Experimentelle Untersuchungen über Situs inversus viscerum.

Von

Dr. Hedwig Wilhelmi.

Kaiser Wilhelm-Institut für Biologie Berlin-Dahlem.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. Dezember 1920.)

Das Problem der Invertierung typisch asymmetrischer Organe wird dadurch besonders interessant, weil es geeignet ist, uns Anhaltspunkte zu geben für das Verständnis der normalen kausalen Genese dieser Asymmetrien. Die den pathologischen Anatomen schon lange bekannte Tatsache, daß bei Zwillingen und partiellen menschlichen Doppelbildungen Situs inversus auftreten kann, wurde von Spemann auch an Zwillingen und Doppelbildungen von *Triton taeniatus* und *Triton cristatus* beobachtet (1906). Dabei hat er bei einer besonders darauf gerichteten Prüfung später die auffallende Tatsache festgestellt, daß fast ausnahmslos eine Invertierung nur am rechten Zwilling auftritt, d. h. an dem aus der rechten Keimhälfte hervorgegangenen Zwilling¹⁾.

Als ich im Sommer 1918 als Assistentin zu Herrn Geheimrat Spemann kam, beschäftigte ihn u. a. auch das eben genannte Problem. Seine Untersuchungen bauten sich auf ein größeres Material auf, das ursprünglich seinem Schüler Hermann Falkenberg zur Bearbeitung überlassen worden war und im Sommer 1913 und 1914 durch diesen erheblich ergänzt wurde. Hermann Falkenberg fiel in der Sommerschlacht 1916 und konnte sein Werk nicht selbst vollenden. — Ich erhielt 1918 die Aufgabe einerseits zur Vervollständigung des Untersuchungsmaterials, andererseits zum Zwecke eventuell anzustellender Vererbungsexperimente, die vielleicht die Entscheidung zwischen zwei Erklärungsmöglichkeiten erlaubten, eine möglichst große Anzahl von Zwillingen und Doppelbildungen herzustellen. Dabei kam ich auf Grund einiger überraschender Befunde zu einer dritten Erklärungsmöglichkeit, die ich dann später experimentell prüfen konnte. Im folgenden möchte ich eine kurze Darstellung der bisherigen Befunde im Zusammenhang mit dem Ergebnis meiner vorläufigen Experimente geben.

¹⁾ Über das Kriterium zur Unterscheidung eines rechten und linken Zwillings wird später zu reden sein.

Zwillingsbildung kann man bei *Triton taeniatus* experimentell sehr leicht dadurch erzielen, daß man das Ei auf einem frühen Stadium (bis zum Gastrulastadium inkl.) mit einem dünnen Faden oder einem Haar median durchschnürt. Diese von einer Reihe von Forschern verwandte Experimentiermethode wurde von O. Hertwig eingeführt. Spemann konnte auch noch auf einem anderen Wege Zwillingsbildung hervorrufen, indem er nämlich das von allen seinen Hüllen befreite Ei im Gastrulastadium mit einer feinen Glasnadel median durchschnitt (1908, S. 385/86). Die Methode, die ich im Sommer 1918 anwandte, war die einfachere der beiden genannten, das Schnüren der Eier. Herr Geheimrat Spemann hatte die Freundlichkeit, mir die Handgriffe dieses Experimentes sowie auch die für viele weitere Versuche wichtige Operation des Zerschneidens zu zeigen, wie über-

Abb. 1. Median geschnürte Gastrula. Erste Anlage des Urmunds rechts und links von der Ligatur. (Nach Spemann 1901, Abb. 1, S. 233.)

haupt die Anfertigung und Handhabung der für diese und andere Operationen wichtigen Glasnadeln und Glasbrücken. Es sei mir gestattet, ihm an dieser Stelle noch einmal meinen aufrichtigen Dank zu sagen. Über das Genauere der einzelnen Methoden vgl. Spemann 1901, S. 226 bis 230 und Spemann 1906, S. 195—197 und 1918, S. 450—454.

Bei der Durchschnürung von *Triton*-Eiern treten nicht immer normale Zwillinge auf. Wenn man den Eingriff im Zweizellenstadium vornimmt und genau längs der ersten Furche durchschnürt, so erhält man im allgemeinen zwei verschiedene Resultate. Es entstehen entweder zwei normale Zwillinge oder neben einem einzelnen Tier entwickelt sich nur ein bläschenartiges Gebilde, das alle drei Keimblätter aufweist sowie die Anlage von Blutgefäßen und Blutkörperchen, aber ohne die geringste Andeutung irgendwelcher Achsenorgane bleibt (Medulla, Chorda, Urwirbel).

Durch die auf breiter Basis angelegten Untersuchungen von Spemann (1901—1903) wissen wir, daß diese Tatsache dadurch erklärt wird, daß beim *Triton*-Ei die Bedeutung der ersten Furche wechselt. Sie entspricht entweder der Mediane des späteren Tieres oder einer frontalen Ebene, die die dorsale und ventrale Hälfte teilt. Im Gastrulastadium eines nicht vollkommen durchgeschnürten, sondern nur ein-

geschnürten Eies sind beide Typen leicht zu unterscheiden (Abb. 1). Fällt die Mediane mit der Ligatur zusammen, so liegt der Urmund senkrecht zur Ligatur und wird von ihr halbiert. Er gehört daher beiden Keimhälften gleichmäßig an. Aus einem solchen Gebilde entsteht ein Tier mit vollkommener Verdoppelung des Vorderendes. Entspricht die Ebene der Ligatur jedoch der frontalen Ebene des Keimes, so ist der Urmund im Vergleich zum vorigen Fall um 90° gedreht und gegen die Ligatur verschoben, so daß er nur einer Keimhälfte angehört (Abb. 2). Während nun die dorsale Hälfte, die den Urmund enthält, zum vollständigen Organismus sich entwickelt, wird die ventrale Hälfte zu einem bläschenartigen Anhang. Völlige Trennung der beiden Blastomeren führt im ersten Fall zur Bildung von normalen Zwillingen. Im zweiten Fall entsteht nur ein einzelnes Tier neben einem wenig differenzierten ovalen Gebilde.

Später hat Spemann (1918) durch seine Transplantationsversuche im Gastrulastadium diese Untersuchungen ergänzt und an ihnen bewiesen, daß der Anstoß zur Differenzierung der dorsalen Organe vom vorderen Urmundrand ausgeht. Mit Wahrscheinlichkeit folgt daraus und aus den früher erwähnten Schnürversuchen, daß auch bei dem noch undifferenzierten Ei nur diejenigen Teile, die das Anlagematerial des vorderen Urmundrandes enthalten, die Entwicklung der Medullarsubstanz veranlassen können (Spemann 1918). Neuerdings wurde diese letztere Vermutung einwandfrei experimentell bestätigt durch die Untersuchungen von Mangold (1920).

Nun entstehen aber zuweilen auch Zwillinge, die entweder beide ganz atypisch ausgebildet sind, oder von denen das eine Tier mehr oder weniger starke Defekte aufweist. Dieser Fall tritt nach Spemanns Vermutung ein bei schräg geführter Schnürung oder auch bei gelegentlichen Unregelmäßigkeiten der ersten Furchung (Spemann 1901, 1904 und 1908 b).

Die Schnürungen wurden entweder im Zweizellenstadium oder im Blastulastadium ausgeführt. Aus den im Blastulastadium geschnürten

Abb. 2. Quer geschnürte Gastrula. Bl. Blastoporus, dors. L. dorsale Lippe, lat. u. ventr. L. laterale und ventrale Lippe. (Nach Spemann 1901, Abb. 2, S. 233.)

Eiern entstehen ebenfalls die verschiedenartigsten Gebilde, die den oben geschilderten vollkommen entsprechen. Für sie gelten die gleichen Erklärungen, da die Dimensionen des Keimes hier noch ganz oder annähernd dieselben sind wie im Ei, und daher die Medianebene häufig der kleinsten Symmetrieebene des Keimes entspricht, die dann infolge der ellipsoiden Gestalt des Keimes und seiner Hüllen mit der Richtung der Ligatur zusammenfällt.

Bei meinen Versuchen kam es mir, meiner Aufgabe gemäß, hauptsächlich darauf an, normale Zwillinge in großer Zahl zu erhalten. Die nebenher auftretenden defekten Larven und normalen Einzeltiere mußte ich vernachlässigen; doch hob ich sie auf, um an ihnen bei Gelegenheit Studien zu machen, und das *Triton*-Ei, das mir als Versuchsobjekt noch neu war, nach allen Richtungen kennen zu lernen. Die Zwillinge, normale sowohl wie defekte, ebenso wie alle vorderen Verdoppelungen, wurden bei den Versuchen längere Zeit, bevor sie die Hülle verlassen, in besonderen Schälchen isoliert und einzeln protokolliert. Da die Glasschälchen im wesentlichen für die eigentlichen Versuchstiere bestimmt waren, und außerdem keine Zeit übrig war zur Führung weiterer einzelner Protokolle, mußten die übrigen Objekte in gemeinsamen Schälchen bleiben und konnten natürlich auch nur ein gemeinsames Protokoll erhalten. Die ungefähr im gleichen Stadium befindlichen und daher etwa zu gleicher Zeit geschnürten Eier bekamen zusammen ein Schälchen. Wenn ich die Zwillinge durchmusterte, um die leicht von außen erkennbare Lagerung der Eingeweide festzustellen, habe ich gelegentlich auch die übrigen Objekte daraufhin angesehen und zu meiner Überraschung fand ich eines Tages auch unter den Einzeltieren eine Larve mit Situs inversus. Als mir im Laufe der Versuchszeit einmal die Zweizellen- und Blastulastadien ausgegangen waren, hatte ich den erheblich schwierigeren Versuch probiert, einige Eier im Dotterpfropfstadium median durchzuschnüren. Das fragliche Tier war nun aus einem solchen mißglückten Versuch hervorgegangen. Im Protokoll hieß es: »Dotterpfropf gegen die Ligatur verschoben«. Das Schälchen enthielt mehrere Tierchen, auf die sich diese Bemerkung bezog, aber nur eines derselben zeigte invertierten Situs.

Da Zwillingsbildung oder vordere Verdoppelung, wie erwähnt, nur eintritt, wenn der Urmund bzw. der Dotterpfropf direkt unter der Ligatur liegt, deutet der Vermerk im Protokoll darauf hin, daß sich in dem Schälchen nur Einzeltiere befinden konnten, neben bläschenartigen Gebilden, die entweder selbständig waren oder einen Anhang bildeten, der sehr häufig im Laufe der Entwicklung resorbiert wird.

Daß das Vorhandensein von Zwillingen in dem Schälchen ausgeschlossen war, geht auch daraus hervor, daß alle Schälchen auf frühen Entwicklungsstadien wiederholt gewissenhaft auf Zwillingsbildung hin

durchsucht worden waren, wobei die Zwillinge immer isoliert wurden, und ihr besonderes Protokoll erhielten, auch wenn es sich um defekte Tiere handelte. Selbstverständlich wurden von jetzt ab alle Schälchen systematisch auf Tiere mit Situs inversus durchsucht und es gelang mir in der Tat, noch drei weitere Einzeltiere mit umgekehrter Lagerung der Eingeweide zu finden. Es handelte sich aber leider immer um Tiere, die mit anderen in einem gemeinsamen Schälchen waren und daher kein eigenes Protokoll erhalten hatten. Auf die Anhaltspunkte, die sie mir jedoch trotzdem lieferten, komme ich noch zurück. Da die Experimentierzeit zu Ende war, konnten damals keine neuen Versuche mehr gemacht werden.

Im Jahre 1906 wurde von Spemann ein Versuch mitgeteilt, durch den er bei Einzeltieren die Bildung von Situs inversus hervorrufen konnte. An Eiern von *Bombinator* und *Rana esculenta* wurde im Neurulastadium im mittleren Teil der weit offenen Medullarplatte ein vier-eckiges Stück herausgenommen und um 180° gedreht wieder eingepflanzt, so daß rechts und links, vorn und hinten vertauscht waren (Abb. 3). Der Erfolg dieser Versuche, die von Pressler und Meyer im Anschluß an Spemann an seinem Material durchgearbeitet und von Meyer neben den genannten Arten auch an *Bufo (variabilis und vulgaris)* fortgesetzt wurden, war, daß Situs inversus entstand, und zwar wurden in den meisten Fällen sowohl Darm wie Herz invertiert, ja selbst das asymmetrisch gelegene Spiraculum im Kiemendeckel. Diese Tatsachen im Zusammenhang mit einigen Beobachtungen an Zwillingen führten Spemann zu einer Erklärungsmöglichkeit, auf die ich im folgenden eingehen werde.

Spemann und Falkenberg haben die Beobachtung gemacht, daß sehr häufig bei experimentell erzeugten Zwillingen einzelne Organe der einen Körperseite Defekte aufweisen oder kleiner sind als die der anderen Körperseite oder zuweilen auch ganz fehlen. Bei Zwillingen eines Paares sind immer die entgegengesetzten Seiten defekt. Die Vermutung, daß es sich dabei um die innenständigen Seiten, also die bei der Operation von der Verletzung betroffenen Seiten handelt, wird durch alle Tatsachen gestützt und kann keinem Zweifel unterliegen. In vielen Fällen zeigt sich die Benachteiligung dieser Körperseiten auch darin, daß der ganze Körper des Tieres eine mehr oder weniger starke Einkrümmung »nach innen« aufweist. Damit war zugleich ein Anhaltspunkt gegeben zur Unterscheidung rechter und linker Zwillinge.

Abb. 3. Neurula von *Bombinator* (1906, 5) mit umgedrehtem Rückenstück, zwei Stunden nach der Operation. Original v. Prof. Spemann. (Nach Meyer 1912, Abb. 1, S. 86.)

Spemann nimmt nun an, daß allen Teilen des Darmes eine Neigung zu einseitiger asymmetrischer Krümmung innewohnt, daß diese Krümmungstendenz aber in denjenigen Teilen des Darmdaches, die bei den Umdrehungsversuchen von der Operation betroffen wurden, ganz besonders stark ausgeprägt ist, so daß bei Invertierung dieses Darmteiles von hier aus sekundär durch abhängige Differenzierung der übrige Darmstraktus invertiert werden kann. Diese Krümmungstendenz des Darmes wird nun nach Spemann an linken Zwillingen durch die erwähnten anormalen Krümmungen des Körpers, die auf frühen Entwicklungsstadien wohl immer auftreten, unterstützt, während sie bei rechten Zwillingen in der entgegengesetzt gerichteten Krümmung des Körpers einen Widerstand findet, der unter Umständen hinreicht, um die Krümmungstendenz des Darmes zu überwinden. So wäre es dann zu verstehen, daß bei rechten Zwillingen der Situs normal, aber auch invers sein kann.

Spemann und Falkenberg haben unter 32 rechten Zwillingen 14 Exemplare mit Situs inversus gefunden, außerdem zwei Fälle, bei denen wahrscheinlich Situs inversus vorlag und einen Fall, der ziemlich unsicher war. Bei meinen Untersuchungen vom Sommer 1918 waren unter 15 rechten Zwillingen zwei mit invertiertem Situs. Dazu kam ein dritter, bei dem nur das Herz invertiert war.

Bei vorderen Verdoppelungen fand Spemann unter 12 Objekten nur 2 Tiere, bei denen das rechte Vorderende normalen Situs hatte, also 10 mal Inversion. Unter meinen Versuchstieren von 1918 waren unter 6 vorderen Verdoppelungen 3 Tiere, deren rechtes Vorderende eine Umkehrung der Eingeweide aufwies. Bei einem dieser Tiere war die Lagerung des Herzens unklar. Auf 2 Tiere, bei denen der linke Zwillling bzw. das linke Vorderende Situs inversus aufwies, werde ich an anderer Stelle eingehen, da sie unter besonderen Bedingungen entstanden sind.

Eine weitere mögliche Erklärung für die Umkehrung des Situs sieht Spemann darin, daß das Ei um die Eiachse herum eine bilateral-symmetrische Mikrostruktur aufweist, die bei fest bestimmtem vegetativen und animalen Pol die Rechts- und Linksverschiedenheit des Eies hervorrufen würde. Bei der Durchschnürung im Zweizellenstadium müßte dann nach Analogie eines Kalkspatzwillings, der durch Druck auf die Gleitfläche hervorgerufen wird, eine Invertierung der Struktur in dem einen Zwillling bewirkt werden.

Spemann gibt der ersten Hypothese den Vorzug, doch hält er es auch nicht für unmöglich, daß beide Erklärungen zugleich Gültigkeit haben könnten, da die eine derselben die andere nicht auszuschließen braucht.

Als ich bei meinen Versuchen die Einzeltiere mit Situs inversus fand, überlegte ich mir, wie sie mit diesen Erklärungsversuchen in Einklang

zu bringen seien und ob sie wohl für den einen oder den anderen Fall die Entscheidung liefern könnten. Von den 3 zuletzt gefundenen Einzeltieren befand sich eines gemeinsam mit einem normalen Tier in einem Schälchen. Beide waren im Zweizellenstadium geschnürt worden und zeitweilig zum Zwecke einer anderen Beobachtung isoliert gewesen und getrennt protokolliert, dann aber wieder zusammengebracht worden. Beide hatten den Vermerk: Urmund nur in einer Hälfte entwickelt. Also auch hier war wie bei jenem ersten Tier, das im Dotterpfropfstadium operiert worden war, nur in einer Hälfte das Differenzierungszentrum für die dorsalen Organe vorhanden und damit die Möglichkeit zur Entwicklung gegeben, während die andere Hälfte entweder allmählich resorbiert wurde oder sich abgelöst hat. Dabei braucht es sich in diesen beiden Fällen nicht um eine genau frontale Schnürung zu handeln, bei der dorsale und ventrale Hälfte geteilt werden, sondern es können auch beliebige Teile abgeschnürt sein, die ohne Differenzierungszentrum keiner selbständigen Entwicklung fähig sind. Bei geringer Übung im Operieren wird die Ebene der Ligatur sehr häufig den Keim schräg durchschneiden.

Über die beiden weiteren Tiere mit Situs inversus ist nur zu erwähnen, daß beide im gleichen Schälchen waren, ziemlich stark ventralwärts gekrümmt waren und beide im dorsalen Flossensaum einen Einschnitt aufwiesen. Sie waren im Blastulastadium geschnürt worden. Sie lieferten mir keine neuen Anhaltspunkte. — Von Wichtigkeit ist hier nun auch noch das schon kurz erwähnte Zwillingspaar, bei dem der linke, ziemlich stark defekte Zwilling Situs inversus zeigte und außerdem eine ebenfalls stark defekte Duplicitas anterior, bei der beide Vorderenden Situs inversus hatten.

Die übereinstimmenden Bemerkungen in den erwähnten Protokollen »Urmund gegen die Ligatur verschoben«, die das Kriterium enthielten dafür, daß jeweils in einer abgeschnürten Hälfte die Entwicklung nicht über das bläschenartige Stadium gelangt sein konnte, führten mich zu dem Gedanken, daß doch wohl infolge der Abschnürung eines Teiles bei allen diesen Tieren etwas fehlt, was in der normalen Entwicklung vorhanden ist. Wenn aber bei allen Tieren, die Situs inversus haben, etwas fehlt, was in der normalen Entwicklung vorhanden ist, so muß auch bei rechten Zwillingen etwas fehlen, was bei den linken Zwillingen vorhanden ist. Mit anderen Worten, auf der linken Seite des Keimes muß irgendetwas sein, das normalerweise dafür sorgt, daß die Krümmungen des Darmes und der Herzscheife immer nach derselben Seite erfolgen. Der linke Zwilling mit Situs inversus, der oben kurz erwähnt wurde, ebenso die Duplicitas anterior mit Situs inversus an beiden Vorderenden, stammten aus mißglückten Schnürversuchen, bei denen beide Hälften schon bei der Durchschnürung starke Defekte erhalten hatten, und einen Teil des Keimmaterials ausgestoßen

hatten. Diese Befunde brauchten also der oben dargelegten Annahme nicht zu widersprechen.

Nun ergibt sich die weitere Frage: Läßt sich das Etwas, das wir in der linken Keimhälfte vermuten, näher bestimmen? Nach allem, was die bei Einschnürung entstandenen, doch sehr seltenen Fälle von Einzeltieren mit Situs inversus vermuten lassen, ist dieses Etwas an einer bestimmten Stelle lokalisiert. Denn es ist naheliegend, daß Situs inversus nur dann entsteht, wenn ein bestimmter Keimbezirk abgeschnürt wird, da sonst wohl öfter bei Schnürung eine Umkehrung der Eingeweide zu beobachten sein würde. Wenn es gelingen sollte, diese Stelle aufzufinden, so müßte man durch Herausnahme derselben Situs inversus erzeugen können. Um die Stelle bestimmen zu können, müßte der Eingriff in einem Stadium vorgenommen werden, in dem man sich bereits über die einzelnen Richtungen des Keimes orientieren kann, also frühestens im Gastrulastadium. Wenn man systematisch sämtliche mögliche Calotten der linken Keimhälfte abschneidet, müßte man natürlich den Ort bestimmen können.

Herr Geheimrat Spemann hatte die Freundlichkeit, als ich ihm dies Experiment vorschlug, und die oben genannte dritte Erklärungsmöglichkeit darstellte, mir das ganze Thema zu überlassen, auch das im Sommer 1918 in seinem Auftrag gewonnene Material, und so habe ich denn im Sommer 1919 die Versuche fortgesetzt.

Dieser Sommer war außerordentlich ungünstig für das Experiment, da die Laichperiode eine ausnehmend kurze war. Bei meinen ersten Versuchen, zunächst durch Entfernung größerer Stücke den ungefähren Ort zu bestimmen, gelang es mir sehr selten, die Larven so weit aufzu ziehen, um den Situs erkennen zu können. Doch erhielt ich schon bei diesen Versuchen ein Exemplar mit Situs inversus (7 I β), auf das ich später zurückkommen werde. Da ich diesen schlechten Ausfall des Versuchs auf die übermäßige Größe des entfernten Stückes zurückführte, versuchte ich, ob sich nicht durch Überlegung aus den Erfahrungen an anderen Experimenten die Stelle im Voraus annähernd bestimmen läßt. Die schon erwähnten Versuche von Spemann, Pressler und Meyer, bei denen im Neurulastadium durch Umdrehen eines rechteckigen Stückes aus der Medullarplatte Situs inversus hervorgerufen wurde, deuteten ja auch schon daraufhin, daß bestimmte Stellen der Körper- oder Darmwand eine wichtige Rolle für die normale Lagerung der Eingeweide haben. Diese Versuche waren an Anurenlarven gemacht. Wenn auch anzunehmen ist, daß diese Tiere ähnliche Entwicklungsbedingungen zeigen wie *Triton taeniatus*, so war es mir doch sehr wichtig, als ich in der Arbeit von Spemann 1918 einen kurzen Absatz fand, in dem er mitteilt, daß er bei *Triton taeniatus* durch Umdrehung eines Teiles der Rückenplatte um 180° im Gastrulastadium

eine Larve mit Situs inversus erhielt. Bei meiner Annahme, daß auf der linken Seite des Keimes etwas lokalisiert ist, was die Richtung der Darmkrümmung bestimmt, sind diese Experimente sehr leicht dadurch erklärt, daß durch die Umdrehung des Stückes in der Rückenplatte dieser Faktor auf die rechte Seite gebracht wurde und nun in der entgegengesetzten Richtung wirkt, also Inversion des Situs hervorrufen muß.

Ich stellte nunmehr Versuche an, bei denen kleine Stücke in mehr oder weniger kurzer Entfernung vor dem Urmund auf der linken Seite des Keimes entfernt wurden. Die Keime wurden sofort nach der Operation unter dem Mikroskop mit dem Abbeschen Zeichenapparat gezeichnet. Diese Versuche waren in großem Umfange angesetzt; doch gelang es mir leider wieder nur selten, die Keime am Leben zu erhalten. Nur einige wenige Tiere gelangten zur Entwicklung. Von 5 Exemplaren, bei denen die einzelnen Teile des larvalen Darmsystems

Abb. 4. Gastrulastadium mit schwach erkennbarer Medullarrinne. Auf der linken Seite des Keimes ist ein kleines viereckiges Stück herausgenommen. Aus den in *a-c* (41 *d*, 55 *a*, 56 *e*) abgebildeten Keimen entwickelten sich Larven mit normalem Situs.

bereits voll ausgebildet waren, zeigten 4 normalen Situs, eines dagegen Umkehrung des Situs. Dazu kommt ein Fall mit Situs inversus, bei dem das betreffende Tier auf einem früheren Stadium fixiert werden mußte. Die Schnittuntersuchung zeigte hier ebenfalls, daß die bereits deutlichen Asymmetrien des Darmes und des Herzens invertiert waren.

Der Ort, an dem ein Stück des Gastruladaches herausgenommen war, war bald mehr, bald weniger nahe am Urmund, bald mehr median, bald mehr seitlich gelegen. Die Zeichnung, die die Stelle des herausgenommenen Teiles zeigt, findet sich für einige normale Tiere in Abb. 4 (41 *d*, 55 *a*, 59 *e*), für die Objekte mit Umkehrung der Eingeweide in Abb. 5 (56 *d*, 57 *d*). Abb. 6 (7 I β) zeigt eine Zeichnung, die angibt, an welcher Stelle das Tier operiert wurde, das in der ersten Versuchsserie Situs inversus aufwies. Hier wurden, wie erwähnt, größere Stücke herausgeschnitten oder ganze Calotten abgeschnitten. Das kleine Stück des zweiten Versuchs ist der Lage nach in dem großen Stück des ersten Versuchs enthalten.

Die Lagerung der Eingeweide läßt sich von einem gewissen Stadium an im allgemeinen leicht durch die durchsichtige Bauchdecke erkennen. Die Objekte wurden aber, um jeden Irrtum auszuschließen, in Schnitte zerlegt

Abb. 5. Gastrulastadium. Die Medullarrinne ist deutlich. Bei *b* sind auch die Medullarwülste bereits ganz schwach angedeutet. Durch Herausnahme eines kleinen Stückes auf der linken Seite des Keimes wurde bei beiden Objekten Situs inversus erzielt. (*a* = 56 d., *b* = 57 d.)

Abb. 6. Gastrulastadium mit spaltförmigem Urmund (*Um*). Der Urmund ist punktiert gezeichnet, da er unten gelegen ist. Ungefähr $\frac{2}{3}$ der linken Rückenplatte sind entlernt. Die Wundränder sind bereits stark zusammengezogen. Aus diesem Keim ging eine Larve mit invertiertem Situs viscerum hervor. (7 I. 3.)

und nach der Bornschen Methode wurden der Darm und seine Anhänge zum Wachsmodell rekonstruiert.

Abb. 7. Graphische Rekonstruktion von Herz, Leber und Darmkanal in der Ansicht von unten und etwas von links. Die Ausbildung und Lagerung der Bauchorgane ist völlig normal. Vergr. 40. (Nach Spemann 1913, Taf. 21, Abb. 70.)

Die normale Lagebeziehung der Organe zueinander ist kurz folgende (Abb. 7): Der Schlund setzt sich ohne besonderen Übergang in den Magen fort, der auf der linken Körperseite liegt und durch die mehr rechts gelegene Leber bedeckt wird. Die Gallenblase liegt unter der rechten Spitze der Leber. An den Magen schließt sich ebenfalls auf der linken Körperseite der Vorderdarm an, der zunächst in einem nach unten und nach rechts offenen Bogen dorsalwärts aufsteigt und sich dann wieder ventralwärts wendet in einer Schlinge, die nach oben und hinten links geöffnet ist. Das Pankreas liegt in der Höhlung dieser Schlinge und sieht auf der linken, zuweilen auch auf der rechten Seite etwas hervor. Das Herz beschreibt eine Spirale, durch die das Blut im umgekehrten Sinne des Uhrzeigers fließt. Die Darmdottervene steigt auf der linken Seite des Darmes auf und mündet auf dieser Seite in den Venensinus, während der Bulbus arteriosus auf der rechten Körperseite aufsteigt.

Alle diese Organe sind bei den beiden Tieren, bei denen das Darmsystem zur vollen Entwicklung

gelangt ist, in vollkommenster Weise invertiert (Abb. 8 [7 I β]). Bei dem dritten Tier (Abb. 9, 57 d), das auf einem früheren Stadium fixiert wurde, läßt sich an den Schnitten deutlich erkennen, daß die Leberanlage nach links ausweicht, anstatt nach rechts, daß der Vorderdarm dagegen nach rechts gedrängt wird, ferner daß von den in diesem Stadium noch doppelt vorhandenen Darmdottervenen die rechte die sehr viel stärkere ist, entsprechend dem geringeren Raum, der ihr infolge der nach links drängenden Leber zur Verfügung steht¹⁾.

Abb. 8. Rekonstruktion von Herz, Leber und Darmkanal nach der Bornschen Methode. Die Ausbildung und Lagerung der Bauchorgane ist völlig normal, ihre Lagerung jedoch ist invers. (M. Simon gez.)

Abb. 9. Horizontalschnitt durch das Objekt 57d. Die rechte sehr starke Dottervene mündet in den Sinus venosus. Außer dem Venensinus ist der Bulbus arteriosus auf diesem Schnitt getroffen. Der Darm zeigt auf der linken Seite eine starke Vorwölbung, die die Leberanlage darstellt. Alle Organe sind invertiert. Vergr. 85:1. (M. Simon gez.) Der Schnitt ist vom Bauch gesehen.

Diese stärkere Dottervene mündet in den Venensinus, der dann in die schon ausgebildete Herzspirale führt, die hier eine Windung im Sinne des Uhrzeigers beschreibt, also invertiert ist²⁾. Alle diese Tatsachen lassen daher auch bei diesem Tier eine vollständige Inversion der Eingeweide erwarten.

¹⁾ Bei der weiteren Entwicklung wird nach Presslers Beobachtungen an Anuren die weniger starke Dottervene der Leberseite von der Leber durchwachsen und in die Leber aufgenommen.

²⁾ Im Protokoll ist vermerkt, daß der Herzbeutel ziemlich stark aufgetrieben ist.

Wenn nun von den sieben Tieren, bei denen die herausgenommenen Stücke eine ungefähr gleiche Lage haben, nur drei Situs inversus aufweisen, so kann man also nicht durch Herausnahme der fraglichen Stelle mit unbedingter Sicherheit Situs inversus erzwingen, wie denn ja auch bei rechten Zwillingen durchaus nicht immer eine Umkehrung der Eingeweide erfolgt. Wenn dagegen im Neurulastadium ein bestimmtes Stück der Rückenplatte um 180° gedreht wurde, ließ sich immer ein von dieser Stelle ausgehender Einfluß erkennen, der sich entweder in einer Inversion des Situs zeigte oder in einer gestörten Lagerung der Eingeweide.

Bei rechten Zwillingen und bei Herausnahme eines Stückes auf der linken Seite der Gastrula fehlt dieser Einfluß offenbar.

Wir können aus dieser Tatsache zunächst soviel folgern, daß jedenfalls bei Vorhandensein des Faktors, der an dieser Stelle lokalisiert ist, die Richtung, die die Darmkrümmung und wahrscheinlich ganz besonders die erste Asymmetrie des sich entwickelnden Darmtrakts nimmt, unter einem von dieser Stelle ausgehenden Einfluß steht, daß jedoch beim Nichtvorhandensein dieses Faktors die absolute Sicherheit, mit der die Krümmungen nach einer bestimmten Seite erfolgen, geschwunden ist. Ich vermute deshalb, daß die Wachstumsprozesse, die die Asymmetrie des Darmsystems bedingen, potentiell beiden Körperseiten zukommen, daß aber von der hier aufgefundenen Stelle der linken Körperseite normalerweise ein Einfluß ausgeht, der bewirkt, daß die Krümmungen des Darmes nach einer ganz bestimmten Seite hin erfolgen. Sobald dieser Einfluß fehlt, müßte es dann dem Zufall überlassen sein, ob die Krümmung nach links oder rechts vor sich geht. So würde es denn auch verständlich, daß bei rechten Zwillingen, die infolge der medianen Durchtrennung der Eier den Faktor nicht miterhalten haben, zuweilen Situs inversus, zuweilen normaler Situs auftritt.

Herr Geheimrat Spemann machte mir s. Zt. den Einwand, daß bei Herausnahme eines Stückes auf der linken Seite des Tieres durch den Wundverschluß immer eine geringe Krümmung des Keimes hervorgerufen werden könnte, und dadurch die Bedingungen geschaffen werden können, die er als maßgebend für die Entstehung von Situs inversus bei Zwillingen ansieht.

Dieser Einwand bezog sich auf meinen ersten Plan, durch Herausnahme größerer Stücke den ungefähren Ort zu bestimmen. Je kleiner die Wunde ist, desto geringer wird natürlich die Wahrscheinlichkeit, daß der Wundverschluß zu Krümmungen Anlaß gibt.

Es ist ja möglich, wenn infolge Fehlens des richtenden Reizes der Zufall über die Richtung der Darmkrümmung entscheidet, daß zufällige Krümmungen des Körpers dieselbe beeinflussen, aber die Möglichkeit, daß Krümmungen des Körpers nach links oder rechts die

einzig ausschlaggebenden Faktoren für die Richtung des Situs sind, wird, wie ich glaube, durch verschiedene Tatsachen ausgeschlossen. Man müßte nämlich alsdann unbedingt erwarten, daß bei der normalen Entwicklung die Krümmungen des Embryo, dem bei weiterem Wachstum der Raum innerhalb der Hüllen zu eng wird, immer nach einer Seite erfolgen. Das ist aber nicht der Fall. Ich konnte in diesem Sommer (1920) die Beobachtung machen, daß der Embryo in einem Stadium, wo er sich noch nicht innerhalb der Hüllen bewegen kann, wo er aber bereits gezwungen ist, infolge seines Längswachstums den Körper nach links oder rechts zu krümmen, von beiden Möglichkeiten Gebrauch macht.

Ebenso wird durch die Tatsache, daß ein linker Zwilling, der sehr deutlich die für linke Zwillinge typische Krümmung aufweist, Situs inversus haben kann, doch wohl gezeigt, daß wir noch in anderen Ursachen, als den Krümmungen des Körpers, den ausschlaggebenden Grund für die Inversion suchen müssen.

Man könnte ja noch, um die Frage endgültig richtig zu stellen, nachdem einmal der Ort, von dem aus ein Einfluß angenommen wird, auf der linken Seite des Keimes bestimmt wurde, nunmehr symmetrisch gelegene Stücke herauschneiden, um dadurch auch im Experiment eine einseitige Krümmung vollkommen auszuschalten.

Wie mir Herr Geheimrat Spemann mitteilte, sind die Versuche über Situs inversus in Freiburg wieder aufgenommen, so daß von dort weitere Aufklärung zu erwarten ist. Ich bin vorläufig durch andere Experimente davon abgehalten, die hier mitgeteilten Untersuchungen auf breitere Basis zu stellen und weiter durchzuarbeiten.

Die Lagerung des Embryo innerhalb der Eihüllen hat von jeher eine große Rolle gespielt bei den Versuchen zur Deutung des Situs inversus viscerum (K. E. von Baer 1828, Ahlfeld 1880, Förster 1865, Birschhoff),¹⁾ doch konnten die darüber angestellten Vermutungen sich niemals eindeutig auf entsprechende Tatsachen stützen, da es sich bei den ersten Untersuchungen zumeist um Organismen mit intrauteriner Entwicklung handelte.

Besonders der Situs inversus des Menschen bildet den Gegenstand einer ausgedehnten Literatur. Auch beim Menschen wurde die Beobachtung gemacht, daß Situs inversus immer nur bei rechten Zwillingen auftritt. Diese Feststellung ließ sich natürlich nur an partiellen Doppelbildungen nach Art der Siamesischen Zwillinge machen, da für normale Zwillinge ein Kriterium zur Unterscheidung eines rechten und linken Zwillings fehlt. Doch gründet sie sich auf ein ziemlich umfangreiches Material. Koller nimmt an, daß Situs inversus beim Einzelmenschen sich von einer symmetrisch gebauten Doppelanlage ableiten läßt, bei

¹⁾ Zitiert nach Küchenmeister, S. 104.

welcher der Zwilling Bruder mit normalem Situs untergegangen ist. Wenn wir diese Auffassung dahin erweitern, daß wir sagen, es kann frühzeitig eine Keimhälfte zugrunde gegangen sein, die, je nachdem ob die erste Furchung eine streng gesetzmäßige Richtung einhält, worüber noch nichts bekannt ist, entweder immer einer Zwillingshälfte entspricht, oder wie bei den Schnürversuchen beliebige Keimteile enthalten kann, so würde bei dieser Voraussetzung die hier gegebene Deutung eventuell auch für den Menschen Anwendung finden können.

Experimentelle Beeinflussung des Situs viscerum, wie sie bei einer Entwicklung außerhalb des mütterlichen Organismus möglich ist, wurde zuerst am Hühnchen-Embryo versucht. Spemann führt einen Versuch von St. Warynski und Fol aus dem Jahre 1884 an, bei dem diese Autoren durch stärkere Erwärmung der linken Seite beim Hühnerei Situs inversus hervorgerufen haben. Dieser Versuch war folgender: »Nach 24stündiger Bebrütung wurde ein Fenster in die Eischale geschnitten und durch dieses ein Thermokauter eingeführt; er wurde dem Embryo parallel zu seiner Längsachse von oben links her so weit genähert, als es ohne Berührung der jenen bedeckenden Eiweißschicht möglich war. Die strahlende Wärme sollte die linke Seite des Embryo so weit schädigen, daß sie gegen die rechte in der Entwicklung zurückblieb. Dann wurde die Schale wieder verschlossen und die Bebrütung noch 2—3 Tage fortgesetzt. Der Erfolg war bei Eiern, die 24—36 Stunden bebrütet waren, oft vollständige Inversion« (Spemann 1919, S. 411). Spemann deutet diesen Versuch in Übereinstimmung mit diesen Autoren dahin, daß durch die Hitze die Wachstumsenergie in der linken Seite gehemmt wurde und dadurch eine Einkrümmung auf dieser Seite hervorgerufen wird, die dann ebenso wie bei rechten Zwillingen die Inversion des Situs veranlaßt.

Versuche von Dareste (1877), der durch einseitige Erwärmung der Eier Heterotaxie (= Situs inversus) erhielt, wurden von St. Warynski und Fol ebenso gedeutet und gaben die Veranlassung zu ihrem Versuche.

Die durch meine Experimente gewonnene Möglichkeit zur Erklärung des Situs inversus würde auch dem eben erwähnten Versuche gerecht werden, wenn man annimmt, daß durch die Hitzewirkung der Faktor, der als Richtungsreiz die Krümmung des Darmes zu bestimmen pflegt, unwirksam gemacht wird. Es ist ja anzunehmen, daß der normale Verlauf mancher Reaktionen innerhalb des Organismus an eine bestimmte oder doch eng begrenzte Temperatur gebunden ist.

Für die Frage nach den ursächlichen Beziehungen zwischen dem Situs viscerum und Situs cordis liefern meine Experimente keine neuen Gesichtspunkte. Die Auffassung von Spemann, Pressler, Becher und Meyer, daß es sich hier möglicherweise um einen Fall von »doppelter Sicherung« handeln kann, indem nämlich das Herz abhängig

vom Darmtraktus ist, sich aber dennoch zuweilen selbständig in umgekehrter Richtung entwickeln kann, läßt sich vielleicht in einer Hinsicht noch etwas mehr spezialisieren, wenn man einige von Dürken aufgezeigte Tatsachen heranzieht. Es ist eine auffallende Erscheinung, daß bestimmte Korrelationen, die von Dürken in Göttingen an *Rana fusca* experimentell nachgewiesen wurden, von Luther in Rostock an derselben Spezies nicht gefunden werden konnten. Wir müssen daher nach Dürken mit einem verschiedenen entwicklungsmechanischem Verhalten einzelner Rassen rechnen. Korrelationen, die bei einer Rasse absolut festgelegt sind, brauchen bei einer anderen gar nicht zur Wirksamkeit zu kommen, vielleicht, weil sie durch andere Abhängigkeitsbeziehungen ersetzt wurden. Dabei braucht es sich natürlich nicht immer um lokal getrennte Rassen zu handeln; so hat Hertwig in der Umgebung Münchens bereits mehrere Lokalrassen nachweisen können, deren jede bezüglich der Differenzierung des Geschlechts ein anderes charakteristisches Verhalten aufweist (Dürken 1919, S. 202). Es ist daher die Möglichkeit gegeben, daß man z. B. bei Tritonen in gleichzeitig verwandtem Experimentiermaterial solche verschiedenen Rassen bearbeitet. So würde sich eine leicht verständliche Erklärung dafür bieten, daß in der Mehrzahl der Fälle der Situs cordis, obgleich sein Anlagematerial von der Operation nicht betroffen wurde, dennoch der Invertierung des Darmes folgt, daß er aber in manchen Fällen auch unabhängig vom Darm sich in entgegengesetzter Richtung entwickeln kann.

Von Interesse ist wohl noch der Hinweis auf ein kürzlich von Runnström veröffentlichtes Ergebnis. Seine an Seeigeleiern ausgeführten Untersuchungen über die Determination der Asymmetrie führten ihn zu dem Schluß, daß bei dem untersuchten Objekt (*Henricia sanguinolenta* und *Solaster spec.*) deutlicherweise auf der rechten Seite etwas fehlt, was die linke Seite hat, oder daß vielleicht eine Hemmung auf der rechten Seite vorliegt. Runnström hatte Eier in vorgeschrittenen Furchungsstadien längs der Symmetrieebene in zwei Hälften zerlegt und gefunden, daß die linke Hälfte zu rechter Zeit ein Hydrocöl ausbildete und daß auch die Ambulacralreihen an dieser Seite normal erschienen, während bei der rechten Hälfte das Hydrocöl erst viel später, bisweilen überhaupt nicht auftrat. Die oben erwähnte Schlußfolgerung aus diesen Beobachtungen bietet wohl auf jeden Fall eine bemerkenswerte Analogie zu der hier gewonnenen Auffassung über die Ursache der spezifisch gerichteten Asymmetrien bei Tritonen, wenn es sich auch wohl im einzelnen in beiden Fällen um ganz verschiedenartige Vorgänge handeln wird.

Zusammenfassung.

Situs inversus viscerum kann experimentell erzeugt werden durch Herausnahme eines Stückes auf der linken Seite der Gastrula.

Die Tatsache, daß Situs inversus im allgemeinen nur bei linken Zwillingen auftritt, erklärt sich dadurch, daß die linke Hälfte des Keimes etwas hat, was die rechte Hälfte nicht hat. Dieses Etwas ist an einer bestimmten Stelle lokalisiert und scheint normalerweise den bestimmenden Einfluß auszuüben für die spezifische Richtung der Darmasymmetrien. Beim Fehlen dieses Einflusses scheint es dem Zufall überlassen zu sein, ob die Krümmungen des Darmes nach links oder rechts erfolgen.

Literaturverzeichnis.

- Ahlfeld, Fr., Die Mißbildungen des Menschen. Leipzig. — 1912. Becher, S., Über doppelte Sicherung, heterogene Induktion und assoziativen Induktionswechsel. Zool. Jahrbücher. Suppl. 14. Bd. 3. S. 501—572 u. 5 Textabb. — 1877. Dareste, B., Recherches sur la production artificielle des monstruosités. Paris 1877. — 1912. Dürken, B., Über frühzeitige Exstirpation von Extremitätenanlagen beim Frosch. Ein experimenteller Beitrag zur Entwicklungsphysiologie und Morphologie der Wirbeltiere unter besonderer Berücksichtigung des Nervensystems. Zeitschr. f. wiss. Zoologie. Bd. 99. S. 189—357. — 1919. Ders., Einführung in die Experimentalzoologie. Berlin 1919. — 1865. Förster, A., Die Mißbildungen des Menschen. Jena 1865. — 1893. Hertwig, O., Über den Wert der ersten Furchungszellen für die Organbildung des Embryo. Experimentelle Studien am Frosch- und Tritonei. Arch. f. mikrosk. Anatomie. Bd. 42. — 1899. Koller, A., Ein Fall von Situs viscerum inversus und seine Deutung. Virchows Arch. f. path. Anat. Bd. 156. S. 115—150. — 1883. Küchenmeister, Die angeborene vollständige seitliche Verlagerung der Eingeweide des Menschen, Leipzig 1883. — 1913. Meyer, R., Die ursächlichen Beziehungen zwischen dem Situs viscerum und Situs cordis. Arch. f. Entw.-Mech. Bd. 37. S. 85—107. — 1920. Mangold, O., Fragen der Regulation und Determination an umgeordneten Furchungsstadien und verschmolzenen Keimen von *Triton*. Arch. f. Entw.-Mech. Bd. 47. — 1911. Pressler, K., Beobachtungen und Versuche über den normalen und inversen Situs viscerum und cordis bei Anurenlarven. Arch. f. Entw.-Mech. Bd. 32. — 1919. Runnström, J., Entwicklungsmechanische Studien an *Henricia sanguinolenta* Forbes und *Solaster spec.* Arch. f. Entw.-Mech. 1920. Bd. 46. — 1909. Schwalbe, E., Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere. III. Teil: Die Einzelmäßigkeiten. S. 32—40. — 1900. Spemann, H., Experimentelle Erzeugung zweiköpfiger Embryonen. Sitz.-Ber. d. medicin. Ges. zu Würzburg. — 1901—1903. Ders., Entwicklungsphysiologische Studien am Tritonei. 1—3. Arch. f. Entw.-Mech. Bd. 12, 15, 16. — 1904. Ders., Über experimentell erzeugte Doppelbildungen mit 'zyklopischem Defekt. Zool. Jahrbücher. Suppl. 7. Festschr. f. August Weismann. — 1906a. Ders., Über eine neue Methode der embryonalen Transplantation. Verh. d. zool. Ges. 1906. S. 200. — 1906b. Ders., Über embryonale Transplantation. Verh. d. Ges. deutscher Naturforscher u. Ärzte 1906. — 1918. Ders., Über die Determination der ersten Organanlagen des Amphibienembryo. 1—6. Arch. f. Entw.-Mech. Bd. 43. S. 448—555. — 1919. Spemann, H., und Falkenberg, H., Über asymmetrische Entwicklung und Situs inversus viscerum bei Zwillingen und Doppelbildungen. Arch. f. Entw.-Mech. Bd. 45. S. 371—423. — 1884. Warynsky, St., et Fol, Herrmann, Recherches expérimentales sur la cause de quelques monstruosités simples et divers processus embryogéniques. Recueil Zoologique Suisse. T. I. p. 20—24.