

(Aus dem Anatomisch-Embryologischen Institut der Universität Amsterdam  
[Direktor: Prof. Dr. M. W. WOERDEMAN].)

## ZUR ENTWICKLUNG DER GANGLIENLEISTE.

### V. ÜBER DIE DIFFERENZIERUNG DES RUMPFGANGLIENLEISTEN- MATERIALS.

Von  
CHR. P. RAVEN.

Mit 13 Textabbildungen (17 Einzelbildern).

(Eingegangen am 25. September 1935.)

Inhaltsverzeichnis.		Seite
I. Einleitung . . . . .		122
II. Material und Methode . . . . .		123
III. Beschreibung der Befunde . . . . .		124
1. Spinalganglien . . . . .		124
2. Sympathische Ganglienzellen . . . . .		126
3. SCHWANNZellen . . . . .		131
4. Bindegewebe, Pigmentzellen, Meningen, Knorpel . . . . .		136
IV. Besprechung der Ergebnisse . . . . .		144
V. Zusammenfassung . . . . .		145
VI. Literatur . . . . .		146

#### I. Einleitung.

In meiner ersten Arbeit über die Entwicklung der Ganglienleiste (RAVEN 1931) habe ich berichtet über Versuche zur Bestimmung des Schicksals der Rumpfganglienleistenzellen bei den Urodelen. Nachdem die deskriptive Untersuchung wahrscheinlich gemacht hatte, daß nicht alle Zellen der Rumpfganglienleiste zur Bildung der Spinalganglien verwendet werden, versuchte ich auf experimentellem Wege das Schicksal dieser Zellen zu bestimmen. Dazu bediente ich mich der Methode der xenoplastischen Transplantation. Es wurde ein Teil der rechten Anlage der Rumpfganglienleiste eines *Triton*keimes auf dem Neuralplattenstadium entnommen und an seine Stelle ein entsprechendes Stück der Rumpfganglienleistanlage eines Axolotlkeimes eingesetzt. Die Axolotlzellen waren anfänglich im *Triton*keim wegen ihrer großen blassen Kerne und größeren Dotterkörner auf Schnitten leicht erkennbar; es konnte daher genau bestimmt werden, wohin die Rumpfganglienleistenzellen des Implantates gelangten. Dabei zeigte es sich, daß die Implantatzellen nach etwa 7 Tagen vornehmlich an drei Stellen zurückgefunden wurden: 1. dorsal, in der Anlage der Rückenflosse, sowie auch in der dorsalen und ventralen Schwanzflosse; 2. lateral, zwischen den Urwirbeln und der Epidermis, und 3. fanden sich einige wenige Zellen medial von den Urwirbeln, zwischen diesen und dem Neuralrohr. Die Ausbreitung der

Implantatzellen hatte sich nicht auf der rechten Körperseite des Wirtes beschränkt, vielmehr verteilten sich dieselben etwa gleichmäßig auf beiden Körperseiten.

Die Tatsache, daß nur so wenige Implantatzellen zwischen Ursegmenten und Neuralrohr gefunden wurden, ließ es damals zweifelhaft erscheinen, ob die Zellen der Spinalganglien, welche etwas später an dieser Stelle erscheinen, tatsächlich der Rumpfganglienleiste entstammen (l. c. S. 286). Eine weitere Frage war die nach dem Schicksal der Rumpfganglienleistenzellen, welche in das Mesenchym des Flossensaums und zwischen Epidermis und Urwirbel gelangen. Vermischen sich diese Zellen mit den Mesenchymzellen anderer Herkunft zu einem einheitlichen Gewebe, aus welchem sämtliche speziellen Differenzierungen des Mesenchyms: Stützgewebe des Flossensaumes, Corium, Hirnhäute, Skelet usw. entstehen? Oder bewahren sie ihre Spezifität, wie auch im Kopfgebiet und differenzieren sie sich später zu ganz bestimmten Gebilden, wie z. B. SCHWANNschen Zellen?

Diese Fragen ließen es erwünscht erscheinen, die damalige Untersuchung auf ältere Versuchskeime, bei denen die gewebliche Differenzierung schon eingetreten ist, auszudehnen. Dabei zeigte sich aber eine neue Schwierigkeit: Während in der ersten Woche nach der Operation die Implantatzellen sich durch die obengenannten Merkmale leicht erkennen lassen, wird ihre Unterscheidung später viel schwieriger, weil mit dem Fortschreiten der Differenzierung auch die Größe der Wirtszellen in den verschiedenen Geweben innerhalb weiterer Grenzen schwankt und daher die Implantatzellen nicht mehr sogleich durch ihre Größe auffallen, sondern ihr Vorhandensein oftmals erst mittels genauer Kernmessung mit Sicherheit nachgewiesen werden kann.

## II. Material und Methode.

Die Operation habe ich in meiner ersten Arbeit ausführlich beschrieben (RAVEN 1931, S. 278). Sie besteht darin, daß ein Stück des rechten Neuralwulstes aus dem künftigen Rumpfgebiet einer jungen Neurula von *Triton taeniatus* bzw. *alpestris* ohne Unterlagerung entnommen und durch ein entsprechendes gleich großes Stück aus einem gleichaltrigen Axolotlkeime ersetzt wird (Abb. 1). Die Implantate heilten ohne Ausnahme rasch und glatt ein; der Schluß des Neuralrohres erfolgte fast immer völlig normal. In den ersten Tagen nach der Operation ließ sich die Lage des Implantates wegen der dunklen Pigmentierung des Axolotlgewebes genau bestimmen; dieser Pigmentunterschied wurde aber bald weniger deutlich.

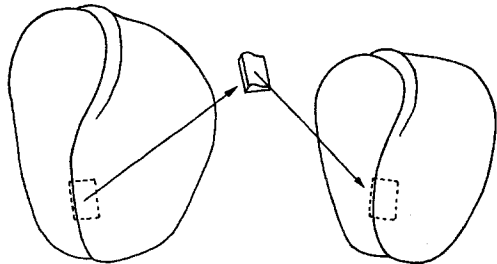


Abb. 1. Schema der Operation. Ein Stück Neuralwulst wird orthotop xenoplastisch von Axolotl auf *Triton* transplantiert.

Das Material für die vorliegende Untersuchung besteht aus 11 Keimen, welche 30—41 Tage nach der Operation im Stadium 43—48 der GLAESNERschen Normentafel fixiert und dann in verschiedener Weise verarbeitet wurden.

Zum Teil wurden sie im LENHOSSEKschen Gemisch fixiert und mit den üblichen Färbemethoden (Hämatoxylin-Eosin, Pikroblauschwarz-Orange G, Boraxkarmin-Pikroindigokarmin) weiterbehandelt. Bei anderen Keimen wurden im Hinblick auf die geplante Untersuchung der SCHWANN-Zellen die Schnitte erst mit Silber imprägniert zur Darstellung der peripheren Nerven und nachher mit Hämatoxylin-Eosin nachgefärbt. Es wurden verschiedene Imprägnierungsverfahren verwendet, keines derselben lieferte aber besonders gute Resultate.

Das Studium der Schnittserien bestätigte, daß bei der Operation fast ausschließlich das präsumptive Ganglienleistenmaterial transplantiert worden war; bisweilen fanden sich daneben einige Implantatzellen im äußersten dorsalen Teile des Rückenmarkes, sowie im dorsalen Teile des Ektoderms. Abgesehen von diesen Ausnahmen können wir demnach alle im Versuchskeim aufgefundenen Implantatzellen als aus dem transplantierten *Ganglienleistenmaterial* stammend betrachten. Nun wissen wir aber, daß orthotop transplantierte Organanlagen sich im allgemeinen völlig harmonisch in den Verband des Wirtskeimes einfügen und sich in normaler Weise am Aufbau desselben beteiligen. Die Differenzierung der Implantatzellen gestattet also Rückschlüsse auf die normale Entwicklung des Rumpfganglienleistenmaterials.

### III. Beschreibung der Befunde.

#### 1. Spinalganglien.

Beim Studium der Schnittreihen zeigte es sich schon bald, daß bei den Versuchskeimen die Spinalganglien im Bereich des Implantates zum Teil aus großen Zellen bestehen, welche sich außer durch ihre Größe auch durch den Besitz eines etwas blasserem Kernes von den übrigen Spinalganglienzellen unterscheiden (Abb. 2). Schon bei oberflächlicher Betrachtung bekommt man den Eindruck, daß diese Zellen in ihrer Größe die Variationsbreite der Spinalganglienzellen von normalen *Tritonkeimen* beträchtlich überschreiten. Zur Prüfung dieser Vermutung wurden genaue Messungen an den Zellkernen vorgenommen.

Zur *Technik des Meßverfahrens* sei folgendes bemerkt: Von vornherein leuchtet es ein, daß wir darauf verzichten müssen das wahre *Kernvolumen* kennenzulernen. Weil die Kerne in verschiedener Richtung im Raume orientiert sind, ist die Bestimmung der wahren Kernachsen meistens unmöglich. Wir kennen sozusagen nur die *Projektion des Kernes* in der Ebene des Schnittes. Übrigens interessiert uns hier auch das wahre Kernvolumen gar nicht; wir brauchen nur ein Maß zur Kennzeichnung der Zellen nach ihrer Artzugehörigkeit, welches zu der wahren Kerngröße in irgendeiner möglichst eindeutigen Beziehung steht und aus demjenigen, was uns vom Kerne bekannt ist (die Projektion in der Schmittebene) ablesbar oder ableitbar ist. Als ein solches Maß wurde das Produkt von Länge und Breite der Kernprojektion genommen. Dasselbe hat sich für meine Zwecke sehr gut brauchbar erwiesen. Wir werden dieses Maß weiterhin kurz „*Kernwert*“ nennen.

Die Kernwerte sämtlicher Spinalganglienzellen im Implantatbereich des Versuchstieres wurden nun bestimmt. Danach wurden in der gleichen Weise die Kerne der entsprechenden Spinalganglien von normalen *Triton*- und Axolotllarven vom gleichen Entwicklungsstadium gemessen. Die Fixierung und histologische Weiterbehandlung dieser Kontrollen war genau die gleiche wie bei den hinzugehörigen Versuchstieren.

Aus den gefundenen Zahlen geht nun mit aller gewünschten Deutlichkeit hervor, daß die großen Spinalganglienzellen der Versuchstiere tatsächlich die normale Größenvariation der Spinalganglienzellen von *Triton* erheblich überschreiten, dagegen in ihrer Größe mit den Spinalganglienzellen des Axolotls vollständig übereinstimmen. Ein Beispiel möge dieses erläutern:

*Triton taeniatus* 331. Spinalganglien V—VI beiderseits.

Versuchstier:	241 Kerne gemessen.	Kernwerte:	60—272 $\mu^2$ ,	im Mittel	110 $\pm$ 2,3 $\mu^2$ ,
<i>Triton</i> kontr.:	273 „ „	„ „	40—120 $\mu^2$ ,	„ „	78 $\pm$ 0,9 $\mu^2$ ,
Axolotlkontr.	431 „ „	„ „	48—266 $\mu^2$ ,	„ „	141 $\pm$ 2,0 $\mu^2$ .

Während demnach die größten Spinalganglienzellen der *Triton*kontrollen einen Kernwert von 120  $\mu^2$  aufweisen, finden sich im Versuchskeim Spinalganglienzellen mit Kernwerten bis 272  $\mu^2$ , d. h. die obere Grenze<sup>1</sup> des Variationsbereiches liegt weit über derjenigen von *Triton*, stimmt aber fast genau mit derjenigen der Axolotlkontrolle überein. Nicht weniger als 24% der Spinalganglienzellen des Versuchskeimes hat einen Kernwert oberhalb 120  $\mu^2$ , übertrifft also die größten Spinalganglienzellen von *Triton*.

Durch die Vergleichung der *mittleren Kernwerte* wird der Unterschied zwischen dem Versuchstier und dem normalen *Triton*keim statistisch gesichert<sup>2</sup>: Die Differenz  $D$  der Mittelwerte beträgt 32, der mittlere Fehler der Differenz  $m_D = 2,5$ ;  $\frac{D}{m_D} = 12,8$ .

Wir dürfen es somit als bewiesen betrachten, daß die betreffenden Zellen aus dem Implantat stammen. *Daraus geht hervor, daß die Rumpfganglienleiste Spinalganglienzellen liefert.* Mein in einer vorigen Arbeit (1931) geäußelter Zweifel, ob die althergebrachte Ansicht über die Herkunft der Spinalganglien aus der Rumpfganglienleiste richtig sei, hat sich als unbegründet erwiesen.

Die Tatsache, daß die Spinalganglien der Versuchskeime nur *zum Teil* aus Implantatzellen bestehen, erklärt sich vollständig aus dem Umstande, daß nur die rechte Ganglienleistenanlage des Wirtes durch Axolotlgewebe ersetzt wurde;

<sup>1</sup> Die *untere* Grenze des Variationsbereiches läßt sich nur sehr annähernd bestimmen, weil es im einzelnen Fall nicht immer festzustellen ist, ob nicht ein im Schnitt vorgefundener kleiner Kern eigentlich ein Stück eines tangentiell angeschnittenen größeren Kernes ist. Daher werden im folgenden nur die *oberen* Grenzen, welche übrigens für unsere Zwecke am bedeutsamsten sind, in Betracht gezogen und verglichen.

<sup>2</sup> Der Unterschied von zwei mit den mittleren Fehlern  $m_1$  und  $m_2$  behafteten Werten  $M_1$  und  $M_2$  ist als gesichert zu betrachten, wenn

$$\left(\frac{D}{m_D} =\right) \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{(m_1^2 + m_2^2)}} > 3.$$

das Implantatganglienleistenmaterial hat sich somit bei der Auffaltung der Neuralwülste mit der linken Wirtsanlage vereinigt zu einer aus Axolotl- und *Triton*zellen chimärisch aufgebauten Rumpfganglienleiste. Die Zellen derselben haben sich unbekümmert um ihre Herkunft etwa gleichmäßig über beide Körperseiten verteilt<sup>1</sup>; auch die daraus entstehenden Spinalganglien müssen demnach einen chimärischen Aufbau zeigen und anfänglich zu etwa 50% Implantatzellen enthalten<sup>2</sup>. Ich habe

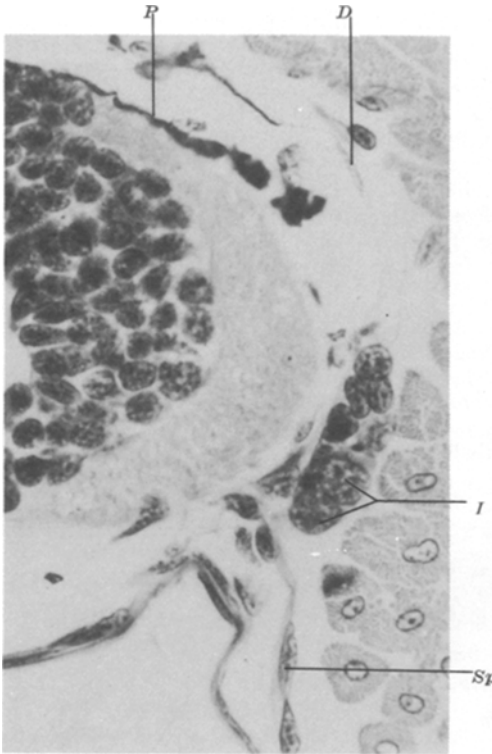


Abb. 2. *Triton taeniatus* 331. Implantatzellen im linken Spinalganglion V. I Implantatzellen. Sp Spinalnerv mit anliegenden SCHWANNschen Zellen. P Pia. D Dura. Vergr. 500mal.

für 3 Keime den Prozentsatz der Implantatzellen in den Spinalganglien des Implantatbereiches berechnet aus den mittleren Kernwerten von Versuchstier und Kontrollen (nach der Formel  $P = 100 \frac{(M_V - M_T)}{M_A - M_T}$ , worin

$P$  = Prozentsatz der Implantatzellen,  $M_V$ ,  $M_A$  und  $M_T$  = die mittleren Kernwerte in den Spinalganglien des Versuchstieres, der Axolotl- und der *Triton*kontrolle). Obgleich diese Methode ziemlich grob ist und viele unbewiesene Annahmen voraussetzt (z. B. das Fehlen einer Beeinflussung der Kerngröße in den chimärisch zusammengesetzten Organen), daher nur einen beschränkten Wert hat und nur zur oberflächlichen Orientierung tauglich ist, lieferte sie in den 3 Fällen in übereinstimmender Weise Werte, welche in der Nähe von 50% Implantatzellen liegen (bzw.  $51 \pm 4,3\%$ ,  $59 \pm 3,4\%$ ,  $43 \pm 5,6\%$ ). Dieses entspricht demnach völlig der Erwartung und weist darauf hin, daß die Zellen der Spinalganglien ausschließlich der Rumpfganglienleiste entstammen.

## 2. Sympathische Ganglienzellen.

Die Frage nach der Herkunft der postganglionären sympathischen Ganglienzellen hat seit langem zu lebhaften Meinungsverschiedenheiten

<sup>1</sup> Auf Grund meiner Messungen konnte ich allerdings berechnen, daß die Anzahl der Implantatzellen in den rechten Spinalganglien etwas größer war; das Verhältnis von links zu rechts war etwa = 45:55. Hieraus geht demnach hervor, daß keine völlig regellose Verteilung der Zellen der beiderseitigen Ganglienleistenanlagen stattfindet, sondern daß die gleiche Körperseite ein wenig bevorzugt wird.

<sup>2</sup> Durch ungleiche Teilungsgeschwindigkeit der beiden Zellarten könnte sich dieses Verhältnis im Laufe der Entwicklung allerdings stark ändern.

Anlaß gegeben. VAN CAMPENHOUT hat (1930a) die betreffende Literatur zusammenfassend referiert, ich verweise daher auf seine Arbeit und beschränke mich darauf, die verschiedenen Ansichten in dieser Frage einander kurz gegenüberzustellen:

1. Die postganglionären sympathischen Neuroblasten sind *mesodermaler* Herkunft (CAMUS, TELLO u. a.).

2. Die betreffenden Zellen kommen aus dem *Neuralrohr*, aus dem sie entlang den ventralen Wurzeln der Spinalnerven austreten (KUNTZ u. a.).

3. Sie entstammen ausschließlich den *Spinalganglien* bzw. der *Ganglienleiste* (E. MÜLLER, VAN CAMPENHOUT u. a.).

Die zahlreichen mit deskriptiver Methode arbeitenden Untersuchungen, welche der Frage nach der Herkunft der postganglionären Ganglienzellen bisher gewidmet wurden, haben m. E. nur dieses mit hinreichender Deutlichkeit gezeigt, daß die Methode der deskriptiv-embryologischen Forschung grundsätzlich nicht geeignet ist, derartige Feinheiten der ontogenetischen Entwicklung wie die Wanderung der künftigen sympathischen Zellen aufzudecken. In Schnittserien normaler Embryonen sind nun einmal Verschiebungen isolierter Zellen nicht nachweisbar, so lange sich diese Zellen nicht unzweideutig in ihrer morphologischen Ausbildung von ihrer Umgebung unterscheiden.

Experimente zur Lösung der betreffenden Frage wurden angestellt von KUNTZ und BATSON, MÜLLER und INGVAR und VAN CAMPENHOUT (1930b). Die Experimente bestanden in Entfernung bzw. Abtötung mittels Elektrolyse des dorsalen Teiles des bereits geschlossenen Neuralrohres mit der Ganglienleiste bei Frosch- bzw. Hühnerembryonen. Die genannten Autoren kamen zu ganz verschiedenen Ergebnissen: Nach MÜLLER und INGVAR sowie VAN CAMPENHOUT fehlen nach gelungener Operation im betreffenden Gebiet die sympathischen Ganglien vollständig, nach KUNTZ und BATSON können sie auch in diesem Falle vorhanden sein. Die Verschiedenheit der Ergebnisse läßt sich nur so erklären, daß nicht das *Resultat* der experimentellen Eingriffe, sondern die *Ausdeutung* der Versuche in beiden Fällen eine verschiedene gewesen ist. Es leiden nämlich sämtliche der betreffenden Versuchsreihen, nach den eigenen Angaben der Autoren, am selben Übel: Es ist praktisch unmöglich, das Ganglienleistenmaterial, und *nur* dieses, vollständig zu entfernen bzw. abzutöten; bei der Ausführung der Versuche bekommt man also eine Reihe von Versuchskeimen, bei denen bald etwas zu wenig, bald etwas zu viel Keimmaterial vernichtet bzw. entfernt wurde; welches dieser beiden im einzelnen Falle zutrifft, läßt sich aber nicht sogleich nach der Operation entscheiden, muß vielmehr aus den Folgen erschlossen werden. Ein eindeutiges Ergebnis der Operationen ist demnach nicht zu erwarten. Und tatsächlich zeigt sich beim genauen Lesen der genannten Arbeiten, daß sämtliche Untersucher bei den operierten Keimen im Operationsgebiet in einem Teil der Fälle *wohl*, in anderen Fällen *keine*

sympathischen Ganglien fanden. Jeder Untersucher hat aber die Fälle, welche nicht seiner Erwartung entsprachen, auf Rechnung einer nicht einwandfreien Operation (unvollständige Entfernung der Ganglienleiste oder zu späte Operation einerseits, zu tiefgreifende Operation andererseits) geschrieben und auf diese Weise seine vorgefaßte Meinung unbewußt in die Versuchsergebnisse hineininterpretiert. Bei unvoreingenommener Betrachtung beweist aber der Ausgang der Versuche nur, daß bei der Operation bisweilen die künftigen postganglionären Zellen entfernt bzw.

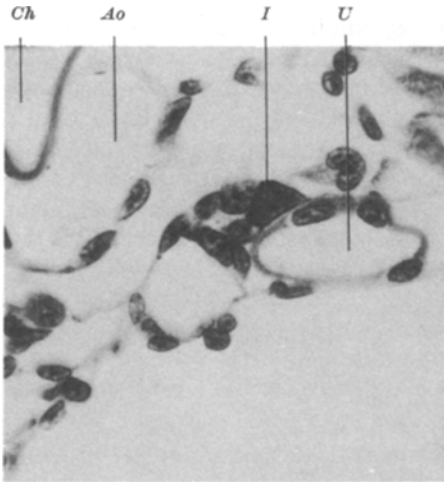


Abb. 3. *Triton taeniatus* 331. Implantatzelle in der Anlage eines vertebralen sympathischen Ganglions. *I* Implantatzelle. *Ch* Chorda. *Ao* Aorta. *U* Urnierenang. Vergr. 510mal.

geschädigt wurden, bisweilen nicht oder nicht vollständig; weil aber, nach den eigenen Angaben der Untersucher, die Begrenzung des entnommenen (vernichteten) Materiales in jeder Operation nicht genau bestimmbar war, gestatten die Befunde keinen Schluß hinsichtlich der Lage dieser Zellen im Operationsstadium.

Es hat sich demnach gezeigt, daß weder deskriptive Untersuchungen noch die bisherigen mit Defektsetzung arbeitenden Experimente imstande gewesen sind, die Frage nach der Herkunft der postganglionären Neuroblasten endgültig zu lösen. Bessere Ergebnisse verspricht in dieser Hin-

sicht die Methode der hetero- bzw. xenoplastischen Transplantation; mit ihr ist es ja grundsätzlich möglich, einzelne Zellen auf ihrer Wanderung zu verfolgen bzw. sie auf verschiedenen Zeitpunkten während dieser Wanderung zu attrappieren. Ich werde im folgenden einige Beobachtungen, welche ich bei meinen Versuchskeimen machen konnte, in kurzer Form darstellen; sie mögen als ein vorläufiger Beitrag zu der Frage nach der Herkunft der sympathischen Neuroblasten betrachtet werden, welcher die Leistungsfähigkeit der Methode zeigt, wenn sie auch zur endgültigen Lösung der Frage nicht ausreichen dürften<sup>1</sup>.

Die Anlagen der vertebralen sympathischen Ganglien finden sich bei *Triton* im Stadium, in dem meine Versuchskeime fixiert wurden, in den Schnitten als lockere Zellgruppen beiderseits von der Aorta. Es handelt

<sup>1</sup>Die Versuchsergebnisse wurden bereits in holländischer Sprache kurz veröffentlicht in: BOEKKE, VAN DEN BROEK, DE JONGH, ARIENS KAPPERS, LANGELAAN, RAVEN und STIEMENS 1934.

sich in Wirklichkeit um Zellstränge, welche fast ununterbrochen neben der Aorta hinziehen, dabei aber in jedem Körpersegment eine Anschwellung aufweisen. In diesen Anschwellungen besteht der Strang im Querschnitt aus bis 6—8 Zellen, in den Zwischenräumen zwischen ihnen ist er aber viel schwächer und besteht oftmals im Querschnitt nur aus einer Zelle; in vielen Schnitten läßt er sich sogar nicht nachweisen. Diese Stränge sind noch sehr unscharf begrenzt und sind daher nicht immer, und dann noch nur in den vorderen Rumpfsegmenten, mit hinreichender

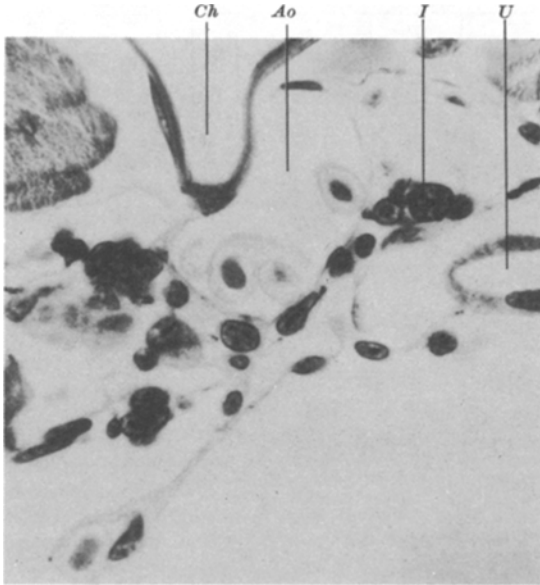


Abb. 4. *Triton taeniatus* 331. Implantatzelle in der Anlage eines vertebralen sympathischen Ganglions. Bezeichnungen wie Abb. 3. Vergr. 510mal.

Sicherheit von den benachbarten Organanlagen (Niere, Interrenalorgan) zu unterscheiden. Obgleich einige Zellen der Anlage sich anscheinend bereits zu Ganglienzellen differenziert haben (Abb. 3), konnten bei den mit Silber imprägnierten Keimen im „Grenzstrang“ keine Neurofibrillen nachgewiesen werden. Faserige Rami communicantes ließen sich in einigen Fällen nachweisen; sie sind aber noch sehr dünn und bestehen nur aus einigen schwächtigen Fäserchen, welche die Grenzstranganlage mit den Spinalnerven verbinden.

In dieser Grenzstranganlage nun und namentlich in den Anschwellungen derselben, welche wohl als die künftigen vertebralen Ganglien zu betrachten sind, wurden bei einigen meiner Keime große Zellen gefunden, welche schon beim ersten Anblick den Verdacht erweckten, keine *Triton*-zellen zu sein (Abb. 3, 4). Die Bestimmung der Kernwerte hat diese Vermutung bestätigt, wie folgendes Beispiel zeigt:



*Triton taeniatus* 331; Körpersegment V—VI. Anlagen der Grenzstrangganglien beiderseits.

Versuchskeim: 81 Kerne gemessen. Kernwerte: 40—165  $\mu^2$ , im Mittel  $81 \pm 3,0 \mu^2$ .

*Triton*kontr.: 94 „ „ „ 30—120  $\mu^2$ , „ „ 66  $\pm 1,8 \mu^2$ .

Axolotlkontr.: 36 „ „ „ 48—192  $\mu^2$ , „ „ 99  $\pm 5,2 \mu^2$ .

Die obere Grenze des Variationsbereiches (165  $\mu^2$ ) liegt demnach beim Versuchstier höher als bei *Triton* (120  $\mu^2$ ); 7% der Zellen des Versuchskleimes hat einen Kernwert oberhalb 120  $\mu^2$ , ist also größer als die größte *Triton*zelle. Allerdings liegt bei der Axolotlkontrolle die obere Grenze noch beträchtlich höher (192  $\mu^2$ ); diesen Wert erreicht aber nur eine besonders große Zelle, die übrigen Werte liegen auch hier unterhalb 160  $\mu^2$ .

Statistisch sichergestellt wird der Unterschied zwischen Versuchstier und *Triton*kontrolle wieder durch die *Vergleichung der Mittelwerte*: Differenz  $D = 15$ , mittlerer Fehler der Differenz

$$m_D = 3,5; \frac{D}{m_D} = 4,3.$$

Noch besser zeigt aber die *Variationskurve* der Kernwerte, worum es sich handelt (Abb. 5). Es zeigt sich darin, daß die Verteilung der Kernwerte des Versuchskleimes über die verschiedenen Größenklassen gerade eine solche ist, wie sie erwartet werden könnte bei der Annahme, daß die betreffenden Zellhaufen ein Gemisch aus Axolotl- und *Triton*zellen darstellen: In allen Größenklassen hält die Kurve des Versuchstieres die Mitte

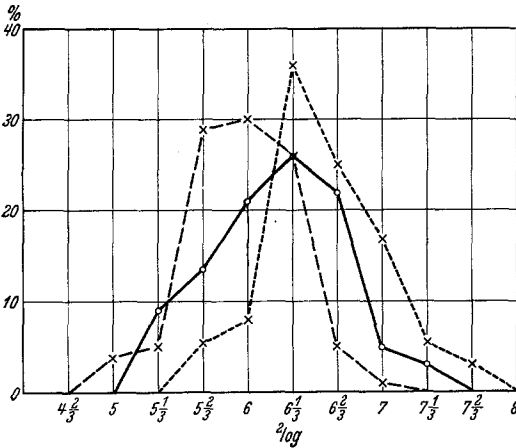


Abb. 5. *Triton taeniatus* 331. Sympathicus. Variationskurven der Kernwerte von Versuchstier und Kontrollen. Die Größenklassen sind in logarithmischem Maßstabe auf die Abszisse aufgetragen, indem ihre Logarithmen in arithmetischem Maßstabe auf diese Achse abgesetzt wurden. Die Größenklasse, welche an der Abszisse mit 6 bezeichnet wird, enthält z. B. die Kernwerte, welche sich um  $2^6 = 64$  gruppieren (58—71) usw. Auf die Ordinate sind die Anzahlen in Prozenten der Gesamtzahl abgesetzt. — Kurve des Versuchskleimes, ---- der *Triton*-Kontrolle, - - - - der Axolotlkontrolle.

zwischen denen der *Triton*- und Axolotlkontrolle (abgesehen von einigen kleinen Unregelmäßigkeiten, welche bei der relativ geringen Anzahl der Varianten nicht wundernehmen können). Sie ist entsprechend niedriger und breiter als die Kontrollkurven.

Wir dürfen hieraus wohl schließen, daß die *Grenzstranganlage* in diesem Falle zum Teil aus Implantatzellen, somit aus Zellen der Rumpfganglienleiste entstanden ist. Ob die Rumpfganglienleiste die einzige Quelle der postganglionären sympathischen Neuroblasten ist, läßt sich noch nicht mit Sicherheit sagen; die Tatsache, daß sich der Prozentsatz der Implantatzellen im beiderseitigen Grenzstrang im obigen Falle auf 45% berechnen läßt, scheint mir im Hinblick auf die oben (S. 126) erwähnten methodischen Schwächen des Berechnungsverfahrens nicht beweisend für die alleinige Beteiligung der Rumpfganglienleiste am Aufbau des Grenzstranges. Nur Versuche, wobei der ventrale Teil des Neuralrohres bzw. der mittlere Teil

der Neuralplatte orthotop-xenoplastisch transplantiert wird, können darüber Aufschluß geben, ob auch Zellen aus diesem Gebiet in den Sympathicus eingehen. Solche Versuche sind augenblicklich im Gang.

### 3. SCHWANNZellen.

Bezüglich der Herkunft der SCHWANNschen Scheidenzellen finden sich in der Literatur 3 Ansichten, welche den Auffassungen über den Ursprungsort der sympathischen Neuroblasten weitgehend entsprechen (Literatur bei HARRISON 1924).

1. Von den Anhängern einer *mesodermalen* bzw. *mesenchymatischen* Herkunft der SCHWANNzellen muß vor allem HERINGA (1920) genannt werden. Dieser Forscher schloß sich auf Grund seiner Untersuchungen der HELDschen Auffassung an, nach der bei der Bildung des peripheren Nervensystems die neurofibrilläre Substanz, von einem Neuroblasten ausgehend, sich im Innern der Gewebszellen selbst ausbreitet. Dort wo der entstehende Nerv im Bindegewebe verläuft, werden somit Bindegewebszellen in die Nervenbildung einbezogen; diese Zellen werden dabei zu *Leitzellen* oder *Lemmoblaster*. Nach HERINGA sollten nun diese ursprünglichen Lemmoblaster sich allmählich in die definitiven SCHWANNzellen umbilden. Damit stellte sich dieser Autor in Gegensatz zu den HELDschen Ansichten, weil ja nach HELD (1909) die ursprünglichen Lemmoblaster später von den definitiven SCHWANNzellen ektodermalen Ursprunges von den Nerven abgedrängt und ersetzt würden.

2. Nach der zweiten Ansicht würden die SCHWANNzellen aus dem *Neuralrohr* stammen und dieses entlang den ventralen Nervenwurzeln verlassen.

3. Von HARRISON wurde diese Frage auf experimentellem Wege in Angriff genommen (1904); seine Versuche schienen zu zeigen, daß wenigstens bei den Amphibien die Entstehung der SCHWANNzellen aus dem Neuralrohr nur eine untergeordnete Rolle spielt; die Hauptmenge der SCHWANNzellen stammt nach HARRISON von der *Ganglienleiste*. Nach Entfernung der Ganglienleiste mit dem dorsalen Teile des Neuralrohres bei jungen Froschkeimen fehlten anfänglich die SCHWANNzellen an den auswachsenden motorischen Nerven vollständig; erst in späteren Stadien der Entwicklung wandern einige Zellen aus dem Neuralrohr entlang den ventralen Nervenwurzeln aus und werden anscheinend zu SCHWANNzellen.

Durch die genannten Versuche HARRISONs (1904, 1924) schien die Frage nach der Herkunft der SCHWANNzellen, wenigstens für die Amphibien, endgültig gelöst; die Mehrzahl der Autoren hat sich der Auffassung von HARRISON ohne weitere Diskussion angeschlossen. Auf Grund dieser Versuche ließ sich somit erwarten, daß in meinen Versuchskeimen die Implantatzellen, welche als Rumpfganglienleistenzellen sich im Wirtskörper verbreitet haben, zum Teil in Form von SCHWANNzellen

an den Spinalnerven des Wirtes zurückgefunden würden. Eine genaue Durchmusterung der Keime zeigte aber, daß in keinem Falle übermäßig große SCHWANNZellen nachgewiesen werden konnten. Weil aber, wie oben betont, die Wiedererkennung der Implantatzellen wegen der fortgeschrittenen Differenzierung oftmals Schwierigkeiten bereitet, wurde wieder die Kernmessung zu Hilfe gezogen. Bei 3 Keimen wurden im Implantatgebiet die Kerne sämtlicher SCHWANNzellen beider Körperseiten, soweit sie unzweideutig als solche zu erkennen waren (— als Kriterien wurden die Lage gegen einen Nerven und die eigentümliche Spindelform der Kerne benutzt; nur wenn beide Kriterien erfüllt waren, wurden die Zellen als SCHWANNZellen gedeutet —) gemessen und mit den entsprechenden Kernen der Kontrollen verglichen. Das Ergebnis war ganz eindeutig: In allen 3 Fällen stimmten die Kernwerte des Versuchskeimes in ihrer Variationsbreite völlig mit denen der *Triton*kontrollen überein, während die Axolotlkontrolle durchschnittlich viel höhere Werte aufwies. Ein Beispiel gibt

*Triton taeniatus* 331. SCHWANNZellen der Spinalnerven V—VI.

Versuchskeim: 52 Kerne gemessen. Kernwerte: 35—153  $\mu^2$ , im Mittel  $95 \pm 4,1 \mu^2$ .  
*Triton*kontr.: 79 „ „ „ 42—145  $\mu^2$ , „ „  $95 \pm 2,7 \mu^2$ .  
 Axolotlkontr.: 174 „ „ „ 60—266  $\mu^2$ , „ „  $129 \pm 2,7 \mu^2$ .

Die obere Grenze des Variationsbereiches liegt beim Versuchskeim (153  $\mu^2$ ) nur ganz unwesentlich über derjenigen der *Triton*kontrolle (145  $\mu^2$ ); beim Axolotl liegt sie dagegen viel höher (266  $\mu^2$ ). Nicht weniger als 28% der Axolotlzellen hat einen Kernwert oberhalb 150  $\mu^2$ ; eine relativ geringe Anzahl von Axolotlzellen mußte sich demnach bereits in einer beträchtlichen Verschiebung der oberen Variationsgrenze äußern.

Desgleichen sind die mittleren Kernwerte bei Versuchskeim und *Triton*kontrolle einander genau gleich; beim Axolotl liegt der Mittelwert viel höher.

Die Abb. 6 gibt wieder die hinzugehörigen Variationskurven der Kernwerte. Obgleich namentlich die Kurve des Versuchskeimes etwas unregelmäßig ist, was wohl von der kleinen Anzahl der Varianten herrührt, geht aus der Abbildung doch mit aller gewünschten Deutlichkeit hervor, daß die Kurven des Versuchskeimes und der *Triton*kontrolle in ihrer Ausdehnung völlig übereinstimmen, während die Axolotlkontrolle eine ganz andere Verteilung der Kernwerte aufweist und die betreffende Kurve im ganzen gegenüber den beiden anderen nach rechts verschoben ist.

Die Implantate hatten somit keine SCHWANNZellen geliefert. Hieraus läßt sich schließen, daß diese Zellen auch in der normalen Entwicklung nicht aus der Rumpfganglienleiste stammen. Damit kommt das Resultat meiner Untersuchung also in schroffen Widerspruch mit den Ergebnissen von HARRISON und es ergibt sich daraus die Forderung, die beiderseitigen Untersuchungen einander gegenüberzustellen und sie gegeneinander abzuwägen.

An erster Stelle könnte gefragt werden, ob die Differenz der Ergebnisse nicht auf die Verschiedenheit der Versuchstiere (Anuren-Urodelen) zurückzuführen wäre. Das nun ist gar nicht von vornherein auszuschließen: HELD (1909) hat bereits darauf hingewiesen, daß eine Aus-

wanderung von Zellen aus dem Neuralrohr entlang den ventralen Wurzeln bei den verschiedenen Tiergruppen in sehr verschiedenem Ausmaße stattfindet, und schreibt den SCHWANNZellen demnach je nach den Tiergruppen eine verschiedene Herkunft zu. Es wäre daher nicht unmöglich, daß sich Anuren und Urodelen in dieser Hinsicht verschieden verhalten.

Sollte diese Erklärung nicht zutreffen, so kann nur eine der einander gegenüberstehenden Ansichten das Richtige treffen, und es muß gefragt werden, welchen der beiden Untersuchungen das meiste Gewicht beizulegen sein wird. Obgleich es mir fern steht, mich in dieser Frage als

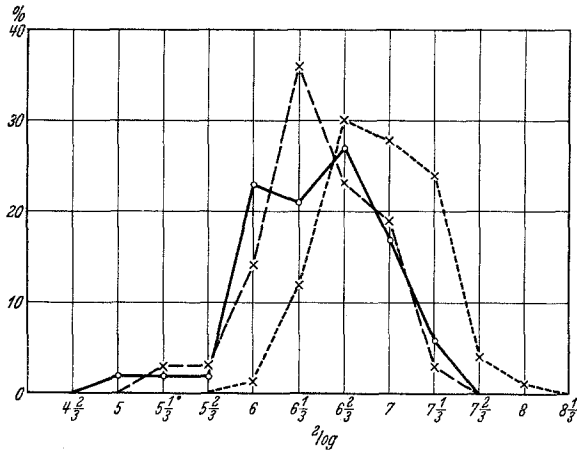


Abb. 6. *Triton taeniatus* 331. SCHWANNsche Zellen. Variationskurven der Kernwerte von Versuchstier und Kontrollen. Erklärung vgl. Abb. 5.

Richter aufwerfen zu wollen, möchte ich doch kurz andeuten, warum ich geneigt bin, dem Ergebnis meiner Transplantationsversuche eine größere Überzeugungskraft beizulegen als den Defektversuchen HARRISONs.

Oben (S. 127) wurde bereits darauf hingewiesen, daß die Entnahme des Rumpfganglienleistenmaterials im Stadium des geschlossenen Neuralrohres auf besondere Schwierigkeiten stößt, weil niemals mit Sicherheit festzustellen ist, ein wie großer Teil des Zentralnervensystems mitentfernt wird. Der Erfolg des experimentellen Eingriffes muß immer aus den Folgen desselben geschlossen werden; daher ist dieses Experiment von vornherein mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. HARRISON hat, nach eigener Angabe, bei seinen Operationen danach gestrebt, die dorsale Hälfte des Medullarrohres mit zu entfernen. Er wird demnach bald etwas mehr, bald etwas weniger, aber doch im Mittel wohl etwa diese dorsale Hälfte mitgenommen haben. Seine Versuche beweisen demzufolge durchaus *nicht*, daß die SCHWANNZellen aus der Ganglienleiste stammen, sondern höchstens nur, daß sie entweder aus dieser *oder* aus dem dorsalen Teile des Neuralrohres hervorgehen.

Ein weiterer Nachteil dieses Verfahrens ist allen Defektversuchen gemeinsam: Solange man die Entwicklung als eine Mosaikarbeit betrachtete, könnte man mit gutem Grunde voraussetzen, daß die Entfernung eines bestimmten Keimmaterials *nur* das Fehlen der vom betreffenden Material in der Normalentwicklung gelieferten Teile des Embryonalkörpers im Gefolge haben würde. Heute aber, wo wir die mannigfaltigen gegenseitigen Wirkungen und Gegenwirkungen der Keimteile kennen-gelernt haben, steht die Sache nicht so einfach: das Entfernen eines Keimteiles wird auch benachbarte Gebiete ganz anderen Verhältnissen als in der Normalentwicklung aussetzen, und das Fehlen bestimmter Teile des Embryonalkörpers darf nicht ohne weiteres als ein Anzeichen dafür betrachtet werden, daß diese Teile normaliter aus dem entnommenen Materiale entstanden sein würden. Auf S. 181 seiner Arbeit (1924) hat HARRISON derartige Einwände gegen seine Versuche von vornherein zu entkräften versucht. Seine diesbezüglichen Ausführungen betreffen aber nur das selbständige Auswachsen der Nervenfasern unabhängig von dem Vorhandensein von SCHWANNZellen. In bezug auf die Herkunft der letztgenannten steht die Sache aber anders: Es wäre sehr gut denkbar, daß durch die Entfernung der Ganglienleiste bzw. des dorsalen Teiles des Neuralrohres und die Mißbildungen des Rückenmarkes, welche dieser Eingriff im Gefolge hat, eine etwaige im Normalfall vorkommende Zell-auswanderung aus dem Neuralrohr (entlang den dorsalen oder ventralen Nervenwurzeln) verhindert würde.

In diesen beiden Punkten sind nun meine Transplantationsversuche den Experimenten HARRISONs durchaus überlegen. In dem von mir verwendeten Operationsstadium, mit eben abgesetzter Neuralplatte, ist es gar nicht schwierig, nur einen Teil des Neuralwulstes mit der Ganglienleistenanlage zu transplantieren, wobei höchstens nur einige Zellen der Anlage des Zentralnervensystems, welche sich später nahe der Verschlusslinie des Neuralrohres finden, mittransplantiert werden. Vom Implantat stammende Zellen, welche später zerstreut im Wirtskiem gefunden werden, sind demnach unzweifelbar als ursprüngliche Ganglienleistenzellen zu betrachten.

Weiterhin darf aus dem Ergebnis der Transplantationsversuche mit viel größerer Sicherheit auf die Vorgänge der Normalentwicklung geschlossen werden. Wie oben (S. 124) bereits dargelegt wurde, geht die Entwicklung orthotop-heteroplastisch transplantierter Organanlagen im allgemeinen ohne größere Störungen vor sich; wenn sich die Transplantate harmonisch in den Wirtskiem einfügen, beteiligen sie sich meistens normalerweise am Aufbau des Wirtskörpers und treten vollständig an die Stelle des entnommenen Materiales. In unserem Falle hat sich das transplantierte Rumpfganglienleistenmaterial ordentlich in seine Zellen aufgelöst, welche wie im Normalkeim in den Wirtskörper ausgewandert sind. Fanden wir die betreffenden Zellen ja in den spinalen und

sympathischen Ganglien, sowie, wie unten dargelegt wird, im Bindegewebe des Coriums und der Rückenflosse. Die Tatsache, daß sie, im Gegensatz hierzu, nicht als SCHWANNZellen zurückgefunden werden, ist nur einer ungezwungenen Auslegung fähig, nämlich der, daß sie auch in der Normalentwicklung keine SCHWANNzellen geliefert hätten.

Trotz der großen Autorität, welcher sich HARRISON verdiensterweise erfreut, muß ich demnach an meiner oben dargelegten Ansicht festhalten, nach der die SCHWANNzellen nicht von der Ganglienleiste stammen. Welcher Herkunft diese Zellen wohl sind, darüber geben meine Versuche selbstverständlich keinen Aufschluß. Von den oben erörterten Ansichten kommen nur noch die Auffassung von HERINGA über die Entstehung der SCHWANNzellen aus *Mesenchymzellen*, sowie die Herkunft dieser Zellen aus dem *Neuralrohr* in Betracht. Von diesen erscheint mir die Annahme der Herkunft der SCHWANNzellen aus dem Neuralrohr vorerst als die wahrscheinlichere, weil sowohl die Ergebnisse von HARRISON wie das Resultat

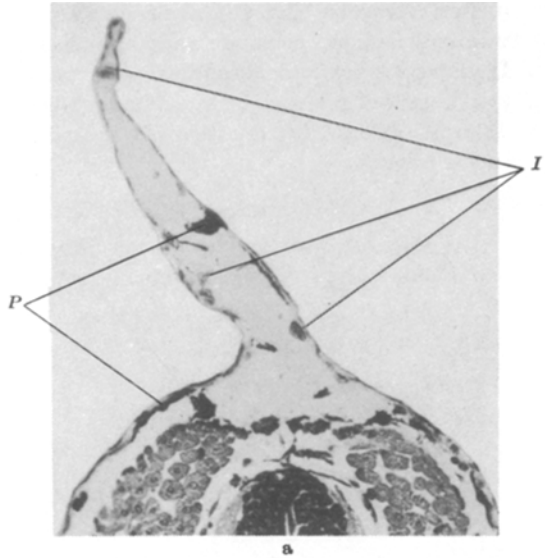


Abb. 7a und b. *Triton taeniatus* 331. Implantatzellen im Bindegewebe der Rückenflosse. I Implantatzellen. P Pigmentzellen. a Vergr. 140mal. b Vergr. 270mal.

Abb. 7a und b.

meiner Versuche sich mit dieser Annahme in Einklang bringen lassen, während bei einer Entstehung aus dem Mesenchym die Befunde von HARRISON ganz unverständlich sein würden. Vielleicht wird die sich in Gang befindende Untersuchung über die orthotop-xenoplastische Transplantation des mittleren Neuralplattenteiles auch in diese Frage Licht bringen.

#### 4. Bindegewebe, Pigmentzellen, Meningen, Knorpel.

In einer vorigen Arbeit (RAVEN 1931) wurde gezeigt, daß die Zellen der Rumpfganglienleiste zu einem großen Teil in das subepidermale

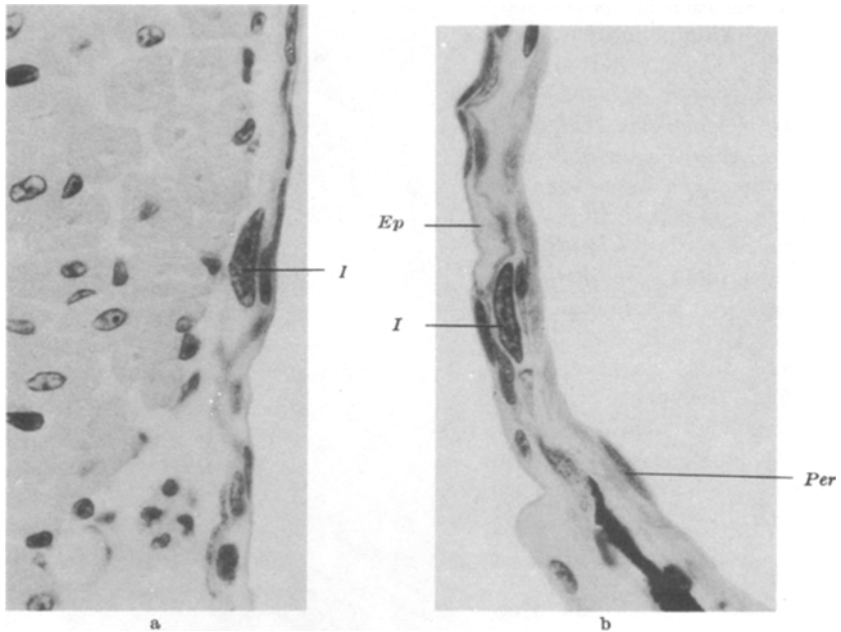


Abb. 8a und b. Implantatzellen im Corium. a *Triton alpestris* 347. Linke Körperseite. b *Triton taeniatus* 331. Rechte Bauchwand; die Abbildung zeigt, daß die Implantatzellen weit nach ventral vordringen. I Implantatzellen. Ep Epidermis. Per Peritoneum. Vergr. 500mal.

Mesenchym lateral von den Myotomen sowie in den Flossensaum auswandern. In den Versuchskeimen der vorliegenden Untersuchung finden wir nun an diesen Stellen große Implantatzellen wieder. Im Flossensaum sind es zum Teil verästelte Bindegewebszellen mit rundlichem oder eckigem Kern; sie bilden, zusammen mit kleineren ähnlich gebauten Wirtszellen, das *Stützgewebe der Rückenflosse* (Abb. 7). Die subepidermalen Implantatzellen beteiligen sich am Aufbau des *Coriums*. Dasselbe bildet in diesem Entwicklungsstadium eine noch ziemlich dünne faserige Schicht unter der Epidermis, in der in regelmäßigen Abständen Bindegewebszellen

mit länglichen bis spindelförmigen Kernen liegen, welche sich der Innenfläche der Epidermis enge anschmiegen. Ein großer Teil dieser Coriumkerne ist nun bei meinen Versuchskeimen außerordentlich groß (Abb. 8).

Die Bestimmung der Kernwerte hat einwandfrei gezeigt, daß es sich in den betreffenden Elementen um Implantatzellen handelt, wie folgendes Beispiel zeigt:

*Triton taeniatus* 331. Körpersegment V—VI. Coriumbindegewebe der dorsalen Rumpfhälfte.

Versuchstier: 119 Kerne gemessen. Kernwerte: 33—198  $\mu^2$ .  
*Triton*kontr.: 114 „ „ „ 27—108  $\mu^2$ .  
 Axolotlkontr.: 107 „ „ „ 30—161  $\mu^2$ .

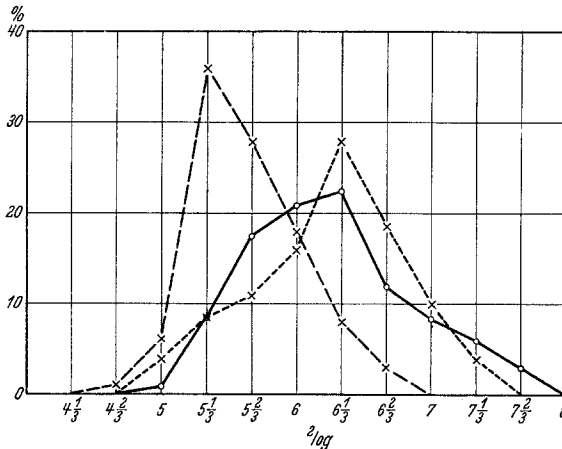


Abb. 9. *Triton taeniatus* 331. Coriumbindegewebe. Variationskurven der Kernwerte von Versuchstier und Kontrollen. Erklärung vgl. Abb. 5.

Die obere Grenze des Variationsbereiches liegt beim Versuchskeim viel höher als bei der *Triton*kontrolle, übertrifft sogar noch etwas diejenige der Axolotlkontrolle. Der Unterschied zwischen Versuchstier und *Triton*kontrolle ist statistisch gesichert: Mittelwerte bzw.  $86 \pm 3,3$  und  $53 \pm 1,4$ ,  $\frac{D}{m_D} = \frac{33}{3,6} = 9,2$ .

Abb. 9 gibt die hinzugehörigen Variationskurven. Die Kurve des Versuchstieres weist wiederum die charakteristischen Merkmale auf, welche auf die chimäre Zusammensetzung der betreffenden Zellmenge hinweisen: Sie ist niedriger und breiter als die Kontrollkurven, mit breitem abgestutztem Gipfel. Sie ist im Vergleich zur *Triton*kurve nach rechts verschoben und schließt sich hier in ihrem Verlaufe der Axolotlkurve enge an.

Es geht hieraus somit hervor, daß die Zellen der Rumpfganglienleiste nach ihrer Auswanderung in den Keim den Mesenchymzellen anderer Herkunft nicht nur äußerlich ähnlich werden, sondern sich auch zu *Binde*gewebe differenzieren. Sowohl im Aufbau des Coriums wie des Stützgewebes in der Rückenflosse werden die ursprünglichen Rumpfganglienleistenzellen verwendet. Die außerordentliche Anzahl von Implantatzellen,



welche in den betreffenden Geweben gefunden wurde, läßt den Gedanken aufkommen, daß diese Gewebe sogar vorwiegend oder ausschließlich aus dem Ganglienleistenmaterial entstehen, während die Mesenchymzellen aus anderen Quellen (Dermatom, somatisches Blatt der Seitenplatte) hierbei nur eine ganz untergeordnete Rolle spielen. Wir müssen ja bedenken, daß frühere Untersucher, wie MAURER (1892), von der Immigration von Rumpfganglienleistenzellen in den Spaltraum zwischen Myotomen und Epidermis nichts wußten und daher sämtliches hier auftretendes Mesenchym als aus dem Dermatom bzw. der Seitenplatte entstanden betrachteten. Sie haben daher die Mesenchymproduktion dieser Teile sicherlich überschätzt. Meiner Ansicht nach werden das *Stützgewebe der Rückenflosse* und das *Corium* sicher zum größten Teil, vielleicht sogar ausschließlich von den Rumpfganglienleistenzellen gebildet<sup>1</sup>; das *subcutane Bindegewebe* dagegen, in dem keine Implantatzellen gefunden wurden, mag vollständig aus Dermatom und Seitenplatte stammen.

Einigen weiteren Differenzierungen des Rumpfmesenchyms müssen hier noch einige Worte gewidmet werden, und zwar an erster Stelle den *Pigmentzellen*. Bei den Versuchstieren finden sich im Implantatbereich unter der Epidermis sowie am dorsalen und lateralen Umfange des Neuralrohrs viele sehr große verästelte Pigmentzellen (Abb. 7 und 10). Auch bei den *Triton*kontrollen sind solche Pigmentzellen vorhanden; diese sind aber ausgesprochen kleiner. Dagegen stimmen die Pigmentzellen der *Axolotl*kontrollen in ihrer Größe ungefähr mit den beim Versuchskeim gefundenen Zellen überein; sie liegen hier aber viel dichter beisammen und bilden eine fast geschlossene Lage unter der Epidermis. Das Hilfsmittel der Kernmessung war in diesem Falle nicht anwendbar, weil bei diesen Zellen die Kernkonturen fast immer völlig von Pigment verdeckt sind. Trotzdem geht aus den Beobachtungen mit hinreichender Sicherheit hervor, daß die betreffenden Pigmentzellen bei den Versuchskeimen aus dem Implantat stammen<sup>2</sup>; daraus können wir schließen, daß diese Zellen auch in der normalen Entwicklung ganz oder zum Teil aus Rumpfganglienleistenzellen entstehen.

Dieses Ergebnis ist im Einklang mit Befunden, welche in früheren experimentellen Arbeiten erhoben wurden, bei denen Neuralwulstteile transplantiert waren und sich in der Nähe der entstehenden neuralen Gebilde reichlich subepidermale Pigmentzellen mit den Charakteren der Spenderart ausbildeten. HOLTRETER (1933) hatte denn auch aus derartigen Beobachtungen, in Zusammenhang mit seinen eigenen Befunden bei der Induktion von Neuralanlagen, sowie bei der Züchtung von Medullarplattenmaterial in Salzlösung, bereits geschlossen, daß sich

<sup>1</sup> Auch HOLTRETER ist in einer soeben erschienenen Arbeit (1935) zur Auffassung gelangt, „daß das gesamte Corium vom Ektoderm abstammt“ (l. c. S. 409).

<sup>2</sup> Es wurde leider damals bei der Lebendbeobachtung der Keime auf das etwaige Vorhandensein von Melanophoren mit Axolotlcharakter nicht achtgegeben; vermutlich hätte sonst ihr Vorkommen leicht festgestellt werden können.

„die Anlage für Pigmentzellen . . . höchstwahrscheinlich gemeinsam mit derjenigen der Ganglienleiste im Medullarplattenwulst“ befindet (l. c. S. 709).

DUSHANE hat kürzlich (1934) das Ergebnis seiner Versuche über die Herkunft der Pigmentzellen bei Urodelen kurz mitgeteilt. Neuralwulstteile bildeten nach Explantation oder heteroplastischer Transplantation Melanophoren und Xanthophoren. Nach doppelseitiger Exstirpation der Neuralwülste im Rumpfg Gebiet entwickelten sich bei den operierten Keimen keine Pigmentzellen und fehlte der Flossensaum. Aus Experimenten mit dem weißen Axolotl scheint hervorzugehen, daß die



Abb. 10. *Triton taeniatus* 331. Implantatpigmentzellen unter der Epidermis und in der Nähe des Neuralrohres. Vergr. 140mal.

Epidermis bei der Differenzierung der Ganglienleistenzellen zu Pigmentzellen eine Rolle spielt.

Auch bei einer weiteren Differenzierung des Rumpfmeseenchyms war eine Mitbeteiligung von Rumpfganglienleistenzellen zu erwarten, nämlich bei der Bildung der *Meningen*.

HARVEY und BURR versuchten (1926) mit Hilfe von Transplantationsversuchen nachzuweisen, daß Leptomeninx und Pachymeninx bei den Amphibien eine verschiedene Herkunft haben. Nach Transplantation von Hirnteilen im Schwanzknospenstadium bei *Amblystoma punctatum* war das Resultat ein verschiedenes, je nachdem die Transplantate nur Hirngewebe oder daneben auch Kopfmeseenchym und Ganglienleistenmaterial enthielten. Im ersteren Fall waren die aus den Transplantaten hervorgehenden Hirnbläschen nur von einer Meseenchymverdichtung, welche als eine Dura betrachtet wurde, umgeben, im zweiten Fall dagegen entwickelten sich Meninge in fast normaler Ausbildung, deutlich in Lepto- und Pachymeninx gesondert. Es wurde daraus geschlossen, daß für die Entwicklung

einer Leptomeninx das Kopfganglienleistenmaterial unentbehrlich ist; dieser Schluß war aber tatsächlich nicht ganz berechtigt, weil ja die Transplantate der zweiten Versuchsreihe neben Ganglienleistenmaterial auch Kopfmesenchym anderer Herkunft enthielten und die Versuche demnach höchstens nur beweisen, daß für die Entwicklung einer Leptomeninx um Hirnteile das Vorhandensein von *Kopfmesenchym* (ektodermaler oder mesodermaler Herkunft) notwendig ist. Wie dem auch sei, die Autoren schließen aus ihren Versuchen, daß die Leptomeninx (Pia und Arachnoidea) ganz oder vorwiegend aus dem Ganglienleistenmaterial entsteht, während die Pachymeninx (Dura) von mesodermalem Mesenchym gebildet wird.

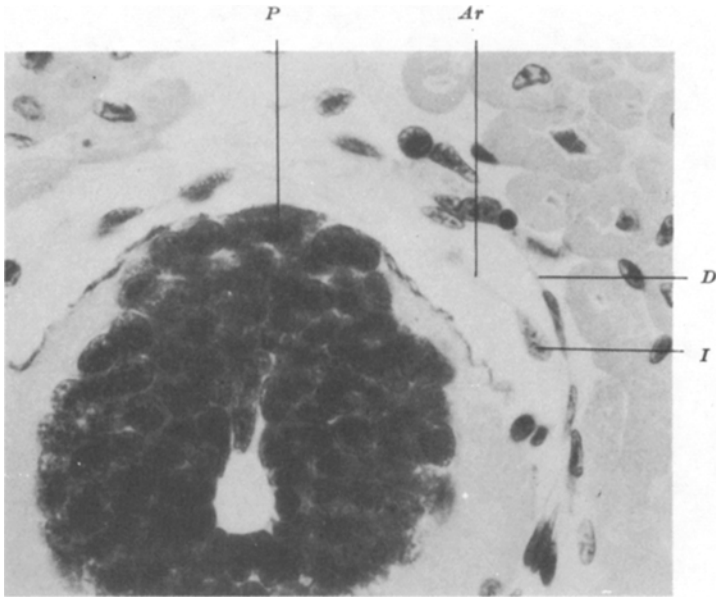


Abb. 11. *Triton alpestris* 347. Meningen. P Pia. Ar Arachnoidea. D Dura. I wahrscheinlich Implantatzelle in der Arachnoidea. Vergr. 500mal.

Diese Meinung wurde angefochten von FLEXNER (1929), der aus dem Studium normaler Embryonen von *Amblystoma punctatum* sowie aus dem Ergebnis von Transplantationsversuchen ähnlich denen von HARVEY und BURR schloß, daß Pachymeninx und Leptomeninx beide aus einem gemischten Mesenchym entstehen und demnach sowohl Zellen ekto- wie mesodermaler Herkunft enthalten. Die Arachnoidea entsteht mit der Dura aus einer gemeinsamen Mesenchymverdichtung.

In einer neueren, zusammen mit VAN CAMPENHOUT veröffentlichten Arbeit (1933) machen HARVEY und BURR insofern eine Konzession an der Auffassung von FLEXNER, daß sie die Möglichkeit zugeben, daß sich sowohl Zellen mesodermaler Herkunft an der Bildung der Leptomeninx wie Zellen von der Ganglienleiste an der Bildung der Pachymeninx beteiligen. Die Hauptmasse der Zellen der Leptomeninx stammt aber von der Ganglienleiste, dagegen bildet sich die Pachymeninx vorwiegend aus mesodermalen Elementen. Durch neue Experimente an Amphibien- und Hühnerkeimen versuchen sie diese Ansicht zu stützen.

Bei unseren *Triton*- und Axolotlkeimen setzen sich in diesem Entwicklungsstadium die Hüllen des Rückenmarkes aus folgenden Bestandteilen zusammen (Abb. 2 und 11): Unmittelbar um das Rückenmark liegt ein sehr dünnes Häutchen, in welches spärliche spindelförmige Kerne liegen: die *Pia*. Die *Dura* liegt in einiger Entfernung von der Außenkontur des Rückenmarkes; sie bildet eine nicht sehr starke faserige Membran, welche reichlich spindelförmige Kerne enthält; im Bereich der Wirbelbogen setzt sie sich ununterbrochen in das Perichondrium derselben fort. Zwischen *Dura* und *Pia* liegt ein weiter flüssigkeitgefüllter Raum, der von spärlichen Trabekeln durchquert wird; in denselben, sowie an der Innenseite der *Dura*, liegen hier und da ovale bis runde Kerne. Dieser Raum stellt den Subarachnoidalraum dar, die darin liegenden Zellen bilden zusammen die *Arachnoidea*. *Pia* und *Dura* enthalten reichlich Pigmentzellen.

Es zeigte sich nun bereits bei oberflächlicher Durchsicht der operierten Keime, daß bei denselben große, wahrscheinlich vom Implantat stammende Zellen in den Meningen liegen (Abb. 11). Sie fallen zwar im Vergleich zu den umgebenden Gewebezellen nicht besonders auf, übertreffen aber die durchschnittliche Kerngröße in den Meningen normaler *Triton*keime beträchtlich. Zur genaueren Analyse des Tatbestandes wurde wieder die Kernmessung zu Hilfe gezogen. Auf einer bestimmten Strecke im Implantatbereich des Versuchstieres wurden sämtliche Kerne der drei Rückenmarkshäute gemessen; das gleiche geschah bei den Kontrollen im entsprechenden Gebiet. Das Ergebnis dieser Messungen zeigt sich im folgenden Beispiel:

*Triton taeniatus* 331. Körpersegment V—VI.

1. *Pia*:

Versuchskeim:	49 Kerne gemessen.	Kernwerte:	30—120 $\mu^2$ .
<i>Triton</i> kontr.:	36 „ „	„	21— 68 $\mu^2$ .
Axolotlkontr.:	57 „ „	„	32—144 $\mu^2$ .

2. *Arachnoidea*:

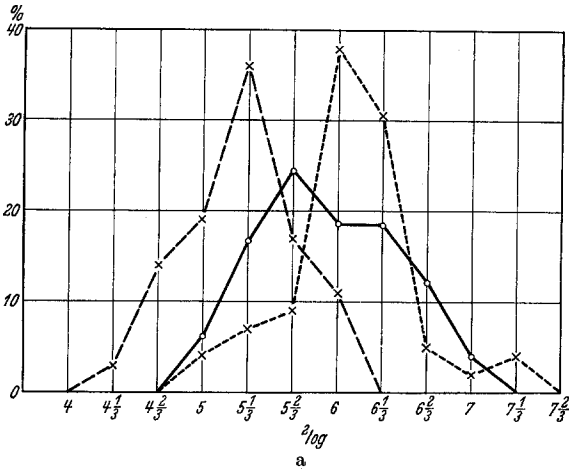
Versuchskeim:	48 Kerne gemessen.	Kernwerte:	42—184 $\mu^2$ .
<i>Triton</i> kontr.:	40 „ „	„	30— 85 $\mu^2$ .
Axolotlkontr.:	45 „ „	„	39—170 $\mu^2$ .

3. *Dura*:

Versuchskeim:	71 Kerne gemessen.	Kernwerte:	35—165 $\mu^2$ .
<i>Triton</i> kontr.:	95 „ „	„	33—110 $\mu^2$ .
Axolotlkontr.:	67 „ „	„	40—221 $\mu^2$ .

Aus diesen Zahlen geht hervor, daß für die Zellen aller 3 Rückenmarkshäute die obere Grenze der Größenvariation der Kerne beim Versuchstier weit höher liegt als bei der *Triton*kontrolle; dieses gilt besonders für *Pia* und *Arachnoidea*, für die *Dura* ist der Unterschied zwischen Versuchstier und *Triton*kontrolle weniger groß. Andererseits besteht für *Pia* und *Arachnoidea* eine ganz gute Übereinstimmung zwischen den Maximalwerten von Versuchstier und Axolotl, bei der *Dura* gehen diese Werte ziemlich auseinander.

Das Ergebnis wurde wieder kontrolliert durch eine Vergleichung der *mittleren Kernwerte*; dabei zeigte es sich, daß der Unterschied zwischen Versuchstier und



*Triton*kontrolle in bezug auf Pia und Arachnoidea statistisch einwandfrei ist

$$\left( \frac{D}{m_D} \text{ für Pia} = \frac{25}{4,1} = 6,1, \text{ für Arachnoidea} = \frac{31}{5,0} = 6,2 \right),$$

hinsichtlich der Dura ist der Unterschied nur eben gesichert, weil die Differenz  $D$  nur wenig größer ist als der dreifache mittlere Fehler

$$\left( \frac{D}{m_D} = \frac{10}{3,0} = 3,3 \right).$$

Aus alledem können wir somit schließen, daß wahrscheinlich in allen drei Häuten, aber sicher in Pia und Arachnoidea, Implantatzellen vorhanden sind.

Eine weitere Klärung der vorliegenden Verhältnisse ergibt sich bei der Betrachtung der Variationskurven (Abbildung 12 a—c). Sehen wir uns erst einmal die Kurven für Pia (a) und Arachnoidea (b) an, so zeigt es sich, daß die Kurve des Versuchstieres etwas niedriger und breiter ist als die Kontrollkurven; sie entspricht in ihrem Verlaufe, namentlich in den höheren Größenklassen, in starkem Maße der Kurve des Axolotlkeimes, deckt sich dagegen gar nicht mit der Variationskurve eines normalen *Triton*keimes. Aus diesen Tatsachen läßt sich mit Gewißheit schließen, daß die Pia und Arachnoidea des Versuchstieres eine sehr große Anzahl von Implantatzellen enthalten.

Ganz andere Verhältnisse finden wir für die Dura (Abbildung 12 c). Hier entspricht die Variationskurve des Versuchstieres in ihrem Verlaufe weitgehend derjenigen der *Triton*kontrolle; nur besitzt sie an der rechten Seite einen „Ausläufer“, welcher in das

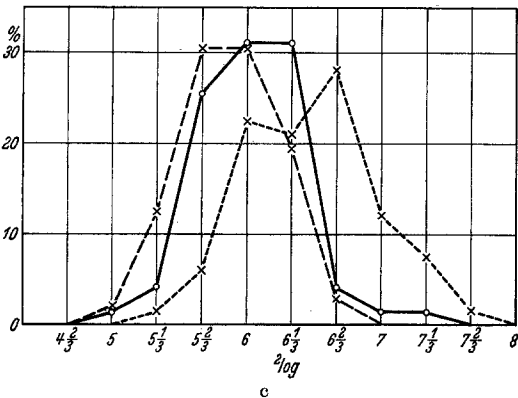
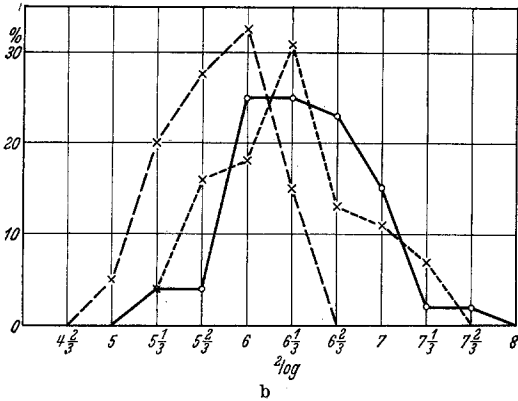


Abb. 12a—c. *Triton taeniatus* 331. Meningen. Variationskurven der Kernwerte von Versuchstier und Kontrollen. a Pia. b Arachnoidea. c Dura. Erklärung vgl. Abb. 5.

Gebiet der höheren Größenklassen hineinreicht. Dieses heißt, wenn wir es in gewöhnlicher Sprache übersetzen, daß die Dura des Versuchstieres der Hauptsache nach aus *Tritonzellen* besteht, aber daneben vielleicht einige Axolotlzellen enthält.

Aus dem Ergebnis der Messungen läßt sich demnach schließen, daß sich die Rumpfganglienleistenzellen wahrscheinlich am Aufbau aller drei Rückenmarkshäute beteiligen. Während aber die *Pia* und *Arachnoidea* ausschließlich oder ganz vorwiegend aus diesen Zellen entstehen, bildet sich die *Dura* anscheinend vorwiegend aus dem mesodermalen Mesenchym der Sklerotome, dem sich nur einige von der Rumpfganglienleiste stammende Zellen beimischen. Wir kommen somit zur selben Ansicht, welche auch HARVEY, BURR und VAN CAMPENHOUT in ihrer letzten Arbeit (1933) verteidigen.

Schließlich gibt es noch eine Differenzierung des Rumpfmesenchyms, in bezug auf der von vornherein eine Beteiligung von Rumpfganglienleistenzellen erwartet werden könnte: die *knorpeligen Wirbelanlagen*.

Knorpel bildet ja gerade eins der bedeutendsten und auffallendsten Differenzierungen der *Kopfganglienleiste* der Urodelen. Nun ist leider mein Versuchsmaterial zur Lösung dieser Frage nicht sehr geeignet, weil es teilweise noch etwas zu jung ist: bei den meisten meiner Keime sind im Implantatgebiet die knorpeligen Wirbelbogen entweder noch gar nicht gebildet oder aber die Differenzierung derselben hatte gerade angefangen; nur einige Keime zeigten bereits gut ausgebildete Wirbelbogen im Implantatbereich. Bei der Durchmusterung dieser Keime wurden keine exzessiv-großen Knorpelzellen beobachtet. Die Methode der Kernmessung lieferte bei einem Keime ein eindeutiges Resultat:

*Triton alpestris* 335. Wirbelbogen VII—IX.

Versuchstier: 122 Kerne gemessen. Kernwerte: 20—84  $\mu^2$ , im Mittel  $52 \pm 1,5 \mu^2$ .  
*Triton*kontr.: 141 „ „ „ 20—99  $\mu^2$ , „ „ 54  $\pm 1,4 \mu^2$ .  
 Axolotlkontr.: 126 „ „ „ 30—140  $\mu^2$ , „ „ 80  $\pm 2,2 \mu^2$ .

Das Versuchstier stimmt sowohl hinsichtlich des Variationsbereiches wie des Mittelwertes fast vollständig mit der *Triton*kontrolle überein ( $\frac{D}{m_D} = \frac{2}{2,1} = 0,95$ ).

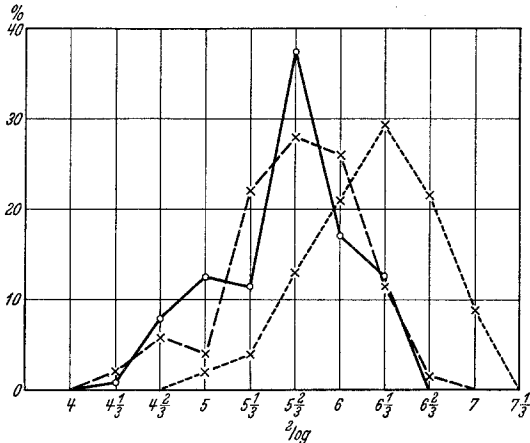


Abb. 13. *Triton alpestris* 335. Knorpel der Wirbelbogen. Variationskurven der Kernwerte von Versuchstier und Kontrollen. Erklärung vgl. Abb. 5.

weicht dagegen in beiden Punkten stark von der Axolotlkontrolle ab. Die Variationskurven zeigen dasselbe (Abb. 13): starke Übereinstimmung von Versuchstier und *Triton*kontrolle, sehr verschiedener Verlauf der Axolotlkurve.

Es ist demnach wohl sicher, daß wenigstens in diesem Falle in den Wirbelbogen keine Implantatzellen vorhanden sind. In anderen Fällen lieferte die Kernmessung weniger eindeutige Ergebnisse und lagen die Kernwerte von Versuchstier und *Triton*kontrolle mehr auseinander. Diese Schwankungen in der Kerngröße hängen aber vielleicht mit der Tatsache zusammen, daß in diesen Fällen der Verknorpelungsprozeß erst eben eingesetzt hatte und die Zellen der jungen Anlagen wohl aktiv bei der Knorpelbildung tätig waren. Niemals ließ sich das Resultat einwandfrei im Sinne einer Beteiligung von Implantatzellen am Aufbau der Knorpelanlagen deuten. Obgleich ich daher diese Frage noch nicht als endgültig gelöst betrachte, bin ich doch, namentlich im Hinblick auf den oben erörterten Fall, wo nachgewiesenermaßen keine Implantatzellen im Knorpel vorhanden sind, geneigt zu der Ansicht, daß sich die *Rumpfganglienleistenzellen normalerweise nicht am Aufbau der knorpeligen Wirbelbogen beteiligen*.

#### IV. Besprechung der Ergebnisse.

An Hand der oben besprochenen Befunde können wir jetzt die 1931 S. 271 gegebene zusammenfassende Darstellung der Entwicklung des Rumpfganglienleistenmaterials folgendermaßen vervollständigen: Nachdem sich die Rumpfganglienleiste aus dem Neuralrohrdach freigemacht hat, beginnt schon bald eine ventral gerichtete Migration der Ganglienleistenzellen. Ein Teil dieser Zellen wandert dabei medial von den Urwirbeln, zwischen diesen und dem Neuralrohr, ventralwärts (1931, Abb. 45, 46, 59); die übrigen wählen den Weg lateral an den Urwirbelkanten vorbei, zwischen Urwirbeln und Epidermis (1931, Abb. 57, 59, 61).

Das Schicksal dieser beiden „Ströme“ von Ganglienleistenzellen ist ein verschiedenes. Der mediale Strom begegnet schon bald den sich in entgegengesetzter Richtung bewegenden Sklerotomzellen (1931, Abb. 45); er schiebt sich medial an denselben vorbei. Die Ganglienleistenzellen liegen also dem Neuralrohr unmittelbar an, die Sklerotomzellen liegen lateral von ihnen. Eine eigentliche Durchmischung der beiden Zellarten findet nicht oder nur in sehr beschränktem Ausmaße statt. Die Ganglienleistenzellen sammeln sich nun zum Teil zu segmentalen Gruppen an, welche neben der vorderen Hälfte jedes Myotoms liegen: die *Spinalganglien*.

Die *vertebralen sympathischen Ganglien* entstehen (wenigstens zum Teil) entweder aus weiter nach ventral vorgedrungenen Zellen des ursprünglichen Zellstromes oder aus Zellen der Spinalganglien, welche sich sekundär entlang den neu aufgetretenen Spinalnerven und den Rami communicantes verschieben, bis sie die Stelle neben der Aorta erreichen.

Sie bilden ihrerseits wahrscheinlich den Ausgangspunkt für weiter ventralwärts vordringende Zellen, aus denen die *prävertebralen* und *peripheren sympathischen Ganglien* entstehen. Die übrigen Ganglienleistenzellen um das Neuralrohr bilden schließlich die *Pia* und *Arachnoidea*. Aus dem umgebenden *Sklerotomgewebe* entstehen die *Dura* (wenigstens der Hauptmasse nach) und die *Wirbelanlagen*.

Der laterale „Strom“ von Ganglienleistenzellen schiebt sich unmittelbar unter der Epidermis ventralwärts vor. Wahrscheinlich wird in dieser Weise die ganze Epidermis bis zur ventralen Medianen des Körpers von Ganglienleistenzellen unterschichtet. Auch hier findet anscheinend keine eigentliche Durchmischung mit Mesenchymzellen anderer Herkunft (Dermatom, Seitenplatte) statt, sondern beide Zellarten bleiben getrennt und liefern verschiedene Gewebe: die Ganglienleistenzellen bilden das *Corium* und die subepidermalen *Pigmentzellen*, das mesodermale Mesenchym liefert das *subcutane Gewebe*.

Endlich bleibt noch ein Teil des Ganglienleistenmaterials in Form von Mesenchymzellen dorsal vom Neuralrohr zurück; wenn der Flossensaum entsteht, dringt dieses Mesenchym in denselben ein und liefert, außer dem *Corium*, auch das *Stützgewebe des Flossensaums*.

#### V. Zusammenfassung.

1. Ein Teil des rechten Neuralwulstes mit der Anlage der Rumpfganglienleiste wurde orthotop-xenoplastisch transplantiert von Axolotl auf *Triton* im Stadium der Neuralplatte.

2. Die Zellen des Implantates unterscheiden sich durch ihre Größe von den Wirtszellen und sind daher, zum Teil allerdings nur durch Messung der Kerne und variationsstatistische Bearbeitung der gefundenen Werte, wieder zu erkennen.

3. Die Differenzierung der dem Implantat entstammenden Zellen in unseren Versuchskeimen gestattet Rückschlüsse auf die normale Entwicklung des Rumpfganglienleistenmaterials.

4. Auf diese Weise wurde gefunden, daß die Rumpfganglienleiste Spinalganglienzellen, sympathische Ganglienzellen, Pigmentzellen und Bindegewebe liefert; die *Schwanzzellen* der Spinalnerven und der Knorpel der Wirbelbogen entstehen nicht aus dem Rumpfganglienleistenmaterial.

5. Die *Leptomeninx* (*Pia* und *Arachnoidea*) entsteht, wenigstens hauptsächlich, aus dem Rumpfganglienleistenmaterial, die *Pachymeninx* vorwiegend aus mesodermalem Mesenchym.

6. Das *Corium*bindegewebe und das *Stützgewebe* der Rückenflosse entstammen ganz oder vorwiegend der Ganglienleiste, das *subcutane Bindegewebe* ist mesodermaler Herkunft.



## Literatur.

Boeke, J., A. J. P. van den Broek, S. E. de Jongh, C. U. Ariens Kappers, J. W. Langelaan, Chr. P. Raven u. M. J. Stiemens: Het autonome zenuwstelsel. Haarlem 1934. — Campenhout, E. van: Historical survey of the development of the sympathetic nervous system. Quart. Rev. Biol. 5, 23 (1930a). — Contribution to the problem of the development of the sympathetic nervous system. J. of exper. Zool. 56, 295 (1930b). — Dushane, G. P.: The origin of pigment cells in Amphibia. Science (N. Y.) 80, 620 (1934). — Flexner, L. B.: The development of the meninges in Amphibia: a study of normal and experimental animals. Contrib. to Embryol. 20, 31 (1929). — Harrison, R. G.: Neue Versuche und Beobachtungen über die Entwicklung der peripheren Nerven der Wirbeltiere. Sitzgsber. niederrh. Ges. Natur- u. Heilk. Bonn 1904. — Neuroblast versus Sheath cell in the development of peripheral nerves. J. comp. Neur. 37, 123 (1924). — Harvey, S. C. and H. S. Burr: The development of the meninges. Arch. of Neur. 15, 545 (1926). — Harvey, S. C., H. S. Burr and E. van Campenhout: Development of the meninges. Further experiments. Arch. of Neur. 29, 683 (1933). — Held, H.: Die Entwicklung des Nervengewebes bei den Wirbeltieren. Leipzig 1909. — Heringa, G. C.: Untersuchungen über den Bau und die Entwicklung des sensiblen peripheren Nervensystems. Verhandl. Akad. Wetensch. Amsterd., Wis- en natuurkd. Afd. II 21, Nr 1 (1920). — Holtfreter, J.: Der Einfluß von Wirtsalter und verschiedenen Organbezirken auf die Differenzierung von angelagertem Gastrulaektoderm. Roux' Arch. 127, 619 (1933). Morphologische Beeinflussung von Urodelenektoderm bei xenoplastischer Transplantation. Roux' Arch. 133, 367 (1935). — Maurer, F.: Die Entwicklung des Bindegewebes bei *Siredon pisciformis* und die Herkunft des Bindegewebes im Muskel. Gegenbauers Jb. 18 (1892). — Raven, Chr. P.: Zur Entwicklung der Ganglienleiste. I. Die Kinematik der Ganglienleitenentwicklung bei den Urodelen. Roux' Arch. 125, 210 (1931).