

EXPERIMENTELLE ERZEUGUNG THIERISCHER MISSBILDUNGEN

VON

DR. OSCAR HERTWIG

O. Ö. PROFESSOR DER ANATOMIE UND DIREKTOR DES ZWEITEN ANATOMISCHEN INSTITUTES
AN DER UNIVERSITÄT BERLIN.

MIT TAFEL I UND 7 FIGUREN IM TEXT.

Sehon von mehreren Forschern sind Versuche gemacht worden, durch verschiedenartige experimentelle Eingriffe den Entwickelungsprocess dieses oder jenes thierischen Eies in bestimmter Weise zu beeinflussen, ihn in abnorme Bahnen abzulenken und dadurch Missbildungen hervorzurufen, wie sie als Ausnahmen zuweilen in der Natur beobachtet werden. Ich erinnere nur an das auf eine reiche experimentelle Erfahrung aufgebaute Werk von DARESTE¹⁾ „Sur la production artificielle des monstruosités“; an die Versuche von GERLACH²⁾, Mehrfachbildungen an Hühnerkeimscheiben künstlich zu erzeugen, an die jüngsten Experimente von DRIESCH³⁾, WILSON⁴⁾, LOEB⁵⁾ und OSCAR SCHULTZE⁶⁾, von HERBST⁷⁾, MORGAN⁸⁾, WETZEL⁹⁾ und manchen Anderen.

In richtiger Weise angestellt, können experimentelle Eingriffe in den Entwickelungsprocess eines thierischen Eies nach drei Richtungen hin werthvolle Aufschlüsse geben. Erstens belehren sie uns über die Entstehungsweise einer Missbildung, die uns bis da unverständlich geblieben war, ja selbst über die Ursachen ihrer Entstehung. So konnte zum Beispiel in hohem Grade wahrscheinlich gemacht werden, dass die bei Säugethieren beobachtete *Spina bifida* in die Kategorie der Hemmungsmmissbildungen gehört, und dass sie auf einem sehr frühen Stadium der Entwicklung in Folge eines theilweise verhinderten Verschlusses der Urmundspalte entsteht¹⁰⁾. Eine solche Erklärung wird uns nahe gelegt durch eigenthümliche Befunde

1) DARESTE, Recherches sur la production artificielle des monstruosités. Paris 1877.

2) LEO GERLACH, Die Entstehungsweise der Doppelmissbildungen bei den höheren Wirbelthieren. 1882.

3) DRIESCH, Entwickelungsmechanische Studien. Zeitschrift f. wissenschaftl. Zoologie. Bd. LIII.

4) WILSON, Amphioxus and the Mosaik-Theorie. Journ. of Morph. 1893.

5) LOEB, Beiträge zur Entwickelungsmechanik der aus einem Ei entstehenden Doppelbildungen. Arch. f. Entwickelungsmech. 1895. Bd. I.

6) OSCAR SCHULTZE, Die künstliche Erzeugung von Doppelbildungen bei Froschlarven mit Hilfe abnormer Gravitationswirkung. Arch. f. Entwickelungsmech. 1895. Bd. I.

7) HERBST, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der veränderten chemischen Zusammensetzung des umgebenden Mediums auf die Entwicklung der Thiere. Mittheil. aus der zoolog. Station zu Neapel. Bd. XI.

8) MORGAN, The orientation of the frog's egg. Quarterly Journal of microsc. science. Vol. 35, No. 5.

9) WETZEL, Ueber die Bedeutung der cirkulären Furche in der Entwicklung der SCHULTZE'schen Doppelmissbildungen von *Rana fusca*. Archiv f. mikrosk. Anatomic. Bd. 46. 1895.

10) OSCAR HERTWIG, Urmund u. Spina bifida. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 39. 1892.

an Froscheiern, bei welchen auf den Anfangsstadien ihrer Entwicklung die Rückenorgane in eine linke und rechte Chordahälfte, in eine linke und rechte halbe Medullarplatte theilweise gespalten sind¹⁾). Die gespaltenen Organe umgeben hier eine Oeffnung, durch welche die Dottermasse nach aussen hervorsicht und welche nichts Anderes als der nicht zum Verschluss gelangte Blastoporus oder Urmund ist. Schädlichkeiten verschiedener Art, welche auf das Ei vor und nach der Befruchtung einwirken, sind die Ursachen der beim Froschei leicht zu erzeugenden Hemmungsmissbildung.

Zweitens sind manche Formen von Missbildungen in hohem Maasse geeignet, auf die Vorgänge beim normalen Entwickelungsprocess Licht zu werfen. Namentlich gilt dies von den Hemmungsbildungen; das Wesen derselben besteht ja, wie der Name recht gut ausdrückt, darin, dass ein früher embryonaler Zustand in seinem Fortschreiten gehemmt wird, und während er bei normaler Entwicklung nur als ein vorübergehendes Durchgangsstadium auftreten sollte, als solches in späteren Entwickelungsperioden, eventuell sogar im ausgebildeten Thiere, noch erhalten bleibt. Ich nenne nur die *Fissura sterni*, die Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalte, das *Coloboma iridis et chorioideae*. Solche Hemmungen sind natürlich für die Beurtheilung früher Entwickelungsstadien sehr lehrreich. In diesem Sinne bildet zum Beispiel die oben erwähnte *Spina bifida* des Froscheies ein nicht unwichtiges Beweismaterial für die Richtigkeit der Urmund- und Konkrescenztheorie, für die Lehre, dass die Rücken gegend der Wirbelthiere sich durch den Verschluss ihres Urmunds anlegt, der einen langen Spalt darstellt. Denn wie sich beim Froschei hat verfolgen lassen, kann selbst eine sehr hochgradig vorhandene *Spina bifida* nachträglich noch in einen nahezu normalen Zustand übergeführt werden. Die zur Seite des nach aussen hervortretenden Dotterpfropfes gelegene linke und rechte Chordahälfte, linke und rechte Medullarplatte wachsen noch nachträglich einander entgegen über den Dotter herüber und verschmelzen allmählich von vorn nach hinten, so dass schliesslich doch noch aus den beiden Chordahälften eine einzige, meist nur viel dickere Chorda, und aus der linken und rechten halben Medullarplatte ein einziges Nervenrohr hervorgeht und gleichzeitig der Rest der Urmundspalte geschlossen wird. So vollzieht sich hier in deutlich erkennbarer Weise die Verwachsung der Urmundräinder, die bei normalem Verlauf schon während der Entwicklung der Gastrula, aber in einer viel schwieriger festzustellenden Weise erfolgt.

In einer dritten Richtung endlich lassen sich durch planmässig und in verschiedener Weise ausgeführte Experimente Einblicke in die äusseren Bedingungen gewinnen, auf welche das sich entwickelnde Ei durch das Auftreten typischer Störungen reagirt. HERBST²⁾ konnte durch Zusatz von geringen Mengen von Lithionchlorid zum Meerwasser aus Seeigeleiern charakteristische Lithionlarven züchten.

1) ROUX, Ueber die Lagerung des Materials des Medullarrohrs im gefurechten Froschei. Verhandl. der anatom. Gesellsch. 1888.

2) HERBST, Experiment. Untersuch. etc. Mittb. d. zool. Station z. Neapel. Bd. XI.

MORGAN¹⁾ und ich²⁾ haben gezeigt, dass bei Froscheiern, die in einer 0,6% Kochsalzlösung gezüchtet werden, die Gastrulation in einer sehr abgeänderten Weise verläuft. Bei denselben Versuchen wies ich noch ausserdem nach, wie durch die Einwirkung des Kochsalzes von 0,6% die Anlage des Centralnervensystems in eigenthümlicher Weise afficirt wird. Nach Ablauf der Gastrulation legt sich zwar die Medullarplatte an und ihre Ränder erheben sich auch zu den Medullarwülsten. Auf späteren Stadien aber unterbleibt der Verschluss zum Rohr in der Gegend der dritten, vierten und fünften Hirnblase. In Folge dessen entwickeln sich Embryonen mit theilweiser Anencephalie und Hemikranie, wobei die nicht zum Verschluss gelangten Partien der Nervenplatte Zerfallserscheinungen zeigen.

Als ein weiterer Beitrag schliessen sich an diese Untersuchungen die Experimente an, über welche ich jetzt im Folgenden berichten will. Sie wurden an Eiern von *Siredon pisciformis* angestellt, welche einige Zeit nach ihrer Ablage (am 26. November) der Einwirkung von Kochsalzlösungen von 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8% unterworfen wurden.

Die Einwirkung ergiebt eine kleine Abweichung von den bei *Rana esculenta* und *Rana fusca* beobachteten Verhältnissen. Bei diesen zeigt sich bei Verwendung von 0,6 und 0,7% Kochsalzlösungen eine erhebliche Störung im Gastrulationsprocess. Es erhält sich noch ein grosser Dotterpfropf zu einer Zeit, wo schon die Anlage des Centralnervensystems weit entwickelt ist; hierin spricht sich eine behinderte Dottermwachung und ein gehemmter Urmundschluss aus. Eine derartige Einwirkung auf den Gastrulationsprocess tritt bei Axolotleiern erst bei Konzentrationen, die über 0,7 liegen, ein und wurde von mir nicht näher verfolgt. Ausserdem aber kann der Unterschied vielleicht auch noch dadurch bedingt sein, dass die Axolotleier nicht so bald nach der Befruchtung wie die Froscheier in die Kochsalzlösung gebracht wurden. Dagegen zeigen sich ähnliche Einwirkungen auf das Centralnervensystem, wie sie für Froscheier beschrieben wurden; nur sind beim Axolotl die Eier sonst normal entwickelt, während bei den Froscheiern ausser der Störung am Nervensystem noch die zweite Störung besteht, dass am hinteren Körperende bei älteren Embryonen unter der Schwanzwurzel das ganze Dotterfeld frei zu Tage liegt. Die monströsen Axolotl-embryonen lassen sich daher auch viel weiter züchten, bis zur Zeit, wo sie schon mit ihrer Rumpfmuskulatur Bewegungen ausführen und bald aus den Gallerthüllen ausschlüpfen.

Nach ihrem Alter zerfallen die untersuchten Missbildungen in drei Gruppen:

1. Gruppe.

Die am 26. November in eine 0,6 und 0,7% Kochsalzlösung gebrachten Eier wurden am 4. und 5. December abgetötet. Sie haben sich schon bedeutend in die

1) MORGAN, The orientation of the frog's egg. Quarterly Journ. of microsc. science. Vol. 35, No. 5.

2) OSCAR HERTWIG, Beiträge zur experimentellen Morphologie u. Entwicklungsgeschichte. Die Entwicklung des Froscheies unter dem Einfluss schwächerer u. stärkerer Kochsalzlösungen. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 44.

Länge gestreckt. Am vorderen Ende von Embryo *A* und *B* setzt sich der Kopf durch eine leichte Einschnürung ab, am hinteren Ende macht sich der Schwanz als ein kleiner Höcker (*sch*) bemerkbar. Auf diesem Stadium müsste schon ein vom Anfang bis zum Ende geschlossenes Nervenrohr vorhanden sein. Dagegen liegt hier, wie bei

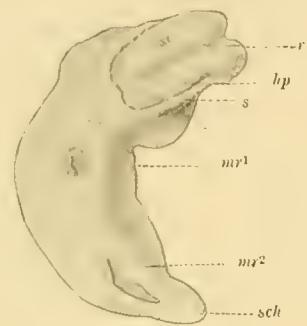


Fig. A.

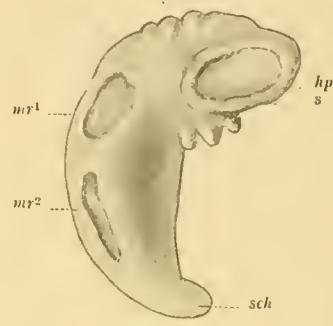


Fig. B.

allen anderen, ebenso behandelten Embryonen der mittlere und der hintere Theil der Hirnplatte (*hp*) noch flach ausgebreitet und offen zu Tage, ringsum von einer kleinen Falte (*s*) des Hornblattes eingesäumt und dadurch von der übrigen Körperoberfläche schärfer abgesetzt. Durch eine gut ausgeprägte Längsfurche (*r*) ist die Hirnplatte in eine linke und rechte Hälfte abgetheilt; ausserdem sind auch noch quere, weniger markirte Einziehungen zu sehen, durch welche mehrere wulstige Felder, wohl entsprechend den für die Hirnblasen bestimmten Abschnitten, von einander getrennt werden.

Bei vielen Kochsalzembryonen unseres Versuches ist die Medullarrinne von der Nackengegend bis zum Schwanzende in normaler Weise zum Rohre geschlossen, bei einigen indessen ist der Verschluss nicht gleichmässig und überall erfolgt. So zeigen *A* und *B* je eine Oeffnung in der Mitte des Rumpfes (*mr¹*) und eine vor der Schwanzwurzel (*mr²*).

Vom Embryo *A* sind zwei Querschnitte durch den vordersten und hintersten Theil des Kopfes in den Figuren 3 und 4 der Tafel abgebildet. In Fig. 3 ist das Gehirn zweimal auf dem Querschnitt getroffen worden, da Vorder- und Zwischenhirn so stark nach abwärts gekrümmmt sind, dass sie mit den folgenden Hirnabschnitten einen spitzen Winkel bilden. Nach abwärts erblickt man das Zwischenhirn (*z*), das sich wie überhaupt der ganze noch weiter nach vorn gelegene Abschnitt der Hirnplatte geschlossen hat. Aus den Seitenwandungen haben sich die primären Augenblasen (*ab*) ausgestülpt und beginnen jetzt schon sich zu den Augenbechern umzuwandeln. Der andere Hirnabschnitt (*hp*), der dorsal über dem Zwischenhirn und den Augenblasen in einiger Entfernung gelegen ist, wird wohl der Gegend des Mittelhirns entsprechen. Die breite Platte zeigt nicht die geringste Neigung, sich zum Rohr zusammen zu legen; sie ist durch eine tiefe, ziemlich breite Furche (*r*) in eine linke und eine rechte Hälfte getrennt, und von diesen ist eine jede in gerade entgegengesetzter Richtung, als es sein sollte, mit der Konvexität nach aussen gekrümmmt

Der Rand der Hirnplatte setzt sich scharf gegen die Epidermis ab, die aus zwei Lagen viel kleinerer, platt gedrückter Zellen besteht und sich zu einem kleinen, nach aussen vorspringenden Saum (*s*) eingefaltet hat.

Der zweite Querschnitt (Fig. 4) ist durch die Nachhirngegend hindurch geführt. Auch hier zeigt die Hirnplatte (*hp*) ähnliche Verhältnisse wie die eben geschilderten. Unter ihrer Mitte ist der Querschnitt der normal entwickelten Chorda (*ch*), links und rechts davon sind die beiden Gehörbläschen (*hb*) zu sehen, gerade unter der Stelle, wo die Hirnplatte von den Falten des Hornblattes (*s*) eingesäumt wird. Auf der rechten Seite hängt das Hörbläschen noch mit der tiefsten Lage der Epidermis dicht unterhalb des Saumes des Hornblattes zusammen. Beide Bläschen sind ganz normal entwickelt.

Bei einigen Embryonen, die sich in 0,7% Kochsalzlösung entwickelt hatten, war die histologische Struktur der Hirnplatte, soweit ihr Verschluss unterblieben war, in Folge eingetretener Schädigung stark verändert (Fig. 11). Anstatt aus spindeligen, zu einem Epithel fest zusammengefügten Zellen setzte sie sich aus mehr locker und unregelmässig verbundenen Rundzellen zusammen, auch zeigte ihr Kern die eigenthümliche Beschaffenheit absterbender Elemente. Er war etwas geschrumpft und durch Boraxkarmin gleichmässig dunkelroth gefärbt, so dass er sich durch sein Aussehen von allen übrigen Zellkernen in auffallender Weise unterschied. An allen übrigen Stellen, wo der Verschluss eingetreten war, zeigte das Medullarrohr eine wesentlich normale Struktur.

2. Gruppe.

Ein anderer Theil der Eier wurde fünf und sechs Tage später (am 10. December) aus der Kochsalzlösung (0,6 und 0,7%) genommen und abgetötet. Sie waren in der Zwischenzeit bedeutend mehr in die Länge gewachsen und in ihrer ganzen

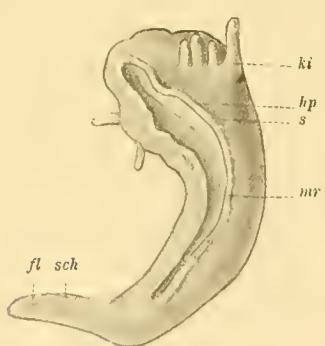


Fig. C.

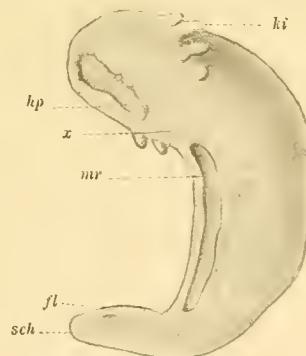


Fig. D.

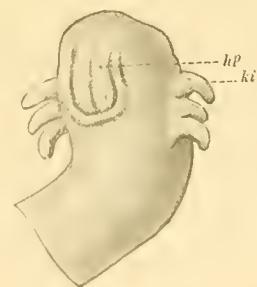


Fig. E.

Organisation weiter fortgeschritten. Schon bei äusserlicher Besichtigung trat dies an folgenden zwei Punkten hervor (siehe Embryo C, D, E). In der Halsregion hatten sich beiderseits Reihen von cylindrischen Kiemenfäden (*ki*) gebildet. Nach hinten

setzte sich der Rumpf in ein ziemlich langes, dünnes Schwanzende (*sch*) fort, das meist etwas dorsalwärts umgekrümmt war. Auch konnte man schon an ihm einen dorsalen und einen ventralen dünnen Flossensaum (*fl*) wahrnehmen.

Bei einigen Embryonen, bei denen sich der Einfluss der Kochsalzlösung am meisten geltend machte, hatte sich die Anlage des Nervensystems von der Kopfbeuge bis zur Schwanzwurzel in ganzer Ausdehnung nicht geschlossen. So sieht man an dem Embryo *C* am Kopf die Hirnplatte, von einem Epidermissaum (*s*) eingefasst, frei liegen, und am Rücken des Rumpfes sich in eine schmale Rinne (*mr*) fortsetzen. Bei Embryo *D* hatte sich in der Nackengegend (*x*) eine kleine Stelle zum Rohr umgewandelt, während davor (*hp*) und dahinter (*mr*) die Nervenplatte frei lag. In anderen Fällen wieder (Embryo *E*) war am Rumpf das Rückenmark zum Rohr geschlossen, der hintere Theil (3—5 Bläschen) der Hirnanlage (*hp*) aber offen geblieben, oder es zeigte sich, was allerdings das seltenste Vorkommniss war, eine kleine offene Stelle vor der Schwanzgegend, während sonst der Verschluss überall vor sich gegangen war; oder es war schliesslich am Kopf und vor der Schwanzgegend eine kleine Stelle offen geblieben.

Die nähere Erklärung der eingetretenen Veränderungen geben die in den Figuren 6, 7, und 8, 9 und 10, 1 und 2 und 19 der Tafel abgebildeten Querschnitte. Die Figuren 9 und 10 zeigen die Verhältnisse, wie sie für Embryonen, deren Anlage des Nervensystems bis zur Schwanzwurzel offen geblieben ist (Embryo *C*), als typisch bezeichnet werden kann. In der Rumpfgegend ist die Medullarplatte (*mr*) fast vollständig rückgebildet, an ihrer Stelle findet sich nur eine dünne Lage rundlicher Zellen, die locker zusammenschliessen und nicht die auf diesem Entwicklungsstadium schon charakteristische Struktur der Nervenbildungszellen erkennen lassen. Sie füllt den Grund der oben beschriebenen Rinne aus und wird am Rand der Rinne von den fester zusammenschliessenden, einen Saum (*s*) bildenden Zellen des Hornblattes begrenzt. Hier und da haben sich einzelne Zellen oder Gruppen von solchen aus dem Zusammenhang mit der ursprünglichen Anlage des Zentralnervensystems losgelöst und liegen ihr locker auf.

Unter dem Grund der Rinne findet sich die normal gebildete, von einer feinen Membran eingehüllte Chorda (*ch*), nach aussen ist sie nur durch das dünne Zellenhäutchen (*mr*) bedeckt. Zu ihren beiden Seiten liegen die schon mächtig entwickelten Ursegmente (*ms*), deren Zellen sich zu quergestreiften Muskelfasern umgewandelt haben. Unter ihnen folgt beiderseits der deutlich sichtbare Querschnitt des Urnierenganges (Fig. 9 *ng*).

Dem Embryo *E*, bei welchem nur am Kopf der Verschluss unterblieben war, gehören die Querschnitte (Fig. 6—8) an. Der erste zeigt den Zustand in der Gegend des Rautenhirns (Fig. 6), und gleicht im Ganzen dem in Figur 4 abgebildeten Querschnitt durch die entsprechende Gegend des jüngeren Embryo *A*. Auch hier ist die Hirnplatte (*hp*) von Epidermisfalten (*s*) umsäumt und in ihrer Mitte oberhalb der Chorda mit einer tiefen Rinne (*r*) versehen.

An den wie stets normal beschaffenen Hörläschen (*hb*) ist diese bestimmte

Stelle der Hirnanlage in den Querschnittserien stets mit Sicherheit leicht herauszufinden.

In geringer Entfernung hinter den Hörbläschen hat sich bei Embryo *E* die Anlage des Rückenmarks in ganz normaler Weise zum Rohr geschlossen (Fig. 7 *rm*), wie bei einem in reinem Wasser gezüchteten Embryo. Das Rohr ist schon ringsum von etwas Gallertgewebe eingehüllt. Beiderseits von Nervenrohr und Chorda (*ch*) liegen die Muskelplatten (*ms*). Nach aussen von ihnen sind die cylindrischen Kiemenfäden (*ki*) vom Schnitt getroffen; ventralwärts liegt die Herzbeutelhöhle mit dem Herz (*h*).

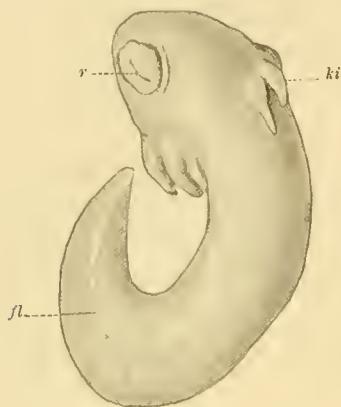
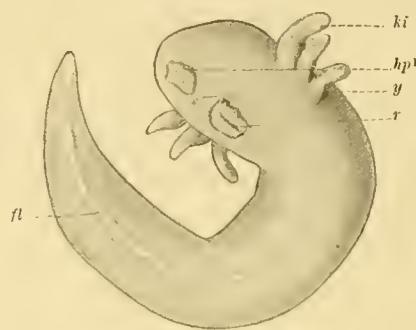
Etwas weiter nach rückwärts erhebt sich über dem Nervenrohr (Embryo *E*) ein kleiner, von Gallerte gestützter Flossensaum, der sich auf das Schwanzende fortsetzt und es rings umgreift. Ein Querschnitt durch letzteres (Fig. 8) zeigt bei allen, in Kochsalz gezüchteten Embryonen den normalen Bau, da in dieser Gegend das Rückenmark ausnahmslos als Rohr (*rm*) über der Chorda (*ch*) angelegt wird.

Dem Embryo, welcher am Kopf und am Ende des Rumpfes eine offene Stelle besitzt, gehören die Querschnittbilder 1, 2 und 19 an. Der Schnitt (Fig. 1) ist durch die Mitte des Rumpfes etwas vor der offenen Stelle hindurchgeführt. Er zeigt über der Chorda (*ch*) das normal gestaltete Rückenmark (*rm*), zu seinen beiden Seiten die Muskelmassen (*ms*), welche sich bis nahe zur Medianebene hinaufschieben und hier durch etwas Gallertmasse (*g*) von einander getrennt sind, welche sich dorsalwärts zwischen Nervenrohr und Epidermis entwickelt hat. Bei Verfolgung der Schnittserie nach hinten schwindet das eben erwähnte Gallertgewebe; Epidermis und Nervenrohr kommen dicht an einander zu liegen, letzteres öffnet sich (Fig. 2) zu einer tiefen Rinne (*mr*), die von vorspringenden Epidermissäumen (*s*) beiderseits begrenzt wird. Am unteren Ende der Muskelmassen (*ms*) sind dicht unter der Epidermis die Querschnitte der Urnierengänge (*ug*) zu sehen. Weiter nach hinten schliesst sich die Nervenrinne wieder zum Rohr und wird von Gallertgewebe bedeckt. In einiger Entfernung von der offen gebliebenen Stelle (Fig. 19) hat sich dann auch ein dorsaler Flossensaum (*fl*) entwickelt, welcher sich auf das normal gebildete Schwanzende fortsetzt und es auch an seiner ventralen Kante umsäumt.

3. Gruppe.

Eine Anzahl von Embryonen wurde noch drei Tage länger, bis zum 13. December, in der Kochsalzlösung gezüchtet (Embryo *F* und *G*). Mit ihrer jetzt schon wohl entwickelten Rumpfmuskulatur führen sie ab und zu schnickende Bewegungen innerhalb der Gallerthülle aus. Sie besitzen jetzt schon einen gut ausgebildeten Flossensaum (*fl*), ein langes Schwanzende und liegen zu einem Ring zusammengekrümmt in der Gallerte. Ihre Kiemenfäden (*ki*) sind etwas weiter nach aussen vorgetreten. Einige Embryonen, bei denen die Kochsalzwirkung wohl von Anfang an auf die Entwicklung des Nervensystems eine weniger störende war, lassen von aussen keine aussergewöhnlichen Merkmale erkennen. Ueberall hat ein Verschluss des Nervenrohrs, am Kopftheil wahrscheinlich nur verspätet, stattgefunden. Bei

anderen Embryonen dagegen (*F* und *G*) sind am Kopftheil noch eine oder zwei Stellen vorhanden, an welchen ein Stück der Hirnplatte offen zu Tage liegt. Aber auch diese Stellen haben eine geringere Ausdehnung als bei den jüngeren Embryonen, so dass eine nachträgliche Beseitigung der Störung in dieser oder jener Weise statt-

Fig. *F*.Fig. *G*.

gefunden haben muss. Ein Embryo dieser Gruppe zeigt am Kopf keine Störung, dagegen eine solche in der Mitte des Rumpfes. Hier ist der sonst wohl entwickelte, dorsale Flossensaum plötzlich durch eine Lücke unterbrochen, so dass hieraus auf einen Defekt am Rückenmark zu schliessen ist.

Schnittserien geben hierüber wieder die weitere Auskunft:

Die Figuren 15—18 gehören dem Embryo *F* an, welcher eine einfache, offene Stelle in der Mitte des Kopfes darbietet. Ein Schnitt durch die Orbitalregion (Fig. 15) zeigt uns einen Hirntheil (*hr*), welcher nach seiner Lage zwischen den beiden Augenbechern (*ab*) als Zwischenhirn anzusprechen ist. Die Augenbecher (*ab*), in deren äusserem Blatt Pigment entwickelt ist, umschließen mit ihrer Oeffnung die Linsenanlage (*l*), welche schon durch eine Schicht von Gallertgewebe von ihrem Mutterboden abgetrennt ist. Das Zwischenhirn besitzt in der vom Schnitt getroffenen Strecke dorsalwärts eine nach aussen geöffnete enge Spalte und geht hier mit seinen Seitenwandungen, die sich verdünnen, in eine pilzhutartige Wucherung (*hp¹*) über, welche der Kopfoberfläche aufsitzt und einen nicht zum Verschluss gelangten Hirntheil darstellt. Nach seiner Lage hinter dem Zwischenhirn muss es dem Mesencephalon entsprechen. Die offene Stelle in der Hirnanlage reicht in der Schnittserie bis zum Anfang der Labyrinthregion; so ist sie noch in der Fig. 16 zu sehen, auf welcher der vorderste Theil des linken Hörbläschens angeschnitten ist. Auf ein paar Schnitten weiter (Fig. 17) ist der Verschluss und die Abtrennung des Nachhirns (*hr*) vom Hornblatt eingetreten. Daher liegen in diesem Fall die beiden Hörbläschen (*hb*), die stark gewachsen sind und eine Sonderung ihres Epithels in einen verdünnten und einen verdickten Theil schon erkennen lassen, in normaler Umgebung, während sie bei den meisten Embryonen (Fig. 4, 6, 14) sich immer unter einem offen gebliebenen

Theil der Medullarplatte befinden. Am ventralen Theil des Schnittes bemerkt man schon die histologische Differenzirung des Embryo so weit fortgeschritten, dass sich im Gallertgewebe zur Seite und unterhalb der Rachenhöhle ein Visceralbogen (*k*) im Stadium der vorknorpeligen Anlage mit Deutlichkeit unterscheiden lässt.

Auf Schnitten durch den Rumpf (Fig. 18) liegt das gut entwickelte Rückenmark (*rm*) über der ansehnlichen Chorda (*ch*) allseits tief in Körpergewebe eingeschlossen, zu beiden Seiten von Muskelmassen (*ms*) begrenzt, dorsal von Gallertgewebe bedeckt, das sich in eine ansehnliche Rückenflosse (*f*) nach aussen erhebt. So weit ein Abschnitt der Hirnanlage als pilzhutförmige Wucherung der Schädeloberfläche aufliegt (Fig. 15 und 16), ist er etwas desorganisiert; es ist daher zu erwarten, dass im weiteren Verlaufe der Entwicklung sein Zusammenhang, welcher an der auch von aussen sichtbaren Rinne (siehe Embryo *Fr*) mit den in die Tiefe gerückten Hirntheilen besteht, sich bald lösen und seine Abstossung herbeiführen wird.

Bei dem Embryo *G*, an dessen Kopf zwei offene Stellen bei äusserer Besichtigung bemerkt werden, bietet der Schnitt durch die Orbitalregion (Fig. 12) ähnliche Verhältnisse wie bei dem vorhergehenden Embryo dar. Der zwischen den Augenbechern (*ab*) gelegene Hirntheil (*hr*) hängt noch durch einen Strang mit einer Zellmasse (*hp¹*) zusammen, die als eine kleine Platte dem Vorderkopf aufliegt und schon bei äusserer Betrachtung auffällt. Sie ist beiderseits von einem vorspringenden Epidermissaum (*s*) umgeben. Es ist ein in Rückbildung begriffener Theil der Hirnanlage, bei welchem die Umwandlung zu einem Rohr unterblieben war. Wenn man die Schnittserie bis zum Ende der verkümmerten Hirnpartie nach rückwärts weiter verfolgt, kommt man zu der mit *y* bezeichneten Kopfgegend des Embryo *G*, in deren Bereich von einer Hirnanlage überhaupt Nichts mehr nachzuweisen ist. Auf dem Durchschnitt, der zur Erläuterung dieser Verhältnisse dienen soll (Fig. 13) liegt über der Chorda eine dickere Schicht Gallertgewebe. Ueber dieses zieht dann unmittelbar eine dünne Zellenschicht herüber, die sich von der Epidermis der übrigen Oberfläche nur durch ihre höckerige Beschaffenheit unterscheidet. Nach meiner Ansicht röhrt sie von der dieser Gegend zugehörigen Hirnplatte her, deren nervöse Zellen zu Grunde gegangen und abgestossen sind, während die Stützelemente sich erhalten haben und zur Ausfüllung der Lücke in der Oberhaut dienen. Die so überhäutete Strecke, an welcher das Gehirn ganz fehlt, reicht mit ihrem hinteren Rand bis zur Gegend der Ohrbläschen, von denen das linke schon auf dem Schnitt (Fig. 13) eben getroffen ist. Nach dieser kurzen Unterbrechung beginnt das Centralnervensystem wieder mit einer offenen Strecke in der Gegend des Nachhirns. Ein Schnitt hierdurch (Fig. 14) sieht den schon früher besprochenen, von etwas jüngeren Embryonen herrührenden Figuren 4 und 6 ähnlich. Die Einstülpung (*r*) längs der Mitte der Nachhirnplatte (*hp*) hat sich noch mehr vertieft, während die Randtheile noch flach ausgebreitet sind und mehr die Beschaffenheit der Oberhaut angenommen haben. Die Hörbläschen (*hb*) sind grösser geworden und von Gallerte ringsum eingeschlossen. Hinter den Hörbläschen geht die Rinne der Fig. 14 allmählich in das geschlossene und normal entwickelte

Rückenmark über. Die Durchschnitte durch diese Gegend sehen dann im Wesentlichen ebenso aus wie die von anderen Embryonen erhaltenen Bilder (Fig. 18 und 19).

Die Anfertigung einer Schnittserie endlich von einem Embryo, dessen dorsaler Flossensaum in der Mitte des Rückens durch eine kleine Lücke unterbrochen ist, bestätigt vollkommen die Vermuthung, dass an der betreffenden Stelle ein Defekt am Centralnervensystem vorhanden sein müsse. Soweit ein Flossensaum entwickelt ist, sieht man über der Chorda dorsalis ein zum Rohr geschlossenes Rückenmark. Ungleiche Verdickungen seiner Wandungen, die hier und da vorhanden sind, deuten allerdings darauf hin, dass es aus keiner normalen Anlage entstanden ist. An der oben erwähnten Stelle kommt das Rohr allmählich dicht unter die Epidermis zu liegen und geht dann in eine nach aussen offene, in den Epidermisüberzug des Körpers eingeschaltete Rinne über (Fig. 5 *mr*). Die Wandung ist hier viel dünner und zellenärmer, als an dem zum Rohr geschlossenen Abschnitt. Da die Muskelsegmente (*ms*) stärker geworden sind und sich auch nach oben vergrössert haben, ragen sie am Rücken zu beiden Seiten der Nervenrinne nach aussen als breite Wülste hervor. Weiter nach hinten schliesst sich die Rinne wieder zum Rohr, das bald in Gallerte eingehüllt wird; der Flossensaum wird wieder entwickelt. Man erhält dann das typische Bild, welches ein Querschnitt durch den Schwanz eines auf dem betreffenden Stadium stehenden Axolotlembryos darbietet. Im Bereich der am Rücken freiliegenden Rinne zeigt das Epithel nicht mehr den Charakter der Medullarplatte. Seine Elemente sind niedrig, zum Theil locker zusammengefügt und sind von der angrenzenden Epidermis nur wenig unterschieden.

Zusammenfassung und allgemeine Ergebnisse.

Die durch die Einwirkung von Kochsalzlösungen auf das sich entwickelnde Axolotlei erhaltenen Ergebnisse stimmen in vielen Punkten mit den Befunden überein, welche ich in einer früheren Versuchsreihe vom Froschei gewonnen hatte; in manchen Punkten herrschten aber auch bemerkenswerthe Verschiedenheiten. Als solche erwähne ich: Beim Froschei ist der Gastrulationsprocess in erheblicher Weise gestört. Das Dotterfeld wird nicht durch Einstülpung und Ueberwachsung in die Gastrulahöhle mit aufgenommen, sondern bleibt frei an der Oberfläche auch noch zu einer Zeit liegen, wo die Organentwicklung schon sehr weit vorgeschritten ist. Daher ist beim Froschei der behinderte Verschluss des Nervenrohrs noch mit einer zweiten, nicht minder auffälligen und eingreifenden Störung, einer veränderten Art des Gastrulationsprocesses kombiniert.

Bei Axolotleiern dagegen, die sich in Kochsalzlösungen von 0,6—0,7% entwickeln, hat die Gastrulation ihren ganz normalen Verlauf genommen. Die Störung

ist auf das Nervensystem allein beschränkt. Die so bestehende Verschiedenheit könnte durch zwei Momente hervorgerufen worden sein, entweder dadurch, dass die Axolotleier nicht bloss nach der Befruchtung, wie die Froscheier, sondern erst auf einem späteren Stadium des Furchungsprocesses in die Kochsalzlösungen gebracht wurden, oder dadurch, dass die Axolotleier etwas weniger empfindlich gegen Kochsalz sind. Die Frage muss ich offen lassen, da zu ihrer Entscheidung keine Experimente vorgenommen wurden. Denn als die Frage sich aufdrängte, fehlte es an dem erforderlichen Versuchsmaterial.

Eine andere Verschiedenheit besteht in der Art, wie sich beim Axolotl die Hemmung im Verschluss des Nervenrohrs äussert. Sie bleibt hier nicht in dem Maasse, wie beim Froschei, auf den Hirnabschnitt beschränkt, obwohl sie sich auch hier in der am meisten charakteristischen und auffälligen Weise abspielt; häufig dehnt sie sich auch noch auf einen grossen Abschnitt des Rückenmarks aus. Der einzige Abschnitt, der niemals eine Störung zeigt, ist beim Axolotl nur der im Schwanz gelegene Theil des Rückenmarks. Es begreift sich dieser Umstand leicht aus den normalen Entwickelungsverhältnissen; denn der Schwanzabschnitt des Körpers legt sich erst auf einem verhältnismässig späten Stadium aus einem kleinzelligen Ge- webe, der Schwanzknospe, an. Dabei bildet sich an diesem Theil niemals eine frei gelegene Medullarplatte, die sich, wie am Rumpf, erst zum Rohr abfaltet; das Rückenmark geht direkt durch Sonderung aus der kleinzelligen Masse der Schwanzknospe hervor. Die Bedingungen für die Einwirkung des Kochsalzes sind hier daher ganz andere als im Bereich der frei gelegenen, von der Lösung direkt getroffenen Medullarplatte.

Als ein dritter Differenzpunkt sei noch erwähnt, dass beim Axolotl der ganze Verlauf der Entwicklung (das Nervensystem ausgenommen) ein nahezu normaler ist, während dies beim Froschei in Folge der Störung der Gastrulation in viel geringerem Grade der Fall ist. Die Axolotleier wurden daher auch viel weiter gezüchtet.

Nach diesen Vorbemerkungen und dem Hinweis auf die am Froschei angestellten Experimente lässt sich vom Störungsprocess, der durch 0,6 und 0,7% Kochsalzlösung in der Entwicklung des Axolotleies hervorgerufen wird, kurz folgendes zusammenfassendes Gesamtbild entwerfen:

Die störende Einwirkung bleibt auf die Anlage des Centralnervensystems im Bereich von Kopf und Rumpf beschränkt. Hier äussert sie sich, wie auch beim Frosch, am auffälligsten und meisten an den drei letzten Hirnabschnitten, während es auf den zwei vorderen Hirnabschnitten, die in Folge der Kopfbeuge nach abwärts gekrümmmt sind, bald zu einem vollkommenen, bald zu einem nahezu vollständigen Verschluss kommt. Daher werden auch bei allen untersuchten Missbildungen die Augenblasen angelegt, die stets eine normale Weiterentwicklung einschlagen. Denn sie wandeln sich bei älteren Embryonen zum Augenbecher um, und es bildet sich an ihnen ein Linsensäckchen aus.

Obwohl die Gegend des Rautenhirns stets mit am meisten in ihrer Entwicklung gehemmt ist, legen sich doch stets die Gehörbläschen in normaler Weise an.

Sie werden von der Störung nicht mit betroffen, da sie sich zur Seite der Hirnplatte aus der Oberhaut entwickeln.

An der frei gelegenen Hirnplatte ist die Krümmung in entgegengesetzter Richtung erfolgt. Anstatt dass durch die Erhebung der Ränder zu den Medullarwülsten die Platte eine Konkavität nach aussen erhalten hat, ist vielmehr ihre linke und rechte Hälfte nach aussen konvex hervorgewölbt, so dass zwischen beiden eine schmale tiefe Rinne entstanden ist. Die Krümmung, welche dem normalen Verhalten geradezu entgegengesetzt ist, erinnert in mancher Beziehung an die Störung, welche durch Lithionchlorid in der Gastrulation des Echinuseies hervorgerufen wird. Denn auch hier stülpt sich die Strecke der Keimblasenwand, welche zum Darm wird, anstatt in den Gallertkern der Blastula, vielmehr als fingerartiger Fortsatz nach aussen hervor.

Bei den höchsten Graden der Hemmungsmissbildung ist auch das Rückenmark vom Kopf bis zum Beginn der Schwanzwurzel offen geblieben; eine tiefe Rinne verläuft dann dem Rücken entlang. In andern Fällen hat nur ein theilweiser Verschluss stattgefunden, der Art, dass das Rohr an einer, zwei oder drei Stellen grössere und kleinere Oeffnungen aufweist.

Bei grösserer Schädigung erfährt die Nervenplatte Veränderungen in ihrer histologischen Struktur; anstatt aus spindeligen, fest zusammengefügten Elementen setzt sie sich aus rundlichen, locker zusammenliegenden Zellen zusammen, deren Kerne in Degeneration begriffen sind. Diese Theile zerfallen dann im weiteren Verlauf der Entwicklung und werden abgestossen. So können bald kleinere, bald grössere Abschnitte der Gesammtanlage des Centralnervensystems vollkommen verloren gehen und Substanzunterbrechungen im Gehirn- und Rückenmark zu Stande kommen. Leichtere Grade der Missbildung dagegen können durch die weitere Entwicklung, zumal wenn man die Embryonen rechtzeitig in eine Lösung von geringerem Salzgehalt (aus 0,7 in 0,5) überträgt, noch beseitigt werden, indem nachträglich ein Verschluss stattfindet und an Stelle zerstörten Zellmaterials Narbenbildung einen Ausgleich schafft.

Beachtenswerth ist bei den Versuchen die Erscheinung, dass eine geringe Veränderung im Prozentgehalt der Salzlösung die Störung hervorruft. Denn während noch bei 0,5% Kochsalz sich die Eier allem Anschein nach normal entwickeln, werden sie in einer 0,6%igen Lösung in überwiegender Zahl, in 0,7% Lösung insgesamt zu monströser Entwicklung veranlasst.

Von weiterem Interesse ist die Thatsache, dass ein einziges Organsystem ausschliesslich durch einen chemischen Eingriff geschädigt wird, in unserem Fall das Centralnervensystem. Der Eintritt der Schädigung wird hier offenbar dadurch mit begünstigt, dass die Nervenplatte am Anfang ihrer Entwicklung frei liegt und so der Kochsalzwirkung direkter ausgesetzt ist. Doch müssen außerdem noch andere Ursachen mitwirken. Denn trotz ihrer oberflächlichen Lage wird die Epidermis wenigstens durch Konzentrationen von 0,6 und 0,7% nicht verändert. Die Lokalisation der schädigenden Wirkung des Kochsalzes auf die Nervenplatte muss daher

noch mit Veränderungen zusammenhängen, welche die Elemente des äusseren Keimblattes durch ihre verschiedenartige Differenzirung in Epidermis- und in Nervenzellen erfahren. Die in Umwandlung zu Ganglienzellen begriffenen Theile des äusseren Keimblattes werden durch den chemischen Eingriff geschädigt.

Schon in einer früheren Abhandlung habe ich darauf hingewiesen, dass die bei Amphibien künstlich erzeugten Missbildungen zu den in der menschlichen Teratologie bekannten Formen der Anencephalie und Hemikranie Beziehungen darbieten. Daher ist auch bei der Erklärung der Letzteren daran zu denken, ob nicht die normale Entwicklung des menschlichen Eies eine Störung durch die vorübergehende Einwirkung schädigender chemischer Substanzen erfahren hat. Solche könnten im Blutstrom der Mutter cirkulirt haben oder von den Wandungen der Gebärmutter abnormer Weise gebildet worden sein. Uebermässiger Genuss von Alkohol während der Schwangerschaft, besonders in den ersten Wochen, Toxine, die bei fieberhaften Krankheiten gebildet werden, oder stärkere Dosen in den Kreislauf eingeführter Medikamente können recht wohl die Ursache zu Schädigungen des sich entwickelnden Eies werden; auch könnten sie, je nach dem Entwickelungsstadium, in welchem die Schädigung besonders stattgefunden hat, und je nachdem die Einwirkung sich auf ein besonderes Organsystem lokalisirt, diese oder jene Form von Missbildung hervorrufen.

Fig. 1



Fig. 3.

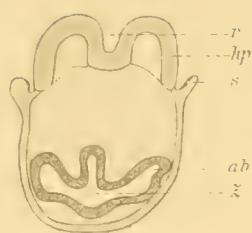


Fig. 4

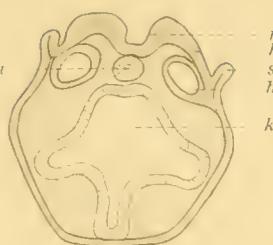


Fig. 5.

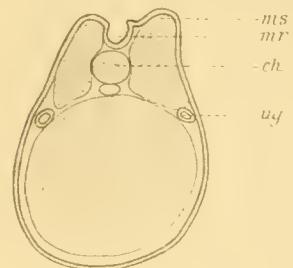


Fig. 2

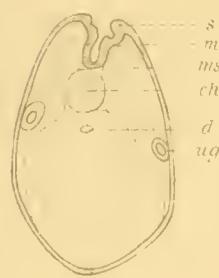


Fig. 6

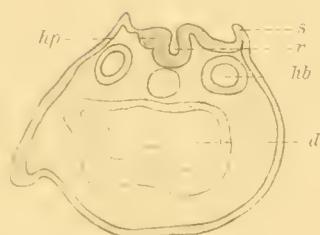


Fig. 7.

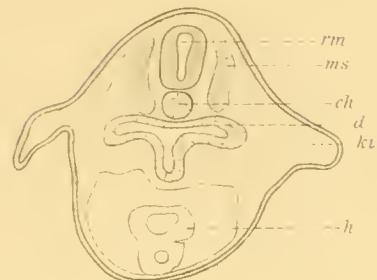


Fig. 9

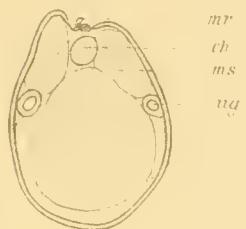


Fig. 11



Fig. 8

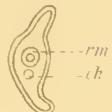


Fig. 10.

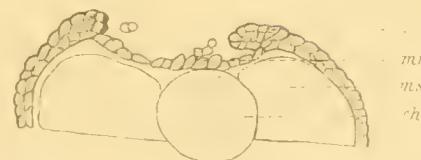


Fig. 12

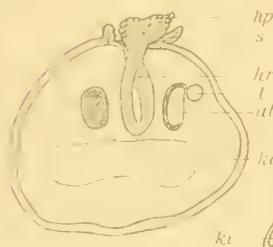


Fig. 13



Fig. 14.

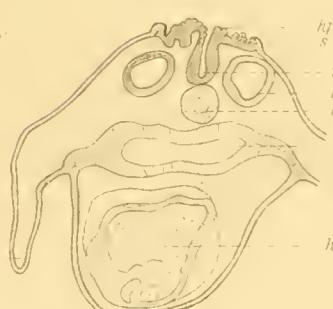


Fig. 15.



Fig. 18.



Fig. 16.

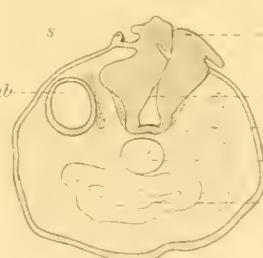


Fig. 17.

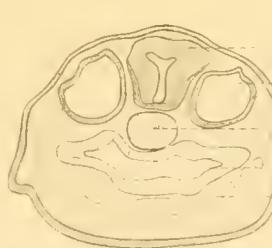


Fig. 19



ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Festschrift zum siebzigsten Geburtstage von Carl Gegenbaur](#)

Jahr/Year: 1896

Band/Volume: [2](#)

Autor(en)/Author(s): Hertwig Oscar [Wilhelm Aug.]

Artikel/Article: [Experimentelle Erzeugung thierischer Missbildungen 87-102](#)