

# Embryologische Untersuchungen über die Entstehungsweise der typischen angeborenen Spaltbildungen (Colobome) des Augapfels.

Von

Prof. Eugen v. Hippel  
in Heidelberg.

Mit Taf. XIV u. XV, Fig. 1—11.

---

In meiner zusammenfassenden Darstellung der Colobome im Handbuch von Graefe-Sämisch habe ich die Wandlungen der Anschauungen über die Entstehungsweise dieser Missbildungen gekennzeichnet, wie sie sich aus der Deutung des immer reichhaltiger gewordenen und immer genauer untersuchten anatomischen Materials ergeben hatten. Auch in der seither erschienenen Literatur finden sich noch über eine Reihe von wesentlichen Punkten recht verschiedene Ansichten, so dass man wohl behaupten darf: völlige Einstimmigkeit herrscht zur Zeit nur über die Entzündungstheorie in ihrer ursprünglichen Form, die man als endgültig beseitigt betrachten darf. Mit den einzelnen Arbeiten werde ich mich im Laufe dieser Abhandlung noch genauer zu befassen haben und ihre Ergebnisse an der Hand meiner Untersuchungen prüfen.

Wohl der wichtigste Grund, warum über eine Reihe von Punkten keine Einigkeit erzielt worden ist, liegt in der Thatsache, dass bisher niemand ein Colobom im Entstehen oder überhaupt in einem frühen fötalen Stadium gesehen hat, sondern dass man nur indirect hat erschliessen können, welche Vorgänge sich um diese Zeit abgespielt haben. Hier war also in Ermangelung von That- sachen der subjectiven Deutung ein breiter Spielraum gelassen. Dazu kommt, dass die meisten anatomisch untersuchten Fälle von Colobom und sog. Orbitalcysten ein für die kritische Beurtheilung ausser- ordentlich complicirtes Material darstellen, da secundäre Verände- rungen — Dehnung der Bulbuswandungen und dadurch bedingte

Atrophie einzelner Theile, Zerreibungen und Ablösung der Netzhaut und schliesslich eigentlich entzündliche Veränderungen — die ursprünglichen Verhältnisse beeinträchtigen konnten, und da ausserdem die gewählte Schnittrichtung nicht immer die vortheilhaftesten Bedingungen für die Beurtheilung geschaffen hat.

Ein günstiger Zufall hat mir nun die Gelegenheit gegeben, embryologische Untersuchungen über die Entstehungsweise des Coloboms anzustellen und dadurch äusserst klare und für die Beurtheilung eindeutige Präparate zu gewinnen, welche geeignet sein dürften, auf eine Reihe von Fragen eine ganz bestimmte Antwort zu geben.

Ein männliches Kaninchen, das mit einem typischen Colobom unterhalb des Sehnerveneintrittes, ferner einer kleinen Einkerbung des Pupillarrandes und, wie sich später ergeben hat, einer eben solchen des unteren Linsenrandes behaftet war, vererbte das Colobom auf einen Theil seiner Nachkommenschaft<sup>1)</sup>. Diese Thatsache benutzte ich zu planmässigen Züchtungsversuchen, wobei ausschliesslich vollkommen normale weibliche Thiere verwandt wurden. Verschieden lange Zeit nach dem stets nur einmal ausgeübten und bezüglich des Zeitpunktes genau controlirten Coitus entnahm ich die Föten dem tief narkotisirten Thiere und liess dieselben mit noch schlagendem Herzen in Zenker'sche Lösung fallen. Die so gewonnenen Präparate zeigten im Allgemeinen eine sehr gute Conservirung. Da man den fötalen Augen makroskopisch nicht ansehen kann, ob sie ein Colobom haben, musste das ganze Material untersucht werden. Die Köpfe der Föten wurden daher durchgefärbt, anfangs mit Alauncarmin, später einer Mischung von Delafield's Hämatoxylin und wässrigem Eosin, in Paraffin eingebettet und in sagittaler Richtung in lückenlose Schnittserien zerlegt. Da die Augenblasen in diesen Stadien nahezu vollständig lateral gelegen sind, so werden sie bei der gewählten Schnittrichtung senkrecht auf den Fötalspalt getroffen. Es ist sehr schwer, ganz genau senkrecht zu schneiden, weil die Objecte ausserordentlich klein sind. Fällt der Schnitt etwas von hinten oben nach vorn unten (in Bezug auf die Augenblase), so sieht man in den Schnitten aus dem vordersten Abschnitt des Auges unten einen Spalt in der Augenblase, der ein Offenbleiben der fötalen Spalte vortäuschen könnte, ausserdem reicht die Augenblase oben

---

<sup>1)</sup> Dies wurde zuerst von dem früheren Assistenten der hiesigen Klinik, Herrn Dr. Wessely, festgestellt, der zwei von jenem Thiere abstammende neugeborene Kaninchen mit Colobom erhielt. Embryologische Untersuchungen sind von ihm, soweit mir bekannt ist, nicht gemacht worden.

weiter nach vorn als unten. Es ist selbstverständlich, dass Irrthümer in der Beurtheilung, die auf diese Weise zu Stande kommen könnten, vermieden wurden.

Von fünf colobomatösen Augen beim neugeborenen Thiere wurde eines parallel zum Fötalspalt in Schnitte zerlegt, bei dreien wurde der grösste Theil des Auges senkrecht auf den Spalt und nur der hinterste Theil parallel zu demselben, bei dem fünften der ganze Bulbus senkrecht auf den Spalt geschnitten. Meine Absicht, auch bei den frühen Fötalstadien Serien in der Richtung des Spaltes zu gewinnen, konnte ich leider nicht mehr verwirklichen, da das Vaterthier einer Stallseuche zum Opfer fiel.

Bei Abschluss der Arbeit hatte ich 112 Augen untersucht, von denen 23 Colobom zeigten, was also ungefähr 20% bedeutet. Das letzte Thier, welches von jenem Bock belegt war, warf dann später noch acht Junge, die sämmtlich normale Augen haben; dieses Weibchen hatte vorher schon einmal drei normale Junge geworfen, die von demselben Vater abstammten. Rechnet man die letzten 16 Augen also noch zu der Gesamtzahl, so ergibt sich, dass 18% aller Augen Colobom hatten. Was die einzelnen Würfe betrifft, so ergibt sich folgende Uebersicht:

	Von	Augen	hatten	Colobom
1.	"	12	"	5
2.	"	18	"	2
3.	"	18	"	5
4.	"	14	"	7
5.	"	12	"	1
6.	"	26	"	3
7.	"	6	"	0
8.	"	{ 6 } das gleiche	"	0
9.	"		"	0
		Summa 128		23

Die untersuchten Colobome vertheilen sich auf folgende fötale Stadien: 13 Tage post coitum 5, 14 Tage 7, 15 Tage 3, 16 Tage 1, 18 Tage 2; dazu kommen von neugeborenen Thieren 5.

Die Entnahme der Föten geschah stets ziemlich genau um dieselbe Tageszeit, zu welcher das Mutterthier belegt wurde, um bei der Beurtheilung der Trächtigkeitsdauer möglichst genau vergleichbare Zahlen zu erhalten. Man kann natürlich nicht bestimmt behaupten, dass in allen Fällen die Conception gleich schnell nach dem Coitus erfolgt, doch kann ich angeben, dass die Durchschnittsgrösse der Föten aus den verschiedenen Würfen Differenzen zeigte, die mit den erwarteten Altersunterschieden gut in Einklang standen.

Zwischen den einzelnen Individuen desselben Wurfes kommen allerdings erhebliche Grössenunterschiede vor, und dies gilt auch von den Augenblasen. Die Grösse der letzteren steht aber in den frühen Fötalstadien, wie ich gleich hier betonen möchte, in keiner directen Beziehung zum Colobom. Es giebt auffallend kleine, sowie relativ grosse Augenblasen mit und ohne Spaltbildung.

Beim Kaninchen ist, wie Kölliker z. B. angiebt und wie ich aus eigener Anschauung bestätigen kann, nach 12 Tagen der Fötalspalt noch offen. Wenn man also nach 13 Tagen bei dem grösseren Theil der Föten eines Wurfes denselben mit Ausnahme des Augenblasenstiels vollkommen geschlossen, bei einigen dagegen offen findet, so kann man erwägen, ob hier individuelle Unterschiede vorkommen, oder ob das Offenbleiben mit Sicherheit als Colobom im frühesten Stadium gedeutet werden kann. Ich möchte mich für die zweite Auffassung aussprechen, einmal weil das Aussehen der Augenblasen mit offenem Spalt von 13 und 14 Tagen fast das gleiche ist und bei letzteren ein Offenbleiben keinesfalls mehr als normal betrachtet werden kann, ferner weil ich einmal das eine Auge eines Fötus von 13 Tagen offen, das andere geschlossen gefunden habe.

Der Beschreibung der einzelnen Stadien möchte ich den Satz voranstellen: In keinem Falle wurden auch nur die geringsten Veränderungen gefunden, welche als entzündliche hätten gedeutet werden können; ich werde deshalb bei den folgenden Beschreibungen auf diese Thatsache nicht mehr eingehen.

#### Colobom nach 13 Tagen (Fig. 1).

In den fünf Augenblasen ist der Fötalspalt vier Mal in ganzer Länge, ein Mal in der vorderen Hälfte ungeschlossen. Dabei stehen die Ränder der Augenblase einander so nahe, dass sie sich fast berühren. Sie sind getrennt durch einen ganz schmalen, in allen Schnitten nachweisbaren Zug mesodermalen Gewebes, welches das die Augenblase umgebende Mesoderm mit der gefässhaltigen Linsenkapsel in Verbindung setzt. Im einzelnen Schnitt (10  $\mu$ ) sieht man im Spalt entweder einen Gefässdurchschnitt oder einige, manchmal nur ein bis drei mesodermale Zellen. Das die Augenblase umgebende Mesoderm ist noch undifferenzirt, als einzige Andeutung der Chorioidea trifft man ziemlich viele Gefässdurchschnitte unmittelbar nach aussen vom Pigmentepithel. Dieses enthält noch sehr wenig Pigment, die Körnchen liegen in dem inneren, der Retina zugewandten Theil der Zellen. Die Netzhaut besteht aus vielfachen Schichten von Zellen, eine Diffe-

renzierung derselben fehlt. In der äussersten Lage trifft man massenhafte Kerntheilungsfiguren. Das Aussehen der Zellen ist in unmittelbarster Nähe des Spaltes genau dasselbe wie in den übrigen Theilen. Die innerste Schicht der Netzhaut wird von einem lichten Saum gebildet, dem protoplasmatischen Theil der am meisten nach innen gelegenen Zellen.

Die Linse hat ihr zweites Entwicklungsstadium noch nicht vollständig erreicht, die Fasern sind noch nicht bis zum vorderen Epithel ausgewachsen, man trifft daher in den vordersten Schichten noch einen Hohlraum.

Die Kapselgefässe mit kernhaltigen rothen Blutkörperchen bilden eine ziemlich scharf begrenzte, die Linse unmittelbar umgebende Gewebsschicht. Ob unter den Zellen, die man hier findet, mesodermale vorhanden sind, die nicht den Gefässen angehören, kann man, glaube ich, nicht sicher entscheiden. Nach aussen grenzt die Schicht der Kapselgefässe an den Glaskörper, der eine sehr schmale Schicht bildet. Man erkennt in demselben feinste Fasern. Was über die Beziehungen dieses Fasergerüsts zu den umgebenden Theilen in den verschiedenen Stadien zu sehen ist und was daraus etwa gefolgert werden kann, möchte ich später in kurzer zusammenfassender Schilderung angeben.

Ueber die Verbindung der Augenblasenblätter mit dem Augenblasenstiel möchte ich für dieses sowie für die späteren Stadien bestimmte Angaben vermeiden, die Schnittrichtung ist für die Beurtheilung dieser Verhältnisse nicht günstig. Der Augenblasenstiel ist in seinem vorderen Theile zwar eingestülpt, aber nicht geschlossen, die Centralarterie ist ihm unten angelagert, aber nicht in die Rinne aufgenommen, weiter hinten ist der Augenblasenstiel noch vollständig hohl. Ich bemerke aber ausdrücklich, dass die Verhältnisse am Augenblasenstiel bei sämtlichen Augen vom 13. Tag — mit und ohne Colobom — die gleichen sind, also auch normaler Weise ist um diese Zeit der hinterste Theil des Fötalspaltes noch ungeschlossen.

#### Colobom nach 14 Tagen (Fig. 2).

Die durchschnittliche Grösse der Augenblasen dieses Stadiums — sowohl der colobomatösen als der normalen — hat deutlich zugenommen, doch kommen wieder im Einzelnen bedeutende Unterschiede vor.

Das mesodermale Gewebe, welches den Verschluss der Spalte verhindert, ist etwas breiter geworden und zwar vorwiegend in den vorderen zwei Dritteln der Schnittserie; hinten ist der Spalt in

mehreren Augenblasen ganz schmal und nur mit starker Vergrösserung sicher zu erkennen, in anderen hat er auch hier eine etwas grössere Breite.

Die Differenzirung der Blätter der Augenblase hat gegenüber dem früheren Stadium kaum zugenommen, nur der Pigmentgehalt ist etwas reichlicher. In einer Augenblase (Fig. 9) ist der Fötalspalt in der vorderen Hälfte des Bulbus offen, in der hinteren geschlossen. In zehn Schnitten, die sich nach hinten zu an den letzten mit offenem Spalt anschliessen, zeigt die Retina unten eine hochgradige Versmälerung und das Pigmentepithel ist an dieser Stelle pigmentlos.

Die Linse hat in einem Theil der Augenblasen ihr zweites Entwicklungsstadium vollständig erreicht, in anderen ist vorn noch ein schmaler Hohlraum vorhanden, es bestehen also ganz deutliche Differenzen in der Entwicklung bei den Föten des gleichen Wurfes.

Die Linse liegt, wie das auch für das frühere Stadium (13 Tage) gilt, ausgesprochen excentrisch nach unten. Hier berührt sie fast die Augenblase, während sie oben von der Retina durch einen viel breiteren, mit Glaskörper gefüllten Zwischenraum getrennt ist.

Chorioidea und Sklera sind auch hier noch nicht irgendwie deutlicher differenzirt. Der Augenblasenstiel ist unmittelbar hinter dem Bulbus von unten eingestülpt, aber nicht geschlossen, weiter hinten, wo keine Einstülpung erfolgt, ist er hohl, gerade wie im früheren Stadium.

#### Colobom nach 15 Tagen (Fig. 3).

Abgesehen von der sehr starken Grössenzunahme der Augenblase, die mit dem Wachsthum des Fötus einhergeht, ist der hauptsächlichste Unterschied gegenüber den früheren Stadien die sehr wesentliche Volumenzunahme der mesodermalen Leiste, welche die Ränder der Augenblase am Verschlusse hindert. Dies betrifft vor allen Dingen die vordere Hälfte des Auges, während der Zapfen weiter hinten viel schmaler wird. Im Inneren der Augenblase ist aber in den untersuchten Fällen keine stärkere Mesodermentwicklung nachweisbar, als in den nicht colobomatösen Augen, nur Gefässe, aber keine derberen Zellstränge bilden die Verbindung der Leiste mit der gefässhaltigen Linsenkapsel (Fig. 3).

Während in den Stadien vom 13. und 14. Tag eigentliche Glaskörpergefässe fehlen, sind sie vom 15. Tag an in allen Augenblasen vorhanden, man trifft im Glaskörperraum ziemlich gleichmässig vertheilte Gefässdurchschnitte bis in die nächste Nähe der Retina. Die

Art des Ueberganges der beiden Blätter der secundären Augenblase in einander am Rande des Mesodermzapfens erfolgt genau in derselben Weise, wie in den früheren Stadien, die Netzhaut sowie das Pigmentepithel liegen vollkommen glatt ausgebreitet, ohne eine Spur von Faltenbildung. Das letztere ist stark und vollständig pigmentirt.

Die Mesodermzellen haben sich um die Augenblase etwas dichter zusammengedrängt und stellen so die erste Anlage der noch nicht scharf abgegrenzten äusseren Augenmembranen dar.

#### Colobom nach 16 Tagen.

Das einzige Präparat aus diesem Stadium zeigt gegenüber dem soeben beschriebenen keine bemerkenswerthe Differenz.

#### Colobom nach 18 Tagen (Fig. 4 u. 5).

Der Beschreibung wird nur der eine beobachtete Fall zu Grunde gelegt, da die Präparate von dem anderen in technischer Hinsicht unbefriedigend ausgefallen sind.

Im vorderen Theil der Augenblase, Fig. 4, ist die Mesodermleiste, welche den ungeschlossenen Fötalspalt ausfüllt, sehr breit, ähnlich wie in den beiden letzten Stadien; von den beiden Blättern der Augenblase reicht das innere etwas näher an den Zapfen heran als das äussere, dadurch entsteht eine eben angedeutete Umbiegung der Retina nach aussen (Fig. 4), weiter nach hinten zu wird die Mesodermleiste ganz schmal, zu den Seiten derselben ist die Retina, wie es Fig. 5 zeigt, nach aussen umgeschlagen, bildet also eine Duplicatur, deren äusseres Blatt die Elemente der Retina in sog. „perverser Lagerung“ zeigt, d. h. die Ganglienzellschicht grenzt an das umgebende Mesoderm; die Uebergangsstelle der umgeschlagenen Retina ins Pigmentepithel ist ziemlich weit vom Rande des Mesodermzapfens entfernt. Auch im Inneren des Bulbus ist das Mesoderm hier ausserordentlich mächtig entwickelt und stellt auf Schnitten<sup>1</sup> aus der hinteren Bulbushälfte eine fächerartige, sehr zellreiche Bildung dar, innerhalb welcher man viele Gefässdurchschnitte sieht. Von der Retina ist dieselbe durch einen leeren Raum getrennt. Es handelt sich um eine Schrumpfung, die bei der Härtung entstanden ist. Untersucht man nämlich die in der gleichen Weise behandelten normalen Augen dieses Wurfes, so sieht man, dass sich auch da der Glaskörper zusammengezogen hat und überall von der Netzhaut durch einen ziemlich breiten, leeren Spalt getrennt ist.

Die Anlage der äusseren Augenhäute ist in diesem Stadium

sehr deutlich: eine mehrfache Lage spindliger Zellen concentrisch zur Augenblase angeordnet umgiebt die letztere genau bis zu der Stelle, wo Pigmentepithel und Retina in einander übergehen. Unten fehlt demnach die Anlage der Chorioidea und inneren Sklerallamellen.

Colobom beim neugeborenen Thier (Fig. 6—8).

Von den fünf Augen waren drei sehr ausgesprochen, eins in mässigem Grade mikrophthalmisch, das fünfte wich in seiner Grösse kaum von der Norm ab. Die Präparate dieser Augen sind nicht so vollkommen, wie die bisher beschriebenen, weil ich die Kaninchen, die von dem Mutterthier getödtet waren, wohl erst einige Stunden post mortem, jedenfalls nicht mehr lebenswarm erhalten habe, und ferner, weil das hier noch verwendete Formol nicht so gute Resultate ergiebt wie die Zenker'sche Lösung. Immerhin gestatten sie mit Sicherheit die folgenden Angaben:

In allen fünf betrifft die Spaltbildung die ganze Länge des Bulbus. Schnitte, die vertical auf die Richtung des Fötalspaltcs geführt sind, zeigen verschiedenes Aussehen bei den ausgesprochen mikrophthalmischen einer-, dem annähernd normal grossen Bulbus andererseits. Bei den ersteren zeigt nämlich die Retina zu beiden Seiten der Mesodermleiste nicht nur eine sehr grosse Duplicatur (Fig. 6), sondern sie erhebt sich hinter der Linse in zahlreichen Falten von unten nach oben in das Innere des Bulbus hinein; diese Falten reichen bis vor, sogar bis etwas nach oben von der Eintrittsstelle des Opticus ins Auge (Fig. 7 u. 8). Zwischen diesen Falten befindet sich ein sehr stark entwickeltes zelliges Gewebe von mesodermalem Charakter, welches mit der im Fötalspalt befindlichen Leiste zusammenhängt und Gefässe einschliesst. Diese Gefässe stammen in allen Fällen von einer Arterie ab, welche unterhalb des Opticus in den Bulbus eintritt, sich dann verästelt, die Gefässe der Linsenkapsel liefert und ferner Zweige durch die im Fötalspalt gelegene Leiste ins umgebende Mesoderm schickt. In zwei Fällen verlief ein starker Ast dieses Gefässes eine ziemlich weite Strecke nach vorn innerhalb der Leiste. Gefässe anderer Herkunft habe ich nicht mit Sicherheit festgestellt, glaube sogar, das Vorkommen solcher ausschliessen zu können. Wenn im Inneren des Bulbus sehr reichliches zelliges Mesoderm vorhanden ist, findet sich verhältnissmässig wenig Glaskörper, in einem Falle ist die untere Hälfte des Bulbus sogar vollständig von Netzhautfalten und Mesodermgewebe eingenommen und nur in der oberen ist Glaskörper vorhanden (Fig. 7).

Im Gegensatz dazu fehlt im Innenraum des einen, ungefähr normal grossen Auges jede Mesodermentwicklung, derselbe ist von normalem Glaskörper eingenommen. Die Gefässe der Linsenkapsel, welche normaler Weise bei der Geburt noch vorhanden sind, stehen durch den offenen Fötalspalt mit denen der Umgebung in Verbindung. Die Mesodermleiste innerhalb des Spaltes spitzt sich nach oben hin zu und überschreitet nicht die Höhe der Augenblasenwand. In einigen Schnitten sieht man Glaskörper zu beiden Seiten des zugespitzten Zapfens nach aussen vordringen. Die Retina zeigt zu beiden Seiten des Zapfens nur eine ganz unbedeutende Duplicatur, von einem Aufsteigen von Falten ins Innere des Bulbus ist keine Rede.

Ciliarkörper und Iris fehlen unten in der Mittellinie vollkommen, an ihrer Stelle findet sich die Fortsetzung der mesodermalen Leiste (Fig. 7). Sie reicht nach vorn bis ungefähr in die Gegend, wo sich normaler Weise der Kammerwinkel befindet, und geht in die Cornea über; die Gefässe der Pupillarmembran gehen daraus hervor.

Ueber die Verhältnisse im hintersten Abschnitt des Bulbus giebt die lückenlose Serie von Meridionalschnitten eines Falles die beste Auskunft.

Der Opticus tritt in der Richtung von hinten unten nach vorn oben an den Bulbus heran und macht dann eine ganz scharfe Knickung unter einem Winkel von ungefähr  $60^\circ$ . An der Umbiegungsstelle ist nach oben hin eine ganz schmale Falte von Nervengewebe ausgezogen. Das Pigmentepithel reicht genau bis an den Rand derselben (Fig. 7 u. 8). Das Aussehen entspricht ganz der besonders von Heine vielfach erwähnten spitz ausgezogenen Sehnervenfalte bei hochgradig myopischen Augen, nur liegt sie dort temporalwärts vom Sehnerveneintritt. Die Centralarterie tritt unterhalb des Opticus in den Bulbus ein, der hier eine beginnende cystische Ektasie zeigt, eine Centralvene konnte ich nicht nachweisen. Die äussere Wand der Cyste wird von Mesodermgewebe gebildet, das sich in die Sklera fortsetzt, die innere von Retina, welche eine perverse Lagerung ihrer Schichten zeigt (Fig. 7 u. 8), der Innenraum der Cyste wird zum grössten Theil von stark zusammengefaltetem Retinalgewebe ausgefüllt. In der Mittellinie trennt die mesodermale Leiste die Cyste in zwei Abtheilungen, die retinale Auskleidung reicht nur bis an den Rand der Leiste, die Retina ist also in der Cyste nicht continuirlich vorhanden. Wie das zu verstehen ist, erkennt man besser als durch noch so eingehende Beschreibung,

wenn man Fig. 6 mit Fig. 7 und 8 vergleicht und sich klar macht, wie Meridionalschnitte seitlich von der Leiste aussehen müssen.

Die anderen Bulbi zeigen ähnliche Verhältnisse, doch machen sich cadaveröse Veränderungen vielfach so störend geltend, dass ich auf eine eingehendere Beschreibung derselben verzichte.

In sämtlichen untersuchten Augen mit Colobom vom frühesten Fötalstadium bis zum neugeborenen Thier zeigte die Linse normale Grösse und auch sonst normale Beschaffenheit, wenigstens kann man einige Lücken, die mit Zerfallsmassen gefüllt sind und an den Augen der neugeborenen Thiere gefunden wurden, als Leichenerscheinungen deuten.

### Epikrise.

Es dürfte zweckmässig sein, zunächst die Entstehungsweise des Coloboms so darzustellen, wie sie sich aus der Betrachtung der soeben beschriebenen Präparate ergibt, und dann erst eine kritische Besprechung der wichtigsten einschlägigen Literatur anzuschliessen.

Das früheste Stadium des Coloboms ist beim Kaninchen am 13. Tag des Fötallebens festzustellen; es ist durch ein Offenbleiben des Fötalspaltes anatomisch gekennzeichnet (Fig. 1). Die Ränder der Augenblase werden durch einen ganz schmalen, nur aus einigen Zellen bestehenden, Gefässe führenden, mesodermalen Gewebsstrang an ihrer Vereinigung gehindert, obwohl sie fast bis zur Berührung einander entgegengewachsen sind. Im weiteren Entwicklungsgang nimmt der mesodermale Strang sehr rasch an Masse zu (Fig. 3—6), man kann auch Kerntheilungsfiguren darin nachweisen. Er bildet schon nach dem 15. Tag eine solide Leiste. Die zelligen Elemente der Augenblase, speciell ihrer Ränder, zeigen in allen Stadien absolut normale Verhältnisse, die Kerntheilungsfiguren sind hier ebenso zahlreich und regelmässig wie an anderen Stellen, es fehlt also jeder Anhaltspunkt für die Annahme, dass das Wachsthum der Augenblase durch Schädigung ihrer Zellen beeinträchtigt ist. Sämtliche anatomische Befunde können aber auch zwanglos erklärt werden unter der Voraussetzung, dass das Wachsthum der Augenblase in den colobomatösen Augen ein vollständig normales ist. In diesem Falle muss es zu einem Kampf um den Raum zwischen den Rändern der Augenblase und dem mesodermalen Zapfen kommen, dessen Spuren an beiden Gebilden erkennbar sein werden. So ist es in der That. Der Zapfen wird da, wo die Augenblasenränder andrängen, zu einem schmalen Strang eingeschnürt, er bekommt da-

durch im Schnitt die Form eines Dreiecks mit nach oben gerichteter Spitze (Fig. 5 u. 6). Wie sich die Blätter der Augenblase dabei am Rande des Zapfens verhalten, hängt davon ab, ob sie Platz finden, sich faltenlos auszubreiten, und dies richtet sich wiederum nach der Menge des Bulbusinhaltes, d. h. des Glaskörpers. Die festen Bestandtheile desselben und der Streit um ihre Herkunft, ob vom Ektoderm oder Mesoderm, interessiren uns dabei weit weniger als die Glaskörperflüssigkeit, von deren Menge das Gesamtvolumen des Bulbusinhaltes abhängt. Ist diese in normaler Menge vorhanden, mit anderen Worten hat die Augenblase normale Grösse, so ist eine faltenlose Ausbreitung ihrer Blätter möglich. Retina und Pigmentepithel reichen dann in völlig normaler Anordnung ihrer Bestandtheile bis an den Rand des Zapfens heran. Unter dieser Annahme ist der Befund meiner Präparate vom 13. bis einschliesslich 16. Tag verständlich. Es ist nun zweifellos möglich, dass dies normale Verhältniss zwischen dem Wachsthum der Augenblase und dem des Glaskörpers im weiteren Gange der Entwicklung bestehen bleibt, dann wird ein normal grosses Auge mit Colobom resultiren, Retina und Pigmentepithel werden am Rande der Mesodermleiste in normaler Weise in einander übergehen. In meinem Material ist diese Möglichkeit nicht verwirklicht, doch nähert sich ihr der Befund an dem grössten colobomatösen Auge vom neugeborenen Thiere.

Sobald nun aber im Laufe der Entwicklung ein Missverhältniss zwischen Wachsthum der Augenblase und dem des Glaskörpers eintritt der Art, dass vom letzteren zu wenig gebildet wird, so hört die Möglichkeit der faltenlosen Ausbreitung der Retina auf, sie sucht sich an der Stelle, wo sie vergeblich das Hinderniss des Mesodermzapfens zu überwinden bestrebt ist, einen Ausweg und findet ihn, indem sie sich zunächst nach aussen umschlägt, wie es die Schnitte vom 18. Tag zeigen (Fig. 5). So entsteht eine Duplicatur der Retina, nicht weil sie das Bestreben hat activ in die Umgebung hinaus zu wuchern, sondern einfach weil sie einem Hinderniss Platz machen muss. Die Erscheinung findet sich in diesem Stadium deutlich nur in der hinteren Hälfte der Augenblase, und am ausgesprochensten in der Gegend des Aequators, hier müssen wir also das stärkste Wachsthum derselben voraussetzen<sup>1)</sup>. Diese Annahme ist auch durchaus plausibel, weil in jenen Entwicklungsstadien vor allen Dingen der Glaskörper

<sup>1)</sup> So erklärt sich auch die Thatsache, dass das Colobom regelmässig in der Gegend des Aequators seine grösste Breite hat.

rasch an Volumen zunimmt, das Wachsthum also wesentlich den hinteren Bulbusabschnitt betrifft, während vorn, wo die Linse gleich anfangs relativ erhebliche Grösse hat, die Zunahme langsamer erfolgt. Dass nur die Retina und nicht auch das Pigmentepithel umgeschlagen ist, letzteres vielmehr nur zurückweicht (Fig. 5), könnte man wohl durch eine stärkere Wachsthumstendenz der ersten erklären, nöthig ist aber eine solche Annahme nicht. Denn die einfache Lage des Pigmentepithels kann sehr wohl durch ein Zusammenrücken und Höherwerden der einzelnen Zellen mit einem geringeren Flächenraum auskommen, nicht aber die vielschichtige Retina.

Bleibt in der weiteren Entwicklung die Glaskörperbildung noch mehr im Rückstande, so tritt zu der Duplicatur der Retina noch ein Ausweichen derselben nach oben, d. h. ein Aufsteigen von Falten ins Innere des Auges, so entstehen die Convolute von Retinalgewebe hinter der Linse. In anderen Fällen mag dies ausbleiben, dafür ein wesentlich stärkeres Heraustreten nach aussen erfolgen, wodurch dann eine schon im frühen Stadium relativ grosse Orbitalcyste entstehen würde (Fig. 6, 7, 8).

Ist die entwickelte Auffassung richtig, so haben wir in dem Stadium, wo die Retina zuerst die Duplicatur bildet, weil sie keinen Platz hat, sich auszubreiten, in meiner Serie also am 18. Tage des fötalen Lebens den Beginn des Mikrophthalmus vor uns. Je ausgesprochener später die pathologische Kleinheit des Bulbus ist, desto reichlichere Faltenbildung der Netzhaut im Augeninneren oder in einer anhängenden Cyste können wir erwarten, und so verhält es sich auch in meinen Beobachtungen.

Ich glaube, dass die Präparate auch Aufschluss darüber geben, warum so wenig Glaskörper gebildet wird, dass es zu Mikrophthalmus kommt. Es geschieht dies nämlich dann, wenn im Inneren des Bulbus um die Gefässe reichliches zelliges Mesoderm gebildet ist, während da, wo dies nicht der Fall ist, genügende Glaskörpermenge vorhanden ist. Die Abscheidung der Glaskörperflüssigkeit — und auf diese allein kommt es im Wesentlichen an — dürfte mit grosser Wahrscheinlichkeit den intraocularen Gefässen zuzuschreiben sein, und es scheint mir eine zulässige Vorstellung, dass diese Secretion beeinträchtigt wird, wenn die Gefässe in abnorm derbes zelliges Gewebe eingeschlossen sind.

Bei den untersuchten fötalen Augen bis zum 16. Tag einschliesslich war im Inneren des Bulbus, ausser den Gefässen, kein mesodermales Gewebe in irgendwie erheblicherer Menge vorhanden, es

muss dahingestellt bleiben, ob im späteren Entwicklungsstadium noch eine Proliferation desselben stattgefunden hätte, oder ob Colobom ohne Mikrophthalmus entstanden wäre.

Die angestellte Ueberlegung kann man, wie mir scheint, noch weiter durchführen: Nimmt man an, dass in sehr frühem Stadium bereits eine starke Entwicklung von Mesoderm im Inneren des Bulbus eintritt, so wird es eventuell gar nicht zur Ausscheidung von Glaskörperflüssigkeit kommen, die Retina wird eine zusammengeschobene Masse bilden, und das kleine Gebilde, das dabei resultirt, kann einen Anophthalmus vortäuschen.

Eine starke Entwicklung zelligen Mesoderms kann nun aber auch allein im Inneren des Bulbus entstehen, während es zwischen den Rändern der Augenblase schwindet, so dass der Fötalspalt sich schliesst. Dann resultirt Mikrophthalmus ohne Colobom. Ist das Wachsthum der Netzhaut dabei ein annähernd normales, so muss es wieder zu Faltenbildung im Inneren kommen, es entstehen Krankheitsbilder, die klinisch eventuell als Pseudogliom imponiren können. Ein abnorm geringes Wachsthum der Augenblase selbst braucht nur beim sog. reinen Mikrophthalmus angenommen zu werden, nämlich dann, wenn die Retina in normaler Weise anliegt und die Kleinheit des Bulbus die einzige Anomalie darstellt.

Die Ausdehnung eines Coloboms beurtheilen wir klinisch nach der abnorm hellen Farbe des Augenhintergrundes, welche auf dem Fehlen des Pigmentepithels (oder wenigstens des Pigmentes in demselben) und der Chorioidea beruht. Beide hören im Allgemeinen ungefähr an der gleichen Stelle auf. Dass die eigentliche Retina im Bereiche des colobomatösen Bezirkes meistens vorhanden ist und sogar functionsfähig sein kann, wissen wir aus zahlreichen anatomischen Untersuchungen und der klinisch festgestellten Thatsache, dass im Gebiete des Coloboms Lichtempfindung bestehen kann. Meine Präparate vom 18. Tag des Fötallebens zeigen nun vollkommen klar, wie es kommt, dass die Retina im grössten Theil des Coloboms vorhanden ist, das Pigmentepithel aber nicht. Dies ist nämlich, wie aus den Figuren 5 und 6 hervorgeht, regelmässig dann der Fall, wenn es zur Bildung einer Netzhautduplicatur gekommen ist. Zugleich wird ersichtlich, dass ein ganz schmaler Zapfen von Mesodermgewebe im Fötalspalt Ursache der breitesten Colobome werden kann. Nur die Ausdehnung der Netzhautduplicatur bestimmt eben die Breite des Bezirkes, der klinisch als Colobom imponirt.

Sobald die Differenzierung der äusseren Augenmembranen so weit vorgeschritten ist, dass man überhaupt von einer Chorioidea sprechen kann, lässt sich auch feststellen, dass sie genau so weit reicht, wie das Pigmentepithel. Diese Beziehung bleibt bestehen und daraus ergibt sich das Fehlen der Chorioidea im ganzen Gebiete des Coloboms, wie es auch der nahezu regelmässige Befund ist. Die Ursache für die fehlende Anbildung von Chorioidea und inneren Sklerallagen in dem Bereiche, wo das Pigmentepithel fehlt, ist die folgende: Noch ehe das die Augenblase umgebende Mesoderm irgendwie differenziert ist, haben die im Bereiche des Spaltes gelegenen Zellen, welche die „Mesodermleiste“ bilden, eine andere Anordnung als die übrigen; während die letzteren concentrisch zur Augenblasenwand gelagert sind, haben jene eine Richtung gegen das Innere der Augenblase und behalten dieselbe später bei, das gleiche thun die hier vorhandenen Gefässe. Man kann einfach sagen: das in der Gegend der Fötalspalte vorhandene Mesoderm wird deshalb nicht Chorioidea, weil es für einen anderen Zweck, nämlich zur Bildung der Mesodermleiste verbraucht wird. Wird diese ausnahmsweise sehr früh resorbirt, was vielleicht gleichbedeutend damit ist, dass nur ein kleiner Theil der Mesodermzellen zu ihrem Aufbau verwandt wurde, so kann sich eventuell noch eine rudimentäre Chorioidea entwickeln.

Die inneren Lagen der Sklera entwickeln sich ebenfalls bis zu der Stelle, wo das Pigmentepithel aufhört, die äusseren Lagen derselben, welche später als die inneren angelagert werden, bilden sich aber auch im Bereich des Coloboms, sind also continuirlich vorhanden und stehen in directer Verbindung mit der mesodermalen Gewebsleiste, welche im Fötalspalt liegt.

Da die Augenblasenblätter im Colobom eine Unterbrechung haben, ferner die Chorioidea fehlt und die Sklera dünner ist als überall sonst, so ist es selbstverständlich, dass der Bulbus an seiner Unterseite durch den normalen Augendruck allmählich ausgedehnt werden kann. Die Annahme einer Drucksteigerung ist dabei vollständig entbehrlich. Je dehnbarer die Sklera, um so stärker wird die Ausbuchtung werden, sie kann dabei Ampullenform bekommen, es entsteht ein ektatisches Colobom, eine Colobomcyste, die mit dem Bulbusinnenraum durch eine Oeffnung in Verbindung steht, die viel kleiner sein kann als der Durchmesser der Cyste. Schneidet man nun ein solches Auge in sagittaler Richtung, so bekommt man in Schnitten, welche durch den Verbindungscanal des Bulbus- und Cystenraumes

gehen, die sog. vorderen und hinteren Skleralzapfen<sup>1)</sup>, d. h. die an der Einschnürungsstelle etwas vorspringende, normal dicke Sklera, in mehr seitlich gelegenen, zwei durch eine Skleralleiste scheinbar getrennte Hohlräume. Trennen sich bei dem Ektasirungsprocess die äusseren Sklerallagen eine Strecke weit von den normalen inneren an den Seiten des Coloboms, so wird das auf Schnitten resultirende Bild modificirt.

Nimmt man an, dass in den von mir untersuchten Fällen später eine stärkere Ektasie im Gebiete des Coloboms eingetreten wäre, so würde die Netzhaut verschieden weit in dieselbe hineinreichen können, je nachdem mehr oder weniger von den in den Bulbusinnenraum hinaufgestiegenen Falten nachträglich in die Ektasie einbezogen würde. Ist das Auge nicht mikrophthalmisch, sind also solche Falten gar nicht vorhanden, so wird natürlich die Netzhaut nur eine relativ kleine Strecke in die Ektasie reichen können. Niemals wird sie, sofern der Fötalspalt wie in meinen Fällen ungeschlossen war, die Innenwand der Cyste in ihrer ganzen Continuität auskleiden können. Wo man sie also discontinuirlich findet, braucht man keine secundäre Zerreissung anzunehmen. In der Nähe des Verbindungscanal's, zwischen Bulbus und Cyste, müsste man unmittelbar nach innen von der Bindegewebshülle der letzteren die Netzhaut mit perverser Anordnung ihrer Schichten, oder aber, wenn man annimmt, dass diese äussere Lage der Netzhautduplicatur regressive Veränderungen eingeht, eine dem Retinalgewebe durchaus unähnliche Zellschicht finden, die am Hals der Cyste in das Pigmentepithel übergeht (Fig. 10). Nach einwärts von dieser wird man Netzhaut in normaler Anordnung ihrer Schichten finden.

Ich möchte deshalb auf die Möglichkeit hinweisen, dass die Gewebslage, die Hess<sup>2)</sup> als Auskleidung der Cystenwand beschrieben und vom Pigmentepithel abgeleitet hat, auch rückgebildetes, ursprünglich invers gelagertes Retinalgewebe sein könnte. Selbstverständlich kann die Deutung, welche Hess dem Befunde gegeben hat, gerade so gut das Richtige treffen.

Die Aetiologie der Missbildung liegt für meine Beobachtungsreihe vollkommen klar: lediglich die Vererbung von Seiten des Vaters spielt dabei eine Rolle, mit anderen Worten: in dem Augenblick,

<sup>1)</sup> Vgl. die Darstellung Mannhardt's. v. Graefe's Arch. f. Ophthalm. Bd. XLIII. 1. S. 127.

<sup>2)</sup> Hess, Pathologisch-anatomische Studien über einige seltene angeborene Missbildungen des Auges. v. Graefe's Arch. f. Ophthalm. Bd. XLII. 3. S. 214.

wo Spermatozoon und Ei zur Vereinigung gekommen sind, ist die Entscheidung gefallen, ob ein Colobom entstehen wird oder nicht. Damit ist die ätiologische Bedeutung aller mehr oder weniger zufälligen toxischen Schädlichkeiten, die während der Gravidität von der Mutter auf die Frucht übergehen könnten, absolut sicher ausgeschlossen, ganz abgesehen davon, dass die Zellen der Augenblase in keinem Stadium auch nur die geringsten pathologischen Veränderungen, die man auf Schädigung durch toxische Einflüsse hätte beziehen können, erkennen liessen.

Um etwaige Anomalien des Amnion genauer zu studiren, war die gewählte Schnittrichtung natürlich nicht günstig, so weit aber die makroskopische Betrachtung und Lupenuntersuchung der Föten zu urtheilen gestattete, konnte am Amnion nichts Pathologisches gefunden werden. Nur einmal schienen Anomalien desselben vorzuliegen. Unter den Föten vom 15. Tage nämlich war ein Zwillingsspaar, das sich in der merkwürdigsten Weise an Kopf und Körper durch enge Umschlingung deformirt hatte. Hier schienen abnorme Amnionfalten in der Augengegend vorhanden zu sein. Die Untersuchung ergab aber, dass gerade diese Augen frei von Colobom waren.

Ueber das Gehirn kann ich keine näheren Angaben machen. Die Schnittrichtung, die mit Rücksicht auf die Augenblasen gewählt werden musste, war für eine genaue Hirnuntersuchung ungeeignet. Nur so viel kann ich sagen, dass makroskopisch und so weit eben die mikroskopische Untersuchung zu urtheilen erlaubte, keine Veränderungen bestanden und dass das Lumen des Augenblasenstiels in den frühen Stadien in den colobomatösen Augen nicht grösser war, als in den normalen, dass auch hinten zwischen den Blättern der Augenblase kein grösserer Zwischenraum bestand, als an den Vergleichspräparaten. Es lag sonach kein Grund vor anzunehmen, dass eine von den Höhlen des Gehirns auf die Augenblase übergehende vermehrte Flüssigkeitsmenge vorhanden war, dies sei gleich hier mit Rücksicht auf v. Duyse's<sup>1)</sup> Annahme festgestellt.

Im Anschluss an die hier mitgetheilten Thatfachen sollen zunächst einige Hypothesen über die Aetiologie der Colobome besprochen werden, welche sich in der neueren Literatur finden. Leber und Addario<sup>2)</sup> haben die Annahme gemacht, dass ein Erkrankungs-

<sup>1)</sup> v. Duyse, Pathogénie des Kystes colobomateux. Arch. d'Ophthalm. Tom. XX. p. 358.

<sup>2)</sup> Leber u. Addario, Angeborene Panophthalmitis mit Bacillenbefund etc. v. Graefe's Arch. f. Ophthalm. Bd. XLVIII. S. 192.

process in frühem fötalem Stadium die ganze Augenblase befällt, zu vorübergehendem Stillstand im Wachsthum führt, später aber ohne Hinterlassung anatomischer Veränderungen, die anfangs vorhanden waren, ausheilt. Wie man sieht, findet diese Auffassung in meinen Beobachtungen keine Bestätigung. Man wird dieselbe deshalb fallen lassen müssen, da man nur dann berechtigt wäre, principiell vollkommen verschiedene Entstehungsursachen einer typischen Missbildung anzunehmen, wenn für eine solche Auffassung zwingende Beweisgründe vorlägen. Das gleiche gilt für die Ansichten von Pichler<sup>1)</sup>, welcher eine von der Leber'schen nur wenig abweichende Hypothese aufstellt. Er glaubt, dass Unterernährung oder die spezifische Giftwirkung von Toxinen irgend welcher Art, die während der Schwangerschaft von der Mutter auf die Frucht übergehen, auf die hochdifferenzirten Zellen der Augenblase einen lähmenden Einfluss ausübt und zwar am meisten an der Stelle des stärksten Wachsthums, d. h. in der Nähe des Fötalspaltes. So soll vorübergehender Stillstand im Wachsthum eintreten, wodurch das Mesoderm, auf welches jene Toxine gerade reizend wirken, Gelegenheit gewinnt, secundär in den offen bleibenden Fötalspalt einzudringen; diese Reizwirkung könne sich direct bis zur Entzündung steigern. Die Art der hypothetischen Toxine denkt sich Pichler sehr mannigfaltig, wie daraus hervorgeht, dass er sogar von Stoffen spricht, die bei der so häufigen habituellen Obstipation der Schwangeren gebildet werden könnten. Das Wesentliche an seinen Ausführungen ist, dass die Colobombildung nach denselben in das Gebiet der intrauterin erworbenen Krankheiten des Fötus gehören würde, dass es von mehr oder weniger zufälligen Ereignissen während der Schwangerschaft abhinge, ob eine Spaltbildung entsteht oder nicht. In dieser Hinsicht ist die Auffassung v. Duyse's<sup>2)</sup> ganz ähnlich, nur verlegt dieser den ersten Angriffspunkt jener Schädlichkeiten (Toxine der Syphilis, Tuberculose, des Alkoholismus) in das Gehirn, von dessen abnormer Beschaffenheit die Colobombildung hergeleitet wird.

Für meine Beobachtungsreihe ist, wie oben schon ausgeführt wurde, eine ätiologische Bedeutung irgend welcher erst während der Gravidität einsetzender, mehr zufälliger Schädlichkeiten absolut sicher ausgeschlossen; ich glaube daher, wir müssen eine solche Annahme als unrichtig aufgeben, ganz besonders

<sup>1)</sup> Pichler, Beitrag zur pathol. Anatomie und Pathogenese der Mikrophthalmie etc. Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. III. S. 570.

<sup>2)</sup> Loc cit.

da sie völlig hypothetisch ist und einer positiven Begründung ermangelt. Ich darf noch daran erinnern, dass auch beim Vogel (Cochinchinahuhn), wo die Entwicklung des Embryo doch ausserhalb des mütterlichen Organismus erfolgt, die Einwirkung von Toxinen während der Entwicklung also unmöglich ist, Colobom vorkommt.

Weiter ist als ausserordentlich unwahrscheinlich die Annahme von Pichler und v. Duyse zu bezeichnen, dass ein Druck auf die Augenblase in Folge abnormer Beschaffenheit des Amnion zu typischem Colobom führen könne. Pichler suchte diese Vorstellung dadurch zu begründen, dass er ein Modell einer Augenblase aus einem Gummiball anfertigte und feststellte, dass ein Druck von vorn zum Klaffen des so nachgebildeten Fötalspaltes führe. Die absolut nicht vergleichbare Consistenz eines elastischen Gummiballes und einer fötalen Augenblase in den frühesten Entwicklungsstadien nimmt aber dem Pichler'schen Experiment seine Beweiskraft. Ich konnte, wie gesagt, keine abnorme Beschaffenheit des Amnions feststellen; da mir aber eingewandt werden könnte, dass die Untersuchung in dieser Richtung nicht eingehend genug war, so muss ich betonen, dass man in meiner Beobachtungsreihe nur dann überhaupt auf das Amnion recurriren könnte, wenn man die Annahme machen wollte, dass eine pathologische Enge desselben vererbt wurde, dazu öfters nur auf einer Seite des Kopfes, und dass diese erst indirect zu Colobom führte. Eine solche Hypothese scheint mir aber nicht ernstlich discutirbar. Beim Kaninchen ist es übrigens auch ausgeschlossen, dass, wie Pichler für den Menschen angenommen hat, der eigentliche Druck auf das Auge meist durch den Arm ausgeübt wird, den ein zu enges Amnion anpressen soll. Die obere Extremität ist nämlich in den für die Colobombildung in Betracht kommenden Stadien noch viel zu kurz dafür.

Da die Hypothese von der ätiologischen Bedeutung einer abnormen Beschaffenheit des Amnion sich ebenso wie die anderen vorhin besprochenen nicht auf Thatsachen stützen kann, so wird man das Recht haben, auch ihr jede Wahrscheinlichkeit abzusprechen und sie zum mindesten für entbehrlich zu erklären, so lange nicht thatsächliches Material zu ihrer Begründung beigebracht werden kann.

Nicht viel besser steht es um die Behauptung, dass eine Entwicklungsstörung des Gehirns die erste Ursache zur Colobombildung abgibt. Das zweifellos häufige gleichzeitige Vorkommen von Mikrocephalie oder sonstigen Missbildungen des Gehirns mit Mikrophthalmie bzw. Colobom ist die thatsächliche Unterlage für jene An-

nahme. Hieraus kann aber zunächst nur geschlossen werden, dass ähnliche Ursachen auf die Entwicklung von Gehirn und Auge gleichzeitig in ungünstiger Weise einwirken können. Sie können sich bald am Gehirn, bald am Auge allein, endlich an beiden gleichzeitig geltend machen. Thatsächlich giebt es Mikrocephalie ohne Mikrophthalmus oder Colobom und umgekehrt. Eine directe Abhängigkeit der Colobombildung von einer Gehirnanomalie müsste erst bewiesen werden. v. Duyse<sup>1)</sup> sucht den Zusammenhang näher zu präcisiren durch die Annahme, dass die Gehirnhöhlen eine pathologische Menge von Flüssigkeit enthalten, welche durch die hohlen Augenblasenstiele auf die primäre Augenblase fortgeleitet wird und durch ihre Anwesenheit der Einstülpung der Augenblase von unten her einen mechanischen Widerstand entgegensetzt, der sich naturgemäss im hinteren Theile der Augenblase besonders geltend machen muss. Bei dieser Vorstellung wäre meines Erachtens ein einseitiges Colobom nicht zu erklären, wenn man nicht noch die Hilfhypothese machen wollte, dass das Lumen eines Augenblasenstiels verschlossen wäre, ferner wäre ein Colobom im vorderen Theile des Auges bei normalem Verhalten des hinteren unverständlich. Vor Allem zeigen aber meine Präparate aus den frühesten fötalen Stadien, dass ein Hinderniss für die Einstülpung in Gestalt von vermehrter Flüssigkeit im Lumen der primären Augenblase gar nicht vorhanden ist, sondern dass diese in ganz normaler Weise erfolgt und nur der Verschluss der Fötalspalte ausbleibt. Wenn also überhaupt eine directe Abhängigkeit der Colobombildung vom Gehirn besteht, was mir unwahrscheinlich ist, so wäre dieser Zusammenhang erst noch aufzuklären, die Art wie v. Duyse sich denselben dachte, ist nicht bewiesen und für meine Beobachtungen direct auszuschliessen.

Der Hauptgrund, warum v. Duyse eine solche Annahme gemacht hat, war übrigens der, dass er mit derselben im Anschluss an Mitvalsky<sup>2)</sup> die viel discutirte sog. perverse Anordnung der Netzhautschichten in der Wand von ektatischen Colobomen = Orbitalcysten am einfachsten glaubte erklären zu können. Der hinterste Bulbusabschnitt würde danach im Zustande der primären Augenblase verharren. Bekanntlich hat man längere Zeit — und v. Duyse thut es noch — nach der sog. Kundrat-Czermak-Mitvalsky'schen Theorie angenommen, dass die „perverse Lage-

<sup>1)</sup> Loc. cit.

<sup>2)</sup> Mitvalsky, Die Orbital-Unterlidcysten mit Mikro- resp. Anophthalm. Arch. f. Augenheilk. Bd. XXV. S. 218.

runge“ der Netzhautelemente in der Cystenwandung ein Beweis für die Entstehung der Cyste aus der primären Augenblase sei. Dass die überwiegende Mehrzahl der Orbitalcysten aber sicher aus der secundären Augenblase abzuleiten ist, hat besonders Hess mehrmals, zuletzt noch vor Kurzem<sup>1)</sup> mit überzeugenden Gründen, denen ich mich nur vollinhaltlich anschliessen kann, dargelegt. Dass aber auch die perverse Lagerung der Netzhautschichten durchaus nicht die Entstehung der Cyste aus der primären Augenblase beweist, sondern vielmehr ihre ganz bestimmte Ursache in abnormen Wachstumsverhältnissen der Netzhaut bei behindertem Schlusse des Fötalspaltes, also nach Bildung der secundären Augenblase hat, ist bisher noch nicht völlig einwandfrei bewiesen worden. Allerdings haben de Lapersonne<sup>2)</sup>, Gallemaerts<sup>3)</sup> und Bach<sup>4)</sup> die Meinung ausgesprochen, dass der Befund auch zu Stande kommen könne nach Ausbildung der secundären Augenblase; die nähere Vorstellung, welche sich die ersten beiden Autoren davon machen, ist aber nicht richtig und Bach sagt nur, aus der Betrachtung seiner schematischen Abbildungen betreffend die Entwicklung der Augenblase ginge die Möglichkeit einer perversen Anordnung der Netzhautelemente in der Cyste unmittelbar hervor, ich kann daraus aber nicht ersehen, wie er sich den Vorgang im Einzelnen denkt. de Lapersonne hat angenommen, dass die Retina sich ablöst, massenhafte Falten bildet und eine derselben durch die intraoculare Flüssigkeit handschuhfingerartig nach aussen umgestülpt wird. Gallemaerts, dessen schematische Zeichnung man vergleichen möge, braucht auch eine Netzhautablösung zur Erklärung.

H. Becker<sup>5)</sup> und Salzmann<sup>6)</sup> wären in der Lage gewesen, auf Grund ihrer anatomischen Befunde, die mit den meinigen der Hauptsache nach identisch sind, die perverse Lagerung der Netzhaut

<sup>1)</sup> Hess, Ueber angeborene Bulbuscysten und ihre Entstehung. Arch. f. Augenheilk. Bd. XLI. 1.

<sup>2)</sup> de Lapersonne, Sur un cas de Mikrophthalmie double avec Kystes orbitaires. Arch. d'Ophthalm. Bd. XI. p. 207.

<sup>3)</sup> Gallemaerts, Kyste congén. de la paup. avec mikr. Rév. gén. d'Ophthalm. p. 102.

<sup>4)</sup> Bach, Pathol.-anat. Studien über verschiedene Missbildungen des Auges. v. Graefe's Arch. f. Ophthalm. Bd. XLV. 1.

<sup>5)</sup> H. Becker, Ein Fall von Mikrophthalm. cong. v. Graefe's Arch. f. Ophthalm. Bd. XXXIV. 3. S. 103.

<sup>6)</sup> Salzmann, Zur Anatomie der angeborenen Sichel nach innen unten. v. Graefe's Arch. f. Ophthalm. Bd. XXXIX. 4. S. 131.

in Orbitalcysten richtig zu erklären. Becker beschreibt nämlich in seiner Arbeit über Mikrophthalmus eine Netzhautduplicatur am Rande des Mesodermzapfens ganz in derselben Weise wie ich und erklärt sie auch ebenso. Dass er aber damit den Schlüssel für das Verständniss der „perversen Netzhaut“ in den Orbitalcysten in der Hand hatte, ist ihm entgangen, wie daraus hervorgeht, dass er in einer späteren Arbeit<sup>1)</sup>, wo er eine ausgesprochene Orbitalcyste beschrieb (in der früheren handelte es sich um Mikrophthalmus mit Colobom ohne Ektasie), für seinen Fall die Mitvalsky'sche Erklärung ausdrücklich acceptirt. Salzmann sah in einem angeborenen Conus nach unten innen, den er als echtes Colobom deutet, die Netzhaut im Bereiche der Sichel verdoppelt, das äussere Blatt hatte die umgekehrte Schichtenfolge, wie das innere. Eine Unterbrechung der Retina im Gebiete der Sichel bestand anscheinend nicht. Auf die Orbitalcysten geht er an dieser Stelle nicht ein.

Das Wesentliche ist, dass beide Autoren ebenso wie ich im Bereiche eines Coloboms die Netzhaut in grösserer Ausdehnung verdoppelt fanden. Die äussere Lage dieser Duplicatur hatte die umgekehrte Anordnung der Schichten wie die innere. Nahe der Medianlinie war die Umbiegungsstelle beider in einander. Dass dieses Ectropium der Retina, wie es Salzmann ganz treffend bezeichnet hat, seine Ursache in einer Behinderung des Schlusses der Fötalspalte hat, dass es entsteht, weil die Retina gezwungen ist, bei ihrem Flächenwachsthum auszuweichen, hat Becker bereits ausführlich und in ganz ähnlicher Weise, wie ich es auf Grund meiner Präparate weiter oben that, geschildert. Zu beiden Seiten des Fötalspaltes ist also die Retina in perverser Anordnung der Schichten mit dem umgebenden Mesoderm verwachsen, in dieser Ausdehnung wird keine Chorioidea differenzirt, die Sklera ist abnorm dünn, kann also leicht ektatisch werden d. h. eine Cyste bilden, deren innere Auskleidung dann aus Retina in perverser Anordnung der Schichten bestehen muss. Der Vergleich von Schnittserien, die vertical auf den Fötalspalt und solchen, die parallel zu seiner Richtung gelegt waren, hat mir das Verständniss dieser Dinge wesentlich erleichtert (Fig. 5—8). Die gegebene Erklärung, dass die „perverse Lagerung“ der Retina zu Stande kommt durch Bildung eines sog. Ectropium retinae am Rande des Fötalspaltes, wäre nur für solche Fälle nicht anwendbar, in welchen

---

<sup>1)</sup> H. Becker, Mikrophthalm. mit Orbitopalpebralcyste. v. Graefe's Arch. f. Ophthalm. Bd. XXXVIII. S. 81.

einwandfrei bewiesen würde, dass die verkehrt angewachsene Netzhaut in der Cyste continuirlich — ohne jede Unterbrechung — vorhanden wäre. Solche Fälle sind aber bisher nicht constatirt worden. Damit ist das letzte Argument, welches Veranlassung geben konnte, die Orbitalcysten aus der primären Augenblase abzuleiten, endgültig beseitigt.

Um zur Aetiologie des Coloboms zurückzukommen, so bleibt noch die Frage zu beantworten: Ist es gerechtfertigt, eine einheitliche Ursache desselben anzunehmen? Wenn ja, so könnte es nur die für meine Untersuchungsreihe sicher gestellte Heredität sein, unter deren Einfluss sich ein abnormer Bildungsvorgang im Mesoderm vollzieht, während für die vom Ektoderm abstammende Augenblase, wie oben dargelegt, völlig normale Wachstumsverhältnisse angenommen werden dürfen. Laqueur<sup>1)</sup> ist auf Grund seiner Untersuchungen über die Vererbbarkeit von Anomalien des Auges zu der Ansicht gekommen, dass das Mesoderm der Träger der Vererbung sei. Hess<sup>2)</sup> hat auch bereits die Vorgänge bei der Colobombildung als individuelle Variationen unter Hervorhebung der Einwirkung hereditärer Momente charakterisirt. Meines Erachtens sind wir berechtigt, in der Vererbung das wichtigste, wenn nicht das einzige ätiologische Moment bei der Colobombildung zu erblicken. Denn es ist das einzige sicher bewiesene, und alle anderen ätiologischen Factoren, die man herangezogen hat, sind entweder direct auszuschliessen oder höchst unwahrscheinlich, jedenfalls rein hypothetisch. Das Auftreten von Colobom bei den Mitgliedern einer Familie ist ja oft genug festgestellt worden, und wo ein Vorkommen der gleichen oder ähnlicher Missbildungen in der Ascendenz nicht bekannt ist, hat die Annahme, dass der erbliche Einfluss in der Ahnenreihe so weit zurückliegt, dass er nicht mehr erkennbar ist, keinerlei principielle Schwierigkeit. Freilich wird man mit Recht sagen: Wenn man als Ursache des Coloboms die Heredität bezeichnet, so umschreibt man damit eine Thatsache, giebt aber keine Erklärung. Das trifft aber für alle anderen vererbaren körperlichen und geistigen Eigenschaften in derselben Weise zu und wir können nicht verlangen, durch die Untersuchung der Colobome das Räthsel der Vererbung aufzuklären. Vielleicht kommen wir aber noch einen Schritt weiter, wenn wir bei der Betrachtung des Coloboms die vergleichende Anatomie heranziehen.

---

<sup>1)</sup> Laqueur, Ueber hereditäre Erkrankungen des Auges. Naturforscher-Versammlung. Braunschweig 1897.

<sup>2)</sup> Loc. cit.

Wir finden dann z. B. in dem Fächer des Vogelauges und der Leiste bei den Fischen mesodermale Bildungen, deren Anwesenheit an umschriebener Stelle, bei gewissen Fischen sogar in der ganzen Länge des Bulbus, den Schluss der Fötalspalte hindert. Eine weitgehende Aehnlichkeit mit dem Colobom ist also unverkennbar. Ob man nun daraus den Schluss ziehen darf, dass das Colobom beim Menschen und anderen Säugethieren als Rückschlag auf eine Formation angesehen werden kann, wie sie in der Vorfahrenreihe der Wirbelthiere einmal normaler Weise bestanden hat, lasse ich dahingestellt. Jedenfalls ist mir eine solche Betrachtungsweise viel näher liegend und wahrscheinlicher, als die Ansicht über die Entstehungsweise von Missbildungen (auch Colobom), die besonders in der französischen Literatur sich findet und in der grossen Arbeit von E. Fournier<sup>1)</sup> ausführlich dargelegt wird. Das Wesentliche ist Folgendes: Da es der experimentellen Entwicklungsgeschichte gelungen ist zu zeigen, dass man durch chemisch differente Lösungen, in die befruchtete Eier gebracht werden, Missbildungen hervorrufen kann, so ist anzunehmen, dass bei der spontanen Entstehung derselben auch chemisch differente Lösungen d. h. Toxine bestimmter Mikroorganismen im Spiel sind. Bei der Syphilis z. B. wird das Spermatozoon in irgend einer nicht näher bekannten Weise durch die Toxine der Syphilis verändert, in dem befruchteten Ei steckt also bereits potentiell die Syphilis; sie bewirkt an dem entstehenden Individuum „Dystrophien“ verschiedenster Art, u. a. auch echte Missbildungen. Ist die Descendenz in der eben geschilderten Weise hereditär-luetisch geworden, so besteht ein „caractère inné“ gegenüber dem „caractère acquis“, der vorhanden ist, wenn der Fötus erst durch die Placenta hindurch angesteckt wird. Der „caractère inné“ kann nun auf die Nachkommenschaft weiter vererbt werden, der „acquis“ dagegen nicht. Ein Mann, der von seinem syphilitischen Vater eine Hasenscharte als Erbtheil bekommen hat, erzeugt z. B. einen Sohn mit dem gleichen Fehler. Dann beruht die Hasenscharte des Enkels in letzter Instanz auf der Syphilis des Grossvaters. Diese Auffassung wird nicht nur für die Lues, sondern z. B. die Tuberculose, den Alkoholismus etc. durchgeführt. Danach könnten wir annehmen, dass der Stammvater meiner mit Colobom behafteten Kaninchen durch eine nicht weiter bekannte constitutionelle Krankheit

---

<sup>1)</sup> E. Fournier, Stigmates dystrophiques de l'hérédosyphilis. Thèse de Paris 1898.

seiner Erzeuger eine „Dystrophie“ in Gestalt eines Coloboms davongetragen und dieses, weil es ein „caractère inné“ war, auf seine Nachkommenschaft vererbt hat. Der Beweis Fournier's für diese Auffassung besteht darin, dass er eine nicht unerhebliche Zahl von Beispielen bringt, wo bei Individuen, die Träger von Missbildungen waren, hereditäre Lues bestand, ferner einige, in denen eine Missbildung in der zweiten Generation vorkam, während das zuerst damit behaftete Individuum hereditär luetisch war. Es sind also solche Betrachtungen, wie die soeben kurz referierten, nicht als reine Phantasien zu behandeln, ich glaube aber nicht, dass wir berechtigt sind, sie als bewiesen oder auch nur sehr wahrscheinlich anzusehen. Die ganzen Erörterungen über die Syphilis z. B. sind so lange vieldeutig, als man nicht den Erreger der Krankheit und seine biologischen Eigenschaften genau kennt.

Wenn ich die Entstehungsweise der Colobome absichtlich zunächst im Wesentlichen nur auf Grund meiner eigenen Beobachtungsreihen geschildert habe, ohne auf die Literatur weiter einzugehen, so erkennt der Kundige doch sofort, dass die Auffassung, zu der ich gelangt bin, in ihren wesentlichen Punkten nur eine Bestätigung der zuerst von Manz und später besonders von Hess, Bock u. A. vertretenen Ansichten darstellt. Die mechanische Behinderung des Schlusses der Fötalspalte ist danach der erste und entscheidende Vorgang. Manz<sup>1)</sup> schrieb dabei den Blutgefäßen die wichtigste Rolle zu, während Hess<sup>2)</sup> auf das atypische Verhalten des mit den Blutgefäßen eindringenden Mesoderms den Hauptnachdruck legte. Auch ich muss dem Verhalten des zelligen Mesoderms die entscheidende Bedeutung beimessen, denn ich habe sein Vorhandensein und seine schnelle Zunahme zwischen den Rändern der Augenblase in den frühesten Stadien der Colobombildung direct festgestellt. Auch kann nur das Vorhandensein einer continuirlichen Lage fremdartigen Gewebes bewirken, dass sich die Spalte von vorn bis hinten nicht schliesst, während ein Gefäß allein diese Wirkung nur haben könnte, wenn es in der ganzen Länge der Spalte axial verlief. Das ist aber im Allgemeinen in meinen Beobachtungen nicht der Fall, sondern das Gefäß tritt meist unterhalb des Opticus in den Bulbus ein, verläuft in seiner unteren Hälfte oberhalb der Augenblasenränder und entsendet nur hier und da einen Ast durch die Spalte nach aussen.

<sup>1)</sup> Manz, Die Missbildungen in Graefe-Sämisch. 1. Aufl.

<sup>2)</sup> Hess, Zur Pathogenese des Mikrophthalmus. v. Graefe's Arch. f. Ophthalm. Bd. XXXIV. 3.

Das zellige Mesoderm, welches den Verschluss der Spalte hindert, ist als abnorm lange persistirendes und abnorm stark entwickeltes, an der betreffenden Stelle aber normaler Weise vorkommendes Gewebe anzusehen. Denn dass regelmässig durch den Fötalspalt ausser den Gefässen noch zelliges Mesoderm in den Bulbus gelangt, ist meines Wissens nicht bestritten, jedenfalls nicht widerlegt. Ob es normaler Weise zur Glaskörperbildung verwandt wird, oder wie Rabl<sup>1)</sup> z. B. meint, zu Grunde geht, während aus der Retina die Glaskörperfibrillen entstehen, kann uns gleichgültig sein, jedenfalls braucht es nur etwas stärker zu proliferiren anstatt sich zurückzubilden, um die Bildung von Colobom und eventuell Mikrophthalmus herbeizuführen. Ich schliesse mich damit den Ausführungen von Hess<sup>2)</sup>, Bock<sup>3)</sup> u. A. vollkommen an, soweit sie die erste Entwicklungsstörung betreffen, für das weitere Verhalten des Auges scheint mir aber, wie oben bereits dargelegt, die Menge der Glaskörperflüssigkeit massgebend zu sein. Die Absonderung dieser wird, wie ich annehme, durch den Einschluss der Gefässe in derbes Bindegewebe beeinträchtigt werden. Insofern ist das abnorm derbe Mesodermgewebe die mehr indirecte Ursache für die Entstehung von Mikrophthalmus.

Wenn man die hier gegebene Darstellung der Entstehungsweise des typischen Coloboms mit derjenigen vergleicht, welche ich im Handbuche von Graefe-Sämisch gegeben habe, so tritt eine sehr wesentliche Aenderung meines Standpunktes hervor. Ich ging dort von der Frage aus, ob es möglich sei, die Entstehungsweise der abwärts gerichteten Colobome einheitlich zu erklären. Dies schien mir nicht der Fall zu sein, wenn man in dem behinderten Schluss der Fötalspalte das wichtigste und entscheidende Moment erblickte. Denn ich glaubte damals aus der bestimmten Angabe zuverlässiger Untersucher, dass die Netzhaut im ganzen Colobom gefunden worden, schliessen zu müssen, dass dann auch ein Verschluss der ganzen Spalte erfolgt sei. Die Annahme eines verspäteten Schlusses zur Erklärung dieser Fälle erschien mir schwierig, weil zu erwarten wäre, dass die Ränder der Augenblase sich an dem Hinderniss nach innen oder aussen umbiegen würden, wobei nachträglich ein Verschluss kaum erfolgen könnte.

Endlich lagen Angaben vor [z. B. Mannhardt<sup>4)</sup>], dass beide

---

<sup>1)</sup> Rabl, Bau und Entwicklung der Linse. Leipzig 1900.

<sup>2)</sup> Hess, Loc. cit.

<sup>3)</sup> Bock, Die angeborenen Colobome des Augapfels. Wien 1893.

<sup>4)</sup> Loc. cit.

Blätter der Augenblase im ganzen Colobom vorhanden gewesen seien, was mir den normal erfolgten Schluss des Fötalspaltcs erst recht zu beweisen schien. Eine einheitliche Erklärung erschien mir somit nur möglich, wenn man die erste Störung in das die Augenblase umgebende Mesoderm verlegte, dann „kann es einfach von der Zeit des Eintritts dieser Störung abhängen, welche Folgen sie hat. Setzt sie ein, wenn der Fötalspalt noch offen ist, so kann sie in irgend einer Weise die Persistenz des Mesodermgewebes veranlassen und den unvollständigen Schluss der Spalte herbeiführen. Erfolgt sie nach Schluss der Spalte, so ist das Vorhandensein von Netzhaut im Colobome erklärt. Wir gelangen also mit zahlreichen Autoren dazu, das Wesentliche in dem Aderhautcolobome zu sehen, welches von einem Netzhautcolobome begleitet sein kann, aber nicht muss“. Bei dieser Darstellung blieb es unerklärt, warum das Aderhautcolobom fast regelmässig in der Gegend des Fötalspaltcs entsteht. Ich muss mich von jener Auffassung jetzt vollkommen lossagen, da ich zeigen konnte, dass in meiner Beobachtungsreihe ganz zweifellos die Behinderung des Schlusses der Fötalspalte die erste Ursache des Coloboms war. Das Colobom ist bereits vorhanden, wenn das die Augenblase umgebende Mesoderm noch völlig undifferenziert, wenn von einer Chorioidea noch gar keine Rede ist. Für meine Fälle ist also unzweifelhaft das Chorioidealcolobom das secundäre, und das gleiche darf ohne Weiteres für alle anderen angenommen werden, in welchen nachweislich der Fötalspalt ungeschlossen geblieben ist, z. B. für alle diejenigen, in welchen eine deutliche längsverlaufende „Raphe“ vorhanden ist, an deren Rande die Blätter der Augenblase in einander übergehen. Die Gründe, welche mir früher eine Verallgemeinerung der Annahme, dass der behinderte Spaltenschluss das erste und wesentlichste ursächliche Moment bei der Colobombildung sei, zu verbieten schienen, kann ich nach meinen jetzigen Erfahrungen nicht mehr für stichhaltig ansehen. Dies gilt zunächst für das angebliche Vorhandensein der Retina im ganzen Colobom. Ich betonte schon im Graefe-Sämisch, dass überall, wo dieser Befund erhoben war, soweit ich feststellen konnte, Meridionalschnitte untersucht waren. Betrachtet man nun meine Abbildungen 5 und 6, so erkennt man klar, dass sich die umgebogenen Ränder der Retina in der Mitte fast berühren<sup>1)</sup>; schwindet dann das zwischenliegende Mesodermgewebe noch nach-

<sup>1)</sup> Dies tritt noch viel mehr in anderen Präparaten vom Neugeborenen hervor, die ich nicht wiedergegeben habe, um die Zahl der Abbildungen nicht zu gross werden zu lassen.

träglich, so werden sie sich ganz berühren ohne verwachsen zu sein; niemals wird man im Stande sein, dieses Verhältniss an Meridionalschnitten zu erkennen, sondern allein an Frontalschnitten des Auges, und vielleicht auch da nicht einmal, wenn man colobomatöse Bulbi älterer Individuen mit zahlreichen secundären Veränderungen untersucht. Die Angabe, dass die Retina im ganzen Colobom vorhanden gewesen, wird also im Allgemeinen nicht zutreffen, weil der schmale Spalt übersehen worden ist. Die Netzhaut kann aber auch wirklich im ganzen Colobom vorhanden sein, ohne dass sich der Fötalspalt geschlossen zu haben braucht. Die beiderseitigen Ränder der Netzhaut berühren sich dabei, ohne verwachsen zu sein.

Fehlt das Pigmentepithel dabei im ganzen Colobom, so ist dies nicht etwa in dem Sinne zu verstehen, dass nur für das äussere Blatt der Augenblase, nicht aber für das innere ein Hinderniss beim Verschlusse bestanden hat, wie man das früher angenommen, sondern es ist daraus zu schliessen, dass sich beide Blätter der Augenblase am Fötalspalt nicht vereinigt haben. Ihre Verschiebung gegen einander in Folge der Netzhautduplicatur bedingt, dass Pigmentepithel und Retina ganz verschieden weit ins Colobom hineinreichen.

Man wird hier vielleicht einwenden, dass in meinen Beobachtungen die Ursache für das verschiedene Verhalten von Netzhaut und Pigmentepithel im Colobom zwar klar sei, dass man aber dieselben Beziehungen für alle Fälle, in denen die Retina vorhanden sei, das Pigmentepithel aber fehle, nur dann behaupten dürfe, wenn, wie in meinen Fällen, das nach aussen umgeschlagene Blatt der Retina, also eine Duplicatur der letzteren mit Regelmässigkeit nachgewiesen würde. Thatsächlich ist eine Verdoppelung der Retina wiederholt constatirt worden [z. B. Haab<sup>1)</sup>, Becker<sup>2)</sup>, v. Duyse<sup>3)</sup>, Salzmann<sup>4)</sup>, Bock<sup>5)</sup>]. Ausserdem kann aber das äussere Blatt dieser Duplicatur mehr noch als das innere die stärksten regressiven Metamorphosen eingehen und sich dadurch unter Umständen dem sicheren Nachweis entziehen. Aus demselben kann ein der Retina gänzlich unähnliches Gewebe, eventuell eine einzellige Schicht entstehen, deren Nachweis in Schnitten zu der irrthümlichen Ansicht führen kann, dass das Pigmentepithel

---

<sup>1)</sup> Haab, Beitrag zu den angeborenen Fehlern des Auges. v. Graefe's Arch. f. Ophthalm. Bd. XXIV. 2. S. 257.

<sup>2)</sup> Loc. cit.

<sup>3)</sup> v. Duyse, Contrib. à l'étude des colob. de l'oeil. Arch. d'Ophthalm. Vol. XVI.

<sup>4)</sup> Loc. cit.

<sup>5)</sup> Loc. cit.

ohne Pigment im Colobom vorhanden war. Solche Irrthümer werden besonders leicht entstehen können, wenn stark ektatische Colobome älterer Individuen, in denen eine Atrophie der Retina durch Dehnung eingetreten ist, zur Untersuchung benutzt werden. Ich möchte ganz allgemein die Ansicht aussprechen, dass derartige Material sehr wenig geeignet ist, dem Untersucher klare und eindeutige Einblicke in die Entstehungsweise unserer Missbildungen zu gewähren. Keinesfalls können solche Fälle Beweise gegen Auffassungen liefern, die auf Grund eines einwandfreien Materials gewonnen sind.

Dies Urtheil ergibt sich mir nicht nur aus dem Studium der Literatur, sondern vor allen Dingen aus der Untersuchung des Coloboms von dem Stammvater meiner sämtlichen Kaninchen. Ich habe dieses (ein stark ektatisches Colobom unter dem Sehnerveneintritt) in Serie vertical auf die Richtung des Fötalspaltes geschnitten. Die Ektasie bringt es aber mit sich, dass ein grosser Theil der Schnitte doch mehr oder weniger schräg ausfällt. Obgleich ich nun aus der Untersuchung der Nachkommenschaft dieses Thieres wichtige Anhaltspunkte für die Beurtheilung hatte, muss ich bekennen, dass ich mir über das Verhalten der Retina im Colobomgebiete keine ganz klare Anschauung habe verschaffen können. Sicher ist, dass das Pigmentepithel und die normal configurierte Retina am Rande der Ektasie aufhören, ferner dass das Pigmentepithel im ganzen Colobom fehlt und Retinalgewebe im allergrössten Theil desselben vorhanden ist; nur an einer kleinen Stelle ist es unterbrochen. Ueberall ist es aber zu einem sehr dünnen Häutchen mit wenig charakteristischen Elementen reducirt, und ich bin vollständig ausser Stande zu beweisen, dass hier die Ueberreste von zwei an einander gepressten und hochgradig veränderten Blättern der Retina vorliegen; und doch ist es kaum anders denkbar, nicht nur mit Rücksicht auf die Befunde an den Föten und Neugeborenen, sondern auch, weil am Rande der Ektasie die normale Retina sich direct in die hochgradig veränderte fortsetzt, diese aber doch durch Umschlagen nach aussen den Anschluss an das äussere Blatt der Augenblase gewinnen muss, welches letzteres eben nur bis an den Rand des Coloboms reicht.

In solchen Fällen — und gar mancher analoge findet sich in der Literatur — halte ich es für absolut unmöglich, bestimmte Urtheile über die Genese eines Coloboms abzugeben. Dazu kommt noch ein Punkt, von dessen grosser Bedeutung ich mich an meinen Fällen von Colobom beim neugeborenen Thier überzeugen

konnte: Wenn das Material nicht absolut frisch gewonnen und tadellos conservirt ist, so können mit Leichtigkeit Bilder entstehen, die das Urtheil vollkommen irre führen. Ganz besonders gilt dies, wenn man nur ein Auge untersuchen kann, das dann in bestimmter Richtung geschnitten wird, so dass für den Untersucher die Möglichkeit fehlt, Schnitte in zwei auf einander senkrechten Richtungen mit einander zu vergleichen. Meridionalschnitte sind nach meiner Ueberzeugung im Allgemeinen besonders ungünstig für die Beurtheilung.

Es ist der grösste Vorzug des embryonalen Materials, das mir vorlag, dass man nirgends störende secundäre Veränderungen, die das Urtheil irre führen können, zu berücksichtigen brauchte.

Mit Rücksicht auf den oben schon erwähnten Befund Salzmann's ist noch folgende Erwägung anzustellen: Angenommen, der Verschluss des Fötalspaltcs sei nachweislich verhindert worden, und es sei zu einer Duplicaturbildung der Retina gekommen: kann nun, wenn der mesodermale Zapfen nachträglich schwindet, doch noch eine vollständige Vereinigung des inneren Blattes der Retina über dem ursprünglichen Defect erfolgen? Hier muss die Entwicklungsgeschichte der Retina Auskunft geben. Diese lehrt — um nur das für unsern Zweck Wichtige anzuführen —, dass die Nervenfasern als Fortsätze der sich differenzirenden Ganglienzellen und zum Theil von Zellen der inneren Körnerschicht entstehen und gegen den Augenblasenstiel hinwachsen. Die Differenzirung der Retina in die einzelnen Schichten und das Auftreten der Nervenfasern erfolgt erst ziemlich spät. Es ist also denkbar, dass über den schmalen Spalt, wo die Umbiegungsstellen der Retina fast in Berührung stehen, die Nervenfasern, also Elemente der inneren Netzhautschichten, hinüberwachsen, so dass später nirgends ein auch nur mikroskopischer Defect der Retina besteht. Immer wird aber dann das charakteristische Kennzeichen des secundären Verschlusses eines ursprünglich vorhandenen Spaltcs sein, dass an der betreffenden Stelle im ausgebildeten Auge nur die inneren Retinaschichten, nicht aber äussere Körner, Stäbchen und Zapfen vorkommen. Umgekehrt wird es im Wesentlichen die äussere Schicht der Retina sein, welche beim Vorhandensein einer Duplicatur den Uebergang in das pervers gelagerte äussere Blatt der letzteren vermittelt. Von dem Entwicklungsgrad, den dieses erreicht, wird es abhängen, ob es auch Nervenfasern zum Opticus schickt, wie im Falle Becker, oder nicht, wie bei Salzmann.

Es ist also thatsächlich möglich, dass man auch bei

einwandfreier Untersuchung wirklich im ganzen Colobom ohne jede Unterbrechung die Retina findet, während das Pigmentepithel fehlt, aber auch dann werden an einer kleinen Stelle die äusseren Schichten der Netzhaut fehlen. Auch in diesem Falle ist ein verhinderter Schluss des Fötalspalt es die Ursache des Coloboms. Es ist aber auch hier zu betonen, dass eine secundäre Atrophie durch Dehnung die ursprünglichen Verhältnisse völlig unkenntlich machen kann.

Es liegen nun ferner noch Angaben in der Literatur vor, dass im ganzen Colobom beide Blätter der secundären Augenblase continuirlich vorhanden gewesen seien, dabei das äussere natürlich, wie der klinische Befund schon erfordert, pigmentlos. Mannhardt<sup>1)</sup> hat z. B. solche Befunde mitgetheilt und ist auf Grund derselben zu der Ueberzeugung gelangt, dass sich der Fötalspalt normal geschlossen hatte, das Sklerochorioidealcolobom mithin das Wesentliche der Anomalie darstelle. Gegen die Beweiskraft der Mannhardt'schen Fälle habe ich folgende Bedenken: 1. Die Bulbi sind meridional geschnitten, eine kurze Unterbrechung der Augenblasenblätter kann also übersehen sein; 2. es sind stark ektatische Colobome, die nach dem oben Gesagten ganz besonders schwierig zu beurtheilen sind; 3. ob ein nach aussen von der Retina im Colobom vorhandenes Gewebe vom Pigmentepithel her stammt oder dem äusseren Blatt einer Netzhautduplicatur wie in meinen Fällen entspricht, ist im einzelnen Falle kaum zu entscheiden möglich. Ich gebe noch, um dies zu veranschaulichen, zwei Abbildungen. Von diesen zeigt die eine (Fig. 10), dass bereits beim neugeborenen Kaninchen das äussere Blatt der Netzhautduplicatur gegenüber dem inneren hochgradig in der Entwicklung zurückgeblieben sein kann, ferner, dass es unmittelbar neben seiner Verbindung mit dem Pigmentepithel nur noch eine einfache Lage hoher Zellen bildet; die zweite (Fig. 11) endlich lässt erkennen, dass es an der Uebergangsstelle von Pigmentepithel in das äussere pervers gelagerte Blatt der Netzhautduplicatur ziemlich unmöglich sein kann, eine scharfe Grenze zwischen beiden Gebilden zu statuieren.

Es ist deshalb durchaus möglich, dass die Zellschicht, welche Mannhardt als pigmentloses Epithel gedeutet hat, thatsächlich das hochgradig veränderte äussere Blatt einer Netzhautduplicatur gewesen ist.

Wie dem aber auch sein mag, auf alle Fälle kann ich es mit

---

<sup>1)</sup> Loc. cit.

Rücksicht auf die Schnittführung und die Schwierigkeit der Beurtheilung, welche durch das Material bedingt ist, nicht für erwiesen betrachten, dass in den Mannhardt'schen Fällen beide Blätter der Augenblase ohne jede Unterbrechung — das ist das entscheidende — im Colobom vorhanden waren, dass es also nothwendig ist, eine vollständige Schliessung des Fötalspaltcs für diese Fälle anzunehmen.

Ausserdem habe ich noch einen principiellen Einwand gegen einen anderen Punkt in der Darstellung Mannhardt's, nämlich gegen die Annahme, dass die Ausstülpung der vollständig geschlossenen Augenblase nach unten vor der Anbildung von Chorioidea-Sklera erfolge, und dass letztere sich im unteren Umfang des Bulbus eben wegen des Vorhandenseins der Ausstülpung nicht entwickeln könne. Es ist klar, dass in dieser Weise nur ektatische Colobome erklärt werden könnten, und man müsste dann wieder nach einer anderen Deutung für die nicht ektatischen suchen. Dass die Ektasie des Coloboms aber ein secundärer Vorgang ist, beweisen meine Präparate wohl einwandfrei. Mannhardt ist ohne Zweifel durch den Umstand, dass er selbst nur ektatische Colobome untersucht hat, zu jener Erklärung gekommen, ebenso zu der Annahme, dass das Iriscolobom im Wesentlichen nur eine Verziehung der Iris nach hinten und nicht einen wirklichen Defect derselben darstelle. Dass diese Auffassung nur für vereinzelte Fälle zutreffen kann, betonte ich schon im Graefes-Sämisch, für die Colobome meiner neugeborenen Kaninchen ist sie ebenfalls nicht anwendbar (bei den Föten ist überhaupt noch keine Iris vorhanden, sie fallen also für diese Frage nicht ins Gewicht).

Würden wir es aber selbst für erwiesen ansehen, dass in den Mannhardt'schen Fällen beide Blätter der Augenblase völlig continuirlich vorhanden gewesen sind, so wäre daraus, wie ich gleich zeigen werde, nur auf einen verspäteten Verschluss der Augenblase zu schliessen, die Störung des normalen Schlusses wäre auch hier der erste Vorgang.

Es ist nämlich nachgewiesen, dass in einem Theil des Coloboms beide Blätter der Augenblase ohne jede Unterbrechung, wenn auch in sehr mangelhafter Ausbildung vorhanden sein können, während in dem anderen Theil desselben Coloboms der Fötalspalt nachweislich ungeschlossen war, z. B. durch den Fall von Hess<sup>1)</sup>. Dieser Befund ist, wie ich jetzt nicht mehr zweifeln kann, so zu erklären, dass in

<sup>1)</sup> Arch. f. Augenheilk. Bd. XLII. 1. Abb. 10. Taf. I—II.

einem Theil des Coloboms ein Hinderniss für den Verschluss der Spalte nur kurze Zeit bestanden hat, so dass ein verspäteter Verschluss noch erfolgt ist, während es in dem anderen Theil dauernd bestehen blieb. Wollte man diesen Befund anders deuten, so wäre man ja gezwungen, für neben einander liegende Theile desselben Coloboms verschiedene Erklärungsarten heranzuziehen. Ich habe jetzt gegen die Auffassung, dass ein verspäteter Verschluss noch erfolgen kann, nichts mehr einzuwenden, nachdem ich direct habe feststellen können, dass ein Umschlagen der Augenblasenränder am Rande des Mesodermzapfens nach aussen oder innen eine gewisse Zeit lang nicht einzutreten braucht, dass also die Vereinigung der Ränder an normaler Stelle nach Schwund des Zapfens noch erfolgen kann. Dass bei solchem verspäteten Verschluss die Blätter der Augenblase gleich von vorn herein mangelhafte Entwicklung besitzen, habe ich an einem Präparat von einem 14tägigen Fötus (Fig. 9) zeigen können.

Selbstverständlich steht nun der Annahme nichts im Wege, dass gelegentlich in ganzer Ausdehnung des Fötalspaltes ein solcher verspäteter Verschluss der Augenblasenränder erfolgen kann, dass man also auch bei völlig einwandfreier Beschaffenheit des Materials und der Untersuchung beide Blätter der Augenblase absolut continuirlich im ganzen Colobom finden kann. Es ist nicht ausgeschlossen, dass der Fall Pause<sup>1)</sup>, wo nach der Beschreibung normale Retina, pigmentloses Epithel und normale Chorioidea im ganzen Colobom vorhanden gewesen sein sollen, als solcher anzusehen ist. Unter allen Umständen wird dies aber nur ein ganz seltenes Ereigniss sein.

Trotzdem würde es auch für solche Fälle gültig bleiben, dass eine Störung im Verschlusse des Fötalspaltes das erste und massgebende ursächliche Moment bei der Colobombildung ist. Einer einheitlichen Auffassung der Entstehungsweise sämtlicher typischen Colobome steht mithin kein Hinderniss mehr entgegen.

Meine jetzige Auffassung deckt sich, wie man sieht, in allen wesentlichen Punkten mit der von Manz begründeten. Von den Schwierigkeiten, die mir derselben bis vor Kurzem<sup>2)</sup> entgegenzustehen schienen, ist nichts geblieben als die Erklärung der atypischen Cho-

---

<sup>1)</sup> Pause, Anatomische Befunde bei einem Colobom der Iris und Chorioidea. v. Graefe's Arch. f. Ophthalm. Bd. XXIV. 2.

<sup>2)</sup> Vgl. Graefe-Sämisch.

rioidealcolobome; aber auch da stehen wir auf viel sichererem Boden, seitdem v. Duyse<sup>1)</sup> an einem Rindsembryo einen doppelten Fötalspalt beschrieben und abgebildet hat. Damit ist die Möglichkeit gegeben, auch die atypischen Colobome aus dem mangelnden Verschluss einer Spalte zu erklären.

Indessen giebt es überhaupt nur einzelne Fälle, bei welchen die Annahme einer atypisch gelegenen Spalte das Verständniss wesentlich erleichtern würde, es sind nämlich nur die entfernt vom Opticus an atypischer Stelle gelegenen. Für die am Sehnerveneintritt vorkommenden erscheint mir nämlich jetzt eine einheitliche Erklärung mit den typischen möglich. In diesem Zusammenhange möchte ich noch auf die wichtige Arbeit Elschnig's<sup>2)</sup> eingehen. Er fand bei der anatomischen Untersuchung verschiedener Bildungsanomalien am Sehnerveneintritt taschenförmige Einlagerungen rudimentären Netzhautgewebes in die Chorioidea, ferner zwischen Sklera und Sehnerven und endlich im Sehnerv und seinen Scheiden. Dieses Gewebe, welches entweder aus Rudimenten beider Augenblasenblätter oder nur aus solchen der Netzhaut bestand, war entweder in geringer Entwicklung und ohne sonstige schwerere Anomalien des übrigen Bulbus vorhanden, oder es nahm grösseren Raum ein und war von schweren Bildungsanomalien der äusseren Augenhäute begleitet. Zur Erklärung seiner Befunde nimmt Elschnig ein Einsprossen des Gewebes der secundären Augenblase in abnormer Richtung in das umgebende Kopfplattengewebe an. Dieses Einsprossen ist nach seiner Auffassung ein activer Vorgang, Folge einer Wachsthumstendenz abnormer Grösse und Richtung. Diese Sprossen der Netzhautanlage bilden dann ein mechanisches Hinderniss für den Verschluss der fötalen Augenspalte; wenn sie am Rande derselben auftreten, oder wenn sie an anderer Stelle entstehen, beeinträchtigen sie die normale Anlage der Chorioidea und Sklera, sowie das spätere Einsprossen der Sehnervenfasern und werden dadurch Ursache sowohl typischer wie atypischer Spaltbildungen. Elschnig wurde in seinem Falle von Colobom nach unten veranlasst, in den abnormen Sprossen der Augenblase das Hinderniss für den Spaltenschluss zu suchen, weil ein anderes — Mesodermgewebe — nicht nachweisbar war. Zur Erklärung der temporal gelegenen Colobome hält er ein Zurückgreifen auf ein Offenbleiben des Fötal-

<sup>1)</sup> v. Duyse, La double fente foetale et les Colobomes atypiques de l'oeil. Arch. d'Ophthalm. Vol. XXI. p. 94.

<sup>2)</sup> Elschnig, Das Colobom am Sehnerveneintritt und der Conus nach unten. v. Graefe's Arch. f. Ophthalm. Bd. LI. 3.

spaltes nicht für statthaft, da die Rotationshypothese endgültig beseitigt sei. So sehr ich ihm in diesem letzten Punkte beipflichte, so glaube ich doch, dass meine Untersuchungen wenigstens die Möglichkeit eröffnen, auch temporal und nasal gelegene Colobome, sofern sie unmittelbar neben dem Opticus liegen — und das ist in Elschnig's Fällen so —, aus Anomalien im Schluss der Fötalspalte zu erklären, und dass es nicht nothwendig ist, die Annahme eines activen Hineinwachsens von Sprossen der Netzhautanlage in die Umgebung zu machen.

Um zunächst auf den Fall von abwärts gerichtetem Colobom Elschnig's einzugehen, so halte ich es nicht für nöthig, wenn der Fötalspalt an irgend einer Stelle ungeschlossen geblieben, ein mesodermales Gewebe im Spalt aber nicht nachweisbar ist, ein anderes Hinderniss für den Schluss der Spalte anzunehmen als es in meinen, den Hess'schen und vielen anderen Fällen zweifellos vorhanden war. Der Annahme einer verspäteten Resorption des Mesoderms steht doch gar keine principielle Schwierigkeit im Wege. Es braucht nur lange genug vorhanden gewesen zu sein, um in der Weise, wie ich es eingehend geschildert habe, die Entstehung einer Netzhautduplicatur herbeizuführen; dann ist der Befund gegeben, der für Elschnig's Darlegungen das Wichtigste ist. Nun braucht diese Netzhautduplicatur selbstverständlich nicht genau so auszusehen, wie in meinen Abbildungen, man kann sich leicht vorstellen, dass sie sich seitwärts noch bis hinter das Pigmentepithel erstreckt, ferner dass das Pigmentepithel sich an der Verdoppelung betheiligt etc. So werden am fertigen Auge, besonders wenn noch secundäre Ektasien und regressive Veränderungen in einem oder beiden Blättern der Netzhautduplicatur hinzukommen, recht mannigfache Bilder entstehen können. In all diesen Fällen bleibt aber die Bildung der Netzhautduplicatur ein rein passiver Vorgang, es handelt sich nicht um ein actives, abnormes Sprossen in anomaler Richtung, sondern einfach um ein Ausweichen der Augenblase an einem Hinderniss. Nehme ich nun weiter an, dass dieses letztere sich allein am obersten Ende der Fötalspalte geltend macht und dass das Wachsthum der Augenblase auf der temporalen Seite ein wesentlich stärkeres ist, als auf der nasalen, so ist ohne Schwierigkeit denkbar, dass eine Duplicatur nur auf der temporalen Seite entsteht, dagegen nicht auf der nasalen. Wir bekämen dann einen Bezirk temporal vom Sehnerven, wo das Pigmentepithel fehlt, die äusseren Augenhäute mangelhaft entwickelt sind und die Netzhaut ein verschiedenes Verhalten aufweisen kann <sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Secundär kann sie im höchsten Grade atrophiren.

Unter allen Umständen muss man aber, sofern die ursprünglichen Verhältnisse durch secundäre Veränderungen nicht zu sehr verwischt sind, eine Netzhautduplicatur nachweisen können, und das trifft ja für Elschnig's Fälle zu. Die Annahme eines ungleichen Wachstums der Augenblase zu beiden Seiten des Spaltes steht durchaus nicht in der Luft, ich kann die Ungleichheit in meinen Präparaten z. B. direct nachweisen, sie ist allerdings nicht so gross, dass eine Duplicatur etwa nur auf der einen Seite des Fötalspaltes vorhanden wäre. Gerade für den Menschen haben wir aber einen directen Beweis für das Ueberwiegen des Wachstums auf der temporalen Seite in der von Merkel und Orr<sup>1)</sup> gefundenen und von mir<sup>2)</sup> bestätigten Thatsache, dass beim Neugeborenen die Fovea bereits so weit vom Sehnerven entfernt liegt, wie beim Erwachsenen.

Ich bin mir vollkommen klar darüber, dass ich die Richtigkeit dieser Darstellung nicht sicher beweisen kann, so weit ich aber sehe, stehen ihr keine principiellen Hindernisse im Wege und sie hat den grossen Vorzug, dass sie die sämtlichen Colobome in einheitlicher Weise auffasst und erklärt. Unerklärt bleiben durch sie nur die entfernt vom Sehnerven in atypischer Richtung auftretenden, und für diese könnte man, wie oben erwähnt, v. Duyse's Befund einer abnormen zweiten Fötalspalte heranziehen; ausserdem ist aber zu betonen, dass das anatomische Verhalten dieser atypischen „Colobome“ noch so gut wie unbekannt ist.

Es ist bekannt, dass Augen mit typischem Colobom meist hochgradig myopisch sind. Die Elschnig'schen Fälle von Colobom temporal vom Sehnerven, die er erst auf Grund seiner anatomischen Untersuchung als angeborene Missbildungen deuten konnte, sind nun insofern sehr wichtig, als sie zeigen, dass bei manchen Fällen — vielleicht sogar vielen — von hochgradiger Myopie mit ophthalmoskopischen Veränderungen temporal von der Papille ein echtes Colobom die Ursache der Ektasie des Bulbus, des Staphyloma posticum ist. Dass solche Fälle excessiver Myopie etwas von der „Schulmyopie“ principiell verschiedenes sind, muss wohl zugegeben werden. Die zweifellose Erbllichkeit bei der hochgradigen Myopie einer-, den Colobomen andererseits wird so in einfacher Weise verständlich.

Es hat schon früher nicht an Versuchen gefehlt, die hochgradige

---

<sup>1)</sup> Merkel und Orr, Das Auge der Neugeborenen etc. Anatom. Hefte. Bd. I. Abth. 1.

<sup>2)</sup> E. v. Hippel, Ueber das normale Auge d. Neugeborenen. v. Graefe's Arch. f. Ophthalm. Bd. XLV. S. 286.

Myopie und das Staphyloma posticum mit dem Colobom in Zusammenhang zu bringen, man glaubte aber dazu die Rotationshypothese nöthig zu haben. Der ungeschlossene Fötalspalt sollte einmal temporal, das andere Mal abwärts gerichtet sein. Diese Annahme, deren Unrichtigkeit feststeht, scheint mir nunmehr auch völlig entbehrlich geworden.

Um die Colobombildung in unmittelbarer Umgebung des Sehnerven in allen Einzelheiten zu verstehen, müsste noch erst eine Lücke ausgefüllt werden, auf die Elschnig auch hinweist. Die Art, wie sich der Augenblasenstiel von der secundären Augenblase differenzirt, ist nicht genügend klar gestellt. Ich glaube, dass nur die Combination von Schnittserien embryonaler Präparate in verschiedener Richtung mit eventueller Reconstruction hier ganz sicheren Aufschluss geben könnte.

Ich möchte noch darauf hinweisen, dass der Sehnerv in den Fällen von temporal gelegnem Colobom manchmal in abnormer Richtung an den Bulbus tritt; man trifft ihn dann an Horizontalschnitten durch die Mitte der Papille im Querschnitt. Nach meinen Präparaten erklärt auch eine ungewöhnliche Art der Insertion des Sehnerven den Befund, dass ein typisches, nach unten gerichtetes Colobom die Papille noch von oben umgreift, so dass also letztere innerhalb des Coloboms liegt. Zur Erklärung dieser Erscheinung haben früher einige Autoren angenommen, dass in solchen Fällen der Fötalspalt über den Opticus nach oben reiche — eine a priori ziemlich unhaltbare Vorstellung. Wenn man Fig. 7 u. 8 betrachtet, so sieht man, wie es kommt, dass hier oberhalb der Papille noch ein weisser Streifen erscheinen würde. Das Pigmentepithel setzt an einer ganz dünnen Sehnervenfalte an, die ophthalmoskopisch nicht zur Papille gehörig erscheinen würde. Der Befund stimmt mit der von Heine bei den myopischen Augen so besonders betonten Falte überein und lässt an die Möglichkeit denken, dass dieselbe auch dort schon angeboren ist und nicht erst durch die Retraction der Lamina vitrea zu entstehen braucht.

Zum Schluss noch ein paar Worte über die sog. Rosettenbildungen in der Retina. Ich finde in meinen Präparaten von Föten nichts davon, in den fünf Augen von neugeborenen Kaninchen aber Bildungen, die eine grosse Aehnlichkeit mit den als Rosetten beschriebenen haben und in den Fällen mit starker Faltenbildung der Netzhaut (Mikrophthalmie) ziemlich reichlich, dagegen ganz vereinzelt in dem einen Auge mit geringer Faltenbildung (annähernd normale

Grösse) vorkommen. Der scharfe Grenzcontour (limitans) bildet entweder eine Kreislinie oder eine Ellipse, oder eine unregelmässige Figur, d. h. es handelt sich um Durchschnitte von Gebilden, die nicht Kugelform, sondern unregelmässige Gestaltung besitzen und quer, schräg und längs getroffen sind.

Ich kann das, was ich gesehen habe, nur als Durchschnitte von Netzhautfalten ansehen, wobei aber meist nicht die ganze Netzhaut, sondern nur die äussere Schicht derselben betheiligt ist. Da in dieser bis in die letzte Zeit des Fötallebens massenhafte Kerntheilungen vorhanden sind, so kann man es verstehen, dass wenn in Folge Raum-mangels die Netzhaut im Ganzen gezwungen ist Falten zu bilden, noch besondere Einbuchtungen dieser am schnellsten wachsenden Schicht entstehen.

Weiter habe ich noch Blutungen zu erwähnen, die in den fünf Augen der neugeborenen Kaninchen sehr reichlich vorhanden waren, besonders im hinteren Bulbusabschnitt zwischen den Falten der Retina. Die Blutkörperchen sind überall vollkommen unverändert, nirgends ist eine Spur von Pigment vorhanden, ich kann daher nur annehmen, dass die Blutungen unmittelbar vor dem Tode entstanden sind. Da die Neugeborenen von dem Mutterthier getödtet waren, so ist die Auffassung, dass es sich um traumatische Haemorrhagien handelt, wohl das wahrscheinlichste. Von den zugehörigen normalen Augen habe ich nur drei aufgehoben und untersucht, in diesen fehlten Blutungen. Dies scheint mir aber noch nicht gegen die traumatische Entstehungsweise zu sprechen; denn man muss berücksichtigen, dass im Inneren der colobomatösen Bulbi relativ mächtige Gefässe vorhanden sind, die bei den normalen fehlen. Der Befund illustriert zugleich die grössere Empfindlichkeit colobomatöser Augen gegenüber äusseren Schädlichkeiten.

Hier und da habe ich auch bei den Föten Blutungen angetroffen: entweder handelte es sich um Blutaustritt in den Glaskörper oder zwischen die Blätter der Augenblase; in letzterem Falle wurde dann auch in dem Augenblasenstiel oder in den Hirnhöhlen Blut gefunden. Endlich kamen mehr oder weniger reichliche Blutaustritte in der Umgebung des Auges vor. Diese Befunde wurden vereinzelt sowohl an colobomatösen wie an normalen Augenblasen erhoben. Ich glaube, dass die veränderten Druckverhältnisse, in die man den Fötus bringt, wenn man den Uterus aufschneidet, diese Blutaustritte herbeiführen; sicher ist, dass auch hier nur völlig unveränderte Blutkörperchen vorkamen.

Da ich ein grösseres und gut conservirtes Material von Augenblasen untersucht habe, wird man wohl erwarten, dass ich zu der neuen Streitfrage, ob der Glaskörper von den Zellen der Augenblase stammt oder mesodermaler Herkunft ist, Stellung nehme.

Ich muss mich hier aber darauf beschränken, ein paar thatsächliche Angaben zu machen, die zur Entscheidung der Frage nicht genügen. In den Präparaten vom 13. und 14. Tag sieht man zwischen der Retina und der Gefässlage, welche die Linse unmittelbar umgibt, eine im Ganzen ziemlich homogene Masse, in der keine Zellen vorkommen, die auch nirgends durch Schrumpfung entstandene Spalten zeigt, sondern continuirlich in die Retina übergeht. Diese hat einen ziemlich scharfen Innencontour, eine davon verschiedene Membrana hyaloidea ist nicht vorhanden. In einigen Schnitten sieht man nun deutlich und zahlreich, in anderen nur angedeutet und spärlich von den dem Bulbusinnern zugewendeten Enden der Retinazellen sehr zarte radiär gerichtete Fasern in den Glaskörper übergehen. Ihr Ansatz an der Retina hat die Gestalt eines kleinen Kegels, im Glaskörper verlieren sie sich unmerklich. Man kann daran denken, dass hier präformirte Gebilde vorliegen, ebenso gut ist es aber möglich und mir sogar wahrscheinlicher, dass es sich um Gerinnungen handelt, bei deren Entstehung ein leichter Zug nach innen ausgeübt wird, so dass die Enden der Retinazellen etwas ausgezogen werden. Ich wage dies nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Man sollte aber annehmen, dass wenn präformirte Bildungen vorlägen, diese in den späteren Stadien deutlicher werden würden; das ist nun aber nicht der Fall, in den meisten Präparaten habe ich sie vielmehr ganz vermisst, in anderen nur vereinzelt und mit grosser Mühe aufgefunden bei Anwendung sehr starker Vergrösserung und ganz enger Blende.

Auch in den Präparaten vom 14.—16. Tag steht der Glaskörper regelmässig überall mit der Retina in Zusammenhang, man sieht stets nur einen Contour an der Innenfläche der Retina, niemals einen Margo limitans und eine Hyaloidea. Im Glaskörper sieht man nun Gefässe, ferner Zellen, von welchen es nicht sicher ist, dass sie etwas mit Gefässen zu thun haben, von sternförmiger Gestalt mit Ausläufern, und endlich äusserst zarte feine Fasern, welche im Allgemeinen eine zur Innenfläche der Retina concentrische Verlaufsrichtung haben. Dies ist nicht ganz wörtlich zu nehmen, der Verlauf ist manchmal auch etwas von dieser Richtung abweichend, niemals aber haben diese Fasern eine radiäre Richtung oder gehen in die Zellen der Netzhaut des hinteren Bulbusabschnittes über. Ob sie vorne einen Zusammen-

hang damit haben, konnte ich bei der gewählten Schnittrichtung nicht entscheiden.

Bei den Augenblasen vom 18. Tag ist entweder überall oder in einem Theil des Umfangs eine künstliche Trennung von Glaskörper und Retina eingetreten. Dabei kann man mit absoluter Sicherheit sagen, dass überall da, wo eine Trennung erfolgt ist, etwas Retinalgewebe mit dem Glaskörper mitgegangen, d. h. die Retina eingerissen ist. Der Glaskörper scheint dann einen scharfen, aber stark gefältelten Contour nach aussen zu besitzen, während die Retina eine höckrige zerfetzte Oberfläche darbietet. Kommt man nun wieder an eine Stelle, wo keine Trennung erfolgt ist, so hat man sofort wieder einen scharfen Contour, die *Limitans Retinae*. Das Gleiche gilt für die Augen der neugeborenen Thiere.

Man kann daraus meines Erachtens zunächst nur schliessen, dass eine sehr feste Verbindung zwischen Retina und Glaskörper besteht, mehr wie mir scheint nicht, ferner dass eine *Membrana hyaloidea* bei Kaninchenföten nicht existirt.

Mit Rücksicht auf die Angabe von Rabl<sup>1)</sup> und Addario<sup>2)</sup>, dass die Glaskörperfibrillen am vorderen Rande der Augenblase entstehen, habe ich noch die Augen von Kaninchenföten aus dem letzten Drittel der Tragzeit in meridionale Serienschnitte zerlegt. Hier sieht man, dass der sonst arteficiell leicht abgehobene Glaskörper mit etwas dichteren Zügen an der *Pars ciliaris* festhaftet, es ist aber nicht nachzuweisen, dass Glaskörperfibrillen als Fortsätze von retinalen Zellen entstehen.

Ich kann daher nur sagen: meine Präparate berechtigen nicht, Schlüsse auf die ektodermale Herkunft des Glaskörpergerüsts zu ziehen, während sie andererseits auch keine Beweise gegen diese Auffassung liefern. Eine weitere Verfolgung dieses Themas lag nicht in meiner Absicht.

Zum Schluss möchte ich noch die Ergebnisse dieser Arbeit in einer Reihe von Sätzen zusammenfassen:

1. Das Colobom entsteht beim Kaninchen am 13. Tage des Fötallebens, zu der Zeit nämlich, wo sich normaler Weise der Fötalspalt schliesst.

2. Das früheste Stadium des Coloboms ist anatomisch charakterisirt durch Offenbleiben des Fötalspalt. Der Verschluss desselben

---

<sup>1)</sup> Rabl, Loc. cit.

<sup>2)</sup> Addario, Ueber die Matrix des Glaskörpers im menschlichen und thierischen Auge. *Anatom. Anzeiger*. 18. März 1902.

ist mechanisch verhindert durch eine sehr schmale aber continuirliche Lage gefässhaltigen Mesoderms zwischen den Rändern der Augenblase.

3. Aus dem Kampfe um den Raum zwischen der andrängenden Augenblase und dem rasch an Volumen zunehmenden Mesodermzapfen erklären sich die weiteren Veränderungen: Duplicatur der Netzhaut, deren äusseres Blatt dann perverse Lagerung seiner Elemente zeigt, Aufsteigen von Netzhautfalten ins Innere des Bulbus.

4. Die Netzhautduplicatur entsteht erst nach längerem Bestande des Hindernisses für den Spaltenschluss. Verschwindet dieses vor Bildung der Duplicatur, so kann noch ein verspäteter Schluss der Spalte erfolgen. Die Ausbildung der Augenblase an der Verschlussstelle ist dann eine mangelhafte.

5. Mikrophthalmus entsteht, wenn zu wenig Glaskörperflüssigkeit abgesondert wird; dies ist der Fall, wenn im Inneren des Bulbus abnorm reichliches zelliges Mesoderm vorhanden ist. Findet sich dieses nur hier, so entsteht Mikrophthalmus ohne Colobom, ist es dagegen nur zwischen den Augenblasenrändern vorhanden, so entsteht Colobom ohne Mikrophthalmus. Ist es an beiden Stellen gebildet, so resultirt Mikrophthalmus mit Colobom.

6. Das Colobom ist bereits vorhanden, ehe Chorioidea und Sklera in erkennbarer Weise differencirt sind. Der Defect dieser Membranen entsteht demnach secundär; das Sklerochorioidealcolobom ist die Folge, nicht die Ursache des Coloboms der Augenblase. Am unteren Umfang der Augenblase werden Aderhaut und innere Schichten der Lederhaut nicht gebildet, weil das Mesoderm hier zur Bildung der Leiste verbraucht wird.

7. Unter der Annahme, dass ein mechanisches Hinderniss für den Spaltenschluss die Ursache des Coloboms ist, können sämtliche typischen Colobome einheitlich erklärt werden.

8. Die atypischen unmittelbar am Sehnerven gelegenen (ausgenommen etwa nach oben gerichteten) Colobome können in derselben Weise aufgefasst werden, wenn man annimmt, dass eine Netzhautduplicatur nur auf einer Seite des Spaltes entsteht.

9. Die perverse Lagerung der Netzhaut in Orbitalcysten ist aus der Bildung einer Netzhautduplicatur am Rande des Fötalspaltes zu erklären, aber nicht auf eine Entstehung der Cyste aus der primären Augenblase zu beziehen.

10. Ein in der Gegend des Fötalspaltes localisirter Entzündungsprocess hat nichts mit der Entstehung des Coloboms zu thun,

ebenso wenig eine im Fötalleben einsetzende und später spurlos ausheilende entzündliche Erkrankung der ganzen Augenblase.

11. Eine Schädigung der Augenblase durch irgendwelche Toxine, die während der Gravidität von der Mutter auf die Frucht übergehen, spielt in der Aetiologie des Coloboms keine Rolle.

12. Die Entstehung von Colobom durch Druck auf die Augenblase in Folge abnormer Enge des Amnion ist unbewiesen und sehr unwahrscheinlich.

13. Die Ansicht, dass eine vermehrte Flüssigkeitsmenge in den Ventrikeln des Gehirns die Ursache des Coloboms sei (v. Duyse), ist unbewiesen und unwahrscheinlich. Ueberhaupt erscheint die Annahme einer directen Abhängigkeit der Colobombildung von Gehirnanomalien unnöthig. Ein etwaiger engerer Zusammenhang müsste jedenfalls erst bewiesen werden.

14. Die Hypothese, dass actives Wachsthum von Theilen der Augenblase in abnormer Stärke und Richtung (Elschnig) zu Colobombildung führt, ist entbehrlich.

15. Eine abnorme Grösse der Linse (Bach) ist nicht die Ursache der Colobombildung.

16. Das einzige sicher gestellte ätiologische Moment bei der Entstehung des Coloboms ist die Heredität. Das Colobom ist eine einfache Hemmungsbildung; warum das den Spaltenschluss hemmende Mesodermgewebe sich nicht, wie normal, regressiv, sondern progressiv entwickelt, ist unbekannt.

Die vorliegende Arbeit hat in der Hauptsache nur bereits vielfach ausgesprochene und discutirte Ansichten bestätigen, andere dagegen widerlegen können. Als ihr wichtigstes Ergebniss betrachte ich es, dass beides — die Bestätigung wie die Widerlegung — mit einer bisher nicht möglichen Bestimmtheit geschehen konnte, da zum ersten Male das Colobom zur Zeit seiner Entstehung und in seinen frühesten Stadien anatomisch untersucht wurde, wodurch es gelang, an die Stelle von Schlüssen sichere und eindeutige Thatsachen zu setzen.

Heidelberg, 1. Dec. 1902.

---

#### Erklärung der Abbildungen auf Taf. XIV u. XV, Fig. 1—11.

Fig. 1. Colobom bei einem Fötus von 13 Tagen. Grösse 0,56 : 0,40.

Fig. 2. Colobom bei einem Fötus von 14 Tagen. Grösse 0,7 : 0,64 mm.

Fig. 3. Colobom bei einem Fötus von 15 Tagen. Grösse 1,3 : 0,90.

Fig. 4. Colobom bei einem Fötus von 18 Tagen. Schnitt durch die vordere Bulbushälfte. Grösse 2,2 : 1,6 mm.

Fig. 5. Schnitt durch dieselbe Augenblase wie in Fig. 4. Grösse 2,0:1,3 mm.

Netzhautduplicatur und starke Mesodermentwicklung im Inneren des Bulbus.

Fig. 6. Colobom vom neugeborenen Kaninchen, Netzhautduplicatur und Falten von Netzhaut im Inneren des Bulbus.

Fig. 7. Mikrophthalmus mit Colobomecyste vom neugeborenen Kaninchen. Sagittalschnitt. In der unteren Bulbushälfte massenhafte Netzhautfalten und zelliges Mesoderm, kein Glaskörper. Unten zeigt die Netzhaut „perverse Lagerung“. Eigenthümliche Insertion des Opticus. Colobom von Ciliarkörper und Iris.

Fig. 8. Hinterer Abschnitt desselben Präparates bei stärkerer Vergrösserung. Oben spitz ausgezogene Sehnervenfalte.

Fig. 9. Colobom bei einem Fötus von 14 Tagen. In der vorderen Bulbushälfte war der Spalt offen. Zehn Schnitte, wie der abgebildete, schliessen sich nach hinten an den letzten an, der noch einen offenen Spalt zeigte. Verdünnung der Retina und mangelhafte Pigmentirung des Pigmentepithels an der Verschlussstelle.

Fig. 10. Sagittalschnitt neben der Papille (Mikrophthalmus und Colobom beim Neugeborenen). Bei *a* hört das Pigmentepithel auf. Das äussere Blatt (*b*) der Netzhautduplicatur zeigt eine rudimentäre Entwicklung im Vergleich zum inneren. Die zwischen beiden Blättern liegenden Zellen sind durch cadaverösen Zerfall von Netzhauttheilen zu erklären, also Artefact.

Fig. 11. Colobom vom Neugeborenen: Schnitt senkrecht auf den Fötalspalt. Die Abbildung zeigt die Duplicatur der Retina auf der einen Seite des Mesodermzapfens und lässt erkennen, dass eine scharfe Grenze zwischen dem Pigmentepithel und dem äusseren Blatt der Netzhautduplicatur nicht gezogen werden kann.

Die Photographien sind bei verschiedenen Vergrösserungen aufgenommen, mithin bezüglich der Grösse der Augenblasen nicht direct vergleichbar. Ich verdanke Fig. 1—8 der Liebenswürdigkeit meines Freundes, Herrn Dr. Hegener, Privatdocenten für Ohrenheilkunde, dem ich auch an dieser Stelle für seine grosse Mühe meinen herzlichen Dank aussprechen möchte. Fig. 9—11 wurden von Herrn Dr. Bruns, Assistenten der Universitäts-Augenklinik, photographirt; auch ihm sage ich besten Dank.

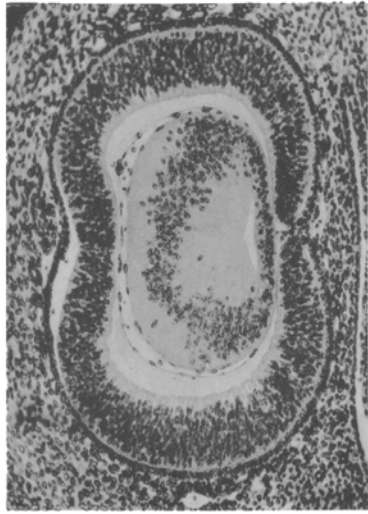


Fig. 1.

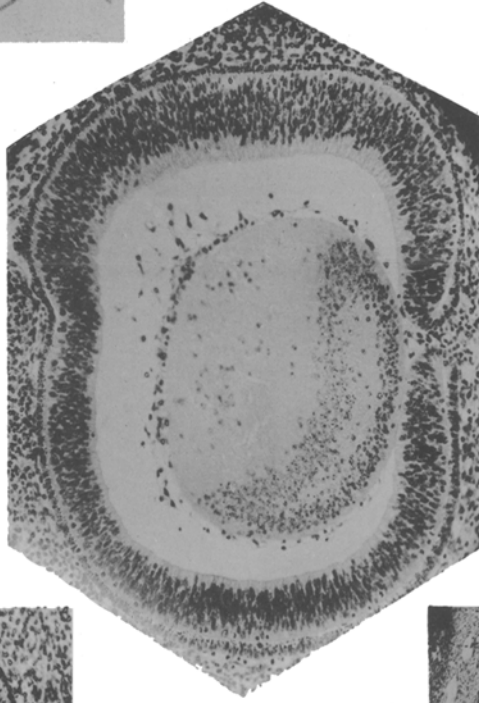


Fig. 2.

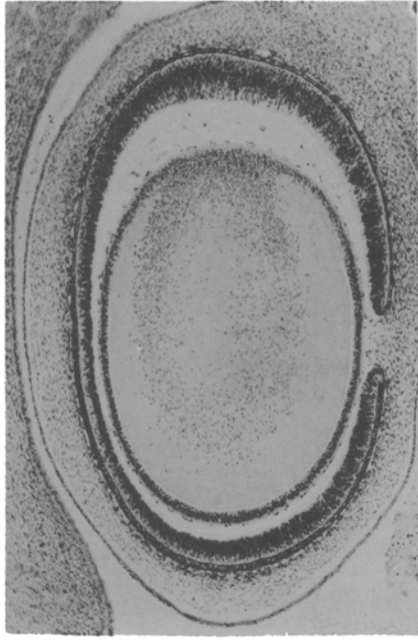


Fig. 3.

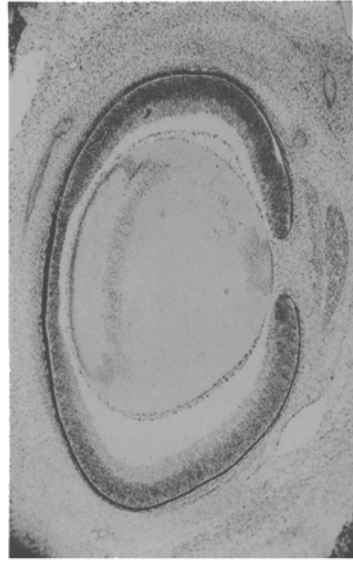


Fig. 4.

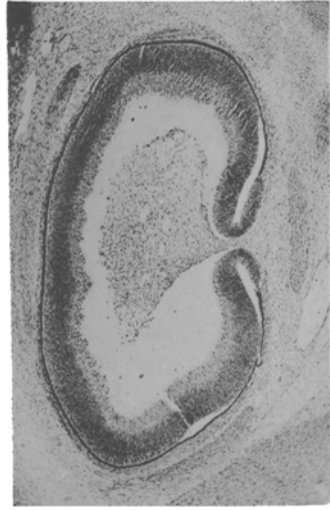


Fig. 5.



Fig. 7.

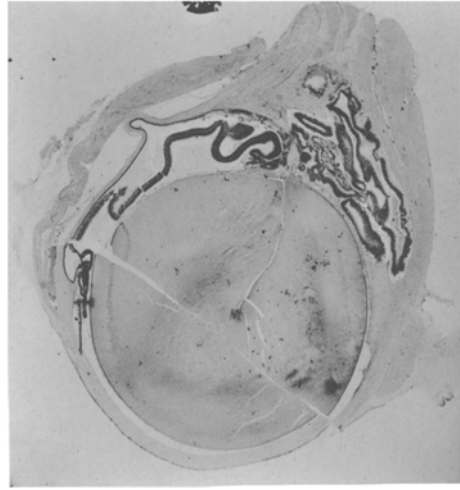


Fig. 8.

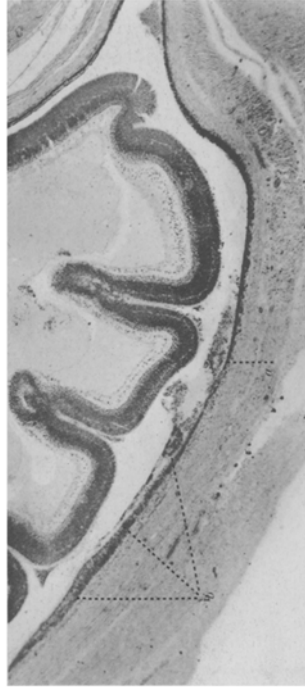


Fig. 10.

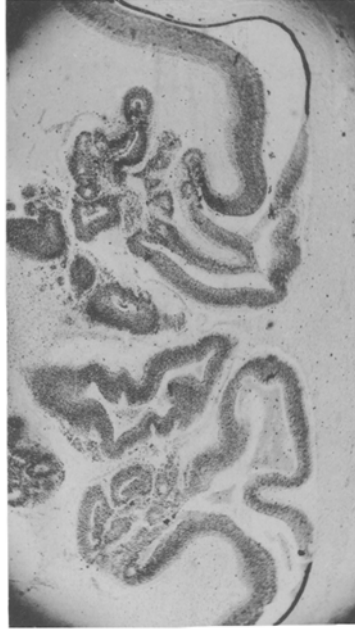


Fig. 6.

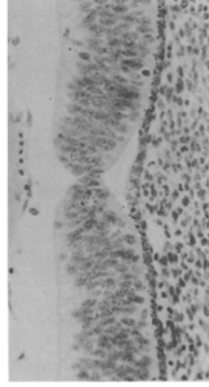


Fig. 9.

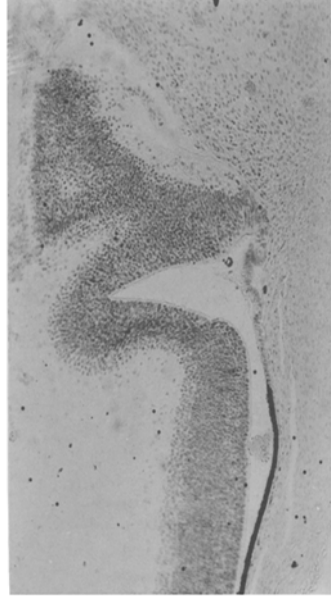


Fig. 11.