Aus dem anatomischen Institut zu Bonn.

Experimentelle Untersuchung über die Entwicklung des Auges bei Froschembryonen.

Von

E. T. Bell, M. D.,

Instruktor der Anatomie an der Universität zu Missouri.

Hierzu Taf. XX und 7 Textfiguren.

Beim experimentellen Studium der Frage, wie sich nach Entfernung einer Hirnhälfte bei jungen Froschembryonen der N. opticus der anderen Seite entwickeln würde, erhielt ich zwei Larven, deren abnorme Augenentwicklung eine besondere Beschreibung verdienen dürfte.

Bei dem einen Embryo (Nr. 31) bildete die Retina einen integrierenden Bestandteil der Hirnwand auf der operierten Seite. Dieser Fund gibt Gelegenheit, die Schichten der Retina mit denen der Hirnwandung zu vergleichen und liefert einen Beitrag zur Entwicklungsphysiologie des Auges. Bei dem anderen Embryo (Nr. 11) hatte sich ebenfalls auf der operierten Seite eine Retina in der Hirnwand entwickelt; da aber das Hirn nicht ganz normal beschaffen war, so sind die Beziehungen zwischen Retina und Hirnwand nicht so deutlich als im ersten Falle. Der zweite Embryo besass auf der nicht operierten Seite zwei Augen, die sich von der Augenblase dieser Kopfhälfte aus werden entwickelt haben. Die genaue Analyse auch dieses Falles kann für die Entwicklungsphysiologie des Auges gleiches Interesse beanspruchen wie die des ersten. In Folgendem sollen nun die Zustände des Hirnes und der Augen bei den Embryonen gesondert beschrieben werden.

Nr. 31. Der betreffende Embryo (*Rana esculenta*) — nach Heron-Royer et Ch. van Bambeke: *Extrait des Archives der Biologie*. Tome IX — 1889 — war bei der Operation 3,5 mm lang. In diesem Stadium, welches man in Textfig. 1 abgebildet findet, ist die Schwanzknospe entwickelt und die Ohrblase noch nicht rund sondern halbmondförmig. Die Augenblase liegt dicht unter dem Ectoderm und die Linse ist als eine leichte Verdickung des äusseren Keimblattes zu erkennen.

Die Operation bestand in der Entfernung der einen Seite des Kopfes bis fast zur Ohrblase. Die Linie a b in Textfig. 2 zeigt die Lage des sagittalen Schnittes, Linie a b in Textfig. 1 die Lage des transversalen Schnittes bei der Operation. Die transversale Schnittlinie lag in diesem Falle dicht vor der Ohrblase. Operiert wurde mit einer dünnen, scharfgeschliffenen Lanzette unter einem Präpariermikroskop.

Der nunmehr zu besprechende Embryo 31 heilte in wenigen Stunden und entwickelte sich zehn Tage lang anscheinend normal weiter. Dann zeigte sich aber, dass der Embryo wegen abnormer

Fig. 1.

4 mm langer Embryo von *Rana esculenta* nur wenig älter als die Exemplare in Versuch 31 und 11. Die Linie a b zeigt den Verlauf des Querschnittes an, somit die caudale Grenze der entfernten Kopfhälfte. s = Saugnapfe. $\times 12$.

Fig. 2.

4 mm langer Embryo von *Rana esculenta*, Querschnitt durch die Augenblase kurz nach dem Stadium in dem operiert wurde. Die Linie a b bezeichnet den sagittalen Einschnitt. a g = primäre Augenblase. m = Mundhöhle. $\times 12$.

Entwicklung des Mundes und Pharynx zufolge der Operation nicht fressen konnte und höchstwahrscheinlich verhungern musste. Die Quappe begann früher als gewöhnlich schwächer zu werden und wurde am dreizehnten Tage nach der Operation getötet. Sie war um diese Zeit 7 mm lang. Die rechte Kopfhälfte war kleiner als die linke und rechts ein Auge äußerlich nicht sichtbar.

Für die mikroskopische Untersuchung wurde das Präparat in einer gesättigten Lösung von Sublimat mit 1 % Essigsäure fixiert. Während der Aus- und Entwässerung schrumpfte das Präparat, offenbar in Folge der weitgehenden Absorption des Bindegewebes während des Hungers. Die Serie wurde nach Einbettung in Paraffin geschnitten und mit Haematoxylin und Congorot gefärbt. Die Schnittdicke betrug 7,5 μ .

Wie in den meisten Fällen hatte auch dieser Embryo das durch die Operation entfernte Gehirn teilweise regeneriert. Fig. 1, Tafel XX zeigt einen Querschnitt durch den Kopf und die Lage der abnorm gelagerten Retina. Die Retina besteht deutlich in einer Einstülpung des ventrolateralen Teiles der Hirnwandung.

Fig. 4 ist nach einem weiter caudal gelegenen Schnitt gezeichnet. Die Retina ist noch vorhanden, liegt aber jetzt in der Wand des Infundibulum. Die Länge der Retina in orocaudaler Richtung beträgt 200 μ .

Fig. 2 zeigt, dass die verschiedenen Retinaschichten entwickelt sind. Eine Lage von Pigmentzellen p stellt an einer kurzen, aufwärts und lateral gelegenen Strecke die äussere Wand des Augenbeckers dar und geht in die mehrschichtige obere Hirnwand über. Fig. 3 und 5 zeigen Teile der Stäbchen- und Zapfenschicht bei starker Vergrösserung. Sie sind nicht so gut konserviert als im normalen linken Auge desselben Tieres. Aber das Aussen- und Innenglied ist bei den meisten unterscheidbar und in einigen auch die Plättchenstruktur des Aussen- gliedes. Die Ellipsoide (e) und Ölkugeln (o) können ebenfalls an Fig. 3 und 5 durch Vergleich mit Osmiumsäurepräparaten dieses Entwicklungsstadiums leicht erkannt werden. Zellgrenzen können an unserem Präparat, weder an der normalen noch an dieser regenerierten Retina erkannt werden, da offenbar die Schnittdicke zu gross ist. Da diese abnorme Retina sich in der Hirnwandung entwickelt hat, so ist eine Gelegenheit geboten, wie sie bisher noch nicht gefunden wurde, die Retinaschichten mit denen der Hirnwandung zu vergleichen. Zu diesem Zwecke wolle man Fig. 4 benutzen, die nach einem Schnitt nahe der caudalen Wand der Augenblase gezeichnet ist. Der Schnitt liegt gegen den für die Fig. 2 benutzten um 45 μ weiter schwanzwärts und ist zufolge dessen, den bekannten Entwicklungsvorgängen der Retina entsprechend, weniger weit entwickelt. In Fig. 4 geht die bei der normalen Retina innere granulierte Schicht in die weisse Substanz der anderen Hirnseite über. Die Stäbchen und Zapfenschicht entspricht dem Ependym und geht allmählich in dessen Zellen über (vergl. Fig. 2). Die beiden Körnerschichten gehen über in die graue Substanz der anderen Hirnseite. Die Ganglienzellenschicht ist an den Ecken in Zusammenhang mit der grauen Substanz, in die auch die Körnerschichten übergehen. Die innere

granulierte Schicht scheint bei ihrer Entwicklung die Ganglienzellen von der übrigen grauen Substanz getrennt zu haben. So würde man denn die Ganglienzellschicht als entsprechend den Commissurzellen auf der äusseren Oberfläche der grauen Substanz betrachten können. Ein junges Stadium der Retinabildung ist in Textfig. 3 wiedergegeben; sie zeigt einen Schnitt durch die Retina in der Hirnwand von Embryo 11 zu einer Zeit, wenn die Ganglienzellschicht von der inneren Körnerschicht eben durch

Fig. 3.

Embryo 11. Querschnitt durch das Hirn in der Gegend der Ohrblase mit Retina in der Hirnwand. Das Hirn ist abnorm entwickelt. a h = Augenbecherhöhle, d = dorsaler Teil des Diencephalon, d' = ventraler Teil des Diencephalon ungenau abgegrenzt gegen das Infundibulum. e c = Ectoderm. g n = Ganglion des Trigeminus. g z = Ganglienzellschicht. i r = innere retikulierte Schicht. k s = Körnerschichten. s z = Stäbchen- und Zapfenschicht der Retina. m = Muskelanlage. c h = Chorda dorsalis. o b = innere Wand der Ohrblase.

die innere retikuliert Schicht getrennt wird. So werden auch bei der normalen Entwicklung der Retina diese drei Schichten gebildet. Es wird sich empfehlen, vor der Besprechung des Ursprungs und der Entwicklung der abnorm gelagerten, oben beschriebenen Retina eine Übersicht über die Regeneration der Augenblase und des Hirns bei Amphibien, soweit dies bis jetzt bekannt geworden ist, zu geben.

Schaper¹⁾ entfernte bei 3 bis 5 mm langen Embryonen der *Rana esculenta* das Hirn ganz oder teilweise. Die entfernten Teile regenerierten sich nicht. Dieses Ergebnis wurde von Rubin²⁾ an 4 bis 5 mm langen Embryonen von *Rana fusca* bestätigt.

Spemann³⁾ zerstörte durch den Galvanocauter einen Teil der Augenblase bei *Rana fusca* vor dem Schluss der Medullarrinne. Die Augenblase wurde gewöhnlich ersetzt und erhielt auch eine Linse, wenn sie die Oberfläche des Kopfes erreichte. Wurde ein Teil der Medullarplatte seitlich von der Anlage der Retina zerstört, so entwickelte sich eine Retina von gewöhnlicher Grösse in der Hirnwand der verletzten Seite⁴⁾. Es fehlte dann der grössere Teil der Hirnwand, das Tapetum nigrum und der dorsale Teil des Opticusstieles in der operierten Kopfhälfte. Die Diagnose einer vorhandenen Retina stützte Spemann auf dem Verlust des Pigments, wodurch sie sich hell von der Umgebung abhebt und an der Fähigkeit, die Bildung einer Linse aus dem Ectoderm Ruf. auszulösen. Die beigegebene Abbildung zeigt auf der operierten Seite eine sehr dünne Hirnwand in der Gegend der beigebrachten Verletzung. Getötet wurden die Versuchsobjekte so früh, dass die Regeneration keinen hohen Grad erreichen konnte.

Lewis⁵⁾ schnitt die Augenblase an Froschembryonen auf dem Stadium, wie es meine Textfig. 2 zeigt, aus; sie wurde von dem zurückbleibenden Rest aus regeneriert, aber das entstandene Auge war kleiner als normal.

H. D. King⁶⁾ zerstörte die „eyeforming“ Region des Hirns an Froschembryonen vor Schluss der Medullarrinne mit Hilfe einer erhitzten Nadel. Auf der verletzten Seite wurde kein Auge ge-

¹⁾ A. Schaper, Experimentelle Studien an Amphibienlarven. Archiv für Entw.-Mech. Bd. VI. 1898.

²⁾ R. Rubin, Beziehung des Nervensystems zur Regeneration bei Amphibien. Inaugural-Dissertation. Rostock 1903.

³⁾ H. Spemann. Über Correlation in der Entwicklung des Auges. Anat. Anz. Ergänzungsheft 19. 1901.

⁴⁾ H. Spemann. Über Linsenbildung bei defekter Augenblase. Anat. Anz., Bd. XXIII, 1903.

⁵⁾ W. H. Lewis, Experimental Studies on the Development of the Eye in Amphibia. American Journal of Anatomy, Vol. 3, 1904.

⁶⁾ Helen Dean King, Experimental Studies on the Eye of the Frog Embryo. Archiv für Entw.-Mech., Bd. 1904.

bildet; die Hirnwand war in der Gegend des Eingriffs zuweilen sehr dünn.

O. Dragendorf¹⁾ entfernte auf dieselbe Weise Teile aus der Augenblase bei Hühnerembryonen während des dritten Brutetages. Völlige Entfernung der Augenblase verhinderte jede Regeneration; war aber ein Rest zurückgelassen worden, so entstand ein rudimentärer Augenbecher. Geringe Defekte wurden völlig ersetzt.

Nach den hier mitgeteilten Erfahrungen scheint in früheren Stadien der Entwicklung wenigstens beim Frosch und Huhn die Augenblase regenerationsfähig zu sein. Kleine Verletzungen heilen mit völligem Ersatz des Verlorenen aus. Wenn nur ein kleiner Teil der Augenblase zurückbleibt, so entsteht durch Neubildung aus ihm entweder ein rudimentärer Augenbecher oder ein kleines Auge. Wird dagegen die ganze Augenblase entfernt, so hört die Regeneration auf.

Allein alle Experimentatoren, welche angeben, die augenbildende Region gänzlich entfernt zu haben, umgrenzen nicht klar genug den Bezirk des Hirns, den sie zerstörten. Es ist nicht nachgewiesen worden, in welcher Ausdehnung das in frühen Entwicklungsstadien verletzte Gehirn der Wiederherstellung fähig ist.

In meinen Experimenten ist immer eine Kopfhälfte in demselben Stadium und nach derselben Methode, wie bei Embryo 31 angegeben wurde, entfernt worden. Immer trat Regeneration der Hirnwand ein; allein der Grad derselben variiert bedeutend. Jedesmal wurde die Hirnhöhle vollständig geschlossen, wenn die Wand auch nur durch eine einzige Lage dünner, abgeplatteter Hirnzellen gebildet wurde. Textfig. 4 gibt einen Schnitt durch das Diencephalon wieder: auf der regenerierten Seite ist die Wand nur ein- bis zweischichtig. In Textfig. 5 ist die regenerierte Seite zwei Drittel so dick als die andere, normale Seite und im histologischen Aufbau ihr ungemein ähnlich. Der Schnitt der Textfig. 5 liegt dabei vor der Gegend, wo früher der Querschnitt bei der Operation angelegt wurde, also mitten im regenerierten Gewebe; der grössere Teil der rechten operierten Seite des

¹⁾ O. Dragendorf, Experimentelle Untersuchungen über Regenerationsvorgänge am Auge und an der Linse bei Hühnerembryonen. Inaug.-Dissert., Rostock 1903.

Diencephalon und Mesencephalon hat bei diesem Embryo eine Wandstärke, die die Hälfte oder zwei Drittel der normalen linken Seite erreicht. Einen stärkeren Grad von Regeneration als den in Textfig. 5 dargestellten, habe ich nicht beobachtet. Auf der nicht operierten Seite ist gewöhnlich das Telencephalon von ungefähr gleichmässiger Wandstärke; aber oft kommen an dieser Stelle auch Abnormitäten vor. An einem Exemplar war

Fig. 4.

Embryo 45. Querschnitt des Diencephalon. Die regenerierte Seite des Hirns (r) ist nur 1 bis 2 Zellen dick. g = graue Substanz. w = weisse Substanz. $\times 50$.

Fig. 5.

Embryo 46. Querschnitt des Diencephalon. Die regenerierte Seite des Hirns (r) erreicht $\frac{2}{3}$ der entgegengesetzten normalen Seite. g = graue Substanz, n o = Nervus opticus. Nur auf der unverletzten Seite war ein Auge vorhanden. Auf der operierten Seite fehlte die Retina. V III = 3. Ventrikel. w = weisse Substanz. $\times 50$.

auf der operierten Seite das Telencephalon nur etwa ein Drittel so gross als normal und in einigen anderen Fällen begann dieser Hirnteil erst zu wachsen. In anderen ist keine Spur von Telencephalon auf der operierten Seite vorhanden. Operiert wurde vor dem Erscheinen des Telencephalon; offenbar war durch die Verletzung das Material zu einer Bildung entfernt worden. Das Telencephalon entsteht nicht, bis das Diencephalon der betreffenden Seite regeneriert ist.

Wie schon oben mitgeteilt, wurde in zwei Quappen eine Retina auf der operierten Seite in der Hirnwand entwickelt; die übrigen operierten Tiere regenerierten dagegen die entfernte Augenblase nicht.

Aus meinen Versuchen geht demgemäss hervor, dass jede Seite des vorderen Neuralrohrendes bei 3,5–4 mm langen Froschembryonen die Fähigkeit besitzt, die andere Hirnhälfte teilweise zu regenerieren. Spemann konnte die Regeneration der entfernten Hirnteile nicht erkennen, weil die von ihm benutzten Versuchstiere zu früh getötet wurden. Es lag nicht in dem Plane

meiner Untersuchungen, durch Querschnitte verschieden grosse Teile des Gehirns auf beiden Seiten zu entfernen; ich kann daher nichts darüber aussagen, ob ausser der symmetrischen Regeneration auch noch Regeneration in craniocaudaler Richtung bei Embryonen der *Rana esculenta* zu erzielen sei, d. h. ob z. B. das virtuell völlig entfernte Prosencephalon aus dem Diencephalon regeneriert werden könne. Während der Nachweis erbracht ist, dass bei älteren Froschembryonen Hirnsegmente nicht regeneriert werden, ist es bis jetzt, soweit mir bekannt geworden, unentschieden, ob eine symmetrische Regeneration aufträte, wie ich sie bei 3,5–4 mm langen Embryonen gefunden habe. Es ist wahrscheinlich, dass die Zellen eines gegebenen Querschnittes im Hirn die Fähigkeit, verloren gegangene Teile der anderen Seite zu ersetzen, länger erhalten, als die Fähigkeit, benachbarte Querschnitte zu regenerieren. Es werden ja auch die Energien symmetrisch gelagerter Zellen weniger verschieden sein als die Energien von Zellen, die auf derselben Seite in verschiedenen Querschnitten liegen.

Der erste Schritt zur Regeneration einer verletzten Hirnwand ist der Verschluss derselben. Erreicht wird dies durch Dehnung und Wachstum der Zellen an den Wundrändern. Diese Zellen bilden zuerst, wie Textfig. 4 erläutert, eine einzige dünne Lage. Damit kann die Regeneration beendet sein und die einschichtige Zellwand noch weiter gedehnt werden; oder es tritt Zellvermehrung ein, bis die Dicke der neuen Gewebsmassen dem Durchmesser der anderen normalen Seite sich nähert. Die weisse Substanz kann sich zu bilden beginnen, wenn die regenerierte Gehirnwand noch sehr dünn ist. In meinen Versuchen ist die Regenerationsgrösse am bedeutendsten bei den Embryonen, die am längsten lebten; aber dies Ergebnis besagt nichts weiter, als dass das Alter nach der Operation einer von den Faktoren ist, die zu berücksichtigen sind.

Für die Frage, wie und warum sich die Retina bei diesen Experimenten in der Hirnwand entwickelt, sind drei Möglichkeiten zu berücksichtigen, die zu einer Antwort führen können.

1. Man könnte annehmen, dass die Retina-Anlage zur Zeit der Operation schon differenziert ist und dass beim sagittalen Einstich die Lanzette nach der verletzten Seite abgewichen wäre (vergl. Textfig. 2); dadurch würde ein Teil der Retina-Anlage er-

halten bleiben. Die Retina-Anlage könnte sich bis nahe an die Mittellinie erstrecken, sodass eine geringe Abweichung hinreichen würde, einen Teil derselben bei der Operation unverletzt und in Zusammenhang mit dem übrigen Hirn zurückzulassen. Dann würde der im Tier verbliebene Rest der Retina-Anlage eine Retina in der Hirnwand regenerieren. In diesem Falle müsste man die Regeneration als eine von einem Fragment der Anlage ausgehende deuten, wie sie auch von Spemann, Lewis, Dragendorff u. A. beobachtet wurden, mit der Einschränkung freilich, dass das Fragment sehr klein gewesen ist.

2. Man könnte annehmen, dass die Retina völlig oder zum grössten Teil aus undifferenziertem Gewebe entstanden sei, wie es sicher bei dem Rest der Hirnwandung dieser Seite der Fall gewesen sein muss. In Übereinstimmung mit dieser Interpretation müsste man annehmen, dass, wenn die Retina-Anlage zur Zeit der Operation differenziert und begrenzt ist, die ganze Anlage entfernt wurde.

3. Eine dritte Möglichkeit, die Erscheinungen zu erklären, wäre die, anzunehmen, die Retina sei zur Zeit der Operation als Anlage differenziert und durch den Schnitt vollständig entfernt worden und dass dann aus der Anlage der einen Seite Zellen auf die verletzte Seite übergewandert und nicht von dem regenerierten Gewebe dieser Seite neu gebildet wären.

Die erste Annahme scheint mir sehr wahrscheinlich zu sein. Die Retina war auf der operierten Seite nur bei 2 von 16 erfolgreich operierten Embryonen vorhanden. Wenn die Retina ausschliesslich von regeneriertem Gewebe und nicht von einem zurückgelassenen Rest ihres eigenen Gewebes gebildet worden wäre, so ist es schwer zu verstehen, weshalb sie nicht in jedem einzelnen Falle und namentlich bei Embryo 46, Textfigur 5, vorhanden war, wo die verletzte Seite in ausgedehnter Weise regeneriert wurde.¹⁾ Wir neigen somit zu dem Schluss, dass höchst wahrscheinlich zur Zeit der Operation die Retina-Anlage schon differenziert ist und dass diese Anlage bei Embryo 31 und 11 nicht vollständig entfernt wurde. Die Hirnwand regeneriert sich von den Zellen, die in der Nähe der Wundränder liegen; die Re-

¹⁾ Leider wurde das bei der Operation entfernte Gewebe nicht konserviert, sodass die genaue Schnittebene, die durch den sagittalen Einschnitt angelegt wurde, nicht bekannt ist.

tina aber kann nur von den Zellen ihrer Anlage gebildet werden. Die Zellen der Hirnwand haben entweder nicht die Fähigkeit oder sie bekommen nicht den nötigen Reiz, um in Zellen der Retina umgewandelt zu werden.

Spemann zerstörte, wie oben erwähnt, den Teil der Medullarplatte, der seitlich zu der Retina-Anlage gelegen ist bei *Rana fusca* vor dem Schluss der Medullarrinne. Das Versuchstier hatte eine Retina von normaler Grösse als Teil der Hirnwandung.

Auch eine Linse war vorhanden, aber das Tapetum nigrum, der dorsale Teil des Opticusstieles und der ganze Rest der Hirnwand dieser Seite fehlten. Aus dieser Beobachtung zieht der Autor den Schluss, dass wahrscheinlich schon vor dem Schluss der Medullarrinne die verschiedenen Teile des Augenbeckers in der Anlage differenziert seien. Spemanns Versuchstiere wurden früher getötet als die meinigen, sodass eine beträchtliche Regeneration nicht stattfinden konnte.

Die Resultate meiner Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Teile des Augenbeckers, d. i. das Tapetum nigrum und der Opticusstiel in der Anlage nicht so früh in dem Sinne differenziert sind, dass sie sich unabhängig von der Retina entwickeln könnten. Wenn in meinem Experiment 31 der sagittale Einschnitt weit genug nach rechts abbiegt, um einen Teil der Retina zurückzulassen, so wäre das Material, das den ventralen Teil des Opticusstieles bilden kann, sicher nicht entfernt worden; aber, wie Fig. 1 zeigt, kein Opticusstiel ist vorhanden. Auch hätte das Material, das normaler Weise das Tapetum nigrum liefert, entfernt worden sein müssen; aber ein Teil desselben ist vorhanden. (Vergl. Fig. 2). Mir will es scheinen, als wenn Tapetum nigrum und Opticusstiel erst später unter dem Einfluss der Retina sich entwickeln.

Nach meinen Experimenten ist als gewiss anzunehmen, dass die Retina als Teil der Hirnwandung bei Abwesenheit des Opticusstieles und des grössten Teiles des Tapetum nigrum sich entwickeln kann. Auch stützen sie Spemanns Ansicht, dass die Entwicklung der von Mencl¹⁾ beschriebenen Linse wirklich von einer in der Hirnwand gelegenen Retina ausgelöst worden war. Mencl war bekanntlich nicht dieser Ansicht. Doch ist an dieser

¹⁾ E. Mencl. Ein Fall von beiderseitiger Augenlinsenausbildung während der Abwesenheit von Augenblasen. Arch. f. Entw.-Meh. Bd. XVI, 1903.

Stelle zu bemerken, dass diese Ansicht nicht durch Spemanns eigenes Experiment begründet wurde, da Spemanns wichtigster Beweis dafür, dass die von ihm in der Hirnwand beschriebene Partie wirklich eine Retina sei, sich darauf stützte, dass diese Retina die Bildung einer Linse vom Ektoderm hervorgerufen habe. In meinen Versuchen dagegen ist die Diagnose „Retina“ eine absolut gewisse, weil ich Stäbchen in dieser Retina aufgefunden habe.

Durch meine Versuche ist demgemäss bewiesen, dass die Retina ein spezifisch ausgebildeter Teil der Hirnwand sei; sie kann sich auch in der Hirnwand ausbilden, wenn abnorme Bedingungen die Bildung eines Opticusstieles und den Transport der Retina an die Peripherie hindern. Die Histogenese der Retina ist unabhängig vom Vorhandensein eines Opticusstieles und der primären Augenblase.

Embryo 11. Dieser Embryo wurde am 17. Juni 1905 ebenso operiert wie Embryo 31; nur war statt der rechten hier die linke vordere Kopfhälfte entfernt worden. Zur Zeit der Operation war der Embryo um ein wenig weiter entwickelt als der von Versuch 31, wie sich das am deutlichsten an der Grösse der Schwanzknospe erkennen liess. Von einem etwas älteren Embryo wurde das hintere Leibesende an die Wunde dieses Versuchstieres angelegt und durch passend gebogenen dicken Silberdraht in der Lage erhalten. Der Druck des Drahtes war aber zu gross, und das angelegte Stück heilte nicht an; ein grosser Teil des Vorderendes nekrotisierte, sodass am nächsten Tage die Wunde direkt vorn gelegen war. Wenn keine Nekrose eintrat, heilte die Wunde bei den operierten Embryonen in wenig Stunden, und die Narbe lag stets lateral. Der Embryo 11 heilte viel später als gewöhnlich, entwickelte sich aber dann wie die anderen, zeigte Reflex- und deutlich willkürliche Bewegungen, obschon das vordere Körperende fast bis zu den Kiemen fehlte. Bei den anderen operierten Embryonen erschien gewöhnlich auf der unverletzten Seite das Auge am zweiten Tage nach der Operation; aber in diesem Falle zeigte sich vor dem fünften Tage nichts; dann aber statt eines Auges zwei, ganz vorn, dicht bei einander, rechts und links von der Medianebene. Der Embryo konnte nicht fressen. Am elften Tage nach der Operation wurde er in Flemmingscher Lösung getötet, dann gehärtet, entwässert, in Paraffin eingebettet

und in eine mit Haematoxylin gefärbte Serie von $7,5\ \mu$ dicken Schnitten zerlegt

Das Hirn zeigt bei der mikroskopischen Untersuchung einen sehr abnormen Bau. Der Telencephalon fehlt völlig; das Infundibulum ist breit und liegt zwischen den Ohrblasen (bei normalen Embryonen dieses Alters liegt das Infundibulum gewöhnlich vor den Ohrblasen, aber auf der operierten Seite liegt bei meinen Versuchstieren die Ohrblase meistens weiter nach vorn als normaler Weise). Die Höhle des Infundibulum kommuniziert durch einen sehr engen Spalt mit der Höhle einer unregelmässig begrenzten, dorsal gelegenen Portion von Hirnsubstanz, die den dorsalen Teil des Diencephalon darstellt. (Vergl. Textfigur 3.) Die Verbindung mit dem Infundibulum liegt kaudal von dem Querschnitt, der in dieser Figur abgebildet ist. Dass diese unregelmässig gestaltete Hirnmasse in der Tat der dorsale Teil des Diencephalon ist, ergibt sich ebenso gut daraus, dass die Epiphysis dorsal von ihr entspringt, als auch aus ihrem Zusammenhang mit dem Mittelhirn und dem Infundibulum. Der obere Teil des Diencephalon (d, Textfigur 3) hört wenige Schnitte vor dem Querschnitt der Figur 3 auf. Der untere Teil des Diencephalon (d', Textfigur 3) reicht viel weiter nach vorn, wird allmählich schmaler und endet als eine kleine, unregelmässig begrenzte Masse, die sich kaum vom Bindegewebe abgrenzen lässt. In der Wand des Infundibulum¹⁾ und des ventralen Teiles des Diencephalons liegt eine der in Versuch 31 beschriebenen ähnlichen Retina, nur nicht ganz so weit entwickelt (Textfigur 3). Sie ist in cranio-caudaler Richtung $180\ \mu$ lang. Cranialwärts wird sie klein und unregelmässig und verliert sich gegen das vordere Ende des Stranges von Nervengewebe, der das Hirn darstellt. Dass es sich hier um eine Retina handelt, ist zweifellos; da einige Stäbchen sich so weit entwickelt haben, dass sie unverkennbar sind (Figur 6). An vielen dieser Stäbchen kann das Innen- (ig) und das Aussenglied (ag) deutlich unterschieden werden. Die meisten sind nicht so weit entwickelt und stellen bloss nach der Hirnhöhle zu gespitzte Zellen dar (st). Zur Zeit der Konservierung war dieser Embryo zwei Tage jünger als Embryo 31.

¹⁾ Wegen des abnormen Hirnbaues lassen sich die Grenzen des Infundibulum nicht genau bestimmen.

In Grundlage dieses Versuches kann man die Retinaschichten mit denen der Hirnwand vergleichen; namentlich, wenn man noch die Ergebnisse des Versuches 31 heranzieht, bei dem die Retina etwas weiter entwickelt ist. Textfigur 3 zeigt deutlich, dass die innere retikulierte Schicht sich in dem äusseren Teile der Hirnwand bildet, und die Ganglienzellschicht von der inneren granulierten Schicht trennt.

Fast in ihrer ganzen Ausdehnung füllt die Retina beinahe vollständig die Höhle des Hirnteiles aus, der sie enthält. An einigen Stellen erreicht ihre konvexe Oberfläche die gegenüberliegende Ventrikelwand. Im vorderen Teile ist die Retina von dem umgebenden Gewebe offenbar gedrückt worden, sodass statt der gewöhnlich konvexen Oberfläche der Retina nach dem Ventrikel zu zwei konvexe Leisten vorhanden sind, die durch ein Tal voneinander (Text-

Fig. 6.

Embryo 11. Querschnitt durch Hirn und Chorda dorsalis, frontal von dem Schnitt in Textfigur 3. Die Retina füllt die Hirnwand aus. e = Einstülpung der Retina. h = Hirnwand. m = Mitosen der Retinazellen an der ventrikulären Oberfläche der Retina. ch = Chorda dorsalis. r = Retina.

× 68.

fig. 6) getrennt sind. Dies ist ein neuer Beweis für die schon wohl begründete Ansicht, dass die verhältnismässig starke Vermehrung der Zellen an der dem Ventrikel zugewandten Oberfläche der Retina einen Druck erzeugt, der sie mechanisch zwingt, die typische Becherform anzunehmen. Auf der ventrikulären Oberfläche sind zahlreiche Mitosen in der Retina vorhanden.

Vor dem vorderen Ende des Nervenstranges, der das Gehirn darstellt, liegt rechts und links von der Medianebene je ein (Textfigur 7)

Auge. Keins von beiden hat einen Opticusstiel oder Opticusnervenfaser. Das linke Auge ist das grössere. Alle Retinaschichten scheinen normal entwickelt zu sein, mit Ausnahme der Ganglienzellschicht, da die Nervenfaserschicht fehlt. Ein Glaskörperraum ist nicht vorhanden, und die Linse überall dicht an die innere Oberfläche der Retina angepresst. An der cranio-ventralen Oberfläche ist die Linse noch in Zusammenhang mit dem Rand der Augenblase, wodurch auf das deutlichste gezeigt wird, woher sie abstammt. Das rechte Auge ist kleiner. Die Retinaschichten gleichen denen des linken Auges. Alle scheinen

normal zu sein mit Ausnahme der Ganglienzellenschicht, von der keine Nervenfaserschicht ausgeht. Die „Augenbecherhöhle“ ist eine kleine Spalte, deren äusseres Ende fast vollständig von den überhängenden Rändern des „Augenbechers“ geschlossen wird. Eine Linse ist nicht vorhanden, aber an der Stelle, die gewöhnlich von der Linse eingenommen wird, sind die Kerne der Augenblase linsenartig angeordnet. Vielleicht ist dies ein junges Stadium der Linsenentwicklung.

Fig. 7.

Embryo 2. Querschnitt durch die beiden Augen am Kopfende des Embryo. ah = Augenbecherhöhle. gz = Ganglienzellenschicht. ir = innere retikulierte Schicht. l = Linse. m = Muskelanlage. mh = Mundhöhle. tn = Tapetum nigrum. $\times 34$.

Die bei diesem Experiment in der Hirnwand vorhandene Retina bietet für diese Erklärung grössere Schwierigkeiten, als die bei Embryo 31; da das Hirn selbst abnorm entwickelt ist. Vielleicht ging die Entwicklung denselben Gang wie bei Embryo 31. Die Beziehung der Retina zum Gehirn ist verwirrt, weil nach der Operation Atrophie sich einstellte. Dagegen wird der Vergleich der Retinaschichten mit denen des Hirns als Ergänzung zu den von Embryo 31 gelieferten Daten dienen können. Bei dieser Retina ist der Beginn der inneren retikulierten Schicht und die Trennung der Ganglienzellenschicht von den granulierten Schichten (Textfigur 3) zu finden. Die Retina des Embryo 11 zeigt auch die Entwicklung der Stäbchen von den Ependymzellen.

Das Vorhandensein der beiden Augen an der Spitze des Kopfes glaube ich in folgender Weise erklären zu sollen:

Sie müssen von der rechten Augenblase aus entwickelt worden sein, da die linke entfernt worden war. Keine von beiden wurde von dem Rest der Retinaanlage der linken Seite regeneriert, da dieser Rest eine Retina in der Hirnwand entwickelte. Lewis erhielt zwei nebeneinander gelegene Augen, wenn er eine Augenblase abschnitt und sie eine Strecke weit durch das Mesenchym zurückdrückte. Die verlagerte Augenblase bildete ein Auge; das andere wurde von der Schnittwunde des Opticusstieles aus regeneriert. Bei meinem Versuche am Embryo 11 wird also die Nekrose dasselbe geleistet haben, was Lewis mit Hilfe des Messers erreichte. Denn durch das Experiment von Lewis ist der Beweis erbracht, dass durch Teilung der jungen Anlage mehrere Augen entstehen können. In welcher Weise die Teilung bei Embryo 11 erfolgte, kann nicht festgestellt werden. Es ist möglich, dass die nach der Operation an Embryo 11 auftretende Nekrose die Augenblase in ähnlicher Weise wie in Lewis Experiment abgetrennt hat. Das kleinere Auge wäre dann ein Regenerationsprodukt, das sekundär durch Nekrose des Opticusstieles seine Verbindung mit dem Hirn verloren hätte. Wahrscheinlicher ist jedoch die Annahme, dass die Nekrose die Augenblase in zwei ungleiche Teile zerlegte, von denen jeder ein Auge bildete. Dann hätte die Nekrose des Opticusstieles entweder voraufgehen oder folgen können, um die Verbindung mit dem Hirn aufzuheben.

Eine interessante Abnormität der beiden oben beschriebenen Augen ist die völlige Abwesenheit des Glaskörperraumes und der Opticusfasern. Da die Glaskörper zum mindesten teilweise vom Mesoderm geliefert wird, so mag sein Fehlen darauf zurückzuführen sein, dass das Mesoderm keinen Zugang zur Augenbecherhöhle gefunden hat. Es fehlen die Bedingungen, unter denen normalerweise das Mesoderm in die Augenbecherhöhle eindringt. Die Augenblase wurde geteilt und die Augenspalte dadurch umgestaltet. Die Linse des linken Auges wurde vom Rand des Augenbeckers gebildet und die Augenblase dadurch beinahe geschlossen. In dem rechten Auge hatte sich keine Linse gebildet und die Ränder des Augenbeckers waren zusammengewachsen, sodass die Augenspalte fast vollständig verschwunden

ist. Überdies ist das Mesoderm in der Gegend der Augen sehr dünn und mag auch durch die vorhergehende Nekrose verändert sein.

Eine andere Frage betrifft das Vorhandensein der Retina in der Wand des Infundibulum. Ich glaube diese Abnormität aus dem Wachstum des Hirnes erklären zu können. Die Augenblase eines 4 mm langen Embryo hat eine relativ breitere Verbindung mit der ventrolateralen Wand des Hirnrohres (virtuelles Diencephalon) als der Opticusstiel späterhin. Da in dem beschriebenen Versuch der Opticusstiel sich nicht bildete, so blieb die Retinaanlage ein integrierender Bestandteil der Hirnwand. Nun wuchs die Anlage in der Hirnwand genau so, wie sie bei Bildung eines Opticusstieles peripher gewachsen wäre. Dadurch geriet die Retina in den Bereich des Infundibulum, das ja nur eine Ausstülpung des caudalen Teiles des Diencephalon ist.

Meine Versuche wurden in der Absicht angestellt, eine Lösung zu finden in der Frage, welchen Einfluss die Entfernung einer Hirnhälfte auf die Entwicklung des N. opticus der anderen Seite hat. Die mit Bezug auf diesen Punkt erzielten Resultate sind jedoch noch nicht in den Versuchen oft genug bestätigt worden, sodass ich vorläufig von einer Veröffentlichung absehe und im Frühjahr die Untersuchung fortzusetzen gedenke.

Zusammenfassung.

Bei zwei operierten Embryonen entwickelte sich, wie im Text beschrieben worden, eine Retina als integrierender Bestandteil der Hirnwand auf der operierten Seite. Dass es sich hierbei um eine Retina handelte, wurde über jeden Zweifel sichergestellt, da in beiden Fällen Stäbchen nachgewiesen wurden und bei dem älteren Embryo auch Zapfen.

In einem Falle zeigten die Präparate den Zusammenhang der Retina- und Hirnschichten so deutlich, dass sie eine selten gute Gelegenheit für die Vergleichung beider Teile abgaben. Es gelang der Nachweis, dass die innere retikulierte Schicht der weissen Hirnsubstanz entspricht; die Körnerschichten der grauen Substanz des dritten Ventrikels; Stäbchen und Zapfen dem Ependym und die Ganglienzellenschicht den Kommissurzellen an der äusseren Fläche der grauen Substanz. Die Retina ist somit ein spezifisch ausgebildeter Hirnteil.

Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Retina in der Anlage schon vor dem Schluss der Medullarrinne vorhanden ist. Der Opticusstiel und das Tapetum nigrum werden wahrscheinlich später unter dem Einfluss der Retina differenziert. Die Entwicklung der Retina ist unabhängig von der Bildung des Opticusstieles und der Augenblase.

Wenn bei 3,5—4 mm langen Embryonen der *Rana esculenta* ein Teil der Hirnwandung entfernt wird, so fährt der unverletzte Rest allem Anschein nach in normaler Weise sich zu entwickeln fort, während das entfernte Gewebe zum Teil von den Wundrändern aus regeneriert wird. Die regenerierte Hirnwandung kann ungefähr zwei Wochen nach der Operation zwei Drittel der Dicke der normalen Seite erreichen.

Die beobachtete Verdoppelung des Auges wurde durch Spaltung der Augenblase infolge von Nekrose eines Teiles derselben herbeigeführt. Das eine dieser beiden Augen hatte vom Rande des Augenbechers aus eine Linse entwickelt. In beiden Augen fehlte der Glaskörper und die Opticusfasern bei normaler Entwicklung der übrigen Retinaschichten. Die Retinaanlage entwickelte sich somit auch ausser dem Zusammenhang mit dem Hirn. Das Fehlen des Glaskörpers wird höchstwahrscheinlich dadurch verursacht sein, dass das Mesoderm nicht in die Augenbecherhöhle eindringen konnte.

Zum Schluss verfehle ich nicht, meinem Lehrer, Herrn Professor M. Nussbaum, zu danken und ebenso Herrn Geheimrat von la Valette St. George für die freundliche Aufnahme, die ich im Bonner anatomischen Institut zur Anstellung meiner Versuche gefunden habe.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel XX.

Alle Figuren wurden mit Hilfe der Camera lucida entworfen.

In allen Figuren bezeichnet:

A	=	Augenblase
a g	=	Aussenglied (Stäbchen)
a k	=	äussere Körnerschicht
a r	=	äussere retikuläre Schicht
e	=	Ellipsoid

h	=	Hirnwand
g z	=	Ganglienzellschicht
i g	=	Innenglied (Stäbchen)
i k	=	innere Körnerschicht
i r	=	innere retikuläre Schicht
k	=	Knorpel
l	=	Linse
m	=	Muskelanlage
n o	=	Nervus opticus
o	=	Oelkugel
p	=	Pigmentzellen
r	=	Retina
S	=	Schlund
st	=	Stäbchen (abgerundete Ependymzelle)
V. III	=	III. Ventrikel
z	=	Zapfen.

Fig. 1—5. Embryo 31.

Fig. 1. Querschnitt mit Retina in der Hirnwand (links in der Figur). Die regenerierte Seite des Hirns ist weit dünner als die normale Seite $\times 50$.

Fig. 2. Querschnitt der Retina in der Hirnwand 15μ caudalwärts von dem in Figur 1 abgebildeten Schnitt. Die Retinaschichten sind differenziert, Stäbchen und Zapfen sind deutlich, aber nicht so gut konserviert als in normalen Augen. Das Tapetum nigrum wird durch eine kleine Lage von Pigmentzellen (p) dargestellt. Ein Opticusstiel fehlt. $\times 150$.

Fig. 3. Stäbchen und Zapfen der Retina in der Hirnwandung. Innen- und Aussenglied, Oelkugel und Ellipsoid sind sichtbar. $\times 1100$.

Fig. 4. Querschnitt des Hirns mit Retina in der Wand des Infundibulum. Dieser Schnitt liegt weiter caudal als der in Figur 2 gezeichnete. Die innere retikulierte Schicht ist hier in direktem Zusammenhang mit der weissen Substanz der anderen Hirnseite. Der Schnitt liegt nahe der caudalen Kante der Retina. $\times 250$.

Fig. 5. An dem Stäbchen und Zapfen der in der Hirnwand gelegenen Retina ist die Plättchenstruktur des Aussengliedes sichtbar. $\times 1100$.

Fig. 6. Embryo 11. Stäbchen der Retina aus der Hirnwand; einige Stäbchen sind weit genug entwickelt, um Aussen- und Innenglied zu zeigen. Die meisten Zellen haben noch abgerundete Kegelform (st) $\times$ —