

(Aus dem Zoologischen Institut Freiburg i. B.)

# DIE BEDEUTUNG DER UNTERLAGERUNG FÜR DIE ENTWICKLUNG DER MEDULLARPLATTE VON TRITON.

Von

FRITZ ERICH LEHMANN  
(Zürich<sup>1</sup>).

Mit 21 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. November 1927.)

## Inhaltsübersicht.

	Seite
I. Einleitung . . . . .	123
II. Technik . . . . .	127
III. Beobachtungen zur normalen Entwicklung der Medullaranlage . . .	128
IV. Die Ausbildung der Medullarplatte unter dem Einfluß von Unterlagerungsdefekten. . . . .	135
A. Die Beziehung zwischen Rückenrinne und Chorda . . . . .	136
B. Die Beeinflussung der Medullarplattenbildung durch Defekte im Mesoderm . . . . .	138
C. Der Einfluß von Unterlagerungsdefekten auf die Medullarwulstbildung . . . . .	143
D. Regionale Verschiedenheiten der Empfindlichkeit gegenüber Unterlagerungsdefekten innerhalb der Medullaranlage . . . . .	148
V. Erörterung der Ergebnisse . . . . .	151
A. Enthält das präsumptive Medullarmaterial zu Gastrulationsbeginn ein Zentrum mit labiler Determination? . . . . .	152
B. Die endgültige Determination des präsumptiven Medullarmaterials durch die Unterlagerung . . . . .	157
C. Der Einfluß der Unterlagerung auf die Anordnung der differenzierten Medullarsubstanz . . . . .	159
D. Die Bildung der Medullarplatte — ein Entwicklungsvorgang, bedingt durch die kombinierte Wirkung zweier relativ selbständiger, teilweise gleichsinniger Faktoren. . . . .	164
VI. Zusammenfassung . . . . .	168
VII. Literaturverzeichnis . . . . .	170

## I. Einleitung.

Das Material, aus dem sich später das Zentralnervensystem aufbaut, grenzt sich scharf und deutlich von seiner Umgebung ab, wenn es beim jungen Amphibienkeim die schuhsohlenförmige und von Wülsten begrenzte Medullarplatte bildet. Dieses Material, das die Medullarplatte aufbaut, das präsumptive Medullarmaterial, läßt sich vor der Medullar-

<sup>1</sup> Ausgeführt mit Unterstützung des International Education Board.

plattenbildung optisch vom übrigen Ectoderm nicht unterscheiden. GOERTTLER aber konnte durch Anbringung vitaler Farbmärken feststellen, welche Teile des optisch gleichartigen Ectoderms der beginnenden Gastrula in die Medullarplatte und welche in die Epidermis eingehen würden (1925) (Abb. 1).

Er fand, daß zu Beginn der Gastrulation bei *Triton*, *Pleurodeles* und Axolotl die vordere Grenze des präsumptiven Medullarmaterials gegen die präsumptive Epidermis, der Epidermisrand (median. Verf.) etwas vor dem animalen Pol, die hintere Begrenzung gegen das anschließende Mesoderm dicht oberhalb des Äquators liegt. „Vom animalen Pol aus gesehen endet (lateral. Verf.) das präsumptive Medullarmaterial erst unterhalb des Äquators. Das seitliche Material wird durch einen charakteristischen Verschiebungsvorgang — Schwenkung — erst dahin gebracht, wo es später endgültig als Medullaranlage erscheint.“ (S. 539.)

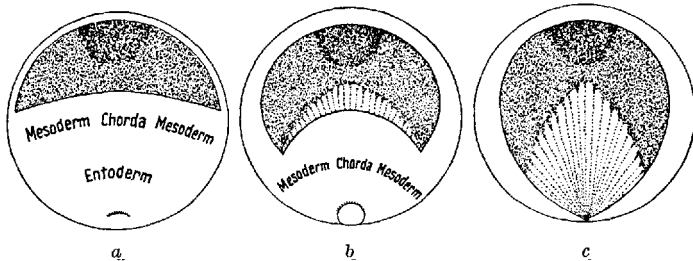


Abb. 1. Schema. (Nach GOERTTLER 1925.) „Es zeigt die Lage des präsumptiven Medullarmaterials auf 3 Stadien der Gastrulation a, b, c, Streckungsvorgänge innerhalb dieses Materials sind durch punktierte Linten angedeutet. Besonders dunkel punktiert ist der Bezirk, welcher während der Gastrulation keine Verschiebungen erleidet.“

Nun kann man die Frage erheben, ob das präsumptive Medullarmaterial der beginnenden Gastrula, das sich in seinen optischen Eigenschaften durch nichts von der angrenzenden Epidermis unterscheidet, doch schon Qualitäten besitze, die bereits jetzt seine Bestimmung zu Medullarmaterial erkennen ließen. Diese Frage ist nach den neuesten Ergebnissen GOERTTLERS (1927) zu bejahen. Entnahm er ein Stück präsumptives Medullarmaterial von einer beginnenden Gastrula und pflanzte es lateral in die Epidermis einer Neurula, so differenzierte sich das Transplantat in Medullarsubstanz, wenn seine ihm innewohnende Verschiebungstendenz mit derjenigen der Wirtsepidermis zusammenfiel, d. h., wenn es strukturgemäß zusammengeschoben wurde; es wurde zu Epidermis, wenn es durch die Bewegungen der Wirtsepidermis zu strukturwidrigen Bewegungen gezwungen wurde. So sehen wir, daß das präsumptive Medullarmaterial der beginnenden Gastrula tatsächlich eine, wenn auch noch labile Fähigkeit zeigt, auch in indifferenter Umgebung unter gewissen Umständen Medullarsubstanz zu bilden.

Transplantiert man nun aber ein Stückchen des präsumptiven Medullarmaterials, das einem älteren, kurz vor der Bildung der Medullarplatte stehenden Keim entnommen worden ist, in indifferente Umgebung, so kann man feststellen, daß ein solches Stückchen die Fähigkeit hat, sich beinahe unter allen Umständen in Medullarsubstanz zu verwandeln (SPEMANN 1918). Daraus ergibt sich, daß die zu Beginn der Gastrulation noch recht labile Determination des präsumptiven Medullarmaterials im Verlaufe der Gastrulation fixiert worden sein mußte.

Als wesentlicher Faktor, der bei dieser Fixierung der Determination des präsumptiven Medullarmaterials eine Rolle spielt, hat A. MARX (1925), ausgehend von den Arbeiten SPEMANNs und seiner Mitarbeiter, die Wirkung der benachbarten Teile, insbesondere der die Medullarplatte direkt unterlagernden Gewebe, erkannt. Diese Unterlagerung der Medullarplatte besteht zur Zeit des Erscheinens der Platte vorne aus dem Dach des Kopfdarms und in den caudal anschließenden Regionen aus Chorda und den seitlich davon gelegenen Mesodermplatten. Es sei noch erwähnt, daß MARX, als er die Bedeutung der Unterschichtung für die Determination des präsumptiven Medullarmaterials fand, dabei auch die Fähigkeit der Unterschichtung feststellte, sogar in nicht dazu bestimmtem Material, d. h. in präsumptiver Epidermis Medullarsubstanz zu induzieren.

Uns soll hier nicht die Induktionsfähigkeit der Unterlagerung beschäftigen, vielmehr ist für uns die folgende Fragestellung von Interesse. Wir wissen, daß das präsumptive Medullarmaterial des *Triton*-Keims, schon bevor es unterlagert ist, zweifellos eine, wenn auch noch sehr labile Fähigkeit besitzt, sich in Medullarsubstanz zu differenzieren. Nun fragt es sich, wie sich die Medullarplatte entwickelt, wenn sich Defekte in den sie unterlagernden Geweben — Kopfdarmdach, Chorda, Mesoderm — finden. Es sollte also durch entsprechende Versuche festgestellt werden, erstens, wie weit die noch labile Fähigkeit zur Eigendifferenzierung des intaktgelassenen präsumptiven Medullarmaterials ausreicht, eine normale Platte zustande kommen zu lassen, und zweitens, wie weit Störungen in der Unterschichtung zu Störungen in der Bildung der Medullaranlage führen.

Solche Defekte in der Unterlagerung können leicht erhalten werden. Man entnimmt dem Keim während der Gastrulation ein Stück der dorsalen oder der seitlichen Urmundlippe. Die Gastrulation geht ungestört zu Ende, ohne daß der Defekt ersetzt wird. So erhält man je nach Zeitpunkt und Ort der Operation eine defekte Zone im Kopfdarm, der Chorda oder den Mesodermplatten. Ich habe bereits einige der wichtigsten Resultate dieses Experiments mitgeteilt (LEHMANN 1926). Es hatte sich ergeben, daß die Medullaranlage eine Reihe von Störungen als Folge von Unterlagerungsdefekten aufwies. Die Bildung der Wülste

und die Anordnung der in ihnen befindlichen Kerne war anormal in Regionen, in denen die Unterlagerung defekt war. Die Bodenplatte des Medullarrohrs war bei medianer Verschmelzung der Ursegmente verdickt geblieben. Eine unilaterale Verminderung des Mesoderms führte zu einer entsprechenden unilateralen geringeren Massenausbildung im Medullarrohr. Zeigten sich so Anordnung der Elemente, Bildung der Wülste und die endgültige Massenausbildung als weitgehend von der Unterlagerung abhängig, so hatte sich auf der anderen Seite ergeben, daß das Vorderende auch durch schwerste kombinierte Defekte im benachbarten Kopfdarm-, Chorda- und Mesodermmaterial bei weitem nicht so schwer geschädigt werden konnte, wie die caudalen Abschnitte der Medullaranlage. Daraus kann man wohl schließen, daß die Unterlagerung die Entwicklung der caudalen Abschnitte der Medullaranlage viel weitgehender kontrolliert, als diejenige des Vorderendes. Diese größere Unabhängigkeit des Vorderendes von Unterlagerungsdefekten mag darauf beruhen, daß die von GOERTTLER nachgewiesene labile Determination, die schon zu Beginn der Gastrulation besteht, hier stärker ist als mehr caudal und so dem Vorderende die Fähigkeit erteilt, sich auch bei weitgehend defekter Unterschichtung relativ normal zu entwickeln.

Nun hatten dieser Untersuchung vor allem Keime mit geschlossenen Medullarwülsten zugrunde gelegen. So konnte wohl die Bedeutung der Unterlagerung überhaupt für die Bildung der Medullaranlage festgestellt werden, aber die Genese der aufgefundenen Entwicklungsstörungen mußte aus Mangel an ganz jungen Stadien unklar bleiben. Diese Lücke erwies sich nun als empfindlicher als zuerst vorausgesehen werden konnte. Denn es hatte sich im Verlauf der Untersuchung herausgestellt, daß in der Formbildung der normalen Medullaranlage wahrscheinlich beide Faktoren, sowohl der im Ectoderm lokalisierte Faktor als auch die Unterlagerung eine Rolle spielen. Manche Bildungsvorgänge scheinen hauptsächlich von der Unterlagerung beeinflusst, während eine Reihe von anderen Bildungsvorgängen weitgehend von ihr unabhängig sind.

Eine weitere Analyse dieser komplizierten Erscheinungen ist nur möglich, wenn die Genese der gefundenen Entwicklungsstörungen übersehen werden kann. Und dies wird in unserem Falle möglich gemacht durch ein eingehendes Studium der Entwicklungsstörungen in der Bildung der *Medullarplatte*, die durch Unterlagerungsdefekte erzeugt wurden. Denn auf dem Medullarplattenstadium beginnt die Medullarsubstanz ihre ersten sichtbaren Charakteristika auszubilden, die sie von der angrenzenden Epidermis scharf unterscheiden. Es ist nun von großer Bedeutung zu wissen, ob die an älteren Medullaranlagen gefundenen Abweichungen auf Störungen bezogen werden können, die schon bei den allerersten Differenzierungsvorgängen der Medullarsubstanz in Erscheinung treten.

Diese Feststellung von Störungen auf dem Plattenstadium und ihre Beziehung zu den bei älteren Stadien sich findenden Abnormitäten ist das Ziel der vorliegenden Untersuchung. —

Ich möchte nicht unerwähnt lassen, daß ich bei der Ausführung der vorliegenden Arbeit von zwei Seiten wesentliche Förderung erfahren habe. Zu großem Dank bin ich verpflichtet: dem International Education Board für die Gewährung eines Fellowships und Herrn Professor SPEMANN für die gastfreundliche Aufnahme in seinem Freiburger Institut sowie für zahlreiche Anregungen.

## II. Technik.

Es wurde die gleiche Operationstechnik wie in den früheren Experimenten angewandt. Ein mit der Mikropipette in der oberen oder seitlichen Urmundlippe gesetzter Defekt, ausgeführt an mittleren Gastrulationsstadien (hufeisenförmiger Urmund — beginnender Dotterpfropf), hatte in fast allen Fällen einen Defekt in der Chordamesodermplatte zur Folge, ohne daß der Ablauf der Gastrulation dadurch wesentlich behindert worden wäre. Es sei an dieser Stelle bemerkt, daß die Urmundform nur sehr angenähert als Index für den Einstülpungsgrad benutzt werden kann. Es zeigte sich in anderen Experimenten, daß häufig bei Keimen mit gleich geformtem Urmund die Gastrulation ganz verschieden weit vorgeschritten war.

Konserviert habe ich die Keime zuerst in MICHAELIS', später ausschließlich in BOUINS Gemisch. Denn es zeigte sich, daß von den in BOUINS Gemisch fixierten Keimen Schnitte erhalten werden konnten, die wegen ihres guten Konservierungszustandes und ihrer leichten Färbbarkeit weit mehr befriedigten als die Schnitte, die von in MICHAELIS' Gemisch fixierten Keimen stammten. Es treten keine Spalträume zwischen den Keimblättern auf, der Keim schrumpft gleichmäßig unter Verkleinerung der inneren Hohlräume. Die Keime eignen sich besonders gut zur Darstellung der Zellgrenzen. Zuerst wurde die von mir angegebene Methode (1927), Kernfärbung mit Delafields Hämatoxylin, Färbung des Dotters mit Pikrinsäure und der Zellgrenzen mit Kongorot, angewandt. Doch ist eine andere Methode, die mir Herr Dr. H. BAUTZMANN freundlicherweise mitgeteilt hat, zuverlässiger und gibt klarere Bilder. Es ist eine Modifikation einer in ROMEIS' Taschenbuch angegebenen Methode: Boraxkarminfärbung am Stück, Färben des Dotters mit Pikrinsäure und der Zellgrenzen mit Blauschwarz. Die Färbung der Zellgrenzen gelingt nur dann gut, wenn die Pikrinsäurefärbung des Dotters bei dem Hinaufführen im Alkohol nicht ausgewaschen wird. (Nach meiner Erfahrung wird die Färbung besser sichtbar, wenn die Schnitte nach der Färbung mit Blauschwarz leicht mit Orange G gefärbt werden.)

### III. Beobachtungen zur normalen Entwicklung der Medullaranlage.

In einer früheren Arbeit (1926) war die Entwicklung der normalen Medullaranlage vom ersten Erscheinen der Platte an bis zum Schluß der Wülste unter besonderer Berücksichtigung der Kern- und Massenverteilung auf dem Querschnittsbild dargestellt worden.

Die Anwendung von verbesserten Fixations- und Färbemethoden gestattet es nun auch, die *Veränderungen der Zellform* und das Verhalten des Zellplasmas auf diesen frühen Stadien schärfer zu erfassen.

Ein solcher Ausbau des Studiums der Normalentwicklung stellte sich beim Fortgang der Analyse der experimentell erzeugten Bildungen

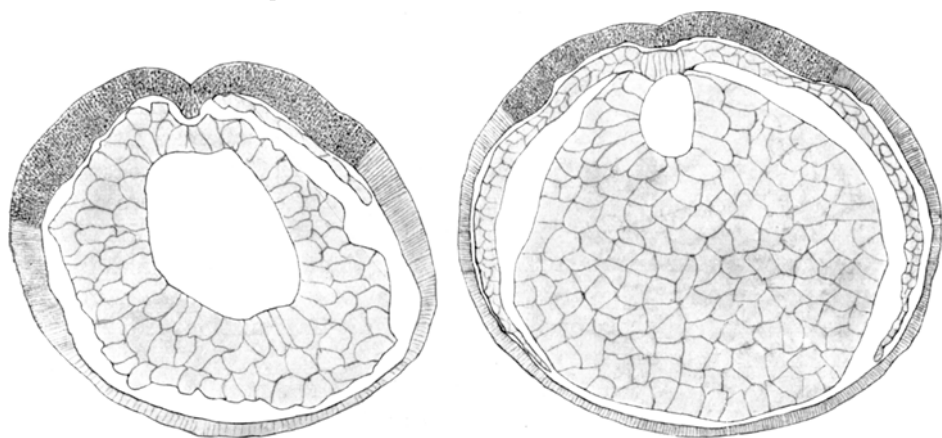


Abb. 2.

Abb. 3.

Abb. 2 u. 3. 45 $\times$ . Keim mit deutlich sichtbarer Medullarplatte ohne Wülste. Umrißzeichnung. Medullarsubstanz punktiert, Epidermis schraffiert. Chordamesoderm fein, Entoderm grob gefeldert. Abb. 2 Querschnitt durch das Vorderende, Abb. 3 Querschnitt durch die Körpermitte. Man beachte die Dicke und die relative Ausdehnung der Medullarplatte im Vorderende und vergleiche damit die Dickenverhältnisse und die Massenverteilung des Ectoderms in der Körpermitte.

als notwendig heraus. Jede Abnormität deutet eine Verschiebung im Gleichgewicht der die Normalentwicklung bedingenden Faktoren an und ist darum der Analyse willkommen. Aber die Erfassbarkeit des Abnormen hängt völlig von dem Grade ab, bis zu dem uns das „Normale“ bekannt ist. Und so ist in gewissem Sinne die Leistungsfähigkeit der experimentellen Analyse abhängig von dem Zustand unserer Kenntnis des „Normalen“. Aus dieser Einsicht ergibt sich die Notwendigkeit, mit dem Fortgang der experimentellen Analyse auch die Analyse der Normalentwicklung weiter zu treiben.

In unserem Falle handelt es sich vor allem darum, die Kennzeichen der normalen Medullarsubstanz auf den ersten Entwicklungsstadien immer vollständiger zu erfassen. Denn in experimentellen Fällen ergeben sich häufig genug Bildungen, die in ihrem Aufbau mehr oder weniger stark von normaler Medullarsubstanz abweichen. Je besser nun

die Charakteristika der normalen Medullarsubstanz bekannt sind, um so sicherer wird sich auch die Eigenart solcher Bildungen festlegen und in Beziehung zu anderen experimentell erzeugten Bildungen bringen lassen.

Im folgenden soll nun eine Übersicht über das Verhalten der Medullarzellen auf den ersten Entwicklungsstadien gegeben werden.

Als erstes Stadium diene zur Beschreibung ein Keim, dessen Rückenrinne deutlich sichtbar ist, dessen Medullarplatte aber noch keine scharfe Begrenzung zeigt (Abb. 4). Auf einem solchen Stadium besteht das gesamte Ectoderm aus einem einschichtigen Epithel. Immerhin lassen sich auf den Schnitten schon jetzt die verschiedenen Gebiete des Ectoderms gegeneinander abgrenzen. Die Massenverteilung im Gebiet

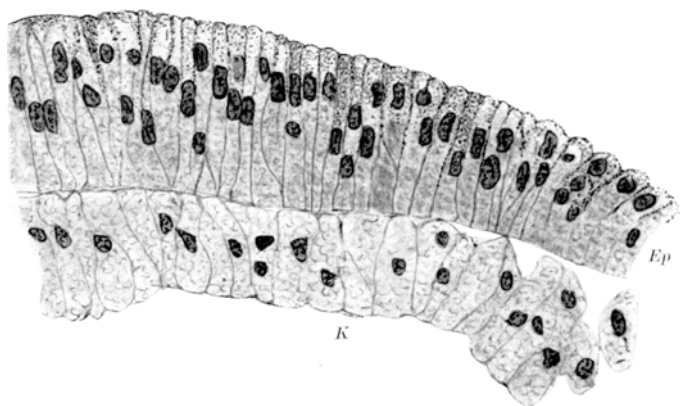


Abb. 4. NoM8. 216 $\times$ . Keim kurz vor Abgrenzung der Medullarplatte. Medianer Längsschnitt durch das Vorderende. Die Medullarsubstanz besteht aus einem hohen einschichtigen Zylinderepithel, das gegen die Epidermis (*Ep*) hin rasch niedriger wird. *K* Kopfdarm.

der präsumptiven Medullaranlage deutet das Verhalten der folgenden Stadien schon im Groben an. Während das Ectoderm nahe der Mediane, in der Gegend der Rückenrinne niedrig ist und die Zellen beinahe kubisch sind, nimmt es lateralwärts davon erheblich an Dicke zu, ohne aber seine Einschichtigkeit aufzugeben. Die Zellen sind in der lateralen Region sehr lang gestreckt und von geringem Querdurchmesser, die Kerne sind entsprechend längselliptisch. Dieser Aufbau aus hohen prismatischen Zellen ist für die ganze präsumptive Medullaranlage charakteristisch, nur ist die Dicke der Schicht im Vorderende (Abb. 2) beträchtlich größer, die Elemente stehen dichter, während caudalwärts (Abb. 3) die Dicke der Platte bedeutend abnimmt. Weiter ventralwärts, im Gebiet der präsumptiven Epidermis, wird das Ectoderm allmählich dünner, die Form der Zellen ist hier eher polyedrisch, sie scheinen in unregelmäßiger Weise ineinander verzahnt, die Kerne sind rundlich. Durch diesen

Wechsel im Charakter der Elemente wird ungefähr die Grenze zwischen präsumptiver Medullarplatte und Epidermis angedeutet.

Die Abgrenzung des Medullarmaterials (Abb. 5) gegen die Epidermis wird kurze Zeit darauf durch eine scharfe Pigmentlinie vollzogen, die die schuhsohlenförmige Medullarplatte zum Vorschein kommen läßt. Nach meinen Erfahrungen tritt diese Linie fast gleichzeitig am ganzen Keim auf und wird in relativ kurzer Zeit sichtbar. Auf Schnitten zeigt die Gegend der Pigmentlinie, d. h. der Grenze Epidermis-Medullar-substanz gegenüber dem vorigen Stadium eine charakteristische Veränderung. Die Zellen sind hier flaschenartig verdünnt, die dünnen,

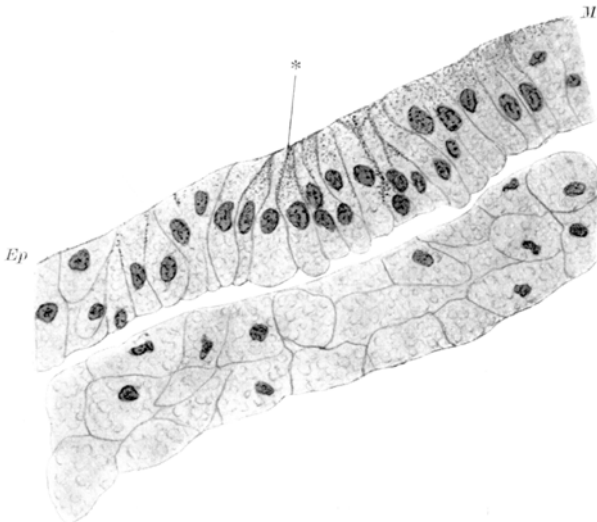


Abb. 5. Mp 13. 216  $\times$ . Keim kurz nach Abgrenzung der Medullarplatte. Querschnitt durch die Körpermitte. Bei \* die zugespitzten stark pigmentierten Enden der kolbenförmigen Medullarzellen. Hervorzuheben ist die bedeutend geringere Dicke der Platte (M) gegenüber derjenigen des Vorderendes. Ep Epidermis. Vgl. Abb. 4.

stark pigmentierten Enden liegen nach außen, die dicken Partien nach innen, gegen das Mesoderm zu. Es zeigt sich, daß gleichzeitig mit dem Auftreten der Pigmentlinie das erste Auftreten von konvergierenden Zellen einhergeht, wobei aber alle Elemente mit der Außenseite der Platte in Berührung bleiben.

Eine analoge Erscheinung ist schon auf diesen frühen Stadien auch für einige Elemente der mehr medialen Partien im stark verdickten Vorderende der Medullarplatte nachzuweisen (Abb. 6). Auch hier ziehen sich zahlreiche Zellen mit ihrer Hauptmasse gegen die innere Oberfläche, bleiben aber, sicher in den direkt beobachteten Fällen, durch einen dünnen, stark pigmentierten Plasmaausläufer mit der Außenseite in Kontakt. Diese scharf begrenzten Pigmentstreifen geben den



Schnittbildern einer Medullarplatte ihr charakteristisches Aussehen und lassen sich nun mit Hilfe einer verbesserten Färbemethode als plasma- und pigmentreiche Ausläufer von Zellen nachweisen, deren Hauptmasse in die Tiefe verlagert ist.

Mit der zunehmenden Erhebung der Wülste (Abb. 7) verkleinert sich die äußere Oberfläche der Medullaranlage mehr und mehr und dementsprechend auch die der einzelnen Zellen, wenn sie überhaupt noch alle mit der Oberfläche in Berührung stehen. Beweisen läßt sich dies kaum für diese Stadien.

Immerhin laufen die Fortsätze sämtlicher Zellen radiär in ein System von Plasmafäden zusammen, die sich in ihrer Gesamtheit zur inneren Oberfläche hinziehen; aber es ist nur selten möglich, einen individuellen Zellfortsatz durchzuverfolgen. Für die Individualität der Zellfortsätze sprechen auch die Bilder von Flachschnitten der Medullarplatte, wo sich die einzelnen Fortsätze als kleine Kreischen stark gefärbten Protoplasmas und in ihrer Gesamtheit als feines Wabenwerk darstellen.

Für das Medullarrohr, kurz nach dem Schluß der Wülste, läßt sich hinwiederum zeigen, daß die Zellen die ganze Dicke der Lateralmasse durchsetzen und zwar als langgestreckte prismatische Zellen (Abb. 8). Der Gehirnteil zeigt eine deutliche mehr-

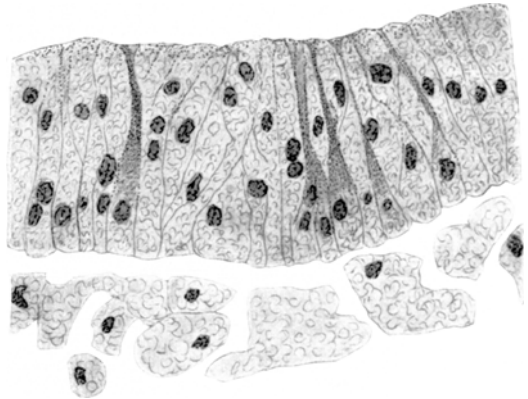


Abb. 6. Mp 12. 216  $\times$ . Keim kurz nach Abgrenzung der Medullarplatte. Querschnitt durch das Plattenvorderende. Auftreten kolbenförmiger Zellen innerhalb der Platte. Der verdickte Teil der Zellen, der den Kern enthält, liegt an der dem Mesoderm zugewandten Fläche und ist mit der Außenfläche der Platte nur durch einen stark verdünnten, pigmentreichen Plasmafortsatz verbunden.

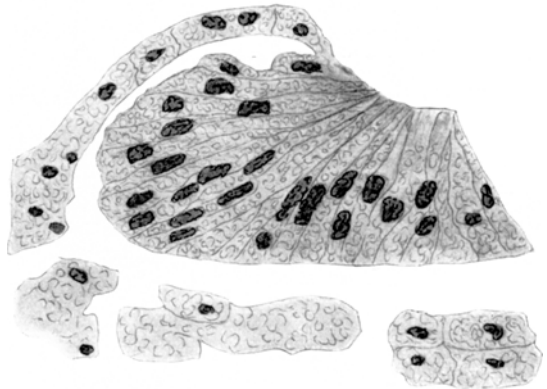


Abb. 7. NoM 8. 216  $\times$ . Keim mit stark genäherten Medullarwülsten. Querschnitt durch die Körpermitte. Alle Zellgrenzen der Wulstzellen laufen gegen die äußere Plattenfläche radiär zusammen.

reihige Anordnung der Kerne und eine große Zahl von Plasmafortsätzen, die gegen den Zentralkanal zu verlaufen. Auch für das Vorderende scheint die Möglichkeit gegeben, daß die meisten Zellen durch einen Fortsatz mit der Wand des Zentralkanals in Verbindung stehen.

Die vorstehenden Beobachtungen geben folgendes Bild von dem Verhalten der zellulären Elemente in der jungen Medullaranlage von *Triton*:

Alle bisher vorliegenden Beobachtungen ergeben keinen Anhaltspunkt dafür, daß die Medullaranlage von *Triton* während ihrer ersten Entwicklungsstadien syncytialer Natur ist. Mit Hilfe spezieller Färbemethoden lassen sich die zellulären Elemente deutlich gegeneinander abgrenzen. Auf den allerersten Stadien besteht die ganze Medullarplatte aus einem einschichtigen, zylindrischen Epithel, sowohl in dem

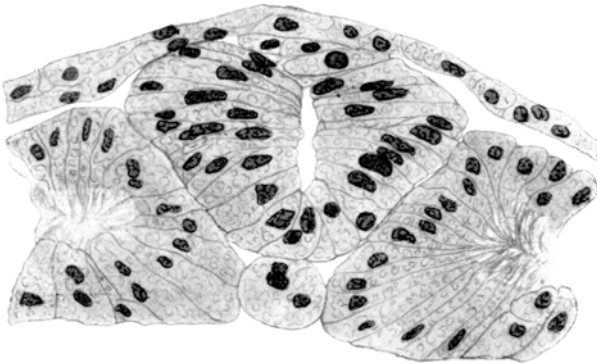


Abb. 8. D 69. 216 $\times$ . Keim mit primären Augenblasen. Schnitt durch die Körpermitte. Die Wände des Medullarrohres sind deutlich einschichtig.

massiveren Vorderende als auch in den dünneren caudalen Partien der Medullarplatte. Diese charakteristische Einschichtigkeit junger normaler Medullarplatten kann mit Vorteil für die Beurteilung zweifelhafter Fälle herangezogen werden. Wenn sich in Ectodermverdickungen, die dem Stadium der Medullarplatte annähernd entsprechen, auch nur wenige Gruppen von langgestreckten, gedrängt stehenden und die ganze Schichtdicke durchsetzenden Palisadenzellen mit längsovalen Kernen finden, so wird dadurch das Vorliegen von Medullarsubstanz sehr wahrscheinlich gemacht. Dagegen dürften Bildungen mit rundkernigen, kubischen Zellen, die mehrschichtig angeordnet sind, kaum als Medullarsubstanz, sogar kaum als ihr Vorläufer angesehen werden.

Mit dem Auftreten der Wülste nehmen die *Zellen*, vom Rande her beginnend, eine *kolbenförmige Gestalt* an, wobei die stark pigmentierten Kolbenhälse der Zellen radiär gegen die Außenfläche der Platte konvergieren. Während der Umbildung der Platte zum Rohr scheint der das Rückenmark liefernde Teil der Medullarplatte seine Einschichtigkeit

zu bewahren. Jedenfalls ist das Endstadium, das Medullarrohr, deutlich einschichtig.

Eine Komplizierung erfahren die Verhältnisse im *Vorderende*. Hier beobachtet man bei zunehmender Schichtdicke die *Bildung von zahlreichen Kolbenzellen auch innerhalb der Platte*, die nur noch durch einen fadenartig dünnen Ausläufer an der Fläche des späteren Zentralkanals ansetzen. So leicht es nun ist, auch im *Vorderende* die Einschichtigkeit der Platte kurz vor Bildung der Wülste zu erkennen, so schwierig ist es, dies für die folgenden Stadien festzustellen. Man sieht wohl ein System von radiär zusammenlaufenden Zellfortsätzen, aber es ist vorläufig unmöglich zu sagen, ob die darin enthaltenen, fadenförmigen Ausläufer tatsächlich die ganze Schichtdicke durchsetzen. Die Beantwortung dieser Frage muß noch dahin gestellt bleiben. Wesentlich ist immerhin die Feststellung einer „Tendenz“ zur Einschichtigkeit, die sich in der Ausbildung der beschriebenen plasmatischen Ausläufer kundgibt. Auch dies muß als ein wichtiges Charakteristikum der Medullarsubstanz betrachtet werden.

Ein dritter wesentlicher Punkt in der normalen Entwicklung der Medullaranlage scheint schließlich noch die *Massenverteilung* zu sein. Diese ist schon bei Beginn der Medullarplattenbildung im Ectoderm je nach der prospektiven Bedeutung der Gebiete verschieden. Im späteren Medullarplatten*vorderende*, das den Gehirnteil des Nervensystems zu bilden hat, ist das Ectoderm am dicksten (Abb. 2). Es nimmt an Dicke ab in den caudalen Abschnitten des Medullarmaterials (Abb. 3) und ist am dünnsten im Gebiet der späteren ventralen Epidermis. Im Zusammenhang mit dieser Feststellung ist der Befund GOERTTLERS (1925) von einigem Interesse, wonach gerade die Partien des präsumptiven Platten*vorderendes* den geringsten Gestaltungsbewegungen unterworfen sind (Abb. 1). Diese zeigen nun auch kurz vor der Plattenbildung die stärkste Massenanhäufung. Die später caudalen Partien des Medullarmaterials vollziehen beträchtliche Schwenkungs- und Streckungsbewegungen. Diese Teile sind bedeutend dünner als die cranialen. Dieser Parallelismus zwischen Materialbewegung und Massenverteilung legt die Annahme nahe, daß die beiden Erscheinungen in einer Beziehung zueinander stehen. Es läßt sich allerdings nicht sagen, ob die Bewegungen der Gastrulation die Verschiedenheiten der Verteilung in dem vorher einheitlichen Medullarmaterial erzeugen, oder ob sie bloß zu einer Verlagerung des bereits vor der Gastrulation verschieden dicken präsumptiven Medullarmaterials führen.

Die schon kurz vor der Plattenabgrenzung deutlich sichtbare Massenverteilung im Ectoderm darf wohl in Beziehung mit den verschiedenen Leistungen der Medullarplattenabschnitte, vorne Bildung des massiven Gehirns, caudal Bildung des viel dünneren Rückenmarks,

gesetzt werden. Daß eine solche vorbereitende, der prospektiven Bedeutung angepaßte Materialverteilung nicht auch schon das Schicksal eines Gebiets determiniert, wird gerade aus einigen der folgenden Versuche deutlich werden. Aber auf der anderen Seite dürfte diese vorbereitende Materialanhäufung mit den dazugehörigen Gestaltsbewegungen, eine wesentliche, wenn auch hier nicht die einzige Voraussetzung für die darauffolgenden Organbildungsvorgänge sein. Als weitere Voraussetzung dürfte für die Medullaranlage z. B. noch die einschichtige Anordnung der Zellen in Frage kommen. Jedenfalls führen diese Überlegungen dazu, der Massenverteilung auch in den experimentellen Fällen einige Aufmerksamkeit zu schenken.

Damit sind die 3 Hauptpunkte in der Entwicklung der Medullaranlage von *Triton*, die diesmal geschildert werden sollten, dargestellt. Es soll nun noch auf einige Angaben in der Literatur eingegangen werden, die sich mit diesen Punkten berühren.

*Literatur.* Eine eingehende Beschreibung der kolbenförmigen Zellen in der Medullarplatte von *Triton* gibt RUFFINI (1908), allerdings ohne auf alle Entwicklungsstadien einzugehen. Es wird ihnen ohne ausreichenden Grund, wie mir scheint, eine sekretorische Funktion zugeschrieben und darauf eine Theorie der Medullarfaltung aufgebaut.

So zweifellos die Gleichzeitigkeit im Auftreten der Kolbenzellen und der Medullarfalten ist, so unsicher ist es allein daraus und ohne Experimente auf eine aktive Tätigkeit dieser Zellen zu schließen.

Daß aber tatsächlich aktive Volum- und Formveränderungen der Medullarzellen im Zusammenhang mit der Faltung sehr wahrscheinlich sind, geht aus der wertvollen Arbeit GLASERS (1914) hervor. Einmal konnte er in Übereinstimmung mit den Versuchen von ROUX zeigen, daß der Faltungsprozeß autonom ist und nicht von einem von außen wirkenden Druck abhängig ist (s. a. GIERSEBERG 1926). Demnach muß der Formwechsel der Medullarzellen aktiv sein. Daß dieser Formwechsel mit Veränderungen der Oberflächenverhältnisse der Zellen Hand in Hand geht, läßt sich aus folgenden Beobachtungen und Überlegungen wahrscheinlich machen. Der während der Faltungsperiode erfolgende Volumzuwachs der Medullaranlage bei *Cryptobranchus*, einem amerikanischen Urodel, ist vor allem auf die Aufnahme von Wasser zurückzuführen, da die Zellvermehrung während dieser Periode entsprechend den ausgeführten Zählungen nur eine untergeordnete Rolle spielt. Das aufgefaltete Nervensystem des Embryo enthält denn auch 80% Wasser und nur 20% Trockensubstanz, während der ganze Embryo 58% Wasser und 42% Trockensubstanz enthält. GLASER schließt, daß diese spezifische Wasseraufnahme der Medullaranlage als Symptom eines Oberflächeneffekts aufgefaßt werden könne, der offenbar eine Permeabilitätsänderung der Neuralzellen mit sich bringe, und daß es vor allem die extra-

neurale — intraembryonale Grenzfläche der Medullaranlage sei, die für diese Änderungen in Frage komme. GLASER selbst hat keine Experimente zur Stützung dieser Ansicht unternommen.

Daß aber tatsächlich bei der Formbildung der Medullaranlage die Oberflächenverhältnisse der Medullarzellen eine wichtige Rolle spielen, kann man aus den Versuchen GIERBERGS (1924, 1926) entnehmen. Im wesentlichen wurde in seinen Versuchen bei der Anwendung verschiedener Lösungen, wie Zucker und Na-Acetat, Form und Anordnung der Medullarzellen beeinflußt, und auch der Verlauf der Gestaltungsvorgänge. Daß gerade diese Erscheinungen mit den Oberflächeneigenschaften der Zellen zu tun haben, darf man wohl annehmen (s. SPEK 1919). Eine durchgreifende Analyse dieser Befunde ist allerdings bisher noch nicht gegeben worden.

Es erschien angebracht, die wenigen Arbeiten, die sich mit der physikalisch-chemischen Seite der Medullarplattenbildung befaßt haben, kurz zu erwähnen, wenn auch die bisher vorliegenden Beobachtungen mehr die Bedeutung der hier vorliegenden, aber bisher wenig beachteten Probleme, als den Weg zu ihrer Lösung aufzeigen. Denn Zellform und Anordnung müssen auch bei solchen Untersuchungen als sichtbarer Ausdruck der erzeugten Störungen weitgehend verwertet werden. Auch hier wird die genaue Kenntnis des Normalen ein wertvolles Hilfsmittel sein. Und es erscheint denkbar, daß das Vergleichen von Bildungen, die in chemischen und in Transplantationsexperimenten erhalten wurden, bei vorsichtiger Auswertung von einigem heuristischem Wert sein könnte.

#### **IV. Die Ausbildung der Medullarplatte unter dem Einfluß von Unterlagerungsdefekten.**

##### **A. Die Beziehung zwischen Rückenrinne und Chorda.**

Die Rückenrinne zeichnet sich kurz vor und während der Bildung der Medullarplatte durch ihre kurzen, keilförmigen, nach außen zugespitzten und pigmentierten Zellen aus (Abb. 11), die im Leben so fest an der Chordaanlage haften, daß sie kaum als zusammenhängende Schicht abgelöst werden können. KINGSBURY (1924) stellte für die Urodelen fest, daß das Vorderende der Rückenrinne annähernd mit dem Vorderende der Chorda zusammenfällt und daß wahrscheinlich die Rückenrinne der Ausdehnung der Chordaanlage entspricht. Es soll hier aber nicht auf die damit verbundenen Fragen vergleichend-morphologischer Natur eingegangen werden. Nur wird schon hieraus wahrscheinlich, daß zwischen der Rückenrinne und der Chordaanlage irgendwelche Beziehungen bestehen.

Aus eigenen Versuchen (1926) hatte sich bereits ergeben, daß bei medianer Verschmelzung der Ursegmente unter dem Medullarrohr, wo-

bei die Chorda nur abgedrängt sein oder fehlen konnte, die Formbildung des Medullarrohrs abnorm war. Es unterblieb die normalerweise einsetzende Verdünnung der Bodenplatte, so daß eine abnorm dicke Bodenplatte, die „Basalmasse“ bestehen blieb. Ganz entsprechende Beobachtungen teilten MANGOLD und SEIDEL (1927) mit. Sie fanden, daß Mehrfachbildungen, die häufig bei den von ihnen ausgeführten Blastomerenverschmelzungen entstanden waren, abnorm angeordnete Urdarmdachorgane und parallel damit abnorme Medullarrohre aufwiesen. Sie stellten folgendes fest: „Liegt die Chorda direkt unter dem Medullarrohr und damit die Urdarmdachorgane symmetrisch unter demselben, so wird seine basale Rinne vertieft und seine endgültige bilaterale Form vorbereitet. Liegt dagegen die Chorda entfernt, so wird die Rinne bzw. die bilateralsymmetrische Form nicht oder nur schwach ausgebildet und das Medullarrohr kreisrund.“



Abb. 9. D67. 20 $\times$ . Keim mit normal entwickelter, pigmentierter Rückenrinne.

Aus den erwähnten Versuchen ergibt sich also mit Sicherheit, daß die Formbildung der Medullaranlage entscheidend beeinflußt wird, wenn die Chorda die Platte nicht direkt unterlagert und das Mesoderm median verschmolzen ist. Für die Rückenrinne war bisher nicht festgestellt worden, ob sie abhängig von der Unterlagerung durch die Chorda sei. Immerhin schien es nach den bekannten Tatsachen wahrscheinlich.



Abb. 10. D65. 20 $\times$ . Keim mit völlig fehlender Rückenrinne. Die unterlagernde Chorda fehlt hier völlig.

Da sich durch Entnahme von Material aus der dorsalen Urmundlippe auf den Gastrulationsstadien des hufeisenförmigen Urmunds und des beginnenden Dotterpfropfs leicht partielle oder totale Chordadefekte erzeugen lassen, so kann an solchen Keimen festgestellt werden, ob die Ausbildung der Rückenrinne durch Chordadefekte beeinflußt werden kann.

Die Erwartung wurde durch den Ausfall der Experimente bestätigt. Abb. 9 zeigt einen Keim, der eine normale Chorda besitzt und eine deutliche, durch Pigment markierte Rückenrinne aufweist.

Abb. 10 zeigt Keim D 65, dem als Folge eines Defektes, gesetzt auf dem Stadium des beginnenden Dotterpfropfes, die Chorda völlig fehlte. Von einer medianen Rinne oder einer Pigmentlinie ist hier keine Spur vorhanden.

Am deutlichsten zeigt der Keim D 50 die Beziehung zwischen Chorda und Ausbildung der Rückenrinne. Am 6. VI. 27 wurde dem Keim, der

einen hufeisenförmigen Urmund zeigte, ein breiter Defekt in der dorsalen Urmundlippe gesetzt. 24 Stunden später wurde er fixiert. Er zeigte eine Medullarplatte. Die Rückenrinne fehlte im caudalen Abschnitt der Platte, vorne war sie vorhanden.

Ein Schnitt auf der Höhe der vorhandenen Rückenrinne zeigt folgendes (Abb. 11): Das Dach des Darms wird typischerweise durch die Chordaanlage gebildet, die sich deutlich von den seitlich anschließenden Mesodermplatten abgrenzen läßt. Die Medullarplatte ist in der Gegend der Rinne stark eingezogen, während die bedeutend dickeren lateralen Partien nach außen vorgewölbt sind. Die Zellen nahe der Mediane sind keilförmig, die Basis ist der Chorda, die pigmentierte Spitze der Rückenrinne zugewandt.

Ganz andere Verhältnisse zeigt ein Schnitt durch die Gegend, in der die Rückenrinne fehlt (Abb. 12). Das Darmlumen ist dorsal von großen Entodermzellen begrenzt, die Mesodermplatten sind in der Mediane verschmolzen, die Chordaanlage fehlt hier völlig. Die Medullarplatte zeigt kaum eine Einziehung in der Mediane, das Epithel ist nahezu

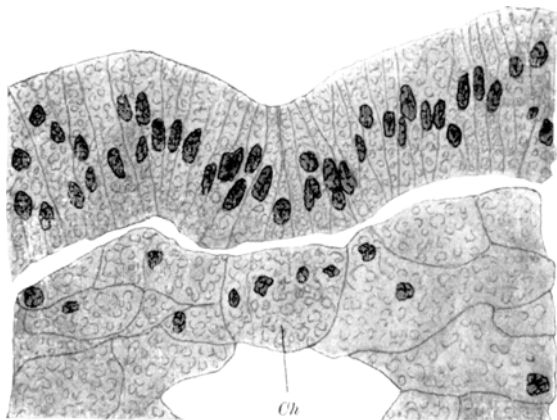


Abb. 11. D 50. 216  $\times$ . Schnitt durch die vordere Körperregion. Chorda (Ch) vorhanden. Tiefe Rückenrinne in der Medullarplatte. Die Medullarzellen sind straff geordnet. Über der Chorda haben sie eine keilartige Form.

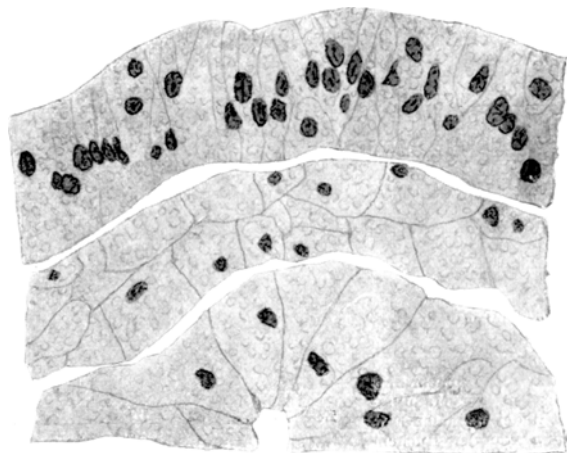


Abb. 12. D 50. 216  $\times$ . Schnitt durch die caudale Körperregion. Chorda fehlt. Mesoderm in der Mediane verschmolzen. Die Medullarplatte ist gleichmäßig dick, die Medullarzellen sind unregelmäßig angeordnet.

kaum eine Einziehung in der Mediane, das Epithel ist nahezu

gleichmäßig dick, die etwas unregelmäßig geformten Zellen sind viel weniger straff angeordnet, die typischen keilförmigen Zellen der Rückenrinne fehlen. Nach vorne geht dieses Bild parallel mit dem Erscheinen der Chorda in die oben geschilderten normalen Verhältnisse über.

Diese Feststellungen werden bestätigt durch die Beobachtungen an den Keimen D 10, D 27, D 48, D 55, D 59 und D 65 (Abb. 10), die sämtlich histologisch analysiert werden konnten. Sie zeigten von außen keine Rückenrinne und die Schnitte ergaben das völlige Fehlen der Chorda. Die Medullarplatten wiesen in all diesen Fällen keine mediane Verdünnung auf, sondern bestanden aus einem gleichmäßigen Zylinder-epithel, das in einem einheitlichen Bogen nach außen vorgewölbt war. Die charakteristischen Keilzellen in der Mediane fehlten.

Diese Beobachtungen zeigen, daß das Fehlen oder Vorhandensein der Chorda die Beschaffenheit der allerersten Stadien der Medullaranlage wesentlich beeinflußt. Und zwar kommt sowohl die mediane pigmentierte Einziehung der Platte als auch die charakteristische Anordnung der medianen Plattenzellen bei einem Chordadefekt nicht zur Entwicklung. Die Rückenrinne entsteht also nur, wenn die Medullarplatte direkt von der Chorda unterlagert wird.



Abb. 13 D 41 20 $\times$ . Rechter Medullarwulst berührt in der caudalen Körperregion beinahe die Rückenrinne. Links liegt der Medullarwulst in der normalen Entfernung von der Rückenrinne.

#### B. Die Beeinflussung der Medullarplattenbildung durch Defekte im Mesoderm.

In meiner ersten Untersuchung über die Wirkung der Unterlagerungsdefekte auf die Bildung der Medullaranlage hatte ich bereits die Bildung von asymmetrischen Medullarrohren, erzeugt durch entsprechende Asymmetrien im Mesoderm, erwähnt. Nur mußte damals noch die Genese dieser Asymmetrien offen gelassen werden. Ich hatte vermutet, daß sie entweder auf verminderter Zusammenschiebung und ungleichmäßiger Aufteilung der Basalmasse oder auf zu geringer Vermehrung normal zusammengeschobenen Materials beruhen könnten.

Lateraldefekte im Mesoderm können leicht erzeugt werden durch Entnahme eines Stücks der seitlichen Urmundlippe auf dem Stadium des hufeisenförmigen Urmunds. Fast alle so operierten

Keime zeigen später einen starken Massendefekt im Mesoderm der operierten Seite.

Das Verhalten der Medullarplatte bei solchen Defekten sei an einigen Beispielen erläutert.

Dem Keim D 41 war am 15. IV. 26 auf dem Gastrulationsstadium



des hufeisenförmigen Urmundes ein Stück aus der rechten Urmundlippe entnommen worden. Am 17. wurde der Keim fixiert. Die Medullarplatte (Abb. 13) war deutlich abgegrenzt und die Rückenlinie als Pigmentstreif sichtbar. Der rechts von der Rückenlinie gelegene Teil der Medullarplatte ist auffallend viel schmaler als die linke Hälfte. Vorne ist diese Asymmetrie nicht so ausgesprochen. Aber im caudalen Plattenabschnitt ist der rechte Medullarwulst der Rückenrinne so genähert,

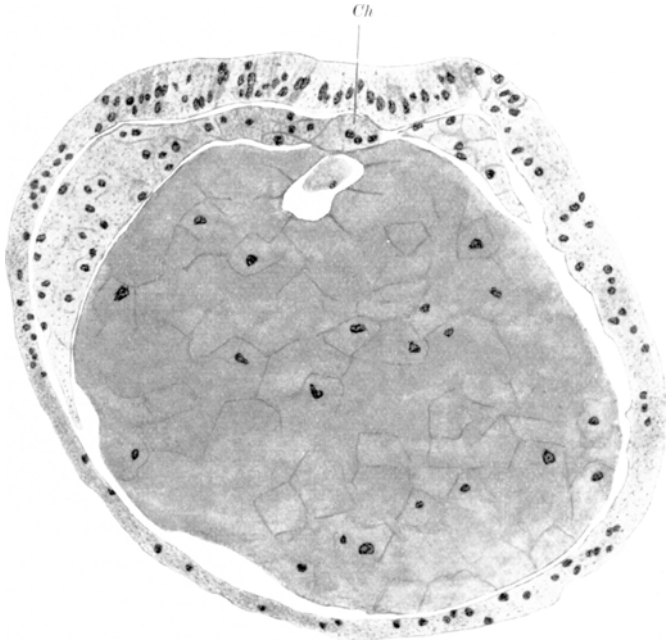


Abb. 14. D41. 88 $\times$ . Schnitt durch die Körpermitte. Das rechtsseitige Mesoderm fehlt fast völlig. Der rechts von der Chorda (*Ch*) gelegene Medullarplattenteil ist viel schmaler als der links von ihr gelegene. Dagegen ist die Epidermis rechts beträchtlich dicker als links.

daß sich die Pigmentlinien des Wulstes und der Rückenrinne beinahe berühren, während auf der normalen Seite die Pigmentlinie des Wulstes in beträchtlichem Abstand von der Rückenrinne verläuft.

Die Schnittuntersuchung (Abb. 14) ergibt folgendes: Einmal ist zu bemerken, daß das Mesoderm der operierten rechten Seite einen starken Massendefekt aufweist. Die Chorda ist vorhanden und bildet das Dach des etwas unregelmäßig geformten Darmes. Die linke Mesodermplatte ist wohl entwickelt und übertrifft an Masse die der rechten Seite um ein Mehrfaches.

Die Medullarplatte bietet ein entsprechendes Bild. Auf der normalen Seite erstreckt sich die einschichtige, schon deutlich von der Epidermis abgesetzte Platte weit nach lateral, während die gleichfalls

scharf begrenzte Platte der operierten Seite um vieles schmaler ist, dafür aber etwas dicker als die der normalen Seite. Durch Eintragung der Plattenumrisse des Schnittes auf Millimeterpapier ließ sich die Fläche annähernd berechnen. Dabei ergab sich, daß die Fläche der normalen Platte sich zu der der verkleinerten verhielt wie 1,5 : 1. Die Dickenverhältnisse der Epidermis bieten gerade das umgekehrte Bild. Die an die reduzierte Plattenhälfte angrenzende Epidermis ist abnorm dick und bleibt es unter geringer Dickenabnahme bis zur ventralen Mediane. Daß dieses ganze Ectodermgebiet schon als Epidermis bezeichnet werden kann, rechtfertigen zwei Beobachtungen. Einmal zeigt die Totalansicht (Abb. 13), daß die dunkel pigmentierte Medullarplatte scharf von der hellen Epidermis abgesetzt ist, ferner verhalten sich die Zellen schon wie Epidermiszellen, denn sie sind polyedrisch mit Tendenz zu zweischichtiger Anordnung und haben runde Kerne. Auf der normalen Seite setzt sich die Platte deutlich gegen die rasch dünner werdende Epidermis ab.

Im Vorderende sind die Verhältnisse etwas abweichend. Das Mesoderm fehlt zwar auf der rechten Seite fast vollständig. Aber die Medullarplatte erstreckt sich rechts vorne, wie sich deutlich aus der Totalansicht ergibt, bedeutend weiter nach lateral als rechts caudal in der Gegend, wo der soeben besprochene Schnitt gelegt worden war. Diese Feststellung ist von Bedeutung für Betrachtungen, die weiter unten angestellt werden sollen.

Die wesentlichen Befunde sind für den Keim D 41 folgende: Links ist das Mesoderm normal ausgebildet, das gesamte Mesoderm der rechten Seite ist stark defekt. Links ist die Medullarplatte normal breit, rechts sind die caudalen  $\frac{2}{3}$  der Platte extrem schmal, links ist die Epidermis normal dünn rechts in den caudalen  $\frac{2}{3}$  des Keims von abnormer Dicke. Im vorderen Drittel der Medullarplatte fehlt das unterlagernde Mesoderm fast völlig, während sich hier die Medullarplatte bedeutend weiter nach lateral erstreckt als in den caudalen  $\frac{2}{3}$ .

Einen weiteren Fall eines extremen einseitigen Mesodermdefekts repräsentiert D 34. Diesem Keim war am 15. IV. 26 auf dem Gastrulationsstadium des hufeisenförmigen Urmunds ein Stück der rechten Urmundlippe entnommen worden. Am 17. IV. fixiert, zeigte er eine soeben abgegrenzte Medullarplatte. Die Rückenrinne war deutlich als Pigmentstreif zu erkennen. Links war die Grenze Epidermis-Medullarsubstanz deutlich durch einen beginnenden Wulst angedeutet, der die weißliche Epidermis von der dunkleren Platte trennte. Rechts jedoch deutete nur eine feine, nahe der Rückenrinne verlaufende Pigmentlinie die Grenze zwischen der ziemlich gleichartig pigmentierten Medullarsubstanz und Epidermis an.

Daß diese Pigmentlinie tatsächlich als Grenze zwischen Medullar-

substanz und Epidermis anzusprechen sei, erwiesen die Schnitte (Abb. 15). Denn an dieser Stelle setzt sich das einschichtige Zylinderepithel der Medullarplatte scharf ab gegen das kubische mehrschichtige

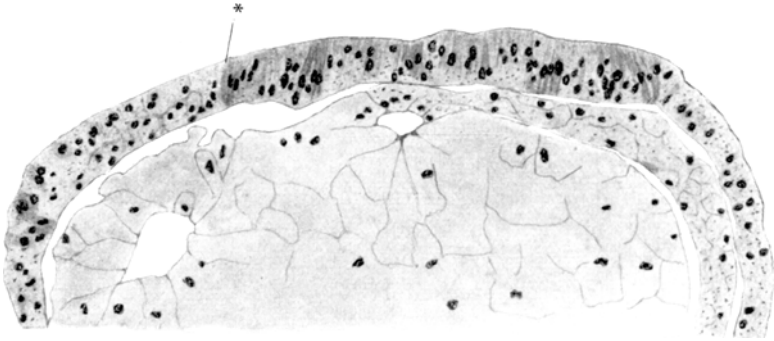


Abb. 15. D 34. 88 $\times$ . Querschnitt durch die vordere Körperregion. Auf der defekten rechten Seite (links auf der Abbildung) ist ein caudales Divertikel des Kopfarms sichtbar. Das Mesoderm fehlt völlig auf dieser Seite. Die Chorda bedeckt das median liegende Darmlumen. Auf der mesodermlosen Seite erstreckt sich die differenzierte Medullarsubstanz deutlich bis \*. Weiter lateral ist das Ectoderm genau so dick wie die Medullarplatte, hat aber schon die Struktur von Epidermis angenommen. Auf der normalen Seite setzt sich die dünne Epidermis scharf von der dickeren Medullarplatte ab.

Epithel der Epidermis. Auch in diesem Fall ist die an die reduzierte Plattenseite anschließende Epidermis beinahe von derselben Dicke wie die Platte und verdünnt sich ventralwärts nur wenig. Auf der normalen Seite ist der Dickenunterschied zwischen Medullarplatte und der an sie anschließenden Epidermis recht markant. Auch hier ist die Epidermis der normalen Keimseite bedeutend weniger massiv als die der operierten Keimseite. Entsprechende Bilder zeigen alle Regionen des Keims. Es ist aber zu erwähnen, daß sich die typische Medullarsubstanz im Vorderende, ganz wie bei D 41, beträchtlich weiter über die Mediane hinaus nach rechts erstreckt, als caudal, wo die Grenze nur um wenige Zellbreiten lateral von der Chorda liegt.

Bei diesem Keim ist der Mesodermdefekt nahezu vollständig auf der rechten Seite. Rechts (auf der Abb. links) von der Chorda finden sich nur wenige Zellen. Dieses Bild ist dasselbe im ganzen Keim.

Der Schilderung dieser beiden extremen Fälle möchte ich noch die Beschreibung eines weniger weitgehenden Mesodermdefektes anfügen. D 33 war operiert worden wie D 34. Der Keim zeigte bei der Fixation gerade erscheinende Medullarwülste (Abb. 16). Einzig die beträchtlich geringere Breite der rechten Plattenhälfte deutete den



Abb. 16. D 33. 20 $\times$ . Die Wülste sind auf beiden Seiten vollständig ausgebildet. Der rechts von der Rückenrinne gelegene Teil der Medullarplatte ist bedeutend schmaler als der linke.

Defekt an. Schnitte (Abb. 17) zeigten, daß das Mesoderm der rechten Seite in seiner ganzen Ausdehnung erheblich reduziert war. Im wesentlichen zeigte es nur eine geringere Dicke ohne große Entwicklungsstörungen. Nach Messungen der Schnitte verhält sich die Breite der normalen Plattenhälfte zu derjenigen der operierten Seite bei annähernd gleicher Dicke von 5:3 bis zu 4,5:3. Auch rechts vorne ist die Platte bedeutend schmaler als auf der Gegenseite. Die Epidermis zeigte in diesem Falle keine deutliche Asymmetrie.

Die Keime D 8, D 10, D 19, D 20 und D 37 zeigen als Folge einer Defektoperation in der seitlichen Urmundlippe im Mesoderm eine entsprechende Asymmetrie. Die Medullarplatte ist in allen diesen Fällen in der Zone, wo sie vom defekten Mesoderm unterlagert ist, schmaler als die normal unterlagerte Gegenseite.

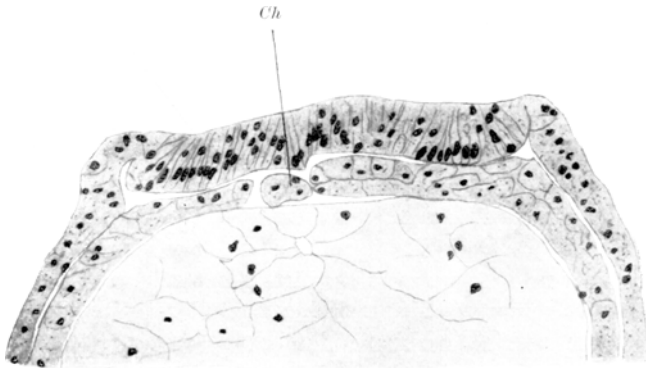


Abb. 17. D33. 88 $\times$ . Schnitt durch die Körpermitte. Auf der operierten rechten Seite (auf der Abb. links) ist Mesoderm vorhanden, aber gegenüber der rechten Seite erheblich vermindert. Dementsprechend ist die darüberliegende Plattenhälfte bedeutend kleiner als die normal unterlagerte. Chorda (Ch).

Aus den im Obenstehenden geschilderten Beobachtungen geht hervor, daß ein auf dem Gastrulastadium gesetzter unilateraler Defekt in der seitlichen Urmundlippe zu einem entsprechenden Defekt im Mesoderm des Keims führt. Die über der Defektzone des Mesoderms liegende Hälfte der Medullarplatte erwies sich nun in allen untersuchten Fällen als schwächer ausgebildet. Und zwar tritt diese schwächere Ausbildung der Medullarplatte in dem Moment in Erscheinung, in dem sich die Platte scharf von der Epidermis abgrenzt. Es zeigt sich also daraus, daß sich in den von defektem Mesoderm unterlagerten Gebieten weniger Zellen aus dem zur Verfügung stehenden Ectoderm in Medullarsubstanz umwandeln als in den normal unterlagerten Gebieten. Auf der andern Seite ließ sich für extreme Fälle ganz zweifellos zeigen, daß in den Defektzonen dem abnorm geringen Quantum Medullarsubstanz ein abnorm großes Quantum an Epidermis gegenübersteht. Es ergibt sich

daraus weiter, daß das Verhältnis zwischen gebildeter Medullarsubstanz und Epidermis in weitgehendem Maße von dem Quantum des unterlagernden Mesoderms abhängig ist. Und zwar verschiebt sich dieses Verhältnis zwischen Medullarsubstanz und Epidermis immer mehr zugunsten der Epidermis und zu ungunsten der Medullarsubstanz bei zunehmender Verringerung des Mesoderms. Ist z. B. das Mesoderm der rechten Seite nur um ein Geringes vermindert, so wird die rechte Plattenhälfte nur um einen geringen Betrag schmaler als die linke sein, während die rechtsseitige Epidermis nur um wenig dicker als die linksseitige sein wird. Fehlt dagegen das rechtsseitige Mesoderm völlig, so wird rechts die Plattenbreite so gering sein, daß der rechte Medullarwulst und die Rückenrinne sich beinahe berühren, während die Masse der rechtsseitigen Epidermis die der linksseitigen nun um ein Mehrfaches übertreffen wird. Dasselbe gilt mutatis mutandis auch für das vordere Drittel der Medullaranlage. Ich hatte schon seinerzeit gefunden (LEHMANN 1926), daß das Vorderende nicht so weitgehend von Unterlagerungsdefekten abhängig sei als die caudalen Abschnitte. Dies gilt auch für die oben gemachten Feststellungen. Wohl führt auch hier ein Mesodermdefekt zu einer Verringerung der gebildeten Medullarsubstanz, aber selbst bei beinahe völligem Fehlen des Mesoderms reicht im Vorderende die Medullarplatte auf der Defektseite bedeutend weiter lateral, als sie dies unter sonst gleichen Umständen in den mehr caudalen Abschnitten tun würde.

Damit kommen wir zu einer bestimmten Anschauung über die Rolle des Mesoderms in der Medullarplattenbildung von *Triton*. Kurz vor der Medullarplattenbildung steht rechts und links am Keim je ein bestimmtes Quantum Ectoderm zur Verfügung. Welcher Bruchteil davon zum Aufbau von Medullarsubstanz verwendet werden soll, scheint nun in den caudalen zwei Dritteln der Medullaranlage beinahe vollständig, im vorderen Drittel zu einem etwas geringeren Grade von dem Quantum des unterlagernden Mesoderms abhängig zu sein. Oder mit anderen Worten, die Entfernung der Grenze Epidermis-Medullarsubstanz von der Mediane ist von dem Quantum unterlagernden Mesoderms in den caudalen zwei Dritteln der Medullaranlage in hohem Maße, in dem cranialen Drittel in einem gewissen Umfange abhängig.

Selbstverständlich gelten diese Feststellungen nur für die Keime, die bei intakter präsumptiver Medullarsubstanz und intakten mesentodermalen Organen einzig einen lokalisierten Defekt im Mesoderm aufweisen.

### C. Der Einfluß von Unterlagerungsdefekten auf die Medullarwulstbildung.

Im vorhergehenden Abschnitt habe ich zu zeigen versucht, daß sowohl die Breite als auch die Masse der Medullarplatte von dem Quantum des unterlagernden Mesoderms abhängig ist. An die Abgrenzung der Medullarplatte schließt sich unmittelbar die Erhebung der Wülste an.

In welcher Weise wird nun dieser Vorgang durch die Unterlagerungsdefekte beeinflußt?

In der Normalentwicklung setzt mit der scharfen Abgrenzung der Medullarplatte durch eine Pigmentlinie, in der die zugespitzten pigmentierten Enden der kolbenförmigen Medullarzellen liegen, bereits auch die Wulstbildung ein. Denn schon die allererste Bildung der Kolbenzellen führt zu einer leichten Furche in der Gegend der Pigmentlinie und einer Verwölbung der an die Kolbenzellen angrenzenden Epidermispartien. Diese an sich geringfügige Wulstbildung erscheint von Anfang an bedeutend höher durch die plastisch überhöhende Wirkung des starken Helligkeitskontrasts, der zwischen der weißlichen Epidermis und der tief dunkel pigmentierten Medullarplatte besteht.

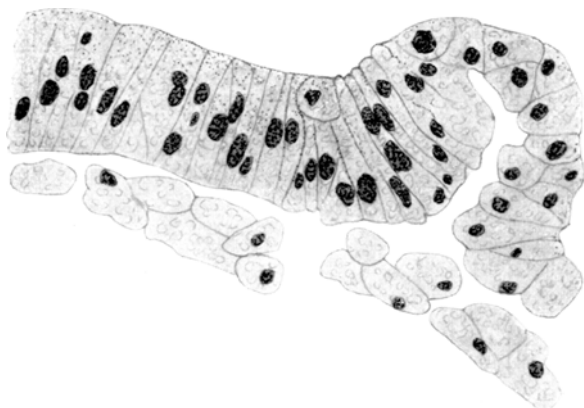


Abb. 18. D 65. 216 $\times$ . Querschnitt durch die vordere Körperregion. Vgl. Abb. 10. Hier sind die Wulstzellen nicht kolbenförmig zugespitzt noch so lang ausgezogen, wie auf entsprechenden Normalstadien. Man vergleiche die Abb. der Normalstadien Abb. 5 und 7.

Material erlaubt nun, die abnorme Wulstbildung bei Unterlagerungsdefekten genauer zu studieren und die früher erhobenen Befunde zu bestätigen und zu erweitern. Insbesondere soll uns hier das Verhalten der Medullarzellen beschäftigen. Um die geschilderten, von den Normen abweichenden Verhältnisse als solche bewerten zu können, ist es notwendig, die dieser Arbeit beigegebenen Abbildungen von Normalstadien stets zum Vergleich heranzuziehen.

Als Beispiel sei D 65 geschildert. In diesem Falle fehlte die Chorda völlig und das Mesoderm teilweise. Das verbliebene Mesoderm ist in der Mediane verschmolzen. Schon von außen (Abb. 10) zeigte der Keim abnorme Züge, nämlich das Fehlen der Rückenrinne und einer scharfen, die Medullarplatte begrenzenden Pigmentlinie. Denn normalerweise ist auf einem Stadium wie dem geschilderten, wo in dem vorderen Abschnitt der Medullarplatte schon die Wülste aufgeworfen sind eine durchgehende, scharfe Pigmentgrenze zu erwarten.

Schon in der ersten Arbeit war festgestellt worden, daß Unterlagerungsdefekte zu einer Verzögerung der Wulstbildung führen können und daß sich dann in der wulstlosen Medullarplatte eine abnorme Anordnung der Kerne findet. Das dieser Arbeit zugrunde liegende

Die Schnittuntersuchung zeigt, daß auch im Vorderende, wo die Wülste aufgeworfen sind, keine ganz normalen Verhältnisse bestehen. (Abb. 18. Zum Vergleich s. die Abb. 5 u. 6.) Der Wulst macht den Eindruck des „Sperrigen“. Dies beruht auf dem charakteristischen Verhalten seiner zellulären Elemente. Die in der Wulstzone befindlichen Zellen sind wohl radiär gestellt, aber die wenigsten Zellen haben die für die entsprechenden Normalstadien typische Kolbenform angenommen. Sie sind weder an der dem Mesoderm zugewandten Seite stark verbreitert, noch ist ihr der Außenseite der Platte zugewandtes Ende stark zugespitzt und pigmentiert. Vielmehr haben hier die meisten Zellen noch eine rein prismatische Gestalt bewahrt, wie Zellen auf den frühesten Plattenstadien. Auf dieser starren Form der radiär gestellten Prismenzellen beruht hauptsächlich das abweichende Bild des Wulsts. Demgegenüber macht die Art, in der sich die normalen kolbenförmigen Wulstzellen aneinanderfügen, den Eindruck des „Plastischen“<sup>1</sup>. Auch die Zellen der Epidermis erscheinen, verglichen mit entsprechenden Normalstadien, als zu dick. Ferner legen sie sich der Platte nicht so glatt geschwungen an, wie normale Epidermiszellen. Je mehr die Wülste caudalwärts verstreichen, um so mehr nehmen auch die radiär gestellten Prismenzellen ab. Caudal, wo die Wülste fehlen, findet sich eine einschichtige, scharf gegen die Epidermis abgesetzte Platte von Zylinderzellen. Radiärgestellte Zellen fehlen hier völlig.

Die wesentlichsten Befunde an D 65 sind also folgende: Die Chorda fehlt, das verbliebene Mesoderm ist in der Mediane verschmolzen und in der ganzen Länge des Keims vorhanden. Vorne sind deutliche Wülste aufgeworfen, die caudal verstreichen. Eine scharfe, die Platte begrenzende Pigmentlinie fehlt. Histologisch kann die Medullarsubstanz deutlich von der Epidermis abgegrenzt werden. Aber die normalerweise beim Erscheinen der Pigmentlinie vorhandenen Kolbenzellen sind in ihrer Zahl sehr stark reduziert. In den Wülsten finden sich nur wenige Kolbenzellen und abnorm viele radiär gestellten Prismenzellen.

Auch bei älteren Stadien läßt sich die geringe Erhebung der Wülste und die reduzierte Zahl der Kolbenzellen feststellen. Der Keim D 48 zeigte bei seiner Fixation eine schon verschmälerte und stark pigmentierte Medullarplatte, die von ganz schwachen Wülsten eingerahmt wurde. Die Schnitte (Abb. 19) ergaben völliges Fehlen der Chorda und eines Teiles des Mesoderms. Die Dicke der Platte kommt derjenigen

---

<sup>1</sup> Es sei an dieser Stelle noch bemerkt, daß bei Defektkeimen die Zellen ab und zu die Tendenz zeigen, sich abzukugeln unter Lockerung des Gesamtverbandes. Da diese Erscheinung in allen Körperregionen beobachtet werden kann und nicht auf die Medullarplatte beschränkt ist, so muß sie wohl auf die Rechnung unspezifischer Faktoren (wohl einer Allgemeinschädigung des Keims) gesetzt werden. Sie wird deshalb im folgenden nicht weiter behandelt.

eines Normalkeims mit stark zusammengedrückten Wülsten gleich (Abb. 7). Ihre Struktur ist aber in manchem anormal. Auch bei diesem Keim waren nur wenige kolbenförmige Medullarzellen zu finden. Die meisten Zellen scheinen hier stark gestreckte Prismenzellen zu sein. Während beim Normalkeim die Längsachsen der am meisten lateral und dorsal gelegenen Wulstzellen mit denen der mediannah gelegenen Zellen einen Winkel von etwa  $90^\circ$  bilden und die dazwischen liegenden Zellen entsprechend radiär angeordnet sind, bilden beim operierten Keim die am meisten lateral liegenden Zellen mit den median gelegenen einen Winkel von nur  $60^\circ$ . Die Vorwölbung der die Wülste bedeckenden Epidermis läßt diese Verhältnisse schon von außen erkennen. So ist die Epidermis im Normalfall stark nach dorsal vorgewölbt, denn die dorsalen Medullarzellen sind weit nach dorsal emporgehoben worden. Beim



Abb. 19. D. 48.  $216\times$ . Querschnitt durch die vordere Körperregion. Vgl. Abb. 7. Die Platte ist stark verdickt, aber die Wulstzellen reichen nicht so weit nach lateral und dorsal wie beim Normalkeim.

operierten Keim ist die Epidermisvorwölbung bedeutend geringer, denn hier ist die Dorsalschwenkung des lateralen Medullarmaterials lange nicht so ausgesprochen.

Die mangelhafte Aufwölbung der in den Wulstpartien liegenden Zellen erhält sich beim weiteren Zusammenrücken der Medullar-

platte. Als Beispiel sei D 28 besprochen. Diesem Keim war auf dem Stadium des abgegrenzten Dotterpfropfs ein Stück der dorsalen Urmundlippe entnommen worden. Der Keim wurde kurz vor dem Verschluß der Medullarwülste fixiert. Im Vorderende ist Chorda und Mesoderm normal, während in der Körpermitte die Chorda fehlt und das Mesoderm defekt ist. Ganz caudal zeigte der Keim eine leichte Spina bifida. Die mediane Verdünnung der Medullarrinne hat sich dort, wo die Chorda vorhanden ist, bis zum Schluß der Medullarwülste erhalten, die Hauptmasse der Medullarsubstanz liegt bereits lateral. Hier verhält sich der maximale Querdurchmesser der Medullaranlage zur Dicke der Basalmasse wie 3 : 1. Mehr caudal, wo die Chorda fehlt, verdickt sich die Basalmasse immer mehr unter gleichzeitiger Verringerung des Querdurchmessers der Medullaranlage, so daß hier dasselbe Verhältnis 2,5 : 1 beträgt, um noch weiter caudal auf 2,1 : 1 zu sinken. So sehen wir, daß in der Gegend des Chordadefekts die Medullarmasse sich immer mehr nahe der Mediane konzentriert und die Massenanhäufung in den Wülsten



abnorm gering bleibt. Ganz im Gegensatz zu der Normalentwicklung, denn dort beginnt die Medullarsubstanz schon frühzeitig, sich in den lateralen Plattenpartien anzuhäufen, während die medianen Partien von Anfang an relativ dünn bleiben.

Das Medullarrohr, das auf Grund der oben beschriebenen Formbildungsvorgänge entsteht, ist in seinen Hauptzügen bereits 1926 charakterisiert worden. Um die hier gegebene Schilderung abzurunden, sei noch einmal ein typischer Fall besprochen. Wir geben hier einen Schnitt durch die Körpermitte des Keims D 71 wieder (Abb. 20). Durch einen großen Defekt auf dem Stadium des hufeisenförmigen Urmunds war die Chorda völlig und das Mesoderm teilweise zum Ausfall gekommen. Der Keim wurde auf dem Augenblasenstadium fixiert.

Die verbliebenen Zellen der Ursegmente sind in der Mediane verschmolzen und umschließen ein gemeinsames Myocoel. Das Medullar-

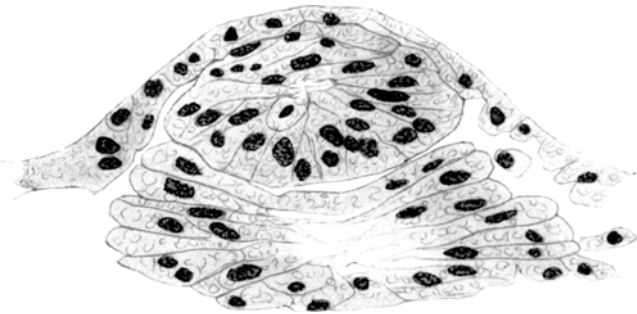


Abb. 20. D 71. 216 $\times$ . Querschnitt durch die Körpermitte. Die Ursegmente sind ventral von dem Medullarrohr verschmolzen. Das Lumen des Medullarrohrs liegt exzentrisch. Das Rückenmark besteht fast nur aus Basalmasse.

rohr ist schwächig und besteht fast nur aus einer verdickten Bodenplatte, der Basalmasse. Das kleine Lumen liegt dorsal, exzentrisch. Die Medullarzellen sind kurz und dick, die Kerne eher rundlich. Dieses Medullarrohr läßt die für das normale so typische bilateral-symmetrische Massenanordnung fast völlig vermissen. (Man vergleiche damit die Verhältnisse bei einem gleichalten Normalkeim Abb. 8.)

Ferner ließ sich noch eine andere nicht unwichtige Beobachtung bei D 71 machen. In der mittleren Körperregion findet sich ventral und lateral ein großes Gebiet der Epidermis, das ganz abnorm dick, etwa zwei- bis dreischichtig ist. Zum Verständnis dieser Erscheinung möchten wir an die im vorigen Abschnitt dargestellten Beobachtungen erinnern. Wir sahen, daß, je schmaler die gebildete Medullarplatte war, um so dicker die Epidermis der betreffenden Seite. So erscheint es nicht unwahrscheinlich, daß auch in diesem Falle nur ein geringer Teil des Ectoderms zur Ausbildung der schwächtigen Medullaranlage verbraucht wurde und daß der Epidermis ein zu großer Ectodermbetrag zufiel, der

sich auch später noch in unregelmäßigen Verdickungen der Epidermis erkennen läßt.

*Zusammenfassend* ist folgendes zu sagen über die Fälle, bei denen die Chorda fehlt und das verbliebene Mesoderm in der Mediane verschmolzen ist: das Medullarmaterial läßt sich zwar auf dem Plattenstadium scharf von der anschließenden Epidermis abgrenzen. Aber die Bildung der Wülste ist von Anfang an verzögert und mangelhaft. Schnitte zeigen, daß die Zahl der offenbar irgendwie an der Wulstbildung beteiligten Kolbenzellen stark reduziert ist. Das Zellmaterial zeigt von Anfang an die Tendenz, eine gleichmäßig dicke Platte zu bilden. So unterbleiben von vornherein die für den Normalkeim typischen Materialverlagerungen, die zu einer Anhäufung der Zellen in der Wulstzone und einem Dünubleiben der medianen Partie führen. Es bleiben auch die Medullarwülste von Anfang an abnorm niedrig. Ferner wird beim weiteren Zusammenrücken der Medullaranlage die Hauptmasse der Medullarsubstanz nahe der Mediane konzentriert, während in der Normalentwicklung die Wulstzonen mehr und mehr Material an sich ziehen, wobei die Medianpartie stets relativ dünn bleibt. Der Keim mit median verschmolzenem Mesoderm zeigt so beim Verschuß der Wülste eine weitgehende Konzentration des Materials in der Bodenplatte, die als Basalmasse bestehen bleibt. Das Lumen des Zentralkanals kommt oft exzentrisch zu liegen, da sein Dach häufig nur sehr dünn ist.

Damit ist gezeigt, daß das Fehlen der Chorda und die mediane Verschmelzung der Ursegmente zum völligen oder teilweisen Ausfall der Faktoren führt, die schon *beim ersten Erscheinen* der Platte die Bildung der Kolbenzellen und damit zum Teil auch der Medullarwülste hervorrufen. Die abnormen Bedingungen führen weiter zu einer abnormen medianen Verdickung der Medullaranlage und zum Unterbleiben der Anhäufung des Medullarmaterials in den Wülsten und schließlich zur Bildung eines Medullarrohrs mit Basalmasse.

So läßt sich die Bildung eines Medullarrohrs mit Basalmasse auf schon im Plattenstadium einsetzende abnorme Formbildungsvorgänge beziehen.

#### **D. Regionale Verschiedenheiten der Empfindlichkeit gegenüber Unterlagerungsdefekten innerhalb der Medullaranlage.**

Schon 1926 hatte ich darauf hingewiesen, daß die Großzahl der durch Unterlagerungsdefekte erzeugten Störungen sich in den caudal von den Hörblasen liegenden Abschnitten der Medullaranlage findet, während in den cranialen Abschnitten solche Entwicklungsstörungen relativ selten sind. Derartige Befunde mußten dann unerwartet erscheinen, wenn man eine in allen Regionen gleichmäßige Empfindlichkeit der Medullaranlage gegenüber Unterlagerungsdefekten erwartet hatte. Sobald man aber die

Frage erhebt, ob die Empfindlichkeit der Medullaranlage Unterlagerungsdefekten gegenüber regional verschieden sei, so lassen sich die oben erwähnten und die neuerdings gefundenen Tatsachen unter einem einheitlichen Gesichtspunkt zusammenfassen. So sollen im folgenden alle dahingehenden Befunde zusammengestellt werden, um die Unterschiede im Verhalten des Vorderendes und des Rückenmarkabschnittes der Medullaranlage hervortreten zu lassen.

Ein völliges Fehlen des Vorderendes konnte nie beobachtet werden, auch wenn der unterlagernde Kopfdarm und das craniale Chordamesoderm beinahe vollständig entfernt waren. Diese Feststellungen decken sich mit denen GOERTTLERS (1926), der auch nach weitgehender Entfernung des Organisationszentrums Ringembryonen mit Vorderende entstehen sah. Dagegen fehlte dem Keim 511, 1925 (LEHMANN 1926) in der Körpermitte das Medullarrohr für eine längere Strecke als Folge eines ausgedehnten Chordamesodermdefektes in dieser Gegend.

Mit der Feststellung aber, daß auch durch schwerste Unterlagerungsdefekte keine Unterdrückung des Vorderendes erzwungen werden konnte, ist noch nicht gesagt, daß auch die Formbildung und die Massenentwicklung des Vorderendes bei schweren Unterlagerungsdefekten normal gewesen sei. Im ganzen sprechen die Beobachtungen für eine relative Unempfindlichkeit der Formbildungsvorgänge im Vorderende. Ein völliges Unterbleiben der Bildung von Augenblasen war nie zu beobachten und nur zweimal fanden sich Fälle mit Andeutungen von Zyklopie. Einzig die Erhebung der Wülste konnte bei schweren Unterlagerungsdefekten verzögert sein.

Demgegenüber liegen genügend Fälle vor, die zeigen, daß das Quantum der differenzierten Medullarsubstanz bei schweren Unterlagerungsdefekten erheblich verringert ist. Eine Überprüfung des Materials von 1925 ergibt für die durch mediane Unterlagerungsdefekte betroffenen Vorderenden eine bedeutende Reduktion der Masse, die gegenüber entsprechenden Normalstadien mit Hilfe von Schnitzzählungen und Flächenmessungen der Schnitte mit ausreichender Sicherheit abzuschätzen ist.

Am deutlichsten werden jedoch diese Massendefekte sichtbar bei Keimen mit unilateralen Mesodermdefekten. Ich habe 1926 einen älteren Keim abgebildet, dessen gesamtes Vorderende als Folge eines unilateralen Mesodermdefektes asymmetrisch war. Hier möchte ich einen Schnitt durch das Vorderende des Keims D 41 besprechen, um daran zu zeigen, daß schon auf dem Stadium der Medullarplatte die Massenausbildung der differenzierten Medullarsubstanz durch den Mesodermdefekt beeinflußt erscheint. Das Bild (Abb. 21) zeigt, daß die normal unterlagerte Plattenhälfte eine bedeutend größere Fläche aufweist, als die von dem defekten Mesoderm umlagerte. Ferner setzt sich die normale Platte gegen eine Epidermis ab, die bedeutend dünner ist als die

Platte. Demgegenüber ist die Epidermis der Defektseite wohl scharf von der Medullarplatte abgesetzt, aber in dem an die Platte anschließenden Gebiet ist sie stark verdickt. Auch hier ist es wieder naheliegend anzunehmen (S. 143), daß sich vom Gesamtectoderm, das auf der Seite des Mesodermdefekts zur Verfügung stand, nur ein geringerer Teil zu Medullarsubstanz differenzierte als auf der normalen Seite, während ein größerer Teil als normal zu Epidermis wurde.

Eine Reihe ähnlicher Beobachtungen an Plattenstadien bestätigen diesen Schluß. Wir können so feststellen, daß sich auch im Vorderende bei Unterlagerungsdefekten nachweisbar weniger Ectoderm zu Medullar-

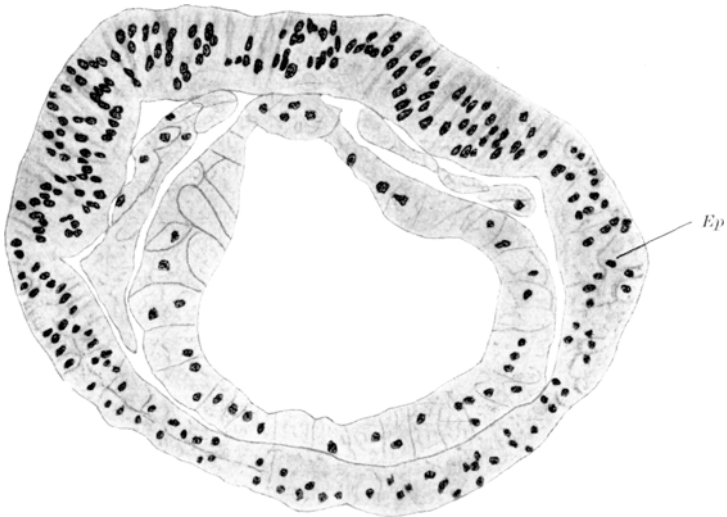


Abb. 21. D41. 83 $\times$ . Querschnitt durch das Vorderende. Rechts ist das Mesoderm defekt und die Medullarplatte reicht weniger weit lateral als links. Rechts schließt sich ein Stück stark verdickter Epidermis (*Ep*) an die Medullarplatte an, während auf der normalen Seite die dünne Epidermis sich scharf von der dicken Platte absetzt.

substanz differenziert als normalerweise, daß aber die beobachteten Asymmetrien im Vorderende nie so ausgesprochen sind als im Rückenmarksabschnitt der Medullaranlage.

Überblicken wir die aufgezählten Beobachtungen, so können wir sehen, daß Unterlagerungsdefekte auch das Vorderende beeinflussen (im Gegensatz zu BRACHETS Ansicht 1927) und zwar das Quantum der sich aus dem Ectoderm differenzierenden Medullarsubstanz. Die Region des Vorderendes, deren caudale Grenze in der Gegend der Hörblasen liegen dürfte, unterscheidet sich jedoch von den caudal gelegenen Abschnitten dadurch, daß sie in ihrer Formbildung gegenüber Unterlagerungsdefekten nicht so weitgehend empfindlich ist wie die caudalen Abschnitte.

Denn 1. konnte das Vorderende bisher nie auch durch schwerste Unterlagerungsdefekte unterdrückt werden,

2. kam es bei solchen Defekten nie zu echten zyklischen Bildungen, d. h. es kamen immer paarige Augenblasen zur Ausbildung,

3. ist der Einfluß unilateraler Mesodermdefekte im Vorderende stets geringer als in den caudalen Regionen.

Im Zusammenhang mit diesen Beobachtungen ist unsere im Abschnitt über die Normalentwicklung gemachte Feststellung (S. 133) über die Massenverteilung im Ectoderm kurz vor der Medullarplattenbildung von Interesse. Wir fanden, daß im Gebiete des Vorderendes das präsumptive Medullarmaterial ganz erheblich dicker ist als in den caudalen, das Rückenmark bildenden Abschnitten. Wir sehen so, daß die Teile des präsumptiven Medullarmaterials, die die stärkste Massenanhäufung zeigen, auch starken Unterlagerungsdefekten gegenüber relativ weniger empfindlich sind, als die dünneren Teile, deren Entwicklung weitgehend von der Unterschichtung beeinflußt wird. Ohne daraus ableiten zu wollen, daß die hohe Eigendifferenzierungsfähigkeit des Vorderendes auf der Massenanhäufung beruht, halten wir doch die *Parallele* zwischen Massenanhäufung und Eigendifferenzierungsfähigkeit für bemerkenswert.

### V. Erörterung der Ergebnisse.

Mit der Feststellung der Entwicklungsstörungen, die die Medullarplatte als Folge von Defekten in dem sie unterschichtenden Kopfdarm-Chorda- und Mesodermmaterial zeigt, haben wir neue Aufschlüsse über die Fähigkeiten des unverletzten präsumptiven Medullarmaterials erhalten. Es erscheint nun lohnend, einmal alle diejenigen Experimente zusammenzustellen, in denen das Material, das normalerweise die Medullarplatte bildet, also das gesamte präsumptive Medullarmaterial, intakt gelassen wurde. Es soll festgestellt werden, wie es sich unter den verschiedenen experimentell gesetzten Bedingungen entwickelte, welche Fähigkeiten es dann entfaltete.

Nur dann, wenn wir uns in unserer Betrachtung auf diejenigen experimentellen Befunde, die über die Fähigkeiten, insbesondere des unverletzten präsumptiven Medullarmaterials Aufschluß geben, beschränken, scheint eine weitere Analyse möglich. So hat man eine gewisse Sicherheit, in scheinbar gleichartigen Resultaten auch die Wirkung gleichartiger Faktorenkomplexe zu erwarten, während man bei der Vergleichung heterogener Versuchsreihen immer damit rechnen muß, daß scheinbar gleichartige Resultate die Produkte unter sich ganz verschiedener Faktoren sein können.

Daher sollen die meisten Experimente, in denen das präsumptive Medullarmaterial selbst operativ verändert oder vermindert wurde, nicht

herangezogen werden. Dies sei einer späteren Arbeit vorbehalten, in der speziell das Verhalten des gestörten präsumptiven Medullarmaterials untersucht werden soll. Weiter müssen auch die Experimente, die sich mit der Induktion von Medullarmaterial in präsumptiver Epidermis befassen, zum größten Teil unberücksichtigt bleiben.

Aber selbst wenn wir uns ganz auf das Studium der Entwicklung der präsumptiven Medullarsubstanz unter experimentellen Bedingungen beschränken, so ist eine einheitliche Betrachtung der komplizierten und scheinbar widerspruchsvollen Befunde einzig unter Zugrundelegung bestimmter Gesichtspunkte möglich.

Zuerst soll die Frage nach dem *Zeitpunkt der ersten nachweisbaren Determination des präsumptiven Medullarmaterials* behandelt werden. Soweit ich es zu beurteilen vermag, hat im wesentlichen diese Fragestellung allen Experimenten und Diskussionen, die sich mit der Bildung der Medullaranlage befaßten, zugrunde gelegen. (SPEMANN 1918, SPEMANN u. GEINITZ 1927, MARX 1925, GOERTTLER 1925/27.) Aber mit dem Nachweis einer Determination überhaupt ist noch keineswegs bewiesen worden, daß das *gesamte*, normalerweise in die Medullaranlage eingehende Material diese Determination besitzt.

So werfen wir eine zweite Frage auf: Läßt es sich wahrscheinlich machen, daß schon beim Einsetzen der Determinationsvorgänge das gesamte präsumptive Medullarmaterial gleichstark determiniert wird oder läßt es sich zeigen, daß nur ein Teil auf einem frühen Stadium und der andere Teil auf einem bedeutend späteren Stadium determiniert wird? Wir stellen damit die Frage einer *verschieden starken Determination der einzelnen, die Medullaranlage bildenden Bezirke zu Gastrulationsbeginn* zur Diskussion.

Läßt es sich wahrscheinlich machen, daß zu Gastrulationsbeginn ein Teil des präsumptiven Medullarmaterials noch relativ indifferent ist, so muß weiter gefragt werden nach dem *Zeitpunkt und den Ursachen der endgültigen Determination des präsumptiven Medullarmaterials*.

Mit der endgültigen Festlegung des Materialcharakters und der Quantität des gebildeten Medullarmaterials braucht aber noch keineswegs die normale Anordnung der Elemente und damit der normale Bauplan bestimmt zu sein. So haben wir eine vierte Frage zu erörtern. *Welche Faktoren spielen in der Ausbildung des normalen Bauplans während der ersten Entwicklungsstadien der Medullaranlage eine Rolle?*

#### A. Enthält das präsumptive Medullarmaterial zu Gastrulationsbeginn ein Zentrum mit labiler Determination?

Daß das präsumptive Medullarmaterial der beginnenden Gastrula unter gewissen Umständen die Fähigkeit hat, sich unabhängig von irgendwelcher Unterschichtung zu differenzieren, haben die neuesten,

schon in der Einleitung erwähnten Versuche GOERTTLERS (1927) zweifellos erwiesen. Nach GOERTTLER scheint einer der Faktoren, die das Schicksal des seitlich in die Epidermis einer Neurula verpflanzten präsumptiven Medullarmaterials bestimmen, die Art der Gestaltungsbewegung zu sein, die das Transplantat im Wirt mitzumachen hat. Befindet es sich in einer Orientierung, in der die ihm innewohnende Gestaltungstendenz durch die Bewegungen der Wirtsepidermis unterstützt wird, d. h. wird es strukturgemäß zusammengeschoben, so wird es zu Medullarsubstanz; geraten aber in einer anderen Orientierung die Gestaltungstendenzen des Transplantats in Konflikt mit den Bewegungen der Wirtsepidermis, d. h. wird es strukturwidrig zusammengeschoben, so wird es zu Epidermis.

Damit scheint mir gezeigt, daß das präsumptive Medullarmaterial unter besonders günstigen Bedingungen (offenbar Unterstützung seiner Gestaltungstendenzen) auch ohne Unterschichtung sich qualitativ von der präsumptiven Epidermis verschieden verhalten und zu Medullarsubstanz differenzieren kann.

Aus diesen Befunden leitet GOERTTLER eine Anschauung ab, die mir zwar als naheliegend, aber als noch durchaus unbewiesen erscheint. Er schließt, soweit ich sehe, daß selbst das präsumptive Medullarmaterial sich ohne Unterlagerung nur dann differenziert, wenn seine Elemente eine bestimmte räumliche Anordnung, eine typische Struktur annehmen können. Da wir aber vorläufig noch ganz im Unklaren sind, wie die Vorgänge im einzelnen bei der strukturwidrigen und strukturgemäßen Implantation von präsumptivem Medullarmaterial ablaufen, ferner wie sich die verschiedenen Entwicklungsstadien histologisch verhalten, so scheinen mir weittragende Schlußfolgerungen noch zu unsicher.

Würde sich auch die erwähnte Anschauung GOERTTLERS als richtig erweisen, so hätte man damit noch immer keinen Aufschluß über das Wesen der Determination erlangt, sondern nur über die Umstände, unter denen sie sich auswirken kann. Auch heute noch ist das Wesen der Determination völlig unbekannt. So vermögen wir für das präsumptive Medullarmaterial nur festzustellen, daß es zu Gastrulationsbeginn eine nachweisbare Determination besitzt. Über ihre Herkunft und ihre Natur wissen wir nichts Bestimmtes<sup>1</sup>. Dagegen können wir mit

<sup>1</sup> Immerhin läßt sich die Möglichkeit nicht von der Hand weisen, daß sogar schon auf dem Eistadium die Bezirke des späteren Ectoderms in verschieden starkem Maße für die Bildung von Medullarplatte vorbereitet sind. Werden Keime auf dem Zweizellenstadium durch kreuzweises Übereinanderlegen so miteinander verschmolzen, daß in einer der Verschmelzungsnähte präsumptives Epidermis- und Medullarmaterial aneinandergrenzen und wird später bei der Gastrulation entlang dieser Naht ein schwach ausgebildetes Urdarmdach vorgeschoben, so könnte man erwarten, daß nur das präsumptive Medullarmaterial, nicht aber die präsumptive Epidermis durch den schwachen Reiz der Unterlagerung zur Bildung

mehr Erfolg an die Beantwortung der Frage gehen, ob das gesamte präsumptive Medullarmaterial schon zu Gastrulationsbeginn gleichmäßig determiniert sei.

Aus den Äußerungen GOERTTLERS scheint hervorzugehen, daß er eine gleichartige Determination des gesamten präsumptiven Medullarmaterials zu Gastrulationsbeginn als wahrscheinlich erachtet. Er hat offenbar die *Möglichkeit, daß zu Gastrulationsbeginn nur ein Teil des präsumptiven Medullarmaterials eine nachweisbare Determination besitzt und daß ein anderer Teil desselben Materials zu derselben Zeit noch nahezu indifferent ist*, nicht in Erwägung gezogen.

Nun ist aber durch kein Experiment der Beweis erbracht worden, daß das gesamte präsumptive Medullarmaterial die Fähigkeit hat, sich unabhängig von der Unterschichtung unter experimentellen Bedingungen quantitativ in Medullarsubstanz zu differenzieren. Dagegen weist eine ganze Reihe von Beobachtungen darauf hin, daß sich unter solchen experimentell gesetzten Bedingungen nur ein Teil des präsumptiven Medullarmaterials differenziert. Dies läßt sich für eine Anzahl von Befunden auch ohne quantitative Berechnung recht wahrscheinlich machen.

Aus meinen im experimentellen Teil geschilderten Befunden geht hervor, daß deutliche abnorme Verdickungen der Epidermis zu beobachten sind bei Keimen, die eine zu schwächliche Medullaranlage ausgebildet haben. In einigen Fällen konnten wir zweifellos nachweisen, daß nicht das gesamte präsumptive Medullarmaterial am Aufbau der Medullaranlage beteiligt ist, sondern daß ein Teil zu Epidermis wird. Diese Umwandlung von präsumptivem Medullarmaterial in Epidermis äußert sich dann in der abnormen Dicke der Epidermis.

Nun hat GOERTTLER in zahlreichen Experimenten festgestellt, daß unter abnormen Bedingungen (weitgehendes oder völliges Fehlen der normalen Unterschichtung) überhaupt Medullarsubstanz gebildet wird. Er hat aber der Tatsache, daß in allen seinen Fällen ein großer Überschuß von indifferentem Ectoderm, wohl Epidermis, vorhanden war, kein besonderes Gewicht beigelegt. Im Lichte unserer Fragestellung gewinnen nun gerade diese Beobachtungen an Interesse. Darum seien kurz einige der wichtigsten Fälle erwähnt.

Schon die durch große Chordamesodermdefekte erzeugten Ringembryonen, von denen in GOERTTLERS Arbeit von 1926 Schnittbilder

von Medullarsubstanz veranlaßt werden kann. Es würde so eine kümmerliche Medullaranlage entstehen, die zum größten Teil auf dem Anteil der einen Blastomere liegt und die genau der Verschmelzungsnah (Materialgrenze) folgt. Solche Kümmerbildungen wurden in der Tat von MANGOLD und SEIDEL (1927) beschrieben. Die beiden Autoren äußern allerdings S. 661: „Welcher Art der richtende Einfluß der Materialgrenzen ist, läßt sich nicht feststellen.“ Aber auf Grund der neuerdings bekannt gewordenen Tatsachen könnte das Verhalten der Kümmerbildungen mit einiger Berechtigung in der oben dargelegten Weise erklärt werden.



gegeben werden, zeigen ausnahmslos eine abnorm dicke Epidermis (Abb. 28, 29, 30, 31). Immerhin ist zu bedenken, daß hier die Epidermis, wegen der weit offenen Dorsalseite, eine geringere Fläche des Keims bedeckt, als normalerweise und ihre Dicke mindestens zum Teil auch auf diesen Umstand zu beziehen ist. Hier ist also die Dicke der Epidermis nicht unbedingt als Index für eine zu schwächliche Medullaranlage aufzufassen. Aber auch die in Kochsalzlösung aufgezogenen Keime, bei denen sich infolge Unterbleibens der Gastrulation die Organanlagen in loco differenziert haben, lassen auf den Schnittbildern nur kleine Zonen differenzierter Medullarsubstanz und große Mengen indifferenten Ectoderms erkennen. Hier scheint mir nun keine andere Deutung möglich als die, daß nur ein geringer Teil des intakt gelassenen präsumptiven Medullarmaterials sich tatsächlich differenziert hat, während der Rest indifferent blieb. Dasselbe ergibt sich auch aus den schon in der Einleitung erwähnten Versuchen GOERTTLERS (1927). Er sagt S. 524 bei der Beschreibung eines Versuches: „Nur ein Teil aber des ganzen eingepflanzten Materials, nämlich das am weitesten dorsal liegende, wurde zu Medullarmaterial, während das übrige ganz mesodermalen Charakter angenommen hat, worauf die Zunahme des Mesoderms an der Implantatstelle im Vergleich zur normalen Seite bezogen werden muß. Also auch hier hat sich *nur ein Teil* des eingepflanzten präsumptiven Medullarmaterials zu Medullarsubstanz differenziert.

So scheint sich folgendes aus GOERTTLERS Experimenten zu ergeben: Schon kurz vor Beginn der Gastrulation hat ein Teil des präsumptiven Medullarmaterials die Fähigkeit, sich unabhängig von der Unterschichtung zu Medullarsubstanz zu differenzieren. Aber es besteht kein Anhaltspunkt dafür, daß das gesamte, normalerweise in die Medullaranlage eingehende Material diese Fähigkeit in gleichstarkem Maße hat. Es ist vielmehr wahrscheinlicher, daß neben dem stärker determinierten Bezirk zu Gastrulationsbeginn auch ein schwächer determinierter besteht, der sich bei Abwesenheit der Unterschichtung in Epidermis umwandelt.

Wenn nun das präsumptive Medullarmaterial vor seiner Unterschichtung durch das Kopfdarm-, Chorda- und Mesodermmaterial in seinen Teilen verschieden stark determiniert ist, so ist zu erwarten, daß die Teile mit einer stärkeren Determination sich unabhängiger von Defekten in ihrer Unterlagerung entwickeln und weniger gestört sein werden, als die schwach determinierten Teile, die entsprechend stärker von den Einflüssen ihrer Unterschichtung abhängen und so durch Unterlagerungsdefekte in ihrer Entwicklung weitgehender gestört werden.

Die Ergebnisse meiner Experimente lassen sich nun ohne weiteres im Sinne einer solchen Deutung verwerten. Denn in der Empfindlichkeit der Medullaranlage gegenüber Unterlagerungsdefekten bestehen Unter-

schiede zwischen dem Vorderende und dem Rückenmarksabschnitt. So konnte ich feststellen, daß auch durch schwerste kombinierte Unterlagerungsdefekte die Bildung des Vorderendes der Medullaranlage nie unterdrückt werden konnte. So wurde Zyklopie nur in Andeutungen und ein Fehlen der Augenblasen schon gar nicht erhalten. Demgegenüber konnte in caudalen Abschnitten der Medullaranlage durch schwere Unterlagerungsdefekte in einem Fall die Bildung des Medullarrohrs für eine Strecke völlig unterdrückt werden, und in anderen Fällen kamen nur äußerst schwächliche Medullarrohre zur Entwicklung. Ferner zeigte es sich, daß unilaterale Mesodermdefekte, die die ganze Länge des Keims betrafen, im Vorderende eine Asymmetrie erzeugten, die um ein Vielfaches geringer war, als in den caudalen Abschnitten der Medullaranlage. Diese Befunde können nicht anders aufgefaßt werden, als daß in der Medullarplatte von *Triton* Regionen bestehen, die verschieden empfindlich gegenüber Unterlagerungsdefekten sind. Und zwar erweist sich das Vorderende als relativ unbeeinflussbar, der caudale Teil als stark beeinflussbar durch die Unterlagerungsdefekte<sup>1</sup>.

Ziehen wir nun die auf Grund von GOERTTLERS Experimenten gewonnenen Anschauungen bei, so können wir sagen, daß auch Unterlagerungsdefekten gegenüber das präsumptive Medullarmaterial sich als verschieden stark determiniert erweist, derart, daß der stark determinierte Teil dem Vorderende und der mehr indifferente Bezirk dem Rückenmarksteil der Medullaranlage entsprechen würde.

Von Interesse ist nun die Feststellung, daß die Massenverteilung im präsumptiven Medullarmaterial kurz vor der Plattenbildung annähernd dem Determinationsgrad, wie er sich den Unterlagerungsdefekten gegenüber äußert, entspricht; d. h. im Vorderende ist die Dicke des Materials am größten und nimmt caudalwärts stark ab. Ob eine kausale Beziehung zwischen beiden Erscheinungen besteht, läßt sich nicht sagen, aber es scheint mir doch, daß es sich zum mindesten um eine beachtenswerte Parallele handelt.

Alle im vorstehenden diskutierten Erscheinungen können nun unter Zugrundelegung der folgenden Anschauung einheitlich gedeutet werden. Ich möchte annehmen, daß zu Beginn der Gastrulation im Ectoderm ein Zentrum mit zwar sehr labiler, aber doch deutlich nachweisbarer Determination zu Medullarsubstanz liegt. (Eine ähnliche Anschauung vertritt auch BRACHET 1927). Es scheint aber, als ob zu dieser Zeit

<sup>1</sup> Ähnliche regionale Differenzen in der Eigendifferenzierungsfähigkeit zeigen nach DETWILER (1926) die cranialen (1. und 2. Segment) und die mehr caudalen Abschnitte des Rückenmarks etwas älterer Stadien von *Amblystoma*. Die cranialen Segmente lassen in ihrer sensiblen Zone eine ausgesprochene Eigendifferenzierungsfähigkeit erkennen, während die mehr caudalen Abschnitte weitgehend abhängig von ihrer Umgebung sind.

nicht das gesamte präsumptive Medullarmaterial eine gleichstarke Determination besitzt. Nach unserer Vorstellung würde also *das gesamte, normalerweise in die Medullaranlage eingehende Material aus einem Zentrum labil determinierten und einer Zone mehr indifferenten, sich kaum von der angrenzenden präsumptiven Epidermis unterscheidenden Materials* bestehen. Und zwar dürfte das Zentrum in der Nähe des animalen Pols zu suchen sein, vor allem in den Gebieten, die während der Gastrulation die geringsten Verlagerungen ausführen und kurz vor der Plattenbildung die stärkste Massenanhäufung erkennen lassen — im präsumptiven Vorderende.

#### B. Die endgültige Determination des präsumptiven Medullarmaterials durch die Unterlagerung.

Alle bisher vorliegenden Versuche sind nicht imstande zu zeigen, daß die Anwesenheit eines labil determinierten Zentrums innerhalb des präsumptiven Medullarmaterials ausreichend ist, auch bei defekter Unterlagerung das ungeschädigte präsumptive Medullarmaterial in vollem Umfang zur Differenzierung zu veranlassen. Eine Platte kommt zwar stets zur Bildung, aber eine genaue darauf gerichtete Untersuchung zeigt, daß sie zu schwächlich ist. Die Unterschichtung muß also irgendwie bei der Bestimmung des Quantum der gebildeten Medullarsubstanz eine Rolle spielen.

Besonders schön läßt sich die *Bedeutung des Mesoderms* für das Quantum der gebildeten Medullarsubstanz demonstrieren<sup>1</sup>. Denn die Anbringung nur unilateraler Mesodermdefekte gestattet, das Verhalten der operierten Körperseite mit dem Verhalten der normalen Körperseite, die so als „Kontrolle“ dienen kann, zu vergleichen. Wir haben also auf der einen Seite normales Mesoderm und eine normal breite Medullarplatte, auf der operierten Seite defektes Mesoderm, das eine gegenüber der Gegenseite zu schmale Plattenhälfte unterlagert.

Die Ergebnisse dieser Experimente zeigen nun, daß die Masse der

<sup>1</sup> Ich möchte bei dieser Gelegenheit darauf hinweisen, daß bei der Bestimmung des normalen Quantums Medullarsubstanz wohl auch die Chorda beteiligt sein kann. Meine Beobachtung, daß eine Medullaranlage auch bei der Abwesenheit der Chorda gebildet werden kann, scheint mir noch keineswegs die von BRACHET (1927) geäußerte Ansicht zu stützen: „La partie chordale n'exerce probablement aucune influence différenciatrice dans le développement normal . . .“ (S. 277). Einmal kann bei einem Keim, dem nur die Chorda fehlt, die Medullaranlage zu klein sein. Ein sauberes, dahingehendes Experiment ist allerdings zur Zeit nicht bekannt. Dann muß weiter in Rechnung gezogen werden, daß die Chordaanlage allein starke induzierende Fähigkeiten hat. (Laut mündlicher Mitteilung von Herrn Dr. H. BAUTZMANN.) Nach diesen Tatsachen muß die Frage der Bedeutung der Chorda für die Massenentwicklung der Medullaranlage zum mindesten offen gelassen werden. Dasselbe gilt auch vorläufig für das Kopfdarmmaterial.

Platte in ihrem Rückenmarksabschnitt weitgehend von dem Quantum des unterlagernden Mesoderms abhängig ist. Dies ist so zu verstehen, daß bei völligem unilateralem Fehlen des Mesoderms die entsprechende Seite der Platte in ihrer Masse auf ein Minimum reduziert ist (dieses Minimum weicht im Vorderende von der Norm bedeutend weniger ab als in den caudalen Abschnitten, dazwischen finden sich alle Übergänge). Bei einer ganz geringfügigen unilateralen Verminderung des Mesoderms ist die entsprechende Plattenhälfte ebenso gegenüber der Normalseite nur um einen geringen Betrag vermindert. Es erscheint also so, als ob zwischen der Masse des vorhandenen Mesoderms und der Masse differenzierter Medullarsubstanz eine gewisse Proportionalität bestehe. Die zum exakten Nachweis einer solchen Beziehung notwendigen mathematischen Grundlagen ließen sich aus verschiedenen Gründen nicht auffinden. Immerhin erlauben die vorliegenden Daten mit einiger Sicherheit die Feststellung zu machen, daß innerhalb der angegebenen Grenzen (des aufgefundenen Minimums bei fehlender und der normalen Plattenbreite bei vollständiger Unterlagerung) die Masse des vorhandenen Mesoderms für die Masse der gebildeten Medullarsubstanz ausschlaggebend ist.

Wir sehen so, daß *nur ein Teil des präsumptiven Medullarmaterials bei verminderter Mesodermunterlagerung zu Medullarsubstanz* wird. Sehr wesentlich für diese Auffassung ist nun die Feststellung, daß die Massenverteilung im Ectoderm auch bei den Fällen mit extrem reduzierter Platte annähernd derjenigen der normalen Gegenseite entspricht. So ergibt sich das Bild, daß auf der normalen Seite die ganze Zone des verdickten Ectoderms Medullarsubstanz gebildet hat, während auf der mesodermlosen Seite nur ein geringer Teil des verdickten Ectoderms zu Medullarsubstanz wurde und die lateral anschließenden verdickten Teile des Ectoderms schon die Struktur von Epidermis angenommen haben. Wir sehen daraus, daß die Bereitstellung des Materials, eben des präsumptiven Medullarmaterials, auch hier durchgeführt worden ist. Aber wieviel von dem bereitgestellten Material dann tatsächlich zu Medullarsubstanz geworden ist, scheint durch diesen Gestaltungsvorgang nicht bestimmt worden zu sein. Der endgültige Ausschlag wird offenbar vom unterlagernden Mesoderm gegeben.

Die geschilderten Experimente lassen klar erkennen, daß das Mesoderm die Differenzierung des Medullarmaterials ausschlaggebend beeinflusst. Aber über die Art der Wirkung, die vom Mesoderm ausgeht, lassen sich zur Zeit nur unbeweisbare Hypothesen äußern, deren Diskussion mir nicht weiter zu führen scheint. So habe ich mich nur deshalb mit der GOERTTLERSchen Hypothese der Mesodermwirkung (1927) zu beschäftigen, weil ich das Gefühl habe, durch eine irrtümliche Äußerung meinerseits GOERTTLER die Möglichkeit gegeben zu haben, auch

meine Experimente in der von ihm gewünschten Weise zu interpretieren. In meiner ersten Arbeit (LEHMANN 1926) hatte ich S. 260 u. 271 gesagt, daß eine defekte Unterschichtung für die scharfe (normale) Begrenzung der Platte ausreiche. Ich hatte mir schon damals ausdrücklich eine eingehende Untersuchung der Plattenverhältnisse vorbehalten, da mir die Verhältnisse noch als unklar erschienen waren. GOERTTLER hat daraus entnommen, daß die Medullarplatten meiner Experimente in jeder Beziehung normal gewesen seien und geschlossen S. 358: „Daß das Mesoderm also nur mittelbar als unterstützender mechanisch wirksamer Faktor bei der Differenzierung der Medullaranlage mitwirkte“, also bei der Bildung der Wülste und des Rohrs. In der vorliegenden Arbeit sind nun aber die durch Mesodermdefekt erzeugten Störungen in der Medullarplatte dargestellt und damit ist der in meiner ersten Arbeit enthaltene Irrtum beseitigt. Auch jetzt noch halte ich, wie gesagt, eine bestimmte Äußerung über die Mesodermwirkung für unbeweisbar und darum für überflüssig. Ich möchte mich begnügen, festzustellen, ohne allerdings damit GOERTTLER widersprechen zu müssen (er sagt S. 558, daß seine Experimente doch wohl eine allein bestimmende Mesodermwirkung bei der Differenzierung von Medullarmaterial innerhalb der Zeit vom Gastrulationsbeginn an direkt ausschließen), daß das Mesoderm eine ausschlaggebende Rolle bei der quantitativen Ausbildung der Medullaranlage spielt.

*Wir kommen so zu der Auffassung, daß das präsumptive Medullarmaterial, das wohl zu Beginn der Gastrulation ein Zentrum mit nachweisbarer Determination und eine nahezu indifferente Zone besitzt, in seinem endgültigen Umfang erst durch die daruntergeschobene Unterlagerung determiniert wird.* Eine Mitbeteiligung der Chorda und des Kopfdarms ist nicht ausgeschlossen, vorläufig aber nicht zu beweisen. Dagegen ist es sicher, daß der Umfang, in dem die Zone des noch relativ indifferenten präsumptiven Medullarmaterials zu Medullarsubstanz wird, durch das unterlagernde Mesoderm weitgehend bestimmt wird. Die im Ectoderm vorhandene, vorbereitende Materialanhäufung scheint keine ausschlaggebende Rolle zu spielen.

### C. Der Einfluß der Unterlagerung auf die Anordnung der differenzierten Medullarsubstanz.

Bei der Untersuchung von Experimentalfällen genügte bisher den meisten Autoren für die Diagnose „Medullarsubstanz“ die Feststellung eines hohen einschichtigen Zylinderepithels, das je nach dem Stadium in einer von Wülsten umgebenden Platte oder einem Rohre angeordnet sein kann. Für die beiden ersten Abschnitte unserer Diskussion haben auch wir uns stillschweigend an diese Abgrenzung des Begriffs gehalten, da wir uns mit der Bildung von erkennbarer Medullarsubstanz über-

haupt, ohne Rücksicht auf deren feinere Struktur und Anordnung beschäftigt haben.

Sobald man aber die Bildung von *Medullaranlagen* untersucht und erklären will, wie eine *normale Medullaranlage* zustande kommt, so muß die Art, in der das Material in einer solchen Anlage angeordnet ist, genau festgestellt werden. Wenn wir unsere Erkenntnisse auf die Normalentwicklung übertragen wollen, so können wir uns meiner Ansicht nach nur dann zufrieden geben, wenn wir *unter experimentellen Bedingungen Medullaranlagen entstehen sehen, die von den normalen weder im Materialcharakter noch in der Anordnung der Elemente abweichen*. Entsprechend der eingangs festgelegten Zielsetzung handelt es sich für uns in diesem Abschnitt um die Frage: Unter welchen experimentellen Bedingungen bildet das präsumptive Medullarmaterial eine normal strukturierte Medullaranlage? Auf die Besprechung induzierter Medullaranlagen müssen wir hier verzichten.

Von Interesse ist nun, daß in all den Fällen, in denen GOERTTLER die Differenzierung von Medullarsubstanz aus präsumptivem Medullarmaterial nachgewiesen hat, die Anordnung wie die Abgrenzung der gebildeten Medullarsubstanz völlig anormal ist. Ein Vergleich von GOERTTLERS Figuren mit entsprechenden Normalstadien macht das zur Genüge klar. Man erkennt daraus, daß auch die Leistungen des überhaupt differenzierungsfähigen Teils des präsumptiven Medullarmaterials nur in Bildung von unregelmäßig begrenzten Platten von Zylinderepithel und von Röhren mit unregelmäßiger Massenverteilung und Zellanordnung bestehen. Auch hier lassen GOERTTLERS Experimente wieder erkennen, daß das präsumptive Medullarmaterial bei Abwesenheit der Unterlagerung *nur einen Teil* dessen leistet, was es normalerweise vollbringt. Die Ergebnisse meiner Experimente erlauben bis zu einem gewissen Grade, die Bedeutung der Teile der Unterschichtung der Medullaranlage für ihre normale Formgestaltung abzuschätzen.

1. *Fehlte der Kopfdarm* allein, so schien das die Formbildung der darüberliegenden Hirnabschnitte wenig zu beeinflussen. Fehlte er zusammen mit dem Chordavorderende und dem cranialen Mesoderm, so traten Entwicklungsstörungen im Vorderende auf, verspätete Auffaltung, anormale Massenverteilung und anderes mehr (LEHMANN 1926). Daß Kopfdarmdefekte allein keine Entwicklungsstörung hervorrufen, beweist noch nichts gegen eine entwicklungssteuernde Rolle des Kopfdarms in der Normalentwicklung. Denn man weiß noch nicht, ob und wie weit sich die einzelnen Faktoren (Kopfdarmdach, Chorda und Mesoderm) in ihrer Wirkung ergänzen bzw. ersetzen können.

Immerhin läßt die Bedeutungslosigkeit eines Kopfdarmdefekts allein für die Ausbildung der Medullarplatte eine teilweise Erklärung der bisher rätselhaften Befunde von A. MARX (1925) zu. Er hatte gefunden, daß

nach Entfernung des Urdarmdachs auf älteren Gastrulationsstadien doch eine Medullaranlage gebildet wurde. Ferner hat er geschlossen, da er auf Schnitten „Urdarmdach“ (offenbar Chorda und Mesoderm) fand, daß dieses „regeneriert“ worden sei (S. 40). Nun ergab sich aber aus vielen eigenen Beobachtungen, daß das „Urdarmdach“ mittlerer und älterer Gastrulationsstadien zum allergrößten Teil von dem epithelartig ausgebreiteten Kopfdarmmaterial gebildet wird und daß nur die caudal gelegenen Abschnitte des Urdarmdachs aus Chordamesoderm bestehen. So hat also eine Entfernung des „Urdarmdachs“ auf älteren Gastrulationsstadien im wesentlichen wohl im Kopfdarm und möglicherweise auch im vorderen Chordamesoderm einen Defekt zur Folge, der weiter nicht allzu auffällig zu sein braucht und, wie meine Versuche ergeben, die Bildung der Medullaranlage nicht unterdrückt. So erscheint es mir wahrscheinlich, daß MARX bei der Schnittuntersuchung einen auf älteren Stadien nicht sehr in die Augen fallenden Kopfdarmdefekt übersehen hat. Die Annahme einer „Regeneration“ des entfernten Materials wird durch die Ergebnisse, die auf den zahlreichen und völlig durchuntersuchten Fällen meiner Defektexperimente beruhen, recht unwahrscheinlich gemacht.

2. Eine unilaterale Verminderung des Mesoderms, unter Belassung der Chorda und des Mesoderms der Gegenseite bedingt wohl eine geringere Massenentwicklung auf der betroffenen Seite der Medullarplatte, aber die Anordnung der Elemente ist im wesentlichen normal. Es kommt ein asymmetrisches Rohr zustande, dessen Asymmetrie sich zum mindesten noch bei Stadien mit beginnender Differenzierung der Muskulatur nachweisen läßt. Ob sich die Asymmetrie dauernd erhält, vermag ich vorläufig, aus Mangel an älteren Stadien, nicht zu sagen<sup>1</sup>.

Meine Versuche zeigen so, daß unilaterale Mesodermdefekte, abgesehen von einer Massenverminderung, keine gröbere Störung der Formbildung der Medullaranlage herbeiführen.

3. Dagegen wird die Anordnung der Medullarzellen in entscheidender Weise beeinflußt, wenn das Mesoderm median unter der Medullarplatte verschmolzen ist; es spielt dabei keine Rolle, ob die vorhandene Chorda von der Platte abgedrängt ist oder fehlt. Mir liegt vor allem Material vor von Fällen mit fehlender Chorda. So gelten die folgenden Betrachtungen

---

<sup>1</sup> Es sei erwähnt, daß eine Entnahme von Somiten kurz nach dem Schluß der Medullarwülste die Differenzierung innerhalb des Medullarrohrs nicht im geringsten beeinflußt (DETWILER 1927, LEHMANN 1927). Nach Schluß der Wülste haben die Somiten nur noch auf die Differenzierung und Anordnung der Spinalganglienzellen Einfluß (LEHMANN 1927). Das endgültige Quantum der gebildeten Ganglienzellen hängt von dem Quantum der innervierten Haut und Myotome ab (DETWILER 1927). Auch die Entwicklung der Spinalganglien bietet ein Beispiel dafür, wie Differenzierung, Anordnung und Quantum der Elemente von verschiedenen Faktorengruppen bestimmt werden.

tungen in erster Linie für diesen Spezialfall. Wie ich im experimentellen Teil gezeigt habe, ist der Chordadefekt schon beim allerersten Erscheinen der Platte durch das Fehlen der Rückenrinne angedeutet. Die kolbenförmigen Zellen der Rückenrinne fehlen und die mediane Verdünnung der Platte unterbleibt. Weiter findet die Anhäufung des Medullarmaterials in den Wülsten nicht statt, die Wülste sind niedrig und der mediane Plattenteil ist abnorm verdickt. Es entsteht daraus ein Medullarrohr, bei dem die Hauptmasse in einer einheitlichen dicken Bodenplatte, der Basalmasse, angehäuft ist, während normalerweise links und rechts von dem sagittalgestellten Lumen das gesamte Material in den beiden Lateralmassen angeordnet und die Bodenplatte epithelial dünn ist. Es läßt sich nun noch zeigen, daß die später gebildeten Spinalganglienzellen unter diesen abnormen Bedingungen, statt sich lateral vom Medullarrohr in paarigen Ganglien anzuordnen, ventral und median von ihm ein unpaares Ganglion bilden. (Eigene unveröffentlichte Beobachtungen.)

Entsprechende Verhältnisse scheinen sich auch dann zu finden, wenn die Chorda vorhanden, aber durch eine dicke Mesodermischiebung von der Medullarplatte abgedrängt ist (MANGOLD und SEIDEL 1927). Es wäre naheliegend, auf Grund der dargestellten Beobachtungen der Chorda einen ordnenden Einfluß auf das Medullarmaterial zuzuschreiben, der sich nur dann auswirken kann, wenn die Chorda die Medullarplatte direkt unterlagert. Sie würde vor allem bewirken, daß sich das Medullarmaterial hauptsächlich in den Medullarwülsten anhäuft. Es käme dann frühzeitig eine bilateralsymmetrische Massenverteilung zustande, die kurz nach dem Verschluß der Wülste durch die endgültige Aufteilung der Basalmasse zum Abschluß gebracht würde.

Nun existieren aber einige Fälle, bei denen trotz Fehlens der Chorda das Mesoderm median getrennt ist und das Medullarrohr keine Basalmasse besitzt. Diese Befunde können so gedeutet werden: in der Mediane getrenntes Mesoderm ohne Chorda reicht für die normale Formbildung des Medullarrohrs aus; in der Mediane verschmolzenes Mesoderm unter Beiseiteschiebung der Chorda erzeugt die bekannten Entwicklungsstörungen. So ist nur die Anordnung des Mesoderms für die Formbildung des Medullarrohrs maßgebend. Damit ist bloß festgestellt, daß die Chordawirkung ersetzbar ist, und die Möglichkeit, daß die Chorda sich normalerweise bei diesen Vorgängen beteiligen kann, ist nicht ausgeschlossen. Immerhin dürfte die Chorda einen aktiven Einfluß nur dann ausüben können, wenn sie die Medullarplatte direkt unterlagert. Sobald sie von der Platte durch dazwischengeschobenes Mesoderm abgedrängt ist, hat sie auf die Gestaltung des Medullarrohrs kaum mehr Einfluß.

Aus den angeführten Beobachtungen ist zu ersehen, daß *abnorme Anordnung der Unterlagerung*, nämlich mediane Verschmelzung des



Mesoderms unter der Medullaranlage, *allein ausreicht, um die Bildung eines abnormen Medullarrohrs zu bedingen*. Es ist wesentlich, daß die dazu führenden Bildungsvorgänge schon bei der ersten Differenzierung der Medullarsubstanz auftreten. Es scheint so, als ob für das Zustandekommen einer normalen Anordnung der Medullarsubstanz von vornherein zum mindesten eine mediane Trennung des Mesoderms und vielleicht auch noch die direkte Unterschichtung durch die Chorda notwendig sei.

Daß bei den Anuren die Formbildung der Medullaranlage in ganz ähnlicher Weise bei Fehlen der Chorda und medianer Verschmelzung der Ursegmente verläuft, lassen die Befunde JENKINSONS (1915) erkennen. Bei Keimen, die auf frühesten Furchungsstadien zentrifugiert worden waren, fehlte häufig die Chorda und die Ursegmente waren in der Mediane verschmolzen. In all diesen Fällen zeigte das Medullarrohr eine typische Basalmasse und auf späteren Stadien fand sich, daß die Spinalganglien der rechten und der linken Seite median unter dem Medullarrohr verschmolzen waren. Die Ähnlichkeit dieser Beobachtungen mit den hier dargestellten scheint mir der Beachtung wert. Ob in beiden Fällen verwandte Faktoren am Werke sind, kann nicht entschieden werden, scheint aber nach den Befunden von GEINITZ (1925), der die organisierenden Fähigkeiten des Chordamesoderms der Anuren feststellte, nicht unwahrscheinlich.

Überblicken wir die in diesem Abschnitt besprochenen Tatsachen, so können wir folgendes über die Formbildung des präsumptiven Medullarmaterials unter experimentellen Bedingungen feststellen:

I. Wenig oder gar nicht beeinflusst wird die Anordnung der Elemente in der Medullaranlage durch isoliertes Fehlen einzelner Teile der Unterlagerung, wenn dabei die Anordnung der verbliebenen Teile nicht gestört ist. (Kopfdarmdefekte, Fehlen der Chorda ohne mediane Verschmelzung des Mesoderms, unilaterales Fehlen des Mesoderms.)

II. Weitgehend und gleich von Anfang an wird die Anordnung der Elemente und die Massenverteilung vor allem im Rückenmarksabschnitt beeinflusst durch abnorme Lagerung der Teile der Unterschichtung, auch wenn kein Defekt damit verbunden ist. Dies gilt besonders für die Fälle, bei denen das Mesoderm median unter der Medullarplatte verschmolzen ist und die Chorda von der Medullaranlage abgedrängt ist oder fehlt. Es wird keine Rückenrinne gebildet, die Platte ist median verdickt, die Wülste sind niedrig, es entsteht ein Medullarrohr mit Basalmasse.

III. Die Anordnung ist stets abnorm bei stark defekter und atypischer Unterlagerung.

**D. Die Bildung der Medullarplatte — ein Entwicklungsvorgang, bedingt durch die kombinierte Wirkung zweier relativ selbständiger, teilweise gleichsinniger Faktoren.**

Wir haben in den vorangehenden Abschnitten auseinandergesetzt, welche Annahmen zugrunde gelegt werden müssen, um das Verhalten des präsumptiven Medullarmaterials in den verschiedenen bekannten Experimenten erklären zu können. Die Grenzen der Erklärungsmöglichkeiten sind eng gesteckt. Erstens besteht die Tatsache, daß das präsumptive Medullarmaterial zu *Gastrulationsbeginn* bereits eine labile, von der Unterschichtung unabhängige Determination zeigt. Zweitens steht fest, daß defektes Urdarmdach, das erst *gegen Ende der Gastrulation* das präsumptive Medullarmaterial unterlagert, nur einem Teil des normalerweise verwendeten Medullarmaterials die Differenzierung ermöglicht. Und drittens ist es bekannt, daß die Empfindlichkeit der Medullaranlage gegenüber Unterlagerungsdefekten regional verschieden ist; sie ist im Vorderende am geringsten, im Rückenmarksabschnitt am größten.

Ein Erklärungsversuch, der entweder der Determination im Ectoderm oder der Unterschichtung allein *die* Hauptrolle zuschreibt, fällt bereits außerhalb der durch die experimentellen Befunde gesteckten Grenzen. Ursprünglich standen jedoch die erwähnten Alternativen im Vordergrund der Diskussion. Auf Grund seiner Befunde setzte sich GOERTTLER (1925, 1926) für die dominierende Bedeutung des im Ectoderm lokalisierten Faktors ein, während MARX (1925) auf der anderen Seite durch seine Feststellungen zur Annahme einer überwiegenden Rolle der Unterschichtung in der Determination des Medullarmaterials geführt wurde.

SPEMANN neigte der letzterwähnten Auffassung zu, ohne jedoch jemals die Möglichkeit einer im Ectoderm der beginnenden Gastrula vorhandenen, labilen Determination bestritten zu haben. Er deutete die Möglichkeit an, daß beide Faktoren in der Normalentwicklung eine Rolle spielten und daß die Entwicklung der Medullarplatte als ein Fall „doppelter Sicherung“ betrachtet werden könne. In seiner neuesten Arbeit (SPEMANN u. GEINITZ 1927, S. 173) äußert er als naheliegende Hypothese u. a., daß in der Normalentwicklung schon auf dem Blastulastadium, vielleicht noch früher, das präsumptive Medullarmaterial seine erste, noch sehr labile Determination erhalte, ausgehend vielleicht von dem Bezirk in der oberen Urmundlippe, welchen SPEMANN als Organisationszentrum bezeichnete. Dieser Bezirk, das präsumptive Mesoderm, wird bei der Gastrulation eingestülpt und unter die Medullaranlage gebracht, welche er nun endgültig determiniert. — Damit ist nun ein gleichzeitiges Vorhandensein der labilen Determination im Ectoderm und der determinierenden Wirkung der Unterschichtung in der Normalentwicklung als wahrscheinliche Möglichkeit angenommen.

Diese Möglichkeit der Beteiligung beider Faktoren bei der Entwicklung der normalen Medullaranlage scheint nun in der Tat die einzige Basis für einen Erklärungsversuch, der alle oben genannten Tatsachen umfassen soll, darzustellen. Die Wirkung der beiden Faktoren muß aber, um eine wirklich den Experimenten gerecht werdende Erklärung zu ermöglichen, noch näher umschrieben werden.

So führt die Feststellung einer regional verschiedenen Abhängigkeit der Medullaranlage von Unterlagerungsdefekten zu der naheliegenden Annahme, daß das *präsumptive Medullarmaterial vor der Unterschichtung regional verschieden stark determiniert sei*. Diese Annahme, daß zu *Gastrulationsbeginn nur ein Teil, eine Art Zentrum*, das dem Vorderende entspricht, nachweislich labil determiniert sei, scheint, wie oben (S. 155) ausgeführt, auch GOERTTLERS Befunde ausreichend zu erklären. Die Tatsache, daß die endgültige Plattenmasse von dem unterlagernden Mesoderm abhängt, wird dann so gedeutet, daß der zu Gastrulationsbeginn noch indifferente Teil des präsumptiven Medullarmaterials erst durch das gegen Ende der Gastrulation untergeschobene Mesoderm determiniert wird. Die *endgültige Grenze* zwischen Epidermis und Medullarsubstanz würde so erst *gegen Ende der Gastrulation* durch die Unterlagerung bestimmt<sup>1</sup>.

Faßt man das präsumptive Medullarmaterial zu Gastrulationsbeginn als ein System auf, das aus einem Zentrum mit, wenn auch labiler, so doch deutlicher und einer Peripherie mit kaum vorhandener Determination besteht, so läßt sich mutatis mutandis auf dieses System mit einiger Wahrscheinlichkeit die Darstellung anwenden, die HARRISON (1918) für das System der Extremitätenanlage gegeben hat. Er sagt S. 458: „The limb rudiment may be thus regarded not as a definitely circumscribed area, like a stone in a mosaic, but as a center of differentiation in which the intensity of the process gradually diminishes as the distance from the center increases until it passes away into an indifferent region. Many other systems such as the nose, ear, hypophysis, gills seem to have the same indefinite boundaries which may even overlap one another.“ Ich kann diese grundlegende und ausführliche Definition HARRISONS (s. a. HARRISON 1924, S. 410) nicht anführen, ohne wenigstens mit einigen Worten auch die Stellungnahme derjenigen Forscher, die zu ähnlichen Konzeptionen gelangten, zu erwähnen, SPEMANN (SPEMANN u. H. MANGOLD 1924, S. 636)

<sup>1</sup> Ich habe Drehungen rechteckiger Ectodermstückchen, die präsumptive Epidermis und präsumptives Medullarmaterial enthielten, auf verschiedenen Gastrulationsstadien ausgeführt. Die Resultate dieser Experimente, die demnächst eingehend behandelt werden sollen, scheinen die oben geäußerte Auffassung zu bestätigen, daß die Grenze zwischen Epidermis und Medullarsubstanz erst kurz vor der Plattenbildung festgelegt ist.

gibt eine kurze Übersicht über Äußerungen, die sich darauf beziehen. Daraus geht hervor, daß schon BOVERI (1901) für den Seeigelkeim und SPEMANN (1903) für den *Triton*-Keim das Vorkommen von Determinationspunkten als möglich erwogen. SPEMANN äußert sich in der oben erwähnten Arbeit (1924, S. 635/636) wie folgt: „Diese Vorstellung der fortschreitenden Determination führt von selbst auf die andere zurück, daß es im sich entwickelnden Keim Punkte gibt, von denen die Determination ausgeht.“ EKMAN (1925) wurde durch die Ergebnisse seiner Experimente über die Herzentwicklung der Amphibien zu entsprechenden Anschauungen geführt (S. 346). Auch WEISS (1923) und GUYÉNOT (1927) gelangten durch ihre in Regenerationsexperimenten erhobenen Befunde zu Annahmen, die sich weitgehend mit der von HARRISON gegebenen decken. Schon diese kurze Übersicht dürfte zeigen, daß eine ganze Reihe von Forschern durch den Ausfall ihrer Experimente zu der Annahme von Intensitätszentren oder Determinationspunkten gedrängt worden ist. Immer wieder wird die Auffassung geäußert, daß in den studierten Systemen der Determinationsgrad in einem Zentrum am stärksten sei, und von diesem Zentrum nach der Peripherie hin graduell, ohne faßbare Grenze bis zur völligen Indifferenz abnehme. Wie mir scheint, dürfte gerade diese Konzeption auch den Determinationszustand des präsumptiven Medullarmaterials während der Gastrulation (vom Beginn bis zu der relativ spät erfolgenden Festlegung der endgültigen Grenze) am zutreffendsten unschreiben.

Wie weit dann dieses labile und in seinem Umfang noch in keiner Weise festgelegte System des präsumptiven Medullarmaterials in differenzierte Medullarplatte übergeht, hängt offenbar weitgehend, aber nicht völlig von der Unterlagerung ab.

Denn die sich einstülpende Unterlagerung findet nicht, wie es offenbar von MARX (1925) für die Normalentwicklung angenommen wurde, ein völlig indifferentes Material vor, sondern ein System, das wenigstens in seinem Zentrum schon eine bedeutende, wenn auch noch labile Eigendifferenzierungsfähigkeit besitzt. Die Rolle der Unterlagerung würde nun darin bestehen, die schon vorhandene Determination endgültig zu fixieren und die mehr indifferente Peripherie des Medullarsystems in einem Umfang zu determinieren, der in einer gewissen Abhängigkeit steht vom Quantum der eingestülpten Unterlagerung. Weiter hat dann die Unterlagerung einen beträchtlichen Einfluß auf die Formgestaltung der Medullaranlage.

So führen die im vorstehenden geschilderten Befunde zu der Vorstellung, daß die als *einheitlicher Prozeß* erscheinende Bildung der normalen Medullaranlage *bedingt ist durch die kombinierte Wirkung zweier teilweise gleichsinniger, relativ selbständiger Faktoren*. Wir wollen diese

Erscheinung als *kombinative Einheitsleistung* teilweise gleichsinniger Faktoren bezeichnen<sup>1</sup>.

Zum Zwecke der folgenden Betrachtung muß die kombinative Einheitsleistung der normalen Medullarplattenbildung, zu dem die labile Determination im Ectoderm und die determinierende Wirkung der Unterlagerung zusammentreten, in zwei etwas willkürlich gewählte Teilleistungen zerlegt werden: eine „*identische*“ *Teilleistung* der *gleichen Wirkungen* beider Faktoren, und eine „*synthetische*“ *Teilleistung* der *voneinander verschiedenen Wirkungen* der beiden beteiligten Faktoren.

Treten in der Einheitsleistung die gleichen Wirkungen beider Faktoren zusammen (Unterlagerung des determinierten Medullarzentrum durch das Urdarmdach), so ist die Leistung beider Wirkungen identisch mit der Leistung einer Wirkung allein. (Die Möglichkeit einer Addition gleicher Wirkungen der beiden Faktoren wird nicht weiter in Betracht gezogen, da es für den Gang unserer Überlegungen gleichgültig ist, ob es sich um eine Identitätsleistung oder eine Additionsleistung handelt.) Wir bezeichnen das als die „*identische*“ *Teilleistung* der *gleichen Wirkungen* beider Faktoren.

Die *voneinander verschiedenen Wirkungen* der beiden Faktoren werden gleichfalls in der Einheitsleistung zusammengefaßt, und zwar *synthetisch*: bei der Entwicklung der normalen Medullarplatte ist das medullarbildende Zentrum zu *Beginn der Gastrulation* ohne scharfe Grenze im Ectoderm festgelegt, während das endgültige Quantum der Medullaranlage durch die Unterlagerung erst *gegen Ende der Gastrulation* determiniert wird. In der Einheitsleistung der normalen Medullarplattenbildung treffen so Wirkungen zusammen, deren gemeinsames Auftreten nur durch die *Synthese* der *voneinander verschiedenen Wirkungen* der *beiden Faktoren* bedingt ist. Wir bezeichnen das als die „*synthetische*“ *Teilleistung* teilweise gleichwirkender Faktoren.

Wenn wir nun die Einheitsleistung der beiden Faktoren im Falle der Medullarplattenbildung als kombinativ bezeichnen, so legen wir ganz bewußt das Gewicht auf die *Kombination* der beiden relativ selbständigen Faktoren zu einer einheitlichen Leistung, in der sowohl die identische Teilleistung der gleichen Wirkungen als auch die synthetische Teilleistung der *voneinander verschiedenen Wirkungen* enthalten ist. Durch das Vorhandensein der synthetischen Teilleistung unterscheidet sich der Bildungsvorgang der Medullarplatte von Prozessen, die als identische Leistungen völlig gleichwirkender Faktoren aufzufassen sind.

Eine identische Leistung gleichsinniger Faktoren wird als „*doppelte Sicherung*“ bezeichnet. Es handelt sich hier um die merkwürdige Tat-

<sup>1</sup> Herr Dr. F. SÜFFERT beschäftigt sich zur Zeit mit Gedankengängen, die sich in manchen Punkten mit den hier dargelegten berühren. Ihm verdanke ich mancherlei Anregungen, die sich auf die folgenden Überlegungen beziehen.

sache, daß eine Anzahl gleichsinniger Faktoren im Normalfall wenig mehr leistet, als ein einzelner der gleichsinnigen Faktoren isoliert im Experiment vollbringt. Aus dem Gesagten ergibt sich, daß im Fall der Bildung der normalen Medullarplatte die identische Teilleistung der beiden Faktoren als doppelte Sicherung aufgefaßt werden kann. Aber wir sehen auch, daß diese Bezeichnung *nur* die identische Teilleistung in der Medullarplattenbildung erfaßt, während die synthetische Teilleistung der verschiedenen Wirkungen durch die Bezeichnung überhaupt nicht zum Ausdruck gebracht wird. So bezeichnen wir den Prozeß der Medullarplattenbildung deshalb als kombinatorische Einheitsleistung teilweise gleichsinniger Faktoren, um damit die Seite des Prozesses zum Ausdruck zu bringen, die durch den Begriff der doppelten Sicherung nicht erfaßt wird.

Mit der Aufstellung des neuen Begriffs gewinnen wir aber noch mehr als die Erfassung einer wesentlichen Teilleistung in der Medullarplattenbildung. Sogar schon ein flüchtiges Studium biologischer Phänomene läßt vermuten, daß die *kombinatorische Einheitsleistung teilweise gleichsinniger Faktoren ein Prinzip* ist, das nicht nur in Fällen der Embryologie (Linsenbildung der Amphibien), sondern auch in Prozessen der Physiologie (Regulierung des peripheren Kreislaufs HESS 1923) auftreten dürfte. Insbesondere scheint mir bei diesen Prozessen die synthetische Teilleistung verschiedener Wirkungen der beteiligten Faktoren der besonderen Beachtung wert<sup>1</sup>. Es erscheint denkbar, daß in der synthetischen Teilleistung die Quelle neuer Eigenschaften zu suchen ist, die ab und zu bei der kombinatorischen Einheitsleistung teilweise gleichsinniger Faktoren auftreten. Wie weit das für die Fälle der Embryologie zutrifft, kann erst die weitere experimentelle Analyse zeigen.

## VI. Zusammenfassung.

### A. Beobachtungen.

1. Über die Entwicklung der normalen Medullaranlage wurde in dieser Arbeit folgendes festgestellt.

a) Kurz vor der Medullarplattenbildung ist die *Massenverteilung* im

<sup>1</sup> Anmerkung bei der Korrektur. Herr Dr. A. FRIEDEMANN von der hiesigen psychiatrischen Klinik hat mich in dankenswerter Weise auf pharmakologische Arbeiten aufmerksam gemacht, in denen ausgehend von den Arbeiten von E. BÜRGI analoge Gedankengänge über das Zusammenwirken von teilweise gleichwirkenden Pharmaka entwickelt werden. Erwähnt sei hier die Arbeit von S. LOEWE und H. MUISCHNEK: Über Kombinationswirkungen. I. Mitt. Hilfsmittel der Fragestellung, in NAUNYN-SCHMIEDEBERGS Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 114. 1926. Diese Autoren unterscheiden „Nicht gemeinsame, gemeinsame und koalierte (von coalescere = durch Gemeinsamkeit erwachsen) Wirkungen der Pharmakonkombinationen“. Über die „koalierten“ Wirkungen äußern sich die Autoren: „Es wird sich dabei um Wirkungen handeln, die . . . ihre Entstehung ausschließlich dem Zusammenwirken der beiden Faktoren verdanken . . . Sie sind die einzigen wirklich im engsten Sinne ‚kombinierten‘ Wirkungen.“

Ectoderm wie folgt: Das Ectoderm ist am dicksten im späteren Platten-vorderende, es nimmt an Dicke ab im Rückenmarksabschnitt und ist am dünnsten im Gebiet der ventralen Epidermis.

b) Die ganze Medullarplatte stellt auf den ersten Stadien ein hohes, deutlich einschichtiges, zylindrisches Epithel dar.

c) Rückenmarksteil der Anlage. Mit dem Auftreten der Wülste nehmen die Medullarzellen vom Rande her beginnend eine kolbenförmige Gestalt an, wobei die Kolbenhäse der Zellen radiär gegen die Außenfläche der Platte konvergieren. Das Medullarrohr kurz nach Schluß der Wülste ist deutlich einschichtig.

d) Vorderende. Bei zunehmender Schichtdicke werden auch zahlreiche Kolbenzellen im Inneren der Platte gebildet. Diese setzen nur durch einen dünnen fadenartigen, stark pigmentierten Ausläufer an der Außenfläche, später der Wandfläche des Zentralkanal an. Auf späteren Stadien ist ein System radiär zusammenlaufender Plasmafäden zu sehen, aber es konnte nicht entschieden werden, ob die meisten Zellen die ganze Schichtdicke durchsetzen.

2. Keime, bei denen die Chorda fehlt *und* das Mesoderm in der Mediane verschmolzen ist, besitzen von Anfang an keine Rückenrinne. Sowohl die mediane Einziehung der Platte als auch die charakteristische Keilform der medianen Medullarzellen kommt nicht zur Ausbildung. Die Bildung der Wülste ist von Anfang an verzögert und mangelhaft. Die Zahl der bei der normalen Wulstbildung auftretenden Kolbenzellen ist reduziert. Die für den Normalkeim typischen Materialverlagerungen, die zu einer Anhäufung der Zellen in den Wülsten und einem Dünnebleiben der medianen Partie führen, unterbleiben. Ein Keim mit median unter dem Medullarrohr verschmolzenem Mesoderm zeigt so beim Verschluß der Wülste eine weitgehende Konzentration des Materials in der Bodenplatte, die als Basalmasse bestehen bleibt.

3. Ein auf dem Gastrulastadium gesetzter unilateraler Defekt in der seitlichen Urmundlippe führt zu einem entsprechenden Defekt im Mesoderm des Keims. Die über der Defektzone des Mesoderms liegende Region der Medullarplatte erwies sich in allen Fällen als schwächer ausgebildet. Diese geringere Massenentwicklung tritt in dem Moment, in dem sich die Medullarplatte scharf von der Epidermis absetzt, in Erscheinung. Für extreme Fälle ließ sich zeigen, daß in der Defektzone dem abnorm geringen Quantum Medullarsubstanz ein abnorm großes Quantum Epidermis gegenübersteht.

4. Die Empfindlichkeit gegenüber Unterlagerungsdefekten innerhalb der Medullaranlage erweist sich als regional verschieden. Gemeinsam ist der ganzen Medullarplatte, daß das Quantum der sich differenzierenden Medullarsubstanz durch Defekte in der Unterlagerung vermindert wird. Die Region des Vorderendes unterscheidet sich aber von den

caudal von den Hörblasen liegenden Abschnitten der Medullaranlage dadurch, daß sie in ihrer Massenentwicklung und Formbildung viel weniger weitgehend beeinflußt wird, als die caudalen Abschnitte.

### B. Folgerungen.

Die bisher über das Verhalten des präsumptiven Medullarmaterials vorliegenden Beobachtungen können durch folgende Annahmen erklärt werden:

1. Das gesamte normalerweise in die Medullaranlage eingehende Material besteht zu Gastrulationsbeginn aus einem Zentrum mit labiler Determination und einer Zone mehr indifferenten, sich kaum von der präsumptiven Epidermis unterscheidenden Materials. Das Zentrum dürfte im präsumptiven Vorderende zu suchen sein. Das präsumptive Medullarmaterial zu Gastrulationsbeginn läßt sich als System auffassen, in dem der Determinationsgrad in einem Zentrum am stärksten ist und nach der Peripherie hin graduell ohne faßbare Grenze bis zu völliger Indifferenz abnimmt.

2. Die Rolle der im Verlauf der Gastrulation eingestülpten Unterlagerung würde darin bestehen, die schon vorhandene Determination zu fixieren und die mehr indifferente Peripherie des Medullarsystems in einem Umfange zu determinieren, der in einer gewissen Abhängigkeit steht vom Quantum der eingestülpten Unterlagerung. (Diese Rolle ist sichergestellt für das Mesoderm, dagegen noch zweifelhaft für den Kopfdarm und die Chorda.)

3. Die als einheitlicher Prozeß erscheinende Bildung der normalen Medullarplatte wird als kombinatorische Einheitsleistung zweier teilweise gleichsinniger, relativ selbständiger Faktoren (labile Determination im Ectoderm und determinierende Wirkung der Unterlagerung) aufgefaßt.

4. Für die normale Anordnung der differenzierten Medullarsubstanz und die Formbildung der normalen Medullaranlage ist die Unterlagerung schon vom ersten Erscheinen der differenzierten Medullarsubstanz an von wesentlicher Bedeutung.

## VII. Literaturverzeichnis.

- Bautzmann, H. (1926): Experimentelle Untersuchungen zur Abgrenzung des Organisationszentrums bei *Triton taeniatus*. Mit einem Anhang: Über Induktion durch Blastulamaterial. W. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen 108. — Brachet, A. (1927): Etude comparative des localisations germinales dans l'œuf des Amphibiens Urodèles et Anoures. Ebenda 111. — Detwiler, S. R. (1926): Experimental studies on morphogenesis in the nervous system. Quart. Review of Biol. 1. — Ders. (1927): The effects of extensive muscle loss upon the development of spinal ganglia in *Amblystoma*. Journ. of Exp. Zool. 48. — Ekman, G. (1925): Experimentelle Beiträge zur Herzentwicklung der Amphibien. W. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen 106. — Geinitz, B. (1925): Embryonale Transplantation zwischen Urodelen u. Anuren. Ebenda 106. — Giersberg, H. (1926): Beiträge zur Entwicklungsmechanik der



Amphibien. III. Neue Untersuchungen zur Neurulation bei *Rana* und *Triton*. Ebenda 107. — **Glaser, C. O.** (1914): On the mechanism of morphological differentiation in the nervous system. I. The transformation of a neural plate into a neural tube. *Anat. Record* 8. — **Goertler, K.** (1925): Die Formbildung der Medullaranlage bei den Urodelen. Im Rahmen d. Verschiebungsvorgänge von Keimbzirken während der Gastrulation u. als entwicklungsphysiologisches Problem. *W. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen* 106. — Ders. (1926): Experimentell erzeugte „Spina bifida“ und Ringembryobildungen und ihre Bedeutung für die Entwicklungsphysiologie der Urodelencier. *Zeitschr. f. d. ges. Anat.* Abt. 1: *Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch.* 80. — Ders. (1927): Die Bedeutung gestaltender Bewegungsvorgänge beim Differenzierungsgeschehen. (Transplantationsexperimente an Urodelenkeimen zur Frage der Differenzierung des Medullarmaterials. *W. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen* 112. — **Guyénot, E.** (1927): Le problème morphogénétique dans la régénération des Urodèles: détermination et potentialités des régénérats. *Rev. suisse de zool.* 34. — **Harrison, R. G.** (1918): Experiments on the development of the fore limb of *Amblystoma*, a self-differentiating equipotential system. *Journ. of Exp. Zool.* 25. — Ders. (1924): The development of the balancer in *Amblystoma*, studied by the method of transplantation and in relation to the connective tissue problem. *Ibid.* 41. — **Hess, W. R.** (1923): Die Regulierung des peripheren Kreislaufs. *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk.* 23. — **Jenkinson, J. W.** (1915): On the relation between the structure and the development of the centrifuged egg of the frog. *Quart. Journ. of Microscop. Science* 60. — **Kingsbury, B. F.** (1924): The developmental significance of the notochord (*Chorda dorsalis*). *Zeitschr. f. Morphol. u. Anthropol.* 24. — **Lehmann, F. E.** (1926): Entwicklungsstörungen in der Medullaranlage von *Triton*, erzeugt durch Unterlagerungsdefekte. *W. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen* 108. — Ders. (1927 a): Entwicklungsstörungen in der Bildung der Spinalganglien von *Pleurodeles*, erzeugt durch Defekte des umgebenden Mesoderms. *Rev. suisse de zool.* 34. — Ders. (1927 b): Further studies on the morphogenetic rôle of the somites in the development of the nervous system of Amphibians. The arrangement and differentiation of spinal ganglia in *Pleurodeles Waltli*. *Journ. of Exp. Zool.* 49. — **Marx, A.** (1925): Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Determination der Medullarplatte. *W. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen* 105. — **Mangold, O.** und **Seidel, F.** (1927): Homoplastische und heteroplastische Verschmelzung ganzer *Triton*-Keime. Ebenda 111. — **Mangold, O.** und **Spemann, H.** (1927): Über Induktion von Medullarplatte durch Medullarplatte im jüngeren Keim, ein Beispiel homöogenetischer oder assimilatorischer Induktion. Ebenda 111. — **Ruffini, A.** (1908): L'ameboidismo e la secrezione in rapporto con la formazione degli organi e con lo sviluppo delle forme esterne del corpo. *Anat. Anz.* 33. — **Spek, K. J.** (1919): Studien über den Mechanismus der Gastrulation. *Biol. Zentralbl.* 39. — **Spemann, H.** (1918): Über die Determination der ersten Organanlagen des Amphibienembryo. I—VI. *Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen* 43. — Ders. und **Mangold, H.** (1924): Über Induktion von Embryonalanlagen durch Implantation artfremder Organismen. *Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech.* 100. — Ders. und **Geinitz, B.** (1927): Über Weckung organisatorischer Fähigkeiten durch Verpflanzung in organisatorische Umgebung. *W. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen* 109. — **Weiss, P.** (1925): Unabhängigkeit der Extremitätenregeneration vom Skelett (bei *Triton cristatus*). *Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech.* 104. — **Wessel, E.** (1926): Experimentell erzeugte *Duplicata cruciata* bei *Triton*. *W. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen* 107.