Inaug.-Dissert. Dorpat, 1892.
150. *Schwink, J.*, Untersuchungen über die Entwicklung des Endothels und der Blutkörperchen der Amphibien. Morpholog. Jahrb. v. Gegenbaur, 1891, Bd. 17, H. 2, p. 312—329.
151. *Semmer, G.*, Ueber die Faserstoffbildung im Amphibien- und Vogelblut und die Entstehung der rothen Blutkörperchen der Säugethiere. Inaug.-Diss. Dorpat, 1878.
152. *Stricker, S.*, Beobachtungen über die Entstehung des Zellkernes. Sitzungsberichte der Wiener Akad. Mathem.-naturw. Klasse, Abth. III, Bd. 76, Jahrg. 1877, p. 7—28.
153. *Stricht, O. van der*, Le développement du sang dans la foie embryonnaire. Mémoire couronné en 1890. Archives de biologie, T. XI, 1891, p. 19—100.
154. *Stricht, O. van der*, Nouvelles recherches sur la genèse des globules rouges et des globules blancs du sang. Mémoire couronné en 1891. Ibid. 1892, T. XII, p. 199—328.
155. *Stricker, S.*, Studien über den Bau und das Leben der capillaren Blutgefäße. Sitzungsberichte der Wiener Akademie, Math.-naturw. Klasse, Abth. II, Bd. 52, 1865, p. 379—394.
156. *Spronck, J.*, Over regeneratie en hyperplasie van leucocyten in het circulerend bloed. Nederlandsch. Tijdschr. voor geneeskunde, 1889, I deel.
157. *Tornier, O.*, Das Knochenmark. Inaug.-Diss. Breslau, 1890.
158. *Török, L.*, Die Theilung der rothen Blutzellen bei Amphibien. 1887, Archiv f. mikr. Anat. 1888, Bd. 32, p. 603—612.
159. *Uskoff, N.*, Zur Bedeutung der Karyokinese. Archiv f. mikr. Anat. 1882, Bd. XXI, p. 291—295.
160. *Uskoff, N.*, Die Blutgefäßskeime und deren Entwicklung bei einem Hühnerembryo. Mémoires de l'acad. imp. de sciences de St. Petersbourg. 1887, tome 35.
161. *Vialleton, S.*, Sur l'origine des germes vasculaires dans l'embryon du poulet. Anat. Anzeiger, VII Jahrg. 1892, Nr. 19 u. 20, p. 624—627.
162. *Vogt, C.*, Quelques observations sur l'embryologie des batraciens. Annales des sciences naturelles, III série, zoologie, t. II, 1844, p. 45—51.

163. *Vogt, C.*, Untersuchungen über die Entwicklungsgeschichte der Geburtshelferkröte (*Alytes obstetricans*). Solothurn, 1841.
  164. *Vulpian, A.*, De la régénération des globules rouges du sang chez les grenouilles à la suite d'hémorrhagies considérables. Compt. rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences de Paris, t. 84, 1877, p. 1279—1284.
  165. *Weber, E. H.*, Ueber die Bedeutung der Leber für die Bildung der Blutkörperchen bei Embryonen. Schreiben an Kölliker, 1845. Zeitschrift für ration. Medicin, Bd. IV, 1846, p. 160—167.
  166. *Weber, E. H.*, Ueber die periodische Farbenveränderung, welche die Leber der Hühner und Frösche erleidet. Berichte über die Verhandlungen der kgl.-sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig, 1850.
  167. *Westphahl, E.*, Ueber Mastzellen. Inaug.-Dissert. Berlin, 1880.
  168. *Zahn, F. W.*, Untersuchungen über Thrombose. Virchow's Archiv, Bd. 62, 1874, p. 81—124.
  169. *Ziegler, H. E.*, Die Entstehung des Blutes der Wirbelthiere. Berichte der Naturforsch.-Gesellschaft zu Freiburg, Bd. IV, H. 5, 1889, p. 171—182.
  170. *Ziegler, H. E.*, Ueber die embryonale Anlage des Blutes bei den Wirbelthieren. Separat-Abdruck aus den Verhandlungen der Deutschen Zoologischen Gesellschaft, 1892, p. 18—30.
-

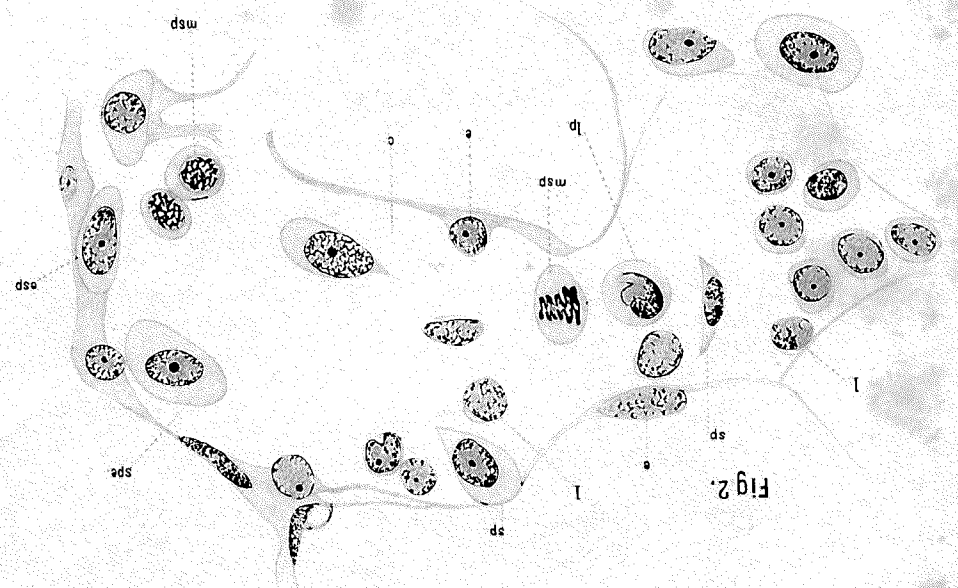


Fig. 2.

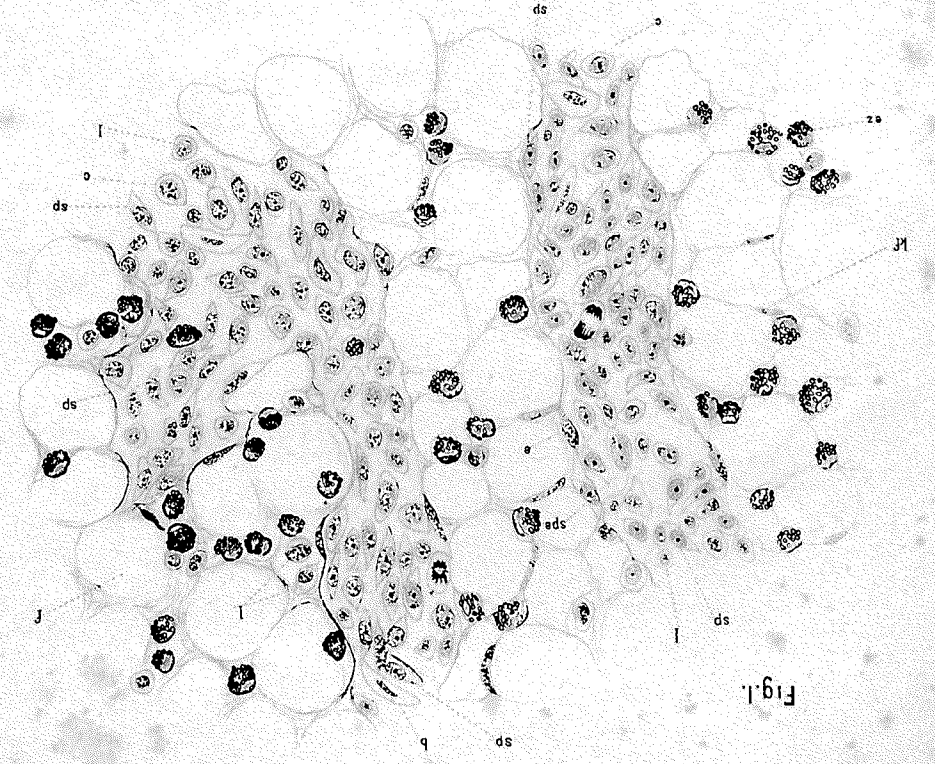


Fig. 1.

### Figurenerklärung.

Beide Figuren sind mit dem Nachet'schen Zeichenapparat gezeichnet.

**Fig. 1.** Schnitt vom Knochenmark eines erwachsenen Frosches (c. 7, 5 cm.) aus der oberen Epiphyse des Femur. Lymphoides Fettmark (c. 20 Juni 1891). Sublimat. Hämatoxylin-Pikrinsäure. Leitz, Oc. 1, Obj. 7. (450-fache Vergrößerung).

<b>b</b> = erwachsenes rothes Blutkörperchen.	<b>kf</b> = Kern der Fettzelle.
<b>c</b> = Capillare.	<b>l</b> = Leukocyt.
<b>e</b> = Endothelzelle.	<b>sp</b> = Spindelzelle.
<b>ez</b> = eosinophile Zelle (Ehrlich).	<b>spe</b> = erwachsene Spindelzelle (junges rothes Blutkörperchen).
<b>f</b> = Fettzelle.	

**Fig. 2.** Schnitt aus dem Epiphysenmark (lymphoides Fettmark, 2. Juli 1891.) des Femur eines erwachsenen Frosches (8,0 cm.). Anämie in Folge eines Aderlasses (Vena ischiadica) am 1. Juli. Sublimat. Ehrlich-Biondi. Leitz, Oc. 3, Oelimmersion  $\frac{1}{12}$ . (880-fache Vergrößerung).

<b>c</b> = Capillare.	<b>lp</b> = Leukocyt mit polymorphem Kern.
<b>e</b> = Endothelzelle.	<b>m<sub>sp</sub></b> = Spindelzelle in Mitose.
<b>esp</b> = Endothelzelle (Spindelzelle?).	<b>sp</b> = Spindelzelle.
<b>l</b> = Leukocyt.	<b>spe</b> = erwachsene Spindelzelle.

## Thefen.

1. Die rothen Blutkörperchen sämtlicher Wirbelthierklassen sind isogenetisch den Blutgefässendothelzellen.
2. Das lymphoide Mark entsteht — speciell bei den niederen Wirbelthieren — durch eine Immigration von weissen Blutkörperchen, nicht aber durch eine in loco sich vollziehende active Vermehrung von Leukocyten.
3. Es giebt nur eine Leukocytenart.
4. Die Erklärung des Zustandekommens des rigor mortis, als auf spontaner Gerinnung des Muskelplasmas beruhend, ist unhaltbar.
5. Die antiseptische Wirkung des Jodols ist gering.
6. Bei der Ordination von Ipecacuanha als Expectorans ist ein Zusatz von Morphinum nicht contraindicirt.
7. Die Heranziehung hypothetischer sog. trophischer Nerven, resp. Centra zur Erklärung physiologischer und namentlich pathologischer Vorgänge ist überflüssig.