

(Aus dem Anatomischen Institut Heidelberg. — Direktor: Geheimrat *E. Kallius*.)

## Über Untergang von Zellen während der normalen Entwicklung bei Wirbeltieren.

Von  
**Max Ernst.**

Mit 15 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. Dezember 1925.)

Es gibt in der anatomischen Literatur zerstreut eine große Anzahl von Angaben über das Vorkommen von zugrunde gehenden Zellen im normalen Organismus sowohl des erwachsenen Individuums als auch im Embryonalzustand. Nach einer summarischen Aufzählung von *Mühlmann* kommen Degenerationen von Zellen regelmäßig vor während der Höhlenbildung bei der Blastulaformung, bei der Gefäßbildung aus Zellinseln, bei der Auflösung der Chordazellen, der Rückbildung des Thymus, der Kiemen, der Vorniere, der Urniere, bei den zahlreichen Umwandlungen während der Metamorphose der Insekten und Amphibien, u. a. m. Die Regelmäßigkeit, mit welcher diese Erscheinungen auftreten, ließ ihn eine spezielle Lehre hierüber, die *Biopathologie*, aufstellen. *Mühlmann* faßt unter diesem Begriff alle regressiven Vorgänge zusammen, die sich während des normalen Lebensprozesses abspielen. Der Unterschied gegen pathologische Vorgänge liegt darin, daß die Biopathologie nur diejenigen regressiven Vorgänge umfaßt, die sich in einer bestimmten Entwicklungsperiode normalerweise in jedem Organismus abspielen, oder, wie *Mühlmann* sagt: „Die pathologischen Prozesse unterscheiden sich von den biopathologischen nur durch die Heterochronie und Heterotopie ihres Auftretens, weshalb sie unzweckmäßig sind, schädlich sein können, sonst aber unterscheiden sie sich von den pathologischen weder morphologisch noch chemisch, so daß die bioreduktiven Prozesse als

Im Jahre 1922 hat die medizinische Fakultät der Universität Heidelberg auf meinen Vorschlag die Preisaufgabe gestellt: „Der Untergang von Zellen während des Lebensprozesses.“ Der von Herrn *Ernst* eingelieferten Arbeit wurde der Preis erteilt. Da sich Herr Dr. *Ernst* dann weiterhin noch auf meine Bitte mit dem sehr interessanten Problem beschäftigt hat und namentlich auch in den embryonalen Serien überraschend viele hierher gehörige Bilder beobachtet hat, wurde an dem gesamten zugänglichen Material von Embryonen festgestellt, was an zugrundegehenden Zellen zu finden war. Diese Untersuchungen sind hier niedergelegt. Natürlich ist damit die wichtige Frage erst in Umrissen behandelt, und es wäre wünschenswert, die einzelnen Teile des Problems systematisch an möglichst vielen aufeinander folgenden embryonalen Serien der einzelnen Spezies mit den mannigfaltigsten Methoden durchzuarbeiten; aber das, was gefunden wurde, schien mir der Veröffentlichung wert zu sein. Die erwähnte Preisarbeit ist nicht gedruckt, befindet sich aber mit Literaturangaben in der Bibliothek des Anatomischen Institutes und in den Akten der medizinischen Fakultät zu Heidelberg.

*Kallius.*

Prototyp der pathologischen dienen können.“ Wir haben nun im Anschluß an eine Durchsicht der Literatur über den Untergang von Zellen<sup>1)</sup>, die nur wenige einschlägige Arbeiten umfaßt, dagegen überall zerstreut Einzelbeobachtungen hierüber bringt, selbst Untersuchungen über das Vorkommen von bioreduktiven Vorgängen an jungen Embryonen angestellt. Zu den Untersuchungen stellte mir *Kallius* das gesamte embryologische Material zur Verfügung. Ich möchte es nicht versäumen, Herrn Geheimrat *Kallius* hierfür sowie auch für das der Arbeit jederzeit entgegengebrachte Interesse meinen besten Dank zu sagen. Es wurden über 1000 Schnittserien von Wirbeltierembryonen untersucht, deren einzelne Vertreter ich im folgenden aufführen will. Die Schnitte waren nach den gebräuchlichsten Kernfärbemethoden gefärbt. Es wurden untersucht von:

I. <i>Cyclostomen:</i>		Petromyzon . . . . .	5	Schnittserien
II. <i>Pisces:</i>	a) Selachier:	Torpedo . . . . .	45	„
		Pristiurus . . . . .	6	„
		Scyllium canic. . . . .	13	„
	b) Teleostier:	Forelle . . . . .	2	„
		Sygnatus acus . . . . .	2	„
		Salmo . . . . .	2	„
III. <i>Amphibien:</i>	a) Urodelen:	Triton . . . . .	156	„
		Salamandra . . . . .	28	„
		Axolotl . . . . .	23	„
		Siredon . . . . .	2	„
	b) Anuren:	Alytes . . . . .	81	„
IV. <i>Reptilien:</i>		Lacerta . . . . .	82	„
		Anguis fragil. . . . .	4	„
		Emys . . . . .	1	„
		Tropidonotus . . . . .	6	„
V. <i>Aves:</i>		Huhn . . . . .	8	„
		Ente . . . . .	59	„
		Mclopsittacus . . . . .	20	„
		Sperling . . . . .	37	„
VI. <i>Mammalia:</i>		Maulwurf . . . . .	108	„
		Fledermaus . . . . .	2	„
		Katze . . . . .	17	„
		Hund . . . . .	2	„
		Kaninchen . . . . .	32	„
		Maus . . . . .	198	„
		Meerschweinchen . . . . .	1	„
		Rind . . . . .	2	„
		Schaf . . . . .	12	„
		Ziege . . . . .	4	„
		Schwein . . . . .	49	„
		Mensch (bis 8 Wochen alt) . . . . .	34	„

Es war mir natürlich unmöglich, bei jeder untersuchten Tierart alle diejenigen Stellen aufzuzählen, an denen ich Degenerationen gefunden habe, da hierbei ausgedehnte Wiederholungen unvermeidlich wären. Ich habe bei den einzelnen Spezies nur immer die Stellen eingehender beschrieben, bei denen auf den untersuchten Schnittserien der Zelluntergang in besonders großem Aus-

<sup>1)</sup> Die zu meiner Arbeit: „Der Untergang von Zellen während des Lebensprozesses“ 1923, verwertete Literatur ist im Schriftenverzeichnis dieser Arbeit mit angeführt.

maße vorhanden war; doch hoffe ich, in der Besprechung unter Berücksichtigung aller Befunde ein Gesamtbild des Zelluntergangs, soweit es auf Grund rein morphologischer Betrachtung möglich ist, geben zu können.

### Cyclostomen und Fische.

In jungen Stadien von *Torpedo ocellata*, in denen die Embryonalanlage durch das erste Auftreten der Medullarwülste gekennzeichnet ist, ist die Blastocölblase erfüllt von reichlichen Massen von Dotterschollen. Daneben liegen zum Teil frei, zum Teil in die Dotterkugeln aufgenommen, zahlreiche stark tingierte Körnchen von verschiedener Größe und Gestalt [Abb. 1<sup>1)</sup>]. Einzelne dieser dunkel gefärbten Chromatinbröckel sind von einem hellen Plasmahof um-

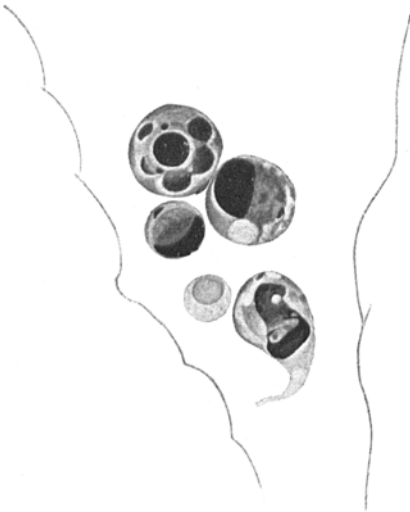


Abb. 1. *Torpedo ocell.* Freie zugrundegehende Zellen in der Furchungshöhle. Vergr. 1600: 1.

geschlossen und zeigen einen dichten, kleinen, strukturlosen Kern. Bei anderen ist die färbare Substanz an die Peripherie des Zellkernes gewandert und umschließt als Kernwandhyperchromatose die übrige blasse Substanz des Zellkernes. Neben solchen einzelnen freien zugrundegehenden Zellen treffen wir auch ab und zu auf größere Konglomerate von Zellen, die alle die Zeichen der Chromatolyse, auf die ich später noch zurückkomme, tragen. Die Gegend, aus der die Detritusmassen stammen, ist das Dotterentoderm. Dafür sprechen zwei Tatsachen: Einmal finden wir häufig im Dotterentoderm Zellen, die sich aus dem Niveau der übrigen etwas herausheben und in das Lumen hineinragen. Diese Elemente unterscheiden sich morphologisch von den anderen dadurch, daß ihr Kern, der sonst in der homogen gefärbten Kernsubstanz ein feines Kernkörperchen zeigt, mehrere dicke Chromatinbröckel enthält, die unter sich ganz ungleich gestaltet

sein können. Ferner finden wir die Zellreste in diesem Stadium sehr häufig unterhalb des Dotterentoderms in der Dottermasse, doch immer so oberflächlich, daß sie ihre Abstammung aus dem Dotterentoderm noch erkennen lassen. Die hierher gelangten Zellen zeigen insofern einen Unterschied gegen die in die Furchungshöhle ausgestoßenen Zellen, als sie zu großen Gebilden zusammenfließen, die eine Trennung der einzelnen Zellkerne nicht mehr zulassen. Es entsteht so eine Art Riesenzelle, die das 8–10fache Volumen der Entodermzellen aufweisen kann, und die in ihrem Innern zahlreiche Körnchen von unregelmäßiger Gestalt enthält. Der weitere Zerfall dieser Elemente geht viel langsamer vor sich als bei den in die Furchungshöhle ausgestoßenen Zelltrümmern; denn wir finden unter dem Dotterentoderm in jedem Schnitt die verschiedenen Stadien des Zellzerfalls in großer Menge, während wir in der Blastocölblase fast immer nur die letzten

<sup>1)</sup> Sämtliche Zeichnungen wurden von Herrn Oberzeichner Vierling mit der bekanntesten Sorgfalt ausgeführt.

Stadien vor der Resorption in Gestalt von feinen Chromatinkörnchen antreffen. Der Höhepunkt der Ausstoßung von Zellen in die Dottermasse findet zu einem Zeitpunkt statt, in dem die Furchungshöhle gerade verschwunden ist. Es kommt dann zu keiner neuen Ausstoßung mehr, und die schon vorhandenen Trümmer werden rasch aufgelöst. Neben diesen Vorgängen kommt es auf denselben Stadien auch zu einer Ausstoßung von Zellen in das Mesoderm, die aber dort rasch zur Auflösung gebracht werden, ein Vorgang, auf den auch schon *v. Szily* hingewiesen hat. Sobald es zur Abhebung des Embryos von der Keimscheibe und zur Bildung des Darmrohres kommt, hört jeder Verlust von Entodermzellen in der bisher beschriebenen Weise auf.

Es fällt dieser Zeitpunkt ungefähr zusammen mit der Abschnürung der Chorda dorsalis vom Entoderm. In dem Knickungswinkel, der durch die Ausstülpung und Abschnürung der Chorda in der dorsalen Darmwand entsteht, finden sich an umschriebener Stelle zahlreiche feine Chromatinkörnchen. Sie liegen immer nur auf wenigen Schnitten, da ja die Abschnürung nicht in der ganzen Länge des Embryos zu gleicher Zeit vor sich geht, sondern in kranio-caudaler Richtung fortschreitet. Dementsprechend findet man in den schwanzwärts gelegenen Partien nur eine Ausbuchtung der dorsalen Darmwand nach hinten, doch gehen auch hierbei schon Veränderungen an den Zellen vor sich. Es finden sich nämlich in der Medianlinie, gerade da, wo die stärkste Krümmung nach hinten ist, durchweg einzelne feine Chromatinbröckel, und zwar nach dem Darmlumen zu gelagert. Weiter kranialwärts, wo die Abschnürung bereits vollzogen ist, liegen dieselben Elemente in der dorsalen Darmwand. Gerade an der Abschnürungsstelle kommt es, wohl um den eingetretenen Defekt rasch zu ersetzen, häufig zu zahlreichen Kernteilungen, so daß regressive und Wachstumsvorgänge unmittelbar nebeneinander liegen. (Abb. 2.)



Abb. 2. Torpedo ocell. Abschnürung der Chorda dorsalis. Vergr. ca. 400:1. Die folgenden Abbildungen mit Ausnahme der Orientierungsbilder sind in derselben Vergrößerung wiedergegeben.

In diesem Stadium der Chordaanlage setzt bei den Selachiern die Abhebung des Embryo von der Keimscheibe mit Macht ein, so daß sehr rasch eine Aufbiegung speziell des die äußere Körperoberfläche bekleidenden Ektoderms von der Keimscheibe um nahezu 90° stattfindet. Wir finden schon in diesem Stadium, aber auch noch etwas später, an dieser Umbiegungsstelle das ganze Ektoderm mit zahlreichen feinen Chromatinresten durchsetzt. Diese liegen meist einzeln zwischen die ungeschädigten Kerne eingelagert, nur selten liegen größere Gruppen beisammen. Bei wenig älteren Stadien ist hiervon nichts mehr zu sehen.

Beim Schluß des Darmrohres finden wir an der ventralen Nahtstelle regressive Vorgänge in ausgedehntem Maße. Vor allem ist dies am vorderen Darmende deutlich, wo nicht nur ein Verkleben der beiden seitlichen Blätter, sondern eine Verschmelzung zu einem Blindsack stattfindet. Dort ist dementsprechend die ganze ventrale Hälfte des kranialen Endes von reichlichen Chromatinbröckeln durchsetzt. Am Schwanzende, wo durch das Offenbleiben des Canalis neuren-

tericus zunächst keine erheblichen Verschmelzungen auftreten, zeigt sich keine Spur von solchen Erscheinungen.

Ein ähnlicher Vorgang ist die Verschmelzung beider Medullarwülste. Hier fand ich bei Selachierembryonen nur nach langem Suchen einige degenerierte Zellen an der Verschlusstelle; dagegen sind sie auf etwas späteren Stadien etwa zur Zeit der Abschnürung des Linsenbläschens reichlicher an der Stelle des geschlossenen Neuroporus zu finden. In viel ausgedehnterem Maße waren die Chromatinbröckel an denselben Stellen bei Embryonen von *Scyllium canic.* vorhanden. Hier erstreckt sich der Degenerationsbezirk auf etwa 10—12 Schnitte und greift auch von der Medianlinie etwas auf beide Seitenwände über. Die Hirnwand ist an dieser Stelle etwas dünner, zeigt an ihrer Oberfläche einen glatten Verlauf. In der Hauptsache liegen die Chromatinbröckel in der Mitte der Wanddicke oder etwas näher der Peripherie, während die dem Lumen zugewandte Seite immer frei ist. Diese Vorgänge sind bei wenig älteren Embryonen nicht mehr zu finden. Wegen Mangels an Material von Teleostierembryonen konnte ich den Prozeß der Höhlenbildung im Zentralnervensystem nicht eingehend verfolgen, doch verweise ich auf Untersuchungen von *v. Szily* über die Umbildung des solid angelegten Neuralstranges in das Medullarrohr.

In den vom Gehirn abstammenden Teilen des Auges fand ich weder bei Cyclostomen noch bei Fischen ein regelmäßiges Vorkommen der regressiven Vorgänge. Befunde, nach denen sich bei einigen Selachiern im Stadium der Linsenabschnürung ganz vereinzelt im zentralen Gebiet des Retinablattes des Augenbeckers Chromatinbröckchen finden, sind zu selten, als daß sie mehr als eine Einzelbeobachtung darstellen; doch werden wir hierauf später noch zurückkommen. Dagegen spielen sich bei der Entwicklung der Linse bei allen untersuchten Fischen reichliche Degenerationsvorgänge ab, und zwar einmal bei der Abschnürung des Linsenbläschens von Ektoderm in diesem, dann an der vorderen Nahtstelle im Linsenbläschen. Dabei ist die Ausstoßung von Zellen in den Hohlraum ein gewöhnlicher Vorgang.

In nächster Linie interessieren einige Beobachtungen an den Wandungen der Hirnbläschen, wenn wir von der schon obenerwähnten Verschmelzungsstelle des Neuroporus absehen. In der Lamina basalis des IV. Ventrikels finden sich nahezu regelmäßig einzelne zugrundegehende Zellen, und zwar liegen sie auf die rechte und linke Hälfte gleichmäßig verteilt. Immer sind es bei allen untersuchten Fischen nur einzelne Zellen, nie ganze Gruppen. Sie liegen in der schon beträchtlich dicken Hirnwand immer auf der dem Lumen des Ventrikels zugewandten Seite oder doch nahe der Oberfläche. An einzelnen Stellen ist deutlich die Ausstoßung von Körnchen in den Ventrikel, auch einmal die Elimination einer ganzen Zelle, die gerade die ersten Schädigungen zeigt, in den Hohlraum zu sehen. Eine weitere Stelle, an der sich häufig regressiv Veränderungen zeigen, liegt am Übergang der Lamina alaris in das Dach des IV. Ventrikels.

Ganz besonders auffallend waren die bioreduktiven Vorgänge im Gebiet der Kopfganglien. Bei einem 30 mm langen Embryo von *Petromyzon* finden sich in den hinteren Kopfganglien reichlich degenerierte Zellen, während die Spinalganglien völlig frei davon sind. Die gewaltigen Konzentrations- und Reduktionsvorgänge, die zur Rückbildung des beim 4 mm langen Embryo am besten ent-

wickelten Kopfnervensystems zu dem Dauerzustand führen, sind bei einer Larve von 20 mm abgelaufen, doch bleiben die Reste der zugrundegegangenen Zellen noch lange nachweisbar. Ebenso fand ich Degenerationen in den Kopfganglien bei Fischen, die sich aber durch die Lokalisation der zugrundegehenden Zellen von vornherein von den obenerwähnten unterschieden. Bei einem 5 mm langen Embryo von *Torpedo* liegen an der Stelle, wo sich das Trigeminalganglion und der Acusticofacialiskomplex von der Epidermisplacode abzulösen beginnt, einzelne Epithelbröckel in der Epidermis. Diese sind von einem hellen Plasmahof umgeben, so daß ein deutlicher Defekt in dem Epithel an dieser Stelle entsteht. Zwischen das intakte Ganglion und die Placode schieben sich Mesenchymzellen vor. Entsprechend den Störungen im Epithel ist die Begrenzungsfläche nach innen nicht gleichmäßig, sondern einzelne der geschädigten Zellen ragen weiter nach der Mesodermischiebt vor und werden in diese ausgestoßen. Ebenso ist auch die laterale Begrenzung des Ganglion keine scharfe. Auf Stadien, die nur wenig älter sind, ist der Vorgang viel deutlicher. Das Ganglion ist in seiner ganzen Ausdehnung, in der es dem Ektoblast angelegen hat, von einer breiten Schicht zugrundegehender Zellen überdeckt. Dieser Degenerationsbezirk nimmt einen beträchtlichen Teil des ganzen Querschnittes ein. In dem strukturlosen Plasmahof liegen die Chromatinklumpen in großer Anzahl. Die Form und Größe der Körnchen ist ganz verschieden, manchmal sind sie rund, andere wieder erscheinen gefaltet und gebuchtet. An manchen Stellen liegen sie zu Gruppen zusammen und lassen die Form des zugrundegegangenen Zellkernes, dessen Einzelteile sie sind, erkennen, an anderen Stellen findet man nur noch einzelne freie feine Klümpchen. Dazwischen kommen alle Übergänge vor. Die Degenerationserscheinungen im Epithel selbst, die kurz vorher allein vorhanden waren und das Bild charakterisierten, sind fast vollständig geschwunden. Dafür liegen die Zelltrümmer jetzt in größerer Anzahl in dem Raum, der durch die Ablösung des Ganglions entstanden ist, und werden hier von den einwandernden Mesenchymzellen, von denen sie sehr gut zu unterscheiden sind, aufgenommen. Über die Schnelligkeit, mit der die Resorption der zerstörten Zellen vor sich geht, können wir uns eine Vorstellung machen, wenn wir beachten, daß der Höhepunkt der Degeneration zu einer Zeit ist, in der wir den 6. Kiemenbogen bei der Betrachtung des Gesamtbildes gerade erkennen können, daß dagegen bei seiner vollständigen Ausbildung die Erscheinungen des Zelluntergangs schon sehr stark abgenommen haben.

Bei Embryonen von 10–12 mm Länge ist an den entsprechenden Ganglien keine Spur mehr von diesen Vorgängen zu erkennen. Dagegen finden sich hier in dem langgestreckten Ganglion des Nervus lateralis des Vagus sehr viele Degenerationen, die in der Mitte des Ganglions liegen. Das Ganglion ist im Gegensatz zu den anderen Ganglien dieses Stadiums ganz locker gebaut, zwischen den einzelnen Zellen sind Lücken und Hohlräume, in denen die zugrundegehenden Zellen liegen. Bei größeren als 12 mm langen Embryonen habe ich diese Vorgänge nicht mehr gefunden.

In den Stadien, in denen die Ablösung der Ganglien des Trigemini und Facialis von der Placode stattfindet, zeigen sich Veränderungen an den Zellen im Labyrinthbläschen und in dem zu diesem hintretenden Ganglion. Die Grenze

des Ganglions gegen das Labyrinthbläschen ist unscharf, so daß man über die Zugehörigkeit der degenerierenden Zellen im Zweifel sein kann, doch glaube ich durch den Vergleich zahlreicher Stadien, daß sie zum größten Teil dem Labyrinthbläschen angehören.

Bei denselben Embryonen finden wir auch regelmäßig regressive Vorgänge im undifferenzierten Mesenchym des Mandibularbogens, ferner ein häufiges Vorkommen im Epithel an der Vereinigungsstelle der vorderen Bauchwand.

### Amphibien.

Die Befunde bei Amphibien sind relativ geringfügig, obwohl eine große Anzahl von Exemplaren untersucht wurde und die Rückbildungsvorgänge bei den großen Zellen der Amphibien besonders deutlich zu sehen sind. Die Salamandrinen zeigen beim Verlust der Kiemen und dem anschließenden Verschuß der Kiemenspalten in diesem Bezirk reichliche regressive Zellveränderungen. In dem Epithel der Kiemebogen liegen in großer Menge Kerne, die etwa halb so groß



Abb. 8. Axolotl. Querschnitt durch ein Kiemtblättchen. Vergr. ca. 400 : 1.

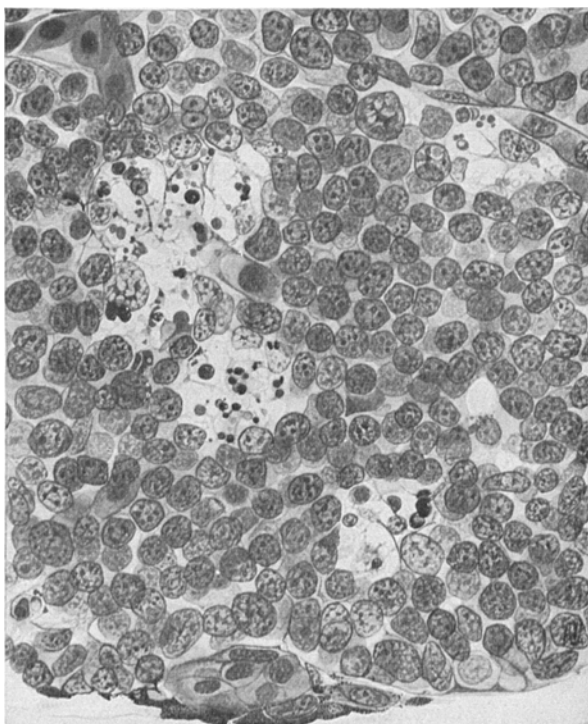


Abb. 4. Axolotl. Partie aus dem Facialisganglion.

sind wie die übrigen und alle Zeichen der Schrumpfung und Verdichtung zeigen. Dabei verschwindet die Struktur, die Oberfläche wird unregelmäßig und kantig. Daneben liegen in großer Zahl freie Chromatinbröckchen, die sich auch im Stützgewebe finden. Deutliche Degenerationen fand ich auch in den Kiemtblättchen beim Axolotl. Bei einer Larve von 38 mm finden sich an den freien Enden der Blättchen, aber auch — zwar etwas seltener — an den Flächen größere zwischen den Epithelzellen gelagerte Hohlräume, die allseitig umschlossen sind. In diesen

cystenartigen Gebilden, die oft etwa die 10fache Größe einer Zelle besitzen, liegen neben zahlreichen Gerinnseln stärker gefärbte, ungleichmäßig geformte Chromatinbröckel. (Abb. 3.)

Dieselben Bilder fanden sich auch in den Ganglien der Kiemennerven der Urodelen auf Stadien, in denen die Rückbildung des Kiemensapparates im Gang war. In den Ganglien des Trigemini, Facialis und der Vagusgruppe finden sich zwischen den einzelnen Zellen Hohlräume, die so zahlreich sind, daß wir sie auf jedem Schnitt antreffen. Hierdurch unterscheidet sich schon bei schwacher Vergrößerung das Ganglion von dem Ganglion einer jüngeren Larve. In diesen Hohlräumen liegen mehr oder weniger reichliche Zelldetritusmassen, daneben auch feine Gerinnsel als Beweis, daß die Hohlräume mit Flüssigkeit gefüllt waren. Durch Zusammenstoßen mehrerer solcher kleiner Degenerationsbezirke von wenigen Zellen entstehen oft größere Hohlraumssysteme, die durch eine ganze Zeit zu verfolgen sind und dann erst mit dem Wachstum und der Differenzierung der Ganglienzellen wieder verschwinden. (Abb. 4.) Derartige Erscheinungen fand ich bei Batrachierlarven nicht. Die Ganglien der Kiemennerven sind immer völlig gleichmäßig, durch keine Lücken unterbrochen. Ebenso findet sich auf den untersuchten Stadien am ganzen übrigen Nervensystem der Amphibien nirgends ein eindeutiger sicherer Zelluntergang.

Bei der Entwicklung des Auges fand ich bei Alyteslarven in dem Stadium, in welchem der Augenbecherstiel noch in offener Verbindung mit den Gehirnbläschen steht, an der Umbiegungsstelle des Becherstiels in die äußere Becherwand eine große Menge von zugrundegehenden Zellen, die die Verbindung des Stiels mit dem Augenbecher umrahmen. Ferner lagen im zentralen Teil des Retinablattes regelmäßig einzelne Chromatinklumpchen.

### Reptilien.

Bei Reptilienembryonen, bei denen die Verschmelzung des Medullarrohres gerade in den mittleren Partien stattgefunden hat, findet sich an der Verschlußstelle der beiden Wülste regelmäßig ein Untergang von Zellen. Dabei wird ein Teil der Chromatinbröckel in das Lumen des Medullarrohres ausgestoßen und gelangt in den Liquor. Hier geht die Auflösung sehr rasch vor sich, wie auch im Medullarrohr selbst, denn wir finden die Zellreste nur immer auf ganz wenigen Schnitten bestimmter Entwicklungsstadien. Sobald der Neuroporus anterior geschlossen ist, wobei wir dieselben Erscheinungen beobachten, finden wir auf allen Stadien in der Medianlinie vorn am ersten Gehirnbläschen eine Stelle, an der die Zellen bei unserer Färbemethode fehlen. An der Grenze zwischen Hirnwand und Mesenchym, die immer ganz scharf ist, ist häufig zu erkennen, wie viele Zellen in der äußeren Schicht zugrundegegangen sind. Die Hirnwand selbst ist an dieser Stelle etwas dünner; etwas später entsteht hier eine Ausstülpung nach vorn, die als Recessus impar beschrieben ist. Die Ausdehnung des Degenerationsbezirkes — die obenerwähnten Lücken sind Reste fettig degenerierter Zellen — entspricht nach den Seiten den Wänden des Recessus impar, nur scheidelwärts reicht sie viel höher. Die charakteristischen Chromatinbröckchen konnte ich hier nicht finden, da die Stadien, in denen der Zerfall beginnt, nicht untersucht wurden.



In den Ganglien der Kiemennerven fand ich reichliche Chromatinbröckel im ventralen Teil des Acusticofacialiskomplexes, in geringerer Anzahl im Trigeminalganglion und in der Vagusgruppe. Auch hier sind deutliche Bilder nur in einem ganz kurzen Zeitabschnitt zu erhalten. Die Hohlrumbildung in den Ganglien ist vorhanden, aber nicht so ausgesprochen wie bei den Urodelen.

### Vögel.

Wenn wir zunächst dieselben Vorgänge bei den Vögeln untersuchen, finden wir durchweg eine stärkere Hohlrumbildung in den Ganglien der Kiemennerven, und zwar bei allen untersuchten Vogelembryonen. Bei Embryonen im Stadium der Abschnürung des Labyrinthbläschens ist zunächst die Anlage der Ganglien eine dichte Zellmasse, doch bald entstehen Lücken, in denen sich einzelne Zelltrümmer befinden. Dieser Vorgang entwickelt sich bei Embryonen von nur wenigen Millimeter Länge und bleibt ziemlich lange bestehen, dagegen trifft man den eigentlichen Zerfall der Zellen mit Bildung der Chromatinbröckel nur auf ganz wenigen Stadien an. Der eigentlich regressive Vorgang dauert also nur ganz kurze Zeit, die Resorption der in den Interstitien befindlichen Flüssigkeit dagegen bedeutend länger. An älteren Embryonen finden sich keine Reste der Hohlräume mehr in den Ganglien.

Ähnliche Veränderungen wie die bisher beschriebenen finden sich bei Entenembryonen im Labyrinthbläschen, und zwar nur an der Stelle, an der das Acusticoganglion in Beziehung zu dem Labyrinthbläschen tritt. In dem Stadium, auf dem die Trennung dieses in den Hör- und statischen Apparat beginnt, wird an dem medialen hinteren Bezirk die Begrenzung des Bläschens gegen das anliegende Acusticoganglion unscharf, gleichzeitig kommt es in den äußeren Zellreihen zum Auftreten von sehr feinen zahlreichen Körnchen, die sich vereinzelt auch in der dem Labyrinthbläschen zugewendeten Fläche des Ganglions finden. In einem etwas älteren Stadium sind diese feinen Körnchen in der ganzen Dicke der Bläschenwand, aber nur auf einen schmalen Bezirk beschränkt, zu finden. Sobald es zu einer deutlichen Einsenkung der Nervenfasern in das Bläschen gekommen ist, findet sich keine derartige Körnchenbildung mehr. Der Vorgang unterscheidet sich von den bisher beschriebenen Erscheinungen des Zelluntergangs etwas. Wir finden nur eine Bildung von zahlreichen feinsten Körnchen, die immer in der Zelle liegen, nie frei werden; ebenso kommt es nie zu einer stärkeren Schrumpfung und Verklumpung des ganzen Kernes. Da auch nie eine Hohlrumbildung durch Zellzerfall auftritt, glaube ich, daß wir es hier nur mit den allerersten Anfängen des Zerfalls zu tun haben, mit einer Zellschädigung, die nicht zum Untergang führt, sondern reversibel ist. Zeitlich und örtlich fällt diese Schädigung zusammen mit dem Einwachsen der Nervenfasern in das Labyrinthbläschen.

Bei Hühner- und Entenembryonen fand ich zuerst in der Tierreihe häufiger Degenerationserscheinungen in den Spinalganglien, die uns auch bei den Säugern noch beschäftigen werden. Bei den Reptilien waren entsprechende Befunde nur ganz vereinzelt vorhanden. Ich konnte vor allem an Entenembryonen diese Vorgänge genau verfolgen, da mir von den entsprechenden Stadien hier ein großes Material zur Verfügung stand. Bei einem Embryo von etwa 5 Tagen Bebrütungszeit ist das erste Spinalganglion im Vergleich zu den folgenden recht

klein. Es zeigt zwischen den Zellen 5–6 kleine Hohlräume, die an der lateralen Seite des Ganglions liegen. Zentral und der medialen Fläche zugewendet finden wir in großer Menge feine Körnchen in einem hellen, homogen gefärbten Feld, das in seiner Ausdehnung etwa den Hohlräumen auf der lateralen Seite entspricht und den Anfang der Interstitienbildung darstellt. Im 2. Spinalganglion, das in seiner Größe den übrigen gleichkommt, liegen die Zellen dicht beieinander. Weder hier noch in den übrigen Ganglien sind Degenerationserscheinungen zu finden. In einem etwas älteren Stadium sieht das erste Spinalganglion deutlich verändert aus. Es ist etwas größer und enthält sehr reichlich zugrundegehende Zellen. Solche finden sich

auch in geringerer Anzahl im zweiten, in größerer Menge im dritten Spinalganglion. In den folgenden Ganglien sind sie immer enthalten, doch in verhältnismäßig geringem Ausmaße. Erst vom 7.–8. Halsganglion ab nehmen die Degenerationserscheinungen wieder zu, um im zweiten Brustganglion ihre größte Ausdehnung zu erreichen. Hier ist das ganze Ganglion von zahlreichen Hohlräumen durchsetzt, in denen überall die Chromatinbröckchen liegen. Daneben finden sich auch häufig freie Zellen, die erst ganz geringe Schädigungen aufweisen. Oft sind die Detritusmassen

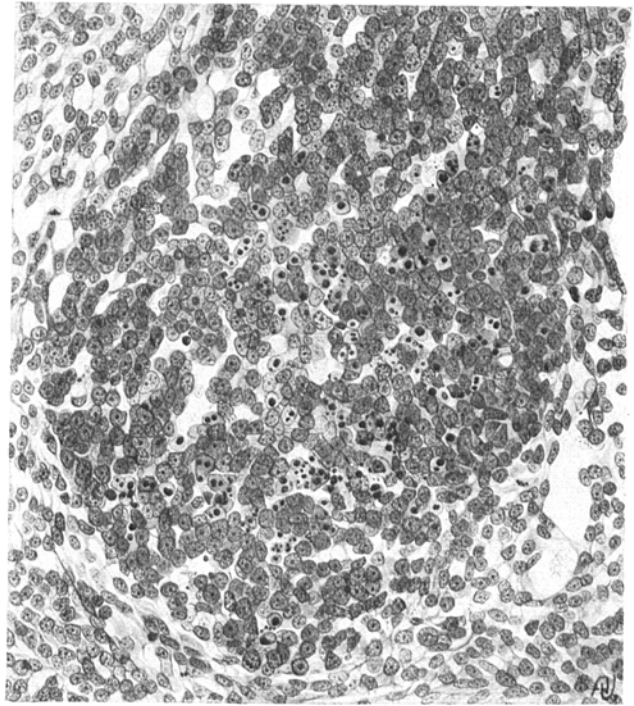


Abb. 5. Ente. Horizontalschnitt durch ein Ganglion des oberen Thorakalmarkes.

zu ganzen Gruppen und Klümpchen zusammengeballt. (Abb. 5.) Vom 4. Thorakalganglion ab sind nur noch selten vereinzelte degenerierte Zellen zu finden, auch liegen hier die Ganglienzellen wieder dicht nebeneinander. Erst viel weiter caudalwärts, wo die Nerven für die unteren Extremitäten entspringen, finden wir wieder dieselben morphologischen Verhältnisse wie im Hals-Brustteil, nur schwächer ausgeprägt. In etwas weiter entwickelten Embryonen ist das erste Spinalganglion immer noch klein, seine Zellen liegen dicht beisammen, die Hohlräume sind verschwunden. Der Rückbildungsprozeß ist also hier schon fast vollkommen zum Abschluß gekommen, im Hals- und Brustteil ist er dagegen noch im Gang, wenn auch die Menge der zugrundegehenden Zellen schon geringer ist. Dagegen sind die Degenerationserscheinungen im Lendenteil jetzt bedeutend stärker und übertreffen sogar

die kranialen Teile an Ausdehnung. In der weiteren Entwicklung verschwinden dann die zugrundegehenden Zellen sehr rasch, zunächst in den Hals- und Brust-, später in den caudalen Gebieten. Degenerationen in den untersten Ganglien des Schwanzgebietes fand ich in den untersuchten Stadien nie.

Neben diesen Erscheinungen in den Spinalganglien fand ich bei Enten ebenso auffallenden Untergang von Zellen im Vorderhorngebiet der *Medulla spinalis*. Bei einem Embryo, bei dem die Abgrenzung der ventralen Anlage der grauen Substanz gegen die epithelialen Seitenplatten deutlich ist, liegen an der Übergangsstelle des Medullarrohres in das letzte Gehirnbläschen einige feine Chromatinkörnchen als Reste von untergegangenen Zellen. Es zeigte sich nun, je weiter caudal wir untersuchten, eine Zunahme der Degenerationen. Man findet sie zunächst nicht auf jedem Schnitt, nur ab und zu in dem Raum zwischen Ependymschicht und Vorderhorn liegend, dann nehmen sie an Zahl erheblich zu und liegen über die ganze ventrale Anlage der grauen Substanz verteilt. Die größte

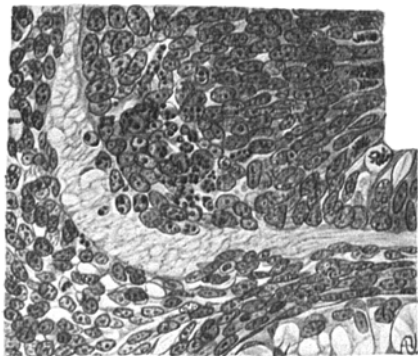


Abb 6. Ente. Querschnitt durch das Vorderhorn.

Menge von untergehenden Zellen finden wir in den mittleren Partien des Thorakalmarkes in Höhe des 4.—8. Brustwirbels, weiter caudalwärts nehmen sie rasch an Anzahl ab und verschwinden ganz. Morphologische Einzelheiten der degenerierenden Zellen sind gerade im Brustteil, in dem sehr zahlreiche Degenerationen vorkommen, leicht zu erkennen. Am häufigsten finden wir Bilder, in denen 5—7 feine Körnchen in einer Gruppe beisammen liegen. (Abb. 6.) Im Gegensatz zu den Ganglien fehlt hier das Entstehen eines Hohlraumes völlig, die zugrundegehenden Zellen liegen vielmehr unmittelbar zwischen den Ganglienzellen. Die-

selben Befunde finden wir immer wieder bei allen Embryonen dieses Stadiums; bei etwas weiter vorgeschrittener Entwicklung sind die Degenerationserscheinungen im kranialen Gebiet stärker als bei dem eben beschriebenen Embryo, während sie im Brustgebiet etwa gleich bleiben. Bei einigen Embryonen greifen sie auf die breite Ependymschicht über. In dem caudalen Gebiet des Medullarrohres kommt es auf diesem Stadium nirgends zu ausgedehntem Zellzerfall. Bei älteren Embryonen, bei denen schon eine Blutversorgung des Rückenmarks vorhanden ist, sind die Degenerationen nicht mehr zu finden. Ich habe deshalb auf das zeitliche Zusammenfallen der Vascularisation mit dem ersten Auftreten der Degenerationen hier besonders geachtet. Bei einem Embryo von 114 Stunden Bebrütungszeit finden wir weder Gefäße im Rückenmark noch Zelldegenerationen. Bei einem 120 Stunden alten Embryo dagegen, bei dem das Eindringen der *Arteriae fissurae ventr.* zwischen grauer Substanz und Ependymschicht gerade deutlich wird, ist ein ausgedehnter Zellzerfall vorhanden in dem oberen und mittleren Brustmark, also da, wo die Vascularisation am weitesten vorgeschritten ist. Geringer ist der Zelluntergang in den oberen Halsganglien, wo die einwachsenden Blutgefäße nur zum Teil schon ein Lumen haben; gar keine Degenerationen

finden sich in dem gefäßlosen Schwanzteil. Die Gefäßlumina liegen nun alle in der Ependymschicht, die Degenerationen fast ausschließlich in der grauen Substanz. Sobald die Blutzufuhr reichlicher wird, vor allem Gefäße und Blutkörperchen in den Capillaren auch in der grauen Substanz deutlich nachweisbar sind, finden wir degenerierende Zellen im Vorderhorn immer seltener. An den nach *Heidenhain* gefärbten Präparaten sind diese Wechselbeziehungen besonders schön und deutlich zu sehen. Die frühesten Stadien, auf denen wir einen Zelluntergang im Vorderhorn fanden, zeigten im Rückenmark noch gar keine Erythroblasten, sondern nur die ersten Anfänge des Einwachsens der Art. fiss. ventr. Sehr deutlich sind in denselben Stadien, in denen wir Chromatinbröckel im Vorderhorn und im Spinalganglion nachweisen können, auch solche in den sympathischen Ganglien zu finden.

Es erübrigt sich, dieselben Vorgänge an den Ganglien der Kopf- und Spinalnerven und an den Vorderhörnern nochmals für *Melopsittacus undulatus* zu beschreiben. Wir fanden hier dieselben Bilder wie bei Huhn und Ente, nur auf Vorgänge im Telencephalon medium möchte ich hinweisen, da wir entsprechende Stadien bei der Ente nicht in größerer Zahl untersuchten. Es finden sich hier genau wie bei den Reptilien in der Hirnwand Lücken im Epithel, die auf den Verlust der Zellen schließen lassen. Auch beim Sperling finden sich die Degenerationen in derselben Weise am Nervensystem. Bei einem Embryo ist deutlich zu sehen, daß die Chromatinbröckel an der Stelle, wo das Ganglion acust. dem Labyrinthbläschen anliegt, nicht nur auf dieses beschränkt sind, sondern auch auf das Ganglion übergehen.

Neben diesen Stellen mit Zelluntergang am Nervensystem fanden sich bei Vögeln auch noch häufig an anderen Partien regressive Vorgänge. Es würde zu weit führen, auch diese im einzelnen noch aufzuführen. Es seien genannt als Hauptfundort die Schlundgegend bei Rückbildung und Differenzierung der Schlundtaschen, die Kloakenbildung, das Mesenterium ventrale und das undifferenzierte Mesenchym. Hier fanden sich bei mehreren entsprechenden Stadien des Wellenpapageis ziemlich reichliche Degenerationen im Mesenchym zwischen Spinalganglion und Muskelplatte. Die Degenerationen ziehen nicht durch den ganzen Embryo kontinuierlich hindurch, sondern sind beschränkt auf die Stellen, an denen sich das Spinalganglion in größter Ausdehnung am weitesten der Muskelplatte nähert. Ferner fanden sich verhältnismäßig oft zugrundegehende Zellen in dem undifferenzierten Mesenchym der Wirbelanlage, der oberen Extremität und im distalen Ende der unteren Extremität im Zusammenhang mit der Rückbildung der zunächst fünfstrahligen Anlage zu dem weniger Zehen enthaltenden Vogelfuß.

### Säugetiere.

Im Nervensystem vom Maulwurf fand ich die ersten Zelluntergänge im Stadium der primären Augenblase in der Medianlinie des Vorderhirnbläschens. Es liegen an einer Stelle ziemlich weit vorn, die ungefähr dem Neuroporus entspricht, einige Körnchen, auf späteren Stadien dehnen sie sich weiter nach oben hin aus, so daß wir bei einem Medianschnitt das ganze Dach des Vorderhirns von zahllosen Chromatinbröckeln durchsetzt finden. (Abb. 7.) Häufig liegen hier die Körn-

chen in dichten Haufen beieinander. Dabei bleibt die innerste Zellschicht immer frei. Nach der Seite finden sich die degenerierenden Zellen nur in den unmittelbar benachbarten Partien, was auf Horizontalschnitten besonders deutlich ist. Bei etwas älteren Embryonen kommt es in der Medianlinie zu einer Ausziehung der Gehirnwand nach vorn in der Gegend des Foramen Monroi. In der Spitze dieses

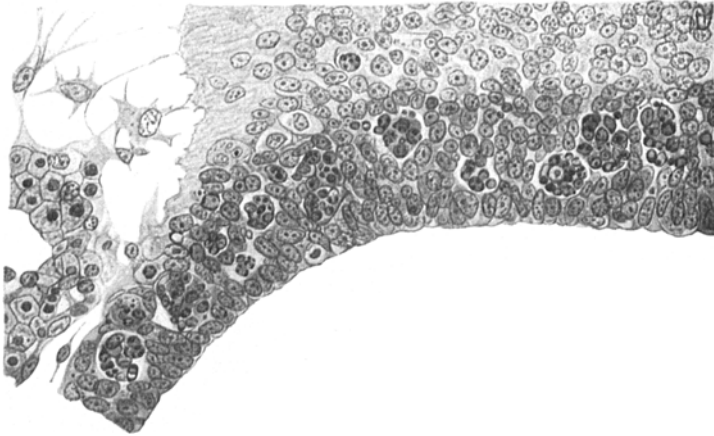


Abb. 7. Talpa. Sagittalschnitt durch das Dach des Vorderhirns.

Recessus interventricularis sind die Degenerationen besonders häufig, sie durchsetzen hier die ganze Wand und führen zu einer Reduktion der Wanddicke. Die Körnchen selbst findet man an dieser Stelle am längsten. In den oberen Teilen der Medianlinie treffen wir an ihrer Stelle im Epithel Hohlräume an, die



Abb. 8. Talpa. Primäre Augenblase.

deutlich erkennen lassen, daß Zellen in Verlust geraten sind. Auf späteren Stadien finden wir diese Hohlräume auch im Recessus impar. Sobald der Rückbildungsprozeß, der an dieser Stelle auch eine erhebliche Ausdehnung nach der Seite gewinnt, die ganze Wanddicke durchsetzt hat, liegen im Lumen des Ventrikels an dieser Stelle häufig reichliche Detritusmassen.

Bei Embryonen im Stadium der primären Augenblase finden sich in der lateralen Wand des Vorderhirnbläschens reichlich degenerierende Zellen; diese setzen sich in großer Menge auf den Anfang des Augenbecherstieles fort. Sobald die primäre Augenblase ihre größte Entwicklung erreicht hat, treten an der Stelle, an der sie dem Epithel am nächsten liegt, und wo die Einstülpung beginnt, Degenerationen auf. (Abb. 8.) Dabei entstehen Hohlräume in der äußeren Schicht der dicken Gehirnwand, in der die Zerfallsmassen in großer Menge liegen; einzelne Zelltrümmer werden

auch in das Mesenchym nach außen abgestoßen. Durch diese Vorgänge kommt es zu einer Reduktion der Hirnwand, die der Umwandlung der Augenblase in den Augenbecher parallel geht. Während des ganzen Einstülpungsprozesses liegen die degenerierten Zellen an der am weitesten vorgebuchteten Stelle, ebenso auch im Augenbecher, wo sie die zentralen Teile der Retina, also das Gebiet der späteren Papille einnehmen. Auch hier durchsetzen sie die ganze Dicke der Wandung. Am stärksten ausgeprägt sind diese Vorgänge in einem Stadium, bei dem die Linse als tiefe Grube eingestülpt, aber noch nicht vom Ektoderm abgeschnürt ist. Der schon erwähnte Untergang bei der Abschnürung des Linsenbläschens findet sich auch hier in reichem Maße.

Die Degenerationen in dem Ganglion des Trigeminus, Facialis und der Vagusgruppe finden sich schon sehr früh, am deutlichsten im Stadium der primären Augenblase und der Umbildung derselben. Sie zeigen morphologisch das früher beschriebene Bild mit Hohlraumbildung im Ganglion. Die Chromatinbröckel sind nur auffallend kurze Zeit zu sehen, während die Hohlräume länger vorhanden sind:

Bei der Verschmelzung des Ganglion acusticum mit dem Labyrinthbläschen finden wir dieselbe feinkörnige Degeneration wie bei den Vögeln. Ferner treffen wir diese Erscheinung auch beim Geruchsorgan. An der Stelle der Riechgrube, wo sich die Fasern des Olfactorius anlegen, treten Veränderungen im Epithel auf, die den beim Labyrinthbläschen beschriebenen völlig gleichen. Die feinen Bröckchen finden sich auch im Olfactorius selbst. Am deutlichsten sind sie vorhanden in der Zeit des Schlusses der Riechgruben. Bei der Verschmelzung der Seitenwände der Riechgrube kommt es ebenfalls zu reichlichem Zellzerfall.

Auch im Vorderhorn sind beim Maulwurf in geeigneten Stadien Zellen anzutreffen, die die Zeichen des Zerfalls zeigen. Die Verbreitung der Degenerationen steht im umgekehrten Verhältnis zu der Vascularisation. An einigen Stellen ist auffallend, daß die Färbung des Plasmahofes, in dem die Chromatinbröckel liegen, an den Carminpräparaten einen hellroten Ton aufweist.

Sehr stark ausgeprägt sind die Degenerationen in den Spinalganglien des unteren Halsmarkes. Hier gehen so zahlreiche Zellen zugrunde, daß fast ein Drittel aller Zellen, die auf einem Schnitt liegen, betroffen sind.

Auch im Mesenchym sind beim Maulwurf die regressiven Vorgänge häufig. Sie finden sich regelmäßig in großer Ausdehnung im Oberkieferfortsatz. Eine Auflockerung des Gewebes wie in den Ganglien findet dabei nicht statt. Auch hier ist der Zerfall nur kurze Zeit wahrzunehmen. Ebenso liegen zugrundegehende Zellen reichlich in den vordersten Ursegmenten. Hier ist die Abgrenzung der Urwirbel nach allen Seiten unscharf, die Degenerationen liegen aber nur im vorderen medialen Teil.

Die Anzahl der untersuchten Embryonen von Fledermaus und Hund ist zu gering, als daß die Resultate von besonderer Bedeutung wären. Immerhin ist es von Wichtigkeit, daß wir auch bei einem Hundembryo Degenerationen im Trigeminusganglion sahen. Dazu kommen noch zahlreiche andere Stellen, wie Kehlkopfbildung, Abschnürung der Trachea vom Oesophagus, Rückbildung der Urniere, doch zeigen die Verhältnisse hier einige Besonderheiten, auf die ich in einer besonderen Arbeit eingehen werde.

Auch das Katzenmaterial war beschränkt. Es standen uns nur ganz junge Tiere mit wenigen Ursegmenten und dann wieder größere zur Verfügung;

gerade von den wichtigsten Stadien der Bildung des Augenbechers hatten wir kein Exemplar. Es ist deshalb auch die Ausbeute gering. Bei einem Embryo von 12 Ursegmenten fanden sich geringe Degenerationen an der Verschlusstelle des Medullarrohres, bei den größeren waren im Vorderhorn häufig Gruppen von zugrundegehenden Zellen vorhanden. Der Vorgang glich dabei vollständig den früher an dieser Stelle beschriebenen.

Vom Kaninchen stand uns ein reichliches Material vorzüglich konservierter Embryonen der jüngsten Stadien zur Verfügung. Es war deshalb hier möglich,

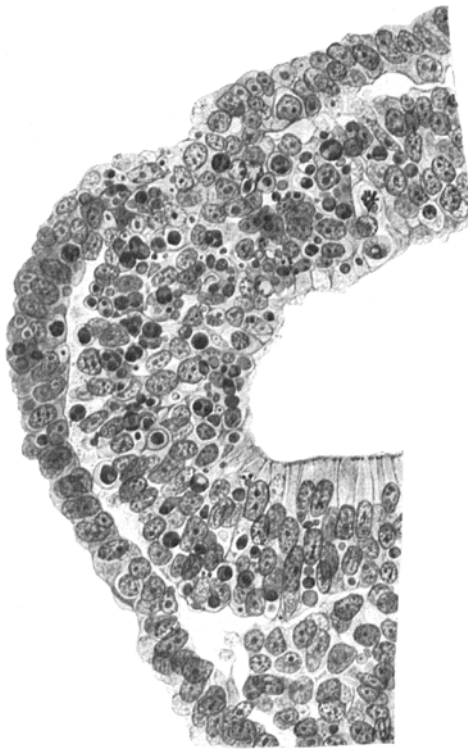


Abb. 9. Kaninchen. Verschlusstelle des Neuroporus anterior.

die frühesten Degenerationsvorgänge, die sich an der Verschlusstelle des Neuroporus ant. und in der Medianlinie der Membrana reuniens abspielen, im Zusammenhang zu verfolgen. (Abb. 9.) Auf einem Längsschnitt durch einen Embryo von 12 Ursegmenten sieht man, in welcher Ausdehnung die Degenerationen beim Schluß des Neuroporus auftreten. Die Medullarwülste berühren sich schon, dagegen ist die Abtrennung der Epithelschicht noch nicht vollständig erfolgt. Die zugrundegehenden Zellen liegen in großer Anzahl an der Umschlagstelle des Epithels auf die Gehirnwand und auch in der Gehirnwand selbst. Hier dringen sie weit in die Umgebung vor, vor allem auch nach vorn unten. In den Ventrikel werden zu diesem Zeitpunkt noch keine Zellen ausgestoßen. Dies findet erst etwas später statt, wenn die Trennung der Epithelschicht von der Hirnschicht stattgefunden hat. Die Hirnwand erfährt in der Medianlinie gleichzeitig eine Reduktion, die Degenerationen werden erheblich seltener. Am raschesten erfolgt der Ersatz

durch neue Zellen auf der Innenfläche der Wandung, die sehr bald wieder scharf begrenzt ist. Die Verschlusstelle an dem Ektoderm ist noch einige Zeit daran zu erkennen, daß es ähnlich der Narbenbildung zu einer Verdickung kommt, indem die geschädigten Elemente von gesunden überwuchert werden. Die Chromatinbröckel verschwinden nun in der Medianlinie des Vorderhirns rasch; aber sehr bald sieht man an einer Stelle in der Höhe des Foramen Monroi wieder einzelne feine Körnchen in der äußeren Partie der Wand liegen. Hier bildet sich dann auf etwas älteren Stadien, wenn es zur Bildung des Augenbechers kommt, die unpaare Ausstülpung nach vorn. In dieser Interventrikulartasche finden sich nun wieder sehr viel reichlicher zugrundegehende Zellen, die lange nachweisbar bleiben. Die weiteren Vorgänge in der Lamina reuniens gleichen dann den beim Maulwurf beschriebenen.

Ich habe bei den Kaninchenembryonen auch noch besonders auf das Vorkommen von degenerierten Zellen in den Wandungen der Gehirnbläschen geachtet, nachdem ich vorher bei zahlreichen anderen Tieren hierüber Einzelbefunde erhoben hatte. Am ausgedehntesten und regelmäßigsten fand ich die Degenerationen bei 12 Tage alten Embryonen am Boden des hinteren Abschnittes des IV. Ventrikels. Hier sind in der Lamina basalis auf eine große Strecke Gruppen von degenerierten Zellen zu finden, die meist in der Mitte der Wanddicke liegen. Sie bilden keine zusammenhängende Schicht, sondern sind oft auf 4—5 Schnitten auf beiden Seiten deutlich, dann kommen ebenso viele, auf denen keine Degenerationen zu sehen sind. Gegen die Grenzen des Rückenmarks zu hören die Degenerationen allmählich auf. Viel seltener finden wir zugrundegehende Zellen in der Lamina alaris des IV. Ventrikels. Eine Auflockerung des Gewebes mit Hohlraumbildung kommt nicht vor, das mikroskopische Bild ist vielmehr dasselbe wie bei den beschriebenen Degenerationen im Vorderhorn.

Zu viel ausgedehnterem Zerfall von Zellen kommt es im Bereich des Vorderhirnbläschens in den ausgestülpten Augenblasen. Bei Beginn der Bildung der Augenblasen finden sich an der Stelle, an der die Hirnwand in die Augenblase übergeht, Chromatinbröckel in großer Menge. Diese treten dann bei der Weiterentwicklung an Zahl gegen den Degenerationsherd in der lateralen Augenblasenwand zurück, bleiben aber noch eine lange Zeit nachweisbar. (Abb. 10 u. 10 a.) Die weiteren regressiven Vorgänge im Bereiche der Retina gleichen den oben beschriebenen. Die Vorgänge im Gebiet des Geruch- und Gehörorganes unterscheiden sich in keiner Weise von den bei anderen Tieren beobachteten. Auffallend war bei einigen Embryonen ein großer Degenerationsherd im Mesenchym zwischen Ganglion acusticum und Hirnwand.

In den Ganglien der Kiemenbogennerven finden sich die degenerierten Zellen schon sehr früh. Die ersten Anfänge des Zellzerfalls habe ich im Trigeminalganglion gesehen an einem Stadium, in dem das Labyrinthbläschen noch offen war. Die Körnchen bleiben ziemlich lange erhalten und finden sich, zum Teil in sehr großen Mengen, im Zentrum des Ganglions. In der Peripherie bleibt gewöhnlich eine Zone frei. Weiterhin finden sich sehr häufig zugrundegehende Zellen in den Ganglien des Vagus, doch treten sie hier immer mehr vereinzelt über eine längere Zeitspanne verteilt auf und variieren bei den einzelnen Stadien sehr. Auch in den Vorderhörnern und Spinalganglien fanden sich beim Kaninchen degenerierte Zellen, doch war das Vorkommen hier seltener als bei den oben

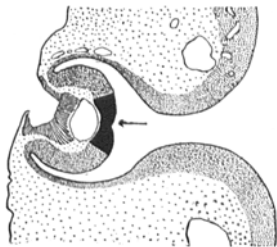


Abb. 10. Kaninchen. Augenbecher. Die schwarz gez. Stelle in Abb. 10 a bei starker Vergrößerung.



Abb. 10 a. Kaninchen. Retinablatt des Augenbechers.



beschriebenen Embryonen. Auf das reichliche Vorkommen von zugrundegehenden Zellen im Oberkieferfortsatz (Abb. 11 u. 11 a), im undifferenzierten Mesenchym der Gliedmaßen und im vorderen Teil der kranialen Muskelplatten, im Vorder- und Enddarm brauche ich nicht näher einzugehen, da die morphologischen Verhältnisse sich nicht wesentlich von denen beim Maulwurf unterscheiden und nichts Neues zur Klärung der Frage beitragen.

Wie frühzeitig die schon lange bekannten Zerfallserscheinungen an der Chorda dorsalis einsetzen, sehen wir an einem Kaninchenembryo, bei dem im Stadium der primären Augenblase schon eine Auflösung der unmittelbar hinter der Hypophyse gelegenen Chordaspitze zu erkennen ist.

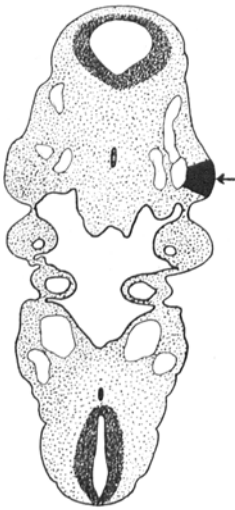


Abb. 11. Kaninchen. Die schwarz gez. Stelle in Abb. 11 a in starker Vergrößerung.

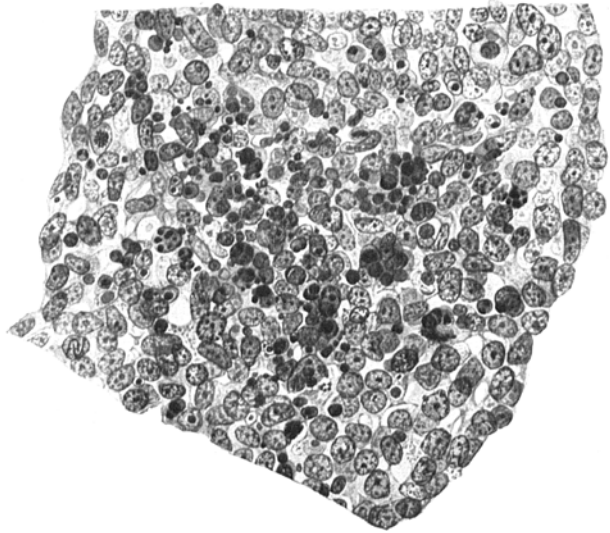


Abb. 11 a. Kaninchen. Zahlreiche Degenerationen im Mesenchym des Oberkieferfortsatzes.

Ausgedehnte Untersuchungen an einem großen Material von Mäuseembryonen ergaben eine vollständige Bestätigung der bei den anderen Tieren beschriebenen Vorgänge. Auch hier spielen sich die ersten Degenerationsvorgänge am Zentralnervensystem beim Schlusse der Medullarwülste und des Neuroporus ab, es folgen dann ungefähr zur selben Zeit im Stadium der primären Augenblase Degenerationen in der seitlichen Wand des Vorderhirns zu der Augenblase hin und in der Lamina reuniens. Hier fanden sich, wie auch bei allen anderen untersuchten Säugern, regelmäßig auf etwa 5—7 Schnitten Degenerationen bei der Bildung des Plexus chorioideus an einer Stelle, die auf verschiedenen Abbildungen in *Hochstetters*: „Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Gehirns, 1919“, als Paraphyse bezeichnet ist. Unmittelbar darnach finden wir untergehende Zellen in den Ganglien des Trigeminus, Facialis und der Vagusgruppe. Erst etwas später treten die Degenerationen in den Spinalganglien des Hals- und oberen Brustmarkes und des Lendenmarkes auf, ebenso in den Vorderhörnern. Nur ganz vereinzelt fand ich sie am Boden des IV. Ventrikels. Auch

Geruchs- und Gehörapparat bieten nichts Neues. (Abb. 12 u. 12 a.) Das Acusticusganglion ist in seinen mittleren Partien wie immer frei und zeigt höchstens am Rande gegen das Labyrinthbläschen oder im umliegenden Mesenchym einige feine Chromatinbröckel. Sehr ausgedehnt sind die Degenerationen im Vorder- und Enddarm. Im Bereich der Kiemenspalten finden sich bei den zahlreichen

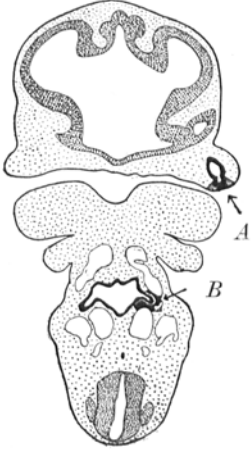


Abb. 12. Maus. Die mit *A* bez. Stelle in Abb. 12a, die mit *B* bez. Stelle in Abb. 13 bei starker Vergrößerung.

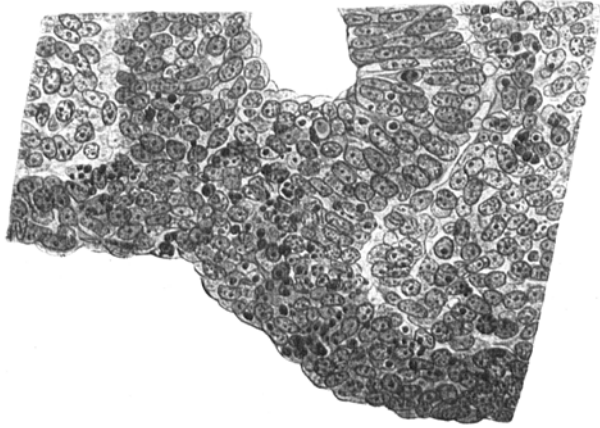


Abb. 12a. Maus. Verschlussstelle der Riechgrube. Siehe Übersichtsbild Abb. 12.

Abschnürungs- und Verschmelzungsprozessen, die zur Bildung von Kehlkopf, Schilddrüse, Thymus und Epithelkörperchen führen, immer zugrundegehende Zellen in großer Zahl. (Abb. 13.) Ebenso ist es am Enddarm bei der Umbildung der Kloake und bei der Anlage des Urogenitalsystems. In dem Gewebe längs des *Wolffs*chen Ganges finden sich häufig zahlreiche Degenerationen, ebenso in der

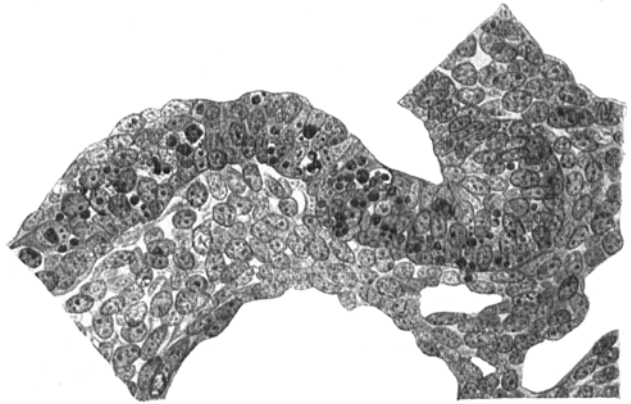


Abb. 13. Maus. Schlundtasche; siehe Übersichtsbild Abb. 12.

Wand des Ureters an der Stelle, wo er in den Sinus urogenitalis mündet. (Abb. 14.) Im Mesenchym finden sich wieder in großer Ausdehnung zugrundegehende Zellen im Oberkiefer und in den Extremitäten. Sehr deutlich ist bei Mäusen der Zerfall in den kranialen und caudalen Ursegmenten, und zwar setzt dieser zuerst in den vorderen Teilen ein, etwas später finden wir ihn im Schwanzgebiet.

Weitere Untersuchungen erstreckten sich auf Embryonen von Meerschweinchen, Schaf, Ziege, Schwein und Rind. Es erübrigt sich, auf die einzelnen Befunde hier noch näher einzugehen, da sie den schon beschriebenen entsprechen.

Wichtig ist die Tatsache, daß wir bei allen untersuchten Tieren die Degenerationen in den entsprechenden Stadien fanden.

Wenn ich auf die Befunde beim Menschen trotzdem noch in kurzem hinweisen will, so geschieht es, um festzustellen, daß bei dem Endglied der phylo-

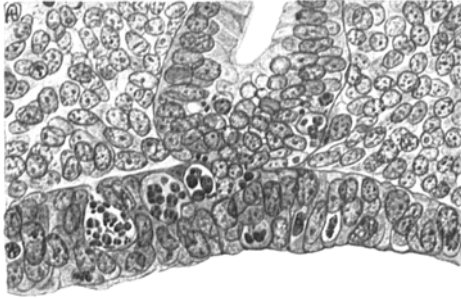


Abb. 14. Maus. Einmündung des Ureters in den Sinus urogenitalis.

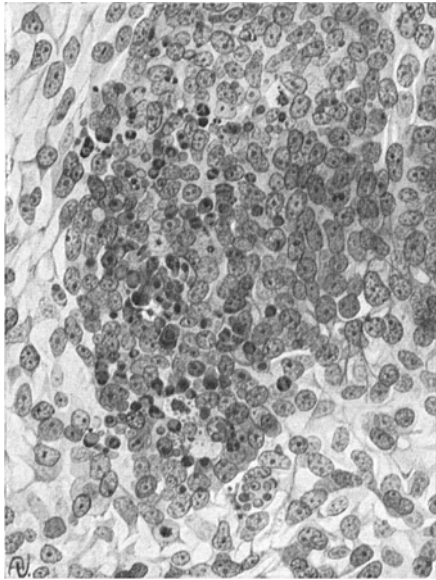


Abb. 15. Menschl. Embryo. Trigeminalganglion.

genetischen Reihe es in der Entwicklung ebenso zu regressiven Vorgängen kommt wie beim Selachier. An der Verschlussstelle des Neuroporus finden wir bei einem Embryo, der Nr. 9 der Keibelschen Normentafeln entspricht, zahlreiche Zelltrümmer liegen. Bei einem 4 mm langen Embryo fand ich die Degenerationen in der primären Augenblase am deutlichsten. Ferner sind sie im Gebiet der Ganglien des Trigeminus (Abb. 15), Facialis, in etwas älteren Stadien auch in der Vagusgruppe sehr zahlreich. Degenerationen im Gebiet der Vorderhörner finden sich von der 6. Woche ab, also wieder im Anschluß an die Vascularisation des Rückenmarkes. Daneben finden wir auch bei den menschlichen Embryonen ein regelmäßiges Vorkommen von Degenerationen im Schlundgebiet, am Tuberculum impar<sup>1)</sup>, in den Spinalganglien, in den Ganglien des Sympathicus, im Mesenterium ventrale, im Enddarm, bei der Abschnürung vom Labyrinth- und Linsenbläschen, bei der Verschmelzung des harten Gaumens, Schluß der Nasengrube, ferner auch häufig im undifferenzierten Mesenchym.

Neben dieser immer in der ganzen Wirbeltierreihe wiederkehrenden Erscheinung fanden sich auch vereinzelt solche, die nur bei einem oder wenigen Embryonen einer Klasse vorhanden waren. So interessant diese Beobachtungen

<sup>1)</sup> Auf das Vorkommen der Degenerationen im Tuberculum impar wurde ich von Herrn Oberzeichner Vierling aufmerksam gemacht, der die zugrundehenden Zellen bei einer Rekonstruktion des Schlundgebietes hier beobachtete.

möglichst große Zahl von Tieren zu beweisen. Bevor ich in kurzem auf die Vorstellung eingehe, die wir von der Bedeutung des Zelluntergangs aus unseren Untersuchungen gewonnen haben, möchte ich zunächst auf die Morphologie der zugrundegehenden Zellen hinweisen. Unsere Präparate waren nach den gebräuchlichen Kernfärbemethoden gefärbt, die sich für die Untersuchungen ausgezeichnet eigneten. Vor allem gab die einfache Carmin- und Alaun-Cochenneulfärbung sehr schöne Bilder, dann auch die Färbung mit *Heidenhains* Eisenhämatoxylin. Letztere ist allerdings nur dann als beweisend angesehen worden, wenn auch gleichzeitig andere Färbungen die Degenerationen zeigten, denn es war am Anfang gerade hier schwer, die Degenerationen von Niederschlägen oder Erythroblasten mit Sicherheit zu unterscheiden. Eine der Hauptschwierigkeiten bei der Erkennung der zugrundegehenden Zellen ist der Formenreichtum, den wir antreffen. Der spontane Zelltod ist eine Reihenfolge chemischer Vorgänge, die zu einer irreversiblen Änderung des Aggregatzustandes der Zellbestandteile führen. Es ist deshalb von vornherein klar, daß wir nicht das Bild einer normalen Zelle und daneben das einer zugrundegehenden geben können, da wir es ja nicht mit einem Zustand, sondern mit einem fortschreitenden Prozeß zu tun haben. Die entscheidende Frage ist nun, ob wir mit unseren Kernfärbemethoden mit Sicherheit die Änderung des Aggregatzustandes erkennen können oder nicht. Wir glauben nach unseren Erfahrungen bestimmt, das dies möglich ist, und sehen den Vorteil der Anwendung der gewöhnlichen Kernfärbemethoden bei der Untersuchung der bioreduktiven Vorgänge darin, daß die Methode nicht nur einfach ist, sondern auch sehr genaue Resultate gibt, da sie vor allem die Anfänge des Zellzerfalls mit Sicherheit erkennen läßt. Die Veränderungen am Kern bestehen in einer Umlagerung der chromatischen Substanz bei erhaltener Färbbarkeit, wobei die Chromatinklümpchen sich entweder an der Peripherie ansammeln oder aus dem Kern austreten und zur Splitterung führen. Diese wird auch erreicht, wenn es zu einer Schrumpfung und Verdichtung des Kernes mit nachherigem Zerfall in zahlreiche feine Körnchen kommt. So verschieden zwei nebeneinander liegende zugrundegehende Zellen aussehen können, so ist der Vorgang im Prinzip doch in der ganzen Wirbeltierreihe der gleiche, und noch mehr, dieselben morphologischen Befunde sind auch bei Insekten erhoben worden. In einer Arbeit aus dem Laboratoire de Recherches biologiques de l'Université de Madrid, die mir kurz vor Abschluß meiner Untersuchungen zu Gesicht kam, beschreibt *Domingo Sanchez y Sanchez* Degenerationen in den Nervenzentren der Insekten bei der Metamorphose. Er weist zunächst darauf hin, daß die wichtigsten Strukturverhältnisse, die in den Zellen der Ganglien vorkommen können, die Histolyse und Histogenese, mit den gebräuchlichsten Färbemethoden am besten zu erkennen seien, spezielle Nervenfärbungen dagegen gar nichts nützen. Die Beschreibung der Morphologie der zugrundegehenden Zellen stimmt vollständig mit unseren Befunden überein. *Sanchez y Sanchez* beobachtete bei Larven von Lepidopteren, die einige Tage eingesponnen waren, Gebiete in den Hirnganglien, in denen die Zellen locker nebeneinander lagen oder fehlten, so daß Zwischenräume von unregelmäßiger Größe entstanden. In diesen fanden sich neben leucocytenähnlichen Gebilden kleine Körnchen von unregelmäßiger Form ohne deutliche Struktur. Er beschreibt ihr mannigfaches Aussehen als „globulaire, ellipsoïde,

ovoïdale“; dazu sind sie außerdem als zugrundegehende Zellen zu erkennen „par leur contenu granuleux d'une façon homogène fortement coloré par Haematoxilin-Eosin“. Den Beginn der Degeneration erkennt *Sanchez y Sanchez* daran, daß der Kern „faltig, klein und unregelmäßig“ wird, ein Vorgang, den wir als Pyknose oben gekennzeichnet haben. Die Übereinstimmung unserer Befunde bei den Wirbeltieren mit den bei Insekten erhobenen ist auffallend. Auch in einem ganz anderen Punkt fanden wir eine Übereinstimmung mit *Sanchez y Sanchez*. Er gibt an, daß er in allen Ganglien entsprechender Stadien eine so ausgedehnte Histolyse gefunden habe, daß er sich zunächst von einer Veröffentlichung und Beschreibung habe abhalten lassen, da er sich nicht erklären konnte, daß diese Tatsachen nicht schon längst bekannt seien. Auch wir fanden, vor allem in der Retina, in den Ganglien des Trigeminus und Facialis, im Oberkiefer und in den Vorderhörnern so starken Zellzerfall, daß wir zuerst daran zweifelten, ob wir es auch mit normalen Vorgängen zu tun hatten. Erst die vergleichende eingehende Untersuchung unseres sehr großen Tiermaterials ließ keine Zweifel mehr zu und brachte gleichzeitig die Erklärung, warum bis jetzt nur zerstreute Einzelbeobachtungen über den Zellzerfall vorliegen. Der Höhepunkt der Degenerationen ist immer nur kurze Zeit zu beobachten, die Anfangs- und Endstadien sind schwer zu erkennen und lassen sich vor allem nur bei genauem Suchen nach diesen Vorgängen finden.

Bei den Untersuchungen haben wir uns immer wieder den Einwand gemacht, daß die als degenerierte Zellen beschriebenen Elemente Leukocyten seien. Dagegen sprechen jedoch zwei Tatsachen; einmal finden wir die Degeneration schon auf Entwicklungsstadien, in denen Leukocyten noch nicht vorkommen, und zweitens besteht das Charakteristicum der Degeneration in der Gleichmäßigkeit der Kernverklumpung. Die Chromatinbröckel sind immer homogen, stark tingiert, während die Kernteile der Leukocyten deutliche Strukturen aufweisen.

Wenn es nach diesen Untersuchungen außer Zweifel steht, daß das Vorkommen von zugrundegehenden Zellen in der frühen Entwicklungszeit eine Tatsache ist, so genügt uns diese Feststellung doch nicht, sondern wir suchen eine Erklärung hierfür. Wir sind uns bewußt, daß wir damit das Gebiet der Hypothese betreten, denn wir können aus einigen Momentaufnahmen, die unser mikroskopisches Bild darstellt, wohl den Ablauf eines Geschehens ohne allzu große Schwierigkeit rekonstruieren, die kausale Erklärung jedoch wird immer mehr oder weniger das Produkt einer individuellen Kombination bleiben. Immerhin sind in einigen Punkten die Erscheinungen so, daß eine Deutung hier verhältnismäßig wenig Schwierigkeiten macht. Wenn wir z. B. den Untergang von Zellen immer wieder in der Schlundgegend bei der Bildung des Kehlkopfes und der Kiemenbogen-derivate antreffen oder bei der Bildung des Labyrinth- und Linsenbläschens oder bei der Trennung der Chorda von der dorsalen Darmwand, bei der Lösung der Trachea vom Oesophagus, so ist der Schluß eine notwendige Folgerung, daß bei allen Abschnürungsvorgängen Zellen in Verlust geraten können. Ebensowenig Schwierigkeiten machen die Degenerationen, die wir bei der Verschmelzung von Membranen oder Flächen finden. Es erscheint selbstverständlich, daß Zellen, die vorher als freie Oberflächenbegrenzung gedient haben und hierzu differenziert waren, bei Verlust dieser Eigenschaft durch andere ersetzt werden

müssen. Hierzu gehören die zahlreichen Degenerationen bei der Gaumenbildung, dem Schluß der Riechgruben, Umbildungen im Gebiet des Enddarms. Hier spielen allerdings noch besondere Verhältnisse durch Wachstumsverschiebungen mit an einer Stelle, an der Elemente aller drei Keimblätter aneinander stoßen. Ferner gehört hierher der ausgedehnte Zellzerfall bei Schluß des Medullarrohres, der am Neuroporus seine höchste Ausdehnung erreicht und in der Membrana reuniens als Rest der Nahtstelle noch lange nachzuweisen ist. Neben der Abschnürung und Verschmelzung von Teilen spielt als Entwicklungsvorgang die Faltenbildung eine große Rolle, und auch hier lassen sich zahlreiche Beispiele dafür anführen, daß dieser Mechanismus häufig von einem Zelluntergang begleitet ist. Ich brauche als Beispiele nur an die Degenerationen im Ektoderm zu erinnern, die wir bei Selachiern bei der Abhebung des Embryos von der Keimscheibe gesehen haben, oder an die Faltenbildung, die durch Ausstülpung der Vorderhirnwand zur Augenblase und dann zum Augenbecher führt. Daß der Zelluntergang in den unteren Teilen des Becherstieles, also in der Becherrinne und in den zentralen Teilen der Retina lediglich Folge der Wachstumsbewegung ist, geht mit Sicherheit aus der Lage der Zelldetritusmassen an den mechanisch am meisten beanspruchten Punkten hervor wie auch aus dem raschen Verschwinden der Degenerationen nach Ausbildung des Augenbeckers.

Auch das Vorkommen von degenerierenden Zellen in Organen oder Organteilen, die nur als Zwischenstufe in der Entwicklung angelegt werden, erscheint selbstverständlich. Hierher gehört in erster Linie das Vorkommen von Zelltrümmern in den kranialen und caudalen Ursegmenten, das mit dem Verlust der Metamerie in diesen Gebieten in Zusammenhang steht, dann die Rückbildungen bei der pentadactyl angelegten Vogelextremität, ebenso auch die Reduktionserscheinungen im Vorknopf des Oberkiefers, der Wirbel und der freien Extremität. Ich rechne ferner hierher die Degenerationserscheinungen im Gebiet der Ganglien der Kiemennerven. Schon bei Cyclostomen finden sich im Bereich der Kopfnerven, vor allem im Vagusgebiet, zahlreiche Degenerationen. Diese fand ich nur bei größeren Larven, bei denen die bei Petromyzon ja außerordentlich starke Umbildung im Bereich der Kopfnerven schon abgeschlossen war. Die noch vorhandenen Zelltrümmer zeigen als letzte Reste die Reduktion des Nervensystems an. In den entsprechenden Kopfnervenganglien der Fische finden sich keine Degenerationen, wie ja auch hier Umbildungen nicht in solchem Maße vorkommen und die Beziehungen der Kopfnerven zu den Kiemenbogen unkompliziert bleiben. Die Degenerationen, die ich am Trigeminalganglion bei Fischen beschrieben habe, unterscheiden sich durch ihre Lage von denen in der ganzen übrigen Tierreihe. Sie liegen an dem peripherischen Teil des Ganglions gegen die Epidermisplacode und stehen im Zusammenhang mit der Ablösung des Ganglions von dieser. Bei den Amphibien treten dagegen im Zentrum der Ganglien des Trigemini, Facialis und der Vagusgruppe deutliche Degenerationen auf, und zwar erst bei älteren Larven, bei denen die Reduktion des Kiemenapparates an den häufigen Zelltrümmern in den Kiemenbüscheln erkennbar ist. Diese Erscheinungen fand ich nur bei Urodelen, nicht dagegen bei den Anuren, bei denen die Metamorphose durch Vorhandensein der inneren Kiemen viel weniger eingreifende Veränderungen am Kiemenapparat hervorruft, wenn man die Zeit,

innerhalb der sich die Umbildung abspielt, mit berücksichtigt. Dagegen sind bei den Amnioten, bei denen zwar Kiemenbogen als vorübergehende Bildungen zur Entwicklung kommen, sehr bald aber erhebliche Umdifferenzierungen einsetzen, immer sehr reichliche Degenerationen in den Ganglien der visceromotorischen Gehirnnerven vorhanden. Der Zelluntergang setzt bei den Säugetieren auf einem viel früheren Stadium ein als bei den Reptilien, Vögel halten ungefähr die Mitte. Ich halte aus diesen Zusammenhängen den Schluß für durchaus berechtigt, daß die Degenerationen in den Kopfnervenganglien im Zusammenhang stehen mit den Um- und Rückbildungen am Kiemenapparat, d. h. daß Nervengebiete, die für die Kiemenbogen angelegt sind, durch deren Umbildung überflüssig werden und zugrundegehen. Es erklärt sich hiermit auch der Unterschied im morphologischen Bild zwischen den regressiven Vorgängen in den Ganglien und an den Stellen der Verschmelzungs- und Abschnürungsprozesse. Hier liegen die zugrundegehenden Zellen immer im Gewebe, während es in den Ganglien zur Bildung von Interstitien zwischen den Zellen kommt, in denen die Zelltrümmer liegen. Im ersten Falle gehen einzelne Zellen zugrunde, die durch Neubildung sofort ersetzt werden, so daß eine Hohlraumbildung gar nicht zustande kommt und wir neben der Degeneration häufig Regenerationsvorgänge finden; in den Ganglien dagegen fallen überflüssig gewordene Gebiete aus, die nicht mehr ersetzt zu werden brauchen; es entsteht deshalb eine Lücke, die erst nach und nach durch Zusammenschluß der wachsenden Zellen, nicht durch Neubildung ausgefüllt wird. Wir haben damit gleichzeitig die Erklärung, warum Ganglien älterer Embryonen immer viel zellärmer erscheinen als die von ganz jungen Stadien. In gleicher Weise ist der Untergang von Zellen in den Spinalganglien zu erklären. Die Untersuchungen ergaben übereinstimmend, daß die Degenerationen immer in den Ganglien am stärksten auftreten, von denen die Nerven zur Extremität ausgehen. Die Thorakalganglien sind, da die Rumpfmuskulatur die ursprünglich vorhandene metamere Zusammensetzung in höherem Grade bewahrt hat, fast völlig frei. Am ausgeprägtesten finden wir die Zerstörungen in den Spinalganglien der Vögel, und zwar im Gebiet der oberen Extremität, viel geringer ist das Vorkommen bei Säugetieren und Reptilien, nie finden wir sie bei Fischen. Es geht daraus der Zusammenhang mit der Entwicklung der Extremität und der dadurch bedingten Plexusbildung mit Sicherheit hervor.

Es bleibt nur noch eine Gruppe von Degenerationen, die wir überall gefunden haben, und zwar in den Vorderhörnern des Rückenmarks, am Boden des III. und IV. Ventrikels und am Übergang der dicken Hirnwandpartien in das dünne Dach der Ventrikel. Dem Aussehen nach unterscheiden sich diese Zelltrümmer von den in den Ganglien gelegenen dadurch, daß sie nie in einem freien Hohlraum liegen, sondern wie an den Abschnürungs- und Verschmelzungsstellen zwischen die übrigen Zellen eingekeilt sind. An sehr vielen Stellen, vor allem in der Gehirnwand, ist die Lagerung in kleine rosettenförmige Gruppen auffallend. Bemerkenswert ist ferner, daß wir hier im Gegensatz zu allen anderen Stellen ziemlich häufig noch einen gut gefärbten, wenn auch helleren Plasmahof um die Chromatinbröckchen finden. Charakteristisch für alle diese Degenerationen ist der Zeitpunkt ihres Auftretens; es besteht eine auffallende Übereinstimmung zwischen der Vascularisation dieser Gebiete und dem Vorkommen der Degenerationen.

Wir finden, um nur zwei Beispiele zu erwähnen, beim Hühnchen am 5. Bebrütungstage die ersten Gefäße in das Rückenmark eindringen, zu gleicher Zeit treten dort die Chromatinbröckel auf. Ebenso ist es bei menschlichen Embryonen am Ende der 5. Woche. Ferner steht die Menge der degenerierten Zellen in Abhängigkeit von der Ausbreitung des Gefäßnetzes, und zwar sind die Degenerationen am zahlreichsten bei Beginn der Vascularisation, dann nehmen sie rasch ab. Im Gebiet des oberen Markes finden wir sie etwas früher als in den erst etwas später Blutgefäße erhaltenden Teilen des Schwanzendes. Ich muß deshalb nach den Untersuchungen annehmen, daß es beim Einwandern der Blutgefäße in das Gehirn und Rückenmark zu einem Zerfall von Zellen kommt, der in direktem Zusammenhang mit der Vascularisation steht. Bei der Vascularisation anderer Organe habe ich Ähnliches nicht beobachten können.

Wenn uns so der Nachweis gelungen ist, daß die bioreduktiven Vorgänge auf die Stellen im Organismus beschränkt vorkommen, an denen besondere Entwicklungsmechanismen eine Verwerfung von Zellmaterial oder eine Desorganisation bedingen, müssen wir doch noch den Untergang der Zellen an den einzelnen Stellen besonders betrachten und seine Bedeutung für den Gesamtorganismus hervorheben. Welche Vorgänge können überhaupt — biologisch betrachtet — im normalen Körper zum Absterben von Zellen führen? Es ist zur Beantwortung dieser Frage nötig, das Problem weiter zu fassen, als wir es in unseren eigenen Untersuchungen getan haben, und die Biopathologie des Erwachsenen mit in Betracht zu ziehen. Die meisten Zellen, die beim normalen Individuum zugrundegehen, haben die für jede lebendige Substanz bestimmt begrenzte Energiemenge verbraucht und zerfallen nach Erledigung des ihnen zugemessenen Pensums von Assimilations- und Dissimilationsvorgängen. Hierher gehören in erster Linie die Degenerationen, die sich in vielen Drüsen finden, die Mauserung des Blutes, die Abnützung der Oberflächenepithelien. Es ist also durchaus nicht nötig, daß irgendwelche äußere Faktoren auf die Zelle einwirken, sie trägt vielmehr den Untergang in sich. Daneben treffen wir aber häufig und vor allem im embryonalen Zustand Zelluntergang, der sicher durch besondere Vorgänge in der Umgebung bewirkt worden ist, die zur Störung der normalen Nahrungszufuhr geführt haben. Diese Störung kann in einer Verminderung der Ernährung infolge mechanischer Einflüsse oder toxischer Stoffe bestehen oder in einer übermäßigen Nahrungszufuhr. Das Absterben von Zellen bei verminderter Nahrungszufuhr erscheint selbstverständlich, es wurde experimentell erwiesen durch *Nussbaum* und zahlreiche andere Forscher. *Nussbaum* untersuchte die Drüsenzellen im Vorderdarm hungernder Reptilien und fand eine Übereinstimmung zwischen der Dauer der Nahrungsentziehung und der Zunahme des Zerfalls von Drüsenzellen; daraus schloß er, daß die Drüsenzellen des Darmes eine viel geringere Resistenz gegen Nahrungsentziehung haben als die übrigen Zellen. Neben dieser Zellschädigung, die durch einen Hungerzustand des Tieres bedingt ist und in gleicher Weise *alle* Körperzellen, aber mit *verschiedener* Wirkung betrifft, spielt die lokale Ernährungsstörung eine viel größere Rolle. Diese ist meist mechanisch bedingt, indem entweder die Zellen unter besondere Druckschwankungen geraten und von dem ernährenden Gefäß weggedrängt werden, oder es kommt primär zu einer Verengung der Gefäße. Diesen Vorgang hat *Reuter*



bei *Alytes obstetricans* und *Loos* bei der Rückbildung des Darmes während der Metamorphose von *Rana esculenta* beobachtet. Dem Zelluntergang in dem Darmepithel geht unmittelbar voraus eine Kontraktion der *Muscularis mucosae* und der *Muscularis*. Durch diese Zusammenziehung kommt es zu einer Verengerung und zum Teil zu einem vollständigen Verschuß der Blutgefäße, der den Untergang von ganzen Epithelbezirken bedingt. Weniger häufig ist sicher der Zerfall von Zellen auf eine „hypertrophische Degeneration“ (*Ehrlich*) zurückzuführen, die von zahlreichen Forschern wie *R. Hertwig*, *Howad*, *Knoke*, u. a. beobachtet wurde. Nach ihrer Auffassung gehen vor allem Zellen zugrunde, die unter besonders günstigen Nahrungsbedingungen stehen. Durch die Überernährung kommt es zu einem erhöhten Stoffwechsel in der Zelle, in dessen Folge sich ein übermäßig gesteigertes funktionelles Wachstum des Kernes ausbildet, das infolge Störung der Kernplasmarelation zum Untergang der Zelle führt. Durch neue Untersuchungen wurde jedoch nachgewiesen, daß Veränderungen der Kernplasmarelation, die auch *Blume* als Erklärung für den Zelltod anführte, keine Bedeutung hierfür haben.

Wenn wir zunächst unser Material auf die Frage hin betrachten, welche der beiden Ursachen — Erschöpfung der Lebensenergie oder Störung der Nahrungszufuhr — für unsere Fälle in Frage kommen, können wir einzelne herausgreifen, die eine Erklärung ermöglichen. Von zahlreichen Untersuchern ist immer wieder auf den Druck der sich teilenden Nachbarzellen hingewiesen worden, der zur Ausschaltung einzelner führen soll. Wenn dieser Untergang von Zellen im Zentrum einer kompakten Zellmasse stattfindet, kann es zur Bildung eines Hohlraumes kommen. So hat die Degeneration von Zellen ursächliche Bedeutung bei der Entstehung der Somitenhöhle, der Allantois, beim Hohlwerden der Urnierenkanälchen, bei der Bildung des Ausführungsganges der Milchdrüse, bei der Entstehung der Nebenhöhlen der Nase und der Mittelohrräume, bei der Bildung des Ventrikels des Septum pelucidum. Wir selbst haben in zahlreichen Hohlräumen ausgestoßene freie Zellen oder bei der Bildung der Hohlräume reichlichen Zelluntergang gesehen. So ist die Furchungshöhle bei Selachiern, worauf schon *Blume* hingewiesen hat, von reichlichen Detritusmassen erfüllt. Diese treten aus dem den Hohlraum umschließenden Entoderm in die Höhle über, und zwar werden immer an der ganzen freien Oberfläche einzelne Zellen, nur ganz selten Zellgruppen in das Lumen ausgestoßen. Es ist bekannt, daß der bei allen Kernteilungen herrschende mitotische Druck häufig zu Ausbuchtungen führt, wie dies von den Capillarwänden bei *Salamandra* von *Reinke* beschrieben ist. Diese Ausbuchtungen sind nun in Nachbarschaft der Kernteilungsfiguren in der Wand der Furchungshöhle sehr häufig zu sehen. Der Druck ist aber bei der großen Anzahl der Kernteilungen hier ein so großer, daß es zu einer Elimination überflüssiger Zellelemente nach der Stelle des geringsten Widerstandes kommt. Diese Ausstoßung ist jedoch nur möglich, weil die zunächst nur nach dem Lumen vorgebuchteten Zellen nur noch mit einem Bruchteil ihrer Oberfläche mit der sie umspülenden Nährflüssigkeit in Verbindung stehen. Dadurch kommt es zu einer Schädigung des Kernes infolge Störung der Nahrungszufuhr, und erst jetzt kann die Loslösung der Zelle aus dem Zellverband erfolgen. In der Tat finden wir nie die Ausstoßung von völlig normalen Zellen. Etwas andere Verhältnisse finden

wir in den Hohlräumen, die nicht durch Zellzerfall in ihrem Innern, sondern durch Verschmelzung von Falten und Wülsten entstanden sind. Hierher gehört der Hohlraum des Zentralnervensystems, des Darmrohres, ferner auch das Linsenbläschen und die Labyrinthanlage. Allen diesen Bildungen ist gemeinsam, daß sie durch Verschmelzung von Falten entstehen, mögen sie nun nach der freien Oberfläche wie bei den Medullarwülsten vorgebuchtet sein oder sich in die Tiefe einsenken wie bei dem Labyrinthbläschen. Das Wesentliche für den Vorgang ist, daß an der Verschlusstelle immer ein ausgedehnter Zellzerfall vorhanden ist, den wir in der ganzen Wirbeltierreihe nachweisen konnten. Wir können so einzelne Angaben in der Literatur, die bei den erwähnten Vorgängen bei einzelnen Exemplaren beschrieben wurden, und bei denen immer fraglich war, ob es sich um normale Vorgänge handelte, vollständig bestätigen. Die bisherigen Befunde stammen für Selachier von *Blume* und von *v. Scily*, für menschliche Embryonen von *Veit* und *Esch*. Die Zellen, die sich in diesen Hohlräumen finden, stammen im Gegensatz zu den obenbeschriebenen nur aus einer einzigen Stelle des auskleidenden Epithels, nämlich aus der Nahtstelle. Damit ist auch die Ursache der Degeneration erklärt. Die mechanische Beanspruchung ist an der Verschmelzungsstelle ungleich stärker als an der übrigen freien Oberfläche. Dazu kommt, daß an den Randzellen im Verlauf der Ablösung von der Epithelschicht bei der Verschmelzung einmal — wenn auch nur ganz kurze Zeit — eine Unterbrechung und Änderung des die Zelle umspülenden Saftstromes stattfinden muß, die genügen kann, den Zerfall der Zelle einzuleiten. Da gleichzeitig, wie vor allem am Rückenmark zu sehen ist, eine sehr starke Vermehrung der übrigen Epithelzellen eintritt, ist es leicht erklärlich, daß sich der mitotische Druck zu der schon bestehenden Schädigung infolge der Ablösung hinzugesellt und die Zellen an der Verschlusstelle zum Zerfall und Ausstoßung in das Lumen bringt. Dieselben mechanischen Veränderungen spielen an allen anderen obenerwähnten Stellen der Faltenbildung oder der Verschmelzung zweier Flächen eine Rolle. Es tritt hier die Frage nach der Bedeutung des Zellzerfalls für den Organismus an uns heran, vor allem die Frage: Ist der Untergang von Zellen während der Entwicklung etwas Hemmendes, fällt der Zerstörung tatsächlich etwas Lebenswichtiges anheim, oder haben wir es mit der Abstoßung unwichtig gewordener Teile zu tun, die geopfert werden, um günstigere Nahrungs- und Wachstumsbedingungen für die übrigen Zellen zu schaffen? Es sei vorweggenommen, daß die wenigen Forscher, die sich bisher über diese Frage ausgesprochen haben, in dem Zelluntergang fast ausschließlich einen Entwicklungsfaktor sehen. Die ersten Vorgänge, die bei den Säugetieren zum Zelluntergang führen, spielen sich bei der Einnistung des Eies in der Uterusschleimhaut ab. Es ist kein Zweifel, daß vom befruchteten Ei ausgehende Stoffe die Uterusschleimhaut zur Auflösung bringen müssen, damit die Entwicklung überhaupt möglich wird. Von der Ausdehnung des Zellzerfalls in der Trophoblastschicht konnten wir uns auch an eigenen Präparaten überzeugen. Man kommt so zu der Überzeugung, daß für die erste Entwicklung eines Individuums der Untergang von Zellen in großer Ausdehnung notwendig oder vorteilhaft ist.

Der Ausstoßung von Zellen in allseits umschlossene Hohlräume dürfte wohl keine besondere Bedeutung zukommen. Immerhin ist auch hier wichtig, daß

das Material, das als Abfall bei übermäßiger Zellproduktion in den Hohlraum ausgestoßen wird, in der Flüssigkeit gelöst wird und so wieder an dem weiteren Wachstum teilnehmen kann, ja vielleicht sogar ein besonderes Wachstum gewährleistet, wie dies von *Balfour*, *Vogt* u. a. angenommen wird. Dagegen muß die Hauptbedeutung des Zellunterganges an den Verschlusstellen von Hohlräumen eine ganz andere sein; denn hier bleiben die meisten Zellen im Epithel liegen, nur ein verschwindender Teil wird in das Lumen ausgestoßen. Wir sehen deshalb die Bedeutung der Degeneration für diese ganze Gruppe darin, daß durch die Chromatolyse der Randzellen altes Gewebe, das sich der Funktion des neuen Organes nicht mehr anpassen kann, abgestoßen wird, so daß an der Vereinigungsstelle durch Nachrücken der Zellen von der Seite — denn hier finden sich immer zahlreiche Mitosen — immer frisches Gewebe zur Verfügung steht. Eine hiermit übereinstimmende Erklärung finden wir bei *Ballowitz*, der in dem beim Verschuß des Urmundes der Ringelnatter zur Abstoßung kommenden Zellpropfen den Untergang von altem Gewebe sieht, damit an der Vereinigungsstelle frische Zellen vorliegen. Dieselbe Bedeutung dürfte dem Zelluntergang bei der Verschmelzung von freien Oberflächen wie bei dem Schluß der Nasengruben, in der *Membrana reuniens*, bei den Oberflächenverschiebungen während der Herausbildung des Gesichtes, bei der Verschmelzung der Nasenscheidewand und der Gaumenplatten zukommen. Eine tatsächliche Vereinigung all dieser Teile kann nur stattfinden, wenn, wie dies von *Peter*, *Rydzek*, *Rawengel* beschrieben ist und auch von uns häufig beobachtet wurde, bei der Verschmelzung des Bindegewebes die trennende Epithelmauer durchbrochen wird und die Epithelzellen allmählich zugrundegehen. Ob dabei der Zerfall sofort stattfindet oder einzelne Teile zunächst als „Epithelperlen“ erhalten bleiben und späterer Auflösung anheimfallen, bleibt für das Prinzipielle der Frage gleichgültig. Immerhin gibt uns gerade das Verhalten des Epithels beim Gaumenschluß die Erklärung für eine andere Frage. Es hat sich uns schon bei den bisher behandelten Fällen, aber noch mehr bei weiter zu berücksichtigenden Stellen die Frage aufgedrängt, ob wir etwa in dem Zelluntergang das „Primum movens“ für Faltenbildung und Verschmelzung, für Abschnürungs- und Einstülpungsvorgänge zu sehen haben, d. h. ob es an einzelnen Stellen aus vorläufig nicht sichtbaren Gründen zu Zellzerfall kommt und dann an dieser Stelle die Faltenbildung oder ein ähnlicher Prozeß einsetzt. Das einzelne mikroskopische Bild entscheidet hierüber nicht deutlich, da häufig ein zeitliches Zusammenfallen des Unterganges mit der Wachstumsänderung vorhanden ist. Auf Grund der Untersuchungen beim Gaumenschluß, bei dem das Epithel häufig noch recht lange nach der endgültigen Verschmelzung anzutreffen ist, glauben wir jedoch, daß bei all den beschriebenen Vorgängen zunächst eine Änderung der topographischen Beziehungen stattfindet, die den Untergang von Zellen nach sich ziehen kann, daß also der Zellzerfall immer etwas Sekundäres ist. Natürlich bleibt trotzdem die Möglichkeit bestehen, daß die Degenerationen dann noch auf andere Organe einen fördernden Einfluß ausüben können, also Entwicklungsfaktor werden. Von besonderer Wichtigkeit scheint mir diese Frage gerade für die Bedeutung des Zellunterganges bei der Augenentwicklung zu sein. *v. Szily* hat durch Untersuchungen von Embryonen von Teleostiern, Amphibien, Sauropsiden und Menschen die Konstanz des Vor-

kommens von Degenerationen bewiesen. Er fand den Zelluntergang schon immer sehr früh zu einer Zeit, in der die Neurotisation des Auges noch nicht eingesetzt hat, beim Hühnchen etwa am 2.—4. Tag, beim Kaninchen beim 12 Tage alten Embryo, und zwar in den mittleren Teilen des Becherstieles und in der Netzhaut an der Stelle der Papille. Durch die Degeneration der Zellen entstehen im Becherstiel Gänge, die an der Ansatzstelle am Auge am weitesten sind und sich hirnwärts verengern. Diese Kanäle bilden den Wegweiser für die in das Auge einwachsenden Nervenfasern, die man nach kurzer Zeit im Zentrum der durch den Zelluntergang entstandenen Gänge findet. Die Degenerationen sollen also nach *v. Szily* einen chemotaktischen Reiz auf die einwandernden Nervenfasern ausüben. In den Fällen, in denen das Zusammentreffen von degenerierten Zellen und Nervenfasern verhindert wird oder die Zelldegeneration überhaupt ausbleibt, kommt es nicht zur Verbindung vom Auge mit dem Zentralorgan, sondern die Nervenfasern verlieren sich abirrend im Bindegewebe. *v. Szily* hält also den Zelluntergang für etwas Primäres und sieht in ihm einen wichtigen Entwicklungsfaktor. Wir haben auf diese Vorgänge bei der Augenentwicklung besonders geachtet, da wir bei den Untersuchungen davon zunächst ausgingen. Auch wir fanden die stärkste Ausbildung der Degeneration in dem zentralen Teil der Retina in einem Zeitpunkt, in dem die Bildung der sekundären Augenblase gerade vollendet ist. Der weitere Zerfall der Zellen führt zur Hohlrumbildung, ganz wie es *v. Szily* beschrieben hat. Nun aber möchte ich auf einige abweichende Punkte hinweisen. Ein Auftreten von Gängen, die durch den ganzen Becherstiel bis zur Retina reichten, habe ich nicht gesehen, vielleicht weil ich keine Rekonstruktionen angefertigt habe. Wichtiger aber erscheint mir, daß die Degenerationen in der Augenblase schon zu einer Zeit vorhanden sind, in der sie noch nicht die für die Papille in Betracht kommende Lage haben. Wir fanden zunächst schon bei der Entstehung der primären Augenblase einen Untergang von Zellen da, wo sich die Augenblase in breiter Basis vom Vorderhirnbläschen ausstülpt. Die Häufigkeit der Degenerationen war verschieden, doch waren sie immer nachzuweisen. Bei etwas älteren Embryonen, bei denen der Becherstiel noch durchgängig war, lag die Hauptmasse der Degenerationen immer im Bereich der Abgangsstelle des Becherstieles vom Gehirn. Von größter Bedeutung erscheint mir, daß der Degenerationsherd an der Stelle der späteren Papille schon im Stadium der primären Augenblase vorhanden ist. Sobald diese ihre größte Ausdehnung erreicht hat, entstehen an der Stelle, die dem Epithel am nächsten liegt, zahlreiche Degenerationen. Diese Stelle wird allerdings bei der Einstülpung zum zentralen Teil der Retina zur Papille und liegt der Ansatzstelle des Becherstiels unmittelbar auf. Die Degenerationen liegen dabei immer in größter Menge glaskörperwärts, in unmittelbarer Nähe der Gefäße. Eine Kommunikation mit den Hohlräumen des Becherstieles habe ich nicht gesehen. Es ist danach klar, daß die Degenerationen immer an den mechanisch am meisten beanspruchten Stellen liegen und durch diese Beanspruchung verursacht werden. Sobald die Bildung des Augenbeckers vollzogen ist, finden sich sehr bald keine Degenerationen mehr in der Retina, allerdings treten auch dann schon gleich die ersten Nervenfasern auf; doch konnten wir einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen Neurotisation und Degeneration nicht beobachten.

Ein ähnlicher Vorgang ist von anderer Seite für Oculomotorius- und Trochlearisfasern beschrieben worden. Häufig verliert sich ein Teil der Nervenfasern abirrend im Bindegewebe und erreicht das Erfolgsorgan nicht. Es setzt dann nach einiger Zeit ein Zerfall der Nervenfasern ein.

Wenn es uns in den bisher hervorgehobenen Fällen möglich war, in einer durch mechanische Einflüsse bedingten Ernährungsstörung die Ursache für den Zellzerfall zu finden, so können wir in einer weiteren großen Gruppe diese Ursache meist nicht auffinden, und zwar gehören hierher alle die Fälle, die zu einer Rückbildung nur vorübergehend angelegter Organe und rudimentärer Bildungen führen. Hierzu rechnen wir, wie ja oben dargelegt und begründet wurde, auch die Degenerationen in den Ganglien der visceromotorischen Hirnnerven und in den Spinalganglien. Das Vorkommen der Degenerationen an diesen Stellen ist meines Wissens bisher nur von *Hett* in einer mir nach Abschluß meiner Arbeit zu Gesicht kommenden Abhandlung erwähnt. *Hett* hat an denselben Stadien von menschlichen Embryonen die Degenerationen im Rückenmark in den Spinalganglien und in den Ganglien des Sympathicus gefunden. Von den Kopfnervenganglien erwähnt *Hett* nichts, obwohl bei seinem jüngsten untersuchten Embryo von 4,7 mm wahrscheinlich noch Reste der Degenerationen hier vorhanden sein dürften. Wir stimmen mit ihm darin überein, daß die Degenerationen im Nervensystem nur auftreten, solange noch keine deutliche Differenzierung zu Ganglienzellen stattgefunden hat. Was den unmittelbaren Anlaß zum Untergang der Zellen gibt, können wir nicht sagen. Weder finden sich in der unmittelbaren Nachbarschaft so reichliche Mitosen, daß der Wachstumsdruck in Frage käme, noch zeigen sich Gefäßveränderungen, die eine schlechtere Blutversorgung erklärlich machen. Wir müssen uns vorläufig für alle diese Fälle mit der Feststellung der Tatsache begnügen, daß in den erwähnten Gebieten zunächst eine große Anzahl von Zellen bereit gestellt wird zur Umdifferenzierung in Nervenzellen, daß aber nur ein Teil hierzu verwendet wird, während die übrigen zur Auflösung gelangen. Ebenso wenig haben andere Untersucher eine Ursache für den Zellzerfall finden können, wenn es sich um Rückbildungen innerhalb des wachsenden Organismus handelt. Ich erinnere nur an das Verschwinden des Hypophysenstiels durch Zellzerfall, an die Abtrennung der Schmelzleiste vom Mundhöhlenepithel, an die Umwandlung der kontinuierlichen Zahnleiste in einzelne Teilstücke. Immerhin ist uns die Bedeutung des Zelluntergangs auch hier in biologischer Hinsicht wichtig. Sie zeigt, wie gerade in den letzterwähnten Fällen, daß Zellen, die nur eine vorübergehende Tätigkeit haben, nach Erlöschen ihrer Funktionen alsbald vernichtet werden, sie zeigt aber auch, daß das phylogenetisch höher stehende Individuum in seinen frühen Stadien noch Organe anlegt, die dann so erheblich rückgebildet und umdifferenziert werden, daß es oft schwierig ist, aus dem Vorhandensein von Degenerationen die Zusammenhänge zu finden. Andererseits kann aber auch gerade der Zelluntergang ein Hinweis auf rudimentäre Organe sein, die morphologisch nicht mehr angelegt werden, die aber durch das Vorhandensein einzelner degenerierter Zellen auf die bestehende, aber sofort unterdrückte Organanlage hinweisen. Ich denke hier an kleine Degenerationsherde, die gewöhnlich 4—7 Schnitte umfassen und in der ganzen Säugetierreihe zu finden waren. Es liegen in der Gegend des Foramen Monroi, in der Median-

linie des Epithelüberzugs des Plexus chorioideus, im Telencephalon regelmäßig einige degenerierende Zellen. Diese Stelle entspricht der Paraphyse niederer Tiere oder dem, was *Hochstetter* als paraphysenähnliches Organ bezeichnet. Die Degenerationen bilden sich an dieser Stelle auch bei Tieren, bei denen morphologisch keine Anlage der Paraphyse zu sehen ist, wie z. B. *Hochstetter* dies von Katze, Kaninchen und Igel besonders erwähnt. Die bei den beiden ersten Tieren gefundenen zugrundegehenden Zellen an dieser Stelle lassen erkennen, daß auch hier eine Anlage des Organes stattgefunden hat.

Bei all diesen Degenerationen im Zentralnervensystem werden die Chromatinbröckel an Ort und Stelle resorbiert, nur ganz vereinzelt kommt es im Gebiet des Telencephalon medium zu einer Ausstoßung in den Ventrikel. Da der Zerfall zu einem Zeitpunkt stattfindet, in dem eine histologische Differenzierung zu Ganglienzellen noch nicht stattgefunden hat, wäre es möglich, daß die Zellreste bei der Ernährung der übrig bleibenden Zellen und ihrer Ausdifferenzierung des Ganglienzellcharakters eine Rolle spielen. Am sichersten scheint mir dies von den Degenerationen im Vorderhorn zu sein, die gerade an den Stellen liegen, an denen später die Gangliengruppen des Vorderhorns auftreten. Daß das Nervensystem eine besondere Stelle in seiner Entwicklung einnimmt, geht auch aus Untersuchungen von *Spatz* hervor; dieser hat im Rückenmark des normalen neugeborenen Kaninchens häufig im Untergang befindliche Zellen gefunden, und zwar in der Glia, in ganz geringer Menge auch in der Pia mater und in den Gefäßwänden. Die Zellen lösen sich aus ihrer Umgebung los, in dem sich ein Spaltraum bildet und sie so von dem umgebenden Gewebe trennt. Als bald setzt eine Kernwand- und Gerüsthyperchromatose ein, während gleichzeitig die Zellmembran verschwindet. Das endgültige Schicksal der zugrundegehenden Zellen konnte *Spatz* nicht feststellen. Er weist jedoch darauf hin, daß die Zahl der Degenerationen zu der Zeit am größten ist, in der die Myelinentwicklung ihr größtes Ausmaß erreicht, und er hält es deshalb für möglich, daß die untergehenden Zellen in irgendeiner Weise an dem Prozeß der Myelogenie beteiligt sind.

Zu den Fällen, von denen wir annehmen, daß der Zelluntergang zur Bildung eines neuen spezifischen Gewebes nötig ist, gehört die Entstehung der Stützsubstanzen. Wir haben oben häufig auf das Vorkommen von zugrundegehenden Zellen im undifferenzierten Mesenchym der Kiemenbogen, der Extremitäten, in der noch nicht verknorpelten Wirbelanlage hingewiesen. Durch die Untersuchungen *Schaffers* über die Knorpelentwicklung bei niederen Wirbeltieren ist festgestellt, daß die prochondrale Grundsubstanz das Produkt von Zellkörpern ist, die als eigentliche protochondrale Knorpelgrundsubstanz färberisch erst dann nachweisbar ist, wenn eine Anzahl von Zellen in ihr zugrundegegangen ist und sich ihr beigemischt hat. Dementsprechend nehmen wir an, daß alle die Zellen, die wir im Gebiet des knorpelbildenden Mesenchyms zugrundegehen sehen, zur Bildung der Knorpelgrundsubstanz beitragen. Die Bildung der Stützsubstanzen besteht ja, wie *Schaffer* sagt, in einem cellulären Umbau, in dem die einen Elemente zugrundegehen (durch Ausstoßung, Auflösung, Einschmelzung) und durch nachrückende von anderem Charakter ersetzt werden.

Auf die in neuerer Zeit von *Haberland, Freund, Gutherz* u. a. aufgeworfene Frage der Nekrohormonwirkung möchte ich hier nicht eingehen, da mir die Verhältnisse

noch zu undurchsichtig erscheinen, als daß man bindende Schlüsse daraus ziehen könnte. Ich will nur der Vollständigkeit halber erwähnen, daß von *Caspari* eine Beeinflussung der Carcinomimmunität durch Zelluntergang experimentell festgestellt worden ist.

Unsere Untersuchungen über den Zelluntergang ergaben also ein überraschendes Resultat. Ausgehend von einigen Angaben in der Literatur, in denen als Nebenbefund auf das Vorkommen von degenerierten Zellen hingewiesen war, fanden wir bei systematischer Untersuchung eine solche Fülle von Material, daß die erschöpfende Behandlung des Problems durch einen einzelnen eine Unmöglichkeit ist. Ich mußte mich deshalb, als ich zu dieser Erkenntnis vor zwei Jahren gekommen war, dazu entschließen, entweder den Untergang von Zellen an einer bestimmten Stelle zu verfolgen und im einzelnen klarzulegen, auf die Gefahr hin, den Zusammenhang zwischen bioreduktivem Geschehen mit den allgemeinen Fragen der Entwicklungsgeschichte zu verlieren, oder für allgemeine Vorgänge wie Abschnürung, Verschmelzung, Vascularisation, Reduktion vorübergehender Organanlagen das Vorkommen in der ganzen Wirbeltierreihe zu beweisen, allerdings dann unter Preisgabe von interessanten Einzelfragen. Es schien mir bei dem Mangel an zusammenhängenden Arbeiten hierüber letzteres der richtigere Weg. Ich glaube, daß es jetzt möglich sein wird, Einzelfragen, die ich nur andeuten konnte, nachzugehen und die morphologischen Untersuchungen durch histochemische zu ergänzen, nachdem ich nachgewiesen habe, daß die Entwicklung jedes Individuums von vornherein verbunden ist mit Untergang von Zellen, daß aber dieser Verlust eine notwendige Begleiterscheinung der Entwicklungsmechanismen ist.

#### Literaturverzeichnis.

- Arnold*, Morphologie der Milch- und Cholostrumsekretion. *Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat.* 38. — *Arnold*, Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des Auges. Heidelberg 1874. — *Arnold*, Weitere Mitteilungen über Kern- und Zellteilungen in der Milz. *Arch. f. Mikroskopie* 31. — *Atlas*, Über Altersveränderungen des menschlichen Auges. v. *Graefes Arch. f. Ophth.* 81. — *Bauer*, Der puerperale Uterus des Frettchens. *Anat. Hefte* 15. — *Bachmann*, Entwicklung der Haare und Schweißdrüsen bei der Katze. *Anat. Hefte* 26. — *Balfour*, On the structure and evelopm. of the rest. ovar. *Quart. journ. of microscop.* Vol. 1878. — *Ballowitz*, Über Kernarrosion und Kernfensterung unter dem Einfluß der Zellsphäre. *Virchows Archiv* 160. — *Ballowitz*, Die Gastrulation bei der Ringelnatter bis zum Auftreten der Faltenform der Embryonalanlage. *Zeitschr. f. wiss. Zool.* 70. — *Bardleben*, Histologie des Hodens und Spermatogenese beim Menschen. *Arch. f. Anat. u. Physiol.* 1897. — *Becher*, Über die Zweckmäßigkeitforschung in der Embryologie und eine finale Betrachtung einiger Wachstumsvorgänge und Einrichtungen in der Placenta. *Anat. Anz.* 56. — *Berberich* und *Bär*, Fettbefunde im Gehirn fetaler und neugeborener Tiere. *Münch. med. Wochenschr.* 1925. — *Bilder*, Osteobiologie. *Arch. f. mikr. Anat.* 68. — *Blume*, Über freie Zellen in den Hohlräumen von Selachierembryonen. *Inaug.-Diss. München* 1913. — *Borgert*, Über fettige Degeneration bei Radiolaren. *Verhandl. d. dtsh. zool. Gesellsch.* 1909. — *Borgert*, Über Erscheinungen fettiger Degenerationen bei Radiolaren. *Arch. f. Protistenkunde* 16. — *Bornhaupt*, Untersuchungen über die Entwicklung des Urogenitalsystems beim Hühnchen 1867. — *Bruni*, Über die evolutiven und involutiven Vorgänge der Chorda dorsalis in der Wirbelsäule. *Anat. Hefte* 45. — *Bütschli*, Gedanken über Leben und Tod. *Zool. Anz.* 5. — *Burkhardt*, Über die Rückbildung der Eier gefütterter, aber unbegatteter Weibchen von *Rana escul.* *Arch. f. mikr. Anat.* 79. — *Caspari*, Betrachtungen über das Krebsproblem, besonders vom Standpunkt der Immunität. *Zeitschr. f. Krebsforsch.* 19 u. 21. —

- Chievitz*, Beobachtungen und Bemerkungen über Säugetiernieren. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1897, Suppl.-Bd. — *Cloetta*, Beiträge zur mikroskopischen Anatomie des Vogeldarms. Arch. f. mikr. Anat. **41**. — *Czerny*, Über Rückbildungsvorgänge an der Leber. Arch. f. mikr. Anat. **35**. — *Doflein*, Das Problem des Todes und der Unsterblichkeit bei den Pflanzen und Tieren. Jena 1919. — *Dustin*, La potentialité des éléments thymiques étudiée par la méthode des greffes. Bull. de la Soc. méd. et nat., Bruxelles **69**. — *Emery*, Recherches embryologiques sur le rein des mammifères. Arch. ital. de biol. **4**. 1883. — *Engel*, Die Rückbildungsvorgänge an abortiven Embryonen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **28**. — *Erhard*, Studien über Nervenzellen. Arch. f. exp. Zellforsch. **8**. — *Ehrlich*, Die physiologische Degeneration der Epithelzellen des Ascarisdarmes. Arch. f. Zellforsch. **3**. — *Ernst, M.*, Über den Untergang von Zellen während des Lebensprozesses. 1923 (s. Anmerkung am Anfang dieser Arbeit). — *Ernst, M.*, Die physiologischen Rückbildungserscheinungen in der weiblichen Brustdrüse nach Gravidität und Menstruation. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **31**. — *Ernst, P.*, Pathologie des Nervensystems. Aschoffs Lehrbuch der Pathologie Bd. II. — *Flemming*, Über die Bildung von Richtungsfiguren in Säugetieren beim Untergang Graafscher Follikel. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1885. — *Fracassi*, Entwicklung und Morphologie des Glaskörpers beim Menschen und einigen Säugetieren. v. Graefes Arch. f. Ophth. **111**. — *Friedmann*, Beiträge zur Kenntnis der Anatomie und Physiologie der männlichen Geschlechtsorgane. Arch. f. mikr. Anat. **52**. — *Frenzel*, Einiges über den Mitteldarm der Insekten sowie über Epithelregeneration. Arch. f. mikr. Anat. **26**. — *Freudenberg* und *György*, Der Verkalkungsvorgang. Ergebn. d. inn. Med. **24**. — *Froboese*, Die Verfettungen des Endometriums. Virchows Archiv **250**. — *Froboese*, Die Verfettungen in Embryonen. Verhandl. d. Ges. dtsh. Naturforsch. u. Ärzte, Innsbruck 1924. — *Fürst*, Über die Entwicklung der Samenkörperchen bei den Batrachiern. Arch. f. mikr. Anat. **30**. — *Gottschau*, Zur Entwicklung der Säugetierlinse. Anat. Anz. 1886. — *Gräper*, Eine neue Anschauung über physiologische Zellausschaltung. Arch. f. Zellforsch. 1914. — *Gutherz*, Weiteres zur Geschichte des Heterochromosoms von *Gryllus domesticus*. Sitzungsber. d. Ges. naturforsch. Freunde, Berlin 1909. — *Haberland*, Wundhormone als Erreger von Zellteilung. Beitr. z. allg. Botanik 1921. — *Hagen-Thorn*, Entwicklung und Bau der Synovialmembran. Arch. f. mikr. Anat. **61**. — *Hammar*, Über Sekretionserscheinungen im Nebenhoden des Hundes. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1897. — *Hanse-mann*, Über die Gehirne von Mommsen, Bunsen, Menzel. Stuttgart 1907. — *Hanse-mann*, Über die sog. Zwischenzellen des Hodens und deren Bedeutung bei pathologischen Veränderungen. Virchows Archiv **142**. — *Hanse-mann*, Über Alterserscheinungen bei *Bacillus rosii*. Sitzungsber. d. Ges. naturforsch. Freunde, Berlin 1914, Nr. 5. — *Hanse-mann*, Deszendenz und Pathologie. Vergleichende biologische Studien und Gedanken. Berlin 1909. — *Harms*, Beobachtungen über den natürlichen Tod der Tiere. Zool. Anz. **41**. — *Harms*, Über Degeneration und Regeneration der Daumenschwielen und Drüsen bei *Rana fusca*. Anz. d. ges. Physiol. **128**. — *Harms*, Über Versuche zur Verlängerung des Lebens und zur Wiedererwerbung der Potenz. Zool. Anz. **51**. — *Harms*, Das Problem der Geschlechts- umstimmung und die sog. Verjüngung. Naturwissenschaften **9**. — *Heidenhain*, Die Milch- absonderung. Hermanns Handb. der Physiologie 1883. — *Heidenhain*, Beiträge zur Kenntnis der Topographie und Histologie der Kloake und ihrer drüsigen Adnexe bei den einheimischen Tritonen. Arch. f. mikr. Anat. **35**. — *Heinz*, Über Blutdegeneration und Regeneration. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **29**. — *Hensen*, Zeugung und Vererbung. Wissensch. Meeresuntersuch., Kiel 1914. — *Hart*, Thymusstudien. Virchows Archiv **207**. — *Hermann*, Beitrag zur Entwicklungsgeschichte des Geschmacksorgans beim Kaninchen. Arch. f. mikr. Anat. **24**. — *Hermann*, Die Theorie des Alterns. Sitzungsber. d. phys. med. Gesellsch., Erlangen 1920. — *Hertwig, R.*, Über neue Probleme der Zellehre. Arch. f. Zell- forsch. **1**. — *Hertwig, R.*, Über physiologische Degeneration bei Protozoen. Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol., München **16**. — *Herzheimer*, Über hyaline Glomeruli der Neugeborenen und Säuglinge. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **2**. — *Hett*, Ein Beitrag zur Histogenese der menschlichen Nebenniere. Zeitschr. f. mikroskop.-anat. Forsch. **3**. — *Hilde- brand*, Die Entstehung des Gelenkhydrops und seine Behandlung. Arch. f. klin. Chir. **81**. — *Hinzberg*, Die Entwicklung der Nasenhöhle bei Amphibien. Arch. f. mikr. Anat. **58**. — *His, W.*, Über die Entwicklung des Bauchsympathicus beim Hühnchen und Menschen. Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Suppl.-Bd. 1897. — *Höber*, Lehrbuch der Physiologie



des Menschen. — *Hochstetter*, Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Gehirns. Wien 1919. — *Hodge*, Changes in ganglion cells from birth to senile death. *Observat. on Man and Honey-bee*. *Journ. of physiol.* **17**. — *Howard*, A detailed Study of the Changes occurring in the physiological degeneration of *Actinosphaerium Eiehorni*. *Journ. of exp. med.* **10**. — *Janosik*, Zwei junge menschliche Embryonen. *Zeitschr. f. mikr. Anat.* **30**. — *Janosik*, Das Verhältnis des Meta- und Mesonephros. *Bull. intern. acad. soc. Bohême* 1906. — *Janosik*, Histologisch-embryologische Untersuchung über das Urogenitalsystem. *Sitzungsber. d. kais. Akad., Wien*, 1885. — *Jores*, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung mechanischen Drucks auf den Knochen. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* **46**. — *Kampmeier*, Über das Schicksal der erstgeformten Harnkanälchen der bleibenden Niere beim Menschen. *Arch. f. Anat. u. Physiol.* 1919. — *Kampmeier*, Weitere Studien über die Entwicklungsgeschichte der bleibenden Niere beim Menschen. *Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch.* **73**. — *Kaufmann*, Über die Degenerationserscheinungen während der intrauterinen Entwicklung bei *Salamandra macul.* *Arch. f. Entwicklungsgesch.* **37**. — *Keibel*, Verhandlungen der Anat. Gesellschaft 1925. — *Knocke*, Über Insektenovarien unter natürlichen und künstlichen Bedingungen. *Verhandl. d. dtsh. zoolog. Gesellsch.* 1908. — *Kolmer*, Über die Tastorgane bei *Elephas indicus*. *Anat. Anz.* **54**. — *Kolossow*, Eine Untersuchungsmethode des Epithelgewebes, besonders der Drüsenepithelien und die erhaltenen Resultate. *Arch. f. mikr. Anat.* **58**. — *Koranyi*, Beiträge zur Entwicklung der Krystalllinse bei den Wirbeltieren. *Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol.* **3**. — *Korschell*, Über Lebensdauer und Alter bei Zopepoden und Ostracoten. *Sitzungsber. naturforsch. Gesellsch., Marburg* 1920. — *Korschell*, Lebensdauer, Alter und Tod. *Jena* 1922. — *Krasa*, Die Entwicklungsgeschichte des Urogenitalsystems beim Maulwurf. *Anat. Hefte* **55**. — *Krauss*, Über die Genese des Chordaknorpels der Urodelen und die Natur des Chordagewebes. *Arch. f. mikr. Anat.* **73**. — *Krauss*, Die allgemeine und spezielle Pathologie der Person. *Klinische Syzygiologie*. Leipzig 1919. — *Kühne* und *Lea*, Sitzungsbericht. *Verhandl. d. nat. hist. med. Vereins, Heidelberg* 1874 u. 1878. — *Kunze*, Über das ständige Auftreten bestimmter Zellelemente im Zentralnervensystem von *Helix pomatia*. *Zool. Anz.* **49**. — *Kunze*, Zur Topographie und Histologie des Zentralnervensystems von *Helix pomatia*. *Zeitschr. f. wiss. Zool.* **118**. — *Langer*, Über die Milchsekretion. *Strickers Handbuch der Lehre von den Geweben*. 1871. — *Leser*, Über die histologischen Veränderungen an der Ossificationsgrenze. *Deutsche Gesellsch. f. Chirurg.* 1888. — *Lewaschew*, Über eine eigentümliche Veränderung der Pankreaszellen warmblütiger Tiere bei starker Absonderungstätigkeit der Drüse. *Arch. f. mikr. Anat.* **26**. — *Linssenmeier*, Ein junges menschliches Ei in situ. *Arch. f. Gynäkol.* **102**. — *Lintwawarew*, Die Zerstörung der roten Blutkörperchen in der Milz und Leber unter normalen und pathologischen Verhältnissen. *Virchows Archiv* **206**. — *Loewenthal*, Über die Rückbildung von Eizellen und das Vorkommen von Leukocyten in dem Keimepithel und den Drüsenschläuchen. *Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol.* 1898. — *Loos*, Über Degenerationserscheinungen im Tierreich. *Preisschr. d. Fürstl. Jablonowskischen Gesellsch.* Leipzig 1898. — *Löschecke*, Über cyclische Vorgänge in den Drüsen des Achselhöhlenorgans und ihre Abhängigkeit vom Sexualzyklus des Weibes. *Virchows Archiv* **255**. — *Löschecke* und *Weinold*, Über den Einfluß von Druck und Entspannung auf das Knochenwachstum des Hirnschädels. *Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat.* **70**. — *Magenburg*, Einiges über die Arterienfurchen des Schädeldaches. *Zeitschr. f. allg. Pathol.* **33**. — *Mayer*, Über Vorgänge der Degeneration und Regeneration im unverscherten peripherischen Nervensystem. *Zeitschr. f. Heilkunde* 1888. — *Maximow*, Beiträge zur Histologie und Physiologie der Speicheldrüse. *Arch. f. mikr. Anat.* **58**. — *Meyer*, Über Zerfallsvorgänge an Ovarialeiern von *Lacerta agilis*. *Anat. Hefte* **18**. — *Meyer-Ruegg*, Vorgänge in der Uterusschleimhaut bei der Menstruation. *Arch. f. Gynäkol.* **110**. — *Metschnikoff*, Studien über die Natur des Menschen. Leipzig 1904. — *Michaelis*, Beiträge zur Kenntnis der Milchsekretion. *Arch. f. mikr. Anat.* **51**. — *Mihalcovicz*, Ein Beitrag zur ersten Anlage der Augenlinse. *Arch. f. mikr. Anat.* **11**. — *Minot*, Moderne Probleme der Biologie. *Jena* 1913. — *von Möllendorff*, Über einen jungen, operativ gewonnenen menschlichen Keim. *Zeitschr. f. d. ges. Anat. u. Entwicklungsgesch.* **62**. — *von Möllendorff*, Über das jüngste bisher bekannt gewordene menschliche Abortusei. *Zeitschr. f. d. ges. Anat. u. Entwicklungsgesch.* **62**. — *Mühlmann*, Über die Ursache des Alterns. *Wiesbaden* 1900. — *Mühlmann*, Die Veränderungen im

Greisenalter. Zeitschr. f. Pathol. **11**. — *Mühlmann*, Das Wachstum und das Alter. Biol. Zentralbl. **21**. — *Mühlmann*, Die Veränderungen der Nervenzellen im Alter beim Meer-schweinchen. Anat. Anz. **19**. — *Mühlmann*, Weitere Untersuchungen über die Veränderungen der Nervenzellen in verschiedenen Altern. Arch. f. mikr. Anat. **58**. — *Mühlmann*, Über die Altersveränderungen der Ganglienzellen im Gehirn. Virchows Archiv **191**. — *Mühlmann*, Das Altern und der physiologische Tod. Samml. anat. Vortr., Jena 1910. — *Mühlmann*, Lipoides Nervenpigment und die Altersfrage. Virchows Archiv **212**. — *Mühlmann*, Zur pathologischen Anatomie des Greisenalters. Zentralbl. f. Pathol. **24**. — *Mühlmann*, Beiträge zur Frage nach der Ursache des Todes. Virchows Archiv **215**. — *Mühlmann*, Studien über den Bau und das Wachstum der Nervenzellen. Arch. f. mikr. Anat. **77**. — *Mühlmann*, Der Tod als normale Wachstumserscheinung. Zeitschr. f. Konstitutionslehre **11**. — *Müller, F.*, Über das Altern. Volkmanzsche Samml. klin. Vorträge 1915, Nr. 719. — *Niessen*, Über das Verhalten der Kerne in der Milchdrüse während der Absonderung. Arch. f. mikr. Anat. **26**. — *Nussbaum*, Über den Bau und die Tätigkeit der Drüsen. Arch. f. mikr. Anat. **21**. — *Ogata*, Die Veränderungen der Pankreaszellen bei der Sekretion. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1883. — *Ottolenghi*, Ein Beitrag zur Histologie der funktionierenden Milchdrüsen. Arch. f. mikr. Anat. **58**. — *Payr*, Erkrankungen der Gelenke. Lehrb. d. Chirurgie: Wulstein-Wilms. — *Pes*, Praeva nota sull'istogenesi del nervo ottico. Ann. di ottalmol. 1908. — *Petschenko*, Trypanospora Mülleri n. g. n. sp. parasite des paramecium; contribution à l'étude de la structure des bactéries. Arch. f. Protistenkunde **22**. — *Peter*, Die Zweckmäßigkeit in der Entwicklungsgeschichte 1911. — *Peter*, Die Entwicklung der Nasen-Gaumenstränge und anderer Epithelzüge im vorderen Teil des menschlichen Gaumens. Arch. f. mikr. Anat. **97**. — *Pfützner*, Zur pathologischen Anatomie des Zellkernes. Virchows Archiv **103**. — *Philippesen*, Bemerkungen zur Histologie des normalen Sekrets der menschlichen Talkdrüse. Monatshefte f. prakt. Dermatol. **11**. — *Pixell-Goodrich*, Determination of age in Honey-bees. Quart. Journ. of Microscop. Science **64**. — *Pflüger*, Über die Kunst der Verlängerung des menschlichen Lebens. Bonn 1890. — *Plate*, Über regenerative Amitose, Degenerationserscheinungen, Phagocytose in den Atemröhren der Janellen. Arch. f. mikr. Anat. **51**. — *Plate*, Untersuchungen über die Fettsekretion der Haut. Verhandl. d. deutsch-dermatologischen Gesellschaft 1902. — *Poll*, Die Entwicklung des Nebennierensystems. Handbuch der Entwicklungslehre von O. Hertwig Bd. III. — *Polano*, Untersuchungen über die cyclischen Veränderungen der weiblichen Brust während der Geschlechtsreife. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **78**. — *Rabl*, Über Bau und Entwicklung der Linse. Zeitschr. f. wiss. Zool. **65** u. **67**. — *Rabl*, Über die bilaterale oder nasotemperale Symmetrie der Wirbelaugen. Arch. f. mikr. Anat. **90**. — *Rawengel*, Die Nasengaumengänge und andere epitheliale Gebilde im vorderen Teil des Gaumens bei Neugeborenen und Erwachsenen. Arch. f. mikr. Anat. **97**. — *Reichenow*, Rückbildungserscheinungen am Anusdarm. Arch. f. mikr. Anat. **72**. — *Reinke*, Über direkte Kernteilungen und Kernschwund der menschlichen Leberzellen. Verhandl. d. anat. Gesellsch. 1898. — *Reinke*, Über den mitotischen Druck. Arch. f. Entwicklungsmech. **9**. — *Remak*, Über ein selbständiges Darmnervensystem. Berlin 1847. — *Reuter*, Über die Entwicklung der Darmspirale bei Alytes obstetricum. Anat. Hefte **13**. — *Reuter*, Über die Rückbildungserscheinungen am Darmkanal der Larven von Alytes obstetricum. Anat. Hefte **15**. — *Ribbert*, Der Tod aus Altersschwäche. Bonn 1908. — *Rosenburg*, Über menstruelle, durch das Corpus luteum bedingte Mammaveränderungen. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **27**. — *Rosenburg*, Die menstruellen Mammaveränderungen. Zentralbl. f. Gynäkol. 1923. — *Rosenburg*, Die Bedeutung der menstruellen Mammaveränderungen für die Chirurgie. Zentralbl. f. Chir. 1923. — *Rössle*, Wachstum und Altern. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **80**. — *Rössle*, Über das Altern. Naturw. Wochenschr. **16**. — *Romeis*, Beobachtungen über Degenerationserscheinungen von Chondriosomen. Arch. f. mikr. Anat. **89**. — *Ruge*, Vorgänge am Eifollikel der Wirbeltiere. Morph. Jahrb. **15**. — *Rusticki*, Untersuchungen über Knochenresorption. Virchows Archiv **59**. — *Rydzek*, Über den vorderen Gaumenschluß bei Menschen. Arch. f. mikr. Anat. **97**. — *Sacerdotti*, Über heteroplastische Knochenbildung. Virchows Archiv **168**. — *Saigo*, Über die Altersveränderungen der Ganglienzellen im Gehirn. Virchows Archiv **190**. — *Salimbeny, A. T.* und *Gery*, Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique de la vieillesse. Ann. de l'inst. Pasteur Nr. 8. — *Domingo Sanchez y Sanchez*, L'histolyse dans les centres nerveux des insectes. Travaux du laboratoire des

Recherches biologiques de l'université, Madrid 1923. — *Saurborn*, Die fibröse Atrophie des Knochens. Virchows Archiv **201**. — *Schaffer*, Über den feinen Bau und die Entwicklung des Knorpels und über verwandte Formen der Stützsubstanz. Zeitschr. f. wiss. Zool. **70**, **80** u. **97**. — *Schaffer*, Bemerkungen über die Histologie und Histogenese des Knorpels der Cyclostomen. Arch. f. mikr. Anat. **50**. — *Schaffer*, Zur Histologie, Histogenese und phylogenetischen Bedeutung der Epiglottis. Anat. Hefte **33**. — *Sänger*, Rückbildung der Muscularis des puerperalen Uterus. Festschr. f. E. Wagner. Leipzig 1887. — *Schaxel*, Versuch einer cytologischen Analysis der Entwicklungsvorgänge. Zool. Jahrb. **37**. — *Schottländer*, Über den Graafschcn Follikel, seine Entstehung beim Menschen und seine Schicksale bei Mensch und Säugern. Arch. f. mikr. Anat. **41**. — *Röder*, Über das Verhalten der Uterusschleimhaut um die Zeit der Menstruation. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. **39** u. **53**. — *Schultz*, Über umkehrbare Entwicklungsprozesse und ihre Bedeutung für eine Theorie der Vererbung. Vorträge und Aufsätze über Entwicklungsmech. d. Organe, H. 4. — *Schultz*, Über Reduktionen. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Org. **25**. — *Schultz*, Über ontogenetische und phylogenetische Rückbildungen. Biol. Zentralbl. **28**. — *Sebenning*, Zur Physiologie und Pathologie der Brustdrüse. Arch. f. klin. Chir. **134**. — *Spatz*, Beiträge zur normalen Histologie des Rückenmarks des neugeborenen Kaninchens. Inaug.-Diss. Heidelberg 1917. — *Spatz*, Über die Vorgänge nach experimenteller Rückenmarksdurchschneidung. Nissl-Alsheimers histol.-histopathol. Arbeiten 1921. — *Stannius*, Beobachtungen über Verjüngungsvorgänge im tierischen Organismus. Rostock 1853. — *Sterling*, Beiträge zur Histologie der Leber bei Säugern. Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. 1911. — *Stöhr sen.*, Über die Entwicklung der Darmlymphknötchen und über die Rückbildung von Darmdrüsen. Arch. f. mikr. Anat. **51**. — *v. Szily*, Sitzungsbericht der Freiburger medicin. Gesellsch. 1911. — *v. Szily*, Über die einleitenden Vorgänge bei der ersten Entstehung der Nervenfasern im Nervus opt. v. Graefes Arch. f. Ophth. **81**. — *v. Szily*, Vergleichende Entwicklungsgeschichte der Papilla nervi optici und der sog. axialen Gebilde. v. Graefes Arch. f. Ophth. **109**. — *v. Szily*, Histogenetische Untersuchungen. Anat. Hefte **33**. — *Tandler* und *Gross*, Über den Saisondimorphismus des Maulwurfhodens. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Org. **33**. — *Thiemisch*, Anatomische und physiologische Eigentümlichkeiten des Kindes. Lehrbuch der Kinderheilkunde von Feer. 1920. — *Toldt* und *Zuckerkanndt*, Sitzungsbericht der Akad. d. Wissensch., Prag 1875. — *Veit*, Beiträge zur Kenntnis des Kopfes der Wirbeltiere. Morph. Jahrb. **53**. — *Veit* und *Esch*, Untersuchungen eines in situ fixierten operativ gewonnenen menschlichen Eies der 4. Woche. Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. **63**. — *Vogt*, Über rückschreitende Veränderungen von Kernen und Zellen junger Entwicklungsstadien von Triton cristatus. Sitzungsber. f. Förderung d. ges. Naturwissenschaft, Marburg 1908. — *Walter*, Über die Lebensdauer der freilebenden Süßwassercyclopiden und anderer Fragen ihrer Biologie. Zool. Jahrb. 1844. — *Wasielewski*, Die Keimspäre in den Genitalschläuchen von *Ascaris megalcephala*. Arch. f. mikr. Anat. **41**. — *Wlassek*, Die Herkunft des Myelins. Arch. f. Entwicklungsmech. 1898. — *Zawarzin*, Beobachtungen an dem Epithel der Deszemetischen Membran. Arch. f. mikr. Anat. **74**.