

Zur Frage nach der frühzeitigen Spezifizierung der verschiedenen Teile der Augenanlage.

Von

Dr. Gunnar Ekman,
Helsingfors.

Mit 8 Figuren im Text.

Eingegangen am 14. März 1914.

Ich habe früher im Arch. f. Entw.-Meeh. (Bd. 39. 1914. S. 344—348) im Zusammenhang mit der Frage nach der Linsenbildung auch ganz kurz einige Befunde über die frühzeitige Spezifizierung der verschiedenen Teile der Augenanlage erwähnt. Beim Durchmustern von alten Schnittserien, die ursprünglich anderen Zwecken dienten, ist mir dann später noch ein Fall zu Gesicht gekommen, den ich früher nicht näher analysiert habe. Dieser scheint mir für unsere Frage in mancher Beziehung neue Gesichtspunkte zu liefern, weshalb ich ihn hier etwas eingehender darlegen will.

Weder in dem großen Sammelwerke, Die Morphologie der Mißbildungen von E. SCHWALBE, noch sonst in der Literatur habe ich einen ähnlichen Fall finden können, weshalb er wohl auch als eine große Seltenheit zu betrachten ist.

Es handelt sich um das rechte Auge einer *Bombinator*-Larve, Versuchstier Nr. 158 (1912), bei welcher, während das Medullarrohr noch offen war, das linke Kiemenektoderm umgedreht wurde (siehe EKMAN, 1913, S. 488). Die rechte Seite des Kopfes wurde also gar nicht absichtlich beschädigt. Die Fixierung erfolgte nach 4 Tagen. Das Tier wurde in 10 μ dicke Horizontalschnitte zerlegt und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Der typische Retinabecher ist dorsal und lateral fast normal entwickelt und besitzt eine große Linse, Fig. 1 und 2. Dagegen ist er auf der medianen und ventralen Seite mit einem anderen, etwas

kleinerem Becher verwachsen, Fig. 3 und 4. Dieser hat seine Öffnung median und ventral, Fig. 1. Die beiden Becher sind also etwa Spiegelbilder im Verhältnis zueinander. Betrachtet man das Auge von außen, Fig. 1, so sind von der Doppelbildung nur die beiden fötalen Pupillen sichtbar. Das Tapetum nigrum hat sonst eine fast normale Form und umgibt als einheitliche Hülle die beiden verwachsenen Retinabecher. Die fötale Augenspalte ist normal und steht nur mit dem lateralen Becher in Verbindung, hat aber keine direkten Beziehungen zu dem medianen. Auch der Nervus opticus ist typisch, Fig. 1 und 6. Dem medianen Becher fehlt die Linse.

Besonders hervorzuheben ist, daß das Tapetum nigrum am Rand des medianen Bechers normalerweise in die Retinaschicht übergeht,

Fig. 4. Von der Arteria hyaloidea dringt ein Ast auch in den medianen Becher hinein.

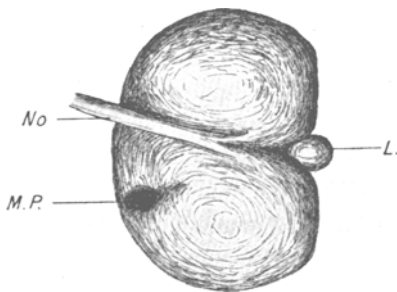
Der Bau der Retina des medianen Bechers ist annähernd typisch, so z. B. besitzt sie die schon in diesem frühen Stadium typische kernlose Schicht. Die beiden Retinabecher berühren einander nicht überall vollständig an der Verwachsungsfläche, sondern es bestehen stellenweise zwischen ihnen geschlossene Hohlräume, Fig. 3 und 4. Merkwürdigerweise sind die Wände derselben mit typischen Stäbchen und Zapfen bekleidet.

Diese Hohlräume kann man sich wohl nur so entstanden denken, daß die Wände der anfangs voneinander unabhängigen Retinabecher sekundär verwachsen sind, wobei die Verwachsung stellenweise unvollständig war. Weil nun die beiden sich berührenden Flächen Stäbchen und Zapfen bilden, kommen solche auch in den Spalten zwischen ihnen vor.

Dem Volumen nach ist das abnorme rechte Auge kaum größer als das typische linke. Auch seine nächste Umgebung mit den schon distinkten Anlagen der Augenmuskeln ist normal.

Aus welchen Gründen hier neben dem typischen Retinabecher noch ein zweiter gebildet ist, darüber läßt sich schwer etwas Bestimmtes sagen. Wie früher dargelegt, ist die Augenanlage bei der

Fig. 1.



Versuchstier Nr. 155 (1912). *Bombinator*-Larve, 6 Tage alt. Das rechte Auge von der ventralen Seite, graphisch rekonstruiert und etwas schematisiert. L. die typische Linse, M.P. die atypische, mediane Pupille, N.o. Nervus opticus.

Vergr. etwa $\times 50$.

Fig. 2.

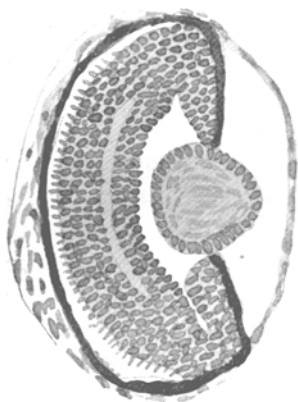


Fig. 3.

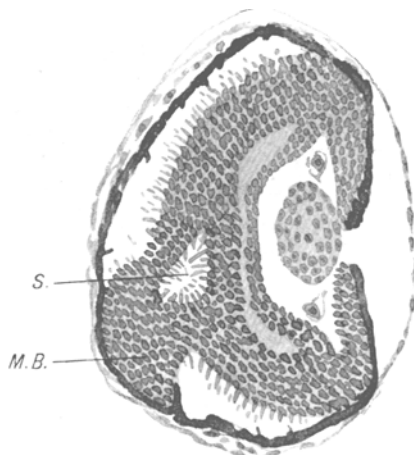


Fig. 4.

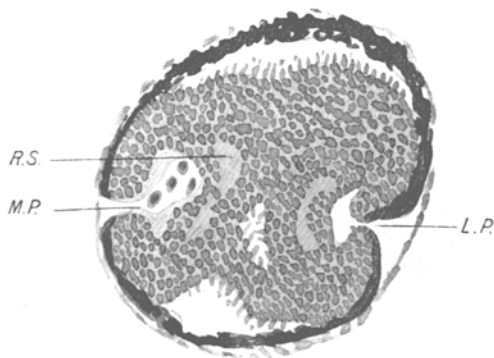


Fig. 5.

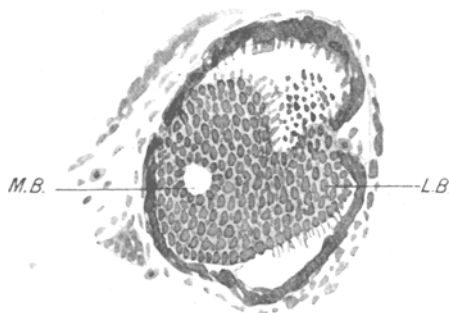


Fig. 6.

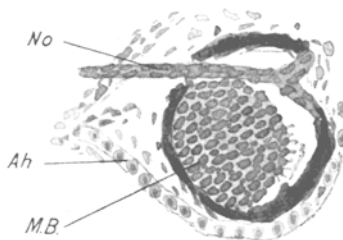


Fig. 2—6. Fünf Horizontalschnitte durch dasselbe Auge wie Fig. 1. Die Schnitte gehen von dorsal nach ventral und zeigen die Beziehungen zwischen den beiden Retinabechern. *A.h.* Arteria hyaloidea, *L.B.* lateraler, typischer Retinabecher, *L.P.* laterale Pupille, *M.B.* medianer, atypischer Retinabecher, *M.P.* mediane Pupille, *N.o.* Nervus opticus, *R.S.* kernlose Schicht der Retina, *S.* Spalte zwischen den beiden Retinabechern. Vergr. etwa $\times 70$.

Operation gar nicht absichtlich berührt worden. Wahrscheinlich ist sie jedoch irgendwie unabsichtlich gedrückt und vielleicht sogar direkt beschädigt worden und hat deshalb eine atypische Entwicklung durchgemacht. Merkwürdigerweise habe ich aber nie sonst, auch nicht nach direkter Beschädigung der primären Augenblase, eine solche Doppelbildung beobachtet.

Daß die Augenanlage die Tendenz hat, unter Umständen Doppelbildungen hervorzubringen, zeigt uns noch ein Fall bei *Rana esculenta*, den ich hier ganz kurz darlegen will.

Fig. 7.



Versuchstier Nr. 77 (1912). *Rana esculenta*-Larve, 12 Tage alt. Horizontalschnitt durch das linke Auge. Man sieht, daß der Retinabecher doppelt ist. Vergr. etwa $\times 70$.

Es handelt sich um das linke Auge einer Larve, Versuchstier Nr. 77 (1912), die 9 Tage nach der Operation fixiert wurde. Es wurde, während das Medullarrohr noch offen war, das Kiemenektoderm umgedreht. Absichtlich ist das Auge auch hier nicht beschädigt worden.

Die Abnormität des Auges zeigt sich darin, daß der Retinabecher doppelt ist, Fig. 7. Die beiden Becher haben jedoch eine gemeinsame Öffnung durch die fötale Pupille. Das Tapetum nigrum und die fötale Augenspalte sind ganz typisch entwickelt. Der orale Becher hat eine normale Linse, der caudale dagegen keine. Es ist offenbar, daß sich in diesem Fall nur

die Retinaanlage sekundär eingebuchtet hat, wodurch die Doppelbildung entstanden ist. Die histologische Differenzierung der Retinaanlage ist dadurch etwas beeinflußt worden, und es sind mehr Stäbchen und Zapfen als sonst gebildet worden, Fig. 7. Auch die kernlose Schicht der Retina hat sich in zwei Teilen geteilt.

Die Bildung des Doppelbechers bei *Bombinator* kann ich mir nur in einer Weise erklären, Fig. 8. Es müssen an der primären Augenblase etwa gleichzeitig zwei Einstülpungen entstanden sein; die eine typisch an der lateralen Seite, die andere mehr median. Aus beiden ist dann ein Retinabecher entstanden. Später sind die beiden Becher mit ihrem Boden verschmolzen, wodurch der Doppelbecher entstanden ist. Die typische fötale Augenspalte hat sich fast unge-

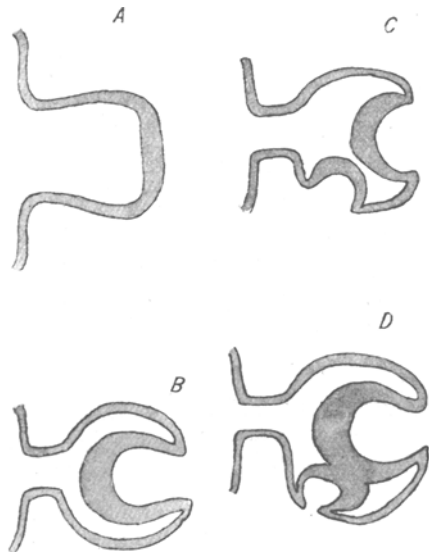
stört bilden können, weshalb nur der große laterale Becher mit dem Sehnerv direkt zusammenhängt.

Daß die beiden Retinabecher wirklich erst sekundär vereinigt und nicht etwa von derselben Anlage gebildet sind, geht nach meiner Auffassung schon daraus hervor, daß zwischen ihnen noch deutliche Spalten liegen, in welche sich Stäbchen und Zapfen erstrecken.

Für die Richtigkeit dieser Annahme spricht noch der Umstand, daß die Verbindung des medianen Bechers mit dem Tapetum nigrum ganz typisch ist, Fig. 4. Wäre dagegen der mediane Becher erst als eine Ausstülpung des lateralen Bechers entstanden, dann müßte man voraussetzen, daß auch die Retina sich hier erst sekundär mit dem Tapetum vereinigt hätte. Dann müßte sie aber gleichzeitig einen Einfluß auf dasselbe ausüben können, um mit ihm in typischer Weise zu verschmelzen und eine fötale Pupille zu bilden. Es wäre aber schwer zu verstehen, wie nun die Retina plötzlich hier eine solche, in der typischen Entwicklung nicht vorkommende Potenz erhielte.

Vergleicht man die typische Entwicklung der Augenanlage mit meinem atypischen Fall bei *Bombinator*, so ergibt sich hier ein merkwürdiger Tatbestand. Sobald die laterale Einstülpung der primären Augenblase stattgefunden hat, ist in der normalen Entwicklung die Retinaanlage von der Tapetum nigrum-Anlage deutlich getrennt. Auch in meinem atypischen Fall hat sich die laterale Einstülpung fast regelmäßig gebildet, Fig. 2 und 8. Der ganze übrige Teil der Augenblase sollte also nun die Tapetumanlage darstellen. Aus dieser ist aber außerdem noch der zweite Retinabecher entstanden. Es hat sich also hier ein Teil der typischen Tapetumanlage sekundär zur Retina umgewandelt.

Fig. 8.



Schema zur Veranschaulichung der Entwicklung des Auges. A und B die typische Entwicklung, C und D die Entwicklung der zwei Retinabecher in meinem Falle.

Dieser Tatbestand bietet ein großes theoretisches Interesse, weil er gewisse Schlußfolgerungen über die Frage nach der frühzeitigen Spezifizierung der verschiedenen Teile der Augenanlage gestattet.

Es ist von SPEMANN (1903b, S. 453, 1906, S. 198 und 1912b, S. 42), LEWIS (1907, S. 262) und mir (1914, S. 347—348) nachgewiesen worden, daß Teilstücke, die aus der Augenanlage schon, während das Medullarrohr noch offen ist, ausgeschnitten und an einer fremden Stelle aufgezüchtet werden, eine ganz spezifische Entwicklung durchlaufen. Je nachdem, von welcher Stelle der Augenanlage sie stammen, bilden sie entweder nur Retina oder nur Tapetum nigrum. Sogar die verschiedenen Schichten der Retina können in diesen kleinsten Augenfragmenten spezifiziert sein. Es spricht also alles dafür, daß in der Augenanlage schon sehr früh die verschiedenen Teile spezifiziert und unter bestimmten Bedingungen zur Selbstdifferenzierung fähig sind.

Hiervon etwas abweichende Ansichten werden von BELL (1906a, S. 288, 1906b, S. 186, 1907, S. 475) und O. LEVY (1906, S. 346) vertreten, indem sie besonders für das Tapetum nigrum annehmen, daß es erst unter Einwirkung der Retina aus einer anfangs indifferenten Anlage entwickelt wird. Die typische Entwicklung des Augenbechers wäre also nach ihnen, wenigstens zum Teil, ein Prozeß, wo korrelative Vorgänge in Betracht kommen. Gegen die Beweiskraft der von LEVY und BELL angeführten Fälle sind von SPEMANN (1912b, S. 30—35) sehr schwerwiegende Bemerkungen dargelegt worden.

Es steht jedenfalls fest, wie SPEMANN, LEWIS und ich bei Transplantationsversuchen gefunden haben, daß die verschiedenen Teile der Augenanlage sehr früh spezifiziert und zur Selbstdifferenzierung fähig sind.

Wie sind nun aber diese Befunde mit meinem jetzigen Fall, wo eine Umwandlung der Tapetumanlage in Retina beobachtet worden ist, in Übereinstimmung zu bringen? Man könnte zuerst daran denken, daß in meinem Fall die Ursache, welche die Doppelbildung bedingt, schon früher eingewirkt hätte, als der operative Eingriff in allen anders ausfallenden Versuchen geschah. In diesem Stadium hätte die Augenanlage noch die Potenz, eine Doppelbildung zu erzeugen, später aber nicht. Es wäre dann etwa ein dem Befund SPEMANNs (1903a, S. 611) über die Doppelbildungen bei *Triton taeniatus* analoger Fall. Wird hier durch eine mediane Einschnürung der Keim bis zum Ende der Gastrulation eingeschnürt, dann kann eine Doppelbildung des Kopfes erzeugt werden, später aber nicht.

In meinem Fall erfolgt die Doppelbildung aber höchstwahrscheinlich nicht darum, weil hier der unbekannte Faktor früher als bei allen andern Versuchen eingewirkt hätte. Für diese Annahme spricht schon der Umstand, daß eine distinkte Augenblase zuerst notwendig vorhanden sein muß, ehe die Einstülpung des Augenbechers überhaupt beginnen kann. In diesem Stadium können aber nach Erfahrungen aus den Transplantationsversuchen die verschiedenen Teile der Augenblase schon ganz genau spezifiziert sein.

Man könnte wohl noch annehmen, daß die Anlage des medianen Retinabechers schon viel früher, z. B. schon in der offenen Medullarplatte, spezifiziert war. Es bleibt aber dann schwer zu erklären, warum nun rings um diese Retinaanlage sich eine Tapetumanlage gebildet hat, welche später in typischer Weise auch einem anderen Retinabecher gehört.

Es erscheint mir deshalb wahrscheinlich, daß die Ursachen zu den verschiedenen Resultaten in meinem Fall, im Vergleich mit allen früheren, nur in der verschiedenen Art der direkt einwirkenden Faktoren zu suchen sind.

Wenn z. B. nur ein ganz kleiner Teil der primären Augenblase losgeschnitten wird, ist dieser zu klein, um nachher allein einen typischen Becher zu bilden, oder überhaupt eine regelmäßige Form anzunehmen. Er kann entweder nur aus Retina oder nur aus Tapetum, oder sogar aus diesen beiden bestehen. Eine sekundäre Umgruppierung der Zellen findet nicht statt. Daß aber jede von den Zellen in einem verpflanzten Augenfragment schon im Operationsstadium ihre prospektive Potenz hat, die in dem Selbstdifferenzierungsvermögen derselben zu Gesicht kommt, dafür sprechen deutlich die Befunde von SPEMANN, LEWIS und mir.

Werden nun anstatt ganz kleiner, größere Teile der Augenanlage transplantiert, so besitzen diese schon die Fähigkeit, eine mehr oder weniger regelmäßige Form anzunehmen. Es kann unter Umständen ein kleiner Becher gebildet werden. Eine Umwandlung der Retina in Tapetum oder umgekehrt findet aber nicht statt, eine jede Zelle macht nur ihren, schon in der Anlage vor der Operation spezifizierten Entwicklungsgang durch.

Eine an der ursprünglichen Stelle gelassene defekte Augenanlage besitzt bekanntlich eine gewisse Fähigkeit sich zu regulieren, um einen Becher bilden zu können. Über die Art der Regulation gehen aber die Ansichten etwas auseinander. O. LEVY (1906, S. 346) äußert hierüber u. a. folgendes: »Die histologische Differenzierung

eines Teiles der Zellen der Augenanlage zum Pigmentblatt ist an gewisse Bedingungen der Formbildung geknüpft, an die, wenn auch unvollständige Bildung der Doppelwand des Augenbechers, während die Ausgestaltung des Retinablattes im wesentlichen davon unabhängig ist«.

LEWIS (1907, S. 269) wieder weist darauf hin, daß die Entstehung eines Augenbechers aus einer defekten Anlage so zu verstehen ist, daß jede Zellart, wenn sie nur überhaupt in dem Anlagefragment vorhanden ist, sich vermehrt, und zwar vermöge eines Selbstregulationsmechanismus um so stärker, je mehr sie bei der Operation verloren hat, bis die normalen Proportionen wieder erreicht sind. SPEMANN (1912b, S. 34) hat über diese Frage eine von LEWIS etwas abweichende Meinung. Nach ihm »würde die Regulation nur darin bestehen, daß sich das Retinafragment, ob groß oder klein, zu einer annähernd normal proportionierten Retina umzubilden und zum Becher einzukrümmen sucht, und daß das Tapetum nigrum die äußere Fläche dieses Bechers zu bedecken strebt. Sind der Retinaanlage zu viel Tapetumzellen zugeteilt worden, so ist nachher das Tapetum nigrum entweder zu dick, oder der Überschuß wird auf den Stiel abgeschoben. Überwiegt umgekehrt die Retina, so bleibt sie nur dann zum Teil unbedeckt, wenn sie an den Hirnventrikel oder die Leibeshöhle grenzt. Sonst erfolgt der Abschluß meist offenbar ziemlich gewaltsam unter Einfaltung der Retina.«

Während also LEWIS und SPEMANN eine sekundäre Umwandlung der Retina- und der Tapetumanlage ablehnen und diesen nur eine regulierbare Wachstumstendenz zuschreiben, glaubt O. LEVY, daß eine Beeinflussung der Tapetumanlage möglich ist. SPEMANN (1912b, S. 30) macht es jedoch sehr wahrscheinlich, daß gerade derjenige Fall, aus welchem LEVY seine Schlußfolgerungen zieht, auch anders zu verstehen ist. Somit wäre also bis jetzt kein sicherer Fall über eine sekundäre Umwandlung des anscheinend spezifizierten Anlagematerials in der Augenanlage bekannt.

Mir scheint der Gedanke O. LEVYS, daß die histologische Differenzierung eines Teiles der Zellen der Augenanlage an gewisse Bedingungen der Formbildung geknüpft sein kann, nicht ganz unrichtig zu sein. Während er (wenn auch in seinem Fall wahrscheinlich ohne Grund) dieses für denjenigen Teil, der zum Tapetum nigrum wird, annimmt, bezieht es sich in meinem Fall umgekehrt auf denjenigen, der eine Retina bildet. Mir scheint die Bildung des medianen Retinabechers in meinem Fall indirekt davon abhängig zu sein, daß

in der primären Augenblase an einer atypischen Stelle eine sonst typische Einstülpung gebildet ist, also eine bestimmte Formbildung stattgefunden hat. Dann ist der eingestülpte Teil in eine andere Lage als der nicht eingestülpte gekommen. Hiervon wird wohl dann in zweiter Hand die verschiedene Differenzierung dieser Teile herzuleiten sein. Die große Seltenheit solcher Einstülpungen mag wohl darauf beruhen, daß sie nur unter ganz besonderen Bedingungen entstehen. Ob sie regelmäßig durch absichtliche Eingriffe herzustellen sind, muß noch nachgeprüft werden.

Die Kontroverse, die zwischen allen früheren Befunden über die frühzeitige Spezifizierung und Selbstdifferenzierung der Augenzellen und dem jetzigen über die sekundäre Umwandlung derselben zu bestehen scheint, dünkt mir nicht ganz unlösbar zu sein. Wir müssen nur für die beiden Arten der Entwicklung gewisse Einschränkungen aufstellen. Die prospektive Potenz der verschiedenen Teile der Augenanlage wird sehr früh bestimmt. Sie kommt immer zur Geltung bei der typischen Entwicklung und in den Fällen bei der atypischen, in welchen sonst kein für die Augenentwicklung bestimmender, fremder Faktor mitwirkt. Wirkt dagegen an einer atypischen Stelle der Augenanlage, aber in sonst typischer Weise ein bei der Augenbildung beteiligter Faktor, dann kann dieser die ursprüngliche prospektive Potenz der betroffenen Teile noch in bestimmten Fällen umstimmen.

In meinem Fall wirkt der fremde Faktor darin in typischer Weise, daß er eine regelmäßige Einstülpung an der primären Augenblase erzeugt. Dies genügt, um die Bedingung für eine Retinabildung zu schaffen. Nun erfolgt die typische Einstülpung an zwei, anstatt wie gewöhnlich an einer Stelle, folglich bilden sich auch zwei Retinabecher. Weil der laterale Becher größer ist als der mediane, betrifft die Doppelbildung nur die Retina, nicht aber das Tapetum und den Sehnerv.

Es zeigt sich also, wenn wir das oben Dargelegte kurz zusammenfassen, daß auch bei der Entwicklung des Augenbechers zwei Arten der Differenzierung vorkommen können, eine unabhängige und eine abhängige; es gibt also auch hier eine Art von doppelter Sicherung. Ganz überraschend wirkt dieser Befund ja nicht, da Ähnliches auch von der Entwicklung anderer Organe bekannt ist. Ich nenne hier die Linse (SPEMANN u. a.), das Loch im Operculum der Anuren (BRAUS), die Ankerplattenbildung der Holothurien (BECHER) und die Kiemen der Anuren (EKMAN).

Literaturverzeichnis.

1912. BECHER, S., Über doppelte Sicherung, heterogene Induktion und assoziative Induktionswechsel. In: Zoolog. Jahrb. Supplement XV. Bd. 3.
 - 1906 a. BELL, E. T., Experimentelle Untersuchungen über die Entwicklung des Auges bei Froschembryonen. In: Arch. f. mikr. Anat. Bd. 68. Hft. 2.
 - 1906 b. — Experimental studies on the development of the eye and the nasal cavities in frog embryos. In: Anat. Anz. Bd. 29.
 1907. — Some experiments on the development and regeneration of the eye and the nasal organ in frog embryos. In: Arch. f. Entw.-Mech. Bd. 23.
 1906. BRAUS, H., Vordere Extremität und Operculum bei Bombinator-Larven. Ein Beitrag zur Kenntnis morphogener Korrelation und Regulation. In: Morphol. Jahrb. Bd. 35.
 1913. EKMAN, G., Experimentelle Untersuchungen über die Entwicklung der Kiemenregion (Kiemenfäden und Kiemenspalten) einiger anuren Amphibien. In: Morphol. Jahrb. Bd. 47.
 1914. — Experimentelle Beiträge zum Linsenbildungsproblem bei den Anuren mit besonderer Berücksichtigung von *Hyla arborea*. In: Arch. f. Entw.-Mech. Bd. 39.
 1906. LEVY, O., Entwicklungsmechanische Studien am Embryo von *Triton taeniatus*. 1. Orientierungsversuche. In: Arch. f. Entw.-Mech. Bd. 20.
 1907. LEWIS, W. H., Experiments on the origin and differentiation of the optic vesicle in Amphibia. In: Amer. Journ. of Anat. Vol. 7.
 1912. ROUX, W., Terminologie der Entwicklungsmechanik. S. 94: Doppelte Determination.
 - 1903 a. SPEMANN, H., Entwicklungsphysiologische Studien am Triton-Ei. III. In: Arch. f. Entw.-Mech. Bd. 16.
 - 1903 b. — Über Linsenbildung bei defekter Augenblase. In: Anat. Anz. Bd. 23.
 1906. — Über eine neue Methode der embryonalen Transplantation. In: Verh. d. Deutsch. Zool. Gesellsch. Marburg 1906.
 - 1912 a. — Zur Entwicklung des Wirbeltierauges. In: Zool. Jahrb. Bd. 32. Abt. f. allg. Zool. u. Physiol.
 - 1912 b. — Über die Entwicklung umgedrehter Hirnteile bei Amphibienembryonen. In: Zool. Jahrb. Supplement XV. Bd. 3.
-