

LEHRBÜCHER UND MONOGRAPHIEN
AUS DEM GEBIETE DER
EXAKTEN WISSENSCHAFTEN

F. E. LEHMANN

EINFÜHRUNG
IN DIE
PHYSIOLOGISCHE
EMBRYOLOGIE

SPRINGER BASEL AG



LEHRBÜCHER UND MONOGRAPHIEN
AUS DEM GEBIETE DER
EXAKTEN WISSENSCHAFTEN

5

REIHE DER
EXPERIMENTELLEN BIOLOGIE
BAND II

EINFÜHRUNG IN DIE PHYSIOLOGISCHE EMBRYOLOGIE

VON

F. E. LEHMANN

ao. Professor der Zoophysiologie,
der vergleichenden und experimentellen Morphologie
an der Universität Bern



Springer Basel AG

Nachdruck verboten. Alle Rechte, insbesondere
das der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten.

Copyright 1945 by Springer Basel AG

Ursprünglich erschienen bei Verlag Birkhauser AG, Basel 1945.

Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1945

ISBN 978-3-0348-4003-3 ISBN 978-3-0348-4002-6 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-0348-4002-6

„Die Entwicklungsgeschichte ist eine physiologische Wissenschaft, sie hat den Aufbau jeder einzelnen Form aus dem Ei nach den verschiedenen Phasen nicht allein zu beschreiben, sondern derart abzuleiten, daß jede Entwicklungsstufe mit allen ihren Besonderheiten als notwendige Folge der unmittelbar vorangegangenen erscheint. Schon bei der physiologischen Erklärung einer einzelnen Form, noch mehr bei derjenigen ganzer Formenreihen können Gesichtspunkte allgemeiner Art nicht ausbleiben, Gesichtspunkte von welchen sicherlich neues Licht über das Problem der organischen Form ausgehen wird.“

WILHELM HIS, *Unsere Körperform und das physiologische Problem ihrer Entstehung*. 1874.

„Es ist merkwürdig, wie nahe die beiden Aufgaben, die embryologische und die physiologisch-chemische miteinander verwandt sind. Es sind die einzigen Bestrebungen, die in letzter Instanz darauf ausgehen, die Lehre von den Organismen in untrennbaren Zusammenhang mit den übrigen Erfahrungswissenschaften zu bringen.“

FRIEDRICH MIESCHER, *Brief an W. His*, 1869.

VORWORT

Bis in die letzten Jahrzehnte war die embryologische Forschung in ihren Methoden und Problemen rein morphologisch. Wohl hatten schon MIESCHER (1869) und HIS (1874) das Grundproblem einer physiologischen Embryologie erkannt: embryonale Formbildung als physiologische Leistung. Aber dieses Problem blieb für lange Zeit unangreifbar. Erst die entwicklungsmechanische Forschung, die mit operativen Methoden arbeitete, deckte in den letzten 40 Jahren Schritt für Schritt wichtige funktionelle Grundlagen der Formbildung auf: das unsichtbare *Determinationsgeschehen* in der frühen Embryonalentwicklung. Dieses stand denn auch im Mittelpunkt der klassischen Forschungen von SPEMANN, HARRISON und ihrem Mitarbeiterkreis.

Eine überraschende Wendung nahm die experimentelle Embryologie seit etwa 10 Jahren, als verschiedene, z. T. hoch wirksame Stoffe gefunden wurden, welche z. B. die Bildung des Nervensystems im jungen Keim induzieren (F. G. FISCHER u. a., sowie NEEDHAM u. a.). Nicht nur von dieser Seite her wurde die Frage nach den stofflichen Bedingungen der Formbildung aufgeworfen. Auch die Verfeinerung der biochemischen Methoden (LINDERSTRÖM-LANG und HOLTER) erlaubt neue Einblicke in das Stoffwechselgeschehen bei der Frühentwicklung. Die submikroskopische Strukturanalyse (J. RUNNSTRÖM, A. FREY-WYSSLING und J. W. SCHMIDT) läßt mehr und mehr die Änderungen im Feinbau embryonaler Gewebe erkennen, die sich im Zusammenhang mit Formbildungsvorgängen abspielen. Ferner kann die Verteilung von Fermenten und Nukleinsäuren in formbildungsaktiven Keimteilen mit modernen, histochemischen Methoden festgestellt werden (CASPERSSON, BRACHET). So eröffnen sich heute völlig neue Perspektiven im Gebiete der Embryologie, dank der Möglichkeit, Formbildungsvorgänge in Beziehung zu setzen zu biochemischen Vorgängen und feinstrukturellen Veränderungen. *Das Formbildungsgeschehen ist damit zu einem aktuellen und experimentell angreifbaren physiologischen Problem* geworden. Allerdings kann heute eine *physiologische Embryologie* noch keine abgeschlossenen Resultate bieten. Doch zeichnet sich eine ganze Reihe von Fragen ab, deren Analyse bereits wesentlich Neues ergeben hat und weitere Einsichten verspricht.

Die vorliegende Einführung stellt sich eine doppelte Aufgabe. Sie möchte einmal die Fundamente der physiologischen Embryologie, die normale Entwicklung und das Determinationsgeschehen in systematischer Weise darstellen, um die wichtigsten funktionellen Prinzipien der Frühentwicklung abzuleiten. Damit wird auch der richtige Ausgangspunkt für die zweite Aufgabe, eine Einführung in die eigentlich physiologischen Ergebnisse und Probleme gewonnen. Handbuchmäßige Vollständigkeit wurde nicht angestrebt. Vielmehr sollte die Eigenart der Fragestellung und der Probleme an den beiden zur Zeit hauptsächlich bearbeiteten Forschungsgebieten dargestellt werden: *der Frühentwicklung der Echinodermen und der Amphibien*. Diese Beschränkung rechtfertigt sich auch deshalb, weil die Embryologie gerade dieser beiden Gruppen vielfach als Hauptbeispiel in einführenden Vorlesungen und Kursen verwendet wird. So dürfte eine übersichtliche Darstellung, die auch Normalentwicklung und Entwicklungsmechanik einbezieht, Dozenten und Studierenden angesichts der unübersehbaren Spezialliteratur willkommene Dienste leisten. Darüber hinaus soll dieses Buch alle diejenigen Ergebnisse hervorheben, die auf die Grundprinzipien der physiologischen Embryologie hinführen und deren weitere experimentelle Fundierung deshalb von größtem Interesse ist. In dieser Hinsicht möge die Arbeit auch dem experimentellen Forscher Anregungen bieten.

Wohl ist das Forschungsgebiet der physiologischen Embryologie heute noch hauptsächlich auf die Frühentwicklung der Amphibien und Echinodermen beschränkt. Aber wir dürfen hoffen, daß die Erkenntnisse, die auf diesen Spezialgebieten gewonnen werden, einmal die Embryologie im Ganzen, dann aber auch andere Bezirke der Biologie fördern werden. So bieten die Vorgänge der embryologischen Genetik, der Regeneration bei Tieren und beim Menschen verwandte Probleme. Auch die Untersuchung des unregelmäßigen und bösartigen Wachstums der Geschwülste dürfte mancherlei Einsichten der physiologischen Embryologie verwerten können. Es ist die Hoffnung spezialistischer Forschung, wie sie heute unvermeidlich ist, in den untersuchten Sonderfällen die Auswirkung allgemeiner Gesetzmäßigkeiten zu entdecken und damit sogar für weit entfernte Forschungsgebiete zu arbeiten. Möge die physiologisch-embryologische Forschung auch in dieser Hinsicht ihre Aufgabe erfüllen.

Es ist mir ein Bedürfnis, in dankbarer Anerkennung all derer zu gedenken, denen ich wesentliche Anregung und Förderung meiner Arbeit verdanke. Einmal durfte ich auf dem wertvollen Forschungs- und Gedankengut verschiedener Forscher weiterbauen. Insbesondere möchte ich erwähnen: den Kreis um H. SPERMANN; W. VOGT und J. HOLTFRETER; R. G. HARRISON in New Haven USA.; die Stockholmer Gruppe mit J. RUNNSTRÖM, S. HÖRSTADIUS und P. E. LIN-

DAHL; A. DALCQ, J. BRACHET und J. PASTEELS in Brüssel; J. NEEDHAM und C. H. WADDINGTON in Cambridge und CHR. P. RAVEN in Holland. Stiftungen haben mir eine umfassende Einarbeitung in die Entwicklungsphysiologie ermöglicht: die Rockefellerstiftung durch Gewährung von Fellowships für Freiburg im Br., New Haven, Stockholm und Kopenhagen. Die Bernische Hochschulstiftung und die Stiftung Dr. J. de Giacomi haben meine Arbeiten in Bern großzügig gefördert. Insbesondere verdanke ich es der Bernischen Hochschulstiftung, daß die technischen und graphischen Arbeiten an diesem Buch ohne Behinderung vor sich gehen konnten. Die Zeichnungen, die in einheitlicher Manier unter meiner Leitung angefertigt wurden, wurden begonnen von V. LEHMANN und Dr. H. WOKER und zum größten Teil von Fr. B. KÜPFER ausgeführt. Ihnen allen sei für ihre Mühe herzlich gedankt.

Bern, im August 1945.

F. E. LEHMANN.

INHALTSVERZEICHNIS

Vorwort	7
-------------------	---

EINLEITUNG

Grundlagen der physiologischen Embryologie

Vorbemerkungen	21
§ 1. Die morphologische Analyse der embryonalen Organisation	22
§ 2. Die Entwicklung plastischer Blastemfelder («Determination des Anlagenmusters») als entwicklungsmechanisches und physiologisches Problem	24
§ 3. Die Topogenese (Gestaltung) der embryonalen Grundgestalt. Ihre entwicklungsmechanischen und physiologischen Grundlagen	28
§ 4. Die Bedeutung der Zellstrukturen (Zytosysteme) für den Ablauf der Frühentwicklung	30

I. BUCH

ECHINODERMEN

§ 5. Vorbemerkungen	33
-------------------------------	----

1. TEIL

Normogenese

§ 6. Die Pluteusgestalt als erste Etappe der Normalentwicklung	35
§ 7. Der Bau des reifen Eies	36
§ 8. Die Plasmaverteilung während der ersten Furchungsvorgänge . . .	37
§ 9. Der weitere Ablauf der Furchung und die präsumptiven Anlagenbezirke der Blastula von Paracentrotus	38
§ 10. Die Organisation der Blastula	40

§ 11. Auftreten und Sonderung der ersten Primitivorgane und Larvalorgane von der Blastula bis zum Pluteusstadium	41
§ 12. Geschwindigkeit der Normogenese bei verschiedenen Temperaturen	42
1. Jahreszeitliche Schwankungen des Entwicklungstempos	44
2. Phasenspezifische Abhängigkeit der Entwicklungsvorgänge von der Temperatur	44

2. TEIL

Entwicklungsmechanik

§ 13. Grundfragen der Entwicklungsmechanik der Echinodermen	47
§ 14. Übersicht der wichtigsten Anormogenesen	48
a) Reihe animaler Anormogenesen	50
b) Reihe vegetativer Anormogenesen	52
§ 15. Übersicht der wichtigsten Organisationsmerkmale und ihrer Veränderung in den anormogenetischen Typenreihen	54
§ 16. Die Lokalisierung der animalen und der vegetativen Tendenzen im Seeigelkeim mit Hilfe der Isolationsversuche	57
§ 17. Feststellung der Stärke animaler und vegetativer Entwicklungstendenzen mit Hilfe der Transplantationsmethode von HÖRSTADIUS	60
§ 18. Die Eigenschaften des animalen und des vegetativen Funktionszustandes	63
§ 19. «Anlagenmuster» oder «Muster von polaren Blastemfeldern» im Seeigelei	65
§ 20. Die Änderung der animal-vegetativen Entwicklungsleistungen der Keimfragmente von der Periode des 32-Zellers bis zur Periode der Gastrula	67
§ 21. Die Festlegung der dorsoventralen Organisation	72
§ 22. Wichtige Phasen in der Festlegung des Musters der Primitivorgane	74
§ 23. Die Bildung eines Musters von organogenetischen Arealen als Selbstorganisation des animal-vegetativen Funktionskomplexes	76

3. TEIL

Physiologische Embryologie

1. KAPITEL

Die Topik von Ei, Furchungsstadien, Blastula und Gastrula in ihrer Beziehung zu stofflichen Faktoren

§ 24. Vorbemerkungen	81
§ 25. Die Rinde des Seeigeleies als Sitz der primären Blastemfelder . . .	81
§ 26. Die Veränderungen der Rinde bei der Furchung und die Lokalisierung der Blastemfelder	84
§ 27. Veränderungen in der chemischen Empfindlichkeit während der einzelnen Phasen des ersten Mitosezyklus	89
§ 28. Die Determination des Furchungsmusters	92
§ 29. Chemische Beeinflussbarkeit des Furchungsmusters	94

§ 30. Das Ektoplasma (die interzelluläre Matrix) als Träger der Affinitäten. Affinitätsveränderungen als Folge des Determinationsgeschehens 96

§ 31. Die Beteiligung der interzellulären Matrix (des ektoplasmatischen Grenzflächensystems) bei der Topogenese der Gastrulaeinstülpung 98

2. KAPITEL

*Das animal-vegetative System
in seiner Abhängigkeit von chemischen Einflüssen*

§ 32. Der vegetativisierende Einfluß des Li auf die Seeigelentwicklung 100

§ 33. Normogenese und Anormogenese Li-behandelter animaler Hälften . 104

§ 34. Phasenspezifität der Li-Wirkung 105

 a) Behandlung von Ganzkeimen 107

 b) Phasenspezifische Reaktion animaler Hälften 109

§ 35. Physiologische Bedingungen der vegetativisierenden Li-Wirkung . . 112

§ 36. Animale Anormogenese nach Behandlung unbefruchteter Eier mit Rhodanid- oder Jodidionen 113

§ 37. Die Wirkung von Rhodanid und Jodid auf befruchtete Eier 115

§ 38. Phasenspezifität der Rhodanid- und Jodidbehandlung 116

§ 39. Li-Wirkung auf animalisierte Keime 116

§ 40. Die Bedeutung des Sulfatmangels für die Entwicklung des vegetativen Bereiches 118

3. KAPITEL

Die dorsoventrale Organisation

§ 41. Strukturelle Grundlagen der dorsoventralen Organisation 121

§ 42. Stoffliche Beeinflussung der dorsoventralen Organisation 124

4. KAPITEL

Beziehungen zwischen Stoffwechsel und Formbildung

§ 43. Vorbemerkungen 127

§ 44. Die Atmung der normalen Keime 128

§ 45. Die Bedeutung der Atmung für den Ablauf der Furchung 129

§ 46. Der Energiebedarf topogenetischer Vorgänge 130

§ 47. Die Veränderung des Stoffwechsels bei Li-behandelten Keimen . . 131

§ 48. Der Stoffwechsel von animalisierten Keimen. 132

§ 49. Gibt es regionspezifische Stoffwechselvorgänge beim Seeigelkeim? 133

§ 50. Die Proteine des Seeigelkeimes als reaktionsfähige Strukturbildner 134

4. TEIL

Zusammenfassende Übersicht

§ 51. Organisation und Funktionen der Hauptphasen der Frühentwicklung der Echinodermen 137

II. BUCH

AMPHIBIEN

§ 52. Vorbemerkungen	143
--------------------------------	-----

1. TEIL

Übersicht über die Normogenese

§ 53. Die Organisation des Amphibienembryos (Bezugsstadium)	145
§ 54. Normentafeln	148
§ 55. Artspezifisches Entwicklungstempo und seine Abhängigkeit von der Temperatur	155

2. TEIL

Die Plasmabereiche des Amphibieneies

1. KAPITEL

Normogenese des Eistadiums

§ 56. Anzeichen bilateraler Symmetrie bei unbefruchteten Eiern	158
§ 57. Zur Plasmastruktur des unbefruchteten Eies.	159
§ 58. Die Verstärkung der bilateral-symmetrischen Eistruktur nach der Befruchtung: das Erscheinen des grauen Halbmondes	161

2. KAPITEL

Entwicklungsmechanik

§ 59. Eingriffe in die Eistruktur vor Bildung des grauen Halbmondes	164
a) Bestimmung der Symmetrieebene	164
b) Umstellung der Eipolarität durch Zwangslage	166
c) Herabsetzung der Differenzierungsleistung der Randzone durch Zentrifugierung	166
§ 60. Eingriffe in die Eistruktur nach Bildung des grauen Halbmondes	169
a) Erzeugung von Plasmaströmungen im Einnern durch Zwangslage	169
b) Die Entwicklungsleistung von Eiern, deren grauer Halbmond verschiedene Stellungen zum Strömungsmeridian einnahm	170
§ 61. Die Entwicklung geschnürter Eifragmente	173

3. KAPITEL

Physiologische Probleme der Eientwicklung

§ 62. Histophysiologische Befunde	175
---	-----

4. KAPITEL

*Die Bedeutung der Eistruktur und ihrer Wandlungen
für die Organisation des Embryos*

§ 63.	Beziehung der normalen Eistruktur zur Gastrulation und Embryobildung	177
§ 64.	Beeinflussung von Gastrulation und Embryobildung durch Eingriffe in die morphogenetischen Strukturen und Vorgänge des Eies	178
	a) Nachweis einer relativ stabilen bilateralen Eiorganisation durch Defektversuche	178
	b) Nachweis der Umstimmbarkeit der bilateralen Eistruktur durch Schwerkraftwirkungen	179
	c) Charakterisierung der Phase vor Bildung des grauen Halbmondes	180
	d) Charakterisierung der Phase nach Bildung des grauen Halbmondes	180
§ 65.	Die entwicklungsmechanische Organisation des Amphibieneies	181

3. TEIL

*Von den Eiplasmen zu den Blastemen der jungen Gastrula
über Furchung und Blastulabildung*

1. KAPITEL

Normogenese

§ 66.	Morphologische Erscheinungen der normalen Furchung und Blastulabildung	184
	a) Die Bildung der neu entstehenden Zellwände bei der Furchung	184
	b) Materialverlagerungen bei der Furchung und die Bildung des Systems ektoplasmatischer Grenzflächen	185
	c) Lageveränderungen der präsumptiven Anlagenbezirke während der Furchung	186

2. KAPITEL

Entwicklungsmechanik

§ 67.	Beeinflussung der morphogenetischen Plasmaorganisation der ersten Blastomeren	188
	a) Umstimmung der ursprünglichen Polarität von Furchungsstadien durch Schwerkraftwirkungen	188
	b) Relative Stabilität und Labilität der Plasmaorganisation der ersten Blastomeren unter verschiedenen Versuchsbedingungen	192
§ 68.	Entwicklungsleistungen von fragmentierten und abnorm zusammengesetzten Furchungsstadien	193

3. KAPITEL

Physiologie

§ 69.	Chemische und physikalisch-chemische Zustandsänderungen während der normalen Furchung und Blastulabildung	196
	a) Das Plasma	196
	b) Die Zellkerne	197
	c) Bildung der Blastocoelflüssigkeit	197
	d) Affinität der Blastomeren	197

§ 70. Versagen abnormer Kernplasmakombinationen während der Furchung und der Blastulabildung	198
§ 71. Hemmung der Furchungsteilungen durch weibliche Sexualhormone	200
§ 72. Die Strukturwandlungen während Furchung und Blastulabildung in ihrer Bedeutung für die Organisierung der keimblattbildenden Blasteme	201

4. TEIL

Die Funktionen der Blasteme bei der Bildung der embryonalen Grundgestalt (Gastrulation und Neurulation)

1. KAPITEL

Normogenese

§ 73. Normogenese der embryonalen Grundgestalt von der jungen Gastrula bis zur späten Neurula	203
---	-----

2. KAPITEL

Entwicklungsmechanik

§ 74. Terminologisches	210
----------------------------------	-----

Abschnitt A. Die Organisation der Keimbezirke der jungen Gastrula

§ 75. Entwicklung möglichst reiner präsumptiver Anlagenbezirke	212
§ 76. Die Blastemfelder der jungen Gastrula, rekonstruiert aus den Leistungen der Kleinisolate	225
§ 77. Hypothese von der Blastemfeldorganisation der jungen Gastrula	229

Abschnitt B. Leistungen des Organisatorblastems

§ 78. Vorbemerkungen	232
§ 79. Die Anormogenese von Defektkeimen als Maß für das Regulationsvermögen des Organisatorblastems	233
§ 80. Der Vollkommenheitsgrad sekundärer Embryonalanlagen in seiner Abhängigkeit von der Leistung des Organisatorimplantates	238
§ 81. Komplementäre Induktionsleistungen der Randzone	241
§ 82. Phasenspezifische Wandlungen des Funktionszustandes im gastrulierenden Organisatorbereich	243
a) Topogenetische Umwandlungen	243
b) Wandlungen des Funktionszustandes	243
§ 83. Mosaikartige Defektbildungen als Ausdruck topogenetisch begrenzter Selbstorganisation und zeitlich beschränkter komplementärer Induktion	246
§ 84. Topogenetische Grundlagen der Organisatorleistung	248
a) Atypische Organisation gastrulationsunfähiger Organisatorfragmente	248
b) Steigerung der topogenetischen Leistungen der Randzone durch Verbindung mit ektodermfreiem Entoderm	249
§ 85. Das Mesoderm der Neurula als gefälleartig organisiertes Blastemfeld	251

§ 86.	Prinzipien der Organisatorleistung	253
	a) Determinative Bedingungen	253
	b) Topogenetische Bedingungen	255
	c) Regulations- und Mosaikcharakter der Organisatorleistung	256
	d) Die Genese der territorialen Organisation des Embryos	256
	Abschnitt C. Induktion und Formbildung des Nervensystems	
§ 87.	Das Determinationsgeschehen im neurepidermalen Bereich während der Gastrulation	257
	a) Autonome und phasenspezifische Veränderungen der Reaktionsweise des Ektoderms; die Phase der neuralen Kompetenz	257
	b) Auftreten und Verstärkung der neuralen Differenzierungstendenzen	259
	c) Festigung und Abgrenzung des neuralen Blastemfeldes	261
	d) Entwicklung des epidermalen Blastemfeldes	263
§ 88.	Quantitative Induktionswirkungen des Urdarmdaches	264
§ 89.	Regionalspezifische Induktionsleistungen während der Gastrulation	266
	a) Regionale Gliederung des Zentralnervensystems der Amphibien	266
	b) Die regionale Gliederung des normalen Urdarmdaches	267
	c) Regionalspezifische Induktionsleistungen des Urdarmdaches	267
§ 90.	Regionalspezifische Induktionsfelder späterer Embryonalstadien	270
§ 91.	Topogenetische Wirkungen des Urdarmdaches bei der Formbildung der Neuralplatte und des Nervensystems	271
	a) Bildung der Neuralplatte	272
	b) Gestaltung des Nervenrohres	273
	c) Entwicklung der Spinalganglien	275
§ 92.	Prinzipien der Morphogenese des Nervensystems	276
	Abschnitt D. Formbildungsleistungen. Topogenese der Blasteme während Gastrulation und Neurulation	
§ 93.	Vorbemerkungen	277
§ 94.	Topogenese isolierter Blasteme	278
§ 95.	Topogenese kombinierter Blasteme	279
	a) Ektoderm und Entoderm	280
	b) Ektoderm, Entoderm und Bindegewebsanlage	281
	c) Ektoderm und dorsale Randzone	282
	d) Entoderm und Randzone	283
§ 96.	Topogenese von Blastemen aus der Neurula	284
	a) Neuralplatte mit reichlich Epidermis ohne mesodermale Unterlagerung, isoliert aus der Neurula	285
	b) Neurales Blastem aus der künftigen Hirnregion mit wenig Epidermis, ohne oder mit Mesoderm	285
	c) Neuralplatte mit Myotomen oder Chorda	287
§ 97.	Normale Topogenese von Gastrulation und Neurulation	288
	a) Die Beteiligung der Blasteme bei der Gastrulation	289
	b) Topogenese der Blasteme während der Neurulation	292
§ 98.	Topogenetische und organogenetische Tendenzen in den Blastemfeldern der Gastrula	294

3. KAPITEL

Gastrulation und Neurulation unter dem Einfluß kernbedingter Störungen

§ 99.	Die Reihe abgestufter Entwicklungsleistungen disharmonischer Kernplasmakombinationen	296
-------	--	-----

- § 100. Beziehungen der kernbedingten Störungen zu determinativen und topogenetischen Vorgängen der Frühentwicklung 299

4. KAPITEL

Physiologie von Gastrula und Neurula

Abschnitt A. Die Entwicklung der marginalen (chordamesodermalen) Organsysteme in ihrer Beziehung zu stofflichen Faktoren

- § 101. Vorbemerkungen 303
 § 102. Histochemische Besonderheiten des marginalen Systems bei Gastrula und Neurula 303
 § 103. Herabsetzung der marginalen Entwicklungsleistungen durch stoffliche Beeinflussung von Ganzkeimen 304
 § 104. Lithiumwirkung auf Explantate von Anurenkeimen 311
 § 105. Zur Analyse der Lithiumwirkung 313
 § 106. Steigerung marginaler Entwicklungsleistungen 316
 § 107. Reagiert die Marginalzone als einheitliches Gefällesystem auf stoffliche Wirkungen? 318

Abschnitt B. Faktoren der neuralen Induktion

- § 108. Vorbemerkungen 319
 § 109. Methoden zur Prüfung neuraler Induktionswirkungen 320
 § 110. Neuralinduzierende Wirkungen von Organstücken und von Organextrakten 323
 § 111. Regionalspezifische Wirkung von abgetöteten Organen 325
 § 112. Die Rolle von Nukleinsäuren und Proteinen bei der neuralen Induktion 328
 § 113. Neuralinduktion durch synthetische Substanzen 331
 § 114. Die Platten («Granula» von BRACHET) und ihre Beziehung zur Neurogenese 335
 § 115. Beeinflussung der Topogenese von Gastrula und Neurula durch Sterine 337

Abschnitt C. Allgemeiner Stoffwechsel von Gastrula und Neurula

- Vorbemerkungen 338
 § 116. Der Stoffwechsel von Ganzkeimen und Keimteilen 339

Abschnitt D. Die Bedeutung der Temperaturbedingungen für den Ablauf von Entwicklungsprozessen

- § 117. Entwicklung von Ganzkeimen bei verschiedenen Temperaturen . . 344
 § 118. Lokalisierte und phasenspezifische Wirkung von Gefällen normogener Temperaturen 345
 § 119. Die chemische Beeinflussbarkeit von Entwicklungsvorgängen in ihrer Abhängigkeit von der Temperatur 347

5. TEIL

Übersicht über die funktionelle Bedeutung der Hauptphasen in der Frühentwicklung der Amphibien

- § 120. Vergleich der Hauptphasen der Frühentwicklung bei Amphibien und Echinodermen 351

Inhaltsverzeichnis

19

§ 121. Die Eizelle mit den primordialen morphogenetischen Funktionszuständen, enthalten in den Eiplasmen 352

§ 122. Überführung der Eiplasmen in zellreiche Blasteme mit plastischen Funktionszuständen und reichen topogenetischen Tendenzen . . . 353

§ 123. Die Bildung der embryonalen Grundform während der Gastrulation als determinative und topogenetische Leistung der Keimblattblasteme 354

§ 124. Sonderung und Gestaltung der ersten Primitivorgane auf dem Stadium der Neurula 358

§ 125. Grundprinzipien der Frühentwicklung der Amphibien 360

6. TEIL

Organisator, Teratome und Neoplasmen bei Amphibien

§ 126. Organisierte und chaotische Anormogenesen und Teratome 363

§ 127. Experimentelle Erzeugung von Neoplasmen 364

§ 128. Kennzeichnung der Entwicklung von Anormogenesen und Neoplasmen 366

SCHLUSSBETRACHTUNG

§ 129. Wirkstoffe und Formbildung 369

Terminologie 373

Literaturverzeichnis 378

Autorenregister 401

Sachregister 406

EINLEITUNG

GRUNDLAGEN DER
PHYSIOLOGISCHEN EMBRYOLOGIE*Vorbemerkungen*

Während fast alle bisher erschienenen Übersichten der experimentellen Embryologie die Probleme und Theorien, die gerade im Mittelpunkt des Interesses standen, als Ausgangspunkt und Einteilungsprinzip für ihre Darstellung gewählt haben, möchte ich im folgenden vor allem vom Objekt und seiner Eigenart ausgehen. Es soll also eine Darstellungsweise gewählt werden, die es ermöglicht, *das Entwicklungsgeschehen bei Echinodermen und Amphibien möglichst objektgetreu* zu erfassen. Dabei halten wir uns am besten an den *natürlichen Ablauf der Entwicklung vom Ei bis zur Ausbildung des embryonalen Grundplanes*, der als Pluteuslarve bei den Echinodermen und als Neurula bei den Amphibien erscheint.

Wir wünschen zu erfahren, *wie sich das relativ einfach gebaute Ei in die harmonisch organisierte Mannigfaltigkeit des embryonalen Grundplanes* umgestaltet. Dazu stehen uns heute verschiedene Forschungsmethoden zur Verfügung. Die *morphologische Analyse* lehrt uns alle Schritte der Formwandlung, die das Ei und seine Bereiche allmählich vollziehen, kennen. Sie führt uns unmittelbar auf die Frage nach den *Kräften*, die für die Formbildung verantwortlich sind, ohne sie zunächst beantworten zu können. Die *entwicklungsmechanische Forschung* sucht, indem sie die Leistungen isolierter und transplantierter Keimteile systematisch prüft, nach dem Sitz und der Wirkungsdauer der Kräfte, die am Zustandekommen der embryonalen Organisation beteiligt sind. Dabei haben uns zahlreiche neuere Experimente darüber belehrt, daß die Tätigkeit und Eigenart entwicklungsmechanischer Kräfte nur weiter erforscht werden kann, wenn *physiologische Methoden* angewandt werden. Denn diese Kräfte sind gebunden an bestimmte stoffliche Bedingungen, an die Funktion bestimmter enzymatischer Systeme und an das submikroskopische Gefüge embryonaler Zytosysteme.

So ist also die Entwicklung des Eies bis zum fertigen Grundplan des Embryos nach drei Gesichtspunkten darzustellen: 1. Nach dem *morphologischen*, der den zeitlich-räumlichen Ablauf kennzeichnet, 2. nach dem *entwicklungsmechanischen*, der die Tätigkeit der beteiligten formbildenden Kräfte umschreibt und 3. nach dem *physiologischen*, der die stofflichen, feinbaulichen und enzymatischen Bedingungen dieser Kräfte zu erfassen trachtet, was heute nur sehr bruchstückweise gelingen wird.

Um diese Darstellung des natürlichen Entwicklungsablaufes, seiner Kräfte und seiner physiologischen Bedingungen, durchführen zu können, war es nötig, das experimentelle Material zahlreicher Arbeiten selbst zu sichten und es zum Teil neu zu ordnen. Dabei mußte mehrfach von den theoretischen Vorstellungen der betreffenden Autoren abgesehen werden, weil diese offensichtlich dem experimentellen Material zu wenig gerecht wurden.

Das gilt insbesondere für die *Erfassung der Variabilität*. Diese ist in der Normalentwicklung, in den entwicklungsmechanischen und den physiologischen Versuchen derart ausgesprochen, daß sie nicht vernachlässigt werden darf. Insofern geben die meisten bis heute vorliegenden Zusammenfassungen ein unrichtiges Bild von den Verhältnissen, weil sie die Variabilität gar nicht oder zu wenig berücksichtigen. Ich habe mich bemüht, überall da, wo es die Originalangaben erlaubten, die Schwankungsbreite der Ergebnisse anzuführen, denn sie bildet eine wesentliche Seite einer möglichst objektgetreuen Kennzeichnung des Entwicklungsgeschehens.

Bei dem Streben nach einer übersichtlichen Erfassung des Entwicklungsgeschehens mußte ich feststellen, daß für verschiedene charakteristische Erscheinungen brauchbare Bezeichnungen fehlten. Ich habe mich zur Aufstellung *neuer Begriffe* entschlossen, aus der Einsicht heraus, daß eine weitere experimentelle Analyse vieler Entwicklungsvorgänge erst dann möglich ist, wenn diese begrifflich scharf gefaßt werden können. Aus der gleichen Überlegung heraus habe ich es vermieden, einige ältere vielbenutzte Begriffe zu verwenden, weil sie einer präzisen Beschreibung des Entwicklungsgeschehens heute keine Dienste mehr leisten können. Alle häufig benutzten Begriffe sind in einem Anhang alphabetisch zusammengestellt und kurz erklärt.

§ 1. Die morphologische Analyse der embryonalen Organisation

Das Hauptziel der morphologischen Embryologie besteht darin, die Entstehung der kompliziert gebauten erwachsenen Formen aus den Materialien und der Struktur ihrer Eier aufzuklären. Zu diesem Zweck werden nicht sämtliche, überhaupt faßbaren Formveränderungen beschrieben, sondern man untersucht die Formveränderungen auf ihre gegenseitige Zusammengehörigkeit so, daß die *«Formgeschichte»* (WETZEL 1929) des ganzen Keimes und seiner Einheiten vom Ei bis zur endgültigen Ausgestaltung des Tieres klar ersichtlich wird (l. c. S. 192).

Wir geben uns aber mit der Formgeschichte allein nicht zufrieden, sondern versuchen außerdem festzustellen, aus welchen Materialbezirken der jüngsten Entwicklungsstadien *die einzelnen Organe* entstehen, wir versuchen über die Formgeschichte hinaus auch die *«Materialgeschichte»* (WETZEL 1929) der embryonalen Einheiten kennenzulernen. Dies ist natürlich nur in solchen Fällen möglich, in denen die Verwendung des Baumaterials mit Hilfe natürlicher oder künstlicher (mit Vitalfarbstoffen ausgeführter) Marken verfolgt werden kann (l. c. S. 192 ff.).

So schafft man durch *die Beziehung auf die Organe des erwachsenen Tieres* ein wichtiges Ordnungsprinzip für die Erfassung der komplizierten embryonalen Formbildungsvorgänge. *Mit diesen komplexen Einheiten der Organe und ihrer Anordnung in einem typischen Bauplan* beschäftigt sich die morphologische Embryologie in allererster Linie. Das bedeutet aber keine Erschwerung unserer Aufgabe. Denn es handelt sich um unmittelbar gegebene und morphologisch gut faßbare *Struktureinheiten: Eizelle mit Kern und Zytoplasma, Blastomeren, Keimblätter, Organe* usw. Solche Struktureinheiten sind ihrer Struktur nach «endlich zusammenhängende Gesamtheiten» und dürfen deshalb im KÖHLERSchen Sinne als «*Gestalten*» betrachtet und als Einheiten behandelt werden (s. auch § 129).

KÖHLER (1924) sagt S. 168: «Der Gruppierung von Summanden in einer reinen Summe steht die Ausbreitung des Gestaltmaterials in örtliche Momente (d. h. seine Struktur) als sehr viel reicherer und vor allem als ganz objektiv-sachlich bestimmter Begriff gegenüber. Da dieses Material als endliche zusammenhängende Gesamtheit und in Abhängigkeit von einer endlichen Topographie im ganzen seine Struktur annimmt, so ist damit eine physisch-natürliche Ursache gegeben, welche uns veranlaßt und zwingt, gerade eine solche Gesamtheit als Einheit hinzunehmen.» Es ist einleuchtend, daß *embryonale Struktureinheiten* auf Grund ihrer Struktur nur als *endlich* (funktionell und morphologisch) *zusammenhängende Gesamtheiten* aufgefaßt werden können.

Die Aufgabe einer physiologischen Embryologie wird es nun sein müssen, die Rolle stofflicher Faktoren in der Entwicklung der komplexen embryonalen Struktureinheiten zu erforschen. Wir werden in den folgenden Abschnitten zeigen, wie die embryonalen Einheiten als solche *morphologisch* erfaßt (*Normogenese, DALCQ*), auf ihre autonomen Leistungen und ihre gegenseitigen korrelativen Beziehungen hin geprüft (*Entwicklungsmechanik*) und auf ihre Abhängigkeit von stofflichen Bedingungen (physiologische Embryologie) hin untersucht werden können. Im folgenden Abschnitt werden wir uns zunächst mit den morphologischen Grundlagen der Frühentwicklung beschäftigen.

Einige wichtige *Grundbegriffe der Normogenese*, die bei der Analyse der Experimentalbefunde oftmals verwendet werden müssen, sollen hier in Kürze erläutert werden.

Das *Ei* der Echinodermen und Amphibien besitzt ein stabiles *Ektoplasma*, die Rinde oder das Kortikalplasma. Das *Endoplasma* zeigt bei den Echinodermen keine regionalen Verschiedenheiten, bei den Amphibien dagegen enthält es verschiedene Plasmasorten, von denen das vegetative und das teilweise subkortikal gelegene Marginalplasma (s. § 56) erwähnt seien.

Die nun einsetzenden Zellteilungsvorgänge wandeln den Keim schließlich in eine Hohlkugel um, deren Wand aus einem ziemlich gleichartig gebauten Zellverband besteht. Wir bezeichnen einen solchen *Verband von morphologisch undifferenzierten embryonalen Zellen*, der zusammengehalten ist durch das ektoplasmatische Wabenwerk (Matrix) der Zellwände, als *Blastem* (s. auch § 7). Es ist für die Keime der Echinodermen und Amphibien typisch, daß alle Keimteile und Organe sich aus solchen morphologisch undifferenzierten Blastemen

entwickeln. Dieser Modus der *blastematischen Entwicklung* ist für die physiologische Analyse der embryonalen Vorgänge von grundlegender Bedeutung. Was er entwicklungsmechanisch und physiologisch bedeutet, soll aber erst in den nächsten Paragraphen genauer erörtert werden. Hier betrachten wir zunächst die morphologischen Konsequenzen. Ganz allgemein soll mit dem Ausdruck «blastematische Entwicklung» ausgesagt werden, daß bei der Entwicklung der Keimteile und Organe nur *Zellverbände*, aber niemals einzelne Zellen die Hauptrolle spielen.

Dies äußert sich zunächst schon in der Art der Formbildungsvorgänge der Gastrulation, die an die Blastulabildung anschließen. Bei der Mesenchymbildung der Echinodermen, bei der Einrollung des Urdarmes, der Abfaltung des Mesoderms der Amphibien usw. sind stets ganze Blasteme beteiligt. Die Blasteme zeigen als Ganzes eine eigentümlich teigige, amöboide Gestaltungsfähigkeit. So entsteht aus der gestaltlichen Einförmigkeit der Blastula zunächst *die Gastrula mit den Blastemen der Keimblätter* und dann die embryonale Grundgestalt des Echinodermenpluteus bzw. diejenige der Amphibienneurula. In *der embryonalen Grundgestalt* treten nun die Organanlagen immer deutlicher als gesonderte und typisch geformte Blasteme auf, als Vorstufe der definitiven Organe. Es sind das *die Primitivorgane* (z. B. die Neuralplatte der Amphibien oder der Urdarm des jungen Pluteus). Aus diesen Vorstufen entwickeln sich weiterhin die histologisch differenzierten Organe.

Vom Ei bis zur Ausbildung der embryonalen Grundgestalt erstreckt sich *die Periode der Primitiventwicklung*. Mit der Gastrulation setzen zahlreiche Formbildungsvorgänge ein, welche die räumliche Mannigfaltigkeit der embryonalen Organisation entstehen lassen. Wie wir sehen werden, ist die räumlich typische Ordnung der Blasteme für ihre entwicklungsmechanischen Wechselwirkungen von großer Bedeutung. Deshalb sind die Faktoren, welche für die räumliche Ordnung und Gestaltung der Keimteile verantwortlich sind, eingehend zu untersuchen. Wir bezeichnen alle Vorgänge, die an der Gestaltung des Keimes und seiner Teile beteiligt sind, als «*Topogenese*» (s. auch § 3). Es ist klar, daß die Topogenese der Keimblätter und Primitivorgane nur dann erforscht werden kann, wenn ihre normale Formbildung genügend genau bekannt ist.

Die folgende Darstellung wird sich auf die Periode der *Primitiventwicklung* beschränken. Um das auszudrücken, sprechen wir von *physiologischer Embryologie* und betrachten diese als Teilgebiet der Entwicklungsphysiologie, die neben der Primitiventwicklung auch die späteren Phasen der Ontogenese zum Forschungsobjekt hat.

§ 2. Die Entwicklung plastischer Blastemfelder

(«*Determination des Anlagenmusters*»)

als entwicklungsmechanisches und physiologisches Problem

Je weiter die experimentelle Erforschung der Amphibien- und Echinodermenentwicklung fortschreitet, um so deutlicher wird es, daß die komplizierte Organisation des Amphibienembryos und der Pluteuslarve in keiner Weise auf

ein entsprechend kompliziertes Anlagenmuster des Eies zurückgeführt werden kann. Im Gegenteil, es darf heute als ziemlich sicher angesehen werden, daß die Mannigfaltigkeit der späteren Organisation allmählich, Schritt für Schritt aus einer relativ einfachen Struktur des Eistadiums entwickelt wird. Es besteht kein Zweifel mehr, daß hier zu einem guten Teil *epigenetische* Entwicklungsarbeit geleistet wird.

Betrachtet man diese Erscheinung näher, so ergeben sich einige bezeichnende gemeinsame Züge für die Frühentwicklung der Echinodermen und der Amphibien. Die meisten Organe lassen sich bis auf ein Stadium zurückverfolgen, auf dem sie durch einen einheitlichen Zellverband repräsentiert werden, der keinerlei morphologische Differenzierungen erkennen läßt, d. h. durch ein *einheitliches Blastem*. So entwickeln sich Chorda und Somiten der Amphibien aus dem Blastem des Urdarmdaches und der dorsalen Randzone, der Darmkanal des Pluteus aus dem Blastem des Blastulabodens.

Eine der wichtigsten Feststellungen der Entwicklungsmechanik ist nun die, daß solche *Blasteme anfänglich noch kein Anlagenmuster oder Anlagemosaik* enthalten, sondern nur *feldartige Strukturgefälle*, die wir kurz als «*Blastemfelder*» bezeichnen können. Solche Blastemfelder haben einige *charakteristische Eigenschaften*: 1. Experimentell verkleinerte Blastemfelder können sich wieder zum Ganzen abrunden und eine verkleinerte ganze Anlage bilden. 2. Experimentell vergrößerte Blastemfelder, gebildet z. B. durch Verschmelzung zweier ganzer Blasteme, können eine einheitliche, proportional vergrößerte Anlage bilden. Eine Grundeigenschaft der Blastemfelder ist also ihre *Plastizität*. Sie besitzen viele Eigenschaften, die DRIESCH den «harmonisch-äquipotentiellen» Systemen zuschrieb. Solche *plastischen Blastemfelder* sind nun nicht nur bei der Frühentwicklung der Echinodermen und Amphibien in größerer Zahl nachgewiesen worden, sondern sie haben eine noch viel weitere Verbreitung. Die Knospung und die Regeneration der Hydrozoen, die Regeneration der Turbellarien, die Entwicklung der Insekten, wohl die gesamte Frühentwicklung der Wirbeltiere und die Regeneration der Wirbeltiere, insbesondere diejenige der Amphibien, beruhen weitgehend auf den charakteristischen Leistungen von plastischen Blastemfeldern. Die genannten Formbildungsvorgänge bei allen diesen Gruppen haben das eine gemeinsam, daß ein komplizierter Entwicklungsprozeß beginnt mit einem oder wenigen Blastemfeldern, die noch keinerlei Mosaik von Einzelanlagen enthalten.

Von diesem Typus der *blastematischen Morphogenese* läßt sich scharf unterscheiden die *zelluläre* oder *proliferative Morphogenese*, wie sie etwa bei der Frühentwicklung der Anneliden oder der Aszidien (s. SCHLEIP, 1929) verwirklicht ist. Hier werden *organbildende Plasmen* schon auf dem Eistadium oder während der Furchung ausgesondert und *bestimmten Zellen* oder Zellgruppen zugeteilt. Aus diesen organbildenden Zellen entsteht dann durch Sprossung oder durch eine bestimmte Zahl von Zellteilungsschritten die Organanlage. Bei dieser Art von Entwicklung sind die Gesetzmäßigkeiten ganz anders als bei der blastematischen. Wir können aber in diesem Zusammenhang nicht näher auf diesen Entwicklungstypus eingehen.

Um die Fragestellung des vorliegenden Buches schon jetzt deutlich werden zu lassen, ist es notwendig, noch einige *Besonderheiten der blastematischen Morphogenese* aufzuzeigen. Sowohl bei den Keimen der Echinodermen als auch bei denjenigen der Amphibien ändert sich der Bestand der Felder nicht wesentlich vom Stadium des Eies bis zum Stadium der jungen Blastula. Bei den Echinodermen sind es die Felder des animalen und des vegetativen Bereiches, die sich in der Äquatorialzone überschneiden. Bei den Amphibien ist es das große Feld der chordamesodermalen Randzone, das den ganzen Eiäquator umfaßt und in seinem zentralen und dorsalen Bereich das Organisationszentrum enthält, sowie das Feld des Entoderms, das die gesamte vegetative Hälfte der Blastula umfaßt (s. § 75). Ob der Bereich des animalen Pols eigentliche Feldeigenschaften hat, ist noch unentschieden.

Diese relativ kleine Zahl von Blastemfeldern ist die Grundlage für die weiteren Entwicklungsvorgänge. Bei den Echinodermen bilden vegetatives und animales Feld in gemeinsamer Reaktion eine Reihe organbildender Areale, aus denen die eigentlichen Organe hervorgehen, bei den Amphibien ist es vor allem die autonome Organisation der Randzone, welche organbildende Areale schafft, teils im Organisatorbereich das eigentliche mesodermale Anlagenmuster, teils im Ektoderm durch Induktion die Felder der Neuralplatte und der Epidermis. Gleichzeitig mit der Entwicklung der organbildenden Areale, die zunächst morphologisch ebenfalls nicht erkennbar sind, treten auch *Gestaltungsbewegungen* auf, welche nun die verschieden werdenden Anteile der Blasteme voneinander sondern. Es ist das die Mesenchymbildung und die Gastrulation bei den Echinodermen und die Gastrulation und die Neurulation bei den Amphibien. Bei diesen Bewegungen und Gestaltungsvorgängen der embryonalen Zellverbände, der Blasteme, spielen neben den eigentlichen Gestaltungstendenzen auch noch abstoßende und anziehende Kräfte zwischen den verschiedenen Keimschichten eine wichtige Rolle: es sind das die *«Affinitäten»*, die HOLTFRETER (1939 b) zum ersten Male experimentell untersucht und in ihrer großen Bedeutung erfaßt hat. Die primitiven Gestaltungs- und Sonderungsvorgänge schaffen dann ihrerseits die räumlichen Voraussetzungen für die Bildung und Lagerung der definitiven Organe. Wir fassen diese Erscheinung als *Topogenese* zusammen.

Mit dieser Betrachtung der Frühentwicklung gelangen wir in Übereinstimmung mit verschiedenen anderen Autoren zu einer *neuen Fragestellung*, welche an Stelle der *«klassischen Fragestellung»* nach der *«Determination der Frühentwicklung»* tritt. Heute wird vor allem gefragt nach den *verschiedenen Phasen der blastematischen Morphogenese*. In jeder einzelnen Phase werden gewisse Eigenschaften der betreffenden Organanlage *«determiniert»*, aber es läßt sich in der Regel keine eng begrenzte Phase feststellen, in der die hauptsächlichste Determination stattfindet (s. auch HARRISON 1933 und RAVEN 1938). So hat der zu stark alternative Begriff der Determination bei einer verfeinerten Beschreibung der Formbildung, wie sie heute möglich wird, keinen rechten Sinn mehr. Immerhin erscheint es auch heute noch als berechtigt, die *Gesamtheit* der *unsichtbaren Vorgänge*, die sich in den Blastemen abspielen und die die spätere

Formbildung vorbereiten, als «*Determinationsgeschehen*» zu bezeichnen. Weitere wichtige Fragen sind: Wie viele Felder bestehen am Anfang der Entwicklung im Ei, wie gestalten sich diese Felder um, wie entstehen neue Felder, und wie organisiert sich die Gesamtheit der Felder zum definitiven Anlagenmuster und zur definitiven Formgestaltung? Welches sind die Bedingungen der Topogenese? Bei allen diesen Fragen steht das *Blastemfeld als wichtiger Faktor der embryonalen Struktur* im Mittelpunkt der Betrachtung.

Nach rund 50 Jahren intensiver entwicklungsmechanischer Forschung gelingt es heute eine Fragestellung zu entwickeln, welche die Mittel der epigenetischen Entwicklung und damit des Determinationsgeschehens etwas schärfer zu fassen erlaubt: die «*plastischen Blastemfelder*». Wie alle Experimente erkennen lassen, sind die Blastemfelder *keine* «*organ*»bildenden Keimbezirke, denn diese bilden sich erst später, wenn sich die Blastemfelder in autonomer Organisation oder in gegenseitiger Beeinflussung zu eigentlichen organogenetischen Arealen entwickelt haben. Insofern hat CHILD (s. HUXLEY und DE BEER), der die Gradiententheorie speziell für die blastematische Entwicklung (Regeneration der Hydrozoen und Turbellarien, Embryonalentwicklung von Amphibien und Echinodermen) ausarbeitete, und sich dabei wohl direkt auf die von BOVERI (s. SPEMANN 1936) zum ersten Mal entwickelten Gedankengänge stützte, etwas sehr Wichtiges vorausgeahnt: *die Bedeutung von Strukturgefällen, die, zunächst nur quantitativ, für die qualitative Mannigfaltigkeit der Differenzierung bestimmend* sind. Die Theorie der «axialen Gradienten» hat dann aber später mit allzu einfachen «physiologischen» Vorstellungen gearbeitet und sich zu wenig mit den reichen entwicklungsmechanischen Ergebnissen beschäftigt. Damit hat sie auch mehr und mehr die Möglichkeit eingebüßt, zutreffende physiologische Vorstellungen über die Natur solcher morphogenetischer Felder aufzubauen. Doch ihre Kernvorstellung, die bereits schon von BOVERI scharf formuliert worden war, *ein quantitatives Strukturgefälle (Blastemfeld) als Ursache qualitativ verschiedener Differenzierung*, ist durch die neuere Forschung weitgehend gerechtfertigt worden (s. auch DALCQ und PASTEELS 1937, LINDAHL 1936, RUNNSTRÖM 1928 d).

Wir verzichten hier absichtlich auf eine umfassende historische Darstellung und Entwicklung dieser Probleme. Wir wollen vielmehr im folgenden versuchen, das heute bekannte experimentelle Material mit Hilfe der an dieser Stelle skizzierten Fragestellung zu sichten. Wir können das um so eher tun, als gerade in den letzten Jahren durch eine Reihe von Autoren der Übergang von der klassischen zu der neueren Art der Fragestellung weitgehend vorbereitet worden ist. Es sind dies: SPEMANN (1936), der in vollendeter Weise die klassische Vorstellungswelt mit den Gedanken der Feld- und Gradiententheorien kritisch vergleicht, HUXLEY und DE BEER (1934), die weitgehend das CHILDsche Gedankengut anwenden, PAUL WEISS (1935, 1939), der vor allem seine eigenen Feldvorstellungen entwickelt, und schließlich DALCQ (1941), der eine Synthese der verschiedenen Ergebnisse auf Grund eigener Hypothesen vornimmt. Ferner hat NEEDHAM in einer Reihe von Übersichten, zuletzt 1942, das Formbildungsgeschehen vom Gesichtspunkt des Biochemikers aus dar-

gestellt. Gerade das letzterwähnte Buch enthält eine Fülle anregender Hinweise und Betrachtungen, so daß wir weiterhin mehrfach darauf Bezug nehmen werden. Im folgenden kommt es freilich nicht auf die Wiedergabe oder die Diskussion des in den erwähnten Werken Gesagten an, sondern wir wollen versuchen, an ausgewählten Beispielen die Probleme der blastematischen Morphogenese für die physiologische Analyse zugänglich zu machen.

Kann das *Prinzip der plastischen Blastemfelder* der Entwicklungsmechanik von Echinodermen und Amphibien zugrunde gelegt werden, so bedeutet das, daß dieses Prinzip bei der Untersuchung *stofflicher Faktoren* in der Frühentwicklung berücksichtigt werden muß. Denn in den Blastemfeldern erfolgt die allmähliche Aufteilung in das Anlagenmuster für funktionell und biochemisch ganz verschiedene Organe. Wir erinnern daran, daß das Blastem der Randzone die Chorda mit ihren Faserproteinen, die Somiten mit ihren kontraktilen Eiweißen, das exkretorische System der Niere, das seröse Epithel der Seitenplatten und die hämoglobinhaltigen Blutzellen bildet. Durch lebende oder tote Induktoren kann dieselbe Blastemregion je nach ihrer Beeinflussung verschiedene der genannten Differenzierungen leisten. Es sind womöglich anfänglich nur *quantitative* Differenzen in den verschiedenen Regionen des Blastemfeldes für eine Bestimmung verschiedener Entwicklungsrichtungen verantwortlich, die später zu großen qualitativen biochemischen und funktionellen Unterschieden führen. *In der Frage, wie durch quantitativ abgestufte stoffliche Wirkungen qualitativ verschiedene Entwicklungsvorgänge in Gang gesetzt werden können, liegt ein Grundproblem nicht nur der physiologischen Embryologie, sondern überhaupt der allgemeinen Biologie.* Wir sind heute noch weit von einer Lösung entfernt. Aber gerade die embryonalen Blastemfelder eignen sich als Versuchsobjekte für das Studium dieses Problems sehr gut. Hier sollte sich feststellen lassen, welche *Strukturveränderungen* und welche *Stoffwechselvorgänge* mit der Entwicklung und Ausgestaltung der Blastemfelder verknüpft sind, eine Fragestellung, die sowohl am Seeigellei (RUNNSTRÖM, LINDAHL u. a.) als auch am Amphibienkeim (NEEDHAM, WADDINGTON, F. G. FISCHER, J. BRACHET u. a.) in den letzten Jahren in Angriff genommen worden ist. Wenn bis jetzt noch kein tieferer Einblick in diese Fragen gewonnen werden konnte, so liegt das z. T. daran, daß unsere Kenntnisse der Biochemie der Proteine, Nukleotide, Phosphatide und Sterine, die für die Morphogenese entscheidend wichtig sind, zu wenig weit entwickelt sind. So ist es im jetzigen Zeitpunkt nur möglich, die Ansätze der neuen Fragestellung darzustellen und auf besonders aussichtsreiche Probleme hinzuweisen.

§ 3. Die Topogenese (Gestaltung) des embryonalen Grundplanes – Ihre entwicklungsmechanischen und physiologischen Grundlagen

Für die Entwicklung des embryonalen Grundplanes ist nicht nur die Organisierung plastischer Blastemfelder (das Determinationsgeschehen) von großer Bedeutung, sondern ebenso wesentlich ist die gegenseitige Lagerung der

Blasteme zueinander und der Verlauf der Gestaltungsbewegungen, die sie ausführen, kurz ihre *Topogenese*. Da das Problem der unsichtbaren Organisierung der Blastemfelder jahrzehntelang im Mittelpunkt der Forschung stand, haben die topogenetischen Faktoren erst relativ spät das ihnen zukommende Interesse gefunden. Die Topogenese der Amphibienfrühentwicklung wurde vor allem von VOGT (1922—1939), HOLTFRETER (1929—1939) und dem Verfasser (1926 bis 1938) näher untersucht. Bei den Insekten hat SEIDEL die gegenseitige Abhängigkeit von Determinationsprozeß und Topogenese eingehend dargelegt. Am wenigsten ist die Rolle der Topogenese bei den Echinodermen herausgearbeitet worden. Das mag wohl darauf beruhen, daß hier die Vorgänge der Determination und der Gestaltung weniger scharf voneinander getrennt werden können. Immerhin geben Beobachtungen von HÖRSTADIUS und MOORE einen ersten Einblick in die Wirkung topogenetischer Faktoren bei den Echinodermen.

Bei der Analyse der frühembryonalen Topogenese stellt sich vor allem die Frage, wie weit die Gestaltung (etwa Invagination, Epithelbildung) der Blasteme *autonom* oder *korrelativ* zustande komme, d. h. wie weit Blasteme normale topogenetische Leistungen isoliert vollbringen können oder wie weit sie dabei der Mitwirkung der Nachbarblasteme bedürfen. Wichtig ist ferner die Tendenz der Blasteme, sich voneinander abzusondern (Mesenchym der Echinodermen sondert sich vom Entoderm, Neuralplatte der Amphibien von der Epidermis), ebenso die Tendenz mancher Blasteme, sich aneinanderzulagern (Mesenchym der Echinodermen an die Innenseite des Ektoderms, Chordaplatte der Amphibien an das Neuralepithel). Mit HOLTFRETER (1939 a, b) soll die Tendenz zur Absonderung als *negative Affinität*, diejenige zur Aneinanderlagerung als *positive Affinität* bezeichnet werden. Diese positive oder negative Affinität kann bestehen zwischen Zellen innerhalb verschiedener Bereiche desselben Blastems. (Verschiedene Zonen der Amphibienblastula), dann ist sie *intra-blastematisch*, oder sie äußert sich zwischen zwei Blastemen, die sich flächenhaft aneinanderlagern (Neuralplatte und Urdarmdach der Amphibien), dann ist sie *interfazial*. Für die eingehende Begründung dieser Bezeichnungen sei auf § 95c verwiesen.

Die Verklebung von Zellverbänden ebenso wie die Loslösung und die gegenseitige Abstoßung von Zellgruppen muß auf den Oberflächeneigenschaften des Ektoplasmas der Zellgruppen beruhen. So kann das Ektoplasma je nach der Einlagerung bestimmter Substanzen, grob gesagt, hydrophile oder hydrophobe Eigenschaften haben. Es braucht wohl kaum ausführlich auseinandergesetzt zu werden, welche Bedeutung eine physikalisch-chemische Analyse der stofflichen Grundlagen der Affinitäten für das Verständnis der Gestaltungsbewegungen, der Formbildung überhaupt, sowie des gutartigen wie des bösartigen Wachstums haben dürfte. Aus diesem Grund soll die Zell- und Blastemaffinität (s. § 94—98), soweit es die heute noch spärlichen Angaben zulassen, in der folgenden Darstellung berücksichtigt werden.

§ 4. *Die Bedeutung der Zellstrukturen (Zytosysteme)
für den Ablauf der Frühentwicklung*

Neuerdings setzt sich die Einsicht immer mehr durch, daß der geordnete Ablauf der Lebensvorgänge in hohem Maße an die Feinstruktur der Zellen und Gewebe gebunden ist. Gewisse enzymatische Spaltungen, die nervöse Erregungsleitung, die Muskelkontraktion und die Vorgänge der Resorption und der Exkretion werden von Plasmastrukturen getragen, die einen sehr charakteristischen Feinbau besitzen. Dieser Feinbau ermöglicht zusammen mit den charakteristischen chemischen Eigenschaften der molekularen Bausteine den Ablauf der genannten Lebensvorgänge (FREY-WYSSLING 1938, J. W. SCHMIDT 1939).

Da liegt die Frage sehr nahe, ob nicht auch die Zellstrukturen und ihre Topik (ihre räumliche Ordnung) im Entwicklungsgeschehen von ausschlaggebender Bedeutung sind und deshalb bei einer Darstellung der physiologischen Embryologie eingehende Berücksichtigung verdienen (RUNNSTRÖM 1928 b, c; MONNÉ 1942 a, b). In der Tat liegen heute schon genügende Hinweise dafür vor, daß gewisse Strukturen der Eizelle und der jungen Entwicklungsstadien Träger von entwicklungsphysiologischen Funktionen sind. Auf die wichtigsten Gebilde, die uns in den folgenden Darstellungen mehrfach beschäftigen werden, sei hier kurz verwiesen. Da diese Strukturen sehr kompliziert gebaut sind, bezeichnen wir sie zusammenfassend als Zytosysteme.

Vor allem sei an dieser Stelle *die Rinde* der Eizelle (JUST 1931, 1939) und der Furchungsstadien genannt. Für das Tubifexei (LEHMANN 1941 b) und das Seeigellei (s. § 25) ist nachgewiesen worden, daß in ihrer Rinde ein entwicklungsmechanisches Muster lokalisiert ist. Sie ist gegenüber der Zentrifugierung ein recht stabiles Gebilde, das vermutlich eine sehr komplizierte submikroskopische Feinstruktur besitzt.

Von der Eirinde leitet sich z. T. wenigstens das System der *ektoplasmatischen Zellwände* der späteren Forschungsstadien und der frühembryonalen Blasteme ab (LEHMANN 1932), von MOORE (1930—1940) als System der *interzellulären Matrix* bezeichnet. Vermutlich sind diese ektoplasmatischen Zellwände ebenfalls wesentlich für den Aufbau des entwicklungsmechanischen Musters der Blastemfelder und sehr wahrscheinlich sind sie auch die Träger der im vorhergehenden Paragraph erwähnten Affinitäten. Somit stellt sich der entwicklungsmechanischen Forschung die Aufgabe, die genannten Faktoren mit Sicherheit in den Zellwänden zu lokalisieren und der physiologischen Forschung die Frage, wie weit diese Eigenschaften an bestimmte chemisch und physikalisch definierbare Bestandteile der Feinstruktur gebunden sind.

Auch die Feinstruktur des *Endoplasmas* bzw. sein Gehalt an typischen Strukturelementen ist von Bedeutung. Nach den Untersuchungen MONNÉS (1944) lassen sich im Grundzytoplasma vieler tierischer Zellen, so auch des Seeigelleies (vgl. auch § 7 und 25), zwei Komponenten feststellen: eine faserhaltige, das *Plastin* (FREY-WYSSLING 1938), das der Gel- und Strukturbildung fähig

und besonders reichlich in den Zellwänden enthalten ist; zudem eine flüssige Komponente, in der geformte Elemente wie die Mitochondrien und die Dotterkörner suspendiert sind: das *Enchylema*. Ferner sei an die verschiedenartigen Plasmen des Aszidieneies erinnert, auch die Polplasmen des Eies von Tubifex scheinen zu diesem Typus zu gehören. Sowohl das Mesoplasma der Aszidien (RIES 1938) als auch das Polplasma von Tubifex (LEHMANN 1941 b) zeichnen sich durch ihren Reichtum an Indophenoloxydase aus. Auch das Endoplasma des Amphibieneies scheint, wie wir sehen werden, in Territorien mit verschiedenen Eigenschaften aufgeteilt zu sein. Doch lassen sich diese Bereiche bis jetzt physiologisch nicht näher charakterisieren. Hier liegen noch wesentliche Aufgaben für die experimentelle Analyse: die strukturelle und physiologische Kennzeichnung entwicklungsgeschichtlich wichtiger Plasmazonen.

In den allerletzten Jahren haben die winzigen geformten Elemente, die besonders in physiologisch sehr aktiven Organen, wie der Leber, reichlich vorkommen, die *Plasten*, zu denen u. a. auch die *Mitochondrien* und *Lipochondrien* (RIES 1938) gerechnet werden, erneut großes Interesse gefunden. Denn es scheint sich um kompliziert strukturierte Gebilde (CLAUDE 1941) zu handeln, die eine ganze Reihe von Fermenten tragen (JEENER und BRACHET 1941). Ausgehend von den Befunden und Deutungen BRACHETS werden wir im folgenden auf die Erscheinungen hinweisen, die für eine besondere Rolle der Mitochondrien bei gewissen Entwicklungsvorgängen sprechen.

Bei all den genannten Zellstrukturen stellt sich die Frage, wie weit sie durch ihre besondere Anordnung, ihre *Topik*, einerseits als Träger entwicklungsmechanischer Leistungen und andererseits als Träger spezifischer Stoffwechselsysteme den Entwicklungsablauf mitbestimmen. Daran schließt sich die Frage, wie weit die in den Zellen diffus verbreiteten Stoffwechselsysteme (LINDERSTRÖM-LANG und HOLTER 1940) mit der Mikrotopik der in den Zellstrukturen lokalisierten Systeme zusammenarbeiten. Das Stoffwechselgeschehen embryonaler Gewebe gewinnt vor allem dann für den Entwicklungsphysiologen ein besonderes Interesse, wenn es mit der Makro- und der Mikrotopik der Blasteme und mit der Aufrechterhaltung und Umgestaltung von Blastemfeldern in Zusammenhang gebracht werden kann. Deshalb verdient die Strukturerecherche von Zytosystemen, wie der Rinde, des Endoplasmas und der Mitochondrien einen möglichst vielseitigen Einsatz der modernsten Forschungsmittel.

Die Beispiele der Blastemfelder, der Topogenese und der Zytosysteme dürften wohl deutlich gezeigt haben, wie unmittelbar bereits heute aus den entwicklungsmechanischen Erkenntnissen bei den Echinodermen und Amphibien das Bedürfnis nach Einsicht in die stofflichen Bedingungen embryonaler Formbildung herauswächst. Die Forderung, die Abhängigkeit organisierter lebender Strukturen von stofflichen Bedingungen zu untersuchen, entspringt heute

nicht mehr dem Bedürfnis, letzte weltanschauliche Fragen experimentell zu lösen, sondern sie ist die einfache Folge aus der Entwicklung verschiedener Forschungsrichtungen, die heute zur Synthese drängen: Morphologische Embryologie, Entwicklungsmechanik, submikroskopische Strukturanalyse des Protoplasmas, Histochemie und mikroenzymatische Forschung. Die Zusammenarbeit dieser Forschungsrichtungen zu fördern, sei das Hauptziel der folgenden Darstellung.

I. BUCH
ECHINODERMEN

§ 5. *Vorbemerkungen*

Die Darstellung dieses Buches ist entsprechend den Forschungsgebieten aufgebaut, die in der Einleitung umschrieben wurden. Als Grundlage dient eine Übersicht *der Normogenese* der Echinodermen, die die Entwicklung vom Ei bis zur Pluteuslarve umfaßt. Daran schließt sich ein Abschnitt, in dem die *entwicklungsmechanische Analyse* der Frühentwicklung der Echinodermen dargelegt werden soll. Daraus ergibt sich ein Bild von den wichtigsten unsichtbaren Blastemfeldern, welche für die Entwicklung des Pluteusgrundplanes verantwortlich sind, insbesondere des animal-vegetativen und des dorsoventralen Funktionskomplexes. Aus dem Problemkreis *der physiologischen Embryologie* lassen sich die Ergebnisse, die die Abhängigkeit von Eistruktur und Furchung von stofflichen Faktoren zeigen, an die Darstellung der Normogenese anschließen. Die Resultate über die stofflichen Bedingungen des animal-vegetativen und des dorsoventralen Funktionskomplexes sind eng mit der Entwicklungsmechanik dieser Funktionskomplexe verknüpft. Außerdem existieren zahlreiche Angaben über den *Stoffwechsel* der Seeigelkeime, die sich vorderhand noch nicht näher mit Formbildungsvorgängen in Beziehung setzen lassen. Deshalb verzichten wir darauf, diese Befunde in unserer Darstellung eingehender zu berücksichtigen.

1. TEIL
NORMOGENESE

§ 6. Die Pluteusgestalt als erste Etappe der Normalentwicklung

Die Embryonalentwicklung führt vom Ei zunächst zur Pluteuslarve (s. Abb. 1). Es sind vor allem die Entwicklungsvorgänge dieser Etappe, die genauer analysiert wurden. Die Fragestellung, die die experimentelle Embryologie des Seeigels beherrscht, lautet demnach: *In welcher Weise formt sich das Ei in*

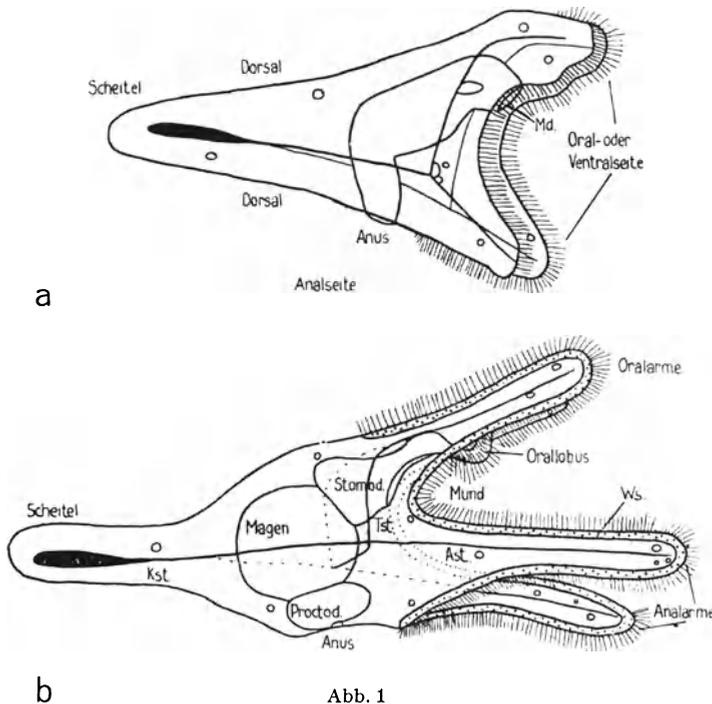


Abb. 1

Bau der Pluteuslarve von *Paracentrotus* (nach HERBST 1896). — a) Jüngerer Stadium mit kurzen Armen. b) Vollerwickelter Pluteus. Nähere Beschreibung s. Text.

die Gestalt des Pluteus um? Als Grundlage für die weitere morphologische Betrachtung ist es zunächst notwendig, die typische Pluteusgestalt in ihren Grundzügen zu kennen und daran anschließend den normalen Verlauf der Entwicklung vom Ei bis zum Pluteus, die *Normogenese* darzustellen. In Anlehnung

an DALCQ (1938) soll die *Normalentwicklung Normogenese* genannt werden. Stark von der Norm abweichende Entwicklungsvorgänge nennen wir in Abweichung von DALCQ, der diese als Paragenese bezeichnete, «*Anormogenese*».

Die *Pluteuslarve* (Abb. 1 a und b) besitzt einen pyramidenförmigen Körper, an dessen Basis die beiden Oral- und die beiden Analarms ansetzen. Zwischen den vier Armen liegt das Mundfeld, das von einer Wimperschnur (Ws) eingefasst wird. Die Wimperschnur folgt in ihrem Verlauf den Armen. Am einfachen Darmtraktus ist das Stomodäum (Std) mit dem Mund (Md) ektodermaler Herkunft, während der größere Teil des Ösophagus, der Magen und das Proktodäum entodermal sind. Das Skelett besteht aus folgenden Stäben: den Oral- (Ost) und den Analstäben (Ast), den Körperstäben (Kst) und den Transversalstäben (Tst). Die Larve ist bilateral symmetrisch gebaut, außerdem unterscheiden RUNNSTRÖM, HÖRSTADIUS und LINDAHL an ihr eine «Ventral»-Seite (Abb. 1a), welche die Seite des von der Wimperschnur umgebenen Mundfeldes sowie die Analseite vom Mundfeld bis zum Anus umfaßt, während die «Dorsal»-Seite aus der Analseite vom Anus bis zum Scheitelpol sowie aus der ganzen abanal Seite besteht (HÖRSTADIUS 1928, S. 671). Es liegt auf der Hand, daß die Bezeichnungen «ventral» und «dorsal» ganz andere Körperregionen beim *Pluteus* als beim Wirbeltierembryo umfassen. Sie sind deshalb irreführend und sollten zum mindesten nur in Anführungszeichen oder besser überhaupt nicht mehr gebraucht und durch geeignete Ausdrücke ersetzt werden.

§ 7. Der Bau des reifen Eies

Die Morphologie des reifen Eies bietet ein ganz besonderes Interesse. Denn es müssen bestimmte Eistrukturen vorhanden sein, welche die Grundlage des Musters der Blastemfelder darstellen, seien diese Strukturen nun der mikroskopischen oder der submikroskopischen Strukturanalyse zugänglich. Die insbesondere von FREY-WYSSLING und J. W. SCHMIDT entwickelten polarisationsoptischen Methoden haben die nötigen Grundlagen für die Feinstrukturanalyse geschaffen. Nach MONNÉ (1944), der, von den Vorarbeiten RUNNSTRÖMS ausgehend, mit den genannten Methoden arbeitete, enthält das Grundzytoplasma des Echinodermeneies zwei Phasen (s. Abb. 13c): 1. eine *gelartige, strukturierte* Phase, die wir mit FREY-WYSSLING (1938) als *Plastin* bezeichnen, 2. eine flüssige Phase, in der die Mitochondrien und die Dotterkörner suspendiert sind, das *Enchylema* (MONNÉ).

Die Fibrillen des *Plastins* bestehen aus chromophoben Fäden und basophilen Körnchen, die miteinander wie in einer Perlschnur alternieren (Abb. 13c). So erinnert ihr Aufbau stark an denjenigen der Chromonemata. Die Fibrillen scheinen aus Molekülen von Proteinen, Lipoiden und Nukleinsäuren aufgebaut zu sein. Die fadenförmigen Protein- und Nukleinsäuremoleküle sind parallel zueinander gelagert und die stabförmigen Lipoidmoleküle stehen senkrecht auf

den Faserlängsachsen. Die negative Doppelbrechung wird vor allem durch sie verursacht. Die Nukleinsäuremoleküle sind hauptsächlich in den Granula angehäuft. Die umhüllenden Lipoidmoleküle sollen eine Art von Kitt bilden, der das Gerüst der Plastinfasern zusammenhält. Die tangentielle Aneinanderlagerung der Fasern wird begünstigt durch die große Menge von Lipoiden, die im Zytoplasma enthalten ist.

Das flüssige Enchylema enthält die Mitochondrien (s. § 112), die nicht mit den basophilen Granula identisch sind, und die Dotterkörner. Es kann durch Zentrifugierung vom Plastin abgetrennt werden (s. § 25, 26).

Das Zytoplasma ist deutlich radiär geschichtet. Die *ektoplasmatische* Außenschicht oder die *Rinde* besteht vor allem aus einem stark verdichteten Film von Plastinfasern (Abb. 13c). Diese kann durch Zentrifugierung nicht verlagert werden. Darunter liegt eine gleichfalls sehr zähe Schicht, das *subkortikale* Ektoplasma.

Das *Endoplasma* enthält Plastin und Enchylema in ziemlich homogener Durchdringung.

Im ganzen zeigt das Ei eine ausgesprochene *Polarität*. Die Reifungsspindel liegt am animalen Pol. Das Pigment des subkortikalen Plasmas ist bei *Paracentrotus* vor allem in einem äquatorialen Bereich angehäuft. Diese Verteilung des Pigments wird trotz der starken Substanzverlagerungen während der Furchung bis zum Blastulastadium beibehalten.

§ 8. Die Plasmaverteilung während der ersten Furchungsvorgänge

Wenn man die auffallenden Plasmaverlagerungen während der ersten Furchungsvorgänge in ihrer Bedeutung zu würdigen versucht, muß man sich der Tatsache stets erinnern, daß die Furchungsvorgänge die bipolare Lage des entwicklungsmechanischen Musters in unserem Eitypus im ganzen nicht verändern.

Während sich die Spindel mit den Chromosomen allmählich streckt und das Anaphasenstadium erreicht, häuft sich subkortikales, stark plastinhaltiges Plasma in der Zone an, welche etwa durch die Äquatorialebene der Teilungsspindel bezeichnet wird. Sobald die Chromosomen die Anaphasenstellung erreicht haben, treten starke Strömungen im Protoplasma auf (s. Abb. 14d). Die verdichtete Zone des subkortikalen Plasmas stößt zungenartig gegen die Spindelzone vor. Gleichzeitig vergrößert sich auch die Eirinde, indem sie mehr und mehr als Falte in den pseudopodienartig vorstoßenden Ring des subkortikalen Plasmas vordringt. Es ist festgestellt worden (MOTOMURA 1933), daß sich dabei die eigentliche «Außenrinde» in die Furche hinein ausbreitet und daß die Rinde der Furchungszone hauptsächlich vom Plasmalemma neugebildet wird (s. Abb. 16), ähnlich wie die Rinde des vorstoßenden Amöbenpseudopodiums stets vom Plasmalemma aufgebaut wird. Da die Rinde am Ende der Furchung eine polare Ordnung zeigt, die im ganzen derjenigen des ungefurchten Eies entspricht, so spricht auch dieser Befund dafür, daß nur die

Außenrinde und nicht das subkortikale Plasma an die Bildung der neugebildeten Zellwand beiträgt. Eine weitere Untersuchung dieser «morphologischen» Frage ist wesentlich für die entwicklungsmechanische Frage nach der Lokalisierung eines Anlagenmusters, besonders in der Rinde des Eies. Das Ergebnis der ersten Furchungsteilungen besteht darin, daß das Endoplasma in Portionen aufgeteilt wird, die allseitig von Wänden aus subkortikalem Plasma umschlossen sind. Die Furchung bewirkt, daß die Kontaktfläche zwischen Ektoplasma und Endoplasma erheblich vergrößert wird, ebenso wie auch die Kontaktfläche zwischen Karyo- und Zytoplasma durch die Zunahme der Furchungskerne stark vermehrt wird. Dabei bleibt die polare Verteilung gewisser Partikel (Pigmentring) und wohl auch Strukturen (animal-vegetatives Muster) im ganzen unverändert.

§ 9. *Der weitere Ablauf der Furchung
und die präsumptiven Anlagenbezirke der Blastula von Paracentrotus*

a) *Das Furchungsmuster* (Abb. 2). In einer Reihe von charakteristischen Furchungsschritten wird bei *Paracentrotus* ein sehr regelmäßiges Furchungsmuster erreicht. Beim ersten Teilungszyklus steht die Spindel horizontal (2b), ebenso wie die Spindeln des zweiten Teilungszyklus (2c). Im dritten Teilungszyklus

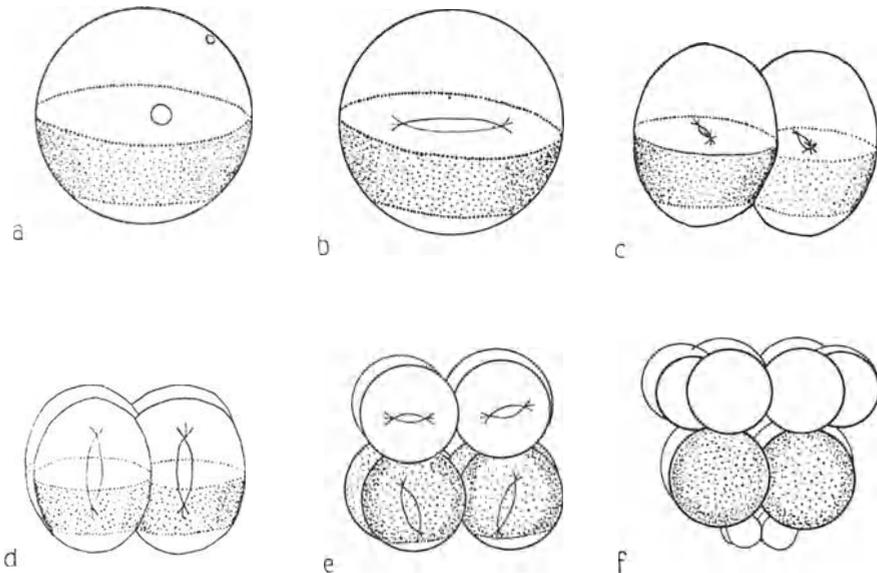


Abb. 2

Schematische Darstellung des Furchungsablaufs und der Spindelstellung bei *Paracentrotus* (nach HÖRSTADIUS 1928). — a) Reifes Ei. b) Spindel des 1. Furchungszyklus. c) Spindeln des 2. Zyklus. d) Spindeln des 3. Zyklus stehen vertikal. e) 8-Zeller. f) 16-Zeller.

drehen sich die Spindeln in eine vertikale Stellung (2d). So entstehen die 4 animalen *Mesomeren* und die 4 vegetativen *Makromeren* (2e). Im vierten Teilungszyklus (2f) stellen sich die Spindeln der Mesomeren horizontal und lassen einen Achterkranz animaler Zellen entstehen. Die Spindeln der Makromeren nehmen eine vertikale Stellung ein. Die Teilung ist stark inäqual. So kommt es zur Bildung des Kranzes der *Makromeren* und der am vegetativen Pol liegenden *Mikromeren*. Im fünften Teilungszyklus (3b) stehen die Spindeln im animalen Bereich vertikal und bilden den 1. und 2. animalen Zellkranz. In den Makromeren stehen die Spindeln horizontal und bilden den Achterkranz der Makromeren. Ebenso entstehen 8 Mikromeren. Der 6. Zyklus (3c) führt zum 64-Zellenstadium (4 Std. bei 20°). Nun sind vorhanden: zwei animale Kränze mit je 16 Zellen, zwei vegetative Kränze mit je 8 Zellen und die Mikromeren. Binnen kurzem schließen sich die Zellen dieses Stadiums zur einheitlichen Hohlkugel der Blastula (3d) zusammen (6 Std. bei 20°).

b) *Das Muster präsumptiver Anlagen* (Abb. 3c). Durch Kombination von ungefärbten mit vital gefärbten Zellkränzen konnte vor allem HÖRSTADIUS (1935) die präsumptiven Bereiche des *Pluteus* genau in den Zellkränzen des 64-Zellenstadiums lokalisieren. Die Mikromeren (schwarz) bilden das primäre Mesenchym, aus denen die Skelettbildner hervorgehen. Aus dem zweiten

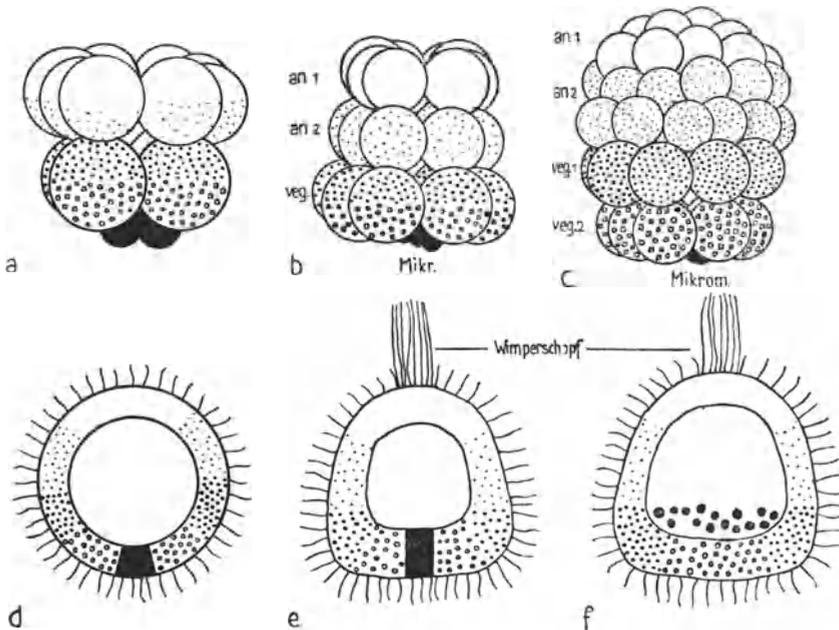


Abb. 3

Das Muster der präsumptiven Anlagebezirke nach den Vitalfärbungsversuchen nach HÖRSTADIUS (1935), mit Angabe des Entwicklungsalters bei 20°. — a) 16-Zeller. b) 32-Zeller (4 Std.). c) 64-Zeller. d) Noch nicht geschlüpfte Blastula (6 Std.). e) Geschlüpfte Wimperschopfblastula (8–10 Std.). f) Mesenchymblastula (12–14 Std.).

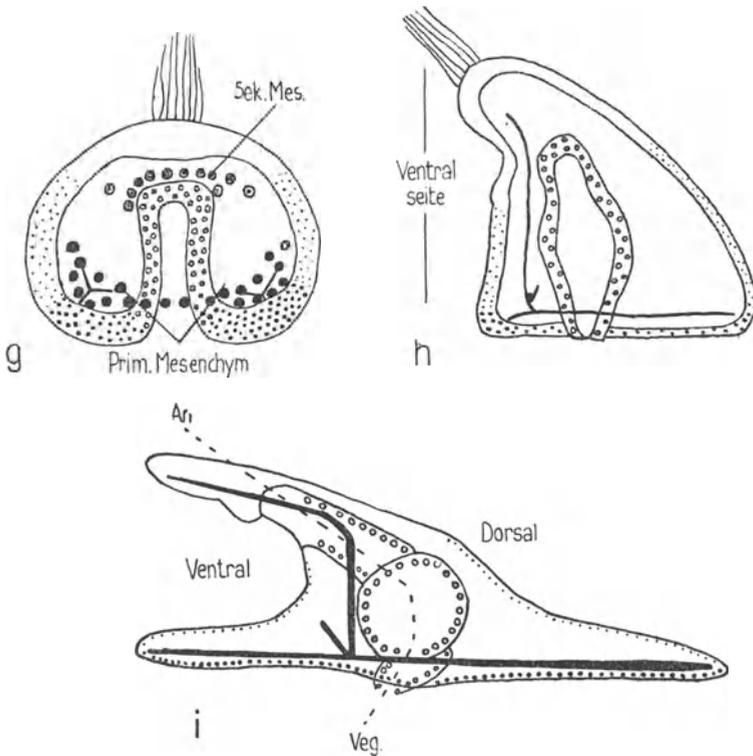


Abb 3

g) Gastrula mit sekundärem Mesenchym und Dreistrahlern (18 Std.) h) Junger Pluteus mit Bildung des Mundfeldes. i) Vollentwickelter Pluteus. Weitere Erklärung s. Text.

vegetativen Kranz (kleine Kreise) = veg_2 entsteht das Entoderm, das Mesoderm und das sekundäre Mesenchym. Der erste vegetative Kranz (grob punktiert) = veg_1 bildet Ektoderm, und zwar das Ektoderm der Analseite bis zum Scheitel und die anale Seite der Analfortsätze. Der oberste animale Kranz (nicht punktiert) = an_1 bildet die Oralfortsätze und das Stomodäum, an_2 (leicht punktiert) bildet das restliche Ektoderm zwischen den Arealen, die aus an_1 und veg_1 stammen.

§ 10. Die Organisation der Blastula

Durch die Vorgänge der Furchung wird das System des Eies stark umgewandelt, ohne daß dabei die kugelige Form und die Gesamtverteilung gewisser Substanzen wesentlich verändert wird. Es ist nun die ganze Plasmamasse des Keimes viel stärker strukturiert. Das gesamte Material bildet jetzt die Wand einer Hohlkugel, deren Lumen mit Flüssigkeit erfüllt ist (Abb. 14). Die Wand besteht aus zahlreichen Zellen. Die Zellteilungen der Furchung haben das gesamte Eiplasma in ein *Wabenwerk* umgewandelt. Die Wände der Zellen be-

stehen aus Ektoplasma, ihr Inhalt aus Endoplasma und Kern. Die *ektoplasmatische Wandsubstanz des ganzen Zellverbandes bildet eine einheitliche Schaumstruktur*, die wenigstens mit den üblichen optischen Mitteln nicht weiter aufgelöst werden kann, es ist das einheitliche System der Zellgrenzflächen oder der *interzellulären Matrix*, das dank seiner Kontinuität einen deutlich synzytialen Charakter (MOORE 1930) hat. Vor allem die an das Außenmedium grenzende Fläche dieses Systems, die wohl größtenteils der ursprünglichen Eirinde entspricht, stellt eine einheitliche, gut gefügte Oberfläche dar. Ähnlich verhält sich auch die innere, dem Blastocoel zugewandte Fläche des Ektoplasma-Wabenwerks der Zellen.

So ist die Blastula kein summenhaftes Aggregat von Zellen, sondern eine einheitliche, relativ stabile Hohlkugel, deren Wand ein zelliges *Blastem* ist, zusammengefügt durch das ektoplasmatistische Wabenwerk der Zellwände. Die einzelnen Zellen oder Zellgruppen sind auf diesem Stadium noch so wenig morphologisch differenziert, daß sie nicht sicher bestimmten Bezirken zugeteilt werden können. Ich möchte ganz allgemein einen solchen Zustand, *in dem nur morphologisch undifferenzierte embryonale Zellen, die in einem einheitlichen ektoplasmatistischen Wabenwerk zusammengefügt sind*, als *Blastemstadium* bezeichnen. Entweder kann sich der ganze Keim auf dem Blastemstadium befinden, oder aber nur einige seiner Bezirke.

§ 11. *Auftreten und Sonderung der ersten Primitivorgane und Larvalorgane von der Blastula bis zum Pluteusstadium*

Das eigentliche Blastemstadium dauert bei der Seeigelentwicklung nur sehr kurze Zeit. Bald beginnen die ersten Sonderungsvorgänge der Larvalorgane einzusetzen. HÖRSTADIUS (1936a) macht einige Angaben über den zeitlichen Verlauf dieser Vorgänge beim Keim von *Paracentrotus* in Roscoff bei einer Temperatur von ca. 20° (s. Tab. 1). 6 Stunden nach der Befruchtung hat der Keim eine runde Blastula ohne Zilien gebildet (3d). 8 Std. n. B. sind Wimperschopf und Zilien vorhanden (3e); die Blastula kreist langsam am Boden des Gefäßes. 10 Std. n. B. schwimmt die Blastula an der Oberfläche der Zuchtchale. Die vegetative Wand ist deutlich verdickt und besitzt eine kleine Kerbe genau am veg. Pol. 12 Std. n. B. beginnt die Einwanderung des primären Mesenchyms, das 14 Std. n. B. fertig gebildet ist (3f). 16 Std. n. B. setzt die Gastrulation ein, und die Mesenchymzellen bilden den Skelettbilderring. 18 Std. n. B. ist die Gastrulation abgeschlossen (3g), die Dreistrahler sind angelegt und das sekundäre Mesenchym ist gebildet. Die Gastrula zeigt auf diesem Stadium einen *bilateralsymmetrischen Bau*; denn der Darm wendet sich der künftigen Oralseite zu, die sich auf diesem Stadium abflacht (3h).

Nun wird die *Pluteusform* immer deutlicher, indem der Keim eine ausgesprochene Prismenform annimmt (Abb. 3h und 3i). Weiterhin bildet der animale Wimperschopf den Präorallobus. Die Wimperschnur des Mundfeldes entsteht, indem nur im Bereich der künftigen Wimperschnur Zylinderepithel und

Zilien erhalten bleiben, während in den übrigen Regionen des Keims der Zilienbesatz verschwindet und ein flaches Epithel entsteht. Es erfolgt auf der Oralseite die Bildung der animal liegenden Oralarme und der mehr veg. liegenden Analarme, gleichzeitig mit der Bildung der zugehörigen Skelettstäbe. Das Mundfeld bildet das ektodermale Stomodäum, welches sich mit dem Urdarm verbindet. Auf der Aboralseite entsteht die Scheitelpartie des Pluteus. So steht die Längsachse der Pluteuspyramide senkrecht auf der ursprünglichen animal-vegetativen Achse. Dabei wird die *Basis der Pyramide* durch die Arme und das von ihnen umschlossene Mundfeld gebildet. Es ist das diejenige Region des Pluteus, die *am reichsten an morphologischen Differenzierungen ist* und die nach der Terminologie von RUNNSTRÖM und seinem Kreis den Hauptanteil an der «Ventral»-Seite darstellt (s. auch Abb. 1b.)

Wie wir eben sahen, werden bei der Seeigelentwicklung schon sehr frühzeitig differenzierte Larvalorgane gebildet — wohl im Zusammenhang mit der planktonischen Lebensweise. Doch auch hier entstehen sie nicht unmittelbar aus dem Blastem der Blastula, sondern in der Regel ist ein kurzes Zwischenstadium eingeschaltet, das wir als *das Stadium des Primitivorgans* bezeichnen wollen.

Dies läßt sich gut am Beispiel der Darmentwicklung zeigen. Sobald die Gastrulation beginnt, erscheinen morphologisch faßbare Unterschiede zwischen Ektoderm und Entoderm. Nun setzen sehr verschiedenartige topogenetische Vorgänge ein. In dem Maße, in dem sich der Zellverband des präsumptiven Entoderms in das Keiminnere einrollt oder einstülpt, in dem Maße breitet sich der Zellverband des Ektoderms in der Keimoberfläche aus. Je mehr die Gastrulation fortschreitet, um so deutlicher werden auch die Unterschiede zwischen Ekto- und Entoderm. Abgesehen von den Regionen des Flimmerbandes bildet das Ektoderm ein flaches Plattenepithel, während im Urdarm kubische Zellen vorhanden sind. Obwohl Ekto- und Entoderm deutliche morphologische und histologische Unterschiede zeigen, kann man sie auf diesem Stadium doch noch nicht als «Organe» oder «Organsystem» bezeichnen, denn sie werden aus noch nicht voll differenzierten Embryonalzellen gebildet. Ektoderm und Entoderm haben für sich noch weitgehend den Charakter eines Blastems. Es ist daher angebracht, diese Organe besonders zu benennen: es sind «*Primitivorgane*». Etwas Analoges steckt ja schon in dem Ausdruck «Urdarm». Mit dem Ausdruck Primitivorgane soll gesagt werden, daß es sich hier um «Vorstufen» der definitiven Organe handelt. Im Sinne unserer Definition wäre auch die Neuralplatte der Amphibien ein Primitivorgan, d. h. *eine morphologisch gut abgrenzbare embryonale Einheit, deren Zellmaterial noch den Charakter eines embryonalen Blastems hat*. Dementsprechend haben wir auch das primäre Mesenchym der Echinodermenembryonen als Primitivorgan zu betrachten.

§ 12. *Geschwindigkeit der Normogenese bei verschiedenen Temperaturen*

Die Entwicklungsgeschwindigkeit der Seeigelkeime ist genau wie diejenige aller anderen tierischen Eier in hohem Maße von der Temperatur abhängig. Die Beziehung zwischen Entwicklungstempo und Temperatur ist vor allem

von PETER (1906), HÖRSTADIUS (1925) und EPHRUSSI (1933) genauer untersucht worden. Leider ist von diesen Forschern übersehen worden, daß schon innerhalb eines Eisatzes bei ein und derselben Temperatur erhebliche Schwankungen im Ablauf der ersten Teilungsvorgänge vorkommen. FRY (1936) hat dies im einzelnen für die ersten Teilungszyklen des Arbaciaeies nachgewiesen. Aus seinen Abbildungen geht hervor, daß sich vor allem die einzelnen Phasen des Mitosezyklus sehr stark überschneiden können (Abb. 4 a und b). Dieser Umstand ist bei der Bewertung der frühern Ergebnisse zu beachten.

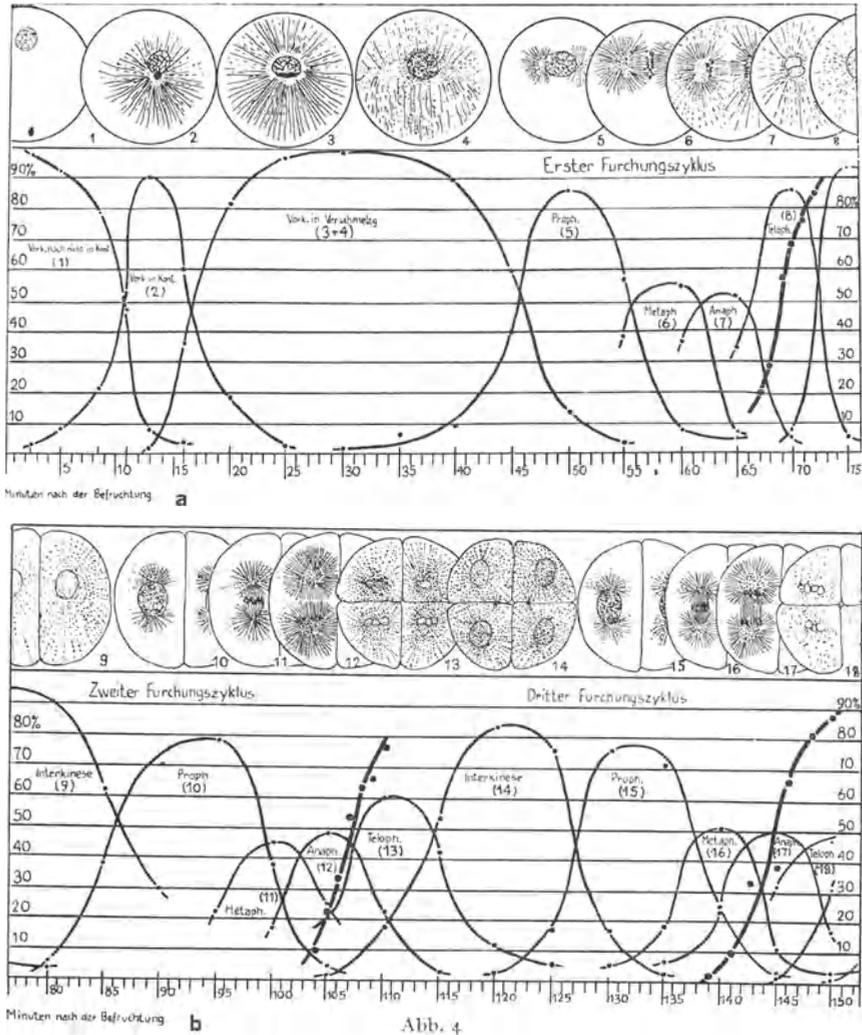


Abb. 4

Ablauf und Variabilität der Einzelphasen des 1.-3. Mitosezyklus von Arbacia bei konstanter Temperatur (FRY 1936). Die stark ausgezogene Linie zeigt das Einschneiden der Furche. Man beachte die große Variabilität der Mitosephasen.

Schon aus den bis jetzt vorliegenden Befunden ist zu ersehen, daß die Beziehung zwischen Temperatur und Entwicklungstempo nicht einfach ist. Einmal wurde gefunden, daß es jahreszeitliche Schwankungen des Entwicklungstempos bei ein und derselben Temperatur gibt, und ferner ergab sich, daß bei einer bestimmten Temperatursteigerung nicht alle Teilprozesse in gleichem Tempo beschleunigt werden.

1. Jahreszeitliche Schwankungen des Entwicklungstempos

Nach HÖRSTADIUS (1925) sind die Temperaturbereiche der Normalentwicklung bei *Paracentrotus lividus* von Neapel im Sommer und im Winter nicht dieselben. Im Winter können sich die Eier zwischen 8° und 23°, im Sommer zwischen 16° und 29° normal entwickeln. Nur der zwischen 16° und 23° liegende Temperaturbereich gestattet im Sommer und im Winter Normalentwicklung. Im Zusammenhang mit dieser je nach Jahreszeit verschiedenartigen Lage der Temperaturoptima stellte HÖRSTADIUS fest, daß die Furchungsgeschwindigkeit bei derselben Temperatur im Sommer und im Winter ganz verschieden war. Die Zeit, die zwischen zwei Furchungen bei 13° verstrich, betrug im Sommer 91 Minuten und im Winter 71 Minuten. Bei 26° dauerte die entsprechende Periode im Winter 30,8 Minuten und im Sommer 25 Minuten. Vergleichbare Werte lassen sich offenbar nur an Eiern von *Paracentrotus* gewinnen, die unter gleichen klimatischen Bedingungen abgelegt wurden. Dies muß bei all den Experimenten, bei denen die Entwicklungsgeschwindigkeit eine Rolle spielt, beachtet werden.

2. Phasenspezifische Abhängigkeit der Entwicklungsvorgänge von der Temperatur

Unter gleichen jahreszeitlichen Bedingungen sind die Unterschiede im Entwicklungstempo bei verschiedenen Temperaturen beträchtlich, wie EPHRUSSI (1933) und PETER (1905) fanden. So dauert die Entwicklung bis zur schwimmenden Blastula bei 10° 24 Stunden, bei 22,5° 7 Stunden. Aus diesen Angaben sowie aus der beigefügten Tabelle ergibt sich deutlich, daß es sehr wichtig ist, stets Entwicklungsdauer und erreichtes morphologisches Stadium für eine bestimmte Temperatur anzugeben.

Die Formel von PETER (1905):

$$\text{Log } Q_{10} = \frac{10}{t-t_0} (\log \vartheta_t - \log \vartheta_{t_0})$$

erlaubt es, ausgehend von der verschiedenen Zeitdauer, die ein Vorgang bei zwei beliebigen Temperaturen benötigt, die Beschleunigung zu berechnen, die dieser Vorgang bei einer Temperatursteigerung von 10° erfährt. In dieser Formel bedeutet t_0 die niedrigere Temperaturstufe, t die höhere Temperaturstufe, ϑ_t und ϑ_{t_0} die entsprechende experimentell festgestellte Dauer des Vorganges bei den beiden Temperaturstufen t und t_0 .

Tabelle 1.

Temperaturkoeffizienten verschiedener Entwicklungsvorgänge der Seeigeleier.

T°	a) Entwicklungsdauer bis zum Zweizellenstadium	Q_{10}
10,45 ^o	170 Min.	3,87
11,00 ^o	160 „	
12,9 ^o	122 „	
13,8 ^o	110 „	
14,9 ^o	95 „	
18,5 ^o	67 „	
20,95 ^o	57 „	
22,45 ^o	51 „	
24,15 ^o	47 „	
24,9 ^o	47 „	
26,3 ^o	45 „ (wird anormal)	1,61
T°	b) Mittlere Entwicklungsdauer bis zur schwimmenden Blastula	Q_{10}
10,1 ^o	24 h. 28 Min.	5,6
12,1 ^o	17 „ 20 „	
14,0 ^o	13 „ 18 „	
17,5 ^o	10 „ 02 „	
20,3 ^o	8 „ 07 „	
22,5 ^o	7 „ 00 „	
25,0 ^o	6 „ 08 „	
		2,23
		2,18
		1,96
		1,69

Ferner ist es bemerkenswert, daß Q_{10} bei niedrigen Temperaturen sehr viel größer ist als bei höheren. Das bedeutet, daß sich die Entwicklung bei niedrigen Temperaturen durch eine bestimmte Temperaturzunahme viel mehr beschleunigen läßt als bei höheren Temperaturen (s. Tab. 1).

Bei der feineren Analyse der Teilungsvorgänge fand EPHRUSSI (1933), daß die Beschleunigung der einzelnen Mitosephasen bei Temperaturzunahme nicht gleichmäßig ist, sondern für einzelne Vorgänge stark verschieden sein kann. Eine sehr geringe Beschleunigung (Q_{10}) zeigt die Periode von der Kernkopulation bis zum Verschwinden der Kernmembran (Q_{10} zwischen 1,30 und 1,40), eine größere die Periode der Äquatorialplatte (Q_{10} zwischen 1,70 und 1,90). Da EPHRUSSIS Befunde ohne Angabe der in seinen Präparaten auftretenden Variabilität mitgeteilt wurden (s. Abb. 4a und b), so ist es nicht klar, ob die zeitliche Begrenzung der einzelnen Phasen so scharf ist, wie es seine Tabelle vermuten läßt. Wenn auch so die Fehlerbreite in den Angaben des Verfassers

nicht ermittelt werden kann, so scheinen die Befunde doch wahrscheinlich zu machen, daß die einzelnen Phasen des Zellteilungszyklus in charakteristisch verschiedener Weise auf Temperaturveränderungen reagieren. Diese phasenspezifische Reaktionsweise der Einzelperioden des Teilungszyklus verdient besonderes Interesse. Denn in den Versuchen von HERLANT (1920) über die phasenspezifische Empfindlichkeit des Zellteilungszyklus gegenüber chemischen Wirkungen werden wir verwandten Erscheinungen begegnen. Immerhin sollten die Beobachtungen EPHRUSSIS unter Berücksichtigung der von FRY (1936) erfaßten natürlichen Variabilität wiederholt werden.

Auf alle Fälle darf man neben der beschleunigenden Wirkung der Temperatursteigerung auf die Gesamtentwicklung eine phasenspezifisch verschiedene Wirkung auf kurze Entwicklungsphasen nicht vernachlässigen. Dem Wechsel der Temperaturkoeffizienten von Phase zu Phase muß wohl ein entsprechender Wechsel der maßgebenden physikalisch-chemischen Faktoren zugrunde liegen.

2. TEIL

ENTWICKLUNGSMCHANIK

§ 13. *Grundfragen der Entwicklungsmechanik der Echinodermen*

Erst die genaue Kenntnis des morphologischen Entwicklungsablaufes gestattet es, die Fragestellung für die entwicklungsmechanische Analyse richtig zu formulieren. Für das Echinodermenei lautet die Frage im besonderen, wie weit schon im Ei und den ersten Furchungsstadien die Anlagen für die Pluteuslarve nachweisbar sind. Man könnte auch im Sinne der klassischen Entwicklungsmechanik fragen, wie weit im Ei *spezifische Entwicklungstendenzen für die einzelnen Organe in bestimmten Eiregionen* bereit liegen. Es ist das die Frage nach dem «Anlagenmuster» des Eies. Ebenso wichtig ist eine zweite Frage: *die Wandlungen des «Anlagenmusters» vom Ei bis zum Erscheinen der Primitivorgane* (die Determinationsvorgänge).

Um diese Fragen zu beantworten wird heute allgemein in der Entwicklungsmechanik und im besonderen bei den Echinodermen das ältere Verfahren der *Isolation und das neuere der Transplantation von Keimteilen* (HÖRSTADIUS) angewandt. Trotzdem diese Methoden zahlreiche Resultate ergeben haben, ist die Deutung der Befunde nicht einfach, und die Gewinnung eines widerspruchsfreien Bildes von der Art des «Anlagenmusters» und seiner Entwicklung setzt eine genauere begriffliche Abklärung voraus, die nicht immer im erwünschten Maße vorgenommen worden ist. Deshalb ist es notwendig, die entscheidenden Experimente eingehend darzustellen und die daraus abgeleiteten entwicklungsmechanischen Vorstellungen ausreichend zu begründen.

Durch die operativen Eingriffe werden sehr oft Keimtypen erzeugt, die sich abnorm entwickeln. Im Gegensatz zur Normogenese durchlaufen solche Keime eine *Anormogenese*. Wie wir sehen werden gibt es nicht beliebig viele verschiedene Arten, sondern nur wenige Typen von Anormogenesen. Die genaue Erfassung dieser Anormogenesen ist für die Auswertung der entwicklungsmechanischen Experimente und ihre Variabilität sehr wichtig. Wir müssen deshalb nicht nur Tabellen der Normogenese, sondern auch *Tabellen der wichtigsten Anormogenesen* aufstellen.

Diese lassen sich in einer kontinuierlichen Reihe ordnen. Dabei sind ihre extremen Endpunkte durch eine lückenlose Stufenleiter von intermediären Typen verbunden.

In gewissen entwicklungsmechanischen Experimenten ist die Streuung der Entwicklungsleistungen bei ein und derselben Versuchsanordnung recht erheblich. Eine *sehr große Variabilität* der auftretenden Typen ist bei einigen später zu besprechenden Transplantationsexperimenten geradezu *charakteristisch* und

kann für analoge Kombinationen mit einiger Wahrscheinlichkeit vorausgesagt werden. Es ist also bei der Auswertung der Befunde von Wichtigkeit, stets *das Gesamtbild der Variabilität* genau zu charakterisieren. Dies läßt sich erreichen mit Hilfe der *Anormogenesetabellen*, die eine Typenklassierung für die statistische und *graphische Darstellung* ermöglichen. Solche graphischen Übersichten geben ein einigermaßen zutreffendes Bild von der Leistungsfähigkeit isolierter oder transplanteder Keimteile unter bestimmten experimentellen Bedingungen. Gerade in dieser Hinsicht bietet das reiche Versuchsmaterial von HÖRSTADIUS sehr aufschlußreiche zahlenmäßige Angaben, die aber vom Autor selbst bisher kaum in dieser Weise ausgewertet worden sind. Die hier gebotenen graphischen Übersichten stützen sich in allem zwar auf die Zahlenangaben von HÖRSTADIUS, sind aber in dieser Weise und mit dieser Fragestellung nie von HÖRSTADIUS veröffentlicht worden.

2 Typen entwicklungsmechanischer Experimente sind in großem Umfang beim Seeigelkeim angewendet worden:

. 1. *Isolationsversuche*. Die erste bereits von DRIESCH aufgeworfene Hauptfrage der entwicklungsmechanischen Analyse lautet: Gibt es Bruchstücke (Fragmente) von Ganzkeimen, seien es Eier oder Furchungsstadien, welche isoliert harmonische Plutei liefern, also der Normogenese fähig sind? Wie verhalten sich ferner diejenigen Bruchstücke eines Ganzkeimes, die, isoliert nur Defektkeime ergeben, also einer Normogenese unfähig sind? Wie verläuft ihre Anormogenese?

2. *Transplantationsversuche*. Die zweite Hauptfrage der entwicklungsmechanischen Analyse lautet: Welche Wirkungen werden von verschiedenen Keimteilen auf die ihnen benachbarten Keimteile ausgeübt? Diese Frage kann beantwortet werden durch die *Kombination bzw. Transplantation von Keimteilen*, welche verschiedenen Regionen eines Ganzkeimes entstammen. Im Zusammenhang mit dieser Fragestellung kann auch geprüft werden, ob 2 Keimteile, von denen jeder allein als Isolat eine Anormogenese durchläuft, kombiniert der Normogenese fähig sind.

§ 14. Übersicht der wichtigsten Anormogenesen

Eine wichtige Reihe von Typen ergab sich bei den Isolations- und Transplantationsversuchen von HÖRSTADIUS. HÖRSTADIUS züchtete eine große Zahl von Keimfragmenten, die vegetatives und animales Material in mannigfaltigen Kombinationen enthielten. Daraus entwickelten sich die verschiedensten Keimformen.

Zunächst seien die wichtigsten von HÖRSTADIUS gefundenen Typen besprochen, und zwar in zwei Reihen. Die erste Reihe geht aus von den Keimen, die nach Isolierung der animalsten Region entstehen und die als *einseitig animale* Differenzierungen bezeichnet werden müssen. Die zweite Reihe geht aus von *einseitig vegetativen* Differenzierungen, die aus isolierten vegetativen Keimbereichen entstehen. Beide Reihen, die animale und die vegetative, führen über eine Anzahl von Zwischenstadien zum *normalen Pluteus*.

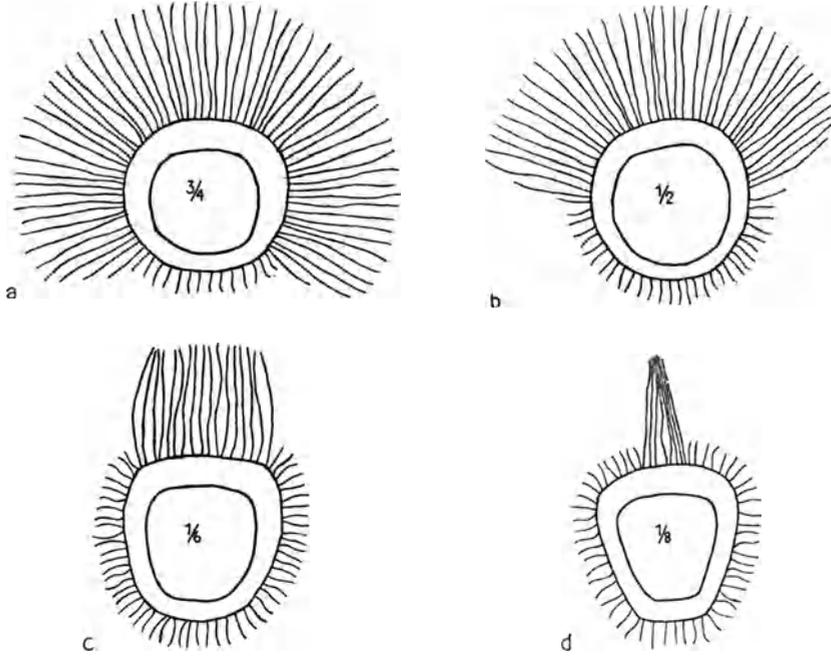


Abb. 5

Größe des Wimperschopfes bei verschieden stark animalisierten Keimen. a) Typus $\frac{3}{4}$. b) Typus $\frac{1}{2}$.
c) Typus $\frac{1}{6}$. d) Typus $\frac{1}{8}$. Weitere Erklärungen s. Text § 14a (nach HÖRSTADIUS 1935).

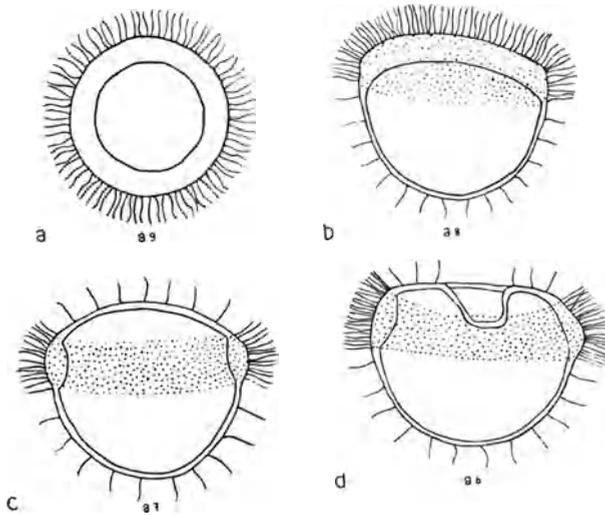


Abb. 6

Stark animalisierte Keime (§ 14a, 2). — a) a9, Zilienblastula. b) a8, Blastula mit Flimmerfeld.
c) a7, Blastula mit Flimmerband. d) a6, Blastula mit Flimmerband und Stomodäum.
(Nach HÖRSTADIUS 1935.)

§ 14 a. *Reihe animaler Anormogenesen* (s. Tab. 2, S. 56)1. *Verhalten des Wimperschopfes* (HÖRSTADIUS 1935, S. 283 ff.).

Am ersten Tag nach der Befruchtung, wenn die Kontrollen schon gastrulieren, sind die animalen Keime Blastulae, die meist einen *vergrößerten*, aus langen starren Wimpern bestehenden *Wimperschopf* besitzen. Die Wimperschopfgröße wurde von HÖRSTADIUS bezeichnet nach dem Anteil (Abb. 5), den sie an dem Umriß des Keimes hat. So wird eine Blastula, deren Umriß zu dreiviertel mit langen Wimpern bedeckt ist, als Typus $\frac{3}{4}$ (Abb. 5a) bezeichnet. *Normal ist der Typus $\frac{1}{8}$* (Abb. 5d). Blastulae $\frac{3}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ (Abb. 5a und 5b) sind kugelig. Bei $\frac{1}{6}$ bis $\frac{1}{8}$ ist die Eiachse die längste Keimachse (Abb. 5c und 5d). Einige Tage nach der Befruchtung verschwinden die starren Wimpern und werden durch bewegliche Wimpern ersetzt.

2. *Reihe animaler Typen nach Isolierung animaler Hälften* (HÖRSTADIUS 1935). «Stark animalisierte» Keime (Abb. 6a—d).

Die vorangestellte Bezifferung entspricht derjenigen unserer Tabelle anormogener Typen, die eingeklammerte derjenigen von HÖRSTADIUS (1935).

Typ a9 (A): «*Zilienblastula*» (Abb. 6a). Gleichmäßig mit beweglichen Wimpern besetzt, Wand besteht allseitig aus Zylinderepithel. Form kugelig.

Typ a8 (B): «*Blastula mit Flimmerfeld*» (Abb. 6b). Auf einer Seite wird Zylinderepithel umgewandelt in niedriges Epithel. Auf der entgegengesetzten Seite bleibt das Epithel hoch mit Zilien.

Typ a7 (C): «*Blastula mit Flimmerband*» (Abb. 6c). Durchläuft zuerst das Stadium des Flimmerfeldes. Im Zentrum des Feldes Verdünnung der Wand, Bildung niedrigen Epithels. So verbleibt ein ringförmiger mit Zilien versehener Bezirk: «das Flimmerband». Dieses wird auch in der normalen Entwicklung so gebildet und geht hier wie dort durch den animalen Pol. Es umschließt das Oralfeld, die erste Differenzierung der «Ventralseite».

Typ a6 (D): (Abb. 6d) «*Blastula mit Flimmerband und Stomodäum*». Wie C. Nur senkt sich in der Mitte des vom Flimmerband umschlossenen Feldes ein Stomodäum ein. Form der Keime rundlich, *selten gestreckt und bilateralsymmetrisch*.

3. *Animale Halbkeime mit vegetativem Material kombiniert* (HÖRSTADIUS 1935, S. 344).

1. Animalisierte Übergangstypen.

Weniger einseitig differenzierte Keime entstehen, wenn animale Hälften mit steigenden Mengen vegetativen Materials kombiniert werden.

Typ a5 (E): «*Oralfeldkeime ohne Skelett*» (Abb. 7a). Keime bilateral. Wimpernschnur wellig. Stomodäum. Sehr kleiner Darm. Kein Skelett.

Typ a4 (F): «*Oralfeldkeime mit Skelett*» (Abb. 7b). Wie E, aber mit kleinem Skelett, das meist bilateral angeordnet ist.

Typ a3 (G): «*Oralfeldkeime mit größerem Darm*» (Abb. 7c). Wie F mit größerem Darm.

2. Animalisierte Plutei.

Typ a2 (H): «*Pyramidenförmige Keime*» (Abb. 7d). Mit Flimmerband, Stomodäum, Darm und Skelett.

Typ a1 (I): «*Pluteus mit zu kleinem Darm*» (Abb. 7e). Pluteus mit Armen und allen Organen. Darm zu klein.

Typ No (K): *Normaler Pluteus*. (Abb. 7f.).

a9—a6 «animal differenzierte Typen». a5—a3 «animale Übergangsformen». a2 und a1 «pluteusartig».

Überblickt man die Reihenfolge der Formbildungen bei der Serie, so sind verschiedene Bildungen für die abnehmende Animalisierung typisch. Der

Wimperschopf nähert sich von extremer Ausbreitung der Normalausbreitung von $\frac{1}{8}$. Beim *Flimmerepithel* führt die Reihe von der einseitig differenzierten Zilienblastula über das Flimmerfeld zum normal gebildeten Flimmerband. Das Stomodäum tritt erst auf, wenn ein vom Flimmerband umgebenes Feld gebildet wird. Die *Keimform* zeigt wichtige Veränderungen beim Abnehmen der Animalisierung. Sie führt von der kugeligen Blastula zu kugeligen Keimen

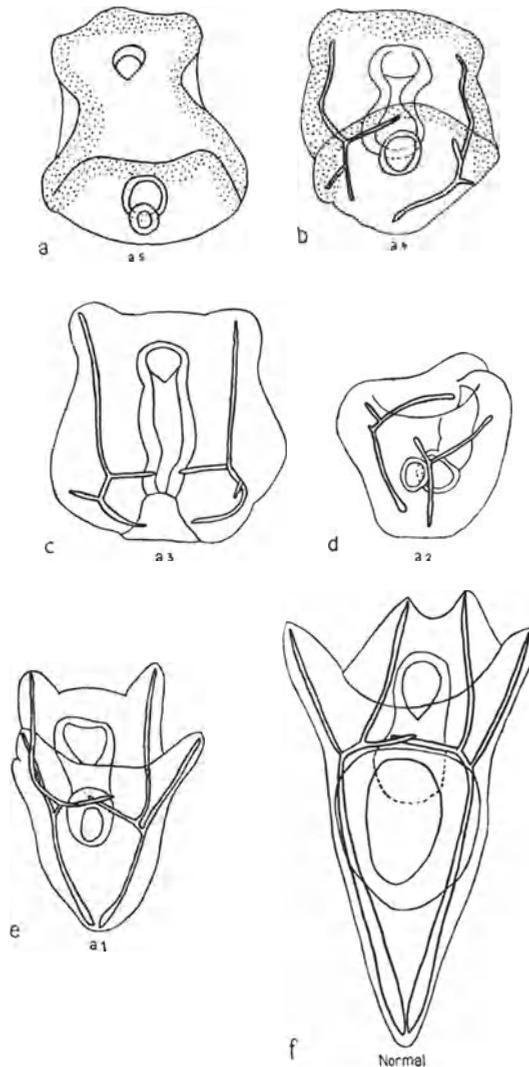


Abb. 7

Animalisierte Übergangstypen und animalisierte Plutei (§ 14a, 3). — a) a5 Oralfeldkeim ohne Skelett. b) a4, Oralfeldkeim mit Skelett. c) a3, Oralfeldkeim mit größerem Darm. d) a2, Pyramidenförmiger Keim. e) a1, Pluteus mit zu kleinem Darm. f) No, Normaler Pluteus. (Nach HÖRSTADT'S 1935.)

mit Flimmerfeld oder Flimmerband, zu Keimen mit Flimmerband, die deutlich bilateral symmetrisch gebaut sind. Bilateraler Bau und gut differenziertes Oral-feld mit Flimmerband scheinen relativ eng miteinander korreliert zu sein.

Werden 8 animale Zellen mit einer geringen Zahl von vegetativen Zellen, d. h. Makromeren (2, 1 oder $1/2$ Makromere) kombiniert, so ergibt sich eine zunehmende Verbesserung der Formbildungsleistung mit Zunahme des vegetativen Materials. Animale Hälften, kombiniert mit einer halben Makromere zeigen die größte Variabilität der Anormogenesen (s. § 17). Sie reicht vom einfachen bilateralen Typus ohne Darm bis zum normalen Pluteus mit zu kleinem Darm. In dieser Reihe ist die zunehmende Annäherung der Körpergestalt an die Norm sehr deutlich. Hierbei spielt offenbar auch der Entwicklungsgrad des *Skeletts* eine sehr wesentliche Rolle. Das Skelett wird meist bilateral angelegt. Je besser das Skelett entwickelt ist, um so ausgesprochener wird die *Pyramidenform* des Körpers und die *Gestaltung der Arme*. Daß *der Darm für Skelett- und Körpergestalt nicht unbedingt* erforderlich ist, zeigen Schnürungsversuche von HÖRSTADIUS (1938). Die Pluteusform konnte hier auch *bei Abwesenheit des Darmes* auftreten (l. c. Abb. 4, C₂).

§ 14b. Reihe vegetativer Anormogenesen (s. Tab. 2, S. 56)

Bei den vegetativen Typen geht man am besten vom Pluteus aus und betrachtet den zunehmenden Verlust der typischen Organisationsmerkmale.

Die vorangestellte Bezifferung entspricht derjenigen der Anormogenesetabelle, die eingeklammerte derjenigen von HÖRSTADIUS (1935, S. 299).

1. *Pluteusartige*.

Typ v1 (VII) (Abb. 23a): «*Pluteus mit zu großem Darm und leicht gestörtem Skelett*». Plutei mit übernormal großem End- und Mitteldarm. Außerdem Störungen im Skelettbau, Vorkommen überzähliger Stäbe. Arme noch relativ normal entwickelt.

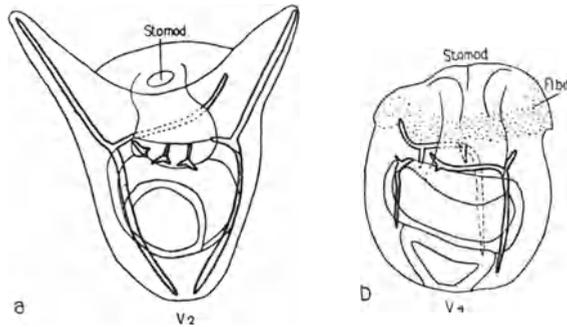


Abb. 8, a, b

Typ v2 (VI): «*Pluteus ohne Oralarme*» (Abb. 8a). Larven Pluteus-ähnlich mit Mundöffnung; gekrümmter Darmkanal, «ventrales», von einer gut differenzierten Wimperschnur umgebenes Oral-feld. Skelett vorhanden, ebenso einer bis mehrere Arme, *die Oralarme fehlen* in dieser Gruppe. Das Skelett ist unregelmäßiger als in der Gruppe VII, vor allem ist auch seine *Symmetrie* stärker *gestört*.

Typ v3 (V): «*v2 ohne Stomodäum*». Zu dieser Gruppe werden die Formen gerechnet, die dem Typus (VI) nahestehen, aber kein Stomodäum besitzen.

2. Übergangstypen.

Typ v4 (IV): «Ovoide Larven mit Skelett und Stomodäum» (Abb. 8b), das entweder mit dem Darm in Kontakt ist oder in einem Teil der Fälle den Darm nicht berührt. Das Skelett ist stark animalwärts verschoben und kann noch teilweise symmetrisch gelagert sein, zeigt aber meist starke Unregelmäßigkeiten und Tendenzen zu radiärer Anordnung. Einzelne Larven (Abb. 8b) besitzen keinen bilateralen Bau mehr, sondern sind *radiär*. Der *Darm* verläuft gerade zum animalen Pol. Das *Flimmerband* liegt ziemlich apikal und senkrecht zur animal-vegetativen Achse, statt parallel wie bei Normalkeimen.

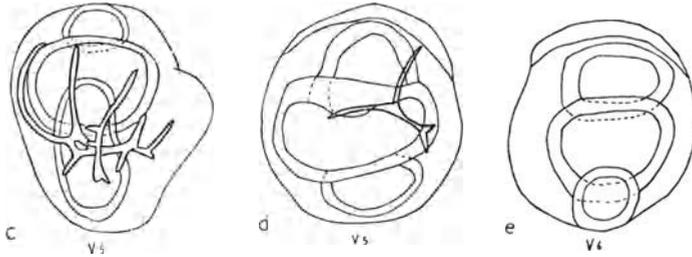


Abb. 8, c-e

Typ v5 (III): «Ovoide Larven ohne Mund mit Skelett» (Abb. 8c und d). Darm gerade. Entweder nur Flimmerfeld gebildet oder Flimmerband, das wie bei IV senkrecht zur Eiachse steht. Die Skelettbildnerzellen, die normalerweise einen Ring um die Urdarmbasis bilden und die zwei starke Anhäufungen erkennen lassen, füllen hier das ganze Blastocoel aus. Das Skelett wird animalwärts verschoben gebildet. Das Auswachsen des Skeletts ist ganz atypisch und unregelmäßig. Die Zahl und die Orientierung der Skelettstäbe ist sehr variabel. Der dirigierende Einfluß des Ektoderms fehlt offenbar weitgehend.

Typ v6 (II): «Ovoide Larven ohne Skelett» (Abb. 8e), mit dreigliedrigem Darm. Kein Skelett, kein Stomodäum. Flimmerband kaum abgesetzt, häufig Flimmerfeld.

3. Vegetative Exogastrulae.

Typ v7 (I): «Vegetative Exogastrulae» (Abb. 8f). Die von HÖRSTADIUS als vegetativster Typ angesehene Form umfaßt nach seinen Angaben sehr ver-

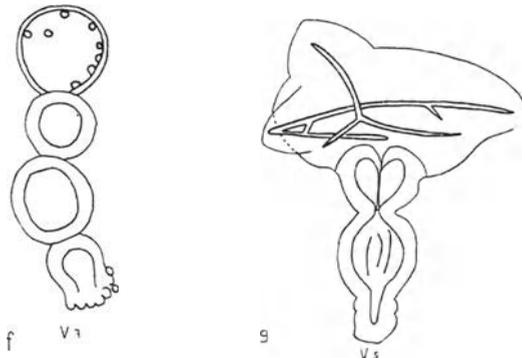


Abb. 8, f-g

Reihe vegetativer Anormogenesen. — a) v2, Pluteus ohne Oralarme. b) v4, Ovoide Larve mit Skelett, Flimmerband und Stomodäum. c), d) v5, Ovoide Larven ohne Mund mit Darm und Skelett. e) v6, Ovoide Larve ohne Skelett. f) v7, Vegetative Exogastrula mit kleiner Ektodermblase und drei blasigen exogastrulierten Darmabschnitten. g) v5, Pluteusartige Larve ohne Mund, mit exogastruliertem Darm (Tabelle 3).

schiedene Differenzierungsgrade, wenn man auf alle Merkmale abstellt. Es können fast alle Merkmale der Typen v1 bis v7 kombiniert mit einem partiellen Exourdarm auftreten. Somit ist (LINDAHL 1936) *die partielle Exogastrulation allein kein typisches Kriterium* für die animal-vegetative Organisation des Keimes. Wir haben schon oben darauf verwiesen, daß die *Pluteusform* weitgehend *unabhängig* zu sein scheint *von dem Entwicklungsgrad des Darmes* (Abb. 8g). Dies bestätigt sich auch bei Keimen mit partiellem Exourdarm. Bei der Analyse der chemisch erzeugten Anormogenesen müssen wir auf diese wichtige Feststellung zurückkommen (s. § 32ff.).

Typische «*vegetative Exogastrulae*» sind nach LINDAHL nur Formen, wie sie auf Abb. 8f dargestellt sind. Hier fehlt das Ektoderm zum größten Teil. Der Ektodermrest bildet eine Blase, die Mesenchymzellen, eventuell auch Kalkspicula enthalten kann. Der entodermale Teil besteht in der Regel aus drei Blasen, die wohl den drei Darmabschnitten entsprechen. Die Keime sind unfähig zu schwimmen, da die Zilien meist gänzlich fehlen. Im ganzen entspricht dieser Typus, der durch Implantation von Mikromeren in den isolierten Kranz der veg.₂ Zellen erhalten werden kann, weitgehend den durch Li-Behandlung erzeugten extremen Formen (s. § 34b).

Die vegetative Reihe zeigt als Ganzes, wie der allmähliche Abbau der Pluteusform mit der Reduktion animaler Differenzierungen einhergeht. Schon der normale Pluteus des Typus VII weist *Skelettanormitäten* (1) auf. Dies ist ein Kriterium für die Herabsetzung der *skelett-dirigierenden Eigenschaften des Ektoderms* (1). Dann *verschwinden* die Teile, die normalerweise vom animalsten Bereich gebildet werden, *Orallobus* und *Oralarms* (2). Zugleich werden die Störungen des Skeletts mannigfaltiger. Eine weitere Reduktion der animalen Eigenschaften äußert sich in der *Aufhebung der bilateralen Symmetrie* (3) und der Beibehaltung eines mehr *radiären* Typus, wie er zu Beginn der Gastrulation vorliegt. Die Wimperschnur und das Oralfeld bleiben in radiärsymmetrischer Lage im Gebiet des animalen Pols liegen, zugleich nimmt der Darm einen geraden Verlauf, statt wie normal gegen das Oralfeld hin abgelenkt zu sein. Auch das Skelett ist bei diesen Formen meist nicht mehr bilateral angeordnet, sondern strebt einem radiärsymmetrischen Typ zu. Somit haben wir, ähnlich wie bei den animalsten Typen *auch bei den vegetativsten Typen keine bilaterale Struktur* mehr. Schließlich kann bei den vegetativsten Typen auch das Skelett völlig fehlen, sei es bei ovoiden Larven, sei es bei Exogastrulae des Typus v7. Bemerkenswert ist, daß *auch die vegetativsten Typen stets noch etwas Ektoderm bilden*, während ja umgekehrt zahlreiche animale Typen ohne Entoderm vorkommen.

§ 15. Übersicht der wichtigsten Organisationsmerkmale und ihrer Veränderung in den anormogenetischen Typenreihen

Die Übersichten über die animale und die vegetative Reihe von Anormogenesen haben bereits erkennen lassen, daß sich gewisse Organisationsmerkmale mit zunehmender Entfernung vom Pluteustypus mehr und mehr verändern bis sie völlig verschwinden. Im folgenden sollen nun die wichtigsten Merkmalsgruppen mit ihren Veränderungen in einer systematischen Übersicht kurz dargestellt werden (vgl. Tab. 2, S. 56).

1. *Das Muster des Flimmerepithels.* Die Bildung dieses Musters könnte man vor allem für eine Leistung des animalen Bereiches halten. Doch zeigt die Tabelle, daß die extremsten animalen Typen dazu unfähig sind. Nur die Typen a7—v4 (Abb. 6c, d; Abb. 7a—f; Abb. 8a, b) bilden ein eigentliches Flimmerband. Das zeigt, daß ein *gewisses Verhältnis animaler und vegetativer Tendenzen* erreicht werden muß, um die Entstehung des Flimmerbandes zu ermöglichen. Bei den extremsten Typen kommt dieses Verhältnis nicht mehr zustande. Auf der *animalen* Seite der Varianten gelangt der Umbildungsvorgang des frühembryonalen Flimmerepithels der Blastula (s. § 14a) entweder nur noch zur Bildung eines Flimmerfeldes (Abb. 7b), oder er kommt überhaupt nicht mehr in Gang, es bleibt bei der «Zilienblastula» (Abb. 7a). Auf der *vegetativen* Seite der Varianten wird die Ausdehnung des ziliotragenden Bereiches immer mehr verringert. Das kleine verbleibende Areal vermag nur noch ein Flimmerfeld zu bilden. Bei den extremsten Typen werden überhaupt keine Zilien mehr gebildet (Abb. 8f).

2. *Das Stomodäum.* Auch das Stomodäum, das aus einer Ektoderm-einstülpung des Oralfeldbereiches hervorgeht, fehlt bei den extremsten animalen und vegetativen Typen (Abb. 6a—c; Abb. 8d—g). Es kommt vor im Bereich von a6 bis v4. Wie bei der Bildung des Flimmerbandes scheint auch hier ein Mindestmaß animaler *und* vegetativer Tendenzen nötig zu sein.

3. *Die Körperform der verschiedenen Typen.* Als besonders empfindlich erweist sich die Form der Keime gegen Abweichungen des Verhältnisses der animalen und vegetativen Tendenzen. Nach der animalen Seite hin kommt es zuerst zu einer Hemmung der Armbildung unter Beibehaltung der Pyramidenform des Körpers (Abb. 7d). Bei noch stärker animalen Keimen bleibt zusammen mit dem Oralfeld zunächst noch die bilaterale Symmetrie bestehen (Abb. 7a). Erst bei den Keimen, bei denen kein Oralfeld gebildet wird, wird die Stufe der radiären Symmetrie dauernd beibehalten (Abb. 6a—d). Nach der vegetativen Seite hin beginnt der Abbau der Pluteusform mit dem Verschwinden des Orallobus und der Oralarme (Abb. 8a). Dann folgen die Analarme (Abb. 8b). Keime, die keine Fortsätze bilden, sind in der Regel nicht mehr bilateralsymmetrisch, auch sie bleiben radiärsymmetrisch und werden als «ovoide Larven» bezeichnet (Abb. 8b—c). Ebenfalls radiär sind die noch extremeren Formen der Exogastrulae (Abb. 8f).

4. *Das Skelett und seine Anordnung.* Die primären Mesenchymzellen, die Bildner des Skelettes, vermögen nur in der Gegenwart des Ektoderms Skelett zu bilden. Somit ist auch es auf das Zusammenwirken animaler und vegetativer Leistungen angewiesen. Dementsprechend fehlt es in den extremsten Varianten beider Reihen. Die animalen Varianten 9—5 (Abb. 6a—d; 7a) enthalten nur Ektoderm und keine Mesenchymzellen und die vegetativen Varianten 6 und 7 enthalten zwar Mesenchym (Abb. 8f), aber kein Ektoderm mit genügend starken animalen Tendenzen.

Ist Skelett vorhanden, so ist es in der Regel bei den animalen Varianten deutlich bilateralsymmetrisch angeordnet (Abb. 7b—d), offenbar dank den starken *skelett-dirigierenden Eigenschaften* des animalen Ektoderms. Bei den

vegetativen Typen werden zuerst die animalsten Eigenschaften abgeschwächt und damit auch die skelett-dirigierenden Eigenschaften. So ist das Skelett bei den schwachen vegetativen Typen meist nicht mehr bilateral, sondern stark gestört (Abb. 8a—c) und zeigt bei extremeren Typen häufig auch radiäre Anordnung.

5. *Der Urdarm*. Er ist die auffälligste Bildung des vegetativen Bereiches. Bei den extremsten animalen Typen fehlt er. Mit zunehmender Annäherung an den Normaltyp nimmt er an Größe zu und ist übernormal groß bei den vegetativen Formen (Abb. 8a—d). Es ist also vor allem sein Größenverhältnis zu den anderen Organen, das als charakteristisches Merkmal dient.

6. *Der Exodarm* (Abb. 8f, g). Wie schon erwähnt, kann das Auftreten eines Exodarmes allein nicht als Kriterium für die animal-vegetative Organisation verwendet werden. Ein unvollständiger Exodarm kann bei verschiedenen Typen auftreten (s. a. § 14b). Es besteht keine eindeutige Korrelation zwischen seinem Vorhandensein und dem Grade der übrigen animal-vegetativen Organisation (Abb. 8g). Einzig die extremen Fälle, bei denen das sehr stark reduzierte Ektoderm keine Gastrulation mehr ermöglicht und im übrigen fast nur vegetative Bildungen vorhanden sind, können als stark vegetative Typen angesprochen werden (Abb. 8f). Die teilweise Exogastrulation ist dagegen ein recht unspezifischer Vorgang, der durch die verschiedensten Faktoren ausgelöst werden kann (LINDAHL 1941).

Wie wir sahen, läßt sich die ganze Mannigfaltigkeit der bei Isolationsversuchen auftretenden anormogenetischen Ganzkeime in einer kontinuierlichen Reihe von Varianten ordnen, die von extrem animalen Typen zum normalen Pluteus und von diesem zu extrem vegetativen Typen führt. In dieser Typenreihe äußern sich nach der einleuchtenden Annahme von RUNNSTRÖM, HÖRSTADIUS und LINDAHL vegetative und animale Tendenzen in verschieden abgestufter Stärke. Die extremen Typen erscheinen als Ausdruck *rein* animaler oder vegetativer Tendenzen. Bei den Übergangstypen überwiegen entweder die animalen oder die vegetativen Tendenzen stark über die entsprechenden antagonistischen Tendenzen. Bei der Pluteusbildung schließlich erscheinen die beiden Tendenzen in einem gewissen Gleichgewicht — *dem normogenetischen Gleichgewicht* — miteinander zu stehen. So muß also auch das Zustandekommen der gesamten normalen Organisation als «kombinative Einheitsleistung» und zwar von *balancierten animalen und vegetativen Tendenzen* aufgefaßt werden.

Das *Prinzip der kombinativen Einheitsleistung* ist auch bei anderen embryonalen sowie bei physiologischen (neuromuskulären und hormonalen) Vorgängen nachzuweisen. Träger des Geschehens sind häufig, wie auch in unserem Falle, räumlich auseinanderliegende Blastemfelder (hier das animale und vegetative), die im Bereiche des Einheitsgeschehens in räumlich-zeitlicher Ordnung zusammenwirken (LEHMANN 1933 c).

§ 16. *Die Lokalisierung der animalen und der vegetativen Tendenzen im Seeigelkeim mit Hilfe der Isolationsversuche*

Wie wir sahen, ist das Zustandekommen der Pluteusform an ein normogenetisches Gleichgewicht animaler und vegetativer Tendenzen gebunden. Es

stellt sich nun die Frage, wie diese Tendenzen im Seeigelkeim verteilt sind. Die Verteilung oder das *Muster der Tendenzen* läßt sich aus den Entwicklungsleistungen der verschiedenen Keimfragmente erschließen. Stücken, die sich rein animal entwickeln, schreiben wir rückschließend rein animale Tendenzen zu und rein vegetativen Keimtypen rein vegetative Tendenzen des Ausgangsfragmentes. Demgegenüber lokalisieren wir in Fragmenten, die vollkommene Plutei liefern, balancierte vegetative und animale Tendenzen. Aus den zahlreichen Versuchen von HÖRSTADIUS (1935, 1936 a—c) ergibt sich ein recht umfassendes Bild.

a) *Halbierung des Ganzkeimes in verschiedenen Ebenen:*

1. *Meridionale Halbierung:* (HÖRSTADIUS und WOLSKY 1936).

Unbefruchtete Eier, befruchtete Eier und Furchungsstadien bis etwa zum 64-Zellenstadium, geben median halbiert, aus jeder Hälfte einen vollständigen Pluteus. Jede der meridionalen Hälften enthält demnach ausreichende animale und vegetative Tendenzen. Die Trennung in eine dorsale und ventrale Hälfte wird in § 21 besprochen.

2. *Äquatoriale Halbierung:* Verwendet wurden dieselben Stadien wie bei a) 1. (HÖRSTADIUS 1935). Das Ergebnis ist sehr einheitlich. Die animalen Keimhälften differenzieren sich zu extrem animalen Typen: a₉—a₆ (s. Tab. 3 und Abb. 10). Die vegetativen Hälften werden zu Pluteuslarven und zu mehr oder weniger stark vegetativ betonten Varianten der Pluteusform (s. Tab. 3 und Abb. 11b). Somit enthält die animale Hälfte fast keine vegetativen sondern nur animale Tendenzen. Die vegetativen Hälften enthalten wohl etwas zu wenig animale Tendenzen, doch genügen sie in einem gewissen Prozentsatz der Fälle für die Normogenese.

b) *Zerlegung des 64-Zellenstadiums in einzelne Zellkränze* (vgl. Fig. 3c). Ein genaueres Bild von der Verteilung animaler und vegetativer Tendenzen gibt die Differenzierungsleistung der einzelnen Zellkränze des 64-Zellenstadiums (s. Tab. 3) (HÖRSTADIUS 1935).

an.₁: Nur extrem animale Typen a₉ (keine Variabilität) (Abb. 6a).

an.₂: Neben den Typen a₉ treten auch a₈ und a₇ (Abb. 6b—d) auf (geringe Variabilität).

veg.₁: Bildet normalerweise das Ektoderm der Analseite. Kommt bei der äquatorialen Halbierung zur vegetativen Hälfte. Es entsteht eine große Mannigfaltigkeit verschiedener Formen vom extrem animalen Typ a₉ (Abb. 6a) bis zu pluteusähnlichen Bildungen. Die Entwicklungsrichtung von veg.₁ scheint sich alternativ zu entscheiden. 30% werden nach zögernder Entwicklung zu extrem animalen Typen. 70% machen eine langsame mehr vegetativ betonte Entwicklung (Fehlen des Wimpereschopfes) durch. (*Sehr große* Variabilität und *verlangsamte* Entwicklung.) Das Material von veg.₁ leistet deutlich *mehr* als normalerweise, wenn es sich isoliert entwickelt. Sowohl die extremen animalen Differenzierungen (Wimpereschopf und Flimmerband) als auch die vegetativen Differenzierungen (Urdarm und Skelett) werden von ihm nur im Versuch, nie aber in der Normogenese gebildet.

veg.₂: Bildet normalerweise nur Darm und kein Ektoderm, als Isolat dagegen regelmäßig auch Ektoderm. Aus diesem Kranz entstehen stark vegetative Formen (Abb. 8f) (geringe Variabilität).

Mikromeren: Keine Differenzierung, wenn isoliert.

Die *Verteilung der Tendenzen*, beurteilt nach dem Verhalten der isolierten Zellkränze. 1. *Animale Tendenzen*. Sehr stark in an.₁, etwas schwächer in an.₂. Stark abgeschwächt in veg.₂. Dafür spricht die starke Variabilität und der geringe Prozentsatz von a9. In veg.₂ noch vorhanden. Äußern sich in der Fähigkeit von veg.₂, Ektoderm zu bilden. 2. *Vegetative Tendenzen*. Stark in veg.₂ (geringe Variabilität, stark vegetative Anormogenesen). In veg.₁ abgeschwächt vorhanden, trotzdem veg.₁ normalerweise nie Entoderm bildet. In den animalen Kränzen nicht nachweisbar.

Wir greifen zurück auf die eingangs gestellte Frage: Sind die präsumptiven Eibezirke schon für ihre späteren Leistungen vorbestimmt? Alle Versuche zeigen, daß der animale Bezirk «animale Tendenzen» besitzt. Denn in allen Isolaten, die animales Material enthalten, haben sich animale Differenzierungen gebildet. Ebenso besitzt das vegetative Material aller Stadien «vegetative Tendenzen». Im groben entspricht also der *morphologischen Polarität* eine *polare Verteilung entwicklungsmechanischer Tendenzen* (BOVERI, RUNNSTRÖM, HÖRSTADIUS, LINDAHL).

Diese Tendenzen sind allerdings nicht genau auf die Keimbezirke beschränkt, die normalerweise Ekto- und Entoderm bilden, sondern wir finden, wie die Isolation der einzelnen Zellkränze zeigt, eine breite «*Überschneidungszone*», in der beide Tendenzen nebeneinander vorkommen. Wir sehen also, daß das «Muster der präsumptiven Anlagen» wie es durch die Vitalfärbung ermittelt wird, nicht völlig mit «dem Muster der entwicklungsmechanischen Tendenzen» übereinstimmt. Da die Tendenzen von einem bestimmten, heute zwar noch nicht näher faßbaren Zustand getragen werden, der wohl durch die Leistung bestimmter Funktionen des embryonalen Gewebes aufrechterhalten wird, so können wir ihn als «Funktionszustand» bezeichnen. Entsprechend seiner Leistung kennzeichnen wir ihn als *morphogenetischen Funktionszustand* (LEHMANN 1937 c), der in einem *Blastemfeld* ausgebreitet ist.

In unserem Falle haben wir vom Ei bis zur Blastula 2 solcher Funktionszustände anzunehmen, um die Resultate aller Isolationsexperimente zu erklären: einen animalen und einen vegetativen Funktionszustand. Die beiden Funktionszustände überschneiden sich in der Äquatorialzone in einem breiten Gürtel, der *Überschneidungszone*. Diese Zone enthält animale und vegetative Tendenzen *nebeneinander*. Wir werden sehen, daß solche Bezirke, in denen mehrere Tendenzen nebeneinander vorkommen, bei Regulationskeimen recht häufig sind.

Als *allgemeine Regel* läßt sich für Regulationskeime feststellen: «Blastemfelder mit bestimmten Entwicklungstendenzen, d. h. mit einem einheitlichen morphogenetischen Funktionszustand, sind sehr oft weiter ausgedehnt als nach den Grenzen des Musters der präsumptiven Anlagen zu erwarten wäre. Die Überschneidungszonen von aneinander grenzenden Funktionszuständen können verschiedene Tendenzen nebeneinander enthalten. Sie ermöglichen weitgehende Regulationsvorgänge.»

Die animalen und vegetativen Tendenzen sind nicht gleichmäßig über den Keim verbreitet. An den beiden Polen befindet sich je ein Gebiet mit *höchster*

Intensität der Tendenzen. In der Überschneidungszone nimmt sie abgestuft ab. So enthält veg_2 vorwiegend vegetative und schwache animale Tendenzen, veg_1 dagegen stärkere animale und schwächere vegetative Tendenzen. Die Entwicklungstendenzen zeigen also ein «Gefälle» ihrer Stärke von den Polen in die Überschneidungszone. Die beiden Blastemfelder besitzen je ein «Gefälle oder einen Gradienten der Intensität der Entwicklungstendenzen». (Gefällehypothese von RUNNSTRÖM, HÖRSTADIUS und LINDAHL.)

§ 17. *Feststellung der Stärke animaler und vegetativer Entwicklungstendenzen mit Hilfe der Transplantationsmethode von HÖRSTADIUS*

Die in § 14 beschriebenen Isolationsversuche haben gezeigt, daß die animalen und die vegetativen Tendenzen an den entsprechenden Polen am stärksten sind und von dort aus gegen den Äquator hin immer mehr abnehmen. Die Richtigkeit dieser Annahme wird nun durch die von HÖRSTADIUS (1935) ausgeführten Transplantationsexperimente weiter gestützt. In diesen Versuchen wurden Keimteile mit verschiedenen starken Tendenzen kombiniert. Das Ergebnis einer bestimmten Kombination ist selten einheitlich, es entstehen in der Regel *verschiedene Varianten*. Mit Hilfe der Anormogenesentabelle (§ 14) lassen sich diese Varianten ordnen. Sämtliche hier erwähnten Befunde von HÖRSTADIUS sind in der Tabelle 3 zusammengefaßt.

Versuch 1. Kombination der einzelnen Zellkränze des 64-Zellenstadiums mit verschiedenen Mengen von Mikromeren (1, 2 und 4 Mikromeren). (Tab. 3, 1.-4.)

an_1 (stark animal; als Isolat 100 % a9) kombiniert mit 1, 2 oder 4 Mikromeren. Mit der Zunahme des Mikromerenquantums treten mehr und mehr pluteusähnliche Formen auf (21%, 41% und 82%) und die extremen animalen Formen nehmen ab (37%, 28% und 0%).

Ergebnis: an_1 braucht 4 Mikromeren, um eine hohe Zahl von Normogenesen zu liefern.

an_2 (weniger stark animal; als Isolat 59% a9, 26% a8 und 15% a7). Hier geben bereits 1 und 2 Mikromeren ein Maximum an pluteusähnlichen Formen. 4 Mikromeren verschieben bereits die Variationsbreite auf die vegetative Seite.

Ergebnis: an_2 braucht 1—2 Mikromeren, um eine hohe Zahl von Normogenesen zu liefern.

veg_1 (Überschneidungszone; als Isolat vor allem animale Übergangstypen). Hier geben schon 1 oder 2 Mikromeren stark vegetativ betonte Übergangstypen, 4 Mikromeren bereits extreme vegetative Formen.

Ergebnis: veg_1 gibt auch mit der kleinsten Mikromerenmenge bereits vegetative Anormogenesen.

Gesamtergebnis: Diese Versuche zeigen sehr klar, daß die Stärke der animalen Tendenzen vom animalen Pol aus stark abnimmt. Einmal äußert sich die Stärke der animalen Tendenzen in der Differenzierungsleistung der Isolate und dann in der Zahl der Mikromeren, die nötig sind, um eine große Zahl von Normogenesen zu induzieren.

Tabelle 3.

Entwicklungsleistungen verschiedener Keimfragmente und Keimkombinationen
(nach HÖRSTADIUS 1935) (Alle Angaben in %))

Art der Keimfragmente	Absol. Keimzahl	stark animal (Abb. 6)				an. Übergang (Abb. 7)			an. Pluteus (Abb. 7d, e)		No.	veg. Pluteus (Abb. 8)			veg. Übergang, ovoid Larve (Abb. 8d, e)			veg. Exogast- rula (Abb. 8f) 7
		9	8	7	6	5	4	3	2	1		No.	1	2	3	4	5	
1: an. ₁ . . .	50	100																
an. ₁ +1 Mi	19	37	5	5			32			16	5							
an. ₁ +2 Mi	39	28	10	3	3	10	5		13	18	10							
an. ₁ +4 Mi	17				6			12	30	17	35							
2: an. ₂ . . .	27	59	26	15														
an. ₂ +1 Mi	6			17						33	50							
an. ₂ +2 Mi	12	8		8						17	42	8					17	
an. ₂ +4 Mi	10										30	20	20				30	
3: veg. ₁ . . .	53	26	4			47	19		4									
veg. ₁ +1 Mi	9												44				12	44
veg. ₁ +2 Mi	9												22		45			33
veg. ₁ +4 Mi	7																29	71
4: veg. ₂ . . .	13																46	54
5 a): 8+2+2	39					3			5		92							
b) 8+1+1	24								88	12								
c) 8+4+0	3										100							
d) 8+2+0	54					15	7		37	34	7							
e) 8+1+0	35					6	9	31	29	25								
f) 8+½+0	66					17	13	20	20	4	26							
g) 8 . . .		53	19	20	8													

Versuch 2, Kombination der animalen Kalotte mit abnehmenden Mengen von veg. Material. (Tab. 3, 5.)

- a) veg. Teil mit an. Kal. + ½ veg. Hälfte Mikromeren (ganzes veg. Gefälle erhalten)
 - an. Kal. + ½ veg. Hälfte 90% normal
 - an. Kal. + ¼ veg. Hälfte 70% Pluteus a1
0% Übergangstypen
- b) veg. Teil ohne an. Kal. + no. Makromerenzahl Mikromeren (höchster Punkt des veg. Gefälles entfernt)
 - an. Kal. + ½ Makromerenzahl { 67% Pluteusartige
11% an. Übergangstypen (Variabilität)
 - an. Kal. + ¼ Makromerenzahl { 49% Pluteusartige
11% an. Übergangstypen (große Variabilität)
 - an. Kal. + ⅛ Makromerenzahl { 28% Pluteusartige
48% an. Übergangstypen
15% an. Formen (große Variabilität)

Das Ergebnis von Versuch 2a zeigt, daß das normale vegetative Material auf die Hälfte reduziert werden kann, ohne die Normogenese wesentlich zu stören, ja sogar $\frac{1}{4}$ genügt, um noch eine große Zahl von Pluteusformen entstehen zu lassen. Die Abweichung von den normalen Massenproportionen kann also recht erheblich sein, wenn das vorhandene vegetative Gefälle in seiner ganzen Ausdehnung erhalten bleibt.

Wesentlich anders fällt das Resultat aus, wenn das vegetative Material ohne Mikromeren, d. h. ein reduziertes vegetatives Gefälle verwendet wird. Nur die Normalzahl von 4 Makromeren gibt eine vollständige Normogenese. Wird die Menge der Makromeren vermindert, so zeigt sich folgendes:

1. Mit abnehmender Zahl der Makromeren treten immer weniger Pluteusartige auf und die Zahl der Übergangsformen nimmt zu. Dies entspricht der Abnahme der vegetativen Tendenzen.

2. Die *Streuungsbreite* in diesen Versuchen ist groß. Es treten 5—6 mehr oder weniger animale Typenklassen nebeneinander auf. Dies erinnert an die Streuungsbreite, welche die Entwicklung von *veg.*₁ als Isolat zeigt. Es ergibt sich also, dass die *Streuungsbreite* für gewisse Fragmente und Kombinationen geradezu *charakteristisch* ist.

Bei einer weniger genauen Kenntnis der Versuchszahlen von HÖRSTADIUS, und der darauf beruhenden theoretischen Vorstellungen von RUNNSTRÖM, HÖRSTADIUS und LINDAHL käme man leicht dazu, anzunehmen, daß intermediäre Typen («Übergangstypen»), die zwischen dem einseitig differenzierten Typus und dem Pluteus liegen, regelmäßig und ohne große Variabilität durch Keimkombination erhalten werden könnten, in denen die animale oder die vegetative Komponente graduell abgeschwächt ist, während die andere Komponente konstant gehalten wird. Die Schemata, die HÖRSTADIUS publiziert hat, begünstigen eine solche Auffassung. Sie entsprechen aber durchaus nicht den zahlenmäßigen Resultaten des Verfassers, wie unsere Tabellen, die sich auf die Versuchszahlen von HÖRSTADIUS stützen, klar erkennen lassen.

Wohl lassen sich, wie die oben erwähnten Versuche zeigen, durch das Verfahren der graduellen Abschwächung einer Komponente auch intermediäre Typen erzielen. Aber gleichzeitig nimmt auch die *Streuung der Versuchsergebnisse stark zu*. Diese Tatsache ist bisher viel zu wenig beachtet worden. Es ist aber diese Variabilität nicht richtungslos, sondern jede Kombination von Keimfragmenten ergibt ein Variationsbild, das nur für sie bezeichnend ist. So sahen wir in dem Versuch 2b, daß sich der Variationsbereich *als Ganzes* immer mehr gegen den animalen Typus verschiebt, je mehr die vegetative Komponente abgeschwächt ist. Wir dürfen also als Kennzeichnung für das Resultat einer Keimkombination nicht einen einzigen Typus herausgreifen, sondern müssen stets die gesamte Streuungsbreite angeben.

Wir haben somit folgende Erscheinungen bei der Auswertung der Transplantationsexperimente zu beachten:

1. Die Korrelation einer bestimmten morphologischen Variationsbreite mit einer bestimmten Kombination von animalen und vegetativen Keimfragmenten.

2. Die Verschiebung der morphologischen Variationsbreite bei Verschiebung des Verhältnisses zwischen animaler und vegetativer Komponente.

3. Die größere Streuung der Verteilung bei starker Abschwächung der animalen oder der vegetativen Komponente (Verminderung des steilen vegetativen Gefälles).

4. Die geringe Streuung bei starken einseitigen Tendenzen oder bei der Kombination starker animaler *und* vegetativer Gefälle.

Die Stärke der animalen und der vegetativen Gefälle kann nach diesen Feststellungen stets nur aus der gesamten Variabilität abgelesen werden.

1. Starke unbalancierte Gefälle geben extreme Varianten mit geringer Variabilität (an.₁ oder veg.₂ als Isolat).

2. Starke animale und starke vegetative Tendenzen kombiniert geben (sogar bei weitgehender Abweichung von den normalen Massenproportionen) Normogenese mit geringer Variabilität (z. B. an.₁ + an.₂ + 4 Mikromeren).

3. Steile Gefälle kombiniert mit flachen Gefällen (animale Hälfte kombiniert mit wenigen Makromeren s. Versuch 2b; ein volles vegetatives und ein flaches animales Gefälle enthalten die vegetativen Hälften, s. Tabelle 4,4) geben Normogenesen und Anomorgonesen mit starker Variabilität.

4. Ein flaches animales Gefälle kombiniert mit einem flachen vegetativen Gefälle (veg.₁ als Isolat) ergibt große Variabilität und verlangsamte Entwicklung.

Wie die Versuche von HÖRSTADIUS erkennen lassen, kann die Steilheit der animalen und vegetativen Gefälle von Eisatz zu Eisatz stark schwanken. Beim «subäquatorialen» Eitypus kann das animale Gefälle erheblich abgeschwächt sein. Dementsprechend sind die Entwicklungsleistungen bei allen Versuchskategorien stärker nach der vegetativen Seite der anormogenetischen Reihe verschoben, als bei den «normalen» Eisätzen. Auch Eisätze, in denen das Umgekehrte der Fall ist, nämlich eine Abschwächung des vegetativen Gefälles, wurden von HÖRSTADIUS und STRÖMBERG (1940) beschrieben.

§ 18. Die Eigenschaften

des animalen und des vegetativen Funktionszustandes

Eine Erscheinung, die, wie wir in § 17 sahen, für die Wirkungsweise des animalen und des vegetativen Funktionszustandes besonders bezeichnend ist, ist die *Breite der Streuung* der morphologischen Varianten in den verschiedenen Experimenten. Wichtig ist es vor allem, daß bei Abschwächung des Gefälles der einen Komponente nicht einfach eine bestimmte Resultante (aus der Stärke animaler und vegetativer Tendenzen) in großer Zahl und ohne starke Streuung auftritt. Vielmehr wird die Reaktion zwischen der überstarken und der abgeschwächten Komponente *viel labiler und weniger eindeutig bestimmt*, als bei gleichstarken Komponenten. Es besteht z. B. bei der Kombination der animalen Kalotte mit $\frac{1}{8}$ der normalen Makromerenzahl sowohl die Möglichkeit, daß eine Normogenese (23%) oder eine sehr stark animal gerichtete

Anormogenese (15%) auftreten kann. Dies zeigt, daß das Quantum des Ausgangsmaterials allein, das bei allen Versuchskeimen des erwähnten Versuches ungefähr dasselbe ist, *die Entwicklungsleistung nicht eindeutig bestimmt*, sondern daß auch die Steilheit der Gefälle von Bedeutung ist.

Betrachten wir diese Verhältnisse etwas genauer. Der umfangreiche animale Bezirk bringt relativ starke morphogenetische Tendenzen mit. Das wenig umfangreiche vegetative Material ist Träger eines räumlich wenig ausgedehnten vegetativen Funktionszustandes, während der animale Funktionszustand von einem großen Bezirk getragen wird. Für die Normogenese, die in 23% der Fälle eintritt, muß ein Gleichgewicht zwischen beiden Funktionszuständen hergestellt werden, das dem normalen Zustande annähernd entspricht und in dem eine Einschränkung des animalen und eine Ausbreitung des vegetativen Funktionszustandes erfolgen muß.

Es muß «*das normogenetische Gleichgewicht*» der beiden Blastemfelder, des animalen und des vegetativen, erreicht werden. Für die animale Anormogenese muß dagegen ein Zustand beibehalten werden, der ungefähr dem Zustand bei der Operation entspricht, d. h. der vegetative Funktionszustand bleibt stark reduziert. Beide Gleichgewichte sind bei der genannten Versuchsanordnung annähernd gleich wahrscheinlich. [Normal: (Typus a6 + a5) = 23% : 27%.] Dieser merkwürdige Umstand, daß trotz der gestörten Materialproportionen das normogenetische Gleichgewicht doch noch mit einiger Wahrscheinlichkeit erreicht werden kann, zeigt, daß neben der Materialproportion zu Versuchsbeginn noch andere Umstände entscheidend sein müssen. Offenbar stellt das *normogenetische Gleichgewicht* des animalen und des vegetativen Funktionszustandes *einen besonders wahrscheinlichen Zustand* dar, der auch dann noch erreicht werden kann, wenn die Stärke der Gefälle erheblich von der Norm abweicht. Auch bei anderen entwicklungsmechanischen Vorgängen scheint das normogenetische Gleichgewicht bevorzugt zu sein, selbst bei starker Störung der Induktionsfaktoren (Borstebildung der *Bonellia* BALTZER 1937, Seltenheit intermediärer Typen zwischen Epidermis und Neuralmaterial bei Amphibien).

Die Realisierung der verschiedenen Typen der anormogenetischen Varianten hängt nach dem Gesagten von zwei Umständen ab:

1. Von dem Umstand, daß das *normogenetische Gleichgewicht* gegenüber den anormogenetischen Übergangstypen *eine Vorzugsstellung* einnimmt, d. h. daß auch bei Abschwächung der Gefälle seine *Realisierung relativ wahrscheinlich* ist gegenüber der Realisierung von Übergangstypen.

2. Von der Steilheit und der Stärke der beteiligten animalen und vegetativen Tendenzen. ($\frac{1}{2}$ vegetative Hälfte ist äquivalent der normalen Makromerenzahl ohne Mikromeren.)

Berücksichtigt man die in 1 festgestellte Erscheinung und ihre Bedeutung für die Streuung der morphologischen Varianten, so lassen sich, wie schon in § 17 gesagt, aus der Verschiebung der gesamten Variationsbereiche brauchbare Schlüsse auf *die Verteilung der animalen und der vegetativen Tendenzen* in den einzelnen Keimregionen ziehen. Der animalste Bereich besitzt die stärksten animalen Tendenzen, während umgekehrt die Mikromeren, die sich als stark

festgelegt erweisen, den vegetativen Funktionszustand sehr verstärken oder sogar im animalen Material neu aktivieren können. Die Mikromeren funktionieren vor allem als «Induktoren» des vegetativen Zustandes, wobei ihre eigene Differenzierungsleistung auf die Skelettbildung beschränkt bleibt. Im Gegensatz dazu kann das animale Material nach Induktion alle Organe bilden. Auch der veg.₂ Kranz besitzt starke vegetative Tendenzen, zugleich aber die Fähigkeit regulativ Ektoderm zu bilden. Die mittleren Bezirke an.₂ und veg.₁, also präsumptives Ektoderm, sind Träger eines abgeschwächten vegetativen und animalen Funktionszustandes (Überschneidungszone). Alle isolierten Kränze des 64-Zellenstadiums, sind für sich allein nicht imstande, das normogenetische Gleichgewicht einzustellen.

Aus dem letzterwähnten Befund bekommt man den Eindruck, daß das an sich sehr wahrscheinliche normogenetische Gleichgewicht nur dann erreicht werden kann, wenn ein *gewisses Mindestquantum von animalen und vegetativen Tendenzen* in einem Fragment enthalten ist. In der Überschneidungszone scheinen die beiden Tendenzen stark «verdünnt» zu sein, und diese «Verdünnung» scheint auch für die auffallend verlangsamte Entwicklung der veg.₁-Fragmente verantwortlich zu sein. Diese Erscheinungen geben Hinweise auf die stofflichen Grundlagen der animalen und vegetativen Tendenzen und sollen deshalb an geeigneter Stelle noch ausführlicher betrachtet werden.

§ 19. «Anlagenmuster» oder «Muster von polaren Blastemfeldern» im Seeigeelei?

Wir haben in § 13 die Frage gestellt, wie weit im Seeigeelei spezifische Entwicklungstendenzen für die einzelnen Organe in bestimmten Eiregionen bereit liegen. Es sollte geprüft werden, ob im Seeigeelei bereits ein richtiges «Anlagenmuster» vorliegt. Betrachten wir die in den vorhergehenden Paragraphen dargestellten Ergebnisse, so müssen wir sagen, daß diese Formulierung den Tatsachen nicht ganz gerecht wird. Ein eigentliches Anlagenmuster läßt sich im Seeigeelei nicht nachweisen, sondern nur eine *allgemeine polare Organisation*, bestehend aus den Blastemfeldern des animalen und des vegetativen Funktionszustandes.

Für das Zustandekommen der Normalentwicklung ist zwar ein bestimmtes normogenetisches Verhältnis der Funktionszustände des animalen und des vegetativen Blastemfeldes erforderlich, es kommt aber nicht darauf an, daß bestimmte Keimregionen an einer Keimkombination beteiligt sind. Ferner ist nicht die absolute Stärke der Tendenzen maßgebend, sondern nur das Verhältnis der animalen und vegetativen Tendenzen. Das stark animale Fragment an.₁ gibt mit den stark vegetativen Mikromeren einen ebenso guten Pluteus, wie das schwächer animale Fragment an.₂ mit dem schwach vegetativen Fragment veg.₂ (HÖRSTADIUS 1936). Bei der schwachen Kombination wird genau so wie bei der starken ein animaler und ein vegetativer Pol von normaler morphogenetischer Leistung gebildet.

In der Tatsache, daß die höchste noch vorhandene Gefällestufe eines schwachen Fragments die höchste morphogenetische Leistung übernehmen kann, drückt sich nach LINDAHL (1941) das *Prinzip der polaren Dominanz* aus. Stellt sich in einem Fragment eines Blastemfeldes ein neuer polar dominanter Bereich ein, so bezeichnen wir das als einen Vorgang der «*Selbstorganisation*». Denn diese Neuzentrierung des Fragmentes spielt sich autonom im Fragment ab. Auf dieser selbstorganisatorischen Fähigkeit zur Übernahme der polaren Dominanz durch rangniedrigere Gefällestufen eines Blastemfeldes beruht nicht nur das Regulationsvermögen des Echinodermen-, sondern auch des Amphibienkeimes. *Somit ist die Erscheinung der polaren Dominanz eine wesentliche selbstorganisatorische Leistung regulationsfähiger Keimteile.*

Die Entwicklungsmechanik des Seeigelkeimes ist aber damit nicht erklärt, daß wir die polar strukturierten Blastemfelder des animalen und des vegetativen Bereiches und ihre Eigenschaften erfaßt haben, denn diese Felder repräsentieren noch kein Anlagenmuster. Was hier für das Seeigelei gezeigt wurde, gilt wohl auch für die meisten anderen tierischen Eier. Wohl lassen sich bei den meisten Formen am Ei Areale mit verschiedenen Funktionszuständen nachweisen, aber ein eigentliches «Muster von organbildenden Keimbereichen» ist bisher für kein einziges Ei im Augenblick der Befruchtung nachgewiesen worden (s. a. SEIDEL, BOCK und KRAUSE 1940).

Die beiden Funktionszustände des Seeigeleies zeigen eine polare Anordnung. Dieses *typische Muster* von Funktionszuständen kann als «*morphogenetischer Funktionskomplex*» bezeichnet werden (LEHMANN 1937c). Ähnlich wie in komplexen Metallsalzen verschiedene Radikale in einem typischen Muster zusammengefügt sind, zeigen die Funktionszustände im Funktionskomplex eine charakteristische Topik. Wahrscheinlich stellen die meisten tierischen Eier zu Beginn der Entwicklung solche Funktionskomplexe dar, die aus 2 oder mehr plastischen und polaren Blastemfeldern mit charakteristischen Funktionszuständen in einem typischen Muster aufgebaut sind.

So haben wir auf jungen Stadien wohl ein Muster im jungen Seeigelkeim, aber dieses stellt noch bei weitem kein Muster von «*organbildenden Arealen*» dar. Diese entstehen erst später, als kombinatorische Einheitsleistung, durch die Wechselwirkung der animalen und vegetativen Tendenzen und Einflüsse. Die Entwicklung des Seeigelkeimes muß also, beginnend mit den relativ einfach strukturierten polaren Blastemfeldern, eine Reihe von Zwischenstufen durchlaufen, in denen Schritt für Schritt die normale Topogenese der Gastrula und des Pluteus vorbereitet wird (s. § 23).

Dieser Periode, in der also die eigentlichen organbildenden Territorien angelegt werden, haben wir uns nun zuzuwenden. Wir wollen versuchen festzustellen, wann und wie die charakteristischen Eigenschaften der einzelnen Organbereiche allmählich zum Vorschein kommen. Es muß sich zeigen lassen, wie einzelne Fragmente bestimmter Keimregionen im Laufe der Entwicklung mehr und mehr die allgemeinen animal-vegetativen Eigenschaften verlieren und dafür die speziellen Eigenschaften eines Organterritoriums erwerben.

§ 20. Die Änderung der animal-vegetativen Entwicklungsleistungen der Keimfragmente von der Periode des 32-Zellers bis zur Periode der Gastrula

Die Versuche von HÖRSTADIUS (1935/36) zeigen zahlenmäßig, wie sich die Entwicklungsleistungen der isolierten animalen und vegetativen Keimregionen vom Stadium des 64-Zellers bis zur beginnenden Gastrula verändern. Um die Resultate untereinander vergleichen zu können, wurden alle absoluten Versuchszahlen von HÖRSTADIUS in Prozentwerte umgerechnet. Wir beginnen auch hier mit der Betrachtung animaler Merkmale (Tabelle 4).

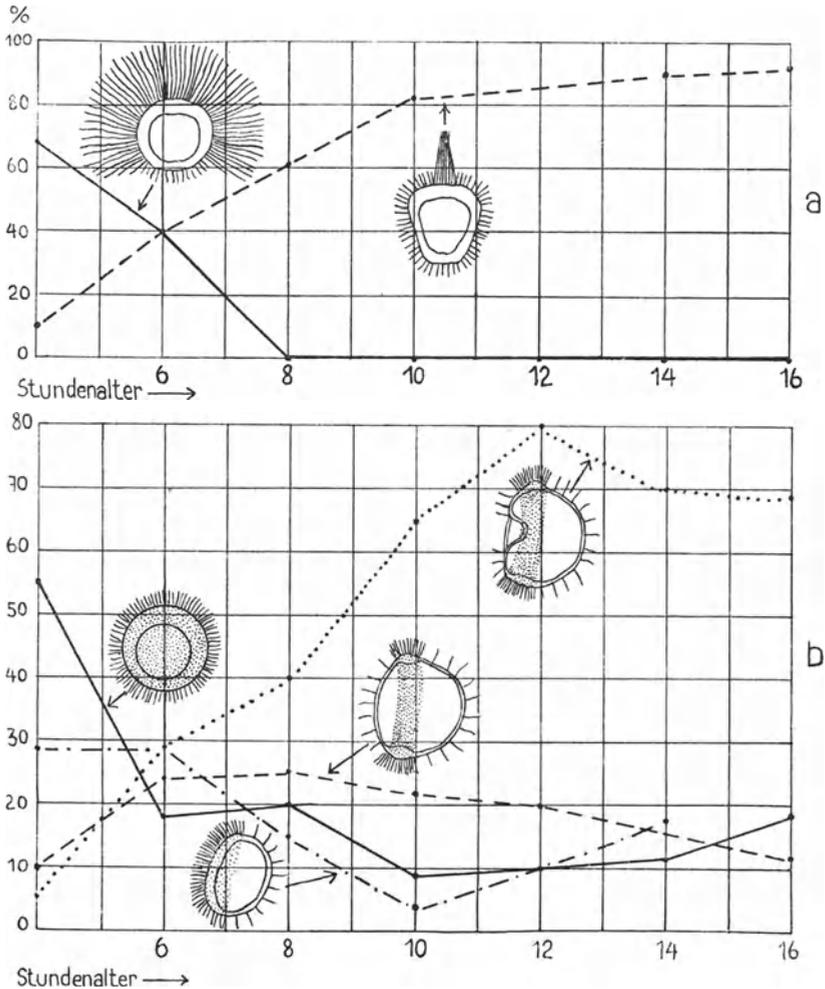


Abb. 9

Änderung der Entwicklungsleistungen des isolierten animalen Bereiches in Abhängigkeit vom Entwicklungsalter. (Gezeichnet auf Grund der Angaben von HÖRSTADIUS 1935.) – a) Die zunehmende Hemmung der Ausbreitungstendenzen des Wimperschopfes, gezeigt an der Häufigkeit der wichtigsten Ausbreitungstypen. b) Die allmähliche Ausbildung organbildender Areale im an. Bereich, gezeigt an der Zunahme der Keime mit Flimmerband und Oralfeld und der Abnahme der Zilienblastulae. Weitere Erklärungen s. Text.

1. *Bildung des Wimperschopfes* (Abb. 9a). Normalerweise wird der Wimperschopf bei 20⁰ nach 8 Stunden gebildet. Es werden hier 7 Klassen der Ausbreitung betrachtet (vergleiche Normogenese § 9 und animale Anormogenese § 14a): $\frac{3}{4}$, $\frac{2}{3}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{3}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{6}$, $\frac{1}{8}$. $\frac{3}{4}$ wird als Klasse 1 bezeichnet, der normale Ausbreitungszustand von $\frac{1}{8}$ als Klasse 7. Die dazwischen liegenden Werte werden ihrer Reihenfolge entsprechend numeriert. Animale Halbkeime, isoliert von 32-Zellern und runden Blastulae (Alter 4 und 6 Stunden), ergeben alle 7 Klassen, vom $\frac{3}{4}$ Typ bis zum $\frac{1}{8}$ Typ. Dabei gehört beim 32-Zeller (4 Std.) die Hauptmasse der Keime (69%) zu den Typen mit starker Ausbreitung ($\frac{3}{4}$, $\frac{2}{3}$, $\frac{1}{2}$) während diese Zahl bei (6 Std.) runden Blastulae bereits auf 40% gesunken ist. Bei Zilienblastulae (8 Std.) erreicht sie 0. Die Periode, in der der Wimperschopf erscheint, bedeutet also eine wichtige Determinationsphase für die animale Hälfte. In dieser Periode ist durch die vegetativen Einflüsse (s. u.) eine extreme Ausbreitung ($\frac{2}{3}$ bis $\frac{1}{2}$) endgültig unterdrückt und der Normalumfang des Wimperschopfes relativ genau festgelegt worden. Diese Unterdrückung der Ausbreitungstendenzen scheint allmählich vor sich zu gehen. Sie ist wesentlich stärker bei runden Blastulae (6 Std.) als bei 32-Zellern. Animale Hälften, die später als 8 Stunden isoliert wurden, können eine geringe Ausbreitung des Wimperschopfes zeigen, doch die größte Anzahl der Keime gehört dem Typus $\frac{1}{6}$ und $\frac{1}{8}$ an.

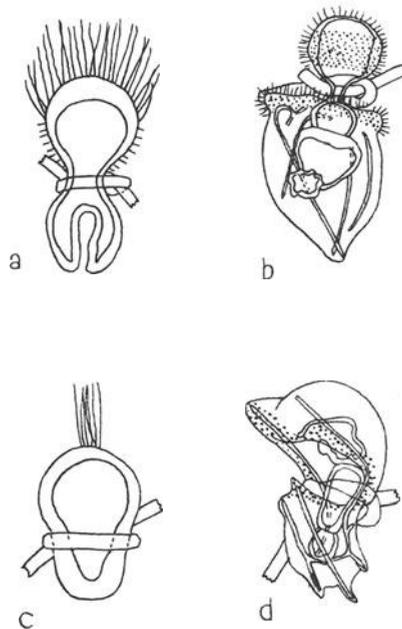


Abb. 10

Enge und weite äquatoriale Schnürung von Seeigelkeimen (HÖRSTADIUS 1938). — a) Enge Schnürung gestattet Ausbreitung des Wimperschopfes und b) starke Entwicklung des Flimmerbandes. c) Weite Schnürung ermöglicht normale Entwicklung des Wimperschopfes und d) des Flimmerbandes.

Die hemmende Wirkung der vegetativen Hälfte auf den Wimperschopf kommt *nur* bei normaler Kontaktbreite zwischen animaler und vegetativer Hälfte zustande (Abb. 10c und d). Wird die Kontaktfläche durch äquatoriale Schnürung verringert, so erfolgt eine schwache Ausbreitung (Abb. 10a und b) des Wimperschopfes (HÖRSTADIUS 1938). Dieser Befund spricht sehr dafür, daß es stoffliche, von der vegetativen Hälfte ausgehende Wirkungen sind, welche den Wimperschopf beeinflussen.

2. *Organisierung animaler Hälften* (Abb. 9b). Das Differenzierungsvermögen verschieden alter Hälften ändert sich in der gleichen Periode wie die Ausbreitung des Wimperschopfes. Die Tendenz zur Ausbildung einer *Zilienblastula*, die bei 32-Zellern noch 55% beträgt, *sinkt* auf 18% bei runden Blastulae und schwankt bei älteren Keimen zwischen 9% und 20%. Die Tendenz zur Bildung einer *Blastula mit Flimmerband verstärkt sich* gleichmäßig. Sie beträgt 6% bei 32-Zellern, 29% bei runden Blastulae, 40% bei Zilienblastulae und 65% bei schwimmenden Blastulae.

Die stärksten Veränderungen treten auf zwischen dem Stadium des 32-Zellers und der schwimmenden Blastulae. *Gleichzeitig mit der Unterdrückung der Ausbreitungstendenzen des Wimperschopfes werden die Tendenzen zur Bildung des Flimmerbandes sehr verstärkt und damit die Grundlagen für das Muster des Oralfeldes (Ventralseite) gegeben. Mit diesen Vorgängen ist auch die Vorbereitung der bilateralen Symmetrie verbunden.* Damit ist eine weitgehende Organisierung des animalen Bereiches zustande gekommen und das eigentliche Anlagenmuster tritt in Erscheinung.

3. *Ansprechbarkeit animaler Hälften auf induzierende Wirkungen von Mikromeren* (Abb. 11a). Auch hier sind animale Hälften, die von 4- und 6-stündigen Keimen stammen (s. § 14) deutlich verschieden von älterem Material. Nur bei 32-Zellern und runden Blastulae können Plutei (no. Pl.) mit *normalem Darm* induziert werden. Plutei mit zu kleinem Darm (an. Pl.) treten wesentlich länger auf, in größerer Zahl (40%) noch bei animalen Hälften von Zilienblastulae, bei fertigen Mesenchymblastulae erscheinen sie nicht mehr. Bilaterale, vom Pluteusbau abweichende Formen, die bei 32-Zellern und runden Blastulae selten sind, treten häufiger auf bei Zilienblastulae und schwimmenden Blastulae. Die Reaktionsmöglichkeit zur Pluteusbildung sinkt von der Zilienblastula zur schwimmenden Blastula stark ab. Gleichzeitig erlischt auch die Fähigkeit zur Darmbildung bei der Großzahl der Keime. Bei jungen Stadien sind darmlose Keime ziemlich selten, dann nehmen sie allmählich zu (32-Z. 7%, r. Bl. 21%, Zilbl. 29%). Bei schwimmenden Blastulae steigt die Zahl auf 48%, bei beginnenden Mesenchymblastulae auf 80%. Somit ist für die Induktion der Entodermbildung die Periode zwischen schwimmender und Mesenchymblastula kritisch.

4. *Die Differenzierung vegetativer Hälften nach Isolierung auf verschiedenen Stadien* (Abb. 11b). Vegetative Hälften bauen sich auf aus präsumptivem Ektoderm der Analseite, präsumptivem Entoderm und Mikromeren. Trotz den starken vegetativen Kräften und dem unverhältnismäßig geringen animalen Anteil bilden solche Hälften relativ oft auch Plutei. Die Fähigkeit zur Bildung

Tabelle 4
Die Veränderung der Differenzierungsleistungen im Laufe der Entwicklung. (Alle Zahlenangaben in o/o)

Stadium der Isolation Alter in Std. bei 18° (s. Abb. 3)	32-Z.	runde Blastula	Ws. Blastula	Schwim- mende Blastula	Mesench. Bldg. Bg.	Mesench. Bldg. fert.	beginn. Gastrula
1. Ausbreitung Wimperschopf stark ($\frac{3}{4}$, $\frac{2}{3}$, $\frac{1}{2}$) norm. ($\frac{1}{6}$, $\frac{1}{8}$)	69 10	40 40	0 61	0 82	0 —	0 90	0 92
2. Isolierte animale Hälften: Zilienblastula a9 Zilienblastula Flimmerfeld a8 Flimmerband a7 Flimmerband + Stomodäum a6	55 29 10 6	18 29 24 29	20 15 25 40	9 4 22 65	— — 20 80	12 18 — 70	19 — 12 69
3. In animalen Hälften implantierte Mikromeren Pluteus no. No (l. c. Spalte 1) Pluteusform no. a ₁ , a ₂ , (l. c. Spalte 2) Larven mit Entoderm a ₃ (l. c. Spalte 3)	43 50 10	42 32 5	0 46 31	0 10 43	0 20 —	0 0 4	0 0 18
4. Vegetative Hälften nach Isolation Pluteus (v ₁ und v No) (l. c. Spalte 3) Pluteus ohne Orallobus und -arme (v ₂ , v ₃) Ovoide Larve (v ₂ —v ₆) (l. c. Spalte 1)	— — —	50 22 11	36 5 36	52 24 16	25 — 25	16 75 8	5 85 0
5. Meridionale Hälften nach Isolation Inversion der Symmetrie total Inversion der Symmetrie gestört Inversion der Symmetrie nicht mehr möglich	— — —	— — —	100 — —	22 78 —	— 100 —	— 70 30	— 6 94

(HÖRSTADIUS 1936, Tab. 4, untere kursivierte Zahlen der Tabelle)

(HÖRSTADIUS 1936, Tab. 3)

(HÖRSTADIUS 1936, S. 12ff.)

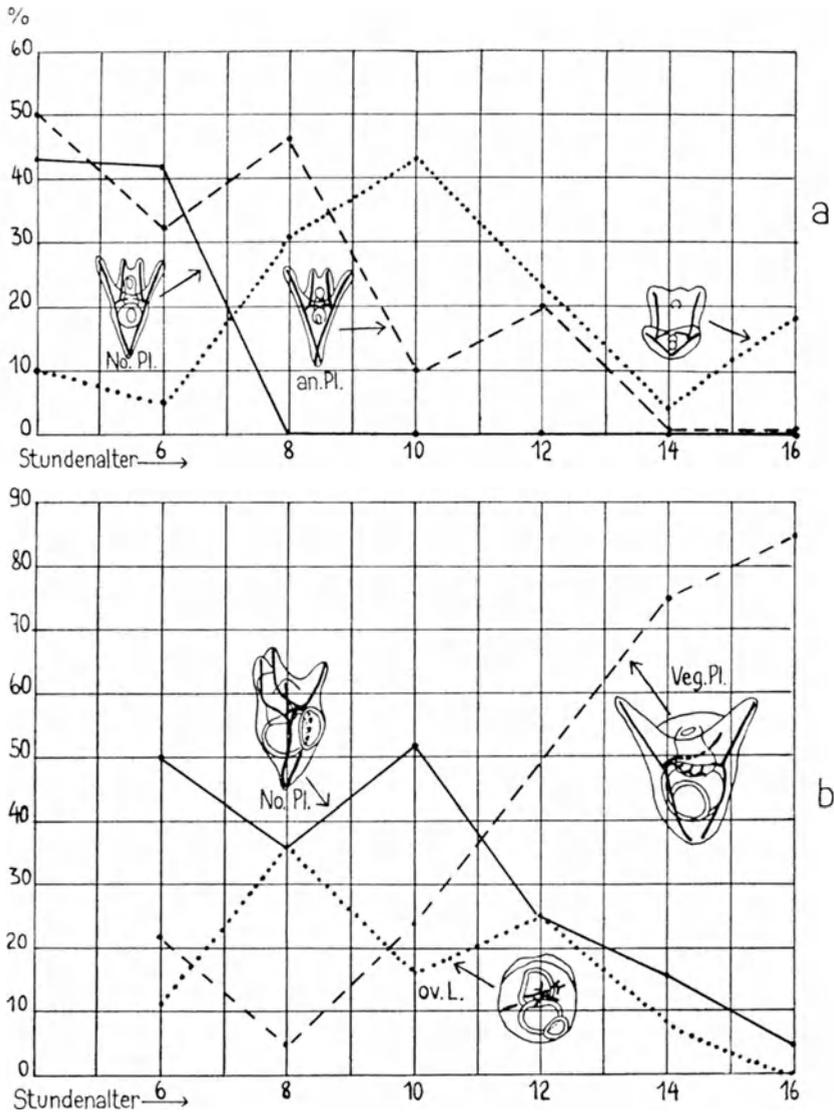


Abb. 11

a) Entwicklungsleistungen von animalen Hälften nach Implantation von Mikromeren in verschieden alte Stadien. b) Entwicklungsleistungen der vegetativen Hälften nach Isolierung auf verschiedenen Stadien. Gezeichnet auf Grund der Angaben von HÖRSTADIUS (1935).

normaler Plutei (no. Pl.) bleibt auffallend lange erhalten, nämlich bis zur beginnenden Gastrula. Die größte Zahl der Plutei entsteht bei Isolaten von 32-Zellern, runden Blastulae und Zilienblastulae (50%, 36%, 52%). Von der schwimmenden Blastula bis zur beginnenden Gastrula sinkt ihre Zahl stark ab (25%, 17%, 10%). Der vegetativste Typ (ov. L.) der ovoiden Larve (v4—v6) erreicht ein Maximum bei Zilienblastulae und erscheint zum letzten Mal bei

fertigen Mesenchymblastulae. Gegenläufig zur Zahl der stark vegetativen ovoiden Typen ist die Zahl der schwächer vegetativen Pluteusformen (veg. Pl.) ohne Oralarme (v2, v3). Die Oralarme werden normalerweise vom animalsten Ektoderm gebildet. Ihr Fehlen deutet entweder auf einen mosaikartigen Ausfall des animalsten Bereiches, oder auf ein Überwiegen vegetativer Wirkungen hin. Es scheint als ob dieser Bezirk zuerst festgelegt wird. In geringerer Zahl bei Isolaten von runden Blastulae, Wimperschopf- und schwimmenden Blastulae auftretend, werden die Plutei ohne Oralarme zum häufigsten Typus bei Isolaten von fertigen Mesenchymblastulae und beginnenden Gastrulae.

§ 21. *Die Festlegung der dorsoventralen Organisation*

An der bilateral gebauten Pluteuslarve unterscheidet man eine dorsale und eine ventrale Seite. Die «ventrale» Region umfaßt die reicher differenzierten Bezirke des Pluteus, nämlich das Mundfeld, das von der Wimperschnur umgeben ist, sowie die Analseite vom Mundfeld bis zum Anus (s. Abb. 3i). Die Dorsalseite besteht aus der Analseite vom Anus bis zum Scheitelpol und aus der ganzen Abanalseite. Sie enthält also weniger reich differenzierte Bereiche. Welche Faktoren bewirken nun, daß eine Seite der Gastrula zur ventralen, die andere zur dorsalen Seite wird?

a) *Die dorsoventrale Organisation auf dem Eistadium*

Die bis jetzt dargestellten Versuche lassen erkennen, daß rein animale oder rein vegetative Fragmente keine bilaterale und auch keine dorsoventrale Organisation zeigen. Diese kommt also nur zustande, wenn ein gewisses, nahezu normales Gleichgewicht des animalen und des vegetativen Funktionszustandes besteht. Es fragt sich nun, ob schon auf jungen Furchungsstadien eine dorsoventrale Organisation nachzuweisen sei. HÖRSTADIUS und WOLSKY (1936) halbierten junge Furchungsstadien und markierten die Schnittfläche mit Nilblau (Abb. 12a und b). So wurden zahlreiche komplementäre Paare hergestellt. Wurden die Keime bilateral symmetrisch halbiert, so traten leichte innenständige Defekte auf, aber die dorsoventrale Organisation blieb unverändert. Erhielt dagegen das eine Fragment die präsumptive ventrale und das andere Fragment die präsumptive dorsale Hälfte zugeteilt, so entwickelte sich die dorsoventrale Organisation in der ventralen Hälfte herkunftsgemäß (Abb. 12b, c), in der dorsalen wurde sie aber im Vergleich zum ursprünglichen Gefälle invertiert (Abb. 12a, d). So entwickelte sich die Ventralseite dieses Fragments auf der ursprünglich dorsalen Seite. Demnach besteht schon auf jungen Furchungsstadien eine deutliche dorsoventrale Organisation. Weitere Versuche machen ihr Vorhandensein schon beim befruchteten Ei wahrscheinlich.

LINDAHL (1932) streckte Eier, indem er sie durch eine sehr enge Pipette saugte. Dabei markierte er das nach hinten liegende Ende der gestreckten Eier mit Nilblau. War die Anfärbung nur schwach, so entwickelte sich das hintere Ende zur Ventralseite, war die Färbung aber so stark, daß sie schädigend

wirkte, dann entwickelte sich das hintere Ende zur Dorsalseite. Es ist denkbar, daß bei der starken Streckung des Eies in der Pipette die Eirinde Strukturveränderungen erleidet. Wie wir später sehen werden, scheint die Rinde die strukturelle Determinante des dorsoventralen Gefälles zu tragen. Es erscheint nun als möglich, daß diese durch die starke Deformation in der Pipette beeinflußt wird, wobei das weniger beanspruchte hintere Ende ventral disponiert wird. Diese Disposition kann durch Schädigung mit Nilblau aufgehoben werden (s. auch § 42).

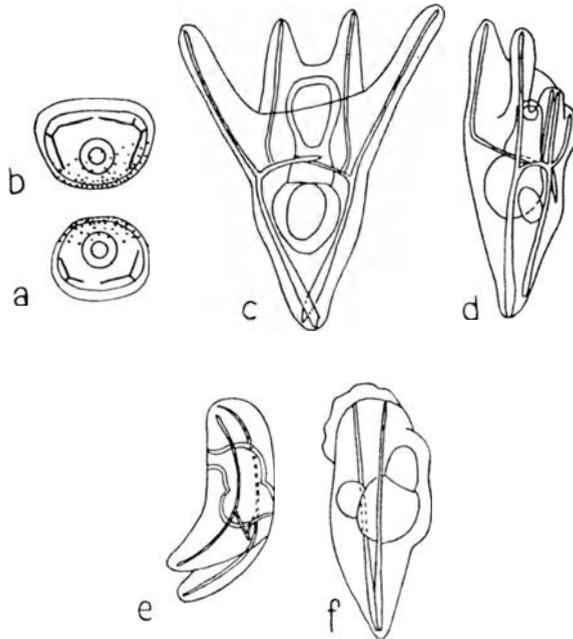


Abb. 12

Entwicklungsleistungen dorsaler und ventraler Fragmente (nach HÖRSTADIUS und WOLSKY 1936). a-d) Entwicklung dorsaler und ventraler Fragmente nach Durchschneidung auf dem Stadium des unbefruchteten Eies. Die Schnittfläche ist angefärbt. Man beachte die reichere Entfaltung der ventralen Hälfte, die keinerlei Defekte zeigt, und die kümmerliche Entwicklung des dorsalen Fragmentes. e und f) Völlige Mosaikentwicklung des dorsalen und ventralen Fragmentes, nach Durchschneidung des Ganzkeimes auf dem Gastrulastadium. Weitere Erklärungen s. Text.

b) Die Festlegung der Ventralseite bei verschieden alten Fragmenten

Schon Meridionalhälften vom 2- bis 32-Zellenstadium zeigen geringfügige Unterschiede in ihrer Differenzierung je nachdem sie rechte oder linke, dorsale oder ventrale Hälften des wahrscheinlich schon *vor* der Befruchtung bilateral gebauten Eies darstellen (HÖRSTADIUS und WOLSKY 1936). Im dorsalen Partner wird die dorsoventrale Achse nach der Durchschneidung invertiert (Abb. 12a—d). Bis zur runden Blastula bleiben die Verhältnisse so, bei Meridionalhälften von schwimmenden Blastulae waren nur 22% vom regelmäßigen

Typus, bei 78% war die Schnittseite stark in der Entwicklung zurückgeblieben. Bei Hälften von beginnenden Mesenchymblastulae gehörten alle Keime zum halbdeterminierten Typus, bei Hälften von beginnenden Gastrulae gehörten nur 6% zum Zwischentypus, 94% gaben halbe Plutei (Abb. 12 e, f).

Die Fähigkeit zur Inversion erlischt nicht schlagartig. Bei Hälften von beginnenden Mesenchymblastulae konnten 2 konkurrierende Ventralseiten auftreten, eine invertierte und eine dem ursprünglichen Gefälle entsprechende, wobei dann eine der beiden Seiten weiterhin die Oberhand gewinnt.

Somit finden wir folgende Phasen: bis zur Zilienblastula ist eine vollständige Inversion der Symmetrie möglich. Von der schwimmenden Blastula bis zur beginnenden Mesenchymblastula ist die Inversion der präsumptiven Dorsalhälfte verzögert, bei der beginnenden Gastrula ist die Festlegung von Dorsal- und Ventralseite endgültig erfolgt.

§ 22. *Wichtige Phasen in der Festlegung des Musters der Primitivorgane*

Die Übersicht des § 17 ergibt, daß es keine kurze «Determinationsphase» beim Seeigelkeim gibt, in der der Bauplan des Pluteus auf einmal angelegt wird. Vielmehr wird das Muster der Primitivorgane Schritt für Schritt in der Periode vom 32-Zeller bis zur beginnenden Gastrula ausgebildet. Allmählich wird der Funktionskomplex des Eies, der aus dem animalen und dem vegetativen Funktionszustand besteht, in ein *eigentliches Anlagenmuster der Primitivorgane* umgewandelt. Wir sehen, daß sich diese Veränderungen in einer Periode vollziehen, in der keine sehr wesentlichen Formänderungen oder Verlagerungen von größeren Plasmabezirken, also keine topogenetischen Prozesse vor sich gehen. Im wesentlichen spielen sich die Wandlungen des entwicklungsmechanischen Musters am hohlkugeligen Keim ab. Beim Seeigelkeim gibt es keine solche Verzahnung von Bewegungsvorgängen und Induktionsvorgängen, wie sie SEIDEL ganz allgemein für die Insekten festgestellt hat. Hier werden also die Veränderungen des entwicklungsmechanischen Musters durch keinerlei sichtbare Verschiebungen des Keimmaterials angezeigt.

Am *frühesten* treten *Veränderungen im animalen Bereich* auf (s. Tab. 4). Die Organisierung des Anlagenmusters im animalen Bereich äußert sich in verschiedenen Erscheinungen, nämlich der rasch abnehmenden Ausbreitungstendenz des Wimperschopfes (Abb. 10a), der zunehmenden Tendenz zur Bildung eines Flimmerbandes und schließlich der Tendenz, ein Stomodäum zu bilden (Abb. 10b). Alle Versuche weisen darauf hin, daß diese Veränderungen nur unter Einflüssen zustande kommen, die von der vegetativen Hälfte ausgehen. Diese Einflüsse dürften wohl schon auf dem Stadium des 32-Zellers beginnen und bereits bei runden Blastulae wesentliche Wirkungen erzielt haben. Bei der Zilienblastula sind diese Vorbereitungen des Musters im animalen Bereich weit fortgeschritten.

Vergleichen wir die *Musterentwicklung im animalen Bereich* mit der *Reaktionsfähigkeit der animalen Hälften gegenüber der Induktionswirkung* der Mikro-

meren (Abb. 11a). Bei Zilienblastulae, deren animales Muster bereits deutlich angelegt ist, erlischt die Fähigkeit, einen normalen Pluteus zu bilden. Die Fähigkeit, einen Pluteus mit zu kleinem Darm zu bilden ist bei animalen Hälften von schwimmenden Blastulae (10 St.) immer noch in schwachem Maße vorhanden. Die Induzierbarkeit von Entoderm bleibt noch etwas länger erhalten, sie geht erst bei beginnender Mesenchymbblastulae stark zurück. Wir sehen aus diesen Befunden, daß das erste Auftreten des animalen Anlagenmusters die Induzierbarkeit noch nicht völlig blockiert. Es ist vielmehr ähnlich wie bei den Amphibien, bei denen ebenfalls in manchen Fällen zuerst ein Anlagenmuster auftritt und dann erst die Beeinflussbarkeit durch Induktoren erlischt. Der animale Bereich des Seeigelkeims geht also zuerst aus dem Zustand des Funktionszustandes in den eines Funktionskomplexes über. Erst dann, wenn der Funktionskomplex einen hohen Grad von Festigung erreicht hat, geht seine Ansprechbarkeit gegenüber Induktionswirkungen verloren.

Eigenartig verhalten sich die *vegetativen Hälften* (Abb. 11b), die das animalste Material regulativ bilden. Wir sehen hier mit zunehmendem Alter der isolierten Hälften einen *Rückgang* der vegetativen Tendenzen. Denn die Tendenz, ovoide Larven, d. h. stark vegetative Typen zu bilden, erlischt bei fertigen Mesenchymbblastulae völlig, während die Tendenz *schwach* vegetative Plutei zu bilden (Plutei ohne Oralarme) parallel damit zunimmt. Ob dieser Rückgang der vegetativen Tendenzen im Zusammenhang steht mit der starken Einwirkung der vegetativen Hälften auf den animalen Bereich im Beginn der Entwicklung, läßt sich heute nicht entscheiden. Es wäre immerhin denkbar, daß eine Abgabe von hypothetischen vegetativen Stoffen an den animalen Bereich die vegetativen Tendenzen des vegetativen Bereiches schwächen könnte.

Auffallend im Vergleich zur frühzeitigen Festlegung der animalen Hälften ist es, daß die Tendenz zur Bildung normaler Plutei noch bei vegetativen Hälften von schwimmenden Blastulae (10 St.) sehr groß ist (52%), während die Induzierbarkeit der animalen Hälften desselben Stadiums zu Pluteus nur mehr sehr gering ist. Das Ektoderm der vegetativen Hälfte scheint erst wesentlich später, nämlich auf dem Stadium der fertigen Mesenchymbblastula (14 St.) stärker festgelegt zu sein. Das *Regulationsvermögen* der *induzierend wirkenden vegetativen Hälfte* erhält sich demnach mehrere Stunden *länger* als etwa die Fähigkeit animaler Hälften unter dem Einfluß von Mikromeren einen Pluteus zu bilden. Auch diese Feststellung ist nicht überraschend. Große Bezirke des induzierend wirkenden Mesoderms der Amphibien werden ebenfalls *später* festgelegt als das Ektoderm, das von ihm induktiv beeinflusst wird (YAMADA 1940).

Zum Funktionskomplex des Eies scheint schließlich ein Vorzugsbereich für die künftige Ventralseite zu gehören, der für reichere Differenzierungsleistungen prädisponiert ist. Wohl sind präsumptive Dorsalseiten von jungen Keimen imstande, eine neue Ventralseite zu bilden, und zwar unter Inversion der ursprünglichen dorsoventralen Polarität. Aber ihre Entwicklungsleistung ist geringer als die der ventralen Fragmente. Die Fähigkeit zur Regulation wird

stark reduziert auf dem Stadium der schwimmenden Blastula, also in einer Phase, in der auch das übrige Muster des ventralen Bereiches, vor allem das Flimmerband festgelegt wird.

Aus dem Vorstehenden ergibt sich demnach:

1. daß die verschiedenen Organbereiche nicht gleichzeitig festgelegt werden,
2. daß zuerst das Muster der animalen Differenzierungen also Wimper-schopf, Stomodäum und Oralfeld festgelegt wird,
3. daß die Induzierbarkeit des animalen Materials etwas langsamer abnimmt (Pluteus 10, Entoderm 12 St.), als das Selbstdifferenzierungsvermögen der Organbereiche zunimmt (4—8 St.),
4. daß die vegetativen Hälften ein wesentlich länger dauerndes Regulationsvermögen besitzen als meridionale oder animale Hälften.

§ 23. Die Bildung eines Musters von organogenetischen Arealen als Selbstorganisation des animal-vegetativen Funktionskomplexes

Wie in den vorhergehenden Paragraphen gezeigt wurde, finden im Seeigelkeim vom Stadium der Blastula bis zur beginnenden Gastrula tiefgreifende Zustandsänderungen statt. Die starke Umstimmbarkeit, die zu Beginn der Entwicklung besteht, verschwindet allmählich und zugleich geht auch die Fähigkeit der Fragmente, Ganzbildungen zu entwickeln, verloren. Je älter die Keime sind, aus denen Fragmente entnommen werden, um so mehr entwickeln sich die aus ihnen gezüchteten Bruchstücke zu mosaikartigen Teilbildungen, die einzelne gut entwickelte Organe des Pluteus besitzen, so z. B. eine Wimper-schnur mit Stomodäum, oder Gebilde, die nur Analarke tragen etc. Die Versuche sind nicht anders zu erklären, als daß im Seeigelkeim zu Beginn der Gastrulation *ein unsichtbares Muster von organbildenden Arealen* entstanden ist. Dieses Muster ist ziemlich starr festgelegt, denn es läßt sich auch durch die Zerteilung eines Keimes nicht mehr verändern. Somit wird das Muster des animal-vegetativen Funktionskomplexes, das zu Beginn der Entwicklung vorhanden war und aus *zwei plastischen, gefälleartig gestuften Blastemfeldern* bestand, allmählich ersetzt. Bestanden zunächst zwei Funktionszustände, die ohne scharfe Grenze ineinander übergangen, so liegen zu Gastrulationsbeginn einige mehr oder weniger scharf begrenzte *organogenetische Areale* vor.

Es ist angebracht, dieses neuentstandene Muster, das ganz andere Eigenschaften hat als das ursprüngliche, begrifflich abzugrenzen gegen das Muster von plastischen Blastemfeldern. Da vieles dafür spricht, daß die neugebildeten Bereiche mit besonderen organbildenden Tendenzen scharf begrenzt sind, möchten wir diese nicht «Felder» sondern «*organogenetische Areale*» nennen. Der Ausdruck «*Feld*» soll also einen Bereich mit einem *gefälleartig gestuften Funktionszustand*, ähnlich einem elektrischen Feld bezeichnen, während mit dem Ausdruck «*Areal*» Bezirke mit unsichtbaren organbildenden Tendenzen gemeint sind, die nicht notwendig gefälleartig gestuft und die gegen die Umgebung relativ *scharf begrenzt* sind.

In der Umwandlung von Funktionskomplexen, die eine kontinuierliche gefälleartige Stufung besitzen, in ein Muster organogenetischer Areale, das sich aus mehreren scharf begrenzten Bereichen aufbaut, liegt eines der *Grundprobleme der Entwicklungsmechanik*. Denn im Verlaufe dieser Umwandlung entstehen auf der Grundlage von kontinuierlichen und rein *quantitativ gestuften Zuständen* (in unserem Falle des animalen und des vegetativen Zustandes) verschiedene, auf die Bildung *qualitativ verschiedener Organe* eingestellte Bereiche, die zunächst unsichtbar sind: die *organogenetischen Areale*. Über die Bildungsweise und die Eigenschaften dieser unsichtbaren organogenetischen Areale sind wir noch sehr ungenügend unterrichtet. Dies hat seinen Grund vor allem darin, daß sich die entwicklungsmechanische Forschung an den Seeigelkeimen zunächst darum bemühte, die Bedeutung des animal-vegetativen Gefällesystems für das Zustandekommen der einzelnen Organe festzustellen. Aber die Regeln, nach denen sich dann die einzelnen Areale entwickeln und voneinander sondern, sind bisher nicht systematisch erfaßt worden. Immerhin lassen sich schon aus den heute vorliegenden Beobachtungen einige Aussagen ableiten, die aber noch der weiteren Nachprüfung bedürfen.

Voraussetzung für die Bildung bestimmter organogenetischer Areale ist, wie wir sahen, stets ein bestimmtes Verhältnis des animalen und des vegetativen Gefällesystems (s. § 18). Dies gilt z. B. für die Entstehung der Region des Flimmerbandes mit dem Mund oder für die Bildung des Entodermbereiches. Diese unsichtbaren organogenetischen Areale sind zunächst einmal in ihren Differenzierungstendenzen *alternativ*. Denn es gibt meist keine intermediären Differenzierungsstufen zwischen zwei Möglichkeiten. Die Ektodermzellen werden *alternativ* entweder zu Flimmerband oder zu flachem Epithel. Ferner sind zwei organogenetische Areale, die normalerweise in sich geschlossene voneinander scharf geschiedene Bereiche darstellen, in der Regel in ihrer flächenhaften Ausdehnung *exklusiv*. Denn diese Areale sind auch im entwicklungsmechanischen Experiment nicht zersprengt oder ineinander verschachtelt. (Wir werden später sehen, daß bei chemischer Behandlung eine Zersplitterung von Arealen auftreten kann, s. § 34b.) In der Regel schließen sich also organogenetische Areale in der flächenhaften Ausdehnung weitgehend aus. Auf diesen beiden Eigenschaften organobildender Areale, der *Alternanz der Differenzierungstendenzen* und der *Ausschließlichkeit der Areale*, beruht die Erscheinung, die LILLIE (1929) als *dichotome Segregation* bezeichnet hat. Dieser Begriff, der nach der Entdeckung der kontinuierlichen, gefälleartig gestuften Blastemfelder als überholt empfunden und deshalb nicht mehr verwertet wurde (s. NEEDHAM 1942), scheint also doch eine sehr reale Erscheinung gut zu kennzeichnen: nämlich die Bildungsprozesse der organogenetischen Areale. Diese Areale kann man sehr wohl als *Segregate* bezeichnen.

Unsere Überlegungen führen zum Schluß, daß die Grundlage eines organogenetischen Areals ein System sein muß, das, räumlich ausgebreitet und in sich geschlossen, den Charakter eines «stationären Zustandes» hat. Modelle solcher Systeme, die auf der Grundlage stationärer Zustände entstanden sind, sind die «Coacervate» BUNGENBERG DE JONGS. Aus Gemischen organischer

Tabelle 5

Die Umwandlung der primären Blastemfelder des animalen-vegetativen Komplexes in das Muster der organogenetischen Areale beim Seeigelkeim

Phase	Passive Entwicklungsmöglichkeiten: Umstimmbarkeit und Induzierbarkeit von Fragmenten	Aktive Entwicklungstendenzen: Entwicklungsleistungen von Fragmenten	Topographische und funktionelle Kennzeichnung
Phase der <i>primären Blastemfelder</i> : vom befruchteten Ei bis zum 64-Zeller.	Die Entwicklung von Keimteilen in neuen Keimkombinationen richtet sich nur nach der Lage im neuen Gefällesystem. Animale Hälften werden mit implant. Mikromeren zu normalen Plutei.	Alle Fragmente mit balancierten animalen und vegetativen Gefällestufen erreichen normogenetisches Gleichgewicht und geben Ganzbildungen. Fragmente mit überwiegenden animalen oder vegetativen Tendenzen geben typische animale oder vegetative Anormogenesen.	Bipolares animales u. vegetatives Gefällesystem, bestehend aus rein quantitativ gestuften, sich teilweise überdeckenden Blastemfeldern. Fragmente der Neuzentrierung fähig, polare Dominanz der höchsten noch vorhandenen Gefällestufe.
Phase der <i>Selbstorganisation</i> a) <i>Stabilisierung der Gefälle</i> und Bildung organogenetischer Areale: vom 64-Zeller bis zur schwimmenden Blastula.	Umstimmbarkeit der Keimteile geht zurück. Animale Hälften am Ende dieser Phasen geben nach Mikromeren-Implantation fast keine Plutei mehr.	Animale Fragmente zeigen immer häufiger das Muster von Flimmerband und Mund. Vegetative Tendenzen der vegetativen Hälfte gehen deutlich zurück.	Stabilisierung der Blastemfelder und Herausbildung von unscharf begrenzten Zentren mit organogenetischen Funktionen, in Zuordnung zu bestimmten Gefällestufen. Bildung eines immer stabileren morphogenetischen Funktionskomplexes.
b) <i>Segregation des Musters organogenetischer Areale</i> : von der schwimmenden Blastula bis zur Gastrula.	Umstimmbarkeit erlöscht allmählich. Animale Hälften geben nur noch in wenigen Fällen nach Mikromerenimplantation Larven von stark animalen Typus.	Keimfragmente entwickeln sich, entsprechend dem zunehmenden Operationsalter, immer mehr zu mosaikartigen Bruchstücken, vor allem auch dorsale und ventrale Fragmente.	Segregation eines Musters von scharf begrenzten organogenetischen Arealen mit spezifischen Tendenzen. Aufteilung des ursprünglichen quantitativ gestuften Gefällesystems in qualitativ verschiedene Anlagenbereiche.

hochmolekularer Substanzen (z. B. Nukleinsäure-Gelatine) scheiden sich unter bestimmten Bedingungen tropfige Teilsysteme von der Größe organischer Zellen ab, die scharf gegen das übrige Medium abgegrenzt sind. Solche Gebilde werden «Coacervate» (Anhäufungen) genannt. Die genannten Versuche zeigen modellmäßig, wie aus einem einheitlichen Gemischzustand Segregate von mikroskopischen Dimensionen entstehen können. Ob der Entstehung der organbildenden Areale dasselbe Prinzip zugrunde liegt, wie der Entstehung der Coacervate, sei dahingestellt. Es ist immerhin wesentlich zu wissen, daß eine Segregatbildung an hochmolekularen Stoffen modellmäßig gezeigt werden kann. In der weiteren Entwicklung gehen die organbildenden Areale allerdings andere Wege. Sie werden mehr und mehr stabilisiert, so daß sie sich kaum mehr umstimmen lassen und nur noch zu ganz bestimmten Entwicklungsleistungen fähig sind.

Nach diesen Betrachtungen über die Bildung der organbildenden Areale, die man dem *Prinzip der Segregation* LILLIES einordnen kann, ist es angebracht noch einmal kurz die unsichtbaren Entwicklungsvorgänge im Seeigel darzustellen (s. Tab. 5).

Ist in einem embryonalen Blastem einmal eine gewisse Gefällestruktur gegeben, so erfolgt ihre weitere Entwicklung zu einem Muster organbildender Areale in der Regel weitgehend autonom und in harmonischer Abhängigkeit von den Ausgangsbedingungen. Aus diesem Grunde möchten wir die Umwandlung eines Funktionskomplexes, wie z. B. eines Keimfragmentes mit animal-vegetativem Gefällesystem, in das organogenetische Muster als «*Selbstorganisation*» bezeichnen (LEHMANN 1942 b).

Die Periode der Selbstorganisation durchläuft beim Seeigelkeim verschiedene Phasen. In den ersten Phasen scheint sich innerhalb des Keimganzen allmählich eine bestimmte *Gefälleordnung zu stabilisieren* (s. § 19). Daß speziell die *Gefälleordnung im animalen Bereich auf Stoffzufuhr* aus dem vegetativen Bereich angewiesen ist, dafür sprechen mehrere Beobachtungen. Einmal zeigen die Schnürungsversuche von HÖRSTADIUS (1938), daß bei Verschmälerung des Kontaktes zwischen der animalen und der vegetativen Hälfte die Bildung des normalen Arealmusters im animalen Bereich gehemmt wird. Besonders deutlich kommt das in der abnormen Ausbreitung des Wimperschopfes zum Ausdruck. Es sieht so aus, als ob die vegetativen Einflüsse in ungenügender Menge in den animalen Bereich gelangten. Ein zweiter Befund von HÖRSTADIUS läßt erkennen, daß die vegetativen Tendenzen der vegetativen Hälfte im Laufe der Zeit geringer werden. Das äußert sich darin, daß aus vegetativen Hälften junger Stadien weitgehend vegetativisierte Typen, nämlich ovoide Larven entstehen können, während ältere Keime aus ihren vegetativen Hälften meist nur Plutei ohne Oralarme entstehen lassen (s. Abb. 11). Man könnte das so deuten: Die jungen vegetativen Hälften haben im Momente der Durchschneidung noch nicht alle für die animale Hälfte bestimmten vegetativen Stoffe abgegeben und besitzen nun ein Übermaß davon. Das drängt die Entwicklung in eine mehr vegetative Richtung. Die älteren vegetativen Hälften haben dagegen die Stoffbildung bereits abgeschlossen und bleiben deshalb von einer «Eigen-Vege-

tativisierung» verschont. Von Interesse ist ferner der Umstand, daß die animalen und vegetativen Tendenzen im Äquatorialbereich als sehr «verdünnt» erscheinen (s. § 18). Auch hier liegt die Deutung nahe, daß eine verminderte Stoffbildung dieser schwachen Funktionszustände für die ganze Entwicklungsleistung äquatorialer Fragmente verantwortlich sei.

So erscheint es also wohl möglich, daß die Einstellung der Gefälle und damit auch die Erscheinung der polaren Dominanz in der ersten Phase der Selbstorganisation von einer gefälleartigen Verteilung oder Produktion gewisser Stoffe mitbestimmt wird (RUNNSTRÖM). Es ist nun recht charakteristisch, daß sich die *Periode der Gefällestabilisierung* weitgehend *überschneidet* mit der *Periode der Herausbildung organbildender Areale*. Das läßt ein Vergleich der Isolationsexperimente und der Induktionsexperimente, wie er in § 22 durchgeführt wurde, sehr deutlich erkennen. Schon bald scheinen labile Vorzugsbereiche für organbildende Areale auf der Grundlage der Gefälle zu entstehen, was wir vor allem aus den verbesserten Differenzierungsleistungen der animalen Hälften ablesen können. Gleichzeitig aber ist dieses Muster noch so labil, daß es in vielen Fällen durch die Induktionswirkung von Mikromeren umgestimmt werden kann.

In den späteren Phasen der Selbstorganisation werden dann die organbildenden Areale mehr und mehr stabilisiert und zugleich schärfer begrenzt: das ist die *Periode der Segregation*. Sie ist charakterisiert durch die zunehmende Zahl von Keimfragmenten, die sich nun mosaikartig entwickeln. Die segregierten organbildenden Areale bekommen gleichsam ihre eigene Individualität, die nicht mehr umstimmbare ist. Nun sind die organogenetischen Areale im Besitz spezifischer Differenzierungstendenzen und autonomer topogenetischer Kräfte, sie sind in der Terminologie der klassischen Entwicklungsmechanik «selbstdifferenzierungsfähig» und mehr oder weniger «fest determiniert», oder in der Ausdrucksweise LILLIES «segregiert».

Die Selbstorganisation des organogenetischen Arealmusters ist bisher noch nie zum Mittelpunkt entwicklungsmechanischer Analyse gemacht worden. Wie wir sahen, bedarf aber gerade dieses Geschehen noch umfangreicher experimenteller Abklärung. Die Bildungsbedingungen der stationären Zustände und der definitiven organogenetischen Areale lassen sich sowohl zeitlich wie topisch noch genauer festlegen. Vor allem aber führt die hier erörterte Umwandlung der Blastemfelder in segregierte organbildende Areale auf die Frage nach ihren physiologischen Bedingungen. Diese sollen im 3. Teil erörtert werden.

3. TEIL

PHYSIOLOGISCHE EMBRYOLOGIE

1. Kapitel

**Die Topik von Ei, Furchungsstadien, Blastula und Gastrula
in ihrer Beziehung zu stofflichen Faktoren**

§ 24. *Vorbemerkungen*

Die gesamten Formbildungsvorgänge, die sich beim Seeigelkeim vom Ei bis zur Pluteuslarve abspielen, müssen von Funktionszuständen gesteuert sein, die mehr oder weniger fest an bestimmte Keimregionen gebunden sind. Ganz allgemein stellt sich die Frage, wie weit solche *Funktionszustände an bestimmte mikroskopisch oder submikroskopisch nachweisbare Strukturen* gebunden sind. Vor allem wäre es wichtig zu wissen, in welchen Bestandteilen des Eiplasmas der animal-vegetative Funktionskomplex lokalisiert ist, ebenso wie auch der dorso-ventrale. Neben den Faktoren, die für die Topik des Musters der Blastemfelder verantwortlich sind, müssen auch die Faktoren, die das Furchungsmuster beeinflussen, untersucht werden. Schließlich soll das ektoplasmatische Zellgrenzflächensystem, *die interzelluläre Matrix der Blasteme* (s. a. § 10), die nach den Untersuchungen von MOORE (1930—1941) für die Topogenese des Seeigelkeimes sehr wichtig ist, näher betrachtet werden. Das ganze Kapitel mag zeigen, wie heute schon, trotz unserer noch sehr lückenhaften Kenntnisse, die Bedeutung der Topik, d. h. der räumlichen Ordnung gewisser Strukturen, insbesondere des Ektoplasmas, für die Physiologie der Formbildung recht deutlich hervortritt und wie die Leistungen dieser Strukturen durch stoffliche Einwirkungen experimentell verändert werden können.

§ 25. *Die Rinde des Seeigeleies als Sitz der primären Blastemfelder*

Von verschiedenen Autoren (JUST, LINDAHL, DALCQ u. a.) wird der *Rindenschicht* des Seeigeleies eine besondere Bedeutung zugeschrieben, die sie bei der Entwicklung des morphogenetischen Musters haben soll. Verschiedene Beobachter haben unabhängig voneinander gezeigt, daß im befruchteten und unbefruchteten Seeigelei eine Rindenschicht mit besonderen Eigenschaften vorhanden ist. Nach MONNÉ (1944) besteht die Rinde aus dicht gedrängten Plastinfasern, die tangential liegen, und Lipoidmolekeln, die radiär stehen. Es überwiegt die Doppelbrechung der Lipoide.

Bei scharfer Zentrifugierung erfolgt eine Schichtung des Einhalts bei den Eiern der Seeigel, und zwar meist in der Reihenfolge: Ölkappe (nicht bei allen Formen), Dotter (mit Kern), Protoplasma mit Plastinfasern und Enchylema

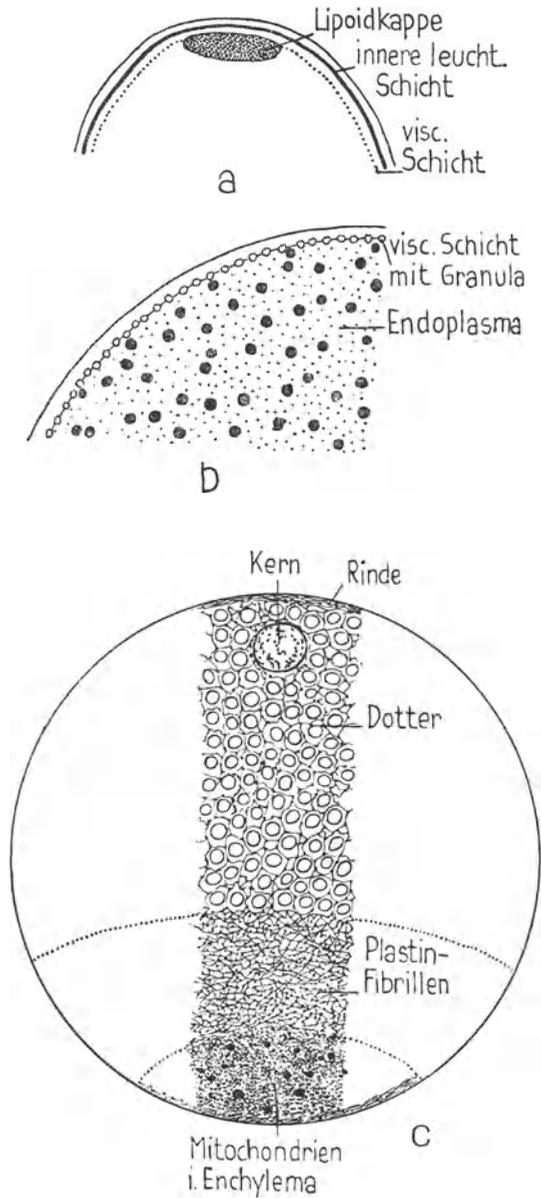


Abb. 13

Zur Struktur des unbefruchteten Eies. – a) Zentrifugiertes *Arbacia*-Ei (nach LINDAHL 1932c). Man sieht die äußere dünne und die innere leuchtende Schicht (dunkle Konturen), sowie die visköse Schicht, begrenzt durch Granula. b) Die Lage der subkortikalen Granula (nach MOSER, 1939). c) Zentrifugiertes Ei von *Psammechinus* (nach MONNÉ 1944). Die Feinstruktur der Hauptschichten ist nur in einem mittleren Streifen eingezeichnet.

mit Mitochondrien (Abb. 13c). Auf Grund von Zentrifugierungsexperimenten an Eiern von *Arbacia* schließt HOWARD (1932), daß keine halbstarre Struktur im Inneren des Eiprotoplasmas nachweisbar ist. Das hyaline Protoplasma des Eiinneren ist demnach auf Grund seiner viskösen Eigenschaften als echte Flüssigkeit zu betrachten. Es würde also keine konstante Plasmastruktur des Eiinneren als Grundlage für die Polarität des Eies in Frage kommen. Nach HOWARD bleibt nur die Möglichkeit, daß die Rinde, die durch die Zentrifugierung nicht wesentlich verändert wird, Träger des entwicklungsphysiologischen Musters ist.

Daß die Rindenschicht als solche durch Zentrifugierung kaum verlagert wird, hat LINDAHL (1932c) an der Rinde zentrifugierter *Arbacia*- und *Paracentrotuseier* direkt beobachtet (Abb. 13a). Nach RUNNSTRÖM (1928d) wird die äußerste Begrenzung des unbefruchteten Eies durch eine rötlich leuchtende Schicht gebildet, auf die getrennt durch eine optisch leere Schicht, eine zweite, milchigtrübe, weißlich bis hellrot leuchtende Schicht folgt. Die *beiden leuchtenden Schichten* sind nach RUNNSTRÖM und PASPALEFF (1927) die beiden *lipoiden* Oberflächenschichten des Eies. Nach innen von der zweiten leuchtenden Schicht liegt eine Plasmaschicht, die sich durch hohe Viskosität auszeichnet, die *visköse Schicht*. Diese ist optisch leer. An der Grenze von visköser und leuchtender Schicht liegen kleine *Tröpfchen* oder Granula, die nicht durch Zentrifugierung verlagert werden können. Auch die submikroskopische Struktur der Rinde wird dabei nicht verändert (MONNÉ 1944).

MOSER (1939) hat durch zahlreiche Versuche am *Arbacia*-Ei gezeigt, daß auch hier beim unbefruchteten Ei in der Rinde solche Granula (Abb. 13b) vorliegen. Diese können ebenfalls nicht durch Zentrifugierung verlagert werden. 10—20'' nach der Befruchtung verschwinden die Granula und zwar beginnt der Auflösungsprozeß dort, wo das Spermium eingedrungen war und breitet sich von da in Form einer Welle über die Eirinde aus. Die Abhebung der präformierten Befruchtungsmembran folgt der Auflösungsstelle. In genau derselben Weise geht die Auflösung der Granula und die Membranabhebung bei chemischer Aktivierung vor sich. Durch Oxalat- oder Zitratwirkung, die die Ca-Ionen immobilisiert, kann die Auflösung der Granula verhindert werden. Das weist darauf hin, daß Ca-Ionen bei diesen Prozessen eine Rolle spielen. Die Befunde von MOSER machen es sehr wahrscheinlich, daß die von RUNNSTRÖM beschriebenen Rindenveränderungen, die Auflösung der Granula eng mit dem Vorgang der Aktivierung und der Membranbildung gekoppelt sind.

Nach der Befruchtung ist nur eine leuchtende Schicht sichtbar, deren Farbe rein weiß im Dunkelfeld ist. Die Tröpfchen der viskösen Schicht nehmen an Zahl und Größe ab. Bei *Echinocardium* hat die visköse Schicht eine Dicke von ca. 1,7 μ .

Schon aus den Beobachtungen RUNNSTRÖMS (1928d) hatten sich Hinweise auf die Veränderungen der Lipide während der Befruchtung ergeben. Nach quantitativen Bestimmungen von ÖHMAN (1942) nehmen bei *Echinodermen* während des Befruchtungsvorganges die freien Phosphatide um rund 15%, das freie Cholesterin um ca. 25% ab.

Die Beobachtungen von MOTOMURA (1935) an japanischen Spezies von *Toxopneustes* und *Heliocidaris* zeigen ebenfalls, daß die Struktur der Rinde durch Zentrifugierung nicht verändert wird. Die Rindenstruktur des zentrifugalen Bereiches ist derjenigen des zentripetalen weitgehend gleich, während das Plasma des Eiinneren stark geschichtet ist. Die determinative Polarität solcher Eier ist unverändert. So verlegt auch MOTOMURA *die Grundlage des entwicklungsmechanischen Musters in das kortikale Plasma*.

Es sprechen demnach alle Befunde dafür, daß die primären animalen und vegetativen Blastemfelder in der Rindenschicht des Seeigeleies lokalisiert sind. Neuerdings fanden RUNNSTRÖM und MONNÉ (MONNÉ 1944) auch strukturelle (nicht näher beschriebene) Unterschiede zwischen der animalen und vegetativen Rinde.

§ 26. *Die Veränderungen der Rinde bei der Furchung und die Lokalisierung der Blastemfelder*

Während der Furchung erfolgt eine weitgehende Ausgestaltung in der Topik gewisser Zytosysteme. Die Eimasse gliedert sich in eine größere Anzahl von Zellen. Alle Zellen sind von Ektoplasma umkleidet. Dieses ektoplasmatische Wabenwerk hält das ganze Blastem zusammen und gibt ihm die Struktur eines Schaumes (s. Abb. 14f). Es stellt sich nun die Frage: kann dieses Wabenwerk gebildet werden, ohne daß der Aufbau der Außenrinde, die wir als Sitz der primären Blastemfelder erkannt haben, dadurch wesentlich verändert wird? Denn die Neubildung der Zellwände während der Zellteilung ist von sehr starken Verschiebungsvorgängen im Endoplasma und in der Eirinde begleitet und es ist nicht selbstverständlich, daß bei diesen Gestaltungsvorgängen die ursprüngliche Struktur der Eirinde erhalten bleibt.

Wir müssen kurz auf die Vorgänge der Zellteilung eingehen, um zu erfahren, welche Zytosysteme hauptsächlich an der Zellwandbildung beteiligt sind.

Zunächst erfolge eine kurze Übersicht der Strukturveränderungen der Eizelle während der ersten Furchungsteilung (s. a. Abb. 4a und 4b), die sich vor allem auf die Befunde von MONNÉ (1944) stützt. Nach dem Eindringen des Spermias entsteht zunächst aus den Plastinelementen der männliche Aster (Abb. 14a), dessen Fasern schwach negativ doppelbrechend sind. Der Aster bildet sich dann wieder zurück und gestaltet sich in eine klare plasmatische Zone um, in welche der abgeflachte Kern zu liegen kommt (Abb. 14b, c). Es entsteht nun der sogenannte «Kernstreifen». Er ist stark negativ doppelbrechend. In seiner Ebene bildet sich nun die positiv doppelbrechende Kernspindel (Abb. 14d) mit den Astrosphären welche durch die Plastinfasern des Kernstreifens in ihr fixiert zu werden scheinen. Nun setzt eine Strömung des Plastins zu den Polen ein, während das Enchylema zum Äquator fließt (Abb. 14d).

Spindel und Asteren, die sich nun zu ihrer vollen Größe entfalten, bleiben deutlich positiv doppelbrechend, was nach MONNÉ auf ihre Proteinnatur hinweist, während der äquatoriale Streifen negativ doppelbrechend bleibt. Die

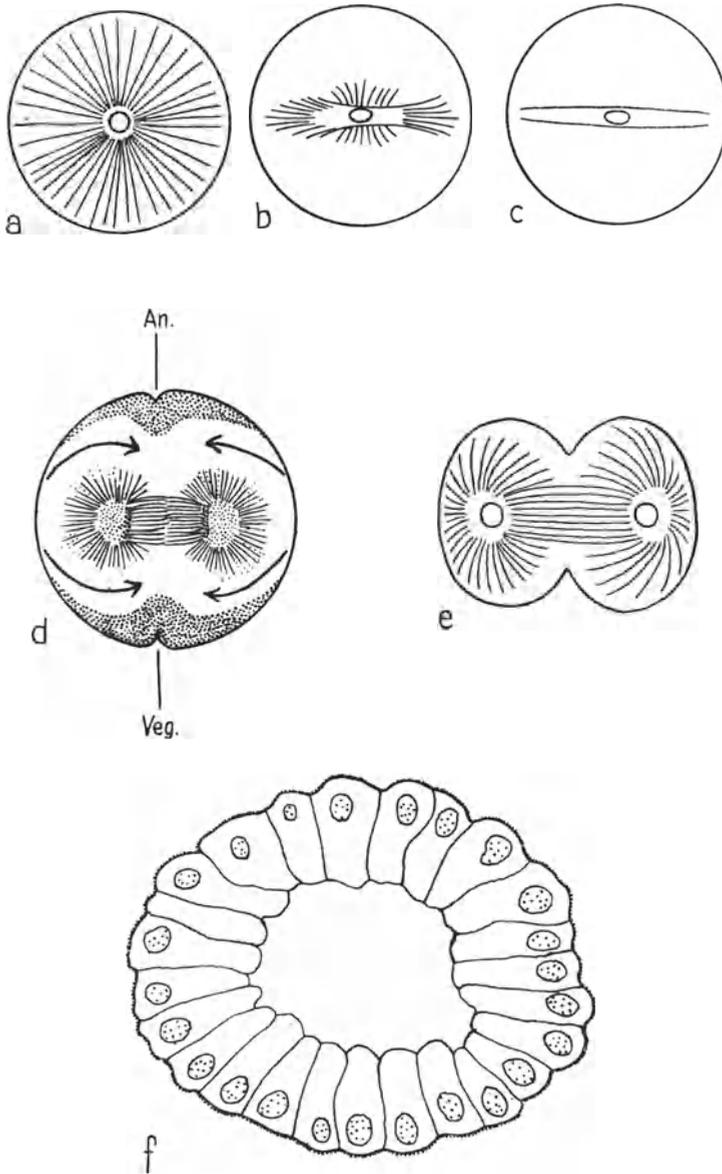


Abb. 14

Struktur der Furchungsstadien. — a) Astrosphäre des Spermakurz nach der Befruchtung. b) Umbildung der Astrosphäre in den Kernstreifen. c) Lage des Kerns im äquatorialen Band. d) Spindelbildung in der äquatorialen Zone. Plasmaströmung durch Pfeile, Gelanhäufung durch dunkle Punktierung angedeutet. «An.-veg.» = Richtung der animal-vegetativen Hauptachse. e) Bildung der Plastrahlung im Zytoplasma nach Rückbildung der Kernspindel. f) Die interzelluläre Matrix beim Aufbau einer Echinodermenblastula (*Psammechinus miliaris*). (Abb. 14a–c und e nach MONNÉ 1944; d) zusammengestellt nach Angaben der Literatur; f) nach HÖRSTADIUS und STRÖMBERG 1940.)

Doppelbrechung der Spindel ist maximal während der Metaphase, diejenige der Asteren während der Anaphase. Schließlich verschwindet die Chromosomenspindel und um sie bilden sich Fibrillen des Plastins, die sich in regelmäßiger Weise um sie und die Asteren anordnen und so eine Spindelfigur (Abb. 14e) formieren, welche das Zytoplasma teilt. Gleichzeitig hat sich nach JUST (1939) und MARSLAND (1939) subkortikales, plastinhaltiges Plasma an den Polen angehäuft (Abb. 14d) und dort ein rigides Gel gebildet. Dieses stößt nun während der Plasmazerschnürung pseudopodienartig (SCHECHTMAN 1937b, PEASE 1941 a, 1942 b) vor, um schließlich nach vollzogener Teilung die neugebildeten Wände der beiden durchgeschnürten Zellen vollständig aufzubauen. Gleichzeitig entsteht die gemeinsame intrablastematische Haft- und Klebefläche für die beiden abgeschnürten Partner. Es ist eine bekannte Tatsache, daß die einzelnen Furchungsblastomeren des Seeigelees in gewöhnlichem Seewasser aneinander haften, sie sind mit den einander zugewandten Flächen ihrer Rinde verklebt. Ihr Ektoplasma zeigt also eine positive interzelluläre Affinität. Diese Affinität kann durch Ca-freies Meerwasser aufgehoben werden (HERBST).

MARSLAND (1938) hat die wichtige Entdeckung gemacht, daß die *Gelstrukturen* bei der Teilung der Echinodermeneier durch *hohe hydrostatische Drucke* (300—400 at) in ihrer Entstehung *gehemmt* werden und daß sie sich, wenn sie schon gebildet sind, wieder auflösen. So wird die Bildung des subkortikalen Gels, welches die neue Zellwand bildet, unterdrückt, ebenso verschwinden Spindeln und Asteren und die Chromosomen verlieren ihre Färbbarkeit (PEASE 1942 a). Diese Erscheinungen sind reversibel, wenn der hohe Druck nur kurze Zeit dauert. Aus diesen Versuchen ergibt sich ein sehr enger Zusammenhang zwischen dem Ausbildungsgrad der Gelstrukturen der Plastinphase und dem Ablauf der Zellteilung und der Kernteilung. Eine exakt begründete Erklärung der druckbedingten Gelverflüssigung steht noch aus.

Auch *chemische Mittel* vermögen die *Gelbildung* während der Mitose zu hemmen. Besonders wirksam scheint das Colchicin zu sein. So fanden BEAMS und EVANS (1939) mit Hilfe der Colchicin-Dauerbehandlung beim Seeigelei, daß der folgende Teilungsschritt dann unterdrückt werden kann, wenn die Behandlung vor dem Höhepunkt der Gelbildung einsetzt. Zentrifugierungsversuche zeigten zudem, daß die Gelierung der colchicinbehandelten Eier wesentlich geringer ist als die der normalen Eier. Dies läßt sich aus dem Grad der Schichtbarkeit des Eihaltens bei Zentrifugierung schließen. WILBUR (1940), der diese Versuche weiter ausgebaut hat, kommt zum Schluß, daß durch die Behandlung nicht die Gelierung selbst, sondern das Ferment-(?)system, das die Gelierung in Gang setzt, betroffen wird. Diese Vermutung wird auch durch den Befund WOKERS (1943) gestützt, daß bei Tubifexeiern besonders die frühe Interphase der zweiten Furchungsteilung sehr empfindlich gegen Colchicin ist. Es ist das eine gelarme Periode, die der Gel- und Strukturbildung der Mitose vorangeht. Gerade in dieser Phase kann der Prozeß, der die Gelierung in Gang versetzt, irreversibel blockiert werden (LEHMANN 1943).

Im Verlauf der Furchungsteilungen entsteht so eine kontinuierliche Hohlkugel, die Blastula, deren Außen- und Innenfläche von einer durchgehenden

Ektoplasimahaut überzogen ist (Abb. 14f) und an der die einzelnen Wandzellen teil haben. Ebenso sind die Haftflächen der Rinde, die zwischen den einzelnen Zellen liegen, diesem einheitlichen Rindengrenzflächensystem der *interzellulären Matrix* (MOORE) eingefügt. So bietet das ganze Rindensystem der Blastula das Bild einer kontinuierlichen *Schaumstruktur*, deren einzelne Waben durch den Zellinhalt gefüllt und deren Wabenwände durch das Rindenplasma oder die interzelluläre Matrix aufgebaut werden. Sie zeigen eine deutliche Doppelbrechung (MONNÉ 1944).

Soll die *Rinde*, speziell diejenige der Keimoberfläche, kurz die «Außenrinde» als *Grundlage für das animal-vegetative Muster* der Blastemfelder in Frage kommen, so muß der Nachweis gefordert werden, daß gewisse Strukturen in der Rinde trotz der Teilungsvorgänge ihre relative Lage bis zum Blastulastadium im Keimganzen beibehalten. Einen wichtigen Hinweis in dieser Richtung geben Beobachtungen RUNNSTRÖMS (1928d) über den Dunkelfeldring des Paracentrotus-Eies. Hier tritt, vor allem nach der Befruchtung deutlich erkennbar, ein orange leuchtender Ring im vegetativen Bereich der Eirinde (wahrscheinlich in ihrer lipoiden Schicht) auf. Auf dem 16-Zellenstadium zeigt nur die *äußere* Oberfläche der Makromeren, aber nicht die innere, die Orangefarbe. Der vegetativste Bereich der Makromeren kann gefärbt oder ungefärbt sein (HÖRSTADIUS 1935) (Abb. 15). Auch die äußere Rinde der Mesomeren kann etwas gefärbt sein. Ein großer Teil des Materials mit orangegefärbter Oberfläche wird später als Urdarm eingestülpt.

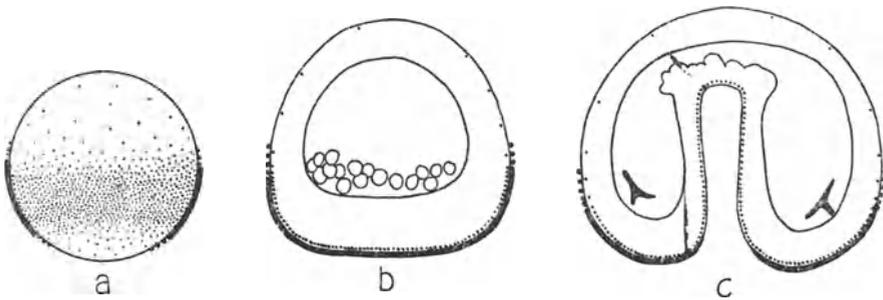


Abb. 15

Lage des Dunkelfeldringes (dicke schwarze Kontur) bei Paracentrotuskeimen (HÖRSTADIUS 1935). -- a) Ei. b) Mesenchymblastula. c) Gastrula.

Diese Befunde zeigen, daß eine bestimmte Rindeneigenschaft unabhängig von den Zellteilungsvorgängen ihre Lage am Keim bis zur Gastrulation und zum Einsetzen der Gastrulationsbewegungen beibehalten werden kann. Somit existiert heute wenigstens ein *Modell* für die Annahme von der furchungsunabhängigen Verteilung bestimmter Eigenschaften in der Rinde des Seeigelkeimes.

Weitere Argumente für die relative Starrheit des Rindenplasmas bringt MOTOMURA (1935). Bei *Strongylocentrotus pulcherrimus* wird das Rinden-

pigment nicht in die Furche hinuntergezogen, sondern dort ruht das neugebildete Plasmalemma direkt auf dem unpigmentierten Endoplasma (s. Abb. 16).

Nach DAN, YAMAGITA und SUGIYAMA (1937) schiebt sich eine Oberflächlamelle des Ektoplasmas in die Furche hinein. Die Verfasser setzten Kaolinkörnchen auf die nackte Eioberfläche des Echinodermen *Mespilia globulus* auf. Es ließ sich aus der Verschiebung der Körnchen ablesen, daß das Plasmalemma, d. h. die *äußerste* Rindenschicht zusammenhängend bleibt und sich in die Furche einsenkt. Während der Furchungsteilung geht eine Welle der (wohl ausgesprochen laminaren) Oberflächenvergrößerung von den Spindelpolen aus, die sich gegen die Furche ausbreitet. In der Furche erreicht sie ihr Maximum bis zum Koeffizienten 2,5. Dabei verliert der Film keinen Augenblick seine flächenhafte Kontinuität.

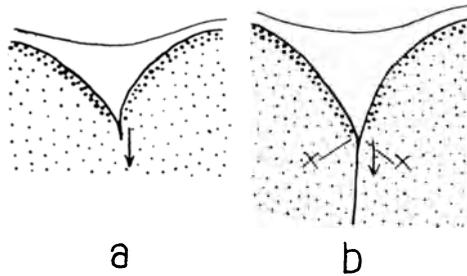


Abb. 16

Die stabile Lage der Granula in der subkortikalen viskösen Schicht beim Einschneiden der Plasmalemmaschicht nach MOTOMURA (1935). — a) Das Plasmalemma hat eben die subkortikale Schicht durchstoßen. b) Das Plasmalemma dringt gegen das Eiinnere vor und hat bei $\times \times$ die subkortikale Schicht mit ihren Granula hinter sich gelassen.

Nimmt man die Befunde von MOTOMURA und DAN, YAMAGITA und SUGIYAMA zusammen, so muß man in Übereinstimmung mit RUNNSTRÖM und LINDAHL zur Auffassung gelangen, daß *die Rinde aus mehreren, voneinander relativ unabhängigen Schichten* besteht. Die tieferen Schichten, welche die Granula enthalten, werden bei der Furchung nicht in die Tiefe gezogen. Sie entsprechen wohl der viskösen Schicht. Dagegen ist der äußerste Oberflächenfilm, das Plasmalemma, einer sehr starken Ausbreitung fähig. Diese scheint der weiß leuchtenden Schicht von RUNNSTRÖM zu entsprechen, die nach seiner Auffassung die lipoiden Oberflächenschicht des Eies darstellt. Es ist bekannt, daß solche Schichten laminaren Bau besitzen, der seinerseits eine sehr starke laminare Verschieblichkeit der submikroskopischen Einzelschichten ermöglicht. Somit sprechen alle Befunde dafür, daß die Gestaltungsbewegungen bei der Neubildung der Zellwände die ursprüngliche Struktur der Außenrinde intakt lassen. Dies wird durch den zweischichtigen Aufbau der Eirinde ermöglicht:

1. die äußerste, wohl sehr lipoidreiche Schicht übernimmt bei der Bildung der neuen Zellwände die rasche Oberflächenvergrößerung;

2. die tiefer liegende visköse, plastinhaltige Schicht, die durch die einschneidenden Furchen nicht wesentlich verlagert wird, erlaubt eine furchungsunabhängige Beibehaltung von ursprünglich vorhandenen Rindenstrukturen: z. B. der Grundlagen für das animal-vegetative System.

§ 27. *Veränderungen in der chemischen Empfindlichkeit während der einzelnen Phasen des ersten Mitosezyklus*

Alle entwicklungsmechanischen Versuche zeigen, daß während der ersten Zellteilungsvorgänge keine wesentlichen Änderungen des Determinationszustandes erfolgen. So ist erst recht nicht zu erwarten, daß zwischen den einzelnen Phasen des ersten Mitosezyklus und dem Determinationsgeschehen wesentliche Beziehungen gefunden werden können. Wenn wir trotzdem die Untersuchungen HERLANTS (1920) über diese Periode eingehend berücksichtigen, so geschieht das, einmal weil HERLANTS Arbeit in methodischer Hinsicht interessant ist und dann, weil sie über ihre speziellen Ergebnisse hinaus sehr wertvolle allgemeine Befunde über Wirkungen organischer Substanzen auf embryonales Material enthält.

HERLANT wählte gut definierte *Kriterien*, um die Reaktion einer gegebenen Mitosephase zu kennzeichnen. 1. Die Plasmolyse (vor allem als Reaktion auf Salzwirkungen). Wird die Oberfläche des Eies nach Einbringen in die Lösung entweder dauernd oder vorübergehend faltig, so liegt nach HERLANT Plasmolyse vor. 2. Schwarze Zytolyse. Tritt auf beim plötzlichen Zusammenbruch der lebenden Struktur des Eies. 3. Entwicklungsstörungen oder Zytolyse auf dem Blastulastadium, nach kurzdauernder Behandlung einer bestimmten Phase des ersten Mitosezyklus. Es müssen alle drei Kriterien verwendet werden, da keine der drei Erscheinungen durch alle Reagenzien hervorgerufen werden kann. Geprüft wurden die Phasen künstlich aktivierter oder frisch befruchteter Eier von *Paracentrotus*, indem fortlaufend alle 5 Minuten eine Probe in die Testlösung eingebracht wurde. Dann wurde festgestellt, in welcher prozentualen Häufigkeit eine der drei genannten Reaktionen auftrat. So ist eine quantitative Bestimmung der Reaktionen für jede Entwicklungsphase möglich.

Geprüfte Substanzen:

- A. Salze. Chloride von K, Na, Mg und Ca in hypertonischen Lösungen. Kriterium: Plasmolyse.
- B. Alkalien. Magnesiumfreies Meerwasser 100 ccm + 2 ccm NaOH oder KOH n/1. Färbung der Eier mit Neutralrot. Farbumschlag in gelb zeigt Zytolyse an.
- C. Ammoniak. Magnesiumfreies Meerwasser 100 ccm + 2 ccm NH₄OH n/1. Neutralrot gefärbte Eier schlagen hier alle auch ohne Zytolyse nach einer Minute um. Bestimmung der Resistenz nach 30 Minuten dauernder Behandlung. Am nächsten Tag: Verhältnis der zytolysierten Blastulae zu normalen Blastulae. Dies wird im folgenden als «Blastulazytolyse» bezeichnet.
- D. Starke Säuren. (HNO₃ oder HCl) 100 ccm Meerwasser + 4—5 Tropfen Säure n/1. Behandlungsdauer 5 Minuten. Blastulazytolyse.
- E. Äther, Chloroform, Alkohol. 100 ccm Meerwasser + 3—4 ccm Äther. Wirkung 30—40 Minuten. 80 ccm Meerwasser + 20 ccm gesättigte Meerwasserlösung von Chloroform. Wirkung 15—20 Minuten. 100 ccm Meerwasser + 10 ccm Alkohol 100%ig. Wirkung 5 Minuten. Bei allen Lösungen Blastulazytolyse.

- F. Chloralhydrat, Azeton. 100 ccm Meerwasser + 2 ccm 10% Lösung Chloralhydrat, Wirkung 20 Minuten. 100 ccm Meerwasser + 10 ccm reines Azeton. Wirkung 10 Minuten. Blastulazytolyse.
- G. Saponin, Digitonin. 100 ccm Meerwasser + 10 Tropfen 1% Lösung von Saponin. Wirkung 15—20 Minuten. Blastulaabnormitäten und Blastulazytolyse. 100 ccm Meerwasser + 20 Tropfen 2% Digitoninlösung. Wirkung 30 Minuten. Blastulazytolyse.

Betrachten wir die Resultate an Hand der zusammenfassenden Tabelle, so zeigt sich eine auffallend gesetzmäßige Korrelation zwischen bestimmten Substanzgruppen und einzelnen Abschnitten des Mitosezyklus. Mit HERLANT unterscheiden wir folgende Perioden, die sich durch ihre chemische Empfindlichkeit eindeutig charakterisieren lassen (Abb. 17, Abb. 4a und b, Abb. 14).

Periode 0 (Dauer 0—5 Minuten). Endstadium des reifen Eies unmittelbar nach Befruchtung bzw. Aktivierung. Unempfindlich gegen starke Basen und Salze, empfindlich gegen Äther, Alkohol, Chloroform, Hypotonie, Chloralhydrat, Digitonin.

Periode I (Dauer 5—45 Minuten). Entwicklung des männlichen Asters (Abb. 14a). Unempfindlich gegen Äther, Alkohol, Chloroform, empfindlich gegen starke Basen und Salze. «Periode der physiologischen Permeabilität».

Periode II (Dauer 45—130 Minuten). Bis zum Erscheinen des Diasters (Abb. 14b, c). Unempfindlich gegen Äther, Alkohol, Chloroform, Basen und Salze. Kurze Zeit empfindlich gegen Fett- und Mineralsäuren, lange Zeit empfindlich gegen gewisse lipoidlösliche Substanzen (Ammoniak, Azeton, Chloralhydrat, Saponin und Digitonin).

Periode III (Dauer 130—160 Minuten). Erste Hälfte der Mitose (Abb. 14d). Unempfindlich gegen starke Basen und Salze. Stark abnehmende Empfindlichkeit gegen Ammoniak, Chloralhydrat, Azeton, Saponin und Digitonin. Empfindlich gegen Hypotonie, Mineralsäuren, Äther, Alkohol und Chloroform.

Diese Befunde von HERLANT zeigen, daß das Ei und im besonderen seine Oberfläche eine stark wechselnde chemische Empfindlichkeit besitzt, die genau parallel verläuft mit den Phasen des Mitosezyklus. Mit HERLANT muß man annehmen, daß die im Ei vorhandenen Struktursysteme entsprechend ihrer wechselnden Empfindlichkeit bald mehr eine Proteinkomponente, bald mehr die eine oder die andere Lipoidkomponente als bestimmenden Faktor aktiv werden lassen. Diese Erscheinungen sind wahrscheinlich von Wichtigkeit für die weitere Analyse der Zellveränderungen während der Mitose. Für unsere Zwecke sind sie von Interesse, weil sie eine gewisse Gruppierung verschiedener organischer Substanzen nach ihrer Wirkung zulassen.

Gleichsinnig wirken starke Basen und Salze. Mineral- und Fettsäuren wirken relativ ähnlich. Eine wirkungsähnliche Gruppe bildet ferner Alkohol, Chloroform und Äther, die bezeichnenderweise in derjenigen Phase wirkungslos sind, in der Chloralhydrat, Azeton, Saponin und Digitonin wirken. Interessanterweise ist die empfindliche Phase für Ammoniak dieselbe, wie für die letztgenannte Gruppe und nicht etwa wie man erwarten könnte, dieselbe wie für die Gruppe der Alkalien. Ob und wie weit eine ähnliche Stoffgruppierung nach ihrer Wirksamkeit bei anderen Eiern möglich ist, ist eine offene Frage. Ebenso-

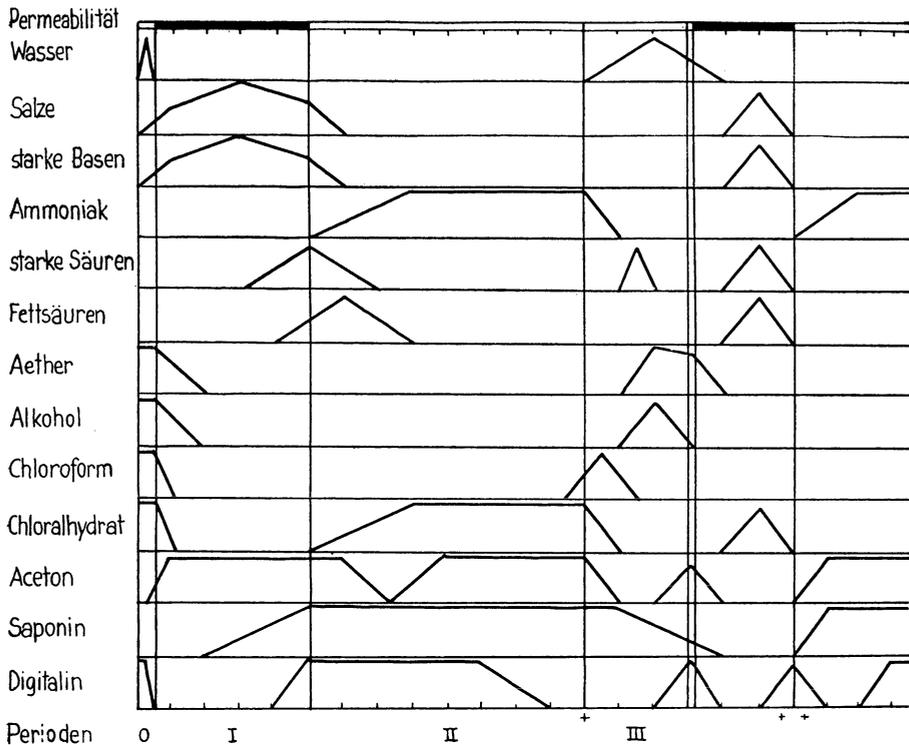


Abb. 17

Die phasenspezifische Empfindlichkeit der einzelnen Perioden des Mitosezyklus gegenüber verschiedenen Substanzen (nach HERLANT 1920). Weitere Erläuterungen s. Text.

wenig kann etwas darüber ausgesagt werden, welcher Art die stofflichen Systeme in der Eioberfläche sind, die während einer gewissen Periode besonders empfindlich auf bestimmte Substanzen reagieren. Man kann höchstens mit HERLANT vermuten, daß Bestandteile von der Art der Proteine, der Lezithine und der Sterine beteiligt sind. Als Ausgangspunkt für weitere Forschungen, besonders im Zusammenhang mit den Fragen des § 26, sind HERLANTS Feststellungen von sehr großem Wert. Für das Determinationsgeschehen selbst haben sie wohl keine große Bedeutung wie HERLANT selbst sagt: «Il semble bien que ces phénomènes sont purement «cellulaires» et n'ont aucune signification morphogénétique particulière en dehors de la «vie» de l'œuf. Ils marquent la naissance «physiologique» de la cellule-œuf.»

Auch die Empfindlichkeit der Seeigelleier gegenüber Lysozithin, scheint phasenspezifisch zu sein (ÖHMAN 1942). Lysozithin ist ein Gemisch von Lysolezithin und Lysokephalin, die durch enzymatische Abspaltung der ungesättigten Fettsäure aus Lezithin und Kephalin entstehen.

6,68 γ /ccm Lysozithin hemmt die Plasmateilung bei frisch befruchteten Eiern von Echinocardium, während die Kernteilung weitergeht. 3—4 Stunden nach

der Befruchtung vertragen Eier dieselbe Konzentration gut und entwickeln sich weiter. Beobachtungen an zentrifugierten Eiern zeigten, daß Lysozithin besonders die lipoidhaltige Schicht angreift.

§ 28. Die Determination des Furchungsmusters

Verschiedene Autoren (LINDAHL 1936, HÖRSTADIUS 1928) haben nachgewiesen, daß *zwischen Störungen des Furchungsmusters und abnormer Pluteusentwicklung keine bestimmte Beziehung* besteht. So zeigen vegetative Hälften meistens eine verkleinerte Ganzfurchung und bilden trotzdem später stark vegetative Larventypen. Daher ist kaum zu erwarten, daß eine Analyse der Faktoren der Furchung irgendeinen direkten Einblick in das animal-vegetative Determinationsgeschehen gibt. Da aber speziell der vegetative Bereich ein sehr typisches Furchungsmuster zeigt, so muß hier wohl ein recht spezifisches Zusammenspielen von Faktoren vorliegen, das zur Sonderung der Makro- und Mikromeren führt. Die Analyse dieser Faktoren dürfte sowohl für die Erforschung der wichtigen Sonderungsvorgänge der Spiralfurchung als auch für später zu besprechende Strukturveränderungen im Plasma des Seeigelkeimes von Bedeutung sein.

Durchschnidungen an unbefruchteten sowie an befruchteten Eiern zeigten, daß animale Hälften sich äqual, d. h. herkunftsgemäß furchten, während die vegetativen Hälften eine verkleinerte Ganzfurchung ablaufen lassen. Es muß

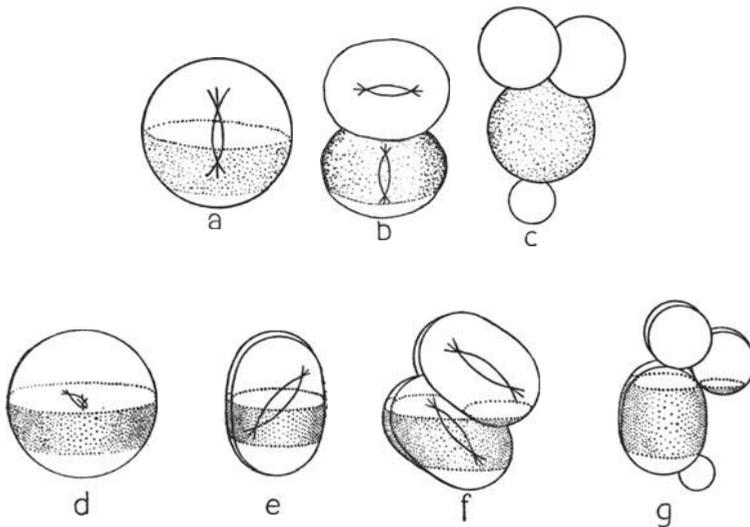


Abb. 18

Das Furchungsmuster in Abhängigkeit von der Verlangsamung des Teilungsrythmus. Bildung vorzeitiger Mikromeren und schräg verlaufender Furchen (nach HÖRSTADIUS 1939). — a)–c) Furchung um einen ganzen Schritt verzögert. Vorzeitige Mikromeren. d)–g) Furchung um einen halben Schritt verzögert. Schrägstellung von Spindeln und Furchen zur animal-vegetativen Achse.

also besonders das Plasma der *vegetativen Eiregion* sein, das den *Furchungstypus* bestimmt. Wird bei gleichbleibender Temperatur der *Mitoserhythmus* durch verdünntes Seewasser oder mechanischen Eingriff verlangsamt, so kommt es zur Bildung von Mikromeren schon auf dem 4- oder 8-Zellenstadium. Die Mikromerenbildung ist «vorzeitig» wohl in bezug auf die Zellzahl, aber normal in bezug auf das Alter des Plasmas und die Form der Zellen. Nach HÖRSTADIUS (1928) bewirkt ein bestimmter Plasmazustand eine bestimmte Lagerung der Spindel. Wird nun eine Mitose in der ersten Phase, in der die Spindel äquatorial liegt, entweder völlig verhindert oder erfolgt nach BOVERI Monasterbildung ohne Teilung, so fällt die erste Mitose in einen Plasmazustand, in dem die Spindel vertikal gestellt wird (Abb. 18a). Demzufolge besteht ein solcher Keim aus einer animalen und einer vegetativen Zelle und entspricht in seinem Zustand dem normalen 8-Zeller (Abb. 18b). Schon im nächsten Teilungsschritt erfolgt die Aufteilung der vegetativen Blastomere in eine Mikro- und eine Makromere (Abb. 18c). Wird der Mitoserhythmus weniger verzögert als in dem erwähnten Fall, so stellen sich die Spindeln schräg zur animal-vegetativen Achse ein (Abb. 18d—g). Die erste Teilung verläuft normal (18d). Bei der zweiten Teilung stellen sich die Spindeln nicht wie normal vertikal ein, sondern schräg, da bereits der Zustand erreicht wird, in dem die Zellen des animalen Bereiches eine horizontale Spindelstellung zeigen. Ebenso sind auch die Spindeln des 3. Teilungszyklus schräg gestellt (18f). So kommt es, daß die Zellkränze schräg zur animal-vegetativen Achse liegen (18g). Es muß nach diesen Versuchen zu schließen, eine *Zustandsänderung* im Plasma, speziell im *vegetativen Bereich* auftreten, die unabhängig vom Furchungsrhythmus ist und die die Stellung der Spindeln und die Form der gebildeten Zellen bestimmt und bewirkt, daß auf einem dem normalen 8-Zeller entsprechenden Zustand die Mikromerenbildung einsetzt. Dieses mikromerenbildende Plasma, das normalerweise auf dem 8-Zellenstadium in Aktion tritt, ist nach den Versuchen von HÖRSTADIUS schon auf dem Eistadium im vegetativen Bereich am stärksten angehäuften und erstreckt sich in abnehmender Konzentration noch bis in die pigmentierte Zone.

Für die Furchung von *Paracentrotus* scheinen also folgende Faktoren wesentlich: 1. ein animaler Bereich, der nur zu äqualer Furchung fähig ist. 2. Ein vegetativer Bereich, der verkleinerter Ganzfurchung fähig ist, und der im vegetativsten Bereich ein spezielles Mikromerenplasma enthält. 3. Eine kontinuierlich fortschreitende Zustandsänderung des gesamten Eiplasmas, welches die Spindelstellung bedingt und der auch die Aktivierung des Mikromerenplasmas auf dem 8-Zellenstadium zuzurechnen ist.

Es liegt nahe, aus den Befunden am Ei von *Tubifex* (LEHMANN 1941b) auch einen Deutungsversuch der hier referierten Beobachtungen abzuleiten. Bei *Tubifex* werden die Plasmaströmungen durch wechselnde Affinitäten zwischen Eirinde und dem Endoplasma, insbesondere den Polplasmen bedingt. Ein relativ stabiles Muster in der Rinde scheint die Plasmaströmungen so zu lenken, daß auch die Spindeln durch sie in die richtige Lage gebracht werden. So wäre es denkbar, daß ebenfalls bei den Echinodermen die Rindenfelder so gelagert

sind, daß die Endoplasmaströmungen in der ersten Phase die Spindel meridional stellen und das Plastin in den Äquator führen (Abb. 19a). Dann verlagern sich die Felder allmählich so, daß bei der 3. Furche eine latitudinale Lage der Spindeln herbeigeführt wird (Abb. 19b). Wird der Mitoserhythmus verschoben, so treten die Felder in einer intermediären Lage in Aktion und die Spindeln stellen sich dementsprechend schräg ein (Abb. 19c). Somit könnte auch bei der Bestimmung des Furchungsmusters der Echinodermen die Rinde eine wichtige Rolle spielen. Diese Vermutung bedarf allerdings zunächst einmal der experimentellen Nachprüfung.

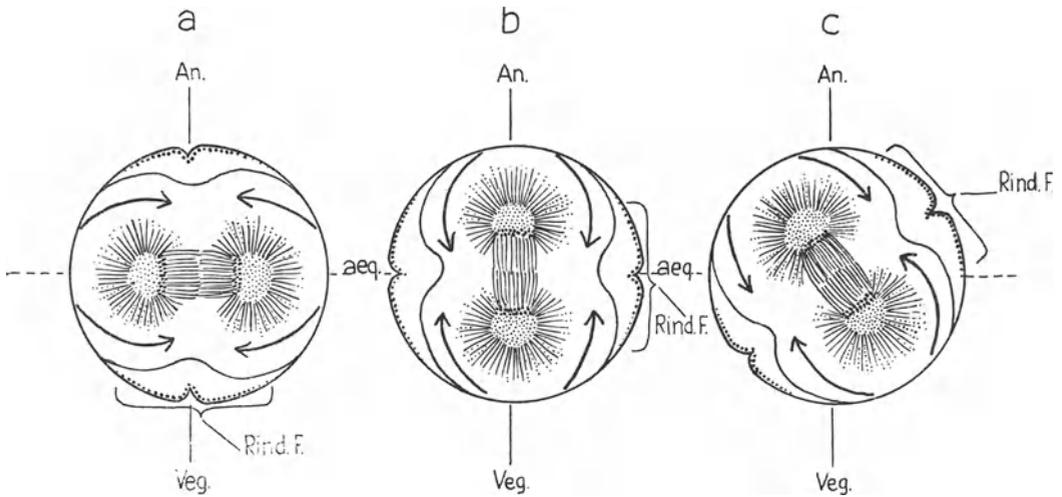


Abb. 19

Die Bedeutung von hypothetischen Rindenfeldern für die Richtung der Endoplasmaströmungen und die Orientierung der Spindel. (Schema in Anlehnung an Abb. 14.) Weitere Erläuterungen s. Text.

§ 29. Chemische Beeinflußbarkeit des Furchungsmusters

Für die Stellung der Spindeln im Seeigeelei sind progressive Veränderungen im Protoplasma maßgebend (s. § 28, BOVERI, s. HÖRSTADIUS 1928). Die stofflichen Grundlagen dieser Veränderungen sind heute noch unbekannt. Ein erster analytisch brauchbarer Hinweis ergibt sich aus der Wirkung von Salzen auf das Furchungsmuster (LINDAHL 1936).

Vorbehandlung unbefruchteter Eier mit Rhodanid oder Jodid (s. § 36) hat oft Abnormitäten der Furchung zur Folge. Auch hier besteht *kein Zusammenhang zwischen Furchungsmodus und Entwicklungstypus des Pluteus*; denn animalisierte Keime können geradesogut aus normal, wie aus abnorm gefurchten Keimen hervorgehen.

Ein erster Hinweis auf den veränderten Plasmazustand animalisierter Eier ist die Bildung von *Protuberanzen* gegen das Blastocoel hin, die bei den Zellen des Achter- und Sechzehnerstadiums auftraten. Sie bilden sich bei der Plasmadurchschnürung und werden nach Ende der Zerschnürung wieder eingezogen. Die animalisierende Vorbehandlung kann ferner die Bildung von Achterstadien bewirken, bei denen die 8 Zellen einen offenen Ring bilden. In diesem Fall ist die normalerweise eintretende Spindeldrehung völlig unterblieben. Aus einem ringförmigen Achterstadium kann sich ein äquales Sechzehnerstadium bilden (Abb. 20a), das aus 2 Kränzen von gleich großen Zellen besteht. Solche äquale Sechzehner können später entweder zu Zilienblastulae oder zu normalen Gastrulae werden.

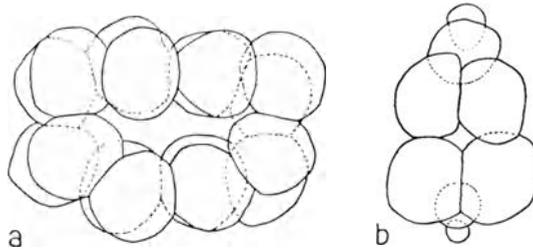


Abb. 20

Abnorme Furchungsstadien infolge von chemischer Behandlung (nach LINDAHL 1936). –
a) Äqualer Sechzehner. b) Keim mit animalen und vegetativen Mikromeren.

Bei einem zweiten Typus ist das Achterstadium normal gefurcht. Beim 4. Furchungsschritt furchen sich die vegetativen Zellen typisch, dagegen stehen in den animalen Zellen die Spindelachsen zur Eiachse parallel, schief oder senkrecht. Eine ähnliche Störung lässt sich auch durch 14stündige Vorbehandlung unbefruchteter Eier mit 100 ccm Meerwasser + 10 ccm isot. Na_2SO_4 -Lösung erzielen. Noch extremer ist die Modifikation der Furchung bei rhodanid-behandelten Keimen, die *animale Mikromeren* bildeten (Abb. 20b). Hier war die Furchung normal bis zum 8-Zellenstadium. Beim 4. Teilungsschritt entstanden 4 animale und 4 vegetative Mikromeren. Aus dieser Kultur entwickelten sich zu 100% totale Wimperschopfblastulae.

Diese Befunde zeigen zunächst, daß der Plasmazustand, der für die Spindelstellung und damit auch für das Furchungsmuster verantwortlich ist, durch chemische Faktoren stark verändert werden kann. Vieles deutet darauf hin, daß vor allem Plasmakomponenten mit Eigenschaften hochmolekularer Stoffkomplexe den Furchungsablauf maßgebend beeinflussen (vermutlich die Plastinkomponente) und daß die Veränderung der Eigenschaften dieser Stoffkomplexe das Furchungsmuster stark verändern kann (vgl. auch MONNÉ 1944). In diesem Sinne sind die Abweichungen der Furchung aufzufassen, die durch Salzwirkungen verursacht werden. Ein Teil dieser Stoffkomplexe scheint jedenfalls in der Rinde der Zellen angehäuft zu sein. Der Grad dieser Anhäufung in der Rinde (die *Verdichtung*) dürfte für den Furchungstypus wesentlich sein.

Eine wohl auf Wasserabwanderung beruhende *Verdichtung* konnte LINDAHL (1936) vor allem bei der Mikromerenbildung beobachten. Die Mikromeren flachen sich lange nach der Abschnürung nicht ab, sie scheinen weniger deformierbar als andere Zellen zu sein. Vor der Abschnürung werden alle vital färbaren Granula aus dem Gebiet der Mikromeren verdrängt, ein Vorgang, der stark für eine mit Enchylemawanderung verbundene Verdichtung des Plastins

spricht (MONNÉ 1944). Ein Versuch LINDAHLs weist darauf hin, daß die Mikromerenbildung eng mit solchen *Verdichtungs Vorgängen* verknüpft ist. Es wurden Arbaciaeier, die während einer gewissen Saison zu wenige oder zu große Mikromeren bildeten, mit *Li-Gemischen*, die nach RUNNSTRÖM *verdichtend* wirken, behandelt. Während die Kontrollen entweder keine oder zu große Mikromeren bildeten, entstanden in LiCl 0,032 m, 0,064 m und 0,095 m normale Mikromeren, die in der stärksten Li-Konzentration die Körnchen völlig ausgepreßt hatten. Hier hat also die Behandlung mit einer verdichtend wirkenden Lösung die Mikromerenbildung begünstigt.

Umgekehrt scheint die *Rhodanid-* und *Jodid*vorbehandlung *stärkere Quellungserscheinungen* hervorzurufen und zugleich auch lokale Verdichtungsprozesse, wie diejenigen im vegetativen Bereich zu hemmen. Dafür spricht nach LINDAHL die Klebrigkeit der Eirinde, die geringe Resistenz gegen mechanische Beeinflussung, die flüssige Konsistenz des Plasmas und die Ausbreitung von Pigmentkörnchen auf die normalerweise pigmentarmen Kalotten. Dieser Zustand würde einer Mikromerenbildung bei der 4. Teilung entgegenwirken, so daß gleich große Zellen oder zu große Mikromeren entstehen. Solche Fälle treten in der Tat, wenn auch nicht regelmäßig ein. Dagegen lassen sich die Störungen der Furchung in der animalen Region, die oben erwähnt wurden, noch nicht mit nachweisbaren Verdichtungserscheinungen und ihren Störungen korrelieren. Denn es liegen bisher keine direkten Beobachtungen über solche Verdichtungs Vorgänge im animalen Bereich vor.

Das *Tempo* der Zellteilung ist nach MONNÉ (1944) vom Gehalt der Zellen an Plastin und Enchylema abhängig. Das zeigt sich deutlich bei zentrifugierten Eiern, in denen diese Komponenten unregelmäßig verteilt sind. Große Blastomeren, die reich an Enchylema sind, teilen sich langsam, während kleine Mikromeren, die reichlich Plastinfibrillen enthalten, sich rasch teilen.

Wenn auch die bisher vorliegenden Beobachtungen heute nur einen sehr unvollkommenen Einblick in das Zustandekommen des Furchungsmusters zulassen, so machen sie immerhin wahrscheinlich, daß die Plastinkomponente, vor allem der Zellrinde, maßgebend daran beteiligt ist. Besonders scheinen Verdichtungs Vorgänge verbunden mit einer Reduktion des Enchylemagehaltes im vegetativen Bereich auf dem 8-Zellenstadium und den folgenden Stadien für die Mikromerenbildung wichtig zu sein. Im übrigen aber wissen wir noch gar nichts darüber, welche niedrigmolekularen Substanzen in diesen Perioden normalerweise die Eigenschaften der hochmolekularen Plasmakomponenten verändern.

Diese Befunde LINDAHLs ließen sich wahrscheinlich weiter ausbauen, wenn außer Elektrolyten auch organische Substanzen geprüft würden. Von besonderem Interesse ist weiterhin die Frage, ob zwischen den Faktoren, die das Furchungsmuster bestimmen und denjenigen, die für die Pluteuseentwicklung maßgebend sind, keinerlei Zusammenhang besteht, wie es die bis jetzt vorliegenden Versuche vermuten lassen.

§ 30. Das Ektoplasma (die interzelluläre Matrix) als Träger der Affinitäten – Affinitätsänderungen als Folge des Determinationsgeschehens

Bei allen embryonalen Stadien, die sich für Transplantationsversuche eignen, ist die grundlegende Eigenschaft, welche die Verschmelzung von Keimteilen überhaupt ermöglicht: *die Fähigkeit der Fragmente, miteinander zu verkleben und eine neue Einheit zu bilden*. Und zwar lassen sich irgendwelche gleich alten Fragmente, die das Blastulastadium noch nicht erreicht haben,

miteinander vereinigen (HÖRSTADIUS), ganz gleichgültig, welche Entwicklungstendenzen die einzelnen zusammengefügte Fragmente enthalten (Abb. 21 a—e). Alle solchen Fragmente bilden späterhin eine Blastula mit einheitlichem Blastocoel (21d und e). Wir können also feststellen, daß alle Fragmente von jungen Keimteilen dieselbe starke *positive Affinität* (HOLTFRETER 1939) zueinander haben, die in keiner Weise durch die in ihnen enthaltenen besonderen Entwicklungstendenzen beeinflusst wird. Diese positive Affinität muß wohl auf spezifischen Eigenschaften besonders der Zelloberflächen beruhen, die auf frühen Stadien für den ganzen Keim relativ gleichartig sind.

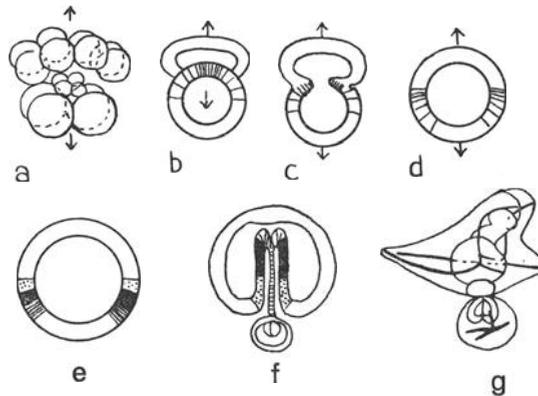


Abb. 21

Die Auswirkung des Affinitätswechsels auf die Formgestaltung von zusammengesetzten Keimfragmenten (nach HÖRSTADIUS 1939). Zwei Keimfragmente so miteinander verklebt, daß das vegetativste Material in die Äquatorialzone der Blastula kommt. Ektoderm hell; das vegetativste Material am dunkelsten. Schemata e) und f) zeigen die Lage vor und nach dem Affinitätswechsel, g) Pluteus, der sich aus f) entwickelte. Beim Affinitätswechsel schnürt sich das eingesprengte Ektoderm als Blase ab.

Sobald jedoch das Stadium der Mesenchymblastula erreicht ist, ändern sich die Zelleigenschaften und ihre Affinitäten in den verschiedenen Territorien in verschiedener Weise. Diese Änderungen treten nicht plötzlich auf, sondern sie vollziehen sich allmählich. Zu Beginn der Gastrulation noch kaum feststellbar, werden sie im Verlauf der Gastrulation immer deutlicher. Im Bereich der beiden Primitivanlagen Ektoderm und Entoderm bilden sich verschiedene Zellformen aus. In Fragmentkombinationen, die ein ekto- und ein entodermales Territorium enthalten, haben die entodermalen Bereiche das Bestreben, sich ins Keiminnere einzustülpen, während sich das Ektoderm möglichst stark ausbreitet und vom Entoderm isoliert (Abb. 21 f, g). Diese weitgehende Veränderung der Eigenschaften in den Territorien der Primitivorgane äußert sich auch in einer *Änderung der Affinität* zwischen ekto- und entodermalen Zellverbänden. Wohl haften Ektoderm und Entoderm in der Berührungszone auch weiterhin aneinander, aber es bilden sich keine flächenhaften Zellverbände mehr zwischen beiden Primitivanlagen. Denn, abgesehen von der starken Einrollungstendenz des Entoderms, die allein schon solche

Zellplatten verunmöglicht, haben Ektoderm und Entoderm das Bestreben, mit ihren Flächen, die bisher dem *Blastocoel* zugewandt waren, in Kontakt zu kommen. Diese interfaziale *Affinität der Innenflächen* von Ektoderm und Entoderm tritt erst im Zusammenhang mit der Sonderung der Primitivanlagen auf.

Diese kurzen Angaben dürften zeigen, daß das allmähliche Erscheinen der Primitivanlagen mit einer tiefgreifenden Veränderung der Zelleigenschaften in den einzelnen Territorien verbunden ist. Das entwicklungsmechanische Muster ist deshalb bei embryonalen Frühstadien nicht sichtbar, weil die morphologischen (makro- und mikroskopisch erkennbaren) Eigenschaften der Zellverbände, insbesondere die Oberflächeneigenschaften, durch dieses Muster nicht beeinflußt werden, und zwar scheinen weder Funktionszustände noch Funktionskomplexe irgendeine Wirkung auf die Zellmorphologie zu haben. Immerhin wäre noch zu prüfen, ob nicht doch *submikroskopische* Zellstrukturen Spuren dieses entwicklungsmechanischen Musters erkennen lassen.

Erst in der Phase der Segregation, in der bereits scharfe Grenzen zwischen Nachbararealen festgestellt werden können, zeigt sich allmählich die sichtbare Wirkung des entwicklungsmechanischen Musters auf die Topogenese der Blasteme, insbesondere auf ihre Oberflächeneigenschaften. Im Territorium eines bestimmten Funktionskomplexes werden zunächst in *allen* Zellen die gleichen Affinitäten und Gestaltungseigenschaften aktiviert. So entstehen aus solchen Territorien Primitivorgane mit *einheitlichen* morphologischen Eigenschaften und einheitlichen Gestaltungstendenzen: das *Ektoderm*, flächenhaft ausgebreitet und in breitem Kontakt mit dem Außenmedium; das *Entoderm*, ins Innere eingerollt, im Kontakt mit der Ektoderminnenfläche.

§ 31. Die Beteiligung der interzellulären Matrix (des ekto-plasmatischen Grenzflächensystems) bei der Topogenese der Gastrula-Einstülpung

Nach der Einwanderung des Mesenchyms erfolgt die Einstülpung des Urdarmes. MOORE hat in einigen Untersuchungen an *Dendroaster eccentricus* die verschiedenen Faktoren aufgedeckt, die für die Topogenese dieses Vorganges wesentlich sind. Die Bildung der saugnapfartigen Invaginationsgrube ist eine *autonome Leistung* des entodermalen Blastems. Denn Defekte in der Blastulawand vermögen diesen Vorgang nicht aufzuhalten. Wird dagegen die entodermale Platte selbst durch einen radiären Einschnitt getroffen, so klappt sie sofort auseinander, indem sie einen offenen Sektor an der Schnittstelle bildet. Das beweist das Vorhandensein eines starken, wohl durch die Matrix getragenen Spannungszustandes, der im entodermalen Blastem in zirkulärer Richtung um das Zentrum der Invaginationsgrube verläuft. Am stärksten scheint die Spannung im Zentrum zu sein. Sie fällt nach der Peripherie hin ab. Hier sind nun zum ersten Male Kräfte nachgewiesen worden, welche die typische Napfform des Blastems herbeiführen (entsprechende Fälle bei Amphibien s. § 97).

Der Ablauf der Gastrulation hängt im weiteren sehr stark vom *Druck im Blastocoel* ab. Dieser kann nach MOORE (1940) experimentell dadurch geregelt werden, daß die unterschiedliche Permeabilität der Blastulazellen und der interzellulären Matrix ausgenützt wird. Es hatte sich nämlich gezeigt, daß die Matrix auf späteren Furchungsstadien zwar sehr gut durchlässig für Salze, aber nicht für Rohrzucker ist. Hypertonisches Seewasser führt wohl zu einer Schrumpfung der Zellen infolge der Wasserabgabe an das Außenmedium, aber es läßt die Blastulaform intakt, da es rasch zu einem Druckausgleich mit der Blastocoelflüssigkeit kommt. Dagegen dringt isosmotische Lösung von Rohrzucker nicht durch die Matrix, das Volumen des Blastocoels vermindert sich und der Keim schrumpft. Werden Li-behandelte Blastulae, die in normalem Seewasser exogastrulieren, mit solchen Rohrzuckerlösungen behandelt, so sinkt der Druck im Blastocoel, die Keime bilden eine zentrale Invaginationstiefe und die Exogastrulation wird verhindert (MOORE und BURT 1940).

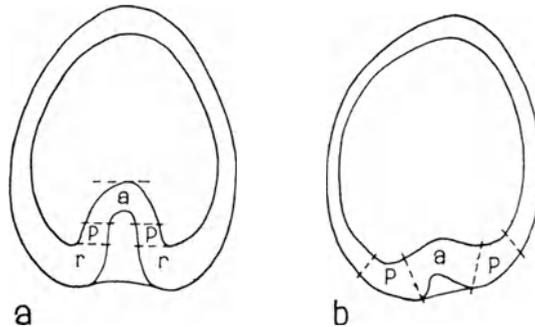


Abb. 22

Topogenetische Kräfte bei der Gastrulation (nach MOORE 1940).— a) Umriß einer normalen Gastrula. b) Gastrula, an der Einstülpung durch zu hohen Binnendruck verhindert. a = Zone des Konus der sich autonom einstülp. p = Wandmaterial des Urdarmes.

Werden Keime von Anfang an in rohrzuckerhaltigen Lösungen gezüchtet (2 ccm M/1 Rohrzucker + 48 ccm Seewasser), dann gastrulieren die Keime normal. Auf frühen Stadien ist die Matrix für Rohrzucker permeabel. So besteht zwischen dem Blastocoel und dem Außenmedium Druckgleichheit. Kommen solche Keime als Blastulae in Seewasser, so bildet sich ein Überdruck im Blastocoel, da die Rohrzuckermoleküle die Matrix nicht mehr passieren können. Es entsteht zunächst wohl eine Invaginationstiefe (Abb. 22b), ihre Bildung ist ja autonom. Aber der hohe herrschende Binnendruck verhindert eine weitere Einstülpung. Der Invaginationstiefe wurde auf Grund des osmotischen Druckes, der die Einstülpung verhindert, auf 2,6 bis 5,5 mg Druck auf den Invaginationskonus geschätzt. So kann also die relative Impermeabilität der Matrix für Disaccharide für die Bestimmung einer topogenetischen Kraft ausgewertet werden. Zugleich erbringen die Arbeiten von MOORE auch die exakten Belege für die wichtige Rolle der Matrix.

2. Kapitel

**Das animal-vegetative System
in seiner Abhängigkeit von chemischen Einflüssen.**

§ 32. *Der vegetativisierende Einfluß des Li auf die Seeigelentwicklung*

Alle bis heute bekannt gewordenen Beobachtungen lassen erkennen, daß der animal-vegetative Funktionskomplex, der für die Normalentwicklung des Seeigeleies verantwortlich ist, anfänglich nicht stabil ist. Dies geht schon aus den entwicklungsmechanischen Versuchen hervor. Ferner fanden HÖRSTADIUS und STRÖMBERG (1940), daß ganze Sätze von Seeigeleiern aus der Gegend von Kristineberg entweder stark animale oder stark vegetative Anormogenesen zeigen können. Wieweit bestimmte Milieufaktoren oder die Überreife der Eier diese Veränderung der Entwicklungstendenzen bewirkten, konnte zwar nicht ermittelt werden, aber diese Erscheinungen sprechen wiederum für die leichte Beeinflußbarkeit des animal-vegetativen Systems. So ist es nicht überraschend, daß dieselben vegetativen und animalen Anormogenesen auch durch definierte chemische Einflüsse bewirkt werden können. Im folgenden seien zuerst die vegetativen Anormogenesen betrachtet, die durch Behandlung von Seeigelkeimen mit Li-Ionen erzielt werden können.

HERBST beschrieb 1893 zum ersten Male die Wirkung der Li-Ionen auf die Entwicklung des Seeigelkeims. Er zeigte, daß es die Wirkung des Li-Kations ist und daß die verschiedenen Anionen der geprüften Li-Salze die «typische» morphologische Li-Wirkung zwar verschieden stark hervortreten lassen, aber nie spezifisch modifizieren. HERBST untersuchte folgende Salze: LiCl, LiBr, LiJ, LiNO₃, Li₂SO₄. Das LiCl, das in der Folge fast ausschließlich benutzt wurde, zeigt die ausgesprochenste morphogenetische Wirkung. Im Anschluß an die grundlegenden Versuche von HERBST (1893—1896) wurde die Li-Wirkung am Seeigel von MAC ARTHUR (1924), von v. UBISCH (1925, 1929), RUNNSTRÖM (1928a, 1929c, 1933a, 1935a), WATERMAN (1932), LINDAHL (1933, 1936, 1940), LINDAHL und ÖHMAN (1938) und HÖRSTADIUS (1936b) weiter analysiert.

Nach LINDAHL (1936, S. 193) kann die Formenmannigfaltigkeit der nach Li-Behandlung auftretenden Typen auf drei voneinander relativ unabhängige Erscheinungen zurückgeführt werden. Zwei Reaktionsweisen sind *relativ unspezifisch*, da sie nach Behandlung mit allen möglichen Substanzen auftreten können.

1. *Die Exogastrulation*, d. h. die Ausstülpung des urdarmbildenden Materials. Fälschlicherweise ist die Exogastrulation allein von verschiedenen Autoren als typische Li-Reaktion gewertet worden. Es ist aber zu beachten, daß die Exogastrulation durch eine Reihe recht verschiedener Agenzien erzeugt

werden kann. Für die *Li*-bedingte *Exogastrulation* ist typisch, daß das *Entoderm* stark vergrößert ist. Außerdem muß stets festgestellt werden, wie weit neben dem exogastrulierten Urdarm eine normale Pluteusorganisation vorhanden ist. Wie in § 19 gezeigt wurde, kann der Organisationsgrad des Pluteus

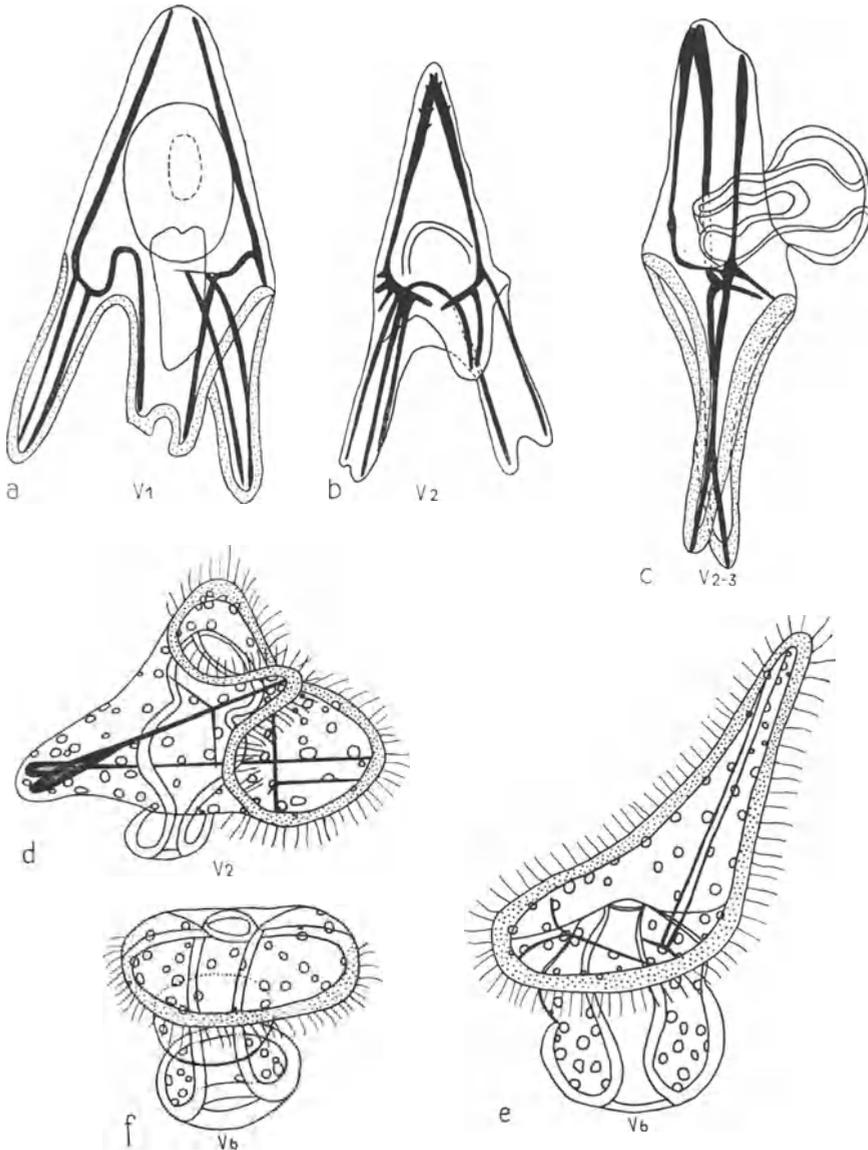


Abb. 23

Reihe von *Li*-bedingten Anormogenesen mit schwacher Exogastrulation. — a) Typus v_1 (nach RUNNSTRÖM 1929). b) Typus v_2 (nach LINDAHL 1936). c) Typus v_{2-3} (nach LINDAHL 1936). d) Typus v_2 (nach HERBST 1896). e) Typus v_6 (nach HERBST 1896). f) Typus v_6 (nach HERBST 1896).

als Kennzeichen für den Grad der Wechselwirkung animaler und vegetativer Kräfte gewertet werden. Dabei ist der Organisationsgrad des Pluteus nicht fest mit einem bestimmten Exogastrulationsgrad korreliert. In unseren Betrachtungen wird der Grad der Exogastrulation als sekundäres Merkmal gewertet und dem Grad der Pluteusorganisation untergeordnet.

2. *Hemmung der Entwicklung und der Differenzierung.* Die Li-Behandlung bewirkt eine beträchtliche Verlangsamung der Entwicklung, wie schon HERBST fand und wie es von HÖRSTADIUS bestätigt wurde. Leider konnte ich keine zahlenmäßigen Angaben über das Ausmaß dieser Entwicklungsverlangsamung finden. Eine genaue Feststellung der Entwicklungshemmung wäre sehr erwünscht, besonders im Zusammenhang mit den Veränderungen des Stoffwechsels.

Der Entwicklungshemmung folgt bei extremen Typen eine sehr stark gehemmte Differenzierung. Entwicklungs- und Differenzierungshemmung sind keine spezifischen Merkmale der Li-beeinflußten Entwicklung. Sie treten vielmehr nach recht verschiedenartigen Behandlungsweisen auf.

3. Typisch und recht spezifisch für die Li-Wirkung ist, wie bereits HERBST erkannte: *die Ausbreitung der vegetativen Keimbereiche und die Hemmung der animalen Bildungen* (MAC ARTHUR 1924, RUNNSTRÖM 1928a). Es bietet sich das Bild, das LINDAHL (1936) als *Vegetativisierung* bezeichnet hat. Auch bei Li-behandelten Keimen ist es möglich, wie bei den operativ bedingten Anormogenesen eine Typenreihe mit zunehmender Vegetativisierung aufzustellen, die Schritt für Schritt vom normalen Pluteus zur fast völlig entodermisierten Exogastrula führt.

Das Ausmaß der Vegetativisierung variiert meist auch innerhalb einer gleichbehandelten Kultur stark. Der Grad der Vegetativisierung kann deshalb nur durch ein *Variationsdiagramm* ausgedrückt werden. LINDAHL und ÖHMAN (1938) geben eine Typenreihe (Abb. 24), welche die wichtigsten Stufen der Li-bedingten Vegetativisierung erfaßt. Wir bilden hier eine Reihe ab, die sich an die Beschreibungen LINDAHLs hält und die sich zugleich auf die Typenreihe der vegetativen Anormogenese (vgl. Abb. 9) bezieht. LINDAHL erhielt vor allem schwach vegetativisierte Typen durch Li-Behandlung unbefruchteter Eier (siehe § 34a), die stärker vegetativisierten Typen wurden mit den üblichen Behandlungsmethoden erzielt. Typus V_1 : Normale Pluteusform. Entweder fehlt der Mund, oder wenn vorhanden, liegt er in einiger Entfernung von der Wimperschopfplatte und nicht unmittelbar neben ihr wie bei Normalkeimen. In den Analfortsätzen finden sich überzählige Skelettstäbe (Abb. 23a). Typus V_2 : Pluteusform. Mund, Wimperschopfplatte und Oralfortsätze reduziert. Orallobus kleiner, Analfortsätze größer als normal, mit 2—3 Skelettstäben (Abb. 23b, d), Typus $V_{2, 3}$: Typus I von LINDAHL-ÖHMAN: Skelettbildnering animalwärts verschoben (Abb. 25b), ebenso häufig die Ektoderm-Entodermgrenze. Analarme von normaler Breite, Orallobus fehlt. Schwache bis starke Exogastrulation (Abb. 23c und 24b). Typus V_4 = Typus II von LINDAHL-ÖHMAN: Bei diesen Formen ist die bilaterale Symmetrie geschwächt oder aufgehoben. Die Drehung des Oralfelds unter-

bleibt, seine Größe wird reduziert. Der letzte Rest kann das Aussehen eines Analfortsatzes haben (Abb. 23e, f). Meist stärkere Exogastrulation. Typus $V_7 =$ Typus IV von LINDAHL-ÖHMAN: Kein Zylinderepithel mehr im Ektoderm, das noch vorhandene Epithel hat dorsalen Charakter, ein großer Teil des Ektoderms ist entodermisiert. Reine Exogastrulae (Abb. 24d).

Die morphogenetische Wirkung einer bestimmten Li-Konzentration ist bei verschiedenen Eisätzen nicht immer dieselbe, sie kann vielmehr bei den Eiern verschiedener Weibchen stark variieren. LINDAHL (1936, S. 321) gibt für einen Versuch folgenden Konzentrationsbereich an:

- Li Cl 0,026 n 100% pluteusähnliche Larven, keine Exogastrulae.
 0,052 n Kräftige Li-Wirkung, Exogastrulation, bei 100% der Keime Ektodermiseln im Entoderm.
 0,078 n wie 0,052 n, Keime mehr geschädigt.
 0,104 n 100% der Keime als Blastulae cytolysiert.

Für die angeführten Versuche von LINDAHL liegt also die Lithiumkonzentration, die besonders wirksam ist, zwischen 0,026 n und 0,078 n. Mehrere Autoren verwenden isotonische (0,65 mol) LiCl-Lösung, die sie in bestimmten Proportionen dem Meerwasser zusetzen.

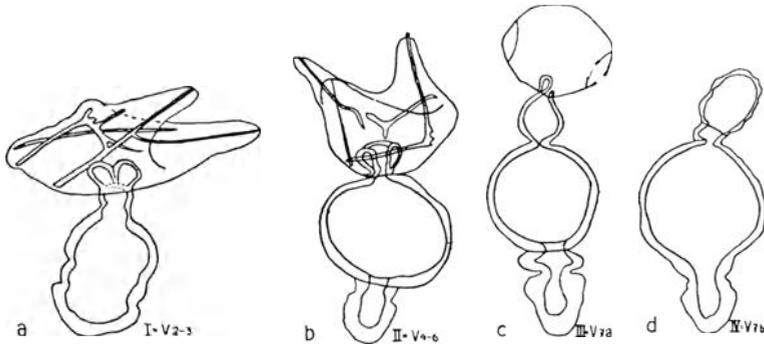


Abb. 24

Reihe von Li-bedingten Anormogenesen mit starker Exogastrulation (LINDAHL und ÖHMAN 1938).

Tabelle 6

Abhängigkeit des Variationsdiagrammes von der Li-Konzentration
 (LINDAHL 1936, S. 285)

Morphologische Typen	V_2 I	V_4 II	V_{7a} III	V_{7b} IV	N
Li-Konz.					
0,027 n	10,4	61,5	24	8	424 } Einsatz I
0,054	—	6	60	34	
0,081	—	—	—	100	
0,027	100	—	—	—	500 } Einsatz II
0,054	31	42,5	26	—	
0,081	—	—	100	—	

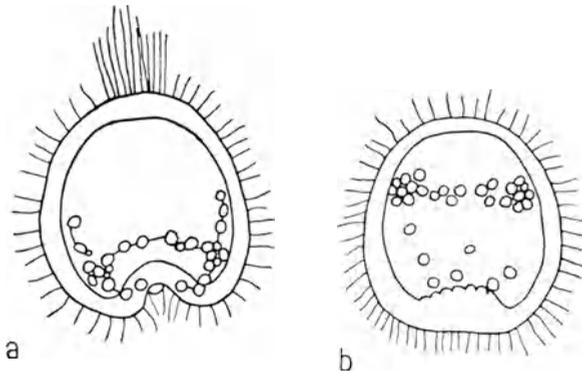


Abb. 25

Lage der Skelettbildner. — a) Bei einer normalen Gastrula. b) Bei einem Li-behandelten Keim, der keinen Wimperschopf gebildet hat (nach HERBST 1896).

§ 33. Normogenese und Anormogenese Li-behandelter animaler Hälften

Aus den Befunden HERBSTS folgerte v. UBISCH, daß der animale Bereich des Ganzkeimes unter der Li-Wirkung stärkere vegetative Eigenschaften erwerbe. Normalerweise gastrulieren isolierte animale Hälften nicht und bilden auch kein Entoderm (siehe § 14).

v. UBISCH (1925) behandelte isolierte animale Hälften von *Echinocyamus pusillus* mit den üblichen Li-Gemischen. In diesem Fall gastrulierten 16% der so behandelten Keime. Damit war eine wichtige Einsicht gewonnen. Denn in diesem Falle bedeutete die Li-Wirkung zweifellos nicht nur eine Herabsetzung animaler, sondern gleichzeitig auch eine Aktivierung vegetativer Entwicklungstendenzen. Das chemisch bewirkte neue Gleichgewicht animaler und vegetativer Tendenzen kann zu einer Normogenese führen. HÖRSTADIUS (1936a, b) hat diese Erscheinung mit ihrer gesamten Variabilität genauer untersucht.

Er fand, daß die Li-Behandlung animaler Hälften sehr ähnliche Wirkungen hat, wie die Implantation von Mikromeren in animale Hälften. Der vegetative

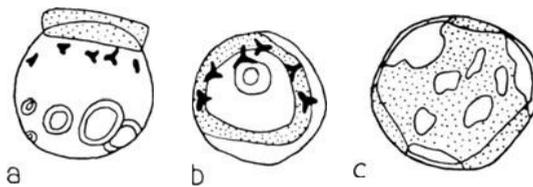


Abb. 26

Anormogenese Li-behandelter animaler Hälften (nach HÖRSTADIUS 1936). Näheres s. Text.

Bereich der animalen Hälfte bildet Entoderm und Skelettbildner. Die Li-Wirkung auf die Morphogenese ist also insofern spezifisch, als sie neue Tendenzen aktiviert, ähnlich wie implantierte Mikromeren. Diese morphogenetische Wirkung des Li ist demnach streng von Stoffwirkungen zu unterscheiden, die nur rein hemmend auf Formbildung und Differenzierung wirken.

In Anlehnung an die von HÖRSTADIUS gegebene Aufstellung unterscheiden wir folgende Typen (s. Abb. 26):

1. Vegetative Formen (ovoide Larven und Exogastrulae = V_4 – V_7).
2. Normale Pluteusformen (= N_0 – V_1).
3. Formen mit einem oder mehreren Därmen (Abb. 26a) und Flimmerband. Skelett fehlend oder vorhanden (= a_3 – a_5).
4. Darmlos, Flimmerband und Stomodäum vorhanden (= a_6) (Abb. 26b).
5. Nur Flimmerband vorhanden (a_7).
6. Flimmerfeld kontinuierlich (a_8) oder aus einzelnen Inseln (Abb. 26c) von Zylinderepithel bestehend (a_8).
7. Zilien-Blastulae ohne Differenzierung (a_9).

In dieser Reihe treten zum großen Teil dieselben Typen auf, wie nach der Implantation von Mikromeren in animale Hälften. Außerdem erscheinen nach der Li-Behandlung Typen von ausgesprochener Radiärsymmetrie, die sich ausprägt sowohl in der Gesamtform des Keimes als auch in der radiären Anordnung mehrerer Dreistrahler. Das deutet auf eine abgeschwächte Tendenz zur bilateralen Symmetrie. Eine entsprechende Abschwächung ist nach Mikromerenimplantation nicht zu beobachten. Das läßt vermuten, daß das Li in seiner Wirkung nicht völlig identisch ist mit den Einflüssen der Mikromeren.

Auch die *Vervielfachung von Organanlagen*, die nach Mikromereninduktion meist als einheitliche Areale entstehen, ist für die Besonderheit des Li-Einflusses kennzeichnend. Nicht selten entstehen nämlich Keime mit mehreren Urdärmen. Auch die Anlage des Flimmerfeldes kann in zahlreiche Inseln zerfallen. Merkwürdigerweise wurde diese Erscheinung nur bei animalen Hälften beobachtet, die auf frühen Stadien isoliert worden waren und die relativ spät in die Li-Lösung kamen. Wir sehen also, daß bei der Li-beeinflußten Entwicklung das Prinzip der Ausschließlichkeit und der Geschlossenheit der organogenetischen Areale keine volle Geltung mehr hat. Aus diesem Befund ergibt sich somit ein Ansatzpunkt, die physiologischen Grundlagen, die die Entstehung der organbildenden Areale beherrschen, weiter zu erforschen.

Im ganzen genommen ist der Li-Einfluß auf animalen Hälften in vielen Punkten der Mikromerenwirkung vergleichbar. Denn es wird durch beide Faktoren eine erhebliche Verstärkung der vegetativen Tendenzen erzwungen. Demgegenüber ist die Abschwächung der bilateralen Symmetrie und die Vervielfachung der Organanlagen nur für den Li-Einfluß bezeichnend.

§ 34. Die Phasenspezifität der Li-Wirkung

Wie wir sahen, bewirkt die Dauerbehandlung junger Seeigelkeime mit Li eine vegetativ betonte Anormogenese, die in vielem der vegetativen Anormogenese entspricht, wie sie in den entwicklungsmechanischen Versuchen gefunden wurde. Im entwicklungsmechanischen Versuch lassen sich solche

Anormogensen nur bei Keimen erzeugen, deren Gefällesystem noch nicht sehr stark stabilisiert und bei denen die Segregation der organogenetischen Areale noch nicht erfolgt ist.

Es fragt sich nun, ob auch Li-bedingte vegetative Anormogensen nur dann erzielt werden können, wenn die Li-Wirkung die Entwicklungsphase trifft, die vor der endgültigen Stabilisierung der Gefälle liegt. Es ist also zu prüfen, ob die *vegetativisierende Li-Wirkung phasenspezifisch* ist. Schon HERBST (1893) stellte sich die Frage, welche Bedeutung Dauer und Zeitpunkt der Li-Behandlung für die morphologischen Veränderungen hat. HÖRSTADIUS (1936a, b) und LINDAHL (1940) haben die Versuche HERBSTS wiederholt, die Resultate bestätigt und systematisch erweitert.

Die Bestimmung der Phasenspezifität der Li-Wirkung stößt auf Schwierigkeiten. Einmal variiert die Empfindlichkeit innerhalb eines Eisatzes sehr stark (s. Tabelle 6). Ferner sind die Eier verschiedener Weibchen verschieden empfindlich (s. Tabelle 6). So liefert das Variationsdiagramm eines Eisatzes allein keine schlüssigen Befunde, wenn nur eine Li-Konzentration angewendet

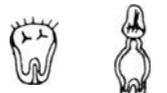
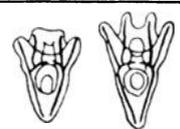
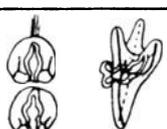
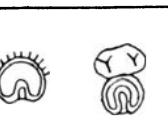
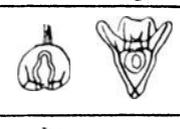
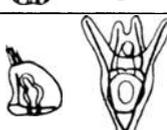
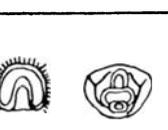
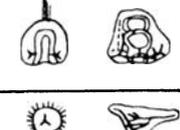
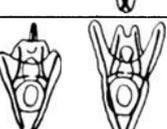
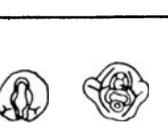
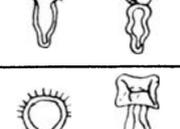
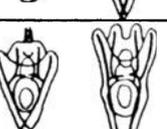
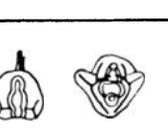
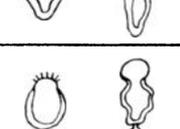
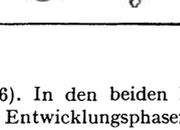
	10 Std. in Li	24 Std. in Li	Verschieden lang in Li
0 Std. nach der Befr.			0-4 Std. nach Befr. 
4			0-8 
6			0-12 
8			0-16 
10			0-20 
			0-24 

Abb. 27

Tabelle der Phasenspezifität der Li-Wirkung (nach HÖRSTADIUS 1936). In den beiden linken Kolonnen ist das Ergebnis nach Behandlungsbeginn auf verschiedenen Entwicklungsphasen dargestellt, in der rechten Kolonne die Befunde nach verschieden langer Behandlungsdauer befruchteter Eier.

wird. Es ist stets notwendig, die Li-Konzentrationen sehr stark abzustufen: d. h. die stärksten Lösungen müssen letal sein, während die schwächsten eben morphologisch wirkungslos sein sollten. Innerhalb dieser Grenzen ist für eine genügende Abstufung der Konzentrationen zu sorgen. Eine so abgestufte Konzentrationsreihe wird es erlauben, die volle morphologische Variationsbreite zu erfassen. Mit diesen Reihen wären die verschiedenen Entwicklungsphasen zu prüfen. Auch die Behandlungsdauer müßte stark variiert werden. Ferner muß sich die morphologische Klassifizierung der Typen auf eine brauchbare Systematik stützen können: auf eine Normentafel Li-bedingter Anormogenesen.

Die bis heute publizierten Versuche erfüllen diese Forderungen nur teilweise. Vor allem wurden meist Konzentrationsreihen von ungenügender Breite verwendet. Dagegen ist die Klassifikation durch die Typenreihe von LINDAHL und ÖHMAN (1938) (Abb. 24) auf eine einheitliche Grundlage gestellt worden.

Die phasenspezifische Reaktionsweise gegenüber Li wurde sowohl bei Ganzkeimen als auch bei animalen Hälften genauer untersucht.

a) *Behandlung von Ganzkeimen* (Abb. 27). HÖRSTADIUS (1936b) ließ schwächere Li-Konzentrationen während einer relativ langen Dauer von 10–24 Stunden auf verschiedene Entwicklungsperioden einwirken. So wurden alle Portionen eines relativ empfindlichen Eisatzes während 24 Stunden stets derselben Li-Konzentration ausgesetzt, aber ihre Behandlung begann auf verschiedenen Entwicklungsphasen. Wurden die Keime unmittelbar nach der Befruchtung in die Li-Lösung eingebracht, so entwickelten sie sich in der Hauptsache zu reinen Exogastrulae mit sehr kleinem Ektoderm. Keime, die 4 Stunden nach der Befruchtung in die Li-Lösung kamen, bildeten ebenfalls meist Exogastrulae, deren Ektoderm größer war und Skelett enthielt. Hier war also die Entodermisierung bereits deutlich geringer. Keime, 6 Stunden nach der Befruchtung behandelt, gastrulierten meist vollständig und entwickelten sich zu ovoiden Larven. Hier unterblieb also bereits die Exogastrulation. 8stündige Keime ergaben nach der Li-Behandlung etwas atypische vegetativ betonte Larven. Die Vegetativisierung dieser Keime ist nun noch etwas schwächer geworden. Bei 10stündigen Keimen konnte der Wimperschopf nicht mehr unterdrückt werden und es entwickelten sich pluteusähnliche Larven. Bei Keimen dieses Alters vermag also die Behandlung überhaupt keine Vegetativisierung mehr zu bewirken.

Es ist bemerkenswert, wie gut die Übereinstimmung zwischen diesen Befunden und den entwicklungsmechanischen Ergebnissen ist. Denn auch dem Li gegenüber verändert sich die Ansprechbarkeit des Ektoderms in den ersten 8 Stunden besonders stark. Das äußert sich einmal darin, daß es nur innerhalb der ersten 8 Stunden stark entodermisiert werden kann und daß ferner die Wimperschopfbildung nur innerhalb derselben Periode durch Li gehemmt wird.

Eine 10stündige Li-Behandlung hatte bei demselben Eisatz eine deutliche, aber wesentlich schwächere Wirkung als bei der zuerst erwähnten Serie. Keime, die unmittelbar nach der Befruchtung behandelt wurden, ergaben Exogastrulae

mit Skelett, während Keime, deren Behandlung 4 Stunden nach der Befruchtung einsetzte, nicht exogastrulierten und zu vegetativ betonten Plutei wurden. Es ist bemerkenswert, daß auch die Bereitschaft zur Exogastrulation sich phasenspezifisch ändert. Bei frisch befruchteten Eiern bewirkt 10-, wie 24stündige Behandlung Exogastrulation, bei 4stündigen Keimen nur noch 24stündige Behandlung, während nach 10stündiger Behandlung vegetative Plutei entstehen. Somit scheinen auch die die normale Gastrulation bedingenden Faktoren in der Phase von 0–4 Stunden eine Stabilisierung erfahren zu haben.

LINDAHL (1940) führte relativ *kurzdauernde* Behandlungen mit stärkeren Konzentrationen durch, die sich auf je 3 Stunden erstreckten und auf verschiedene Entwicklungsphasen angewandt wurden. Darauf reagierten die einzelnen Perioden recht verschieden (s. Tabelle 7,2). 9–12- und 12–15stündige Keime bildeten auch nach der Li-Behandlung Plutei, d. h. sie ließen sich nicht mehr vegetativisieren. Eine deutliche vegetativ betonte Anormogenese läßt sich noch bei 6–9stündigen Keimen erzielen, also in der Frühphase der Selbstorganisation. Die stärksten vegetativen Anormogenesen zeigen 3–6stündige Keime nach der Li-Behandlung, während die vegetative Anormogenese 0–3stündiger Keime wieder deutlich geringer ist. Aus diesen Versuchen ergibt sich eindeutig, daß die *Li-bedingte Vegetativisierung ein phasenspezifischer Vorgang ist*. Die empfindlichste Periode scheint diejenige zu sein, die der Gefällestabilisierung unmittelbar vorhergeht. Dagegen sind die Phasen kurz nach der Befruchtung gegen kurzdauernde Li-Behandlung offenbar nicht sehr empfindlich.

Zum Schluß sei noch ein Experiment LINDAHL'S (1936) an *unbefruchteten* Eiern angeführt. Diese Eier wurden 19 Stunden vor der Befruchtung in die Li-Lösungen eingebracht, unmittelbar vor der Befruchtung gewaschen und im Seewasser befruchtet. Es wurde Ca-freies Meerwasser verwendet, um das Eindringen des Li zu erleichtern.

- I. 45 ccm Ca-freies Meerwasser + 5 ccm LiCl 0,65 mol.
- II. 40 ccm Ca-freies Meerwasser + 10 ccm LiCl 0,65 mol.
- III. 30 ccm Ca-freies Meerwasser + 10 ccm LiCl 0,65 mol.

Diese Kulturen ergaben sehr geringfügige morphologische Veränderungen, trotzdem sie die doppelte und mehrfache Li-Konzentration enthielten, die nach der Befruchtung wirksam ist. Daraus geht hervor, daß eine kräftige Li-Behandlung auch vor der Befruchtung keine erheblichen Wirkungen erzielt.

Aus den angeführten Befunden von HÖRSTADIUS (1936 b) und LINDAHL (1936) ergibt sich in Bestätigung der Experimente von HERBST (1893) folgendes: 1. Eine typische vegetative Anormogenese kann auch durch Kurzbehandlung von Seeigelkeimen erzielt werden. Gegenüber der Li-Behandlung existiert eine deutliche *sensible Phase* in der Periode von 3–6 Stunden. Keime, die vor dieser Periode der Li-Wirkung unterworfen werden, reagieren nur schwach oder gar nicht. Dabei muß offen bleiben, ob das Li in dieser Periode schlecht eindringt oder ob die gesetzten Veränderungen reversibel sind und nach Abbruch der Behandlung noch vor der Gefällestabilisierung ausgeglichen werden.

2. Die nach der sensiblen Periode behandelten Keime sprechen um so weniger an, je älter sie sind, sei die Behandlung lang oder kurz. 3. Die Veränderung der Li-Empfindlichkeit geht parallel mit den Veränderungen des entwicklungsmechanischen Musters. Es läßt sich daher der phasenspezifische Verlauf der Li-Empfindlichkeit mit großer Wahrscheinlichkeit in engen Zusammenhang bringen mit den Phasen der entwicklungsmechanischen Musterbildung. 4. In der Phase der primären Blastemfelder können Li-bedingte Veränderungen ausgeglichen werden. *Die Phase der Stabilisierung der Gefälle ist maximal Li-empfindlich.* Je schärfer die organogenetischen Areale gesondert sind, um so geringer ist die Li-Wirkung. 5. In der Li-empfindlichen Periode der Gefällestabilisierung ist der Anstieg der Atmung am steilsten (LINDAHL 1940).

Bis jetzt wurde nicht systematisch geprüft, ob Dauerbehandlung mit schwachen Konzentrationen dieselben morphologischen Typen gibt, wie die Behandlung mit stärkeren Konzentrationen, die auf kürzere Strecken zwischen der Phase der Befruchtung und der Mesenchymblastula beschränkt wird. Nach dem oben Gesagten ist zu vermuten, daß die vorgeschlagenen Versuche verschiedenartige Resultate ergeben. Bei Dauerbehandlung verlaufen alle Prozesse unter Li-Einfluß, bei verkürzter Behandlung sind, wie wir sahen, nach Unterbrechung der Li-Wirkung Regulationsprozesse möglich. Dafür spricht auch der Versuch von HERBST, der Keime bis zum Stadium der Mesenchymblastula mit Li behandelte und sie dann in Seewasser weiterzüchtete. Aus diesen Keimen entwickelten sich stark abnorme Larven mit eingestülptem Darm, Mund und unregelmäßigen Fortsätzen, während die in Li verbliebenen Keime sich zu reinen vegetativen Exogastrulae entwickelten. Ferner kann vermutet werden, daß eine Li-Behandlung, die sich über das Stadium der Mesenchymblastula hinaus erstreckt, vor allem sekundäre Entwicklungshemmungen erzeugt. Diese Hemmungserscheinungen dürften das Bild der morphogenetischen Frühwirkung des Li stark überdecken und zum Teil sogar an der Entfaltung verhindern.

Es erscheint recht aussichtsreich, von den hier skizzierten Befunden LINDAHL ausgehend, eine feinere Analyse der morphogenetischen Li-Wirkung in verschiedenen Entwicklungsphasen und mit geeigneten Konzentrationsreihen in Angriff zu nehmen.

b) *Phasenspezifische Reaktion animaler Hälften* (Abb. 28). Noch eindrucksvoller als am Ganzkeim läßt sich nach HÖRSTADIUS (1936 b) an animalen Halbkeimen die Phasenspezifität der Li-bedingten Vegetativisierung nachweisen. Wie die Variationsdiagramme für die verschieden alten animalen Hälften zeigen, ändert sich das Reaktionsvermögen der Keime von Phase zu Phase. Auch hier wurde zunächst die stark schwankende Ansprechbarkeit verschiedener Eisätze gegenüber Dauerbehandlung von HÖRSTADIUS festgestellt. 5 Eisätze wurden in Meerwasser, das 5% isotonische LiCl-Lösung enthielt, gezüchtet. Ein Satz gab Exogastrulae, 3 Sätze lieferten Plutei vegetativen Aussehens und ein Satz entwickelte sich zu Larven vom animalen Typus. Wurden die animalen Hälften auf verschiedenen Stadien isoliert und in die Li-Lösung gebracht, so ergab sich ein recht ähnliches Bild wie nach Mikromerenimplantation.

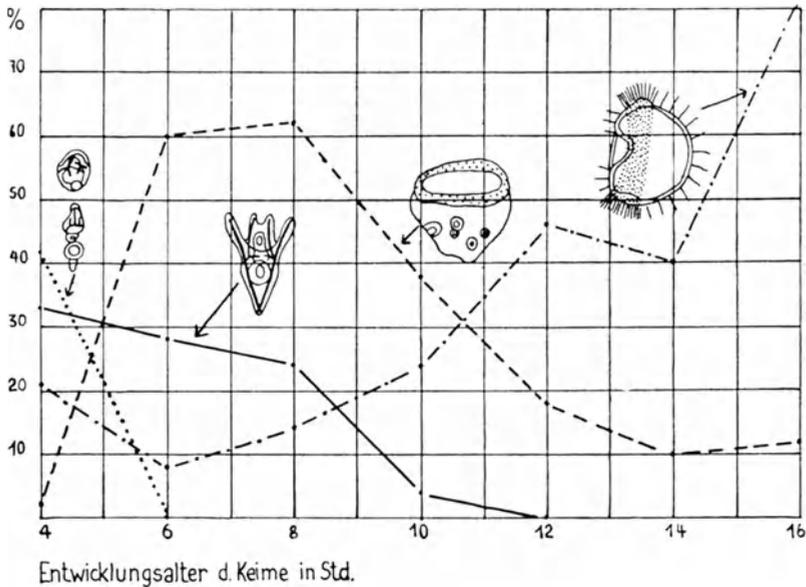


Abb. 28

Die Änderung der Li-Beeinflußbarkeit animaler Hälften im Laufe der Entwicklung, ausgedrückt durch die prozentuale Häufigkeit der wichtigsten Typen. Zusammengestellt nach den Zahlenangaben von HÖRSTADIUS (1936).

Bei 4stündigen Keimen überwiegen vegetative Formen und Plutei über Larven mit Darm, Flimmerband, Stomodäum und eventuell Skelett (Typus a_{4-5} , a_6). 6- und 8stündige Hälften bringen vor allem Keime von Typus a_{4-5} hervor, ferner Plutei. 10stündige Keime können noch ausnahmsweise Plutei liefern, vor allem aber Keime vom Typus a_{4-5} und a_6 , außerdem noch animale Typen (a_7-a_9). Von 12 Stunden an liegt das Schwergewicht bei Typus a_6 . Dies Resultat darf wohl kaum auf die Li-Wirkung bezogen werden, sondern ist als Ausdruck des schon vor der Isolation vorhandenen Determinationszustandes zu werten. Isolierte animale Hälften liefern nämlich einen ähnlichen Prozentsatz von Keimen vom Typus a_6 .

Die Li-Ansprechbarkeit zerfällt also in mehrere Perioden, die denjenigen ähneln, die bei der Implantation von Mikromeren an animalen Hälften gefunden wurden (vgl. Abb. 11a). So ist die Induzierbarkeit von Plutei relativ hoch bei 4-, 6- und 8stündigen Keimen und geht stark zurück bei 10stündigen. Die Induzierbarkeit von animale Material zu Entoderm geht stark zurück zwischen 10 und 12 Stunden. Außerdem gelingt eine übermäßige Vegetativisierung animaler Fragmente durch Li nur bei 4stündigen und nicht mehr bei 6stündigen Keimen. Im ganzen genommen sind die animalen Hälften der Li-Behandlung gegenüber genau so lange empfindlich wie gegenüber der Mikromerenimplantation. Dies scheint darauf hinzuweisen, daß Li-Behandlung und Mikromerenimplantation dieselbe phasenspezifische Wirkung und ungefähr dieselbe Latenzzeit haben (s. § 20).

Tabelle 7.
Physiologische Bedingungen der vegetativisierenden Li-Wirkung

	Keim- zahl	Norm. Plutei	I veg. Plutei	II Flim- mer- band, termi- nales Oralfeld	III Ektod. blase ohne Oral- feld	IV Ektoderm- reste
	N	%	%	%	%	%
1. Temperatur und LiCl (LINDAHL- ÖHMAN 1938, S. 195)						
19,7° Li-Konz. mol. = 0,027 . .	404	—	38	58	1	3
0,054 . .	289	—	3	68	21	8
24,0° Li-Konz. mol. = 0,027 . .	443	—	—	72	12	16
0,054 . .	500	—	—	—	—	100
(2.—6. LINDAHL 1940)						
2. Phasenspezifische Reaktion nach 3ständiger Behandlung mit 0,108 mol LiCl						
behandelte Phase 0—3 Stunden .	500	8,2	91,8	—	—	—
3—6 » .	500	—	20,6	79,4	—	—
6—9 » .	500	41,7	58,3	—	—	—
9—12 » .	500	100	—	—	—	—
3. Partielle Anaerobie + LiCl (0,027 m)						
O ₂ -Druck während Li- Behandlung 21%	487	—	11	81	7	1
O ₂ -Druck währ. Li-Behandlung 5%	535	—	1	10	18	71
4. Li-Behandlung kombiniert mit Milchsäure (LiCl = 0,0216 m)						
Milchsäure m Mol 0,0	430	—	71	29	—	—
1,2	420	—	36	64	—	—
1,6	421	—	17	79	4	—
5. Behandlg. kombiniert (LiCl-Konz. = 0,022 Mol) mit 4—6-Dinitro-o- cresol von der Konz. m Mol 0,0 . .						
500	—	51,5	48	0,5	—	
0,001 .	477	—	15,5	84	0,5	—
0,002 .	592	—	2	88	7,5	2,5
6. Li-Behandlung (0,022 Mol) kombiniert mit Diäthylamin in						
m Mol 0,0	431	—	23	75	1	1
0,27	426	—	7	65	8	19

§ 35. Physiologische Bedingungen der vegetativisierenden Li-Wirkung

In den vorhergehenden Paragraphen haben wir gleichsam die entwicklungsmechanischen Grundlagen der Li-Wirkung dargestellt, und zwar in erster Linie die Bedeutung der phasenspezifischen Empfindlichkeit. Nun stellt sich die Frage, durch welche physiologischen Faktoren die Li-Wirkung verstärkt oder abgeschwächt werden kann (s. Tab. 7).

a) Verstärkung der Li-Wirkung

1. *Temperaturerhöhung.* LINDAHL und ÖHMAN (1938) prüften an einem einheitlichen Eimaterial die vegetativisierende Wirkung von 0,027 und 0,054 mol LiCl-Lösungen, bei 19,7^o und 24^o. Bei der höheren Temperatur ist, wie sich aus der Verschiebung der Variationsbreite ergibt, die Vegetativisierung viel stärker. Dieser Befund legt es nahe, einmal die Temperaturabhängigkeit der Li-Wirkung an einem größeren Temperaturbereich zu prüfen und ihren Temperaturkoeffizienten zu ermitteln.

2. *Partielle Anaerobiose.* Auch die Verminderung des O₂-Druckes begünstigt die Vegetativisierung. LINDAHL (1940) brachte die Eier 15 Minuten nach der Befruchtung in eine Li-Lösung von 0,027 mol. Die eine Kultur wurde bei 21% die andere bei 5% O₂-Gehalt gezüchtet. 6 Stunden nach der Befruchtung wurden die Eier gewaschen und in normalem Meerwasser weitergezüchtet. Kontrollkulturen an Luft waren völlig normal. In 5% O₂ dagegen fanden sich leicht verkrüppelte Plutei, aber ohne eine Spur von Vegetativisierung. Die Tabelle zeigt eine sehr starke Vegetativisierung bei vermindertem O₂-Druck. Somit begünstigt eine Verschiebung des Oxydoreduktionszustandes im Sinne der Reduktion die Vegetativisierung.

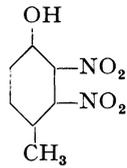
3. *Organische Säuren* (Milchsäure, Ameisensäure, Essigsäure). Eine partielle Anaerobie bewirkt nach LINDAHL auch eine vermehrte Säurebildung im Keim. Es könnte die bei Anaerobie gebildete Säure für die Verstärkung der Vegetativisierung verantwortlich sein. LINDAHL prüfte dies, indem er zu Li-Kulturen organische Säuren hinzugab. Die Behandlung dauerte 9–11 Stunden. Nachher wurden die Keime in normalem Meerwasser weitergezüchtet. Wie Tabelle 4 zeigt, verstärkt der Zusatz von Milchsäure die Li-Wirkung. Dasselbe wurde auch für Ameisen- und Essigsäure gefunden.

4. *Dinitro-o-cresol.* Diese Substanz bewirkt nach CLOWES und KRAHL (1936) eine maximale Steigerung des O₂-Verbrauches. LINDAHL (1940) erwartete, daß diese Substanz der Li-Wirkung entgegenwirken könnte. Wie die Tabelle zeigt, wird aber auch durch das Dinitro-o-cresol die Vegetativisierung verstärkt.

5. *Diäthylamin.* Auch diese Substanz, eine organische Base, begünstigte entgegen der Erwartung die Vegetativisierung (siehe Tabelle 7).



Dinitro-o-cresol



Diäthylamin

 $\text{HN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$

Eine einheitliche Deutung der verschiedenen physiologischen Faktoren, welche die Vegetativisierung begünstigen, ist heute noch nicht möglich. Es wäre aber von großem Interesse, auch an anderen Objekten, z. B. an Amphibienkeimen nachzuprüfen, ob die Li-Wirkung dort durch analoge Mittel verstärkt werden kann.

b) Ohne Einfluß auf die Li-Wirkung

Die Aminosäuren Cystein- und Cystinhydrochlorid, in einer Konzentration von 0,01 mol zugesetzt, hat keinen Einfluß auf die Li-bedingte Vegetativisierung. Das Cystein allein wirkt schädigend (vgl. auch § 42). Es ist von Interesse, daß das Cystein das Gleichgewicht des animal-vegetativen Komplexes nicht verschiebt, im Hinblick auf den Umstand, daß es den Funktionszustand des dorsoventralen Komplexes stark verändert (s. § 42).

c) Hemmung der Li-Wirkung

RUNNSTRÖM (1928 a) fand, daß steigende Zusätze von KCl zu Li-Lösungen, die für sich allein stark vegetativisierend wirken, diese Vegetativisierung weitgehend aufheben können. In genügend balancierten Li-K-Gemischen entwickeln sich normale Plutei. Der Mechanismus dieser Schutzwirkung der K-Ionen ist noch völlig unbekannt. LINDAHL fand immerhin, daß Atmung und morphologische Wirkung in manchen Versuchen in ungleicher Weise durch K geschützt werden. Es konnte die Li-bedingte Atmungshemmung aufgehoben sein und trotzdem zeigten die Larven eine typische vegetative Anormogenese. Auch diese Beobachtung spricht dafür, wie andere später anzuführende, daß zwischen dem Li-Einfluß auf die Atmung und der morphologischen Li-Wirkung kein sehr enger Zusammenhang besteht (vgl. § 47).

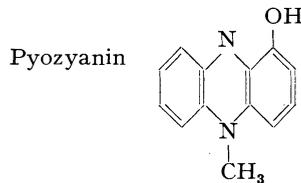
Wie diese Zusammenstellung zeigt, ist es möglich, die morphologische Li-Wirkung durch chemische Faktoren zu steigern oder abzuschwächen. Es ist damit eine Reihe von wichtigen Bestimmungsstücken für die Physiologie des Li-empfindlichen animal-vegetativen Systems gegeben. Damit unterscheidet es sich in wesentlichen Kennzeichen von den Bestimmungsstücken des dorsoventralen Systems (vgl. § 42).

§ 36. *Animale Anormogenese nach Behandlung unbefruchteter Eier mit Rhodanid- oder Jodidionen*

Ein interessantes Gegenstück zur vegetativen Anormogenese unter dem Einfluß von Li ist die animale Anormogenese unter dem Einfluß von Rhodanid oder Jodid. LINDAHL (1936) gelang es, «animalisierte» Keime herzustellen, «die

je aus einem ganzen Ei entstehen, denen kein Material während der Entwicklung verlorenght und die in keiner Hinsicht eine Schädigung zeigen».

Experimentelles. Werden unbefruchtete Eier in 100 ccm Ca-freies Meerwasser eingelegt, dem 10 ccm 0,65 mol Na-Rhodanidlösung zugesetzt wurde, so läßt sich eine Animalisierung erzielen. Das Ca-freie Meerwasser wirkt den Erscheinungen der Überreife entgegen. Eier, die nach 6½ständigem Aufenthalt befruchtet wurden, ergaben zu 80% normale Plutei, zu 20% alle möglichen animalisierten Typen. Eier, die nach 22ständiger Behandlung befruchtet wurden, entwickeln sich zu reinen Zilienblastulae. Kontrollen aus Ca-freiem Meerwasser werden zu normalen Plutei. Für das Gelingen der Animalisierung ist ferner ein «unbekannter Stoff» aus einem KCl-Präparat von Kahlbaum wesentlich (LINDAHL und ÖHMAN 1938) und schließlich eine ungestörte oder durch *Pyozyanin* aktivierte Atmung (RUNNSTRÖM und THÖRNBLÖM 1936). Die Anzahl der animalisierten Keime ist sowohl mit als auch ohne Pyozyanin eine exponentielle Funktion der Behandlungszeit. An Stelle von Rhodanid kann auch Jodid verwendet werden. HERBST (1896) hat auch nach Behandlung mit Natriumacetat animalisierte Keime erhalten (l. c. S. 492).



Morphologie der animalisierten Typen. Auch hier läßt sich, an Hand der Angaben LINDAHL'S, eine Typenreihe aufstellen, die weitgehend derjenigen gleicht, die nach operativen Eingriffen auftritt (vgl. Abb. 6 und 7, § 14a). Der Umfang der Animalisierung zeigt sich zuerst an der Blastula bei der Ausbildung des Wimperschopfes. Bei mäßiger Vergrößerung des Wimperschopfes wird primäres Mesenchym gebildet, aber weniger als normal, und es entsteht ein Darm. Aus solchen Keimen entwickeln sich entweder plumpe Pluteusformen mit zu großem Oralfeld oder bilateralsymmetrische, schalenförmige Larven mit rudimentärem Darm vom Typus a 3. Ferner treten Typen auf, die weitgehend dem animalen Typus a 5 entsprechen (Abb. 29a). Je stärker der Wimperschopf ist, um so kleiner wird das Entoderm (Abb. 29b). Bei manchen Keimen wird überhaupt kein Entoderm mehr gebildet. Es entsteht wenig Mesenchym, das einen verkümmerten Dreistrahler bildet (Abb. 29c).

Bei noch stärkerer Animalisierung treten Blastulae auf, die am animalen und am vegetativen Pol lange starre Wimpern besitzen (Abb. 30a). Es sieht so aus, als ob sich am vegetativen Pol ein zweiter animaler Pol gebildet habe. Weitere Versuche (§ 39) werden zeigen, daß diese Vermutung richtig ist. Aus solchen Keimen können sich später Typen mit Oralfeld und Stomodäum entwickeln. Schnitte durch solche animalisierte Keime zeigen ein sehr stark vergrößertes Zylinderepithel im Bereich der Flimmerplatte.

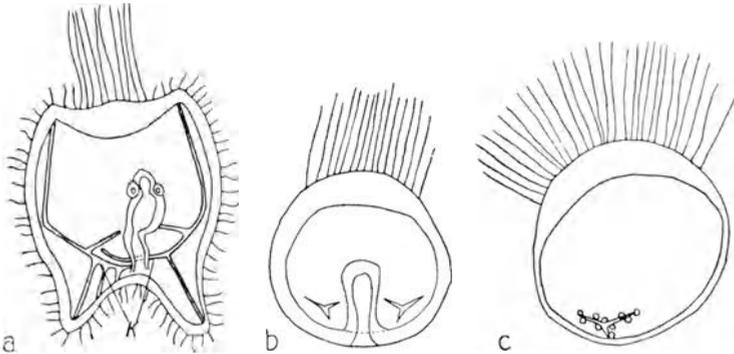


Abb. 29 a-c

Reihe von animalen Anormogenesen, nach Rhodanidbehandlung unbefruchteter Eier
(LINDAHL 1936).

Die Gesamtheit dieser Befunde ergibt folgendes: Je mehr sich der Wimperschopf ausbreitet, um so stärker werden die vegetativen Organanlagen reduziert, meistens in folgender Reihenfolge: Coelom, sekundäres Mesenchym, Entoderm, primäres Mesenchym. Eine Neubildung ist der Wimperschopf am vegetativen Pol. Verschiedene Befunde deuten darauf hin, daß dieser vegetative Wimperschopf einen zweiten animalen Pol bezeichnet.

§ 37. Die Wirkung von Rhodanid und Jodid auf befruchtete Eier

Die Wirkung von Rhodanid und Jodid auf befruchtete Eier äußert sich in zwei Erscheinungsgruppen: a) In Veränderungen der Determinationsprozesse, b) in Differenzierungshemmungen. Kulturen mit 0,82 ccm, 1,64 ccm und 3,46 ccm isotonischer Na-Rhodanidlösung ergaben die besten Resultate. Die auftretenden Typen lassen sich nicht beziehen auf operativ erzeugte anormogenetische Typen, denn hier treten andere Kombinationen von Störungen auf.

In seltenen Fällen erfolgt Wimperschopfvergrößerung. Häufiger tritt Verschiebung des Skelettbildnerringes in animaler Richtung, eine Verkleinerung des Entoderms, eine Vergrößerung des Coeloms und die Verschiebung des Flimmerbandes von der Oralseite zu den animalsten Teilen des Ektoderms auf. Animalverschiebung der Skelettbildner und des Flimmerbandes sind Vorgänge, die bei der Vegetativisierung des Ektoderms auftreten, während Entodermverkleinerung bei Animalisierung auftritt. So greift die Rhodanidwirkung teils «vegetativisierend», teils «animalisierend» in die Entwicklung ein, ein Geschehen, das keine Parallele bei operativ erzeugten Anormogenesen findet.

Ebenfalls nicht vergleichbar mit den operativ erzeugten Anormogenesen sind die auftretenden Differenzierungshemmungen: so die Verkleinerung des Orallobus, die Verkürzung in Richtung der Dorsoventralachse, die mangelhafte Differenzierung des terminalen Flimmerfeldes oder des Flimmerbands, Verkürzung und Fehlen der Fortsätze und die unregelmäßige Ausbildung des Skeletts. Das Entoderm kann geschädigt sein, seine Zellen sind opak und differenzieren sich sehr langsam. Auch Jodid wirkt auf das Entoderm hemmend und schädigend ohne es zum Absterben zu bringen.

§ 38. *Phasenspezifität der Rhodanid- und Jodidbehandlung*

Aus dem Vorstehenden ergibt sich, daß die Rhodanid- und Jodidbehandlung vor und nach der Befruchtung eine recht verschiedenartige Wirkung hat. Vor der Befruchtung erfolgt eine Animalisierung, die in vielen Einzelheiten mit der operativ erzeugten Animalisierung vergleichbar ist. Hemmungserscheinungen sind, abgesehen von einer gelegentlichen Verlangsamung des Entwicklungstempos nicht nachweisbar. Nach der Befruchtung behandelte Eier zeigen ganz andersartige Erscheinungen: teils determinative Änderungen, teils Differenzierungshemmungen. Einzig in der Hemmung und Verkleinerung des Entoderms scheint eine gewisse Ähnlichkeit zu den Vorgängen zu liegen, die durch die gleiche Behandlung vor der Befruchtung ausgelöst werden.

Die *reine Animalisierung*, ausgelöst durch die Rhodanidbehandlung vor der Befruchtung, ist demnach *phasenspezifisch*. Bekanntlich unterscheidet sich das befruchtete vom unbefruchteten Ei in vielerlei Hinsicht (RUNNSTRÖM 1928 b, c). Besonders wichtig ist es, daß die angeführten Befunde auch die verschiedenartige Beeinflussbarkeit gewisser morphogenetischer Funktionszustände (Animalisierung durch Rhodanid) vor und nach der Befruchtung belegen. Um diese Erscheinung genauer erörtern zu können, sollte man die Natur der Rhodanidbedingten Schädigungen bei nach der Befruchtung behandelten Eiern noch genauer kennen, was bis jetzt nicht der Fall ist. Die Reaktion des unbefruchteten Eies auf Li scheint dagegen nicht wesentlich von der Reaktion befruchteter Keime abzuweichen (vgl. § 34a).

§ 39. *Li-Wirkung auf animalisierte Keime*

Besonders wichtig ist der Umstand, daß animalisierende und vegetativisierende Wirkungen gegeneinander ausgespielt werden können wie LINDAHL gezeigt hat. Eier, die vor der Befruchtung mit wirksamer Rhodanidmischung behandelt wurden, kamen nach der Befruchtung in Li-Meerwasser, wobei verschiedene Li-Konzentrationen verwendet wurden. Das Entwicklungstempo dieser Keime ist stark verzögert. Dies ist verständlich, da Li-Larven sich stets, animalisierte Keime häufig langsamer entwickeln. Im Fall der Doppelbehandlung scheinen sich nun diese Wirkungen zu addieren. Die Kulturen zeigen eine sehr große Variabilität. Neben Li-Larven treten animalisierte Typen und charakteristische Doppelbildungen auf.

Die Blastulae strecken sich stark in die Längsachse und es werden Mesenchymzellen gebildet (Abb. 30b). Diese wandern nicht aus dem vegetativsten Bereich aus, sondern aus der mehr äquatorialen Zone des Pigmentrings. Dies zeigt schon die äquatoriale Lage des vegetativen Bereiches und das Vorhandensein zweier animaler Pole, das sich in der Bildung von einem animalen und einem vegetativen Wimperschopf (Abb. 30a) anzeigt. Die weitere Entwicklung läßt diese Bipolarität noch deutlicher werden. Beide Pole bilden Ektodermblasen mit Skelett (Abb. 30e); der dazwischenliegende Äquatorialbereich entwickelt sich zu exogastruliertem Entoderm. Was schon durch die bipolaren

Wimperschopfblastulae angedeutet war, wird durch die Li-Behandlung noch deutlicher gemacht. Es findet bei Rhodanidbehandlung ohne irgendwelche Materialverlagerung eine Umkehr der Polarität im präsumptiven vegetativen Bereich des Keimes statt. Die Li-Behandlung, die die Animalisierung teilweise rückgängig macht, vermag die neue Polarität nicht mehr zu ändern, bewirkt dagegen eine starke Entodermisierung der Äquatorialzone, wodurch die neue Polarität stark hervortritt und eigentliche bipolare Doppelbildungen entstehen.

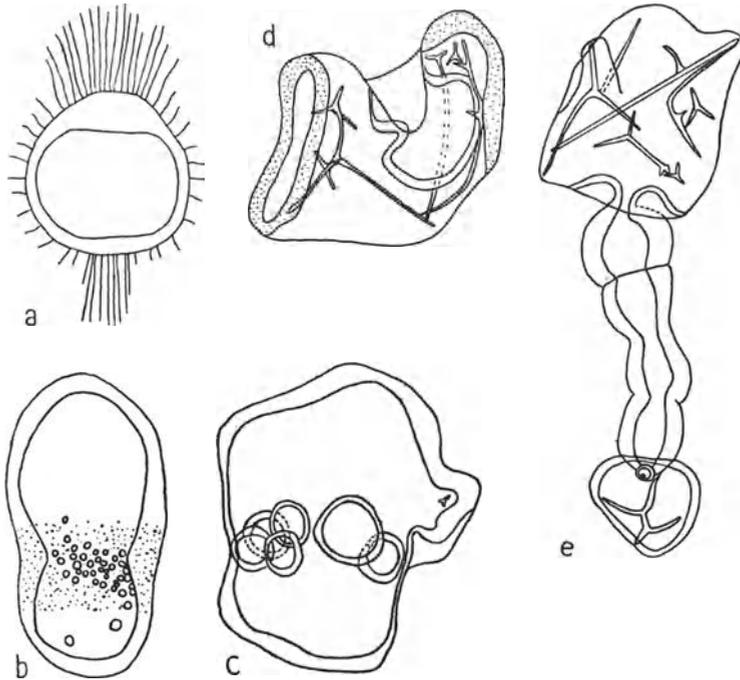


Abb. 30

Bipolar animale Keime nach animalisierender Vorbehandlung und später erfolgender Li-Einwirkung. Näheres s. Text.

Ein zweiter Typus, der ebenfalls eine äquatoriale Entodermzone besitzt, bildet Larven mit zwei Oralseiten und einem einheitlichen Urdarm (Abb. 30d). Auch bei einem dritten Typus, der weniger stark durch Li vegetativisiert wurde, ist eine äquatoriale Entodermzone vorhanden. Hier entstehen zahlreiche Urdarmeinstülpungen (Abb. 30c). Es liegt eine analoge Vervielfachung der Anlagen vor, wie bei manchen Li-behandelten animalen Hälften (s. § 33).

Die Umstimmungsversuche mit Rhodanid und Li ergeben eine überraschende Labilität des animal-vegetativen Systems. Besonders das Auftreten eines neuen animalen Zentrums am früheren vegetativen Pol und die Bildung einer vegetativen Äquatorialzone lassen das erkennen. Der animale und der vegetative Funktionszustand sind demnach nicht unwiderruflich an bestimmte

Regionen der Eirinde gebunden, sondern sie müssen vermutlich durch dynamische stationäre Zustände repräsentiert werden. Unter Normalbedingungen sind sie in der normalen Topik verteilt. Im entwicklungsmechanischen Experiment zentrieren sie sich neu nach dem Prinzip der polaren Dominanz. Bei der Rhodanidwirkung auf das unbefruchtete Ei bildet sich sogar ein neuer animaler Funktionszustand am früheren vegetativen Pol, der sich nun seinerseits nach dem Prinzip der polaren Dominanz organisiert. Daraus ist klar ersichtlich, daß die normale Polarität des Seeigeleies anfänglich nicht fest in der Struktur der Eirinde verankert ist, sondern nur auf zwei dynamischen, relativ instabilen Funktionszuständen beruht, deren Umorganisation unter chemischen Einwirkungen möglich ist. *Die primären Faktoren für die weitere Formbildung sind also im Ei des Seeigels zunächst nur durch zwei physiologische Aktivitätszustände vorgebildet.* Das läßt uns erkennen, welche epigenetische Entwicklungsarbeit geleistet werden muß, um den Keim von diesen Funktionszuständen aus in die räumliche Organisation der Pluteuslarve um- und auszugestalten.

§ 40. Die Bedeutung des Sulfatmangels für die Entwicklung des vegetativen Bereiches

Schon HERBST fand, daß die Sulfationen für die Seeigelentwicklung notwendig sind. Sie spielen aber nicht von Anfang, sondern erst vom Blastulastadium an eine wichtige Rolle. Der Sulfatmangel scheint in erster Linie die vegetativen Teile des Keimes zu schädigen und zu hemmen. Die Entodermzellen sind trübe und gelblich verfärbt, sie strecken sich weniger als normal, so daß die Darmwand abnorm dick wird. Der Entodermbereich ist verkleinert und der daraus gebildete Darm oft ungegliedert. Der Wimperschopf breitet sich entsprechend der Reduktion aus. Die Skelettbildner häufen sich neben dem Darm an, was auf Störungen des Mesenchyms oder des sie dirigierenden Ektoderms hinweist. Die bilaterale Symmetrie ist gestört, in extremen Fällen können die Keime völlig radiärsymmetrisch sein. Diese Befunde wurden von LINDAHL und STORDAL (1937) bestätigt.

Diese Autoren zeigten weiterhin, daß nur der vegetative Keimteil aber nicht der animale bei Sulfatmangel geschädigt wird. Werden animale und vegetative Hälften auf dem 16-Zellenstadium getrennt und in Sulfat-freiem Meerwasser gezüchtet, so entwickeln sich die animalen Hälften zu völlig normal aussehenden Blastulae (Abb. 31 a und c), während die vegetativen Hälften sich zu undifferenzierten und krankhaften Gastrulae entwickeln (Abb. 31 b und d). Die vegetativen Hälften im Seewasser bilden dagegen ovoide, gut differenzierte Larven. Somit ist die Entwicklung und Differenzierung der rein animalen Hälften unempfindlich gegen den Sulfatmangel, während die vegetativen Hälften extrem geschädigt werden.

Werden animale Hälften durch Li-Behandlung vegetativisiert und in Sulfat-freiem Meerwasser gezüchtet, so entstehen auch hier kränkliche Gastrulae mit geschädigtem Entoderm (Abb. 31 e und f), während Li-behandelte Keime in

gewöhnlichem Meerwasser sich zu gesund aussehenden, vegetativisierten Keimen entwickelten. Werden ganze Eier durch Rhodanidbehandlung vor der Befruchtung so animalisiert (s. § 36), daß totale Wimperschopfblastulae entstehen, so sind auch diese unempfindlich gegen den Sulfatmangel.

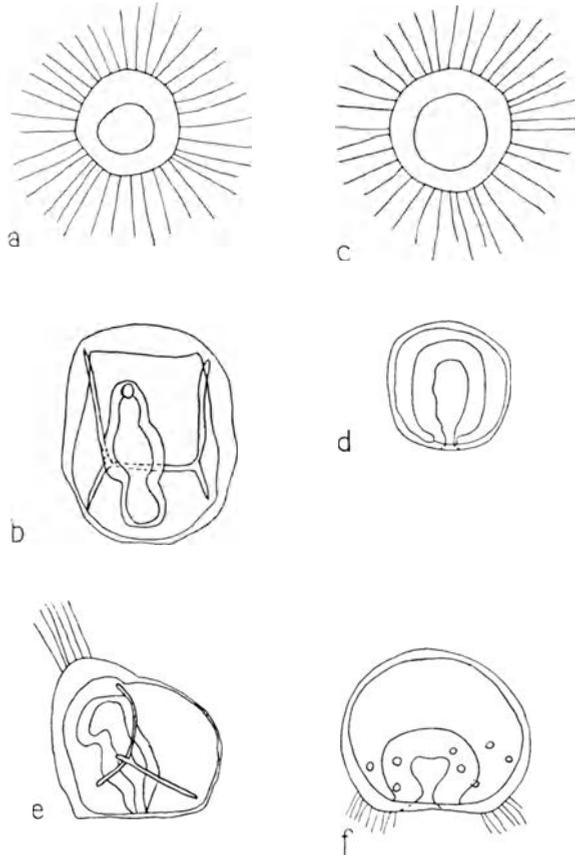


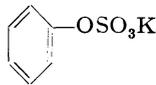
Abb. 31

Die Entwicklung von animalen und vegetativen Hälften in sulfathaltigem Meerwasser. (LINDAHL und STORDAL 1937). Die animalen Hälften a) und c) entwickeln sich normal, die vegetativen Hälften sind stark gehemmt. Normale Entwicklungsleistung von vegetativen Hälften s. Abb. 11b. e) und f). Animale Hälften wurden durch Li-Behandlung vegetativisiert und in SO_4 -freiem Seewasser gezüchtet. Sie zeigen alle Zeichen der Schädigung.

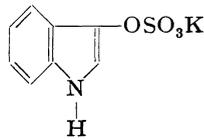
Diese Versuche lassen den Schluß zu, daß Material, das sich rein animal entwickelt, ganz unabhängig von seiner Herkunft, unempfindlich ist gegen Sulfatmangel. Umgekehrt ist *Material, das sich vegetativ entwickelt*, selbst wenn es aus vegetativisiertem Ektoderm stammt, *empfindlich gegen Sulfatmangel*. Es scheint hier also eine ganz bestimmte Korrelation zwischen der Differenzie-

rungsrichtung und der chemischen Empfindlichkeit zu bestehen: *die Empfindlichkeit gegen Sulfatmangel ist gebunden an die vegetative Entwicklungsrichtung.*

Diese Empfindlichkeit gegen Sulfatmangel ist aber nicht von Anfang an im vegetativen Material vorhanden, sondern erscheint erst etwa auf dem Stadium der Mesenchymblastula. Das bedeutet, daß das gesamte vegetative Material in der regulationsfähigen Periode, in der es sich noch in einem einheitlichen Funktionszustand befindet, gegen Sulfatmangel unempfindlich ist, und daß es erst bei der *Segregation der organbildenden Areale gegen Sulfatmangel empfindlich* wird. Der vegetative Stoffwechsel ändert sich also beim Übergang von der Phase der Gefällestablisierung in die Phase der Segregation erheblich. Es ist dies das *einzig bisher bekannte Beispiel*, das charakteristische Veränderungen der chemischen Empfindlichkeit beim Übergang von einer weniger festgelegten in die mehr festgelegte Determinationsphase zeigt. Nach der Annahme von LINDAHL bildet das vegetative Areal Abbauprodukte aromatischer Aminosäuren. Diese werden durch Sulfationen entgiftet. Dabei entsteht z. B. Phenylsulfat (I) und Indoxylsulfat (II).



I



II

3. Kapitel

Die dorsoventrale Organisation

§ 41. Strukturelle Grundlagen der dorsoventralen Organisation

Schon RUNNSTRÖM und LINDAHL (1932) haben gefunden, daß die Lage der Ventralseite durch Zentrifugierung beeinflußt werden kann. PEASE (1939) führte entsprechende Versuche an den Eiern von *Dendroaster eccentricus* mit einer Zentrifugalkraft von 45 000 g aus. Die unbefruchteten Eier wurden zentrifugiert und schichteten sich dabei in 8 endoplasmatische Lagen (vgl. Abb. 32).

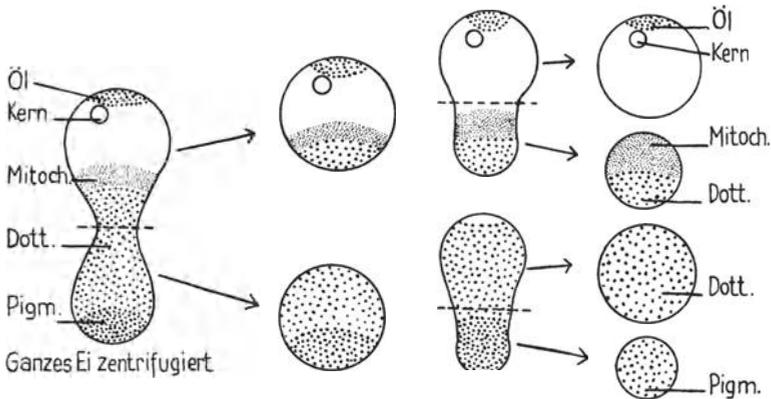


Abb. 32

Schichtung und nachfolgende Trennung von *Arbacia*-Eiern bei starker Zentrifugierung (nach HARVEY).

Dabei nahm die animal-vegetative Achse der Eier jede beliebige Lage zur Zentrifugalkraft ein, so daß auch die Schichtung der Eier beliebig gegenüber dieser Achse variieren konnte. Nach der Befruchtung entwickelten sich Blastulae, denen ein ungeteilter zentripetaler Lappen anhaftete. Dieser Lappen enthielt unter anderem auch zahlreiche mitochondrienartige Granula. Gelangte dieser Lappen in den animalen Pol, so war der vegetative Pol völlig an Granula verarmt und gastrulierte nicht (vgl. Abb. 33e). Befand sich der zentripetale Pol im vegetativen Bereich (Abb. 33a), so war die Differenzierung der Keime ebenfalls sehr kümmerlich, vor allem war die bilaterale Organisation geschwächt. Es ist bekannt, daß die bilaterale Organisation nur dann entwickelt wird, wenn der animale Funktionszustand eine gewisse Stärke hat. Wird er abgeschwächt, so ist die bilaterale Organisation beeinträchtigt. Wenn nun die Abwesenheit der Granula im animalen Bereich den animalen Funktionszustand abschwächt, so läßt das vermuten, daß bei *Dendroaster* diese Granula auch für den Aufbau des ani-

malen Funktionszustandes von Bedeutung sein könnte. Wohl ist die Rinde der Träger des eigentlichen Blastemfeldes. Aber die Granula scheinen für die *Realisierung* des animalen Funktionszustandes erforderlich zu sein. Sie könnten also auch, wenigstens bei Dendroaster, als «*Realisatoren*» (siehe unten) des animalen

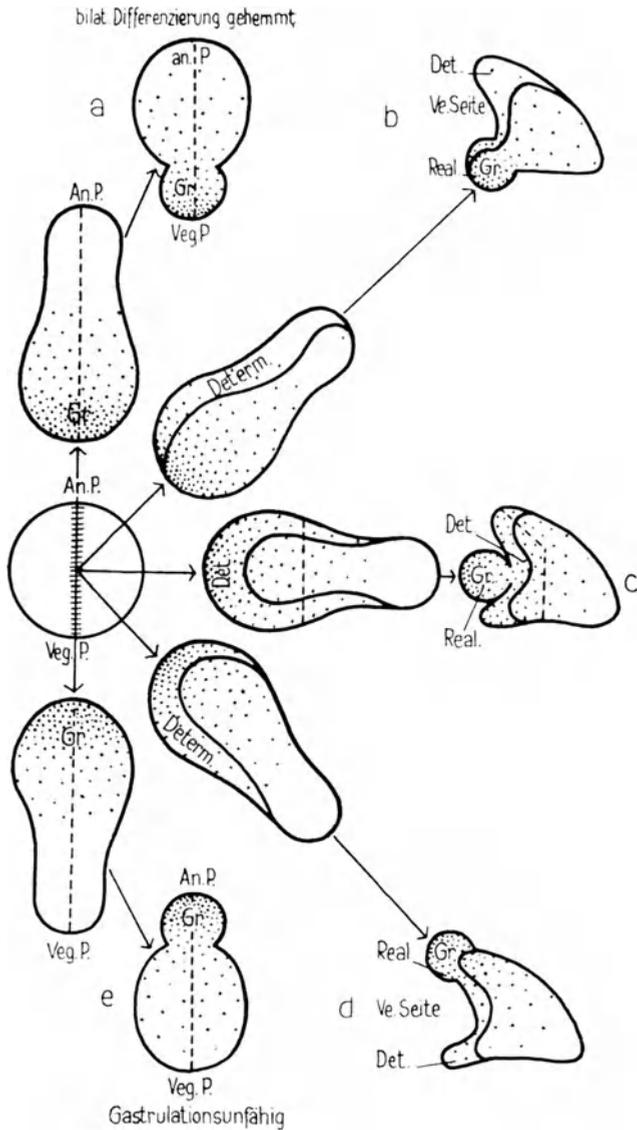


Abb. 33

Beeinflussung der dorsoventralen Organisation von Eiern durch starke Zentrifugierung (nach PEASE 1939). Die Lage der Determinationsfelder durch starke Konturen, die Granula durch Punkte bezeichnet.

Funktionszustandes in Frage kommen. Für den vegetativen Zustand könnten sie die entsprechende Rolle spielen, denn der vegetative Bereich ist ohne Granula entwicklungsunfähig.

Lag der zentripetale Lappen seitlich zu der animal-vegetativen Achse, so gastrulierten die Keime und entwickelten sich zu Plutei. Bei 93% von ihnen gelangten die Granula in die ventrale Zone. Die Ergebnisse sind aus Abb. 33 zu ersehen. Bei 59,6% befand sich der Lappen ventral von den Armen, bei 14,9% war er fast median ventral gelegen und bei 22% nahm er eine zwischen diesen Stellungen intermediäre Lage ein (Abb. 33b-d).

PEASE erklärt diesen Befund mit der Annahme von zwei Faktoren. Den einen bezeichnet er als «*ventrale Determinante*». Diese scheint gefälleartig im Ei verteilt zu sein und hat ihr Maximum im ventralen Bereich. Dieser Faktor kann, wenn überhaupt, nur schwach durch Zentrifugierung verschoben werden. Es ist deshalb anzunehmen, daß er *in der Rinde* lokalisiert ist. Damit dieser erste Faktor wirksam sei, muß ein zweiter Faktor anwesend sein, der als «Substrat» bezeichnet wird. Es wäre besser, ihn als *Realisator* und den ersten Faktor als *Determinator* zu bezeichnen. Der Realisator dürfte im normalen Ei völlig gleichmäßig verteilt sein. Er kann aber durch die Zentrifugierung verlagert werden. Es scheint, als sei der *Realisator in Granula* lokalisiert, die den Charakter von Plasten haben und deren Eigenschaften wir in § 114 genauer darstellen werden (vgl. auch PHILIPSON 1934b). Der Realisator dürfte sich nach den Beobachtungen von PEASE vor allem in der dicken dritten Schicht der zentrifugierten Eier befinden (Abb. 32). Die endgültige Lage des ventralen Bereiches wird nun bei zentrifugierten Eiern bestimmt durch die kombinatorische Einheitsleistung beider Faktoren. Sie resultiert aus der Lage des Bereiches mit der höchsten Konzentration des Realisators, dessen Granula durch die Zentrifuge einseitig zusammengedrängt sind, sowie aus der Lage des Determinators, dessen Rindenfeld durch die Zentrifuge nicht verändert wird.

Dafür, daß schon bei ungeteilten Eiern die Ventralseite besonders strukturiert ist, sprechen die Experimente von FÖRSTER und ÖRSTRÖM (1933). Wurden frisch befruchtete Eier von *Paracentrotus lividus* mit KCN-Lösungen behandelt, so zeigten diese Eier tiefe Eindellungen und zwar in der Regel zwei, eine größere und eine kleinere. Die größere der beiden findet sich hauptsächlich im vegetativen Bereich. Wird diese angefärbt, so liegt die Marke später im ventralen Bereich der Larve, d. h. im Mundfeld und auf der Ventralseite des Darmes. Demnach besitzt das Plasma der künftigen Ventralseite schon auf dem Eistadium besondere Eigenschaften, die sich in einer eigentümlichen Schrämpfung bei KCN-Behandlung äußern. Aus Schnittuntersuchungen geht hervor, daß die künftige Ventralseite unter der KCN-Wirkung eine starke Deshydratation und Trennung der Phasen des Endoplasmas erleidet. Das geht aus der Verdichtung der Rinde hervor und aus der Bildung von Vakuolen im Protoplasma. Man darf annehmen, daß sich der ventrale Determinator in dieser strukturellen Besonderheit äußert.

§ 42. Stoffliche Beeinflussung der dorsoventralen Organisation

Schon die Versuche mit gestreckten Eiern ließen erkennen, daß eine einseitige Schädigung des Eies durch Anfärbung mit Nilblau die Lage der Ventralseite verändern kann. PEASE (1941b, 1942b) hat, ausgehend von dieser Beobachtung LINDAHL'S, eine größere Zahl von Stoffen, insbesondere von Fermentgiften, in einem Gefälle auf Eier von *Dendroaster eccentricus* einwirken lassen. Er legte die Keime auf dem 8-Zellenstadium während 2–3 Stunden auf ein gesintertes Glasfilter, durch das von unten her die zu prüfende

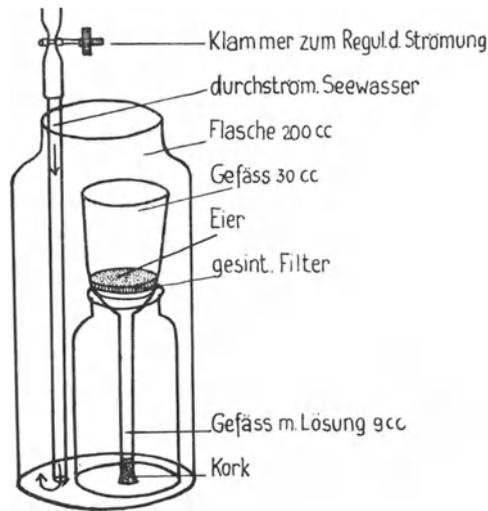


Abb. 34

Apparatur von PEASE (1942b) zur Herstellung eines Diffusionsgradienten, mit dem die dorsoventrale Organisation von Seeigeleiern beeinflusst wurde.

Substanz diffundierte (Abb. 34). Nach oben grenzte der Raum über dem Glasfilter an ein größeres Gefäß, in dem bewegtes Seewasser zirkulierte. So werden die Eier einem dauernden Diffusionsgefälle ausgesetzt. Das Filter war mit Vitalfarbe getränkt, so daß die am stärksten exponierte Seite der Keime angefärbt wurde und später bei Ausdifferenzierung der Ventralseite wieder erkannt werden konnte. Bei der Auswertung der Versuche wurde bestimmt, wie häufig die Ventralseite auf der beeinflussten Seite, wie häufig auf der Gegenseite und wie oft auf der Lateralseite des Gradienten gelegen war. Dann wird der Quotient (Prozentzahl der Keime mit angefärbter Dorsalseite: Prozentzahl derjenigen mit angefärbter Ventralseite) ermittelt. Die Versuche wurden mit zahlreichen Substanzen durchgeführt.

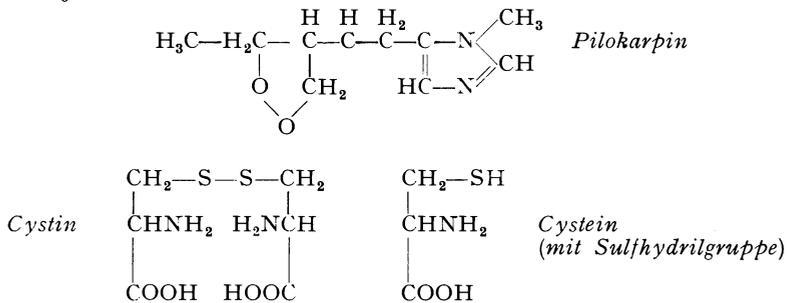
So ergab sich ein recht interessantes Bild von der stofflichen Beeinflussbarkeit der dorsoventralen Organisation, das deutlich verschieden ist von der stofflichen Empfindlichkeit der animal-vegetativen Organisation. So erwiesen sich die Li- und Rhodanid-Ionen als relativ unwirksam gegenüber der

dorsoventralen Organisation. Einen recht *spezifischen* Effekt hatte das HCl-*Pilokarpin*, das besonders in Konzentrationen von 0,001 M das Verhältnis dorsal: ventral auf 2,04 verschob, während dieses bei den unwirksamen Stoffen stets 1 betrug. Die Furchung war bei dieser schwachen Pilokarpinwirkung in keiner Weise gestört.

HCl-*Cystein*, eine reduzierte SH-Verbindung (s. § 35), erwies sich in stärkeren Konzentrationen als recht toxisch und störte Furchung und Entwicklung des Pluteus. Erst Verdünnungen von 0,001% behinderten die Furchung nicht oder wenig. Hier war das Verhältnis zugunsten der dorsalen Seite verschoben, von 1 auf 1,8–2,8. Nach PEASE dürfte in diesem Falle eine direkte Beeinflussung des Proteinstoffwechsels vorliegen. Es sei hier auch an die starke Wirkung reduzierender Substanzen auf die morphogenetische Leistung des Organisators verwiesen (s. § 112b).

Daß die Wirkung von KCN (mittlerer Quotient 2,04), CO (mittlerer Quotient 1,83) und Na-Azid (Quotient von 1,62–1,98) so ausgesprochen ist, könnte darauf beruhen, daß im dorsoventralen Funktionszustand ein Schwermetallkatalysator eine wichtige Rolle spielt, vermutlich eine Zytochromoxydase.

Na-Azid NaN_3



Da die Gradienten von Fluorid, Arseniat und Schwermetallsalzen ohne Wirkung auf die dorsoventrale Organisation sind, nimmt PEASE an, daß keine hydrolytischen Fermente wesentlich beteiligt sind.

Es ist nun bekannt (SHAPIRO 1939, BALLENTINE 1940), daß gewisse oxydative Fermente, einige Dehydrasen inbegriffen, durch die Zentrifugierung in bestimmte Eiregionen verlagert werden können und daß sie deshalb vermutlich an granuläres Material, von der Art von Plasten gebunden sind. Wir haben in § 41 gesehen, daß allein schon eine Verlagerung der Plasten mit der Zentrifuge genügt, um die Lokalisierung der Ventralseite zu beeinflussen. Wenn nun eine Veränderung der in den Plasten enthaltenen Enzymsysteme ebenfalls ausreicht, die Lage der Ventralseite zu verändern, so ist der Schluß naheliegend, daß gewisse in den Plasten enthaltene Enzymsysteme als Realisatoren des dorsoventralen Funktionszustandes betrachtet werden müssen.

Auch der Umstand, daß nur durch geeignete *Gradienten* eine Verlagerung der Ventralseite erzwungen werden kann, läßt sich in diesem Sinne deuten. Die Zentrifugierungsexperimente hatten zur Annahme geführt, daß zwei

Faktorenkomplexe eine Rolle spielen: das dorsoventrale Muster im Rindenplasma (der «Determinator») und die granulären Elemente («Substrat» von PEASE oder der «Realisator»). Wird nun die *Tätigkeit* der normalerweise gleichmäßig im Eiinnern verteilten *Granula einseitig* durch einen Gradienten *geschwächt*, so kommt es auf dasselbe heraus, wie wenn die Granula einseitig durch die Zentrifugierung auf einer Eiseite angehäuft werden. Der ventrale Funktionszustand resultiert in der Nähe der höchsten Aktivität der Plasten und des Zentrums des Rindenfeldes. So würde es auch leichter verständlich sein, daß die Ventralseite nicht in allen Fällen durch den Stoffgradienten allein bestimmt wird, sondern daß nur in einer gewissen Zahl von Fällen eine Verlagerung festzustellen ist. Die Befunde von PEASE legen die Vermutung nahe, daß die Verwirklichung des dorsoventralen Funktionszustandes von zwei Hauptfaktoren abhängt, von dem kortikal fixierten Determinator und dem Plastensystem, dem Realisator. Dieser Einsicht scheint mir grundsätzliche Bedeutung zuzukommen. Schon heute liegen auch bei den Amphibien mancherlei Anhaltspunkte dafür vor, daß auch bei ihnen manche Formbildungsvorgänge in ähnlicher Weise von einem Determinatorkomplex und einem Plastensystem mit kompliziertem Stoffwechsel, dem Realisator, bestimmt werden. Es erscheint als sehr wohl möglich, daß die vielfach beobachtete, *scheinbar geringe Spezifität stofflicher Wirkungen* auf Formbildungsvorgänge, auf der Eigenart des Realisatorsystems beruht. In den Plasten sind sehr verschiedenartige Enzyme konzentriert. Ihre aneinander gekoppelte Tätigkeit könnte sehr wohl schon dadurch stark beeinflusst werden, daß nur ein einziges Ferment blockiert wird. So könnten verschiedene Stoffe verschiedene Einzelenzyme hemmen, aber immer mit demselben Effekt, die Gesamttätigkeit wird herabgesetzt. Entsprechendes könnte auch von der Förderung des Realisatorstoffwechsels gelten. So verdient die Hypothese von der Beteiligung eines Determinator- und Realisatorkomplexes bei der frühembryonalen Formbildung einiges Interesse und weitere experimentelle Prüfung.

4. Kapitel

Beziehungen zwischen Stoffwechsel und Formbildung§ 43. *Vorbemerkungen*

Der Seeigelkeim ist ein ausgesprochen aerober Organismus. Das legt allgemein die Erwartung nahe, daß zahlreiche Stoffwechselforgänge direkt oder indirekt mit der Sauerstoffaufnahme verknüpft seien. Auf Grund dieser Erwartung sind besonders von RUNNSTRÖM, LINDAHL und anderen Forschern des Stockholmer Kreises zahlreiche Atmungsmessungen an Seeigelkeimen ausgeführt worden. Sie gingen von der Annahme aus, daß sich eine Herabsetzung oder Förderung von Stoffwechselforgängen auch in Veränderungen des Sauerstoffverbrauches äußern würden und damit auch auf dem Wege der Atmungsmessung messend verfolgt werden könnten. Wie wir sehen werden, hat sich diese Erwartung zum Teil als berechtigt erwiesen. Aber es bestand eine Zeitlang die Gefahr, daß durch die Untersuchungen des Sauerstoffverbrauches die Aufmerksamkeit von viel wichtigeren Vorgängen, vor allem des Eiweiß- und Nukleotidstoffwechsels abgelenkt wurde. Eine ganz analoge Situation hat sich ja auch bei der physiologischen Analyse des Amphibienorganismators ergeben. Während die Atmungsmessungen wenig charakteristische Befunde lieferten, erbrachten schon die ersten Untersuchungen des Protein- und des Nukleotidstoffwechsels sehr wertvolle Aufschlüsse (BRACHET). Es ist nicht ausgeschlossen, daß sich auch bei den Echinodermen die Dinge ähnlich entwickeln. Bis heute sind aber nur die Atmungsvorgänge in ihrer Korrelation mit Formbildungsvorgängen näher untersucht worden, während die übrigen Erscheinungen des Stoffwechsels noch kaum bekannt sind. Welche Aussichten sich in dieser Richtung bieten, zeigen die in § 40 erwähnten Befunde LINDAHLs über die Bedeutung der SO_4 -Ionen im Stoffwechsel der vegetativen Hälften.

Die Veränderungen der Atmung zeigen wohl eine gewisse Korrelation mit bestimmten Formbildungsvorgängen, aber diese erlaubt es nicht, auf eine kausale Verkettung von Atmung und Formbildung zu schließen. Auch wenn eine direkte Verknüpfung bestünde, so müßte noch geprüft werden, ob die Atmung einen wesentlichen Bestandteil eines Realisatorkomplexes bildet. Wie wir am Beispiel der dorsoventralen Organisation gesehen haben, läßt sich sogar von der Art des Realisators keinerlei Schluß auf den stofflichen Bestand des strukturgebundenen Determinatorkomplexes ziehen. Wir dürfen also im besten Falle erwarten, daß die Art der Atmung gewisse Hinweise auf die Tätigkeit und damit auch auf die Notwendigkeit des Realisatorsystems bei Formbildungsvorgängen geben kann, aber die Erfassung des Determinatorkomplexes wird wohl der Analyse der Strukturbestandteile und vor allem des Proteinstoffwechsels vorbehalten bleiben.

§ 44. Die Atmung der normalen Keime

Als Grundlage für den Vergleich mit beeinflussten Keimen dient die Kenntnis der normalen Atmung. WARBURG hat diese zuerst in großen Zügen untersucht und LINDAHL (1936ff) hat später diese Befunde mit verfeinerten Me-

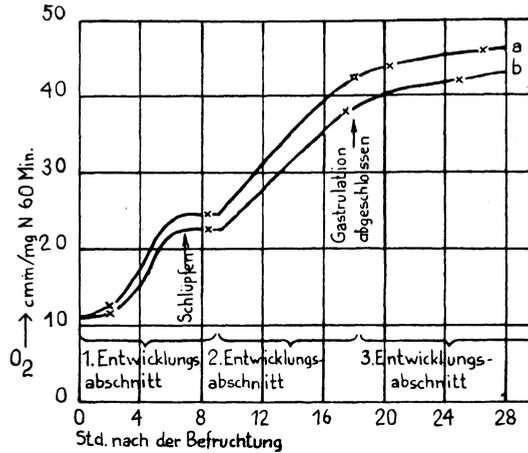


Abb. 35

Verlauf der normalen Atmung der Eier zweier Weibchen (a, b) von *Paracentrotus* (nach LINDAHL 1940). Man beachte den starken Knick der Kurve auf dem Stadium der jungen Blastula und die Abflachung der Kurve am Ende der Gastrulation.

thoden stark erweitert (Abb. 35). Während der ersten sechs Furchungsschritte steigt die Intensität der Atmung nach einer Exponentialfunktion der Zeit. Der Anstieg flacht sich allmählich ab und der Sauerstoffverbrauch bleibt während 1–2 Stunden konstant. Die Atmungsgröße zeigt also während dieses ersten Entwicklungsabschnittes der kurz vor der Bildung des primären Mesenchyms abschließt, einen S-förmigen Verlauf. Dann setzt erneut eine Steigerung der Atmungsintensität ein, die bis zum Abschluß der Gastrulation fort dauert. Diese Steigerung verläuft nahezu geradlinig. Der Entwicklungsabschnitt mit der geradlinigen Atmungszunahme beginnt morphologisch mit der Einwanderung des Mesenchyms und endet mit dem Abschluß der Gastrulation. In der anschließenden Phase steigt die Atmungsintensität noch weiter an, aber wesentlich weniger steil als in der zweiten Phase. In dieser dritten Phase erfolgt die Differenzierung der Gewebe und die Ausbildung der Pluteusform. Diese Phase schließt mit dem Durchbruch des Mundes ab. Dann setzt die Aufnahme von Nahrung ein, und damit ist der Pluteus nicht mehr ausschließlich auf körpereigene Nahrungsstoffe angewiesen.

Um festzustellen, welche Substrate bei der Atmung verbraucht werden, bestimmte ÖHMAN den respiratorischen Koeffizienten. Dieser war bei Keimen von 1–2 Stunden 0,73, und bei Keimen von 7–8 Stunden 0,85. Daraus ist zu schließen, daß in der ersten Phase hauptsächlich Fett oxydiert wird.

Wird der respiratorische Quotient für den ansteigenden Atmungsanteil der ersten Entwicklungsphase unter der Annahme berechnet, daß die Fettoxydation bestehen bleibt, so ergibt sich für den ansteigenden Anteil ein respiratorischer Quotient von 1. Das würde bedeuten, daß der ansteigende Anteil der Atmung auf einem Kohlehydratabbau beruht. Die Untersuchung des Totalfettgehaltes und des totalen Kohlehydratgehaltes auf verschiedenen Entwicklungsstadien (EPHRUSSI und RAPKINE 1928) stützt diese Deutung. Insbesondere zeigten auch die bisher noch nicht bestätigten Versuche von HAYES (1938) eine konstante Abnahme des Totalfetts von der 2. bis zur 9. Stunde.

Tabelle 8.

Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung der Keime von *Paracentrotus* im Laufe der Entwicklung (nach EPHRUSSI und RAPKINE 1928) in % des Trocken- (T) oder Naßgewichtes (N).

Stoff	Unbefrucht. Ei	Blastula 12std.	Plutei
Wasser	77,3	77,3	78,8
Trockensubst.	22,7	22,7	21,2
Kjeldahl-N	10,7	10,2	9,7
Glykogen (N)!	5,13	4,8	Spuren
Kohlehydrat			
Total (N)	5,43	5,46	3,4!
Fette (T)	21,2	19,5	17,4
Unverseifbares (T)	3,3	3,0	2,7
Cholesterin (T)	1,8	1,65	1,4
Fettsäuren (T)	17,8	16,3	14,6
Aschen	1,5	9,1	16,8

Es ist bemerkenswert, daß die Gesamtmenge der Kohlehydrate während der ersten 12 Stunden keine Abnahme zeigt. Dann vermindert sie sich rasch. Demgegenüber nehmen die Fette kontinuierlich ab. Auch die starke Vermehrung des Aschengehaltes ist von Interesse.

§ 45. Die Bedeutung der Atmung für den Ablauf der Furchung

Wie wir sehen werden, sind die unsichtbaren Prozesse des Determinationsgeschehens nicht direkt mit Atmungsvorgängen gekoppelt. Dagegen scheinen sehr viele Vorgänge, bei denen Oberflächen vergrößert oder verformt werden, also die Vorgänge der *Topogenese* stark auf Sauerstoffzufuhr angewiesen zu sein.

Das zeigen zunächst einmal die bisher vorliegenden Untersuchungen über die Furchung. Schon LOEB fand, daß die Seeigelkeime unter anaeroben Bedingungen die Teilung einstellen. Dabei werden die Strahlungs fibrillen zurückgebildet. RUNNSTRÖM (1933b) stellte zwischen dem mitotischen Zyklus und den energieproduzierenden Vorgängen im Keim enge Beziehungen fest. Denn er fand Veränderungen der Atmungsintensität, die synchron mit den Mitosen verliefen.

TURNIT (1939) untersuchte die Wärmetönung während der Zellteilung bei *Psammechinus miliaris*. Die Messungen begannen kurz nach der Befruchtung. Während der Kernteilung setzte ein Anstieg der Temperatur ein, der vor oder bei Abschluß der Plasmateilung seinen Gipfel erreichte. Entsprechende Temperaturschwankungen wurden während mehrerer aufeinanderfolgender Zellteilungen gefunden. Diese Befunde sprechen ebenfalls dafür, daß die Teilung von Kern und Plasma mit einem intensiveren Energieumsatz verbunden ist als die vorher ablaufenden Entwicklungsvorgänge.

Die Bedeutung der Sauerstoffzufuhr zeigt sich auch in den Versuchen von KITCHING und MOSER (1940) über die amöboiden Bewegungen bei Echinodermeneiern. Wurden Eier von *Arbacia pustulosa* durch Behandlung mit Harnstofflösungen aktiviert und in der Lösung gelassen, dann furchten sie sich nicht, sondern führten nur amöboide Bewegungen aus, die als eine Abart des normalen Furchungsvorganges bezeichnet werden. Diese Bewegungen konnten durch O_2 -Mangel reversibel zum Stillstand gebracht werden.

Von besonderem Interesse sind auch die Versuche von CLOWES und KRAHL mit verschiedenen Nitro- und Halogen-substituierten Benzolderivaten, die offensichtlich als Fermentgifte wirken. Diese Substanzen erhöhen mit zunehmender Konzentration den Sauerstoffverbrauch immer mehr, bis eine kritische Konzentration erreicht ist. Oberhalb dieser sinkt die Atmung wieder und die Furchung, die durch schwächere Konzentrationen nicht betroffen wird, wird jetzt reversibel blockiert. KRAHL, KELTCH, NEUBECK und CLOWES (1941) fanden nun im *Arbacia*-Ei eine Zytochromoxydase in einer Menge, die ausreicht, um die größte gemessene Atmung des befruchteten Eies zu ermöglichen. Natriumazid, Natriumsulfid und Natriumcyanid hemmen die Aktivität dieses Ferments. Es wurden die Konzentrationen der genannten Körper bestimmt, die die Atmung des befruchteten Eies um 50% und die Aktivität der Zytochromoxydase um 50% herabsetzen. Jeder dieser Hemmungskörper verursacht *vollkommene Blockierung* der Furchung bei einer Konzentration, die die Atmung zu 50% hemmt. Es scheint also die Zytochromoxydase eine wichtige Rolle bei der Energieübertragung auf die Furchungsvorgänge zu spielen.

Diese Befunde geben wertvolle Ansatzpunkte für die weitere Analyse der energetischen Grundlagen der Zellteilungsvorgänge.

§ 46. Der Energiebedarf topogenetischer Vorgänge

Die bis jetzt vorliegenden Versuche lassen erkennen, daß die Zellteilungsvorgänge, die mit starken Verformungen der Keimoberfläche verbunden sind, der Energiezufuhr bedürfen. Es stellt sich nun die Frage, ob auch die Topogenese von *Gastrula* und *Pluteus* mit ihren starken Gestaltungsvorgängen einen besonderen Energiebedarf erkennen läßt.

Die Experimente von TYLER (1933–1937) an Seeigeleiern, scheinen diese Frage zu bejahen. Es ist schon lange bekannt, daß Halblarven, die aus im

Zweizellenstadium isolierten Blastomeren entstanden, sich langsamer als normale Keime entwickelten. Diese Verspätung kann nicht auf etwa einsetzende Regulationsvorgänge bezogen werden. Denn Embryonen, die aus zwei ganzen Eiern zusammengesetzt sind, entwickeln sich im gleichen Tempo wie die Kontrollen, obwohl auch hier Regulationsvorgänge auftreten müssen. Wohl ist die Masse von zwei Halbkeimen gleich der Masse eines Ganzkeimes. Wird aber jeder Keim als ein elastischer Körper betrachtet, so wird für eine gewisse Deformation einer Keimregion eine Energiemenge benötigt, die der beteiligten Oberfläche direkt und dem Krümmungsradius umgekehrt proportional ist. Da die Summe der Oberflächen in den beiden Halbkeimen eher größer, und die Krümmungsradien der Oberflächen kleiner sind als diejenigen des entsprechenden Ganzkeimes, so muß der Energiebedarf bei den Halbkeimen größer sein. TYLER verwertete die Atmung als Maßstab der Energieproduktion und fand, daß diese pro Substanzmenge und Zeiteinheit für Ganz- und Halbkeime gleich groß war. Da aber der *Bedarf* an Energie bei den Halbkeimen erhöht, die *Produktion* jedoch nicht gesteigert ist, so muß die Differenzierung langsamer verlaufen. Die Richtigkeit dieser Überlegungen wird durch den weiteren Befund TYLERS bestätigt, wonach Riesenlarven, die aus zwei verschmolzenen ganzen Eiern entstanden, sich schneller als normale Keime entwickelten. Denn ihre Oberflächenverhältnisse sind günstiger als diejenigen der Normalkeime.

TYLER erzeugte ferner Keime, die im Blastula- und Gastrulastadium abnorm dicke Wände hatten, indem er die normale Abhebung der Befruchtungsmembran verhinderte. Die Entwicklung erfuhr eine deutliche Verzögerung in den Phasen der Topogenese, also der Blastula und der Gastrula. Atmung und Energieproduktion war bei diesen Keimen gleich groß wie bei den Normalkeimen. Man könnte also auch hier nach LINDAHL (1938) den Grund für die Verzögerung der Entwicklung darin suchen, daß die Deformation dieser dicken Blasteme einen größeren Energieaufwand als normal beanspruche. Immerhin ist dieser Schluß vorderhand nicht völlig gesichert, so daß TYLER selbst ihn nicht zieht. Aus der Gesamtheit der bis heute vorliegenden Beobachtungen darf wohl jetzt schon geschlossen werden, daß die Topogenese (Gastrulation und Pluteusbildung) des Seeigelkeimes einen gewissen Energiebedarf hat, und daß dieser abhängig ist von der Größe der Oberflächen, die sich verformen. Während das Determinationsgeschehen wohl kaum direkt mit den energieliefernden Vorgängen gekoppelt ist, sind alle Entwicklungsleistungen, die mit Gestaltungsbewegungen verbunden sind, also Furchung, Gastrulation und Pluteusbildung, deutlich auf direkte Energiezufuhr angewiesen. Wir werden sehen, daß auch bei der Amphibienentwicklung ähnliche Beziehungen zwischen Energiebedarf und Topogenese vorliegen.

§ 47. Die Veränderung des Stoffwechsels bei Li-behandelten Keimen

LINDAHL (1936) stellte zunächst fest, daß der zunehmende Anteil der Atmung, der wahrscheinlich auf der Oxydation von Kohlehydraten beruht, besonders leicht durch Li gehemmt werden kann. Weiter führten Versuche mit

kurz dauernder Li-Behandlung (LINDAHL 1940). Daraus ergab sich, daß die Li-Behandlung in den ersten drei Stunden eine schwache, in der zweiten Periode der ersten Phase eine starke und in der dritten Drei-Stundenperiode wieder eine schwache Vegetativisierung bewirkte. Es ist nun von Interesse, daß der Grad der Vegetativisierung in diesen drei Perioden parallel geht mit verschiedenen Graden der Steilheit der Kurve des Sauerstoffverbrauchs (s. Abb. 35). In der zweiten Phase ist die Kurve am steilsten. Hier ist auch die Li-Wirkung am ausgesprochensten. Dies äußert sich im höchsten Prozentsatz der vegetativisierten Keime. Die Atmungskurve ist flacher in der ersten und der dritten Phase. Dementsprechend ist auch die morphologische Li-Empfindlichkeit der Keime geringer.

Allerdings sprechen andere Befunde nicht so sehr zugunsten einer engen Kopplung von Atmung und Li-Empfindlichkeit. LINDAHL und ÖHMAN (1938) fanden, daß eine Erhöhung der Temperatur die morphologische Li-Wirkung verstärkt, während umgekehrt der zunehmende Anteil der Atmung weniger abgeschwächt wird. Bei 26° hemmt das Li die Atmung überhaupt nicht mehr. Die morphologische Wirkung des Li ist gegenläufig zur Atmungssteigerung bei steigender Temperatur. So kann es bei höherer Temperatur eine morphologische Li-Wirkung ohne Atmungshemmung geben. So wird bis jetzt durch keinen Versuch die Möglichkeit ausgeschlossen, daß der Anstieg des zunehmenden Atmungsanteils und die in dem animal-vegetativen Funktionszustand auftretenden Stoffwechselfvorgänge nebeneinander verlaufen und nicht direkt voneinander abhängig sind. Es ist ferner daran zu denken, daß sich durch die Herabsetzung der Sauerstoffübertragung der Oxydoreduktionszustand gewisser Plasmakomponenten in Richtung stärkerer Reduktion verschiebt. So wäre es möglich, daß die Substanzen, auf die das Li direkt oder indirekt einwirkt, in reduziertem Zustand vom Li stärker beeinflusst werden. Auch eine Vergrößerung der submikroskopischen Strukturbestandteile ist stets nach Li-Behandlung zu beobachten. Ob sie durch die mangelnde Energiezufuhr oder durch Anhäufung saurer Intermediärprodukte bewirkt wird, läßt sich noch nicht sagen. Jedenfalls lassen diese Beobachtungen vermuten, daß auch Proteine bei den erwähnten Zustandsänderungen maßgebend beteiligt sind. Wir erinnern daran, daß auch bei der Leistung des Organisators Proteine eine Rolle spielen und daß die Beeinflussung ihres Reduktionszustandes von Bedeutung ist. Von besonderer Wichtigkeit scheint der Umstand zu sein, daß die animal-vegetative Organisation bei Dendroaster ebenso wie die dorsoventrale durch Zentrifugierung verändert werden kann. Das bedeutet, daß zwar die Grundlagen des animal-vegetativen Komplexes, der Determinatorkomplex, fest an die Eirinde gebunden sind, aber der enzymatische Realisator scheint verschieblich zu sein (s. § 41).

§ 48. *Der Stoffwechsel von animalisierten Keimen*

Über die Methode zur Herstellung animalisierter Keime wurde bereits in § 36 berichtet. Bei diesem Vorgang scheint die Sauerstoffaufnahme entschei-

dend wichtig zu sein. Ein Sauerstoffdruck von 2%, oder eine Behandlung im Dunkeln mit einer Atmosphäre von 5% O₂ + 95% CO, oder eine Konzentration von 6×10^{-5} mol KCN verhindert das Auftreten von jeglicher Animalisierung (LINDAHL 1936). Somit scheint eine Erhöhung der Atmung während der Behandlung ausschlaggebend zu sein. Dafür spricht auch die Beobachtung, daß die Zugabe des Redoxkörpers Pyozyanin während der Behandlung die Animalisierung verstärkt (RUNNSTRÖM und THÖRNBLÖM 1938). Von großem Interesse ist der Befund, daß eine Schüttelbewegung während der Behandlung, die zum Zwecke der Atmungsmessung nach WARBURG nötig ist, die Animalisierung verhindert. Es spielen also Strukturbedingungen (vielleicht eine Art von Thixotropie) eine Rolle bei der Animalisierung, ähnlich wie bei den Li-behandelten Keimen. Das legt uns die Vermutung nahe, daß auch beim Zustandekommen des animalen Funktionszustandes Proteinstrukturen beteiligt sind. Diese Vermutung wird noch dadurch bestärkt, daß die Li-Ionen und die Rhodanid-Ionen an den entgegengesetzten Enden der Hofmeisterschen Reihe liegen. Soweit wir wissen, verändern die einzelnen Glieder der Hofmeisterschen Reihe den Hydratationszustand der Proteine und damit wohl auch ihr Strukturgefüge. Weitere Aufklärung darf wohl vor allem von solchen Untersuchungen erwartet werden, die sich mit dem Verhalten der Proteine des Seeigelkeimes bei der animalisierenden Behandlung befassen.

§ 49. Gibt es regionalspezifische Stoffwechselvorgänge beim Seeigelkeim?

Diese Frage stellt sich, wenn man die Lokalisierung des animal-vegetativen Funktionszustandes betrachtet. Einmal ist es möglich, durch vitale Anfärbung der Ganzkeime mit Redoxindikatoren und durch nachfolgende Entfärbung unter Sauerstoffausschluß, Gebiete mit verschiedenem Reduktionsvermögen festzustellen. Vom Eistadium bis zur frühen Blastula erfolgt die Reduktion nach CHILD (1936) am schnellsten im Bereich des animalen Poles und nimmt von da gegen den vegetativen Bereich hin allmählich ab. Kurz vor der Einwanderung der Skelettbildnerzellen entsteht ein zweiter Bezirk rascher Reduktion im Bereich des vegetativen Poles. LINDAHL (1941) verweist auf die auffällige Tatsache, daß der neue vegetative Reduktionsgradient gleichzeitig erscheint mit der Bildung der Intermediärprodukte des Proteinstoffwechsels im vegetativen Bereich, die normalerweise durch SO₄ entgiftet werden (s. § 40). Bei Li-behandelten Keimen werden diese Gradienten teilweise oder ganz verwischt. Nach RANZI und FALKENHEIM (1937) soll die Ausdehnung des Reduktionsgradienten im Blastulastadium in enger Beziehung zur Größe des künftigen Ektodermbereiches stehen und sich unter experimentellen Bedingungen parallel mit diesem verändern.

Mit Hilfe der neuen Mikromethoden von LINDERSTRÖM-LANG und HOLTER ist es möglich geworden, quantitative Messungen an Keimfragmenten von Seeigeln auszuführen. Dabei zeigte sich überraschenderweise, daß die animalen und die vegetativen Hälften die gleiche Atmung haben, sowohl im Alter von 7–9 Stunden als auch in demjenigen von 12 und 18 Stunden nach

der Befruchtung (LINDAHL und HOLTER 1941). Auch bei Li-Behandlung wird die Atmung in gleicher Weise in der animalen wie in der vegetativen Hälfte gehemmt. Der Gehalt an Dipeptidase ist ebenfalls in den beiden Hälften derselbe. Somit ist es bis jetzt nicht gelungen, quantitativ meßbare regionalspezifische Stoffwechselfvorgänge zu finden, die mit dem animalen und dem vegetativen Funktionszustand in Beziehung stehen. Die einzige bisher gefundene regionalspezifische Besonderheit ist die Empfindlichkeit des vegetativen Bereiches gegenüber SO_4 -Mangel (s. § 40). Diese Empfindlichkeit scheint erst dann aufzutreten, wenn der Keim von der Phase der Gefälle stabilisierung in diejenige der Segregation übergeht. LINDAHL und STORDAL (1937) nehmen an, daß im vegetativen Bereich giftige Proteinabbauprodukte entstehen, die normalerweise mit SO_4 gepaart und dadurch unschädlich gemacht werden. Vor allem denken die Verfasser an aromatische Reste von Aminosäuren wie Phenol und Indol. Fehlt SO_4 , dann wird der vegetative Bereich durch seine eigenen Produkte vergiftet. Im animalen Bereich scheint sich dieser Stoffwechsel nicht zu finden (s. auch § 40).

§ 50. Die Proteine des Seeigelkeimes als reaktionsfähige Strukturbildner

Es darf mit Sicherheit erwartet werden, daß bei der Formbildung des Seeigelkeimes Proteine beteiligt sind. Vor allem die Proteine geben dem Keim die mechanische Festigkeit und im Zusammenhang mit Lipoiden den Geweben die verschiedenen Struktureigenschaften, ebenso wie sie auch als wichtige Bestandteile der Fermente grundlegend am Stoffwechsel beteiligt sind. Da aber heute die Chemie der Proteine in den Anfängen steht, können jetzt noch keine entscheidenden Aufschlüsse über die Rolle der Proteine bei der Formbildung des Seeigelkeimes erwartet werden. Doch gibt es bereits heute schon einige Befunde, die wenigstens hoffen lassen, daß die weitere Erforschung der Proteine auch für die Embryologie des Seeigelkeimes viel verspricht.

Über die Veränderung *strukturbildender Proteine* während der Entwicklung des Seeigelkeimes, liegen wichtige Versuche von MIRSKY (1936) vor. Er verwandte Eier von *Arbacia punctulata* und *Strongylocentrotus purpuratus*. Er fand eine starke Veränderung der Löslichkeit bestimmter Proteine vor und nach der Befruchtung. Die Eier wurden bei -77° gefroren und bei -25° im Vakuum getrocknet. Die ganze Masse der Eier wird dann zu Pulver zermahlen und mit KCl 1 m bei p_H 7,3 extrahiert. Dabei gehen 82–85% der Proteine des unbefruchteten Eies in Lösung, während es beim befruchteten Ei nur 69–72% sind. Eine Proteinfraction, die ca. 13% der Gesamtproteinmenge entspricht, wird somit nach der Befruchtung so verändert, daß sie im KCl unlöslich wird. Diese Veränderung beginnt etwa 3 Minuten nach der Abhebung der Befruchtungsmembran und ist am Ende der folgenden 10 Minuten abgeschlossen. In den anschließenden 2 Stunden erfolgt keine Veränderung mehr. Demnach kann kein Zusammenhang bestehen mit dem Phasenwechsel der zweiten Furchungsteilung, der sich gerade in dieser Zeit vollzieht. Dagegen

scheint das Auftreten der schwerlöslichen Proteinfraction in Verbindung zu stehen mit einer bedeutenden Steigerung der mechanischen Festigkeit und Elastizität des Seeigeleies. MIRSKY hat nun die Fraktion, die dem nach der Befruchtung unlöslich werdenden Proteinanteil entspricht, schon bei unbefruchteten Eiern isolieren können. Die Lösung dieses Körpers hat eine sehr hohe Viskosität und sie zeigt Strömungsdoppelbrechung. Das weist darauf hin, daß dieser Proteinanteil aus langgestreckten Teilchen besteht. Nach der Befruchtung scheinen diese Teilchen zu einem fädigen Gerüst zu vernetzen und besonders auch der Eirinde vermehrte Festigkeit zu geben. Interessant wäre die Frage zu prüfen, ob dieses Protein bei hohen Drucken, wie sie von MARS-LAND und PEASE angewandt wurden, die Größe seiner Teilchen ändert und weniger zur Haftpunktbildung neigt.

In diesem Zusammenhang sei darauf verwiesen, daß BANGA und SZENT-GYÖRGYI (1942) Strukturproteine aus verschiedenen Organen und auch in größerer Menge aus Embryonen extrahierten. Es handelt sich auch hier um fibrilläre Proteine, von denen einige sicher, z. B. das Strukturprotein der Niere, das Renosin, Nukleoproteide sind. Die Bedeutung der Nukleinsäuren für die Streckung von Proteinmolekülen geht aus Befunden von ASTBURY (1938) hervor, wonach globulare Proteine durch zugesetzte Nukleinsäure weitgehend gespreitet werden können. So erschiene es denkbar, daß die Nukleinsäure bei den embryonalen Strukturproteinen unter anderem auch die Aufgabe der Streckung von Eiweißmolekülen hat. Diese wenigen Andeutungen mögen erkennen lassen, welche Möglichkeiten für ein tieferes Verständnis des Formbildungsgeschehens und der Strukturbildung eine weitere Erforschung der Strukturproteine und der Nukleoproteide beim Seeigelkeim und wohl auch beim Amphibienembryo bietet.

Neben der Fähigkeit der Strukturbildung der Proteine ist ihre *chemische Reaktionsfähigkeit* sehr wichtig. Der Untersuchung zugänglich sind vor allem die reaktionsfähigen SH-Gruppen einiger, im übrigen noch nicht näher bekannter Proteine. So hat besonders BRACHET bei den Amphibien gefunden, daß in morphogenetisch aktiven Zonen reichlich Proteine mit freien SH-Gruppen auftreten. Auch bei Seeigelkeimen wurden einige Beobachtungen über das Auftreten von SH-Gruppen gemacht, die allerdings in keiner engeren Beziehung zum Formbildungsgeschehen zu stehen scheinen. So fanden SHEARER (1921) und DULZETTO (1931), daß beim Seeigelei wesentlich mehr SH-Gruppen mit der Nitroprussidreaktion nach der Befruchtung nachweisbar sind als vor der Befruchtung. RAPKINE (1931), der die SH-Gruppen der Seeigeleier jodometrisch bestimmte, fand zwar auch Veränderungen in der Menge der so nachweisbaren Gruppen, aber die von ihm gefundenen Schwankungen zeigten andere Maxima und Minima als die von SHEARER und DULZETTO nachgewiesenen. Mit dieser Methode wurden mehr freie SH-Gruppen vor, als unmittelbar nach der Befruchtung gefunden. 30 Minuten nach der Befruchtung tritt ein Minimum des SH-Gehaltes auf. Dann steigt der Gehalt sehr rasch an, und sinkt offenbar während der Bildung der Mitosestruktur wieder ab. Diese Schwankungen des SH-Gehaltes stehen nach RAPKINE im Zusammenhang

mit dem Phasenwechsel der Mitosestrukturen. Die Furchung der Eier kann blockiert werden, wenn diese vor der Teilung mit $n/100\,000$ Sublimat, das besonders leicht mit SH-Gruppen reagiert, während 4 Minuten behandelt werden. Kommen solche Eier unmittelbar nach der Behandlung in $n/1000$ Cystein, dann findet in 100% der Fälle Furchung statt. Die Wirkung des Sublimats wird durch das Cystein kompensiert. RAPKINE vermutet, daß die SH-Gruppen in diesem Fall als wichtige Wasserstoffdonatoren funktionieren, deren Wirkung im Versuch durch das Sublimat blockiert werden kann.

In diesem Zusammenhang möchte ich auch auf die Rolle hinweisen, die die SH-Gruppen nach der Meinung vieler Proteinchemiker bei der Denaturierung der Eiweiße spielen. Das «Auftauchen» von Thiolgruppen ist nach LINDERSTRÖM-LANG (1941) das einzige allgemein gültige Kennzeichen bei der Denaturierung der Eiweiße. Auch eine Erhöhung des p_H vermag die Zahl von reaktiven SH-Gruppen zu vermehren, allerdings ohne daß dabei eine Denaturierung der Eiweiße erfolgt (MIRSKY). Wieweit die SH-Gruppen bei der Haftpunktbildung und damit bei der Vernetzung der Proteine und der Entstehung von Gelen eine Rolle spielen, ist noch nicht abgeklärt. Jedenfalls darf von einer weiteren Erforschung des Verhaltens der SH-Gruppen in embryonalen Geweben weitere Aufklärung erwartet werden (vgl. auch NEEDHAM 1942, S. 423–429).

4. TEIL

ZUSAMMENFASSENDE ÜBERSICHT

§ 51. *Organisation und Funktionen
der Hauptphasen der Frühentwicklung der Echinodermen*

Eine sinnvolle Ordnung aller bekannten Tatsachen aus den verschiedenen Forschungsgebieten der Embryologie der Echinodermen läßt sich durchführen, wenn die gesamte Entwicklung als funktionelles Geschehen betrachtet wird. Es ist die Funktion der befruchteten Eizelle, zunächst die Pluteuslarve zu bilden. Die Bemühung der Entwicklungsphysiologie geht also darum, die Kette der Einzelfunktionen, die diesen Entwicklungsverlauf steuern, möglichst lückenlos zu erfassen. Im Sinne unserer Betrachtungsweise sind auch aufsehenerregende Erscheinungen, wie das große Regulationsvermögen des Seeigelkeimes, das DRIESCH entdeckte, oder das von HÖRSTADIUS gefundene Induktionsvermögen der Mikromeren, wohl wichtige Belege für bestimmte Einzelfunktionen, aber sie allein lösen das Hauptproblem nicht. Dieses bleibt das *funktionelle Verständnis des gesamten Entwicklungsverlaufes*. Das Hauptproblem werden wir nur allmählich abklären können, indem wir Beschreibungen geben, die den Charakter von Näherungswerten haben. Unsere heutigen Näherungswerte sind entsprechend der Lückenhaftigkeit der Befunde teilweise noch recht grob.

Immerhin haben uns die Arbeiten des Stockholmer Kreises auf ein wertvolles *Ordnungsprinzip* geführt, das eine natürliche Unterteilung des gesamten Entwicklungsverlaufes vom Ei bis zum Pluteus erlaubt: das sind die *Hauptphasen* der Primitiventwicklung, die sich heute schon einigermaßen sicher gegeneinander abgrenzen lassen, und zwar sowohl morphologisch als auch funktionell. Wie wir sahen, spielen sich bestimmte Umwandlungen der morphologischen wie der funktionellen Organisation während charakteristischen Perioden ab. Diese Vorgänge sind also ausgesprochen *phasenspezifisch*. Dementsprechend gelten nicht nur bestimmte morphologische, sondern ebenso sehr auch funktionelle Bezeichnungen bloß für ganz bestimmte Phasen. Sie wurden in den vorhergehenden Paragraphen, soweit sie neu sind, ausführlich erläutert. Im folgenden werden sie ohne weitere Erklärung benutzt.

Folgende Perioden lassen sich in der Frühentwicklung der Echinodermen abgrenzen: 1. Die Phase der reifen unbefruchteten und der befruchteten Eizelle. 2. Die Phase der Furchung bis zum Stadium der jungen Blastula. 3. Die Phase von der Jungblastula bis zur Mesenchymblastula. 4. Die Phase der Gastrulation und der Pluteusbildung. Im folgenden sei nun der Entwicklungsablauf mit Hilfe dieser Hauptphasen kurz beschrieben.

1. Phase. *Die Eizelle mit den primordiallyen morphogenetischen Funktionszuständen, den primären Blastemfeldern*

Die topische Organisation: Kompliziert gebaute Rinde, mindestens zweischichtig, durch Zentrifugierung nicht beeinflussbar. Endoplasma halbflüssig, mit Plasten und anderen geformten Einschlüssen, die durch Zentrifugierung geschichtet werden können.

Die funktionelle Organisation: Bipolarer morphogenetischer Funktionskomplex, bestehend aus animalen und vegetativem Funktionszustand. Beide Funktionszustände gefälleartig gestuft und wahrscheinlich in der Eirinde lokalisiert. Dorsoventraler Komplex, bestehend aus «Determinator» in der Eirinde und aus «Realisator», der an die Plasten gebunden ist. Keinerlei Hinweise für echte «organbildende» Keimbezirke. Träger der morphogenetischen Funktionen sind nur die genannten relativ instabilen Blastemfelder.

Topische und funktionelle Wandlungen während der 1. Phase: *Topisch:* Bei der Aktivierung des unbefruchteten Eies im Zusammenhang mit der Membranbildung, starke submikroskopische Veränderungen der Rinde und des Endoplasmas (RUNNSTRÖM).

Funktionell: Beeinflussbarkeit des animal-vegetativen Funktionskomplexes durch quellungsfördernde Ionen wie Rhodanid oder Jodid im Sinne der Animalisierung, geht nach der Befruchtung stark zurück. Die ganze Periode ist relativ unempfindlich gegen Li. Atmung und N-Stoffwechsel sind vor und nach der Befruchtung weitgehend verschieden. Ihr direkter Zusammenhang mit den morphogenetischen Funktionen ist noch ungeklärt. Die ganze topische und funktionelle Organisation des Eistadiums ist, verglichen mit derjenigen des Pluteus, sehr viel weniger differenziert. Die Mannigfaltigkeit der Larvenorganisation wird auf dem Eistadium nur durch wenige instabile Blastemfelder mit quantitativ gestuften Funktionszuständen repräsentiert. Die allmähliche Umwandlung dieser Felder muß als echte *epigenetische Entwicklungsleistung* bezeichnet werden.

2. Phase. *Furchung bis zur Bildung der jungen Blastula – Sensible Periode des animal-vegetativen Funktionskomplexes und allmähliche Stabilisierung der Gefälle*

Topische Organisation: Allmähliche Umwandlung der Eizelle in ein vielzelliges *Blastem*. Alle Zellen werden zusammengehalten durch das System der interzellulären Matrix, jede Zelle erhält einen thymonukleinsäurehaltigen Kern. Entstehung einer stabilen Schaum- oder Wabenstruktur mit großer reaktionsfähiger Oberfläche. Neubildung der Zellwände auf der Grundlage eines leicht verschieblichen Plasmalemmas unter gleichzeitiger Aufrechterhaltung der ursprünglichen Anordnung der Schichten der Außenrinde, die die morphogenetischen Funktionen des animal-vegetativen Systems trägt. Die Art der Furchung hat keinen Einfluß auf den animal-vegetativen Funktionskomplex. Ausbreitung des gesamten Blastems in einer gleichmäßigen Kugelschale.

Funktionelle Organisation: Anfänglich sind die Felder des animal-vegetativen Funktionskomplexes noch sehr instabil, sie ordnen sich in Fragmenten neu nach dem Prinzip der polaren Dominanz. Diese Eigenschaften bilden die Grundlage des Regulationsvermögens. Genau entsprechend verhält sich die Ansprechbarkeit gegenüber der Li-Wirkung: sie ist jetzt maximal bis ungefähr 6 Stunden nach der Befruchtung. So darf die Zeit von 0–6 Stunden als die *sensible Periode des animal-vegetativen Funktionskomplexes* bezeichnet werden. Gegen das Ende dieser Periode, also etwa bis zur 8. Stunde, erfolgt bereits eine deutliche Stabilisierung der Gefälle. Der animale Bereich erhält Stoffe aus dem vegetativen Bereich, und der vegetative Bereich verliert dabei etwas von der Stärke seiner vegetativen Tendenzen. Das Regulationsvermögen der Keimfragmente geht deutlich zurück, besonders im animalen Bereich. In der ganzen Periode steigt die Atmung steil an. Regionale Unterschiede in der Atmung der animalen und der vegetativen Hälfte existieren nicht.

Die ersten wichtigen Schritte der epigenetischen Umwandlung und Umgestaltung setzen ein. Die topische Organisation der Blastula ist deutlich reicher differenziert als die des Eies und die Gefällesysteme, die anfänglich noch sehr instabil sind, werden nun entsprechend den vorhandenen Stärkeverhältnissen allmählich stabilisiert.

3. Phase. *Von der jungen Blastula bis zum Beginn der Gastrulation — Ersetzung des Gefällemusters durch ein Muster segregierter organogenetischer Areale*

Topische Organisation: Der Aufbau der Blasteme ändert sich nicht wesentlich. Einzig erscheint nun ein Wimperschopf am animalen Pol, dessen Größe ein Maßstab ist für die Stärke der animalen Tendenzen. Am Ende der Phase wandert das Mesenchym aus der Blastulawand in das Blastocoel. Es muß hier eine negative intrablastematische Affinität zwischen Mikromeren und dem angrenzenden praesumptiven Entoderm entstanden sein.

Funktionelle Organisation: Die zunehmende Einschränkung des Regulationsvermögens, ebenso wie die Abnahme der Ansprechbarkeit gegenüber der Wirkung der Mikromeren und des Li zeigt an, daß das Muster der künftigen Pluteus-Organisation mehr und mehr irreversibel festgelegt ist. Die organogenetischen Areale werden nun segregiert auf der Grundlage des ursprünglichen Gefällesystems. Sobald der darmbildende Bereich gesondert ist, zeigt er einen besonderen Protein-Stoffwechsel, der in hohem Maße empfindlich gegen SO_4 -Mangel ist. Während die topische Organisation in dieser Phase keine wesentlichen Wandlungen durchmacht, erfolgt nun eine tiefgreifende funktionelle Umstellung. Die *quantitativ* gestuften *Gefällesysteme* geben in einem noch völlig unbekanntem Prozeß der Selbstorganisation die Grundlage zu dem *qualitativ* verschiedenartigen Muster der *organogenetischen Areale*. Es liegt hier also eine entscheidende und vor allem auch theoretisch interessante Phase der epigenetischen Entwicklung vor.

4. Phase. *Gastrulation und Pluteusbildung*
als *topogenetische Leistung segregierter organbildender Areale*

Topische Organisation: Die Bildung des Mesenchyms, die Einstülpung des Urdarmes, die Ordnung der Skelettbildner, die Entwicklung des Flimmerbandes und der Arme, sind nun das sichtbare Ergebnis des unsichtbaren «Determinationsgeschehens» oder besser der Selbstorganisation der Blasteme, die sich in der vorhergehenden Phase abgespielt hat. Jetzt entsteht die larvale Grundform.

Funktionelle Organisation: In der vorhergehenden Phase haben sich die noch unsichtbaren organbildenden Areale besondere topogenetische Eigenschaften erworben. Die Entodermplatte besitzt eine autonome Tendenz zur Invagination, und zwischen den Mesenchymzellen des Skeletts und gewissen Ektodermregionen bestehen bestimmte interfaciale Affinitäten. Ebenso zeichnen sich die Zonen des Flimmerbandes und der Arme durch besondere Wachstums- und Gestaltungstendenzen aus. Alle diese topogenetischen Fähigkeiten werden durch ein normales animal-vegetatives System über die Zwischenstufe der organogenetischen Areale so entwickelt, daß die wohl proportionierte Pluteusorganisation entsteht. Über die physiologischen Grundlagen dieser topogenetischen Leistungen sind wir heute noch kaum orientiert.

Wir erkennen heute, daß die sichtbaren Gestaltungsvorgänge der Gastrulation und der Pluteusbildung erst möglich sind, wenn sie durch eine ganze Kette von unsichtbaren Organisationsprozessen vorbereitet wurden. Diese Vorgänge erstrecken sich über mehrere charakteristische Entwicklungsphasen. Wohl kann man die Gesamtheit dieser unsichtbaren Vorgänge als «Determinationsgeschehen» bezeichnen, aber es ist nicht möglich, bestimmte Einzelvorgänge einer Phase herauszugreifen und von diesen zu behaupten, daß sich in ihnen die «Determination» des Keimes oder eines Organes vollziehe. Ebenso irreführend wäre es zu behaupten, daß ein Keimfragment vor einer bestimmten Phase «indifferent» und daß es nach dieser «determiniert» sei. Denn alle Befunde zeigen uns, daß das Muster der organbildenden Areale *allmählich* entsteht. Wir haben uns also auch von der Illusion einer *kurzen* «Determinationsphase» freizumachen.

Dies gilt nicht nur für die Echinodermen. SEIDEL stellte auch für die Frühentwicklung der Insekten fest, daß die Begriffe «Determination» und «determiniert» sich nicht für eine differenzierte Beschreibung des Entwicklungsgeschehens eignen. Auch auf die Entwicklung der Amphibien sind diese Begriffe nicht mehr anwendbar. Diese Begriffe sollten aufgegeben und durch besser passende Bezeichnungen ersetzt werden.

In der vorstehenden Beschreibung der Entwicklung der Echinodermen habe ich versucht, in enger Anlehnung an die Experimentalbefunde, einige Richtlinien zu geben, die sich nicht nur für die Entwicklung der Echinodermen, sondern auch für diejenige der Amphibien anwenden lassen. Es ist wahrscheinlich, daß sie bis zu einem gewissen Grade überall dort Geltung haben werden, wo sich blastematische Morphogenese abspielt. Am Anfang der Ent-

wicklung stehen meist primordiale Felder mit einheitlichem, quantitativ gestuftem Funktionszustand.

Hieran schließt sich eine Reihe von unsichtbaren Vorgängen, die man als Determinationsgeschehen oder besser noch als Selbstorganisation der Blastemfelder bezeichnen kann. Zunächst setzt im Zusammenhang mit der Bildung eines homogenen Blastems, eine Periode der Stabilisierung der Feldorganisation ein. Das Ende dieser Phase bezeichnet in der Regel auch das Ende der Regulationsfähigkeit. Gleichzeitig mit der Stabilisierung des Gefälles treten in Abhängigkeit von den Rangstufen des Gefälles Vorzugsbereiche für gewisse organbildende Areale auf. Unmittelbar daran schließt sich die Phase, in der nun ein Muster qualitativ verschiedener organbildender Bereiche entsteht: die Phase der «Segregation». Erst wenn dieses unsichtbare Muster voll entwickelt ist, beginnt die Formbildung: die sichtbare Sonderung verschiedener Organanlagen, die eigentliche Topogenese. Der Stand der Forschung erlaubt es noch nicht, für diese Phasen der Echinodermentwicklung stoffwechselphysiologische Kennzeichen anzuführen. Es läßt sich heute nur feststellen, daß alle ausgesprochen topogenetischen Entwicklungsvorgänge, die von starken Verformungen von Oberflächen begleitet sind, wie Furchung, Gastrulation und Pluteusbildung, auf reichliche Energiezufuhr angewiesen sind. Demgegenüber scheinen die unsichtbaren Vorgänge des Determinationsgeschehens weniger spezifisch von Energiezufuhr abzuhängen. Ergeben sich so einige Anhaltspunkte für die funktionelle Bedeutung des Energiestoffwechsels in verschiedenen Phasen der Frühentwicklung, so läßt sich noch praktisch nichts über die Funktionen des Stoffwechsels der Proteine, Nukleotide und Lipoiden aussagen. Vorderhand können nur wenige physiologische Einzelfaktoren in bestimmte Phasen eingesetzt werden: z. B. die Bildung von induzierend wirkenden Stoffen im vegetativen Bereich in die Stabilisierungsperiode; der Beginn des SO_4 -empfindlichen Stoffwechsels des Entoderms in die Periode der Segregation der organogenetischen Areale und die osmotischen Besonderheiten der Matrix sowie die autonomen Gestaltungskräfte des Entoderms in die Periode der Topogenese.

Diese Betrachtungsweise erfordert also eine Verfolgung der Entwicklung in allen ihren Phasen und eine sorgfältige Zuordnung aller Experimentalbefunde zu bestimmten Entwicklungsphasen. Heute ist es nicht so wesentlich, nur das topogenetische oder funktionelle Endprodukt eines Entwicklungsvorganges zu kennen, sondern es kommt darauf an, den Ablauf des *ganzen Geschehens* vom experimentellen Eingriff an bis zum Endprodukt zu verfolgen. Wurde früher der Keim vor allem darum befragt, *was* er überhaupt unter bestimmten Versuchsbedingungen leisten könne (indifferent oder determiniert?), so wollen wir heute von ihm wissen, *wie* (in welchen Phasen und mit welchen physiologischen Mitteln?) er seine Leistung vollbringt. Dieser neuen Fragestellung kann ein gut angepaßtes begriffliches Werkzeug am besten dienen. Auch dieses wird eines Tages veraltet sein. Aber es wird uns einen Schritt näher gebracht haben dem Grundziel der physiologischen Embryologie: dem funktionellen Verständnis des Entwicklungsgeschehens.

II. BUCH

AMPHIBIEN

§ 52. *Vorbemerkungen*

Die Gliederung des Buches, das sich mit der physiologischen Embryologie der Amphibien befaßt, entspricht derjenigen des Buches über die Embryologie der Echinodermen nicht völlig. Dies beruht darauf, daß die einzelnen Phasen der Frühentwicklung der Amphibien: Eistadium, Furchung-Blastula, Gastrulation-Neurulation sich stark voneinander unterscheiden und deshalb oftmals für sich untersucht worden sind. So erschien es besser, für jede der genannten Entwicklungsphasen alles Bekannte monographisch zusammenzufassen, also Normogenese, Entwicklungsmechanik und Physiologie. In jeder Hinsicht ist die Periode der Gastrulation und Neurulation am besten untersucht worden, vor allem dank der zahlreichen Organisatorexperimente und der Versuche mit stofflichen Neuralinduktoren. So wird sich auch unsere Darstellung hauptsächlich mit dieser Entwicklungsetappe befassen.

Die experimentelle Analyse der Amphibienentwicklung ist undenkbar ohne die genaue Kenntnis der *Normalentwicklung*: der Normogenese. So ist es zweckmäßig, auch das Buch über die Embryologie der Amphibien mit einer summarischen Einführung in die Normogenese einzuleiten. Diese enthält: 1. eine Übersicht über das unmittelbare Ziel der frühen Embryonalentwicklung: die Organisation des Embryos. 2. Eine Darstellung des gesamten Entwicklungsverlaufes an Hand von Normentafeln. 3. Einige Angaben über die Bedeutung der Temperatur für den Entwicklungsablauf.

Das wird uns die Grundlage geben für die Darstellung der Experimentalbefunde, die sich in erster Linie mit dem Hauptproblem beschäftigen: *der funktionellen Bedeutung der einzelnen Entwicklungsphasen für den Aufbau der embryonalen Organisation.*

1. TEIL

ÜBERSICHT ÜBER DIE NORMOGENESE

§ 53. *Die Organisation des Amphibienembryos (Bezugsstadium)*

Ähnlich wie bei den Echinodermen setzt sich die Forschung auch bei den Amphibien als Hauptaufgabe, die allmähliche Entwicklung der embryonalen Organisation aus dem Ei aufzuklären. Bei Amphibienembryonen, die eben gerade gestreckt sind und deren Herz zu pulsieren beginnt, sind die wichtigsten Organsysteme bereits erkennbar, und damit auch der Grundplan der Amphibienorganisation. Wir können solche Embryonen vom Stadium 30–35 als *Bezugsstadium der embryonalen Organisation* verwenden (s. Abb. 39).

Ein wichtiges Stadium ist ferner die Neurula, deren Wülste sich eben schließen. Bei diesem Keim haben die Keimblätter bereits die endgültige Lagerung erreicht, und der Grundplan des Embryos ist schon zu erkennen. So repräsentiert die *späte Neurula das Bezugsstadium des embryonalen Grundplanes*.

Die Kenntnis dieser beiden Bezugsstadien ist unerlässlich, denn die meisten Experimente befassen sich mit den Faktoren, die für die Bildung des jüngeren oder des älteren Bezugsstadiums maßgebend sind. An dieser Stelle werden wir das ältere Bezugsstadium darstellen, während wir das jüngere im Zusammenhang mit der Gastrulation und Neurulation näher beschreiben werden (s. § 73).

In diesem Teil nehmen wir das ältere Bezugsstadium gleichsam vorweg als das Endziel der Normentafeln, die wir anschließend besprechen werden. Beim älteren Bezugsstadium sind die meisten Organe, die für den Bauplan der Amphibien bezeichnend sind, bereits morphologisch abgegrenzt und haben ihre endgültige Lage eingenommen. Die Hauptregionen (Kopf, Rumpf, Schwanz) sind als morphologische Einheiten klar erkennbar.

Aus vergleichend-anatomischen und auch aus entwicklungsmechanischen Gründen erscheint es als angebracht, den Organisationsplan des Embryos nach den Hauptregionen Kopf, Rumpf und Schwanz gesondert zu betrachten. Alle drei Regionen sind bis zu einem gewissen Grade *natürliche Einheiten* innerhalb der ganzen Organisation. Die Organsysteme jeder dieser drei Einheiten zeigen zum Teil untereinander besonders enge Beziehungen (so Schlundbogen und Hirnnerven im Kopf, Somiten, Wirbelanlagen und Spinalganglien im Rumpf usw.).

a) *Die Organisation des Kopfes* (Abb. 36 a und b) (s. auch STARCK 1937).

Maßgebend für Form und Topographie des Kopfes sind vor allem der entodermale Vorderdarm und das Gehirn. Zum Vorderdarm gehören die Mundbucht und der Pharynx, der die Schlundtaschen (Visc. 1–5) trägt. Zwischen

dem Kiefer- und dem Hyoidbogen liegt die Hyomandibulartasche (Visc. 1), das Homologon der Spritzlochspalte der Selachier, die bei den Urodelen später verschwindet. Es schließen an die 2., 3., 4. und 5. Schlundtasche, die später als Kiemenspalten durchbrechen.

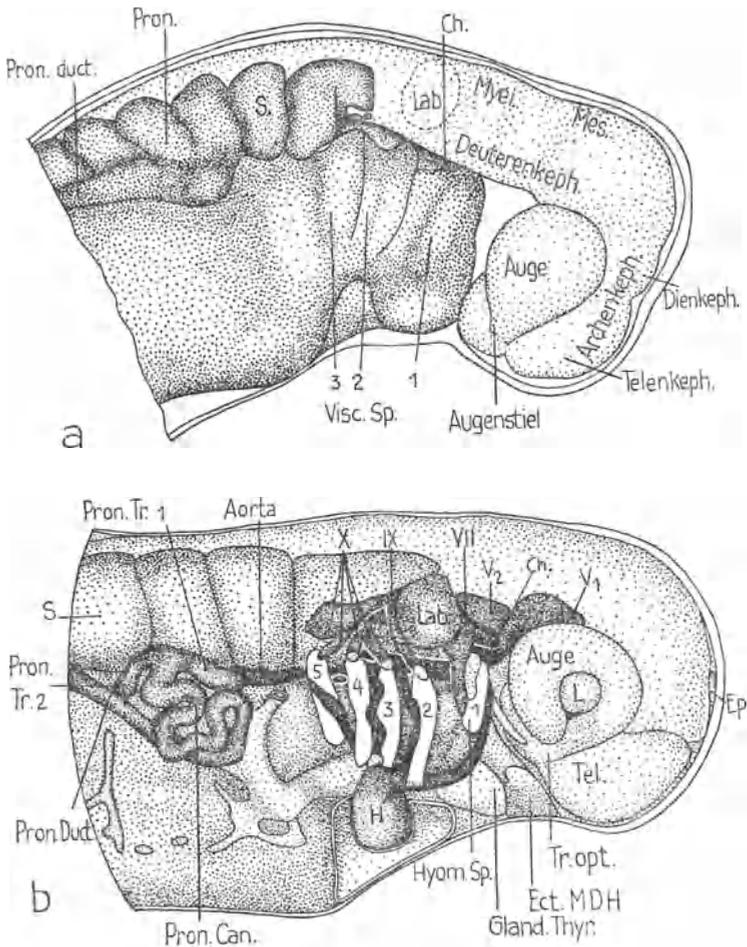


Abb. 36

Die Organisation des Kopfes beim Tritonembryo (nach SPEMANN 1902). — a) Jüngerer Stadium. 1–3 = Schlundspalten 1–3. S = Somite, Ch = Chorda. b) Älteres Stadium. 1–5 = Schlundspalten 1–5. V–X = Bezeichnung der Hirnnerven V–X. H = Herz, L = Linse, S = Somite, Ch = Chorda.

In enger topographischer Beziehung zum Kiemendarm stehen Herz und große Gefäße (Abb. 36 b). Vom S-förmig gekrümmten Herzschlauch, der im Perikard unmittelbar ventral vom Kiemendarm liegt, gehen 4 Arterienbögen ab, derjenige des Mandibularbogens, des Hyoidbogens und die der beiden ersten Kiemenbögen.

Der dorsale Bereich des Kopfes wird im wesentlichen durch die umfangreichen Gehirnteile und die mit ihnen verbundenen Sinnesorgane eingenommen. In der prämandibularen Zone liegt das Telenkephalon mit den Riechorganen und das Dienkephalon mit der Hypophyse und den Augen. Diese beiden Zonen können als *Archenkephalon* zusammengefaßt werden (Abb. 36 a). Bereits von Chorda unterlagert ist der kaudale Hirnabschnitt des *Deuterenkephalon*, bestehend aus Mesenkephalon und Myelenkephalon. Die Ganglienneuraxone (Abb. 36 b) des 2. Trigeminusastes (V_2) ist dem Kieferbogen zuzurechnen, diejenige des Acustico-facialis (VII) dem Hyoidbogen und dem Labyrinth (Lab.) und das Glossopharyngeus-Vagus-Ganglion (IX, X) den eigentlichen Kiemenspalten.

Gegenüber dem Pharynx und dem Gehirn mit seinen Ganglien und Sinnesorganen tritt das Kopfskelett auf frühen Stadien stark zurück. Beim Neurokranium, bestehend aus Trabeculae und den Parachordalia mit Basalplatte, ist in der kranialen Zone hauptsächlich Neuralleistenmaterial (STONE, RAVEN), kaudal von der Sehnervenkreuzung vorwiegend Material beteiligt, das dem Urdarmdach entstammt. Die Bogen des Viszerokraniums, Kieferbogen, Hyoidbogen und Branchialbogen werden vorwiegend von Neuralleistenzellen aufgebaut.

Auch die Anlagen der Muskulatur (PIATT 1938) treten bei unserem Bezugsstadium nicht sehr in den Vordergrund. Vor dem Kieferbogen liegt dorsal die Augenmuskulatur, ventral die Trigeminusmuskulatur, im Gebiete des Hyoidbogens die Anlage des Musculus cephalo-dorso-mandibularis. Kaudal vom Labyrinth finden sich schließlich noch die zum Kopf gehörenden metotischen Somiten.

Das Integument des Kopfes zeigt bei Anuren und Urodelen die größten Unterschiede. Während sich bei vielen Urodelen als Differenzierungen des Integumentes Balancer, Frontaldrüsen und Mundzähne finden, treten bei Anuren die ventral gelegenen Haftdrüsen, die Drüsenleiste über dem Auge und die Horngebilde in der Mundregion auf.

b) *Die Organisation des Rumpfes.*

Der formgebende Organkomplex des Rumpfes wird von den dorsalen Achsenorganen aufgebaut, der Chorda und den beiden Reihen der Myotome. Als die späteren Bildner der Wirbelsäule kommen noch die segmental gelagerten Sklerotome hinzu. Eng verbunden mit diesem Komplex ist das Rückenmark mit seinen Spinalganglien und den Ganglien des Sympathikus.

Zu den Extremitäten im weiteren Sinne rechnen wir die paarigen Vorder- und Hinterextremitäten sowie den dorsalen Flossensaum. Auf unserem Stadium sind die paarigen Extremitäten nur als kleine Mesenchymverdichtungen angelegt.

Die Derivate des Coeloms sind im Rumpf reichlich entwickelt: das Nieren-system mit den Vornierenkanälchen (Abb. 36 a und 36 b) und dem primären Harnleiter sowie dem Urnierenblastem, das Coelom mit Splanchnopleura und Somatopleura, sowie das Herz, große Gefäße und Blutzellen.

Auf unserem Bezugsstadium ist das System des Mitteldarmes noch nicht fertig entwickelt. Es wird später liefern: Leber, Pankreas und die verschiedenen Teile des Mitteldarmrohres.

c) *Die Organisation des Schwanzes.*

Im Vergleich zum Rumpf ist der Schwanz einfach organisiert. Neben den Achsenorganen (Chorda, Somiten, Rückenmark und Spinalganglien) ist noch ein dorsaler und ein ventraler Flossensaum vorhanden.

§ 54. *Normentafeln*

Die Entwicklung der Amphibien durchläuft vom Ei bis zum fertig entwickelten Embryo eine Reihe charakteristischer Phasen, die für jede Amphibienart bei einer bestimmten konstanten Temperatur eine typische Zeit be-

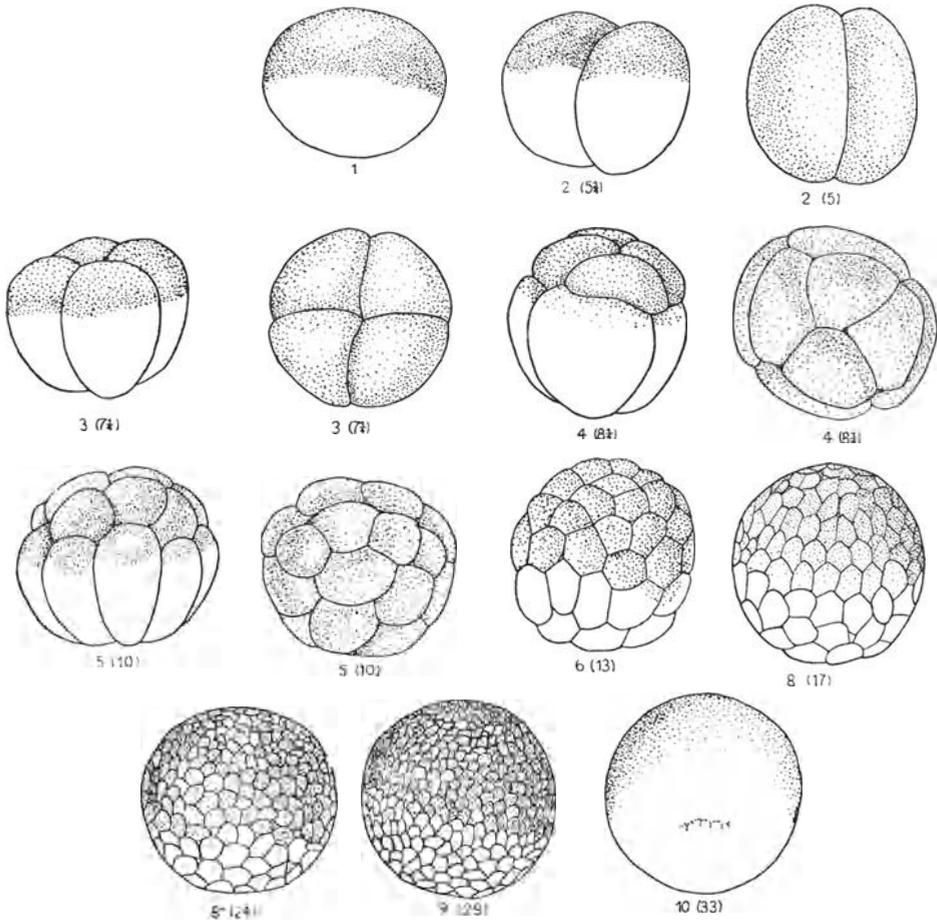


Abb. 37

Furchung und Blastulabildung von *Triton alpestris* (nach KNIGIT 1938).

nötigt. Um das Tempo des Entwicklungsablaufs genau bestimmen zu können, haben verschiedene Forscher die ganze Embryonalentwicklung in zahlreiche Einzelstadien unterteilt, die eine fortlaufende Numerierung erhielten. Am meisten hat sich die Numerierung von HARRISON bewährt, die zunächst von ihm für *Amblystoma punctatum* aufgestellt, bis jetzt aber leider nicht publiziert wurde. Wir wählen hier als Grundlage die Normalentwicklung von *Triton alpestris* für die Furchung (Bilder von KNIGHT 1938) und für die weitere Entwicklung diejenigen von *Triton taeniatus* (GLÄSNER 1925 und SATO 1933) und folgen der Numerierung von ROTMANN (1940), der die Stadieneinteilung von *Triton* derjenigen von HARRISON (bis jetzt unveröffentlicht) angepaßt hat.

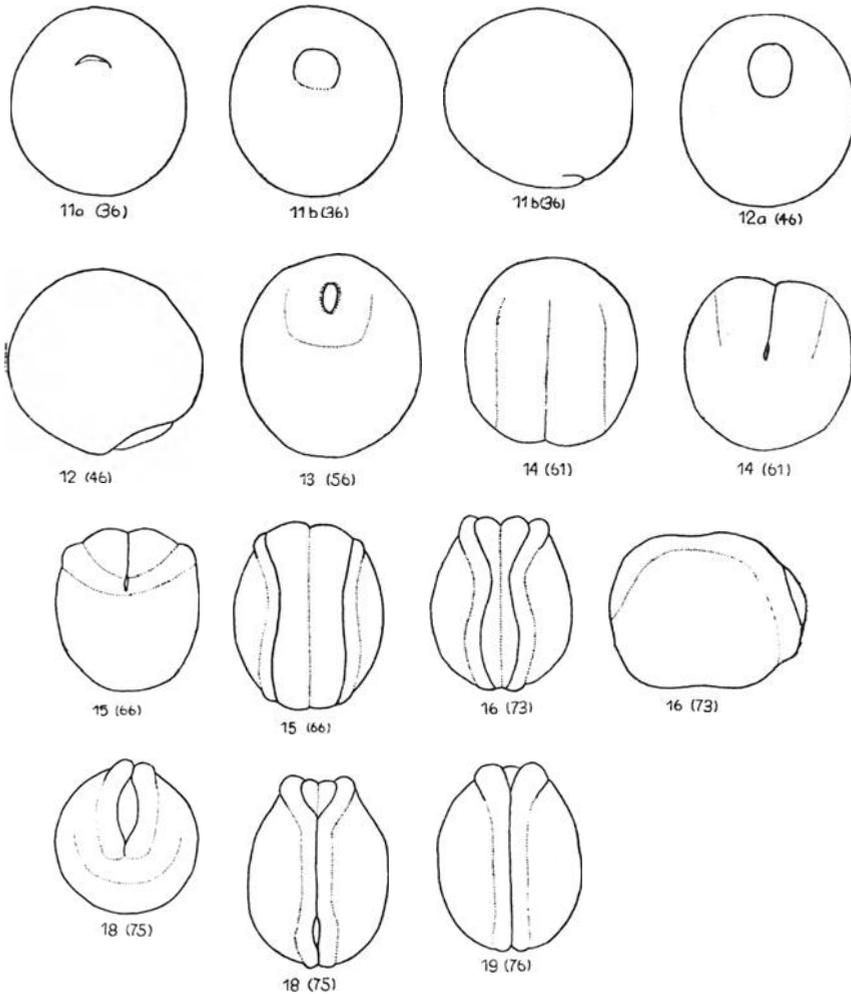


Abb. 38

Gastrulation und Neurulation von *Triton taeniatus* (nach GLÄSNER 1925).

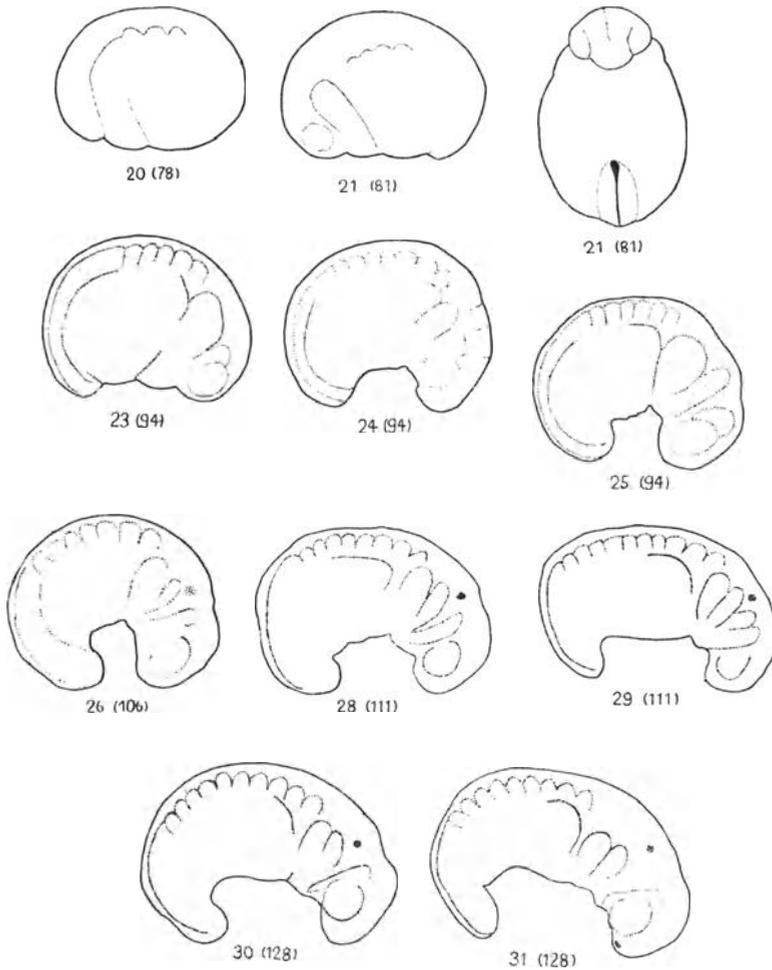


Abb. 39

Embryobildung von *Triton taeniatus* (nach SATO). Zahl vor den Klammern = Stadium
Zahl in den Klammern = Entwicklungsalter in Stunden bei 18° C.

Als Normentafel der Anurenentwicklung seien die Arbeiten von POLLISTER und MOORE (1937) und von SHUMWAY (1940) zugrunde gelegt. Diese lehnen sich für die Frühentwicklung an HARRISON'S Numerierung an und weichen von dieser ab für die embryonale und larvale Entwicklung, die ja auch morphologisch sehr verschieden von der Urodelenentwicklung ist.

Es wäre sehr zu wünschen, wenn sich für die Stadieneinteilung sowohl der Urodelen als auch der Anuren eine international anerkannte Numerierung einbürgern würde.

a. Normentafel der Entwicklungszeiten für *Triton taeniatus* bei 18° C,
 von der Besamung ab gerechnet
 (nach ROTMANN 1940)

Stadien nach		Entwicklungszeit in Stunden bei 18° C	Beschreibung der Stadien
HARRISON	GLÄSNER		
2	1	5¾	1. <i>Furchung und Blastulabildung</i> (Abb. 37)
3	2	7¼	2-Zellstadium
4	3	8¼	4-Zellstadium
4	3	8¼	8-Zellstadium
5	4a, b	10¼	16-Zellstadium
6a		32-Zellstadium	
6b	4c	13½	64-Zellstadium
7	5	17	Morula
8	6	24	Grobzellige (frühe) Blastula
8+	7a	29	Feinzellige (späte) Blastula
			2. <i>Gastrulation</i>
9	7b	33	Im Dotterfeld unpigmentierte Urmundfurche
10	8		Weitere Ausbildung des Urmunds bis zum Querspalt
11a	9	36	Urmund sichelförmig (Abb. 38)
11b	10	42	Urmund hufeisenförmig
12a	11a	46	Großer Dotterpfropf
12b	11b	50	Mittlerer Dotterpfropf
12c	12a	52	Kleiner Dotterpfropf
13	12b	56	Urmund schlitzförmig, kurze Rückenrinne
14	13	61	Rückenrinne gestreckt, Neuralplatte dunkler pigmentiert, noch ohne scharfe Grenze
			3. <i>Neurulation</i>
15	14	66	Neuralwülste gut ausgebildet
16	15	73	Wülste in der Mitte leicht genähert, Neuralplatte schuhsohlenförmig
17	16	75	Wülste in der Mitte stark genähert
18	17+18		Wülste in der Mitte in Berührung
19	19a	76	Wülste berühren sich überall
20	19b	78	Neuralrohr zur Hälfte überwachsen (Abb. 39)
21+22	20	81	Neuralrohr ganz überwachsen
			4. <i>Embryobildung</i>
23+24	21	94	Schwanz angedeutet, Kopf etwas abgesetzt
25	22	94	Schwanzknospe deutlich
26+27	23	106	Schwanzknospe kegelförmig abgesetzt, Ohrblase sichtbar
28+29	24	111	Stark ventral eingekrümmt, Riechgrube eben kenntlich
30	24/25	—	Beginn der Streckung
31	25	128	Riechgrube deutlich, erste Bewegung des Embryos
32	26		Weitere Streckung, Schwanz schräg nach vorne gerichtet
33	27	136	Larve ganz gestreckt, Kiemenhöcker kurz vor der Einkerbung, Haftfadenanlage

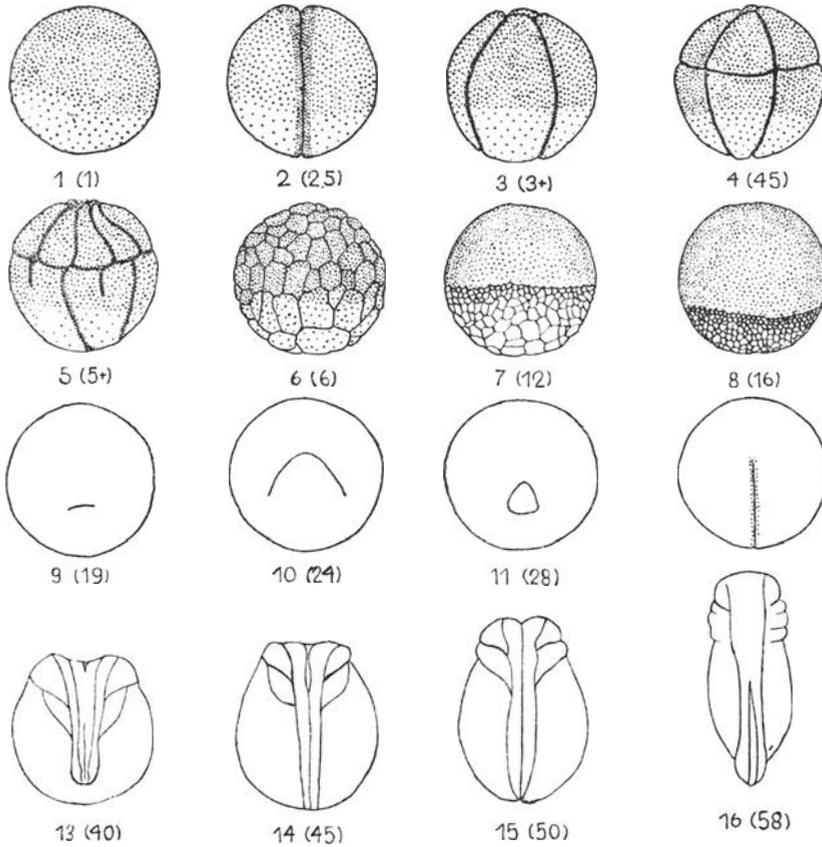


Abb. 40

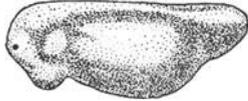
Rana sylvatica von der Furchung bis zur Embryobildung (nach POLLISTER und MOORE 1937).

b. Normentafel der Anuren *Rana sylvatica* (Abb. 40) und *pipiens* (Abb. 41)
(nach POLLISTER und MOORE 1937 und SHUMWAY 1940)

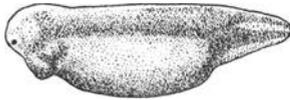
Stadium Nr.	Stundenalter bei 18°C	Morphologische Kennzeichnung
<i>R. sylvatica</i>		
1	1	Ei in Seitenansicht, Bildung des grauen Halbmondes (Abb. 40), 1 Stunde nach der Befruchtung
2—5	2, 5—5	Vom Zweizeller bis zur jungen Morula
6	6	Grobzellige Blastula
7	12	Mittelzellige Blastula
8	16	Feinzellige Blastula
9	19	Erscheinen der Urmundgrube
10	24	Hufeisenförmiger Urmund
11	28	Dotterpfropfstadium
12	36	Schlitzförmiger Urmund und Rückenrinne
13	40	Neuralplatte mit Neuralwülsten

Normentafel (Fortsetzung)

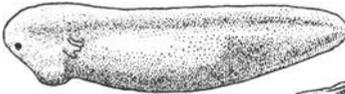
Stadium Nr.	Stundenalter bei 18° C	Morphologische Kennzeichnung
14	43	Verschluß der Neuralwülste, beginnende Streckung
15	50	Zilien beginnen den Embryo zu rotieren Neuralwülste geschlossen
16	58	R. pipiens (eingeklammerte Zahlen = Stundenalter v. R. palustris) Beginn der Schwanzknospenentwicklung (Abb. 41)
18	96 (65)	Auftreten der ersten Muskelkontraktionen
19	118 (75)	Beginn der Herzpulsationen, Schwanzlänge $\frac{1}{3}$ der Rumpflänge
20	140 (90)	Blutzirkulation wird in den Kiemen sichtbar. Die Embryonen beginnen zu schlüpfen. Schwanzlänge $\frac{1}{2}$ der Rumpflänge
21	162 (112)	Cornea wird durchsichtig, so daß Linse erkennbar wird. Rumpf und Schwanz gleich lang
22	192 (142)	Die erste Darmwindung im Hinterende läßt den Hinterrumpf von dorsal asymmetrisch erscheinen. Erste Kapillaren im Schwanz. Epidermis wird rasch durchsichtig.
23	216 (164)	Kopf und Rumpf runden sich ab, es entsteht die typische Kaulquappenform. Hornzähne erscheinen, Hinterbeinknospen eben erkennbar. Die Operkularfalte bildet sich. Spontane Schwimmbewegungen setzen ein.



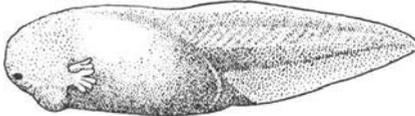
18 (96) Erste Muskelzuckungen



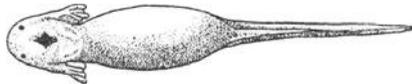
19 (118) Erste Herzpulsationen

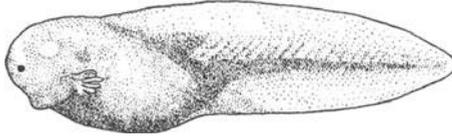


20 (140) Kiemenzirkulation



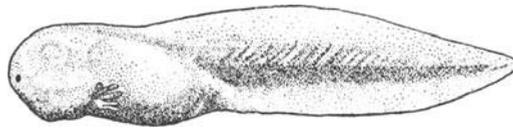
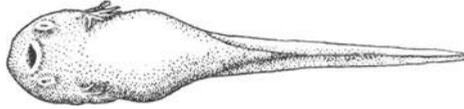
21 (162) Mund offen
Cornea durchsichtig



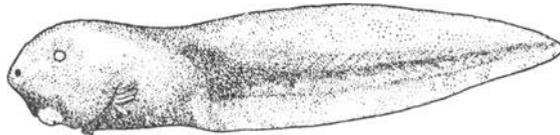
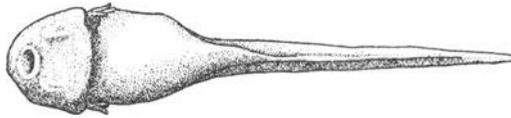


22 (192)

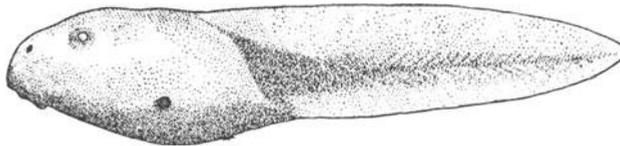
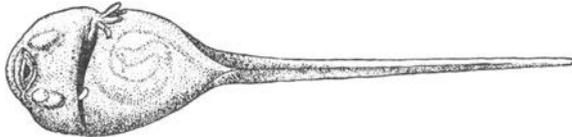
Zirkulation im Schwanz



23 (216) Operkularfalte Zähne



24 (240) Operkularfalte rechts geschl.



25 (284) Operk vollständig

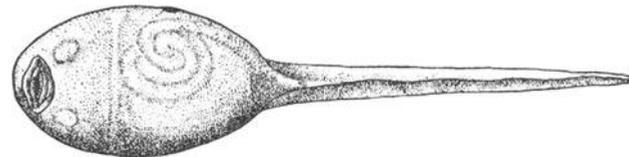


Abb. 41

Rana pipiens vom Embryo bis zur Kaulquappe
(SHUMWAY 1940).

§ 55. Artsspezifisches Entwicklungstempo und seine Abhängigkeit von der Temperatur

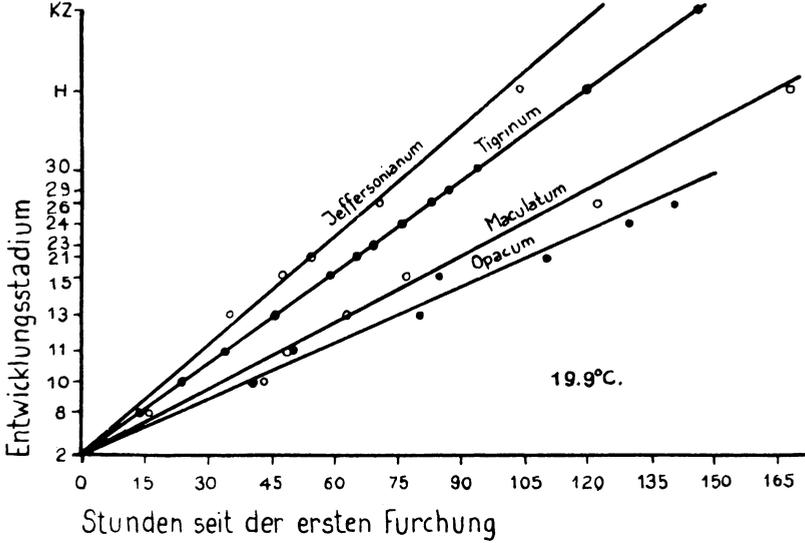


Abb. 42

Artsspezifisches Entwicklungstempo von 4 Amblystomaarten (nach MOORE 1940).

Die Zeitangaben, die in den Normentafeln für Triton taeniatus und Rana sylvatica gemacht wurden, gelten nur für die Temperaturen von 18° C und nur für die betreffenden Arten. Fast jede Amphibienart hat ihr eigenes Entwicklungstempo bei einer gegebenen Temperatur (MOORE 1939). Das zeigt die Abb. 42, die das Entwicklungstempo von 4 verschiedenen Amblystomaarten bei derselben Temperatur darstellt. Entsprechendes gilt auch für die einzelnen Tri-

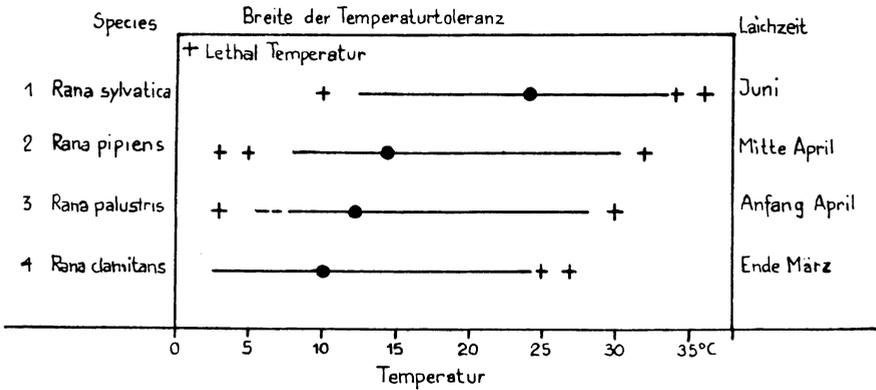


Abb. 43

Temperaturtoleranz von 4 verschiedenen amerikanischen Froscharten. ● bedeutet Lage der Durchschnittstemperatur des Milieus (MOORE 1940).

tonarten und die Arten der verschiedenen Anurengenera. Mit Hilfe der Stadieneinteilung der Normentafeln ist es heute allerdings nicht mehr schwierig, das Entwicklungstempo für eine Amphibienart bei konstanter Temperatur zu ermitteln.

Von Bedeutung ist ferner, daß viele Arten auch einen bestimmten *Bereich der Temperaturtoleranz* haben. MOORE hat diesen für verschiedene amerikanische Froscharten bestimmt und gefunden, daß der Bereich der Temperaturtoleranz in Zusammenhang steht mit der Laichperiode (Abb. 43). Bei frühlaichenden Arten ist die Temperaturtoleranz gegen die niedrigen, bei Formen, die im Sommer laichen, gegen die höheren Temperaturen hin verschoben.

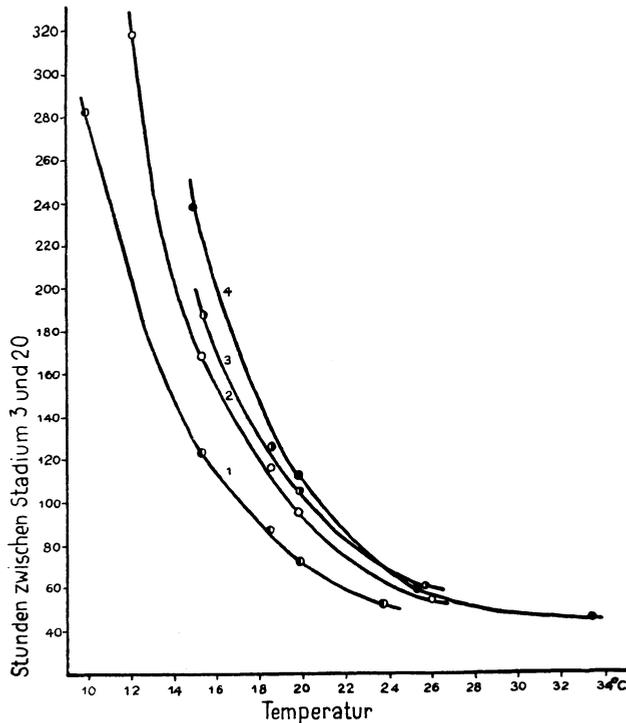


Abb. 44

Die temperaturabhängige Entwicklungsbeschleunigung bei den 4 Froscharten der Abb. 43 (MOORE 1940).

Analog verhält sich auch die *temperaturabhängige Entwicklungsbeschleunigung*. MOORE hat für 4 Froscharten die Zeit bestimmt, in der das Stadium 20 bei verschiedenen Temperaturen erreicht wird. Dabei ergibt sich deutlich wieder ein spezifischer Kurvenverlauf für jede Art (Abb. 44).

Somit sind Temperaturtoleranz und Temperaturabhängigkeit des Entwicklungstempos Reaktionsweisen, die artspezifisch zu sein scheinen und deshalb für jede Art besonders festgestellt werden müssen.

2. TEIL

DIE PLASMABEREICHE DES AMPHIBIENEIES

Die Frage nach der Bedeutung der Eiorganisation für die Entwicklung des embryonalen Grundplanes hatte während langer Jahre wenig Interesse gefunden. Unter dem faszinierenden Eindruck der Transplantationsexperimente verloren die Versuche am Eistadium, an dem mikrochirurgische Eingriffe nur beschränkt möglich sind, an Anziehungskraft. Erst dank den Arbeiten von VOGT (1926) und BANKI (1927, 1929) und besonders von DALCQ und PASTEELS (1937 bis 1940), die auch die wenig beachteten Befunde von PENNERS und SCHLEIP (1928) in ihrer Bedeutung würdigten, wurde das Problem der Organisation des Amphibieneies wieder aktuell.

1. Kapitel

Normogenese des Eistadiums

Eine der wichtigsten Fragen ist auch in der Embryologie der Amphibien die, wie weit sich die Organisation des Embryos durch die verschiedenen Stadien der Normogenese bis zum Ei zurückverfolgen läßt. Wir werden im folgenden eine Übersicht darüber geben, welche Strukturen des Amphibieneies als Vorläufer oder Vorzeichen des späteren Grundplanes gedeutet werden können. Während der Gastrulation und der Neurulation wird der Grundplan des Amphibienkeimes endgültig organisiert. Gastrula und Neurula sind deutlich bilateral symmetrisch. So lautet die 1. Frage, ob auch schon das Eistadium *Anzeichen bilateraler Symmetrie* erkennen läßt. — Bei der Gastrula und der jungen Neurula lassen sich Ektoderm, der ganze Chordamesodermmantel und das Urdarmrohr als große, gut umschriebene Keimbezirke abgrenzen. Die 2. Frage lautet demnach, ob sich im Ei *Plasmabezirke* finden, die als Vorläufer der wichtigsten Keimschichten von Gastrula und Neurula bezeichnet werden können.

§ 56. *Anzeichen bilateraler Symmetrie bei unbefruchteten Eiern*

Wohl zeigen alle Amphibieneier eine deutliche *animal-vegetative Organisation*, die sich in der stärkeren Pigmentierung und dem reichlicheren Plasmagehalt des animalen und der Pigmentlosigkeit und dem Dotterreichtum des vegetativen Pols äußert. Diese Eigenschaften lassen sich jedoch nur sehr bedingt mit dem späteren Grundplan in Beziehung setzen. Viel wichtiger ist die Frage nach den Zeichen einer *bilateral-symmetrischen Struktur* am Ei, die als sicherer Vorläufer des bilateral-symmetrischen Grundplans (zunächst der Gastrula, dann des Embryos) gelten kann. Deshalb sollen im folgenden die bis jetzt bekanntgewordenen Zeichen einer bilateralen Struktur des Amphibieneies eingehend betrachtet werden, wobei jetzt schon betont sei, daß die vorliegenden Daten noch zu fragmentarisch sind, um eine allgemein gültige These von einer bilateral-symmetrischen Struktur aller Amphibieneier aufzustellen.

BANKI fand 1927 für den Axolotl und PASTEELS 1938 in Bestätigung von ROUX für *Rana esculenta* an vielen unbefruchteten Eiern eine auffallende Schrägstellung der Pigmentkappe. Es wird damit eine zweite Achsenrichtung gegeben, die durch den höchsten und den tiefsten Punkt des schräg stehenden Pigmentrandes gelegt werden und längs der das Ei in zwei spiegelbildlich gleiche Hälften zerlegt werden kann. Nach Farbmarkierungen sowohl am Ei des Axolotls als auch an demjenigen von *Rana esculenta* (PASTEELS) entsteht

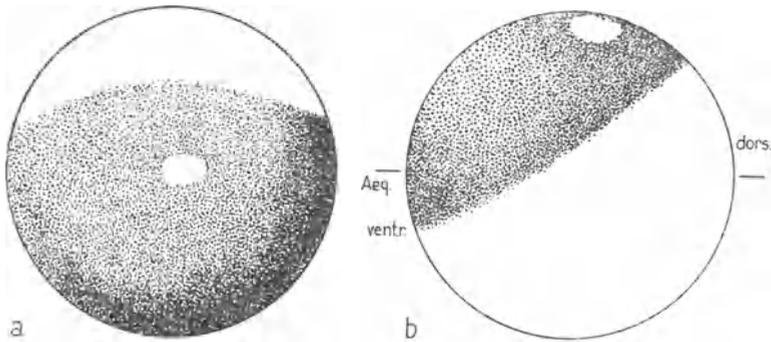


Abb. 45, a, b

Bilateral-symmetrische Lage der Pigmentkappe bei unbefruchteten Eiern von *Rana esculenta* (nach PASTEELS 1937). a) Ansicht vom animalen Pol. b) Seitenansicht.

später in der Regel der graue Halbmond und dann auch der Urmund in dem Bereich des Eies, in dem der Pigmentrand am höchsten gelegen war (Abb. 45). Es lassen sich also in günstigen Fällen bei Urodelen und Anuren schon im unbefruchteten Ei einigermaßen zuverlässige *Andeutungen* der späteren *bilateralen Symmetrie* erkennen. In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, daß bei dem Prochordaten *Ascidella* nach DALCQ ebenfalls schon beim unbefruchteten Ei Anzeichen einer bilateralen Symmetrie vorhanden sind.

§ 57. Zur Plasmastruktur des unbefruchteten Eies

Mit dem *Vorkommen verschiedener Plasmabezirke* in den Eiern der Craniata muß gerechnet werden. Denn die Eier der am nächsten formverwandten Typen, der Aszidien (CONKLIN, VANDEBROEK, s. DALCQ 1938, 1941) und von Branchiostoma (CONKLIN 1932), zeigen verschiedene deutlich unterscheidbare Plasmabezirke vor Beginn der Furchung. Von besonderem Interesse ist, daß die Ausgestaltung dieser Bezirke erst nach Abschluß der zweiten Reifungsteilung und nach der Besamung einsetzt (s. § 65). Bei den Eiern der Craniata, insbesondere den Eiern der Amphibien hat man bisher nicht nach entsprechenden Strukturen gesucht, wohl auch aus dem Grunde, weil man bei den Amphibien als Regulationskeimen solche Bezirke nicht vermutete. Außerdem eignen sich die großen und undurchsichtigen Amphibieneier sehr wenig zur Abgrenzung von Plasmabezirken, die sich nur durch geringe Unterschiede im Dotter- und Pigmentgehalt auszeichnen. Immerhin lassen sich an den Eiern des Frosches (BORN 1885, ROUX) und des Axolotls (BANKI 1929, LEHMANN 1942) trotz der genannten Schwierigkeiten einige deutlich unterscheidbare Bereiche abgrenzen.

Am besten bewährte sich beim Axolotl das Verfahren (Abb. 46), die Eier in Formalin zu fixieren und sie dann mit dem Skalpell zu halbieren. Dann waren auf der Schnittfläche deutlich einige Plasmabezirke zu erkennen. Vor der Bildung des grauen Halbmondes sind drei Bereiche unterscheidbar: der große

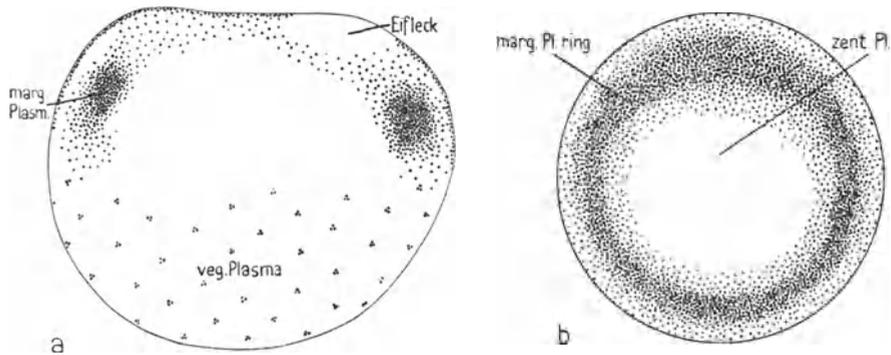


Abb. 46

Lage des Marginalplasmaringes im Axolotlei (LEHMANN 1942). — a) Sagittalschnitt.
b) Latitudinalschnitt auf der Höhe des Marginalplasmas.

vegetative Sockel mit grobem Dotter, fast pigmentlos und arm an Plasma, oberhalb des Äquators eine umfangreiche Anhäufung von subkortikalem Plasma, das deutlich pigmentiert ist (Bildungsplasma von BANKI). Wie Schnitte durch die Äquatorialzone zeigen, ist dieses Plasma deutlich ringförmig in der ganzen Marginalzone angehäuft, wir bezeichnen es daher als «Marginalplasma». Im künftigen Dorsalbereich scheint der Marginalplasmabereich etwas breiter zu sein. Im zentralen Bereich der animalen Kalotte findet sich unpigmentiertes, locker strukturiertes, wohl wasserreiches Material, das bei Behandlung mit konzentriertem Ammonsulfat besonders stark schrumpft. Bei Fixierung mit anderen Agenzien verfärbt es sich bräunlich und nimmt häufig Nierenform an, so wie BANKI es beschreibt. Diese Artefaktbildung wird bei Formalinfixierung vermieden.

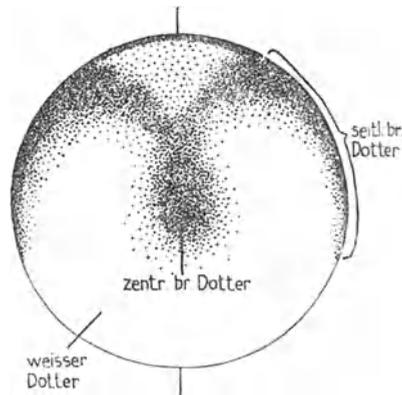


Abb. 47

Marginale Lage des seitlichen braunen Dotters bei *Rana fusca* (nach BORN 1885).

Im Ei von *Rana fusca* finden sich nach BORN und ROUX zwei Plasmasorten (Abb. 47), eine bräunlich granuliert mit feinen Dotterkörnern und eine fast pigmentlose, weißliche, die reich an groben Dotterkörnern ist, der weiße Dotter. Der braune Dotter ist in der Hauptsache subkortikal unter der Pigmentrinde als Ring angeordnet. Im zentralen Bereich des animalen Pols findet sich eine

stark aufgehellte Zone, von BORN als heller Innenfleck bezeichnet. Vegetativ von diesem liegt noch in der Eimitte eine Anhäufung braunen Dotters, die sich zapfenförmig in den weißen Dotter vorwölbt. Diese Anordnung bleibt bis zur 1. Furchungsteilung erhalten.

Die Eistruktur ist also bei *Rana* und beim Axolotl relativ ähnlich. Es existiert ein Sockel von grobkörnigem, fast pigmentlosem Plasma, das vegetative Plasma oder der weiße Dotter. Ferner ist eine zentrale Plasmamasse in der animalen Kalotte vorhanden, beim Axolotl sehr wasserreich, bei *Rana* besteht sie aus einer hellen und einer dunkel pigmentierten Masse, die vermutlich Reste des Keimbläschens enthält. Eine ringförmige, subkortikale Zone von pigmentiertem Plasma (brauner seitlicher Dotter bei *Rana*, marginales Plasma beim Axolotl) sitzt dem Sockel des vegetativen Plasmas auf.

Nach den bis jetzt vorliegenden Befunden ist es recht wahrscheinlich, wenn auch nicht streng bewiesen, daß das marginale Plasma als Baumaterial der Randzone und das vegetative Plasma als dasjenige des Urdarmes zu gelten hat. Der Bereich des künftigen Ektoderms dürfte sein Baumaterial aus Anteilen des zentralen Plasmas beziehen. Ein strenger Beweis für diese Deutung steht noch aus. Er könnte nur auf Grund von eingehenden Vitalfärbungsversuchen gegeben werden.

§ 58. *Die Verstärkung der bilateral-symmetrischen Eistruktur nach der Befruchtung: das Erscheinen des grauen Halbmondes*

Nach der Ausstoßung des zweiten Richtungkörpers und dem Eindringen des Spermias treten beim Amphibienei Veränderungen auf, die eine auffällige Übereinstimmung mit Vorgängen zeigen, die sich in der entsprechenden Phase am Ei der Aszidien und des Branchiostoma abspielen: das ist die Bildung des grauen Halbmondes. Die vollständige Symmetrisierung erfolgt bei Aszidien und Branchiostoma nach der Vereinigung der Vorkerne. Dann sammelt sich das subkortikale Mesoplasma in einen bilateral und ventral gelegenen Halbmond an (s. Abb. 83 a, c). Bei manchen Amphibien, so vor allem beim Anuren *Rana fusca*

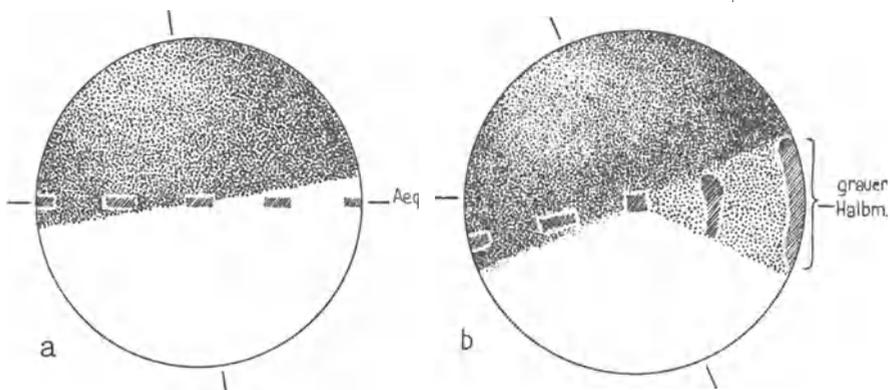


Abb. 48

Materialverlagerungen während der Bildung des grauen Halbmondes beim Ei des Axolotls (nach BANKI 1929). — a) Marken vor der Bildung des grauen Halbmondes. b) Nach Bildung des grauen Halbmondes.

und dem Urodelen Axolotl, ferner bei *Triturus viridescens* und bei *Hynobius* (MOTOMURA 1935) erscheint, ebenfalls nach Vereinigung der Vorkerne, in der äquatorialen oder subäquatorialen Zone ein grau verfärbtes halbmondförmiges Feld, das nach der bisher geltenden Ansicht dem Zentrum des späteren Chordamesodermbereiches und zugleich der künftigen Dorsalseite entspricht (nach den weiter unten (s. § 66) zu erörternden Befunden wohl aber nur dem vegetativen Bereich, d. h. der prä-s. Pharynxzone). Über die Bewegungsvorgänge, die sich bei der Bildung des grauen Halbmondes abspielen, sind wir nur durch einige kurze Angaben von BANKI (1929) unterrichtet. Wird eine Reihe von Farbmarken im Äquator des unbefruchteten Axolotleies gesetzt (Abb. 48a), so werden die Marken im Bereich des entstehenden grauen Halbmondes stark vegetativwärts ausgezogen (Abb. 48b). Dagegen werden die Marken auf der künftigen Ventralseite des Keimes nicht verändert. Diese Verschiebungen beruhen, wie Schnitte zeigen, auf einem Vorstoß des pigmentierten marginalen Plasmas in das vegetative Feld hinein (Abb. 49a und b). Nach der Bildung des grauen Halbmondes erstreckt sich das marginale Plasma als dünne Schicht unter der Rinde auf der dorsalen Seite viel weiter in die vegetative Zone hinein als auf der ventralen Seite. Es hat also auf der dorsalen

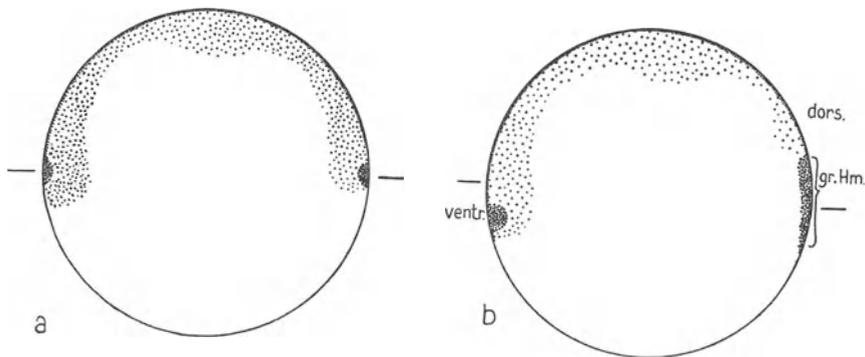


Abb. 49, a, b

Subäquatoriale Plasmaverschiebungen im Bereich des grauen Halbmondes beim Axolotlei, dargestellt an durchschnittenen Eiern (BANKI 1929). — a) Vor Bildung des grauen Halbmondes. b) Nach Bildung des grauen Halbmondes hat sich die gesetzte Marke ausgezogen.

Seite im Bereich des grauen Halbmondes eine deutliche Plasmabewegung stattgefunden, die einen Teil des marginalen Plasmas in engen Kontakt mit dem darunterliegenden vegetativen Plasma bringt. Diese Bewegung erinnert an die oben erwähnten Vorgänge, die bei der Bildung des Mesoplasmahalbmondes der Aszidien und des Branchiostoma auftreten. Von Interesse ist die Beobachtung BANKIS, daß die dorsale Hälfte des Eies bei der Rotation steigt, während die ventrale Hälfte als die schwerere sinkt. Daraus wäre zu schließen, daß die dorsale Hälfte reicher an leichten Substanzen ist als die ventrale. Dieser Umstand muß bei der Auswertung der Drehungsversuche im Auge behalten werden.

Bei den Anuren sind bis jetzt keine Markierungsversuche ausgeführt worden. So läßt sich nichts über das Auftreten von Plasmaverschiebungen im Eiernern sagen. Immerhin lassen die von WEIGMANN (1927) beschriebenen Pigmentstreifen im Bereich des grauen Halbmondes von *Rana fusca* und die Art der Pigmentaufhellung in dieser Zone an entsprechende Strömungen denken.

Dagegen sind von ANCEL und VINTEMBERGER (1933—1942) einige genauere Angaben über Bewegungen der Rinde gemacht worden. Bewegungen der Eirinde treten schon in den ersten 10 Minuten nach dem Eindringen des Spermias auf. Die Richtungsspindele führt kleine Wanderungsbewegungen am animalen Pol

aus. Ferner hebt sich die Grenze des animalen Pigmentes gegen den animalen Pol und senkt sich dann nach 7—8 Minuten wieder gegen den vegetativen Pol. Diese ersten Bewegungen der Pigmentgrenze sind schon nach den ersten ca. 10 Minuten beendet. Von ANCEL und VINTEMBERGER werden Bewegungen der Richtungsspindel und Pigmentgrenze als *erste Befruchtungsreaktion* der Pellicula (des Ektoplasmas der Eirinde) bezeichnet. Während dieser Reaktion ist noch nichts vom grauen Halbmond zu sehen.

Erst bei der sogenannten *zweiten Befruchtungsreaktion* der Pellicula erscheint der *graue Halbmond*. Abermals treten Verschiebungen der Pigmentgrenzen auf. Sie spielen sich bei *Rana fusca* bei 18° C in der 2. und 3. Stunde nach der Befruchtung ab.

Die Epipellicula führt Bewegungen aus und konzentriert sich dabei in der zukünftigen Rückenpartie. Gleichzeitig verändert sich die Pigmentschicht in dieser Zone. Sie wird lockerer. Der graue Halbmond erscheint. Auf der gegenüberliegenden künftigen Ventralseite verdickt sich die Pigmentschicht im Äquatorialbereich. Die Eirinde bekommt dank dieser Verschiebung die ersten Andeutungen einer bilateralen Substanzverteilung. Bei befruchteten und bei aktivierten Eiern verlaufen die beschriebenen Vorgänge gleich.

Es können somit im Amphibienei bereits gewisse Vorzeichen des späteren Grundplanes erkannt werden:

1. Alle Beobachtungen zeigen, daß die Anzeichen *bilateraler Symmetrie* bei den Eiern der Amphibien nicht selten sind: Die Schrägstellung der Pigmentkappe und die Lage des grauen Halbmondes lassen die Lage der späteren Dorsalseite erkennen, das heißt den zentralen Bereich des Chordamesodermbereiches. Darüber, ob auch der Eihalt eine bilaterale Anordnung zeigt, herrscht viel weniger Gewißheit. Nur beim Axolotl wurden bis jetzt deutliche Unterschiede in Lagerung und Strömung für das marginale Plasma der Dorsalseite gegenüber demjenigen der Ventralseite gefunden. Bei *Rana fusca* sind geringfügige Unterschiede im subkortikalen Plasma von grauem Halbmond und der Ventralseite vorhanden, die ebenso gedeutet werden könnten. Ob entsprechende Unterschiede schon vor der Befruchtung vorhanden sind, ist bis jetzt nicht abgeklärt worden.

2. Es sprechen verschiedene Befunde dafür, daß in den Eiern von Anuren und Urodelen *verschiedene Plasmasorten* von verschiedenem spezifischen Gewicht vorkommen: das vegetative Plasma, reich an groben Dotterkörnern und arm an Pigment, das marginale Plasma deutlich pigmentiert, weniger dotterreich, dem Dottersockel aufsitzend, und das zentrale Plasma. Es ist wahrscheinlich, daß das marginale Plasma vor allem zum Baumaterial der Randzone, der weißen Dotter zu demjenigen des Entoderms wird.

3. Da sich bei Bildung des *grauen Halbmondes* das marginale Plasma der Dorsalseite als dünne Schicht entlang der Rinde des ursprünglichen vegetativen Bereichs ausbreitet, sind schon dadurch gewisse mechanische Voraussetzungen dafür gegeben, daß das Plasma dieser Zone *nach* Bildung des grauen Halbmondes schwerer zu verlagern ist als vorher.

2. Kapitel

Entwicklungsmechanik*A. Beeinflussung der Eistruktur durch Schwerkraftwirkungen*

Heute kann es als bewiesen gelten, daß die Medianebene des Amphibienembryos durch die Medianebene des Urdarmdaches während der Gastrulation endgültig festgelegt wird. Es stellt sich die Frage, ob *die Lage und die Einstülpungsrichtung des künftigen Urdarmdaches* schon auf dem Eistadium unverrückbar bestimmt ist. Seit den Versuchen PFLÜGERS und BORNES (1885) wissen wir, daß der Eiinhalt bei abnormer Lage zur Schwerkraft eine weitgehende Umschichtung erfährt. Von Anfang an sei klargestellt, daß dabei nur der Eiinhalt verlagert wird, während die Struktur der Rinde zunächst wenigstens unverändert bleibt.

Die Frage ist nun: Welche Eistrukturen sind nach einem solchen Verlagerungsexperiment für die Bildung des Urmundes und den Ablauf der Gastrulation verantwortlich: die Rinde oder der verlagerte Inhalt? Die Frage muß getrennt geprüft werden für Eier, die einen grauen Halbmond besitzen und für solche, bei denen er noch nicht gebildet ist. Denn beide Stadien sind strukturell deutlich voneinander verschieden, wie schon die Normogenese zeigt.

§ 59. *Eingriffe in die Eistruktur vor Bildung des grauen Halbmondes*a) *Bestimmung der Symmetrieebene*

ANCEL und VINTEMBERGER (1932–42) zeigten, daß die Bildung des grauen Halbmondes experimentell in einem bestimmten Eimeridian hervorgerufen werden kann. Es wird das frisch dem Uterus entnommene Ei von *Rana fusca*, *esculenta* oder *Triton alpestris* vor der Befruchtung in den ungequollenen Hüllen so auf einer Unterlage angebracht, daß der weiße Pol nach oben gewendet ist und die animal-vegetative Achse mit der Horizontalen einen Winkel von etwa 45° bildet. Nach der Befruchtung und Abhebung des Dotterhäutchens (etwa nach 15 Minuten) dreht sich das Ei im Dotterhäutchen mit dem vegetativen Pol, der Schwerkraft folgend, nach unten. Dabei entsteht der graue Halbmond in zahlreichen Fällen symmetrisch zu der Ebene, in der sich das Ei gedreht hat (Abb. 50) (ANCEL und VINTEMBERGER, PASTEELS), und zwar erscheint er in dem Bezirk des Eiäquators, der in der Zwangslage am höchsten gelegen war. Nur in 4% der Fälle wurde bei *Rana fusca* der graue Halbmond nicht in dieser Zone gebildet. In 9% der Fälle wich die Symmetrieebene des grauen Halbmondes um $45\text{--}90^\circ$ von der späteren Medianebene ab. Eine kleinere Zahl solcher «Ausnahmen» scheint in allen Versuchsserien aufzutreten. Das deutet darauf hin, daß die Zwangslage und der erzwungene Drehungs-

meridian des Eies wohl eine schon vorher gegebene labile Struktur mehr oder weniger wirksam umstimmen. Wäre keine solche bilaterale Struktur im unbefruchteten Ei vorhanden, so müßten die Versuche mit erzwungener Befruchtungsdrehung eine 100%ige Umstimmung ergeben. Diese Versuche gelingen nur bis kurz vor die Periode, in der der graue Halbmond erscheint. Das

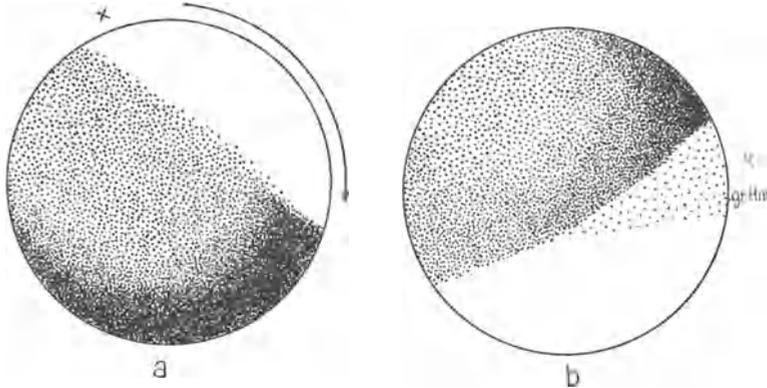


Abb. 50

Die Lokalisierung des grauen Halbmondes beim Ei von *Rana esculenta* nach Zwangslage (PASTEELS 1937). — a) Das Ei in Zwangslage, vor der Bildung des grauen Halbmondes. Der Pfeil gibt die Richtung der Drehung, «Orientierungsdrehung» an. Der Punkt \times bezeichnet die Stelle, an der später der graue Halbmond entstehen wird. b) Das Ei nach der Orientierungsdrehung. Der graue Halbmond ist bei \times entstanden.

besagt, daß bei der Entstehung des grauen Halbmondes die bilaterale Ordnung der Eistrukturen gegenüber Schwerkraftwirkungen eine Festigung erfährt. Auch durch lokalisierte Befruchtung kann, wie ANCEL und VINTEMBERGER zeigten, bei *Rana fusca* die Symmetrieebene experimentell bestimmt werden. Wird bei Eiern, die auf dem Objektträger aufgeklebt sind, an einer bestimmten Stelle des Äquators mit einer feinen Nadel etwas Sperma aufgetragen, so wird diese Stelle des Äquators nun zur späteren Ventralseite und die gegenüberliegende Zone zum Bereich des grauen Halbmondes. So bildete von 150 Versuchseiern die spätere Medianebene bei 78 Keimen einen Winkel von $0-15^\circ$, und bei 43 Keimen einen solchen von $15-30^\circ$ zu der Ebene, die durch die lokalisierte Befruchtung bestimmt worden war. Wird zuerst lokalisiert befruchtet und dann dem Ei eine Orientierungsdrehung aufgezwungen, so bestimmt die Orientierungsdrehung die Lage des grauen Halbmondes.

Eine Deutung dieser Versuche könnte in dem Sinne versucht werden, daß auch der vom Sperma gebildete Aster eine symmetrische Plasmaorientierung, ähnlich wie bei den Aszidien hervorruft. Daher würde sich die «leichte Substanz» gegenüber dem entstehenden Asterapparat und symmetrisch zu ihm ansammeln. Dann ist es auch verständlich, daß eine abermalige Drehung des Eies die leichte Substanz verlagert und diese ihre symmetrische Lage zur Spermaeintrittsstelle verlieren kann.

Ist die leichte Substanz bei anderen Arten weniger gut beweglich, so könnte erwartet werden, daß dort die Symmetrie des unbefruchteten Eies einen stär-

keren Einfluß als die Asterfigur der Kopulationskerne ausübt. Das scheint der Fall zu sein bei *Rana esculenta* und beim Axolotl (VOGT 1926).

Diese Verschiedenheiten bieten der weiteren experimentellen Analyse Ansatzpunkte.

Über die Vorgänge, die sich im Eiinnern abspielen, machen ANCEL und VINTEMBERGER sowie PASTEELS keine Angaben. Die Versuchsbedingungen scheinen das Zusammenströmen einer vermutlich subkortikal gelegenen «leichten Substanz» in der am höchsten gelegenen Zone des Eiäquators zu begünstigen. Schon BANKI macht darauf aufmerksam, daß die dorsale Zone nach dem Erscheinen des grauen Halbmondes leichter wird. In weiteren Versuchen müßte geprüft werden, ob sich das Zusammenströmen einer «leichten Substanz», eventuell auch ihre bilateral-symmetrische Verteilung im Bereich des künftigen grauen Halbmondes durch erzwungene Rotation tatsächlich nachweisen läßt.

b) *Umstellung der Eipolarität durch Zwangslage.*

PASTEELS (1940) klebte unbefruchtete Eier von *Rana* in ihrer ungequollenen Gallerte auf Glasplatten, entweder um 180° gedreht (mit dem vegetativen Pol nach oben), oder um 90° gedreht (mit dem vegetativen Pol seitlich). Durch schwache Zentrifugierung (eine oder zwei Minuten mit 460 g) kann eine weitgehende Umschichtung des Eiinhaltes erzwungen werden. Von 30 Eiern, die um 180° gedreht waren, hatten 29 das gesamte vegetative Plasma am früheren animalen Pol. 12 von diesen Keimen wurden zu völlig normalen Embryonen, 17 gastrulierten abnorm und zeigten später eine Spina bifida. Von 100 Eiern, die um 90° gedreht waren, zeigten 90 eine völlige Umlagerung des weißen Dotters. Der Urmund entstand am Rande des weißen Dotters, und zwar im Meridian, in dem dieser abgesunken war, also im höchstgelegenen Punkte des Eiäquators. Die Ergebnisse zeigen, daß der Urmund an jeder Stelle der Eirinde gebildet werden kann, unabhängig von der ursprünglichen Polarität. Darüber, welche Faktoren des Eiinnern die neue Polarität bestimmten, lassen sich keine bestimmten Aussagen machen. Denn PASTEELS sagt nichts über die neue Lage des marginalen Plasmas, es wird nur die neue Lage des weißen Dotters festgestellt. So läßt sich auch keine Erklärung geben für die auffallende Häufigkeit der mit Gastrulationsstörungen verbundenen Spina bifida. Es kann nur vermutet werden, daß hier eine abnorme Lagerung des für die Gastrulation hauptverantwortlichen Randzonenmaterials eine Rolle spielen könnte.

c) *Herabsetzung der Differenzierungsleistung der Randzone durch Zentrifugierung*

Daß starke Zentrifugierung von Froscheiern schwere Entwicklungsstörungen oder gar Entwicklungsstillstand bewirkt, ist schon lange bekannt. Auf diese Erscheinungen wollen wir aber hier nicht eingehen, denn viele dieser Entwicklungsstörungen sind relativ unspezifisch oder sie lassen sich nicht mit anderen Störungen in Beziehung setzen, sind also vorderhand nicht analysierbar. Eine Ausnahme macht nur die Reihe von Störungen, die von PASTEELS (1940) durch gemäßigte Zentrifugierung verschieden weit entwickelter Froscheier erzielt wurden.

Tabelle 9.

Wirkung der Zentrifugierung (460 g)
auf verschiedene Phasen des Eistadiums von *Rana* (PASTEELS, 1940)

Zeit nach Befruchtung und Stadium	zentrifugiert	überlebend am 2. Tag	Embryontypen am 3. Tag
1 h 20' Reifung	2'	43 = 86%	28 (56%) normale, 15 (30%) mikroaxial und unorganisiert
	3'	20 = 40%	0 normale, 20 (40%) mikroaxial und unorganisiert
1 h 30' Reifung	2'	32 = 64%	27 (54%) normale, 4 (8%) mikroaxial
	3'	15 = 30%	7 (4%) normale, 6 (12%) mikroaxial
1 h 40' Streifen auf Ventralseite	2'	19 = 38%	13 (26%) normale, 2 (4%) mikroaxial
	3'	13 = 26%	5 (10%) normale, 1 (2%) mikroaxial
1 h 50' grauer Halbmond	2'	14 = 28%	13 (26%) normale, —
	3'	7 = 14%	6 (12%) normale, —
2 h grauer Halbmond, erste Andeutung der 1. Furche	2'	10 = 20%	8 (10%) normale, 1 Dauergastrula
	3'	5 = 10%	5 (10%) normale, —

Schon JENKINSON (1914) hatte gefunden, daß bei mäßiger Zentrifugierung von Froscheiern, etwa 1 Stunde nach der Befruchtung, Mißbildungen erzeugt werden können, bei denen insbesondere die dorsalen Achsenorgane von Kopf und Rumpf betroffen werden. Bei extrem gehemmten Typen kann zwar die Gastrulation abgeschlossen werden, aber es erfolgt keine weitere Gestaltung und Differenzierung, der Keim bildet eine Dauergastrula.

PASTEELS (1940) hat diese Versuche wiederholt. Wichtig an seinen Befunden ist vor allem, daß die Erscheinung der zunehmenden Reduktion der Achsenorgane, die «Mikroaxie» nur während einer *bestimmten Entwicklungsphase* erzeugt werden kann. Aus der Tabelle 9 ergibt sich, daß die größte Ausbeute an mikroaxialen Keimen 1—1½ Stunden nach der Befruchtung erhalten werden kann (Abb. 51). Sobald der graue Halbmond deutlich ist, gelingt es nicht mehr, mikroaxiale Keime durch Zentrifugierung zu erzielen. Dies ist um so bemerkenswerter, als die allgemeine Schädigung der Keime durch die Zentrifugierung mit zunehmendem Alter sehr viel stärker wird. Das beruht darauf, daß bei konstanter Zentrifugalwirkung die Schichtung der Eimaterialien immer stärker wird, je älter die Eier sind.

Für die Erzeugung der Mikroaxie kommt es also nicht auf eine möglichst starke Schichtung aller Eimaterialien an. Es muß vielmehr irgendeine Substanz vor Bildung des grauen Halbmondes besonders leicht und unabhängig von den anderen geformten Bestandteilen des Eies verlagert werden können, die nach der Bildung des grauen Halbmondes trotz starker allgemeiner Schädigung des Keimes nicht mehr verschoben wird.

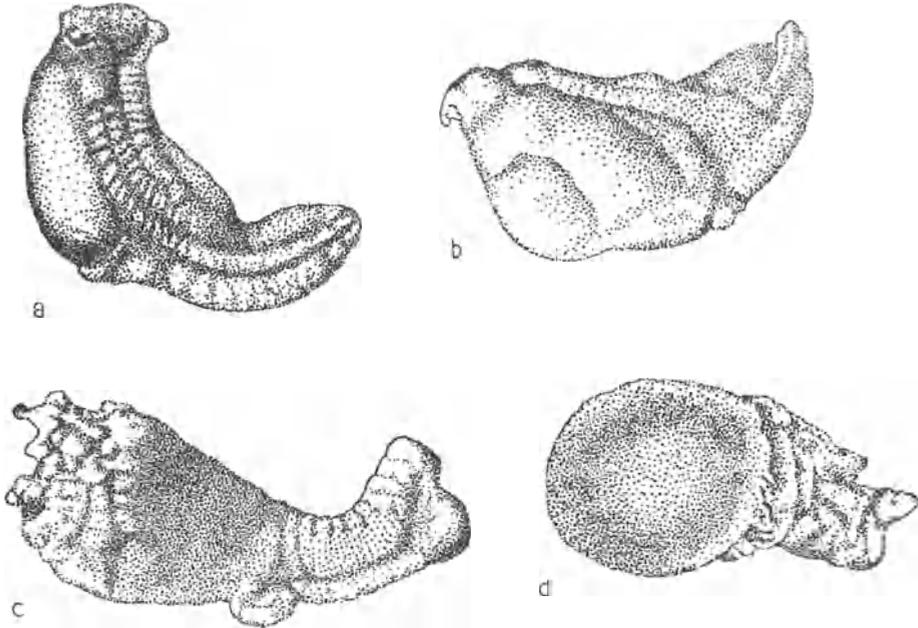


Abb. 51

Stufenreihe von mikroaxialen Hypomorphosen nach PASTEELS 1940. — a) Kopf reduziert, Rumpf mehr oder weniger normal. b) Kopf und Vorderrumpf nicht entwickelt, Hinterrumpf und Schwanz vorhanden. c) Nur Schwanz entwickelt. d) Keim hat gastruliert, aber kein Achsensystem entwickelt.

Es zeigt also auch dieses Ergebnis von PASTEELS, daß die Phase unmittelbar vor Bildung des grauen Halbmondes deutlich abweicht von derjenigen nach Bildung des grauen Halbmondes. In beiden Phasen reagiert der Eiinhalt deutlich verschieden auf dieselbe Zentrifugalkraft und auf dieselben schwerebedingten Plasmaströmungen.

Man könnte mit PASTEELS daran denken, daß ein spezifisch leichtes Material vor Bildung des grauen Halbmondes aus den organbildenden Keimbereichen abzentriert werden kann. Je stärker der Verlust an dieser Substanz ist, um so geringer wäre die Differenzierungsleistung des betreffenden Keimes. Es werden zuerst betroffen Differenzierungsleistungen in der Region des Vorderendes, dann die in den dorsalen Achsenorganen des Rumpfes, dann die des Schwanzes, schließlich folgen die des seitlichen Mesoderms und des Bluts, bis als Endpunkt dieser Reihe die völlig undifferenzierte Dauergastrula steht.

Da sich bei *Rana* wegen der starken Pigmentierung histochemische Reaktionen kaum durchführen lassen, ist es nicht möglich, dort die vermutete leichte Substanz mit histochemischen Reagenzien aufzuspüren. So wurden von BRACHET und PASTEELS einige Versuche am weniger pigmentierten Pleurodelesei angestellt. Bei diesem Objekt fanden sich in der Tat nach 5 Minuten dauernder Zentrifugierung bei 460 g SH-haltige Materialien am animalen Pol unmittelbar unter der Lipoidschicht. Zu bedauern bleibt nur, daß diese Versuche nicht an den zwei Hauptphasen der Eientwicklung ausgeführt wurden, das heißt vor und nach Bildung des grauen Halbmondes. Wäre die SH-haltige Schicht nach Bildung des grauen Halbmondes wesentlich schwächer als vor dessen Bildung, dann hätte die Ansicht von PASTEELS viel für sich, daß das SH-haltige Material sehr wichtig ist für die Differenzierungsleistungen der Embryonalbezirke. Sei die Natur der leichten Substanz nun, wie sie wolle, wichtig ist heute schon die Tatsache, daß es möglich ist, in dieser Substanz einen wichtigen Faktor der Determination zu fassen, während die Gastrulationsbewegungen zum Teil wenigstens von diesem Faktor unabhängig zu sein scheinen.

§ 60. Eingriffe in die Eistruktur nach Bildung des grauen Halbmondes

a) Erzeugung von Plasmaströmungen im Eiinnern durch Zwangslage

Schon 1885 entdeckte und beschrieb BORN die tiefgreifenden Veränderungen, welche die Eistruktur bei Zwangslage durch *Plasmaströmungen* erfährt. Merkwürdigerweise sind die exakten Angaben und Abbildungen BORNs, die für die Deutung der zwangslagebedingten Entwicklungsvorgänge von größter Bedeutung sind, weder weiter ausgebaut noch in den bekannteren Theorien (PENNERS und SCHLEIP 1928, DALCQ und PASTEELS 1937) gebührend berücksichtigt worden.

Wird das Ei so gedreht, daß der weiße Pol nach oben sieht, so beginnt der weiße Dotter abzusinken, und zwar entweder einseitig in einem hauptsächlich *Strömungsmeridian* oder allseitig im ganzen Eiäquator.

Sinkt der weiße Dotter längs eines Meridians ab, so bleibt an der ursprünglichen Anheftungszone des weißen Dotters eine dünne Schicht an der Eirinde kleben, die «weiße Platte». Durch den absinkenden weißen Dotter wird vor allem im Strömungsmeridian der braune Dotter der Äquatorialzone weggeschoben. Er steigt im Eiinnern im entgegengesetzten Sinne auf und breitet sich in den nun höher liegenden Eiregionen fontänenartig aus (Abb. 52 a). Diese dunkel gefärbte Plasmamasse, die sich *symmetrisch* zum Strömungsmeridian als grülicher Halbmond ausbreitet, schimmert durch die weiße Platte durch und wird als «BORNscher Halbmond» bezeichnet. Nach den von BORN gegebenen Strömungsbildern zu schließen, enthält der BORNsche Halbmond vor allem braunen Dotter aus der Zone des Strömungsmeridians. Der braune Dotter der Gegenseite bleibt dagegen mehr auf die Seite seiner Herkunft beschränkt. Die starken Plasmaverlagerungen im Eiinnern scheinen also so zu verlaufen,

daß der Zusammenhang und die Lateralität des braunen Dotters wenigstens ungefähr gewahrt bleibt (Abb. 52 b und c). Wichtig ist auf alle Fälle, daß der braune und der weiße Dotter in der Regel nicht in Fetzen zerrissen werden, sondern daß sich diese *Plasmen* als *zusammenhängende Massen* verschieben.

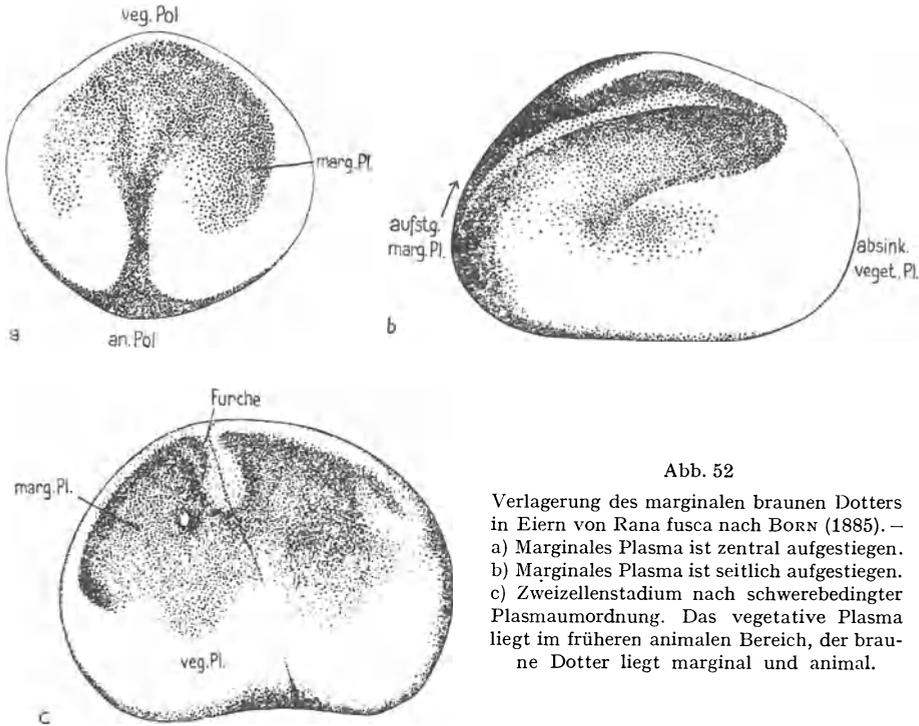


Abb. 52

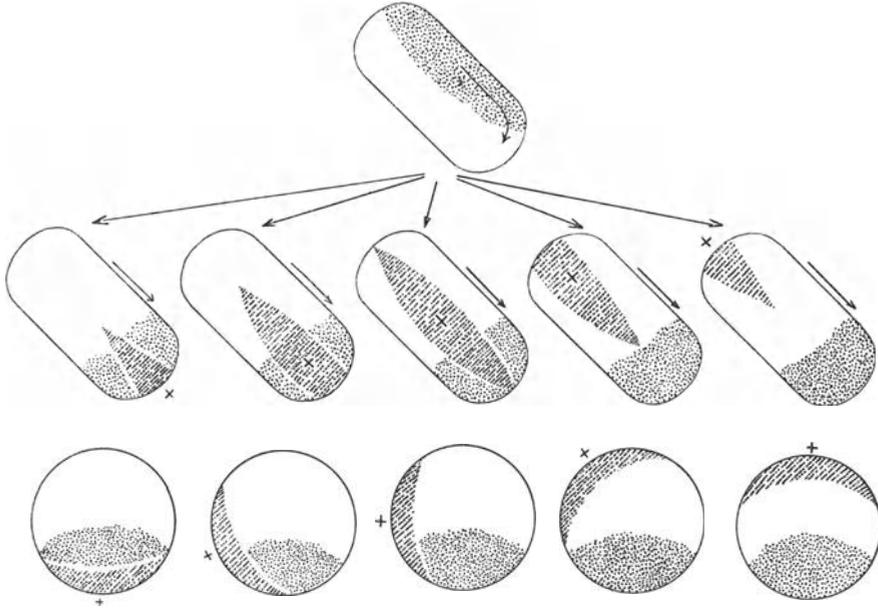
Verlagerung des marginalen braunen Dotters in Eiern von *Rana fusca* nach BORN (1885). — a) Marginales Plasma ist zentral aufgestiegen. b) Marginales Plasma ist seitlich aufgestiegen. c) Zweizellenstadium nach schwerebedingter Plasmaumordnung. Das vegetative Plasma liegt im früheren animalen Bereich, der braune Dotter liegt marginal und animal.

Auch bei allseitigem Absinken des Dotters verlagert sich weißer und brauner Dotter je als zusammenhängende Masse. Wieweit hier die Lateralität gewahrt bleibt, läßt sich ohne weitere Versuche nicht sagen. Die BORNschen Beobachtungen zeigen also eindeutig, daß durch abnorme Schwerewirkung eine «*Transplantation*» der Plasmen im Eiinnern vorgenommen werden kann.

b) *Die Entwicklungsleistungen von Eiern, deren grauer Halbmond verschiedene Stellungen zum Strömungsmeridian einnahm*

Aus den umfangreichen Versuchen von PASTEELS ergibt sich, daß die Zwangslage die Entwicklungsleistung der gedrehten Eier ganz verschieden beeinflusst, je nachdem die Zone des grauen Halbmondes zum Strömungsmeridian des weißen Dotters orientiert ist. Die Eier wurden alle in einer solchen Lage fixiert, daß die ursprüngliche animal-vegetative Achse einen Winkel von 135° zur Vertikalen bekam und daß dementsprechend der vegetative Pol nach oben sah. Es wurden 5 verschiedene Stellungen des grauen Halbmondes zum Strömungsmeridian geprüft (Abb. 53). Bei zwei Gruppen halbierte der Strö-

mungsmeridian den grauen Halbmond symmetrisch. Im Falle A lag der graue Halbmond zutiefst, im Falle E zuhöchst im gedrehten Ei. Bei den Gruppen B—D lag der graue Halbmond asymmetrisch zum Strömungsmeridian.



	A		B		C		D		E	
	fusca (3)	escul. (5)	fusca (10)	escul. (12)	fusca (5)	escul. (4)	fusca (12)	escul. (5)	fusca (3)	escul. (2)
Symmetrisch	100	80	30	42	20	—	—	—	100	100
Leicht asymmetrisch		20	30	16	40	50	8	20		
Asymmetrisch			40	8	20	25	42			
Stark asymmetrisch .				34	20	25	50	80		

Tabelle 10 und Abb. 53

Die Entstehung von Asymmetrie verschiedenen Grades je nach Lage des grauen Halbmondes zum Strömungsmeridian (PASTEELS, 1940). Versuche an *Rana fusca* und *esculenta*. Die obere Reihe stellt die Eier schematisch in Zwangslage dar, und zwar nach Absinken des vegetativen Plasmas (punktiert). Die ursprüngliche Lage des grauen Halbmondes ist durch Schraffur bezeichnet, der Mittelpunkt des grauen Halbmondes durch ein Kreuz.

PASTEELS stellte bei allen untersuchten Keimen fest (Abb. 53): die Lage des Urmunds in bezug auf den Strömungsmeridian des weißen Dotters und die ursprüngliche Lage des grauen Halbmondes und die Symmetrieverhältnisse der entstandenen Embryonen. Lag der graue Halbmond asymmetrisch zum Strömungsmeridian, so traten Asymmetrien verschiedener Grade an den Embryonen auf. Je kleiner die Zone des grauen Halbmondes ist, die vom herabsinkenden weißen Dotter bedeckt wird, um so häufiger und stärker ausgeprägt

ist die Asymmetrie der Embryonen. In allen Kategorien scheint die Asymmetrie der Embryonen am stärksten zu sein, wenn der Urmund in der Nähe des Strömungsmeridians gebildet wird, die Störungen sind dann am schwächsten, wenn der Urmund in der Nähe des früheren grauen Halbmondes entstand. Für die Beurteilung der Versuche ist wesentlich, daß der graue Halbmond, der zu Versuchsbeginn deutlich sichtbar war, nach der Plasmaumlagerung völlig verschwunden ist. Seine Lage wurde bei den gedrehten Eiern durch Marken auf den pressenden Glasplatten bezeichnet.

Trotzdem bereits im Jahre 1885 BORN den Umfang der Plasmaverlagerungen nachgewiesen hatte, die in gedrehten Eiern auftreten, ist von PASTEELS kein Versuch gemacht worden, bei seinen verschiedenen Versuchskategorien das Ausmaß der Plasmaverlagerungen im Eiinnern festzustellen. Lediglich die Veränderungen der Eioberfläche wurden beobachtet und diese dann allein als Grundlage für eine umfassende theoretische Deutung verwertet.

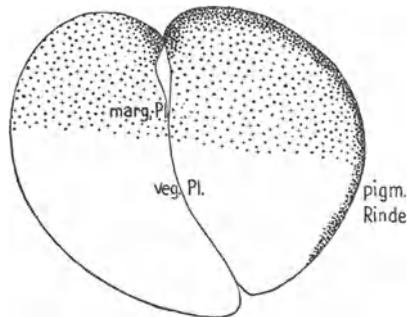


Abb. 54

Verlagerung des marginalen Plasmas nach Zwangslage beim Ei des Axolotls (LEHMANN 1942).

Zur Analyse dieser Plasmaumlagerungen habe ich einige Versuche an Axolotliern vor Bildung des grauen Halbmondes angestellt (LEHMANN 1942). Die Eier wurden mit dem vegetativen Pol nach oben in Zwangslage festgehalten. Nach einiger Zeit erschien im weißen Feld der charakteristische BORNsche Halbmond, ein ausgedehntes, halbmondförmiges Areal von grauer Färbung. Die Mitte dieses Halbmondes wurde mit Nilblau markiert. Sie bildete später die mediane Zone der dorsalen Urmundlippe. An der Grenze zwischen grauer und weißer Zone entstand der Urmund. Einige der gedrehten Eier wurden auf frühen Furchungsstadien fixiert und mit dem Skalpell halbiert (Abb. 54). Median-schnitte zeigten, daß die Zone des BORNschen Halbmondes von grauem subkortikalem Plasma unterlagert war und daß an der von außen sichtbaren Grenze zwischen Grau und Weiß das weiße vegetative Material begann. In unserem Fall wurde also der BORNsche Halbmond durch zusammenströmendes subkortikales Plasma der Marginalzone gebildet. Dieses Plasma bildet das Baumaterial der dorsalen Urmundlippe. Damit scheint mir ein erster Hinweis dafür erbracht zu sein, daß 1. bei Verlagerungen des Eiinhaltes der Urmund dort entsteht, wo marginales Plasma von kraniodorsalem Charakter an das weiße Material grenzt und 2. daß das Urdarmdach aus dem marginalen Plasma entsteht.

§ 61. Die Entwicklung geschnürter Eifragmente

Die bis jetzt aufgeführten Beobachtungen zeigen, daß die Entwicklungsleistungen des ungeführten Amphibieneies durch Schwerkraftwirkungen, die in den genauer untersuchten Fällen auch sichtbare Substanzverlagerungen bewirken, stark beeinflußt werden können. Zudem zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen der Frühphase, die vor der Bildung des grauen Halbmondes liegt, und der Spätphase, während und nach Bildung des grauen Halbmondes.

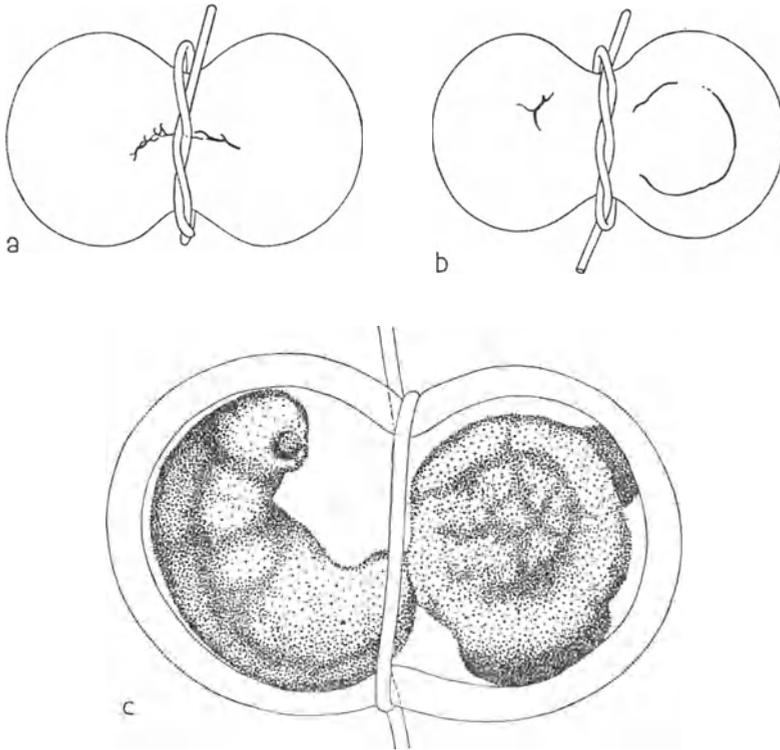


Abb. 55

Entwicklungsleistungen des Eies von Triton nach medianer und nach frontaler Schnürung (SPERMANN 1901 und 1928). --- a) Median geschnürter Keim auf dem Gastrulastadium (1901). b) Frontal geschnürter Keim auf dem Gastrulastadium (1901). c) Entwicklungsleistung der beiden Fragmente des frontal geschnürten Keimes (1928). Links Embryo, rechts Bauchstück.

Diese Befunde könnten erwarten lassen, daß auf dem Eistadium auch mit anderen Methoden deutliche Veränderungen der Entwicklungspotenzen nachzuweisen wären. Gegenüber einer solchen Erwartung wird man zunächst etwas skeptisch sein müssen, denn die Beobachtungen am Dentalium-, am Seeigel- und am Aszidienei zeigen, daß die Entwicklungspotenzen des unbefruchteten Eies bei mikrochirurgischen Eingriffen nicht wesentlich verschieden sind von denen des befruchteten Eies. Dafür, daß die Verhältnisse auch bei Amphibien

ähnlich liegen, sprechen die Schnürungsexperimente, die FANKHAUSER (1930) und STREETT (1940) an ungefurchten Tritoneiern ausgeführt hatten. Wurde am Tritonei eine eikernhaltige Hälfte samt Spermakern abgeschnürt, so entwickelte sie sich nicht in allen Fällen zu einem intakten Embryo.

Schnürung 10–50 Minuten nach der Befruchtung (Abb. 55 a und b), also vor der Phase des grauen Halbmondes, ergab bei 28 Eihälften 21 Embryonen und 7 sogenannte Bauchstücke (embryonale Gebilde ohne dorsale Achsenorgane, Abb. 55 c).

Schnürung 3 Stunden nach der Befruchtung, also in der Phase des grauen Halbmondes, in der Ei- und Spermakern kopulieren, lieferte 35 Embryonen und 7 Bauchstücke. Die Zahl der Bauchstücke ist also in beiden Fällen nicht sehr verschieden. Die Chancen, einen zur Embryonalbildung unfähigen Keimteil zu liefern, sind demnach für das frisch befruchtete Ei nahezu dieselben wie für das Ei auf dem Stadium des grauen Halbmondes. Aus FANKHAUSERS und STREETTS Befunden ist zu schließen, daß die Grundlagen des Organisatorbereiches beim frisch befruchteten Ei nicht gleichmäßig über die ganze Äquatorialzone verbreitet sind, sie müssen schon eine annähernd bilateral-symmetrische Verteilung und einen Vorzugsbereich für die künftige Rückenpartie besitzen. Ferner muß aus den Versuchen gefolgert werden, daß in der Phase des grauen Halbmondes keine wesentliche Lageveränderung dieses Systems eintritt.

Die Befunde FANKHAUSERS sind eine weitere wichtige Stütze für die Annahme, daß bereits das frisch abgelegte Amphibienei eine *bilaterale Plasma-verteilung* besitzt. Ferner wird ihre Kombination mit den Befunden an schwerkraftbedingten Entwicklungsstörungen wichtige Aussagen über die entwicklungsmechanische Organisation des Amphibieneies erlauben.

3. Kapitel

Physiologische Probleme der Eientwicklung§ 62. *Histophysiologische Befunde*

Im Amphibienei sind wahrscheinlich, wie wir gesehen haben, verschiedene Plasmabezirke auf besondere Entwicklungsleistungen eingestellt. Daran knüpft sich die Frage nach chemisch nachweisbaren Besonderheiten im vegetativen, marginalen und zentralen Plasma sowie in der «leichten Substanz». Diese Frage kann heute noch nicht umfassend beantwortet werden. Immerhin liegen einige sehr wertvolle Ansätze in dieser Richtung vor. BRACHET (1938) ist es gelungen, schon auf dem Eistadium mit der Methode von GIROUD und BULLIARD SH-haltige Proteine nachzuweisen, vor allem bei den fast pigmentlosen Eiern von *Triton cristatus* und *marmoratus*.

Vor der Auflösung des Kernbläschens enthält nur der Kern selbst SH-haltige Substanzen in größerer Menge (Abb. 56 a). Nach der Auflösung der Kernblase und der Bildung des Richtungskörpers gibt die Region des animalen Pols

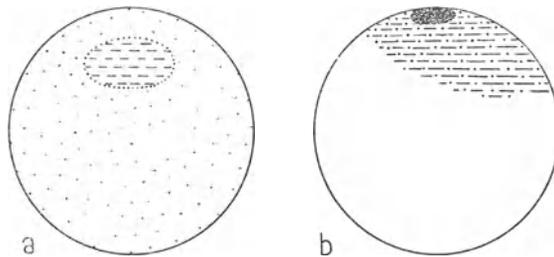


Abb. 56

Die Verteilung von sulfhydrylhaltigen Proteinen (gestrichelt) und der basophilen Granula (punktiert) im Tritonei vor und nach der Reifung (nach BRACHET 1938).

eine starke Reaktion (Abb. 56 b). Wahrscheinlich haben sich die Substanzen des Kernsaftes zunächst dort angesammelt. Noch vor der ersten Furchungsteilung ändert sich das Bild der reagierenden Zonen. Es bleibt eine kleinere Zone um den animalen Pol nachweisbar, in der Hauptsache gibt aber die spätere Dorsalzone, also der Bereich des grauen Halbmondes eine starke Reaktion, die von Fall zu Fall etwas variieren kann, von einem asymmetrischen Fleck bis zu einem Halbmond oder einem offenen Ring, also einer Anordnung, die stark an die Topographie des marginalen Plasmas erinnert.

Durch diese Beobachtungen ist der erste histochemische Nachweis für die Besonderheit der Dorsalseite des Eies erbracht worden. Für die Beurteilung ist immerhin wichtig, daß hier das Ergebnis der Reaktion merkwürdig variabel ist, im Gegensatz zur großen Konstanz der Reaktion mit dem Nadirreagens, das bei Aszidien und Tubifex sehr gleichmäßige Resultate gibt.

Die naheliegende Frage ist für die Amphibien die, ob die SH-Reaktion einen Hinweis gibt auf die postulierte «leichte Substanz». Würde sich das beweisen lassen, so wäre die weitere Frage, ob diese Substanz gleichsam als Realisator wirkt: am animalen Pol für das Gefälle im Ektoderm, im marginalen Plasma für den dorsalen Charakter des Organisatorbereiches. Wäre also das marginale Plasma zunächst nur die strukturelle Grundlage für das System der Randzone und würden seine entwicklungsphysiologischen Gefälleeigenschaften erst durch die Einlagerung der SH-reichen Proteine der leichten Substanz realisiert?

Diese wichtigen Fragen lassen einen weiteren Ausbau der histochemischen und chemischen Untersuchungen an den Hauptplasmabereichen des Amphibieneies als sehr dringlich erscheinen. Es handelt sich vor allem um die Charakterisierung des vegetativen, des marginalen und des zentralen Plasmas, um den genaueren histochemischen Nachweis der «leichten Substanz» und der Plasmaveränderungen während der Bildung des grauen Halbmondes.

4. Kapitel

**Die Bedeutung der Eistruktur und ihrer Wandlungen
für die Organisation des Embryos**

Trotz der Lückenhaftigkeit der bis jetzt vorliegenden Angaben sei der Versuch gemacht, eine Übersicht zu geben, die hauptsächlich dazu dienen möge, auf die hier vorliegenden Probleme und experimentell angreifbaren Fragen hinzuweisen.

§ 63. *Beziehung der normalen Eistruktur zur Gastrulation
und Embryobildung*

Das unbefruchtete Amphibienei läßt in günstigen Fällen mindestens drei Plasmasorten unterscheiden; 1. das *vegetative Plasma* oder der weiße Dotter (fast unpigmentiert und reich an groben Dotterkörnern), 2. das *marginale Plasma* oder der seitliche braune Dotter, dem weißen direkt aufgelagert, und 3. das *zentrale Plasma* der animalen Kalotte. Dazu kommt die derbe Eirinde, die im Bereich des animalen Pols meistens dunkel pigmentiert ist. Die Frage ist nun, wie weit diese Strukturen und ihre Veränderungen für die Bildung des Embryos maßgebend sind. Auch über die Menge des benötigten Baumaterials sollte eine richtige Vorstellung herrschen: die Masse des weißen Dotters, die für den Aufbau des Darmes verwandt wird, ist sehr beträchtlich, und auch die Plasmamenge, die später das gesamte chordamesodermale Urdarmdach bilden wird, muß einen wesentlichen Anteil des Eiplasmas ausmachen. Es fragt sich nun, wie weit der weiße Dotter als präsumptives Baumaterial des Darmes betrachtet werden darf und wie weit das marginale Plasma oder der seitliche braune Dotter als das Baumaterial der späteren Randzone anzusehen ist. Diese Frage kann heute noch nicht beantwortet werden.

Nach der Bildung des grauen Halbmondes zeigen sich innerhalb des Marginalplasmas deutliche Unterschiede. Der ventrale Bereich grenzt sich scharf gegen den Dotter ab, der dorsale Bereich zeigt deutliche Plasmaströmungen und Veränderungen des Rindenpigmentes. Es ist kein Zweifel, daß sich in dieser Phase wichtige physikalisch-chemische Veränderungen im späteren Organisatorbereich abspielen. Es wäre von Interesse festzustellen, wie weit dieser Vorgang mit der Bildung des Mesoderm-Halbmondes von Aszidien und Branchiostoma verglichen werden kann. Als Ausgangspunkt der definitiven Körperachse wird von vielen Autoren der *Urmund* betrachtet und dementsprechend als wichtiges Kriterium der Embryobildung bewertet. Normalerweise liegt der

Urmund in der Medianebene, die schon durch die Mediane des grauen Halbmondes auf dem Eistadium bezeichnet wird. Es ist aber fast allgemein übersehen worden, daß der Urmund der Amphibien *zwei* recht verschiedenartige Phasen durchläuft (VOGT 1922). Zunächst entsteht der Urmund als Invaginationsrube im Bereich des weißen Dotters, ohne Beteiligung der Randzone. Erst später, nach Bildung des entodermalen Urdarmschlauches erfolgt die Einrollung des Randzonenmaterials und seine gleichzeitige Ablösung vom Entoderm, auf Grund der negativen Affinität zwischen den Zellverbänden des Meso- und des Entoderms (HOLTFRETER 1939). Wer die Gastrulation bei abnormen Keimen nicht sehr genau beobachtet, wird meistens nur die zweite Phase feststellen. Es ist also bei atypischen Urmundbildungen stets die Frage abzuklären: entodermale Invaginationsrube oder meso-entodermale Abfallungszone.

Doch genügen auch diese Angaben nicht, um die Gestaltung eines Embryos richtig zu kennzeichnen. Es sollte auch festgestellt werden, wie groß der *Umfang des Randzonenmaterials* in der Keimoberfläche ist, das um den Urmund ins Keiminnere einwandert. Ein Urmund entsteht bei kleinen und sehr großen Randzonenimplantaten, aber Größe und Regionalität der gebildeten Anlage hängt ab von Umfang und Natur des eingerollten Gewebes. Außerdem besteht die Möglichkeit, daß etwas abnorm gelegene Randzonteile ohne deutliche Urmundbildung ins Keiminnere «einschleichen», wie Transplantationsversuche zeigen (LEHMANN 1932). Auch dieser Umstand ist bis jetzt zu wenig berücksichtigt worden.

Wir halten fest: Menge, Richtung und Regionalität des gastrulierenden Randzonenmaterials bestimmen die Ausdehnung, die Längsachse und Regionalität des Embryos. Die Urmundbildung allein ist für diese Vorgänge ein unzureichendes Kriterium. Auch die Lagebeziehung des Urmundes zum weißen Dotter in der Keimoberfläche genügt nicht. Auf Grund der negativen Affinität ist stets eine Trennungsfurche zwischen Entoderm und Randzone zu erwarten. Aber diese besagt wenig für Bau und Richtung des im Keiminnern entstehenden Urdarmes.

§ 64. *Beeinflussung von Gastrulation und Embryobildung durch Eingriffe in die morphogenetischen Strukturen und Vorgänge des Eies*

a) *Nachweis einer relativ stabilen bilateralen Eiorganisation durch Defektversuche*

Die FANKHAUSERSCHEN Schnürungsversuche zeigen einwandfrei, daß Eihälften hergestellt werden können, von denen gewisse nur Potenzen der ventralen Randzone enthalten, während die größere Mehrzahl die Potenzen der dorsalen Randzone besitzt. Wichtig ist, daß dieses Experiment schon vor Bildung des grauen Halbmondes möglich ist. Das beweist, daß schon im frisch abgelegten Ei eine bilaterale Anordnung, mindestens der Vorstufen, die für die Bildung der Randzone nötig sind, besteht. Das deckt sich mit den Beobachtungen an der Normogenese, die ebenfalls für das Vorliegen einer bilateralen

Ordnung der Substanzen schon vor der Befruchtung sprechen. Die Versuche von FANKHAUSER zeigen, daß der Eingriff der Schnürung die bilaterale Struktur nicht verändert, sie sagen aber selbstverständlich nichts darüber aus, wie *stabil* diese bilaterale Organisation ist. Der Grad der Stabilität wird erst durch die Versuche mit Schwerkraftwirkungen erkennbar.

b) *Nachweis der Umstimmbarkeit der bilateralen Eistruktur durch Schwerkraftwirkungen*

Alle Versuche, die eine Veränderung der ursprünglichen bilateralen Ordnung im Ei herbeiführen, haben das gemeinsam, daß die Eier abnormen Schwerkraftwirkungen unterworfen werden (Zentrifugierung oder Zwangslage). Meistens treten als Folge dieser Behandlung umfangreiche Verlagerungen der Plasmabezirke im Eiinneren auf, die auf dem verschiedenen spezifischen Gewicht der wichtigsten Plasmasorten beruhen. In einigen Versuchen, in denen solche Umlagerungen bisher nicht beschrieben wurden (Versuche von ANCEL und VINTEMBERGER), dürfen ebenfalls Substanzverlagerungen mit einiger Wahrscheinlichkeit erwartet werden.

Aus sämtlichen Versuchen ergibt sich, daß *die Eirinde*, die allein nicht verschoben wird und gegenüber der sich alle Plasmen im Eiinneren verlagern, *keinen Einfluß* auf die Organisation der weiteren Entwicklung hat. Denn die Bildung des Urmundes und des Embryos kann an jeder beliebigen Stelle der Keimrinde erfolgen. Dies steht in auffallendem Gegensatz zum Tubifexei, bei dem die Eirinde eine deutliche Wirkung auf das subkortikale Plasma und damit auch auf den weiteren Gang der Entwicklung ausübt (LEHMANN 1941).

Für die Eier der Amphibien scheint vielmehr die folgende Regel zu gelten: *Die Ordnung der Plasmen im Eiinneren ist maßgebend für die Entwicklung des Embryos*. Es sind also die Zwangslageversuche eine Art von *Transplantationsexperimenten* an den Plasmen des Eies (SPEMANN 1936). Von SCHLEIP und PENNERS sowie von DALCQ und PASTEELS wird vor allem die Lage des weißen Dotters zum pigmentierten Material der Keimoberfläche als bestimmender Faktor betrachtet, auf dem im weiteren Urmund- und Embryobildung beruhen soll. Diese Annahme ist deshalb unbefriedigend, weil sie ausgerechnet dem Material, das für Gastrulation und Embryobildung das wichtigste ist, keine Beachtung schenkt: dem marginalen Plasma oder dem seitlichen braunen Dotter. Dementsprechend werden auch die Strömungen, welche dieses Material bei der Zwangslage im Eiinneren ausführt, nur unvollständig oder gar nicht beachtet. Nach der hier vertretenen Auffassung, die sich auf die Erfahrungen an Transplantationsexperimenten stützt, ist aber gerade die Lagerung des marginalen Plasmas zum weißen Dotter für die weitere Entwicklung der Gastrula und des Embryos entscheidend. In der Keimoberfläche wird überall dort Gastrulation einsetzen, wo marginales Plasma an weißen Dotter grenzt. Dementsprechend verhält sich verlagertes Marginalplasma in der Folge wie ein Organisatortransplantat. Da, wie schon BORN zeigte, weißer und brauner Dotter in der Regel als zusammenhängende Massen verlagert werden, ist es verständlich, daß auch in der neuen Lage meistens einheitliche Urmundbildungen

auftreten. Für die Urmundbildung und die neue Embryonalachse wäre also in erster Linie die neue Lage des «transplantierten» Marginalplasmas entscheidend. In zweiter Linie ist auch die Lage zum weißen Dotter von Bedeutung, da entlang diesem, genau wie bei Transplantaten, der Umschlagsrand des Urmundes und im Keiminnern das Urdarmdach gebildet wird. Diese Auffassung bedarf weiterer experimenteller Stützen, auch wenn sie für alle bis jetzt bekannten Experimente eine befriedigende Erklärung gibt.

c) Charakterisierung der Phase vor Bildung des grauen Halbmondes

Wichtig erscheint der vor allem von PASTEELS erbrachte Nachweis, daß die Phase vor Bildung des grauen Halbmondes sich deutlich von derjenigen nach Bildung des grauen Halbmondes unterscheidet. Der ersten Phase kann experimentell sehr leicht eine neue Symmetrie aufgezwungen werden, was bei der zweiten Phase nicht mehr möglich ist. Sowohl die Versuche von ANCEL und VINTEMBERGER, in denen vermutlich nur geringe Substanzverlagerungen eintreten, als auch die Zwangslageversuche von PASTEELS mit weitgehender Plasmaverlagerung zeigen dies. Bei den Versuchen an Eiern aus der ersten Phase traten stets symmetrische Embryonen auf.

In dieser Frühphase scheint eine «leichte Substanz» (Précurseur v. DALCQ) vorhanden zu sein, die vermutlich subkortikal gelegen, durch mechanische Einflüsse sehr leicht verschoben, also wohl für sich «transplantiert» werden kann. Diese Substanz dürfte normalerweise schon von Anfang an mehr im künftigen Dorsalbereich konzentriert sein und sammelt sich dann bei der Bildung des grauen Halbmondes hauptsächlich in dieser Zone an. Dies würde das Leichterwerden der Dorsalseite nach Bildung des grauen Halbmondes erklären. Es erschiene sehr wohl möglich, daß eben diese «leichte Substanz» auch in den Versuchen von ANCEL und VINTEMBERGER eine entscheidende Rolle spielt, indem sie sich stets an der höchstgelegenen Stelle der Randzone ansammelt. Bei zwangslagebedingter Bildung des BORNschen Halbmondes, der wohl hauptsächlich aus marginalem Plasma besteht, würde sich die «leichte Substanz» stets *symmetrisch* zu diesem ansammeln und damit die regelmäßige Entstehung von symmetrischen Embryonen ermöglichen. Ferner ist es eventuell die gleiche «leichte Substanz», die vor Bildung des grauen Halbmondes durch Zentrifugierung abgeschleudert werden kann und deren Mangel zu einer erheblichen Minderung der Organisatorleistung führt.

d) Charakterisierung der Phase nach Bildung des grauen Halbmondes

Nach der Bildung des grauen Halbmondes scheint die «leichte Substanz» fest an den Dorsalbereich des Marginalplasmas gebunden zu sein. Nichts weist mehr auf ihre Verschieblichkeit hin. Wird das Plasma des grauen Halbmondes jetzt durch Plasmaströmungen in eine zur Ausgangslage asymmetrische Anordnung gebracht, so treten nicht selten asymmetrische Embryonen auf. Das Marginalplasma ist also nach der Bildung des grauen Halbmondes nicht mehr imstande, sich in jeder neuen Lagerung zu symmetrisieren. Auf der anderen Seite ist es aber weniger empfindlich gegen Zentrifugierung. Es müssen also während der

Phase des grauen Halbmondes im dorsalen Marginalplasma starke Veränderungen vor sich gegangen sein. Man könnte vermuten, daß diese Veränderung mit einer Einlagerung der «leichten Substanz» in den Dorsalbereich der Randzone und mit einer Reaktion dieser Substanz mit dem Marginalplasma des grauen Halbmondes einerseits und dem weißen Dotter der Dorsalseite andererseits zusammenhängt. Als äußeres Zeichen dieser Reaktionen wären die Plasmabewegungen und die Rindenaufhellung bei der Bildung des grauen Halbmondes zu betrachten. Auf der Grundlage dieser Reaktionen könnte sich dann das Gefällesystem entwickeln, wie es bis zur jungen Gastrula erhalten bleibt und bei dieser durch die verschiedenartigsten Versuche nachgewiesen wurde.

§ 65. *Die entwicklungsmechanische Organisation des Amphibieneies*

Das hypothetische Bild der entwicklungsmechanischen Organisation des Amphibieneies und ihrer ersten Veränderungen, das sich aus diesen Überlegungen ergibt, wäre demnach folgendes: Abgesehen von der Rinde besteht das frisch abgelegte Ei aus dem vegetativen, dem zentralen und dem marginalen Plasma. Außerdem ist noch, subkortikal gelegen, eine «leichte Substanz» vorhanden von annähernd bilateraler Verteilung. Diese Organisation ist relativ stabil gegenüber Schnürungen, aber labil gegenüber Schwerewirkungen. Von einem eigentlichen Organisationszentrum dürfte auf diesem Stadium noch nicht gesprochen werden. Denn dieses entsteht vermutlich in der Phase des grauen Halbmondes erst nach der Reaktion der «leichten Substanz» mit der dieser zunächst liegenden Zone des marginalen Plasmas. Jetzt bildet sich eine durch Zentrifugalkraft nicht mehr lösbare Verbindung zwischen marginalem Plasma, kranialem weißen Dotter und «leichter Substanz». Damit dürfte die Grundlage jenes Vorzugsbereiches geschaffen sein, den man später als Organisationszentrum bezeichnet. Das Gefällesystem des Vorzugsbereiches könnte in direkter Abhängigkeit stehen zum Gefälle in der Verteilung jener «leichten Substanz».

Soweit lassen sich die bis heute vorliegenden experimentellen Befunde in einer *einheitlichen Annahme* zusammenfügen. *Der Aufbau des Amphibieneies aus wenigen Plasmabereichen, dem animalen, dem marginalen und dem vegetativen, entspricht dem Muster, wie es sich auch bei den Eiern niedriger Chordaten findet* (Aszidien und Branchiostoma). So sprechen auch vergleichend-embryologische Tatsachen zugunsten unserer Annahme (vgl. § 77).

Ein ganz anderes Bild von der Organisation des Amphibieneies entwerfen DALCQ und PASTEELS. Ohne jede Heranziehung vergleichend-embryologischer Befunde fügen sie ein Gebäude «versuchsweise gemachter Annahmen» (ROTMANN 1943) zu einer Einheits-«Theorie» der frühen Entwicklung zusammen. Da die Verfasser ihre Annahmen in zahlreichen Arbeiten begründet haben und da zudem eine sehr eingehende kritische Darlegung des ganzen Hypothesengebäudes von ROTMANN (1943) gegeben wurde, können wir uns hier kurz fassen. Nur zwei Hauptfaktoren sollen im Amphibienei vorhanden sein: 1. Ein Dottergradient. 2. Ein dorsoventrales Rindenfeld.

1. Der Dottergradient, angezeigt durch die Größe der Zellen, braucht nicht durch die Dotterverteilung in seiner Gesamtheit gegeben zu sein, sondern es könnte nach DALCQ auch die eine oder andere seiner Komponenten sein. Der in umgekehrter Richtung bestehende Gradient der Plasmaverteilung soll nach DALCQ und PASTEELS morphogenetisch weniger bedeutsam sein. Dazu ist zu bemerken, daß es bis heute nicht gelungen ist, im Amphibienei einen kontinuierlichen Dottergradienten nachzuweisen, vielmehr scheint das dotterhaltige vegetative Plasma ziemlich scharf an die marginale Plasmazone zu grenzen.

2. Ein dorsoventrales *Rindenfeld* soll in der dünnen Pellicula des Eies, vor allem im Bereich des grauen Halbmondes lokalisiert sein. Es soll nach PASTEELS keine umfangreichere Plasmamenge geben, die auf dem Eistadium das Organisationszentrum repräsentiert. Diese Annahme stützt sich nur auf die komplexen Resultate der Umdrehungsversuche nach PENNERS-SCHLEIP. Zudem hat PASTEELS seine eigenen Versuchskeime nicht auf Schnitten untersucht. Deshalb ist er auch nicht in der Lage, die Bedeutung der Plasmaströmungen im Eiinnern und insbesondere das Verhalten des marginalen Plasmas zu beurteilen. Es steht somit schon die Grundannahme von DALCQ und PASTEELS auf sehr unsicheren tatsächlichen Grundlagen. Das ist auch der Grund, warum wir in der vorliegenden Darstellung nicht eingehender auf sie eingetreten sind. Es ist abzuwarten, wie die weitere Erforschung der verschiedenen Plasmabereiche im Amphibienei die Annahme von DALCQ und PASTEELS stützt oder ihr den Boden entzieht.

3. TEIL

VON DEN EIPLASMEN
ZU DEN BLASTEMEN DER JUNGEN GASTRULA
ÜBER FURCHUNG UND BLASTULABILDUNG

Vorbemerkungen

Lange Zeit hat das Studium der Furchung, ebenso wie dasjenige des Eistadiums der Amphibien kein sehr großes Interesse gefunden. Denn in dieser Entwicklungsperiode spielen sich keine tiefgreifenden Materialverlagerungen und auch keine wesentlichen Potenzveränderungen ab. Obgleich diese Feststellung auch heute noch gilt, so hat sich in den letzten Jahren doch ergeben, daß sich auch die Phase der Furchung und Blastulabildung durch eine Leistung, die entwicklungsphysiologisch wichtig ist, auszeichnet: durch die *zelluläre Organisation der Keimbezirke*. Dazu gehört die Bildung der ektoplasmatischen Zellwände, die als einheitliches plasmatisches Grenzflächensystem organisiert sind und eine wichtige Rolle bei der Gestaltung des Keimes spielen (LEHMANN 1932, DALCQ 1935), die Vermehrung des Endoplasmas der Zellen und die Bildung der zahlreichen Zellkerne, deren stofflicher Aufbau umfangreiche und rasch verlaufende Synthesen von Nukleinsäuren und Proteinen erfordert. Wir sehen also, daß in der nun zu schildernden Entwicklungsphase wichtige strukturelle und physiologische Grundlagen für die Formbildungsleistungen der Gastrulation und Neurulation vorbereitet werden. Auch wenn die großen Plasmabezirke des Eies bereits die wichtigsten stofflichen Besonderheiten für ihre weiteren Entwicklungsleistungen besäßen, so fehlt ihnen doch noch auf dieser Phase gänzlich die zelluläre Organisation und damit eine wichtige Voraussetzung für die embryonalen Gestaltungsvorgänge, die an die Blasteme gebunden sind.

1. Kapitel

Normogenese

§ 66. *Morphologische Erscheinungen
der normalen Furchung und Blastulabildung*a) *Die Bildung der neu entstehenden Zellwände bei der Furchung*

Bisher liegen nur über das Ei von *Triturus torosus* genauere Angaben vor (SCHECHTMAN 1937b) (Abb. 57). Zunächst erfolgt eine Kontraktion der Eirinde in der Gegend der künftigen Furche (Abb. 57a). Im Zusammenhang damit verschiebt sich die Eioberfläche gegen diese Verdickungszone hin. Die Mittelzone der kontrahierten Eirinde buchtet sich wenige Minuten nach der

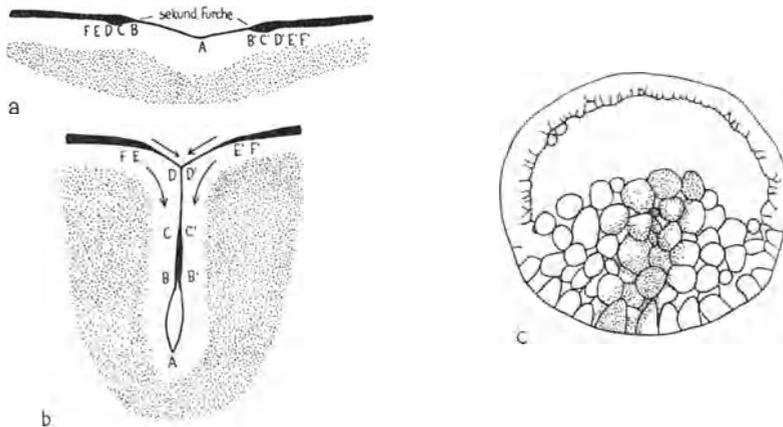


Abb. 57.

Furchenbildung und Plasmaverschiebung bei *Triturus* (nach SCHECHTMAN 1937b). — a) Ekto-plasmaverdickung zu Beginn der Furchenbildung. b) Vorstoß der Rinde in die Furche. Die Buchstaben bezeichnen die Lage entsprechender Punkte vor und nach Einschneiden der Furche. c) Die punktierte Zone enthält ursprünglich oberflächlich gelegenes, vital gefärbtes Plasma, das bei der Furchenbildung ins Keiminnere verschleppt wurde.

Kontraktion etwas ein und sinkt damit ein wenig unter das Niveau der übrigen Eioberfläche ab, ähnlich wie eine Fläche von flüssigem Material, das zwischen zwei relativ feste Flächen gedrückt wird. Dieses gestreckte Rindenmaterial ist pigmentärmer als die oberflächliche Eirinde. Dann erscheint eine sekundäre Furche in der Mitte der flachen primären Furche. Die pigmentierte Rinde, die an die primäre Furche angrenzt, wird nun zum Ausgangspunkt intensiver Wachstumsvorgänge, indem sie sich außerordentlich stark gegen das Ei-

innere hin ausdehnt (Abb. 57b). Im animalen Bereich nimmt nur ein schmaler Streifen der Rinde an dieser zentral gerichteten Verschiebung teil. Auf der vegetativen Seite ist dagegen der Bereich, der an dieser Verlagerung teilnimmt, größer. Es wird also dabei ein Teil der *Oberflächenrinde* in *Furchenrinde* verwandelt, wobei ihr Pigmentgehalt deutlich verringert wird. Gleichzeitig mit dieser Bewegung verläuft eine zentralwärts gerichtete Strömung des subkortikalen Plasmas, das sich wie ein Pseudopodium einer Amöbe zentralwärts vorschiebt, und in seiner Mitte die neuentstehende Furchenrinde mit sich führt. Die tiefer gelegenen Bereiche des Endoplasmas sollen keine Bewegungen zeigen.

Diese Bewegungen der Eirinde sind nur denkbar, wenn ihre submikroskopischen Strukturelemente eine *laminare* Anordnung zeigen. Zunächst würde beim Beginn der Furchung eine Ansammlung laminar strukturierter Materials längs der Furche in dem erwähnten verdickten Wulst der Rinde stattfinden, das sich dann im Verlauf der Furchenbildung als dünner Film im Zentrum des subkortikalen Pseudopodiums gegen das Keiminnere bewegt. Vermutlich dürften beim Aufbau eines solchen Systems Proteine und Lipide beteiligt sein, wobei besonders die Lipoidkomponente die laminare Verschiebung der Strukturelemente ermöglicht.

b) *Materialverlagerungen bei der Furchung und die Bildung des Systems ektoplasmatischer Grenzflächen*

Die Vitalfärbung der Eioberfläche zeigt, daß im animalen Bereich kortikales und subkortikales Plasma längs den Furchen ins Keiminnere gezogen wird (SCHECHTMAN 1937b). Dieser Prozeß der «Ingression» ist noch ausgesprochener im vegetativen Bereich. Bei den ersten Furchen dringt in der Oberfläche angefarbtes Plasma des vegetativen Pols bis auf die Höhe des späteren Blastocoelbodens vor. Je weiter die Furchung fortschreitet, um so weniger tief wird oberflächliches Material ins Keiminnere befördert (Abb. 57c). Umgekehrt zeigt sich längs der neugebildeten Furchen Material, das ursprünglich in der Tiefe lag, in der Oberfläche. So vollziehen sich längs den Furchen starke Plasmaverschiebungen. Diese sind aber doch nicht so stark, daß sie die vom Ei überkommene Anordnung der Materialien gänzlich verwischen. Das geht daraus hervor, daß vitale Farbmarken der Oberfläche auf alle Fälle teilweise in der Außenrinde des Keimes verbleiben, ferner daraus, daß die Anordnung von Pigment, Plasma und Dotter, im großen ganzen bis zur Blastula erhalten bleibt.

Schon von den ersten Furchungsteilungen an haften die Blastomeren fest mit den neugebildeten Zellwänden aneinander. Der Vorgang der Furchung bedeutet nicht nur die Trennung der einzelnen entstehenden endoplasmatischen Zellräume voneinander, sondern gleichzeitig die Schaffung eines neuen verbindenden Systems durch die ektoplasmatischen Grenzflächen der Blastomeren, die im Leben ein relativ zähes, einheitliches, wabenartiges Gefüge bilden: das *Wabenwerk des ektoplasmatischen Grenzflächensystems*. (Abb. 58). Dieses

System funktioniert als Bindesubstanz der Zellverbände auf allen jüngeren Embryonalstadien. Bei der Färbung mit basischen Farbstoffen erweist es sich, daß jede Zelle gegen ihren Nachbarn und das äußere und innere Medium durch eine deutlich färbare Plasmahaut begrenzt ist. Dabei gehen die Begrenzungen der einzelnen Zellen an den Berührungsstellen ineinander über, wie die Wachswände der einzelnen Zellen einer Bienenwabe (Abb. 58b). So entsteht durch den Zusammenhang der Zellwände untereinander ein kontinuierliches System von Ektoplasma, das das Endoplasma der einzelnen Zellen allseitig umfaßt und begrenzt (LEHMANN 1932).

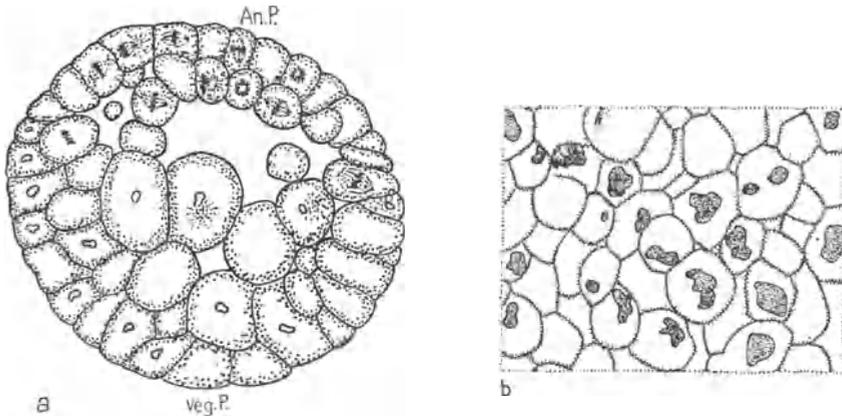


Abb. 58

a) Schematisierter Schnitt durch Blastula mit ektoplasmatischem Wabenwerk. Übergang der synchronen Teilung zur Asynchronie (SCHÖNMANN 1938). b) Flachschnitt durch ektoplasmatisches Wabenwerk (Matrix) der Gastrula (LEHMANN 1932).

Die *Funktionen* dieses *ektoplasmatischen Grenzflächensystems* sind noch wenig untersucht worden. Nur einige Vermutungen lassen sich äußern. Einmal werden durch das ektoplasmatische Grenzflächensystem die Zellverbände der Furchungs- und Blastulaphase zu einer dynamischen Einheit zusammengefügt. Dann ist das Grenzflächensystem der Träger der Eigenschaften, die HOLTFRETER (1939a, b) als «Affinitäten» (s. § 93ff) bezeichnet hat. Im Ektoplasma müssen die physikalisch-chemischen Besonderheiten liegen, welche die Tendenz zur Aneinanderlagerung oder zur Abstoßung von Zellen oder Zellverbänden bestimmen. Und schließlich könnte das System ektoplasmatischer Grenzflächen, das die *Struktur* eines *Schaumes* hat, die Ausbreitung, die Verteilung und die Lagerung von morphogenetisch wirksamen Stoffen ermöglichen und damit zum Teil wenigstens der Träger jener Feldstruktur sein, die sich in so vielen embryonalen Bezirken nachweisen läßt.

c) *Lageveränderungen der präsumptiven Anlagebezirke während der Furchung* (Abb. 59)

Über die Lageveränderungen der Anlagebezirke vom Eistadium bis zur Blastula sind wir nur ungenügend unterrichtet. Immerhin ergibt sich aus den Bildern von PASTEELS (1932) und VINTEMBERGER (1934a), daß sich das Anlagematerial

des Organisatorbereiches stark nach vegetativ verlagert. Auf dem Zweizellenstadium liegt der obere Rand des grauen Halbmondes über dem Äquator, auf dem Blastulastadium dagegen deutlich subäquatorial. Nun kann aber der obere Rand des grauen Halbmondes nicht dem oberen Rand des Organisatorbereiches entsprechen, denn der obere Rand des Chordamaterials reicht nach den Angaben von VINTEMBERGER ebenfalls für *Rana fusca* deutlich in die Mikromeren des 8-Zellenstadiums hinein und liegt auch auf dem Blastulastadium deutlich *über* dem Äquator. (Ch. gr.)

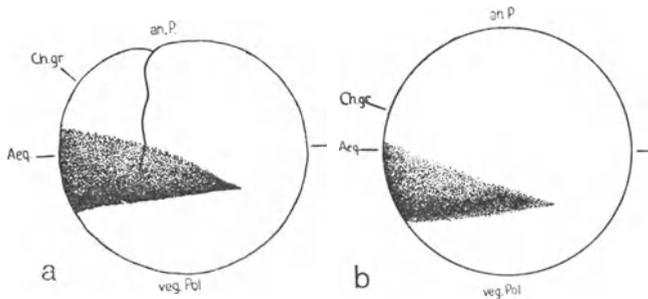


Abb. 59

Die Lage des grauen Halbmondes und der dorsalen Chordagrenze.

a) Beim Zweizeller (PASTEELS 1932a). b) Bei der Blastula (VINTEMBERGER 1934a).

Die obere Grenze des Chordabereiches liegt, wenn man sie auf den dorsalen Meridian projiziert, auf dem 8-Zellenstadium bei 37° und auf dem Blastulastadium bei 20° (der Äquator wird dabei als 0° gesetzt). Überträgt man die Angaben von VINTEMBERGER auf die Zeichnungen von PASTEELS, so erkennt man, daß der graue Halbmond nur dem vegetativen Bereich des künftigen Randzonenmaterials entspricht, in der Hauptsache wohl vor allem dem kranialen Bereich, während der dorsale Bereich der Randzone in der pigmentierten Kalotte liegt. Dies deckt sich weitgehend mit den Beobachtungen am Ei des Axolotls. Denn dort liegt die Hauptmasse des marginalen Plasmas gleichfalls unter der pigmentierten Rinde.

Es ergibt sich also, daß *der graue Halbmond*, entgegen einer weitverbreiteten Ansicht, *nicht mit dem ganzen Organisatorbereich* gleichgesetzt werden darf, sondern *nur mit dessen vegetativen Teil*. Parallel mit der Verlagerung des Organisatorbereiches geht die Verschiebung des präsumptiven Entodermbereiches, der sich bereits in dieser Phase etwas in das Keiminnere verlagert. Eine genauere Analyse der hier genannten Verschiebungen steht noch aus.

2. Kapitel

Entwicklungsmechanik§ 67. *Beeinflussung der morphogenetischen Plasmaorganisation der ersten Blastomeren*a) *Umstimmung der ursprünglichen Polarität von Furchungsstadien durch Schwerkraftwirkungen*

Wie in § 64b des vorhergehenden Abschnittes gezeigt wurde, ist die endgültige Lagerung der Plasmen im Ei maßgebend für die weitere Entwicklung, vor allem für Gastrulation und für die Bildung des Embryos. Noch zu Beginn der Furchung ist diese Situation unverändert. Schon SCHULTZE (1895) fand, daß Froschkeime, die auf dem Zweizellenstadium gedreht wurden, der Plasmaumordnung fähig sind. Dazu kommt, daß nach Umdrehung dieses Stadiums sehr viel häufiger als bei gedrehten ungeteilten Eiern, Doppelbildungen auftreten. Da die Entstehung dieser SCHULTZESCHEN Doppelbildungen von PENNERS und SCHLEIP (1928), später auch von PASTEELS genauer untersucht wurden, und da sie zudem wichtiges Material für die Begründung einer neuen Theorie von DALCQ und PASTEELS (1937ff.) lieferten, müssen diese Experimente etwas genauer gewürdigt werden.

Für die Versuche von PENNERS und SCHLEIP (1928) wurden vor allem Eier von *Rana fusca* verwendet. Immerhin ergaben ihnen gleich angelegte Versuche an Keimen von *Rana esculenta* und von Triton dieselben Resultate. Die Eier wurden zunächst nach Bildung des grauen Halbmondes zwischen zwei Glasplatten gepreßt und die Lage des grauen Halbmondes sowie die Richtung der ersten Furche auf den pressenden Glasplatten angemerkt. Nach dem Durchschneiden der ersten Furche kamen die gepreßten Eier in die Zwangslage, d. h. mit dem weißen Pol nach oben. Da sich die Eier in der Pressung nicht in ihre natürliche Gleichgewichtslage zurückdrehen können, setzen auch hier Plasmaverlagerungen ein, ähnlich wie bei den von BORN (1885) beschriebenen Eiern in Zwangslage.

1. *Das Bild der Plasmaströmungen.* Der spezifisch schwerere weiße Dotter sinkt vom ursprünglichen vegetativen Pol zum früheren animalen Pol. Der Hauptunterschied gegenüber dem ungefurchten Ei ist der, daß hier nun als Trennungswand die erste Furche besteht und daß dementsprechend das Strömungsbild nicht das gleiche sein kann wie beim Ei. Leider liegen keine vergleichenden Studien über das Strömungsbild bei den beiden Typen vor. Das Absinken des Dotters scheint sehr variabel zu sein. Entweder sinkt er gleichmäßig in allen Meridianen der beiden inneren Blastomerenwände ab,

ohne Bevorzugung eines bestimmten Meridians, oder er folgt in erster Linie dem mittleren Meridian der ersten Furche. Gleichzeitig steigt der braune Dotter unter der Außenrinde auf und unterlagert den früheren vegetativen Pol teilweise oder ganz. Sehr häufig ist das aufgestiegene braune Material beidseitig von einem Streifen weißen Dotters, der an der Keimoberfläche haften geblieben ist, dem «weißen Band» angeordnet (Abb. 60a). Aus allen Abbildungen geht hervor, daß in dieser Hinsicht eine sehr große Variabilität herrscht und daß beinahe jeder Keim besondere Verhältnisse bietet.

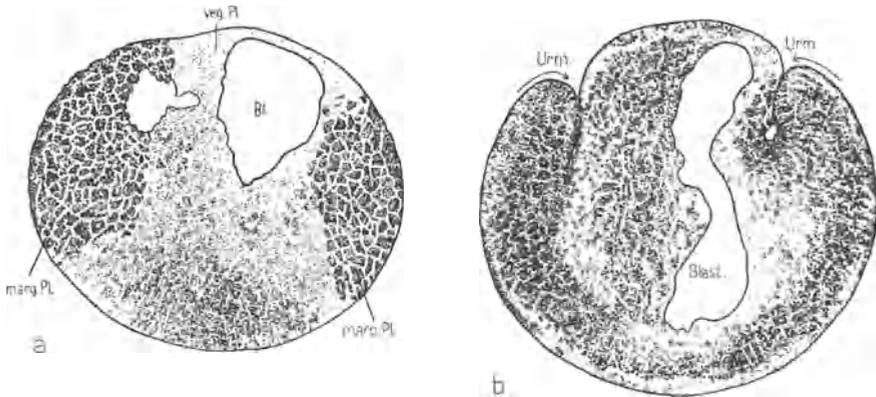


Abb. 60

Die Lage der marginalen Plasmamassen nach dem SCHULTZESCHEN Umdrehungsversuche. — a) Blastula. Die marginalen Plasmen grenzen scharf an das weiße, vegetative Plasma. b) Gastrula. Die Urmundbildung erfolgt im Bereich der marginalen Plasmen. (Zeichnungen nach Photographien von PENNERS und SCHLEIP, 1928.)

Schon diese nicht sehr vollständigen Angaben lassen erkennen, daß das *Strömungsbild im Zweizeller deutlich von demjenigen des ungefurchten Eies abweicht*. Im Ei folgt der absinkende weiße Dotter häufig der Außenrinde des Eies, während das verdrängte braune Plasma im Meridian der Gegenseite aufsteigt und sich dann als einheitliche Masse fächerförmig und mehr oder weniger bilateralsymmetrisch über dem abgesunkenen Dotter ausbreitet. Im vorliegenden Falle hingegen bilden sich häufig *zwei voneinander getrennte Massen von braunem Plasma*, die in gegenüberliegenden Meridianen aufsteigen. Ist ein weißes Band vorhanden, so bleiben diese beiden Massen bestimmt getrennt, sinkt dagegen der weiße Dotter völlig ab, so besteht die Möglichkeit, daß sich die beiden Bereiche des braunen Dotters sekundär wieder am früheren vegetativen Pol vereinigen.

2. *Die Furchung* ändert das Bild, das durch die Plasmaströmungen geschaffen wurde, nicht wesentlich. Der weiße Dotter befindet sich mehr oder weniger im Eiinnern und bildet dort meist eine ziemlich unregelmäßige Masse. Der braune Dotter ist mehr oder weniger in die frühere vegetative Hälfte aufgestiegen und unterlagert einen größeren oder kleineren Teil der vegetativen Keimseite. In den rein weißen Stellen der früheren vegetativen Keimrinde fin-

det sich noch weißer Dotter in der Oberfläche, die weniger weißen Stellen sind von braunem Dotter unterlagert.

Speziell über das Material des grauen Halbmondes können PENNERS und SCHLEIP keine genauen Angaben machen, es ist ihnen nicht klargeworden, wie weit auch dieses verlagert wurde. Nach den Beobachtungen BANKIS (1929) muß man annehmen, daß das Marginalplasma in der Zone des braunen Halbmondes nur schwer verlagert werden kann, da es der Rinde in relativ dünner Schicht anliegt. Immerhin zeigen die erwähnten Versuche von PASTEELS (s. § 59), daß bei geeigneter Versuchsanordnung das ganze Material des grauen Halbmondes aus der ursprünglichen Zone heraus verdrängt werden kann. So wäre auch für die vorliegenden Versuche anzunehmen, daß im Gefolge der Plasmaströmungen eine Verdrängung stattfindet. Dabei dürfte, bei der Schwerbeweglichkeit des Materials, dieses sich nur wenig von seinem ursprünglichen Orte entfernen.

Merkwürdigerweise haben PENNERS und SCHLEIP nie damit gerechnet, daß der Bezirk des *grauen Halbmondes* sehr *reichlich Plasma* enthalten müsse, um den späteren Aufgaben der Bildung eines umfangreichen Urdarmdaches zu genügen. Vielmehr wird die nicht näher begründete Annahme entwickelt, daß das Material des grauen Halbmondes nur eine *relativ dünne Schicht* in der Oberfläche des Eies sei. Auf diese Annahme von PENNERS und SCHLEIP stützen sich dann weiterhin ohne kritische Nachprüfung ANCEL und VINTEMBERGER sowie DALCQ und PASTEELS, die nun für ihr Theoriengebäude geradezu ein «*Rindenfeld*» im Bereich des grauen Halbmondes postulieren.

Die Variabilität in der Bildung und der Zahl der Furchungshöhlen ist sehr groß, aber nach den vorliegenden Angaben nicht wesentlich für den Ablauf der Gastrulation.

3. *Die Gastrulation* der gedrehten Keime liefert nun PENNERS und SCHLEIP die wichtigsten Argumente für ihre Vorstellungen. Bei 32 Keimen wurde der Ort der ersten Urmundbildung genauer festgestellt. 25 bildeten scheinbar nur 1 Urmund, 6 getrennte Urmundanlagen und 1 Keim sogar 4 Urmundanlagen. Mehr als $\frac{2}{3}$ bildeten sich auf der früheren Dorsalseite im Bereich des ehemaligen grauen Halbmondes, und zwar alle, bis auf drei, in Beziehung zum weißen Material (Abb. 60b). Von dem verbleibenden Drittel standen alle in Beziehung zu weißem Material, meistens an dessen dorsalen oder ventralen Rande. Aus diesen Beobachtungen wird gefolgert, daß «die erste Urmundanlage determiniert wird durch die besondere Fähigkeit der Region des grauen Halbmondes, oder durch den Einfluß hellweißen Materials, oder durch beide Momente gemeinsam. Welche weiteren Teile der Keimoberfläche noch zur Bildung des Urmundrandes herangezogen werden, ist von der Richtung der ersten Urmundanlage bestimmt. Letzterer übt außerdem einen induzierenden Einfluß auf das benachbarte Material aus.»

Diese Deutung ist heute, nachdem die *Gastrulation von Organisatorimplantaten* genau bekannt ist, nicht mehr aufrechtzuerhalten. Nicht der Urmund bestimmt die Gastrulation und den Umfang des einzurollenden Materials, Vielmehr ist es Ausdehnung und Beschaffenheit des Organisatorbereiches.

welche die Urmundbildung, die Größe des Urdarmes und den Umfang des einzurollenden Materials bestimmt (Abb. 61 d–f). Daß sich dort, wo ein Transplantat an weißes Material stößt, eine Urmundbildung entwickelt, ist nach den Befunden HOLTFRETERS (1939 a, b) verständlich. Es handelt sich um *negative Affinität* zwischen Randzone und weißem Material (s. § 97 a). Daß die Deutung von PENNERS und SCHLEIP nicht richtig sein kann, geht auch daraus hervor, daß in sogenannten Bauchstücken ebenfalls weißes an pigmentiertes Material grenzt. Aber es ist keine Rede davon, daß durch diesen Kontakt die Bildung eines Urdarmdaches mit dorsalen Eigenschaften induziert wird, obwohl auch hier der Kontakt seit dem Eistadium bestand.

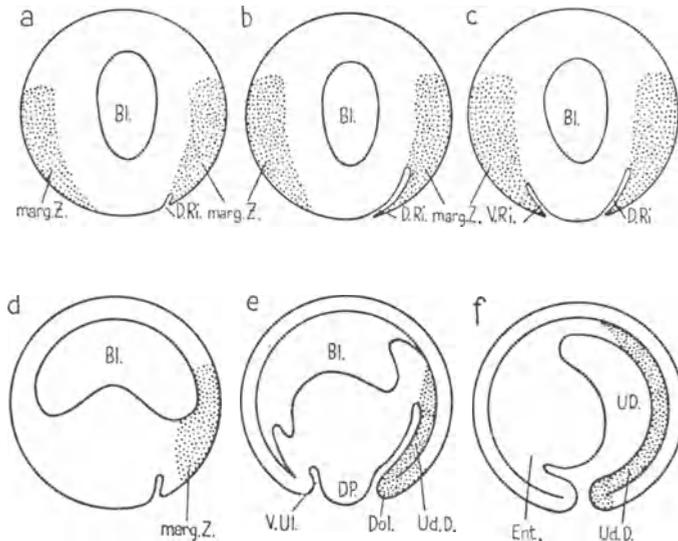


Abb. 61

a–c) Schema der Lage der Marginalplasmen (punktiert) nach dem Umdrehungsversuch. Die Urmundbildung erfolgt an der Grenze von marginalem und vegetativem Plasma, vgl. Abb. 60b. d–f) Schema der normalen Gastrulation. Die Ausdehnung des marginalen Blastems ist durch Punktierung angegeben. (Umgezeichnete Schemata von PENNERS und SCHLEIP, 1928.)

Wir müssen also nach einer *anderen Deutung* suchen, welche den heute bekannten Experimentalbefunden besser entspricht. Es liegt nahe, auf die Befunde zu greifen, die wahrscheinlich machen, daß schon auf dem Ei- und dem Zweizellenstadium eine *beträchtliche Menge* von *Marginalplasma* vorhanden ist (s. § 57). Dann ist zu erwarten, daß bei den gedrehten Keimen die Urmundbildung stets dort einsetzt, wo das Zentrum des verlagerten Marginalplasmabereiches ist (Abb. 61 a–c). Wir haben oben auseinandergesetzt, daß nach dem Strömungsbild in der Regel mit zwei solchen Zentren zu rechnen ist (Abb. 60a). Entweder können sie durch ein weißes Band getrennt sein oder sekundär wieder in der Oberfläche verschmolzen sein. Das entspricht den Befunden. In der Regel entstehen verdoppelte Urdärme. Der Umfang des entstehenden Urdarmes wird bestimmt durch die Masse des zur Verfügung ste-

henden Marginalplasmas. Es läßt sich in der Tat aus den Abbildungen ablesen, daß in der künftigen Urmundlippe der sekundären Anlagen beträchtliche Massen von pigmentiertem Material liegen, die sich an der Bildung des Urdarmdaches beteiligen (Abb. 60b). Ferner wird die Stelle des Urmundes bestimmt durch den Kontakt mit weißem Material. Denn an der Kontaktzone wird sich das weiße Material auf Grund seiner negativen Affinität von der Randzone lösen. Bekanntlich zeigen aber die Versuche, daß weißes Material nicht obligatorisch vorhanden sein muß. Das beweist, daß das vorhandene marginale Material auch ohne induzierenden Einfluß seitens des weißen Materials seine Gastrulation beginnt, genau wie ein Stück Organisator.

So kann, in Übereinstimmung mit einer kurzen Äußerung SPEMANN'S (1936), der von PENNERS und SCHLEIP ausgeführte Versuch als «Transplantationsexperiment des Marginalplasmas» auf dem Zweizellenstadium betrachtet werden. Hier wird die Transplantation durch die Strömungen im Eiinnern durchgeführt. Wir haben oben bereits ausgeführt, daß Verlagerung auf dem Eistadium in der Regel das Marginalplasma als einheitliche Masse erhält, während die gleiche Behandlung auf dem Zweizellenstadium sehr häufig zu einer Aufteilung des Marginalplasmas in zwei oder mehrere für sich gastrulierende Anlagen führt. In rund drei Vierteln der Fälle erfolgt eine Halbierung des dorsalen Marginalplasmas, was zu Doppelbildungen führt, während in rund einem Viertel Einheitsbildungen entstehen, also ein Prozentsatz, wie er auch bei Schnürungsexperimenten auftritt. Das läßt vermuten, daß der herabsinkende Dotter in den letzterwähnten Fällen das dorsale Marginalplasma nicht in zwei Hälften gespalten hat.

Um Sicherheit zu erlangen, müßten freilich die Experimente wiederholt werden, vor allem sollte auch hier das Verhalten des Marginalplasmas genau untersucht werden.

b) *Relative Stabilität und Labilität der Plasmaorganisation der ersten Blastomeren unter verschiedenen Versuchsbedingungen*

In scheinbarem Gegensatz zu dem Experiment von SCHULTZE (1894), das die Regulationsfähigkeit des Marginalplasmasystems beweist, stehen die Befunde von BARFURTH (1893) und MORGAN. BARFURTH (1893) fand am Ei des Axolotls und MORGAN an demjenigen von Rana, daß regelrechte *Halbembryonen* erzeugt werden können, wenn eine Blastomere abgetötet und in Kontakt mit der überlebenden belassen wird. Es kommt in diesem Falle vermutlich zu einer Halbgastrulation, d. h. es wird statt eines ganzen und symmetrischen Urdarmdaches ein halbes Urdarmdach gebildet. Dieser Vorgang ist um so erstaunlicher, als sogar noch Transplantate aus der jungen Gastrula, selbst wenn sie nur eine präsumptive Hälfte des Organisatorbereiches umfassen, einen symmetrischen Urdarm bilden. Es müssen also im genannten Versuch ganz besondere Bedingungen herrschen, welche eine solche Regulation zum Ganzen *verhindern*. Das könnte darin begründet sein, daß die von Anfang an gegebene Ordnung des Marginalplasmas in der überlebenden Blastomere unverändert bestehen bleibt, d. h. daß es in einem halben Ring ange-

ordnet bleibt und sich nicht zum normalen Ring schließt. Dann wird das sich bildende Urdarmdach auf der Medianseite nicht an die Oberflächenrinde, wie in allen anderen Versuchen, sondern an die Furchenrinde grenzen. Diese Vermutung ließe sich experimentell nachprüfen.

Wird aber nach Abtötung der einen Blastomere die andere in Zwangslage verbracht, so entstehen die BORNschen Strömungen; die Eiplasmen ordnen sich zum vollständigen Ring um, und jetzt entstehen keine halben, sondern ganze Embryonen. Es scheint, ähnlich wie bei den SCHULTZESchen Doppelbildungen, eine bilateral-symmetrische Ordnung des Marginalplasmas zustande zu kommen, die die Bildung eines symmetrischen Urdarmes ermöglicht.

Gerade die hier angeführten Versuche zeigen noch einmal mit aller Deutlichkeit, daß die plasmatische Organisation des Eies und auch der ersten Blastomeren unter gewissen Bedingungen eine deutliche Stabilität zeigen, die bis zur Entwicklung von Halbembryonen gehen kann und daß dieselbe Struktur nach schwerebedingten Strömungen eine bilaterale Ordnung annehmen kann.

§ 68. *Entwicklungsleistungen*

von fragmentierten und abnorm zusammengesetzten Furchungsstadien

Wie alle bisher ausgeführten Versuche an Eiern oder jungen Furchungsstadien erkennen lassen, ist ein relativ großer Anteil der dorsalen Randzone notwendig, um die Bildung eines Embryos zu ermöglichen. Bei den Eiern der Urodelen ist die Ausdehnung der dorsalen Randzone von außen nicht zu erkennen, sie kann vielmehr erst aus dem Ausfall der Zerteilungsversuche erschlossen werden.

Diese lassen alle die Annahme zu, daß das der Embryobildung fähige Randzonenmaterial jederseits mindestens um ca. 45° seitlich über die Mediane hinausreicht. Auf das Schema der jungen Gastrula bezogen (s. § 75), würde das bedeuten, daß nur der zentrale Teil der dorsalen Randzone für die Embryobildung maßgebend ist, daß der präsumptive Somitenbereich, der zwischen 45° und 90° von der Mediane liegt, der Embryobildung unfähig ist. Zu diesem Schluß ist schon FANKHAUSER (1930) bei seinen Zerteilungsversuchen an ungefurchten Eiern gekommen. Zum selben Ergebnis führen auch die Experimente, die RUUD (1925) an isolierten Furchungsblastomeren und MANGOLD und SEIDEL (1927) an verschmolzenen Furchungsstadien gemacht haben.

RUUD gelang es, die vier ersten Blastomeren des Eies isoliert zu züchten. In der Regel entstanden aus diesen vier Fragmenten eines Eies zwei Embryonen und zwei Bauchstücke. In einem Falle entwickelten sich sogar drei Bauchstücke und ein Embryo. Alle diese Fälle können erklärt werden mit der Annahme, daß der für die Embryobildung maßgebende Teil der dorsalen Randzone zu je ca. 45° über die Mediane hinausreicht.

MANGOLD und SEIDEL legten zwei enthüllte Keime auf dem Zweizellenstadium kreuzförmig übereinander. Die hantelförmig ausgezogenen Keime verschmolzen später zu Einheitsblastulae. Auch hier kann die Annahme, daß die

dorsale Randzone in ihrer Ausbildung schon auf dem Zweizellenstadium festgelegt ist und daß die erste Furche in verschiedenen Winkeln zur Mediane einschneiden kann, die verschiedenen auftretenden Typen erklären. Es können, je nach dem Einschneiden der Furchen, verschiedene Kombinationen der zentralen Randzonenbereiche erwartet werden, die, je nach ihrer Trennung oder Verschmelzung, Einheitsbildungen, zwei-, drei- und vierachsige Embryonen entstehen lassen. Homoplastische und heteroplastische Verschmelzungsversuche ergaben denn auch fünf Einheitsbildungen (Riesenkeime), 22 Doppel-, 5 Dreifach- und 4 Vierfachbildungen. Die Entstehung der Riesenkeime macht die Annahme zu einem logischen Postulat, daß die Bezirke der gesamten Randzone noch nicht endgültig zu Chorda, Somiten, Urwirbeln, Nieren und Seitenplatte bestimmt sind. Vielmehr muß angenommen werden, daß die Randzonenbereiche auf diesem Stadium noch plastische Blastemfelder sind, die sich erst während der Gastrulation auf Grund der neuen Topographie endgültig organisieren werden (s. § 86).

Die Achsensysteme der Mehrfachbildungen waren in der Regel vollständig. Da diese häufig nur von *Teilen* der Randzone abgeleitet werden müssen, bestätigt sich auch hier die Fähigkeit der Randzone zur Selbstorganisation und zu komplementärer Induktion, die in § 86 genauer dargestellt wird. Wesentlich seltener, als nach dem Kombinationsschema zu erwarten gewesen wäre, traten Kümmerbildungen auf, die auf kleine laterale Randzonenteile zurückgeführt werden müssen. Diese bestanden aus schwachen Neuralsträngen und Mesoderm ohne Chorda. Dabei folgen die schwachen Neuralrohre oftmals in auffallendem Maße den gebrochen verlaufenden Materialgrenzen der beiden Partner. Es scheint, als ob das präsumptive Neuralmaterial besser auf die schwachen Induktionswirkungen der unterlagernden Randzone anspricht als die anstoßende präsumptive Epidermis des benachbarten Partners (s. § 87). Das Ausbleiben von Kümmerbildungen aus lateralen Randzonenteilen in den Versuchen von RUUD, ihre Seltenheit in den oben besprochenen Experimenten und in denjenigen FANKHAUSERS an ungefurchten Tritoneiern sei als wesentlich festgehalten. Es scheint dieser Befund für eine quantitative Abstufung der Tendenzen im Blastemfeld der Randzone zu sprechen, analog den Gefällen in den Blastemfeldern des Seeigelkeimes. So wird auch für die Randzone die Annahme nahegelegt, daß schwache marginale Tendenzen von den Tendenzen der Umgebung überwältigt werden: das Randzonenmaterial wird in diesem Falle ektodermisiert. Dieser Vorgang, der für die hier besprochenen Beispiele nur postuliert werden kann, wurde durch eine Reihe von Transplantationsexperimenten nachgewiesen und soll an anderer Stelle genau erörtert werden.

Eine kurze Diskussion verdienen weiterhin die Versuche von VINTEMBERGER u. a., denen DALCQ und PASTEELS (1937–38) eine Deutung zu geben versuchen, die sich nur schwer mit den übrigen hier dargestellten Befunden in Einklang bringen läßt. Isolierte Mikromeren des Achtzellenstadiums von *Rana fusca*, die nach den Markierungsversuchen von VINTEMBERGER normalerweise Chorda und Somiten gebildet hätten, entwickelten sich unter den Bedingungen der Isolation in der Großzahl der Fälle (88%) zu Mikroblastulae, ohne histo-

logische Differenzierung von Achsenorganen. Nur in 12% der Fälle entstand Chorda- oder Neuralmaterial. Niemals wurde ein System dorsaler Achsenorgane entwickelt. Wurde dagegen dasselbe Material auf einen Sockel von Entodermzellen aus dem vegetativen Bereich der Blastula aufgepflanzt, so bildeten sich Keime, an denen später Gastrulationsvorgänge auftraten. Immerhin traten auch hier in 31% der Fälle keine Achsenorgane auf. In 26% der Fälle entstand entweder Chorda- oder Neuralgewebe. Bei 43% der Versuchskeime wurde ein dorsales Achsensystem mit Chorda, Somiten und Neuralrohr gebildet. Es fand ferner PISANO (1939, 1940) bei Bufo und Axolotl, STREET bei Triturus ebenfalls, daß die animalen Anteile des Organisations in den Mikromeren isoliert nicht differenzierungsfähig sind. Die negative Leistung der isolierten Mikromeren sollte wohl etwas vorsichtiger gedeutet werden, als DALCQ und PASTEELS dies tun. Denn, wie später gezeigt wird (§ 75, a), schafft die Isolation von Keimteilen keine optimalen Bedingungen für die später einsetzende Topogenese und Differenzierung. Zudem ist daran zu erinnern, daß die Mikromeren nur die dorsalen Anteile des Chordabereiches enthalten. Gerade diese zeigen in den Isolationsexperimenten relativ schwache Differenzierungstendenzen, die sich unter nicht optimalen Bedingungen nur schwer durchsetzen. All das läßt die geringe Leistung der Mikromeren auch ohne Zusatzhypothese verständlich erscheinen.

Die Mehrleistung des aus Entoderm und Mikromeren kombinierten Keimes darf deshalb nicht ohne weiteres, wie dies DALCQ und PASTEELS wollen, auf besondere induktive Wirkungen des Entoderms bezogen werden. Einmal verbessert das vergrößerte Keimvolumen dessen Vitalität, wie HOLTFRETERS Versuche klar erkennen lassen. Zudem erleichtert die positive Affinität, die zwischen Entoderm und Randzone besteht, die Gestaltungsbewegungen der Randzone (s. § 97). Damit werden auch für die folgende Differenzierung relativ günstige topogenetische Bedingungen geschaffen.

Ob diese beiden Wirkungen des Entoderms allein die Mehrleistung der Mikromeren vollständig zu erklären vermögen, kann erst durch weitere Experimente entschieden werden. Jedenfalls dürfen aber die Versuche, so wie sie mitgeteilt wurden, nicht als Beweis für eine spezifische morphogenetische Wirkung des vegetativen Bereiches angesprochen werden.

3. Kapitel

Physiologie

§ 69. *Chemische und physikalisch-chemische Zustandsänderungen während der normalen Furchung und Blastulabildung*

Während die Verteilung der organbildenden Plasmapbereiche bis zum Stadium der jungen Gastrula keine entscheidenden Veränderungen durchmacht, scheint die biochemische Organisation des Keimes in dieser Phase eine starke Um- und Ausgestaltung zu erfahren. Diese Annahme wird bereits durch die wenigen und zum Teil recht lückenhaften Befunde, die bis jetzt vorliegen, gestützt.

a) *Das Plasma.* Schon die Schnittuntersuchung mit gewöhnlichen histologischen Methoden zeigt, daß vom Eistadium bis zur Blastula die Dotterplättchen kleiner werden und das basophile Zytoplasma zunimmt. Diese Veränderungen sind besonders ausgesprochen im Bereich der Marginalzone und des animalen Pols.

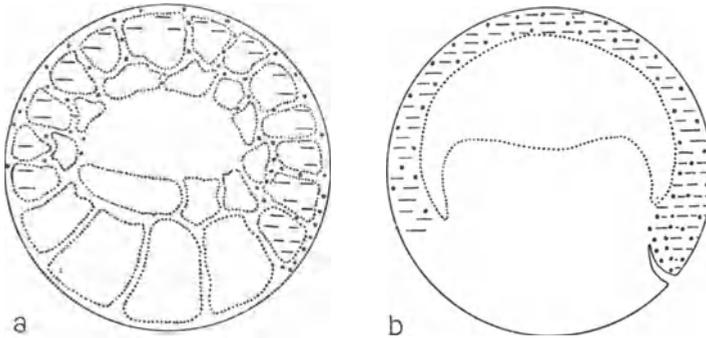


Abb. 62.

Lage der basophilen Granula (Punkte) und der sulfhydrylhaltigen Proteine (Striche) (nach BRACHET 1938). — a) Bei der jungen Blastula. b) Bei der Gastrula.

Die sulfhydrylhaltigen Proteine (Abb. 62a, b), die mit der Methode von GIROUD-BULLIARD nachweisbar sind, nehmen deutlich zu, besonders in den Zellwänden der Blastulazellen finden sich Granula, die diese Reaktion geben (BRACHET 1940). Auch mit der Pyroninfärbung, die nach BRACHET besonders Ribosenukleoproteide färbt, ist eine Zunahme von färbbaren Granula, besonders in der Peripherie der Zellen, festzustellen. Alle diese Beobachtungen lassen vermuten, daß im Zytoplasma bis zum Blastulastadium eine kräftige Vermehrung sulfhydrylhaltiger Proteine und ribosenukleoproteidhaltiger

Strukturen stattfindet. Diese Stoffe scheinen zum Teil wenigstens in mitochondrienartigen Körperchen im Zytoplasma auftreten.

b) *Die Zellkerne.* Es ist schon mehrfach darauf verwiesen worden, daß die starke Vermehrung der Zellkerne während der Furchungsteilungen zu einer Zunahme der spezifischen Kernproteine und der in ihnen eingelagerten Thymonukleinsäure führt.

Ferner zeigt das Kernvolumen der Urodelenblastula nach SCHÖNMANN eine charakteristische Größenabnahme auf dem Stadium der jungen Blastula. Hier unterbleibt das rhythmische Kernwachstum während der Interphase. Das hat zur Folge, daß die Kerne der späteren Blastula nur $\frac{1}{8}$ des Volumens der Kerne der früheren Stadien aufweisen. Diese Kerngrößenabnahme ist nach SCHÖNMANN (1938) streng phasenspezifisch (Abb. 63). Welche physiologische Bedeutung diesem Vorgang zukommt, ist noch unbekannt.

Nach BRACHET (1938) zeigen die Kerne der älteren Blastula eine sehr deutliche Sulphydrilreaktion, während die Kerne der jüngeren Stadien viel schwächer reagieren. Ob diese Zunahme der sulphydrilhaltigen Proteine in die gleiche Phase wie die Abnahme der Kerngrößen fällt, kann auf Grund der Angaben von BRACHET nicht gesagt werden.

Jedenfalls sind die Befunde von BRACHET und SCHÖNMANN Hinweise auf eine wesentliche Zustandsänderung der Zellkerne auf dem Blastulastadium.

c) *Bildung der Blastocoelflüssigkeit.* Schon auf frühen Furchungsstadien bildet sich im animalen Bereich ein Spaltraum, der auf späteren Stadien zur geräumigen Blastulahöhle wird. Diese Flüssigkeit, die für die Turgeszenz des Keimes und wohl auch für den Ablauf der Gastrulation von Bedeutung ist, ist nach den Messungen von BUYTENDIJK und WOERDEMAN (1927) deutlich alkalisch. Sie hat ein pH von 8,4–8,6. Interessanterweise ist ihr pH gleich wie dasjenige der Urdarmflüssigkeit.

d) *Affinität der Blastomeren.* Mehrfach wurde auch die Frage geprüft, welche Kräfte die isolierten Furchungs- und Blastulazellen zueinander führen und sie dann zusammenhalten (ROUX 1894, 1896). HOLTFRETER (1939) konnte neuerdings zeigen, im Gegensatz zu der früher geäußerten Ansicht von ROUX, daß zwischen isolierten Zellen der Morula und Blastula keine Anziehung auf weitere Distanz, also kein Zytotropismus bestehe. Die isolierten Zellen wandern ruhelos umher, und erst wenn mehrere von ihnen sich zufällig berühren und sich zu einem größeren Verband vereinigen können, dann runden sie sich ab und kommen zur Ruhe. Diese Zellen zeigen also *keinen echten Zytotropismus*.

Dagegen lassen sie eine deutliche *Thigmotaxis* erkennen. Denn die ruhelose Wanderung der Zellen hört sofort auf, wenn sie mit anderen in Kontakt kommen und so eine größere Einheit bilden. Dabei besteht die ausgesprochene Tendenz, eine möglichst kleine, also kugelförmige Oberfläche zu bilden. Demnach besteht bei direktem Kontakt eine Anziehungskraft zwischen den einzelnen lebensfrischen Zellen. Diese führt einen innigen, nicht elektiven Zusammenschluß der Zellelemente herbei. Denn am Aufbau solcher einheitlicher Zellkugeln können sich wahllos Entoderm- und Ektodermzellen beteiligen, wie HOLTFRETER gezeigt hat.

Demnach besteht vor der Gastrulation zwischen isolierten Zellen und Zellverbänden eine *nicht elektive Affinität* zueinander, die sich darin äußert, daß die Zellen sich mit ihrer Furchenrinde aneinanderlagern und eine gemeinsame, möglichst kleine Außenrinde bilden. Man kann daraus schließen, daß das Ektoplasma der verschiedenen Keimbereiche während Furchung und Blastulabildung bis zum Stadium der jungen Gastrula in den verschiedenen Keimbereichen noch *keine deutliche Differenzierung in den Oberflächeneigenschaften* zeigt. Dieser Umstand ermöglicht Keimverschmelzungen und Transplantationen auf Furchungs- und Blastulastadien.

§ 70. *Versagen abnormer Kernplasmakombinationen
während der Furchung und der Blastulabildung*

Wie wir in § 69 sahen, spielen sich im Normalkeim vom Ei bis zur Blastula verschiedene Veränderungen ab, die histochemisch nachweisbar sind. Vor allem ist die Zunahme sulfhydrylhaltiger Proteine in den Kernen und im Plasma, und die reichliche Bildung von Ribosenukleoproteiden im Zytoplasma gefunden worden. Auch der Thymonukleinsäuregehalt der Kerne scheint anzusteigen. Alle diese Erscheinungen weisen auf eine reichliche Synthese von Zytoplasmaproteinen hin, wenn man CASPERSSONS Befunde und Deutungen heranzieht. Denn nach CASPERSSON (1941) ist das vermehrte Auftreten von Ribose- und Thymonukleoproteiden als Anzeichen starker Proteinvermehrung aufzufassen.

Es stellt sich nun die Frage, wie die Proteinsynthese in der Periode Ei-Blastula bei abnormkernigen Keimen abläuft. Leider läßt sich heute diese Frage nur stellen, aber nicht eindeutig beantworten. Wohl sind schon verschiedenartige abnormkernige Keimtypen experimentell hergestellt worden, aber ihre Entwicklung ist bisher in keinem Falle mit histochemischen Methoden verfolgt worden. So kann es sich nur darum handeln, anhand verschiedener Beispiele zu zeigen, in welcher Weise das Problem der Proteinbildung analysiert werden könnte.

Von besonderem Interesse sind die Zytasterkeime, die FANKHAUSER (1929) zum ersten Male für die Amphibien beschrieben hat. Der Kern hat sich bei diesen Keimen aus unbekanntem Gründen nicht weiter geteilt, sondern nur der plasmatische Asterapparat. So entstehen gut zellulierte Blastulae mit kernlosen Zellen. Bei diesen Keimen könnte man der Frage nachgehen, wie weit die Bildung der Proteine und besonders der Ribosenukleoproteide von der normalen Entwicklung abweicht, insbesondere, ob bei diesen Keimen weniger Proteine als normal entstehen. Die Zytasterkeime sind nicht imstande zu gastrulieren.

Auch gewisse bastardkernige Keime können das Blastulastadium nicht überschreiten. So entwickelt sich der diploide Bastard Triton palmatus ♀ × Salamandra ♂ nach SCHÖNMANN (1938) normal bis zur jungen Blastula (Abb. 63). Dann treten reichlich abnorme Mitosen auf und im Anschluß daran entstehen zahlreiche pyknotische Kerne, die zugrunde gehen. Diese Kernletalität

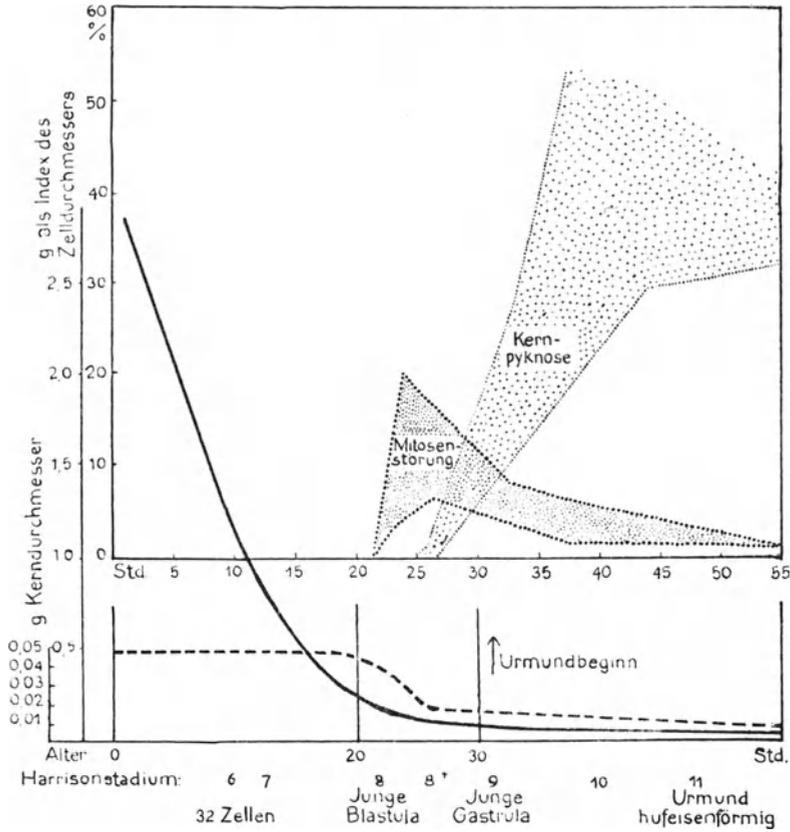


Abb. 63.

Schema, zeigt das zeitliche Zusammentreffen von Mitosestörung und Kerngrößenabnahme auf dem Stadium der jungen Blastula der Bastardkombination Triton palmatus ♀ × Salamandra ♂ (nach SCHÖNMANN 1938). --- = Kurve der Kerngrößen

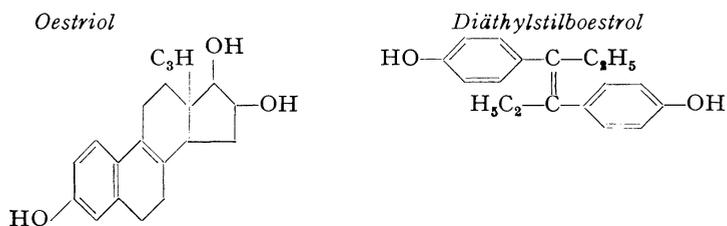
ist phasenspezifisch und erfolgt in der Periode, in der normalerweise die schon erwähnte Volumenverkleinerung der Kerne einsetzt. Da vermutlich in dieser Phase die von BRACHET gefundene Zunahme der SH-haltigen Proteine in den Kernen beginnt, ist zu erwarten, daß auch bei dieser Entwicklungsstörung mit histochemischen Methoden wertvolle Aufschlüsse über die Vermehrung der Proteine erzielt werden können.

Wesentlich weniger weit entwickelt sich der von BOEHRINGER (1938) untersuchte Bastardmerogon (Triton palmatus - Plasma × Salamandra - Kern). Die Störungen der Mitose setzen deutlich früher als bei den von SCHÖNMANN untersuchten Zyklen ein und sind von größerer Intensität und Mannigfaltigkeit. Vergleicht man die Entwicklung der völlig kernlosen Zytasterkeime FANKHAUSERS, so ist deren Lebensfähigkeit eher besser als diejenige der Bastardmerogone. Im Sinne der Befunde von CASPERSSON könnte angenommen werden, daß die artfremden Kerne eine *abnorme Proteinbildung* erzwingen,

die sich toxischer auswirkt als die stark verminderte Proteinbildung, wie sie in den Zytasterkeimen vermutet werden kann. Diese Hinweise mögen genügen, um zu zeigen, wie das Problem der Proteinbildung bei verschiedenen Kernkombinationen an Amphibienkeimen experimentell geprüft werden könnte.

§ 71. Hemmung der Furchungsteilungen durch weibliche Sexualhormone

Einen weiteren aussichtsreichen Weg zur Analyse der Furchungsvorgänge erschließen die Versuche TÖNDURYS (1943). Ihm gelang es, die Furchungsmitosen des Tritoneies durch weibliche Sexualhormone tiefgreifend zu beeinflussen. Oestriol und Oestradiol wirkten in einem Konzentrationsbereich von 1:200000 bis 1:1000000, das im Körper nicht vorkommende Stilboestrol zwischen 1:300000 bis 1:1000000.



Stärkere Konzentrationen (1:300000 bis 1:500000) hoben das weitere Teilungsvermögen einzelner Blastomeren völlig auf. So entstanden Halb-, Viertels- oder Dreiviertelsblastulae, je nach der Zahl der ungeteilt gebliebenen Blastomeren. Die Furchungsstörungen konnten aber auch erst auf dem 8-32-Zellenstadium auftreten und den ganzen Keim erfassen. Nur wenige stark gestörte Stadien überlebten das Neurulastadium. An einzelnen Halblastulae kann die ungeteilte Halblastomere abgestoßen werden und Gastrulation und Neurulation normal ablaufen.

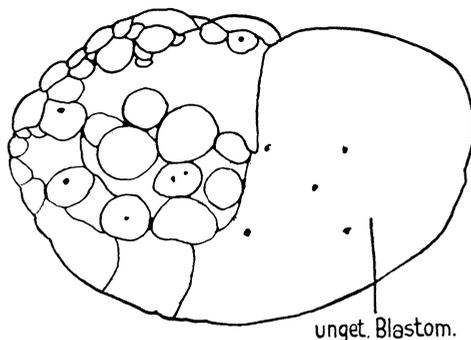


Abb. 64

Furchungshemmung nach Behandlung mit Stilboestrol (nach TÖNDURY 1943). Eine Blastomere ist ungeteilt geblieben.

Sowohl bei den stark als auch bei den schwach gestörten Keimen treten schwere Mitosestörungen auf, die zum Teil ähnlicher Art sind wie die von SCHÖNMANN und BOEHRINGER an abnormkernigen Keimen gefundenen. Vor

allem finden sich Chromosomenabsprengungen, die zu hypo- und hyperploiden Kernen führen. Das Auseinanderrücken der Tochterchromosomen ist verzögert und oft bleiben Chromatinbrücken zwischen den Tochterkernen stehen.

Die Reaktion der Keime auf die angewandten Konzentrationen scheint sehr variabel zu sein. Auch das Auftreten der Halbbildungen läßt sich nicht mit bestimmten Versuchsbedingungen korrelieren. Wesentlich ist nur der eine gesicherte Befund, daß die weiblichen Sexualhormone bereits auf die Mitosen der frühen Furchungsstadien einwirken. Demgegenüber verändert das Testosteron nur die Vorgänge der Gastrulation und Neurulation (s. § 115), während die Mitosen der frühen Furchungsstadien unbeeinflusst bleiben. Angesichts der wenigen bis jetzt vorliegenden Angaben ist eine eingehende Interpretation dieser interessanten Befunde noch nicht möglich. Weitere Experimente sind abzuwarten.

§ 72. *Die Strukturwandlungen während Furchung und Blastulabildung in ihrer Bedeutung für die Organisierung der keimblattbildenden Blasteme*

Auf dem Stadium der jungen Gastrula setzen umfassende determinative und topogenetische Vorgänge ein. Diese spielen sich ab innerhalb oder zwischen den großen zellreichen Blastemen der Keimblätter. Auf dem Eistadium erkennen wir bereits die Vorläufer der Keimblattblasteme in den Plasmabereichen des Eies: dem vegetativen, dem marginalen und dem animalen Plasma. Diese Plasmen bedürfen der zellulären Organisation, das heißt der Ausstattung mit einem ganzen Apparat von Zytosystemen (Matrix, Mitochondrien, Zytoplasma, Zellkerne), um als Blasteme funktionieren zu können. Die Umwandlung der Plasmabereiche in Blasteme vollzieht sich Schritt für Schritt während Furchung und Blastulabildung.

a) *Topik und Entwicklungsmechanik der Plasmabereiche des Eies im Verlaufe der Furchung und der Blastulabildung*

Während sich an der Lagerung der drei großen Bereiche in den Grundzügen nichts ändert, verschiebt sich ihre relative Ausdehnung sehr erheblich. Der animale Bereich (das Material des künftigen Ektoderms) dehnt sich stark in der Fläche aus, vergrößert sich in zunehmendem Maße, besonders im Zusammenhang mit der Ausbildung des Blastocoels. Dementsprechend rückt der marginale Bereich (die Randzone) gegen und allmählich unter den Eiäquator. Der deutlich sichtbare graue Halbmond scheint nur dem vegetativen Bereich des Organisationszentrums, also vor allem seinem Kopfdarmanteil zu entsprechen, während der dorsale Anteil der Randzone im pigmentierten Bereich des Keimes zu suchen ist. Zugleich verkleinert sich die äußere Oberfläche des vegetativen Bereiches, und seine innere, dem Blastocoel zugewandte Fläche wölbt sich stark nach innen vor.

Auf den ersten Furchungsstadien lassen sich marginales und vegetatives Plasma durch Schwerkraftwirkungen verlagern ähnlich wie auf dem Eistadium. Die Gastrulation richtet sich nach der neuen Lage der Plasmaberei-

che. Die bilateralsymmetrische Verteilung des Organisatorbereiches kommt deutlich bei den Entwicklungsleistungen von Keimfragmenten zum Ausdruck, in prinzipiell derselben Weise, wie bei der Zerteilung des Eistadiums. Die dorsalen Anteile des Organisatorbereiches, die den ersten 2 Mikromeren zugeteilt werden, zeigen ein sehr reduziertes Differenzierungsvermögen, das aber nur graduell abweicht von demjenigen der gleichen Bezirke an der jungen Gastrula.

So liegen bisher keine entscheidenden Befunde vor, die zur Annahme berechtigen, daß sich der morphogenetische Funktionszustand und die Topik des marginalen und vegetativen Systems während Furchung und Blastulabildung wesentlich änderten. Dagegen kann kein Zweifel bestehen, daß bei der Umwandlung der Plasmabereiche des Eies in die zellulierten Blasteme der Gastrula wesentliche histophysiologische Leistungen vollbracht werden.

b) *Histophysiologische Organisation der Blasteme*

Einmal ist der Aufbau eines Systems von ektoplasmatischen Zellwänden, der Matrix, hervorzuheben. Das ganze Endoplasma wird von Zellwänden durchsetzt, die sich, zum Teil wenigstens, aus Material der Rinde oder der subkortikalen Bereiche des Eies aufbauen. Damit werden die Plasmabereiche in plastische, ausbreitungsfähige, relativ stabile Einheiten umgewandelt. Ihre reichliche Bekernung dürfte für die später einsetzenden Vorgänge der Proteinbildung und Differenzierung von Bedeutung sein. Das Versagen fremdkerniger Kombinationen auf frühen Furchungsstadien, vermutlich auf bestimmten kritischen Phasen, scheint anzudeuten, daß sich während der Blastulabildung wichtige Umstellungen in den Kernfunktionen vollziehen. Auch die Vermehrung sulfhydrylhaltiger Proteine und der Mitochondrien deutet auf den Ausbau des gesamten Stoffwechselapparates. Damit eng verknüpft scheint der noch wenig untersuchte Abbau des Dotters und die Vermehrung des Zytoplasmas im animalen und im marginalen Bereich zu sein. So bauen sich die physiologisch aktiven Blasteme der jungen Gastrula auf. Ist in den Plasmabereichen des Eies vielleicht schon der Hauptanteil des Determinatorsystems angelegt, so scheint sich erst während der Furchung und während der Blastulabildung der komplizierte Realisatorapparat auszubilden, der für den normalen Ablauf von Determination und Topogenese unbedingt erforderlich ist. Gerade das Versagen von fremdkernigen Keimen, die sich zwar auf der Grundlage des normalen Plasmamusters der Eizelle entwickeln, aber schon während der Gastrulation eine Fehlentwicklung einschlagen, scheint darauf hinzudeuten, daß das normale Plasmamuster allein den Anforderungen nicht genügt, die der Aufbau des normalen Realisatorapparates stellt. Eine Analyse der Entwicklungsarbeit von Keimen mit disharmonischen Kernplasmakombinationen, die mit histophysiologischen Methoden durchgeführt würde, dürfte hier weitere wesentliche Aufschlüsse bringen.

So scheint die Phase der Furchung und der Blastulabildung der Amphibien ausgezeichnet zu sein durch geringe determinative Veränderungen und umfassende Aufbauvorgänge in der blastematischen Organisation.

4. T E I L

DIE FUNKTIONEN DER BLASTEME
BEI DER BILDUNG DER EMBRYONALEN GRUNDGESTALT
(GASTRULATION UND NEURULATION)

1. Kapitel

Normogenese

§ 73. *Normogenese der embryonalen Grundgestalt von der jungen Gastrula
bis zur späten Neurula*

Mit der Bildung der Urmundgrube an der Blastula setzen umfangreiche Gestaltungsvorgänge ein, die im wesentlichen ihren Abschluß erst auf dem Stadium der späten Neurula finden. In dieser Gestaltungsphase entsteht aus der kugeligen Keimblase die *typische Grundgestalt des Wirbeltierembryos*. Wohl sind zahlreiche Organe noch nicht gesondert, aber die großen organbildenden Bereiche, die Keimblätter haben jetzt schon die Lagerung erreicht, die für den Grundplan der Wirbeltiere bezeichnend ist. Diese Umwandlung der Blastula in die embryonale Grundgestalt geht in einigen Phasen vor sich, die sich zunächst morphologisch, dann aber auch entwicklungsmechanisch gut charakterisieren lassen.

1. Phase: *Einrollung des Entoderms, insbesondere des Kopfdarmblastems*, von der ersten Invaginationsrube bis zur Ausweitung des Kopfdarmes (Stadium 10–11). Siehe Normentafel, § 54. Dauer bei 18° ca. 6–7 Stunden (Triton taeniatus).

Zu Beginn der Gastrulation kontrahiert sich die Außenfläche des Kopfdarmblastems (Abb. 65a, b) napfförmig und seine dorsale, dem Blastocoel zugewandte Innenfläche beginnt sich eng an die dorsale Innenfläche des animalen Daches anzulegen. Darin äußert sich sehr wahrscheinlich das Auftreten einer starken interfazialen *Affinität* (s. § 97), die bei der Blastula noch nicht bestanden hat (s. Abb. 65a). Dann vertieft sich die Urmundgrube, und daran schließt sich die eigentliche Bildung eines Invaginationsschlauches mit einem Lumen, das zunächst spaltförmig ist. Die interfaziale Kontaktfläche zwischen Kopfdarmblastem und animalen Dach vergrößert sich in dem Maße, in dem die Einstülpung fortschreitet. Am Ende dieser Phase beginnt sich das Vorderende des eingestülpten Kopfdarmes blasig zu erweitern (Abb. 65d).

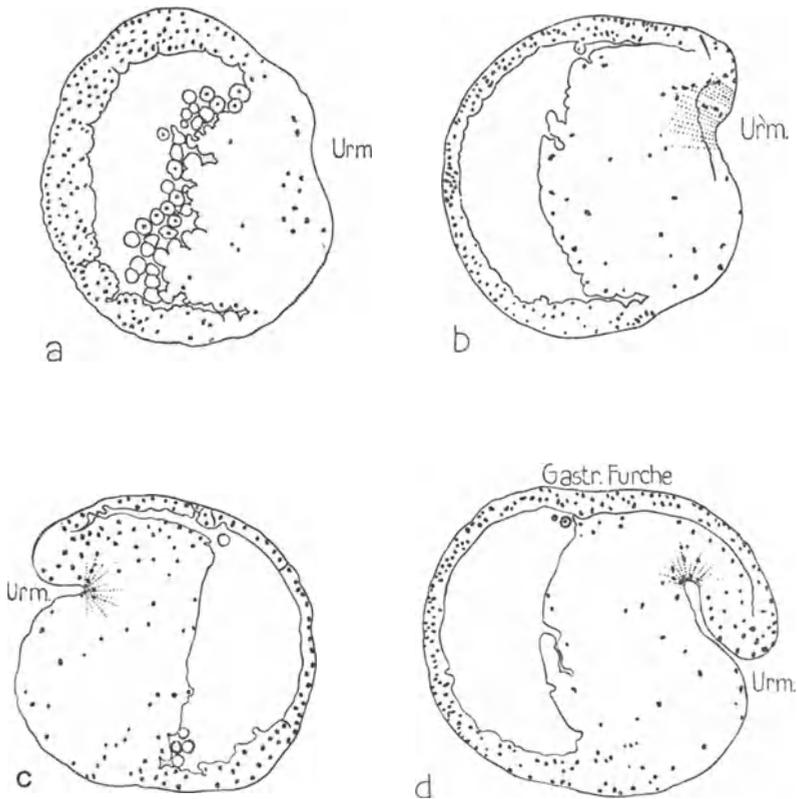


Abb. 65

Die Bildung der Invaginationsgrube und des Kopfdarmes, dargestellt an Sagittalschnitten durch Gastrulae von *Triton alpestris* (Orig.). — a) Stadium 9, flache Urmundgrube. Noch kein interfazialer Kontakt zwischen Kopfdarm und Blastulawand. b) Stadium 10, jung. Urmundgrube vertieft, interfaziale Kontaktzone zwischen Kopfdarmblastem und Gastrulawand. c) Stadium 10, alt. Vertiefte Urmundgrube. d) Stadium 11, jung. Sichelförmiger Urmund. Der Vorderrand des Kopfdarmblastems ist an der von außen sichtbaren Gastrulationsfurche zu erkennen.

2. Phase: *Einrollung des vorderen Chordamesoderms*, von der Ausweitung des Kopfdarmes bis zum Erscheinen eines schlitzförmigen Urmundes (Stadium 11–12). Siehe Normentafel, § 54. Dauer bei 18° ca. 10 Stunden (*Triton taeniatus*).

Der Urmund ist anfangs sichel- und hufeisenförmig. Der Kopfdarm weitet sich rasch zu einer dünnwandigen Blase aus und verdrängt das Blastocoel (Abb. 67). Die Grenze zwischen dem vordringenden Kopfdarmrand und dem Blastocoel ist häufig durch eine schwache Furche, «Gastrulationsfurche», angedeutet und von außen sichtbar. So kann das Fortschreiten der Gastrulation auch mit Hilfe dieses Kennzeichens verfolgt werden. Das Chordasomitenblastem der vorderen Körperregion passiert nun die Urmundlippe. Im Keim-

inneren sondert sich das Mesoderm vom Entoderm und schiebt sich als lockeres Blatt zwischen Entoderm und Ektoderm ein. Die Urmundfurche umgreift das Entoderm immer mehr, das zuletzt noch als Dotterpfropf erscheint und schließlich ganz im Urmundspalt verschwindet.

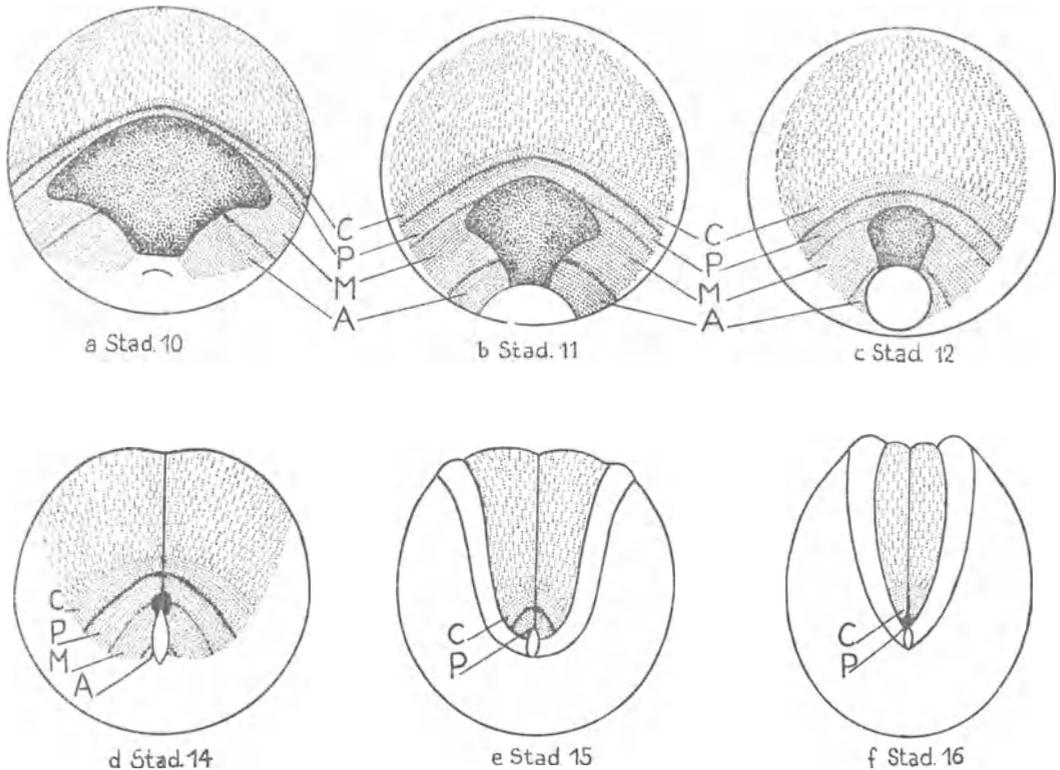


Abb. 66

Die Verlagerung der Blasteme der dorsalen Randzone in der Keimoberfläche während der Gastrulation beim Urodelen *Triturus pyrrhogaster* (NAKAMURA 1938). Chorda dunkel, Somitenbereich hell punktiert. Der Somitenbereich ist unterteilt in einen vorderen (A), mittleren (M), hinteren (P) und kaudalen (C) Bereich (s. a. Abb. 70).

3. Phase: *Sonderung der Chorda und Erscheinen der Rückenrinne*, vom spaltförmigen Urmund und dem ersten Sichtbarwerden der Rückenrinne bis zum Erscheinen der Neuralplatte (Stadium 13–14). Siehe Normentafel (Abb. 38). Dauer bei 18° ca. 10 Stunden (*Triton taeniatus*).

Am Anfang dieser Phase (schlitzförmiger Urmund = Stadium 13) erscheint in der dorsalen Mediane eine zunächst noch kurze Eindellung, die erste Andeutung der *Rückenrinne*. Sie wird durch die sich vom Mesoderm absondernde Chordaanlage hervorgerufen, die sich fest mit dem überlagernden Ektoderm

verbindet. Das Lumen des Urdarmes vergrößert sich rasch (Abb. 67a-c). Chorda und Rückenrinne strecken sich mehr und mehr in die Länge. Das Chordamesoderm der mittleren Rumpfregeion verschwindet im Keiminneren (Abb. 66d). Der Vorderrand des Mesodermmantels verschiebt sich im Keiminnern kranialwärts (Abb. 69a).

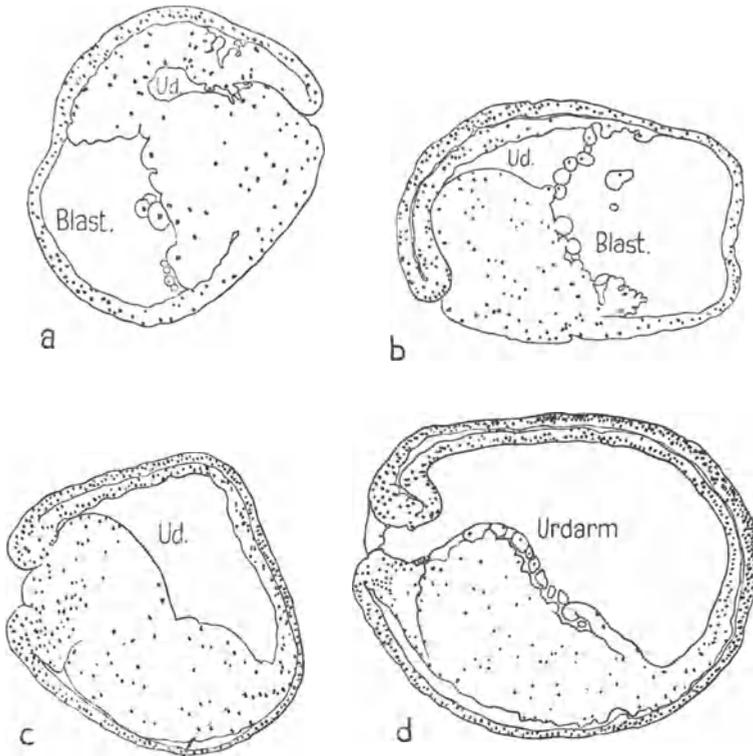


Abb. 67

Die Ausweitung des Urdarmes und die Verdrängung des Blastocoels dargestellt an Sagittalschnitten durch Gastrulae von *Triton alpestris* (Orig.). — a) Stadium 11, beginnende Ausweitung des Kopfdarms. b) Stadium 11, vorgeschrittene Ausweitung. c) Stadium 12-13, Blastocoel verdrängt. d) Stadium 14. Maximale Ausdehnung des Urdarms.

4. Phase: *Neurulation*. Von der Begrenzung der Neuralplatte bis zum Schluß der Wülste (Stadium 15-19). Siehe Normentafel (Abb. 38). Dauer bei 18° ca. 10 Stunden (*Triton taeniatus*).

Die deutlich pigmentierte Neuralplatte grenzt sich durch von Epidermis bedeckte Wülste ab. Die Wülste wölben sich allmählich auf und schließen sich zum Rohr. Die Epidermis über dem Neuralrohr verschmilzt in der Mediane. Die Einrollung des Chordamesoderms des Hinterrumpfes kommt zum Abschluß (Abb. 66e, f). Der Vorderrand des Mesodermmantels erreicht die Hyomandibularregion, wo er stehen bleibt (Abb. 69a). Parallel mit der Erhebung

der Neuralwülste wird das Lumen des Urdarmes, besonders des Vorderdarmes, erheblich verkleinert. Dementsprechend nimmt das spezifische Gewicht der Keime stark ab (BROWN 1941).

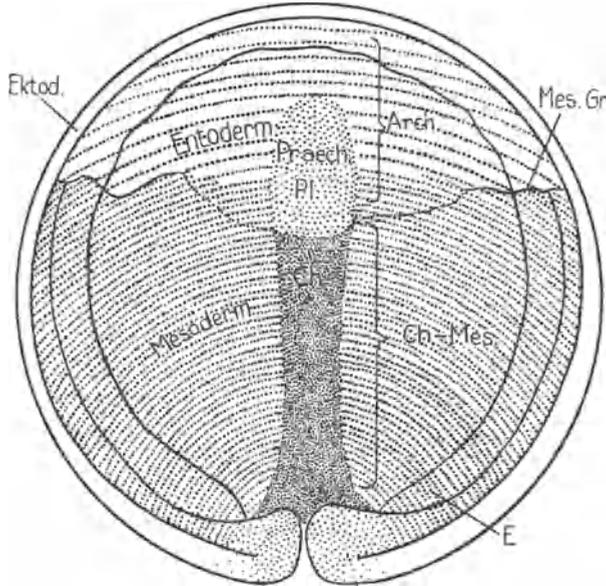


Abb. 68

Topik des Urdarmdaches der jungen Neurula (umgezeichnet nach Vogt 1929). Die Neuralplatte ist entfernt. Der kraniale Bereich des Urdarmdaches besteht aus Entoderm und prächordaler Platte (Praech. Pl.) und repräsentiert in der Hauptsache die archenkephale Zone. Daran schließt sich die Chordaplatte und der Mesodermmantel = der Chordamesodermbereich (Ch. Mes.).

Topik einiger Organbereiche auf dem Neuralstadium. Für das Verständnis der Organisatorwirkung ist es nötig, noch kurz auf die Topik des Urdarmdaches am Ende der Gastrulation einzugehen. Der vorderste Teil des Urdarmdaches, der das Vorderende der Neuralplatte unterlagert, nimmt eine Sonderstellung ein. Er bildet eine Übergangszone zwischen der entodermalen Vorderdarmwand und dem eigentlichen Chordamesodermmantel, der scharf vom Entoderm gesondert ist (Abb. 68). In der Mediane grenzt sich hier wohl eine Zellplatte, die prächordale Platte ab, diese entwickelt sich aber nicht zu Chordagewebe. Und die seitlich angrenzenden Blasteme sind im wesentlichen entodermales Kopfdarmdach, das nachträglich noch einige Muskelanlagen abgliedert, vor allem das mandibulare Mesoderm (Abb. 69b). Dieser prächordale Bereich unterscheidet sich also deutlich von dem kranial anschließenden Mesodermmantel. Wir bezeichnen ihn deshalb auch als archenkephalen Bereich, weil er die archenkephale Hirnzone unterlagert. Kurz nach Schluß der Neuralwülste bilden sich die beiden Kissen des mandibularen Mesoderms, die die Augen unterlagern und die ihrerseits den Hyomandibulartaschen aufliegen. In diesem Bereich liegt das Archenkephalon, das sich später in Tel- und Dienkephalon gliedert (Abb. 36a, b).

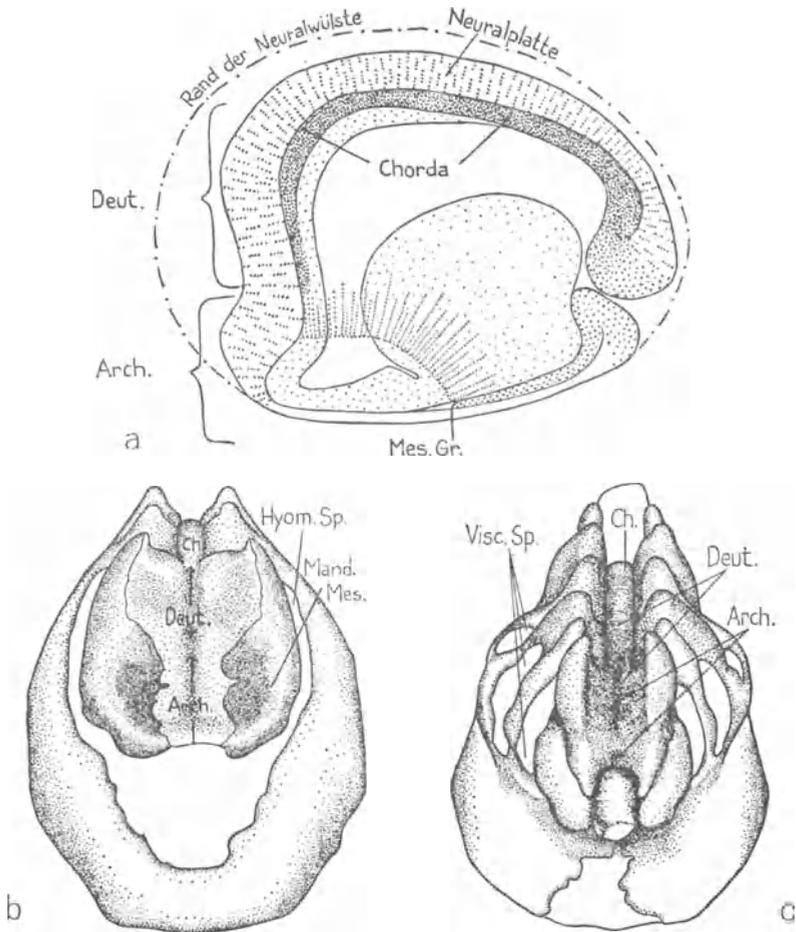


Abb. 69

Die Topik des Urdarmdaches und seiner Abkömmlinge. — a) Sagittalschnitt einer Neurula (umgezeichnet nach Vogt 1929) kraniale Mesodermgrenze (Mes.Gr.) bezeichnet, ebenso Ausdehnung der Chorda. Der archenkephale (Arch.) und der deuterocephale Bereich (Deut.) der Neuralplatte abgegrenzt. b) Frontalansicht der mesodermalen Hirnunterlagerung unmittelbar nach Schluß der Neuralplatte. Der median gelegene, hell punktierte Bereich der prächordalen Platte ist unterteilt in einen archenkephalen (Arch.) und deuterocephalen (Deut.) Bereich. Seitlich von ihr liegt das mandibulare Mesoderm (Mand. Mes.) das die Augenblasen unterlagert. Lateral davon die mesodermfreie Hyomandibulartasche (Hyom. Sp.) (nach ADELMANN 1932). c) Frontalansicht desselben Bereiches, wie bei b, auf dem Stadium der Schwanzknospe. Bezeichnungen wie bei b. Es sind drei Schlundspalten (Visc. Sp.) sichtbar (nach ADELMANN 1932).

Die Bezeichnung «Organisator», die für das ganze Urdarmdach angewandt wird, hat unglückseligerweise die Meinung aufkommen lassen, das ganze Urdarmdach sei einheitlich aus Chorda und Mesoderm aufgebaut. Wie wir sahen, trifft dies nicht für den prächordalen Bereich zu. Die Neuralplatte wird nur

in ihrem deuterokenphalen und im ganzen Rumpfbereich von Chordamesoderm unterlagert.

Im Bereich des Rumpfes lassen sich die Blasteme der Somiten, der Vorniere und der Blutzellen lokalisieren (Abb. 70).

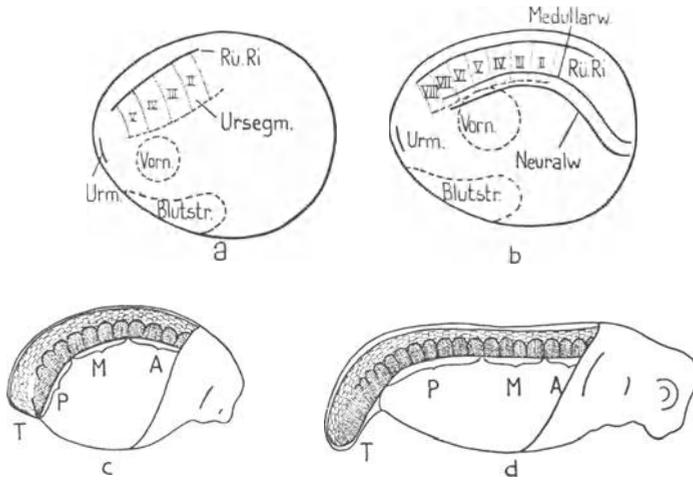


Abb. 70

Topik wichtiger mesodermaler Organbereiche nach der Gastrulation. Lage der kranialen Ursegmente, des Vornierenblastems und des Blutzellenstranges. — a) Beim Stadium der Rückenrinne (Stad. 14). b) Bei der jungen Neurula (Stad. 15) nach YAMADA (1937). c) und d) Die Topik und Entwicklung der Myotome der hinteren Rumpf- (P) und Schwanzregion (T). Nach NAKAMURA (1938).

In der Neuralplatte wurde die Lage des augenbildenden Blastems festgestellt und in der Kopfregion die Lage des Riechplakoden-, Linsen- und Hörblasenblastems (Abb. 71).

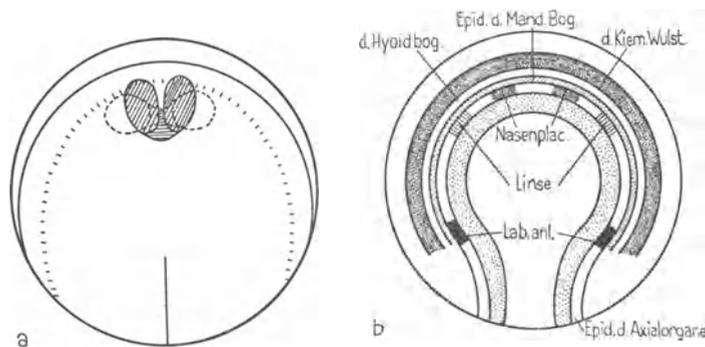


Abb. 71

Topik ektodermaler Organe auf dem Neurulastadium. a) Augenbildendes Blastem in der Neuralplatte (nach MANCHOT, 1929). b) Die ektodermalen Organe des Kopfes (nach RÖHLICH, 1931).

2. Kapitel

Entwicklungsmechanik§ 74. *Terminologisches*

Am Anfang der Gastrulation bildet der Amphibienkeim eine Hohlkugel, bei der noch keinerlei sichtbare Strukturen den Bauplan des Embryos erkennen lassen. Dagegen ist die *Organisation des Embryos* am Ende der Gastrulation, und noch ausgeprägter am Ende der Neurulation, in den wesentlichen Zügen bereits deutlich entwickelt. Die *Regionen* des *Kopfes* und des *Rumpfes* beginnen sich abzusetzen, und die drei Hauptschichten, die *Keimblätter*, Ektoderm, Mesoderm und Entoderm sind klar gesondert.

Seit den bahnbrechenden Arbeiten SPEMANNs ist diese Entwicklungsphase, in der der *Grundplan des Embryos* angelegt wird, so eingehend und vielseitig untersucht worden, daß gerade hier die *Eigenart der Blastemfunktionen* und ihre Abhängigkeit von stofflichen Faktoren besonders deutlich hervortritt. Wir erinnern einerseits an die Abhängigkeit der Organisatorleistung von der Lithium- (LEHMANN 1933–1938) und Rhodanidwirkung (RANZI 1939) und andererseits an die Auslösung der neuralen Entwicklung durch die neuralen Induktionsstoffe.

Diese stofflichen Wirkungen können aber nur dann richtig gewürdigt werden, wenn wir die *Entwicklungsmechanik* der Gastrulablasteme genau kennen. Gerade die Literatur der letzten Jahre zeigt deutlich, daß eine lückenhafte Kenntnis der Entwicklungsmechanik fast zwangsläufig zu unrichtigen Verallgemeinerungen führt.

Für die Beschreibung der Befunde bedürfen wir einer *Terminologie*, mit der das komplizierte Geschehen angemessen dargestellt werden kann. RAVEN (1938), HARRISON (1933, 1937) und andere haben in einleuchtender Weise klargestellt, daß die einfache Terminologie aus den Anfängen der entwicklungsmechanischen Forschung diesen Anforderungen nicht mehr entspricht. Deshalb wurde von verschiedenen Autoren (RAVEN 1933a–1938, LEHMANN 1933c, 1937, und andere) eine Bezeichnungsweise vorgeschlagen, die einerseits der Mannigfaltigkeit der Experimentalergebnisse gerecht wird und andererseits nicht zu sehr mit bestimmten Hypothesen verknüpft ist, wie etwa die Darstellung von DALCQ (1941). (Vgl. die Kritik ROTMANNs 1943.)

Im besonderen verdient der Begriff des «*Organisators*», der von SPEMANN aufgestellt wurde und der im Laufe der Zeit eine beinahe mystische Verwaschenheit angenommen hat, unsere besondere Aufmerksamkeit. Es sei schon an dieser Stelle gesagt, daß nach unserer Meinung die *Bezeichnung* «*Organisator*» nur für die Teile der Randzone der *Gastrula* reserviert bleiben sollte, die

bei der *Organisierung des dorsalen Achsensystems* beteiligt sind, und daß *scharf zwischen Induktor und Organisator unterschieden werden sollte*. Aus diesem Grunde müssen wir uns eingehend mit den Funktionen des Organisatorblastems befassen.

Als Ausgangspunkt und Grundlage unserer Darstellung haben wir bei der jungen Gastrula den determinativen Zustand sämtlicher Keimbereiche, also nicht nur des Organisators, zu kennzeichnen. Dafür müssen wir vor allem die Differenzierungsleistungen isolierter Stücke aus diesen Bereichen kennen, so wie sie von HOLTFRETER festgestellt wurden. Doch kann dies nur geschehen, wenn wir zuvor einige Begriffe erläutern, die sich bei der Darstellung dieser Befunde als brauchbar erwiesen haben (LEHMANN 1940).

Die Notwendigkeit, neue Bezeichnungen einzuführen, ergab sich aus der Vieldeutigkeit der Begriffe «Differenzierungspotenz» und «Determination». RAVEN (1938) hat eine eingehende Analyse des Potenzbegriffes durchgeführt und eine neue einleuchtende Terminologie vorgeschlagen. Von HARRISON (1933) ist die widerspruchsvolle und zum Teil irreleitende Bedeutung der Ausdrücke «Determination», «determiniert» und «determinieren» dargelegt worden. Angeregt durch diese Kritik habe ich versucht, den «Determinationszustand» embryonaler Gewebe durch neue Bezeichnungen zu charakterisieren. HOLTFRETER selbst hat keine Stellung zu diesen Erörterungen bezogen, sondern die überlieferte Terminologie weiter verwendet, die aber keine befriedigende Darstellung und Einordnung der vielseitigen Versuchsergebnisse gestattet. Zunächst ist die Bedeutung des Begriffes *Differenzierungspotenz*, den auch HOLTFRETER verwendet, klarzulegen. Wie RAVEN gezeigt hat, werden mit diesem Ausdruck zwei verschiedene Qualitäten embryonaler Gewebe bezeichnet. Erstens kann mit Differenzierungspotenz gemeint sein die *Tendenz* eines isolierten Keimteiles, auch nach der Isolation vom Gesamtverband des Keimes bestimmte Differenzierungsleistungen autonom zu vollbringen. Entwickelt sich ein isoliertes Stück Hirnplatte aus der Neurula zu fertig differenziertem Hirngewebe, so stellt man fest, daß die Hirnplatte auf dem Neurulastadium bereits neurale *Differenzierungstendenzen* besitze. Zweitens bezeichnet man aber auch mit Differenzierungspotenzen die mehr passiven *Reaktionsfähigkeiten* oder besser «*Kompetenzen*» (WADDINGTON und NEEDHAM 1936) eines Keimteiles. So hat präsumptives Ektoderm der jungen Gastrula die verschiedensten Kompetenzen je nach den Regionen, in welche es verpflanzt wird und in denen ihm durch die neue Umgebung eine bestimmte Entwicklungsrichtung aufgezwungen wird (Mesoderm, Neuralgewebe usw.). Der Begriff «Differenzierungspotenz» umfaßt also sowohl die autonomen Differenzierungstendenzen als auch die passiven Kompetenzen eines Keimteiles von bestimmtem Entwicklungsalter.

Die *Differenzierungspotenzen der Isolate* eines Blastems dienen als *Index für den Zustand*, in dem sich dieses Blastem auf dem Stadium der jungen Gastrula befindet. Die großen Bereiche der jungen Gastrula besitzen, wie wir sehen werden, noch kein eigentliches Muster von Organbereichen, sondern sie befinden sich in einem einheitlichen «*morphogenetischen Funktionszustand*»

(LEHMANN 1937), der in der Regel in der Art eines gefälleartig strukturierten Blastemfeldes ausgebreitet ist (s. a. § 76). Diesen Feldern, insbesondere der Randzone und des vegetativen Bereiches, ist die Fähigkeit der Selbstorganisation eigen, wie wir sie auch von den Leistungen fragmentierter Echinodermenkeime kennen (s. § 14 ff.).

Auch die anschließende Periode des Determinationsgeschehens, in der, auf der Grundlage der durch Selbstorganisation stabilisierten Felder, Vorzugsbereiche mit besondern, aber noch nicht stark festgelegten Differenzierungstendenzen auftreten, haben wir darzustellen. Es ist dies das Stadium des «*morphogenetischen Funktionskomplexes*» (LEHMANN 1937), in dem ein Muster von qualitativ verschiedenen Bereichen ausgesondert wird, durch den unsichtbaren Prozeß der *Segregation* (s. § 23). Auch die Leistungen des Ektoderms sind genau zu erfassen, um den Anteil der Induktion durch den Organisator und denjenigen des autonomen Determinationsgeschehens im neuronalen Blastem (Selbstorganisation und Segregation) auseinanderzuhalten.

Ebenso wichtig wie die Umwandlungen in den verschiedenen Blastemfeldern während der Gastrulation sind die Lage- und Formveränderungen der Keimbezirke. Denn nur eine lagerichtige Ordnung der organbildenden Blasteme der Gastrula und der Neurula gewährleistet eine normale Embryobildung. Wir können somit zwei Hauptgruppen von Erscheinungen auseinanderhalten: einmal die *unsichtbar fortschreitende Organisierung der Blastemfelder* durch Induktion und Selbstorganisation, das *Determinationsgeschehen*, und dann die *sichtbar fortschreitende räumliche Ordnung* der Keimbezirke durch Gestaltungsbewegungen, die *Topogenese*. In der Normalentwicklung aufs engste verknüpft lassen sich Determination und Topogenese im Experiment oftmals so weitgehend trennen, daß es angebracht ist, sie auch in der folgenden Darstellung gesondert zu betrachten. Erst die Einsicht in die Gesetzmäßigkeiten von Determinationsgeschehen und Topogenese wird es uns gestatten, die Minimalbedingungen für den normalen Gastrulationsverlauf zu beschreiben und damit die Grundlage zu schaffen für das Verständnis chemischer Wirkungen.

A. Die Organisation der Keimbezirke der jungen Gastrula

§ 75. Entwicklung möglichst reiner präsumptiver Anlagenbezirke

Bei den Amphibien wird, wie bei allen Wirbeltieren, der Grundplan der typischen Wirbeltierorganisation während der Gastrulation angelegt und ausgestaltet. Dabei ist vor allem das Anlagenmaterial des Kopfdarmdaches, der Chorda und der Stammuskulatur beteiligt. Es wurde deshalb von SPEMANN als Organisationszentrum bezeichnet. Die besondere Leistung des Organisatormaterials hat zur Ansicht geführt, daß dieser Bereich im Gesamtverband des jungen Keimes eine führende Rolle spiele und die anderen Bezirke, das künftige Ektoderm und das darmbildende Material, das künftige Entoderm, mehr auf die organisierende Wirkung der dorsalen Randzone angewiesen seien.

Erst in den letzten Jahren hat HOLTFRETER (1938) die Frage, wieweit das Organisationszentrum die ganze Entwicklung beherrsche oder wieweit außerhalb des Organisationsgebietes Bereiche mit autonomen Entwicklungstendenzen existieren, eingehend für die junge Gastrula der Urodelen (Axolotl und Triton) und Anuren (*Rana*) geprüft. Diese Befunde erlauben es endlich, für die junge Gastrula der Amphibien ein einigermaßen vollständiges Muster der Differenzierungstendenzen für die verschiedenen Gastrulabezirke aufzustellen. Auf Grund dieser Befunde können *Felder mit gleichartigen Differenzierungsleistungen* (Blastemfelder) rekonstruiert werden, und zugleich ist es möglich, die Differenzierungsleistung des Organisationszentrums mit derjenigen anderer Bereiche zu vergleichen.

Bei seinen Versuchen verwendete HOLTFRETER stets dieselbe von ihm ausgearbeitete Methode: die Züchtung kleiner isolierter Stücke der jungen Gastrula in steriler physiologischer Lösung (sogenannte HOLTFRETER-Lösung)*. Gegenüber der Züchtung der Isolate im Serum oder in der Bauchhöhlenflüssigkeit hat diese Methode den großen Vorzug, daß die Salzlösung ein Medium ist, das keine schwer kontrollierbaren chemischen Faktoren enthält. Dieser Umstand ist sehr wichtig, seit wir wissen, wie stark Entwicklungsvorgänge unter Umständen durch Spuren bestimmter organischer Substanzen beeinflußt werden können.

Wie die Züchtungsergebnisse zeigen, darf die von HOLTFRETER benutzte Lösung als relativ neutrales Zuchtmedium gelten, in dem gut reproduzierbare und vergleichbare Resultate erhalten werden können. Immerhin ist der Aufenthalt isolierter Stückchen in der Salzlösung kein vollwertiger Ersatz für das Verbleiben in einem größeren Gewebeverband.

Der Wegfall der Nachbarschaftswirkung, und vielleicht auch die nicht optimale Ionenzusammensetzung der Zuchtlösung, bewirkt besonders bei den Explantaten aus Anurenkeimen deutliche *Hemmungen und Schäden*. Werden die aus einem einzigen Keim hervorgegangenen 15–20 Isolate nach einigen Tagen wieder auf einen Haufen zusammengelegt, so ist ihre Gesamtmasse erheblich kleiner als diejenige der intakt gebliebenen Kontrollarve. Dies betrifft sowohl die Volumenvergrößerung durch Flüssigkeitsaufnahme als auch die Zellteilungsrate, die deutlich verlangsamt ist. Die Differenzierung gelingt besser,

*) *Zuchtlösungen für Amphibienkeime.*

a) HOLTFRETER (1933)	b) LEHMANN (1937)
Na ₂ SO ₄ —	1,5 g
Na Cl 3,5 g	1 g
K Cl 0,05 g	—
KH ₂ PO ₄ —	0,05 g
Ca Cl ₂ 0,6 g	0,6 g
+ 6 H ₂ O	
Na HCO ₃ 0,2 g	0,2 g
H ₂ O dest. 1000 ccm	1000 ccm

Das Na HCO₃ wird erst zugesetzt, nachdem die Lösung der übrigen Substanzen auf 80° erwärmt wurde. Die Lösung a eignet sich gut zur Kultur von Explantaten, dagegen tritt in ihr leicht Exogastrulation auf. Die Lösung b eignet sich besser für gastrulierende Keime, da sie die Exogastrulation nicht begünstigt.

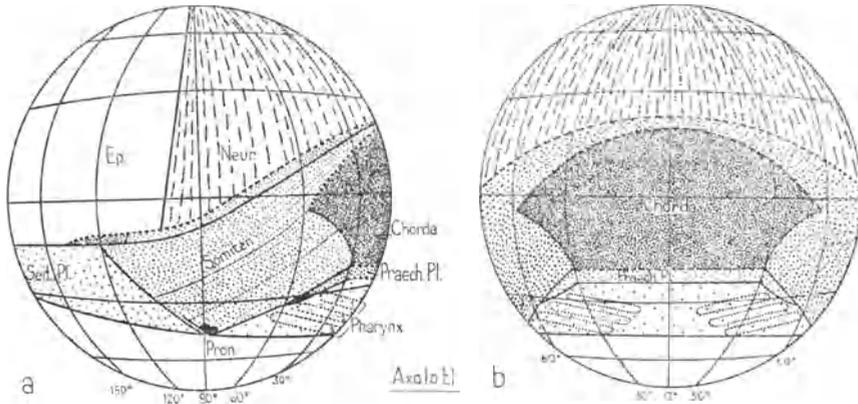


Abb. 72

Karte der präsumptiven Organbereiche bei der jungen Gastrula (nach PASTEELS 1939a, 1942b) der Urodelen (Axolotl). a) Seitenansicht. b) Aufsicht auf die dorsale Seite.

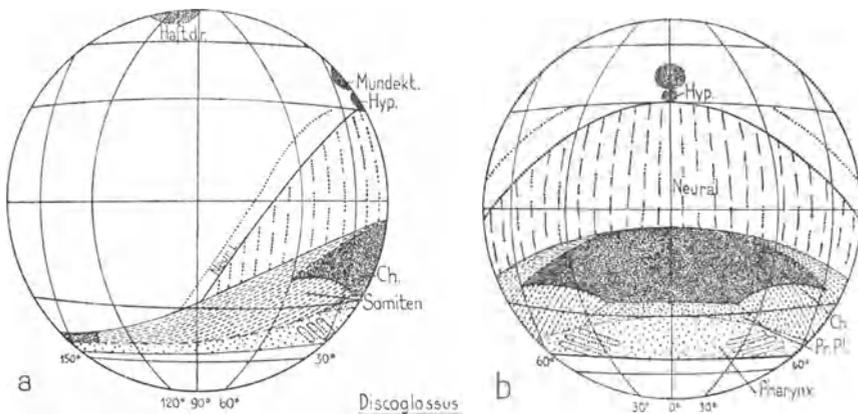


Abb. 73

Karte der präsumptiven Organbereiche bei der jungen Gastrula der Anuren (nach PASTEELS 1939a, 1942). — a) Seitenansicht. b) Aufsicht auf die dorsale Seite. Pr. Pl. = Prächordale Platte. Hyp. = Hypophysenektoderm.

wenn größere Teile der Gastrula genommen oder wenn Teile der Neurula isoliert werden. Es müssen also wechselseitige Einflüsse in den Keimbereichen existieren, welche ganz allgemein die Vitalität stärken. Demnach können die Leistungen der *kleinen Isolate* aus der Gastrula nur als *Mindestleistungen* betrachtet werden, und es darf nicht überraschen, wenn in Zukunft unter günstigeren Allgemeinbedingungen (verbesserte Zuchtlösung oder größere Stücke) höhere Differenzierungsleistungen gefunden werden sollten.

Durch die Anlagenkarten von VOGT (1929), GOERTTLER (1925), NAKAMURA (1938, Abb. 66) und PASTEELS (1939, 1942b, Abb. 72), die mit Hilfe der vitalen Farbmarkierung gewonnen wurden, sind wir genau darüber orientiert, wie

die einzelnen Bezirke der jungen Gastrula bei der normalen Entwicklung verwendet werden. Die Hauptfrage bei HOLTFRETERS Experimenten war nun, wieweit die isolierten Stücke das leisteten, was ihrer Lage am Normalkeim entspricht, oder ob sie mehr oder weniger leisteten. Die Experimente zeigen, daß sich die einzelnen Bezirke recht verschieden verhalten und daß je nach der Herkunft der Isolate, jede der drei erwähnten Möglichkeiten verwirklicht sein kann.

a) Differenzierungsleistungen des Ektodermbereiches

Betrachten wir zunächst die Differenzierungsleistungen des *Ektodermbereiches*, das heißt der präsumptiven Epidermis und der präsumptiven Neuralplatte. Hunderte von Explantaten entwickelten sich zu unregelmäßig proliferierenden Epithelmassen (s. Abb. 89c, Exokeim) ohne irgendwelche Differenzierungen, wie LEYDIGSche Drüsenzellen, Corium oder Melanophoren. Es fand sich kein einwandfreier Fall, in dem isoliertes präsumptives Neuralmaterial der jungen Gastrula unabhängig von Induktorgewebe Neuralgewebe gebildet hätte. Ebenso ist aber hervorzuheben, daß auch echte epidermale Differenzierung nicht erreicht wurde. So läßt sich also die Differenzierung der Isolate aus dem ganzen präsumptiven Ektodermbereich als ausgesprochene *Minderleistung* kennzeichnen.

Für die kritische Bewertung von Isolationsexperimenten ist die Analyse der zahlreichen «Ausnahmen», in denen Neuralgewebe gefunden wurde, wesentlich. Bei genügend langer Züchtung von scheinbar reinen Ektodermisolaten, die Neuralgewebe differenziert hatten, fand HOLTFRETER stets, daß sich in dem «reinen» Ektodermexplantat auch kleinere Gruppen von versehentlich mitexplantierten Kopfdarm-, Chorda- oder Somitenzellen fanden. Dieses Material hatte als Neuralinduktor gewirkt. Die Anheftung kleiner mesentodermaler Zellgruppen aus dem Bastocoel an Ektodermexplantaten erklärt auch, daß in wenigen Fällen in Ektodermisolaten später entodermale Differenzierungen gefunden wurden. Diese Bildungen sind sehr wahrscheinlich aus den mesentodermalen Zellgruppen entstanden.

Mit der einwandfrei festgestellten Minderleistung *kleiner* Ektodermfragmente kontrastiert auffallend der neue Befund von BARTH (1941) über die neurale Differenzierung von *großen* Ektodermisolaten. Wurden aus der jungen Gastrula von *Amblystoma punctatum* große Ektodermstücke ohne Organisatorgewebe gezüchtet, so bildeten diese in zahlreichen Fällen unregelmäßige Neuralrohre. Auch größere Fragmente aus dem Gebiet der präsumptiven Epidermis lieferten neurale Gebilde. Die Häufigkeit der Differenzierung konnte erhöht werden, wenn die großen Explantate zu zweien so zur Verheilung gebracht wurden, daß die anteroposteriore Achse erhalten blieb und nach Ansicht BARTHS besonders günstige topogenetische Bedingungen geschaffen wurden. Leider wurde in den Versuchen BARTHS nicht mit genügender Sorgfalt nachgeprüft, ob die Explantate auch wirklich von mitgeschleppten mesentodermalen Zellgruppen frei waren. So können die Befunde BARTHS vorderhand als noch nicht

völlig schlüssig betrachtet werden. Immerhin erscheinen sie nicht unwahrscheinlich. Berücksichtigt man, daß die kleinen Isolate deutliche Minderleistungen zeigen, so kann es an sich nicht überraschen, daß größere Stücke sich besser entwickeln. Ferner genügen, wie in § 87 gezeigt wird, recht unspezifische stoffliche Wirkungen und eine optimale Topogenese, um die neurale Differenzierung im jungen Gastrulaektoderm in Gang zu versetzen.

So kann wohl angenommen werden, daß die Bereitschaft zu neuraler Differenzierung im Isolat im ganzen neuroepidermalen Bereich so ist, daß etwas ungünstige Bedingungen sie völlig unterdrücken und daß etwas günstigere Bedingungen sie gerade eben noch zur Auswirkung kommen lassen. Freilich scheinen diese Umstände nicht für eine geordnete neuroepidermale Organogenese zu genügen, dafür ist der Einfluß des Organisators unerlässlich. Der weiteren Forschung muß es vorbehalten bleiben, die stofflichen und die biologischen Bedingungen noch genauer zu erfassen, welche die autonome neurale Differenzierung des Gastrulaektoderms begünstigen bzw. verhindern.

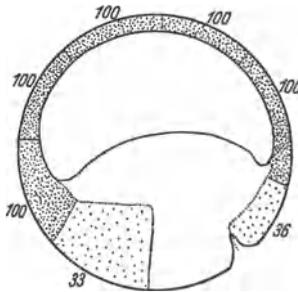


Abb. 74

Die prozentuale Häufigkeit neuroepidermaler Differenzierungen in Isolaten aus einem medianen Band der jungen Gastrula (HOLTFRETER, aus LEHMANN 1940).

Neuroepidermale Differenzierungstendenzen sind nicht nur im eigentlichen Ektodermbereich nachweisbar (Tab. 11), sondern auch in den benachbarten Zonen: sie treten im ganzen Randzonenbereich und in der präsumptiven Kopfdarmzone auf (Abb. 74). Einzig die Zone des vegetativen Pols ist völlig frei von ihnen. Dies erinnert an das Verhalten der vegetativen Keimbereiche des Seeigelees, die ebenfalls der regulativen Bildung von Ektoderm fähig sind.

Auch bei den Anuren ist die Differenzierung der Ektodermisolate eine typische Minderleistung, wie bei den Urodelen. Einzig die Differenzierung der *Haftdrüse* macht eine Ausnahme. Denn die Großzahl von Isolaten aus der künftigen neuroepidermalen Region entwickelt Haftdrüsenepithel, und zwar tun das auch solche Stücke, die normalerweise nie in die Lage kommen, eine Haftdrüse zu bilden. Alle Isolate gestalten, seien sie klein oder groß, stets nur ein einziges Areal von Drüsenepithel. Dies spricht dafür, daß hier eine echte Selbstorganisation des Stückes vorliegt, das sich als Isolat wie ein geschlossenes System gliedert. In der Normalentwicklung scheint das Gefüge der induzierenden Felder, die in der mesentodermalen Unterlagerung liegen, zugleich mit der

Fähigkeit zur Selbstorganisation des ventralen Ektoderms dafür zu sorgen, daß das Haftdrüsenepithel nur an der normalen Stelle entsteht und seine Bildung in allen übrigen Epidermisregionen gehemmt wird (HOLTFRETER). Die Bildungsweise des Haftdrüsenepithels erinnert stark an diejenige des Wimperepithels in der Echinodermententwicklung. Auch hier scheint jeder Bereich

*Triton**Rana fusca*

Nummer des Bezirks (s. Abb. 77)	2	1	10	11	12	7	2	1	12	13	10	11	7
Lage(s. Abb. 72, 73)	—	±30°	60– 90°	90– 120°	120– 150°	150– 210°	—	±30°	30– 70°	70– 110°	30– 90°	90– 150°	150– 180°
Versuche . . .	50	33	14	9	14	33	25	32	5	5	19	16	16
Magen, Ösophagus	—	9	—	—	—	—	—	—	60	20	68	—	—
Kopfdarm . . .	22	100	—	—	—	—	—	—	80	—	90	—	—
Kopfmuskeln . .	10	18	—	—	—	—	36	56	80	—	100	—	—
Chorda	18	76	50	78	29	—	36	84	100	—	100	—	—
Somiten	30	85	71	78	29	—	8	10	100	80	100	87	81
Niere	—	—	14	11	50	12	—	—	100	79	—	—	50
Cœlom	—	—	—	—	14	55	—	—	—	—	—	—	—
Herz	—	3	—	—	—	—	—	—	20	—	32	—	—
Blut	—	—	—	—	14	45	—	—	—	40	—	32	37
Neural	36	85	79	78	29	—	84	84	100	20	100	25	—
Epidermis . . .	100	36	100	89	100	100	100	31	—	—	—	—	75

Tabelle 11

Die Differenzierungsleistungen isolierter Teile (in %) der Urodelen- und Anuren-gastrula (nach den Zahlen von HOLTFRETER, 1938) aus einem äquatorial gelegenen Band. Bei 0° schneidet die Medianebene die Dorsalfläche, bei 180° schneidet sie die Ventralfläche.

des künftigen Ektoderms befähigt zu sein, Wimperepithel zu bilden. Isoliertes Ektoderm bildet in der Regel mehr Wimperepithel als normal. Nur dann, wenn genügend starke vegetative Wirkungen vorhanden sind, wird ein normal gelagertes Wimpersystem von normaler Größe gebildet (s. § 15). Bei

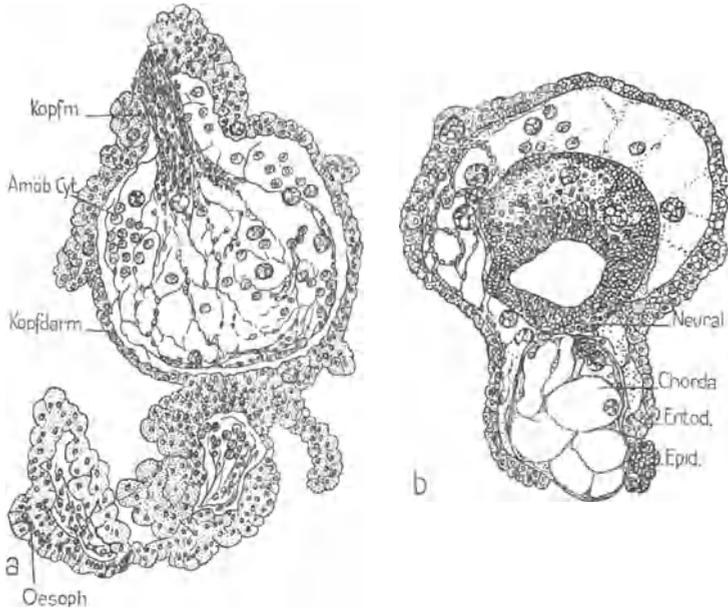


Abb. 75

Differenzierungsleistungen der dorsalen Urmundlippenregion von Anuren (nach HOLTFRETER 1938a). — a) Gebilde, bestehend aus Ösophagusepithel, Kopfdarmwand, Kopfmuskeln. b) Gebilde mit Kopfdarmepithel, Neuralgewebe, Chorda und Epidermisrest. Man beachte die atypische Anordnung der Gewebe.

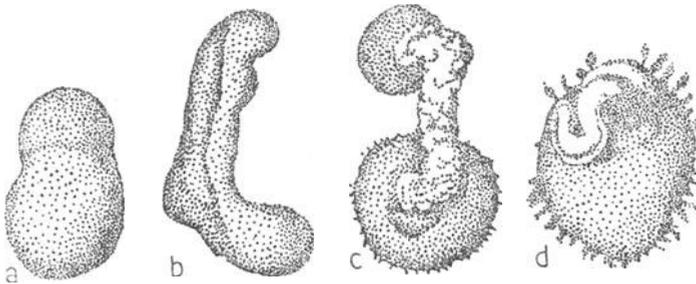


Abb. 76

a–d) Gestaltwandel eines Isolats aus dem Bereich der dorsalen Randzone. Bei c) und d) erfolgt die Abgliederung der Chorda (nach HOLTFRETER 1938b).

den Anuren wird die lokalisierende Rolle wahrscheinlich vom Kopfektoderm übernommen, das die Haftdrüsenbildung begünstigt, während die Unterlagerung des Rumpfes einen hemmenden Einfluß zu haben scheint (HOLTFRETER 1938).

b) Die Differenzierungsleistungen des Randzonenbereiches bei Urodelen

Nach ihren entwicklungsmechanischen Leistungen können wir die Randzone in einen *dorsalen* und einen *ventralen* Bereich aufteilen. Der dorsale Bereich umfaßt die Hauptmasse des sogenannten Organisatorbezirkes, der ventrale Bereich die mesodermalen Organanlagen für die ventrale Körperzone.

1. *Dorsale Randzone* = chordamyotomaler Bereich. Zu ihr rechnen wir außer der Chorda- und der Somitenanlage auch das Anlagenmaterial für das Dach des Kopfdarmes, das in verschiedener Hinsicht eine Sonder- und Übergangstellung einnimmt.

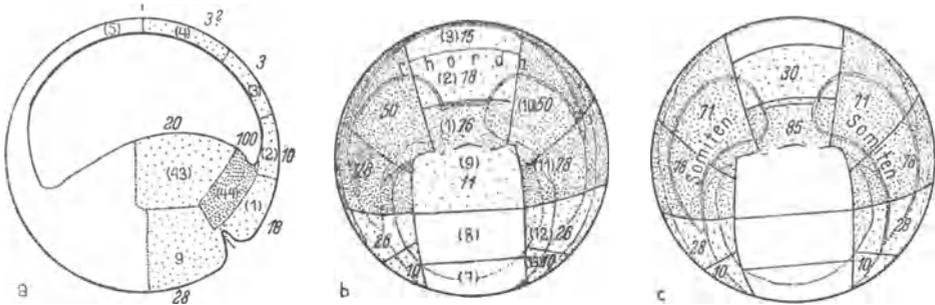


Abb. 77

Prozentuale Häufigkeit der Differenzierungsleistungen in verschiedenen Bereichen der jungen Urodelengastula (nach Zahlen HOLTFRETERS graphisch dargestellt, in LEHMANN 1940). — a) Für Kopfmesoderm. b) Für Chorda. c) Für Somiten. Man beachte die auffallende Schwäche der Differenzierungstendenzen im medianen Bereich. Zahlen in Klammern = Nummer des Bezirks.

Der kleine Bezirk, der beim Axolotl ungefähr das Areal des künftigen Kopfdarmdaches umfaßt (Abb. 77a), bildet als Isolat reines Kopfdarmgewebe. Dieses Material entwickelt sich also mit seiner relativ kleinen Masse rein anlagegemäß. Ganz anders verhalten sich Isolate aus den Gebieten, die nach VOGTS Anlagenkarte entweder reines Chorda- oder reines Somitenanlagenmaterial enthalten sollten (Abb. 77b). Es zeigt sich hier, daß die Isolate mehr als nur anlagerichtige Leistungen vollbringen. Dabei verhalten sich Explantate aus der präsumptiven Somiten- und Chordazone genau gleich, denn sie bilden stets beiderlei, nämlich Chorda- und Somitengewebe. In denselben Zonen, in denen die Chordatendenzen am stärksten sind, treten auch die stärksten Somiten Tendenzen auf. Dies besagt nichts gegen die Anlagenkarten von VOGT und PASTEELS. Denn diese Karten geben nur an, welche Gebiete in der normalen Entwicklung zu Chorda und welche zu Somiten werden. Die Versuche HOLTFRETERS dagegen zeigen, daß die Bereiche des künftigen Chorda- und Somitenmaterials bei den Urodelen ein einheitliches Feld darstellen: *das chordamyotomale Blastemfeld*. Explantate aus diesem Feld organisieren sich selbst (Abb. 76) in gewissen Proportionen zu Chorda und Somiten (s. auch § 82). Erst während der Gastrulation sondert sich dieses einheitliche Feld in die eigentlichen Anlagenbezirke für Chorda und Myotome (MAYER 1935).

Wir können also zwei Blastemfelder in der dorsalen Randzone unterscheiden: *das pharyngeale Feld* mit Tendenzen für Kopfdarm und Kopfmuskeln, das sich im Gebiete des Urmundes auch in das tieferliegende Material von Bezirk 44 (s. Tabelle 12 und Abb. 80a) erstreckt, und *das chordamyotomale Feld* mit Tendenzen für Chorda- und Somitenbildung (Abb. 77b und c).

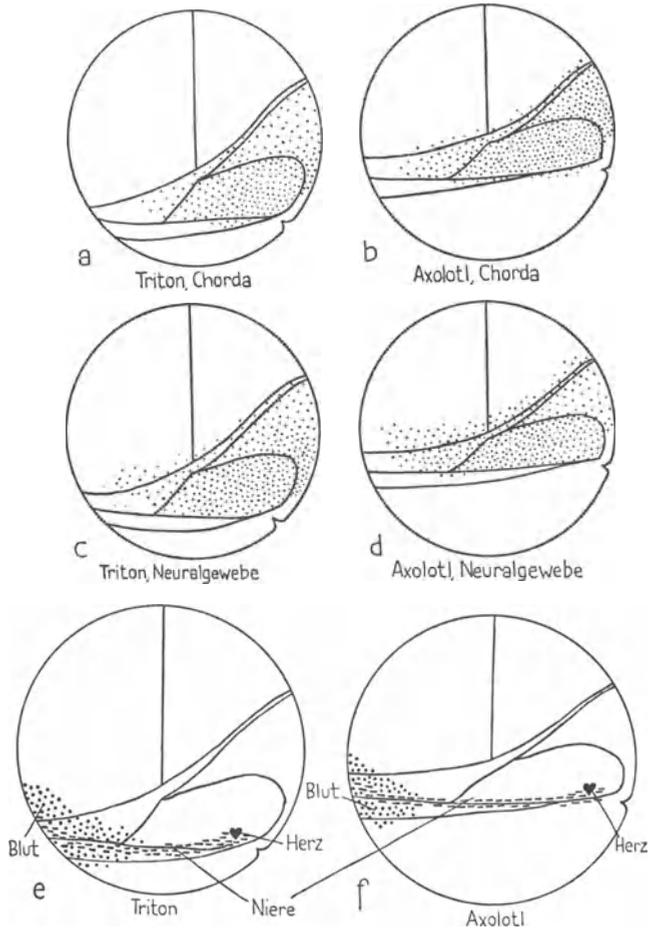


Abb. 78

Die Verteilung verschiedener Differenzierungstendenzen bei Triton und beim Axolotl (nach HOLTFRETER 1938b).

Neben diesen einigermaßen anlagerichtigen Tendenzen treten aber stets auch neuroepidermale Gebilde auf: d. h. bei der Selbstorganisation der Explantate aus der Zone des künftigen Chordamesodermmaterials gliedert sich der entstehende Zellkomplex nicht nur in chorda- und somitenbildende Bereiche, sondern stets auch noch in eine neuroepidermale Zone, aus der sich dann unter der induzierenden Wirkung der Chorda und der Somiten neurale Gebilde entwickeln (Abb. 75b und 78c, d).

2. *Ventrale Randzone* (Abb. 78e, f). Sie umfaßt vor allem das Gebiet ca. 60° von der Mediane bis 180° und ist in einem schmalen ventrolateralen Band lokalisiert. Im kranialen Ende dieses Streifens finden sich Differenzierungstendenzen für Herz, weiter ventral diejenigen für Niere und Coelom und am meisten ventral die blutbildende Zone. Nach HOLTFRETER ist es auffallend, daß die Verteilung der Differenzierungstendenzen in der ventralen Randzone weitgehend dem Muster der präsumptiven Organanlagen entspricht, und zwar in viel höherem Maße, als dies für die dorsale Randzone der Fall ist. Auf alle Fälle ist es wichtig, daß die Anlagen der ventralen Randzone sowohl im Isolat aus der jungen Gastrula als auch in den sogenannten ventralen Keimhälften, welche schon auf dem Stadium des Eies von der organisatorhaltigen Hälfte abgetrennt werden können, einer weitgehenden Differenzierung unabhängig von den Wirkungen des Organisatorbereiches fähig sind.

c. *Die Differenzierungsleistungen des Randzonenbereiches bei Anuren*
(Tabelle 11)

Die Leistungen der isolierten Keimbereiche aus der *dorsalen* Randzone sind bei den Anuren nicht genau dieselben wie bei den Urodelen. Vor allem ist hier kein einheitliches chordamyotomales Feld nachweisbar. Der mediane Bereich der dorsalen Randzone zeigt vor allem Chordatendenzen und geringe myotomale Tendenzen, während die myotomalen Tendenzen hauptsächlich in den

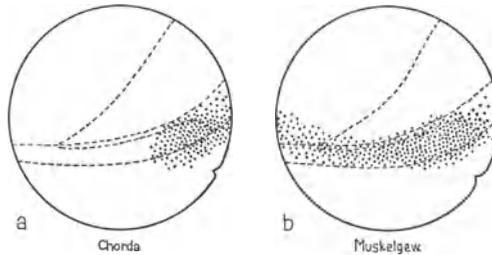


Abb. 79

Die Differenzierungstendenzen für Chorda und Muskelgewebe bei der Anurengastrula
(nach HOLTFRETER 1938a).

mehr lateral gelegenen Bezirken lokalisiert sind (s. Tabelle 11). Hier tritt also keine wohlproportionierte Selbstorganisation der Isolate in Chorda und Myotome auf wie bei den Urodelen. Vielmehr scheinen die Chordatendenzen mehr gegen die Mediane und diejenigen für die Myotome mehr lateralwärts konzentriert zu sein (Abb. 79). Das Differenzierungsvermögen der Anurenmuskulatur im Isolat ist sehr viel schlechter als dasjenige der Urodelen. Viele Zellen werden vorzeitig nekrotisch und gehen zugrunde. Dieser Umstand erschwert es, das Differenzierungsvermögen der Isolate aus dem Organisatorbereich bei Anuren vollständig mit demjenigen der Urodelen zu vergleichen.

Ventrale Randzone = mesoviszeraler Bereich: Die Lokalisation der Differenzierungstendenzen für Herz, Niere, Coelom und Blut scheint derjenigen bei den Urodelen weitgehend zu entsprechen.

d) *Die Differenzierungsleistungen von Isolatzen aus dem präsumptiven Entodermbereich*

Auch im Bereich des künftigen Entoderms lassen sich Bezirke mit deutlich verschiedenen Differenzierungsleistungen unterscheiden (Abb. 81). Im Urmundbereich liegt kopfdarmbildendes Material (Abb. 80a), daran schließt sich links und rechts eine Zone mit Herztendenzen an. Ferner lassen sich mehr oder weniger gesonderte Bezirke für Ösophagus, Magen, Leber und Rumpfdarm (Abb. 80b und 81a, b) nachweisen.

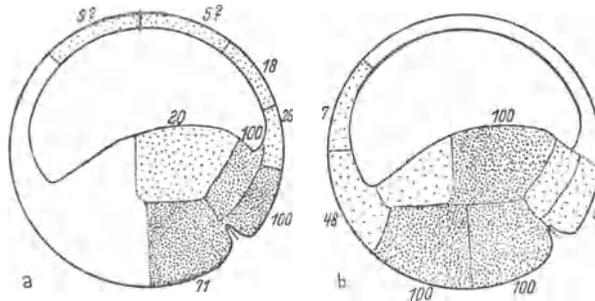


Abb. 80

Prozentuale Häufigkeit der Differenzierung von Kopf- und Rumpfdarm in verschiedenen Bereichen der Urodelengastrula (aus LEHMANN 1940, nach HOLTFRETER 1938b).

Das präsumptive Entoderm der jungen Gastrula ist demnach keine unorganisierte Masse von Dotterzellen, sondern ein Zellverband, der Bezirke mit verschiedenartigen Differenzierungstendenzen besitzt. Es findet sich auch hier schon zu Gastrulationsbeginn ein deutliches Muster von Differenzierungstendenzen.

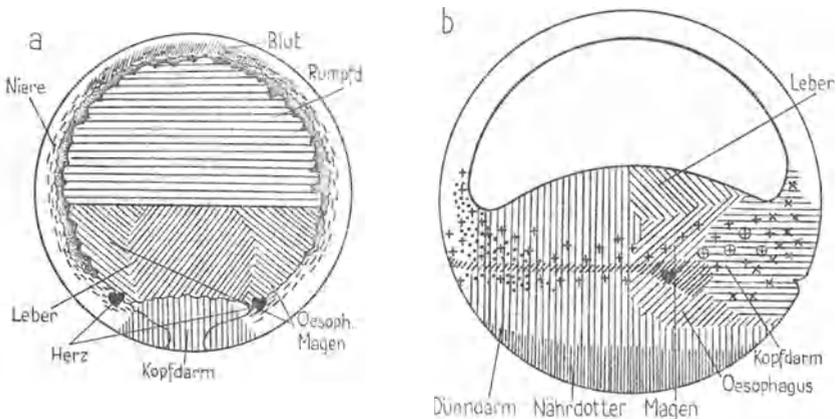


Abb. 81

Schema der Verteilung der Differenzierungstendenzen für die wichtigsten entodermalen Organe (nach HOLTFRETER 1938b). – a) Aufsicht auf Blastocoelboden. b) Sagittalschnitt durch junge Gastrula.

Triton

Nummer des Bezirks	44	43	9	8	7
Lage des Explantats	Urmund- lippe innen	Blastocoel- boden	veg. Pol dorsale Hälfte	veg. Pol ventrale Hälfte	150— 210°
Zahl der Versuche	10	5	18	15	33
Leber	20	80	11	—	—
Magen, Ösophagus	20	—	100	100	48
Kopfdarm	100	20	39	—	—
Kopfmuskeln . .	80	20	28	—	—
Chorda	10	—	11	—	—
Somiten , , . .	—	—	—	—	—
Niere	—	—	28	27	12
Cœlom	—	20	33	27	55
Herz	—	20	6	—	—
Blut	—	—	—	20	45
Neural	—	20	—	—	—
Epidermis	—	100	—	33	100

Tabelle 12

Die Differenzierungsleistungen (in %) isolierter Teile der Urodelengastrula, speziell des vegetativen Bereiches, einschließlich der dorsalen Lippe (vgl. Abb. 77a, b, in der die Ausdehnung der einzelnen Isolate dargestellt ist). Nach den Zahlen von HOLTFRETER, 1938.

Ein besonderes Schicksal erleidet das Material aus der Region des vegetativen Pols. Es gelangt normalerweise in das Lumen des Rumpfdarmes, wo es später zerfällt und resorbiert wird; es ist nach der Ansicht HOLTFRETERS Nährdotter. Interessant ist nun, daß dieses Nährdottermaterial auch in explantierten Entodermstückchen genau zum selben Zeitpunkt aus dem Gewebeverband austritt und zugrunde geht. Die Entwicklung der Nährdotterzellen zeigt somit, daß auch im normalen Entwicklungsgang bestimmte Zellgruppen eine letale Entwicklung einschlagen können. Es liegt hier ein schönes Beispiel von physiologischer Gewebeletalität vor.

Bemerkenswert ist ferner, daß sich ventral vom Urmund noch Differenzierungsleistungen des Organisatorbereiches nachweisen ließen (s. Tabelle 12). Es bildet das Stück 8 und 8–9 in zahlreichen Fällen Kopfdarm und Kopfmuskeln (Abb. 77a). Überraschenderweise entstand auch in mehreren Fällen *Chorda* ohne begleitende Somiten (Abb. 77b). Da der eigentliche chordomyotomale Bereich im Isolat stets *Chorda* und Somiten liefert, ist diese Differenzierung der *Chorda* ohne Somiten als seine *Sonderleistung* zu kennzeichnen, die nur dem Bezirk 8–9 eigentümlich ist.

e) *Lokalisation spezifischer neuralinduzierender Tendenzen* (Abb. 82)

Wir haben gesehen, daß das urmundnahe Organisatormaterial Kopf-, das urmundfernere Rumpf- und Schwanzbildungen aus sich hervorgehen läßt. Die Induktionstendenzen der Organisatorbereiche haben ein entsprechendes Muster. Sie haben in den meisten Fällen Gelegenheit, sich zu äußern, da zahlreiche Isolate der dorsalen Randzone «regulativ» Ektoderm bilden. Einzig die Bereiche unmittelbar dorsal und ventral vom Urmund sind unfähig dazu.

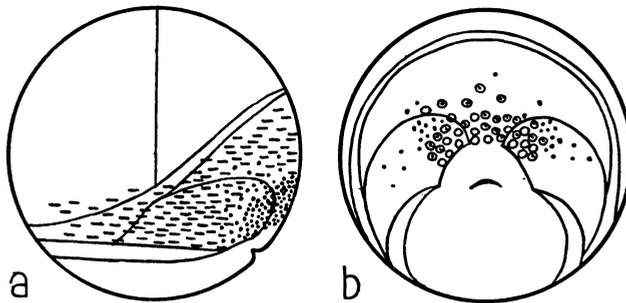


Abb. 82

Die Verteilung neuralinduzierender Wirkung (HOLTFRETER 1938b).

a) — = Rumpfinduktor. • = Kopfinduktor. b) Kreise = Nase und Auge. ... = Hörblase.

Die Induktionseffekte dieser Isolate lassen sich aber ohne weiteres feststellen, wenn sie von Ektoderm umhüllt werden. Urmundnahe Stücke, also solche aus dem Bereich der künftigen Kopfunterlagerung, rufen vor allem Augen und Nasen hervor. Hörblase wird in der Regel durch diese Stücke nicht induziert, sondern diese tritt vor allem in Isolaten aus der künftigen Hinter-

kopf- und Vorderrumpfregeion auf. Es ist also ein gewisses *Muster von Induktionstendenzen* nachweisbar. Aber zwischen den einzelnen Bereichen sind keine scharfen Grenzen vorhanden, vielmehr überdecken sich die einzelnen Induktionsgebiete sehr stark. Im ganzen jedoch lassen sie ein *kraniokaudales Gefälle* deutlich werden, das der späteren Leistung einigermaßen entspricht: am meisten kranial liegt die Hauptmasse der Nasen-, dann folgen Augen-, dann Ohrblasen- und zuletzt Rückenmarksinduktoren. Diese Befunde geben einen ersten Hinweis auf die noch wenig ausgesprochene regionale Gliederung des Organisators zu Beginn der Gastrulation.

§ 76. *Die Blastemfelder der jungen Gastrula, rekonstruiert aus den Leistungen der Kleinisolate*

Aus den Befunden von HOLTFRETER ergibt sich, daß die Kleinisolate aus den verschiedenen Regionen der jungen Amphibiengastrula unabhängig voneinander sehr verschiedene Differenzierungen liefern. Diese Tatsache verdient, gerade im Hinblick auf die Echinodermentwicklung, eine genaue Analyse. Denn die Befunde der Isolationsexperimente bilden bei den Echinodermen eine wichtige Grundlage für die Theorie des animal-vegetativen Feldkomplexes. Von entsprechender Bedeutung für eine Theorie der Feldkomplexe der jungen Amphibiengastrula sind die Ergebnisse der Isolationsversuche. Eine solche Theorie kann nur aufgebaut werden, wenn einigermaßen genau festgestellt werden kann, wieweit die Leistungen der Kleinisolate von der Leistung des entsprechenden Gewebes im Normalverband abweichen. Aus diesem Vergleich können dann Schlüsse auf die Art der Differenzierungstendenzen zu Beginn der Gastrulation gezogen werden. Nach HOLTFRETERS Ergebnissen lassen sich die Bezirke auf Grund ihrer Leistungen zusammenfassen, die auch normalerweise in Keimblättern beisammenliegen, der neuroepidermale Bereich (das präsumptive Ektoderm), der chordamyotomale Bereich (die dorsale Randzone), der mesoviszerales Bereich (die innere und ventrale Randzone) und der intestinale Bereich mit der dorsopharyngealen Übergangszone (das präsumptive Entoderm).

a) *Der neuroepidermale Bereich*: Es ist bis jetzt kein deutlicher Unterschied zwischen der präsumptiven Neural- und Epidermiszone gefunden worden. Tendenzen zu neuraler Entwicklung scheinen im ganzen Bereich vorhanden zu sein. Durch etwas ungünstige Bedingungen werden sie unterdrückt, durch leicht begünstigende Bedingungen, die relativ unspezifisch sein können, so gefördert, daß unregelmäßige Neuralgebilde entstehen. Auch die Epidermisbildung wird vom neuroepidermalen Bereich nicht normal vollzogen.

Eine geordnete und einigermaßen normale neurale und epidermale Entwicklung scheint also nur dann möglich zu sein, wenn gewisse, nicht im neuroepidermalen Blastem selbst liegende Faktoren durch Kontakt mit anderen Keimteilen oder durch stoffliche Einflüsse beigesteuert werden. Nach den Angaben von BARTH könnten auch topogenetische Faktoren, wie zum Beispiel die Verschiebungsrichtung der Zellverbände, von Bedeutung sein.

So befindet sich also das gesamte präsumptive Ektoderm im Hinblick auf die Bildung typischer Neural- und Epidermisbildungen in einem Zustand des Mangels an ausgesprochenen und starken Differenzierungstendenzen, im Gegensatz zu den anderen Keimbereichen.

Eine Ausnahme macht bei den Anuren nur die Differenzierung der Haftdrüse, die in zahlreichen Explantaten neuroepidermaler Herkunft nicht als rein herkunftsgemäße, sondern als selbstorganisatorische Leistung des Isolates zu entstehen scheint. Für die normale Lokalisation sind, genau wie bei den anderen neuroepidermalen Gebilden, induktive Nachbarschaftswirkungen, und zwar in diesem Falle vom Kopfdarm her, maßgebend.

Der Parallelismus zwischen der Tendenz isolierten animalen Materials des Echinodermenkeims, Wimperepithel zu bilden, und der Tendenz des Anuren-ektoderms, Haftdrüse zu differenzieren, ist bemerkenswert. In beiden Fällen handelt es sich um Bildungen von frühlarvalem Charakter, die auf Grund der Selbstorganisation der Isolate ohne induktive Nachbarwirkungen gebildet werden können. Es sollte in Zukunft auch bei anderen typisch larvalen und spezialisierten Bildungen darauf geachtet werden, ob ihr Bildungsmechanismus besonders frühzeitig festgelegt ist. Denn bei vielen Formen läßt sich eine gewisse Unabhängigkeit der larvalen von der imaginalen Morphogenese feststellen (GEIGY und PORTMANN 1941).

b) *Chordamyotomaler Bereich* (dorsale Randzone, Abb. 77 und 79): Dieser Bereich verhält sich nicht gleichartig bei den Anuren und den Urodelen. Bei den Urodelen scheint der gesamte Bereich der präsumptiven Chordamyotomanlage ein einheitliches Blastemfeld zu sein. Denn alle Teile dieses Feldes zeigen als Isolate dieselbe Fähigkeit zur Selbstorganisation in Chorda, Somiten und Ektoderm. Demgegenüber finden wir bei den Anuren deutlich einen Bereich mit vorwiegend chordalen und einen mit myotomalen Tendenzen. Wir müssen also hier schon zu Beginn der Gastrulation zwei unscharf gegeneinander abgesetzte Felder annehmen: eine vorwiegend chordale und eine vorwiegend myotomale Zone. Dieser Umstand verdient besondere Beachtung beim Vergleich der Lithiumwirkung auf die dorsale Randzone der Anuren- und der Urodelen-gastrula (s. § 103 ff.).

Dagegen ist Urodelen und Anuren gemeinsam die Fähigkeit des chordamyotomalen Bezirkes, im Isolat neurale und epidermale Bildungen zu entwickeln. Diese Leistung entspricht derjenigen des vegetativen Bereiches der Echinodermen, der normalerweise nur Entoderm und Mesenchym, aber als Fragment stets auch Ektoderm entwickelt. Diese Tatsache macht deutlich, daß im Isolat nach seiner Herauslösung aus dem Gesamtverband eine *tiefgreifende Umorganisation* stattfindet, die sogar zur Aussonderung von neuroepidermalen Feldern führt. Wir müssen uns wohl vorstellen, daß zu Beginn der Gastrulation im Isolat ein relativ einheitlicher Funktionszustand vorliegt, der die geschilderte Selbstorganisation zu einem *Funktionskomplex* durchmacht, indem neuroepidermale, chordale und myotomale Felder entstehen.

Der Funktionszustand der Isolate ist bei den Urodelen und den Anuren etwas verschieden, bei den Urodelen ist er für Isolate aus dem ganzen chordamyoto-

malen Bereich relativ gleichartig, bei den Anuren dagegen ist er etwas abgestuft, denn im chordalen Bereich scheint er mehr chordal, und im myotomalen Bereich mehr myotomal betont zu sein.

c) *Die innere Randzone oder der mesoviszzerale Bereich* (Abb. 78 e, f). Dieses Gebiet ist wohl schon zu Gastrulationsbeginn bei Urodelen und Anuren in mehrere Einzelfelder aufgeteilt. Herzbildungen gehen nur aus dem vorderen und inneren Teil der Randzone hervor, Blutanlage entwickelt sich nur aus mehr kaudalen Bereichen, während Vorniere und Coelom von einem ausgedehnten Streifen hervorgebracht werden. Auch die Isolate, die dem Bereich der inneren Randzone entstammen, bilden in der Regel Epidermis. Doch fehlt meist Neuralgewebe — aus verständlichen Gründen — denn den Gebilden der inneren Randzone geht die induzierende Wirkung ab.

Nach den vorliegenden Befunden muß es als zweifelhaft erscheinen, daß die mesoviszzerale Zone ein Blastemfeld mit einheitlichem Funktionszustand ist. Dem ganzen Bereich gemeinsam ist wohl die Fähigkeit zur Entwicklung nephraler, hämaler und coelomatischer Gebilde. Das kraniale Ende der inneren Randzone scheint ein besonderes kardiales und das kaudale Ende ein hämales Feld zu besitzen. Wieweit die genannten Felder ineinander überführbar sind, kann heute nicht gesagt werden. Auch für die nephralen und coelomatischen Gebilde muß die Frage nach der Feldumgrenzung offen bleiben. Sie wird immerhin eine weitere Abklärung erfahren bei der Darstellung der Befunde von YAMADA am Mesoderm der Neurula (s. § 85).

Zunächst spricht mancherlei dafür, die mesoviszzerale Zone schon zu Gastrulationsbeginn als Funktionskomplex zu betrachten, in dem bereits schon Vorzugsbereiche für kardiale, hämale, nephrale und coelomatische Differenzierungen angelegt sind. Daß aber auch stets der Selbstorganisation in den Isolatn aus dieser Zone eine wichtige Rolle zukommt, äußert sich in der Bildung von Epidermis. Jedenfalls ist auch der gesamte mesoviszzerale Bereich zu charakteristischen, im ganzen herkunftsgemäßen Differenzierungen fähig, wenn er schon zu Beginn der Gastrulation den Induktionswirkungen der dorsalen Randzone entzogen wurde. Wieweit aber innerhalb der Explantate der mitgebrachte Funktionskomplex und wieweit neu hinzukommende Selbstorganisation bei der endgültigen Entwicklung entscheidend sind, läßt sich aus den Versuchen von HOLTFRETER nicht mit Sicherheit entnehmen.

d) *Pharyngealer und intestinaler Bereich* (Abb. 81) (präsumptives Entoderm). Der dorsale Anteil der pharyngealen Zone beansprucht besonderes Interesse, da er auf Grund seiner induzierenden Leistungen zum Organisatorbereich gerechnet werden muß. Da stellt sich die Frage, wieweit auch dieses Blastem, in Analogie zum chordamyotomalen Blastemfeld der Selbstorganisation fähig ist.

Kleine Isolate der dorsalen Urmundlippe (Abb. 80a: Axolotl) liefern reines Kopftoderm, während etwas größere Stücke (Abb. 77b) neben Kopfdarm auch Kopfmesoderm, Chorda und Somiten, aber nicht in allen Fällen neuroepidermale Gebilde liefern. Da in diesen größeren Stücken zweifellos auch präsumptive Anlagen der dorsalen Randzone mit inbegriffen sind, so kann dieser Befund nicht als Hinweis auf die Selbstorganisationsfähigkeit des künftigen

Kopfdarmdach gewertet werden. Immerhin lassen die Defektversuche an Ganzkeimen vermuten, daß größere Defekte im Kopfdarmbereich durch Neuorganisation der Blastemfelder ausgeglichen werden. Dabei scheint auch die Fähigkeit des pharyngealen Materials zur Selbstorganisation eine Rolle zu spielen. Die scheinbar geringere Leistung der Explantate mag mit darauf beruhen, daß sie gegen die Aufzucht in steriler Salzlösung empfindlicher sind als Blasteme aus anderen Bereichen. Für diese Vermutung spricht die Beobachtung, daß gerade das dorsopharyngeale Material auf chemische Beeinflussung stark reagiert (LEHMANN 1938b).

Als ein Hinweis auf die Tendenz zur Selbstorganisation kann auch die Chordabildung ohne Somiten angesprochen werden, die sich mehrfach in Explantaten aus dem pharyngealen Bereich findet.

Mitteldarmzone: Aus den Beobachtungen HOLTFRETERS läßt sich schließen, daß die wichtigsten Organbildungen der Mitteldarmregion unabhängig vom Organisator vor sich gehen können. Dagegen ist nicht klar, wieweit die einzelnen Anlagen in einzelnen Feldern gesondert vorliegen oder wieweit sie ein einheitliches Blastem darstellen, das sich erst als Isolat in verschiedene Differenzierungsbereiche sondert. Von Interesse für die Lokalisation der Felder ist folgender Versuch: Wird bei der jungen Gastrula die ganze animale Kappe samt der dorsalen und lateralen Randzone entfernt, so findet keine normale Inagination statt. Es entsteht ein Gebilde mit zwei halbseitigen Schwanzstummeln, bei dem nur der Munddarm, der After und ein Teil des hinteren Rumpfdarmes unpaar in der Mediane erscheint, während alle übrigen Darmabschnitte, auch Herz und Lungen, doppelt auftreten, eben weil sich ihre Anlagen infolge der gestörten Gastrulation nicht in der Mediane vereinigen konnten. Dieser Versuch macht klar, daß schon zu Gastrulationsbeginn eine bilaterale Feldstruktur im Entodermbereich besteht und diese für die Ausbildung der wichtigsten entodermalen Organe genügt. Ob aber diese Feldstruktur bereits als ein Nebeneinander autonomer Felder oder als ein Feldkomplex oder gar nur als ein einfaches Blastemfeld aufzufassen ist, dessen Teile sich weitgehend vertreten können, das kann man aus den Befunden von HOLTFRETER nicht ablesen.

BALINSKY (1938) hat diese Frage mit Hilfe von Transplantationsversuchen geprüft. Teils verwendete er xenoplastische (Triton-Axolotl), teils heteroplastische (Triton cristatus-taeniatus), teils vital gefärbte Implantate derselben Art. Diese wurden aus verschiedenen Regionen des Entoderms der jungen und der älteren Gastrula sowie der Neurula entnommen und ins Blastocoel einer jungen Gastrula eingesteckt. Die große Mehrzahl der Implantate entwickelte sich der neuen Lage entsprechend. Die eigenen Differenzierungstendenzen der Stücke wurden sogar noch bei Fragmenten, die der Neurula entstammten, umgestimmt. Daraus ergibt sich, daß das Entoderm der jungen Gastrula bis zur Neurula noch kein segregiertes Muster von Arealen enthält, sondern vermutlich ein mehr oder weniger einheitliches Blastemfeld, das gefälleartig gestuft sein dürfte. Eine neue Arbeit von DALCQ und HALTER (1943), die sich mit den späteren Stadien der Morphogenese des Darmkanals der Anuren beschäftigt, bringt keine Beiträge zu der hier erörterten Frage.

§ 77. Hypothese von der Blastemfeldorganisation der jungen Gastrula

Die eingangs gestellte Frage, wieweit schon zu Beginn der Gastrulation neben dem Organisatorbereich Blastemfelder vorhanden seien, die sich unabhängig vom Organisationszentrum differenzieren können, läßt sich nun beantworten. Alle Bereiche, abgesehen vom neuroepidermalen Feld, sind einer ziemlich weitgehenden autonomen Differenzierung fähig. Im ganzen genommen sind die Differenzierungsleistungen der Isolate nicht bedeutungsfremd, sondern sie fallen in den Bereich dessen, was das Herkunftsblastem auch in der Normalentwicklung leistet. Dabei verstehen wir unter «normaler Leistung» eine *breitere organogenetische Skala*, einen *organogenetischen Verwandtschaftsbereich*, dem auch das betreffende Organ angehört. Wir können folgende *Verwandtschaftskreise* unterscheiden:

1. Den *neuroepidermalen*. Dieser scheint die geringsten Möglichkeiten zu haben. Sie halten sich zwischen atypischer Epidermis und atypischen Neuralrohren.

2. Den *chordamyotomalen* (die dorsale Randzone, Rumpfororganisator, Abb. 82a). Starke Tendenz zur Selbstorganisation in bestimmten Proportionen mit folgenden Bildungen: chordale – myotomale – neuroepidermale.

3. Den *mesoviszeralen* (ventrale Randzone). Wieweit die kardialen Tendenzen streng lokalisiert sind, ist noch nicht zu entscheiden. Daß nephrale, coelomatische, hämale und epidermale Differenzierungen zum Teil als selbstorganisatorische Leistungen eines ursprünglich einheitlichen Funktionszustandes anzusehen sind, ist wahrscheinlich, doch bis jetzt nicht streng zu beweisen.

4. Den *dorsopharyngealen* (Kopfororganisator, Abb. 82b). Vorderstes Kopfdarmdach, Kopfmesoderm und ab und zu auch Chorda scheinen aus der selbstorganisatorischen Leistung dieses Blastems hervorzugehen. Doch ist die Breite dieser Leistung bis jetzt noch nicht klar zu erkennen.

5. Den *intestinalen*. Es sind eine Reihe von besonderen Herden für Kiemendarm, Ösophagus, Lunge, Magen, Leber, Mitteldarm und After nachweisbar. Es ist wahrscheinlich, daß in den Isolaten Selbstorganisation eines ursprünglich einheitlichen, gefälleartigen Blastemfeldes vor sich geht.

Die Zusammenstellung zeigt uns, daß es bei der jungen Gastrula sicher einige *große Blastemfelder* gibt, vom Charakter *organogenetischer Verwandtschaftskreise*. Doch über die Eigenschaften dieser Blastemfelder lassen sich, abgesehen vom chordamyotomalen Bereich, nur sehr vage Angaben machen. Bei diesem spielt Selbstorganisation zweifellos eine wichtige Rolle. Bei den Isolaten aus anderen Feldern ist dagegen der Anteil schon anfänglich festgelegter, enger Organkreise und nachträglich erfolgender Selbstorganisation nicht abzugrenzen, und zwar hauptsächlich aus dem Grund, weil die Lokalisierung der Anlagen an der normalen Gastrula mit Hilfe der Vitalfärbung gerade in den mesoviszeralen und intestinalen Bereichen noch nicht mit der nötigen Präzision gelungen ist. Aber es ist damit zu rechnen, daß auch nach der genaueren vitalfärberischen Lokalisation eine genaue Abgrenzung der Blastemfelder in sich und gegeneinander nicht möglich sein wird.

Was von künftigen Experimenten erwartet werden kann, ist folgendes: Genauere Auskunft darüber, wieweit *die Herkunft aus einer bestimmten Region* eines Blastemfeldes die selbstorganisatorische Leistung eines Isolates bestimmt. Die *Bedeutung der Regionalität* für die Entwicklungsleistung eines Isolates läßt sich zum Teil jetzt schon genauer bestimmen. Eine *kraniokaudale Staffelung* ist sehr deutlich aus den regional verschiedenen Induktionsleistungen des Organisatorbereiches abzulesen. Es fragt sich, ob eine analoge Staffelung im vegetativen Bereich vorhanden ist. Die Ordnung der Anlagen spricht dafür. Auch für den mesoviszeralen Bereich kann diese Frage gestellt werden.

Die bisherigen Befunde legen die Hypothese nahe, daß die großen Blastemfelder der jungen Gastrula kraniokaudal gestufte Gefällesysteme sind und daß die Isolate, *je nach dem Ausschnitt aus dem Gefällesystem*, das sie enthalten, *ihre Selbstorganisation vornehmen* und dementsprechend ihre Differenzierungsleistungen vollbringen. Es wäre also zu Beginn der Gastrulation gar kein Muster einzelner Organanlagen, ein «Anlagenmuster», vorhanden, sondern nur ein *Muster von wenigen Blastemfeldern*, jedes unscharf gegen das andere begrenzt und jedes mit einem eigenen Gefällesystem versehen.

Wenn auch zuzugeben ist, daß die Frage der Feldorganisation der jungen Amphibiengastrula noch nicht endgültig geklärt ist, so dürfen die hier aufgestellten Blastemfelder doch einen gewissen Wahrscheinlichkeitswert für sich beanspruchen. Vor allem kann an zahlreichen anderen Versuchsanordnungen nachgeprüft werden, ob die hier vorgelegte Formulierung sich als *Arbeitshypothese* bewährt. Wenn wir demnach weiterhin mit dem Begriff der Blastemfeldorganisation der jungen Gastrula arbeiten, so geschieht das vor allem, um seine Bewährung zu prüfen und nicht mit der Absicht, ihn als bewiesene Tatsache zu verwenden.

Zunächst sei die *Beziehung der Blastemfeldorganisation* der jungen Gastrula zur *Organisation der Plasmen im Ei* betrachtet. Es erscheint immerhin recht wahrscheinlich, daß den wichtigsten Blastemfeldern der Gastrula charakteristische Plasmaregionen des Eies entsprechen. Aus dem vegetativen Sockel des Eies geht die Hauptmasse des intestinalen Bereiches (das präsumptive Entoderm) hervor, das Zentrum des grauen Halbmondes repräsentiert die dorsopharyngeale Zone, das marginale Plasma die chordomyotomale und die mesoviszerale Zone und das subkortikale Plasma des animalen Bereiches das neuroepidermale Feld.

Die Annahme von einem Muster weniger Blastemfelder, das sich vom Stadium des grauen Halbmondes bis zur jungen Gastrula ziemlich unverändert erhält, steht nicht im Einklang mit der Hypothese von DALCQ und PASTEELS, über das System der morphogenetischen Potentiale. Schon der von diesen Autoren angenommene Aufbau des Eies aus Dottergradient und dorsalem Rindenfeld weicht stark ab von dem Muster des Amphibieneies, wie es sich uns aus dem Vergleich der bis jetzt vorliegenden experimentellen und der im folgenden noch anzuführenden vergleichend-embryologischen Befunde ergibt (s. § 65). Aber auch die Reaktionen, die zwischen Dottergradient und Rindenfeld ablaufen und im Organisatorbereich zu einer gefälleartigen Verteilung

eines «Organisin» genannten Stoffes führen sollen, sind durch die entwicklungsmechanischen Experimente nicht nachzuweisen. Zunächst erklärt die Annahme überhaupt nicht, wie ein Funktionszustand im künftigen Entoderm, dem Abkömmling des vegetativen Plasmas, zustande kommt. Bekanntlich sind Bauchstücke, die durch Schnürung schon auf einem jungen Eistadium der Einwirkung des «Rindenfeldes» entzogen sind, sehr wohl fähig, ventrale Differenzierungen (Blut, Gefäße usw.) hervorzubringen. Dasselbe gilt auch für Kümmerbildungen, die aus Eiteilen mit kleinen Organisatorresten entstanden sind. Auch hier muß bereits auf dem Eistadium eine Organisation vorhanden sein, die nicht wesentlich von derjenigen entsprechender Teile der jungen Gastrula abweicht. Das spricht alles nicht dafür, daß zwischen Eistadium und junger Gastrula wesentliche Zustandsänderungen in den Hauptblastemen ablaufen.

Es bestehen somit keine zwingenden Argumente zugunsten der Annahme von DALCQ und PASTEELS, soweit Reaktionen zwischen einem Rindenfeld und einem Dottergradienten postuliert werden.

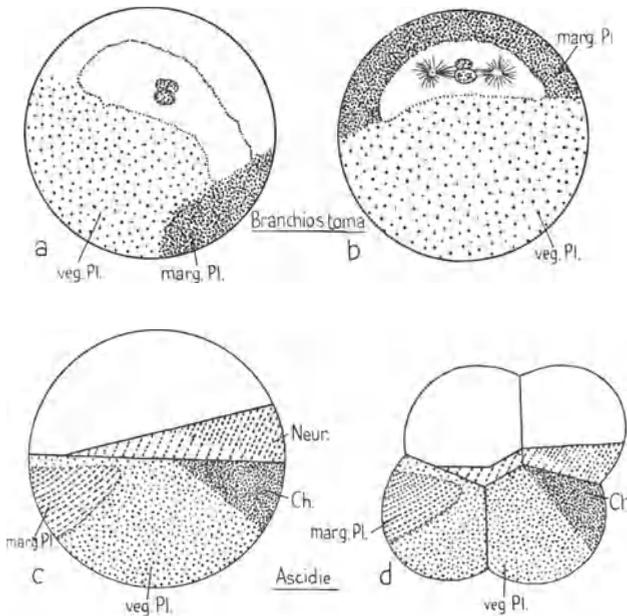


Abb. 83

Organbildende Plasmabereiche. — a), b) bei Branchiostoma (nach CONKLIN 1932). c), d) bei Aszidien nach VANDEBROECK. Ch. = Chorda. Marg. Pl. = Mesoplasma. (Aus DALCQ 1938). a) Sagittalschnitt, b) Äquatorialschnitt durch Ei auf dem Vorkernstadium. c) Kurz vor der ersten Furchungsteilung. d) Achtzellenstadium.

Dagegen ist die Vorstellung, die auch von DALCQ und PASTEELS vertreten wird, daß *quantitativ gestufte Zustände für die qualitative Sonderung von Organbereichen* entscheidend seien, durch die Befunde an Echinodermenkeimen sehr gut gestützt und kann deshalb auch für die Amphibien als wertvolle Arbeitshypothese akzeptiert werden. Manches spricht dafür, daß die Blasteme des

marginalen und des vegetativen Bereiches gefälleartig gestuft sind und daß erst auf der Grundlage dieses Gefälles das eigentliche Anlagenmuster entsteht.

Deshalb möchte auch ich nicht von einem «Anlagenmuster» des Eies oder der Gastrula, sondern nur von einem Muster weniger Blastemfelder sprechen. Dieses Muster der Blastemfelder der jungen Gastrula ist aber auch heute noch, trotz der umfangreichen Untersuchungen HOLTFRETERS, nicht völlig zu übersehen. Die vollständige Erfassung der Entwicklungspotenzen (im Sinne RAVENS 1938) einzelner Keimbereiche, vor allem der inneren Randzone und des Entoderms, ist noch nicht geglückt: ihre normogenetische Leistung, ihre autonomen Entwicklungstendenzen als Isolate und schließlich ihre Kompetenzen als Transplantate in fremder Umgebung sind nur teilweise bekannt. Hier liegen noch zahlreiche, nicht ausgeschöpfte experimentelle Möglichkeiten vor, die über die Richtigkeit der heute aufgestellten Annahmen eine Entscheidung zulassen werden.

Immerhin sprechen jetzt schon auch vergleichend embryologische Befunde zugunsten unserer Annahme. Vergleichen wir das Muster der wenigen Blastemfelder mit demjenigen des Eies der Aszidien (Abb. 83c, d) und des Branchiostoma (Abb. 83a, b), so fällt auf, daß Zahl und Ordnung der Hauptbereiche bei Chordaten eine gewisse Ähnlichkeit zeigen. Im Aszidienei findet sich eine neurale, eine epidermale Zone, vergleichbar dem neuroepidermalen Bereich der Amphibien, die Zone des gelben Halbmondes zusammen mit der Chordazone entspricht der gesamten Randzone und in beiden Fällen entsteht aus dem vegetativen Sockel das gesamte Entoderm. Das Ei des Branchiostoma zeigt eine entsprechende Struktur. *Rein formal würde also Zahl und Lage der Plasmen im Ei und der Blastemfelder der Gastrula bei den Amphibien weitgehend dem Chordatentypus entsprechen.*

B. Leistungen des Organisatorblastems

§ 78. Vorbemerkungen

Als «*Organisatorbereich*» der jungen Gastrula werden diejenigen Blasteme bezeichnet, die während der Gastrulation das Urdarmdach und damit die Unterlagerung der Neuralplatte bilden. Werden nach SPEMANN Teile des Organisatorbereiches auf die künftige Bauchseite der jungen Gastrula verpflanzt (s. Abb. 91), so organisiert das Transplantat aus sich selbst und unter Beziehung der Nachbarblasteme des Wirtskeimes eine mehr oder weniger vollständige Embryonalanlage. Wegen dieser besonderen Leistung gab SPEMANN dem Blastem der dorsalen Randzone die Bezeichnung «Organisator».

Trotzdem seit den klassischen Versuchen SPEMANNs sehr zahlreiche Experimente angestellt worden sind, um die Organisatorleistung weiter aufzuklären, besteht auch heute noch keine Klarheit über Art und Ausmaß dieser wichtigen

Blastemfunktion. Mehrfach wurden umfassende theoretische Deutungen veröffentlicht (WEISS 1935, WADDINGTON und NEEDHAM 1936, DALCQ und PASTEELS 1937), ohne daß das gesamte Tatsachenmaterial in den Deutungsversuch mit einbezogen worden wäre. So muß es die Aufgabe dieses Abschnittes sein, zunächst die wichtigsten experimentellen Befunde nach bestimmten Gesichtspunkten darzustellen. Daraus lassen sich dann einige Prinzipien der Organisatorleistung ableiten.

Eine Grundeigenschaft des Organisatorblastems ist sein außerordentliches *Regulationsvermögen*, das ebenso ausgesprochen ist wie die starken *Induktionswirkungen*, die es auf die Nachbarblasteme ausübt. Das Regulationsvermögen beruht auf besonderen *determinativen und topogenetischen Fähigkeiten*. Seine determinative Grundlage ist das Vermögen zu weitgehender *Selbstorganisation* auch kleinerer Stücke, das sich klar aus den Entwicklungsleistungen der Isolate ergibt (s. § 75). So muß zuerst einmal Art und Umfang der Selbstorganisation dargestellt werden, und zwar anhand der Entwicklung von Defektkeimen und von sekundären Anlagen, die durch Organisatorimplantate induziert wurden. Der Vollkommenheitsgrad der sekundären Anlagen beruht aber nicht nur auf der selbstorganisatorischen Leistung der dorsalen Randzone, sondern auch auf starker induktiver Einbeziehung der Nachbarblasteme, die als *«komplementäre» Induktion* bezeichnet wird. Schließlich sind auch die phasenspezifischen Wandlungen im Organisatorblastem zu berücksichtigen.

Doch genügt die Erfassung des Determinationsgeschehens allein nicht für die Kennzeichnung der Organisatorleistung; ebenso wesentlich sind auch die Gestaltungsbewegungen. Es müssen also auch die *topogenetischen Bedingungen* der Organisatorwirkung eingehend dargestellt werden. Erst dann werden wir in der Lage sein, ein einigermaßen umfassendes Bild der Organisatorleistung zu geben.

§ 79. Die Anormogenese von Defektkeimen als Maß für das Regulationsvermögen des Organisatorblastems

a) Klassifizierung der Randzonendefekte

Stellt man alle diejenigen Defektkeime zusammen, deren Störungen primär auf Defekte in der dorsalen Randzone zurückzuführen sind, so ergibt sich eine Reihe typischer «Organisationsstufen». Diese Stufen zeigen eine gewisse Analogie zu denjenigen der Echinodermen, denn auch hier lassen sich operativ und chemisch erzeugte Störungen der Randzone entsprechenden Klassen zu teilen.

Im folgenden geben wir eine Übersicht, welche die Defekte im Sinne einer zunehmenden «Degradation» der Organisation der dorsalen Randzone in kраниокаудaler Richtung darstellt. Sie lehnt sich dabei an die Übersicht von PASTEELS (1940) an, die von diesem bewußt als Ausdruck einer zunehmenden Degradation der Randzonenleistung gedeutet wurde. Die erste Anregung geht

zurück auf eine gründliche Klassifikation von Defektkeimen durch JENKINSON (1915), die dieser schon zu einer Zeit gab, als die besondere Rolle der Randzone noch nicht klar erkannt worden war. Zudem benutzen wir zur Kennzeichnung der wichtigsten Typen die regionale Gliederung des Urdarmdaches, wie wir sie früher entwickelt haben (LEHMANN 1942, S. 517).

1. *Archenkephale Zone* (Abb. 36) unterlagert später Vorderhirn, Zwischenhirn, Nasen und Augen. Die mesentodermalen Bestandteile werden gebildet vom pharyngodorsalen Blastem der Randzone. Dieses gliedert sich später auf in den vorderen Teil der prächordalen Platte (siehe Abb. 69), die hier für längere Zeit als Teil des Kopfdarmdaches bestehen bleibt, und seitlich in das mandibulare Mesoderm, die Anlage der Kiefer- und der Augenmuskeln. Die Grenze zwischen archenkephaler und deutenkephaler Urdarmdachzone liegt in der Gegend des Zwischen- und des Mittelhirns und ist ziemlich scharf. Seitlich wird sie durch die erste Schlundspalte, die Hyomandibularspalte, angedeutet.

2. *Deutenkephale Zone* (hintere Kopfregion oder Nackenbereich, Abb. 36). Hier endigt die Chorda und geht nach vorne über in die sogenannte prächordale Platte, aus der in dieser Region später die Basalplatte des Knorpelschädels hervorgeht. Lateral liegen die Kopfsomiten, die im Zusammenhang mit der starken Entwicklung der Hörblase rudimentär sind.

3. *Die spinale Zone* (Rumpfreigion) zeigt die einfachste Struktur. Chorda und Myotome bilden eine tiefe Furche, in der das Rückenmark eingelagert ist (Abb. 95a).

4. *Die kaudale Zone* (Schwanzregion) zeigt im wesentlichen dieselbe Anordnung der Achsenorgane, dazu kommt die Ausbildung eines dorsalen und eines ventralen Flossensaumes. Dementsprechend lassen sich Klassen von Defekttypen aufstellen:

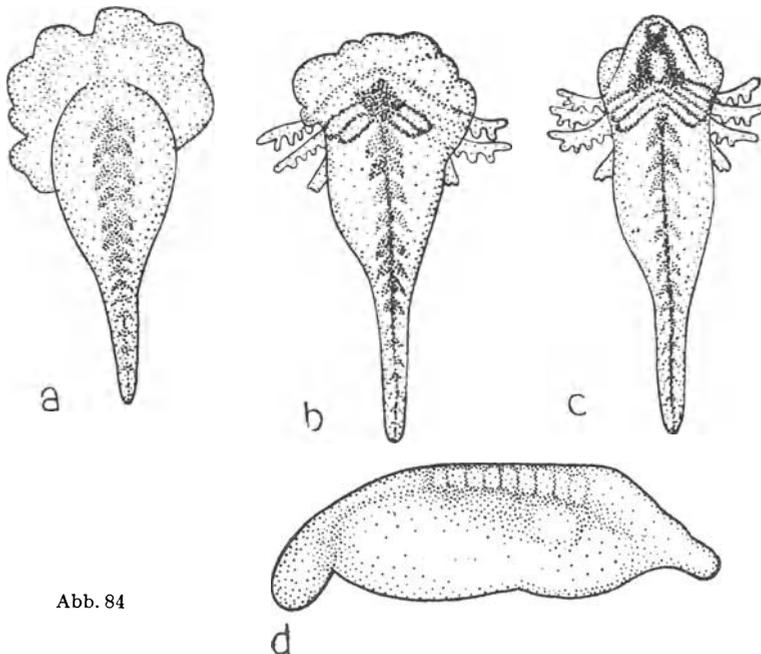


Abb. 84

Verschiedene Stufen der kraniokaudalen Degradation (a-c) (nach HOLTFRETER) erzeugt durch partielle Exogastrulation – a) Spinokaudaler Keim. b) Deutenkephaler Keim. c) Zyklopischer Keim. d) Deutenkephaler Keim, dessen Vorderende von Chorda unterlagert ist (nach HALL 1937).

1. Zu den *archenkephalen* Defekttypen rechnen wir alle die Keime, die nur in der archenkephalen Zone Störungen zeigen, aber in den kaudal anschließenden Zonen normal sind. Da die Defekte der neuralinduzierenden Randzone besser aus den Störungen der von ihr induzierten Ektodermgebilde abgelesen werden können als aus denjenigen der Unterlagerung selbst, bezeichnet man sie zweckmäßiger nach dem Verhalten der beteiligten Sinnesorgane und Gehirnteile. Die Hauptmasse der Keime ist dem *zyklopischen* Typus zuzurechnen. Dieser äußert sich in der mehr oder weniger weitgehenden Unpaarigkeit der paarigen Nasen, Augen und Hirnteile (Abb. 84c). Dann ist durch PASTEELS (1940) der *mikrokephale* Reduktionstypus beschrieben worden. Hier bleiben alle Organe paarig angelegt, werden aber immer kleiner, um bei den extremsten Typen auszufallen.

2. Bei den *deuterenkephalen* Defektkeimen (Abb. 84b) fehlt in der Regel die archenkephale Zone völlig. Es endigt bei diesem Typus das Nervensystem mit deuterenkephalen Hirnteilen. Die Rumpf- und Schwanzregion kann dabei völlig normal sein. Auch bei den deuterenkephalen Keimen variiert der Grad der Reduktion der deuterenkephalen Organe sehr stark.

3. *Spinale* Defektkeime. Hier sind überhaupt keine Kopforgane vorhanden (Abb. 84a). Von den Rumpforganen kann die Chorda fehlen. Dann sind die Myotome häufig in der Mediane verschmolzen und das Rückenmark zeigt einen abnorm stark verdickten Boden: die *Basalmasse* (LEHMANN 1926). Je schwächer die Myotome ausgebildet sind, um so geringer ist auch das Rückenmark entwickelt. Der Schwanz kann normal sein.

4. Bei *kaudalen* Defekttypen fehlen auch die Organe des Rumpfes weitgehend, und die Schwanzorgane allein sind mehr oder weniger defekt vorhanden.

5. Bei den *ventralen* Defekttypen (Bauchstücken) fehlt jede Spur von dorsalen Achsenorganen. Sie können aber trotzdem den typisch dreischichtigen Bau eines Keimes zeigen, der fertig gastruliert hat. Es finden sich eine nicht weiter differenzierte Epidermis, im Mesoderm Nierenkanälchen, Coelom und Blutzellen. Über die Differenzierungen des Entoderms ist nichts Genaueres bekannt geworden.

b) Operative Erzeugung von Defektkeimen

a) *Durch teilweise Exogastrulation* nach HOLTFRETER (Abb. 84a—c und Abb. 89a—c). Nicht alle Keime des Axolotls, die sich ohne Hüllen in Salzlösung entwickeln, exogastrulieren vollständig. Es gibt alle Übergänge zwischen einer vollständigen Exogastrula und einem normalen Keim. Die Exogastrulation beginnt stets mit dem am meisten kopfwärts gelegenen Material. Exogastruliert nur dieses und stülpt sich das gesamte folgende Material der Randzone unter das Ektoderm, so wird später das exogastrulierte Material abgestoßen und es entsteht eine typische archenkephale Defektbildung. Je länger die Exogastrulation andauert, um so mehr werden auch die kaudalwärts anschließenden Gebiete der Randzone entfernt und um so mehr dehnen sich die Defekte schwanzwärts aus, bis schließlich rein kaudale Keime entstehen.

b) *Durch Herstellung von medianen oder paramedianen Halbkeimen* (Abb. 55). SPEMANN (1901—03), später FANKHAUSER (1930) und STREETT haben durch Schnürung von Tritonkeimen auf dem Eistadium alle Grade von archenkephalen Defekten, sowie deuterenkephale, ganz selten spinale und nie kaudale Defektkeime erhalten, während ventrale Keime relativ häufig erschienen. Bei diesem Experiment ist das Resultat nicht sicher vorauszusehen, da gerade beim Molchei äußerlich keine sicheren Anzeichen der bilateralen Eistruktur erkennbar sind.

Eine Methode, die mit Sicherheit deuterencephale und spinale Defektkeime liefert, besteht in der Herstellung und Aufzucht von paramedianen Seitenkappen der jungen Gastrula (HOLTFRETER 1938b). Es entstehen alle Grade deuterencephaler Keime von völlig bilateraler Symmetrie bis zu weitgehend asymmetrischen Keimen.

c) Organisationsprinzipien der Defektkeime

1. *Harmonische*, nicht mosaikartige *Organisation der Defektkeime*, als Ausdruck der blastematischen Selbstorganisation der Randzonenfelder. Es ist bezeichnend, daß eine sehr große Zahl der bis jetzt beschriebenen Defektkeime aller Typen und Grade eine einigermaßen harmonische Ordnung ihrer Organe zeigt. Das läßt sich besonders gut bei den archenkephalen Defekten, aber auch bei den spinalen beobachten. Wird das pharyngodorsale Material nur wenig verkleinert, so entsteht noch ein normal proportioniertes Vorderende. Bei stärkerem Materialverlust werden immer noch alle Organe, aber stark verkleinert, gebildet, es entstehen Zwergbildungen (hier Mikrokephalie) (z. B. TÖNDURY 1937). Bei einer Art von Reduktion wird die Bildung des Medianstreifens der prächordalen Platte verhindert und es entstehen nun zyklopische Bildungen. Diese Reihe können wir beobachten bei Keimen, denen ursprünglich ein symmetrischer oder ein asymmetrischer Defekt gesetzt worden war. Erste Voraussetzung ist ein vollständiger Defektschluß. Ist dieser erfolgt, so vollzieht sich im gastrulierenden Material auf Grund des verbliebenen einheitlichen Funktionszustandes die Selbstorganisation des verbliebenen pharyngodorsalen Blastemfeldes. Ähnlich wie bei den Fragmenten der Seeigelkeime bestimmt auch hier vermutlich das höchste Niveau des restlichen Gefällesystems das definitive Muster der Organanlagen und seine harmonische Ausbildung. Ebenso deutlich ist die Selbstorganisation der verbliebenen Randzone bei der Entwicklung seitlicher Gastrulakappen. Hier wird z. B. aus einem rein linksseitigen Material im Verlauf der weiteren Entwicklung ein völlig bilateraler Keim aufgebaut. Es muß hier eine weitgehende *Neuzentrierung* des vor der Gastrulation bestehenden Blastemfeldes und seiner Gefälleorganisation erfolgt sein.

2. *Die Seltenheit intermediärer Typen* zeigt, daß bei der Selbstorganisation der Randzone gewisse Maximal- oder Minimalleistungen besonders wahrscheinlich sind, während die Entwicklung der dazwischenliegenden Stufen auffallend unwahrscheinlich ist. Einerseits können Keime, die erheblich mehr oder auch weniger Randzonenmaterial als normal besitzen, völlig normal proportionierte Keime bilden (SPEMANN und E. BAUTZMANN 1927). Dann sind bei den Schnürungsversuchen, wie FANKHAUSER (1930) betont, die echten ventralen Keime ohne Achsenorgane häufiger, als man erwarten sollte. Es scheint, daß sich eine Anzahl von Keimen darunter befindet, die trotz der Zuteilung eines kleinen Organisatoranteils keine Achsenorgane bildeten. Schließlich ist die Zahl von spinalen und kaudalen Defektkeimen in den Versuchen, in denen Absprengung von kleinen Organisatorbezirken möglich ist, viel kleiner, als erwartet werden sollte (FANKHAUSER, MANGOLD und SEIDEL 1927).

Schon bei der Analyse der Versuche an den Seeigelkeimen wurde auf einen analogen Befund bei Seeigeln hingewiesen.

Leider läßt sich diese Erscheinung, aus Mangel an speziell daraufhingehenden Versuchen, nicht statistisch behandeln und dementsprechend ist vorderhand noch nicht zu entscheiden, ob die hier geäußerte Vermutung zutrifft. Würde sich diese Vermutung streng beweisen lassen, so wäre das für die weitere Analyse der blastematischen Selbstorganisation von einiger Bedeutung. Denn hinter der Tatsache, daß gewisse Entwicklungsabläufe gegenüber anderen besonders wahrscheinlich sind, könnte sich eine wichtige entwicklungsphysiologische Gesetzmäßigkeit verbergen.

3. *Die Blastemfeldorganisation des Normalkeimes als begrenzender Faktor für die Entwicklung von Teilkeimen.* Die Kenntnis des Musters der präsumptiven Anlagen zusammen mit den experimentellen Erfahrungen bei der Herstellung von Defektkeimen erlaubt es, einige Aussagen darüber zu machen, wie die kraniokaudale Degradation experimentell zustande gebracht werden kann. Das archenkephale Material liegt unmittelbar um den Urmund und greift lateralwärts etwa 30° aus (Abb. 72). Dieser Bezirk ist also ziemlich ausgedehnt. Dementsprechend ist auch die Wahrscheinlichkeit, daß bei paramedianen Durchtrennungen ein Anteil des pharyngodorsalen Blastems der paramedianen Hälfte zufällt, recht groß. Auch bei Defektversuchen müssen schon umfangreiche Teile der urmundnahen Zone entfernt werden, um das ganze präsumptive Kopfdarmmaterial zum Ausfall zu bringen. Leider liegen bis jetzt noch keine Versuche vor, die die quantitative Beziehung zwischen Menge des entfernten Materials und dem Grad der archenkephalen Störung zeigen. Jedenfalls läßt sich sagen, daß mediannahe Defekte in erster Linie das vordere Kopfmaterial der Randzone betreffen (TÖNDURY 1937).

Die Hauptmasse der spinalen Randzone liegt dagegen in den zwei Somitenflügeln lateral von der 30° -Zone, und zwar je mit dem ganzen Gefällebereich von der Hörblasenzone bis zum Schwanz (Abb. 72). So kann es nicht überraschen, daß Material der Seitenkappen der jungen Gastrula imstande ist, deutenkephale Defektkeime mit normalem Rumpf und Schwanz zu bilden. Wohl fällt dabei ein großer Teil des präsumptiven Chordabereiches weg. Aber wir wissen, daß zum mindesten bei den Urodelen Chorda- und Myotombereich entwicklungsmechanisch weitgehend gleichwertig sind.

Dagegen gibt es keine Hinweise dafür, daß sich pharyngodorsale und chordamyotomale Randzone gegenseitig vertreten können. Fällt das eine Blastemfeld weitgehend aus, so resultiert daraus auch ein entsprechend vollständiger Defekt (SCHECHTMAN 1938b).

Wir können also festhalten, daß für das Zustandekommen eines vollständigen dorsalen Achsensystems ein Minimum des pharyngodorsalen Feldes und ein entsprechendes Fragment des chordamyotomalen Blastemfeldes erhalten sein muß.

4. *Symmetrische Keime aus asymmetrischen Blastemfragmenten.* Es ist auffallend, daß z. B. die linke Hälfte des pharyngodorsalen Blastems und des chorda-myotomalen Blastems genügt, um einen bilateralsymmetrischen Keim entstehen zu lassen. Es ist also keine Rede davon, daß schon auf dem Ei- oder

dem jungen Gastrulastadium eine feste bilateralsymmetrische Intimstruktur vorhanden ist. Was bilateral ist, ist die bilateralsymmetrische Anordnung der großen Blastemfelder. Aber in sich ist die Lateralität dieser Felder noch durchaus nicht eindeutig festgelegt. Das zeigt eben ihre Entwicklung in Halbkeimen.

Voraussetzung für die Bildung eines normal symmetrischen Keimes aus einer Hälfte muß die Gastrulation sein (s. auch § 84). Der Halbkeim muß so gastrulieren, daß er wiederum einen bilateralsymmetrischen Mesodermmantel bekommt. Dazu sind halbseitige Fragmente imstande, wie die Versuche von MAYER (1935) zeigen. Das erfordert aber eine weitgehende Umstellung des ursprünglichen Gefällesystems und der Lateralität.

Nicht unter allen Umständen nimmt die Gastrulation bei Halbkeimen den idealen symmetrischen Verlauf. Im Gegenteil, FANKHAUSER (1930) und HOLTFRETER (1938) beschreiben eine ganze Stufenreihe von Keimen mit immer stärkeren innenständigen Defekten.

Diese Beobachtungen machen klar, daß eine halbe dorsale Randzone ebenso wohl symmetrisch wie in verschiedenen Graden asymmetrisch gastrulieren kann. Unter welchen Bedingungen das eine oder das andere geschieht, ist bis jetzt nicht aufgeklärt worden. Wichtig für uns ist es aber zu wissen, daß eine halbe Randzone ein ganzes symmetrisches Urdarmdach bilden kann.

Die ganze Mannigfaltigkeit der bis jetzt erhaltenen Defektkeime läßt sich unter Zugrundelegung folgender Prinzipien erklären:

Die dorsale Randzone der jungen Gastrula besteht aus zwei Hauptbereichen, der pharyngodorsalen und der chordamyotomalen Zone, die beide gefälleartig strukturierte Blastemfelder darstellen. Genügend große Fragmente dieser Felder gliedern sich harmonisch. Dabei sind Normalleistungen oder extreme Defektleistungen wahrscheinlicher als zahlreiche intermediäre Defektgrade. Die normale Topik der beiden Blastemfelder bestimmt insofern den Versuchsausfall, als sich pharyngodorsale und chordamyotomale Zone nur sehr beschränkt vertreten können. Eine halbseitige Randzone kann sich während der Gastrulation neu symmetrisieren, sie kann aber auch ihren Halbseitencharakter mehr oder weniger beibehalten und so Anlaß zu den «innenständigen» Defekten geben (über die Rolle der Topogenese s. auch § 84).

§ 80. *Der Vollkommenheitsgrad sekundärer Embryonalanlagen in seiner Abhängigkeit von der Leistung des Organisatorimplantates*

Im vorhergehenden Paragraphen haben wir die Entwicklungsleistungen von Ganzkeimen analysiert, deren Randzone in verschieden starkem Maße verkleinert worden war. Wenn wir im folgenden das Verhalten von verschiedenen großen *Implantaten* des Organisatorbereiches, wie sie SPEMANN in seinen Versuchen verwandte, gesondert betrachten, so geschieht das, weil sich dabei einige weitere wichtige Prinzipien der Randzonenleistung ergeben. Wir lassen hier zunächst die Gebilde mit atypischer Topogenese und ebensolcher Organisation beiseite und wenden uns den Anlagen mit typischen Achsenorganen zu.

Weitgehend normale Rückenorgane, «sekundäre Embryonalanlagen», werden durch Randzonenteile gebildet, wenn sie durch geeignete Implantation die Gelegenheit zu normaler Gastrulation erhalten (SPEMANN und H. MANGOLD 1924, SPEMANN 1931, LEHMANN 1932, B. MAYER 1935). Besonders günstig ist die Entwicklung der Implantate, wenn sie in die ventrale Urmundlippe von jüngeren Gastrulae eingesetzt werden (Abb. 87 und 91). Es entsteht in diesem Falle ein langgestreckter, bilateral symmetrischer Urdarmschlauch, der sich später meist in ein einigermaßen normal gegliedertes System von Achsenorganen gliedert (Abb. 91). Vor allem die medianen Organe, prächordale Platte, soweit vorhanden, sowie Chorda und die anschließenden Somitenteile werden vom Implantat aufgebaut, die lateralen Teile meist von Wirtsgewebe.

In erster Linie ist die *Regionalität* der entstehenden Embryonalanlage abhängig von der Regionalität des *Implantates*. Implantate, die pharyngodorsales und spinales Material enthalten, bilden ein komplettes Achsensystem, das von der archenkephalen Zone bis zum Schwanz alle Regionen enthält (B. MAYER 1935). Urmundlippen späterer Gastrulastadien, die nur noch spinales Material enthalten, entwickeln als Transplantat ein spinokaudales System, das höchstens am Vorderende noch Hörblasen trägt.

In zweiter Linie könnte auch der *Wirtskeim* einen Einfluß auf die Regionalität des Randzonenimplantats ausüben. Spinale Implantate können im Vorderende des Wirtskeimes archenkephale Gehirnteile induzieren. Hier muß nach SPEMANN (1931) die Region des Wirtes die Induktionswirkung des Transplantates wesentlich beeinflussen. Leider wurde nicht untersucht, ob auch die Selbstorganisation des implantierten Randzonenmaterials, etwa im Sinne der Bildung prächordaler Platte, verändert wurde. Für eine solche Möglichkeit spräche das Ergebnis des umgekehrten Versuches von HALL (1937), bei dem Kopfunterlagerung in der Rumpfregeion offensichtlich von ihren normalen Formbildungs- und Induktionswirkungen durch die chordamyotomale Umgebung abgehalten wurde. Da hierbei aber auch topogenetische Faktoren maßgebend mitzuspielen scheinen, kann diese Beobachtung vorderhand nicht als entscheidend gelten.

Jedenfalls muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß die Regionalität von kleineren Randzonenimplantaten durch ungleichsinnige starke Wirkungen anderer Wirtskeimregionen umgestimmt werden könnte.

Wie sehr der archenkephale Charakter der vordersten Region im Embryo tatsächlich durch das pharyngodorsale Material bestimmt wird, beweist folgender Versuch von HALL (1937). Wird bei der jungen Gastrula das pharyngodorsale Material völlig ersetzt durch eine Urmundlippe einer älteren Gastrula, die nur chordamyotomales Material enthält, unterbleibt die Bildung der Kopforgane (Abb. 84d). Es bildet sich ähnlich wie bei Branchiostoma eine bis ins Vorderende reichende dicke Chorda.

Bedingungen der harmonischen Organisation von Randzonenimplantaten

Die *typische Gastrulation* auf einer sich gleichsinnig bewegenden entodermalen Unterlage, der sich die Randzone dank ihrer Affinität eng anlagert, schafft

eine einigermaßen symmetrische Massenverteilung (LEHMANN 1932) und damit eine wesentliche *topogenetische Voraussetzung für die selbstorganisatorische Bilateralisierung*, die charakteristisch ist für Fragmente aus der dorsalen Randzone (s. auch den vorhergehenden Paragraphen). Es entsteht dadurch das archenterale Blastemfeld, das sich ergänzt durch *Assimilation* (komplementäre Induktion), indem es die benachbarten mesodermalen Zellverbände des Wirtes mit einbezieht (s. den folgenden Paragraphen).

Die Regionalität des archenteralen Blastemfeldes wird in erster Linie bestimmt durch die ursprüngliche Regionalität des Randzonenimplantats. Eine genügende Menge von pharyngodorsalem und chordamyotomalem Material ermöglicht ein vollständiges Achsensystem.

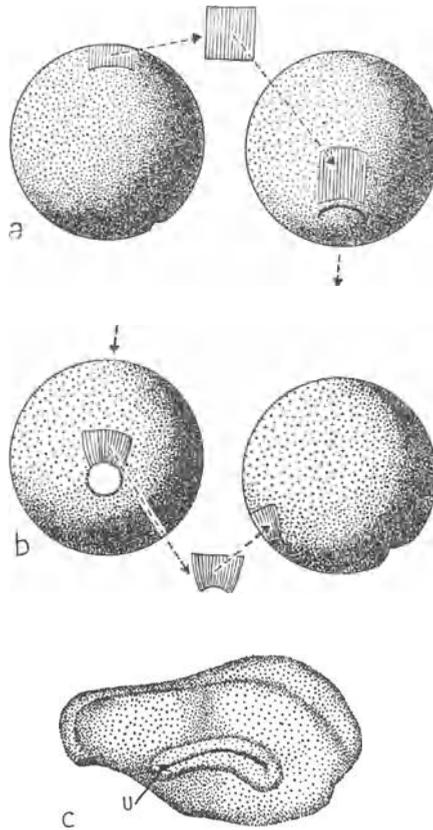


Abb. 85

Assimilatorische Wirkung des Organisatorbereiches auf Gastrulaektoderm (nach RAVEN 1938 a). – a) Implantation des Ektodermstückes in die Urmundregion. b) Überführung des Implantates n. 24stünd. Verweilen in der Urmundregion in die präsumptive Ventralregion eines dritten Keimes. c) Das ursprüngliche Ektoderm wirkt als Organisator und induziert eine sekundäre Neuralplatte.

Der Einfluß der *Regionalität des Wirtes* auf die Induktionsleistung der implantierten Randzone ist sicher festgestellt, dagegen ist ihre Wirkung auf die Selbstorganisation des archenteralen Blastems noch nicht abgeklärt.

§ 81. Komplementäre Induktionsleistungen der Randzone

Schon im vorhergehenden Paragraphen haben wir die Fähigkeit der Randzone zu komplementärer Induktion kennengelernt. Höchstwahrscheinlich beruht diese Fähigkeit auf bestimmten stofflich-topogenetischen Wirkungen, die vom Randzonenblastem ausgehen. Da die Art dieser Wirkungen zunächst noch ganz unbekannt ist, ist eine Analyse der Wirkungen der lebenden Randzone auf benachbarte Blasteme um so willkommener. Diese ist von verschiedenen Autoren in Angriff genommen worden.

Am deutlichsten zeigt sich die *Wirkung der Randzone an kleinen Ektodermimplantaten*, die in den Bereich der dorsalen Urmundlippe eingesetzt wurden (SPEMANN und GEINITZ, RAVEN 1938a, TÖNDURY 1936). Nach mindestens 24stündigem Verweilen in der neuen Umgebung hatten diese Gewebestücke alle Eigenschaften der Randzone angenommen (Abb. 85a). Sie gastrulierten und fügten sich dem Urdarmdache ein (b). Als Transplantate induzierten sie Neuralanlagen (c) und rundeten ihr System durch komplementäre Induktion ab.

Es werden also Ektoderm, das als Isolat zu keinerlei Differenzierungsleistung fähig ist, durch Kontakt mit Randzonenblastem alle typischen Leistungen von Organistorgewebe mitgeteilt, so daß es nun seinerseits Ektoderm beeinflussen kann. Es ist sehr auffallend, wie leicht der biochemische Aktivitätszustand des Ektoderms, der wenig leistet, in denjenigen der Randzone, der vielseitige Wirkungen entfaltet, umgewandelt werden kann.

Zur Abrundung des Bildes gehört aber auch der umgekehrte Vorgang: *Umwandlung von Randzone in Ektoderm*. Schon bei sämtlichen Keimen, die verhältnismäßig viel Randzone und wenig präsumptives Ektoderm besitzen, fiel

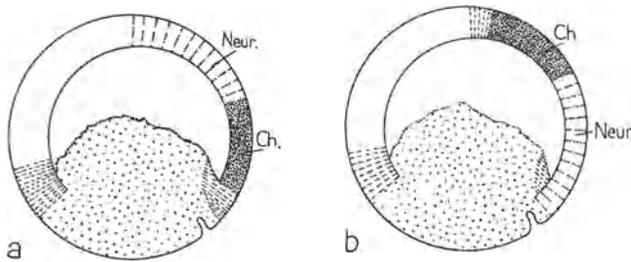


Abb. 86

Vertauschung von Neural- und Chordabereich bei der jungen Gastrula (nach TÖNDURY 1936). — a) Vor der Operation. b) Nach der Operation.

es auf, daß völlig normal proportionierte Embryonen entstanden (WANG 1933). Es mußte geschlossen werden, daß ein Teil der Randzone ektodermisiert worden war. Noch deutlicher zeigt sich das bei den Tauschtransplantationen von TÖNDURY (Abb. 86). Hier wurde in Form eines medianen Bandes präsumptive Chorda gegen präsumptives Neuralmaterial ausgetauscht. In der Regel entwickelte sich das Neuralmaterial in der Randzone zu Chorda und Somiten

und das Randzonenmaterial lieferte am neuen Orte Epidermis und Neuralmaterial. Es war nicht imstande, am neuen Orte zu gastrulieren, und beteiligte sich später am Aufbau der ektodermalen Kopforgane.

Auch die Möglichkeit, Randzonenmaterial mit seinem sehr leistungsfähigen Funktionszustand in den weniger leistungsfähigen des Ektoderms zu überführen, verdient gerade im Hinblick auf die chemische Beeinflußbarkeit der Entwicklungsvorgänge volle Beachtung.

Bei der Erzeugung des «dorsomarginalen» beziehungsweise des «ektodermalen» Funktionszustandes scheinen topogenetische Faktoren eine wichtige Rolle zu spielen. Das geht aus einigen Befunden von RAVEN hervor. Wurden Ektodermtransplantate, die während 24 Stunden im Bereich der dorsalen Randzone eingesetzt waren, in die präsumptive Epidermis junger Gastrulae verpflanzt, so verhielt sich das Blastem je nach seiner Lage verschieden. Blieben sie völlig oberflächlich, wurden sie rein ektodermal, und zwar wurden sie neural, wenn sie bis zum Neuralplattenstadium im Zwischenwirt geblieben waren, aber epidermal oder atypisch, wenn sie bereits auf dem Gastrulastadium aus dem Randzonenbereich entfernt worden waren. Gelangte nur ein Teil des Transplantats ins Keiminnere, während der Rest außen blieb, so wurde der eingerollte Teil chordamyotomal und der außenbleibende neural.

Es scheint sich also bei einem Blastem, das «marginalisiert» wurde, je nach der Lage, der dorsomarginale oder der ektodermale Funktionszustand durchzusetzen. Oberflächliche Lage begünstigt offenbar die Ektodermisierung, während Lage unter dem Ektoderm die Auswirkung des archenteralen Funktionszustandes ermöglicht. Immerhin kann Neuralgewebe auch unter der Keimoberfläche entstehen, während Chorda und Somiten sich niemals in der Keimoberfläche bilden. Daraus ergibt sich die Bedeutung *topogenetischer Faktoren* für die chordamyotomale Entwicklung bzw. die Ektodermisierung.

Diese Feststellungen sind auch für das Verständnis der Leistungen von Randzonenisolaten von Interesse. Wie wir sahen, bildet rein marginales Material als Isolat stets auch Ektodermgebilde. Welche Faktoren hier die Ektodermisierung bewirken, kann allerdings nicht gesagt werden. Aber die Beobachtung zeigt, daß auch bei Isolaten der marginale Zustand in den ektodermalen übergehen kann.

«*Marginalisierung*» des Ektoderms und «*Ektodermisierung*» der Marginalzone sind Vorgänge, die bei der Entwicklung harmonisch proportionierter Embryonalsysteme eine wichtige Rolle spielen (s. auch LOPASHOV 1935b). Aus den hier zusammengestellten Tatsachen sehen wir zudem, daß beide Typen von Vorgängen relativ leicht durch Nachbarschaftswirkungen erzwungen werden können.

Analoge Verhältnisse finden wir bei den Echinodermen. Auch hier ist Ektodermisierung und Entodermisierung relativ leicht durch experimentelle Eingriffe zu erzwingen. Zudem läßt sich bei den Echinodermen eine Verschiebung in der einen wie in der anderen Richtung auch durch chemische Einflüsse herbeiführen. Das legt die Vermutung nahe, daß Marginalisierung und Ektodermisierung auch bei den Amphibien durch chemische Wirkungen bestimmt werden könnten.

§ 82. *Phasenspezifische Wandlungen des Funktionszustandes im gastrulierenden Organisationsbereich*

a) *Topogenetische Umwandlungen.* Zu Beginn der Gastrulation liegt das ganze Blastem der dorsalen Randzone in der Keimoberfläche oder wenigstens in oberflächlichen Keimzonen (Abb. 66a). Nach Abschluß der Gastrulation bildet dasselbe Blastem das Dach des Urdarmes, welches das Ektoderm der Neuralplatte unterlagert (Abb. 68). Bald sondert sich in diesem die Chorda vom seitlichen Mesodermmantel. Das Randzonenmaterial durchwandert den Umschlagsrand der Urmundlippe, um von außen in das Urdarmdach zu gelangen. Dabei zeigen die Zellen eine deutliche Wandlung ihrer Anordnung, sie gehen über von einem straff geordneten Epithel in eine relativ lockere Zellplatte (LEHMANN 1932).

Wie die Invagination von transplantierten Urmundlippen zeigt, sind die einwandernden und eben eingewanderten Zellen in besonders hohem Maße der Umordnung fähig. Sie bilden in der Regel einen symmetrischen Urdarmschlauch. Das hohe Regulationsvermögen von Organisationstransplantaten beruht also zum Teil auf dem starken topogenetischen Umordnungsvermögen der Zellverbände. Ob schon eingerolltes Urdarmdach ebenfalls noch einer weitgehenden topogenetischen Umordnung fähig ist, ist bis jetzt noch nicht untersucht worden. Jedenfalls rechtfertigen es allein schon die normal morphologischen Befunde, in der Entwicklung der Randzone verschiedene Phasen zu unterscheiden:

1. Zu Beginn der Gastrulation die Phase des außenliegenden *marginodorsalen Blastems*, das im strengen Sinne als *Organisationszentrum* zu gelten hat. Denn nur für es und seine Teile lassen sich die bis jetzt gegebenen Kennzeichen anwenden (Fähigkeit zur Gastrulation, Selbstorganisation, Induktion).

2. Mit dem Fortschreiten der Invagination beginnt für das eingerollte Gewebe die Phase des *archenteralen Blastems*, des Urdarmdaches, das nicht mehr als Organisationszentrum angesprochen werden darf, wohl aber als Neuralinduktor.

3. Zu Beginn der Neurulation gliedert sich das archenterale Blastem in den *Medianstreifen* (kranial *prächordale Platte*, kaudal *Chorda*) und das eigentliche *mesodermale Blastem*.

b) *Wandlungen des Funktionszustandes.* Diese lassen sich aus den Versuchen von B. MAYER (1935) deutlich ablesen. MAYER verpflanzte halbseitige obere Urmundlippen aus jungen Gastrulae (Stadium der Kopfdarmbildung), mittleren Gastrulae (Beginn der Mesodermeinrollung) und älteren Gastrulae. Die Transplantate wurden stets in die ventrale Lippe junger Gastrulae eingesetzt, wo sie besonders leicht und vollständig gastrulierten.

Wir sehen hier ab von der verschiedenen Regionalität der Transplantate und betrachten nur die Bildungsweise der Chorda (Abb. 87a–c). Bei der vorgenommenen Schnittführung besteht die mediane Zone des Transplantates nur aus künftigem Chordamaterial, die laterale aus myotomalem. Bei Transplantaten aus jungen Gastrulae entstand die Chorda aber trotzdem in der Mitte des Urdarmdaches (a). Bei solchen aus mittleren Gastrulae war dagegen die Chorda

stets dem medianen Schnitttrand genähert und bei Transplantaten aus älteren Gastrulae lag die Chorda stets am inneren Rande und war stets dünner als normal (b und c).

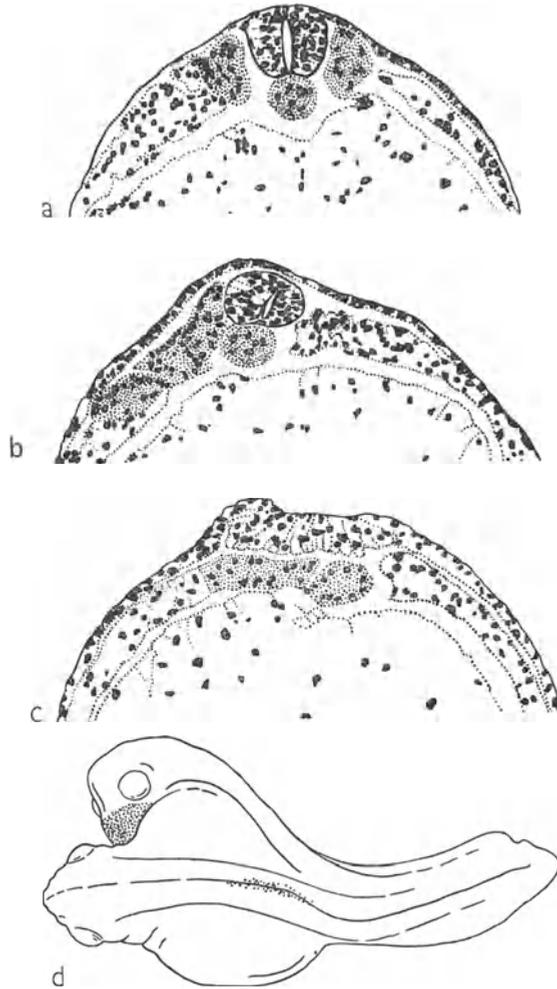


Abb. 87

Die Leistung verschieden alter halbseitiger Organisatortransplantate, Transplantatblastem dunkel (nach MAYER 1934). — a) Transplantat aus junger Gastrula bildet symmetrisches Urdarmdach. b) Transplantat aus mittlerer Gastrula bildet Chorda an der Schnittfläche. c) Stark asymmetrische Neuralplatte, induziert durch Transplantat aus älterer Gastrula. d) Harmonische Embryonalanlage, induziert durch Organisatorblastem, das ausreichende Kopf- und Rumpfteile enthielt.

Trotz der verschiedenen Lage der Chorda innerhalb des aus dem Transplantat stammenden Materials war aber das *Urdarmdach* der entstehenden sekundären Anlage auffallend *bilateral symmetrisch*. Bei jungen Transplantaten kam die Symmetrie zustande durch die *symmetrische Selbstorganisation* des

Implantatblastems und eine entsprechende symmetrische Angliederung von Wirtsgewebe. Bei mittleren und, noch ausgesprochener, bei älteren Transplantaten scheint dagegen die Selbstorganisation schon vor deren Entnahme abgelaufen zu sein, denn die Chorda liegt einigermaßen herkunftsgemäß. Trotz dieser Zustandsänderung ist das Implantat imstande, auf der Seite, auf der ihm die Somiten fehlen, diese aus Wirtsmaterial anzugliedern, so daß auch hier bilateral symmetrische Anlagen entstehen. Es handelt sich hier um eine *typische komplementäre Induktion* (MANGOLD und SPEMANN 1927).

So zeigen die Versuche von MAYER, in Bestätigung und Erweiterung derjenigen von WEBER (1928), daß das chordamyotomale und auch das pharyngeale Blastem bis zum Beginn der Mesodermeinrollung der harmonischen Selbstorganisation fähig sind. Je mehr die Phase der Mesodermeinrollung fortschreitet, um so mehr wird die Lage des chordabildenden Bezirkes festgelegt und gegen den eigentlichen Mesodermmantel abgegrenzt. Dabei ist nicht klar, ob in erster Linie das eingerollte Blastem von diesem Prozeß erfaßt wird oder ob auch das noch außenliegende Blastem sich daran beteiligt. So kann man aus diesen Befunden nicht erschließen, ob die Sonderung des chordabildenden Blastems kranial beginnt und langsam nach kaudal fortschreitet entsprechend dem Tempo der Gastrulation oder ob sie in relativ kurzer Zeit den ganzen Bereich, und zwar außenliegendes und innenliegendes Material, erfaßt. Jedenfalls läßt sich sagen, daß die *Segregation der dorsalen Randzone* in ein chordales und ein mesodermales Blastem beginnt, wenn die Mesodermeinrollung einsetzt und die Randzone in das archenterale Blastem übergeht.

Sehr deutlich ergeben diese Befunde, daß die Fähigkeit zur Selbstorganisation und zur komplementären Induktion nicht miteinander verkoppelt sind. Im Gegenteil, wir sehen, wie sich transplantierte Blasteme, die ihre Selbstorganisation schon vollzogen haben und sich in der Phase der Segregation befinden, trotzdem durch komplementäre Induktion zu einem harmonischen Urdarmdach abrunden können.

Nach den hier dargelegten Befunden läßt sich also das Determinationsgeschehen im Organisatorblastem in zwei Hauptphasen gliedern: 1. in die Phase der *Selbstorganisation*, welche das Stadium der jungen Gastrula bis zur beginnenden Mesodermeinrollung umfaßt; 2. in die Phase der allmählichen *Segregation* des Chordablastems vom Mesodermmantel, die bis zum Beginn der Neurulation dauert. In dieser Periode scheint aber nur das Chordablastem festgelegt zu werden, während das gesamte mesodermale Blastem bis zum Stadium der Neurula auf einem gefälleartigen Funktionszustand verharrt (s. § 85). Während dieser Phase darf auch das gesamte mesodermale Blastem nomenklatorisch als Ganzes dem chordalen Blastem gegenübergestellt werden. Denn während der späten Gastrulation fällt zunächst nur die Entscheidung zwischen Chorda- und Mesodermblastem.

§ 83. *Mosaikartige Defektbildungen als Ausdruck topogenetisch begrenzter Selbstorganisation und zeitlich beschränkter komplementärer Induktion*

Die bis jetzt dargestellten Entwicklungsleistungen der Gastrulablasteme, insbesondere des marginalen Bereiches, können nur durch die Annahme eines relativ einfach, gefälleartig strukturierten marginalen Blastemfeldes erklärt werden, das noch keinerlei mosaikartiges Anlagenmuster besitzt.

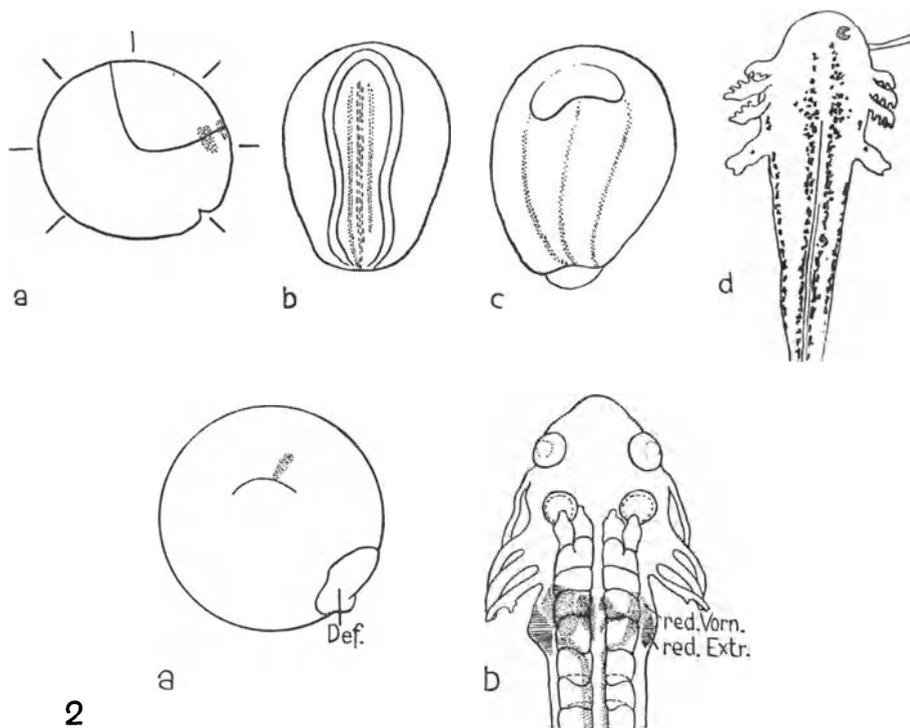


Abb. 88

Regulation von Defekten. — 1. a) b) Vollständiger normaler Keim, entstanden nach Entfernung eines großen Bereiches am animalen Pol. Vollständiger Defektschluß. Vitalfärbung der Defektzone. c) d) Keim mit Defekt im Neuralbereich, entstanden nach unvollständigem Defektschluß (a—d nach HOLTFRETER 1938 b). 2. Defekt in der Randzone erzeugt Materialschwäche in Vorniere und Extremitäten (SUZUKI 1928).

Nun sind aber verschiedene Versuche bekanntgeworden, in denen keine völlig harmonische Organisation, sondern ausgesprochene Defektbildungen entstanden. Diese Erscheinungen bedürfen der näheren Analyse und der Erklärung. In den Arbeiten von VOTQUENNE (1934), PASTEELS (1932a) und SUZUKI (1928) sind zahlreiche Fälle von Asymmetrie und Organausfall beschrieben, die als Folge von Defekten, die schon auf dem Furchungs- oder Blastulastadium gesetzt worden waren, an verschiedenen Organen des Ektoderms (Abb. 88, 1a—d) und des Mesoderms (Abb. 88, 2a und b) auftraten. Ursprünglich wurden

diese Befunde unbedenklich so gedeutet, daß schon auf frühen Stadien ein mosaikartig gesondertes Anlagenmuster vorliege, das durch lokale Defekte teilweise ausgeschaltet würde. Je besser die Plastizität der Blastemfelder der jungen Gastrula erkannt wurde, um so weniger fanden diese eigentümlichen Defektbildungen Beachtung. Denn sie schienen nicht in das Bild, das man sich von der Organisation der Blastemfelder machte, zu passen.

Defekte in ektodermalen und mesodermalen Organen scheinen dann zu entstehen, wenn der Materialausfall im Bereich des gesetzten Defektes durch die angrenzenden Blasteme gar nicht oder nur unvollständig gedeckt wird (siehe Abb. 88.1, c und d). Wird dagegen die Wunde sofort und vollständig verschlossen, so verläuft die weitere Formbildung normal (LEHMANN 1929, HOLTFRETER 1938b). Es kommt also in erster Linie auf die Wiederherstellung der normalen Lagerung und Dicke der Blasteme an. So dürfen also die Ausfallserscheinungen, die als Folge von früh gesetzten Defekten auftreten, nicht auf ein früh festgelegtes Anlagenmuster, sondern auf zu spät oder gar nicht regulierte *Materialdefekte* bezogen werden. Dieser Befund zeigt uns, welche Bedeutung *die normale Topogenese für den Ablauf des Determinationsgeschehens* hat. Demnach kommt dem Nachweis eines vollständigen oder unvollständigen Defektschlusses bei Defektversuchen entscheidende Bedeutung zu.

Von besonderer Bedeutung für die weitere Analyse des Determinationsgeschehens ist dabei der Umstand, daß am Ort eines relativ kleinen unausgeglichenen Materialdefektes ein mosaikartiger Organdefekt auftreten kann und daß dabei die Gliederung des übrigen Systems, etwa des Mesoderms, so verlaufen kann, als ob der Materialdefekt überhaupt nicht vorhanden wäre. Es sieht so aus, als ob die erste Phase, die Organisierung bzw. Beibehaltung eines Gefällesystems, durch einen kleinen Defekt überhaupt nicht verändert wird. Erst bei der Sonderung der organbildenden Bereiche, die sich nach dem ursprünglichen Gefällesystem richtet, erhalten die defekten Bereiche viel zu wenig Blastemmaterial zugeteilt und fallen teilweise oder völlig aus, während die benachbarten Bereiche von normaler Größe sind. Diese Annahme, die die bis jetzt bekannten Befunde zu erklären vermag, bedarf noch genauerer experimenteller Nachprüfung.

Für eine harmonische Neuordnung eines Blastemfeldes scheint aber die normale Topik allein in manchen Fällen nicht auszureichen. Das geht aus Versuchen von BAUTZMANN (1932) hervor. Pflanzte er bei jungen Gastrulae von Anuren (*Limnodynastes*) oder Urodelen ein Stückchen aus dem ventralen Bereich der Randzone in die dorsale Urmundlippe, so wurde dieses Blastem nicht zu Chorda umgestimmt, sondern es erfolgt eine Spaltung der ursprünglichen Chordaanlagen in zwei Chorden. Zwischen beiden lag das Implantat, das sich zum Somitenblastem entwickelt hatte. Dieser Befund muß überraschen, im Vergleich mit der Feststellung TÖNDURYS (1936) (s. § 81), der bei seinen Drehungsversuchen fand, daß Ektoderm im Chordabereich zu Chorda umgestimmt wurde. Somit erfolgte im Versuch TÖNDURYS eine weitgehende Umstimmung der ursprünglichen Entwicklungstendenzen, in den Versuchen BAUTZMANNs unterblieb sie. Ein wesentlicher Unterschied scheint bei beiden

Versuchen darin zu bestehen, daß bei der Implantation von Mesoderm die Gastrulation rasch und ungestört weitergeht, während sie bei der Einpflanzung von Ektoderm in die Urmundlippe sehr stark verlangsamt ist. So steht im einen Falle dem Mesoderm *wenig Zeit*, im anderen Falle dem Ektoderm relativ viel Zeit zur Verfügung, bis die Einrollung vollendet und auch die *Umstellung des Funktionszustandes* vollzogen ist. So könnten also die Unterschiede in den Ergebnissen von BAUTZMANN und TÖNDURY darauf beruhen, daß in den Versuchen BAUTZMANNs *zu wenig Zeit* für die Assimilation der Implantate zur Verfügung stand. Daß die Dauer der Kontaktwirkung bei induktiver Beeinflussung von Blastemen tatsächlich von großer Wichtigkeit ist, zeigte LOPASHOV (1939) bei Versuchen mit Neuralinduktoren. Bei niederen Temperaturen ist die Ausbeute an neuralen Induktionen sehr viel besser als bei höheren. Denn das Ektoderm bleibt länger in der kompetenten Phase den Induktorwirkungen ausgesetzt. Es wäre wichtig, wenn die Rolle der Zeit auch bei den hier genannten Umstimmungsversuchen näher untersucht würde.

So kann das Auftreten von Defekten nicht gegen die Annahme gefälletarter Blastemfelder ausgewertet werden. Sie zeigen aber, daß nur dann ein normaler Verlauf des Determinationsgeschehens in den embryonalen Blastemen erfolgt, wenn folgende Bedingungen eingehalten werden:

1. Eine *normale Topogenese der Blasteme*, d. h. ein lückenloser und vollständiger Verschluß von Defekten muß unmittelbar nach der Operation gewährleistet sein.

2. Eine *ausreichende Zeitdauer* ist für die *Umstellung eines Funktionszustandes* in einem operierten Blastem erforderlich — erfolge diese Umstellung auf der Grundlage der Selbstorganisation innerhalb eines verlagerten Bereiches oder unter der Wirkung komplementärer Induktion der Nachbarschaft.

§ 84. *Topogenetische Grundlagen der Organisatorleistung*

Wie sehr das Regulationsvermögen des Organisators auf topogenetische Vorgänge angewiesen ist, ist im vorhergehenden Paragraphen für die Entstehung von kleineren Defekten, Teilbildungen und Asymmetrien dargelegt worden. Daß die harmonische Ordnung des Organisatorbereiches und seiner Organbereiche wirklich in hohem Maße von der Topogenese abhängt, lassen die folgenden Befunde noch deutlicher werden. Zudem wird ersichtlich, welche wichtige Rolle das unterlagernde Entoderm für die Gestaltung des Organisatorblastems spielt.

a) *Atypische Organisation gastrulationsunfähiger Organisatorfragmente* (Abb. 91)

Allen atypisch organisierten Embryonalgebilden, die aus Randzonenfragmenten entstanden sind, ist gemeinsam, daß sie keine Möglichkeit zu typischer Gastrulation hatten. Am klarsten zeigen dies Versuche von HOLTFRETER (1936), in denen verschiedene Randzonenbereiche xenoplastisch mit Ektoderm umhüllt wurden. In diesen Ektodermkugeln erfolgte keine typische Gastrulation,

aber eine weitgehend normale histologische Differenzierung. Stücke aus der oberen Urmundlippe der jungen Gastrula bildeten die typischen Gewebearten des Kopfes und induzierten im Ektoderm die charakteristischen Hirnteile. Rumpf- und Schwanzteile wurden hier nicht gebildet. Wurde das mittlere und hintere Urdarmdach der jungen Neurula ebenfalls in Hüllen aus jungem Gastrulaektoderm gezüchtet, entwickelten sich daraus ausschließlich Rumpf- und Schwanzteile, die fast nie eine normale Anordnung der Organe aufwiesen.

Trotz atypischer Topogenese zeigen aber diese Versuche die archenkephalen Entwicklungstendenzen der kranialen Randzone und die spinokaudalen der hinteren Randzone sehr deutlich.

Daß auch beim Einstecken von Randzonenanteilen ins Blastocoel das Selbstorganisationsvermögen sich nie in dieser vollkommenen Weise äußert wie bei normal gastrulierenden Implantaten, geht aus einem Hinweis von B. MAYER (1935) hervor, der damit eine Vermutung BAUTZMANN'S (1926) bestätigte. Auch in diesen Versuchen scheint die histologische und die Induktionsleistung nicht beeinträchtigt gewesen zu sein.

So machen diese Befunde klar, daß das erstaunliche Vermögen zur *harmonischen Selbstorganisation* und Induktion, das wir bei der normalen Randzone finden, in hohem Maße von der *normalen Topogenese* abhängt. Andererseits aber ist das Vermögen zu regional typischer, histologischer Differenzierung und Induktion bei völlig atypischer Organisation auch ohne normale Topogenese erhalten.

b) *Steigerung der topogenetischen Leistungen der Randzone durch Verbindung mit ektodermfreiem Entoderm*

Schon die in § 68 erwähnten Versuche von VINTEMBERGER (1936 b) ergaben, daß Organisatorexplantate in Verbindung mit vegetativem Blastem wesentlich

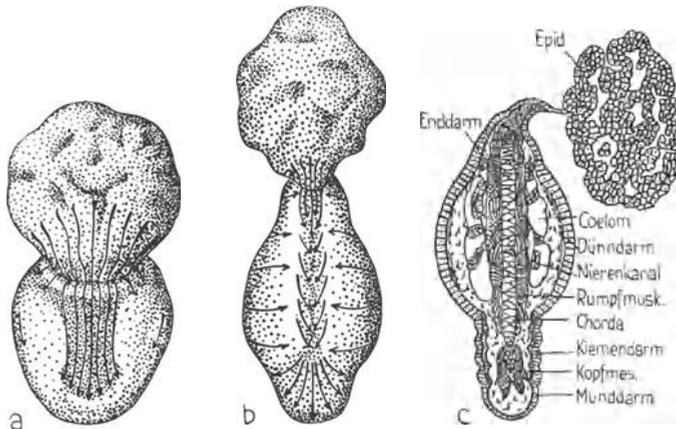


Abb. 89

Topogenese eines mesentodermalen Exokeimes (nach HOLTFRETER 1933 a). — a) Während der Gastrulation löst sich die Randzone vom Ektoderm und wandert auf das exogastrulierte Entoderm. b) Ektoderm am Ende der Gastrulation fast abgelöst. c) Regional gegliederter Mesentodermkeim mit differenzierten Geweben. Das Ektoderm hat sich nicht differenziert.

besser entwickelte Anlagen bilden, als wenn sie allein gezüchtet werden. Entsprechendes scheint auch für die Blasteme der jungen Gastrula zu gelten. Ist die Topogenese einer Randzone wenig geordnet, so wird die Topogenese wesentlich harmonischer, wenn sie sich in Verbindung mit dem vegetativen Blastem, sogar bei völliger Abwesenheit von Ektoderm, vollzieht.

Solche Keime können, wie HOLTFRETER (1933a) zeigte, sehr leicht experimentell hergestellt werden (Abb. 89). Axolotlkeime, die im Blastulastadium enthüllt und in der Zuchtlösung von HOLTFRETER gezüchtet wurden, lieferten in etwa 17% der Fälle totale Exogastrulae, d. h. ihr gesamtes Entomesoderm schob sich, statt ins Keiminnere, nach außen, wodurch eine völlige Isolierung des Ektoderms erreicht wurde. Dabei löste sich die Randzone vom Ektoderm ab und breitete sich auf dem Entoderm aus. Derselbe Vorgang kann auch bei Anurenkeimen erzwungen werden, wenn kurz vor Beginn der Gastrulation der animale Pol entfernt wurde. Dann exogastrulierte die Randzone auf dem entodermalen Sockel.

Da das Randzonenmaterial als breite Zunge über die Dorsalfläche des ausgestülpten Entoderms hinwegwandert und mit ihm eine gestaltliche Einheit bildet, die zur Ausbildung der typischen Embryonalform mit Kopf, Rumpf und Schwanz führt, so muß geschlossen werden, daß zwischen Randzone einerseits und Entoderm andererseits starke Tendenzen zur gegenseitigen Aneinanderlagerung bestehen, d. h. *starke positive Affinitäten*.

Während der Vorderdarm, der sich als Teil der Randzone nach dem neugeschaffenen Rostralende des Exokeimes vorschiebt, stets oberflächlich verbleibt, sinkt das an ihn anschließende Chordamesoderm unter Konvergenzbewegungen ins Innere der Entodermmasse und wird von ihren seitlich emporrückenden Zellen überschichtet. Schließlich besteht die ganze Oberfläche des embryoartig geformten Keimes aus entodermalem Epithel. So kommen trotz der fehlenden Ektodermumhüllung wesentliche Gestaltungen zustande, sowohl die kraniokaudale Streckung und Gliederung der Randzone als auch die Modellierung des Embryos.

Entsprechend verlaufen auch die *Differenzierungsvorgänge*. Das Entoderm bildet eine epithelausgekleidete Mundblase, einen mit Spalten versehenen Kiemen Darm, Ösophagus, Lungen, Magen, Leber und Pankreas, Mitteldarm und Afterdarm. Aus dem Randzonenbereich entstehen Kopfmesoderm, Chorda, Pakete von Rumpfmuskulatur ohne klare segmentale Gliederung, Vornieren und Urnierenkanäle, Coelomsäcke und Bindegewebe. Einzig die Entwicklung des Herzens wurde selten beobachtet. Dagegen fehlten sämtliche neuroepidermalen Gebilde.

Die Abwesenheit jeglichen Ektoderms muß besonders hervorgehoben werden. Während Isolate der Randzone regelmäßig auch Ektoderm aus sich hervorgehen lassen, bildet dasselbe Gewebe im Verband mit dem ganzen Entoderm keinerlei Ektoderm. Es scheint, als ob die Selbstorganisation der Randzone durch ihren Kontakt mit dem Entoderm auf rein mesodermale Bildungen beschränkt werde. Wir sehen aus diesem Beispiel, wie topogenetische Faktoren (Gastrulation auf entodermaler Unterlage) entscheidend in das Differenzierungsgeschehen eingreifen können.

Die dargestellten Befunde lehren folgendes:

1. die starke Affinität zwischen gastrulierender Randzone und Entoderm;
2. die Möglichkeit einer in vielen normalen Topogenese in einem rein entomesodermalen Verband; das Ausbleiben normaler Topogenese bei der Abwesenheit von Entoderm;
3. die Möglichkeit einer weitgehend normalen Ausdifferenzierung der entodermalen und mesodermalen Blastemfelder bei völliger Abwesenheit des Ektoderms;
4. die Unterdrückung der regulativen Ektodermbildung durch die Randzone bei bestimmten mesentodermalen Kombinationen;
5. die Bedeutung des Kontakts zwischen marginalem Blastem und vegetativem Blastem.

§ 85. *Das Mesoderm der Neurula als gefälleartig organisiertes Blastemfeld*

Am Ende der Gastrulation sondert sich der Chordabezirk endgültig vom Mesodermmantel. Lange Zeit herrschte die Anschauung vor, daß gleichzeitig mit der Aussonderung der Chorda auch die übrigen Bereiche des Mesoderms festgelegt seien, d. h. daß die Blasteme der Somiten, Vorniere, Seitenplatte und Blutzellen im Besitz von festgelegten und kaum mehr umstimmbaren Differenzierungstendenzen seien. Man nahm also an, daß der Mesodermmantel aus einem gut gesonderten Funktionskomplex bestehe. Die neuen Versuche von YAMADA (1937—40) beweisen nun, daß diese Annahme nicht zutrifft.

YAMADAS Versuchsergebnisse (1940) lassen sich dahin kennzeichnen, daß im Mesodermmantel ein deutliches dorsoventrales Gefälle zu bestehen scheint. Als «dorsale» Gebilde haben Somiten, als intermediäre Vorniere und als

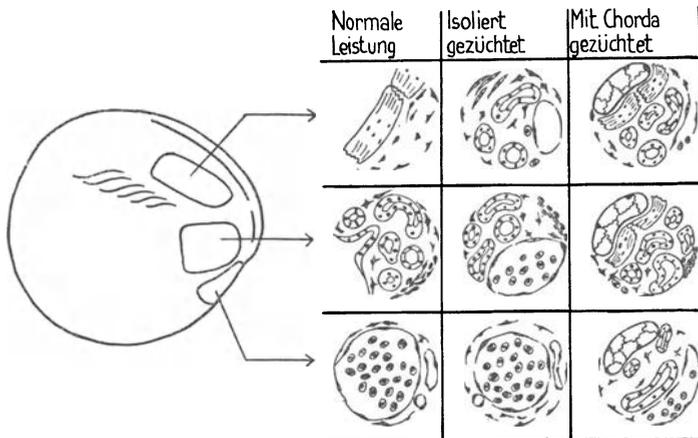


Abb. 90

Schema der Leistung verschiedener Mesodermbereiche der Neurula (Mesoderm der Somiten, der Vorniere und der Blutzellen). Absinken der Leistung bei isolierter Züchtung. Hebung der Leistung bei Züchtung mit Chorda (nach YAMADA).

ventrale Blutzellen zu gelten. Aus den Versuchen ergibt sich nun eine bestimmte *Rangordnung* der Bereiche (Abb. 90). Der dorsale Bereich besitzt den höchsten Rang, der ventrale den niedrigsten. Gelangt bei Transplantationen rangniedriges Material in ranghöheres Gebiet, so nimmt das Transplantat selbst den höheren Rang der Nachbarschaft an. So wird Blastem der Blutzellen oder Vorniere im Somitenbereich zu Somitenblastem. Wird umgekehrt das ranghöhere Material der Somiten in die ventrale Zone versetzt, so entwickelt es sich nicht gemäß der Umgebung, sondern wird intermediär, d. h. es bildet sich Vornierengewebe. *Die Leistung sinkt ab* auf die nächstniedrige Rangstufe. Dasselbe geschieht, wenn Somitengewebe der jungen Neurula, eingehüllt in reine Epidermis der jungen Neurula, gezüchtet wird: es bilden sich Vornierenkanälchen. Rangniedriges Vornierenblastem zeigt im Isolat ebenfalls ein Absinken der Leistung: neben Vornierenkanälchen entstehen Blutzellen. So bewirkt die isolierte Züchtung von Teilen des Mesodermmantels ein *Absinken der Leistung auf die nächstniedrige Rangstufe*.

YAMADA fand weiter, daß auch eine teilweise *Hebung* der Differenzierungsleistung möglich ist, und zwar durch Kombination von Mesodermfragmenten mit Chorda. Blutzellenblastem mit Chorda wird im Isolat zu Vorniere und Blutzellen, Vornierenblastem mit Chorda zu Somiten und Vornierenkanälchen. Das Somitenblastem selbst wird durch den Einfluß der Chorda fähig, auch im Explantat teilweise Somiten zu bilden. Hier wird also die Einhaltung des höchsten morphogenetischen Ranges ermöglicht.

Diese Versuche machen es sehr wahrscheinlich, daß *der Rang der morphologischen Leistung durch stoffliche Faktoren* bestimmt wird und daß z. B. die Chorda Stoffe abgibt, die eine Hebung des Ranges der morphogenetischen Leistung bzw. seine Einhaltung bewirken. Noch deutlicher wird das aus folgendem Versuch. Wird Somitenblastem der jungen Neurula eingehüllt in reaktionsfähiges Ektoderm der jungen Gastrula, dann entsteht in diesem dank der induzierenden Wirkung der Somiten zunächst eine Neuralplatte. Das Neuralblastem seinerseits verhindert weiterhin ein Absinken der Leistung: das mesodermale Blastem entwickelt sich zu Somiten. Demgegenüber vermag Epidermis der Neurula ein Absinken der Leistung nicht zu verhindern. Wohl auch in diesem Falle sind es stoffliche Wirkungen, die vom Neuralblastem ausgehen und die Somitendifferenzierung ermöglichen. Eine Reihe ganz andersartiger Experimente spricht ebenfalls dafür, daß der Mesodermmantel Träger eines Stoffgefälles ist. Das sind die in § 90 beschriebenen Auflagerungsexperimente HOLTFRETERS (1933f). Gastrulaektoderm, aufgelagert auf den Mesodermmantel der Neurula, wird je nach Lage neural und mesodermal induziert. Aus der Verteilung der induzierten Organe kann ein *regionalspezifisches Muster von Mesodermterritorien* erschlossen werden, die dank ihrer stofflichen Besonderheiten imstande sind, reaktionsfähiges Gastrulaektoderm zu induzieren.

LOPASHOV (1941) hat eine weitere Methode zur Prüfung der Mesodermfelde entwickelt. Er entfernte bei der jungen Neurula die gesamte Neuralplatte und zum Teil auch die angrenzende Epidermis und ersetzte sie durch ventrales, noch schwach reaktionsfähiges Ektoderm der Endgastrula. Die Mesoderm-

territorien der Neurula induzieren nun in dem transplantierten Ektoderm Neuralgebilde oder Neuralwülste mit Leistenzellen. Es zeigte sich bei diesen Versuchen deutlich, daß die Induktionswirkung der Mesodermfelder regional-spezifisch und dorsal am stärksten ist und nach ventral abnimmt.

Die Gesamtheit aller bis jetzt bekannten Befunde spricht also dafür, daß das Mesoderm der jungen Neurula einen einheitlichen Funktionszustand darstellt, dessen Niveau am höchsten im dorsalen und am niedrigsten im ventralen Bereich ist. Da induktive Nachbarschaftswirkungen dieses Blastems auf Gastrulaektoderm nachgewiesen sind, so ist zu vermuten, daß der Funktionszustand des mesodermalen Blastemfeldes der Neurula an bestimmte, gefälleartig verteilte stoffliche Faktoren gebunden ist.

Verschiedene Beobachtungen zwingen dazu, die Entwicklungsleistungen der von YAMADA untersuchten Mesodermfragmente mit Vorsicht^t zu beurteilen. Schon HOLTFRETER (1938a) selbst betonte, daß die Bedingungen für kleine Isolate nicht optimal sind. Das Absinken im Rang der morphogenetischen Leistung beim Mesodermexplantat läßt vermuten, daß die kleinen Blasteme wenig Stoffe zugeführt bekommen oder sogar verlieren, die für ihre morphogenetischen Leistungen notwendig wären. Für die Möglichkeit des Stoffverlustes kleiner Gebilde sprechen vor allem die Befunde an völlig chordalosen Ganzkeimen (LEHMANN 1938). Hier vermag sich Somitenblastem in großem Umfang völlig normal zu differenzieren, trotzdem die Chorda keine Stoffe liefern kann. In diesem Falle erschiene es denkbar, daß die relativ große Masse der Somiten besser vor Stoffverlusten geschützt und deshalb auch vor dem Absinken der Leistung gesichert sei.

§ 86. *Prinzipien der Organisatorleistung* (Abb. 91, Schema)

Als Organisatorbereich der jungen Gastrula wird das chordamyotomale und das dorsopharyngeale Blastem bezeichnet, die zusammen während der Gastrulation das gesamte Urdarmdach der Neurula und damit die Unterlagerung der Neuralplatte bilden. Teile dieser Blasteme vermögen harmonische Embryonalanlagen zu organisieren, wenn eine Reihe von determinativen und topogenetischen Bedingungen erfüllt ist.

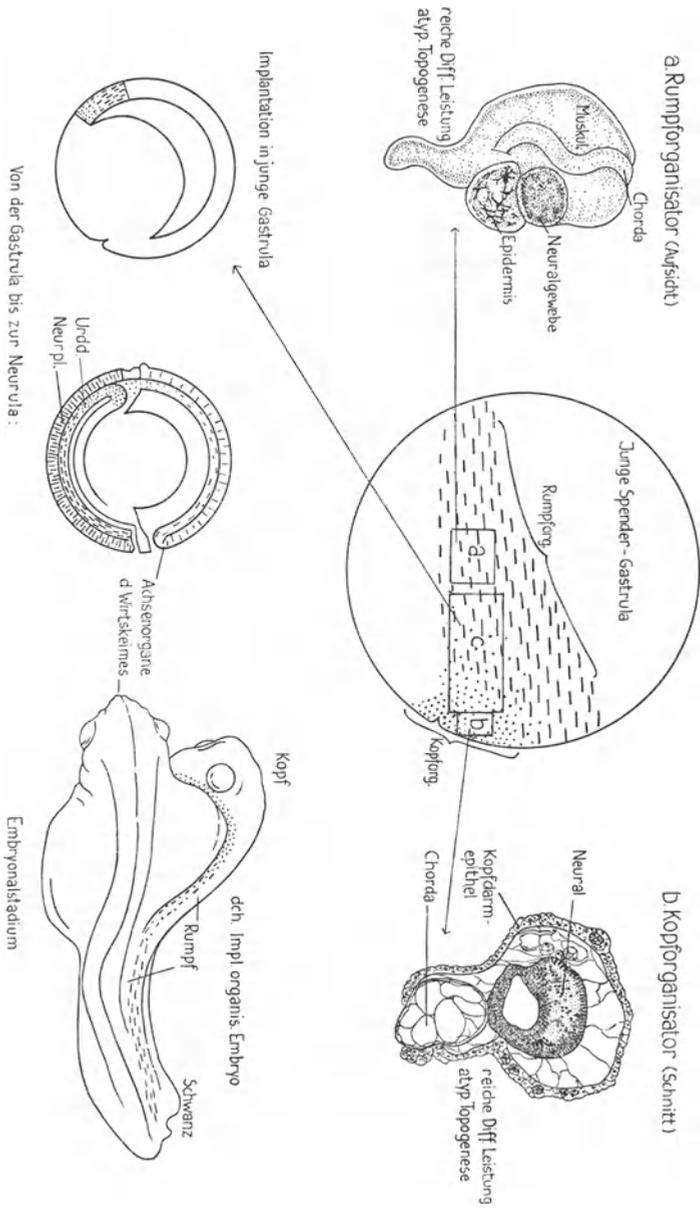
a) *Determinative Bedingungen*

Das Organisatorblastem muß sich zur Zeit des Eingriffes noch auf dem Stadium der jungen Gastrula befinden. Denn dann enthält es noch einen einheitlichen Funktionszustand und ist der Selbstorganisation entsprechend den neuen Verhältnissen fähig. Die Phase der Selbstorganisation schließt ab gegen die Mitte der Gastrulation, wenn die Segregation des chordabildenden und des mesodermalen Blastems einsetzt. Das Mesoderm behält bis zum Stadium der Neurula einen gefälleartig gestuften Funktionszustand bei.

Das Organisatorblastem muß genügend große Anteile der Kopf- und Rumpfunterlagerung enthalten. Kopfblastem vermag keinen Rumpf und Rumpfblastem keinen Kopf zu bilden.

Abhängigkeit der Organisatorleistung von Regionalität und Topogenese.

I Unvollkommene Leistung explantierter kleiner Stücke



Selbstorganisation des Implantats zu harmon. Urdarmdach. Normale Topogenese zwischen Ekto- und Entoderm. Neuralanlage mit allen Regionen in Wirtsektoderm induziert.

II Vollkommene Leistung implantierter grosser Organisatorteile die beide Hauptregionen umfassen.

BK.

Abb. 91
 Schema der Organisatorleistung (LEHMANN 1944).

Durch komplementäre Induktion kann Organisatorblastem benachbarte Blasteme seinem Funktionszustand eingliedern und dadurch das entstehende Urdarmdach harmonisieren.

Ist das Organisatorblastem im Verhältnis zu den übrigen Blastemen zu umfangreich, so gastruliert nicht alles Blastem, sondern ein Teil bleibt in der Keimoberfläche und wird ektodermisiert.

Somit kann Vergrößerung des Organisatorblastems durch komplementäre Induktion, Verkleinerung durch Ektodermisierung zustande kommen. Im übrigen spielt die absolute Menge des Organisatorblastems innerhalb gewisser Grenzen keine wesentliche Rolle: ein gegenüber der Norm halb so großes Urdarmdach organisiert sich ebenso harmonisch wie ein solches, das doppelt so groß wie ein normales ist. Die ursprünglich halbierten oder verdoppelten Blasteme müssen sich also während der Gastrulation unsichtbar so reorganisieren, daß die Formbildung nachher in harmonischen Proportionen abläuft. Diese Selbstorganisation wird offenbar dadurch ermöglicht, daß das Muster des Organisatorblastems zu Beginn der Gastrulation relativ einfach ist. Zunächst scheint nur ein Kopf- und ein Rumpfteil vorhanden zu sein. Diese organisieren sich in zwei der Norm entsprechende, vermutlich quantitativ gestufte Blastemfelder. Damit dürfte der Ausgangspunkt für eine weitere harmonische Entwicklung gegeben sein.

b) *Topogenetische Bedingungen*

Die gesamten determinativen Vorgänge laufen nur dann harmonisch ab, wenn sich das Organisatorblastem zu einem einigermaßen normal gebauten Urdarmdach umgestaltet, d. h. wenn es sich ähnlich wie in der Normogenese zwischen Ektoderm und Entoderm ausbreiten kann. Somit ist die flächenhafte Ausbreitung des Blastems des Urdarmdaches eine obligatorische Bedingung für die harmonische Ausgestaltung der Blastemfelder. Je weniger diese topogenetische Bedingung erfüllt ist, um so atypischer ist die Organisation des entstehenden Embryonalgebildes. Wohl entwickeln sich reiche Differenzierungen, aber oftmals in chaotischer Anordnung, wie viele Explantate zeigen.

Auch weniger schwere Störungen bei Ganzkeimen, wie Asymmetrien des Mesoderms der einen Körperseite, mehr oder weniger lokalisierte Defekte im Mesoderm, sind darauf zurückzuführen, daß bis zur Phase der Selbstorganisation im Organisatorblastem keine völlig harmonische Ordnung der Blasteme zustande kam und daß sich die Segregation der Organbereiche an einem topisch unausgeglichenen Material abspielte. Das führt dann zu sichtbaren Störungen der Formbildung.

Von besonderer Bedeutung für die Topogenese des Organisators ist das Entoderm. Während Organisatorteile in Verbindung mit reinem Ektoderm häufig schwere Formbildungsstörungen zeigen, ist ihre Topogenese auf reinem Entoderm auffallend normal. Es besteht eine deutliche positive Affinität zwischen Entoderm und Randzone. Zudem scheint der Kontakt mit dem Entoderm die Randzone an der Bildung von Ektoderm zu verhindern (s. auch § 97a).

c) *Regulations- und Mosaikcharakter der Organisatorleistung*

Die Tatsache, daß Organisatorblastem in manchen Fällen völlig harmonisch gebaute sekundäre Embryonalanlagen, in anderen dagegen defekte oder gar chaotisch gebaute Gebilde hervorruft, hat es uns ermöglicht, die Bedingungen festzustellen, unter denen das eine oder das andere geschieht. Daraus ergibt sich nun auch eine deutlichere Vorstellung von der Leistungsfähigkeit des Organisatorblastems, die sich allerdings in manchen Punkten vom bisher Angenommenen unterscheidet.

Das Organisatorblastem ist zu Gastrulationsbeginn den anderen Bereichen, vor allem dem des Entoderms, *nicht*, wie SPEMANN meinte, «in der Determination vorausgeeilt». Es ist aber ebensowenig ein einheitliches Gefällesystem vom Kopf- bis zum Schwanzbereich (DALCQ und PASTEELS). Vielmehr zeigt es Regulations- und Mosaikeigenschaften nebeneinander. Festgelegt und deshalb nicht mehr vertretbar sind die beiden großen Blasteme — das pharyngodorsale und das chordamyotomale. Also liegt hier ein, wenn auch sehr grobes, so doch deutliches *Muster* von *zwei spezifischen Regionen* vor, ein typischer *Mosaikcharakter*. Aber in sich sind die beiden Bereiche *Blastemfelder von höchster Regulationsfähigkeit*. Ihre Fähigkeiten zur Selbstorganisation, zur komplementären Induktion und zur Ektodermisierung bilden die Grundlage für die harmonische Ausgestaltung der Embryonalgestalt unter zahlreichen experimentellen Bedingungen.

Ferner wurde bis jetzt nicht in genügender Schärfe erkannt, in welchem Maße das Regulationsvermögen des Organisators durch die *Topogenese der Blasteme* beeinflusst wird. Denn der normale Ablauf der Selbstorganisation und der Segregation ist, wie wir sahen, gebunden an die normale Lagerung des Urdarmdaches. Eine ungenügende Umlagerung der Blasteme im Anschluß an eine Operation kann die Determinationsvorgänge in ihrem Ablauf stören und zu ganz anderen Bildungen führen, als wenn im Anschluß an dieselbe Operation eine vollkommene Umordnung der Blasteme erfolgte. So darf bei Transplantations- und Defektexperimenten auf Abänderung der Determinationsvorgänge nur dann geschlossen werden, wenn eine weitgehende und rasche Verheilung der Blasteme nachgewiesen werden und der topogenetisch bedingte Anteil der Störungen abgeschätzt werden kann. Solche Fälle treten bei Experimenten mit Randzonenmaterial nicht allzu selten auf und sind oftmals etwas unkritisch ausgewertet worden.

Somit muß heute das Organisatorblastem als ein System aufgefaßt werden, das aus zwei großen Blastemfeldern von hohem Regulationsvermögen besteht. Der Grad des Regulationsvermögens, der auf der Fähigkeit zur Selbstorganisation beruht, ist sehr stark von topogenetischen Faktoren mitbestimmt.

d) *Die Genese der territorialen Organisation des Embryos*

Nach der Gastrulation finden sich im Amphibienkeim verschiedene Territorien, die sich durch ihr regionalspezifisches Induktionsvermögen auszeichnen (HOLTFRETER 1933f, LOPASHOV). Träger dieses Induktionsvermögens ist nach LOPASHOV (1941) das Mesoderm. Diese territoriale Organisation ist von

Bedeutung für die Bildung der verschiedenen organbildenden Bereiche des Mesoderms. Sie geht zum Teil wenigstens zurück auf ein dorsoventrales Gefälle, das von YAMADA bei der Neurula gefunden wurde. Ferner ist auch eine kraniokaudale Staffelung der Territorien zu vermuten. Diese entwickelt sich aus den Blastemfeldern des Organisatorbereiches der jungen Gastrula. Es ist allerdings noch völlig unbekannt, wie sich die Funktionszustände des pharyngodorsalen und des chordamyotomalen Blastems in das Gefüge der feiner differenzierten Territorien der Neurula umwandeln.

C. Induktion und Formbildung des Nervensystems

Die örtlich-zeitlichen Bedingungen für die Induktion des Nervensystems sind im letzten Jahrzehnt eingehend festgestellt worden. Hier geht es nicht darum, eine vollständige Übersicht aller Einzelbefunde zu geben, sondern darum, diejenigen Ergebnisse zusammenzufassen, aus denen sich die wichtigsten Prinzipien der Neuralinduktion ableiten lassen.

Wir wissen aus zahlreichen Untersuchungen, daß das Alter des Ektoderms in hohem Maße seine Reaktion auf Induktionseffekte bestimmt. So ist das Ektoderm nur während einer beschränkten Entwicklungsphase neural induzierbar. Die *Phasenspezifität* der Neuralinduktion wird deshalb näher zu betrachten sein.

Schon im vorhergehenden Abschnitt wurde kurz darauf hingewiesen, daß die verschiedenen Regionen des Nervensystems durch bestimmte Bereiche der Randzone induziert werden, der pharyngodorsale Bereich ruft Kopfgebilde, der chordamyotomale hauptsächlich Rumpfbildungen hervor. Hier soll nun genauer erörtert werden, wieweit die *Regionalität* des induzierten Nervensystems mit derjenigen des induzierenden Urdarmdaches zusammenhängt.

Das induzierte Nervensystem entwickelt nur dann seine typische Form, wenn die benachbarten pharyngealen und chordamesodermalen Blasteme normal gelagert sind. Wir müssen darum die Bedeutung *topogenetischer Faktoren* bei der Formbildung des Nervensystems eingehend erörtern.

§ 87. *Determinationsgeschehen im neuroepidermalen Bereiche während der Gastrulation*

a) *Autonome und phasenspezifische Veränderung der Reaktionsweise des Ektoderms: die Phase der neuralen Kompetenz*

Normalerweise wird das Ektoderm vom Stadium des sichelförmigen Urmundes an mehr und mehr von dem sich einrollenden Urdarmdach unterlagert (s. Abb. 65 und 67). Von diesem Augenblick an ist es dem Einfluß des Urdarmdaches unterworfen. Der von der dorsalen Randzone unterlagerte Bereich erwirbt sich dabei nach und nach den neuralen Funktionszustand, während das Ektoderm der Ventralseite in den epidermalen Funktionszustand übergeht. Es stellt sich nun die Frage: was geschieht mit Ektoderm, das bereits zu Beginn der Gastrulation diesen Einflüssen entzogen wurde? Behält es seine Induzierbarkeit über den normalen Zeitpunkt hinaus?

HOLTFRETER (1938c) hat diese Frage beantwortet. Er isolierte aus der frühen Gastrula von Triton alpestris Ektodermstücke und verpflanzte sie nach verschieden langer Züchtung in physiologischer Salzlösung auf die Induktionsbereiche von Neurulae von Triton oder Bombinator. Während das frisch verpflanzte Ektoderm die später noch zu erwähnenden mannigfaltigen regionsgemäßen Induktionsgebilde, wie z. B. wohlgeformte Gehirnteile, Sinnesorgane, Schwänze mit Chorda und Somiten, Rückenmark u. a. m., bildete, war bei zunehmendem Alter der Ektodermstücke eine allmähliche Abnahme ihrer Leistung zu beobachten, sowohl quantitativ als auch qualitativ.

Wie die Tabelle 13 zeigt, geht die Leistungsfähigkeit des Ektoderms genau in dem Tempo zurück, wie die normale Gastrulation fortschreitet. Schon in der Phase, die der Entfaltung des Kopfdarmes entspricht, nimmt die neurale Leistung, die sich in der Bildung von Hirnteilen und Neuralblasen äußert, stark ab. Auf dem Stadium der Rückenrinne, auf dem die Einrollung des Mesoderms erfolgt, vermindert sich die Fähigkeit der Ektodermstücke, sich neural zu differenzieren, fast auf null. Die Leistungen von Ektoderm, das seinem Alter nach der Neurula entspricht, sind noch geringer.

	Entspricht dem Gastrulationsstadium	Alter in Std. nach Isol.	Hirnteile	Neuralblase	Neuralzellen	Ohrblase	Mesenchym	Balancer	Neuroid	Pigment	Zahl der Versuche
Urmundbildung	Junge Gastrula	0	62	87	100	19	100	16	—	100	32
Entfaltung des Kopfdarms	Sichelförm. Urmund	5	25	41	100	1	100	16	—	100	12
	Hufeisenf. Urmund	8	—	71	71	28	71	71	—	57	7
	Dotterpfropf	13	—	33	100	—	100	5	44	100	18
Einrollung des Mesoderms	Schlitzförm. Urmund	19	—	5	44	39	100	39	27	55	18
	Rückenrinne, jung	21	—	15	54	15	77	23	54	46	13
	Rückenrinne, alt	22—24	—	—	70	—	70	33	49	—	6
Abtrennung der Chorda	Neuralplatte, jg.	38	—	—	—	20	—	20	—	—	5
	Neuralplatte, alt	46	—	—	12	—	43	—	49	—	15
	Embryo	48	—	—	—	—	—	40	—	—	5

Tabelle 13.

Induzierbarkeit von Gastrulaektoderm (in %), das verschieden lange Zeit isoliert war. (HOLTFRETER 1938c.)

Charakteristisch ist auch die Reihenfolge, in der die Induktionsgebilde abnehmen. Nach fünfstündiger Isolation entstehen noch geformte Gehirnteile in geringer Zahl und im Rumpf umfangreiche Neuralrohre.

Nach 13–15stündiger Isolation bleiben die Gehirnteile aus. Es werden zwar noch geformte Neuralblasen und typisch differenzierte Neuralzellen gebildet, doch lassen sich diese Gebilde organologisch nicht klassifizieren und ihre Bildung erfolgt nicht mehr auf dem Wege über eine oberflächliche Neuralplatte, sondern durch Abspaltung aus den tiefen Schichten des Implantats. Vom Entwicklungsstadium von etwa 20 Stunden an verschwinden die Neuralblasen und es erscheinen nur noch Neuralzellen. Auf älteren Stadien können nur noch neuroide, plakodenartige Gebilde entstehen. Auch diese Leistung erlischt mit dem Abschluß des Neurulastadiums.

Nach diesen Befunden ist die Reaktionsänderung im Ektoderm der Gastrula ein zeitgebundener, autonomer Vorgang. *Die volle neurale Induzierbarkeit des Ektoderms muß demnach als streng phasenspezifisch bezeichnet werden.* Sie erreicht ihren Höhepunkt zu Beginn der Gastrulation. In Anlehnung an WADDINGTON und NEEDHAM (1936) bezeichnen wir die Phase der neuralen Induzierbarkeit als die Phase der *neuralen Kompetenz*.

b) *Auftreten und Verstärkung der neuralen Differenzierungstendenzen*

Wie aus § 76 hervorgeht, lassen sich im neuroepidermalen Bereich zu Beginn der Gastrulation keine sehr ausgesprochenen neuralen Tendenzen nachweisen. Diese entstehen erst im Laufe der Gastrulation, und zwar in gleichem Maße, wie der dorsale Bereich von Kopfdarm und Chordamesoderm unterlagert wird.

	Neurale Differenzierung			Keine neur. Diff.	Zahl der V.-Keime
	ganz	ca. 1/3	ca. 2/3		
Junge Gastrula	0	0	0	100	29
Vor Kopfdarmentfaltung					
Mittlere Gastrula	28	34	31	7	29
Nach Kopfdarmentfaltung					
Endgastrula	82	6	0	12	17
Nach Beginn der Mesodermeinrollung					

Tabelle 14.

Die Differenzierungsleistungen von präsumptiver Neuralplatte verschieden alter Gastrulastadien nach Transplantation (in %) ins Blastocoel (MANGOLD 1929).

MANGOLD (1929) hat die neuralen Differenzierungstendenzen des präsumptiven Neuralbereiches verschiedener Gastrulastadien dadurch geprüft, daß er Stücke dieses Bereiches in das Blastocoel junger Gastrulastadien implantierte. Dort gerieten sie später fast ausnahmslos in den Ventralbereich des Wirtskemes und waren damit den induzierenden Wirkungen der Wirtsgewebe entzogen.

Das Versuchsergebnis entspricht weitgehend den Befunden von HOLTFRETER in reziproker Weise (s. Tab. 14). Bei der jungen Gastrula ist die neurale Induzierbarkeit am besten, zugleich zeigt dasselbe Gewebe im Blastocoel noch keinerlei neurale Tendenzen. Auf dem Stadium des Dotterpfropfes, kurz nach Entfaltung des Kopfdarmes, der nun mit dem darüberliegenden Ektoderm in Kontakt tritt, ändert sich das Bild. Während die Induzierbarkeit des isolierten alternden Ektoderms stark reduziert ist, sind nun die neuronalen Tendenzen des künftigen Neuralbezirkes so stark, daß sie sich auch im Blastocoel durchsetzen. Bezeichnend ist, daß sich nur 28% der isolierten Stücke ganz neural differenzieren, während 65% sich nur teilweise neural entwickeln. Noch später, nach dem Beginn der Mesodermeinrollung, ist das alternde isolierte Ektoderm nicht mehr

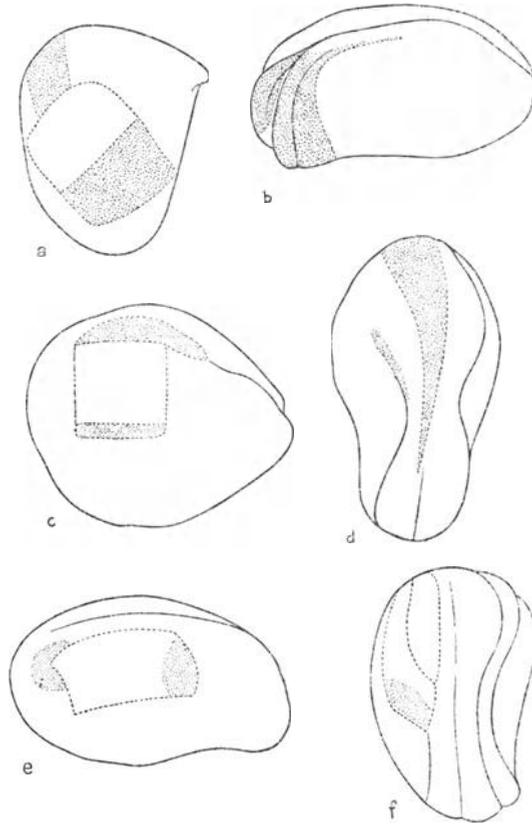


Abb. 92

1. Die Entwicklung von verschiedenen alten Ektodermstücken nach Drehung um 180° (LEHMANN 1929). — a) und b) Drehung auf dem Stadium der jungen Gastrula. Die Neuralplatte entwickelt sich ohne Störung im gedrehten Bereich. c) und d) Drehung auf dem Stadium nach Entfaltung des Kopfdarmes. Bei der Bildung der Neuralplatte bleibt das gedrehte Stück im Rückstand. Die Pigmentlinie, welche die Neuralplatte im ungestörten Bereich abgrenzt, ist im gedrehten Stück noch nicht erschienen. e) und f) Drehung bei der späten Gastrula, nach Einrollung des Mesoderms. Das gedrehte Stück entwickelt sich herkunftsgemäß. Die Grenzen zwischen Neuralblastem und Epidermis im Stück sind durch Punktierung angedeutet. In allen Abbildungen sind die nilblaufärbten Bereiche durch dunkle Punktierung bezeichnet.

instande, neurale Organe zu bilden, während das unterlagerte Neuralmaterial als Isolat im Blastocoel sich in 82% der Fälle ganz neural entwickelt. Daraus sehen wir, daß die neuronalen Tendenzen in der Zwischenzeit erheblich verstärkt worden sind.

Diese Befunde lassen erkennen, daß der *neurale Funktionszustand* fast *unmittelbar nach dem ersten Kontakt* mit dem unterlagernden Kopfdarmdach erscheint, aber *nicht* sogleich *in voller Stärke*. Diese wird erst im Verlauf der weiteren Unterlagerung erreicht.

c) *Festigung und Abgrenzung des neuronalen Blastemfeldes*

Wenn sich schon alterndes isoliertes Ektoderm immer schwerer zu bestimmten Formbildungsleistungen induzieren läßt, dann ist zu erwarten, daß Zellverbände aus dem Bereich der künftigen Neuralplatte oder Epidermis ebenfalls einer Umstimmung ihrer Entwicklungsrichtung immer stärker widerstehen werden, je länger sie im ursprünglichen Verband die Gastrulation mitgemacht haben.

Die Umstimmbarkeit wurde geprüft, indem bei verschiedenen alten Gastrulastadien rechteckige Stücke so ausgeschnitten wurden, daß sie etwa gleich viel künftiges Neural- und Epidermismaterial umfaßten (LEHMANN 1929a). Diese Stücke wurden um 180° gedreht wieder eingepflanzt, so daß Epidermismaterial in die künftige Neuralplatte und Neuralmaterial in den Epidermisbereich geriet (Abb. 92, 1a). Wurde die Drehung vor Entfaltung des Kopfdarmes ausgeführt, also vor der Unterlagerung des Ektoderms durch das Urdarmdach, so machte das präsumptive Epidermismaterial die Neuralplattenbildung in normalem Tempo mit (Abb. 92, 1b). Aber die neurale Zellstruktur war, wie vitalgefärbte Keime erkennen ließen, innerhalb des gedrehten präsumptiven Epidermisstückes deutlich gestört. Auf späteren Stadien verschwand diese Störung.

Dieselben Störungen finden sich in der Struktur der Neuralplatten, die in der intakten ventralen Epidermis unter dem induzierenden Einfluß eines implantierten Organisations gebildet werden (LEHMANN 1932, 1929a). Am deutlichsten äußern sich diese Unterschiede in der Ansprechbarkeit der präsumptiven Neuralplatte und Epidermis in den Versuchen von BYTINSKI-SALZ (1929a). Er fand, daß sich präsumptives Neuralmaterial der jungen Gastrula in der Urdarmhöhle einer andern Gastrula in 57% der Fälle zu Neuralsubstanz, in 19% ortsgemäß zu Mesoderm differenzierte und in 24% keine Differenzierungen hervorbrachte. Demgegenüber bildete gleich altes präsumptives Epidermismaterial nur in 4% Neuralsubstanz, in 67% Epidermis, in 17% Mesoderm und in 12% unbestimmbare Zellhaufen.

Demnach äußert sich der Funktionszustand des präsumptiven Neuralbereiches der jungen Gastrula in: 1. der Bildung zellreicher, typisch strukturierter Neuralplatten bei normaler Induktion; 2. der Bildung von Neuralsubstanz auch bei schwachen begünstigenden Wirkungen (Aufenthalt in der Urdarmhöhle).

Demgegenüber läßt sich der Funktionszustand des präsumptiven Epidermisbereiches der jungen Gastrula kennzeichnen durch: 1. die Bildung zellärmerer

und etwas atypisch strukturierter Neuralplatten bei starker Induktion; 2. geringe Neural- und starke Epidermisbildung bei schwachen induzierenden Wirkungen (Aufenthalt in der Urdarmhöhle).

Die Isolationsversuche von HOLTFRETER (s. § 76) hatten keinerlei Differenzen in der Leistung der verschiedenen Bereiche des neuroepidermalen Bezirkes ergeben. Dieser Befund kann deshalb nicht als schlüssig gelten, weil verschiedene Umstände erkennen lassen, daß die Züchtung in Salzlösung keine optimalen Bedingungen bietet (s. § 75). Demgegenüber gestattet es die Züchtung in der Urdarmhöhle, aus der präsumptiven Neuralplatte neurale und aus der präsumptiven Epidermis epidermale Leistungen herauszuholen.

Immerhin sind die Unterschiede innerhalb des nichtunterlagerten neuroepidermalen Bereiches so gering, daß sie nur mit besonders empfindlichen Methoden dargestellt und mit sehr vielen Methoden überhaupt nicht erfaßt werden können. Trotz dieser kleinen Unterschiede im Funktionszustand muß also der neuroepidermale Bereich als einheitliches Blastemfeld gelten, in dem sich eine schwach neurale und eine ebensolche epidermale Zone findet.

Eine deutliche *Abnahme der Umstimmbarkeit* erfolgt während der Unterlagerung des Ektoderms durch den sich *ausweitenden Kopfdarm* (Abb. 92, 1c und d). Bei der Abgrenzung der Neuralplatte von der Epidermis beteiligt sich das gedrehte Stück zunächst nicht (Abb. 92, 1d), entwickelt sich aber weiterhin atypisch ortsgemäß. In seinem neuen Neuralbereich ist das Stück nicht eindeutig neural, es ist nicht scharf abgesetzt gegen den angrenzenden Epidermisbereich, der ebenfalls atypisch gebaut ist. Das zur Neuralsubstanz umgestimmte Gewebe schreitet nur zögernd zur Bildung eines unregelmäßigen Wulstes. Die Epidermis setzt sich erst allmählich ab und schiebt sich verspätet über die Neuralplatte. Diese Störungen können auch die weitere Organogenese beeinflussen.

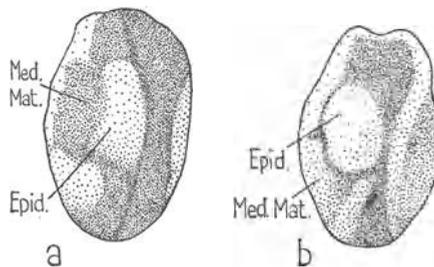


Abb. 92

2. Die autonome Entwicklung eines auf dem Stadium der Rückenrinne gedrehten Ektodermstückes (vgl. Abb. 92, 1e und f). — a) Kurz nach Erscheinen der Neuralplatte. Die verlagerte, weiß erscheinende Epidermis reicht bis zur Rückenrinne. b) Neuralwülste aufgewölbt. Das gedrehte Neuralblastem bereits stärker zusammengerückt (Original, LEHMANN 1929).

Diese auffallende Abnahme in der Umstimmbarkeit findet ihre Parallele in der verminderten Induzierbarkeit des isolierten alternden Ektoderms, die ebenfalls in der entsprechenden Phase zurückgeht. Zum Teil müssen also die Widerstände des gedrehten Stückes gegen die Umstimmung auf das *autonome Altern*

zurückgeführt werden, zum andern aber auf die Aktivierung der neuralen Tendenzen, die, wie oben erwähnt, unmittelbar nach der Unterlagerung auftreten. Immerhin sind die Widerstände noch so, daß sie durch die neue Umgebung, wenn auch unter Störungen, überwunden werden können und eine atypisch ortsgemäße Entwicklung zustande kommt.

Nichts spricht dafür, daß die beiden Ektodermbezirke auf diesem Stadium bereits scharf gegeneinander abgegrenzt seien.

Die Umstimmbarkeit des Ektoderms ist erloschen, wenn die Drehungen an *Stadien mit beginnender oder fortgeschrittener Einrollung des Mesoderms* vorgenommen wurden (Abb. 92, 1 e und f, 92, 2 a und b). Das gedrehte Stück entwickelt sich völlig herkunftsgemäß, d. h. es entsteht Neuralsubstanz lateral in der Epidermis und Epidermis in der Neuralplatte, wobei beide Areale innerhalb des Stückes scharf gegeneinander abgegrenzt sind. Die weitere Entwicklung verläuft abnorm, da die normalen Beziehungen zum Mesoderm gestört sind.

Auch diese Befunde entsprechen den Ergebnissen der vorhergehenden Abschnitte. Die neurale Induzierbarkeit des alternden isolierten Ektoderms ist sehr gering, während die neuralen Tendenzen in Isolaten gegenüber der vorhergehenden Phase sehr verstärkt sind. Zugleich ist nun der Epidermis- gegen den Neuralbezirk auf dieser Phase scharf abgegrenzt. Das neuroepidermale Blastemfeld der jungen Gastrula ist auf dieser Phase also in *zwei neue Blastemfelder* gesondert worden, *das neurale und das epidermale*, die sich nicht mehr ineinander überführen lassen.

d) *Entwicklung des epidermalen Blastemfeldes im ventralen Ektoderm*

Auch im ventralen Bereich des Ektoderms, also im Bereich der präsumptiven Epidermis, ist eine analoge Veränderung der Umstimmbarkeit festgestellt worden, wie im dorsalen (MACHEMER 1932). Die Vorgänge in dieser Keimregion bedürfen besonders deshalb genauer Kenntnis, weil bei der Prüfung induzierender Stoffe die Induktoren sehr häufig in Kontakt mit der ventralen Epidermis gebracht werden und somit der Induktionseffekt durch das Reaktionsvermögen dieses Keimbereiches mitbestimmt wird.

MACHEMER (1932) prüfte das Reaktionsvermögen der ventralen medianen Epidermis durch Implantation von gleich großen Stücken dorsaler Urmundlippe in die ventromediane Ektodermzone. Die Ergebnisse decken sich mit den Befunden am dorsalen Bereich (Tabelle 15). Während auf dem Stadium der mittleren Gastrula noch zahlreiche neurale Bildungen induziert werden, wird ihre Zahl auf dem Stadium der alten Gastrula sehr klein und ist Null bei der Neurula. Umgekehrt wird das über dem implantierten Organisator liegende ventrale Ektoderm bei der mittleren Gastrula in den meisten Fällen an der Bildung normaler Epidermis verhindert, bei der älteren Gastrula setzt sich die epidermale Tendenz schon in 39% rein durch und bei der Neurula in 85%. Auch hier geht also die Abnahme der Umstimmbarkeit parallel mit der Festigung der Eigentendenzen.

Operationsstadium	Anzahl	Medullarplatten- ähnliche Bildungen %	Epidermis- ähnliche Bildungen %	Normale Epidermis %
a) Vorderes Rumpfgebiet				
Mittlere Gastrula	43	95	5	0
Alte Gastrula	25	8	88	4
Neurula	12	0	33	67
b) Mittleres Rumpfgebiet				
Mittlere Gastrula	42	69	31	0
Alte Gastrula	63	9	71	20
Neurula	13	0	8	92
c) Hinteres Rumpfgebiet				
Mittlere Gastrula	24	16	38	46
Alte Gastrula	36	0	6	94
Neurula	7	0	0	100

Tabelle 15.

Veränderung der neuralen Kompetenz des ventralen Ektoderms in Abhängigkeit vom Alter und der Region gegenüber implantiertem Organisator (nach MACHEMER 1932).

Wesentlich ist die Beobachtung (Tabelle 15), daß die Umstimmbarkeit in den verschiedenen Keimregionen deutliche Unterschiede aufweist. Im hinteren Rumpfgebiet erscheinen die Epidermistendenzen schon früh in erheblicher Stärke, zugleich ist die neurale Umstimmbarkeit dort am geringsten. Im vorderen Rumpfbereich dagegen ist die neurale Ansprechbarkeit am größten und es sind die epidermalen Tendenzen am schwächsten. Das mittlere Rumpfgebiet nimmt eine Zwischenstellung ein. Das deckt sich mit eigenen Beobachtungen (LEHMANN 1932).

Somit zeigt sich im Laufe der Gastrulation immer deutlicher ein kranio-kaudales Gefälle in der neuralen Ansprechbarkeit: die kranialsten Bereiche sprechen am besten, die kaudalsten am schwächsten auf Induktionswirkungen an. Umgekehrt existiert ein Gefälle der epidermalen Tendenzen in kaudokranialer Richtung: sie sind am leichtesten in der Kopfregion, am schwersten in der hinteren Rumpffregion umzustimmen.

Wieweit diese Gefälle schon zu Beginn der Gastrulation bestehen und wieweit sie sich erst während der Gastrulation entwickeln, ist noch nicht entschieden worden.

§ 88. *Quantitative Induktionswirkungen des Urdarmdaches*

Daß kleine Neuralanlagen durch kleine Urdarmdachbezirke und große Neuralanlagen durch eine umfangreiche Unterlagerung induziert werden, ist

schon lange bekannt. Aber es liegen bis heute keine quantitativen Untersuchungen vor, in denen genauer festgestellt wurde, wie die Größe der Neuralplatte von der Masse des unterlagernden Urdarmdaches abhängt.

Heute sind nur einige rohe Schätzungen möglich, die sich an Keimen mit Organisatordefekten (LEHMANN 1926, 1928) machen lassen. Da sich die ganze dorsale Randzone während der Gastrulation einrollt, so wird die dorsale Urmundlippe aus immer neuem Material gebildet und ihre Entfernung in verschiedenen Stadien der Gastrulation wird Defekte an Kopfdarm, Chorda und Urwirbeln in verschiedener Höhe des Keimes zur Folge haben. Da ferner das Material der Neuralanlage durch die Operation nicht unmittelbar berührt wird, so müssen Defekte, die nachher in ihr auftreten, durch die Defekte im unterlagernden Urdarmdach verursacht worden sein. Im ganzen besteht eine enge räumliche Beziehung zwischen den Defekten der Neuralplatte und des Urdarmdaches: die Neuralplatte ist überall dort in ihrer Masse unterentwickelt, wo das Urdarmdach verkleinert ist. Das zeigt sich besonders bei einseitigen Defekten

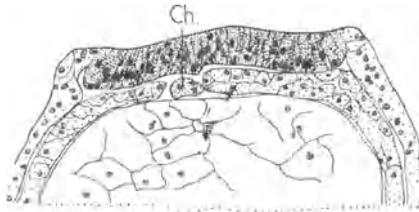


Abb. 93

Asymmetrische Neuralplatte, induziert durch asymmetrisches Urdarmdach.
(Original, LEHMANN 1928.)

im Mesoderm (Abb. 93). Dort ist die Plattenhälfte, die vom defekten Mesoderm unterlagert ist, auf Schnitten deutlich schmaler und dünner als die normal unterlagerte. Die Schnittflächen der beiden Hälften verhalten sich wie 1:1,5. Die Dicke der Epidermis verhält sich gerade umgekehrt. Die Epidermis ist auf der Defektseite erheblich dicker als auf der normalen Seite.

Ähnliches fanden auch SUZUKI (1928) und BRUNS (1931). Eine einseitige Schwäche des Mesoderms hat eine entsprechende Schwäche in der Neuralanlage der Defektzone zur Folge.

Diese Befunde lassen erkennen, daß die Größe des entstehenden neuralen Blastemfeldes von der Masse des unterlagernden Urdarmdaches abhängt. Dabei kann die Massenentwicklung erheblich vermindert werden, ohne daß dadurch die normale regionale Gliederung gestört zu werden braucht. Es sei hier an die mikrokephalen Keime TÖNDURYS erinnert, bei denen alle Gehirnteile vorhanden sind, aber die Massenentwicklung stark reduziert ist.

Demnach sind *Massenentwicklung* und *regionalspezifische Formbildung* der Neuralplatte bis zu einem gewissen Grade *voneinander unabhängig*. So wird ein kleines Urdarmdach, das alle Hauptregionen besitzt, ein normal gegliedertes Nervensystem induzieren, dagegen ist ein großes Urdarmdach, dem der kraniale Bereich fehlt, imstande, wohl eine große Neuralplatte, aber nur von spino-

kaudalem Typus zu induzieren. Schon diese Regeln über die Leistungen des lebenden Urdarmdaches sprechen sehr gegen eine «unitarische» Hypothese, die annimmt, daß die regionalen Unterschiede innerhalb des Nervensystems durch rein quantitative Abstufungen eines einheitlichen Induktionsstoffes hervorbracht würden.

§ 89. Regionalspezifische Induktionsleistungen während der Gastrulation

In den vorhergehenden Paragraphen wurden die Bedingungen erörtert, die für die strukturelle und mengenmäßige Ausbildung der Neuralplatte maßgebend sind. Nun ist die Frage zu prüfen, wie die regionalen Unterschiede innerhalb der Neuralplatte zustande kommen, die dann die weitere Gliederung der Neuralplatte in das Zentralnervensystem bestimmen.

Zwei Möglichkeiten wurden von Anfang an diskutiert und für beide wurden Argumente ins Feld geführt. Besonders NEEDHAM, WADDINGTON und P. WEISS nahmen an, daß die ganze Neuralplatte durch eine einheitliche, relativ unspezifische Wirkung des Urdarmdaches induziert werde und daß die spätere regionale Gliederung des Nervensystems erst nachher autonom als sogenannte «Individuation» erfolge. Die entgegengesetzte Möglichkeit wurde schon frühzeitig durch Transplantationsexperimente nahegelegt. Diese schienen zu zeigen, daß die Neuralplatte von Anfang an mit ihren regionalen Verschiedenheiten durch entsprechende spezifische Wirkungen des unterlagernden Urdarmdaches induziert werde. Es stehen sich also gegenüber die Möglichkeiten der unspezifischen Evokation und diejenige der regionalspezifischen Induktion.

a) Regionale Gliederung des Zentralnervensystems der Amphibien

Das zentrale Nervensystem der Amphibien läßt sich, ebenso wie dasjenige aller anderen niederen Wirbeltiere, in einige sehr verschiedenartige Hauptregionen unterteilen. Diese Gliederung, die sich vergleichend-anatomisch begründen läßt, bewährt sich, wie ich früher zeigte (LEHMANN 1938b, 1941a, 1942b) und wie sich aus dem folgenden ergeben wird, bei der Auswertung der neueren entwicklungsphysiologischen Experimente. Sie bietet geradezu den Schlüssel zum Verständnis der regionalspezifischen Wirkung des Urdarmdaches und der toten Induktoren.

Das Vorderhirn mit den zugehörigen Riechplakoden und das Zwischenhirn mit den Augen fassen wir zusammen zur *vorderen Hirnregion*, die dem Archencephalon der vergleichenden Anatomie entspricht und deshalb auch als *archencephale Region* bezeichnet werden kann.

Das Mittelhirn, Kleinhirn und das verlängerte Mark, das *Deuterenkephalon* der vergleichenden Anatomie, mit den dazugehörigen Hirnnerven und den Hörbläschen, den Anlagen des Labyrinthes, rechnen wir zur hinteren Kopfregion oder zur *deuterenkephalen Region*.

In der gesamten Rumpfregeion findet sich das Rückenmark mit seinen Spinalganglien und -nerven, wir nennen es die *spinale Region* des Zentralnervensystems.

Der schwächste Teil des Zentralnervensystems liegt im Schwanz, ein dünnes Rohr mit schwachen Spinalnerven und -ganglien sowie reichlich entwickeltem Mesenchym in der dorsalen und ventralen Schwanzflosse, das ebenfalls dem embryonalen Rückenmark entstammt. Es handelt sich hier um die kaudale Region des Zentralnervensystems.

In der Embryonalentwicklung erscheint die Anlage des gesamten Zentralnervensystems zunächst als einheitliche stark verdickte Epithelplatte im Ektoderm: es ist das *Blastem der Neuralplatte*. Diese läßt die später erscheinende regionale Gliederung noch nicht erkennen. Die verschiedenen Regionen werden erst dann, wenn sich die Neuralplatte zum Rohr geschlossen hat, allmählich deutlich.

b) *Die regionale Gliederung des normalen Urdarmdaches* (vgl. § 73)

Schon in der normalen Entwicklung läßt sich eine deutliche regionale Gliederung des Urdarmdaches erkennen. Die vordere Hirnregion, das Archenkephalon, wird in der Mediane unterlagert vom vorderen Teil der prächordalen Platte, die hier ein Teil des Kopfdarmdaches bleibt, und seitlich vom mandibularen Mesoderm, der Anlage der Kiefermuskeln und der Augenmuskeln (Abb. 68). Die Grenze zwischen archenkephaler und deuterencephaler Urdarmdachzone liegt in der Gegend des Zwischenhirns und ist ziemlich scharf (ROEHLICH 1933, LEHMANN 1938b). Seitlich wird sie durch die Hyomandibularspalte, das Homologon der Spritzlochspalte der Selachier, angedeutet.

In der hinteren Kopfregion, der *deuterencephalen Zone*, endigt die Chorda und geht nach vorne über in die sogenannte prächordale Platte (Abb. 68); ebenso endigt hier die Reihe der Muskelsegmente und läuft kopfwärts aus in das unsegmentierte Kopfmesoderm. So wird die deuterencephale Region unterlagert vom Vorderende der Chorda und dem hinteren Abschnitt der prächordalen Platte, aus dem später die Basalplatte des Knorpelschädels hervorgeht.

Am einfachsten ist die Entwicklung des Urdarmdaches in der Rumpffregion, also im spinalen Bereich der Neuralplatte. Dort entstehen Chorda und Myotome aus ihm und bilden später die Furche, in die das Rückenmarksröhre zu liegen kommt. Ähnlich verläuft auch die Entwicklung im Schwanz.

c) *Regionalspezifische Induktionsleistungen des Urdarmdaches*

MANGOLD (1933a) hat das Induktionsvermögen einzelner Bereiche des Urdarmdaches im «Einsteckexperiment» geprüft. Die Stücke wurden in das

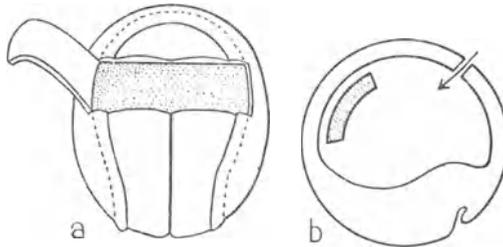
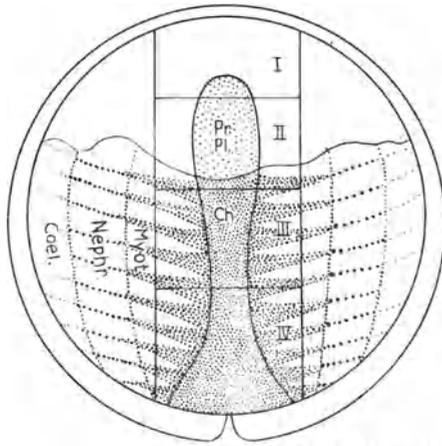


Abb. 94

Schema des Einsteckexperimentes. Nachdem bei der Spenderneurula a) die überlagernde Neuralplatte abgelöst wurde, wird das darunterliegende Stück Urdarmdach (punktiert) herausgeschnitten und ins Blastocoel einer jungen Gastrula (b) eingeschoben. (MANGOLD 1933 a.)

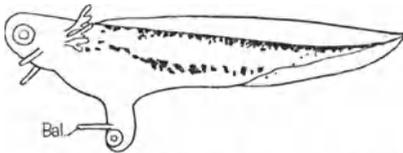
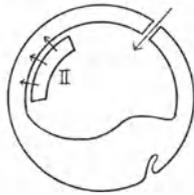
Blastocoel einer jungen Gastrula eingesteckt (Abb. 94). Dort gelangten sie in der Regel unter die künftige Bauchhaut und entfalteten dort ihre Induktionswirkung. Je nach der Art der Induktionswirkung kann die künftige Bauchhaut zur Bildung sämtlicher Teile des Zentralnervensystems gebracht werden. Die induzierten Organe liegen häufig so günstig, daß sie die Entwicklung des Wirts-embryos nicht behindern und dementsprechend lange weiter gezüchtet werden können.

Dorsalansicht des Urdarmdachs der jungen Neurula nach Entfernung der Neuralplatte

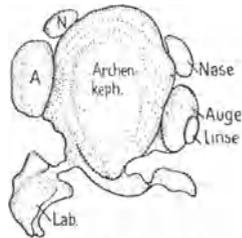


Induktionsleistungen von:

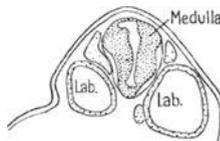
Implantation von Region II in Gastrula



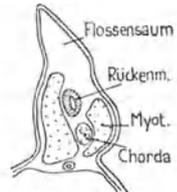
Regionalspezifische Induktionsleistung des Implantats II:
Auge und Gehirn



Region II: Vordere Hirnteile



Region III: Hintere Hirnteile



Region IV: Rumpf- und Schwanzteile

Regionale Struktur des Urdarmdachs der Neurula

BK

Abb. 95

Schema der Neuralinduktion und der regionalen Induktionsleistungen des Urdarmdachs (LEHMANN 1944).

In MANGOLDS Versuchen wurde das gesamte die Neuralplatte unterlagernde Urdarmdach durch quere Schnitte in ganze Viertel zerlegt und jedes Viertel für sich in einen Wirtskeim eingesteckt. Wenn auch diese Zerlegung etwas willkürlich und nicht entsprechend den natürlichen regionalen Grenzen erfolgte, so zeigen die Resultate doch sehr deutlich: das Induktionsvermögen der einzelnen Viertel ist stark verschieden und vorzugsweise auf die normale Leistung seiner eigenen Region eingestellt. Sehen wir ab vom ersten Viertel, das wohl noch seitliches und vorderes Kopfdarmmaterial enthält und das während der Neurulation noch weiter kranialwärts und ventral aus dem Bereich der Neuralplatte herauswandert, und betrachten die folgenden Abschnitte. Diese bilden später die eigentliche Nachbarschaft des fertigen Zentralnervensystems.

Für die Induktionsleistungen aller Stücke ist es bezeichnend, daß stets *komplexe, hochorganisierte Neuralgebilde* induziert werden, deren regionaler Charakter für jedes Viertel bezeichnend ist (Abb. 95). Das zweite Viertel induziert eine maximale Zahl archenkephaler Bildungen (Vorderhirnteile, Nasen, Augen), das dritte Viertel ein Maximum deutenkephaler Gebilde (Rhombenkephalon, Hörblasen), das vierte Viertel die größte Zahl spinokaudaler Komplexe.

Somit zeigt das Urdarmdach in der Phase, in der es das sich bildende Neural-system unterlagert und in seiner Regionalstruktur endgültig bestimmt, selbst in großen Zügen eine deutliche *regionale Staffelung des Induktionsvermögens*. Es ist denkbar, daß diese Stafelung zusammenhängt mit der normalen Stafelung der Mesodermanlagen im Urdarmdach, so wie sie weiter oben dargestellt wurde. Jedoch ist dieser Zusammenhang bis jetzt noch nicht exakt nachgewiesen worden.

Während HOLTFRETER (s. § 75e) an der dorsalen Randzone der jungen Gastrula mit Sicherheit *zwei* in ihrem Induktionsvermögen verschiedene Bereiche nachgewiesen hat, einen kranialen und einen spinokaudalen, scheinen im Urdarmdach *drei* Bereiche mit deutlich verschiedenem Induktionsvermögen vorzuliegen: ein archenkephaler, ein deutenkephaler und ein spinokaudaler. Jeder dieser Bereiche ruft im Einsteckversuch im Ektoderm der jungen Gastrula zunächst die Bildung eines *einheitlichen Blastems*, der Neuralplatte, hervor. Diese bildet die Grundlage für einen regionalspezifisch hochorganisierten Komplex, der im günstigsten Falle eine fast normale Bilateral-symmetrie zeigen kann. Damit ist die Entstehung eines regionalspezifischen Neuralgebildes vergleichbar geworden mit anderen Bildungsvorgängen, wie zum Beispiel demjenigen der Extremität oder des Labyrinthes. Das Stadium der Neuralplatte entspricht dem *ersten Blastemstadium* der Extremitätenanlage und dem Stadium der epithelialen Hörblasenanlage am Ende der Neurulation. Alle diese Anlagen stellen in ihrem Beginn ein relativ wenig gegliedertes System dar ohne deutliches Muster. Es sind *Blasteme mit einheitlichem Funktionszustand*. Diesen Blastemen ist die Fähigkeit zur autonomen Selbstorganisation eigentümlich. Hierbei entsteht allmählich, zunächst noch unsichtbar, ein bestimmtes Anlagenmuster autonom innerhalb des Blastems, als Grundlage für die spätere morphologische Organisation, ein morphogenetischer Funktions-

komplex, das heißt ein Blastemfeld mit bestimmten Vorzugsbereichen. Diesem ersten, unsichtbaren, aber experimentell nachweisbaren Schritt der Selbstorganisation folgt der zweite der eigentlichen Formbildung. Nun «entwickelt» sich im wahrsten Sinne des Wortes die gesamte hochorganisierte Form des Gehirns, des Labyrinthes oder der Extremität aus dem Funktionskomplex des Blastems.

Die Rolle der drei Hauptzonen des lebenden Urdarmdaches scheint also darin zu bestehen, zwei, eventuell drei große Bereiche (Blastemfelder) mit spezifischen Funktionszuständen zu schaffen, den archenkephalen, den deuterencephalen und den spinokaudalen. Diese Bereiche organisieren sich in der Folge als Neuralplatte weitgehend selbst, allerdings in deutlicher topogenetischer Beziehung zu den benachbarten Urdarmdachbereichen.

§ 90. *Regionalspezifische Induktionswirkungen des Ganzkeimes auf späteren Stadien*

Wie wir sahen, wird dem neuralen Induktionsgeschehen im Normalkeim eine zeitliche Grenze dadurch gesetzt, daß das Ektoderm autonom altert und auf dem Stadium der Neurula seine neurale Induzierbarkeit gänzlich eingebüßt hat. Dagegen behalten verschiedene Abkömmlinge des Urdarmdaches ihr Induktionsvermögen lange über die Neurulation hinaus bei. Die Topographie dieser Induktionsfelder verdient Beachtung, einmal wegen ihrer Bedeutung für die weitere Topogenese des Nervensystems und dann wegen ihrer vermutlichen Beteiligung beim Aufbau der Mesoderm- und später der Regenerationsterritorien, die noch beim erwachsenen Tier erhalten sind.

Die Induktionswirkungen der dorsalen Rumpffelder wurden von HOLTFRETER experimentell nachgewiesen (1933f). In verschiedenen Entwicklungsstadien von der Neurula mit deutlichen Wülsten bis zu gestreckten Embryonen, welche schon die ersten Muskelkontraktionen zeigten, wurde ein seitliches Stück Epidermis neben der Neuralanlage entfernt, und zwar in verschiedenen Regionen, von der künftigen Hörblasenregion bis in die Schwanzgegend. An seine Stelle kam ein Stück Ektoderm der frühen Gastrula, präsumptive Epidermis oder Neuralmaterial, mit völlig gleichem Ergebnis. Daraus folgt wieder, wie aus zahlreichen anderen Tatsachen, daß die beiden Bezirke der jungen Gastrula auf starke Induktionswirkungen fast identisch reagieren.

In diesen Ektodermstücken, die sich, wie wir sahen, auf dem Maximum ihrer Reaktionsbereitschaft befanden, wurden nun entsprechend den Regionen des Wirtes ganze *Organkomplexe* induziert. In der hinteren Kopfgregion entstanden archenkephale und deuterencephale Hirnkomplexe, ferner Haftfäden und wenig Chorda und Muskel. Daß die *regionaltypischen* Gebilde besonders leicht entstehen, kann man aus der Häufigkeit der Ohrblasen und der relativen Seltenheit der Haftfäden ablesen (Tabelle 16). Auch die Induktionswirkungen des Rumpfbezirkes scheinen in der Hauptsache regionaltypische, spinokaudale Bildungen zu sein: Muskel, Chorda, Niere und Schwänze.

Aus diesen Versuchen ergibt sich einmal die Tatsache der «überdauernden Induktionsfähigkeit» der Abkömmlinge des Urdarmdaches. Mit dieser etwas irreführenden Bezeichnung umschreiben wir den Befund, daß in den genannten Keimbezirken (stoffliche) Faktoren vorhanden sind, die induktiv gleich wirken wie die Faktoren des Urdarmdaches. Welche Bedeutung diese regionaltypische Stoffverteilung hat, läßt sich heute nur vermuten.

Es sei daran erinnert, daß die Felder des Mesoderms für die Bildung der Bein- knospe, der Vorniere, der Somiten und des Coeloms von großer Bedeutung sind, (s. § 85). Es erscheint nun als sehr wohl denkbar, daß eben gerade der besondere Faktorengehalt, den diese Gebiete zur Aufrechterhaltung ihrer eigenen Blastemfeldorganisation benötigen, sich auch in den von HOLTFRETER gefundenen Induktionswirkungen äußert.

Da nun die neurale Induktion sicher durch stoffliche Faktoren in Gang gesetzt wird, so wäre durch den Nachweis der überdauernden Induktionsfähigkeit ein erster Hinweis dafür gewonnen, daß die regionalspezifische Ordnung des embryonalen Mesoderms zum mindesten von einer regionalspezifischen Verteilung von Stoffen begleitet, oder was noch wahrscheinlicher ist, direkt an sie gebunden ist.

Auch für die Betrachtung der neuralen Formbildung sind die Befunde wichtig, die auf stoffliche Wirkungen des Mesoderms hinweisen. Das wird sich bei der Besprechung der topogenetischen Faktoren herausstellen.

	Ohrregion	Kiemenbezirk	Beinbezirk	Rumpfbezirk
Haftfaden	10	6	—	—
Ohrblase	72	15	4	—
Muskel	3	5	2	30
Chorda	1	—	1,5	8
Niere	—	2	4	28
Schwanzzapfen	—	3	8	26

Tabelle 16

Prozentuale Häufigkeit einiger Differenzierungen innerhalb der Wirtsregionen. (HOLTFRETER 1933f, S. 753.)

§ 91. *Topogenetische Wirkungen des Urdarmdaches bei der Formbildung der Neuralplatte und des Nervensystems*

Aus allen experimentellen Erfahrungen ergibt sich, daß eine völlig normal gebildete Neuralplatte und ein normal gebautes Nervensystem nur unter ganz bestimmten Bedingungen entsteht. Wohl können sich ganze Komplexe von nervösen Gebilden auch an abnormem Ort und sogar unter der Wirkung toter

Induktoren bilden. Aber nur in seltenen Fällen ist ihre räumliche Anordnung normal. Die Analyse zahlreicher Experimente ergibt, daß in der Topogenese der Urdarmdachorgane gewisse Minimalbedingungen erfüllt sein müssen, damit die Normogenese des Nervensystems zustande kommt.

a) *Bildung der Neuralplatte.* Das zeigt sich schon bei der Entwicklung der *Neuralplatte*. Die normale Platte trägt eine median gelegene Rinne, die sogenannte Rückenrinne. Die Rinne ist unterlagert vom Medianstreif des Urdarmdaches, der im kranialen Bereich aus der Mittelzone der prächordalen Platte, im Rumpfbereich aus der Chordaanlage besteht (LEHMANN 1928). Die in der Rückenrinne gelegenen Zellen der Neuralplatte sind mit dem darunterliegenden

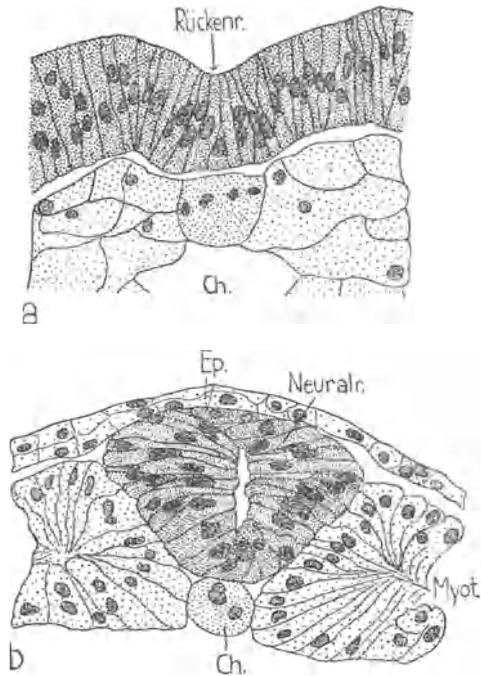


Abb. 96

Normale Struktur von Neuralplatte und Neuralrohr. — a) Schnitt durch die vordere Region der Neuralplatte. Die Zellen der Rückenrinne sind keilförmig, soweit sie mit der Chorda in Kontakt sind. b) Schnitt durch Neuralrohr auf dem Stadium der Schwanzknospe. Epitheliale Ordnung der Neuralzellen. (Original, LEHMANN 1928.)

Medianstreif relativ fest verklebt (Abb. 96a). Sie bilden eine dünne Schicht, während die seitlich davon gelegenen Partien der Neuralplatte erheblich dicker sind. Fehlt der Medianstreif, infolge eines operativ (LEHMANN 1928) oder chemisch bewirkten Defekts (LEHMANN 1937b), so zeigt die Neuralplatte auch keine Rückenrinne. Diese Beziehung ist so fest, daß das Fehlen der Rückenrinne als ein sicheres Indizium für das Fehlen des darunterliegenden Medianstreifs gelten kann.

Ferner scheint das dorsale Mesoderm für die Ordnung der Neuralsubstanz und die normale Wulstbildung eine Rolle zu spielen. Werden Stücke von künftiger Neuralplatte, die nicht von Mesoderm unterlagert sind, auf dem Stadium der Rückenrinne in den ventralen Bereich transplantiert (LEHMANN 1929a), so verlieren sie ihre normale Struktur und sind der Neuralwulstbildung unfähig (Abb. 97b). Gleich große Stücke, die von Mesoderm unterlagert sind, behalten ihre Normalstruktur bei, bilden und schließen den Neuralwulst im gleichen Tempo wie die Kontrolle (Abb. 97a). Es gehen also vom Mesoderm noch während der Bildung der Neuralplatte wichtige induktiv-formative Wirkungen aus.

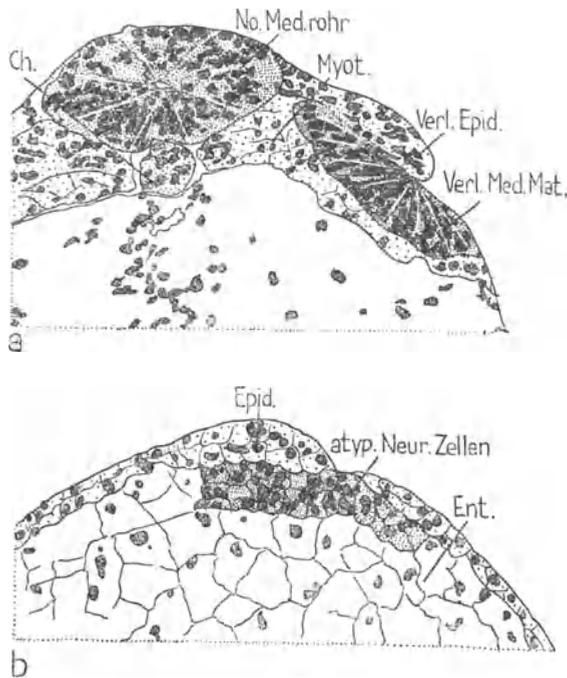


Abb. 97

Entwicklung von transplantierte Neuralplatte (Orig. LEHMANN 1929). — a) Mit unterlagerndem Myotomblastem. Struktur normal. b) Ohne unterlagerndes Myotomblastem. Ganz atypische Struktur.

b) *Gestaltung des Nervenrohres. Auch nach dem Schluß der Neuralplatte zum Rohr* (Abb. 96b) lassen sich diese induktiv-formativen Wirkungen der Urdarmdachorgane nachweisen. Die bilaterale Massenverteilung im *Gehirn* sowie die Bildung der dünnen Bodenplatte hängt ab vom Vorhandensein des Medianstreifs. Fehlt dieser, so unterbleibt die Bildung der dünnen Bodenplatte, statt dessen ist reichlich Neuralmaterial in der Mediane angehäuft, die sogenannte Basalmasse. Besonders stark scheint die Bildung der paarigen Augenblasen von der Topographie der unterlagernden mesentodermalen Bereiche abzuhängen.

Sie werden von der Anlage der hyomandibularen Schlundtasche und dem dazugehörigen mandibularen Mesoderm unterschichtet (ADELMANN 1932, 1934). Es besteht nun ein enger Parallelismus zwischen dem Grad der Paarigkeit der Augen, der über die Synophthalmie bis zur Zyklopie gehen kann, und der seitlichen Ausstülpung der Taschen. Je weniger stark die Taschen lateralwärts ausgeweitet sind und je mehr zugleich das mandibulare Mesoderm der Mediane angenähert ist, um so näher rücken die Augenausstülpungen in der Mediane zusammen. Durch Transplantationsversuche (LEHMANN 1929a, ALDERMAN 1935, 1938) ist gesichert, daß das unterlagernde Urdarmdach die Lage und Paarigkeit der Augenblasen bestimmt. Auch hier liegt ein Beispiel dafür vor, wie einerseits induktiv-formative Dauerwirkungen und andererseits ihre richtige Topographie für die Normalentwicklung unerläßlich sind.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Formbildung des *Rückenmarks*. Seine typische Querschnittsform kommt nur unter bestimmten Bedingungen zustande. So entsteht ein Rückenmark mit normaler dünner Boden- und dicken Seitenplatten unter der Induktionswirkung einer somitenlosen Chorda (BAUTZMANN 1929) oder wenn es in einer normal tiefen chordalosen Rinne von Somiten eingelagert ist (Abb. 98b). Dagegen entwickelt sich ein Rückenmark mit stark verdickter Bodenplatte, der sogenannten «Basalmasse», wenn es auf die Somiten aufgelagert ist, auch dann, wenn eine Chorda vorhanden, aber durch eine Lage von Somitenmaterial vom Rückenmark getrennt ist (Abb. 111c).

Aus zahlreichen Bildern geht hervor, daß die Neuralsubstanz, die sich zum Rohre schließt, die Tendenz hat, in breiter Fläche und als dickes Epithel mit den beiden Seitenwänden des Somitenmesoderms in Kontakt zu kommen (Abb. 97), das die Rinne bildet, in welche das Rückenmark eingelagert ist. Umgekehrt hat die Neuralsubstanz die Tendenz, sich an der Chorda nur in dünner epithelialer Fläche anzulagern und mit ihr zu verkleben, während sich die Hauptmasse der Neuralzellen in den Seitenplatten aufschichtet. Mit diesen verschiedenartigen Affinitäten gegenüber dem Somitenmesoderm und der Chorda lassen sich die bisher beobachteten topogenetischen Beziehungen erklären. Fehlt die Chorda und sind die Somiten median getrennt, so bestehen zwei Flächen des Somitenmesoderms, die «polarisierend» auf die Neuralrohrsubstanz wirken. Diese wird sich dementsprechend in zwei Seitenmassen anordnen. Sind die Somiten nicht median getrennt oder besteht überhaupt nur eine einheitliche Somitenmasse, dann ist nur eine anziehende Fläche vorhanden, dementsprechend entsteht nur eine dicke Bodenplatte, die Basalmasse. Ist dagegen nur eine Chorda vorhanden, so verklebt nur die epitheliale Bodenplatte mit der Chorda, die Seitenmassen dagegen, die keine besondere Affinität zur Chorda zu haben scheinen, zeigen ein straff geordnetes Epithel. Entwickelt sich Neuralsubstanz, wie HOLTFRETER (1933f.) zeigte, in rein mesenchymatöser Umgebung, zu der keine ausgesprochenen Affinitäten bestehen, so entsteht ein allseitig gleich dickes Rohr (Abb. 98c).

Demnach scheint die Bildung des Neuralrohrs beim Normalkeim eine kombinatorische Einheitsleistung der Wirkungen der Chorda und der Somiten zu sein. Die Chorda begünstigt die Bildung der epithelialen Bodenplatte und die Seit-

wärtsverlagerung der Neuralsubstanz, die Somiten verstärken diese Bewegung und bewirken eine gute Ordnung der Zellverbände. So greifen auch in diesem Falle induktiv-formative Kräfte der Affinitäten eng ineinander und sind dabei stark an die Topographie der Urdarmdachorgane gebunden.

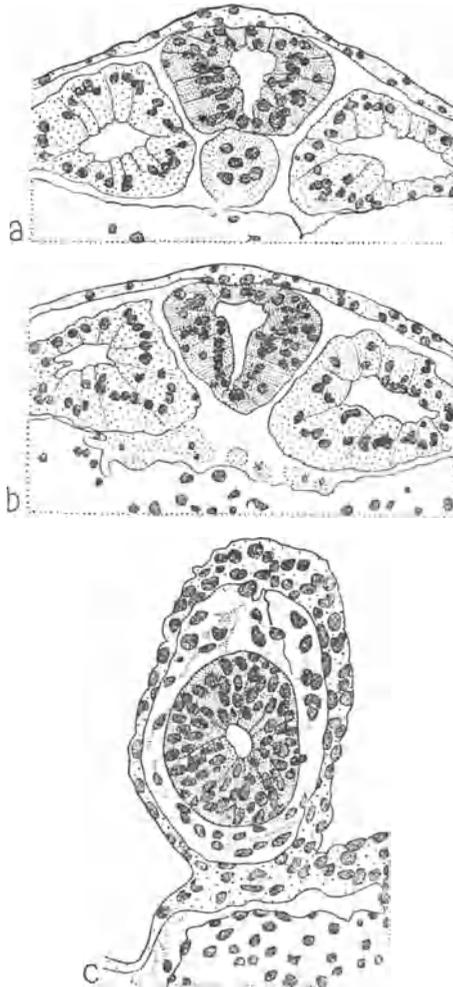


Abb. 98

Die Neuralrohrstruktur in Abhängigkeit von der Topik. — a) Normale Topik. b) Chorda fehlt, Myotome normal gelagert, Neuralrohr normal. c) Neuralgebilde in Mesenchym eingebettet. a) und b) Orig. c) (HOLTFRETER 1933f) (s. a. Abb. 111).

c) *Entwicklung der Spinalganglien.* Auch bei der *Genese der Spinalganglien* ist das Wirken der induktiv-formativen Faktoren stark von topogenetischen Voraussetzungen abhängig. Die bilaterale Anordnung der Spinalganglien, deren Zellen aus der Ganglienleiste stammen, unterbleibt unter den gleichen Be-

dingungen, unter denen eine Basalmasse entsteht. In diesen Fällen bildet sich ventral vom Rückenmark ein unpaares, medianes Ganglion. Auch für die segmentale Anordnung der Spinalganglien ist die Topogenese des Somitenmesoderms entscheidend (LEHMANN 1927, DETWILER 1934ff.). Wird die Zahl der Somiten vermehrt, so entstehen auch entsprechend mehr Spinalganglien. Fehlen nur wenige Somiten, wird das Differenzierungsvermögen der Spinalganglien nicht betroffen, sie entwickeln sich auch in der Defektzone, wenn auch nicht in segmentaler Ordnung. Werden dagegen zahlreiche Somiten entfernt, was in meinen, aber nie in DETWILERS Versuchen der Fall war, dann wird auch die Differenzierung der Ganglien gehemmt. DETWILER, der diese Differenz in der Versuchsanordnung nie beachtet hatte, bestritt die Richtigkeit meiner Befunde, hat aber bis jetzt nicht geprüft, wie die Entwicklung der Spinalganglien bei Keimen verläuft, denen zahlreiche Somiten entfernt wurden.

Nach diesen Befunden ist also die normale Ordnung von Chorda und Somiten unerlässlich für die normale bilaterale und segmentale Ordnung der Spinalganglien. Auch hier scheinen von Chorda und besonders von den Somiten induktiv-formative Wirkungen auszugehen, die sicher die Anordnung der Ganglien und wahrscheinlich auch ihre Differenzierung bestimmen.

Mit Absicht wurde hier auch die spätere Embryonalperiode in den Kreis der Betrachtung einbezogen. Denn die komplexen Neuralgebilde, die von toten Induktoren hervorgerufen werden, können oft eine Organisation erreichen, die der normalen sehr nahe kommt. Da wir nun die formativ-induktiven Wirkungen zum Teil kennen, die von den einzelnen Abkömmlingen des lebenden Urdarmdaches ausgehen, so könnte sich die Wirkung der toten Induktoren durch Vergleich mit derjenigen der lebenden Organe etwas genauer charakterisieren lassen.

§ 92. Prinzipien der Genese des Nervensystems

Das Blastem der Neuralplatte entwickelt sich aus dem Ektoderm des animalen Bereiches. Während das Organisatorblastem zu Beginn der Gastrulation über einen autonomen und sehr starken Funktionszustand verfügt, ist ein neuraler Funktionszustand im animalen Bereich, wenn überhaupt, dann nur in sehr geringer Stärke vorhanden.

Ein eigentliches neurales Blastemfeld mit starkem Funktionszustand entsteht erst während der Gastrulation, wenn das Ektoderm vom Urdarmdach unterlagert wird. Der neurale Funktionszustand wird durch das Urdarmdach induziert. Die neurale Induzierbarkeit oder die *neurale Kompetenz* besteht nur im Anfang der Gastrulation in voller Stärke und nimmt dann immer mehr ab. Die Entwicklung der neuralen Kompetenz ist eine autonome Leistung des animalen Blastems.

Im neuralen Blastemfeld entstehen sehr bald *regional verschiedene Bereiche*, und zwar unter dem Einfluß des induzierenden Urdarmdaches. Es sind das der archenkephale, der deuterenkephale und der spinokaudale Bereich. Der regionale Charakter des Nervensystems wird also in den Hauptzügen durch die

großen Regionen des Urdarmdaches bestimmt. Eine Trennung von neuraler Induktion (Evokation) und von regionaler Aussonderung (Individuation) kann also bei der Induktionswirkung des lebenden Urdarmdaches nicht vorgenommen werden.

Auf dem Stadium der Rückenrinne geht das neurale Blastemfeld in das zunächst noch unsichtbare, aber scharf begrenzte Areal der künftigen Neuralplatte über. Es erfolgt damit die unsichtbare *Segregation* des neuralen Areals vom epidermalen Areal.

Die Gliederung der einzelnen Regionen der Neuralplatte in die Hirnabschnitte und das Rückenmark ist eine weitgehend autonome Leistung der bereits allgemein regional eingestellten Zonen der Neuralplatte. Die einzelnen Regionen der Neuralplatte *organisieren sich selbst* harmonisch und sondern sich in die verschiedenen komplex organisierten Areale des Zentralnervensystems.

Die normale *Topogenese* des gesamten zentralen Nervensystems ist aber nur möglich, wenn die Topik der benachbarten Organe des Urdarmdaches normal ist. So hängt die Lagerung der Augenblasen von der Topik der Organe des Mandibularbogens ab und der normale Bau des Rückenmarks von der Anordnung von Somiten und Chorda. Ähnliches gilt auch für die Anordnung der Spinalganglien.

D. Formbildungsleistungen (Topogenese) der Blasteme während der Gastrulation und Neurulation

§ 93. *Vorbemerkungen*

Bis jetzt haben wir uns hauptsächlich mit dem *unsichtbaren Muster der Blastemfelder* («Anlagenmuster») der jungen Gastrula und ihrer fortschreitenden Organisierung während Gastrulation und Neurulation befaßt. Dieses Geschehen läßt sich anhand zahlreicher Experimentalbefunde beschreiben. Denn eines der Hauptprobleme der letzten Jahrzehnte war die unsichtbare Determination während der Frühentwicklung. Darüber wurde aber die Frage nach der *eigentlichen Formbildung* vernachlässigt. Das Problem, wie sich aus der Einförmigkeit eines Blastems die gestaltliche Mannigfaltigkeit des geformten Organs entwickelt, fand kaum Beachtung. Nach den ersten tastenden Versuchen von HIS, ROUX, RHUMBLER u. a. wurde die eigentliche Formbildung in der Frühentwicklung der Amphibien erst wieder von VOGT und später auch von HOLT-FRETER (1933–39) experimentell untersucht. Dabei zeigte sich, ähnlich wie bei den Insekten, für die SEIDEL die enge Verflechtung von determinativen und formbildenden Vorgängen nachgewiesen hat, die wichtige Rolle der formbildenden Bewegungen von Zellen und von Keimteilen.

So ist es wohl angebracht, diejenigen Entwicklungsvorgänge, die für die *räumliche Ordnung und Gestaltung* der Keimteile verantwortlich sind und die

VOGT als *Gestaltungsbewegungen* bezeichnet hat, als eine einheitliche Gruppe embryonaler Vorgänge zu kennzeichnen. Wir wollen hierfür den Ausdruck *Topogenese* (Entwicklung der räumlichen Mannigfaltigkeit) einführen. Bei der Analyse der Frühentwicklung unterscheiden wir also die beiden Hauptgruppen von Erscheinungen: einmal die unsichtbar fortschreitenden Determinationsvorgänge in den Blastemfeldern und andererseits die sichtbar fortschreitende Topogenese. In unserer Darstellung wollen wir vor allem untersuchen, welche Kräfte für die Topogenese von Gastrulation und Neurulation verantwortlich sind. Dabei stellt sich die Hauptfrage, wieweit bei der Topogenese *autonome Kräfte der Blasteme* und wieweit *korrelative Einheitsleistungen verschiedener Blasteme* beteiligt sind. Die Experimentalbefunde vor allem von HOLTFRETER (1933–39) erlauben es, für die Gastrula und die Neurula den Anteil autonomer und korrelativer Leistungen bei der Topogenese wenigstens in den Grundzügen festzustellen. Außerdem läßt sich die wichtige Rolle, die das Mesenchym auch auf späteren Stadien der Topogenese spielt, genauer umschreiben. Diese Ergebnisse schaffen eine erste konkrete Grundlage für die Frage nach den physikalisch-chemischen Grundlagen topogenetischer Faktoren.

§ 94. *Topogenese isolierter Blasteme der Gastrula*

Während der Gastrulation vollziehen die verschiedenen Blasteme charakteristische Bewegungen (VOGT u. a.). Das präsumptive *Ektoderm* breitet sich in gleichem Maße über die Keimoberfläche aus, wie Randzone und Entoderm ins Keiminnere verschwinden. Für das Ektoderm ist also bezeichnend die Tendenz zur Ausbreitung in der Fläche. Das *Randzonenblastem* dagegen stülpt sich unter gleichzeitiger Staffelung und Streckung in der Längsrichtung um die Urmundlippe ins Keiminnere. Hier ist bezeichnend die Tendenz zur *Abwanderung von der Keimoberfläche* und diejenige zu starker *Längsstreckung* im Keiminnern. Das *Entoderm* schließlich stülpt sich ebenfalls ins Keiminnere ein, wobei sich seine dorsalen Ränder stark nach dorsal ausbreiten und das blasige Urdarmlumen umfassen. Für das Entoderm wäre also die Bildung eines *turgeszenten Raumes* (Ausgestaltung des Kopfdarmes) und eine *Tendenz der flächenhaften Ausbreitung* hervorzuheben.

HOLTFRETER hat die topogenetischen Leistungen dieser Blasteme genauer analysiert, indem er sie isoliert züchtete. Das isolierte *Ektoderm* bildet, wie aus seinen Exogastrulaversuchen hervorgeht, während der Zeit, die der Gastrulationsphase entspricht, unregelmäßig gefaltete epitheliale Platten. Es erfolgt also wie im Ganzkeim zunächst eine flächenhafte Ausbreitung, diese verläuft aber bei weitem nicht so regelmäßig wie an der normalen Gastrula.

Ein Stück der *dorsalen Randzone* aus der jungen Gastrula kugelt sich zunächst ab (Abb. 76). Dann erfolgt in der Periode, in der gleich alte Normalkeime gastrulieren, eine starke Längsstreckung, so daß ein längliches Gebilde, etwa von der Form eines Extremitätenknochens, zustande kommt (Abb. 101), das diese Form auch später mehr oder weniger beibehält*. Bemerkenswert ist, daß vor allem die Stücke aus den mehr kaudalen Bereichen der Randzone ein starkes

Streckungsvermögen zeigen, während die mehr kranialen sich als Explantate deutlich weniger strecken. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die *Tendenz zur Längsstreckung* eine inhärente Eigenschaft des Randzonenblastems ist und daß sie in ihrer Stärke kraniokaudal gestaffelt ist, offenbar im Zusammenhang mit der wesentlich größeren Streckung der Rumpfpforten.

Präsumptives *Entoderm* aus dem Boden der späten Blastula rundet sich zunächst, und zwar schon innerhalb einer Stunde, zu einer glattwandigen soliden Kugel ab. Während der Gastrulationsphase wird die Tendenz, ein Aggregat mit möglichst kleiner Oberfläche zu bilden, ohne mit dem Glasboden in Kontakt zu treten, abgelöst durch die Tendenz, sich schildförmig auf dem Glasboden abzuflachen und die Ränder membranartig auszubreiten. Statt der früheren Zusammenballung tritt also die Tendenz zur *Oberflächenvergrößerung* der Einzelzelle und damit des ganzen Verbandes auf. Die Ausbreitung erfolgt ohne Bevorzugung einer bestimmten Achse. Statt rundlicher, allseitiger Plasmaausstülpungen werden von den Zellen spitze und manchmal verzweigte Fortsätze auf der Unterlage vorgeschickt. Das Glassubstrat wird nicht mehr wie früher gemieden, sondern aktiv aufgesucht. Aus diesen Befunden geht deutlich hervor, daß sich während der Gastrulation eine tiefgreifende Umstellung in den topogenetischen Eigenschaften des entodermalen Blastems vollzieht, wobei besonders die Oberflächeneigenschaften der Entodermzellen eine deutliche Änderung ihrer Affinität (s. § 97a) erkennen lassen. Die Isolationsversuche beweisen, daß diese Umstellungen *autonom* erfolgen und nicht durch Nachbargewebe induziert werden.

Überblicken wir die Leistungen der isolierten Blasteme während der Gastrulaphase, so zeigt sich, daß jedem Blastem gewisse topogenetische Tendenzen *inhärent* sind, die sich auch unabhängig von den anderen im Isolat, und zwar im normalen Rhythmus, durchsetzen. Bezeichnend für das Ektoderm ist die Tendenz zur ungeordneten Vergrößerung der Fläche, für die Randzone diejenige zur Streckung und für das Entoderm die Tendenz zur Bildung abgeflachter Zellverbände, die eine positive Affinität zur Glasunterlage haben.

Aus diesem Befunde ist zu ersehen, daß zwar gewisse grundlegende topogenetische Leistungen der Blasteme während der Gastrulation auf autonomen Tendenzen der Blasteme beruhen. Aber diese autonomen Tendenzen genügen nicht allein, den wohlgeordneten Ablauf der Gastrulationsbewegungen zu erklären. Diese können nur verstanden werden, wenn wir die Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Blastemen genauer betrachten. Das soll im folgenden Paragraphen geschehen.

§ 95. *Topogenese kombinierter Blasteme*

Die Topogenese von Gebilden, die sich aus Fragmenten verschiedener Blasteme zusammensetzen, bietet der Analyse, wie HOLTFRETERS (1939b) Versuche zeigen, ein besonders dankbares Feld; denn die Leistungen dieser Gebilde lassen sich in einer kontinuierlichen Reihe ordnen, an deren Anfang eine nahezu normale Topogenese und an deren Ende eine völlige Trennung der anfänglich

vereinigten Blastemfragmente steht. Aus dieser Reihe lassen sich die Bedingungen ablesen, welche für die normale Topogenese der Gastrulation erforderlich sind. In unserer Darstellung werden wir zunächst diejenigen Kombinationen betrachten, welche eine sehr atypische Topogenese zeigen. Von diesen Typen aus werden wir zu immer vollkommeneren topogenetischen Leistungen fortschreiten.

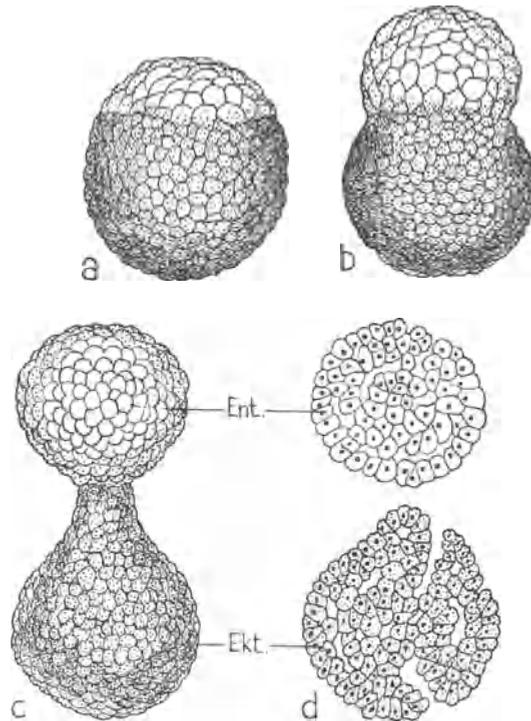


Abb. 99

Affinitätswechsel zwischen entodermalen und ektodermalen Blastemen (nach HOLTFRETER 1939b).—
a) Die Komponenten bilden eine einheitliche Kugel. b) und c) fortschreitende Selbstisolation.
d) Die wieder selbständig gewordenen Teile zeigen im Schnitt chaotisch gelagerte Darmepithel-
und Epidermiszellen (nach HOLTFRETER 1939b).

a) *Ektoderm und Entoderm* (Abb. 99). Wird aus der jungen Gastrula Entoderm der mediokaudalen Zone mit einem Stück Ektoderm in Kontakt gebracht, so verschmelzen die beiden Blastemfragmente nach kurzer Zeit zu einer einheitlichen Kugel. Nach $1\frac{1}{2}$ Tagen treten Formveränderungen auf. Die Grenze zwischen beiden Anteilen schnürt sich ringförmig ein und wird schließlich zu einem dünnen Stiel. Das gesamte Entoderm quillt dabei aus dem Ektoderm-sack heraus, die Verbindungsstelle zwischen den beiden Blastemen wird immer kleiner. Zuletzt lösen sich die beiden Anteile völlig voneinander, so daß eine vollständige «*Selbstisolation*» der beiden anfänglich verschmolzenen Blasteme

zustande kommt. Diese Selbstisolation erfolgt hier nicht durch Einwirkung von Faktoren, die außerhalb der Blasteme liegen, sondern durch Zustandsänderungen in ihnen selbst. Vor allem ändern sich wohl die Oberflächeneigenschaften des Ektoplasmas der beiden Blasteme so, daß eine Verklebung der ektodermalen und entodermalen Zellgrenzflächen, die bei den jungen Blastemen rasch erfolgt, auf späteren Stadien nicht mehr möglich ist. HOLTFRETER prägte für diese in den Zellgrenzflächen lokalisierte Kraft, die für die wechselseitige Aneinanderlagerung oder die Selbstisolation der Blasteme verantwortlich ist, die Bezeichnung «*Affinität*». Im vorliegenden Falle würde also zwischen Entoderm und Ektoderm der jungen Gastrula eine «*positive Affinität*» bestehen, die später allmählich in eine negative umschlägt.

b) *Ektoderm, Entoderm und Bindegewebsanlage* (Abb. 100 a–f). Wird auf dem Stadium der jungen Gastrula Ektoderm, Entoderm und ventrales Randzonenblastem kombiniert, dann verläuft die Topogenese etwas anders

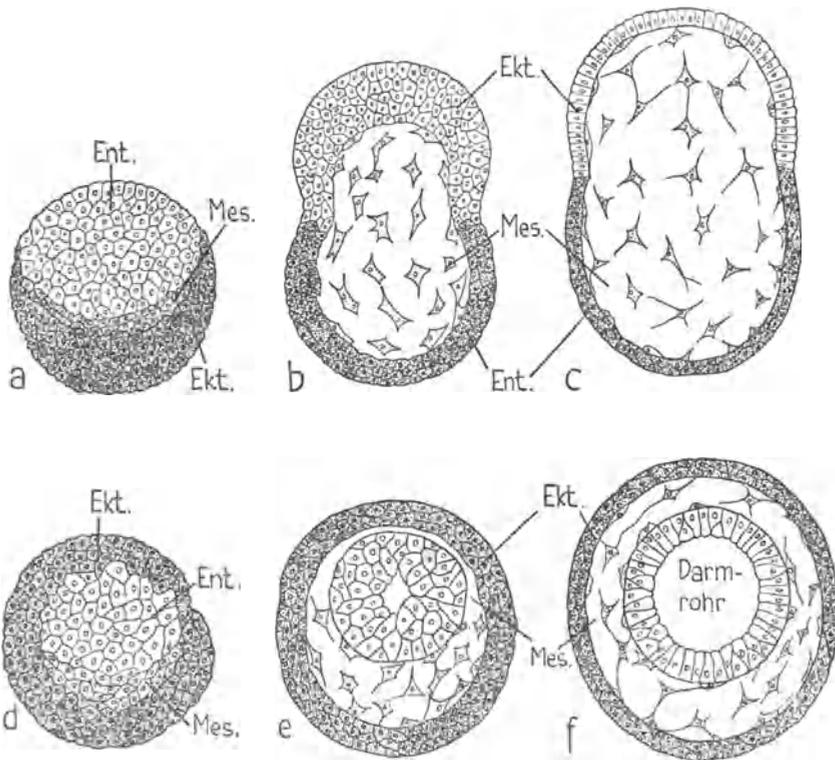


Abb. 100

a–c) Kombination von Ekto- und Entoderm mit dazwischen gelegener Schicht Bindegewebsanlage (Schnittbilder) (nach HOLTFRETER 1939b). — a) Enger Zusammenschluß. b) Vorwölbung des Entodermes. c) Ausbreitung von Ekto- und Entoderm als gemeinsame epitheliale Wandung um den mesenchymatösen Innenraum. d–f) Entsprechende Kombination wie 100a–c), mit mehr Ektoderm. Das von Ektoderm und Mesenchym umschlossene Entoderm löst sich vom Ektoderm ab und bildet Darmzyste mit Lumen.

(Abb. 100 a—c). Wohl quillt auch hier nach $1\frac{1}{2}$ Tagen das Entoderm hervor, aber es löst sich nicht vom Ektoderm, sondern es bildet eine Blase, deren Inneres von lockerem Bindegewebe und Flüssigkeit prall gefüllt ist. Ektoderm und Entoderm entwickeln sich zu *Epithelien*, die mit scharfer Grenzlinie aneinanderstoßen. Das mesodermale Substrat verändert also die Topogenese wesentlich. Es wird eine *turgeszente Blase* mit epithelialer Wand gebildet und es erfolgt eine weitgehende Trennung von Ektoderm und Entoderm, die beide ihre positive Affinität zum Mesoderm beibehalten.

Noch mehr der Norm angenähert wird die Topogenese, wenn dieselbe Kombination aus viel Ektoderm, wenig Entoderm und etwas Mesenchymanlage besteht (Abb. 100 d—f). Dann wird das Entoderm sofort allseitig überwachsen. Später bildet das Entoderm eine epitheliale Blase im Innern der mit Mesenchym und Flüssigkeit erfüllten Ektodermkugel. In diesem Fall bildet sich also gleichsam ein Stück Darmrohr, das allseitig von Mesenchym und Flüssigkeit umgeben und nach außen von einer Epidermisschicht begrenzt ist.

Wie auch andere Versuche HOLTFRETERS zeigen, scheint eine normale Topogenese eines epithelialen Darmrohres nur dann möglich, wenn das darmbildende Blastem von Anfang völlig von Ektoderm umhüllt wird. Mit diesem verklebt es nirgends wegen der gegenseitigen negativen Affinität. Andererseits veranlaßt das *ventrale Mesoderm* eine *geordnete Epithelbildung* im entodermalen Blastem und die Entwicklung eines serösen Raumes um das Darmrohr.

Die Versuche HOLTFRETERS an den Blastemen des Entoderms, des Ektoderms und der ventralen Randzone haben folgende topogenetischen Faktoren aufgedeckt:

1. die anfänglich positive, später negative *Affinität* zwischen Ektoderm und Entoderm; einzig zwischen dem Epithel der Kopfdarmblase, das später die Auskleidung des Pharynx bildet, und dem Ektoderm bleibt eine positive Affinität bestehen;
2. die Unfähigkeit von Ektoderm und Entoderm, bei der Abwesenheit von Mesenchym geordnete Epithelien zu bilden;
3. die starke induktiv-formative Wirkung des ventralen Mesoderms auf die Epithelbildung von Epidermis und Darmrohr;
4. die Entwicklung turgeszenter Räume bei Anwesenheit des Mesenchyms;
5. die positive Affinität von Entoderm und Ektoderm zum Mesenchym.

c) *Ektoderm und dorsale Randzone*. In zahlreichen Experimenten hat HOLTFRETER kraniale (Kopf) oder spinokaudale (Rumpf) Stücke der dorsalen Randzone mit großen Stücken Gastrulaektoderm vereinigt. Das Organisatormaterial wurde meist vom Ektoderm umschlossen. Im Keiminneren erfolgten unregelmäßige Gestaltungsbewegungen, im Ektoderm traten keinerlei Faltenbildungen auf, wie sie beim isolierten reinen Ektoderm charakteristisch sind. Bei den kranialen Stücken war die Topogenese sehr atypisch und dementsprechend auch die Anordnung der zahlreichen ausdifferenzierten Organe.

Anders verhielten sich die spinokaudalen Stücke. Ganz analog war auch die Leistung reiner spinokaudaler Randzonenisolate ohne zugefügtes Ektoderm, wenn sie sich auf der Glasunterlage festsetzen konnten (Abb. 101a–c). Bei freischwebend gezüchteten Gebilden ist die Gestaltung weniger vollkommen. Deshalb sei sie auch an dieser Stelle besprochen. Wie schon früher erwähnt (s. § 75b), bilden diese «reinen» Isolate stets auch Ektoderm, das sich später zu Epidermis und Neuralgewebe weiterentwickelt. Es entstehen also auch auf diese Weise «kombinierte Blasteme» aus Ektoderm und Randzonenderivaten. Allen diesen kombinierten Blastemen ist gemeinsam die schon erwähnte starke Längsstreckung, wobei sich später im Medianbereich der Zellmasse Chorda und laterales Somitenmaterial abgliedert (Abb. 101c). Die spinokaudalen Stücke sind also einer gewissen *topogenetischen Selbstorganisation* fähig.

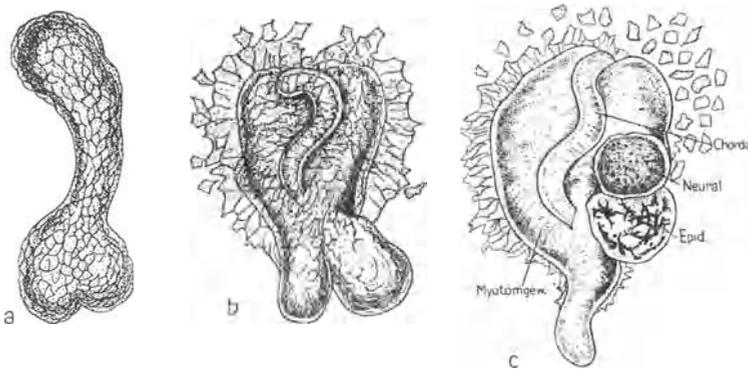


Abb. 101

Formveränderung eines isolierten Stückes der dorsalen Randzone (nach HOLTFRETER 1939). – a) Streckung und Buckelbildung. b) Anheftung am Boden und Sonderung der verschiedenen Bereiche. c) Differenzierung in Chorda, Somiten, Neural- und Epidermisgewebe.

Es bestehen demnach für die Hauptregionen der dorsalen Randzone deutliche Unterschiede in den topogenetischen Leistungen, wenn sie mit Ektoderm allein kombiniert werden. Für das dorsopharyngeale Material genügt das Ektoderm allein nicht, um eine normale Topogenese zu ermöglichen, auch wenn alle typischen Kopfgorgane induziert werden, während das spinokaudale Blastem im Verband mit Ektoderm oder auf einer Glasunterlage Ansätze zu topogenetischer Selbstorganisation zeigt.

d) *Entoderm und Randzone*. Kombinationen von Teilblastemen der Randzone und des Entoderms wurden bereits schon früher bei der Darstellung von HOLTFRETERS Isolationsexperimenten erwähnt (s. § 75ff.). HOLTFRETER hat sie allerdings nie genauer auf ihre topogenetische Leistung hin untersucht. Es scheint bei allen eine *dauernde positive Affinität zwischen mesodermalen und entodermalen Blastemen* bzw. Organen zu bestehen, denn HOLTFRETER erwähnt das Auftreten von Selbstisolation für diese Fragmente nicht. Die topogenetischen Leistungen von Randzone und Entoderm lassen sich am besten erkennen bei der Entwicklung der exogastrulierenden Keime, die HOLTFRETER

beschrieben hat (s. § 84). Im Verlaufe der Exogastrulation tritt das ganze Entoderm nicht in die ektodermale Keimblase ein, sondern stülpt sich nach außen vor. Bezeichnenderweise verliert die Randzone den Kontakt mit dem Entoderm nicht, sondern es wandert das Blastem der Randzone auf der entodermalen Unterlage in einem längsverlaufenden Strome gegen das kraniale Ende des exogastrulierten Entoderms. Es besteht also während der ganzen Gastrulation und auch nachher eine starke positive Affinität zwischen Randzone und Entoderm. Von besonderem Interesse ist die Topogenese des kranialen Bereichs. Der exogastrulierte Vorderdarm bildet später taschenartige Ausbuchtungen, die in Zahl und Lage den Schlundtaschen entsprechen. Im dorsalen Bereich kommt eine einigermaßen bilaterale Anordnung der Abkömmlinge des dorso-pharyngealen Blastems zustande. So zeigt sich hier eine erheblich bessere Topogenese dieses Blastems im Zusammenhang mit dem pharyngealen Blastem als im Verband mit dem Ektoderm.

Zwischen dem ektodermalen und dem marginalen Blastem der exogastrulierenden Keime nimmt die Affinität immer mehr ab. So löst sich das Ektoderm während der Gastrulation völlig von der Randzone, ohne von ihr irgendwelche induzierenden Impulse empfangen zu haben.

Es wäre aber nicht richtig, zu behaupten, es bilde sich während der Gastrulation eine negative Affinität zwischen Randzone und Ektoderm. Diese negative Affinität ist nur dort festzustellen, wo Randzone und Ektoderm in *derselben Keimschicht* liegen. Hier zeigt das Randzonenmaterial in der Tat während der Gastrulation eine zunehmende Tendenz, sich vom Ektoderm zu lösen. Umgekehrt entwickelt das Randzonenmaterial während der Gastrulation eine zunehmende positive Affinität zum Ektoderm, wo es als Urdarmdach mit der *Innenseite* des Ektoderms in Kontakt kommt. Es muß also bei der Beschreibung der Affinität unterschieden werden zwischen den Kräften, die bei verschiedenen Blastemen *innerhalb* derselben Zellplatte oder derselben Keimschicht auftreten, und solchen Kräften, die *zwischen den Oberflächen* verschiedener Zellplatten oder Keimblätter («Fazies») wirksam sind. Im ersten Falle könnten wir von einer *intrablastematischen* Affinität, im zweiten Falle von einer *interfazialen* Affinität sprechen.

So besitzt das gesamte Entoderm während der Gastrulation eine negative intrablastematische Affinität zum Ektoderm. Das Mitteldarmmaterial zeigt zudem späterhin eine negative interfaziale Affinität zur Epidermis, während diejenige des Kopfdarmepithels zur Epidermis positiv ist.

§ 96. Topogenese von Blastemen aus der Neurula

Im vorhergehenden Paragraphen haben wir uns vor allem mit den topogenetischen Faktoren befaßt, die bei der Gastrulation und dann bei der Bildung der mesodermalen und entodermalen Organe eine Rolle spielen. Die wichtigsten ektodermalen Blasteme (Neuralplatte und Epidermis) werden erst während der Gastrulation als Felder organisiert und sondern sich morphologisch voneinander

auf dem Stadium der Neurula. So sei im folgenden dargestellt, welche topogenetischen Faktoren bei diesen ektodermalen Gestaltungsvorgängen eine Rolle spielen. Diese lassen sich, wie bei den bis jetzt geschilderten Vorgängen, am besten aus der Entwicklung von Fragmenten ablesen (HOLTFRETER 1939b).

- a) *Neuralplatte mit reichlich Epidermis ohne mesodermale Unterlagerung, isoliert aus der Neurula* (Abb. 102a—c).

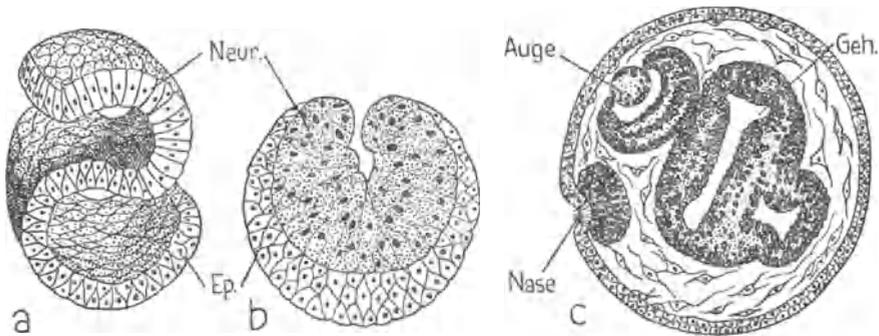


Abb. 102

Isolation eines größeren Teils der Kopfneuralplatte mit größerem Epidermisanteil (nach HOLTFRETER 1939b). — a) Unmittelbar nach Operation. b) Zusammenschluß der Zellen und Einrollung der Neuralplatte. c) Ausdifferenzierung eines Gehirnsfragments mit Auge und Nase im Innern der Hautblase.

Bei solchen Stücken schlägt sich die Epidermis kurz nach der Isolation um die Neuralsubstanz herum. Das neurale Blastem kontrahiert sich und senkt sich zur Grube ein. Die ganze Masse bildet ein saugnapfartiges Gebilde. Die äußere Oberfläche ist maximal verkleinert, die innere Oberfläche dagegen, die hier von Epidermis bedeckt wird, ist stark vergrößert. Dieses Bild findet sich auch in der Normalentwicklung. Nun zeigt das Isolationsexperiment, daß dieser Kontraktionstypus eine *autonome* Leistung des neuralen Blastems ist, die auch von völlig epidermisfreien neuralen Fragmenten vollbracht werden kann.

Später schließt sich die Epidermis über dem Neuralmaterial. Stammt dieses aus der künftigen Gehirnregion, so bilden sich nun Gehirnteile zum Teil mit völlig normal gebildeten Augen. Auch Nasengruben können in der Epidermis durch die angrenzenden Hirnteile induziert werden. Die Hautblase wird turgeszent und füllt sich mit Mesenchym und Pigmentzellen, die der mitisolierten Neuralleiste entstammen. Im ganzen genommen ist die Topogenese der Ektodermgebilde weitgehend normal, d. h. es ist in der Topogenese und auch in der Histogenese eine weitgehende Selbstdifferenzierung erfolgt.

- b) *Neurales Blastem aus der künftigen Hirnregion mit wenig Epidermis ohne oder mit Mesoderm* (Abb. 103a—c).

Ist die zur Verfügung stehende Epidermis zu wenig ausgedehnt, so bildet das neurale Blastem zunächst ebenfalls ein napfförmiges Gebilde. Dieses kann aber in der folgenden Phase vor der Epidermis nicht völlig überwachsen werden. Nach 1—2 Tagen beginnt das neurale Gewebe, während es sich zu Nervengewebe differenziert, aus seiner epidermalen Umhüllung herauszugleiten und löst sich schließlich völlig von der Epidermis. Es erfolgt also, ähnlich wie zwischen Ektoderm und Entoderm, eine völlige Selbstisolation der anfänglich fest verbundenen Gewebe. Die Abkömmlinge der Neuralleiste, Pigmentzellen und Mesenchym, ver-

bleiben dagegen in der Hautblase. Sie haben, wie zahlreiche Beobachtungen zeigen, eine dauernde positive Affinität zur Epidermis. Das freiliegende Hirnfragment entwickelt sich nicht so typisch wie in der Hautblase. Es bleibt kompakter, ein gelegentlich auftretendes Lumen bleibt spaltförmig. In der äußersten Schicht liegen Neuroblastenkerne, während sich dort normalerweise Nervenfasern entwickeln. Die Abschnürung einer Augenblase erfolgt, aber es bleibt bei der Bildung eines primären Bechers ohne den typischen Schichtenbau und ohne die Lichtsinneszellen der Retina.

Aus diesen Befunden ist zu schließen, daß die Umhüllung eines neuralen Fragmentes mit Mesenchym für die normale topogenetische und die histogenetische Entwicklung des Auges und der Hirnfragmente unerlässlich ist. Von der Umhüllung des Nervensystems scheinen auch hier gewisse induktiv-formative Wirkungen auszugehen.

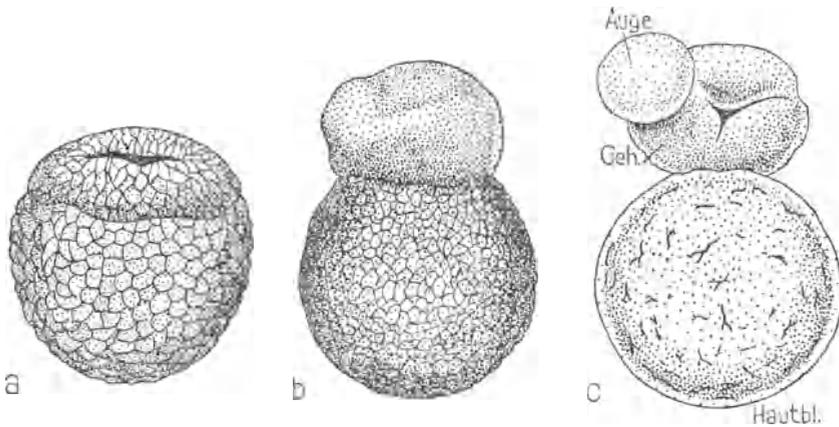


Abb. 103

Isolation der Kopfneuralplatte mit kleinem anhängendem Epidermisbezirk (nach HOLTFRETER 1939b). — a) Kugelförmige Vereinigung mit neuralem Gewebe. b) beginnende, c) fortgeschrittene Abschnürung.

Von besonderem Interesse ist der Umstand, daß die *Abschnürung der Augenblase* aus der Neuralplatte ein *autonomer* topogenetischer Vorgang ist. Dabei scheinen analoge Vorgänge abzulaufen, wie bei der Ablösung der Randzone vom Ektoderm, des Entoderms vom Ektoderm, der Neuralplatte von der Epidermis: es handelt sich auch hier um eine Selbstisolation eines Bereiches, bedingt durch Änderungen in der Affinität zwischen dem Blastem des Auges und der Neuralplatte.

Die völlige Selbstisolation von Neuralgewebe und Epidermis wird verhindert, wenn etwas myotomales Blastem beigegeben wird (Abb. 104a und b). Einerseits besitzt das Somitengewebe eine positive Affinität zur Epidermis und bleibt mit dieser verbunden, andererseits haftet auch das Neuralgewebe dauernd an der Muskulatur.

Die formativ-induktive Beeinflussbarkeit der Entwicklung des Augenbechers zeigt sich in all den Fällen besonders klar, in denen sich nur der Gehirnteil aus der Ektodermblase ausstülpte und der Augenbecher im Innern der

Blase verblieb. In dieser Lage differenziert sich der Augenbecher vollständig normal. Auch bei Fragmenten des Gehirnteils der Neuralplatte, die frei im Coelom von Larven gezüchtet wurden, zeigte der Augenbecher eine besondere Affinität zum Bindegewebe und zu der Coelomwand. In einem hohen Prozentsatz der Fälle fand das Auge Anschluß an die Coelomwand und lag tief im Bindegewebe, wo es sich ebenfalls normal entwickelte. Alle diese Befunde zeigen einerseits die formativ-induktive Bedeutung des Mesenchyms für die Genese des Augenbeckers und andererseits dessen positive Affinität zum Bindegewebe.

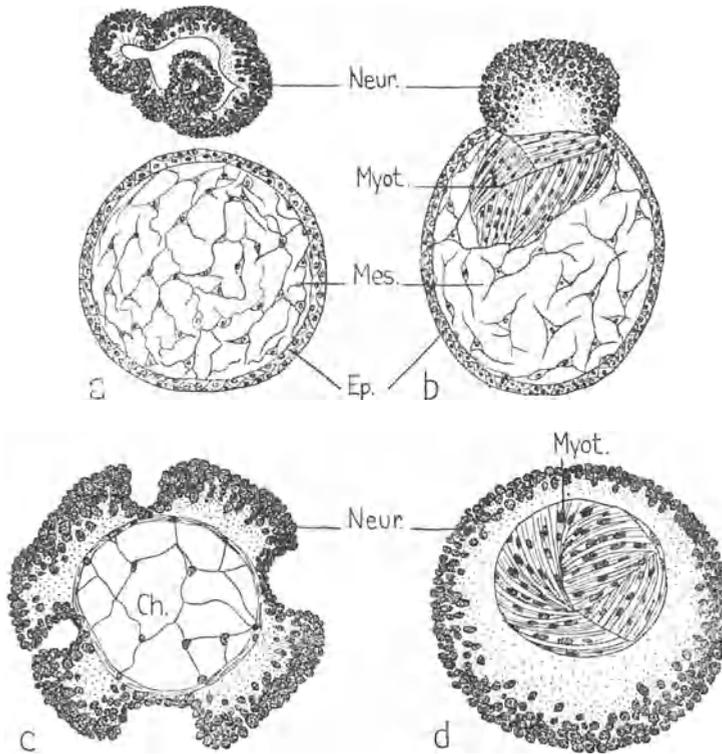


Abb. 104

Topogenese von Neuralblastem in Abhängigkeit von den Nachbargeweben (nach HOLTFRETER 1939b). — a) Am isolierten Neuralteil hat sich eine nackte Augenblase vorgestülpt. In der Hautblase Mesenchym und Melanophoren. b) Die auf Muskulatur sitzende Neuralmasse ist pilzförmig gestaltet und ist nicht abgeschnürt. c) Auf Chorda bildet die Neuralschicht grubenförmige Einsenkungen. d) Das nackt auf Muskulatur liegende Neuralgewebe entwickelt kein Lumen.

c) *Neuralplatte mit Myotomen oder Chorda* (Abb. 104c und d).

Wird Neuralplatte mit etwas Blastem der Rumpfmotome isoliert, so bildet das neurale Blastem keine napfförmige Masse, sondern verklebt in ganzer Fläche mit dem Somitenmaterial. Es kann die sich differenzierenden Myotome sogar völlig umwachsen. Das zentrale Muskelpaket wird in solchen Fällen allseitig von einem dicken Polster von Nervensubstanz umhüllt, bei dem die Fasern zentral, die Kerne peripher liegen.

Ein Fragment neuralen Blastems, das mit einem Stück reiner Chorda isoliert wird, hat die Tendenz, sich der Chorda möglichst in epithelialer Schicht anzuschließen. Ist verhältnismäßig viel Neuralgewebe vorhanden, so staut es sich, bildet aber auch hier kein glattwandiges Polster, sondern es entstehen grubenförmige Vertiefungen oder sogar geschlossene Lumina.

Demnach hat das neurale Blastem im Explantat die *Tendenz, sich auf dem Blastem der Somiten massig* anzuhäufen, während es sich *auf Chordagewebe* möglichst *epithelial* auszubreiten sucht. Das Neuralgewebe verhält sich also sowohl zu den Somiten als auch zu der Chorda stark *positiv affin*. Aber die Somiten rufen im Neuralgewebe eine *Massierung* hervor, während die Chorda *epithelisierend* wirkt. Bei gleicher Affinität ist also die formativ-induktive Wirkung von Somiten und Chorda recht verschiedenartig. Diese Befunde an isolierten Blastemen bestätigen die Folgerungen aus zahlreichen anderen Experimenten (s. § 91) in jeder Beziehung.

§ 97. Normale Topogenese von Gastrulation und Neurulation

Die Aufgabe dieses Paragraphen ist es, auf Grund der in den vorangehenden Paragraphen zusammengestellten Experimentalbefunde eine Übersicht über die wichtigsten Gestaltungsfaktoren von Gastrulation und Neurulation zu geben. Dabei soll versucht werden, die Einzelbefunde so weit als möglich zu einem abgerundeten Bild zusammenzufügen. Denn nur ein solches Bild ermöglicht es, neu hinzukommende Befunde auf ihre Bedeutung für unsere Vorstellungen von den Faktoren der Topogenese von Gastrulation und Neurulation richtig auszuwerten.

Der Gastrulationsvorgang führt die *einschichtige* Keimblase der Blastula in die *dreischichtige* turgeszente Keimblase der Endgastrula über. Sowohl das Ektoderm als auch das Chordamesoderm dieses Stadiums sind epitheliale Blasteme und das Entoderm, das den voluminösen Urdarm umkleidet, ist im Bereich des Kopfdarmes und der seitlichen Urdarmwände ebenfalls epithelial ausgebreitet. Einzig der entodermale Urdarmboden bleibt relativ massiv. Wenn die Gastrula in die Neurula übergeht, ändert sich der Schichtenbau nicht wesentlich, nur innerhalb der Schichten vollziehen sich einige wichtige Sonderungs- und Gestaltungsvorgänge. Im Ektoderm trennt sich das neurale Blastem vom epidermalen Blastem ab, im Chordamesoderm die Chorda vom übrigen Mesodermmantel. Dieser beginnt sich in Somiten zu gliedern. Mit dieser Aussonderung von Organblastemen ist eine stärkere Modellierung des ganzen Keimes und seiner Bereiche verbunden, so daß am Ende der Neurulation die Grundzüge der Embryonalform deutlich werden: *die embryonale Grundgestalt*.

Bezeichnend für all diese Formveränderungen ist, daß sie nicht durch lokalisierte Zellvermehrungen oder durch Wachstum hervorgerufen werden, sondern daß es in erster Linie *amöboide Bewegungen* ganzer Zellverbände oder Blasteme sind.

a) *Die Beteiligung der Blasteme bei der Gastrulation*1. *Entoderm*

Eine *passive Verlagerung* des vegetativen Blastems (des Entoderms) ins Keiminnere setzt schon zu Beginn der eigentlichen Gastrulation ein. Auf dem Blastulastadium breiten sich das animale und das marginale Blastem so stark aus, daß die Grenze zwischen Entoderm und Marginalzone vegetativ vom Äquator zu liegen kommt. Gleichzeitig verkleinert sich die äußere Oberfläche des Entoderms und die innere wölbt sich stark gegen das Blastocoel vor (Abb. 65). Bei diesem Vorgang spielen marginales und animales Blastem eine aktive Rolle, indem sie das vegetative Blastem vegetativwärts und blastocoelwärts drücken.

Mit dem Einsetzen der Gastrulation kontrahiert sich der Ring des marginalen Blastems (VOGT 1922 a, b) und preßt das Entoderm dank seiner subäquatorialen Lage weiter ins Keiminnere. Wird der animale Pol frühzeitig entfernt, so kommt der marginale Ring zu hoch zu liegen und schiebt das Entoderm nach außen. Es scheint also die Randzone die Ausstülpung des Entoderms aktiv zu fördern. Der Keim «exogastruliert» (VOGT 1922a, HOLTFRETER 1933a). Das vegetative Blastem verhält sich aber nicht ausschließlich passiv während der Gastrulation.

Eine *aktive Verlagerung* des Entoderms erfolgt von der *Invaginationsgrube* aus. Diese bildet sich nicht an der Grenze von marginalem und vegetativem Blastem, sondern im pharyngealen Bereich des Entoderms (VOGT u. a.). Ähnlich wie bei der isolierten Neuralsubstanz bilden die flaschenförmigen Zellen des Blastems der Urmundgrube autonom (VOGT 1929, LEHMANN 1932) ein saugnapfartiges Gebilde mit sehr verkleinerter Außenrinde und vergrößerter Fläche gegen das Blastocoel. Was die Zellen der Invaginationsgrube veranlaßt, sich zum eigentlichen Schlauch des Urdarmes umzuformen, ist noch unbekannt. Da der Schlauch nur bei günstigen dynamischen Konstellationen entsteht (zum Beispiel normale Lage der Marginalzone, normale Bewegung der Nachbarschaft bei Transplantaten), und da er sich bei ungünstigen Verhältnissen überhaupt nicht bildet (Exokeime, zum Wirt gegenläufige Orientierung von Transplantaten), so kann immerhin gesagt werden, daß die autonomen Tendenzen des pharyngealen Blastems relativ schwach sind und der Unterstützung durch umgebende topogenetische Faktoren bedürfen. Sehr bald nach Beginn der Invagination weitet sich der Urdarmschlauch zu einer epithelialen Blase (Abb. 105b). Dies scheint eine autonome Leistung zu sein, denn auch isoliertes Pharynxmaterial bildet dünnwandige turgeszente Blasen (MANGOLD 1936, HOLTFRETER 1933a). Parallel mit der Urdarmausweitung geht die Reduktion des Blastocoellumens. Es spielen sich in dieser Phase Sekretions- und Resorptionsvorgänge ab, die in ihrem Verlauf noch nicht genauer untersucht wurden.

Da der Vorderrand des pharyngealen Blastems der Innenfläche des Ektoderms in engem Kontakt (Gastrulationsfurche, Abb. 65) folgt, muß auf eine *starke positive interfaziale Affinität* zwischen Entoderm und Ektoderm geschlossen werden. Ebenso scheinen die Seitenwände des sich bildenden Ur-

darmes, die sich dem Mesoderm entlang nach dorsal flächenhaft ausbreiten, eine positive interfaziale Affinität zum Mesoderm und zur Chorda zu besitzen.

Aus dieser Zusammenstellung ersehen wir, daß bei der Umgestaltung des vegetativen Blastems der Blastula zum Entoderm der Endgastrula eine ganze Reihe von topogenetischen Faktoren zusammenwirkt. Teils sind es korrelativ bedingte Vorgänge, wie die Invagination des Entoderms, teils autonome, wie die Bildung der Pharynxblase und der Urdarmwände. Diese amöboiden Gestaltungsvorgänge werden ferner gesteuert durch die Affinitäten, die phasenspezifisch auftreten und die zum Beispiel bewirken, daß sich das Pharynxmaterial interfazial an das Ektoderm, die Urdarmwände an das Mesoderm anlagern.

2. Randzone

Es wurde bereits erwähnt, daß sich die Randzone schon auf dem Blastulastadium bis in den subäquatorialen Bereich ausbreitet und daß sie sich zu Beginn der Gastrulation zu kontrahieren beginnt. Sobald das dorsopharyngeale Material die Urmundlippe passiert hat, folgt die eigentliche Randzone,

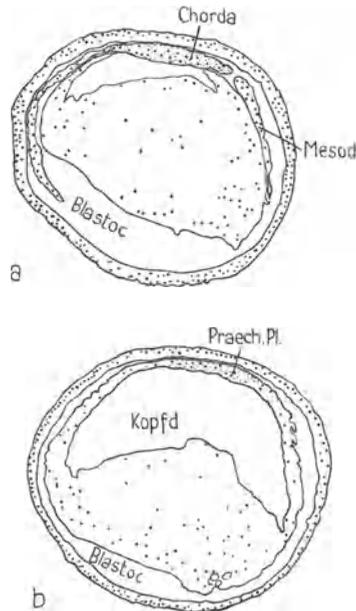


Abb. 105

Topographie der Blasteme in der späten Gastrula. Querschnitte. — a) Rumpffregion. Chordamesodermmantel als dünne epitheliale Platte zwischen Entoderm und Ektoderm. b) Kopfdarmblase mit prächordaler Platte (Orig.).

die bis zu diesem Zeitpunkt mit dem Entoderm in intrablastematischer Verbindung stand. Nun bleibt dieser Kontakt nur noch in der Mediane gewahrt. Denn das dorsopharyngeale Material ist nach kranial mit dem Entoderm, nach kaudal mit der Randzone verbunden, lateral aber löst sich dieser Kontakt. Hier erscheint eine negative intrablastematische Affinität zwischen Randzone

und Entoderm. Das Mesoderm schiebt sich als dünne epitheliale Lamelle zwischen Entoderm und Ektoderm (Abb. 105a). Es besitzt, wie die Exogastrulaversuche zeigen, eine positive interfaziale *Affinität* zum Entoderm und verhält sich anfänglich interfazial indifferent, später interfazial positiv affin zum Ektoderm. Wie Explantat-, Transplantat- und Exogastrulaversuche klar zeigen, ist das *Streckungsvermögen* der Randzone autonom, es ist besonders ausgesprochen im spinokaudalen Bereich. Ebenso ist die starke Tendenz, sich von der Keimoberfläche ins Innere, sogar ohne Bildung einer Lippe (LEHMANN 1932), zu verlagern, allen implantierten Randzonenstücken eigen. Es besteht kein Zweifel, daß dieses Blastem viel stärkere autonome Gestaltungstendenzen besitzt als das pharyngeale Blastem.

Dagegen ist die *epitheliale Ausbreitung des Mesoderms*, die entscheidend für dessen eigene Topogenese und auch diejenige des ganzen Keimes ist, abhängig von der Anordnung des Ektoderms und des Entoderms. Ein Vergleich der Mesodermtopogenese bei Exogastrulae und bei Organisatortransplantaten zeigt, daß die normale epitheliale Anordnung nur dann zustande kommt, wenn sich das Mesoderm interfazial zwischen Ektoderm und Entoderm ausbreiten kann. Sobald nun diese Ausbreitungsbewegung des Mesoderms auf dem Entoderm in Gang gekommen ist, geht sie weiter bis zur Neurulation, d. h. bis der gesamte Mesodermmantel die Pharynxzone erreicht hat. Vermutlich dürfte dieser Prozeß so lange dauern, bis die verfügbare Entodermfläche vom Mesoderm besetzt ist. Denn verschiedene Versuche zeigen deutlich, daß es nicht die Menge des noch außen liegenden marginalen Blastems ist, das über die weitere Einrollung des Mesoderms entscheidet, sondern offenbar ein gewisser *Sättigungszustand*, der im Innern erreicht wird. Der außen bleibende Überschub entwickelt sich ohne weiteres zu Ektoderm (WANG 1933) (s. § 81).

Gegen Ende der Gastrulation entwickelt sich eine negative intrablastematische Affinität zwischen Mesoderm und Ektoderm, während umgekehrt die interfaziale Affinität besonders im dorsalen Bereich immer stärker positiv wird (s. Neurula).

Der Hauptanteil der Randzone am Gastrulationsgeschehen liegt vor allem in ihrer starken autonomen Gestaltungsfähigkeit. Immerhin genügt diese nicht allein, um die normale Mesodermtopographie herbeizuführen. Hier greifen die Affinitäten zum Ektoderm und zum Entoderm ein, die für die epitheliale Ausbreitung des Mesoderms bestimmend sind.

3. Ektoderm (animales Blastem)

Aus dem vielschichtigen unregelmäßigen Epithel der Blastula bildet sich zu Beginn der Gastrulation ein glattes, einschichtiges Epithel. Dies ist, allen Experimentalbefunden nach zu schließen, eine autonome Leistung. Mit dem Fortschreiten der Gastrulation breitet sich das Ektoderm stark in der Fläche aus. Die *Tendenz zur Flächenvergrößerung* ist gleichfalls autonom, dagegen ist die *glatte und faltenlose Ausbreitung* des wohlgeordneten Epithels nur möglich, wenn *mesodermale* Unterlagerung vorhanden ist. Dies wird besonders deutlich gegen das Ende der Gastrulation.

Gegen Ende der Gastrulation verdickt sich das Ektoderm zu einem hohen Zylinderepithel im dorsalen Bereich, während es sich im ventralen Bereich abflacht. Ob dieser Vorgang bereits unter dem Einfluß des Mesoderms steht, kann nicht sicher gesagt werden, es ist aber wahrscheinlich. Sobald die Rückenrinne erscheint, verklebt das Ektoderm in ihrem Bereich mit der unterlagernden Chordaplatte. Es erscheint hier eine starke interfaziale Affinität zwischen Chorda und Neuralplattenektoderm, die längere Zeit bestehen bleibt.

Auch das Ektoderm, das zu Gastrulationsbeginn noch keine deutlichen Differenzierungstendenzen aufweist, ist also bereits im Besitz von autonomen topogenetischen Tendenzen (Ausbreitung), die allerdings der Steuerung bedürfen. Die weiteren topogenetischen Veränderungen während der Gastrulation scheinen eine Folge des Funktionszustandes zu sein, der durch die Unterlagerung induziert wird.

Aus dieser Übersicht ergibt sich zunächst, daß die Blasteme zu Gastrulationsbeginn nicht nur Träger bestimmter morphogenetischer Funktionszustände sind, sondern zu gleicher Zeit auch Träger ausgesprochener topogenetischer Tendenzen, die in einem typischen phasenspezifischen Ablauf erscheinen. Die Frage, wieweit die Differenzierungstendenzen der Blastemfelder und topogenetischen Tendenzen miteinander verknüpft sind, soll in einem besonderen Paragraphen erörtert werden.

b) *Topogenese der Blasteme während der Neurulation*

Die *Topogenese der Neuralplatte* ist deshalb von besonderem Interesse, weil sie an einen Funktionszustand gebunden ist, der sich erst während der Gastrulation im Ektoderm entwickelt. Zunächst erfolgt die unsichtbare blastematische Selbstorganisation des Ektoderms unter dem Einfluß des unterlagernden Urdarmdaches, bis schließlich am Ende der Gastrulation zwei immer noch unsichtbare, aber schon scharf begrenzte Areale entstanden sind: der neurale und der epidermale Bereich. Diese Blasteme unterscheiden sich, abgesehen von ihren Differenzierungstendenzen, die erst viel später verwirklicht werden, durch einige *grundverschiedene topogenetische Tendenzen*, die sich während der Neurulation äußern. Die *Zellformen* sind verschieden: die neuronalen Zellen sind hoch prismatisch mit starker Neigung zur Bildung von Kolbenzellen, die epidermalen flach und polyedrisch. Die *Gestaltungstendenzen* weichen voneinander ab: neurale Blasteme ordnen sich in massiven Platten unter Verkleinerung der äußeren und Vergrößerung der inneren Oberfläche (Abb. 102); epidermale Blasteme flachen sich zu epithelialen Verbänden (Abb. 102) ab, die keine Tendenz haben, sich von der Keimoberfläche abzulösen. Schließlich ändert sich auch die *intrablastematische Affinität*, die zwischen Epidermis und Neuralblastem bis zum Stadium der Endgastrula positiv war: sie wird nun in zunehmendem Maße negativ. Alle diese topogenetischen Tendenzen treten auf dem Stadium der Neurula um so vollkommener in Erscheinung, je vollständiger die unsichtbare blastematische Feldorganisation des neuroepidermalen Bereiches war.

Bei der *Gestaltung der Neuralplatte und des Neuralrohres* sind die erwähnten topogenetischen Tendenzen des neuralen Blastems beteiligt, zugleich mit den formativ-induktiven Wirkungen des Urdarmdaches, auf die wir schon früher hingewiesen hatten (s. § 91). Schon bei der späten Gastrula erscheint im Gebiet der künftigen Neuralplatte die Rückenrinne. Hier setzt die positive interfaziale Affinität zwischen Chorda und Neuralblastem ein. Denn es sind die abgeflachten Neuralzellen, die mit der darunterliegenden Chordaanlage verkleben und so die rinnenartige Vertiefung in der Neuralplatte entstehen lassen (s. §. 91). Zugleich beginnt das neurale Blastem sich lateral von der Chorda zu verdicken, ein Vorgang, der auf den autonomen Tendenzen und der anziehenden Wirkung des Somitenblastems beruht. Zugleich bewirkt das unterlagernde Urdarmdach eine straffe epitheliale Ordnung im neuralen Blastem. Nun grenzt sich die Neuralplatte scharf von der Epidermis ab, dank der immer negativer werdenden intrablastematischen Affinität zur Epidermisanlage. Zugleich wulstet sich der rundliche Teil der Platte, der auch das Blastem der Neuralleiste enthält, immer stärker auf und es setzt der autonome Prozeß ein, der zu der starken Verkleinerung der äußeren und der Vergrößerung der inneren Oberfläche führt. Die epithelisierende Wirkung der Chorda und die massierende und polarisierende Wirkung des Somitenblastems sorgen für eine Anhäufung des Neuralblastems in den Seitenmassen des sich bildenden Neuralrohres. Schließlich löst sich die Epidermis völlig vom Neuralrohr. Nun wandern die Zellen der *Neuralleiste* entsprechend ihrer veränderten Affinität und ihren anders gewordenen Gestaltungstendenzen aus dem Neuralrohr aus und verteilen sich entsprechend ihrer neuen Affinität unter der Epidermis und zwischen Neuralrohr und Somiten (ROSIN 1943).

Im ventralen Bereich der Vorderhirnanlage bekommt das *Augenblastem* eine negative Affinität zum Neuralblastem und stülpt sich autonom ventralwärts. Ob diese Ausstülpung paarig oder unpaarig vor sich geht, wird durch die Topographie der mesentodermalen Blasteme im Bereich der Mandibulartasche bestimmt (LEHMANN 1938, ALDERMAN 1938).

Überschauen wir die Topogenese der Neuralplatte, so sehen wir, wie bei allen Formbildungsvorgängen autonome Leistungen des neuralen Blastems und induktiv-formativ-induktive Wirkungen des Urdarmdaches eng ineinandergreifen. Bei der Topogenese der Neuralanlage ist das Prinzip «der kombinativen Einheitsleistung teilweise gleichsinniger Tendenzen» in vielfältiger Weise verwirklicht.

Die Topogenese von Chorda und Mesoderm schreitet entsprechend derjenigen des Neuralblastems während der Neurulation rasch voran. Der mediane Streifen des Urdarmdaches sondert sich vom lateralen Mesoderm kranial als prächordale Platte und daran anschließend als Chorda und verklebt zugleich mit der Neuralplatte. Als stabilstes Formelement im Keime übernimmt die Chorda eine führende Rolle bei der Längsstreckung der Neurula und des Embryos. Ihr Streckungsvermögen ist kaudokranial gestaffelt, das heißt, es ist am stärksten im Kaudalbereich und wird nach kranial allmählich geringer, genau entsprechend der verschiedenen Streckung der Körperteilen in der embryonalen Formbildung. Zugleich übt die Chorda formativ-induktive Wir-

kungen auf die sich entwickelnden Somiten aus, indem sie deren normale Formbildung und Differenzierung begünstigt (YAMADA, § 85). Die segmentale Gliederung der Somiten scheint nur unter relativ günstigen topogenetischen Bedingungen zustande zu kommen. (Bei Isolaten und Exokeimen unterbleibt sie, auffallenderweise ist sie bei chordalosen Keimen, die sich nach Li-Behandlung entwickelt hatten, nicht verändert.) Neben der Chorda scheinen die Somiten eine wesentliche Rolle bei der Modellierung des Embryos zu spielen.

Bei der *Topogenese des Entoderms* fällt die starke *Volumenreduktion* des Urdarmes auf. Es ist möglich, daß die Stabilität der Keime während der Gastrulation durch den turgeszenten Urdarm mitbedingt wird. Nun wird diese Rolle eines Stützelementes übernommen durch die Achsenorgane: Neuralrohr, Chorda und Somiten. Nur im Kopf bleibt ein Darmabschnitt blasig und turgeszent: der Pharynx. Hier spielen sich einige weitere wichtige Gestaltungsvorgänge ab: die Bildung der Schlundspalten und Schlundbogen, die wohl eine wichtige Grundlage für die normale Topogenese des einwandernden Mesektoderms abgeben.

Aus dem Vorstehenden ergibt sich, daß auch bei der Topogenese der Neurula autonome und korrelative Leistungen der Blasteme eng ineinandergreifen. Gerade beim Ablauf der Neurulation wird es klar, daß nicht allein der Gehalt an Differenzierungstendenzen für die normale Formbildung der Blasteme entscheidend ist, sondern daß bei vielen Anlagen die Ordnung der topogenetischen Faktoren ebenso ins Gewicht fällt.

§ 98. *Topogenetische und organogenetische Tendenzen in den Blastemfeldern der Gastrula*

Nach der Übersicht über autonome und korrelative topogenetische Leistungen während der Gastrulation und der Neurulation stellt sich die Frage, wie eng die *topogenetischen Tendenzen* und Kräfte eines Blastems mit den *Differenzierungstendenzen* verknüpft sind. Für die Blastemfelder der Gastrula stellt sich zunächst einmal die Frage, ob einem Reichtum an Differenzierungstendenzen auch ein Reichtum an topogenetischen Tendenzen entspricht und umgekehrt.

Schon eine knappe Übersicht wird uns zeigen, daß sich keine allgemeine Regel aufstellen läßt. Bei jedem Blastem liegen die Verhältnisse andersartig. Das *neuroepidermale* Blastem besitzt, wenn überhaupt, nur sehr schwache epidermale und neurale Tendenzen. Dagegen sind deutliche autonome Ausbreitungstendenzen vorhanden. Beim *vegetativen Blastem* scheint ein reiches Muster an Differenzierungstendenzen vorhanden zu sein, und zwar für sämtliche Darmabschnitte. Dagegen sind die topogenetischen Tendenzen relativ schwach. Eine geringe Tendenz für die Bildung der Invaginationsrinne, ferner für die Bildung der Urdarmwände bedarf kräftiger Unterstützung durch die Randzone und die allgemeine Topographie der übrigen Blasteme. Beim *marginalen Blastem* sind ebenfalls reiche Differenzierungstendenzen vorhanden. In diesem

Zellverband treten aber auch die stärksten topogenetischen Tendenzen, die den Gastrulationsvorgang maßgebend bestimmen, auf.

Wie aus der vorstehenden summarischen Übersicht hervorgeht, besteht zwischen Ausbildung topogenetischer und organogenetischer Tendenzen in den Blastemen der Gastrula kein greifbarer Zusammenhang. Betrachtet man jedoch die Leistungen der Blasteme zusammenfassend, so darf gesagt werden, daß die topogenetischen Tendenzen der drei Hauptblasteme bei der Gastrulation in sehr zweckmäßiger Weise ineinandergreifen und *daß nur durch die Zusammenarbeit der drei Bereiche die normale Topographie der Keimblätter gewährleistet wird*. Hieraus ergibt sich ein Gesichtspunkt für die Einordnung der mannigfaltigen Einzelbefunde.

Andererseits sind die drei großen Blasteme der Keimblätter, unabhängig von ihrem Reichtum an Einzeltendenzen, nicht nur als *topogenetische Einheiten*, sondern auch als *organogenetische Einheiten* im Sinne von Verwandtschaftskreisen aufzufassen (s. § 77). Die drei Verwandtschaftskreise, die bei der jungen Gastrula in engem intrablastematischen Kontakt stehen, lösen sich während der Gastrulation voneinander, und zwar auf Grund ihrer verschiedenartigen Bewegungen und Affinitäten. Ihre verschiedenen topogenetischen Leistungen kommen zustande auf der Grundlage plasmatischer Differenzen, die wahrscheinlich schon auf dem Eistadium angelegt werden (s. § 77).

Kaum sind diese Blasteme gesondert, so treten innerhalb der Keimblätter neue Blastemfelder auf: im Ektoderm das neurale und das epidermale Feld, im Urdarmdach das chordale und das myotomale Feld. Damit im Zusammenhang erscheinen neue topogenetische Tendenzen und Affinitäten. Die Folge ist die Abgliederung der Neuralplatte, der Augen, der Chorda und der Myotome. *Ganz allgemein läßt sich also sagen, daß die Voraussetzung für topogenetische Sonderungsvorgänge die vorhergehende Sonderung unsichtbarer Funktionszustände in den betreffenden Blastemen ist*. Es muß der unsichtbare Sonderungsvorgang im betreffenden Territorium einen neuen biochemischen Aktivitätszustand schaffen. Dieser löst seinerseits physikalisch-chemische Zustandsänderungen in den Grenzflächen aus und bewirkt damit eine Änderung der Affinitäten. Zugleich wird damit auch die Art des amöboiden Gestaltungsvermögens bestimmt, soweit dieses nicht von korrelativen Wirkungen abhängt. Damit ist die Grundlage für einen neuen Formbildungs- und Sonderungsvorgang geschaffen.

Ob aber die Faktoren, die eine blastematische Sonderung auf frühen Stadien bewirken, zum Beispiel die Sonderung des Entoderms vom Mesoderm, dieselben sind, welche auch die Differenzierung steuern, kann heute noch nicht gesagt werden. Es dürfen also die Faktoren der embryonalen Topogenese nicht ohne weiteres mit den definitiven Differenzierungstendenzen identifiziert werden. Immerhin ist es auffallend, wie stark bestimmte topogenetische Tendenzen an bestimmte Blasteme aus einem einheitlichen organogenetischen Verwandtschaftskreis gebunden sind. Hier wird die weitere experimentelle Analyse einzusetzen haben.

3. Kapitel

**Gastrulation und Neurulation
unter dem Einfluß kernbedingter Störungen**

§ 99. *Abgestufte Reihe von Entwicklungsleistungen disharmonischer
Kernplasmakombinationen*

Schon bei der Blastulabildung versagen, wie wir sahen, gewisse disharmonische Kernplasmakombinationen (s. § 70). Eine größere Anzahl solcher Kombinationen gelangt, wie BALTZER (1930–40) und seine Mitarbeiter fanden, nicht über die Phase der Gastrulation-Neurulation oder die Embryobildung hinaus.

Drei verschiedene Kombinationen wurden untersucht. Die *Andromerogone* sind Keime, die mit arteigenem Spermia hergestellt, haploid sind und sich nur mit einem haploiden Chromosomensatz des Spermias entwickeln, da sie unmittelbar nach der Befruchtung des Eikerns beraubt wurden. Diese *homospermen haploiden* Keime zeigen im ganzen eine deutlich reduzierte Entwicklungsleistung. Schon während Gastrulation und Neurulation bleiben verschiedene Keime stehen und sterben schließlich ab, Embryonalstadien werden noch ab und zu erreicht, dagegen gelangen haploide Urodelenkeime nur ausnahmsweise bis zur Metamorphose (FANKHAUSER 1937 und 1938). Die Entwicklungsleistung dieser homospermen Hapliden scheint bei den verschiedenen Arten der Urodelen nicht gleichartig zu sein. Haploide Keime von Axolotl (STAUFFER 1945) und Triturus kommen nur ausnahmsweise bis zur Embryobildung, während haploide Tritonkeime die Embryonal- und Larvenphase häufiger erreichen.

Daraus darf geschlossen werden, daß allein schon die Halbierung des normalen Chromosomensatzes die Leistungsfähigkeit des Urodelenkeims merklich herabsetzt. Welche Funktionen der embryonalen Blasteme in diesen Fällen besonders stark gestört sind, ist bis jetzt nicht ermittelt worden.

Bei *heterospermen Andromerogonen* oder Bastardmerogonen sind die Entwicklungsleistungen noch stärker reduziert (BALTZER 1940a). Am weitesten, nämlich bis zum Embryo mit Kiemenbuckel, geht die Kombination taeniatus-Plasma \times alpestris-Kern. Die cristatus-Gruppe (Abb. 106; 5, 7) (cristatus-Kern \times taeniatus-Plasma oder \times alpestris-Plasma) erreicht das Stadium des Embryos mit 3–4 Mesodermsegmenten, während alpestris-Plasma \times palmatus-Kern nur bis zu Schluß der Neuralwülste gelangt.

Die *heterospermen diploiden Bastardkombinationen* zeigen die größte Mannigfaltigkeit der Entwicklungsleistungen. Palmatus $\text{♀} \times$ cristatus ♂ (106; 4) und

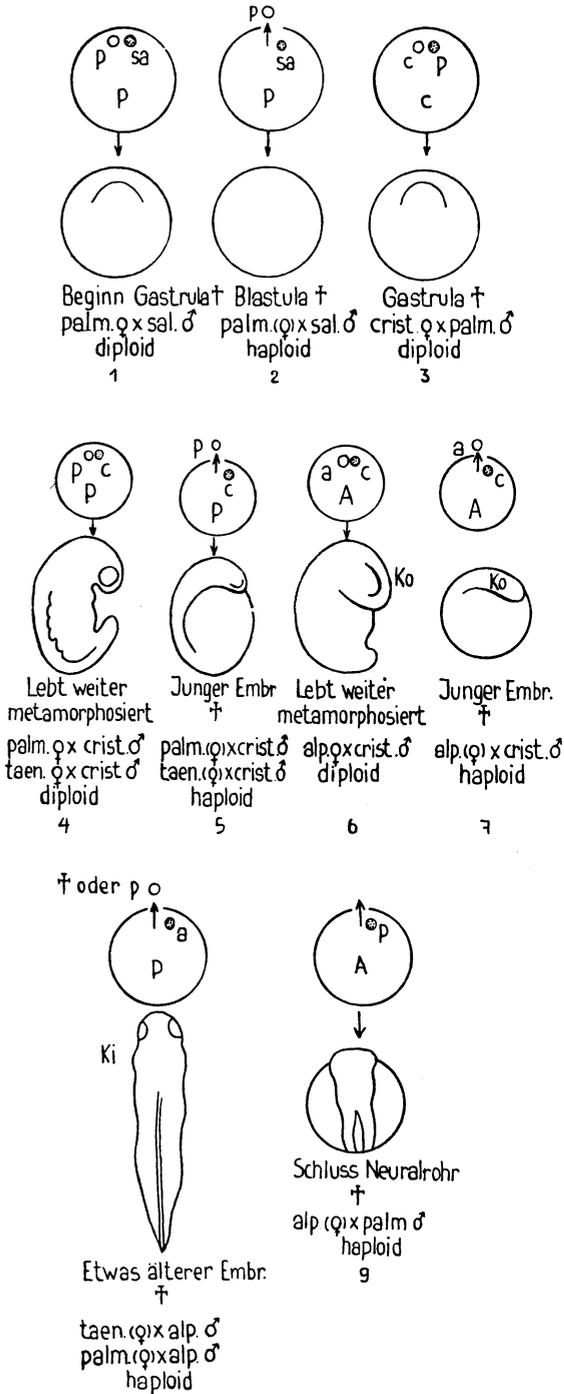


Abb. 106

Abgestufte Entwicklungsleistungen disharmonischer Kernplasmakombinationen (BALTZER 1940a).—1. Letaler diploider Gattungsbastard Triton ♀ × Salamandra ♂ p = palmatus-Eikern, sa = Salamandra-Spermakern. P = palmatus-Plasma. Beide Kerne verbleiben im Ei. 2. Letaler Bastardmerogon der gleichen Kombination. p = palmatus-Chromatin als Reifungsspindel abgesogen. sa = Salamandra-Spermakern. Nur dieser verbleibt im Ei. 3. Letaler diploider Artbastard Triton cristatus ♀ × palmatus ♂, c = cristatus-Eikern, p = palmatus-Spermakern. C = cristatus-Plasma. Beide Kerne verbleiben im Ei. 4. Normale Entwicklung des diploiden Bastards Triton taeniatus (oder palmatus) ♀ × cristatus ♂. p = palmatus (bzw. taeniatus). c = cristatus-Spermakern. P = palmatus-Plasma. Beide Kerne verbleiben im Ei. 5. Letale Bastardmerogone der gleichen Zusammensetzung. p = palmatus-Eichromatin (bzw. taeniatus-Chromatin) als Reifungsspindel abgesogen. Nur der artfremde Spermakern verbleibt im Ei. 6. Normale Entwicklung des diploiden Tritonbastards alpestris ♀ × cristatus ♂. a = alpestris-Eikern; c = cristatus-Spermakern. Beide Kerne verbleiben im Ei. 7. Letaler Bastardmerogon der gleichen Zusammensetzung. a = alpestris-Eichromatin, abgesogen. c = cristatus-Spermakern. Nur dieser verbleibt im Ei. 8. Spätere Letalität der merogonischen Bastardkombination Triton taeniatus (bzw. palmatus)-Plasma + alpestris-Spermakern t (oder p) = taeniatus (bzw. palmatus)-Eichromatin, abgesogen. a = alpestris Spermakern. Nur dieser verbleibt im Ei. 9. Frühembryonale Letalität des reziproken merogonischen Bastards. a = alpestris-Eichromatin, abgesogen. p = palmatus-Spermakern. Nur dieser verbleibt im alpestris-Ei. Die Neuralplatte schließt sich nur teilweise, dann degeneriert der Keim.

alpestris ♀ × cristatus ♂ (106; 6) entwickeln sich über die Metamorphose, cristatus ♀ × palmatus ♂ (106; 3) geht in fast allen Fällen während der Gastrulation zugrunde, immerhin überwinden einzelne Individuen als «Durchbrenner» die kritische Phase und entwickeln sich normal weiter. Palmatus ♀ × Salamandra ♂ (Abb. 106; 1) bleibt fast ausnahmslos zu Beginn der Gastrulation stehen.

Somit sind gewisse disharmonische Kernplasmakombinationen einer mehr oder weniger beschränkten Entwicklungsleistung fähig, die für die betreffende Kombination charakteristisch ist. Es läßt sich eine abgestufte Reihe solcher Entwicklungsleistungen aufstellen:

1. Typus: Stehenbleiben und Zerfall als junge Gastrula (Abb. 106; 1).
2. Typus: Entwicklungseinstellung während der Gastrulation (Abb. 106; 3).
3. Typus: Stehenbleiben als späte Neurula (Abb. 106; 9).
4. Typus: Absterben als junger Embryo (Abb. 106; 5, 7).
5. Typus: Absterben als Embryo mit Kiemenbuckel (Abb. 106; 8).
6. Typus: Entwicklung bis zu freischwimmender Larve.

Die Leistung einer bestimmten Kombination umfaßt in der Regel mehrere Typenklassen. Die primären, wohl funktionellen Störungen, die anfänglich eine Hemmung und schließlich das Stehenbleiben und den Zerfall bedingen, scheinen auf früheren Phasen einzusetzen, zunächst vermutlich ohne grobe histologische Störungen. Dann folgen morphologisch sichtbare Abweichungen, Zellzerfall u. a. und schließlich der Tod des ganzen Keimes. Die Natur der primären Störungen ist noch unbekannt. Es könnten Störungen im Aufbau wichtiger Proteine und Nukleoproteide eine Rolle spielen, die zum Teil vielleicht mit histophysiologischen Methoden aufgedeckt werden könnten. Diese Schäden dürften zum Teil rein quantitativer Natur sein. Denn es sind mehrfach «Durchbrenner» beschrieben worden, Keime, die nach Überwindung der kritischen Phase einer weiteren normalen Entwicklung fähig waren. Bei diesen Keimen scheinen also die funktionellen Störungen auf ein geringeres Ausmaß beschränkt gewesen zu sein, das nicht letal wirkte. Eine genauere Analyse dieser Erscheinung wäre von Wichtigkeit. Immerhin besitzen gewisse Kombinationen, wie diejenige mit taeniatus-Plasma × cristatus-Kern so schwer letale Herde, besonders im prächordalen Bereich und dem Nervensystem, daß eine Behebung dieser Störungen mit keinen Mitteln geglückt ist (HADORN 1937). Es muß offen bleiben, ob es sich auch in diesen Fällen um eine rein quantitative Störung des Realisatorsystems handelt oder um streng spezifische regionale Störungen von Organterritorien.

§ 100. Beziehungen der kernbedingten Störungen zu determinativen und topogenetischen Vorgängen der Frühentwicklung

Nur in Ausnahmefällen scheinen Kernfaktoren in das Determinationsgeschehen der Primitiventwicklung einzugreifen (s. auch DUNN 1941). So wurden beim Meerschweinchen dieselben *Kopfdefekte* gefunden, wie sie bei Triton

als Folge von Li-Behandlung auftraten. Beim Meerschweinchen werden diese Anormogenesen durch Erbfaktoren bedingt, die sowohl vom Vater als auch von der Mutter übertragen werden können (WRIGHT 1934). Die Struktur dieser Mißbildungen ist so charakteristisch, daß sie nur auf Störungen des *Kopforganisators* zurückgeführt werden können. Denn die Mißbildungen stimmen in allen Einzelheiten mit denen überein, die man bei Triton durch operative oder chemische Veränderungen des Kopforganisators erzielen kann. Beim Meerschweinchen sind die Organe, die aus dem Kopforganisor entstehen, mehr oder weniger stark reduziert. Das spricht für eine primäre Reduktion des Blastems des Kopforganisators. Daß auch seine Induktionsfähigkeit entsprechend stark herabgesetzt ist, muß aus der Bildung von verkleinerten Hirnabschnitten und dem Auftreten zyklischer Störungen geschlossen werden.

Auch bei Fischembryonen, die aus Bastardbefruchtungen entstanden waren, treten nach NEWMAN (1910–18) im Zusammenhang mit der abnormen Kernplasmakombination zyklische Störungen auf. Bei den erwähnten Kopfdefekten handelt es sich um korrelativ bedingte Anormogenesen. Infolge von Kernplasmadisharmonie wird die Entwicklung des Kopforganisators gestört. Dieser veranlaßt dann seinerseits auf dem Wege einer reduzierten Induktionswirkung die Organbereiche des Ektoderms zu abnormen Leistungen. Entsprechendes fand auch STAUFFER (1945) bei einem haploiden Axolotlembryo.

Diese Fälle sind bisher die einzigen, in denen Kernfaktoren in scheinbar spezifischer Weise in das Organisatorgeschehen eingreifen. Bei den Wirbeltieren ist das Gebiet der prächordalen Platte (des Kopforganisators) und des Vorderdarmes offenbar besonders empfindlich. Die Anfälligkeit könnte damit zusammenhängen, daß das relativ dünne und schwächliche Blastem der prächordalen Platte während der Gehirninduktion eine sehr große induktive und topogenetische Leistung zu vollbringen hat. Die Tätigkeit dieses Blastems kann wohl durch verschiedenartige Faktoren relativ leicht in mehr oder weniger großem Maße gehemmt werden. Deshalb dürfen die Faktoren, welche die Tätigkeit des Kopforganisators herabsetzen, nicht als streng spezifisch gewertet werden. Auf keinen Fall beweisen diese Befunde, so wie sie vorliegen, daß die Kernfaktoren hier direkt in das Determinationsgeschehen der prächordalen Platte eingreifen.

Von verschiedenen Autoren (CHESLEY 1936, DUNN 1941) wurde die Wirkung eines Gens untersucht, welches die Entwicklung der Chorda bei der Maus beeinflusst. Heterozygot bewirkt das Gen Kurzschwanzigkeit. Die Homozygoten sterben frühzeitig im Uterus ab und zeichnen sich unter anderem dadurch aus, daß sie zur Zeit des Absterbens keine Chorda in der Kaudalregion besitzen. Bei diesen Embryonen wird aber, im Gegensatz zu den Li-Keimen, die Chorda nicht mesodermisiert, sondern sie wird zuerst angelegt und degeneriert erst sekundär. Hier folgt also die Sonderung von Chorda und Somiten. Erst während der Differenzierungsphase wirkt sich der Kernfaktor aus und führt zur Degeneration der Chorda.

Zu dieser Gruppe von Erscheinungen sind auch die meisten der Degenerations- und Hemmungsvorgänge zu rechnen, die von BALTZER, HADORN u. a. bei Bastardmerogonen gefunden wurden. Bei den meisten Typen kommt es zu einer Sonderung der wichtigsten Organe im Anschluß an die Gastrulation und erst nachher beginnen die bereits angelegten Organe die Entwicklung einzustellen oder zu degenerieren.

Zeigt der Ablauf der primären *Determinationsvorgänge* bei abnormkernigen Keimen *sehr selten typische Störungen*, so sind die *zahlreichen Abweichungen der Topogenese* umso auffallender. Soweit Bilder von gastrulierenden und neurulierenden Keimen vorliegen, lassen sie eine deutliche Lähmung fast aller Ge-

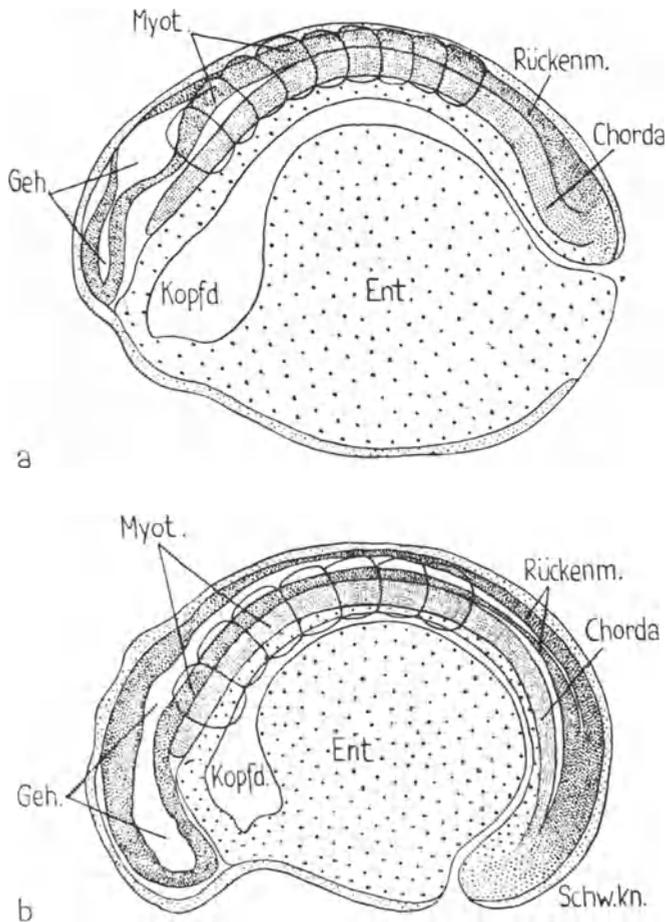


Abb. 107

a) Topogenetische Minderleistung eines bastardmerogonischen (alpestris-Plasma \times cristatus-Kern) Keimes (CURRY 1936). — b) Verglichen mit einem entsprechenden Normalkeim von alpestris. Die gesamte Modellierung ist schwächer, insbesondere auch das Entoderm, Hirn und Schwanzknospe sind hypoplastisch. Die Pyknosen sind nicht eingezeichnet. Sagittale Rekonstruktionen.

staltungsvorgänge erkennen. Ebenso ist auch die Embryonalentwicklung gekennzeichnet durch die schlechte Modellierung des ganzen Keimes und der einzelnen Organe (Abb. 107). Bei allen Keimen scheinen die stofflichen Grundlagen der Topogenese schwer gestört zu sein. Da wir bis jetzt noch in keiner Weise über die physiologischen Faktoren der normalen Topogenese unterrichtet sind, so lassen sich aus den Störungen der Topogenese bei Keimen mit Kernplasmadisharmonien keine weiteren Schlüsse ziehen. Immerhin liegt hier ein wertvoller Ansatzpunkt für die weitere Untersuchung der merogonischen Entwicklungshemmungen vor.

Übersieht man die Entwicklungsstörungen, die durch Kernwirkungen auf die Wirbeltierentwicklung hervorgerufen werden, in ihrer Gesamtheit, so fällt es auf, daß nahezu alle Stadien von der ersten Furchung bis zu älteren Embryonalstadien betroffen werden können. Außerdem scheint es charakteristisch zu sein, daß sich eine bestimmte Kernplasmadisharmonie fast immer in derselben Entwicklungsphase und in den gleichen Keimbezirken manifestiert, während andere Keimbezirke normal sein können. Die Reaktionsbereitschaft der Keimbezirke gegenüber den Kernwirkungen ist *phasenspezifisch* und außerdem *organspezifisch*. Die hier für abnormkernige Kerne aufgezeigten kritischen Phasen sind vielfach nicht identisch mit den Phasen des Determinationsgeschehens. Es ist auffallend, daß sich die Kernwirkung nicht selten in Phasen äußert, deren Zusammenhang mit den Determinationsvorgängen nicht wahrscheinlich oder zum mindesten nicht nachgewiesen ist. Das gilt insbesondere für die Fälle, bei denen während der Furchung oder der Blastulabildung Entwicklungsstörungen auftreten.

Ähnliches trifft auch für Bastardmerogone zu, die als junge Embryonen die Entwicklung einstellen. Hier ist die primäre Sonderung der organbildenden Blasteme ohne wesentliche Störung vor sich gegangen. Es werden die ersten Phasen der Organogenese betroffen. Explantation und Transplantation (HADORN 1934, 1937) haben aber gezeigt, daß sich gewisse Keimteile in normaler entwicklungsmechanischer Umgebung weitgehend über den Besitz normaler histogenetischer Entwicklungstendenzen ausweisen können. In solchen Fällen kann also keine Störung der primären Determinationsprozesse durch die betreffenden Kernfaktoren erfolgt sein.

Die Gesamtheit der bis heute vorliegenden Befunde läßt uns vermuten, daß die Entwicklungsfaktoren, die für den Ablauf der primären Determinationsprozesse verantwortlich sind (Determinatoren), wohl schon im Eiplasma angelegt sind und nicht wesentlich durch Kernfaktoren abgeändert werden können. Dagegen ist die *Realisation* der frühen Entwicklungsleistungen (Furchung, Blastulabildung, Organisation der Blasteme, Topogenese von Gastrula und Neurula) zum Teil stark beeinflussbar durch Kernplasmadisharmonien. Nach den Forschungen von CASPERSSON (1941) und BRACHET (1941) ist es sehr wahrscheinlich, daß der Aufbau der Proteine und Nukleotide der Embryonalstadien von den Kernleistungen abhängt. Es ist wohl denkbar, daß disharmonische Kernplasmakombinationen diese Vorgänge mehr oder weniger stark stören

und damit auch die physiologische und strukturelle Organisation der Blasteme. Diese Möglichkeit kann mit histophysiologischen Methoden geprüft werden. Möglicherweise ergeben sich daraus neue Einblicke in die Rolle des Zellkerns während der Frühentwicklung.

4. Kapitel

Physiologie von Gastrula und Neurula**A. Die Entwicklung der marginalen Organsysteme
in ihrer Beziehung zu stofflichen Faktoren**§ 101. *Vorbemerkungen*

Der ganze marginale Bereich ist zu Beginn der Gastrulation ein System mit zahlreichen autonomen Tendenzen, wie die entwicklungsmechanischen Experimente zeigen. Die Gesamtheit der Resultate läßt vermuten, daß das ganze marginale Blastem von einem einheitlichen, gefälleartig gestuften Funktionszustand beherrscht wird, der erst während der Gastrulation und der Neurulation in Funktionskomplexe aufgeteilt wird. Wenn diese Vorstellung eines Gefälles (YAMADA, DALCQ) richtig ist, so sollten sich auch entsprechende physiologische Feststellungen machen lassen. Einmal fragt es sich, ob eine gefälleartige Verteilung histochemisch nachweisbarer Bildungen (SH-reiche und nukleoproteidhaltige Strukturen) im marginalen Bereich anzutreffen ist. Dann ist zu untersuchen, ob das morphogenetische Gefälle des marginalen Systems durch stoffliche Wirkungen in entsprechender Weise verändert werden kann, wie das beim animal-vegetativen System der Echinodermen der Fall ist (s. § 32 ff.).

§ 102. *Histochemische Besonderheiten des marginalen Systems
bei Gastrula und Neurula*

1. *Gastrula*. Bei der jungen Gastrula (Abb. 108a) zeigt die dorsale Seite des Keimes eine starke SH-Reaktion (BRACHET 1940), die sich genau bis zum Umschlagsrand der dorsalen Urmundlippe ausdehnt. Auf der ventralen Seite unterschreitet die Färbung den Äquator nicht. Längsschnitte zeigen, daß das Urdarmdach gefärbt ist und daß der Umschlagsrand der dorsalen Urmundlippe die stärkste Reaktion gibt. Bis zum Ende der Gastrulation bleibt der Urmund und seine Umgebung weitaus am intensivsten gefärbt (Abb. 108d). Auch das Urdarmdach reagiert weiterhin positiv.

Es ist von Interesse, daß diese Bilder der Verteilung der SH-Proteine nicht der Verteilung der Blastemfelder, sondern vor allem dem *topogenetischen Kräfte-spiel* entsprechen. Die topogenetisch aktivsten Zonen geben die stärkste Reaktion, so vor allem die dorsale Urmundlippe.

Die Pyroninfärbung, die auf Nukleoproteide hinweist (BRACHET 1940), fällt in den Zellgrenzen, in den diesen angelagerten Granula und in den achromatischen Figuren positiv aus. Sie ist am stärksten im Bereich der Urmundlippe

und der künftigen Neuralplatte, deutlich schwächer im Epidermisbereich. Dies bleibt so bis zum Ende der Gastrulation. Die Neuralplatte reagiert hier stärker, das Urdarmdach schwächer.

So besteht auch hier kein direkter Parallelismus zwischen Aktivität der blastematischen Tendenzen und Verteilung der Nukleoproteide. Denn das induktiv führende Urdarmdach ist eher ärmer daran als die induzierte Neuralplatte.

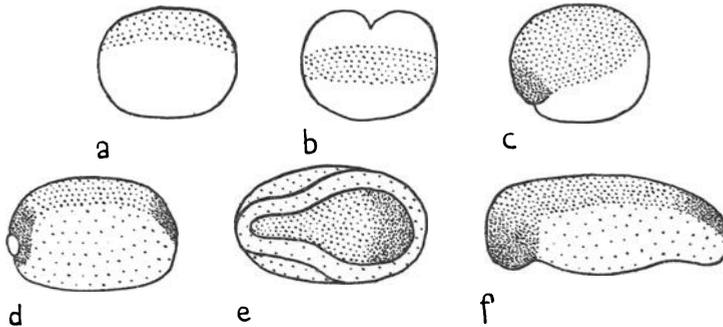


Abb. 108

Lokalisation der sulfhydrylhaltigen Proteine bei verschiedenen Entwicklungsstadien von Triton (nach BRACHET 1938). — a) Frisch abgelegtes Ei. b) Zweizeller. c) Junge Gastrula. d) Stadium der Rückenrinne. e) Neuralplatte. f) Embryo.

2. *Neurula*. Bei der *Neurula* finden sich in Chorda und Somitenblastem reichlich SH-Proteine (BRACHET 1940). Diese nehmen allmählich ab nach ventralwärts. Es ist vor allem das System der Zellgrenzflächen, das die SH-Reaktion gibt. Auch die mit Pyronin nachweisbaren Nukleoproteide finden sich bei der *Neurula* reichlich in den Zellgrenzflächen von Chorda und Somiten. Im lateralen und vor allem im ventralen Mesoderm ist die Pyroninreaktion deutlich schwächer.

Somit scheint sich im Chordamesoderm ein *Gefälle* in der Verteilung von SH-Proteinen und Nukleoproteiden zu zeigen, das dem von YAMADA erschlossenen morphogenetischen Potential recht gut entspricht. Regionale Differenzen lassen sich nach IVANOV (1939) auch im Dotterverbrauch erkennen. Das Material der späteren Achsenorgane (Chorda, Urwirbelmesoderm und das an die Chorda angrenzende dorsale Entoderm) zeigt im Neurulastadium einen stärkeren *Dotterabbau* als das ventrale Material desselben Keimblattes. Die durchschnittliche Größe der Dotterplättchen der *Neurula* verhält sich zu derjenigen der *Gastrula* bei der Chorda wie 1:8,6, im Urwirbelmesoderm wie 1:9,6 und im dorsalen Entoderm wie 1:6, während in den seitlichen und ventralen Keimbezirken die Größe der Dotterplättchen fast unverändert bleibt.

§ 103. Herabsetzung (*Hypomorphose*) der marginalen Entwicklungsleistungen durch stoffliche Beeinflussung von Ganzkeimen

Die Versuche an Seeigelkeimen haben ergeben, daß der hauptsächlich führende Anteil des Keimes, der vegetative, durch die Behandlung mit Li-Ionen

in seinen Tendenzen verstärkt und der animale Bereich zurückgedrängt wird. Das Li greift in das Gleichgewicht des animal-vegetativen Funktionskomplexes ein.

1. Bei den *Urodelen*, vor allem bei *Triton*, ändert das Li, wenn es auf die junge Gastrula einwirkt, den Funktionszustand des marginalen Bereiches sehr stark (LEHMANN 1933–38). Zuerst wird dabei die dorsale Zone, also der Medianstreif (prächordale Platte und Chorda) sowie das Somitenblastem, betroffen. Die prächordale Platte und die Chorda können fehlen und die Muskelanlagen sind in der Mediane verschmolzen.

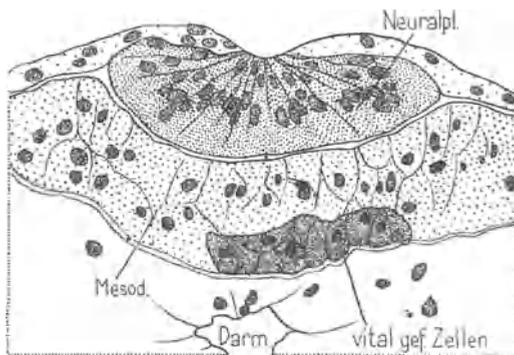


Abb. 109

Die in der dorsalen Urmundlippe median gelegenen Zellen wurden vital gefärbt. Keim nach Li-Behandlung als Neurula fixiert. Vital gefärbte Zellen dunkel getönt (nach LEHMANN 1937 b).

Zunächst wurde der Beweis erbracht, daß die Li-Behandlung keine Degeneration der Chordazellen bewirkt. Da das präsumptive Chordamaterial in der dorsalen Urmundlippe der jungen Gastrula median liegt, wurde diese Zone vor der Li-Behandlung mit Nilblau angefärbt. Auf dem Neurulastadium wurden die Keime unter Erhaltung der Nilblaufärbung fixiert und die Lage der gefärbten präsumptiven Chordazellen festgestellt (Abb. 109). Diese nehmen bei der Li-Behandlung den histologischen Charakter des Somitenblastems an, indem sich auch im medianen Bereich dort, wo normalerweise die Chorda liegt, ein typisch zweischichtiger Zellverband bildet. Das präsumptive Chordamaterial wird also «mesodermisiert».

Durch schonende Li-Behandlung wird weder das Tempo der Gastrulation noch die Topogenese der Keimblätter merklich verändert. Beide verlaufen zunächst scheinbar völlig normal. Die ersten äußerlich sichtbaren Störungen erscheinen erst bei der Abgrenzung der Neuralplatte. Die Rückenrinne, deren Bildung von der Anwesenheit der Chorda abhängt (s. § 91 a), fehlt, soweit sich keine Chorda bildet, und die Wölbung der Neuralwülste ist bei stärkeren Störungen schwächer als normal. Die Entwicklung des Urdarmdaches wird in der Phase deutlich abnorm, in dem sich normalerweise der Medianstreif abgliedert. Nach der Li-Behandlung unterbleibt die straffe Zusammenscharung der median gelegenen Zellen zu einem epithelialen Streifen (Abb. 110 b). Sie nehmen vielmehr dieselbe lockere zweischichtige Ordnung an, wie die Zellen des Somitenblastems.

Auch späterhin beharren die Zellen des medianen Bereiches in ihrer anormalen Entwicklung. Die Zellen der prächordalen Platte zerstreuen sich zu lockeren Gruppen. Im Rumpf wird das präsumptive Chordamaterial zu Muskelgewebe, es wird vollständig somitisiert (Abb. 111). Bei dieser Änderung der Entwicklungsrichtung treten in den vorderen Körperregionen keinerlei histologisch nachweisbare Störungen, wie Pyknosen oder Zerfall, auf. So zeigt sich, daß die Li-Behandlung der ganzen Gastrula keine wesentlichen diffusen Schädigungen

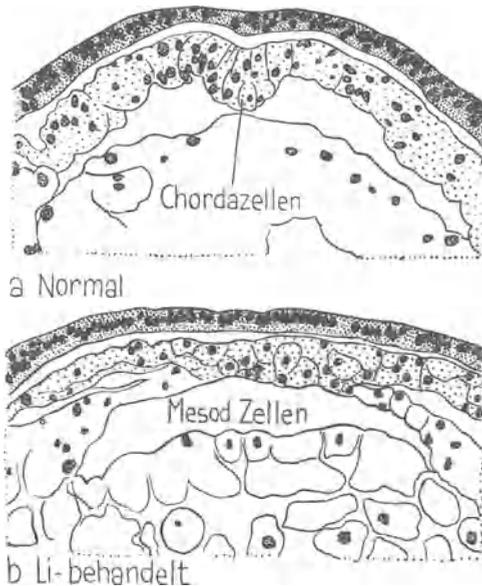


Abb. 110

Querschnitte durch junge Neurulae (LEHMANN 1937 b). — a) Normalkeim mit normalem Chordablastem. b) Li-behandelt. Zellen in der medianen Zone mesodermartig.

zur Folge hat, sondern daß als Folge der *Totalbehandlung* nur *lokalisierte* Störungen, vor allem im Bereich des Urdarmdaches, auftreten. Die Li-Wirkung ist während der Frühstadien der Gastrulation ausgesprochen *selektiv*.

Wie in § 77 gezeigt wurde, befinden sich die Bereiche der künftigen Chorda und der Myotome zu Beginn der Gastrulation in einem einheitlichen Funktionszustand, dem «chordamesodermalen». Die Li-Behandlung scheint nun die bei der Selbstorganisation dieser Bereiche einsetzenden Vorgänge so zu verschieben, daß sich in allen Fällen die mesodermalen zuungunsten der chordalen durchsetzen.

Diese Annahme läßt sich nachprüfen. Die Festlegung des Chordabereiches beginnt, wie vor allem aus den Versuchen von MAYER (1935) hervorgeht, kurz nachdem die Kopfdarmblase vollständig gebildet wurde. Unterwirft man Stadien vor und nach der Bildung des Kopfdarmes der Li-Behandlung, so muß sich feststellen lassen, wieweit die chemische Empfindlichkeit der Chordanlage parallel läuft mit der entwicklungsmechanisch erschlossenen Änderung

des Funktionszustandes im chordamyotomalen Blastem. Zur Prüfung dieser Frage wurden verschiedene Entwicklungsstadien einer *zeitlich begrenzten* Li-Behandlung von 6 Stunden mit Konzentrationen von 1:200 bis 1:300 unterworfen (LEHMANN 1938 b).

Die Versuche deckten eine deutliche *phasenspezifische Empfindlichkeit* des Organisatorbereiches gegenüber dem Li auf. Die allerersten Stadien der Gastrulation, die noch vor der Bildung eines querspaltförmigen Urmundes liegen,

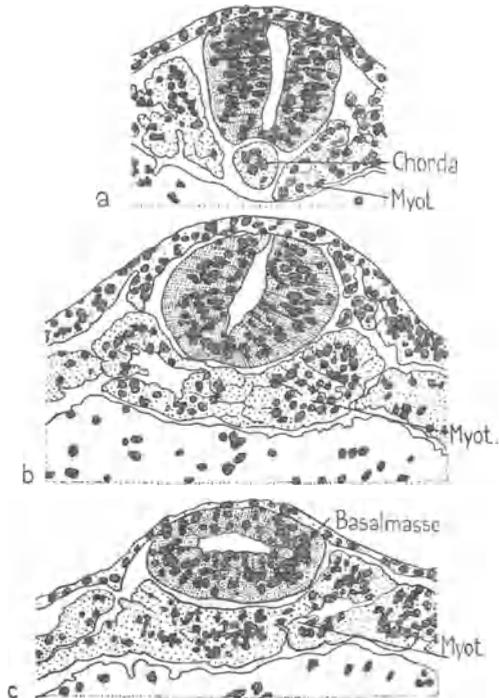


Abb. 111

Querschnitte durch die Achsenorgane der vorderen Rumpffregion von Triton-Embryonen (LEHMANN 1938 b). — a) Unbehandelter Normalkeim. b) Li-behandelter Keim. Chorda fehlt, Myotome median getrennt. Neuralrohr mit Sagittalspalt. c) Li-behandelter Keim. Myotome median verschmolzen. Neuralrohr mit verdicktem Boden. Basalmasse.

sprachen auf diese schonende Behandlung überhaupt nicht an und entwickelten sich weiterhin völlig normal. Der Beginn der Gastrulation ist also relativ *Li-unempfindlich*.

Die *empfindliche Phase* beginnt mit dem Deutlichwerden der dorsalen Urmundlippe. Das Ende der empfindlichen Periode kann deshalb nicht festgestellt werden, weil die Li-Behandlung bei älteren Gastrulae neben der morphogenetischen Wirkung auf das Chordamesoderm stark nekrotisierende Effekte hat, denen die Keime sehr leicht erliegen. Während der empfindlichen Phase ruft das Li bei den betroffenen Keimen neben Totaldefekten hauptsächlich charakteristische *regionale Störungen* hervor.

Bestimmte regionale Defekttypen können durch Beeinflussung gewisser Gastrulastadien mit besonders großer Wahrscheinlichkeit hervorgerufen werden. Zuerst ist der deuterencephalen und der vordere Rumpfbereich maximal empfindlich (Abb. 112a), dann folgt der hintere Rumpfbereich und zugleich die archencephale Zone (Abb. 112b) und zuletzt der Schwanzbereich. Die Li-bedingte Entstehung der Regionaldefekte ist demnach *phasenspezifisch*. Sehr

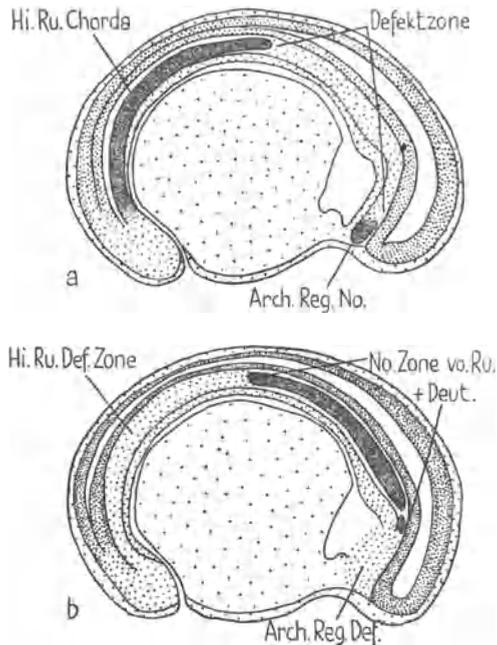


Abb. 112

Schemata der phasenspezifischen Defekttypen nach Li-Behandlung verschiedener Gastrulastadien (LEHMANN 1938 b). — a) Regionaldefekt in der deuterencephalen und der Vorderrumpfbereich nach Behandlung der jungen Gastrula. b) Regionaldefekt nach Li-Behandlung der mittleren Gastrula.

häufig erschien eine scharfe Grenze zwischen der archencephalen und der deuterencephalen Zone, also zwischen dem pharyngodorsalen Blastem und dem Vorderrand des chordamyotomalen Bereiches.

Es ist bemerkenswert, daß der pharyngodorsale Bereich auch in diesen Versuchen eine *Sonderstellung* zeigt. Das Maximum ihrer Empfindlichkeit erreicht diese Zone erst, wenn sie völlig im Keiminneren liegt. Die gesamte chordamyotomale Zone reagiert anders. Hier scheint das Maximum der Empfindlichkeit stets in der Phase zu liegen, die der Urmundpassage unmittelbar vorhergeht. Dementsprechend ist auch die Empfindlichkeit der verschiedenen Regionen auf mehrere Gastrulationsstadien verteilt. Bei der jungen Gastrula stehen deuterencephale und vordere Rumpfunterlagerung vor der Einrollung und sind in dieser Phase besonders sensibel, während der Bildung des Dotterpfropfes folgt die hintere Rumpfunterlagerung und kurz vor Bildung der

Rückenrinne das Blastem der Schwanzanlage. Da das Regulationsvermögen der chordamyotomalen Blasteme in ähnlicher Weise von kranial nach kaudal erlischt, so kann der Schluß gezogen werden, daß das Li in den Segregationsprozeß eingreift, der das chordamyotomale Blastem in einen chordalen und einen myotomalen Bereich sondert (LEHMANN 1938b).

DALCQ (1941, S. 468) hat eine Erklärung der Regionaldefekte versucht mit der Annahme, daß während der Gastrulation die verschiedenen Organisationsbereiche dem Li verschieden gut zugänglich seien und daß der Grad der Zugänglichkeit den Grad der Reaktion bestimme. So seien die Blasteme, die außen in der Urmundlippe lägen, maximal exponiert, während diejenigen, die gerade um die Lippe herumwanderten, besser geschützt seien. Diese Annahme vermag aber verschiedene Befunde nicht zu erklären. Einmal versagt sie gegenüber der Tatsache, daß das *dorsopharyngeale* Blastem *erst im Inneren* des Keimes *maximal* empfindlich wird. Ferner nimmt sie keine Rücksicht auf die zahlreichen Befunde, daß die Änderung des Regulationsvermögens, die die fortschreitende Sonderung von Chorda- und Mesodermareal anzeigt, parallel mit der Änderung der Li-Empfindlichkeit verläuft. Schließlich gibt die Annahme gar keinen Anhaltspunkt dafür, wann denn die Sonderung von Chorda- und Mesodermareal erfolgt. Aus diesen Gründen scheint uns die Annahme von DALCQ wenig Erklärungs- und Wahrscheinlichkeitswert zu haben. Nach unserer Meinung genügt zur Erklärung aller Befunde an Urodelen vorderhand die Annahme, daß zu Gastrulationsbeginn zwei unscharf begrenzte Blastemfelder vorliegen: das pharyngodorsale und das große chordamesodermale. Das verschiedene Tempo der Segregation in den beiden Bereichen und die Annahme, daß das Li in kritische Perioden dieses Vorganges eingreift, vermag die auftretenden Störungen in befriedigender Weise zu erklären. Das pharyngodorsale Blastem tritt erst gegen Ende der Gastrulation in seine Segregationsphase ein und ist dementsprechend spät empfindlich, während das chordamesodermale Blastem, entsprechend seiner großen Ausdehnung, in den kranialen Bereichen, früh mit der Segregation beginnt und diese relativ spät mit der Sonderung der Schwanzfelder abschließt. Dieser Umstand würde die allmählich kranio-kaudale Wanderung des besonders Li-empfindlichen Bereiches erklären.

Auch COHEN (1938) hat eine abweichende Erklärung der Li-Wirkung versucht. Dabei stützt er sich nur auf die Beschreibung von zwei Li-behandelten Keimen von *Amblystoma*, die zudem eine fast völlig entwickelte Chorda besitzen. Es ist ganz ausgeschlossen, aus diesen unzureichenden Tatsachen, die überdies noch durch ungenügende Abbildungen belegt sind, irgendeinen sicheren Schluß zu ziehen. Der Befund läßt nur, in Übereinstimmung mit eigenen Beobachtungen vermuten, daß die Chorda bei *Amblystoma*, wenn überhaupt, dann nur sehr schwer durch das Li unterdrückt werden kann.

2. Für die *Anuren* liegen umfangreiche Untersuchungen von PASTEELS (1942) vor, nachdem der Verfasser schon früher gezeigt hatte, daß eine teilweise Unterdrückung der Chorda durch kombinierte K-Li-Behandlung möglich sei (LEHMANN 1937a). PASTEELS prüfte sämtliche Stadien vom ungefurchten Ei bis zur Neurula. Die Behandlung dauerte stets drei Stunden. Die angewandten Kon-

zentrationen lagen zwischen 0,141 und 0,212 M (das heißt zwischen 6 und 9‰). Die Temperatur war konstant bei 20°. Bei starker Schädigung zeigten die Keime ein starkes Ödem, gefolgt von Zytolyse. Die Allgemeempfindlichkeit der Keime gegenüber dem Li nimmt ab vom Eistadium bis zur jungen Gastrula, wo sie ein Minimum erreicht. Dann steigt sie wieder an, ohne jedoch die Sensibilität der jungen Stadien zu erreichen. Besonders empfindlich ist ferner die um den Urmund gelegene Zone bei älteren Gastrulae, die bei stärkerer Schädigung eine deutliche lokale Nekrose zeigt. Analoges wurde auch von mir bei Urodelen gefunden (LEHMANN 1937b). Auch das mehr oder weniger weitgehende Bestehenbleiben des Dotterpfropfes, das in extremen Fällen bis zur Hemmung der Gastrulation geht und das eine recht unspezifische Störung ist, wurde bei der Li-Behandlung beobachtet.

Als einzige mehr oder weniger *spezifische* Wirkung des Li darf nur die von PASTEELS eingehend beschriebene Stufenleiter von *Hypomorphosen* im Bereich des marginalen Systems betrachtet werden. Unter Hypomorphosen versteht er eine systematische Reduktion einer Kategorie von Organen, ohne daß dabei eine Nekrose auftritt noch ein Verlust von Bildungsmaterial. Bei der Darstellung der Reduktionserscheinungen im Bereich der Marginalzone (s. § 79) haben wir bereits eine Stufenreihe erwähnt, die weitgehend der Reihe von Hypomorphosen gleicht, die durch die Li-Wirkung erhalten werden. Die Reihe beginnt mit der medianen Vereinigung der Nasengruben und führt über Zyklopie zur Anopie und Akephalie, die häufig auch von Chordadefekten im vorderen Rumpfbereich begleitet ist. Bei den am stärksten betroffenen Keimen kann auch die Chorda in der ganzen Rumpflänge fehlen. Bei diesen stärksten Hypomorphosen sind nicht nur die dorsalen, sondern auch die mehr ventralen Organe reduziert. Die Masse der Somiten vermindert sich in zunehmendem Maße, wobei die vorderen Somiten durch Vorniere ersetzt werden. Schließlich kann auch diese fehlen und es bilden sich Keime, bei denen das ganze Mesoderm ventralen Charakter hat.

Auf Grund dieser Befunde stellt der Verfasser fest, daß die Li-bedingten Hypomorphosen stets einen kraniokaudalen und dorsoventralen Verlauf nehmen, das heißt, je schwerer die Störungen sind, um so mehr breiten sie sich von kranial nach kaudal und zugleich von dorsal nach ventral aus. Außerdem wird vom Verfasser betont, daß stets dieselben Hypomorphosen auftreten, ganz gleichgültig, ob junge Gastrulae oder junge Neurulae behandelt wurden. Nur seien die Hypomorphosen bei jungen Stadien durch schwächere Konzentrationen zu erzielen als bei älteren. Diese Feststellung muß überraschen angesichts des Umstandes, daß der Determinationszustand der jungen Gastrula sich tiefgreifend von demjenigen der späten Gastrula und der Neurula unterscheidet. Bei den Urodelenkeimen wurden denn auch entsprechende phasenspezifische Differenzen gefunden. Diese wären also nach PASTEELS bei den Anuren nicht vorhanden. Leider läßt sich die Bedeutung dieser auffallenden Abweichung der Befunde vorderhand nicht näher erörtern. Denn es gibt der Verfasser, der über ein umfangreiches Material verfügt (321 geschnittene Keime) keine statistische Übersicht über die Zuordnung der verschiedenen Hypomor-

phosen zu bestimmten Entwicklungsstadien und Li-Konzentrationen. So sind wir nicht imstande, zu beurteilen, wie gut die Annahme des Verfassers gesichert ist, «daß die Li-Experimente an Anuren die Existenz eines einheitlichen Faktors beweisen, der die ganze Organogenese lenke und durch rein quantitative Differenzen bestimme», und dessen Funktionszustand sich während der ganzen Gastrulation nicht ändern soll.

T. S. HALL (1942) hat bei *Rana pipiens* ebenfalls die Li-Einwirkung untersucht und offenbar bei Ganzkeimen nur Mikrokephalie, aber keine Chordadefekte erhalten. Die mikrokephalen Störungen werden als einziger Test der verschiedenartig variierten Li-Wirkung verwandt. Gerade dieser Test muß, wie in § 105 bei der Besprechung der Physiologie der Li-Wirkung dargelegt werden soll, als relativ unspezifisch bezeichnet werden.

So sind die Befunde bei Anuren eher noch lückenhaft und deshalb ist es auch nicht möglich, sie mit den Beobachtungen an Urodelen genauer in Beziehung zu setzen.

§ 104. *Lithiumwirkung auf Explantate von Anurenkeimen*

Von besonderem Interesse sind die Experimente HALLS (1942) an explantierten Fragmenten der Gastrula von *Rana pipiens*. Werden die Fragmente der einzelnen Blastenfelder für sich geprüft, so muß es sich zeigen, ob wirklich der dorsomarginale Bereich besonders Li-empfindlich ist, im Gegensatz etwa zum neuroepidermalen. Bedauerlich bleibt nur, daß die Versuche an einer Amphibienart ausgeführt wurden, bei der die Unterdrückung der Chorda offenbar erst gelingt, wenn auch die anderen Gewebe deutliche Schäden erfahren.

Normale, unbehandelte Explantate lebten 10–11 Tage, Li-behandelte meist 5–6 Tage. Die unbehandelten marginodorsalen Explantate zeigten, wie schon HOLTFRETER fand, starke Bewegungen und bildeten später Chorda, Muskulatur und Neuralgewebe. Bei den Li-behandelten Explantaten waren die Gestaltungsbewegungen deutlich gehemmt. Das ermöglichte zunächst eine bessere Heilung als bei den unbehandelten Fragmenten. Dieser Umstand läßt sich für die Transplantation von Material, das starke eigene Krümmungstendenzen hat, praktisch auswerten, wie HALL betont. Denn weniger gekrümmte und sich bewegende Wundränder verheilen rascher miteinander. So hatte eine kurze Li-Behandlung der Fragmente, zum Beispiel von zwei Stunden Dauer, eine sehr günstige Wirkung auf den Wundverschluß und verbesserte so die Überlebenschancen gegenüber den Kontrollen. 8–12stündige Behandlung rief dagegen eine bleibende Hemmung der Topogenese und der Differenzierung hervor.

Werden Explantate 6–12 Stunden in Li gezüchtet, so erfolgt noch eine histologische Differenzierung von Chorda. Längere Behandlung verhinderte dagegen jede Topo- und Histogenese und es entstand auch keine Chorda. Ob in solchen Fällen noch Muskelgewebe auftrat, wird nicht gesagt. Nach den Bildern zu urteilen, machen diese Gebilde einen stark geschädigten Eindruck. Wurden die ganzen Keime vor der Entnahme während 5 Stunden behandelt

und die Explantate in normaler Zuchtlösung gehalten, so differenzierten sie sich zwar zu Chorda und Somiten, aber deutlich verlangsamt gegenüber den Kontrollen.

Neuroepidermale Explantate sind wesentlich *weniger empfindlich* gegen das Li. Ihre Struktur wird durch die Behandlung nicht so stark verändert. Immerhin zeigen die Kontrollen die größte Zahl von Mitosen. Die Zellvermehrung ist reduziert bei Fragmenten, die Li-behandelten Keimen entstammten, und am geringsten bei solchen, die in Li-Lösung gezüchtet wurden.

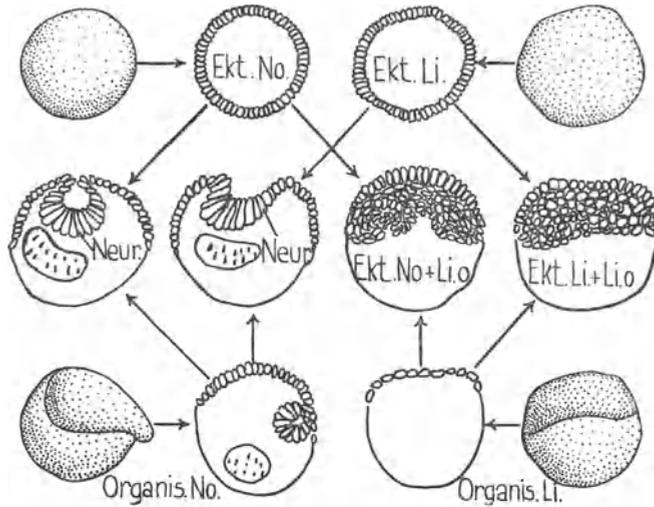


Abb. 113

Entwicklungsleistungen Li-behandelter Explantate (HALL 1942). — Obere Reihe Ektoderm-Explantate. Untere Reihe Organisor-Explantate. Mittlere Reihe Kombinationen von behandelten und unbehandelten Blastemen (Erklärung siehe Text).

Nun wurde die Entwicklungsleistung von Explantaten geprüft (Abb. 113), die aus marginalen und neuroepidermalen Fragmenten zusammengesetzt waren. Dabei war entweder das eine oder das andere oder beide mit Li vorbehandelt. Als Kontrolle dienten unbehandelte Kombinationen. Die Li-Behandlung der Ganzkeime erfolgte stets vor der Operation. Die Leistungen waren je nach der Kombination verschieden (Abb. 113, mittlere Reihe). 1. Kontrollen: Marginales + ektodermales Fragment. Leistung: normale Neuralplatte und Chorda. 2. Unbehandeltes marginales + *behandeltes* ektodermales Fragment. Leistung: normale Neuralplatte + Chorda. Entwicklung leicht verzögert. 3. *Behandeltes* marginales + normales Ektoderm als Fragment. Leistung: kümmerliche neurale Differenzierung. In 4 Fällen fehlt Chorda, in 1 Fall schlecht differenziertes Chordagewebe. 4. *Behandeltes* marginales + *behandeltes* ektodermales Fragment. Leistung: keine klare Neurogenese und keine Chorda.

Damit ist ein erster klarer Beweis erbracht dafür, daß die *Li-Wirkung* in erster Linie den *Organisator* verändert. Die Li-Behandlung des Ektoderms allein

hat dagegen keine wesentliche Herabsetzung des neuralen Differenzierungsvermögens zur Folge. Die Folgerungen, die der Verfasser (LEHMANN 1933—38) aus seinen Versuchen an Ganzkeimen gezogen hat, haben sich demnach als richtig erwiesen, soweit die Li-Empfindlichkeit des dorsomarginalen Bereiches in Frage steht.

Dagegen ist das Problem der Mesodermisierung der präsumptiven Chordazellen durch diese Befunde nicht entschieden. Denn sie lassen nicht erkennen, ob sich an Stelle von Chordagewebe Somiten entwickeln. Damit bleibt die Frage offen, ob bei den Anuren der Ausfall der Chorda eine echte Hypomorphose ist, oder ob, wie die Bilder von HALL und die eigenen Befunde vermuten lassen, das Li die Blasteme bei Anuren so stark schädigt, daß sie sich weder zu Chorda noch zu Somiten entwickeln. Deshalb bedarf diese Frage weiterer Abklärung.

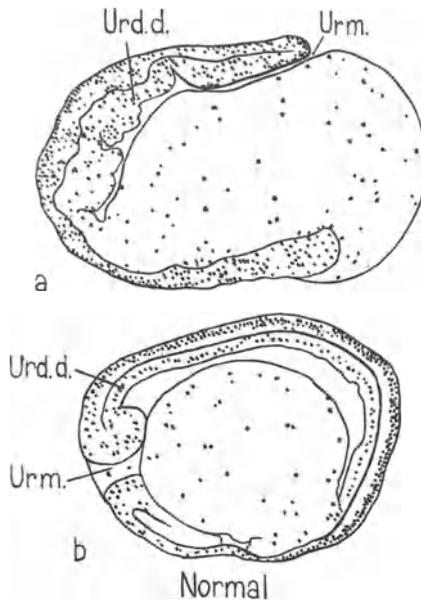


Abb. 114

Schwere Störung der Topogenese des vorderen Urdarmdaches nach Chlorbutolbehandlung (LEHMANN 1932). — a) Behandelter Keim mit verklumptem Urdarmdach. Solche Keime werden zyklisch. b) Gleichaltriger Normalkeim.

§ 105. Zur Analyse der Lithiumwirkung

Zurzeit ergibt ein Vergleich der verschiedenen Arbeiten, die sich mit der Li-Wirkung auf Urodelen und Anurenkeime beschäftigen, kein sehr einheitliches Bild. Das beruht einerseits auf der Verschiedenheit der Versuchsanordnung und des Versuchsmaterials und andererseits auf der sehr unterschiedlichen Gründlichkeit der morphologischen Analyse.

Entscheidend für die Auswertung der Lithiumwirkung ist der *morphologische Befund*. Schon dieser ist je nach der verwendeten Amphibienart nicht gleichartig. Am leichtesten sind Störungen im Kopfbereich, besonders in der archenkephalen Zone, zu erzeugen. Darüber besteht Übereinstimmung unter allen Autoren, die an Urodelen und Anuren gearbeitet haben. Aber gerade die ganze Stufenreihe der Entwicklungsstörungen im *Kopfbereich* ist *relativ wenig spezifisch*. Sie kann ebensogut nach Behandlung mit Phenol wie mit Clorbutol auftreten wie nach Li-Behandlung. Allgemein zeigt sich (LEHMANN 1933a, 1938b), daß die Entwicklung der prämandibularen und der mandibularen Zone des Pharynx besonders leicht gestört werden kann (Abb. 114a). Eine ungenügende Entfaltung des Pharynxdaches in der vordersten Kopfzone scheint schon zu genügen, um eine atypische Ordnung der formativ-induktiven Faktoren, die für die Topogenese des Hirnbereiches verantwortlich sind, herbeizuführen. So müssen die archenkephalen Anormogenesen als relativ unspezifische Folgen der Li-Wirkung gewertet werden.

Der *Ausfall der Chorda* ist dagegen eine Erscheinung, die bisher durch keine anderen stofflichen Einwirkungen erzielt wurde und die deshalb als *spezifisch* gelten kann. Allerdings scheinen nicht alle Amphibienarten auf die Li-Behandlung mit Chordaausfall zu reagieren. Besonders empfindlich ist Triton palmatus, der auf noch geringere Li-Konzentrationen anspricht als Triton alpestris. Dagegen liegen bis jetzt noch keine Beobachtungen vor, die den Li-bedingten Chordaausfall bei einer Amblystomaart beweisen. Weder ADELMANN (1934) noch COHEN (1938) erwähnten etwas Derartiges, trotzdem insbesondere COHEN sich darum bemüht hatte, die Chorda durch Li-Wirkung auszuschalten. Wenn er, ausgehend von seinen negativen Befunden, die sich auf ganz wenige Keime stützen, den Versuch macht, auch die eingehend belegten Befunde an Triton in Zweifel zu ziehen, so geht er weit über das hinaus, was seine wenig umfangreichen Beobachtungen gestatten.

Bei den Anuren ist die Unterdrückung der Chorda ebenfalls, wenn auch nicht so glatt, gelungen, insbesondere bei Embryonen von Rana fusca (LEHMANN 1937a, teilweise Ausschaltung; PASTEELS 1942, völlige und teilweise Unterdrückung). Das Unterbleiben der Chordabildung darf besonders dann als typisch gelten, wenn es von keinerlei Gewebnekrosen begleitet ist, d. h. wenn es sich um eine typische Mesodermisierung des Chordablastems handelt. Ferner gibt PASTEELS als stärkere Grade Li-bedingter Hypomorphose noch die Reduktion der Somiten und eventuell der Vornieren an.

Die genannten Störungen können nun, wie wir gesehen haben, in typisch regionaler Weise verteilt sein. Diese *regionalspezifische* Verteilung Li-bedingter Störungen bedarf ebenfalls genauer Feststellung. So treten bei Triton nach Behandlung junger Gastrulastadien Embryonen auf, bei denen nur die archenkephale Region normal und alle kaudal anschließenden Zonen defekt sind. Umgekehrt können Typen auftreten, bei denen nur die archenkephale Region gestört und der Rest der Randzonenorgane normal ist. Es stellt sich nun die Frage, ob die für Triton gefundene regionalspezifische Verteilung der Störungen stets in Beziehung zu bestimmten Gastrulastadien steht, die der Li-Behandlung

unterworfen wurden. Nach PASTEELS soll bei Anuren die Verteilung der Defekte stets die gleiche sein, gleichgültig, welche Stadien behandelt wurden. Allerdings wird diese Behauptung nicht durch Versuchszahlen belegt. Bei den von mir untersuchten Tritonarten liegen die Dinge sicher nicht so. Die verschiedenen Regionen haben zu verschiedenen Zeiten ein Maximum ihrer Empfindlichkeit. Das führt uns auf die Frage der Phasenspezifität der Li-Wirkung.

Phasenspezifität der Li-Wirkung. Die Amphibienkeime sind schon vom befruchteten Ei an Li-empfindlich und bleiben es bis zur Neurula (HALL, PASTEELS). Die empfindlichste Periode endigt nach HALL mit der Abgrenzung des Dotterpfropfes. Entsprechendes wurde auch für Triton festgestellt. Aus der Verteilung der regionalspezifischen Defekte wurde erschlossen, daß zunächst das marginodorsale Blastem in kraniokaudaler Richtung eine sensible Phase durchläuft, die ihr Maximum während der Urmundpassage besitzt. Dagegen tritt die empfindlichste Phase des pharyngodorsalen Blastems erst auf, wenn dieses sich schon im Keiminneren befindet. Im ganzen besteht bei Triton ein auffallender Parallelismus zwischen der Änderung des Determinationszustandes und dem Auftreten der sensibeln Phase. Ob bei Anuren entsprechende Verhältnisse vorliegen, läßt sich noch nicht sagen.

Die Bedeutung der Einwirkungsdauer. Im allgemeinen hat sich die Erfahrung bestätigt, daß sich der Li-Effekt verstärkt, je länger eine Li-Lösung einwirkt. Andererseits besteht die Gefahr, daß eine lange dauernde Einwirkung verschiedene Phasen betrifft. Verwendet man konzentrierte Lösungen, die relativ kurze Zeit einwirken, so besteht wohl die Sicherheit, daß nur eine Phase beeinflusst wird, dagegen ist in diesem Falle die toxische Wirkung der Li-Lösung viel ausgesprochener. Für die Kurzbehandlung wurden folgende Zeiten und Konzentrationen angewandt: bei Urodelen 4–5‰ bei 6stündiger Einwirkung (LEHMANN), bei Anuren 6–9‰ bei 3stündiger Einwirkung (PASTEELS). Merkwürdig und bisher unerklärt bleibt die Tatsache, daß mit schonender 24stündiger Behandlung mit Li-Lösungen von 2‰ ähnliche Regionaldefekte erzeugt werden können wie mit 6stündiger Behandlung.

Beeinflussung der Li-Wirkung durch andere Ionen. Die bis heute vorliegenden Versuche zeigen, daß es möglich ist, die Li-Wirkung durch Zusätze anderer Ionen abzuschwächen oder zu verstärken. Nach HALL (1942) sind balancierte Li-Lösungen, die neben Li auch Na- und Ca-Ionen enthalten, deutlich weniger wirksam. Umgekehrt kann nach meinen Erfahrungen die Li-Wirkung durch Kombination mit K-Ionen deutlich gesteigert werden (LEHMANN 1937). So gelang es nicht, bei Rana mit reinen Li-Lösungen einen Chordadefekt herbeizuführen, während sich eine K-Li-Lösung als wirksam erwies. Auch bei Triton waren an sich unwirksame Li-Lösungen (1:840) in Verbindung mit K-Ionen noch recht wirksam (unveröffentlicht). Diese Befunde scheinen mir wertvolle Ansatzpunkte für die weitere Analyse der Li-Wirkung zu liefern.

Bedeutung der Temperatur für die Li-Wirkung. Auch die Temperatur beeinflusst nach den Beobachtungen von HALL die Wirkung einer bestimmten Li-Lösung sehr stark. Hohe Temperaturen steigern, wie bei Echinodermen, die Wirkung, während sehr tiefe Temperaturen sie völlig aufheben können. So

konnten Ranakeime eine ganze Woche lang in Li-Lösungen bei $2,75^{\circ}$ gezüchtet werden, ohne daß ihre Entwicklung gestört wurde, während dieselbe Lösung bei 18° schon nach 36stündiger Einwirkung Kopfdefekte erzeugte. So ist auch von der Modifikation der Temperaturbedingungen weitere Aufklärung für die Physiologie der Li-Wirkung zu erwarten. Es sei darauf aufmerksam gemacht, daß die Linsenbildung bei *Rana* je nach den Temperaturbedingungen in ganz verschiedener Weise durch die Chlorbutolwirkung betroffen wird (s. § 119).

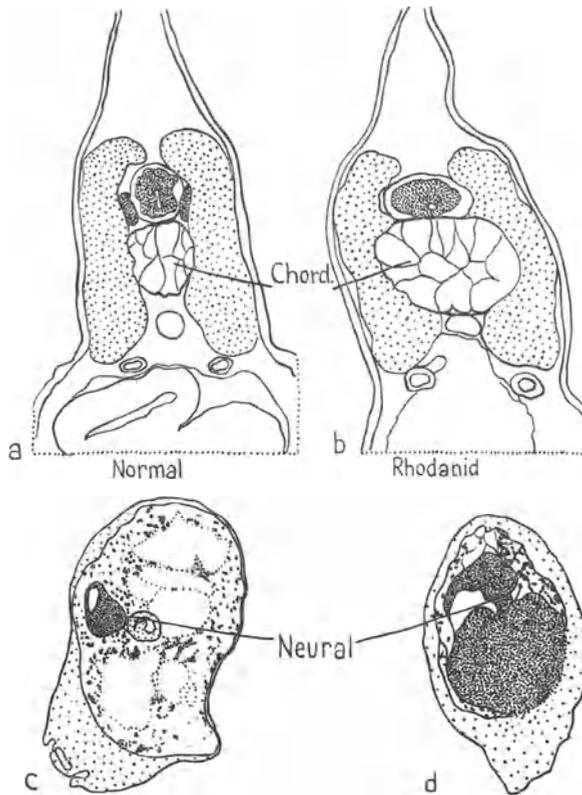


Abb. 115

Steigerung marginaler Entwicklungsleistungen nach Rhodanidbehandlung (RANZI und TAMINI 1940). — a) und b) Querschnitte von Kaulquappen. a) Unbehandelte Kontrolle. b) Rhodanid-behandelter Keim mit vergrößerter Chorda. c) und d) Ventrale Fragmente der Axolotlblastula mit Neuralblastem nach Rhodanidbehandlung.

§ 106. Steigerung (*Hypermorphose*) marginaler Entwicklungsleistungen

Wie aus den Versuchen an Seeigelkeimen hervorgeht, bewirkt Li eine mehr oder weniger weitgehende Herabsetzung (*Hypomorphose*) der Leistungen des animalen Bereiches und Ausbreitung (*Hypermorphose*) des vegetativen Bereiches. Umgekehrt kann durch Behandlung unbefruchteter Eier mit Rhodanid

eine zum Teil recht starke Hypermorphose des animalen und eine Hypomorphose des vegetativen Bereiches erzielt werden.

Das Li bewirkt bei den Amphibienkeimen, wie wir sahen, eine Hypomorphose des dorsalen Bereiches der Randzone und bei stärkerer Einwirkung auch der mehr ventralen Bereiche. RANZI hat nun die Frage experimentell geprüft, ob das Rhodanid auch beim Amphibienkeim eine Wirkung entfalte, die antagonistisch zu derjenigen des Li sei. Diese Vermutung ließ sich in der Tat bestätigen. RANZI und TAMINI (1939) teilten mit (Abb. 115b), daß bei *Rana esculenta* eine 12–24stündige Behandlung, beginnend auf dem Blastulastadium, mit einer 0,5–1%igen Lösung von Na SCN bei einem Teil der Embryonen zu einer starken Vergrößerung der Chordaanlage führt. Das Neuralrohr ist dagegen kleiner als normal, da dessen Zellen teilweise infolge der Behandlung degenerieren. Dasselbe wurde auch nach entsprechender Behandlung von Axolotlblastulae gefunden.

Ferner untersuchten dieselben Autoren (RANZI und TAMINI 1940) die Wirkung von Rhodanid auf die isolierten ventralen Fragmente der Axolotlblastula. Bei den unbehandelten Kontrollen entstanden in 63,4% der Fälle epidermale Blasen mit Mesoderm ohne Neuralrohr und ohne Chorda und Neuralgewebe, während von diesem Typus bei den Rhodanidkeimen nur 4,1% auftraten. Dagegen fanden sich bei den Rhodanidkeimen zahlreiche Bläschen (34,7%) mit Neuralgewebe ohne Chorda (Abb. 115c und d), während entsprechende Gebilde bei den Kontrollen nie erschienen. Die Häufigkeit der Chorda beträgt bei den Kontrollen 34% und bei den behandelten Keimen 31%. Die Rhodanidbehandlung bewirkt also keine Verstärkung der Chordatendenzen. Doch bewirkt das Rhodanid, wie in § 112b näher ausgeführt wird, eine stärkere Neuralisierung der Explantate, im Vergleich zu den Kontrollen. So kann man doch von einer gewissen Hypermorphose der ventralen Fragmente sprechen, die unter der Einwirkung des Rhodanids zustande gekommen ist.

Da das Rhodanid, wie aus den verschiedenen Angaben hervorgeht, toxisch wirkt, so ist von seiner weiteren Anwendung wohl keine restlose Beantwortung der uns interessierenden Fragen zu erwarten, wieweit nämlich eine *Hypermorphose* der Randzone durch Einfluß stofflicher Wirkungen zu erzielen sei. Immerhin bedeutet die Vergrößerung der Chorda und die Neuralisierung ventraler Fragmente eine deutliche Hypermorphose, verglichen mit der normalen Leistung.

Die Vergrößerung der Chorda bei Axolotlkeimen wurde noch deutlicher, wenn Blastulae nach dem Vorbild von RUNNSTRÖM und THÖRNBLÖM (s. § 36) mit Lösungen von 0,5–1% Na SCN und 0,001–0,0015% Pyocyanin behandelt wurden (CITTERIO 1942). Auch das Pyocyanin allein bewirkte bei *Rana esculenta* eine geringere Vergrößerung der Chorda.

So besteht die Aussicht, eventuell durch kombinierte Wirkung verschiedener Substanzen die Hypermorphose des marginalen Bereiches zu steigern. Dabei müssen möglichst solche Kombinationen angestrebt werden, die wenig toxisch, insbesondere nicht zytolytisch wirken.

§ 107. *Reagiert die Marginalzone als einheitliches Gefällesystem auf stoffliche Wirkungen?*

PASTEELS (1942) ist geneigt, schon auf Grund seiner Befunde und derjenigen YAMADAS, diese Frage zu bejahen. Er nimmt an, daß mit zunehmender Li-Wirkung das Gefälle im Chordamesoderm immer stärker abgeflacht werde, so daß stufenweise die *höchsten Ränge* der morphogenetischen Leistung, also zunächst die Chorda, dann die Somiten und schließlich auch die Vormiere nicht mehr erreicht werden könnten. Es verbleiben bei extremer Li-Wirkung schließlich nur noch coelomatische und hämale Tendenzen. Umgekehrt könnte man die Rhodanid- und Pyozyaninwirkung dahin deuten, daß sie eine Hypermorphose der höchsten Ränge im marginalen Bereich bewirke in dem Sinne, daß Chorda und Somiten besser entwickelt werden als normal. Eine solche Hypothese kann sich mit Recht auf die entsprechenden Deutungen bei Echinodermen stützen, bei denen Li eine Hypomorphose und Rhodanid-Pyozyanin eine Hypermorphose des animalen Funktionszustandes hervorruft.

So bestechend eine solche Annahme für die Deutung der Li- und der Rhodanidwirkung wäre, so sehr ist zu betonen, daß die Dinge bei den Amphibien durchaus nicht so klar und übersichtlich liegen, wie es die Annahme von PASTEELS vermuten läßt. Eine Hauptschwierigkeit liegt in der Regionenbildung des Organisators. Sehr viele Befunde weisen hin auf eine Sonderstellung des pharyngodorsalen Blastems. Seine Gefälleordnung entspricht auf keinen Fall der des chordamesodermalen Bereiches. Deshalb ist auch nicht damit zu rechnen, daß chemische Wirkungen in dieser Zone einen analogen Effekt haben wie in der chordamesodermalen. Hypomorphosen sind sehr leicht, auch durch relativ unspezifische Wirkungen, zu erzeugen. Dagegen ist es bis jetzt nicht gelungen, durch stoffliche Faktoren Hypermorphosen im archenkephalen Bereich hervorzurufen.

Ganz anders verhält sich der chordamesodermale Bereich. Hier spricht in der Tat mancherlei für eine gefälleartige Struktur im Sinne von YAMADA (1940) und PASTEELS (1942). Die Sonderung der Chorda kann weitgehend durch entwicklungsmechanische und stoffliche Faktoren sowie Einwirkungen von Ultraviolett (BRANDES 1938—41) beeinflußt werden. Sie kann Hypo- oder Hypermorphosen zeigen. Für den Mesodermmantel der Neurula (s. § 85) machen es besonders die Befunde von YAMADA und die Induktionsversuche von HOLTFRETER (1933f) wahrscheinlich, daß die Differenzierungsleistungen der Somiten, der Vormiere, des Coeloms und der Blutzellen von einem quantitativ gestuften Gefällesystem bestimmt werden. So darf erwartet werden, daß auch stoffliche Wirkungen den Funktionszustand dieses Gefällesystems zu verändern vermögen und damit die Rangordnung der Differenzierungsleistungen verschieben.

Immerhin sind die bis jetzt vorliegenden Befunde doch noch zu wenig eindeutig, als daß man sie als sicheren Beweis für die gefälleartige Struktur des Mesoderms ansprechen könnte. Am klarsten sind in dieser Hinsicht die Versuche von YAMADA. Aber ob die Li-Wirkung in der entsprechenden Weise inter-

pretiert werden darf, ist viel weniger sicher. Wohl zeigen die Versuche an Triton mit Li die direkte Umwandlung des Chordablastems in dasjenige der Somiten. Auch die Ultraviolettbestrahlung scheint ähnlich zu wirken (BRANDES). Aber die direkte Entwicklung präsumptiven Somitenblastems in dasjenige der Vorniere und die des Nierenblastems in Coelomwand unter Li-Einfluß ist noch nicht überzeugend nachgewiesen worden.

So ist es angebracht, die These von der einheitlichen Gefällestruktur des marginalen Systems als wertvolle Arbeitshypothese weiter zu prüfen, aber sie vorderhand noch nicht als gut bewiesene Theorie zu behandeln.

Eine Schwäche der erwähnten Annahme von der Gefällestruktur der Marginalzone besteht darin, daß sie keine Rücksicht auf den *zweiphasischen Verlauf der marginalen Segregationsprozesse* nimmt. Während der Gastrulation wird nur die Chorda vom übrigen Mesoderm abgesondert. Dieses behält seinen plastischen Funktionszustand weiter bis zur Neurula. Erst von diesem Stadium ab erfolgt dann die Aufteilung in die organbildenden Areale der Myotome, Niere, Seitenplatte und Blutzellen.

Die Phase der chordamesodermalen Sonderung ist bei Triton besonders Li-empfindlich. Ob sie es auch bei Anuren ist, läßt sich nach den vorliegenden Versuchen nicht entscheiden. Wie die zweite Phase der intramesodermalen Segregation auf das Li reagiert, wurde bis jetzt nicht untersucht.

Neben der phasenspezifisch gesteigerten Empfindlichkeit zu Anfang der Gastrulation gegen schwache Li-Wirkungen scheint eine dauernde Empfindlichkeit gegen sehr starke Li-Wirkungen vorhanden zu sein, die sich vom Ei bis zur Neurula nachweisen läßt. Dank dieser lassen sich nach HALL und PASTEELS auch außerhalb der sensibeln Phasen Hypomorphosen erzeugen. Auch dann scheinen die Hypomorphosen der morphogenetischen Rangordnung der Gefälle zu folgen. Ob dabei dieselben Vorgänge betroffen werden, wie bei der Behandlung der sensibeln Phase, muß heute noch offen bleiben. Es wäre an das System der Platten zu denken, das, gefälleartig abgestuft, gewiß auf jedem Stadium gegen starke schockartige Eingriffe empfindlich ist. Welche Teile des Stoffwechsels durch diese Li-Einwirkung verändert werden, läßt sich heute kaum vermuten. Immerhin verdient die Meinung von HALL (1942), daß der Proteinumsatz gestört sei, Beachtung und weitere Prüfung.

So ist das stoffliche Geschehen bei den Hyper- und Hypomorphosen der Randzone noch undurchsichtig. Da einige auffällige Analogien zur Physiologie des animal-vegetativen Komplexes der Echinodermen bestehen, verdient seine weitere Bearbeitung großes Interesse.

B. Faktoren der neuralen Induktion

§ 108. Vorbemerkungen

Es war eine der größten Überraschungen der experimentellen Embryologie, als es verschiedenen Autoren gelang, unabhängig voneinander und zum Teil mit verschiedenen Methoden, die Bildung von Neuralplatten und -rohren durch

rein stoffliche Wirkungen auszulösen. Der erste Eindruck, den diese Entdeckung hervorrief, war vielfach der, daß damit ein wesentlicher Einblick in das Geheimnis des Formbildungsgeschehens gewonnen worden sei. Sehr bald aber erwies es sich, daß die Besonderheit der Leistung in erster Linie im lebenden Gewebe, das die Neuralplatte bildet, liegt und nicht in den Stoffen, die die neurale Entwicklung in Gang setzen und steuern. Diese Einsicht löste zuerst eine spürbare Resignation aus und veranlaßte ein Stagnieren weiterer Forschung. Diese erfuhr erst eine neue Belebung als *regionalspezifische Induktionsstoffe* entdeckt wurden (CHUANG 1938–40 und TOIVONEN 1940) und histochemische Methoden tiefere Einblicke in das Induktionsgeschehen vermittelten (BRACHET 1940–42). In der folgenden Darstellung soll diese historische Entwicklung nicht nachgezeichnet, sondern der Stand unserer Kenntnisse, wie er sich heute bietet, zusammengefaßt werden. Ausgehend von den Testmethoden zur Prüfung der Induktionswirkung, geben wir eine Übersicht derjenigen tierischen Organe, die besonders stark induzieren. Daran schließt sich eine Übersicht der regionalspezifischen Induktionswirkungen, die vermutlich eng verknüpft sind mit der Wirkung von Nukleoproteiden (BRACHET 1942) und der Wirkung der natürlichen Induktoren recht nahe kommen. Neben den neuralen Induktionsstoffen aus dem Kreis der Nukleoproteide existiert noch eine umfangreiche Gruppe niedrig molekularer Substanzen, die mehr oder weniger stark neural-induzierend wirken.

Aus der Gesamtheit der Befunde, die im Folgenden betrachtet werden sollen, entwickelt sich die Frage nach dem Zustandekommen des neuralen Funktionszustandes, sei er nun durch normale oder fremde Induktionsstoffe aktiviert. In diesem Zusammenhange muß die wichtige Rolle der von BRACHET gefundenen, geformten Enzymträger der Plasten (Granula oder Mitochondrien), die im Blastem der Neuralplatte und der Randzone reichlich vorkommen ebenso wie in den gut induzierenden Organen, erörtert werden.

§ 109. *Methoden zur Prüfung neuraler Induktionswirkungen*

Für die Beurteilung neuraler Induktionswirkungen von abgetöteten Organen oder von bestimmten Stoffen sind die Prüfungsmethoden von entscheidender Bedeutung. Es existiert nur die eine Möglichkeit: das maximal ansprechbare Ektoderm der jungen Gastrula dem stofflichen Einfluß auszusetzen. Zwei Verfahren (s. SPEMANN 1936) kommen hier in Frage, die beide ihre Vor- und Nachteile haben: das sogenannte «Einsteckexperiment» (SPEMANN, MANGOLD) und das «Ektodermblasenexperiment» (HOLTFRETER, BAUTZMANN).

Das *Einsteckexperiment*. Das Organfragment oder das Agarstück, getränkt mit der zu testenden Substanz, wird in das Blastocoel einer jungen Gastrula eingesteckt. Dort gelangt das Implantat in der Regel unter die künftige Bauchhaut und kann, wie zahlreiche Beobachtungen zeigen, seine Induktionswirkung entfalten. Je nach der Art des Einflusses kann die künftige Bauchhaut zur Bildung sämtlicher Teile des Zentralnervensystems veranlaßt werden. Die induzierten Organe liegen häufig so günstig, daß die Entwicklung des Wirts-

embryos nicht behindert ist. Die induzierte Anlage wird vom Wirt ernährt und kann auf diese Weise sehr lange weiter gezüchtet werden.

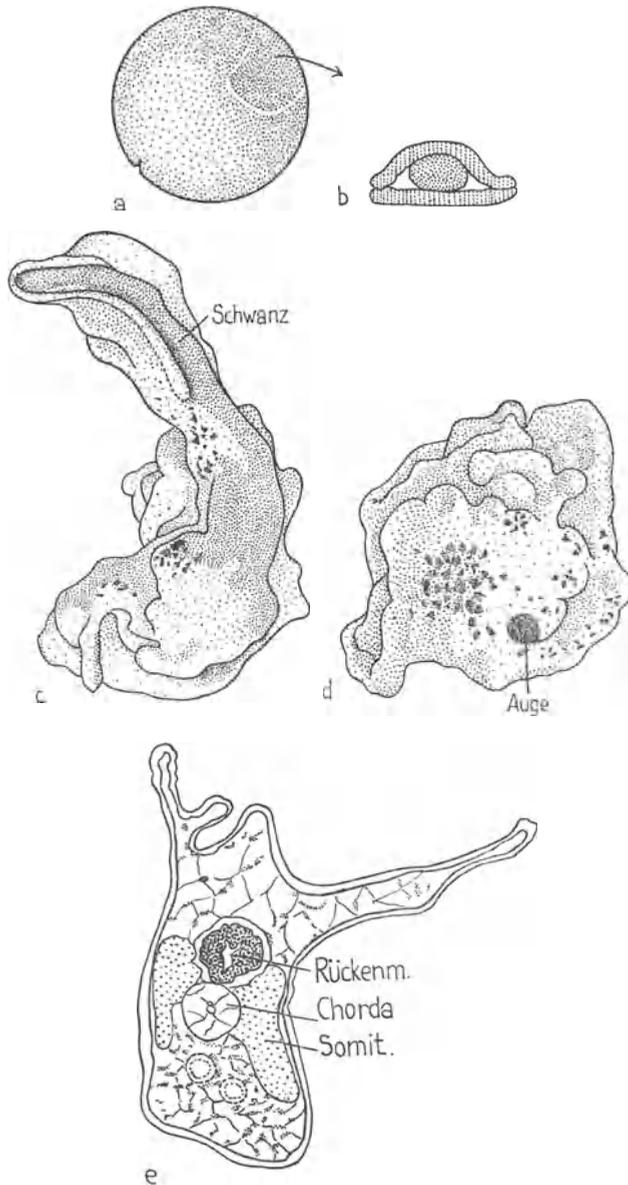


Abb. 116

Prüfung der Induktionswirkung toter Induktoren im Ektodermblasenexperiment (nach CHUANG 1938). – a) und b) Umhüllung des Induktors mit Ektoderm (nach HOLTFRETER). c) und e) Ergebnis der Induktorwirkung. c) Rumpfschwanzgebilde. d) Archenkephales Gebilde. e) Schnitt durch Schwanzgebilde.

Das *Ektodermblasenexperiment*. Hierzu wird ein Stück präsumptives Ektoderm der jungen Gastrula verwendet, das, isoliert in Zuchtlösung gehalten, unfähig zur neuralen Differenzierung ist (s. § 75). Wird auf das frisch ausgeschnittene Ektodermstück der zu prüfende Induktor aufgelegt, so umschließt das Stück mit seinen sich aufwölbenden Rändern bald den Induktor und hüllt ihn allseitig in eine Blase ein. Es kann aber auch die sich bildende Ektodermblase einfach auf den am Schalenboden liegenden Induktor aufgelegt werden,

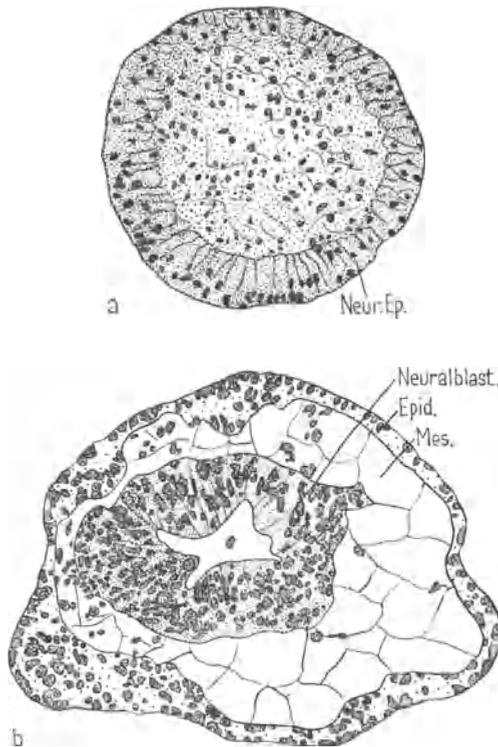


Abb. 117

Histologie induzierter Neuralblasteme (nach HOLTFRETER 1934). – a) Explantatkugel bildet nach 36 Std. nach Explantation ein Neuralplattenepithel. b) Explantat, 5 Tage alt mit Neuralblase, Mesenchym und Epidermis.

der auch in dieser Lage wirksam ist (HOLTFRETER 1934b). Unter der Wirkung des Induktors kann dieses Ektoderm ähnlich wie die künftige Bauchhaut der Gastrula, je nach der Art des Induktors, sämtliche Teile des Zentralnervensystems bilden. Der Nachteil dieser Versuchsanordnung, die Kürze der Lebensdauer der Hautblase, wird reichlich aufgewogen durch das Fehlen induzierender Wirkungen von seiten des Wirtsembryos und seiner Organe, deren Vorliegen beim Einsteckexperiment von CHUANG (1939) nachgewiesen wurde.

Diese beiden Versuchstypen haben zunächst ergeben, daß eine Wirkung des Induktors nur dann erfolgt, wenn er in *direktem Kontakt* mit dem Ektoderm

steht. Das ist verständlich, denn gerade die induzierenden Organstückchen werden nachweisbar durch *Enzyme*, die in den Zellgrenzflächen des Ektoderms lokalisiert sind und deshalb nicht auf Distanz wirken können, angegriffen. (H. LEHMANN 1936, BRACHET 1942) (s. auch § 112a).

Für die Häufigkeit der Induktionen ist ferner ein Faktor wesentlich, der bisher von den meisten Autoren vernachlässigt wurde: *die Temperatur*. LOPASHOV (1939) verweist darauf, daß sich bei Triton alpestris die Gastrulation nur über 20 Stunden erstreckt, wenn die Temperatur 20° beträgt, aber über 70 Stunden bei 9–11°. Das bedeutet, daß sich das Gastrulaektoderm bei der niedrigen Temperatur sehr viel länger in der beeinflussbaren Phase befindet (s. § 87a). In der Tat riefen künstliche Induktoren, die in junge Gastrulae von Triton vittatus implantiert wurden, bei 9–11° in 100% der Fälle Neuralplatten hervor. Es sollte also in Zukunft der Temperatur bei Induktionsversuchen mehr Aufmerksamkeit als bisher geschenkt werden. Denn es scheint, daß relativ niedrige Temperaturen optimale Bedingungen für die neurale Induktion schaffen.

Die Auswertung der Wirkung stützt sich auf die *Formbildung* und den *Differenzierungsgrad* der erzeugten neuralen Gebilde. Hierbei sollten *strenge* Anforderungen gestellt werden. Als neurale Platten und Rohre können nur solche Gebilde gelten, die den *normalen* neuralen Organen formal und strukturell weitgehend gleichen (Abb. 117a und b). Gestaltungen, die stark von der Norm abweichen und in ihrer Struktur nicht sehr typisch sind, sollten nur mit Vorsicht als neurale Gebilde klassiert werden. Wenn immer möglich muß die *nervöse Differenzierung*, vor allem das Auftreten von charakteristischen Ganglienzellen und Nervenfasern, abgewartet werden. Dann läßt sich wohl in den meisten Fällen eine einwandfreie Diagnose treffen. Verschiedene Autoren (HOLTFRETER 1934b, c, WADDINGTON 1938, SHEN 1939) haben das *Volumen* der induzierten Neuralgebilde quantitativ ermittelt, indem sie die Schnitte auf gleich starkes Papier zeichneten, die Umrisse ausschnitten und das Gewicht bestimmten. Neben der Masse der Neuralgebilde ist auch ihre histologische und die topogenetische Qualität wichtig. Im Explantat entstehen häufig komplexe, sehr atypisch aufgebaute Bildungen, aber mit einwandfrei erkennbaren Augen, Nasen und Hirnteilen. Bei Implantatversuchen bilden sich oftmals wohlgeordnete Neuralsysteme, z. B. archenkephale, deuterencephale oder spinokaudale Komplexe von annähernd normaler Topogenese. Auch das ist bei der Auswertung zu beachten. Aus dem Vorstehenden ergibt sich also, daß eine zuverlässige Würdigung neuraler Induktionswirkungen nur möglich ist, wenn die morphologische Analyse kritisch und genau durchgeführt wird.

§ 110. Neuralinduzierende Wirkungen von Organstücken und von Organextrakten

Sehr bald nach der Entdeckung, daß abgetötete Stückchen von Tritonkeimen induzierend wirkten, fanden WEHMEIER (1934) und HOLTFRETER (1934), daß eine ganze Reihe von Wirbeltierorganen Induktionsstoffe enthält. Damit

wurde also zunächst zur allgemeinen Überraschung festgestellt, daß neural induzierende Stoffe in recht verschiedenartigen Geweben vorkommen, ein Befund, der zunächst die weitere Forschung erschwerte, jedoch neuerdings, wie wir sehen werden, eine plausible Erklärung findet.

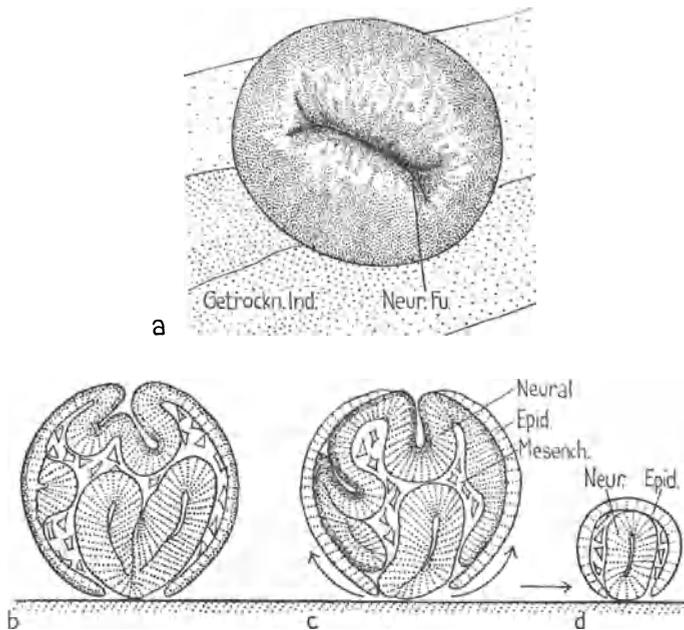


Abb. 118

Neuralinduktion nach Auflagerung auf getrocknete Induktoren (nach HOLTFRETER 1934 b). — a) 40 Stunden altes Explantat mit neuraler Einfaltung. b—d) Schemata der Gestaltbewegungen im Explantat während der Neuralplattenbildung.

Werden die Blasteme von Amphibienkeimen durch Eintrocknung bei 60° abgetötet, so erweisen sich *alle* Keimregionen als induzierend, auch ventrales Ektoderm und Entoderm, die im Leben gänzlich wirkungslos sind. Auch Fragmente des gekochten, ungeteilten Eies induzieren. Besonders bei den Ektodermkugeln, die auf den angetrockneten Induktoren auflagen (Abb. 118), traten nach über 24stündigem Kontakt umfangreiche neurale Bildungen auf. Die Organisierung und Sonderung neuraler Blasteme ging zunächst in den basalen und inneren Teilen des Explantats vor sich, aber auch von der Oberseite aus senkten sich häufig Neuralrohre ins Innere. Stets traten umfangreiche Gestaltungsvorgänge auf, die sogar zur Ablösung von Tochtergebilden führten. Es entstand niemals ausschließlich Neuralsubstanz, sondern immer auch Epidermis und Mesenchym. Das spricht für das Auftreten von komplizierten selbstorganisatorischen Vorgängen, die im Ektoderm als Folge der Induktion auftreten.

Von Organen der Wirbeltiere waren es vor allem Fragmente der Leber, Niere, Gehirn, Herz und Skelettmuskeln, die gut induzierten, sei es frisch

(HOLTFRETER 1934), sei es nach kurzer Kochbehandlung (CHUANG 1938), sei es nach Alkoholbehandlung (TOIVONEN 1940) oder sei es nach Azetoneinwirkung (WEHMEIER 1934). Sie induzieren sowohl im Explantat (CHUANG 1939) als auch im Einsteckversuch (HOLTFRETER 1934b, c, WEHMEIER 1934, TOIVONEN 1940).

Auch Extrakte verschiedener Organe wurden geprüft. So hat HOLTFRETER Neuralplatte und Ovarialeier zerquetscht, die Masse zentrifugiert und speziell die eiweißhaltigen Schichten nach Hitzekoagulation geprüft. Im ganzen zeigte es sich, daß die Zentrifugate, auch die proteinhaltigen Schichten, nicht sehr stark induzierten, deutlich weniger als die einfach erhitzten und sonst intakt gelassenen Keimteile. Da die Extrakte wohl bei Zimmertemperatur hergestellt wurden, ist es nicht ausgeschlossen, daß ihre Wirksamkeit durch autolytische Vorgänge beeinträchtigt wurde. Als außerordentlich aktiv erwies sich Kochsaft von Pferdemuskulatur (WEHMEIER 1934) und als einer der besten neuralen und mesodermalen Induktoren koagulierter *Hühnerembryonaleextrakt*, so wie er für Gewebekulturen verwendet wird (HOLTFRETER). Flüssiger Extrakt dagegen schien keine Wirkung auszuüben.

Aus dieser großen Zahl von Induktoren ergaben sich für die weiteren Forschungen wertvolle Anhaltspunkte: abgetötete Organstücke und Extrakte, deren Induktionswirkung ebenso kräftig wie die des normalen Urdarmdaches ist.

§ 111. *Regionalspezifische Wirkung von abgetöteten Organen*

Nachdem sich gezeigt hatte, daß recht verschiedenartige abgetötete Gewebe und auch koagulierte Gewebeextrakte im Gastrulaektoderm Neuralgewebe induzieren, fragte es sich, ob auch tote Induktoren regionalspezifische Wirkungen ausüben oder ob sie nur Neuralgewebe ohne typische Regionalstruktur induzieren. Eine klare Entscheidung haben erst die Arbeiten von CHUANG (1939/40) und TOIVONEN (1940) gebracht, nachdem bereits HOLTFRETER (1934c) das Auftreten von leistungsspezifischen Induktionen unter dem Einfluß toter Induktoren wahrscheinlich gemacht hatte (l. c., S. 296/97).

Den ersten entscheidenden Beweis für die Leistungsspezifität toter Induktoren erbrachte CHUANG (1939), indem er Stückchen von Mäuseniere oder Tritonleber in Ektodermblasen wirken ließ. Die Leber ist ein Induktor, der, wie lebende Induktoren, komplexe, *hochorganisierte Neuralgebilde*, und zwar neben Gehirnteilen, Nasen, Augen und reichlich Hörblasen auch mesodermale Gebilde, nämlich Muskulatur, Chorda und Schwänze, im Ektoderm der Hautblase induziert. Wohl sind die einzelnen Organe meistens unregelmäßig angeordnet, aber ihre typische Form und ihre histologische Struktur sind unzweifelhaft erkennbar. Der Mäuseniere geht die mesodermale Induktionsfähigkeit ab, dafür induziert sie häufiger archenkephale Organe als die Leber.

Somit läßt sich die Wirkung gewisser *toter Induktoren* in einer Hinsicht mit den Leistungen von *lebenden* Induktorstücken gleichsetzen: nämlich mit der *Induktion komplexer und regionalspezifischer Bildungen* aus reinem Gastrulaektoderm. TOIVONEN hat die Befunde CHUANGS erweitert, indem er die Wirkung

von 8 verschiedenen Organen im Einsteckexperiment prüfte. Verwendet wurden Niere des Barsches, des Unglückshähers, der Kreuzotter und des Meer-schweinchens, Leber des Barsches, der Kreuzotter und des Meerschweinchens, ferner Thymus des Meerschweinchens. Sämtliche für die Prüfung benutzten

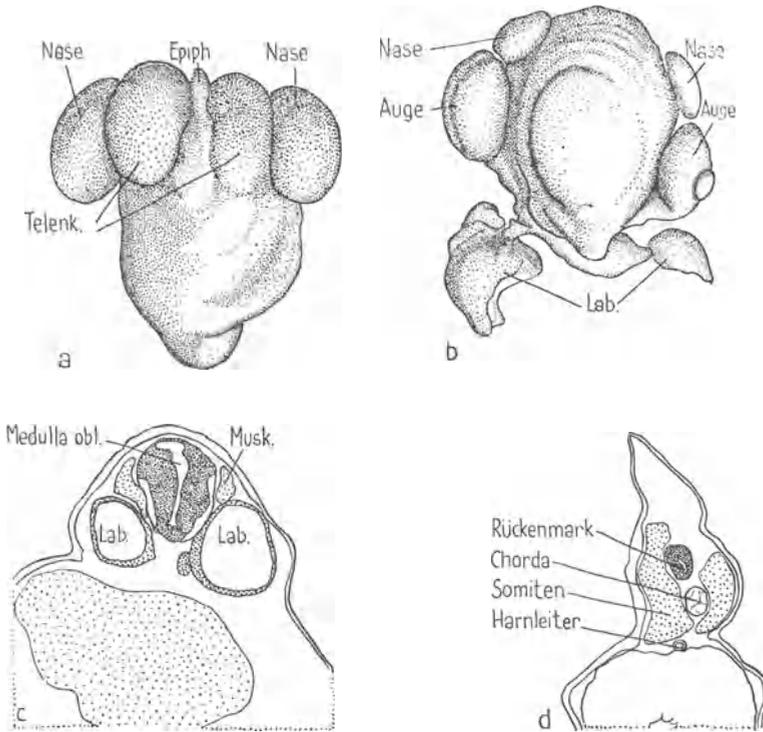


Abb. 119

Regionalspezifische Induktionen durch tote Induktoren. Vgl. auch Abb. 116. c) und d). a) und b) Archenkephale Bildungen von ausgesprochen symmetrischem Bau (a—d) nach CHUANG 1939). — a) Typisches Archenkephalon mit Nasen, Endhirnhemisphären und Epiphyse, induziert durch Tritonleber. b) Archenkephalon mit Nase, Augen und Labyrinth, induziert durch gekochte Mäuseniere. c) Deuterenkephale Induktion durch gekochte Mäuseniere. d) Spinokaudale Induktion durch gekochte Mäuseniere.

Organstückchen wurden lebensfrisch und fein zerstückelt in 70% Alkohol eingelegt. Vor der Operation wurde der Alkohol in steriler Salzlösung ausgewaschen. Es zeigte sich, daß jeder der geprüften Induktoren auch bei der Implantation in einen Wirtskeim ein charakteristisches Wirkungsbild gibt. Eine übersichtliche Klassifizierung der induzierten Organe sowie eine einfache Kennzeichnung des Induktionseffektes ergab sich, als TOIVONEN eine regionale Gliederung zugrunde legte, die der von mir 1938b eingeführten Unterteilung des Urdarmdaches entsprach. Folgende Induktionsgebilde werden zugerechnet: 1. der vordern Kopfregion (der archenkephalen Region), Nase, Auge, Vorderhirn, Zwischenhirn und Balancer; 2. der hintern Kopfregion (der deuterenkephalen Region), Mittelhirn, Nachhirn und Hörbläschen; 3. der Rumpfreion

(spinale Region), Rückenmark, Flossensaum, Myotome und Chorda; 4 der Schwanzregion (kaudale Region), schwanzartiger Auswuchs, Chorda, Myotome und Neuralrohr.

Werden die induzierten Organe und Organkomplexe in dieser Weise klassifiziert, so zeigt sich, daß die einzelnen Induktoren deutlich verschieden wirken. Hauptsächlich archenkephale Bildungen induziert die Leber des Barsches, der Kreuzotter, des Meerschweinchens und auch die Niere der Kreuzotter. Vor allem deutenkephale Bildungen entstehen unter der Wirkung der Niere des Unglückshähers. Deutenkephale, spinale und kaudale Bildungen, die häufig auch Chorda und Myotome enthalten, werden von der Niere des Barsches oder des Meerschweinchens induziert.

Besonders bemerkenswert ist, daß gewisse Induktoren stark regionalspezifisch sind (Abb. 120a); so ist Kreuzotterniere ein ausgesprochen archenkephaler Induktor, Niere des Unglückshähers ein deutenkephaler Induktor und Barschniere hauptsächlich spinaler und kaudaler Induktor. Andere Induktoren rufen in der Regel die Organkomplexe mehrerer Regionen hervor, so Tritonleber und Mäuseniere nach CHUANG, Meerschweinchenthymus nach ROTMANN (1942) und Meerschweinchenniere nach TOIVONEN (1940).

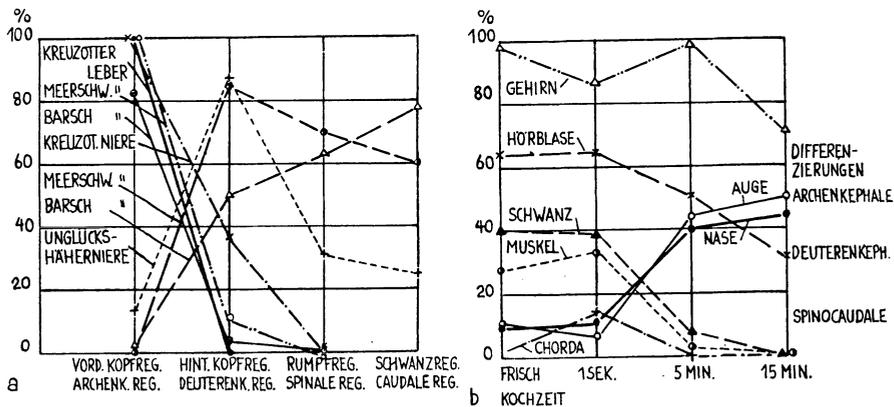


Abb. 120

Graphische Darstellung der Induktionsleistungen toter Induktoren. — a) Die Leistung verschiedener toter Induktoren (nach TOIVONEN 1939) dargestellt durch die prozentuale Häufigkeit regional-spezifischer Induktionen. b) Die Veränderung der Induktionswirkung der Mäuseniere nach verschieden langem Kochen (CHUANG 1940). Die spinocaudale Induktionswirkung geht bei Erhitzung rasch zurück, die deutenkephale langsamer, während die archenkephale Wirkung in der entsprechenden Zeit zunimmt.

Für die weitere Analyse der Wirkung toter Induktoren ist die von CHUANG (1940) festgestellte Tatsache von großer Bedeutung (Abb. 120b): die Erhitzung von Organstückchen in kochendem Wasser verändert die Induktionsleistung weitgehend. Bei Tritonleber ist bereits nach Hitzebehandlung von 2 Sekunden die Fähigkeit, Somiten, Chorda und Schwanz zu induzieren, verlorengegangen. Die deutenkephale Wirksamkeit ist stark reduziert, gemessen an der Zahl der induzierten Hörbläschen, während die archenkephale Wirkung stark

gesteigert ist. Noch deutlicher wird die Veränderung der Induktionswirkung nach 5 Minuten dauernder Erhitzung. Ähnliches gilt auch für die Wirkung der Mäuseniere. Während Erhitzung von 1 Minute Dauer die spinokaudale Induktionsleistung etwas steigt, beseitigt 5 Minuten dauernde Erhitzung die spinokaudale Wirkung bis auf Reste, während die archenkephalen Leistungen stark zunehmen. Noch nach einer Kochbehandlung von 15 Minuten sind die archenkephalen Leistungen maximal, die deutenkephalen stark reduziert und die spinalen und kaudalen völlig ausgeschaltet. Nach 2stündigem Kochen ist die Induktionsfähigkeit fast gänzlich erloschen.

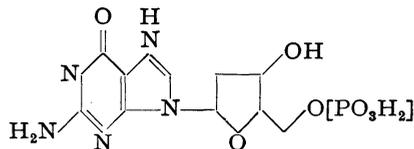
Es ergibt sich aus diesen Befunden, daß der spinokaudale Faktor relativ hitzelabil ist. Der archenkephale Faktor ist wesentlich stabiler. In der Mitte steht der deutenkephale Faktor, der bei der Erhitzung ebenfalls abgeschwächt wird, aber langsamer als der spinale und der kaudale.

§ 112. Die Rolle von Nukleinsäuren und Proteinen bei der neuralen Induktion

a) *Nukleinsäuren.* Es ist das Verdienst von BRACHET (1942), die im vorhergehenden Abschnitt dargestellten Wirkungen toter Induktoren zusammen mit verschiedenen anderen Beobachtungen auf eine einheitliche Grundlage gestellt zu haben, indem er auf die zentrale Rolle verwies, welche die Nukleinsäuren beim Induktionsgeschehen zu spielen scheinen. Schon F. G. FISCHER (1935) und H. LEHMANN (1936) fanden, daß Nukleoproteide, Nukleinsäuren und die Muskeladenylsäure neuralinduzierend wirkten. BARTH und GRAFF (1938) erhielten mit Proteinextrakten aus Kalbshirn oder Froschgastrulae starke Neuralinduktionen. BRACHET (1942), der die Extrakte nach dem gleichen Verfahren darstellte, wies nach, daß es sich hier um Pentosenukleoproteide handelte.

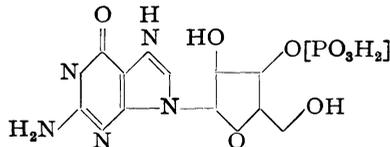
Guanin-2-desoxy-d-ribose-nukleotid

Typischer Baustein der Thymonukleinsäure, durch die FEULGENREAKTION nachweisbar.



Guanin-d-ribose-nukleotid

typischer Baustein der Hefenukleinsäure.



Schon H. LEHMANN (1936) verwies darauf (l. c., S. 44), daß implantierte Keimstücke durch Einwirkungen des Wirtsektoderms aktiviert werden, d. h. daß aus ihnen *induzierende Stoffe durch fermentative Prozesse* löslich gemacht

werden. Steckt man die gleichen Stücke in Agar, so ist den Fermenten der Zutritt verwehrt und es erfolgt keine Induktion. BRACHET (1942) hat für diese fermentative Einwirkung des Ektoderms den direkten Beweis erbracht. Der Thymonukleinsäuregehalt der Zellkerne, der durch die FEULGENreaktion nachgewiesen wurde, nahm in den Kernen der toten Organstücke sehr stark ab, und zwar in 90% der Fälle, in denen eine Induktion im darüberliegenden Ektoderm entstand. Dies zeigt, daß die Thymonukleinsäure der Zellkerne durch die Fermente des Wirtes intensiv abgebaut wird, und macht wahrscheinlich, daß die Abbauprodukte eine Rolle als Induktionsstoffe spielen. Ob auch aus dem Zytoplasma wirksame Stoffe durch den enzymatischen Abbau herausgelöst werden, ist noch nicht untersucht worden.

Sind die Nukleinsäuren maßgebend für das Induktionsvermögen toter Stücke, dann muß eine Vorbehandlung mit Fermenten, welche die Nukleinsäuren abbauen, die Induktionsleistung der vorbehandelten Stücke stark herabsetzen. BRACHET (1942) fand in der Tat, daß eine zweistündige Vorbehandlung toter Induktoren mit Ribonuklease, die er selbst hergestellt hatte, die erwartete Wirkung hatte. Während 60% der Kontrollstücke induzierten, waren es bei den behandelten Fragmenten nur noch 20%. Da nun das Präparat von BRACHET reich an Mononukleotiden war, so könnte der positive Ausfall der Induktion bei den positiven Fällen auf dem Gehalt an Mononukleotiden beruhen, mit denen der Induktor beladen gewesen wäre. In einer weiteren Serie wurde reine, kristallisierte Ribonuklease von KUNTZ verwandt. Hier induzierten 13 von 29 Kontrollstücken und 0 von 24 behandelten Fragmenten. Damit ist sehr wahrscheinlich gemacht, daß der Nukleinsäuregehalt toter Organstücke in erster Linie für ihr Induktionsvermögen verantwortlich ist.

Auch die allmähliche Abnahme des Induktionsvermögens gekochter Induktoren, die wir im vorhergehenden Paragraphen erwähnt haben, geht nach BRACHET auf den Abbau der Nukleinsäuren zurück. Organstücke, die ein bis zwei Stunden in kochendem Wasser gelegen hatten oder 30 Minuten bei 150° erhitzt worden waren, zeigen keine Farbreaktion mehr auf Nukleinsäuren. Wir sehen also, daß eine ganze Reihe von Befunden zugunsten der Annahme von BRACHET spricht, daß *der Nukleinsäuregehalt abgetöteter Organe für ihr Induktionsvermögen maßgebend* ist.

b) *Proteine*. Ebenso wie die Rolle der Nukleinsäuren ist auch die Bedeutung der Proteine für das Induktionsgeschehen von BRACHET in einen größeren Zusammenhang gestellt worden. Schon H. LEHMANN (l. c., S. 31) verweist darauf, daß unreine Präparate von Nukleotiden gut wirksam sind. Je reiner sie werden, d. h. um so besser die Proteine abgetrennt werden, desto deutlicher zeigt sich ein Nachlassen der Aktivität. «Der induzierende Faktor scheint buchstäblich unter den Händen zu verschwinden.»

Von RAPKINE (1938) war der Gedanke geäußert worden, daß SH-haltige Proteine bei der Induktion eine Rolle spielen können. BRACHET hat mit Hilfe der Nitroprussidreaktion nachgewiesen, daß in der Tat während Gastrulation und Neurulation eine starke Zunahme SH-haltiger Proteine im Bereich des Urdarmdaches und der Neuralplatte zu beobachten ist.

BRACHET und RAPKINE (1939) versuchten nun, die neurale Entwicklung von Gastrulafragmenten zu fördern oder zu hemmen, indem sie geeignete Explantate mit Stoffen behandelten, welche die SH-Gruppen der Proteine im lebenden Blastem oxydierten bzw. reduzierten. Für die *Hemmung* der neuralen Entwicklung wurden dorsale Fragmente der jungen Gastrula benutzt, die künftiges Chorda- und Neuralmaterial enthielten. Die Kontrollen bildeten regelmäßig Neuralgewebe. Die Versuchsfragmente wurden mit *oxydierenden* Agenzien behandelt, nämlich mit oxydiertem Glutathion m/20 oder Alloxan m/50. Diese Stücke zeigten eine mehr oder weniger weitgehende Hemmung der neuralen Entwicklung. Um die Aktivierung der neuralen Entwicklung nachzuweisen, verwendeten die beiden Forscher ventrale Explantate aus der jungen Gastrula, bestehend aus künftiger Epidermis, ventraler Randzone und Entoderm. 73 Kontrollexplantate lieferten keine neurale Differenzierung. Die Teilfragmente wurden *reduzierenden* Agenzien ausgesetzt (Cystein m/10, reduziertes Glutathion m/10, Thiomaleinsäure m/20), und zwar 4–5 Stunden bei völligem Sauerstoffabschluß. Am Ende der Behandlung war die Nitroprussidreaktion bei zahlreichen Fragmenten verstärkt, aber in verschiedenem Maße. Von den in vitro weitergezüchteten Stücken bildeten 26 deutliches Nervengewebe, bei 6 war sogar eine Chorda vorhanden. Aus diesen vorläufigen Versuchen wäre zu schließen, daß *Oxydation der SH-Proteine die Neurogenese hemmt, Reduktion sie fördert*.

Im Effekt gleich verlief der Versuch von RANZI und TAMINI. Ventrale Hälften der Axolotlblastula wurden mit 2% Na-Rhodanidlösung behandelt. In 34% der Fälle traten bei den behandelten Keimen Neuralgebilde ohne Chorda auf, während das bei der Kontrolle nie der Fall war. Die Wirkung von Rhodanid entspricht wenigstens in bezug auf die Förderung der Neurogenese dem Einfluß der reduzierenden Agenzien von BRACHET und RAPKINE. Da Rhodanid eine stark proteinlösende Wirkung hat, könnte es auch eventuell einen Einfluß auf die Zahl der freien SH-Gruppen haben.

Schließlich könnte auch der Gehalt an SH-Proteinen für die regional-spezifische Wirkung der von CHUANG (1939) untersuchten Induktionen maßgebend sein. CHUANG (1940) fand, daß die spinokaudale Wirkung der Mäuse-niere durch kurzes Eintauchen in kochendes Wasser gesteigert wird. Dabei erfolgt nach BRACHET (1942) eine teilweise Denaturierung der Proteine, wobei zahlreiche SH-Gruppen frei werden. Diese lassen sich leicht mit Hilfe der Nitroprussidreaktion nachweisen.

Übersieht man die gesamten bisher vorliegenden Befunde, die allerdings in keiner Weise als endgültig betrachtet werden dürfen, so läßt sich doch jetzt schon sagen, daß den Nukleinsäuren beim Induktionsgeschehen eine wesentliche Rolle zukommt. Nur wenn das tote Organstück genügend Nukleotide bei der enzymatischen Beeinflussung durch das Wirtsektoderm abgibt, scheint das Wirtsektoderm seinerseits befähigt zu werden, einen neuralen Funktionszustand zu bilden. Auch die Anwesenheit SH-haltiger Proteine im Induktor dürfte einen Einfluß auf den neuralen Funktionszustand haben.

Andererseits scheint die Entstehung des neuralen Funktionszustandes mit der Vermehrung SH-haltiger Proteine *im* Blastem des Ektoderms parallel zu

gehen. Die Genese des neuralen Funktionszustandes kann durch oxydierende Agenzien gehemmt, durch reduzierende oder haftpunktlösende Agenzien gefördert werden.

Eine Erklärung für die Unterschiede in der regionalspezifischen Wirkung der verschiedenen toten Induktoren ist heute noch nicht möglich. Immerhin spricht die *Hitzelabilität* des *spinokaudalen Faktors* dafür, daß bei ihm ein *Proteinanteil maßgebend* beteiligt ist, während das Verhalten *des archenkephalen Faktors* darauf hinweist, daß bei ihm *Nukleinsäuren* und ihre Abbauprodukte einen wesentlichen Anteil ausmachen.

§ 113. Neuralinduktionen durch synthetische Substanzen

Das Bild, das in den vorhergehenden Paragraphen von der Induktionswirkung von Nukleinsäuren und Proteinen gegeben wurde, umfaßt nur einen Teil der bekannt gewordenen Induktionsstoffe. Denn es wurde eine ganze Reihe

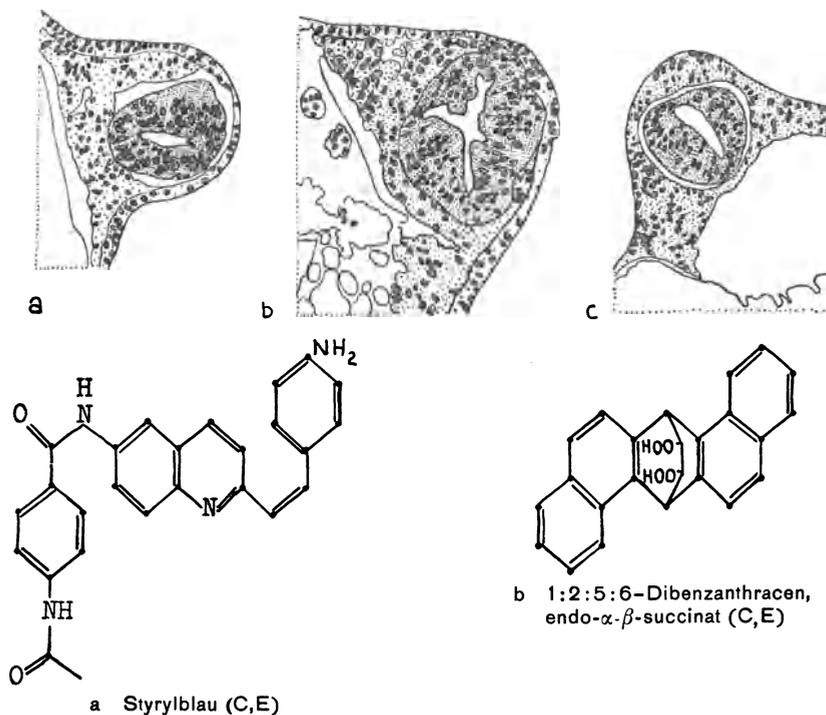


Abb. 121

Induktionen durch Kohlenwasserstoffe (WADDINGTON 1938). — a) Styrylblau. b) 1:2:5:6 — Dibenzanthracen-endo- α - β -endo-succinat. c) Pregnantriol.

von z. T. recht verschiedenartigen niedrigmolekularen Stoffen gefunden, die ebenfalls gute Neuralinduktionen hervorrufen. Vor allem F. G. FISCHER und seine Mitarbeiter sowie NEEDHAM und WADDINGTON mit Mitarbeitern und

BARTH und seine Schüler haben verschiedene Typen von niedrigmolekularen Induktionsstoffen gefunden.

FISCHER und sein Schüler H. LEHMANN (1936) fanden, daß es *saure ätherlösliche* Substanzen gibt, die sich aus tierischen und pflanzlichen Ölen und Fetten darstellen lassen. Alle daraus dargestellten Fettsäuren sind, soweit flüssig, neuralinduzierend: Ölsäure, Linolensäure und Octadecen-(12)-säure-(1). Unwirksam sind feste Säuren: Stearol- und Stearinsäure. Von besonderem Interesse ist der Nachweis, daß zwar Ölsäure wirksam, aber ihr Methylester und auch der Oleinalkohol unwirksam sind. Auf diesen Befund stützt sich FISCHER

Substanz	Zahl der Experimente	Induktionen	Prozentzahl der Induktionen	Durchschnittl. Volumen des Neuralgewebes d. Induktionen in 10 ⁻⁴ cmm ³
Styryl 430 (s. Abb. 121a)	12	8	66,6	143
Oestron ¹⁾	20	10	50	91
4:4'-Dihydroxy-diphenyl 1:2-Dihydroxy-1:2-di- α - Naphthylacenaphthen . .	8	2	25	44
Methylcholanthren	11	3	27	42
Natrium-1:2:5:6-dibenzanthracen-endo- α - β -succinat (s. Abb. 121b)	14	5	36	38
Naphthalin (B.D.H.) . . .	26	10	39	35
Cholesterin ²⁾	15	3	20	25
Pregnantriol (s. Abb. 121c) .	23	4	17	21
3:4-Benzpyren ³⁾	10	3	30	15
Pregnandiol	8	4	50	14
Anthracen	20	5	25	12
Squalen	20	3	15	6
5:6-Cyclo-pentano-1:2-benzanthracen	14	1	7	5
Sitosterin	24	1	4	3
Chrysen	17	1	6	3
Dihydrocholesterin	17	0	0	0
Equilin	6	0	0	0
Equilin	11	0	0	0
Total der Implantationsexperimente	276	63	—	—
Kontrollen:				
Hühnereiweiß.	58	0	0	0
Wachs	10	0	0	0

¹⁾ α Ketohydroxy-Oestrin. ²⁾ Frei von Ergosterin, Oxycholesterin und Cholestanon.

³⁾ Früher 1:2-Benzpyren.

Tabelle 17

Induktionswirkungen von aromatischen Kohlenwasserstoffen, Sterinen etc.
(WADDINGTON 1938.)

vor allem, wenn er die Annahme macht, daß die Induktion der Neuralplatte durch einen «Säurereiz» erfolgen kann. Als wirksam erwies sich ebenfalls die β -Indolylessigsäure.

Die Induktionswirkung *saurer wasserlöslicher* Stoffe, nämlich der Nukleotide, wurde schon im Zusammenhang mit der Wirkung der Nukleinsäuren dargestellt (s. § 112). BRACHET (1942) bestätigte die Befunde FISCHERS.

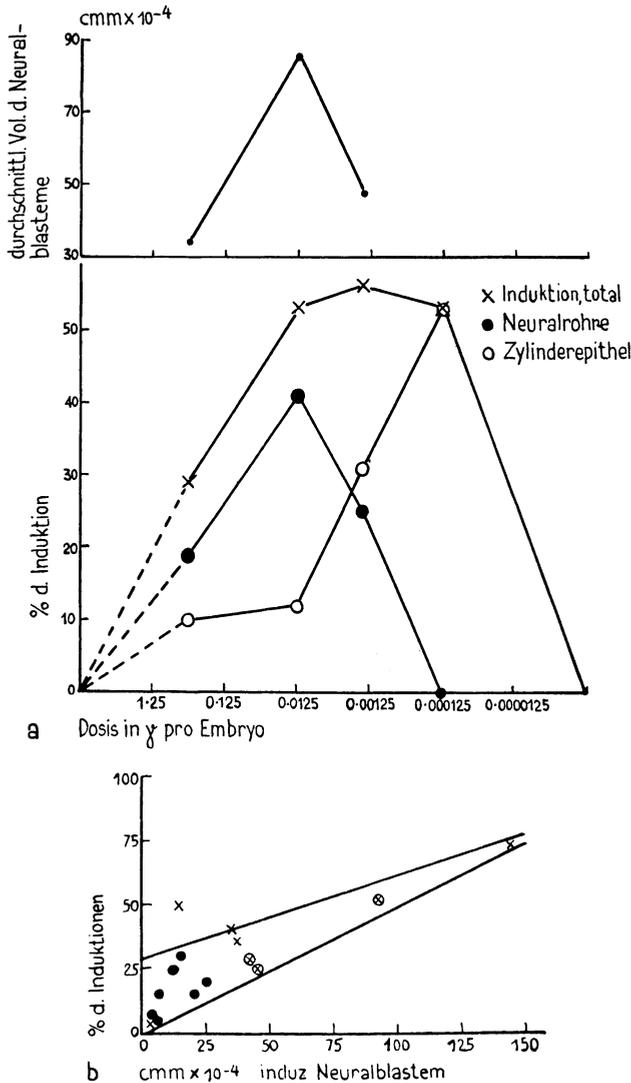


Abb. 122

Quantitative Induktionswirkungen polyzyklischer Kohlenwasserstoffe (nach NEEDHAM 1942). — a) Beziehung zwischen Stoffmenge, Häufigkeit der Induktionen und Volumen der Neuralgebilde. Wasserlöslicher Kohlenwasserstoff, s. Abb. 121 b. \times alle Induktionen, \bullet Neuralrohre, \circ Zylinderepithelien. b) Beziehung zwischen Häufigkeit und Volumen induzierter Neuralgebilde.

Auf ganz andere neuralinduzierende Stoffe stießen NEEDHAM und WADDINGTON bei ihren Untersuchungen. Sie hielten auf Grund ihrer Extraktionsversuche das «Unverseifbare» der Ätherextrakte für besonders aktiv und stellten die These auf, der natürliche Evokator sei ein Sterin. Auf Grund dieser Annahme prüfte WADDINGTON (1938) eine Reihe von polyzyklischen Kohlenwasserstoffen auf ihre induzierende Wirksamkeit (s. Tabelle 17). Er fand mehrere als östrogen oder karzinogen bekannte Substanzen, die z. T. kräftige Neuralgebilde induzierten. Die Wirkung der Stoffe wurde gekennzeichnet durch die Häufigkeit und das Volumen der hervorgerufenen Neuralanlagen. Bei diesen Versuchen ergab sich, daß zwischen der angewandten Dosis und der Größe der Induktion ein Zusammenhang besteht. SHEN (1939) benutzte das wasserlösliche 1-2-5-6-Dibenzanthracen- α - β -endosuccinat, das in abgemessenen Dosen in Agarträgern in junge Gastrulae implantiert wurde. Die optimale Wirkung liegt bei 0,25 mg/kg Frischgewicht; unterhalb von 0,0025 mg/kg Frischgewicht ist die Substanz wirkungslos (s. Abb. 122). Stärkere Dosen als die optimale Konzentration erzeugen wieder kleinere Induktionen. Die Verfasserin berechnet die wirksamen Dosen, die von anderen Autoren für die von ihnen verwendeten Stoffe gefunden wurden: Fettsäuren 12,5 (FISCHER und Mitarbeiter), Nukleoproteide 62,5 (FISCHER und Mitarbeiter), Digitonin 31,5 (BARTH 1937).

Eine dritte Gruppe von Substanzen könnte in Anlehnung an BARTH als toxisch und in manchen Fällen sogar als zytolytisch bezeichnet werden. Hierher rechnet BARTH (1939) das von ihm selbst untersuchte Phosphatid Cephalin. Auch das Digitonin, das möglicherweise in den von NEEDHAM geprüften Präparaten enthalten gewesen sein könnte (er und seine Mitarbeiter verwendeten das Digitonin für Fällungen), ist nach BARTH toxisch. Ähnlich wirken auch Implantate aus koaguliertem Hühnereiweiß von extrem hohem oder niedrigem p_H . Alle diese Stoffe sollen nach BARTH Schädigungen des Ektoderms und später einen neuralen Funktionszustand hervorrufen.

In ähnlicher Richtung scheinen auch die Befunde von WADDINGTON, NEEDHAM und BRACHET (1936) zu deuten. Sie behandelten präsumtive Epidermis der jungen Gastrula mit Methylenblau. Wurden diese Stücke implantiert, so induzierten sie in der Wirtsgastrula eine Neuralplatte. BEATTY DE JONG und ZIELINSKI (1939) führten entsprechende Versuche mit Methylenblau, Pyozyanin (s. § 36) und Dinitroorthokresol (s. § 35) aus sowie mit Janusgrün und Neutralrot. Das Ergebnis war dasselbe wie bei Anwendung des Methylenblaus. Die so behandelten Stücke induzierten in der Wirtsgastrula neural. Auch hier stellt sich die Frage, wieweit nicht Zytolyse die Implantate verändert hat. In allen Versuchen mit toxischen Substanzen könnte eine mehr oder weniger starke Schädigung labile Proteine und Nukleinsäuren zum Zerfall und zum Austritt aus dem Blastem veranlassen. Diese Substanzen könnten vom darüberliegenden Ektoderm aufgenommen werden. Damit wäre nach den Befunden des vorhergehenden Paragraphen die Möglichkeit für die Induktion eines neuralen Funktionszustandes gegeben.

Bisher haben die Versuche mit niedrigmolekularen Stoffen nur das eine Resultat gehabt, daß sie eine verwirrende Mannigfaltigkeit von Induktionsstoffen

aufdeckten. Ein tieferes Eindringen in das Wesen der Neuralinduktion ist bisher auf diesem Wege nicht möglich gewesen. Dieses enttäuschende Resultat geht wohl z. T. darauf zurück, daß vielfach eine wirklich präzise morphologisch-zytologische Analyse des künstlich ausgelösten Induktionsgeschehens unterblieb. Dann fehlt bis heute eine eingehende histochemische Untersuchung der stofflich und der normal induzierten Neurogenese. Es ist zu erwarten, daß die Untersuchung der Plasten, der Nukleoproteide und der SH-Proteine wertvolle Hinweise geben dürfte.

§ 114. *Die Plasten («Granula» von BRACHET)
und ihre Beziehung zur Neurogenese*

Lange Zeit bereitete die Mannigfaltigkeit der Agenzien, welche das Seeigelei aktivierten, der weiteren Analyse des Aktivierungsprozesses große Schwierigkeiten. Erst die Entdeckung MOSERS, daß bei der Aktivierung des Eies ein System subkortikaler Granula aufgelöst wird, brachte eine Klärung (s. § 25). Denn es erwies sich, daß sämtliche «aktivierenden» Agenzien zunächst an diesem sehr labilen System ansetzen und es zur Auflösung veranlassen. Die bei dieser Auflösung in Gang gesetzten Prozesse scheinen dann die *spezifischen Aktivatoren* der Entwicklungsregung zu sein.

Eine ähnliche Situation könnte bei der Aktivierung der Neurogenese vorliegen. Die große Zahl «neuralinduzierender» Stoffe läßt vermuten, daß diese in relativ unspezifischer Weise ein System aktivieren, das dann seinerseits erst den neuronalen Funktionszustand aufbauen würde. Zahlreiche neuere Befunde machen es wahrscheinlich, daß bei der Neurogenese *geformte Elemente*, die zur Kategorie der *Plasten* zu rechnen sind, eine Rolle spielen: es sind das die sogenannten «basophilen Granula», die BRACHET (1940) in den letzten Jahren genauer untersucht hat und die nach seinen und nach JEENERS (1941) Befunden weitgehend den Plasten entsprechen, wie sie in den meisten Organen der Wirbeltiere vorkommen. So ist es angebracht, kurz einige *allgemeine Angaben* über die Eigenschaften der Plasten vorzuschicken, bevor wir auf die besonderen Verhältnisse bei den Amphibien eingehen.

Solche Plasten wurden von BRACHET und JEENER (1941) in den Zellen der Leber, der Niere, des Thymus, des Pankreas, der quergestreiften Muskeln, der Speicheldrüsen und des Gehirns nachgewiesen. CLAUDE (1941) hat vor allem die Plasten der Meerschweinchenleber genauer untersucht. Über ihre Eigenschaften machte er folgende Angaben: Die Größe der Plasten liegt an der Grenze der mikroskopischen Sichtbarkeit, nämlich zwischen 50 und 200 $\mu\mu$. In frischem Zustand sind sie im Dunkelfeld besonders gut sichtbar. Sie enthalten reichlich Lipoiden und Proteine. 40–50% des Partikels besteht aus *Lipoiden*. Ungefähr 75% der Lipoidfraktion sind Phosphorlipoiden, in denen mit dem SCHIFFSchen Reagens freie Aldehydgruppen nachgewiesen werden können. Es handelt sich vermutlich um Azetalphosphatide von FEULGEN und BERSIN (1939). Die Hauptmasse des Proteinanteils besteht aus einem *Nukleoprotein*. Die Pentose-nukleinsäure macht etwa 10–15% des Proteinanteils aus. Es handelt

sich um eine Ribosenukleinsäure. Thymo- oder Desoxyribosenukleinsäure konnte bisher in den Partikeln nicht gefunden werden. Das Protein selbst ist reich an SH-Gruppen, die mit der Nitroprussidreaktion nachgewiesen werden können. Diese Zusammensetzung scheint typisch für alle bisher untersuchten Plasten zu sein. Es handelt sich also um einen Phosphorlipoid-ribonukleoproteidkomplex, der in normalen und Tumorzellen auftritt. Diese Granula sind ein wichtiger Zellbestandteil, denn ihre Masse macht 3–12,4% des Trockengewichts der Zellen aus.

Bezeichnend scheint ferner zu sein, daß diese Granula der Sitz zahlreicher Fermente sind (BRACHET und JEENER 1941). Immerhin ist der Fermentgehalt der Granula je nach Organ und Tierart in charakteristischer Weise verschieden. Stets vorhanden waren: Peroxydasen und Indophenoloxidasen. Ferner wurden unter anderem gefunden: saure und alkalische Phosphatasen, Kathepsin, Dipeptidase, Ribonuklease und Katalase. Die Granula scheinen also sehr wichtige Fermentträger zu sein.

Nach CLAUDE entsprechen die Granula den *Mitochondrien* auf Grund einer Reihe von Eigenschaften. So werden Granula und Mitochondrien durch stark saure Fixierungsgemische aufgelöst, wobei die Nukleinsäure in Lösung geht. Von Interesse ist auch die Tatsache, daß Erwärmung auf 50° ebenfalls einen Zerfall dieser komplexen Partikel bedingt, wobei die Nukleinsäure austritt. So hält es CLAUDE für berechtigt, die von ihm untersuchten Granula mit den Mitochondrien zu identifizieren. Wir werden diese Partikel in der Folge stets als *Granula* oder als *Plasten* bezeichnen. Von praktischer Bedeutung ist schließlich, daß die Plasten bei Amphibienkeimen nach geeigneter Fixierung gut mit *Pyronin* oder *Toluidinblau* nachgewiesen werden können, und zwar auf Grund ihres Gehaltes an Ribosenukleinsäure (BRACHET 1941 b).

Nach den Beobachtungen BRACHETS sind *die Plasten bei den Amphibienkeimen* im Anfang der Entwicklung nur in geringer Menge, und zwar hauptsächlich in der subkortikalen Schicht vorhanden. Während der Gastrulation vermehren sie sich besonders in der dorsalen Urmundlippe und in der künftigen Neuralplatte. Dort finden sich zahlreiche Granula in der Nähe der Zellgrenzflächen, die selbst eine deutliche Reaktion auf Nukleoproteide geben. Bei der Neuralplattenbildung häufen sich vor allem zahlreiche Granula und Fibrillen an der Basis der Platte an, welche dem Chordamesoderm zugewandt ist. Es ist also die Kontaktfläche Neuralplatte-Urdarmdach, der Durchgangsort für die stofflichen Einflüsse des Chordamesoderms, in dem sich die Plasten besonders stark entwickeln. Auf späteren Stadien füllt sich auch das Innere der Neuralzellen mit Granula. Die Epidermis ist dagegen sehr arm an Plasten. Aus Zentrifugierungsversuchen (BRACHET 1938, S. 305) geht hervor, daß bei Keimen, die der Gastrulation unfähig sind, die Urmundregion extrem an Granula verarmt ist und die Hauptmasse dieser Partikel am animalen Pol angehäuft ist. Auch Zonen des Nervensystems, die infolge vorausgegangener Zentrifugierung arm an Plasten sind, vermögen sich nicht zu entwickeln.

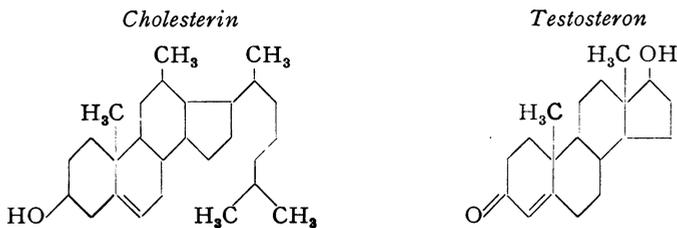
Alle diese Angaben sprechen dafür, daß *die Neurogenese mit einer starken Entwicklung der Plasten verknüpft* ist, während die Entwicklung der Epidermis

von einer sehr geringen Vermehrung der Granula begleitet ist. Die Plasten könnten also sehr wohl als ein System angesprochen werden, das bei der Neurogenese maßgebend beteiligt ist. Dabei sind allerdings zwei Möglichkeiten gegeben. Das System der Plasten als solches könnte schon allein durch seine Menge den neuralen Funktionszustand bestimmen. Es könnte selbst der Determinator sein. Oder aber seine Anwesenheit könnte wohl unerlässlich für die erforderlichen Stoffwechselfvorgänge sein, aber der Stoff, der Induktor, der die Entwicklung in die neurale Richtung lenkt, könnte an anderen Zellstrukturen ansetzen, die dann ihrerseits die Vermehrung der Plasten aktivieren. In diesem Falle wären die Plasten als obligatorische *Realisatoren* des neuralen Funktionszustandes anzusehen. Für die letztgenannte Möglichkeit spricht, daß auch im Urdarmdach ein reich entwickeltes System von Plasten auftritt, ebenso in den Darmabschnitten, kurz bevor sie sich differenzieren. So könnten die Plasten, je nach dem plasmatischen Milieu, in dem sie sich befinden, andere Aufgaben erfüllen, aber stets eine wichtige Rolle als Realisatoren des Entwicklungsgeschehens spielen.

In Analogie zur Aktivierung des Seeigeleies könnte auch bei der Induktion der Neuralplatte durch relativ unspezifische Stoffe eine Aktivierung des Determinators erfolgen, sei dieser nun das System der Plasten selbst oder sei es ein anderes plasmatisches System. Die Bedeutung der Befunde von BRACHET liegt darin, daß mit dem System der Plasten ein wichtiger Faktor der Neurogenese erfaßt und damit auch der experimentellen Analyse ein weiterer Ansatzpunkt gegeben wurde.

§ 115. *Beeinflussung der Topogenese von Gastrula und Neurula durch Sterine*

Im Zusammenhang mit den Ansichten NEEDHAMS über die Bedeutung der Sterine für die Induktion des neuralen Funktionszustandes ist der Befund von TÖNDURY (1941) von Wichtigkeit. Er fand, daß verschiedene Sterine nicht fördernd, sondern hemmend auf die Neuralplattenbildung einwirken. Die Versuche wurden an Urodelenkeimen, hauptsächlich mit Testosteron (1:50 000 bis 1:1 000 000) ausgeführt.



Bis zum Beginn der Gastrulation treten in schwächeren Konzentrationen keine Störungen auf. Dagegen war das Tempo der Gastrulation sehr stark verzögert. Die Neurulation lief bei 35,6% der Keime verzögert, aber einigermaßen normal ab. Diese Keime wurden später zu normalen Embryonen. Bei 64,4%

der Keime traten Störungen der Neurulation auf. Bei 21,5% war die Neurulation beiderseits, bei 78,5% dagegen nur einseitig gehemmt.

Im Bereich der Störungen fand sich kein typisches Neuralblastem. Aber auch das unterlagernde Urdarmdach war auf der defekten Seite gestört. Sowohl die entodermale Wand des Urdarmes als auch das Mesoderm waren gegenüber der normalen Seite in ihrer Topogenese stark gehemmt (s. Abb. 123).

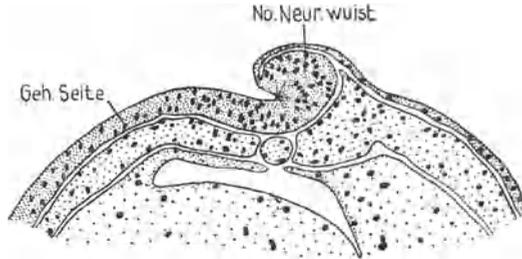


Abb. 123

Querschnitt durch Neurula mit einseitig gehemmter Wulstbildung nach Behandlung mit Testosteron (TÖNDURY 1941).

Auch andere Sterinderivate (Transdehydroandrosteron, Cholesterin und Cholestenon) gaben ähnliche Typen von Neurulationsstörungen. Die von TÖNDURY beschriebenen Störungen scheinen vor allem die Topogenese von Neuralplatte, Chordamesoderm und Entoderm zu betreffen. Welches der drei Blasteme primär durch die stofflichen Einwirkungen verändert wird, läßt sich noch nicht sagen. Von entwicklungsphysiologischem Interesse ist der Befund, daß die genannten Sterine nur die Topogenese von Gastrula und Neurula verändern, aber nicht die Furchung, während Oestradiol und Stilboestrol die Furchung stören (s. § 71) und die folgenden Phasen nicht weiter beeinflussen.

Versuche von DAVIS (1940) machen es wahrscheinlich, daß auch beim Schluß des Neuralrohres des Hühnerembryos Sterine eine Rolle spielen. Bestrahlung von jungen Keimscheiben mit monochromatischem ultraviolettem Licht, das zur Hemmung des Neuralrohrschlusses führte, ergab, daß bei 2800 Å und 2600 Å Maxima der Absorption liegen. Diese Kurve entspricht ungefähr den Absorptionskurven von Ergosterin, Lumisterin und Dehydrocholesterin. Daraus schließt der Verfasser, daß die genannten Sterine bei der Topogenese des Neuralrohres beteiligt sind.

Ob die Hemmung der Neurogenese, die auch bei Tritonkeimen nach Ultraviolettbestrahlung des Blastulaektoderms auftritt (DÜRKEN 1941), ähnlich zu deuten ist, kann vorderhand nicht gesagt werden.

C. Allgemeiner Stoffwechsel von Gastrula und Neurula

Vorbemerkungen

Schon in der Einführung zum Stoffwechsel des Echinodermenkeimes haben wir darauf verwiesen, daß aus der Bestimmung des Kohlehydratumsatzes keine

allzu weitgehenden Aufschlüsse für das Determinationsgeschehen zu erwarten seien. Im großen ganzen scheint Entsprechendes auch für die Entwicklung der Amphibien zu gelten. Hier wird die Beurteilung der Befunde allerdings noch dadurch erschwert, daß *gleichzeitig mit den Determinationsprozessen* im Organisator- und Neuralbereich *auch umfangreiche Materialverlagerungen ablaufen*, die vermutlich auf reichliche Energiezufuhr angewiesen sind. Somit ist *schwer zu entscheiden, ob der Energiebedarf* der dorsalen Urmundlippe und auch der Neuralplatte *mit den topogenetischen oder den determinativen Veränderungen zusammenhängt*. Wir dürfen deshalb die Bedeutung der bisher ausgeführten Atmungsmessungen nicht überschätzen und haben uns vor Augen zu halten, daß der bisher noch kaum bekannte Stoffwechsel der Proteine, der Lipoiden und der Nukleotide an den ablaufenden Determinationsprozessen wesentlich beteiligt sein könnte.

§ 116. *Der Stoffwechsel von Ganzkeimen und Keimteilen*

Die normale Atmung von Seeigelkeimen läßt, wie wir sahen, verschiedene Phasen erkennen (s. § 44). Es stellt sich die Frage, ob auch in der Entwicklung der Amphibien solche scharf begrenzten Perioden faßbar sind. FISCHER und HARTWIG (1938) haben an Amblystomakeimen eine besonders vollständige Reihe von Messungen ausgeführt. Für die Stadien der Primitiventwicklung, die uns hier besonders interessieren, sind die Atmungswerte einmal recht niedrig und dann sind auch die Unterschiede zwischen den einzelnen Phasen, verglichen mit der Atmung der älteren Stadien, nicht sehr erheblich. Immerhin steigt die Atmung während der Gastrulation und der Neurulation deutlich an. Der Sauerstoffverbrauch beträgt in mm³ pro Stunde für 10 Keime von Amblystoma bei der Blastula 1,68, der frühen Gastrula 1,93, der späten Gastrula 2,48, der frühen Neurula 2,86 und der späten Neurula 3,05 (s. Abb. 124).

Für die Beurteilung der Atmung ist die Feststellung von FISCHER und HARTWIG interessant, daß die Atmungsgrößen der Keime von Amblystoma und Triton sich zueinander verhalten wie die Oberflächen der beiden Keime, nämlich wie 2,2:1. Ferner verweisen die beiden Autoren darauf, daß die Atmungsgrößen um 10% des Mittelwertes schwanken können.

Als wichtig sei festgehalten, daß die Zunahme der Atmungsintensität nicht sprunghaft erfolgt, sondern ziemlich gleichmäßig. BRACHET (1934), der die Atmungsgröße verschiedener Stadien von Anuren gemessen hat, kommt zum Schluß, daß die Atmung auch bei den Anuren von der Furchung an kontinuierlich ansteigt. Dabei läßt er offen, ob nicht auf bestimmten Stadien innert kurzer Zeit kleinere Sprünge im Anstieg vorkommen. So sprechen die neueren Befunde an Amphibien eher dafür, daß sich die Atmungsgröße kontinuierlich ändert und keinen so ausgesprochen phasenspezifischen Verlauf zeigt wie bei den Echinodermen.

Der Stoffwechsel von isolierten Keimteilen ist von besonderem Interesse im Zusammenhang mit unserer Fragestellung, wieweit nämlich der Stoffwechsel regional verschieden sei. Wie wir sahen, ließen sich bei den Seeigelkeimen keine

regionalen Unterschiede zwischen dem animalen und dem vegetativen Bereich nachweisen. Im Gegensatz dazu ist es bei Amphibien gelungen, deutliche regionale Unterschiede im Stoffwechsel aufzudecken.

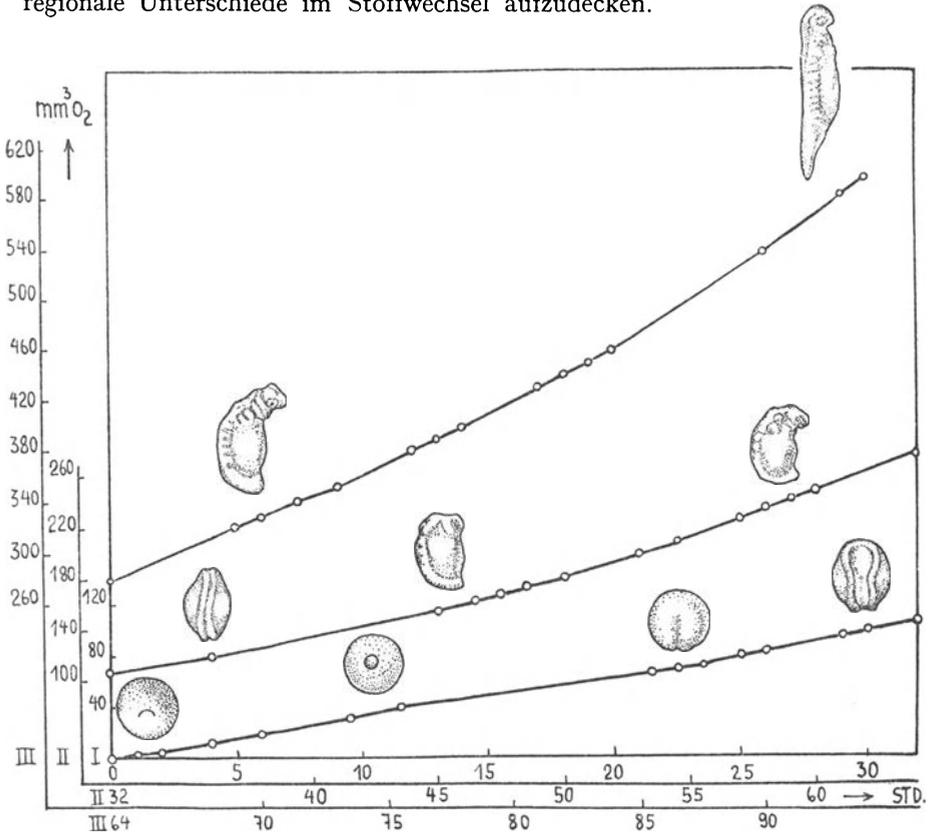


Abb. 124

Der Sauerstoffverbrauch von *Amblystoma mexicanum* während der Entwicklung von der Gastrula bis zur beweglichen Larve in $\text{mm}^3 \text{O}_2$ pro 10 Keime bei $22,6^\circ$ (FISCHER und HARTWIG 1938).

Schon bei der *Blastula* fanden FISCHER und HARTWIG Unterschiede zwischen der animalen und der vegetativen Kalotte. Auf 10 mg Trockensubstanz und 1 Stunde berechnet atmen die ganzen Blastulae $1,10 \text{ mm}^3 \text{O}_2$, die animalen Hälften $1,67 \text{ mm}^3$ und die vegetativen Hälften $0,53$. Danach ist die Atmungsintensität des animalen Blastems 3,1mal so groß wie diejenige des vegetativen und 1,5mal so groß wie die durchschnittliche des ganzen Keimes.

Der Stoffwechsel des ventralen Ektoderms und der dorsalen Urmundlippe oder des Organisationszentrums ist bis jetzt am eingehendsten untersucht worden, und zwar aus der Überlegung heraus, daß das Organisationszentrum mit seinen reichen Differenzierungstendenzen einen ganz anderen Stoffwechsel haben müsse als das ventrale Ektoderm der Gastrula, das im Isolat nur wenig leistet (s. § 75). Diese Voraussetzung, die sowohl von FISCHER und HARTWIG als auch von

NEEDHAM und seinem Kreis gemacht wurde, berücksichtigt aber nicht, daß das Organisationszentrum vor allem auch reich an topogenetischen Tendenzen ist, während diese beim ventralen Ektoderm gering entwickelt sind (s. § 75).

Der *Sauerstoffverbrauch* wurde in länger dauernden und in kürzer befristeten Messungen festgesetzt. FISCHER und HARTWIG arbeiteten mit der relativ unempfindlichen Warburgmethode und zahlreichen Explantaten, während BOELL,

O_2 -Verbrauch in $mm^3 \times 10^{-3} / \text{Total-N}/3 \text{ h}$ (BOELL, NEEDHAM u. a.)

	Discoglossus	Amblystoma
Dorsale Lippe	4,80	3,21
Ventrales Ektoderm	4,93	3,18
Geschlossene Neuralplatte .	3,02	—

O_2 -Verbrauch in $mm^3/10 \text{ mg}$ Trockensubstanz / 1 h (FISCHER und HARTWIG).

	6—8 h Meßdauer	16—23 h Meßdauer
Dorsale Lippe	2,13	2,34
Ventrales Ektoderm	1,92	1,83

NEEDHAM u. a. (1939) mit der hochempfindlichen Tauchermethode von LINDERSTRÖM-LANG vorgehen und für jede Einzelmessung nur je 1 Explantat benötigten. Die Ergebnisse sind aus der Tabelle zu ersehen.

Aus diesen Befunden ergibt sich, daß in den nächsten Stunden, die auf die Entnahme des Materials folgen, die Unterschiede im O_2 -Verbrauch zwischen ventralem Ektoderm und Organisator nicht sehr erheblich, wenn überhaupt vorhanden sind. Diese Unterschiede scheinen bei längerer Entwicklungsdauer zuzunehmen, indem der O_2 -Verbrauch des Organismaterials etwas ansteigt und derjenige des ventralen Ektoderms ein wenig zurückgeht. Da aber diese Veränderungen relativ spät in der Gastrulation auftreten, können sie wohl kaum bezeichnend sein für einen von Anfang an vorhandenen Unterschied zwischen Organisator und Ektoderm in bezug auf den O_2 -Verbrauch.

BOELL u. a. haben auch die *respiratorischen Quotienten* (Abb. 125) bestimmt. Es zeigte sich, daß diese bei der dorsalen Lippe rascher auf den Wert von 1 und etwas darüber ansteigen als beim ventralen Ektoderm.

Die deutlichsten Unterschiede wurden bei der Untersuchung des *anaeroben Stoffwechsels* gefunden. Die Bestimmung der NH_3 -Produktion pro γ Trockengewicht pro 5 Stunden in $mm^3 \times 10^{-3}$ ergab folgendes für Ranakeime: junges Gastrulaektoderm 0,97, Urmundlippe 2,97, offene Neuralplatte 2,70, geschlossene Neuralplatte 1,30, Neuralrohr und Somiten 0,98.

Diese Zahlen sind sehr aufschlußreich. Zunächst zeigen sie einen wesentlichen Unterschied zwischen Ektoderm und Urmundlippe. Zugleich aber liefern sie auch ein Argument zugunsten der Annahme, daß diese Unterschiede auf der *verschiedenen topogenetischen Aktivität* der untersuchten Blasteme beruhen. Die offene Neuralplatte, die sich noch in starker Bewegung befindet, zeigt eine

starke NH_3 -Ausscheidung, die deutlich zurückgeht beim Schluß der Neuralwülste, parallel mit der verminderten Gestaltungstätigkeit. Der Komplex Neuralrohr-Somiten, der seine Topogenese weitgehend beendet hat, zeigt eine ebenfalls sehr stark verminderte NH_3 -Ausscheidung. Da nun dieses Material immer noch ein gewisses Induktionsvermögen besitzt (HOLTFRETER u. a.), so scheint mir das dafür zu sprechen, daß zum mindesten Induktionsvermögen und NH_3 -Ausscheidung nicht direkt miteinander gekoppelt sind.

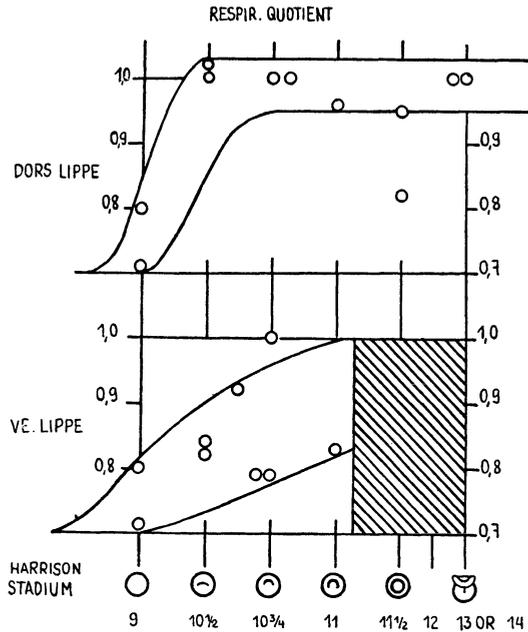


Abb. 125

Der respiratorische Quotient von Explantaten der dorsalen und ventralen Lippe während verschiedener Stadien (nach BOELL, KOCH und NEEDHAM 1939).

Ebenso wie in der NH_3 -Produktion finden sich auch in der anaeroben Bildung von CO_2 deutliche Unterschiede zwischen dorsaler Urmundlippe und ventralem Ektoderm der Gastrula. Die entsprechenden Zahlen betragen für den Organisor 0,63 und das Ektoderm 0,21.

BRACHET (1939c) prüfte nun, ob eine Hemmung des Kohlehydratstoffwechsels durch Monojodazetat sich auf die Gastrulation auswirke. Er fand, daß Konzentrationen von m/30 und m/60 keine Wirkung auf Furchung und den Anfang der Gastrulation ausüben. Die Entwicklungshemmung setzt erst relativ spät ein, nämlich auf dem Stadium des Urmundschlusses. Die Induktionsfähigkeit von behandelten Organisorstücken wird nicht herabgesetzt. Dagegen sind beim Eintritt der Hemmung ganz besonders die *Zellbewegungen*, und erst in zweiter Linie die Zellteilungen betroffen. Das würde ebenfalls für eine Beteiligung des durch Monojodazetat hemmbaren Anteils des Stoffwechsels an der Topogenese sprechen. Als wichtig betrachtet BRACHET den Umstand, daß

das Monojodazetat erst zu einem relativ späten Zeitpunkt die Gastrulation blockiert und die Atmung hemmt. BRACHET vermutet, daß in dieser Phase neue chemische Reaktionen einsetzen, an denen SH-Gruppen beteiligt sind und die besonders empfindlich gegen die Behandlung mit Monojodazetat sind.

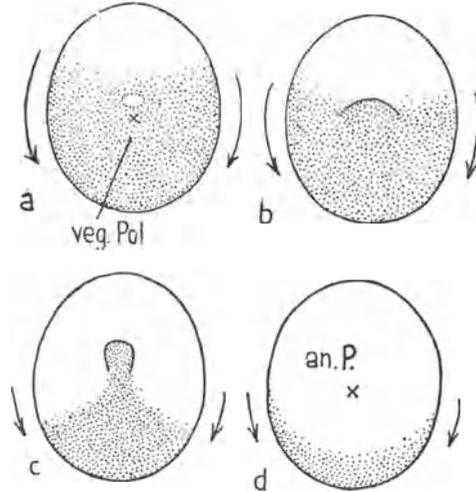


Abb. 126

Schema der Reduktion von Brilliantkresylblau durch verschieden alte Gastrulae bei O_2 -Mangel (PIEPHO 1938). — a) Stadium 10. b) Stadium 11. c) Stadium 12. d) Gastrula vom animalen Pol. Bereiche schnellerer Entfärbung nicht punktiert. Pfeile geben die Richtung an, in der die Entfärbung fortschreitet.

Auch die regionale Verteilung des Reduktionsvermögens wurde von FISCHER und HARTWIG (1938) sowie PIEPHO (1938) zur Aufdeckung von lokalisierten Stoffwechselferschiedenheiten angewandt. Es wurden verschiedene Stadien von Triton cristatus mit der Leukoform des Brilliantkresylblaus angefärbt, dann beim Sauerstoffzutritt gefärbt und schließlich unter O_2 -Abschluß der Ablauf der Entfärbung, d. h. der Farbstoffreduktion verfolgt. Bei der Blastula erfolgt die Reduktion am schnellsten im animalen Bereich etwa bis zum Äquator. Von hier aus nimmt die Entfärbungsgeschwindigkeit ab. In der Gastrula (Abb. 126) tritt neben der schnelleren Entfärbung im animalen Bereich eine ebenso schnelle Farbstoffreduktion in der dorsalen Urmundlippe auf. Der vegetative Bereich und die ventrale Randzone entfärbten sich in der Regel deutlich langsamer. Nach Schluß des Urmundes erfolgte die Entfärbung am raschesten im Gebiet der späteren Neuralplatte und bei der Neurula im neuralen Blastem selbst. Die Versuche sind unter genauer Angabe der Methodik und auch der Variabilität der Befunde publiziert worden. Die Verfasser schließen aus der Geschwindigkeit der Farbstoffreduktion auf die Intensität des Oxydo-reduktionsstoffwechsels. Diese Beobachtungen decken sich mit den oben erwähnten über den Stoffwechsel des Organisators. Immerhin ist bemerkenswert, daß auch der Bereich des animalen Pols recht aktiv ist, trotzdem seine Differenzierungstendenzen nicht wesentlich von denjenigen des ventralen

Ektoderms abweichen. Dagegen zeigt die animale Kalotte schon vor der Gastrulation eine starke Ausbreitung.

Eine *regional verschiedene Verteilung* zeigt auch das *Glykogen* in der Blastula und der Gastrula. HEATLEY und LINDAHL (1937) bestimmten den Glykogengehalt eines medianen Ringes aus der Blastula und der Gastrula. Der Ring

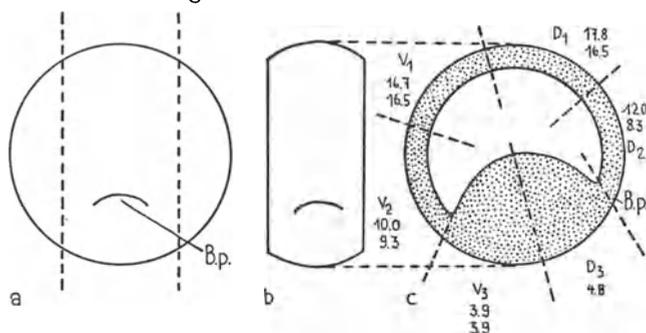


Abb. 127

Schema der Glykogenverteilung in verschiedenen Sektoren des medianen Ringes der jungen Gastrula (nach HEATLEY und LINDAHL 1937). — a) und b) Breite des Streifens. c) Größe der Sektoren mit Angabe des Glykogengehalts bei der Blastula und bei der Gastrula.

wurde in 6 Sektoren unterteilt, in 3 ventrale und 3 dorsale (s. Abb. 127). Es stellte sich heraus, daß der animale Bereich rund viermal so viel Glykogen enthält als der vegetative Bereich. Bei der jungen Gastrula bleibt der Glykogengehalt unverändert, mit *Ausnahme der dorsalen Urmundlippe*, wo er deutlich abnimmt. Dies war früher schon mit histochemischen Methoden festgestellt worden (WOERDEMAN 1933c), dann allerdings durch PASTEELS (1936a) als nicht in dem von WOERDEMAN beschriebenen Maße zutreffend befunden worden. Auch für den deutlichen Glykogenschwund in der dorsalen Urmundlippe der jungen Gastrula ist die Frage zu stellen, wieweit er mit der einsetzenden *topogenetischen Aktivität* zusammenhängt, die sich in Invagination äußert.

Im ganzen genommen lassen alle bis jetzt erhobenen Befunde wohl gewisse Unterschiede in der Lokalisierung von Stoffwechselfvorgängen erkennen, aber diese stehen in keiner direkten Beziehung zum Muster der Blastemfelder (s. § 77). Viel näherliegend ist ein *Zusammenhang* in der Abstufung der nachgewiesenen *Aktivitäten des Stoffwechsels* mit der Lokalisierung der *topogenetischen Tätigkeiten*.

D. Die Bedeutung der Temperaturbedingungen für den Ablauf von Entwicklungsprozessen

§ 117. Entwicklung von Ganzkeimen bei verschiedenen Temperaturen

Wie wir in § 55 sahen, hat jede Amphibienart einen Temperaturbereich von charakteristischer Breite, in dem sie sich normal entwickelt. Wir können diesen Bereich den «normogenetischen Temperaturbereich» nennen. An den normo-

genetischen Bereich schließt sich eine Zone von höheren Temperaturen an, bei denen die Keime zwar noch lebensfähig sind, aber sich dabei abnorm entwickeln: es sind das die *supramaximalen* Temperaturen (HOADLEY 1938). Ebenso gibt es ein Band niedriger Temperaturen, die keine Normalentwicklung mehr, sondern nur noch eine Anormogenese zulassen: die *inframinimalen* Temperaturen.

LATINIK (1928) hat die Empfindlichkeit verschiedener Stadien von *Rana fusca* gegenüber *supramaximalen Temperaturen* untersucht. Wurde eine Temperatur von $32,5^{\circ}$ angewandt, so war eine recht verschiedene Behandlungsdauer bei verschiedenen Stadien notwendig, um einen hohen Prozentsatz abnormer Keime zu erzielen. Bei Eiern, 20 Minuten nach der Befruchtung, waren 5 Minuten, bei Vierzellern 5 Minuten, bei der Morula 10 Minuten, bei der Blastula 3 Stunden und bei der Gastrula mit sichelförmigem Urmund 8 Stunden dafür erforderlich. Es scheint sich also die Empfindlichkeit gegenüber supramaximalen Temperaturen phasenspezifisch zu verändern. Eine Nachprüfung dieser Befunde, besonders im Zusammenhang mit den unten zu erwähnenden Versuchen HOADLEYS, wäre von Interesse.

HOADLEY (1938) hat die Wirkung supramaximaler Temperaturen auf die Keime nordamerikanischer Froscharten untersucht. In einer einzigen, mit *Rana pipiens* angestellten Serie, die bei $30,2^{\circ}$ vom Zweizeller bis zum Embryo während 64 Stunden gezüchtet wurde, fanden sich 30% normale Keime und 70% mit Kopf- und Rumpfddefekten, die primär auf schwere Störungen des Organisatorbereiches zurückzuführen sind. Es zeigten sich die gleichen Bilder wie bei den Keimen, die von JENKINSON und PASTEELS vor der Bildung des grauen Halbmondes zentrifugiert worden waren (s. §. 59c), oder bei Li-behandelten Keimen. Es fehlte die Chorda streckenweise und es traten starke Hypomorphosen des Kopfes auf. Falls dieser Befund reproduzierbar sein sollte, wäre durch die Anwendung von supramaximalen Temperaturen die Möglichkeit gegeben, die Leistungen des Organisatorbereiches herabzusetzen. Die Anwendung hoher Temperaturen verdient deshalb besonderes Interesse, weil nach den Angaben von CLAUDE die Plasten besonders temperaturempfindlich sind; da stellt sich die Frage, ob die beschriebenen Störungen des Organisators auf eine Temperaturschädigung der Plasten zurückgehen.

WINTREBERT (1931d, e) hat mit *inframinimalen Temperaturen* bei Rana-keimen gearbeitet. Eine Minimaltemperatur von 3° ist erforderlich, um das Einsetzen der Gastrulation zu verhindern, eine solche von 4° für die Hemmung der Neurulation und eine solche von 5° für die Verhinderung der Kaulquappenbildung.

§ 118. Lokalisierte und phasenspezifische Wirkung von Gefällen normogenetischer Temperaturen

Das Entwicklungstempo ist für die meisten Amphibienarten bei den Extremen des normogenetischen Temperaturbereichs sehr verschieden (s. § 55).

Wie entwickeln sich nun Embryonen, deren eine Seite durch Abkühlung stark gehemmt wird? Im Keim selbst entsteht ein kontinuierliches Gefälle vom Ort höherer zum Ort niedriger Temperatur. So lassen sich extreme Halbseitenbildungen erzielen. VOGT (1927) erhielt z. B. einen Axolotlkeim, der sich auf der abgekühlten Seite erst im Blastulastadium befand, während die andere Hälfte den annähernd normalen Bau einer halben Neurula zeigt. Ebenso ließen sich «*Alterschimären*» erzielen, deren Vorderende auf dem Neurulastadium war, während das Hinterende bereits einen larvalen Schwanz mit Flossensaum besaß. Nach den Feststellungen VOGTs laufen in den thermisch isolierten Keimteilen Zellteilungs- und Determinationsvorgänge relativ unabhängig ab. Die Topogenese ist wohl auch in den beiden Anteilen der Chimäre relativ verschieden, aber sie kann nicht völlig unabhängig vor sich gehen, da die beiden Keimteile in der Übergangszone fest miteinander verbunden sind. So kommt es, daß die beiden Keimhälften nicht völlig ihre eigenen Wege gehen können, sondern sich als scheinbar mosaikartige Halbbildungen entwickeln. Gerade diese Beobachtungen lassen deutlich erkennen, daß eine autonome Formbildung nur möglich ist, wenn die Topogenese eine gänzliche Isolation erlaubt (s. § 67).

Von besonderem Interesse sind die Versuche von GILCHRIST (1933), der seine Versuchskeime in der ersten Periode der Versuchsdauer einem Warm-Kalt-Gefälle in der einen Richtung unterwarf, und dann in der zweiten Periode das Gefälle in der entgegengesetzten Richtung verlaufen ließ. So wird die Gesamtsumme der hemmenden und der beschleunigenden Temperaturwirkungen auf beiden Seiten gleich groß. Aber die beiden Keimhälften haben diese Einwirkungen während verschiedener Entwicklungsphasen erfahren. Wenn als Folge der Behandlung Störungen auftreten, so müssen diese als Ergebnis des Temperaturgefälles während ganz bestimmten Entwicklungsphasen gewertet werden. Die Versuchszahlen von GILCHRIST sind zu klein, um endgültige Schlüsse zuzulassen. Aber wir ersehen doch aus den Befunden, daß die verschiedenen Entwicklungsphasen spezifisch auf die Gefälle reagieren. Eine Behandlung der jungen Blastula ergab Störungen der Gastrulation und unter Umständen abnorm kleine Neuralplatten. Behandlung der späten Blastula bis zur jungen Gastrula ergab bei einer Abkühlung der Ventralhälfte in der zweiten Versuchsphase stark verkleinerte Neuralplatten. Liegt das Temperaturgefälle lateral, so kann durch Behandlung derselben Phase eine starke Asymmetrie der Neuralplatte erzielt werden. Behandlung während der ersten Gastrulationsphasen beeinflußt die Größe von Kopf- und Rumpfneuralplatte. Da, wie wir wissen, der Organisatorbereich für die Form und Größe der Neuralplatte maßgebend ist (s. § 88), muß durch die Temperaturbehandlung von Blastula- und jungen Gastrulastadien Größe und Symmetrie des Organisatorbereiches verändert worden sein. Diese Befunde weisen in ähnlicher Richtung wie die übrigen Experimente am Organisator, sie sprechen ebenfalls dafür, daß die Phase der Selbstorganisation dieses Blastems am Anfang der Gastrulation liegt. Eine Nachprüfung dieser Untersuchungen, insbesondere unter Zuhilfenahme von Schnittuntersuchungen, wäre sehr erwünscht.

§ 119. Die chemische Beeinflußbarkeit von Entwicklungsvorgängen
in ihrer Abhängigkeit von der Temperatur

Wie wir gesehen haben, sind die Grundlagen gewisser morphogenetischer Prozesse in zeitlich eng begrenzten Phasen besonders temperaturempfindlich. Sie können durch lokalisierte Kälte- oder Wärmewirkungen gegenüber weniger empfindlichen Prozessen während einer kurzen Periode besonders stark gehemmt oder gefördert werden. Diese phasenspezifische Reaktion gewisser Ent-

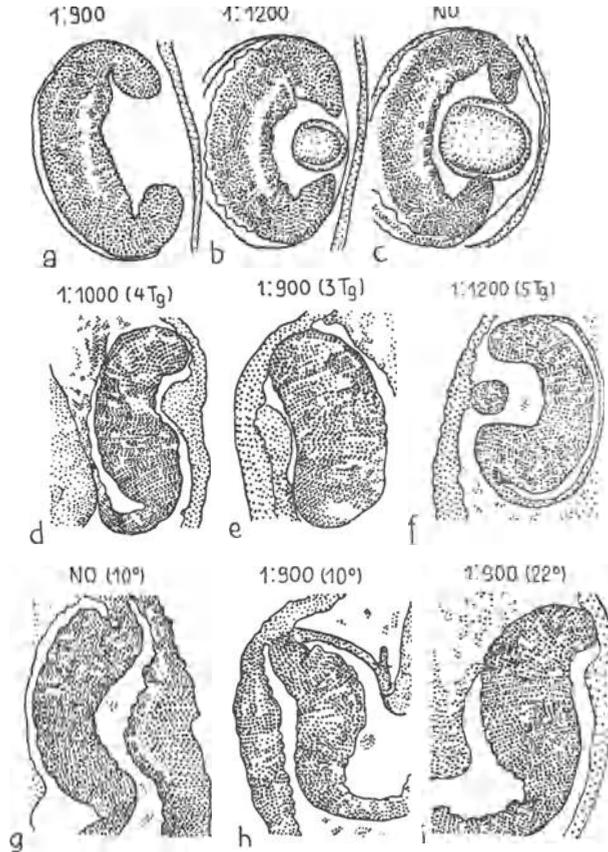


Abb. 128

Die Linsenentwicklung von *Rana fusca* nach Chlorbutoleinwirkung. a), b) Zwei Augenbecher nach chemischer Behandlung der Neurula (LEHMANN 1934a, 1936a). — a) Linsenlos. b) Stark verkleinerte Linse. c) Kontrollkeim. d–f) Die aus der Epidermis entstehende junge Linsenanlage ist trotz normaler Kontaktfläche mit dem Augenbecher stark verkleinert. g) Kontrolle. h), i) Linsenentwicklung nach Vorbehandlung mit Chlorbutol bei verschiedenen Temperaturen. k) Normale Dicke der Epidermis bei 10°. l) Reduzierte Dicke der Epidermis bei 22°.

wicklungsvorgänge gegenüber bestimmten Temperaturbedingungen läßt vermuten, daß die einzelnen biochemischen und physikalischen Grundlagen von Entwicklungsvorgängen in verschiedener Weise temperaturempfindlich sind.

Das gilt z. B. für das Regulationsvermögen eines Insektenembryos. SEIDEL (1935, S. 703) fand, daß beim Embryo der Libelle *Platycnemis* das Regulationsvermögen gegenüber gesetzten Defekten bei niedriger Temperatur (20°) viel besser ist als bei höherer (26°). Im vorliegenden Fall kann dies nur so erklärt werden, «daß bei höherer Temperatur den beschleunigten Heilungsvorgang ein noch mehr beschleunigter Determinationsprozeß überholt, während die Heilung bei niedriger Temperatur noch vor dessen Beginn abgeschlossen wird».

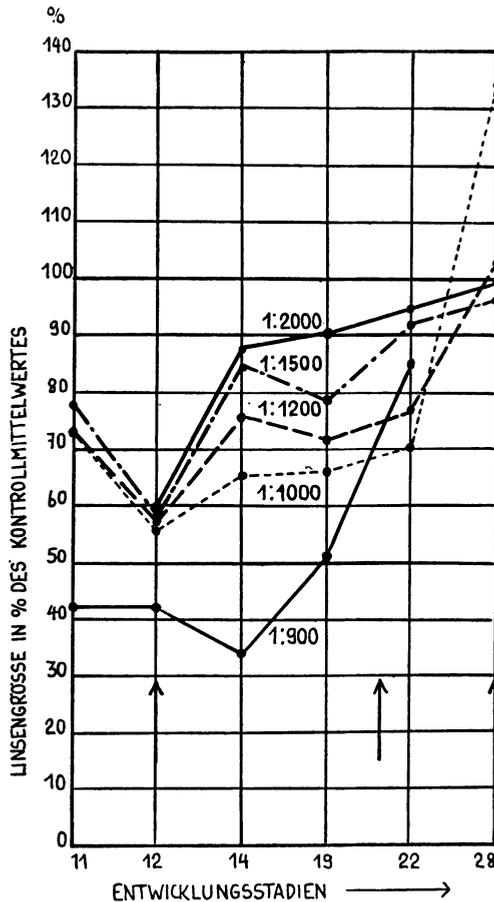


Abb. 129

Die Wirkung 24stündiger Chlorbutolbehandlung verschiedener Stadien auf die Linsengröße (LEHMANN 1934a). 11 = junge Gastrula, 12 = mittlere Gastrula, 14 = junge Neurula, 18 = alte Neurula, 22 = primäre Augenblase, 28 = sekundäre Augenblase.

Für den Ablauf der neuralen Induktionsvorgänge, die durch stoffliche Faktoren aktiviert werden, hat LOPASHOV (1939) ähnliches festgestellt: es entstehen zahlreichere und besser entwickelte Induktionen bei einer Temperatur von ungefähr 10° als bei höheren Temperaturen (s. § 109).

Im Falle der Temperaturempfindlichkeit von Regulations- und Induktionsvorgängen sind die physiologischen Begleiterscheinungen der Temperaturempfindlichkeit überhaupt nicht bekannt. Einen Schritt weiter in dieser Richtung führen die Experimente, die über die Bedeutung der Temperatur für die chemische Beeinflußbarkeit der Linsengröße bei *Rana fusca* angestellt wurden (LEHMANN 1934 a, 1936 a). 24stündige Behandlung verschiedener Gastrula- und Neurulastadien (junge und mittlere Gastrulae, junge und ältere Neurulae) mit abgestuften Konzentrationen des Narkotikums Trichlorbutylalkohol ergaben eine sehr starke Verkleinerung des Linsenvolumens (Abb. 128). Die Reduktion der Linsengröße wird mit steigender Konzentration immer deutlicher, so daß von einem Konzentrationseffekt gesprochen werden kann. Nach der Behandlung der Gastrulastadien entwickelt sich der Augenbecher völlig normal

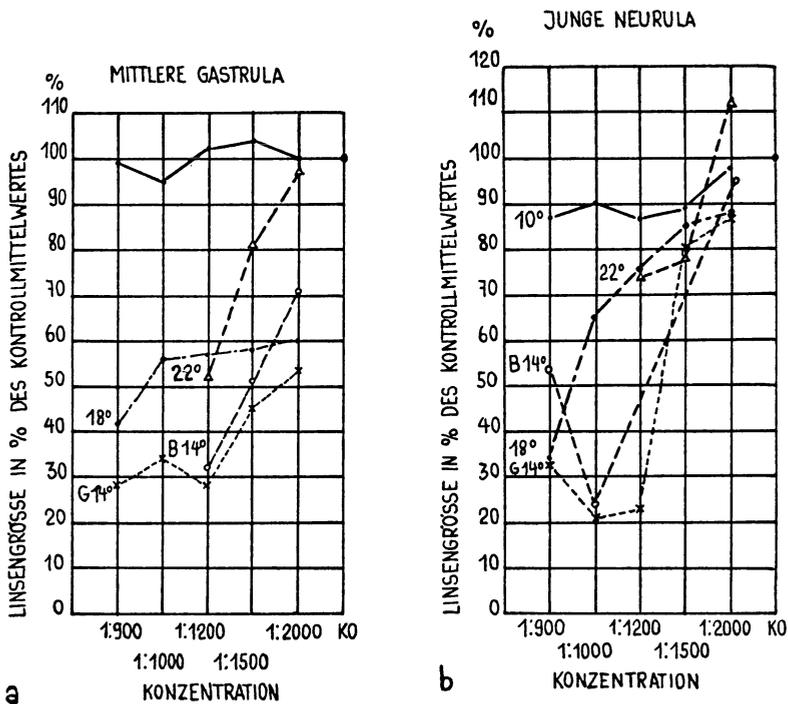


Abb. 130

Abhängigkeit der mittleren Linsengröße von der angewandten Chlorbutolkonzentration bei verschiedenen Temperaturen (LEHMANN 1936a). — a) Linsengröße nach Behandlung der mittleren Gastrula. b) Linsengröße nach Behandlung der jungen Neurula.

und gelangt in normalen Kontakt mit dem darüberliegenden Linsenepithel (Abb. 128 d–f). Trotzdem entsteht eine viel zu kleine Linse. Es muß also der primäre Determinationsvorgang im Linsenektoderm durch das Narkotikum verändert worden sein. Es scheint, als ob die Reaktionsfähigkeit des Ektoderms in diesen Fällen stark reduziert sei.

Nun wurde derselbe Versuch bei verschiedenen Temperaturen (10° , 14° , 18° , 22°) wiederholt. Dabei ergab sich eine auffallend starke Abhängigkeit der Resultate von der Temperatur (Abb. 128 g–i). Bei 10° ist eine Beeinflußbarkeit der Linsengröße durch das Chlorbutol überhaupt nicht nachzuweisen. Bei 14° dagegen ist sie maximal und wird dann wieder geringer bei 18° und 22° (Abb. 130 a, b).

Im vorliegenden Falle wird also deutlich, daß ein embryonales Gewebe, in diesem Falle das Kopfektoderm, sich bei verschiedenen Temperaturbedingungen gegenüber denselben chemischen Einflüssen recht verschiedenartig verhält und daß nur in bestimmten Temperaturbereichen eine maximale morphogenetische Wirkung erzielt werden kann. Welche Faktoren dafür verantwortlich sind, daß gerade bei 14° eine besonders große Empfindlichkeit herrscht, läßt sich vor derhand noch nicht sagen. Auffallend ist, daß die Entwicklungsverzögerung der behandelten Keime gegenüber den Kontrollen bei 14° größer ist als bei 10° und bei 22° . Ob hier ferner ein besonders ungünstiger Sättigungsgrad gewisser Fermentsysteme, die begrenzend in die Morphogenese eingreifen, eine Rolle spielt, wäre zu prüfen. Es wurde von GIOLITTI (1941) gefunden, daß der Reduktionsgrad der SH-Gruppen bei den Anuren *Bufo viridis* und *vulgaris* bei 19 – 22° sehr gering ist und bei 9 – 13° wesentlich größer. Dieser Umstand könnte als Realisator eine Wirkung auf die Leistungsfähigkeit des linsenbildenden Ektoderms haben. Er verdiente eine experimentelle Nachprüfung. Auch der Gehalt der Katalase ist bei höherer Temperatur niedriger als bei tieferer (FRIGGERI 1941).

Trotzdem mit den erwähnten Befunden die Rolle der Temperatur in der Frühentwicklung noch kaum voll erfaßt ist, so zeigen sie doch allesamt die große Rolle der Temperaturbedingungen für den Ablauf von Entwicklungsprozessen und weisen auf die Notwendigkeit hin, entwicklungsphysiologische Experimente stets nur bei genau definierten Temperaturbedingungen durchzuführen.

5. TEIL

ÜBERSICHT

ÜBER DIE FUNKTIONELLE BEDEUTUNG DER HAUPTPHASEN IN DER FRÜHENTWICKLUNG DER AMPHIBIEN

§ 120. *Vergleich der Hauptphasen der Frühentwicklung bei Amphibien und Echinodermen*

Betrachten wir die Grundzüge der Frühentwicklung der Amphibien, so lassen sich daraus Prinzipien ableiten, die in vielem bei der Frühentwicklung auch der andern Wirbeltiergruppen nachzuweisen sind. Das Ziel der Frühentwicklung ist die Umbildung des Eies in die wirbeltiertypische Grundorganisation des Embryos. Alle Wirbeltiergruppen durchlaufen, wie die Amphibien, die typische Phase des Schlundspaltenembryos. Es ist die Aufgabe der physiologischen Embryologie, alle Funktionen zu erfassen, die bei der Umbildung des Eies in dieses grundlegende Embryonalstadium beteiligt sind. Gerade im Vergleich mit den Echinodermen liegen die Verhältnisse bei den Wirbeltieren wesentlich anders. Entsteht bei den Echinodermen zunächst eine relativ einfach organisierte, planktonisch lebende Larve, so bildet sich bei den Amphibien, wie bei den Wirbeltieren überhaupt, ein Embryo mit einer sehr komplizierten Organisation, die in jeder Beziehung bereits die Grundlage der adulten Organisation darstellt. Das macht es auch ohne weiteres verständlich, daß das Spiel der Funktionen in der Frühentwicklung der Amphibien viel reicher und auch viel komplizierter ist als bei den Echinodermen. Es ist das Determinationsgeschehen mannigfaltiger und die topogenetischen Kräfte sind verschiedenartiger. Ferner sind die Zusammenhänge zwischen Determinationsprozessen und Topogenese sehr eng. Es kann daher nicht überraschen, daß, wieder im Vergleich mit den Echinodermen, *der phasische Ablauf der Frühentwicklung bei den Amphibien ein anderer ist als bei den Echinodermen.*

Zeigen sich auf dem Eistadium der Echinodermen keine wesentlichen determinativen Änderungen, so vollziehen sich im Amphibienei während der Bildung des grauen Halbmondes wichtige determinative Wandlungen. Während die grundlegenden determinativen Vorgänge beim Echinodermenkeim im Verlauf der Furchung und der Blastulabildung erfolgen, treten während der entsprechenden Periode bei den Amphibien keine wesentlichen Veränderungen auf. Es erfolgt hier nur der Aufbau der blastematischen Organisation. Während bei der Gastrula der Echinodermen wichtige Organbereiche bereits segregiert sind, setzen bei der Gastrula der Amphibien erst jetzt selbstorganisatorische Vorgänge ein, die auf späteren Stadien von Segregationsvorgängen gefolgt sind. Dabei bilden die sich sondernden Keimblätter die Grundlage der determinativen

und topogenetischen Vorgänge. Bei den Echinodermen formt sich die Gastrula direkt in die planktonische Pluteuslarve um. Demgegenüber entsteht bei den Amphibien aus der Gastrula ein weiteres rein embryonales Stadium, die Neurala. Die Keimblätter haben bereits die definitive Topik angenommen und lassen nun den embryonalen Grundplan erkennen. Die ersten wichtigen Primitivorgane sondern sich innerhalb der Keimblätter, nämlich Chorda und Neuralplatte. Damit wird die Organogenese des Embryos eingeleitet und die Primitiventwicklung abgeschlossen.

Wir erkennen schon aus dieser summarischen Übersicht, daß Echinodermen und Amphibien wohl in den morphologischen Phasen der Primitiventwicklung ähnlich sind, daß aber die funktionelle Bedeutung der Hauptphasen bei den beiden Typen recht verschiedenartig ist. Die funktionelle Eigenart der Entwicklungsphasen des Amphibieneies wird am deutlichsten werden, wenn wir im Folgenden bei der funktionellen Kennzeichnung der Einzelphasen kurz auf die Echinodermen verweisen.

§ 121. *Die Eizelle mit den primordialen morphogenetischen Funktionszuständen, enthalten in den Eiplasmen*

Topische Organisation: Abgesehen von einer relativ dünnen Rinde, besteht das frisch abgelegte Ei der Amphibien mindestens aus drei Plasmasorten, nämlich dem vegetativen, dem ringförmig angeordneten marginalen und dem animalen Plasma. Außerdem muß noch eine leichte Substanz vorhanden sein, die eine annähernd bilaterale Verteilung besitzt. Leichte Substanz, marginales und vegetatives Plasma scheinen ein verschiedenes spezifisches Gewicht zu haben. Die Topik dieser Plasmaanteile ist relativ stabil gegenüber Schnürungen, aber labil gegenüber Schwerewirkungen. Dem Seeigellei, das eine kompliziert gebaute Rinde besitzt, fehlen verschiedenartige, deutlich unterscheidbare Endoplasmasorten.

Funktionelle Organisation: Der marginale Bereich darf als das Bildungsplasma des Mesodermbereiches, der vegetative als Baumaterial des Entoderms gelten. Die leichte Substanz ist von wesentlicher Bedeutung für die volle Entwicklung der dorsalen Anteile der Randzone und des Entoderms, also der Bereiche, die das spätere Organisatorblastem bilden werden. Vollkommene Symmetrisierung ist nach neuer Schwerelage möglich.

Topische und funktionelle Wandlungen während der Bildung des grauen Halbmondes (bei der Vorbereitung der ersten Furchungsspindel). Topisch: Plasmaströmungen in der subkortikalen Zone des dorsalen Bereiches von marginalem und vegetativem Plasma. Stärkere Verklebung mit der Rinde. Leichte Substanz nicht mehr nachweisbar. Funktionell: deutlich *bilaterale Anordnung des künftigen Organisatorbereiches*, vergleichbar mit der bilateralen Anordnung des Mesoplasmas der Aszidien. Die «leichte Substanz» ist wahrscheinlich unlösbar im künftigen Organisatorbereich eingefügt, wohl als Grundlage der Gefällestruktur des Organisators.

Im ganzen genommen ist die topische und funktionelle Organisation des Amphibieneies relativ wenig differenziert. Die Mannigfaltigkeit der embryonalen Organisation wird repräsentiert durch wenige Plasmen, die als Träger großer primordialer Funktionszustände funktionieren. Ein wichtiger Determinationsschritt erfolgt während der Bildung des grauen Halbmondes, der vermutlich mit der Entwicklung des Organisationszentrums zu tun hat. Es besteht in bezug auf die Zahl und Ordnung der Plasmen im Amphibienei eine auffallende Ähnlichkeit mit demjenigen der Aszidien und des Branchiostoma. Ein wesentlicher Gegensatz zu den Echinodermen liegt in der Bedeutungslosigkeit der Rinde und der wichtigen Rolle der Endoplasmabestandteile, ebenso in dem Umstand, daß während der Bildung der ersten Furchungsspindel eine Festigung der Bilateralstruktur erfolgt.

§ 122. *Überführung der Eiplasmen in zellreiche Blasteme mit plastischen Funktionszuständen und reichen topogenetischen Tendenzen*

Topisch. Auf dem Eistadium sind bereits die drei großen Keimblätter in den Plasmabereichen vorgebildet. Diese Plasmen bedürfen der zellulären Organisation, d. h. der Ausstattung mit einem ganzen Apparat von Zytosystemen (Matrix, Mitochondrien, Zytoplasma, Zellkerne), um als Blasteme funktionieren zu können. Die Umwandlung der Plasmabereiche des Eies vollzieht sich Schritt für Schritt während Furchung und Blastulabildung. Dabei ändert sich an der Lage der drei großen Keimbereiche nichts Wesentliches, nur ihre relative Ausdehnung in der Keimoberfläche nimmt andere Proportionen an. Der animale Bereich vergrößert sich stark, der marginale Bereich rückt unter den Äquator und das vegetative Material wölbt sich stark gegen das Keiminnere vor. Der graue Halbmond bezeichnet nur den vegetativen Bereich des Organisationszentrums.

Funktionell. Ganz im Gegensatz zur Furchung und Blastulabildung der Echinodermen vollziehen sich in der entsprechenden Phase der Amphibien keine wesentlichen determinativen Vorgänge. Weder sind bis jetzt autonome Änderungen im Funktionszustand eines der großen Bereiche bekannt noch wurden Wechselwirkungen zwischen dem künftigen Organisorbereich und den übrigen Zonen des Keimes gefunden. Dagegen scheint die *histophysiologische Organisation* der Blasteme von großer funktioneller Bedeutung zu sein. Das Versagen fremdkerniger Kombinationen auf Stadien der Furchung oder Blastulabildung deutet auf wichtige Kernfunktionen hin. Wesentlich ist ferner die Vermehrung sulfhydrylhaltiger Proteine und der Mitochondrien, ebenso der fermentative Dotterabbau und die Vermehrung des Zytoplasmas. Alles spricht dafür, daß in dieser Phase ein komplizierter Stoffwechselerapparat aufgebaut wird. Es erscheint als naheliegend, daß bereits die Eiplasmen im Besitze der *spezifischen Faktoren* sind, die den charakteristischen *morphogenetischen Funktionszustand* bestimmen, d. h. wesentliche Anteile des «*Determinatorsystems*» sind bereits schon in den Eiplasmen vorhanden. Doch dürfte das allein nicht

genügen, wie die fremdkernigen Keime zeigen. Es ist auch ein *Stoffwechselapparat* erforderlich, der den normalen Ablauf der determinativen und topogenetischen Umwandlungen während der Gastrulation ermöglicht, d. h. es ist ein wohl recht umfangreiches *Realisatorsystem* notwendig. In dem Aufbau dieses Realisatorsystems liegt eine der Hauptfunktionen von Furchung und Blastulabildung der Amphibien.

§ 123. *Die Bildung der embryonalen Grundform während der Gastrulation als determinative und topogenetische Leistung der Keimblattblasteme*

Das Endergebnis der Gastrulation ist der Aufbau der embryonalen Grundgestalt. Bei diesem Geschehen fällt vor allem die Leistung des Organisatorblastems in die Augen. Die folgende Übersicht soll nun einerseits die führende Rolle des Organisators kennzeichnen, andererseits aber auch die wichtigen Teilfunktionen der andern Blasteme erkennen lassen. Während die Gastrulation der Echinodermen von bereits segregierten organbildenden Arealen vollzogen wird, erfolgt bei den Amphibien *gleichzeitig mit der topogenetischen Leistung der Gastrulation Selbstorganisation und Segregation im Chordamesoderm und im Ektoderm*. Die Gastrulation der Amphibien und wohl der Wirbeltiere überhaupt schafft die unerläßlichen topischen Voraussetzungen für den Ablauf des Determinationsgeschehens. Es wird eine dreiblättrige Keimblase bzw. Keimscheibe gebildet, in der die Keimblätter des Ektoderms, des Mesoderms und des Entoderms in engem interfazialen Kontakt miteinander stehen. Es ist typisch für die Wirbeltiere, daß sich die nun einsetzenden Determinationsvorgänge in diesen flächenhaft ausgebreiteten Blastemen abspielen, z. B. die Segregation der Chorda, die regionale Gliederung des Mesoderms, die Induktion der Neuralplatte, die Sonderung von Epidermis und Neuralplatte. Auch die topogenetischen Sonderungsvorgänge der segregierten Areale der Primitivorgane, die auf dem Stadium der Neurula einsetzen, spielen sich vor allem innerhalb epithelial ausgebreiteter Blasteme ab, z. B. die Abschnürung der Chorda und Abgrenzung der Neuralplatte. So entsteht der embryonale Grundplan der Amphibien wie auch der Wirbeltiere überhaupt als kombinatorische Einheitsleistung von eng miteinander verknüpften determinativen und topogenetischen Vorgängen in den drei Keimblättern. Eine Übersicht des komplexen Geschehens läßt sich für die Amphibien am besten gewinnen, indem wir die Hauptfunktionen der drei Keimblätter kennzeichnen. Dadurch ergeben sich auch wesentliche Gesichtspunkte für die Analyse der Gastrulation und Neuration bei den übrigen Wirbeltieren.

1. *Das präsumptive Entoderm*, das sich im wesentlichen aus dem vegetativen Bereich des Eies entwickelt, liefert zwei deutlich verschiedene Bereiche, den pharyngealen und den intestinalen. Der dorsale Anteil des pharyngealen Bereiches entstammt dem grauen Halbmond und hat die Funktionen des Kopforganisators.

a) *Topogenetische Funktionen*. Bei der Umgestaltung des vegetativen Blastems der Blastula zum Entoderm der Endgastrula wirkt eine ganze Reihe

von Faktoren zusammen. Die Invagination des Entoderms ist teils autonom, teils korrelativ mitbedingt durch die Kontraktion der Randzone. Autonom ist die Bildung der Pharynxblase sowie die epitheliale Ausbreitung des intestinalen Entoderms. Der normale Ablauf der Urdarmbildung wird mitbestimmt durch die Affinitäten, die phasenspezifisch auftreten und die bewirken, daß sich das Pharynxblastem interfazial an das Ektoderm, die Urdarmwände an das Mesoderm anlagern.

b) *Determinative Funktionen.* Der dorsale Anteil des pharyngealen Blastems befindet sich noch bis zum Ende der Gastrulation in einem einheitlichen Funktionszustand, der auch nach Defekten zu Ganzbildungen fähig ist (prächordale Platte, Kopfdarmepithel). Er kann nicht durch Rumpforrganisator ersetzt werden. Er funktioniert als Induktor des archenkephalen Hirnanteils. Seine normale Topik ist maßgebend für die normale Topik von Gehirn und Augenblasen; entsprechend dem langen Bestehenbleiben eines Funktionszustandes bleibt auch die Empfindlichkeit gegenüber chemischen Einwirkungen, vor allem gegenüber Li, bis zum Ende der Gastrulation erhalten. Der intestinale Bereich ist schon zu Beginn der Gastrulation im Besitz autonomer Differenzierungstendenzen, er ist also zumindest von diesem Stadium an völlig unabhängig von Einwirkungen des Organisatorbereiches. Zu Gastrulationsbeginn scheinen im vegetativen Bereich noch keine segregierten Areale für bestimmte Organe vorzuliegen, sondern ein gefälleartig gestufter Funktionszustand, dessen einzelne Gefälleinstufen wahrscheinlich für die Bildung eines bestimmten Organs maßgebend sind, ähnlich wie dies im Mesodermmantel der Fall ist.

2. *Das marginale System, die Randzone,* enthält in ihrem dorsalen Bereich das chordamyotomale Blastem, das als Hauptanteil des Organisators funktioniert, und das mesoviszerales Blastem, das die mesodermalen Eingeweideorgane, Herz, Nieren, Coelom und Blut, bildet.

a) *Topogenetische Funktionen.* Die im äquatorialen Bereich der jungen Gastrula gelegene Randzone wandelt sich im Lauf der Gastrulation zum Chordamesodermmantel um. Beim Umschlag um die Urmundlippe erscheint eine negative intrablastematische Affinität zwischen Randzone und Entoderm; es löst sich lateral der Zusammenhang zwischen Entoderm und Randzone. Der Chordamesodermmantel schiebt sich als dünnes Blatt zwischen Entoderm und Ektoderm, dank seiner positiven interfazialen Affinität zum Entoderm. Die Hauptleistung der Randzone im Gastrulationsgeschehen, sich als Blatt zwischen Entoderm und Ektoderm einzuschieben, ist autonom, ebenso ihr Streckungsvermögen. Dagegen hängt die epitheliale Ausbreitung des Chordamesoderms, die entscheidend für Determination und Topogenese des Mesoderms wie des Ganzkeims ist, von der Topik des Ektoderms und des Entoderms ab. Die Einwanderung des Mesoderms scheint weiterzugehen, bis ein Sättigungszustand im Keiminnern erreicht ist. Der außen bleibende Überschuß wird zu Ektoderm. Gegen Ende der Gastrulation entwickelt sich eine negative intrablastematische Affinität zwischen Ektoderm und Mesoderm und bewirkt eine völlige Trennung der beiden Keimblätter.

b) *Determinative Funktionen*. Der chordamyotomale Bereich wird zusammen mit dem dorsopharyngealen Bereich als das *Organisationszentrum* der jungen Gastrula bezeichnet. Das Organisorblastem ist zu Gastrulationsbeginn nicht, wie SPEMANN ursprünglich meinte, «in der Determination vorausgeeilt». Es ist aber ebensowenig ein einheitliches, rein quantitativ gestuftes Gefällesystem vom Kopf- bis zum Schwanzbereich, wie DALCQ und PASTEELS anzunehmen scheinen. Vielmehr treten Regulations- und Mosaikigenschaften nebeneinander auf. In ihrer Eigenart festgelegt, und deshalb nicht mehr vertretbar, sind die beiden großen Blastemfelder, das pharyngodorsale und das chordamyotomale. Es liegt hier ein, wenn auch sehr grobes, so doch deutliches Muster von zwei spezifischen Blastemen vor – ein typischer Mosaikcharakter. Aber in sich sind die beiden Bereiche von höchster Regulationsfähigkeit. Ihr *einheitlicher Funktionszustand* ermöglicht ein sehr großes Maß von *Selbstorganisation, komplementärer Induktion* und *Ektodermisierung*. Diese Fähigkeiten bilden die Grundlagen für die harmonische Ausgestaltung des embryonalen Grundplanes in zahlreichen Experimenten; sie sind *bezeichnend für den Charakter der Organisorleistung*.

Es wurde bis jetzt nicht mit genügender Schärfe erkannt, in welchem Maße die Leistungen des Organisators von der *Topogenese* der Blasteme abhängt. Eine normale Selbstorganisation und Segregation im Organisor ist gebunden an die normale Topik des marginalen Blastems und des sich bildenden Urdarmdaches. Welche Faktoren diese Topik bestimmen, wurde oben dargelegt.

Der erste Segregationsvorgang, der im Chordamesodermmantel erfolgt, ist die dichotomische Sonderung des *chordabildenden Areal*s vom *Mesodermareal*. Dieser Prozeß setzt bald nach Beginn der Gastrulation ein und ist gegen Ende der Gastrulation abgeschlossen. LiCl greift in diesen Vorgang ein und verschiebt ihn zugunsten des Mesoderms so, daß das ganze median gelegene Blastem statt zu Chorda zu Somitenmesoderm wird. Rhodanid scheint im entgegengesetzten Sinne einzuwirken. Es bedingt eine Vergrößerung der Chorda. Der Mesodermmantel bleibt auf dem Stadium des einheitlichen Funktionszustandes bis zur Neurulaphase. Die Segregation des Chordamesoderms verläuft also in zwei deutlich getrennten Phasen.

c) *Physiologische Funktionen*. Deutliche regionale Unterschiede im Stoffwechsel der dorsalen Urmundlippe und des ventralen Ektoderms sind nachgewiesen worden. Aber diese regionalen Differenzen stehen in keiner klaren Beziehung zum Muster der Blastemfelder. Viel näherliegend ist ein Zusammenhang der nachgewiesenen Aktivitäten des Stoffwechsels mit der Lokalisation bestimmter topogenetischer Funktionen. Gebiete, in denen sich *starke Gestaltungsbewegungen* vorbereiten und vollziehen, wie der animale Bereich und die dorsale Urmundlippe, zeigen auch die *höchste Intensität des Stoffwechsels*.

Dagegen sind die Zusammenhänge zwischen biochemischen Vorgängen und Determinationsprozessen, wie etwa bei der Segregation des chordabildenden Bereiches bis jetzt nicht aufgedeckt worden. Einzig die stoffliche Beeinflussbarkeit dieser Vorgänge durch Rhodanid und Li gibt der physiologischen Analyse die ersten Anhaltspunkte.

Phasenspezifische Ordnung im Ablauf der Funktionen. Die Gastrulation dauert bei den Tritonkeimen rund 30 Stunden. In diese Periode sind die einzelnen funktionellen Leistungen der Randzone und des Urdarmdaches in spezifischer Weise eingeordnet. Diese Ordnung ist bei der Planung und Auswertung entwicklungsmechanischer Experimente zu berücksichtigen.

3. *Das animale Blastem oder das künftige Ektoderm* zeigt während der Gastrulation relativ geringfügige topogenetische und sehr umfangreiche determinative Veränderungen.

a) *Topogenetische Funktionen.* Das gesamte Ektoderm breitet sich während der Gastrulation stark in der Fläche aus. Die Tendenz zur Ausbreitung ist autonom. Dagegen ist die glatte und faltenlose Ausbreitung des wohlgeordneten Epithels nur möglich, wenn eine rechtzeitige Unterlagerung durch das Urdarmdach erfolgt. So enthält das Ektoderm bereits besondere topogenetische Tendenzen, bevor sich in ihm bestimmte Differenzierungstendenzen entwickelt haben.

b) *Determinative Funktionen.* Nur unter der induzierenden Einwirkung des Urdarmdaches bildet sich im Ektoderm der Gastrula ein normaler neuraler und epidermaler Funktionszustand. Die volle *neurale Kompetenz* (Ansprechbarkeit) des Ektoderms ist nur zu Beginn der Gastrulation vorhanden und verschwindet mit zunehmendem Alter mehr und mehr. Die Entwicklung und der Verlust der neuralen Kompetenz ist eine autonome und phasenspezifische Leistung des Ektoderms.

Der *neurale Funktionszustand* erscheint im dorsalen Ektoderm unmittelbar nach dem ersten Kontakt mit dem unterlagernden Kopfdarmdach, aber nicht sogleich in voller Stärke. Diese wird erst allmählich im Verlauf der weiteren Unterlagerung erreicht. Zunächst ist die Zone des neuralen Funktionszustandes nicht scharf von derjenigen des epidermalen Funktionszustandes abgegrenzt. Beide Bereiche haben anfänglich den Charakter von *Blastemfeldern* ohne scharfe Grenzen. Erst wenn die Mesodermeinrollung fortgeschritten ist, geht die *Segregation* des neuralen und des epidermalen Bereiches vor sich. Die Quantität des gebildeten Neuralblastems hängt ab von der Menge des induzierenden Urdarmdaches.

Die *regionale Gliederung* der Neuralanlage wird bestimmt durch die regionale Gliederung des Urdarmdaches. Dabei entspricht dem groben Regionenmuster des Urdarmdaches ein ebensolches Muster weniger neuraler Areale, die dann durch Selbstorganisation ihre komplexe Struktur entwickeln. Das pharyngodorsale Blastem induziert den archenkephalen Neuralbereich mit Vorderhirn, Nase und Augen, die Übergangszone zwischen Kopfdarm und Chordamesodermmantel den deutenkephalen Bereich mit Mesenkephalon, Medulla oblongata und Labyrinth und der eigentliche Chordamesodermmantel das Rückenmark von Rumpf und Schwanz.

Durch stoffliche Wirkungen von abgetöteten Organstückchen können die Induktionswirkungen des lebenden Urdarmdaches weitgehend imitiert werden. Ein hitzestabiler Faktor mit starkem Nukleotidanteil liefert archenkephale Gebilde, während ein hitzelabiler Faktor mit stark SH-haltigem Proteinanteil

spinokaudale Induktionen erzeugt. Daraus geht hervor, daß die neurale Induktion durch das Urdarmdach zu einem guten Teil den Charakter einer *regionalspezifischen Auslöserreaktion* hat. Die stoffliche Einwirkung bestimmt den regionalspezifischen Typus des neuralen Funktionszustandes. Die Entwicklung der komplexen neuralen Struktur ist Sache des kompetenten Ektoderms, wobei auch hier wieder topogenetische Faktoren sehr wichtig für die normale Gestaltung der entstehenden Gebilde sind.

Ferner sind chemisch recht verschiedenartige niedrigmolekulare Substanzen gefunden worden, die mehr oder weniger normale Neuralplatten hervorrufen. Über die regionale Natur dieser Gebilde ist bis jetzt nichts bekanntgeworden. Es ist offenbar, daß der neurale Funktionszustand durch *relativ unspezifische chemische Faktoren* im kompetenten Gastrulaektoderm erzeugt werden kann.

c) *Physiologische Funktionen*. Charakteristisch ist die starke Vermehrung der Plasten im dorsalen Ektoderm. Dieses System könnte bei der Genese des neuralen Funktionszustandes maßgebend beteiligt sein, sei es als Determinator der Neurogenese selbst, sei es als obligatorischer Realisator für den neuralen Stoffwechsel. Die Möglichkeit sollte geprüft werden, ob die sogenannten neural-induzierenden Stoffe das System der Plasten aktivieren. Von Interesse ist ferner der von BRACHET erbrachte Nachweis, daß das kompetente Ektoderm reich an aktiven Nukleasen ist. Es wäre zu prüfen, ob diese Nukleasen auch bei dem normalen Kontakt mit dem Urdarmdach in Funktion treten und ob die evtl. von ihnen herausgelösten Abbauprodukte aktivierend auf das System der Plasten einwirken.

§ 124. *Sonderung und Gestaltung der ersten Primitivorgane auf dem Stadium der Neurula*

Spielen sich auf dem Stadium der Gastrula zusammen mit topogenetischen Vorgängen wichtige Determinationsprozesse im Organisator- und im Neuralbereich ab, so tritt nun auf dem Stadium der Neurula das Ergebnis dieser Vorgänge in Erscheinung: es erfolgt die topogenetische Sonderung wichtiger Primitivorgane, nämlich der Neuralplatte, der Chorda und der Somiten. Zugleich setzt die Segregation der organbildenden Areale im Mesodermmantel ein. Damit sind die Formbildungsvorgänge eingeleitet, die direkt zur Ausgestaltung des Embryos führen.

1. *Chordamesoderm*.

a) *Topogenetische Funktionen*: Der mediane Streifen des Urdarmdaches sondert sich vom Mesoderm, kranial als prächordale Platte und daran anschließend als Chorda, und verklebt zugleich mit der Neuralplatte. Als stabilstes Formelement im Keim übernimmt die Chorda eine führende Rolle bei der Längsstreckung der Neurula und des Embryos. Ihre Streckungstendenz ist besonders in den kaudalen Regionen sehr stark. Zugleich übt die Chorda formativ-induktive Wirkungen auf die sich entwickelnden Somiten aus, indem sie deren normale Formbildung und Differenzierung ermöglicht. Die Segmentierung der Somiten

scheint nur unter relativ günstigen topogenetischen Bedingungen zustande zu kommen. Auch die Somiten spielen bei der Modellierung des Embryos eine Rolle.

b) *Determinative Funktionen*: Vor allem sind die formativ-induktiven Wirkungen auf die Neuralplatte und das Neuralrohr zu erwähnen. Nur der normale bilateral-symmetrische Aufbau der prächordalen Organe gewährleistet die Entwicklung von paarigen Augenblasen. Die normale Anordnung von Somiten und Chorda ist von Wichtigkeit für die normale Ordnung des Neuralblastems im Neuralrohr.

Das einheitliche Feld des Mesoderms segregiert sich auf dem Stadium der Neurula definitiv in die organbildenden Areale der Somiten, der Niere, des Coeloms und der Blutzellen, entsprechend der Gefällestufe, die im Mesoderm herrscht. Die verschiedenen Territorien des Mesodermfeldes zeichnen sich durch ihr regionalspezifisches Induktionsvermögen aus und bilden vermutlich die Grundlage der territorialen Organisation des Mesoderms beim Embryo, die zum Teil bis zum erwachsenen Stadium beibehalten wird (Regenerationsfelder).

2. *Neuralsystem.*

a) *Topogenetische Funktionen*: Die Neuralzellen werden hoch prismatisch mit starker Tendenz zur Bildung von Kolbenzellen; sie ordnen sich in massigen Platten unter Verkleinerung der äußeren und Vergrößerung der inneren Oberfläche. Die intrablastematische Affinität zur Epidermis wird negativ. Eine wichtige Rolle der Sterine bei der Topogenese der Neuralplatte ist wahrscheinlich.

b) *Formativ-induktive Leistungen*: Im Blastem der Neuralplatte erscheint median die Rückenrinne. Hier setzt die positive interfaziale Affinität zwischen Chorda und Neuralplatte ein. Das unterlagernde Urdarmdach bewirkt eine straffe Ordnung des Neuralepithels in der Neuralplatte. Dank autonomer Kräfte wölben sich die Neuralwülste auf. Die epithelisierende Wirkung der Chorda und die massierenden und polarisierenden Einflüsse der Somiten sorgen für eine Anhäufung des Neuralblastems in den Seitenmassen des sich bildenden Neuralrohrs.

Im ventralen Bereich der Vorderhirnanlage bekommt das Augenblastem eine negative Affinität zum Neuralblastem und stülpt sich autonom nach ventralwärts aus. Ob diese Ausstülpung paarig oder unpaarig ausfällt, wird durch die Topik des mesentodermalen Blastems im Bereich der Mandibular-tasche bestimmt.

Die Gestaltung des Neuralrohrs und der Neuralplatte kommt durch ein *sehr enges Zusammenwirken autonomer Tendenzen und formativ-induktiver Einwirkungen* zustande, als typische *kombinative Einheitsleistung*. Die normale Topik der Neuralorgane ist demnach das Ergebnis einer ganzen Reihe von Faktoren, determinativer und formativ-induktiver, die während einer längeren Periode wirken. Das muß bei der Auswertung von Neuralgebilden, die durch Induktionsstoffe hervorgerufen wurden, berücksichtigt werden.

§ 125. Grundprinzipien der Frühentwicklung der Amphibien

Auf Grund der heute vorliegenden Ergebnisse läßt sich der phasische Verlauf der Frühentwicklung der Amphibien einigermaßen übersehen. Die Grundzüge des für die Amphibien Gefundenen dürften auch für Gastrulation und Neurulation der übrigen Wirbeltiergruppen Geltung haben. Wichtige Determinationschritte vollziehen sich einmal auf dem *Eistadium* bei der Bildung des grauen Halbmondes und dann während der *Gastrulation*. Insofern weicht der zeitliche *Ablauf* des Determinationsgeschehens der Amphibien wesentlich von dem der Echinodermen ab. Dagegen sind die *Grundprinzipien* des Determinationsgeschehens in den Blastemen des Amphibienkeimes sehr wohl mit denen der Echinodermen zu vergleichen.

Sowohl das Organisatorblastem als auch das Neuralblastem durchlaufen zunächst die *Phase des Blastemfeldes*. In dieser Periode sind die Blasteme, d. h. Verbände embryonaler Zellen, eingebettet in einem kontinuierlichen System ektoplasmatischer Grenzflächen (Matrix), die Träger einheitlicher, gefälleartig gestufter Funktionszustände. Der junge Amphibien- oder Echinodermenkeim besteht aus einem Muster weniger Blastemfelder, die ohne scharfe Grenze sind und sich in ihren Grenzbereichen gegenseitig überlappen. Sie enthalten kein eigentliches Anlagenmuster. Blastemfelder können schon vom Eistadium an vorhanden sein («primordiale» Blastemfelder) oder sie werden erst im Verlaufe der Entwicklung durch stoffliche Faktoren in einem kompetenten Blastem während einer spezifischen Phase induziert («induzierte» Blastemfelder). Geteilte oder zusammengefügte Blastemfelder organisieren sich selbst zu einer neuen Einheit, wenn die topischen Bedingungen günstig sind (Grundlage des Regulationsgeschehens).

An die Phase der Selbstorganisation schließt sich zunächst die unsichtbare *Segregation von organbildenden Arealen* (Neuralbereich, Chordabereich usw.). Ohne daß ein Blastem eine wesentliche Gestaltänderung zu zeigen braucht, entstehen in ihm auf der Grundlage des selbstorganisierten Gefälles unsichtbare, *qualitativ verschiedene* organbildende Bereiche, d. h. ein echtes Muster von Anlagen. Dabei läßt sich für die embryonalen Blasteme Folgendes feststellen: 1. Die organbildenden Areale sind alternativ in ihren Funktionszuständen. Es gibt keine Übergänge zwischen neural und epidermal, chordal und mesodermal, Muskel- und Nierengewebe (Prinzip der organogenetischen Alternanz). Wenn intermediäre Typen auftreten, sind sie unverhältnismäßig selten. 2. Die organbildenden Areale sind räumlich geschlossen und durchdringen sich meistens nicht (Prinzip der topischen Exklusivität). 3. Die Segregation wird bestimmt durch die quantitative Stufung eines Blastemfeldes mit einem Gefälle (Mesoderm der Amphibien) oder zweier antagonistischer Gefällesysteme (Echinodermen). Zu jedem Niveau gehört ein bestimmter organogenetischer Funktionszustand. Das Gefälle des Blastemfeldes kann durch experimentelle Eingriffe gehoben oder gesenkt werden, vor allem auch durch stoffliche Einwirkungen (Prinzip der quantitativ bestimmten Segregation qualitativ verschiedener Organareale). 4. Die Segregation hängt von der Stärke des Funk-

funktionszustandes ab, in dem sich das ursprüngliche Blastemfeld befand. Starke Funktionszustände ermöglichen rasch verlaufende Sonderungsvorgänge mit geringer Variabilität, schwache Funktionszustände bedingen eine gehemmte Sonderung mit großer Variabilität (vgl. § 18).

Setzt man die zum Teil erst provisorischen *physiologischen* Befunde in den skizzierten Ablauf des *Determinationsgeschehens* ein, so lassen sich folgende *physiologischen Prinzipien* formulieren:

1. Bei Echinodermen und Amphibien gibt es «*verwandte Funktionszustände*»: bei Echinodermen den animalen und den vegetativen, bei Amphibieneiern den neuroepidermalen und den chordamesodermalen (s. auch LOPASHOV 1935b).

2. Verwandte Funktionszustände lassen sich durch entwicklungsmechanische Faktoren teilweise, durch chemische Faktoren völlig ineinander überführen. Li und Rhodanid sowie oxydierende und reduzierende Agenzien scheinen Paare von antagonistisch wirkenden Stoffen zu sein. Durch sie können die Funktionszustände in der einen oder anderen Richtung umgestimmt werden. Es gibt also *transformierbare Funktionszustände*.

3. Die stoffliche Beeinflußbarkeit der einzelnen Funktionszustände ist in bestimmten Phasen maximal. Diese *phasenspezifische Reaktion* auf stoffliche Einwirkungen ist ein direkter Hinweis auf im einzelnen allerdings noch unbekannte, labile biochemische Grundlagen des Determinationsgeschehens.

4. Der Prozeß der Selbstorganisation von Blastemfeldern basiert demnach auf labilen biochemischen Aktivitätszuständen, die in andere überführbar sind, aber nur bis zum Ende der kritischen Phase. Es stellt sich damit die Frage, ob zwischen den verwandten Aktivitätszuständen nur graduelle, d. h. *quantitative Unterschiede* bestehen.

5. Beim noch völlig unbekanntem Prozeß der Segregation müssen sich *qualitative Unterschiede* zwischen den Arealen entwickeln (Chorda mit Bindegewebe kontra Muskulatur mit kontraktilen Eiweiß, Epidermis kontra Nervensystem).

6. Es müssen also die quantitativen Differenzen der biochemischen Aktivitätszustände während der Selbstorganisation die qualitativen Unterschiede während der später anschließenden Segregation bestimmen.

☞ Mit Gastrulationsbeginn setzt bei den Amphibien die *Hauptphase der Topogenese* ein. Ein wesentlicher Unterschied gegenüber den topisch unkomplizierten Echinodermen besteht darin, daß bei den Amphibien, wie bei den Wirbeltieren überhaupt, die topogenetischen Faktoren eine sehr große Rolle spielen. Denn nur bei normaler Lagerung der Blasteme laufen die Determinationsprozesse, die sich während der Topogenese abspielen, normal ab, und nur dadurch werden auch die Voraussetzungen für die anschließenden Formbildungsvorgänge geschaffen. In den verschiedenen Blastemen treten spezifisch verschiedene autonome Gestaltungstendenzen und Affinitäten auf. Aber erst das Zusammenwirken der drei großen Blasteme in Form einer kombinativen Einheitsleistung ermöglicht eine normale Topogenese. Dabei spielen die Affinitäten (anziehende

und abstoßende Kräfte) zwischen den Grenzflächen der Blasteme eine sehr große Rolle.

Es scheinen bei den Amphibien wie bei den Echinodermen alle *topogenetischen Vorgänge*, wie Furchung, Gastrulation, Neurulation, stark auf *Energiezufuhr* angewiesen zu sein. So zeigen topogenetisch aktive Areale einen starken Stoffwechsel (Urmundlippe, Neuralplatte). Dagegen konnten für das unsichtbare Determinationsgeschehen bis jetzt keine solchen Zusammenhänge nachgewiesen werden.

Eine noch völlig offene Frage ist es, an welchen *Zytosystemen* die stofflichen Faktoren ansetzen (über die Schwierigkeiten s. § 129). Beim Determinationsgeschehen ist der Angriffspunkt morphogenetisch wirksamer Stoffe vorderhand nicht näher zu bestimmen. Wohl ist die starke Vermehrung der *Plasten (Mitochondrien)* in morphogenetisch aktiven Arealen (Organisator, Neuralplatte) auffällig. Aber ob ihre Tätigkeit den morphogenetischen Funktionszustand eines Blastemfeldes direkt trägt (als Teil des eigentlichen Determinatorsystems) oder ihn nur indirekt durch allgemeine Stoffwechselfunktionen (als Realisatorsystem, s. § 114) aufrechterhält, kann noch nicht entschieden werden. Nur eine eng korrelierte weitere Analyse der biochemischen und determinativen Funktionen wird hier Aufklärung über die Rolle der einzelnen Zytosysteme bringen.

Beim Affinitätswechsel müssen es vor allem die ektoplasmatichen Grenzflächen, das *System der Matrix* sein, in denen sich Änderungen der Oberflächeneigenschaften vollziehen. Zum Beispiel könnte sich der Grad der Hydrophobie bzw. der Hydrophilie ändern. Welche Stoffe diesen Zustandswechsel bedingen, ist noch unbekannt. Die Lokalisation der topogenetischen Kräfte, welche die autonome Verformung von Zellverbänden bewirken, in bestimmten Zytosystemen, war bis jetzt noch nicht möglich. Es könnte auch hier die Matrix eine führende Rolle spielen. Auffallend ist, daß es vor allem Steroide sind, welche diese Vorgänge verändern (Furchung s. § 71, Neurulation s. § 115). Auch die Hemmung der Topogenese bei Merogonen muß auf stoffliche Ursachen, die allerdings noch unbekannt sind, zurückgehen (§ 99, 100).

6. TEIL

ORGANISATOR, TERATOME
UND NEOPLASMEN BEI AMPHIBIEN§ 126. *Organisierte und chaotische Anormogenesen und Teratome*

Es ist ein kennzeichnendes Merkmal zahlreicher Anormogenesen, die durch Transplantation bei Amphibien oder Echinodermen erzeugt wurden, daß sie einen durchaus harmonischen Bau zeigen, d. h. einen geordneten Bauplan besitzen, der in gewisser Hinsicht dem Bauplan eines Normalkeimes vergleichbar ist. Solche Gebilde bezeichnen wir als *organisierte Anormogenesen*. Im Gegensatz dazu stehen Gebilde, die durch stoffliche Einwirkungen erzeugt wurden, vor allem durch stoffliche Induktoren. Auch hier werden alle möglichen Organe gebildet, aber oft in ganz atypischer Zahl und häufig in ganz zufälliger Anordnung, so daß man hier mit Recht von einer *chaotischen Anormogenese* sprechen kann. In suggestiver Weise vergleicht NEEDHAM (1942) diese Bildungen mit den Teratomen des Menschen, die im Ovar entstehen können. Hier finden sich ebenfalls alle möglichen Gebilde mit zum Teil vollkommener histologischer Differenzierung, aber in weitgehend chaotischer Gruppierung (z. B. Knochen, Zähne, Haare, Ganglienmassen usw.).

Die chaotischen Anormogenesen bei Amphibien sucht NEEDHAM (1942) damit zu erklären, daß das Individuationsfeld des jungen Embryos außer Funktion gesetzt worden sei. Nach seiner Ansicht hätten in diesen Fällen nur die stofflichen Induktoren gewirkt, aber nicht das Individuationsfeld, das nur vom lebenden Urdarmdach getragen werde. Es wird die grundlegende Annahme ausgesprochen, daß sowohl bei den chaotischen Induktionen als auch bei den Teratomen ein Versagen des Individuationsfeldes vorliege, welches außerstande sei, die Wirkung der Induktionssubstanzen zu steuern.

Diese Deutung wird aber den Tatsachen bei den Amphibien nicht gerecht und schiebt dem Organisator in schematisierender Weise Leistungen zu, die er allein gar nicht ausübt.

Wie wir in den vorhergehenden Abschnitten gezeigt haben, sind für die Morphogenese induzierter Organkomplexe zwei Gruppen von Faktoren maßgebend; einmal die Art der Induktionsstoffe und dann ihre Verteilung oder Topik in dem induzierenden Substrat. Chaotische Induktionen können nämlich schon zustande kommen in Ektodermblasen, in denen sich lebender Kopforganisator befindet, der an der normalen Gastrulation verhindert ist (s. § 84 a). Somit genügt also schon eine Störung der Topogenese, um die normale Organisation und Gestaltung neuraler Gebilde zu verhindern. Umgekehrt können geeignet strukturierte tote Induktoren weitgehend harmonisch gebaute Hirnteile induzieren. So muß wohl die Bildung chaotischer Anormogenesen im Ver-

laufe des Induktionsgeschehens in erster Linie auf *Störungen in der Topik der induzierenden Stoffe* bezogen werden. Ob die Entstehung der menschlichen Teratome analog zu erklären sei, erscheint mir zweifelhaft. Vielmehr kommt für die Deutung dieser Gebilde eine Erklärung in Frage, die sich auf die Anormogenese überreifer Amphibieneier stützt.

§ 127. Experimentelle Erzeugung von Neoplasmen

WITSCHI machte 1922 die Entdeckung, daß überreife Froscheier in hohem Maße zur Entwicklung von Mißbildungen neigen. Bei einem in Kopula befindlichen Weibchen wurden zunächst 300 Eier entnommen. Davon entwickelten sich 280 zu normalen Larven. Vier Tage später wurden vom selben Tier 450 Eier befruchtet. Davon starben 147. Ferner wurden 103 verkrüppelte Embryonen vorzeitig fixiert. Von den 208 geschlüpften Larven waren sehr viele mit Mißbildungen behaftet.

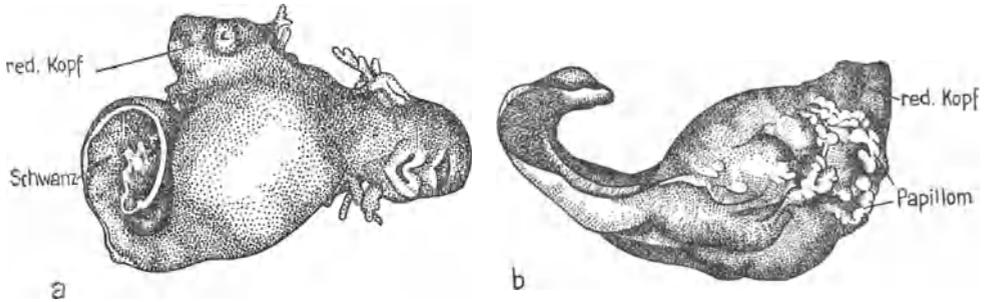


Abb. 131

Mißbildungen von *Rana fusca*, entstanden aus überreifen Eiern (WITSCHI 1922). — a) Doppelbildung. b) Larve mit reduziertem Kopf und stark entwickelter atypischer (neoplastischer) Epidermiswucherung auf der Ventralseite.

Die Furchung solcher Keime ist sehr unregelmäßig. Ganze Sektoren bleiben in der Entwicklung zurück oder furchen sich überhaupt nicht. Die Keime erscheinen zum Teil auf dem Blastulastadium sehr stark zerklüftet. Bei der Gastrulation treten doppelte oder mehrfache Urmundbildungen auf. Im Zusammenhang damit können verschiedene Grade von Doppelembryonen entstehen. Diese besitzen entweder ein völlig entwickeltes Vorderende, oder es kann der eine Embryo stark reduziert sein (Abb. 131a) und nur deuterencephalen oder spinalen Charakter haben. Beim letzterwähnten Typus fehlt die Chorda meistens. Daß bei der Entwicklung dieser Doppelbildungen manchmal auch topogenetische Faktoren die doppelte oder mehrfache Gastrulation bedingen könnten, ist bis jetzt überhaupt nicht in Rechnung gezogen worden. Es erschiene dies aber als durchaus wahrscheinlich angesichts der Tatsache, daß schon während der Furchung nach WITSCHIS Angaben bei manchen Keimen eine weitgehende topische Isolation von Keimteilen erfolgen kann. Die Hypothese, daß die Überreife einen Zerfall des primären Organisatorbereiches

in allen Fällen ohne begleitende topische Veränderungen hervorrufe, steht demnach auf schwachen Füßen.

Neuerdings wurden die Beobachtungen WITSCHIS von ZIMMERMANN und RUGH (1940) an *Rana pipiens* bestätigt. Sie stellten dies an einem sehr großen Material fest und fanden zudem, daß die Überreife schwere Störungen in der Struktur des Zytoplasmas bewirkt.

Neben diesen mehr oder weniger organisierten Anormogenesen wurden aber auch Keime gefunden, die teilweise eine chaotische Histogenese zeigten und die deshalb nur als chaotische Anormogenesen angesprochen werden können.

WITSCHI (1930) und später BRIGGS (1940) beobachteten ferner an manchen Embryonen unregelmäßige Wucherungen der Epidermis (Abb. 131 b). BRIGGS transplantierte eine größere Zahl dieser ektodermalen Papillome. Die Mehrzahl dieser Gebilde erwies sich aber nicht als wirklich bösartig, sondern fügte sich ohne Störungen in das Wirtsgewebe ein. Es scheint sich also hier nur um eine leichte korrelative Störung in der Topogenese der Epidermis gehandelt zu haben. Nur Transplantate von zwei Keimen wucherten auf dem neuen Wirt sehr stark und töteten ihn nach wenigen Tagen (6 Fälle). Hier scheint also richtiges Tumorgewebe vorgelegen zu haben.

Aus diesen Befunden ergibt sich somit, daß Überreife der Eier die embryonale Epidermis zu neoplastischem Wachstum veranlassen kann. In seltenen Fällen zeigt sich das Bild infiltrierender *Neoplasmen* (WITSCHI 1930).

Die Vorgänge, die sich an stark überreifen Eiern abspielen und die zu schweren Degenerationen, zu abnormem Determinationsgeschehen, zu gestörter Topogenese und schließlich auch zu Neoplasmen führen, scheinen mir auch eine Erklärungsmöglichkeit für die Genese der menschlichen Teratome zu bieten. Da wir heute wissen, daß sich Säugetiereier auch parthenogenetisch entwickeln können, erscheint es als sehr wohl möglich, daß überreife Eier, die nachträglich noch einen Anlauf zur Entwicklung machen, sich zu einem solchen chaotischen Teratom entwickeln.

Eine weitere Methode, embryonale Blasteme zu neoplastischer Entwicklung zu veranlassen, ist von DÜRKEN (1926) angegeben und später von SPEMANN (1942) bestätigt worden. Es handelt sich um die Implantation von Blastemen der Blastula und der Gastrula, entweder in die Augenhöhle von Kaulquappen (DÜRKEN) oder in die Leibeshöhle von erwachsenen Tritonen (SPEMANN). In zahlreichen Fällen entwickeln sich die Implantate sehr gut. Sie zeigen keinerlei negative Affinität zum Wirtsgewebe und dieses seinerseits läßt keine Abwehrreaktion erkennen. Die Entwicklung der Implantate muß meistens als neoplastisch bezeichnet werden. Es finden sich unregelmäßige, epithelartige und bindegewebige «Gewächse». In manchen Fällen dringen die Gewächse in die Muskulatur ein und zerstören sie (Abb. 132 b). Ebenfalls können Blutgefäße angegriffen werden (Abb. 132 a). Diese Art der Infiltration findet sich auch bei malignen Tumoren des Menschen. Es hat vorderhand keinen Zweck, darüber zu diskutieren, ob die von DÜRKEN und SPEMANN beschriebenen Gewächse «echte» Tumoren seien oder nicht. Wir wollen sie hier und im folgenden als «Neoplasmen» bezeichnen. Wesentlich ist nur die Tatsache, daß es mit der an-

gegebenen Methode gelingt, durch Überpflanzung der normalen Blasteme der Blastula oder Gastrula in die Gewebe eines erwachsenen Wirtes Entwicklungsvorgänge zu erzwingen, die in vielen Punkten der Entwicklung von Neoplasmen entsprechen. Es ist damit die experimentelle Grundlage geschaffen worden, zur Ermittlung der Faktoren, die die normalen embryonalen Blasteme zur chaotischen Anormogenese oder zur neoplastischen Entwicklung veranlassen.

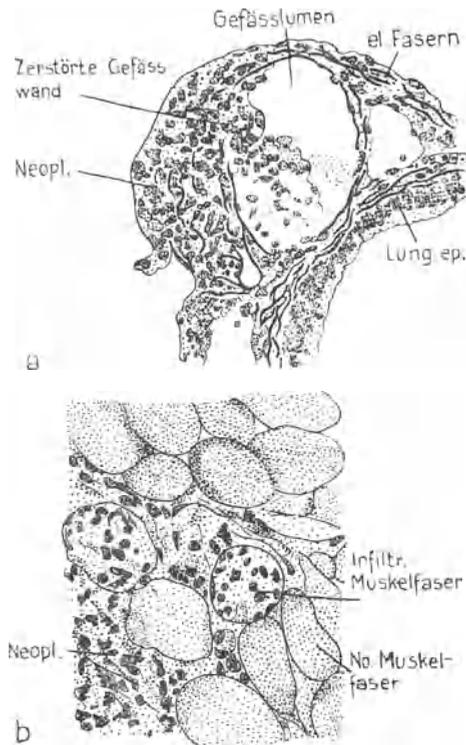


Abb. 132

Infiltrierendes Wachstum von Neoplasmen, entstanden aus dem Blastem des animalen Pols der Amphibiengastrula (nach SPEMANN 1942), im Coelom des erwachsenen Molches. — a) Infiltration der Wand eines großen Lungengefäßes. Die elastischen Fasern sind zerstört, die Zellen des Neoplasmas sind in das Gefäßlumen eingedrungen. b) Infiltration der Muskulatur durch ein Neoplasma. Neben intakten Muskelfasern finden sich solche, in denen alle Fibrillen zerstört sind und nur das Bindegewebe erhalten ist. Entsprechende Bilder finden sich auch in der Arbeit von DÜRKEN 1926. (l. c. Abb. 14 und Abb. 13a und b).

§ 128. Kennzeichnung der Entwicklung von Anormogenesen und Neoplasmen

Für die weitere Analyse des neoplastischen Wachstums bei Amphibien wird es von großer Bedeutung sein, die gefundenen Erscheinungen möglichst scharf zu kennzeichnen. Denn nur so kann ermittelt werden, in welchen Merkmalen das neoplastische Wachstum von gewöhnlichen Anormogenesen abweicht. Da-

mit kann ein aussichtsvoller Weg beschritten werden, das Wesen des neoplastischen Wachstums zu verstehen.

Aus den vorhergehenden Abschnitten dieses Buches ergibt sich deutlich, daß die normalen Blasteme des jungen Amphibienkeimes im Besitz ganz bestimmter Entwicklungspotenzen — Tendenzen und Kompetenzen — sind, sowohl für die determinativen als auch die topogenetischen Leistungen. Auch die Vorgänge des Gewebewachstums und der Histogenese bewegen sich beim normalen Gewebe in Bahnen, die einigermaßen genau zu ermitteln sind. Es wäre falsch, alle diese Leistungen auf die harmonisierende Wirkung nur des Organisators zu beziehen. Vielmehr wissen wir heute, daß die meisten Blasteme im Besitz von autonomen Tendenzen sind und daß andererseits die normale Topogenese durchaus nicht allein vom Organisator aus gesteuert wird, sondern daß es sich bei der Grundplangestaltung wie bei der Organogenese meist um kombinatorische Einheitsleistungen verschiedener Blasteme handelt (s. § 86, 123). Wirkt so beim Ablauf der Normogenese von Ganzkeim und Einzelorganen eine Vielheit von autonomen und korrelierenden Faktoren zusammen, muß auch bei der anormogenetischen und neoplastischen Entwicklung zum vorneherein mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß die verschiedenen Typen der Störungen durch eine entsprechende Mannigfaltigkeit abnorm wirkender Entwicklungsfaktoren bedingt werden. Es wäre also auch hier ganz verkehrt, diese umfangreiche Gruppe von Störungen einheitlich mit dem Schlagwort «Störung der Organisatorfunktion» zu «erklären».

Betrachten wir im Folgenden einige Störungsmöglichkeiten, die sich durch bestimmte Beispiele belegen lassen. Für den normalen Ablauf der Determinationsvorgänge ist die Einheitlichkeit der Blastemfelder bezeichnend. Bei der Teratogenese kann ein Zerfall primär einheitlicher Felder erfolgen (Aufspaltung des Organisatorbereiches und Bildung von Doppelbildungen, Mehrfachbildung von Extremitäten bei den aus überreifen Eiern entstandenen Keimen WITSCHIS). Bei der normalen Segregation schließen sich die einzelnen organbildenden Bereiche gegenseitig aus, bei der Teratogenese können sie sich gegenseitig durchdringen (menschliche Teratome). Ferner ist für den normalen Segregationsvorgang kennzeichnend die Alternanz der Entwicklungsleistungen (z. B. entweder Epidermis oder Neuralblastem, aber keine Zwischenstadien), für die Genese der Neoplasmen das Auftreten atypischer (neoplastischer) Differenzierungen.

Bei der normalen *Topogenese* der Blasteme und Gewebe bestehen bestimmte Affinitäten, die ein Durchwachsen der verschiedenen Gewebe verhindern. Bei der Genese der Neoplasmen können diese Affinitäten vollständig verändert sein. Solche neoplastischen Gewebe durchwachsen die normalen Gewebe (Infiltration: DÜRKEN und SPEMANN). Während das Wachstum normaler Gewebe durch inhärente Faktoren und korrelative Wirkungen beschränkt wird, ist das Wachstum neoplastischer Gewebe oft relativ stark, und zwar zu ungunsten benachbarter normaler Gewebe (DÜRKEN und SPEMANN). Je nachdem sich die Störungen kombinieren, entstehen verschiedene Typen. Bei der Entwicklung von *organisierten Anormogenesen* dürften relativ geringe Störungen der Blastemfelder und der Topogenese vorliegen. Schwere Störungen der Blastemfelder und

der Topogenese führen zu *chaotischer Anormogenese*. Störungen in der Alternanz der Segregation führen zu histologisch atypischen Gebilden, die als *Neoplasmen* bezeichnet werden könnten. Sind ihre Affinitäten normal und ihre Wachstumstendenzen gezügelt, so sind sie nicht infiltrierend, sondern *lokalisiert* (z. B. gewisse Papillome). Wenn schließlich die Affinitäten verändert und die Wachstumstendenzen gesteigert sind, können wir von *infiltrierenden Neoplasmen* sprechen, die in vielem menschlichen Tumoren gleichen. Mit dieser neutralen Nomenklatur, die sehr wohl auch feiner differenziert werden könnte, dürfte es möglich sein, atypische Bildungen zu kennzeichnen, ohne die Beschreibung mit zu viel theoretischem Ballast zu beladen. Auf diese Weise sollte es möglich sein, die Faktorenanalyse der hier betrachteten Gebilde zu fördern und damit wohl auch zum Verständnis des Tumorenwachstums beim Menschen beizutragen.

Schon heute stellt sich die Frage, welche Zellstrukturen der Blasteme durch die Auswirkungen der Überreife der Eier oder die Nachbarschaftseinflüsse der erwachsenen Gewebe (bei Implantation) besonders beeinflußt werden und dann die Störungen im Determinationsablauf und den topogenetischen Qualitäten mitbestimmen.

GRAFFI und später auch LEVAN und ÖSTERGREN (1943) haben sachliche Argumente dafür beigebracht, dass die *Mitochondrien* oder *Plasten* (s. § 114) bei der Genese und Übertragung chemisch erzeugter Tumoren eine wesentliche Rolle spielen. Da muß auch für Neoplasmen, die aus embryonalen Blastemen entstehen, die Frage gestellt werden, wieweit der Apparat der Plasten durch Einwirkungen der Überreife oder erwachsener Gewebe auf Blasteme tiefgreifend verändert wird. Schon BRACHET (s. § 4 und § 114) hat auf die Bedeutung der Plasten im Determinationsgeschehen der Frühentwicklung hingewiesen. Dabei muß heute noch offenbleiben, wieweit die Plasten als Determinatoren oder als Realisatoren wirken (s. § 114). Immerhin sind die heute schon vorliegenden Hinweise auf die Rolle der Plasten so gewichtig, daß eine eingehende Untersuchung ihrer Rolle bei der Genese der Neoplasmen der Amphibien als recht aussichtsvoll erscheint.

Auch eine genaue Erfassung des Nukleinsäuregehaltes der Neoplasmen wäre von Interesse.

CASPERSSON (1943) hat für embryonale Blasteme und Tumorgewebe einen hohen Nukleinsäuregehalt nachgewiesen, der mit der intensiven Neubildung von Proteinen zusammenhängen soll. Der Nukleinsäuregehalt der Neoplasmen der Amphibien könnte Anhaltspunkte für die Wachstumsintensität der Neoplasmen geben.

So bieten sich heute verschiedene Wege, um die Umwandlung embryonaler Blasteme der Amphibien in Neoplasmen experimentell zu untersuchen und histophysiologisch zu kennzeichnen. Erst wenn die Forschungen weiter fortgeschritten sein werden, dürfte es möglich sein, die hier dargestellten Erscheinungen auch theoretisch eingehender zu analysieren. Hierbei müssen die Erfahrungen der normalen Entwicklungsphysiologie in vollem Umfang herangezogen werden.

SCHLUSSBETRACHTUNG

§ 129. *Wirkstoffe und Formbildung*

Die Forschungen der letzten Jahrzehnte haben uns gezeigt, dass die Wirkstoffe, die als Induktoren oder Modifikatoren in das Determinationsgeschehen eingreifen, die Formbildungsvorgänge entscheidend beeinflussen. Stoffe können darüber entscheiden, ob Gastrulaektoderm zu Haut oder komplizierten Gehirnteilen wird, ob sich Organisatorblastem zu Skelett oder zu Muskulatur entwickelt. Doch darf über diesen erstaunlichen Stoffwirkungen *die Rolle des Blastems* selbst nicht übersehen werden. Nur in relativ kurz dauernden, *kritischen Phasen* ist diese Lenkung des Determinationsgeschehens in einem Blastem möglich. Seine *phasenspezifische Ansprechbarkeit* auf chemische Wirkungen entwickelt sich *autonom*, ebenso wie die Fähigkeit, auf eine Induktionswirkung mit einer sehr komplizierten Formbildungsleistung zu antworten. Auch ist die Bildung eines Blastemfeldes nach induktiver Beeinflussung eine mehr oder weniger spezifische Leistung des lebenden Zellverbandes. Ferner ist es eine inhärente Eigenschaft bestimmter Anteile eines Blastemfeldes, in Zuordnung zu einem quantitativen Niveau eines Gefälles eine bestimmte Organanlage zu bilden. Wie ist angesichts dieser Umstände die Rolle chemischer Faktoren im Determinationsgeschehen zu bewerten?

Die Auffindung verschiedener, zum Teil hochwirksamer Stoffe, die wichtige Formbildungsvorgänge in Gang setzen, wie der neuralen Induktionsstoffe, der Geschlechtshormone, der Metamorphosehormone und der kanzerogenen Stoffe hat vor allem bei Biochemikern die Meinung aufkommen lassen, daß mit diesen Funden schon ein wesentlicher Teil des Problems der tierischen Formbildung gelöst sei. Diese Meinung hat sich als unzutreffend erwiesen.

Man muß daran denken, daß die formbildenden Systeme, bestehen sie nun aus embryonalen Blastemen oder aus erwachsenen Geweben, außerordentlich komplex organisiert sind. Zahlreiche Zellen, von denen jede selbst eine kleine Welt funktionierender Zytosysteme umfaßt, sind in einem Blastem zu einer *neuen, suprazellulären Einheit* zusammengefaßt oder integriert. Auf der einen Seite stellt beispielsweise das Blastem des Organisators oder der Neuralplatte eine *elementare, als Ganzes funktionierende Einheit* dar; es besteht, wie wir sahen, in solchen Blastemen ein einheitlicher, quantitativ gestufter Funktionszustand. Aber auf der anderen Seite ist diese Einheit eine Integration der Tätigkeit der Zellkerne, des Ektoplasmas, der Mitochondrien, alles Zytosysteme, in denen selbst wieder hochkomplizierte chemische Systeme zusammengefügt sind: Strukturelemente, aufgebaut aus Proteinen, Phosphatiden, Sterinen und Nukleotiden sowie eng gekoppelten Enzymsystemen. Diese integrierten Einheiten gehorchen den Gesetzen ihres «Organisationsniveaus», die nicht un-

mittelbar aus den Eigenschaften ihrer Strukturelemente abgeleitet werden können. Denn jedes Organisationsniveau vom Atom, über das Makromolekül, die Mizelle, den Kern und das Plasma, das Blastem, das Individuum bis zu den Tiergesellschaften, hat seine Eigengesetzlichkeit. NEEDHAM (1942, S. XV) entwickelt diese Vorstellung, die auch in der Gestalttheorie W. KÖHLERS enthalten ist, eingehend. Sie liegt auch den hier angestellten Überlegungen zugrunde.

Wie wir sahen, vermögen nun stoffliche Einwirkungen die Leistungen dieser komplexen Einheiten tiefgreifend zu beeinflussen. Beim heutigen Stand der Forschung ist es aber ausgeschlossen, zu sagen, welche Teilsysteme eines Blastemes durch die einwirkenden Stoffe in ihrer Funktion verändert werden. Im Augenblick sind wir nur in der Lage, die *Gesamtfunktion* gewisser Blasteme in reproduzierbarer Weise zu lenken. Diese Gesamtfunktion besteht in der Aufrechterhaltung gefälleartiger Funktionszustände, im Ablauf von Segregationsvorgängen, in topogenetischen Leistungen und endlich auch in der sichtbaren Formbildung und Differenzierung von Organen. Die bis heute gefundenen stofflichen Einflüsse können wir nur im Rahmen dieser Blastemfunktionen zutreffend umschreiben, indem wir feststellen, daß gewisse Grundvorgänge tierischer Formbildung, die Determinationsprozesse, durch Stoffe in Gang gesetzt (induziert) oder gesteuert (modifiziert) werden. Aber die Eigenschaften dieser wirksamen Stoffe vermögen uns nur wenig zu sagen über die von ihnen gelenkten Funktionen, so wenig wie in einem großen Bahnhof Abfahrtsignale, Lichter und Weichen etwas über das Wesen des Verkehrs Auskunft geben, der durch sie gesteuert wird.

So hat uns die Auffindung stofflicher Faktoren, die in die Grundvorgänge der Formbildung eingreifen, zunächst noch keine umfassenden Einblicke in die physiologisch-chemischen Prozesse verschafft, an die das Determinationsgeschehen gebunden ist. Das wird erst möglich sein, wenn die histophysiologischen Methoden so ausgebaut sind, daß sie es uns gestatten, feinbauliche Änderungen und stoffliche Umsetzungen in den Blastemen zu verfolgen. Obwohl heute bereits vielversprechende Ansätze vorliegen (vor allem in der Erforschung des Nukleinsäureumsatzes in den Geweben durch CASPERSSON und BRACHET), sind wir noch weit von tieferen Einsichten entfernt. Es wäre nicht richtig, hier dem Gang der Forschung durch mangelhaft fundierte Hypothesen vorzugreifen. Mögen sich im übrigen die Forschungen der modernen Histophysiologie schnell oder langsam entwickeln, die physiologische Analyse des Determinationsgeschehens braucht deshalb nicht stillzustehen.

Die Auffindung stofflicher Faktoren, die die Formbildungsvorgänge beeinflussen, hat uns Forschungsmethoden von größtem Wert in die Hand gegeben. Sie setzt uns in den Stand, stoffliche Einwirkungen mengenmäßig sehr genau zu dosieren, Stoffe lokal auf gewisse Keimregionen einwirken zu lassen oder sie zeitlich begrenzt während bestimmter Phasen zur Anwendung zu bringen. Diese Methoden erlauben uns eine Präzision in der Analyse des Determinationsgeschehens, wie es bei der Verwendung lebender Transplantate kaum oder überhaupt nicht erreicht werden kann. So ist uns im

letzten Jahrzehnt ein neuer Weg erschlossen worden, die Tätigkeit und Funktion formbildender Strukturen genauer zu erforschen.

Diese Betrachtungen dürften uns zugleich auch die gewaltige Kluft deutlich gemacht haben, die die anorganische Formbildung, etwa der Kristalle oder der Somatoide (KOHLSCHÜTTER 1930, 1931), von der biologischen Formbildung trennt. Die Bildungsbedingungen und der Gitterbau anorganischer Formen lassen sich im großen ganzen mit Hilfe der modernen Methoden erfassen. Embryonale Formbildung dagegen wird von Systemen getragen, die in der Kompliziertheit ihrer strukturellen und funktionellen Organisation vorderhand noch undurchschaubar sind. Aber mit der Betonung dieses fundamentalen Unterschiedes wird die Sachlage nicht ausreichend gekennzeichnet. Ebenso zwingend drängt sich uns auch der Eindruck auf, daß im Anorganischen wie im Biologischen *gestaltete Gebilde* entstehen, worauf vor allem KOHLSCHÜTTER (1930, 1931) und NIGGLI (1941) hingewiesen haben. Trotz ihres komplizierten Aufbaues dürfen wir diese Gestalten als *physische Einheiten* betrachten, handle es sich um Organe oder um Kristalle. Für beide gelten gewisse grundlegende Gesetzmäßigkeiten der Form, die sich in den Ausdrücken der im Aufschwung begriffenen Gestaltlehre besonders gut formulieren lassen. So ergeben sich, trotz wesentlicher Verschiedenheiten, fruchtbare Berührungspunkte zwischen anorganischer und biologischer Formbildungsforschung.

Vor rund sieben Jahrzehnten haben MIESCHER und HIS erkannt, daß die embryonale Formbildung ein physiologisches Problem sei. Heute sind wir daran, die ersten grundlegenden Prinzipien der physiologischen Embryologie zu formulieren. Wir wissen von der grundlegenden Bedeutung *unsichtbarer Strukturen*, die sich während des *Determinationsgeschehens* entwickeln und auf denen sich die *sichtbaren Formbildungsvorgänge* aufbauen. Wir können experimentell nachweisen, daß bestimmte Stoffe in die Vorgänge der unsichtbaren Struktur- bildung eingreifen, sei es induzierend, sei es modifizierend. Doch die komplexe strukturelle und physiologisch-chemische Organisation der embryonalen Blasteme ist bis jetzt für die Forschung unzugänglich geblieben. Hüten wir uns davor, diese unbekannte Welt durch einen vereinfachenden pseudochemischen Schematismus «erklären» zu wollen. Wir dürfen von den neuen histophysiologischen Methoden manchen Einblick in Gebiete erhoffen, die uns heute verschlossen erscheinen. Hier bietet sich der internationalen Zusammenarbeit der verschiedensten Forschungszweige, von der morphologischen Embryologie bis zur Biochemie, ein dankbares Feld und die Hoffnung auf neue Erkenntnisse.

TERMINOLOGIE

- Affinität* von Zellen und Geweben. (HOLTFRETER 1939) Grad der Tendenz zu maximaler Aneinanderlagerung (positive A.) bzw. zu minimaler Berührung (negative A.). § 3, 95.
- A., intrablastematische.* (LEHMANN) A. innerhalb der Zellen desselben Blastems. § 95.
- A., interfaziale.* (LEHMANN) A. zwischen den Grenzflächen verschiedener Blasteme. § 95.
- Andromerogon*, siehe Merogon. § 99.
- Animaler Pol.* Eipol, an dem bei Amphibien und Echinodermen die Richtungskörperbildung erfolgt und der weniger mit Reservesubstanzen beladen ist. § 7, 56, 57.
- Animales Plasma.* Das relativ dotterarme Plasma in der animalen Zone des Amphibieneies. Aus ihm entsteht das animale Blastem der Blastula. Vorläufer des Gastrulaektoderms. § 57.
- Animalisierung.* (LINDAHL) Vorgang, der beim Echinodermenkeim zunächst eine Ausbreitung des animalen Funktionszustandes und dementsprechend auch der animalen Differenzierungen bewirkt. § 36.
- Anormogenese.* (LEHMANN) Entwicklungsablauf, der in typischer Weise von der Normalentwicklung abweicht. § 13, 14.
- Archenkephalon.* Vorderster Hirnbereich, der später Telenkephalon und Dienkephalon bildet. § 89a.
- Areal* (organogenetisches). Zunächst noch unsichtbarer, scharf begrenzter Bereich in einem Blastemfeld, aus dem sich ein Primitivorgan gestaltet. Das organogenetische Areal entsteht durch Segregation aus dem Blastemfeld. § 23.
- Assimilation.* Vorgang der determinativen Eingliederung eines fremden Blastems in den Funktionszustand eines Blastemfeldes. § 81.
- Bauchstück.* Isolierte ventrale Hälfte eines jungen Amphibienkeimes, die keine dorsalen Achsenorgane entwickelt. § 61.
- Blastem.* Verband von morphologisch undifferenzierten embryonalen Zellen, zusammengehalten durch ein kontinuierliches ektoplasmatisches Wabenwerk (Matrix) der Zellwände. § 1.
- Blastematische Morphogenese.* Morphogenese von Blastemen. § 2.
- Blastemfeld* (plastisches). (LEHMANN) Einheitliches feldartiges Strukturgefälle oder Funktionszustand ohne Anlagenmuster, getragen von einem embryonalen Blastem. Verkleinerte oder vergrößerte Blastemfelder sind imstande, Ganzbildungen zu entwickeln. § 2, 16, 23, 125.
- (primordiales). Schon auf dem Eistadium angelegt. § 125.
 - (induziertes). Erst im Laufe der Entwicklung durch Induktion aktiviert. § 125.
- Blastocoel.* Blastulahöhle. § 10.
- Blastomere.* Eine der Zellen, in die sich das Ei während der Furchung teilt. Bei inäqualer Furchung heißen die großen Blastomeren Makromeren, die kleinen Mikromeren. § 9.

Blastula. Keimblase mit Lumen, entstanden als Endprodukt der Furchung. Die Wände sind von Blastemen aufgebaut. § 10, 66.

Determination. Hier nur im Sinne von Determinationsgeschehen (siehe dort) verwendet.

Determinativ. Auf das Determinationsgeschehen bezüglich. Der Gebrauch des Begriffes Determination im Sinne der unwiderruflichen Festlegung eines Organes auf einer ganz bestimmten Phase, ebenso wie auch die Anwendung des Wortes «determiniert» im selben Sinne, sollte aufgegeben werden, da damit keine exakte Beschreibung der heute vorliegenden Befunde möglich ist. § 2.

Determinationsgeschehen. Die Gesamtheit der unsichtbaren Vorgänge in einem Blastem und in dessen Nachbarschaft, welche die Morphogenese des betreffenden Bereiches festlegen. Diese Vorgänge zerfallen häufig in zwei Hauptphasen, diejenige der «Selbstorganisation» (siehe dort) und die der «Segregation» (siehe dort). § 2.

– Physiologische Prinzipien des. § 125.

Determinatorsystem. (LEHMANN) Komplex der strukturellen und dynamischen heute noch nicht im einzelnen faßbaren Faktoren innerhalb eines Blastems, die für einen bestimmten morphogenetischen Funktionszustand *spezifisch* verantwortlich sind. Siehe auch Realisatorsystem. § 41, 122.

Deuterenkephalon. Kaudaler Bereich des Gehirns, der später Mesenkephalon, Met- und Myelenkephalon bildet. Gemeinsam ist allen Abschnitten der Besitz eines Sulcus limitans. § 89a.

Differenzierung. Ausgestaltung der embryonalen Mannigfaltigkeit durch Determinationsvorgänge, Topogenese, Histogenese und Wachstum.

Ektoderm. Entsteht bei Amphibien aus dem animalen Plasma des Eies und dem animalen Blastem der Blastula. Bildet die äußerste Schicht der Gastrula und Neurula.

Ektoplasma. Die äußerste lebende Plasmaschicht der Zelle, meist stabil; beim Ei auch als Rinde oder Plasmalemma bezeichnet. § 1.

Enchylema (MONNÉ). Die flüssige Phase des Endoplasmas, in der Dotterkörner und Mitochondrien suspendiert sind. § 7.

Endoplasma. Der vom Ektoplasma umschlossene Anteil des Zytoplasmas. § 1.

Entoderm. Das innerste Keimblatt der Gastrula und Neurula. Entsteht bei Amphibien aus dem vegetativen Plasma des Eies.

Entwicklungsmechanik. Erforscht mit vorwiegend mikrochirurgischen Methoden Sitz und Wirkungsdauer der morphogenetischen Kräfte, die für das Zustandekommen der embryonalen Organisation verantwortlich sind. Siehe Vorbemerkungen von § 1.

Entwicklungspotenzen (RAVEN). Die Gesamtheit der experimentell feststellbaren Leistungen eines Blastems: die autonomen Leistungen oder Entwicklungs-«tendenzen» (siehe dort) und die passiven Reaktionsmöglichkeiten oder «Kompetenzen» (siehe dort). Aus der Gesamtheit der Entwicklungsleistungen läßt sich der Determinationszustand ermitteln. § 74.

Evokator (NEEDHAM). Diejenige chemische Substanz, die als Ganzes oder als ein Teil eines morphogenetischen Stimulus wirkt und durch einen «Organisator» abgegeben wird. Nach unserer Terminologie als Induktionsstoff zu bezeichnen.

Exogastrulation. Ausstülpung des Urdarmes nach außen.

Exourdarm. Der nach außen vorgestülpte Urdarm der exogastrulierenden Pluteuslarve.

Explantation. Züchtung isolierter Blasteme oder Gewebe in vitro.

Feld (morphogenetisches), siehe Blastemfeld.

- Funktionszustand* (morphogenetischer). (LEHMANN) Während einer bestimmten Entwicklungsphase enthält ein Blastem einen einheitlichen, in manchen Fällen stofflich umstimmbaren Zustand, der das einheitliche Blastemfeld trägt; deshalb sprechen wir von einem «Funktionszustand». § 74.
- Furchung*. Zerlegung der Eizelle in Blastomeren durch den Vorgang der Mitose.
- Gastrulation*. Das topogenetische Geschehen, im Verlauf dessen die Blasteme des Ektoderms, Mesoderms und Entoderms den dreiblättrigen Keim bilden und damit ihre typische Lagerung im Grundplan einnehmen. § 11, 73.
- Gefälle*. Kontinuierliche, quantitative Stufung eines bestimmten Zustandes innerhalb eines Zellverbandes. § 2.
- Gestalt*. (W. KÖHLER) Gebilde, das als Ganzes eine endliche (morphologisch und funktionell) zusammenhängende Gesamtheit repräsentiert und dessen Muster zustande kommt in Abhängigkeit von einer endlichen Topik. § 1.
- Gradient*, siehe Gefälle.
- Haploid*. Enthält die Hälfte des normalen Chromosomensatzes, d. h. an Stelle von Chromosomenpaaren nur je eines der homologen Chromosomen.
- Histogenese*. Entwicklung charakteristischer verschieden differenzierter Zelltypen im Zusammenhang mit der Aufnahme der Funktionen des larvalen und erwachsenen Organismus.
- Hypermorphose*. (PASTEELS) Harmonische Überentwicklung eines ganzen Verwandtschaftskreises von Organen, der auf der Grundlage eines Blastemfeldes entsteht. § 103, 2.
- Hypomorphose*. (PASTEELS) Harmonische Unterentwicklung eines ganzen Verwandtschaftskreises von Organen, der auf der Grundlage eines Blastemfeldes entsteht. § 103, 2.
- Implantation*. Die Einpflanzung von embryonalen Gewebestücken.
- Individualisation*, siehe NEEDHAM 1942, S. 685. Nicht verwendet.
- Induktion*. Die Hervorrufung eines morphogenetischen Funktionszustandes in einem kompetenten Blastem durch stoffliche Kontaktwirkung.
- Induktor*. Lebender oder toter Träger von stofflichen Wirkungen, die in einem kompetenten Blastem einen bestimmten Funktionszustand auslösen. § 108 ff.
- Induktiv-formativ*. (LEHMANN) Solche Induktionswirkungen, die die Gestaltung bereits gesonderter Primitivorgane beeinflussen. § 91.
- Kombinative Einheitsleistung*. (LEHMANN) Einheitlicher Vorgang von Gestaltcharakter der von verschiedenen, oftmals gleichsinnigen Faktoren getragen wird.
- Kompetenz*. (NEEDHAM, WADDINGTON) Die Fähigkeit eines Blastems, während einer bestimmten Phase unter induktiven Einflüssen einen bestimmten Funktionszustand zu entwickeln. Entspricht der «Reaktionsmöglichkeit» von RAVEN. Siehe auch Entwicklungspotenzen. § 74, 87, 92.
- Matrix, interzelluläre*. (MOORE) Die ektoplasmathe Wandsubstanz der Zellen eines ganzen Blastems, die eine einheitliche Schaumstruktur bildet und die dank ihrer Kontinuität deutlich synzytialen Charakter hat. § 1, 7.
- Merogon*. Keim, der sich nur mit einem Teil des normalen Kernapparates entwickelt. Ein Andromerogon enthält nur väterliches Kernmaterial im mütterlichen Plasma, ein Gynomerogon nur den mütterlichen Kern im mütterlichen Plasma. § 70, 99, 100.
- Marginalzone*. Randzone. Bereich, der später das Mesoderm bildet; als marginales Plasma beim Ei oberhalb, als marginales Blastem bei der Blastula unterhalb des Äquators gelegen.

Mesoderm. Entsteht bei der Gastrulation aus dem marginalen Bereich und schiebt sich zwischen Entoderm und Ektoderm.

Mitochondrien, siehe Plasten.

Morphogenese. Die Gesamtheit der bei der Formbildung beteiligten topogenetischen Vorgänge.

Neoplasma. (WITSCHI, für Amphibien) Histologisch und gestaltlich atypische Neubildung. Sie kann lokalisiert bleiben oder infiltrierend wachsen. Da diese Bezeichnung die Neubildung betont und den Wachstumstypus nicht kennzeichnet, ist sie der Bezeichnung «Tumor» vorzuziehen. Auch die nähere Umschreibung gutartig oder bösartig sollte fallen gelassen werden zugunsten der Bezeichnungen «lokalisiert», «infiltrierend» und «destruierend». § 128.

Neoplastisch. Wie ein Neoplasma.

Neurogenese. Die Vorgänge, die bei der Bildung des neuralen Funktionszustandes und der Neuralplatte beteiligt sind. § 87 ff.

Neurula. Dreiblättriges Entwicklungsstadium, das an die Phase der Gastrula anschließt. Die Neuralplatte und die Chorda sind bereits abgesondert. Der Kopfdarm ist abgegrenzt. Damit ist der Grundplan der Wirbeltierorganisation bereits zu erkennen.

Normogenese. (DALCQ) Entwicklungsablauf, der zum selben Ergebnis führt wie die Normalentwicklung.

Normogenetisch. Normale Entwicklung bedingend. § 1.

Organisator. (SPEMANN) Als Organisatorbereich werden die Blasteme der jungen Amphibiengastrula bezeichnet, die während der Gastrulation das Urdarmdach und damit die Unterlagerung der Neuralplatte bilden. Charakteristisch für das Organisatorblastem ist seine Fähigkeit zur Selbstorganisation und zur Assimilation benachbarter Blasteme sowie zur neuralen Induktion. Die Bezeichnung «Organisator» sollte nur auf dieses Blastem beschränkt bleiben. Blasteme, die nur induzierende Wirkungen ausüben, sind «Induktoren» (siehe dort). § 86.

Organogenese. Die Vorgänge der Organbildung.

Organogenetisches Areal, siehe Areal.

Phasenspezifisch, Phasenspezifität. (LEHMANN) Nur auf eine bestimmte Entwicklungsphase beschränkt und für diese charakteristisch.

Plasmalemma. Die äußerste, dünne und zähe Schicht des Ektoplasmas beim befruchteten Ei, die durch Zentrifugierung nicht verändert werden kann.

Plasten (Mitochondrien). Gebilde von Stab- oder Kugelform an der Grenze der mikroskopischen Sichtbarkeit, im Zytoplasma fast aller Zellen enthalten. Reich an Proteinen, Lipiden und Nukleinsäuren sowie Fermenten. Vermutlich wichtige Stoffwechselzentren der Zelle. § 4, 114.

Plastin. (FREY-WYSSLING) Die fadenförmigen Strukturelemente des Zytoplasmas (§ 7, 25), bilden durch Vernetzung ein Gelgerüst.

Potenz, siehe Entwicklungspotenz.

Präsumtiv. Künftige Leistung eines Blastems eines noch undifferenzierten Keimes bei ungestörtem Ablauf der Normalentwicklung.

Primitiventwicklung. Entwicklung vom Ei bis zur Ausbildung der embryonalen Grundgestalt (bei Echinodermen: Pluteuslarve; bei Wirbeltieren: Neurula und Schlundspaltenembryo). § 1.

Primitivorgan. Vorstufe der definitiven Organe, meist aus undifferenzierten Blastemzellen bestehend (z. B. Neuralplatte, erste Chordaanlage etc.). § 1.

Realisatorsystem. (LEHMANN) Relativ *unspezifischer* Komplex des Stoffwechselapparates, der den normalen Ablauf der determinativen und topogenetischen

- Umwandlungen in einem Blastem gewährleistet. Siehe auch Determinator-system. § 41, 122.
- Regional.* Auf die großen Regionen des Embryos oder eines sehr ausgedehnten Organsystems bezüglich, z. B. Kopf-, Rumpf-, Schwanzregion. Oder archenkephale (siehe dort), deuterenskephale (siehe dort), spinale Region des Nervensystems.
- Regulation.* Die Gesamtheit der Vorgänge, die es einem zunächst defekten Blastem ermöglicht, sich normogenetisch zu entwickeln. Hierbei spielt insbesondere die determinative Selbstorganisation (siehe dort) und die topogenetische (siehe dort) Umordnung der Blasteme eine wichtige Rolle.
- Selbstorganisation.* (LEHMANN) Unsichtbarer Vorgang des Aufbaues bzw. Wiederaufbaues eines normalen Blastemfeldes mit seiner quantitativ gestuften Gefälleorganisation, die ihrerseits die Grundlage für die Segregation von qualitativ verschiedenen organbildenden Bereichen gibt. § 23.
- Selbstdifferenzierung.* Autonome Entwicklung eines Keimteils als Isolat im Sinne seiner Eigentendenzen.
- Segregation.* Unsichtbarer Vorgang, der zur Bildung qualitativ verschiedener, scharf begrenzter organbildender Bereiche führt; siehe auch Selbstorganisation. Der Begriff LILLIES (1929) wird durch diese Definition auf einen bestimmten Abschnitt des Determinationsgeschehens eingeschränkt. § 23, 125.
- Spinal.* Zur Rückenmarkzone gehörig.
- subkortikales Plasma.* Unmittelbar unter der ektoplasmatistischen Eirinde gelegenes Plasma.
- Tendenzen.* (LEHMANN, RAVEN) Autonome Fähigkeiten eines Keimteils, als Isolat ohne Einfluß induzierender Nachbarschaftswirkungen bestimmte Entwicklungsleistungen zu vollziehen. § 74.
- Teratom.* Gebilde, aus chaotisch gelagerten Differenzierungen aufgebaut. § 128.
- Teratogenese.* Vorgang, der zur Bildung von anormogenetischen Typen und Teratomen führt.
- Topogenese (topogenetisch).* (LEHMANN) Gesamtheit der Bewegungs- und Gestaltungsvorgänge. § 3.
- Topik.* Räumliche Lagerung.
- Transplantation.* Überpflanzung embryonaler Blasteme von einer Region auf eine andere oder von einem Keim auf einen andern.
- Tumor,* siehe Neoplasma.
- Vegetativer Pol.* Der Eipol, der dem animalen Pol gegenüberliegt.
- Vegetatives Plasma.* An groben Dotterkörnern reicher Bereich im Ei der Amphibien, aus dem später das vegetative Blastem der Blastula entsteht. Siehe auch Entoderm.
- Vegetativisierung.* (LINDAHL) Vorgang, der beim Echinodermenkeim zunächst eine Ausbreitung des vegetativen Funktionszustandes und dementsprechend auch der vegetativen Differenzierungen bewirkt. § 32.

LITERATURVERZEICHNIS

1929, ADELMANN, H. B.: Experimental studies on the development of the eye. The effect of the removal of median and lateral areas of the anterior end of the urodelan neural plate on the development of the eyes. II. The eye-forming potencies of the median portions of the urodelan neural plate. *J. Exp. Zool.* **54**. — 1930: Experimental studies on the development of the eye. III. The effect of the substrate (Unterlagerung) on the heterotopic development of median and lateral strips of the anterior end of the neural plate of amblystoma. *J. Exp. Zool.* **57**. — 1932: The development of the prechordal plate and mesoderm of *Amblystoma punctatum*. *J. Morph.* **54**. — 1934: A study of cyclopia in *Amblystoma punctatum* with special reference to the mesoderm. *J. Exp. Zool.* **67**. — 1936: The problem of cyclopia. *Quart. Rev. Biol.* **11***. — 1937: Experimental studies on the development of the eye. IV. The effect of the partial and complete excision of the prechordal substrate on the development of the eyes of *Amblystoma punctatum*. *J. Exp. Zool.* **75**. — 1935, ALDERMAN, A. L.: The determination of the eye in the anuran, *Hyla regilla*. *J. Exp. Zool.* **70**. — 1938: A factor influencing the bilaterality of the eye rudiment in *Hyla regilla*. *Anat. Rec.* **72**. — 1932a, ANCEL, P., et VINTEMBERGER, P.: Sur les rapports entre le plan de symétrie de l'œuf fécondé et le premier plan de segmentation chez *Rana fusca*. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **111**. — 1932b: Sur les rapports entre la traînée pigmentaire spermatique et le plan de symétrie de l'œuf fécondé chez *Rana fusca*. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **111**. — 1933: Sur le rôle de la pellicule ovulaire de *Rana fusca* dans les premiers phénomènes de l'activation. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **114**. — 1933a: Réactions de la pellicule ovulaire de *Rana fusca* à un choc électrique produit par une bobine d'induction. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **114**. — 1933b: Sur la soi-disant rotation de fécondation dans l'œuf des amphibiens. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **114**. — 1933c: Un procédé de marquage instantané applicable à l'œuf de *Rana fusca* aussitôt après la ponte. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **114**. — 1934: Sur les marques électrolytiques dans l'œuf de *Rana fusca*. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **118**. — 1937: Sur la rotation de fécondation dans l'œuf de grenouille activé électriquement. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **124**. — 1938a: Sur le déterminisme de la symétrie bilatérale dans l'œuf des vertébrés. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **206**. — 1938b: Sur les facteurs du déterminisme de la symétrie bilatérale dans l'œuf de *Rana fusca*. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **206**. — 1938c: Sur le déterminisme de la symétrie bilatérale dans l'œuf de *Rana fusca*. Expérience permettant d'orienter le plan de symétrie au gré de l'expérimentateur. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **128**. — 1942: Sur le déterminisme de la symétrie bilatérale dans l'œuf des batraciens. Rapports de la traînée spermatique avec le plan de symétrie bilatérale dans diverses conditions expérimentales. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **136**. — 1938, ASTBURY, W. T.: Some recent developments in the X-Ray study of proteins and related structures. *Cold Spring Harbor Symposia Quant. Biol.* **6**. — 1939: X-Ray studies of the structure of compounds of biological interest. *Ann. Rev. Biochem.* **8***. — 1938, ASTBURY, W. T., and BELL, F. O.: X-Ray study of thymonucleic acid. *Nature* **141**. — 1941, v. AUFSSESS, A.: Defekt- und Isolationsversuche an der Medullarplatte und ihrer Unterlagerung an Triton alpestris- und Amblystoma-Keimen, mit besonderer Berücksichtigung der Rumpf- und Schwanzregion. *Roux' Arch.* **141**. —

* Zusammenfassende Darstellung mit ausführlichem Literaturverzeichnis.

1938, BALINSKY, B. I.: On the determination of entodermal organs in Amphibia. C. R. Acad. Sci. URSS. **20**. — 1939: Experiments on total extirpation of the whole entoderm in Triton embryos. C. R. Acad. Sci. URSS. **23**. — 1940, BALLENTINE, R.: Quantitative cytochemistry. The distribution of the reducing systems in the egg of *Arbacia pustulosa*. J. cell a. comp. Physiol. **16**. — 1930, BALTZER, F.: Über die Entwicklung des Tritonmerogons *Triton taeniatus* (♀) × *crystatus* ♂. Rev. Suisse Zool. **37**. — 1933: Über die Entwicklung von Triton-Bastarden ohne Eikern. Verh. Deutsche Zool. Ges. — 1934: Über die Entwicklung der Bastardkombination *Triton palmatus* ♀ × *Salamandra maculosa* ♂. Rev. Suisse Zool. **41**. — 1938: Die Frühentwicklung des Bastards *Triton cristatus* ♀ × *Triton palmatus* ♂. Rev. Suisse Zool. **45**. — 1940a: Über erbliche letale Entwicklung und Austauschbarkeit artverschiedener Kerne bei Bastarden. Naturwiss. **28***. — 1940b: Das Problem der Teilidentität artverschiedener Kerne im Lichte der Entwicklung embryonaler Bastardtransplantate. Boll. Soc. Ital. Biol. sperim. **15**. — 1936: BALTZER, F., und V. DE ROCHE: Über die Entwicklungsfähigkeit haploider Triton *alpestris*-Keime und über die Aufhebung der Entwicklungshemmung bei Geweben letaler bastardmerogonischer Kombinationen durch Transplantation in einen normalen Wirt. Rev. Suisse Zool. **43**. — 1939: BALTZER, F., SCHÖNMANN, W., LÜTHI, H., und BOEHRINGER, F.: Analyse der nukleären Letalität bei Urodelenbastarden. Arch. exp. Zellforsch. **22**. — 1927, BANKI, Ö.: Die Lagebeziehung der Spermieintrittsstelle zur Medianebene und zur ersten Furche nach Versuchen mit örtlicher Vitalfärbung am Axolotl. Verh. Anat. Ges. **36**. Vers. Kiel. Erg. H. Anat. Anz. **63**. — 1929: Die Entstehung der äußeren Zeichen der bilateralen Symmetrie am Axolotl nach Versuchen mit örtlicher Vitalfärbung. **10**. Congr. intern. Zool. (Budapest). — 1893, BARFURTH, D.: Halbbildung oder Ganzbildung von halber Größe? Anat. Anz. **8**, Erg. H. — 1934, BARTH, L. G.: The chemical nature of the amphibian organizer. I. The use of the cephalin fraction of mammalian brain as an inducing agent. Biol. Bull. **47**. — 1939a: The chemical nature of the amphibian organizer: III. Stimulation of the presumptive epidermis of *Amblystoma* by means of cell extracts and chemical substances. Physiol. Zool. **12**. — 1939b: Oxygen consumption of the parts of the amphibian gastrula. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **42**. — 1941: Neural differentiation without organizer. J. exp. Zool. **87**. — 1938, BARTH, L. G., und GRAFF, S.: The chemical nature of the amphibian organizer. Cold Spring Harbor Sympos. quant. Biol. **6**. — 1942, BARTOLAZZI, C.: Azione del parantitrofenolo sullo sviluppo embrionale dell'axolotl. Rendic. Ist. Lombardo Cl. Sci. **75**. — 1901, BATAILLON, E.: Etudes experimentales sur l'évolution des Amphibiens. Roux' Arch. **12**. — 1926, BAUTZMANN, H.: Experimentelle Untersuchungen zur Abgrenzung des Organisationszentrums bei *Triton taeniatus*. Mit einem Anhang: Über Induktion durch Blastulamaterial. Roux' Arch. **108**. — 1927: Über Induktion sekundärer Embryonalanlagen durch Implantation von Organisatoren in isolierte ventrale Gastrulahälften. Roux' Arch. **110**. — 1928: Experimentelle Untersuchungen über die Induktionsfähigkeit von Chorda und Mesoderm bei Triton. Roux' Arch. **114**. — 1929a: Über bedeutungsfremde Selbstdifferenzierung aus Teilstücken des Amphibienkeims. Naturwiss. **17**. — 1929b: Über Züchtung von Organanlagenstücken junger Embryonalstadien von Urodelen und Anuren in Bombinatorhautbläschen. Sitzungsber. Ges. Morphol. u. Physiol. (München) **39**. — 1929c: Über Induktion durch vordere und hintere Chorda der Neurula in verschiedenen Regionen des Wirtes. Roux' Arch. **119**. — 1932: Induktionsvermögen nach Abtötung durch Hitze. Naturwiss. **20**. — 1933: Über Determinationsgrad und Wirkungsbeziehungen der Randzonteilanlagen (Chorda, Ursegmente, Seitenplatten und Kopfdarmanlage) bei Urodelen und Anuren. Roux' Arch. **128**. — 1935: Die Bedingungen der embryonalen Gestaltung. Verh. Deutsch. Pathol. Ges. — 1932, BAUTZMANN, H., HOLTFRETER, SPEMANN, und MANGOLD: Versuche

* Zusammenfassende Darstellung mit ausführlichem Literaturverzeichnis.

zur Analyse der Induktionsmittel in der Embryonalentwicklung. Naturwiss. **20**. — 1939, BEAMS, H. W., and EVANS, T. C.: Some effects of colchicine upon the first division of the eggs of *Arbacia punctulata*. Biol. Bull. **77**. — 1939, BEATTY, R. A., S. DE JONG, and M. A. ZIELINSKI: Experiments on the effects of dyes on induction and respiration in the amphibian gastrula. J. exp. Biol. **16**. — 1938, BENSLEY, R. R.: Plasmosin the gel- and fiber constituent of the protoplasm of the hepatic cell. Anat. Rec. **72**. — 1936, BIJTEL, J. H.: Die Mesodermbildungs-potenzen der hinteren Medullarplattenbezirke bei *Amblystoma mexicanum* in bezug auf die Schwanzbildung. Roux' Arch. **134**. — 1938, BOEHRINGER, F.: Über die Kernverhältnisse und die Entwicklung der merogonischen Amphibienbastarde Triton (♀) × Salamandra ♂. Roux' Arch. **138**. — 1939, BOELL, J., NEEDHAM, J., and ROGERS, V.: Morphogenesis and metabolism: studies with the Cartesian diver ultramicrometer. I. Anaerobic glycolysis of the regions of amphibian gastrula. II. Effect of dinitro-o-cresol on the anaerobic glycolysis of the regions of the amphibian gastrula. III. Respiratory rate of the regions of the amphibian gastrula. IV. Respiratory quotient of the regions of the amphibian gastrula. Proc. Roy. Soc. B. **127**, 322–387. — 1940, BOELL, J., NEEDHAM, J., ROGERS, V., and NICHOLAS, J. S.: Respiratory rate and yolk content of regions of the Amphibian gastrula. Anat. Rec. **78** & Suppl. — 1928, BOEREMA, I.: Over het sluiten van de neuraalbuis. Een experimentell-morphologische Studie bij Urodelen. Diss. Groningen. — 1929: Die Dynamik des Medullarrohrschlusses. Roux' Arch. **115**. — 1933, BOREI, H.: Beiträge zur Kenntniss der Vorgänge bei der Befruchtung des Echinodermeneis. Z. Vergl. Physiol. **20**. — 1935: Über die Einwirkung des Salzgehaltes auf den O₂-Verbrauch des Echinodermeneis. Z. Morph. u. Oek. **30**. — 1885, BORN, G.: Über den Einfluß der Schwere auf das Froschei. Arch. mikr. Anat. **24**. — 1934a, BRACHET, J.: Etude du métabolisme de l'œuf de grenouille (*Rana fusca*) au cours du développement. 1. La respiration et la glycolyse, de la segmentation à l'éclosion. Arch. Biol. **45**. — 1934b: Métabolisme respiratoire et centre organisateur de la gastrula des amphibiens. C. R. Soc. Biol. (Paris) **116**. — 1934c: Etude du métabolisme de l'œuf de grenouille (*Rana fusca*) au cours du développement. 3. Métabolisme respiratoire et «centre organisateur» de la gastrula. Arch. Biol. **46**. — 1936a: Précisions sur le mécanisme de la synthèse de l'acide thymonucléique pendant le développement de l'œuf d'Oursin. Bull. Soc. Chim. Biol. **18**. — 1936b: Le métabolisme respiratoire du centre organisateur de l'œuf de Discoglosse. C. R. Soc. Biol. (Paris) **122**. — 1937a: Remarques sur la formation de l'acide thymonucléique pendant le développement des œufs à synthèse partielle. Arch. Biol. **48**. — 1937b: Some oxidative properties of isolated amphibian germinal vesicles. Science **86**. — 1938: La localisation des protéines sulfhydrilées pendant le développement des Amphibiens. Bull. Acad. r. Belg. (Cl. Sci.) — 1939a: Métabolisme des glucides et morphogénèse chez les amphibiens. Bull. Soc. Chim. Biol. **21**. — 1939b: Etude du métabolisme de l'œuf de grenouille (*Rana fusca*) au cours du développement. V. Le métabolisme protéique et hydrocarboné de l'œuf en relation avec le problème de l'organisateur. Arch. Biol. **50**. — 1939c: Quelques propriétés chimiques de la vésicule germinative isolée. Arch. exp. Zellforsch. **22**. — 1940a: Etude histochemique des Protéines au cours de développement embryonnaire des poissons, des amphibiens et des oiseaux. Arch. Biol. **51**. — 1940b: La localisation de l'acide thymonucléique pendant l'oogénèse et la maturation chez les amphibiens. Arch. Biol. **51**. — 1941a: Le détection histochemique des acides pentosenucléiques (tissus animaux-développement embryonnaire des amphibiens). Enzymologia **10**. — 1941b: La localisation des acides pentosenucléiques dans les tissus animaux et les œufs d'Amphibiens en voie de développement. Arch. Biol. **53**. — 1942: Le rôle des acides nucléiques dans l'induction chez les amphibiens. Acta Biol. Belg. **2**. — 1944, Embryologie chimique. Masson, Paris*. — 1935, BRACHET, J.,

* Zusammenfassende Darstellung mit ausführlichem Literaturverzeichnis.

et NEEDHAM, J.: Etude du métabolisme de l'œuf de grenouille (*Rana fusca*) au cours du développement. 4. La teneur en glycogène de l'œuf de la segmentation à l'éclosion. Arch. Biol. **46**. — 1937, BRACHET, J., and SHAPIRO, J.: The relative oxygen consumption of dorsal and ventral regions of intact amphibian gastrulae, including observations on unfertilized eggs. J. cell. a. comp. Physiol. **10**. — 1939, BRACHET, J., et RAPKINE, L.: Oxydation et réduction d'explantats dorsaux et ventraux de gastrulas (amphibiens). C. R. Soc. Biol. (Paris) **131**. — 1938a, BRANDES, J.: Modification de la morphogénèse primordiale chez les amphibiens, par l'action précoce des rayons ultra-violet. Acad. r. Belg. Bull. Cl. Sci. **24**. — 1938b: Effets de l'application locale des rayons ultra-violet sur les blastulas et gastrulas chez le Discoglosse. Bull. Acad. r. Belg. **11**. — 1939: L'irradiation ultra-violette localisée sur les œufs de «*Rana esculenta*», depuis le stade non segmenté jusqu'au stade blastula agée. Bull. Acad. r. Belg. Cl. Sci. V. s. **25**. — 1940a: Action des rayons ultraviolets sur la morphogénèse des amphibiens. I. Irradiation du centre organisateur. Arch. Biol. **51**. — 1940b: Action des rayons ultraviolets sur la morphogénèse des Amphibiens. II. Irradiations des œufs à partir du stade non segmenté jusqu'à la gastrulation. Arch. Biol. **53**. — 1940, BRAUNS, A.: Untersuchungen zur Ermittlung der Entstehung der roten Blutzellen in der Embryonalentwicklung der Urodelen. Roux' Arch. **140**. — 1939, BRIGGS, R. W.: Changes in the density of the frog embryo (*Rana pipiens*) during development. J. cellul. a. comp. Physiol. **13**. — 1940: The behavior of homoplastic and heteroplastic grafts of ectodermal papillomas of *Rana pipiens* embryos. Anat. Rec. **78** & Suppl. — 1937, BRÖNDSTED, H. V.: «Organisatorstoffe». Protoplasma **28***. — 1941, BROWN, M. G.: Collapse of the archenteron in embryos of *Amblystoma* and *Rana*. J. exp. Zool. **88**, 95–106. — 1941, BROWN, M. G., HAMBURGER, V., and SCHMITT, F. O.: Density studies on amphibian embryos with special reference to the mechanism of organiser action. J. exp. Zool. **88**. — 1931, BRUNS, E.: Experimente über das Regulationsvermögen der Blastula von Triton taeniatus und Bombinator pachypus. Roux' Arch. **123**, 682–718. — 1938, BUCHANAN, J. W.: Developmental acceleration following inhibition. J. exp. Zool. **79**. — 1936, BUNGENBERG DE JONG, H. G.: La coacervation et les coacervats et leur importance en biologie. Actualit. scientif. et industr. **397**, 398. Hermann, Paris. — 1940, BUNGENBERG DE JONG, O. BANK und HOSKAM, E. G.: Morphologische Studien an Komplexkoazervaten. Flüssige bzw. Schaum- und Hohlkörper. Protoplasma (Berlin) **34**. — 1927, BUYTENDIJK, F. J. J., and WOERDEMAN, M. W.: Die physicochemischen Erscheinungen während der Eientwicklung. I. Die Messung der Wasserstoffionenkonzentration. Roux' Arch. **112**. — 1929a, BYTINSKY-SALZ, H.: Untersuchungen über das Verhalten des präsumptiven Gastrulaectoderms der Amphibien bei heteroplastischer und xenoplastischer Transplantation ins Gastrocoel. Roux' Arch. **114**. — 1929b: Untersuchungen über die Determination und die Induktionsfähigkeit der Anuren. Roux' Arch. **118**. — 1931: Untersuchungen über die Induktionsfähigkeit der hinteren Medullarplattenbezirke. Roux' Arch. **123**. — 1936: Kombinatorische Einheitsleistungen in der Entwicklungsgeschichte. C. R. **12**. congr. intern. Zool.

1936, CASPERSSON, T.: Über den chemischen Aufbau der Strukturen des Zellkernes Skandinav. Arch. Physiol. **73**. — 1941: Studien über den Eiweißumsatz der Zelle. Naturwiss. **29***. — 1941, CASPERSSON, T., und THORELL, B.: Der endozelluläre Eiweiß- und Nukleinsäurestoffwechsel im embryonalen Gewebe. Ch.omosoma **2**. — 1942, CASPERSSON, T., and SANTESSON, L.: Studies on protein metabolism in the cells of epithelial tumors. Acta Radiol. Suppl. **16**. — 1922, CHAMBERS, R.: Microdissection studies. III. Some problems in the maturation and the fertilization of the Echinoderm egg. Biol. Bull. **41**. — 1938: Structural and kinetic aspects of cell division. J. cell a. comp. physiol. **12**. — 1936, CHESLEY, P.: The inheritance of taillessness (Anury) in the house mouse.

* Zusammenfassende Darstellung mit ausführlichem Literaturverzeichnis.

Genetics **21**. — 1936, CHILD, C. M.: A contribution of the physiology of exogastrulation in echinoderms. Roux' Arch. **135**. — 1936: Differential reduction of vital dyes in the early development of echinoderms. Roux' Arch. **135**. — 1938, CHUANG, HSIAO-HUI: Spezifische Induktionsleistungen von Leber und Niere im Explantatversuch. Biolog. Zbl. **58**. — 1939: Induktionsleistungen von frischen und gekochten Organteilen (Niere, Leber) nach ihrer Verpflanzung in Explantate und verschiedene Wirtsregionen von Tritonkeimen. Roux' Arch. **139**. — 1940: Weitere Versuche über die Veränderung der Induktionsleistungen von gekochten Organteilen. Roux' Arch. **140**. — 1942: Über das Schicksal der induzierten Organe bei lang dauernder Aufzucht. Biol. Zbl. **61**. — 1942, CITTERIO, P.: Azione della piocianina sullo sviluppo embrionale degli anfibi. Ist. Lombardo Rend. III s. **75**, 142–146. — 1941, CLAUDE, A.: Particulate components of cytoplasm. Cold Spring Harbor Symposia Quant. Biol. **9**. — 1938, COHEN, A.: Myotome fusion in the embryo of *Amblystoma punctatum* after treatment with lithium and other agents. J. exp. Zool. **79**. — 1932, CONKLIN, E. G.: The embryology of *Amphioxus*. J. Morph. **54**, 69–118. — 1936, CURRY, H. A.: Über die Entkernung des Tritoneies durch Absaugen des Eifleckes und die Entwicklung des Tritonmerogons *Triton alpestris* (♀) × *Triton cristatus* ♂. Roux' Arch. **134**.

1933, DALCQ, A.: Expériences de translocation et d'ablation relatives à la détermination du système nerveux primitif chez les Amphibiens. C.R. Soc. Biol. (Paris) **114**. — 1935: La régulation dans le germe et son interprétation. Réun. plén. Soc. Biol. 1935*. — 1938: Form and causality in early development. Cambridge, Univ. Press*. — 1940: Contribution à l'étude du potentiel morphogénétique chez les Anoures. I. Expériences sur la zone marginale dorsale et le plancher du blastocoel. II. Rotations partielles du centre organisateur chez le Discoglosse. Arch. Biol. **51**. — 1941: L'œuf et son dynamisme organisateur. Paris, Michel*. — 1937, DALCQ, A., et PASTEELS, J.: Une conception nouvelle des bases physiologiques de la morphogénèse. Arch. Biol. **48**. — 1938: Potentiel morphogénétique, régulation et «axial gradients» de *Child*. Bull. Acad. Méd. Belg. **3**. — 1943, DALCQ, A., et HALTER, S.: Contribution à l'étude expérimentale de la morphogénèse du tractus digestif chez les Amphibiens. Arch. Biol. **54**. — 1932, DALTRUP, ANNA: Über die gegenseitige Vertretbarkeit verschiedener Abschnitte der Hirnanlage in der Medullarplatte von Amphibien. Roux' Arch. **127**, 1–60. — 1937, DAN, K., YAMAGITA, T., and SUGIYAMA, M.: Behavior of the cell surface during cleavage. Protoplasma **38**. — 1896, DRIESCH, H.: Die taktische Reizbarkeit der Mesenchymzellen von *Echinus microtuberculatus*. Roux' Arch. **3**. — 1921: Philosophie des Organischen. Leipzig; Engelmann*. — 1937, DANIEL, J. F.: Establishment of the nervous system. Quart. Rev. Biol. **12**. — 1937: The living egg-cell of *Triturus torosus*. Cytologia, Fujii Jubilee Vol., **641–643**. — 1940, DAVIS, J. O.: Photochemical spectral analysis of neural tube formation. Anat. Rec. **78**, and Suppl. — 1936, DETTLAFF, T.: Untersuchungen über das die Nervensystemanlage bei Anuren bildende Material, in Zusammenhang mit der Frage über die Wirkung des Organisators. Zool. Jb. allg. Zool. **57**. — 1932, DETWILER, S. R.: Further experiments upon the development of spinal ganglia in *amblystoma*. J. comp. Neur. **54**. — 1934: An experimental study of spinal nerve segmentation in *amblystoma* with reference to the plurisegmental contribution to the brachial plexus. J. exp. Zool. **67**. — 1941, DETWILER, S. R., and COPENHAVER, W. M.: Further experiments upon the production of developmental abnormalities in *amblystoma*. J. exp. Zool. **88**. — 1937, DRUCKREY, H.: Experimentelle Beiträge zur Frage der Entstehung von Riesenzellen. Nach Versuchen am Seeigellei. Z. Krebsforsch. **47**. — 1941, DRURY, H. F.: Thermal isolation of the animal hemisphere of the frog embryo. J. exp. Zool. **88**. — 1939–40, DUNN, L. C.: Heredity and development of early abnormalities in vertebrates. Harvey Lectures **35***. —

* Zusammenfassende Darstellung mit ausführlichem Literaturverzeichnis.

- 1941: Abnormal growth patterns: With special reference to genetically determined deviations in early development. Third Growth Symposium. 147–161. — 1938, DUNN, L. C., and GLÜCKSOHN-SCHOENHEIMER, S.: A dominant short-tail mutation in the house-mouse with recessive lethal effect. *Genetics* **23**. — 1926, DÜRKEN, B.: Das Verhalten embryonaler Zellen im Interplantat. Mit Berücksichtigung des Geschwulstproblems. *Roux' Arch.* **107**. — 1941: Versuche über Bestrahlung der Amphibienblastula mit Ultraviolett. *Zeitschr. wiss. Zool.* **154**.
- 1939, EAKIN, R.: Further studies in regulatory development of *Triturus torosus*. *Univ. California Publ. Zool.* **43**. — 1936, EKMAN, G.: Beobachtungen über den Bau durch halbseitige obere Urmundlippe induzierter Embryonen bei Triton. *An. Acad. Sci. Fennicae.* **45**. — 1941, EMERSON, H. S.: The development of gastrula ectoderm in regenerating tissue of rana pipiens larvae. *J. exp. Zool.* **87**. — 1927, EPHRUSSI, B.: Sur les coefficients de température des différentes phases de la mitose des œufs d'oursin (*Paracentrotus lividus*, lk.) et de l'ascaris megaloccephala. *Protoplasma* **1**. — 1933: Contribution à l'analyse des premiers stades du développement de l'œuf. Action de la température. *Arch. Biol.* **44**. — 1928, EPHRUSSI, B., et RAPKINE, L.: Composition chimique de l'œuf d'oursin (*Paracentrotus lividus*) et ses variations au cours du développement. *Annal. physiol. et physicochim. Biol.* **3**. —
- 1929, FANKHAUSER, G.: Über die Beteiligung kernloser Strahlungen (Cytaster) an der Furchung geschnürter Triton-Eier. *Rev. Suisse Zool.* **36**. — 1930: Die Entwicklungspotenzen diploidkerniger Hälften des ungefurchten Tritoneies. *Roux' Arch.* **122**. — 1932: Cytoplasmic localization in the unsegmented egg of the newt, *Triturus viridescens*, as shown by the development of egg fragments. *Anat. Rec.* **54**. — 1937a: The sex of a haploid, metamorphosed salamander (*Triton taeniatus*, Laur). *Genetics* **22**. — 1937b: The production and development of haploid Salamander larvae. *J. Heredity* **28***. — 1937c: The development of fragments of the fertilized Triton egg with the egg nucleus alone («gyno-merogony»). *J. exp. Zool.* **75**. — 1924, FARIS, H. S.: A study of pigment in embryos of *Amblystoma*. *Anat. Rec.* **27**. — 1943, FAUTREZ, J.: La signification de la partie céphalique du bourrelet de la plaque médullaire chez les urodèles. Localisation des ébauches présumptives des microplacodes des nerfs crâniens et de la crête ganglionnaire de la tête au stade neurula. *Bull. Acad. Roy. Belg. Cl. Sci. V. S.* **28**. — 1937, FISCHER, A.: The theory of the developmental physiology of malignant tumors. *Am. J. Cancer.* **31**. — 1935, FISCHER, F. G.: Zur chemischen Kenntnis der Induktionsreize in der Embryonal-Entwicklung. *Verh. Deutsch. Zool. Ges.* — 1933, FISCHER, F. G., und WEHMEIER, E.: Zur Kenntnis der Induktionsmittel in der Embryonalentwicklung. *Naturwiss.* **21**. — 1933a, FISCHER, F. G., und WEHMEIER, E.: Zur Kenntnis der Induktionsmittel in der Embryonalentwicklung. *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math. Phys. Kl.* **9**. — 1935, FISCHER, F. G., WEHMEIER, E., LEHMANN, H., JÜHLING, L., und HULTZSCH, K.: Zur Kenntnis der Induktionsmittel in der Embryonalentwicklung. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **68**. — 1936, FISCHER, F. G., und HARTWIG, H.: Die Vitalfärbung von Amphibienkeimen zur Untersuchung ihrer Oxydations-Reduktions-Vorgänge. *Z. vergl. Physiol.* **24**. — 1938: Vergleichende Messungen der Atmung des Amphibienkeimes und seiner Teile während der Entwicklung. *Biol. Zentrbl.* **58**. — 1891, FIEDLER, K.: Entwicklungsmechanische Studien an Echinodermeneiern. *Festschrift 50j. Doktorjub. Nägeli und Kölliker, Zürich.* — 1933, FOERSTER, M., et OERSTRÖM, A.: La prédétermination de la partie ventrale dans l'œuf d'oursin. *Trav. Stat. Biol. Roscoff* **11**. — 1938, FREY-WYSSLING, A.: Submikroskopische Morphologie des Protoplasmas und seiner Derivate. Berlin, Gebr. Bornträger*. — 1941, FRIGGERI, A.: Sul comportamento della catalasi nello sviluppo degli anfibi in relazione ad esperienze di anaerobiosi. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **16**. — 1936,

* Zusammenfassende Darstellung mit ausführlichem Literaturverzeichnis.

FRY, H. J.: Studies of the mitotic figure. V. The time schedule of mitotic changes in developing *Arbacia* eggs. *Biol. Bull.* **70**. — 1934, FRY, H. J., and PARKS, M. E.: Studies of the mitotic figure IV. Mitotic changes and viscosity changes in eggs of *Arbacia*, *Cumingia* and *Nereis*. *Protoplasma* **21**. —

1937, GEIGY, R.: Die Metamorphose als Folge gewebspezifischer Determination. *Rev. Suisse Zool.* **48***. — 1941, GEIGY, R., und PORTMANN, A.: Versuch einer morphologischen Ordnung der tierischen Entwicklungsvorgänge. *Naturwiss.* **29***. — 1925, GEINITZ, B.: Embryonale Transplantation zwischen Urodelen und Anuren. *Roux' Arch.* **106**. — 1918, GEORGE, W. C.: Experiments on the determination of the fate of the gray crescent material in the frog egg. *Biol. Bull.* **35**. — 1934, VAN DER GHINST, M.: Remarques sur la synthèse de l'acide thymonucléique pendant le développement de l'œuf de truite. *Arch. Biol.* **45**. — 1924a, GIERSBERG, H.: Beiträge zur Entwicklungsphysiologie der Amphibien. I. Furchung und Gastrulation bei *Rana* und *Triton*. *Arch. mikr. Anat. u. Entw. mech.* **103**. — 1924b: Beiträge zur Entwicklungsphysiologie der Amphibien. II. Neurulation bei *Rana* und *Triton*. *Arch. mikr. Anat. u. Entw. mech.* **103**. — 1926: Beiträge zur Entwicklungsmechanik der Amphibien. III. Neue Untersuchungen zur Neurulation bei *Rana* und *Triton*. *Roux' Arch.* **107**. — 1929, GILCHRIST, F. G.: The determination of the neural plate in Urodeles. *Quart. Rev. Biol.* **4**. — 1933: The time relations of determinations in early amphibian development. *J. exp. Zool.* **66**. — 1937: The nature of organic wholeness. *Quart. Rev. Biol.* **12**. — 1941, GIOLITTI, G.: Sul comportamento delle sostanze a gruppi -SH ed -S-S- nello sviluppo degli anfibi in relazione ad esperienze di anaerobiosi. *Boll. Soc. ital. Biol. Sper.* **16**. — 1914, GLASER, O. C.: On the mechanism of morphological differentiation in the nervous system. I. The Transformation of a neural plate into a neural tube. *Anat. Rec.* **8**. — 1916: The theory of autonomous folding in embryogenesis. *Science* **44**, 505–509. — 1925, GLÄSNER, L.: Normentafel zur Entwicklung des gemeinen Wassermolches. In: F. KEIBEL: Normentafeln zur Entwicklungsgeschichte der Wirbeltiere, H. **14**. — 1925, GOERTTLER, K.: Die Formbildung der Medullaranlage bei den Urodelen. Im Rahmen der Verschiebungsvorgänge von Keimbezirken während der Gastrulation und als entwicklungsphysiologisches Problem. *Roux' Arch.* **106**. — 1932, GUARESCHI, C.: Primi risultati del metodo combinato suscettibilità differenziale e colori vitali, nello sviluppo degli anfibi. *Atti Acad. naz. Lincei.* **6**. — 1934: Metodo combinato della suscettibilità differenziale e dei colori vitali per lo studio embrionale degli anfibi. *Acad. It. Roma. Mem. Sci. Fisich.* **5**. — 1938, GRAFF, S., and BARTH, L. G.: The composition of tissue proteins. *Cold Spring Harb. Symp. quant. Biol.* **6**.

1934a, HADORN, E.: Über die Entwicklungsleistungen bastardmerogonischer Gewebe von *Triton palmatus* (♀) × *Triton cristatus* ♂ im Ganzkeim und als Explantat in vitro. *Roux' Arch.* **131**. — 1934b: Die Entwicklungsleistungen bastardmerogonischer Keimteile von *Triton* in vitro. *Rev. Suisse Zool.* **41**. — 1936: Übertragung von Artmerkmalen durch das entkernte Eiplasma beim merogonischen *Triton*-Bastard, *palmatus*-Plasma × *cristatus*-Kern. *Verh. Dtsch. Zool. Ges.* — 1937: Die entwicklungsphysiologische Auswirkung der disharmonischen Kern-Plasmakombination beim Bastardmerogon *Triton palmatus* (♀) × *Triton cristatus* ♂. *Roux' Arch.* **136**. — 1940: Über letal wirkende Erbfaktoren. *Schweiz. Med. Wschr.* **51**. — 1931, HALL, E. K.: Puncturing experiments on the macromeres of the 8-cell stage of *Rana fusca*. *Arch. Biol.* **42**. — 1933: Die Wirkung regionaler Verschiedenheiten im Organisationszentrum. *Roux' Arch.* **127**. — 1937: Regional differences in the action of the organization center. *Roux' Arch.* **135**. — 1942, HALL, THOMAS S.: The mode of action of lithium salts in amphibian development. *J. exp. Zool.* **89**. — 1927, HÄMMERLING, J.: Die Umkehrung der Polarität des ungefurchten Eies von *Rana fusca* und ihre Folgeerscheinungen.

* Zusammenfassende Darstellung mit ausführlichem Literaturverzeichnis.

Roux' Arch. **110**. — 1933, HARRISON, R. G.: Some difficulties of the determination problem. *Am. Naturalist*, **67**. — 1935: The Croonian lecture on the origin and development of the nervous system studied by the methods of experimental embryology. *Proc. R. Soc. London* **118***. — 1937: Embryology and its relations. *Science* **85**. — 1938: Die Neuralleiste. *Verh. Anat. Ges.* *****. — 1940, HARRISON, R. G., ASTBURY, W. T., and RUDALL, K. M.: An attempt at an X-ray analysis of embryonic processes. *J. exp. Zool.* **85**. — 1933, HARVEY, E. N., and FANKHAUSER, G.: The tension at the surface of the eggs of the salamander *Triturus viridescens*. *J. cell. a. comp. physiol.* **3**. — 1938, HAYES, F. R.: The relation of fat changes to the general chemical embryology of the sea urchin. *Biol. Bull.* **74**. — 1908, HEFFNER, BARBARA: Über experimentell erzeugte Mehrfachbildungen des Skeletts bei Echiniden-Larven. *Roux' Arch.* **26**. — 1925, HEILBRUNN, L. V.: The use of temperature coefficient in the interpretation of biological processes. *Science* **62**. — 1941, HENKE, K.: Sensible Perioden für die Auslösung von Hitzemodifikationen bei *Drosophila*. *Götting. Gelehrte Anz.* **203**. — 1893, HERBST, C.: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der veränderten chemischen Zusammensetzung des umgebenden Mediums auf die Entwicklung der Tiere. *Z. wiss. Zool.* **55**. — 1896: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der veränderten chemischen Zusammensetzung des umgebenden Mediums auf die Entwicklung der Tiere. II–VI. *Roux' Arch.* **2**. — 1904: Über die zur Entwicklung der Seeigellarven notwendigen anorganischen Stoffe, ihre Rolle und ihre Vertretbarkeit. II. Die Rolle der notwendigen anorganischen Stoffe. *Roux' Arch.* **17**. — 1920, HERLANT, M.: Le cycle de la vie cellulaire. *Arch. Biol.* **30**. — 1899, HERTWIG, O.: Über den Einfluß der Temperatur auf die Entwicklung von *Rana fusca* und *Rana esculenta*. *Arch. mikr. Anat. u. Entwgesch.* **51**. — 1926, HINRICHS, MARIE: Modification of development on the basis of differential susceptibility to radiation. II. *Arbacia* and visible light following sensitization. *Biol. Bull.* **50**, 1–16. — 1937, HIRABAYASHI, K.: Change of blastocoelic pH during gastrulation of the echinoid embryos. *Annot. Zool. Japon.* **16**. — 1874, HIS, W.: Unsere Körperform und das physiologische Problem ihrer Entstehung. F. C. W. Vogel, Leipzig*. — 1894: Über mechanische Grundvorgänge thierischer Formbildung. *Arch. Anat.* 1–80. — 1937, HEATLEY, N. G., WADDINGTON, C. H., and NEEDHAM, J.: Inductions by the evocator-glycogen complex in intact embryos and in ectoderm removed from the individuation-field. *Proc. Roy. Soc. London* **122**. — 1937, HEATLEY, N. G., and LINDAHL, P. E.: The distribution and nature of glycogen in the Amphibian embryo. *Proc. Roy. Soc. London*, **122**. — 1930, HOADLEY, L.: Some effects of Hg Cl₂ on fertilized and unfertilized eggs of *Arbacia punctulata*. *Biol. Bull.* **58**. — 1938: The effect of supramaximum temperatures on the development of *Rana pipiens*. *Growth* **2**. — 1937, HOADLEY, L., and BRILL, E. R.: Temperature and the cleavage rate of *Arbacia* and *Chaetopterus*. *Growth* **1**. — 1939, HOLM-DAHL, D. E.: Die Morphogenese des Vertebratenorganismus vom formalen und experimentellen Gesichtspunkt. *Roux' Arch.* **139**, 191–226. — 1940, HOLTER, H., und LINDAHL, P. E.: Beiträge zur enzymatischen Histochemie XXXII. Über die Verteilung der Peptidase in Paracentrotuskeimen. XXXIII. Die Atmung animaler und vegetativer Keimhälften von *Paracentrotus lividus*. *C. R. Labor. Carlsberg* **23**. — 1925, HOLTFRETER, J.: Defekt- und Transplantationsversuche von Leber und Pankreas jüngster Amphibienkeime. *Roux' Arch.* **105**. — 1929: Über die Aufzucht isolierter Teile des Amphibienkeimes. I. Methode einer Gewebezüchtung in vivo. *Roux' Arch.* **117**. — 1931: Über die Aufzucht isolierter Teile des Amphibienkeimes. II. Züchtung von Keimteilen in Salzlösung. *Roux' Arch.* **124**. — 1933a: Die totale Exogastrulation, eine Selbstablösung des Ektoderms vom Entomesoderm. *Entwicklung und Verhalten nervenloser Organe. Roux' Arch.* **129**. — 1933b: Eigenschaften und Verbreitung induzierender Stoffe.

* Zusammenfassende Darstellung mit ausführlichem Literaturverzeichnis.

Naturwiss. **21**. — *1933c*: Nachweis der Induktionsfähigkeit abgetöteter Keimteile. Roux' Arch. **128**. — *1933d*: Organisationsstufen nach regionaler Kombination von Entomesoderm mit Ektoderm. Biol. Zbl. **53**. — *1933e*: Nicht typische Gestaltungsbewegungen sondern Induktionsvorgänge bedingen medullare Entwicklung von Gastrulaektoderm. Roux' Arch. **127**. — *1933f*: Der Einfluß von Wirtsalter und verschiedenen Organbezirken auf die Differenzierung von angelegtem Gastrulaektoderm. Roux' Arch. **127**. — *1934a*: Formative Reize in der Embryonalentwicklung der Amphibien, dargestellt an Explantationsversuchen. Arch. exp. Zellforsch. **15**. — *1934b*: Über die Verbreitung induzierender Substanzen und ihre Leistungen im Triton-Keim. Roux' Arch. **132**. — *1934c*: Der Einfluß thermischer, mechanischer und chemischer Eingriffe auf die Induzierfähigkeit von Triton-Keimteilen. Roux' Arch. **132**. — *1935a*: Über das Verhalten von Anurenktoderm in Urodelenkeimen. Roux' Arch. **133**. — *1935b*: Morphologische Beeinflussung von Urodelenektoderm bei xenoplastischer Transplantation. Roux' Arch. **133**. — *1936*: Regionale Induktionen in xenoplastisch zusammengesetzten Explantaten. Roux' Arch. **134**. — *1938a*: Differenzierungspotenzen isolierter Teile der Anurengastrula. Roux' Arch. **138**. — *1938b*: Differenzierungspotenzen isolierter Teile der Urodelen gastrula. Roux' Arch. **138**. — *1938c*: Veränderungen der Reaktionsweise im alternden isolierten Gastrulaektoderm. Roux' Arch. **138**. — *1939a*: Studien zur Ermittlung der Gestaltungsfaktoren in der Organentwicklung der Amphibien. I. Dynamisches Verhalten isolierter Furchungszellen und Entwicklungsmechanik der Entodermorgane. II. Dynamische Vorgänge an einigen mesodermalen Organanlagen. Roux' Arch. **139**. — *1939b*: Gewebeaffinität, ein Mittel embryonaler Formbildung. Arch. exp. Zellforsch. **23**. — *1943*, A study of the mechanics of gastrulation. J. exp. Zool. **94**. — *1925*, HÖRSTADIUS, S.: Temperaturanpassung bei den Eiern von *Paracentrotus lividus* Lk. Biol. gen. **1**. — *1926*: Über die Entwicklung von *Astropecten aurantiacus* L. Ark. Zool. **18**. — *1927a*: Studien über die Determination bei *Paracentrotus lividus* Lk. Vorläufige Mitteilung. Roux' Arch. **112**. — *1927b*: Transplantationsversuche am Keim von *Paracentrotus lividus* Lk. Roux' Arch. **113**. — *1928*: Über die Determination des Keims der Echinodermen. Acta. Zool. **9**. — *1935*: Über die Determination im Verlaufe der Eiachse bei Seeigeln. Pubbl. Staz. Zool. Nap. **14**. — *1936a*: Weitere Studien über die Determination im Verlaufe der Eiachse bei Seeigeln. Roux' Arch. **135**. — *1936b*: Über die zeitliche Determination im Keim von *Paracentrotus lividus* Lk. Roux' Arch. **135**. — *1936c*: Determination in the early development of the Sea-Urchin. Coll. Net. **11**. — *1937*: Investigations as to the localization of the micromere-, the skeleton-, and the entoderm-forming material in the unfertilized egg of *Arbacia punctulata*. Biol. Bull. **73**. — *1938*: Schnürungsversuche an Seeigelkeimen. Roux' Arch. **133**. — *1939*: The mechanics of Sea urchin development, studied by operative methods. Biol. Rev. **14***. — *1936*, HÖRSTADIUS, S., und WOLSKY, A.: Studien über die Determination der Bilateralsymmetrie des jungen Seeigelkeimes. Roux' Arch. **135**. — *1940*, HÖRSTADIUS, S., und STRÖMBERG, ST.: Untersuchungen über Umdeterminierung von Fragmenten des Seeigeleies durch chemische Agentien. Roux' Arch. **140**. — *1932*, HOWARD, E.: The structure of protoplasm as indicated by a study of the apparent viscosity of sea-urchin eggs at various shearing forces. J. cell. a. comp. physiol. **1**. — *1926*, HUXLEY, J. S.: Modification of development by means of temperature gradients. Anat. Rec. **34**, 126. — *1927*: The modification of development by means of temperature gradients. Roux' Arch. **112**. — *1928*: Experimentally induced metamorphosis in *Echinus*. Am. Nat. **62**, 363–376. — *1934*, HUXLEY, J. S., and DE BEER, R. G.: The elements of experimental embryology. Cambridge Univ. press*.

1939, IVANOV, P. P.: Causes effecting the organisation of axial primordia in the amphibian gastrula. Arch. Anat. **21**. — *1927*, JANDA, V.: Zur Frage der Ent-

* Zusammenfassende Darstellung mit ausführlichem Literaturverzeichnis.

wicklung intraabdominal implantierter Amphibieneier. Roux' Arch. **109**. — 1941, JEENER, R., et BRACHET, J.: Association dans un même granule de ferments et des pentosenucléoprotéides cytoplasmiques. Acta. Biol. Belg. **1**. — 1906, JENKINSON, J. W.: On the effect of certain solutions upon the development of the Frogs egg. Roux' Arch. **21**. — 1911: On the effect of certain isotonic solutions on the development of the frog. Roux' Arch. **32**. — 1915: On the relations between the structure and the development of the centrifuged egg of the frog. Quart. J. micr. Sc. **60**. — 1931, JUST, E. E.: Die Rolle des kortikalen Cytoplasmas bei vitalen Erscheinungen. Naturwiss. **19**. — 1939: The biology of the cell surface. Blakiston, Philadelphia*.

1924, KINGSBURY, B. F.: The developmental significance of the notochord (Chorda dorsalis) Z. Morph. & Anthrop. **24**. — 1940, KITCHING, J. A., and MOSER, F.: Studies on a cortical layer response to stimulating agents in the Arbacia egg. IV. Response to physical and chemical agents in the absence of oxygen and observations of the effects of low oxygen tensions and high hydrostatic pressure upon amoeboid eggs. Biol. Bull. **78**. — 1938, KNIGHT, F. C. E.: Die Entwicklung von Triton alpestris bei verschiedenen Temperaturen, mit Normentafel. Roux' Arch. **137**. — 1924, KÖHLER, W.: Die physischen Gestalten in Ruhe und im stationären Zustand. (Erlangen.) — 1930, KOHLSCHÜTTER, V.: Untersuchungen über Prinzipien der genetischen Stoffbildung I. Über Bildungsformen des Calciumoxalats. II. Zur Kenntnis des Verlaufs chemischer Reaktionen in Kristallen. Versuche an Kupferverbindungen. Helv. Chim. Acta **13**. III. Zur Chemie und Morphologie des Aluminiumhydroxyds. Erster Teil. Helv. Chim. Acta **14**. — 1931: Untersuchungen über Prinzipien der genetischen Stoffbildung. VI. Über Kleinraumreaktionen. Helv. Chim. Acta **13**, 1215–1246. — 1941, KRAHL, M. E., KELTCH, A. K., NEUBECK, C. E., and CLOWES, G. H.: Studies on cell metabolism and cell division. V. Cytochrome oxydase activity in the eggs of Arbacia punctulata. J. Gen. Physiol. **24**. — 1934, KRÄMER, W.: Über Regulations- und Induktionsleistungen destrukturierter Induktoren. Roux' Arch. **131**. — 1929, KUSCHE, W.: Interplantation umschriebener Zellbezirke aus der Blastula und der Gastrula von Amphibien. I. Versuche an Urodelen. Roux' Arch. **120**. —

1928, LATINIK, I.: L'influence des agents thermiques, appliquées pendant des stades déterminées sur le développement embryonnaire de la grenouille. Bull. Acad. Pol. Sci. Sér. B. **1928**. — 1926, LEHMANN, F. E.: Entwicklungsstörungen in der Medullaranlage von Triton, erzeugt durch Unterlagerungsdefekte. Roux' Arch. **108**. — 1927: Further studies on the morphogenetic role of the somites in the development of the nervous system of Amphibians. The arrangement and differentiation of spinal ganglia in Pleurodeles Waltli. J. Exp. Zool. **49**. — 1928: Die Bedeutung der Unterlagerung für die Entwicklung der Medullarplatte von Triton. Roux' Arch. **113**. — 1929a: Die Entwicklung des Anlagenmusters im Ektoderm der Tritongastrula. Roux' Arch. **117**. — 1929b: Die Regulationsfähigkeit des ektodermalen Anlagenmusters der Pleurodeles- und der Tritongastrula. Rev. Suisse Zool. **36**. — 1930: Beeinflussung der Primitiventwicklung von Amphibien durch Adrenalin. Rev. Suisse Zool. **37**, 313–321. Berichtigung zu meiner Arbeit «Beeinflussung der Primitiventwicklung von Amphibien durch Adrenalin». Ebenda 747–748. — 1932: Die Beteiligung von Implantats- und Wirtsgewebe bei der Gastrulation und Neurulation induzierter Embryonalanlagen. Roux' Arch. **125**. — 1933a: Die Augen- und Linsenbildung von Amphibienembryonen unter dem Einfluß chemischer Mittel. Rev. Suisse Zool. **40**. — 1933b: Hemmung der Chordabildung durch chemische Mittel bei Tritonembryonen. Naturwiss. **21**. — 1933c: Das Prinzip der kombinativen Einheitsleistung in der Biologie, im besonderen in der experimentellen Entwicklungsgeschichte, und seine Beziehung zur Gestalttheorie. Biol. Zbl. **53**. — 1934a: Die Linsenbildung von Rana fusca in

* Zusammenfassende Darstellung mit ausführlichem Literaturverzeichnis.

ihrer Abhängigkeit von chemischen Einflüssen. Roux' Arch. **131**. — *1934b*: Die Erzeugung chordaloser Tritonlarven durch chemische Behandlung des Gastrulastadiums. Verh. Schweiz. Naturf. Ges. Zürich. — *1935a*: Die Entwicklung von Rückenmark, Spinalganglien und Wirbelanlagen in chordalosen Körperregionen von Tritonlarven. Rev. Suisse Zool. **42**. — *1936a*: Die chemische Beeinflussbarkeit der Linsenbildung von *Rana fusca* bei verschiedenen Temperaturen. Roux' Arch. **134**. — *1936b*: Stehen die Erscheinungen der Otocephalie und der Zyklopie bei Triton mit Axialgradienten oder mit Störungen bestimmter Organisatorregionen in Zusammenhang? Rev. Suisse Zool. **43**, 535–541. — *1936c*: Selektive Beeinflussbarkeit frühembryonaler Entwicklungsvorgänge. Naturwiss. **24***. — *1936d*: L'influence des substances chimiques sur le développement embryonnaire. Ann. e. bull. soc. Roy. sci. méd. e. nat. Bruxelles. — *1937a*: Hemmung der Chordabildung beim Froschembryo durch chemische Mittel. Naturwiss. **25**. — *1937b*: Mesodermisierung des präsumptiven Chordamaterials durch Einwirkung von Lithiumchlorid auf die Gastrula von *Triton alpestris*. Roux' Arch. **136**. — *1937c*: Die Wirkungsweise chemischer Faktoren in der Embryonalentwicklung der Tiere. Rev. Suisse Zool. **44***. — *1938a*: Über die Bedeutung des Vorderdarms für die Entstehung der Zyklopie bei Tritonembryonen. Rev. Suisse Zool. **45**. — *1938b*: Regionale Verschiedenheiten des Organisations von Triton, insbesondere in der vorderen und hinteren Kopfregion, nachgewiesen durch phasenspezifische Erzeugung von Lithium-bedingten und operativ bewirkten Regionaldefekten. Roux' Arch. **138**. — *1938c*: Die morphologische Rekapitulation des Grundplans bei Wirbeltierembryonen und ihre entwicklungsphysiologische Bedeutung. Vjschr. Naturf. Ges. Zürich (Festschr. Hescheler), **83**. — *1938d*: Gelten die Befunde von T. DETLAFF am Gastrulaektoderm der Anuren auch für das Gastrulaektoderm der Urodelen? Roux' Arch. **137**. — *1938e*: Die Rolle des präsumptiven Entoderms in der Frühentwicklung der Wirbeltiere. Naturwiss. **26**. — *1940*: Organisationszentrum und autonomes Anlagenmuster bei der Gastrula der Amphibien. Naturwiss. **28***. — *1941a*: Die Sonderstellung des Zwischenhirns in der vergleichenden und experimentellen Embryologie. Schweiz. Med. Wschr. — *1941b*: Die Bedeutung von Eirinde und Polplasma für die Bildung der Somatoblasten und des Embryos von *Tubifex*. Verh. Schweiz. Naturf. Ges. — *1942a*: Über die Struktur des Amphibieneies. Rev. Suisse Zool. **49**. — *1942b*: Spezifische Stoffwirkungen bei der Induktion des Nervensystems der Amphibien. Naturwiss. **30***. — *1943*: Die Zustandsänderungen der Furchungsmitosen von *Tubifex* in ihrer Abhängigkeit von chemischen Einflüssen. Rev. Suisse Zool. **50**. — *1944*: Stoff, Struktur und Form in der Embryonalentwicklung der Tiere. Rev. Suisse Zool. **51***. — *1938*, LEHMANN, F. E., und RIS, H.: Weitere Untersuchungen über die Entwicklung der Achsenorgane bei partiell chordalosen Tritonlarven. Rev. Suisse Zool. **45**. — *1936*, LEHMANN, HEINZ: Zur chemischen Kenntnis der Induktionsmittel in der Embryonalentwicklung von Amphibien. Diss. Freiburg i. Br. — *1933*, LENNERSTRAND, A.: Aerobe und anaerobe Glykolyse bei der Entwicklung des Froscheies. Z. Vergl. Physiol. **20**. — *1919*, LEPLAT, G.: Action du milieu sur le développement des larves d'amphibiens. Localisation et différenciation des premières ébauches oculaires chez les vertébrés. Cyclopie et Anophthalmie. Arch. Biol. Paris, **30**. — *1943*, LEVAN, A., and OESTERGREN, G.: The mechanism of the C-mitotic action. Hereditas (Lund), **29***. — *1907*, LEWIS, W. H.: Transplantations of the lips of the blastoporus in *Rana palustris*. Americ. J. Anat. **7**. — *1929*, LILLIE, F. R.: Embryonic segregation and its role in the life history. Roux' Arch. **118**. — *1932a*, LINDAHL, P. E.: Über den feineren Bau der Rinde des Seeigeleies. Protoplasma **16**. — *1932b*: Zur experimentellen Analyse der Determination der Dorsoventralachse beim Seeigelkeim. I. Versuche mit gestreckten Eiern. Roux' Arch. **127**. — *1932c*: Zur experimentellen Analyse der Determination der Dorso-

* Zusammenfassende Darstellung mit ausführlichem Literaturverzeichnis.

ventralachse beim Seeigelkeim. II. Versuche mit zentrifugierten Eiern. Roux' Arch. **127**. — **1932d**: Zur Kenntnis des Ovarialeies beim Seeigel. Roux' Arch. **126**. — **1933**: Über animalisierte und vegetativisierte Seeigellarven. Roux' Arch. **128**. — **1936**: Zur Kenntnis der physiologischen Grundlagen der Determination im Seeigelkeim. Acta Zool. **17***. — **1937**: Über eineiige Zwillinge aus Doppeleiern. Biol. Zbl. **57**. — **1938**: Physiologisch-chemische Probleme der Embryonalentwicklung. Fortschr. Zool. **3**. — **1939a**: Zur Kenntnis der Entwicklungsphysiologie des Seeigeleies. Z. vergl. Physiol. **27**. — **1939b**: Über die biologische Sauerstoffaktivierung nach Versuchen mit Kohlenmonoxyd an Seeigeleiern und Keimen. Z. vergl. Physiol. **27**. — **1940**: Neue Beiträge zur physiologischen Grundlage der Vegetativisierung des Seeigelkeimes durch Lithiumionen. Roux' Arch. **140**. — **1941**: Physiologische Probleme der Entwicklung und Formbildung des Seeigelkeimes. Naturwiss. **29***. — **1932**, LINDAHL, P. E., und ÖRSTRÖM, A.: Beiträge zur Kenntnis des Pigmentringes in dem Ei von *Paracentrotus lividus*. Protoplasma **17**. — **1935**: Über eine atmungsfördernde Wirkung von KCN. Naturwiss. **23**. — **1936**, LINDAHL, P. E., und ÖHMAN, L. O.: Zur Kenntnis des oxydativen Stoffwechsels im Seeigelkeim. Naturwiss. **24**. — **1937**, LINDAHL, P. E., und STORDAL, A.: Über die Determination der Richtung der ersten Furche im Seeigelei. Roux' Arch. **136**. — **1938**, LINDAHL, P. E., und ÖHMAN, L. O.: Weitere Studien über Stoffwechsel und Determination im Seeigelkeim. Biol. Zbl. **58**. — **1941**, LINDAHL, P. E., und HOLTER, H.: Über die Atmung der Ovozyten erster Ordnung von *Paracentrotus lividus* und ihre Veränderung während der Reifung. C. R. Labor. Carlsberg **24**. — **1938/39**, LINDERSTRÖM-LANG, K.: Distribution of enzymes in tissue and cells. The Harvey lect*. — **1940**, LINDERSTRÖM-LANG, K., und HOLTER, H.: Die enzymatische Histochemie in: BAUMANN-MYRBÄCK, «Die Methoden der Fermentforschung», Thieme Leipzig*. — **1940**, LINDERSTRÖM-LANG, K., and JACOBSEN, C. F.: On the properties of 2-Methyl-thiazoline and their relation to the protein problem. C. r. Lab. Carlsberg **23**. — **1935a**: LOPASHOV, G.: Die Umgestaltung des präsumtiven Mesoderms in Hirnteile bei Tritonkeimen. Zool. Jb. (Physiol.) **54**. — **1935b**: Die Entwicklungsleistungen des Gastrulamesoderms in Abhängigkeit von Veränderungen seiner Masse. Biol. Zbl. **55**. — **1937**: Über die Organbildung bei nervenlosen Organismen. C. R. Acad. Sci. URSS. **15**. — **1939**: On the character of cell changes in neural plate induction. C. R. acad. Sci. URSS. **24**. — **1941**: Formbildungsfelder des Mesoderms bei Amphibienkeimen. C. R. Acad. Sci. URSS. **30**. — **1936**, LISON, L.: Histochemie animale. Paris. Gauthier-Villars*. — **1934**, LJUBITZKY, A. I.: Zur Kenntnis des Temperatureffekts in der Morphogenese. I. Über die Temperaturabhängigkeit der Entwicklungsgeschwindigkeit der Brustflossen von *Salmo trutta*. Trudy. lab. eksp. Zool. **3**. — **1937**, LÜTHI, H. R.: Die Differenzierungsleistungen von Transplantaten der letalen Bastardkombination Triton ♀ × Salamandra ♂. Roux' Arch. **138**.

1924, MAC ARTHUR, J. W.: An experimental study and a physiological interpretation of Exogastrulation and related modifications in Echinoderm embryos. Biol. Bull. **46**. — **1930**, MACHEMER, H.: Zur Frage der Determination des Organisators der Amphibiengastrula. Wirkung des Organisators auf verschiedene alte präsumptive Epidermis. Naturwiss. **18**. — **1932**: Experimentelle Untersuchung über die Induktionsleistungen der oberen Urmundlippe in älteren Urodelenkeimen. Roux' Arch. **126**. — **1929**, MANCHOT, E.: Abgrenzung des Augenmaterials und anderer Teilbezirke in der Medullarplatte; die Teilbewegungen während der Auffaltung. Roux' Arch. **116**. — **1924**, MANGOLD, O.: Transplantationsversuche zur Frage der Spezifität und der Bildung der Keimblätter. Roux' Arch. **100**. — **1925**: Die Bedeutung der Keimblätter in der Entwicklung. Naturwiss. **13***. — **1926a**: Elementare Einheiten in der Entwicklung der Amphibien. Sitz. Ber. Ges. naturforsch. Freunde Berlin, **12**. — **1926b**: Über formative Reize in der Entwick-

* Zusammenfassende Darstellung mit ausführlichem Literaturverzeichnis.

lung der Amphibien. Naturwiss. **14**. — *1928a*: Neue Experimente zur Analyse der frühen Embryonalentwicklung des Amphibienkeims. Naturwiss. **16**. — *1928b*: Probleme der Entwicklungsmechanik. Naturwiss. **16**. — *1928c*: Das Determinationsproblem. I. Das Nervensystem und die Sinnesorgane der Seitenlinie unter spezieller Berücksichtigung der Amphibien. Erg. Biol. **3***. — *1929a*: Die Induktionsfähigkeit der Medullarplatte und ihrer Bezirke. Verh. Dtsch. Zool. Ges. — *1929b*: Experimente zur Analyse der Determination und Induktion der Medullarplatte. Roux' Arch. **117**. — *1929c*: Organisatortransplantationen in verschiedenen Kombinationen bei Urodelen, ein Fragment mitgeteilt von O. MANGOLD. Roux' Arch. **117**. — *1931*: Das Determinationsproblem. III. Das Wirbeltierauge in der Entwicklung und Regeneration. Erg. Biol. **7**. — *1933a*: Über die Induktionsfähigkeit der verschiedenen Bezirke der Neurula von Urodelen. Naturwiss. **21**. — *1933b*: Isolationsversuche zur Analyse der Entwicklung bestimmter Kopforgane. Naturwiss. **21**. — *1936a*: Die Organisation des Amphibieneies. C. R. XII congr. Intern. Zool. **1935**. — *1936b*: Experimente zur Analyse der Zusammenarbeit der Keimblätter. Naturwiss. **24**. — *1927*, MANGOLD, O., und SEIDEL, F.: Homoplastische und heteroplastische Verschmelzung ganzer Tritonkeime. Roux' Arch. **111**. — *1927*, MANGOLD, O., und SPEMANN, H.: Über Induktion von Medullarplatte durch Medullarplatte im jüngeren Keim, ein Beispiel homöogenetischer oder assimilatorischer Induktion. Roux' Arch. **111**. — *1939*, MARGEN, SHELDON, and SCHECHTMAN, A. M.: Effect of localized increased temperatures on a frog egg (*Hyla regilla*). Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **41**. — *1938*, MARSLAND, D. A.: The effect of high hydrostatic pressure upon cell division in *Arbacia* eggs. J. cell a. comp. physiol. **12**. — *1939*: The mechanism of cell division. Hydrostatic pressure effects upon dividing egg cells. J. cell a. comp. physiol. **13**. — *1925*, MARX, A.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Determination der Medullarplatte. Roux' Arch. **105**. — *1930*: Über Induktionen durch narkotisierte Organisatoren. Roux' Arch. **123**. — *1931*, MARX, W.: Zum Problem der Determination der Bilateralität im Seeigelkeim. Roux' Arch. **125**. — *1935*, MAYER, B.: Über das Regulations- und Induktionsvermögen der halbseitigen oberen Urmundlippe von Triton. Roux' Arch. **133**. — *1939*: Versuche zum Nachweis der Induktionsfähigkeit jüngster Entwicklungsstadien von Triton. Naturwiss. **27**. — *1897*, MIESCHER, F.: Die histochemischen und physiologischen Arbeiten. Leipzig, Vogel. — *1938*, MIKULSKI, J. S.: Experimental studies in thermal ecology of developing eggs of some amphibians (*Rana*, *Bufo*, *Pelobates*). Bull. internat. Acad. polon. Sci. math. e. natur. S. B. II **1/3**. — *1937*, MIRSKY, A. E.: Protein coagulation as a result of fertilization. Science. — *1942a*, MONNÉ, L.: Lipoidverteilung, Phasentrennung und Polarität der Zelle. Ark. Zool. **34**. — *1942b*: Submikroskopische Strukturtypen des Zytoplasmas. Ark. Zool. **34**. — *1944*: Cytoplasmic structure and cleavage pattern of the sea-urchin egg. Ark. Zool. **35**. — *1937*, MONROY, A.: Ricerche sperimentali sulle capacità regolativa della placca midollare in embrioni di Anfibi. Arch. Ital. Anat. e Embriol. **37**. — *1937*: Sulle capacità di sviluppo della placca midollare in condizioni di espanto. Roux' Arch. **136**. — *1939*, MOORE, J. A.: Temperature tolerance and rates of development in the eggs of Amphibia. Ecology **20**. — *1930*, MOORE, R. A.: On the invagination of the gastrula. Protoplasma **9**. — *1930a*: Fertilization and development without membrane formation in the egg of the sea urchin, *Strongylocentrotus purpuratus*. Protoplasma **9**. — *1930b*: Fertilization and development without fertilization membrane in the egg of *dendraster eccentricus*. Protoplasma **9**. — *1930c*: Cell Membranes and Cell Bridges in the formation of Blastula and Gastrula. Contrib. Marine Biol. Stanford. — *1938*: Segregation of «cleavage-substance» in the unfertilized egg of *dendraster eccentricus*. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **38**. — *1940*: Osmotic and structural properties of the blastular walls in *dendraster eccentricus*. J. exp. Zool. **84**. —

* Zusammenfassende Darstellung mit ausführlichem Literaturverzeichnis.

- 1941: On the mechanics of gastrulation in *dendraster excentricus*. J. exp. Zool. **87**. — 1939, MOORE, R. A., and BURT, AGNES S.: On the locus and nature of the forces causing gastrulation in the embryos of *Dendraster eccentricus*. J. exp. Zool. **82**, 159–171. — 1939, MOSER, F.: Studies on a cortical layer response to stimulating agents in the *Arbacia* egg. I. Response to insemination. II. Response to physical and chemical agents in the *Arbacia* egg. J. exp. Zool. **80**. III. Response to non electrolytes. Biol. Bull. **78**. — 1931, MOTOMURA, J.: On the induction of the medullary plate in *Hynobius*. Sci. Rep. Tohoku Imp. Univ. **6**. — 1933: On the presence of the immovable cortical cytoplasm in the centrifuged sea urchin egg and its importance on the determination of the polarity. Tohoku Imp. Univ. Biol. **8**. — 1935: Determination of the embryonic axis in the eggs of Amphibia and Echinoderms. Sci. Rep. Tohoku Univ. **5**. Ser. (Biol.) **10** Sendai, Japan. — 1938, NAKAMURA, O.: Tail formation in the Urodele. Zool. Mag. **50**. — 1931, NEEDHAM, J.: Chemical embryology. **3** vols. Cambridge, Univ. press*. — 1933: On the dissociability of the fundamental processes in ontogenesis. Biol. Rev. **8***. — 1936a: Substances promoting normal and abnormal growth. Brit. Med. J. **2**. — 1936b: The frontiers of morphology and biochemistry. Advances modern Biol. **5**. — 1938a: Aspects nouveaux de la chimie et de la biologie de la croissance organisée. Fol. morph. (Warszawa) **8***. — 1938b: Metabolic properties of the regions of the amphibian gastrula. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **39**. — 1942: Biochemistry and Morphogenesis. Cambridge Univ. Press*. — 1934, NEEDHAM, J., WADDINGTON, C. H., and NEEDHAM, D. M.: Physico-chemical experiments on the Amphibian Organizer. Proc. Roy. Soc. **114**. — 1936, NEEDHAM, J., NOWINSKI, W. W., COOK, R. P., and DIXON, K.: Mechanism of Carbohydrate breakdown in early embryonic development. Nature, **138**. — 1937, NEEDHAM, J., and NOWINSKI, W. W.: Intermediary carbohydrate metabolism in embryonic life. I. General aspects of anaerobic glycolysis. Biochem. J. **31**. — 1938, NEEDHAM, J., BOELL, E. J., and ROGERS, C.: Measurement of the anaerobic glycolysis of the regions of the amphibian gastrula by the cartesian diver ultramicromanometer. Nature (Lond.). — 1915, NEWMAN, N. H.: Development and heredity in heterogenic Teleost hybrids. J. exp. Zool. **18**. — 1918: Hybrids between *Fundulus* and *Mackerel*. A study of paternal heredity in heterogenic Hybrids. J. exp. Zool. **26**. — 1941, NIGGLI, P.: Der Kristall. Rektoratsrede, Zürich. — 1942, ÖHMAN, L. O.: Über die Einwirkung von Lysocithin auf das Seeigelei. Naturwiss. **30**. — 1942: Veränderungen der Menge freier Lipoide bei der Entwicklung des Seeigeleies. Naturwiss. **30**. — 1938, OKADA, Y. K.: Neural induction by means of inorganic implantation. Growth, **2**. — 1941, ÖRSTRÖM, A.: Über die Stickstoffreaktionen im Ei von *Paracentrotus lividus* vor und nach der Entwicklungserregung und über ihre Bedeutung für den osmotischen Druck und den Stoffwechsel. Ark. Kem. Min. och Geol. **15A**. — 1941: Über die chemischen Vorgänge, insbesondere den Ammoniakstoffwechsel, bei der Entwicklungserregung des Seeigeleies. Hoppe-Seyl. Z. physiol. Chem. **271**. — 1927, PASPALLEFF, G.: Über Protoplasmareifung bei Seeigeleiern. Pubbl. Staz. Zool. Napoli **8**. — 1928, PASQUINI, P.: Anisotropia dell'ovo fecondato di *Arbacia* e analisi degli effetti provocati dalla forza centrifuga sulla sua organizzazione. Boll. Ist. Zool. Roma **6**. — 1935: Studi sullo sviluppo di uova centrifugate di ricci di mare (*Arbacia punctulata* Gray). Pubbl. Staz. Zool. Napoli **15**. — 1932a, PASTEELS, J.: Etude des localisations germinales de l'œuf insegmenté des Amphibiens Anoures. Arch. Biol. **43**. — 1932b: Expériences de piqûres localisées sur l'œuf non segmenté des Anoures. C. R. Ass. Anat. — 1936a: Centre organisateur et glycogénolyse. Arch. Anat. microsc. **32**. — 1936b: Critique et contrôle expérimental des conceptions de P. Wintrebert sur la gastrulation du *Discoglossus*. Arch. Biol. **47**. — 1937: Sur l'origine de la symétrie bilatérale des Amphibiens

* Zusammenfassende Darstellung mit ausführlichem Literaturverzeichnis.

anoures. Arch. Anat. microsc. **33**. — *1938a*: A propos du déterminisme de la symétrie bilatérale chez les Amphibiens anoures. Conditions qui provoquent l'apparition du croissant gris. C. R. Soc. Biol. (Paris) **129**. — *1938b*: A propos du déterminisme de la symétrie bilatérale chez les Amphibiens. Nature des facteurs de la symétrie bilatérale. C. R. Soc. Biol. (Paris) **129**. — *1938c*: Résultats expérimentaux concernant le déterminisme précoce chez les Amphibiens. C. R. Assoc. Anat. **1938**. — *1938d*: Recherches sur les facteurs initiaux de la morphogénèse chez les Amphibiens anoures. I. Résultats de l'expérience de Schultze et leur interprétation. Arch. Biol. **49**. — *1939a*: Les effets de la centrifugation axiale de l'œuf fécondé et insegmenté chez les Amphibiens anoures. Bull. Acad. roy. Belg. **25**. — *1939b*: Sur l'origine du matériel caudal des Urodèles. Bull. Acad. roy. Belg. **25**. — *1939c*: Une version nouvelle du plan des ébauches de la jeune gastrula du Discoglossus. C. R. Soc. Biol. (Paris) **131**. — *1939d*: Sur le plan des ébauches de l'œuf d'Axolotl au seuil de la gastrulation. C. R. Soc. Biol. (Paris) **131**. — *1939e*: La formation de la queue chez les vertébrés. Ann. Soc. R. Zool. Belg. **70**. — *1939f*: Recherches sur les facteurs initiaux de la morphogénèse chez les Amphibiens anoures. II. Lèvres blastoporales successives dans un même œuf. Arch. Biol. **50**. — *1940*: Recherches sur les facteurs initiaux de la morphogénèse chez les Amphibiens anoures. III. Effets de la rotation de 135° sur l'œuf insegmenté, muni de son croissant gris. IV. Centrifugation axiale de l'œuf fécondé et insegmenté. Arch. Biol. **51**. — *1941*: Recherches sur les facteurs initiaux de la morphogénèse chez les Amphibiens anoures. V. Les effets de la pesanteur sur l'œuf de *Rana fusca* maintenu en position anormale avant la formation du croissant gris. VI. Embryons hyperdorsaux et hyperventraux. VII. Conclusions générales. Arch. Biol. **52***. — *1941a*: Sur quelques particularités de l'activation de l'œuf d'oursin (*Psammechinus miliaris*). Acad. roy. Belg. Bull. Cl. Sci. **27**. — *1942a*: Les effets du LiCl sur le développement de *Rana fusca*. Bull. Acad. Roy. Belg. Cl. Sci. V. s. **28**. — *1942b*: New observations concerning the maps presumptive areas of the young amphibian gastrula (*Amblystoma* and *Discoglossus*). J. exp. Zool. **89**. — *1945*: Recherches sur l'action du LiCl sur les œufs des Amphibiens. Arch. Biol. **56**. — *1939*, PEASE, D. C.: Analysis of the factors of bilateral determination in centrifuged echinoderm embryos. J. exp. Zool. **80**. — *1941a*: Hydrostatic pressure effects upon the spindle figure and chromosome movement. I. Experiments on the first mitotic division of *Urechis* eggs. J. Morph. **69**. — *1941b*: Echinoderm bilateral determination in chemical concentration gradients. J. exp. Zool. **86**. — *1942a*: The inhibition of fertilization and elevation by high hydrostatic pressure. J. cell. a. comp. physiol. **19**. — *1942b*: Echinoderm bilateral determination in chemical concentration gradients. II. The effects of Azide, Pilocarpine, Diamine, Cysteine, Glutathione and Lithium. J. exp. Zool. **89**. — *1942c*: Echinoderm bilateral determination in chemical concentration gradients. III. The effect of carbon monoxide and other gases. J. exp. Zool. **89**. — *1939*, PEASE, D. C., and MARSLAND, D. A.: The cleavage of ascaris eggs under exceptionally high pressure. J. cell. a. comp. physiol. **14**. — *1929*, PENNERS, A.: Schultzescher Umdrehungsversuch an ungefurchten Froschiern. Roux' Arch. **116**. — *1931*: Vergleichende Entwicklungsmechanik. Verh. Dtsch. Zool. Ges.*. — *1936*: Neue Experimente zur Frage nach der Potenz der ventralen Keimhälfte von *Rana fusca*. Z. Zool. **148**. — *1928*, PENNERS, A., und SCHLEIP, W.: Die Entwicklung der Schultzeschen Doppelbildungen aus dem Ei von *Rana fusca*. Teil I–IV. Z. Zool. **130**. — *1928*: Die Entwicklung der Schultzeschen Doppelbildungen aus dem Ei von *Rana fusca*. V.–VI. Z. Zool. **131**. — *1906*, PETER, K.: Der Grad der Beschleunigung tierischer Entwicklung durch erhöhte Temperatur. Roux' Arch. **20**. — *1934*: Die Gastrulation von *Xenopus laevis*. Z. mikrosk. anat. Forsch. **35**. — *1934a*, PHILIPSON, T.: Studies on enzymatic histochemistry. VII. The peptidase in the eggs of *Psammechinus miliaris*. C. R. Lab. Carlsberg **20**. — *1934b*: Über die Pepti-

* Zusammenfassende Darstellung mit ausführlichem Literaturverzeichnis.

dase in den Eiern vom *Psammechinus miliaris*. B. Notiz über die Verteilung der Mitochondrien des *Psammechinus*-Eies beim Zentrifugieren. *Ebenda.* — 1938, PIATT, J.: Morphogenesis of the cranial muscles of *Amblystoma punctatum* J. morphol. **63.** — 1938, ΠΙΕΡΡΟ, H.: Über Oxydation-Reduktionsvorgänge im Amphibienkeim. *Biol. Zbl.* **58.** — 1939, PISANÒ, A.: Lo sviluppo dei primi due quartetti isolati dell'uovo di Axolotl, studiato mediante espianato. *Arch. Zool. ital.* **26.** — 1940: Primi risultati sulle potenze del quartetto micromerico dell'uovo di Bufo in condizioni di espianato. *Monit. zool. ital.* **51.** — 1927, PLOUGH, H. H.: Defective *Pluteus* larvae from isolated blastomeres of *Arbacia* and *Echinarachius*. *Biol. Bull.* **52.** — 1937, POLLISTER, A. W., and MOORE, J. A.: Tables for the normal development of *Rana sylvatica*. *Anat. Rec.* **68.** —

1938, RANZI, S.: La determinazione nell'embrione degli Echinodermi. *Bull. Soc. Ital. Biol. Sperim.* **13.** — 1939: Die Wirkung von NaSCN auf die Entwicklung von Froschembryonen. *Naturwiss.* **27.** — 1939a: Ricerche sulle base fisiologiche della determinazione negli embrioni degli Echinodermi. II. Influenza del solfocianuro. *Arch. Zool. Ital.* **26.** — 1940: Risultati di ricerche sull'effetto di sostanze chimiche sullo sviluppo embrionale di Anfibi e Ciclostomi. *Boll. Soc. Ital. Biol. sperim.* **15.** — 1942: Analogie zwischen der Wirkung von Vitalfarbstoffen und NaSCN auf Phänomene der Embryonalentwicklung. *Naturwiss.* **30.** — 1937, RANZI, S., e FALKENHEIM, M.: Ricerche sulle basi fisiologiche della determinazione nell'embrione degli Echinodermi. *Pubbl. Staz. Zool. Napoli*, **16.** — 1939, RANZI, S., e JANESELLI, L.: Ricerche di embriologia sperimentale sui ciclostomi. III. Azione di LiCl sullo sviluppo della corda e del capo. *Ist. Lombardo Rendic. Sci.* **73.** — 1940a: Ricerche di embriologia sperimentale sui ciclostomi. III. Azione di LiCl sullo sviluppo della corda e del capo. *Ist. Lombardo. Rend. III*, **73.** 1940b: Effetto di LiCl sullo sviluppo dei ciclostomi. *Ist. Lombardo Rend. Sci.* **74.** — 1939, RANZI, S., e TAMINI, E.: Azione di NaSCN sullo sviluppo di embrioni di Anfibi. II. Azione su espianati ventrali di gastrule iniziali di Axolotl. *Ist. Lombardo Rendic. Sci.* **73.** — 1940: Einfluß von NaSCN auf Fragmente von Axolotlkeimen. *Naturwiss.* **28.** — 1941: Azione di NaSCN sullo sviluppo di embrioni di anfibi. I. Azione su embrioni in toto. *Ist. Lombardo, Rendic. Sci.* **75**, 1941/42. — 1931, RAPKINE, L.: Énergétique du développement. *Ann. Physiol.* **7.** — 1939, RAU NICH, L.: Sulla determinazione della piastra midollare negli urodeli. *Arch. zool. ital.* **26.** — 1942: Induzioni da organizzatori animali in embrioni di diversa età di *tritron taeniatus* e *Bufo viridis*. *Monit. zool. ital.* **53.** — 1931, RAVEN, CH. P.: Zur Entwicklung der Ganglienleiste. 1. Die Kinematik der Ganglienleistenentwicklung bei den Urodelen. *Roux' Arch.* **125.** — 1933: Experimentelle Untersuchungen über den Glykogenstoffwechsel des Organisationszentrums in der Amphibiengastrula. *Proc. Akad. Wetensch. (Amsterdam)*, **36.** — 1933a: Zur Entwicklung der Ganglienleiste. II. Über das Differenzierungsvermögen des Kopfganglienleistenmaterials von Urodelen. *Roux' Arch.* **129.** — 1933b: Zur Entwicklung der Ganglienleiste. III. Die Induktionsfähigkeit des Kopfganglienleistenmaterials von *Rana fusca*. *Roux' Arch.* **130.** — 1935a: Über assimilatorische Induktion in der dorsalen Urmundlippe der Amphibiengastrula. *Proc. Acad. Wetensch. (Amsterdam)* **38.** — 1935b: Experimentelle Untersuchungen über den Glykogenstoffwechsel des Organisationszentrums in der Amphibiengastrula. II. *Proc. Acad. Wetensch. (Amsterdam)* **58.** — 1935c: Zur Entwicklung der Ganglienleiste. IV. *Goux. Arch.* **132.** — 1936: Zur Entwicklung der Ganglienleiste. V. Über die Differenzierung des Rumpfganglienleistenmaterials. *Roux' Arch.* **134.** — 1938: Der Potenzbegriff in der Entwicklungsmechanik. *Acta. Biotheoretica* **4***. — 1938a: Über die Potenz von Gastrulaektoderm nach 24stündigem Verweilen im äußeren Blatt der dorsalen Urmundlippe. *Roux' Arch.* **137.** — 1942: The influence of Lithium upon the development of the pond snail, *Limnaea stagnalis* L. *Proc. Akad. Wetensch.*

* Zusammenfassende Darstellung mit ausführlichem Literaturverzeichnis.

(Amsterdam) **45**. — 1933, REISINGER, E.: Entwicklungsgeschichtliche Untersuchungen am Amphibienvorderdarm. (Gleichzeitig ein Beitrag zur Keimblattspezifität und zur prospektiven Bedeutung des Mesektoderms.) Roux' Arch. **129**. — 1929, REISS, P., et VELLINGER, E.: Le potentiel d'arrêt des divisions de l'œuf d'oursin. Arch. Phys. Biol. **7**. — 1937, REITH, F.: Über die Induktionsfähigkeit mit Ultraviolett bestrahlter Organisatorbezirke nach Implantation in eine Gastrula bei Triton. Z. wiss. Zool. **150**. — 1940: Weitere Versuche zur Analyse des Induktionsvorganges bei Triton nach Ultraviolettbestrahlung des Induktormaterials. Z. wiss. Zool. **153**. — 1938, RIES, E.: Grundriß der Histophysiologie. Leipzig, Akad. Verl. Ges.*. — 1937, DE ROCHE, V.: Differenzierung von Geweben und ganzen Organen in Transplantaten der bastardmerogonischen Kombination Triton alpestris (♀) × Triton palmatus ♂. Roux' Arch. **135**. — 1931, RÖHLICH, K.: Gestaltungsbewegungen der präsumptiven Epidermis während der Neurulation und Kopfbildung bei Triton taeniatus. Roux' Arch. **124**. — 1933: Gestaltungsanalyse der Kopfdarmhöhlenwand bei Triton taeniatus- und Amblystoma-Embryonen. Roux' Arch. **129**. — 1943, ROSIN, S.: Experimente zur Entwicklungsphysiologie der Pigmentierung bei Amphibien. Rev. Suisse Zool. **50**. — 1940, ROTMANN, E.: Die Bedeutung der Zellgröße für die Entwicklung der Amphibienlinse. Roux' Arch. **140**. — 1942: Zur Frage der Leistungsspezifität abnormer Induktoren. Naturwiss. **30**. — 1943: Entwicklungsphysiologie. Fortschr. Zool. **7***. — 1894, ROUX, W.: Über den Cytotropismus der Zellen des Grasfrosches. Roux' Arch. **1**. — 1896: Über die Selbstordnung (Cytotaxis) sich «berührender» Furchungszellen des Froscheis, durch Zellenzusammenfügung, Zellengleiten und Zellentrennung. Roux' Arch. **3**. — 1934, RUGH, R.: Induced ovulation and artificial fertilization in the frog. Biol. Bull. **66**. — 1939: Developmental effects resulting from exposure to X-rays. I. Effect on the embryo of irradiation of frog sperm. Proc. Amer. Philosoph. Soc. **81**. — 1925, RUNNSTRÖM, J.: Über den Einfluß des Kaliummangels auf das Seeigelei. Experimentelle Beiträge zur Kenntnis des Plasmabaues, der Teilung und der Determination des Eies. Pubbl. Staz. Napoli **6**. — 1928a: Zur experimentellen Analyse der Wirkung des Lithiums auf den Seeigelkeim. Acta Zool. **9**. — 1928b: Die Veränderungen der Plasmakolloide bei der Entwicklungserregung des Seeigeleies. I. Protoplasma **4**. — 1928c: Über die Veränderung der Plasmakolloide bei der Entwicklungserregung des Seeigeleies. II. Protoplasma **5**. — 1928d: Plasmabau und Determination bei dem Ei von Paracentrotus lividus Lk. Roux' Arch. **113**. — 1928e: Die Oxydationserhöhung bei der Entwicklungserregung des Seeigeleies. Ark. Zool. **20**. — 1929a: Struktur und Atmung bei der Entwicklungserregung des Seeigeleies. Acta Zool. **9**. — 1929b: Über die Selbstdifferenzierung und Induktion bei dem Seeigelkeim. Roux' Arch. **117**. — 1929c: Zur experimentellen Analyse der Wirkung des Lithiums auf den Seeigelkeim. Acta Zool. **9**. — 1932: Über den Mechanismus der Entwicklungserregung bei dem Seestern- und Seeigelkeim. Protoplasma **15**. — 1933a: Kurze Mitteilung zur Determination des Seeigelkeimes. Roux' Arch. **129**. — 1933b: Stoffwechselfvorgänge während der ersten Mitose des Seeigeleies. Protoplasma **20**. — 1935a: An analysis of the action of Lithium on sea urchin development. Biol. Bull. **68**. — 1935b: On the influence of pyocyanine on the respiration of the sea-urchin egg. Biol. Bull. **68**. — 1935c: Acid formation in frozen and thawed Arbacia punctulata eggs and its possible bearing on the problem of activation. Biol. Bull. **69**. — 1935d: Influence of iodoacetate on activation and development of the eggs of Arbacia punctulata. Biol. Bull. **69**. — 1940: Keimzellen und embryonale Gewebe des Tierreiches. In: Method. Fermentforsch. Thieme, Leipzig. — 1936, RUNNSTRÖM, J. und THÖRNBLÖM, D.: Über den Einfluß von Pyozyanin auf die durch Ca-freies Seewasser + Natriumrhodanid bewirkte Animalisierung des Seeigeleies. Naturwiss. **24**. — 1938: The influence of pyocyanine on the animalization of the sea-

* Zusammenfassende Darstellung mit ausführlichem Literaturverzeichnis.

- urchin egg induced by Calcium free sea-water and sulphocyanate. *Acta Biol. Latv.* **8.** — 1925, RUUD, G.: Die Entwicklung isolierter Keimfragmente frühesten Stadien von *Triton taeniatus*. *Roux' Arch.* **105.** — 1922, RUUD, G., und SPEMANN, H.: Die Entwicklung isolierter dorsaler und lateraler Gastrulahälften an *Triton taeniatus alpestris*, ihre Regulation und Postgeneration. *Roux' Arch.* **52.** —
- 1933, SATO, T.: Über die Determination des fetalen Augenspalts bei *Triton taeniatus*. *Roux' Arch.* **128.** — 1934a, SCHECHTMAN, A. M.: The organizer in *Triturus torosus* (Rathke) and its role in the development of the medullary plate. *Univ. Calif. Public. Zool.* **39.** — 1934b: Unipolar ingression in *Triturus torosus*: a hitherto undescribed movement in the pregastrular stages of a Urodele. *Univ. Calif. Publ. Zool.* **39.** — 1935a: Relation between the grey crescent and the organizer center of a Urodele egg (*Triturus torosus*). *Roux' Arch.* **134.** — 1935b: The determination of the medullary plate in *Triturus torosus* (Rathke). *Univ. Cal. Publ. Zool.* **39.** — 1935c: Mechanism of ingression in the egg of *Triturus torosus*. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* **32.** — 1937a: Mechanism of anomaly induction in frog eggs by means of the centrifuge. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* **37.** — 1937b: Localized cortical growth as the immediate cause of cell division. *Science* **85.** — 1938a: Competence for neural plate formation in *Hyla* and the so-called nervous layer of the ectoderm. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* **38.** — 1938b: Localization of the neural inductor and tail mesoderm in a frog egg (*Hyla regilla*). *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* **39.** — 1929, SCHLEIP, W.: Die Determination der Primitiventwicklung. Leipzig, Akad. Verl. Ges.*. — 1925, SCHLEIP, W., und PENNERS, A.: Über die Duplizitas cruciata bei den Schultzeschen Doppelbildungen von *Rana fusca*. *Verh. phys. med. Ges. Würzburg N.F.* **50.** — 1936, SCHMIDT, G. A.: Über die Unterschiede in den Induktionsfähigkeiten des Organisationszentrums der Urodelen und Anuren. *Zool. Anz.* **116.** — 1939, SCHMIDT, W. J.: Polarisationsoptische Erforschung des submikroskopischen Baues tierischer Zellen und Gewebe. *Verh. Dtsch. Zool. Ges.* **41**, *Zool. Anz. Suppl.* **12.** — 1939a: Der molekulare Bau der Zelle. *Nova Acta Leop. N.F.* **7.** — 1938, SCHÖNMANN, W.: Der diploide Bastard *Triton palmatus* ♀ × *Salamandra* ♂. *Roux' Arch.* **138.** — 1930, SCHOTTÉ, O.: Der Determinationszustand der Anurengastrula im Transplantations-Experiment. *Roux' Arch.* **122.** — 1894, SCHULTZE, O.: Die künstliche Erzeugung von Doppelbildungen bei Froschlärven mit Hilfe abnormer Gravitationswirkung. *Roux' Arch.* **1.** — 1935, SEIDEL, F.: Der Anlageplan im Libellenei, zugleich eine Untersuchung über die allgemeinen Bedingungen für defekte Entwicklung und Regulation. *Roux' Arch.* **132.** — 1937: Entwicklungsphysiologie. In: *Fortschr. Zool.* **1***. — 1938: Entwicklungsphysiologie 1936–1937. *Fortschr. Zool.* **3***. — 1939: Entwicklungsphysiologie 1938. *Fortschr. Zool.* **4***. — 1940, SEIDEL, F., BOCK, E., und KRAUSE, G.: Die Organisation des Insekteneies. (Reaktionsablauf, Induktionsvorgänge, Eitypen.) *Naturwiss.* **28***. — 1939, SHAPIRO, H.: Some functional correlatives of cellular metabolism. *Cold Spring Harbor Symposia Quant. Biol.* **7**, 406. — 1937, SHEN, G.: Experimente zur Analyse der Regulationsfähigkeit der frühen Gastrula von *Triton*, zugleich ein Beitrag zum Problem der Cyclopie. *Roux' Arch.* **137.** — 1939, SHEN, S. C.: A quantitative study of amphibian neural tube induction with a water soluble hydrocarbon. *J. exp. Biol.* **16.** — 1940, SHUMWAY, W.: Stages in the normal development of *Rana pipiens*. *Anat. Rec.* **78.** — 1931, SIMONS, E.: Verlagerungsversuche zur Untersuchung der prospektiven Potenz der Blastomeren des Echinidenkeimes. *Roux' Arch.* **125.** — 1927, SIMÕES-RAPOSO, L.: Sur la formation de la blastula chez un urodèle à gros œufs. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **96.** — 1901/02/03, SPEMANN, H.: Entwicklungsphysiologische Studien am Tritonei. *Roux' Arch.* **12**, **15**, **16.** — 1918: Über die Determination der ersten Organanlagen des Amphibienembryos. I.–VI. *Roux' Arch.* **43.** — 1919: Experimentelle Forschungen zum Determinations-

* Zusammenfassende Darstellung mit ausführlichem Literaturverzeichnis.

und Individualitätsproblem. *Naturwiss.* **7.** — 1924: Über Organisatoren in der tierischen Entwicklung. *Naturwiss.* **12.** — 1927: Neue Arbeiten über Organisatoren in der tierischen Entwicklung. *Naturwiss.* **15.** — 1936: Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung. Berlin, Springer*. — 1942: Über das Verhalten embryonalen Gewebes im erwachsenen Organismus. *Roux' Arch.* **141.** — 1924, SPEMANN, H., und MANGOLD, H.: Über Induktion von Embryonalanlagen durch Implantation artfremder Organisatoren. *Roux' Arch.* **100.** — 1927, SPEMANN, H., und BAUTZMANN, E.: Über Regulation von Tritonkeimen mit überschüssigem und fehlendem medianem Material. *Roux' Arch.* **110.** — 1927, SPEMANN, H., und GEINITZ, B.: Über Weckung organisatorischer Fähigkeiten durch Verpflanzung in organisatorische Umgebung. *Roux' Arch.* **109.** — 1933, SPEMANN, H., FISCHER, F. G., und WEHMEIER, E.: Fortgesetzte Versuche zur Analyse der Induktionsmittel in der Embryonalentwicklung. *Naturwiss.* **21.** — 1934, SPEK, J.: Die Reaktion der Protoplasmakomponenten des Asterias-Eies. *Protoplasma* **21.** — 1934, SPIRITO, A.: Ricerche sul comportamento dei fermenti embrionali. I. Le perossidasi nei ciclostomi, pesci e anfibi. *Arch. Sci. Biol.* **20.** — 1935: Ricerche sul comportamento dei fermenti embrionali. III. Ricerche comparative sulle perossidasi studate in relazione al momento della formazione della emoglobina. (Osservazioni su forme vicine dei anfibi e sui petromizonti.) *Riv. Biol.* **19.** — 1938: Studi di biologia embrionale sulla natura dei processi di anaerobiosi in varie forme di anfibi. *Ricerche Morf.* — 1938: Studi sul comportamento delle perossidasi nello sviluppo embrionale dei vertebrati e dei invertebrati. *Ricerc. sci.* **1.** — 1937, STARCK, D.: Über einige Entwicklungsvorgänge am Kopf der Urodelen. *Gegenbaurs Jb.* **79.** — 1945, STAUFFER, E.: Versuche zur experimentellen Herstellung haploider Axolotlmerogone. Diss. Bern. — 1907, STOCKARD, CH. R.: The artificial production of a single median cyclopean eye in the fish embryo by means of seawater solutions of magnesium chloride. *Roux' Arch.* **23.** — 1909: The development of artificially produced cyclopean fish «The magnesium embryo». *J. exp. Zool.* **6.** — 1921: Developmental rate and structural expression: an experimental study of twins, «double monsters» and single deformities. *Amer. J. Anat.* **28.** — 1929, STONE, L. S.: Experiments showing the role of migrating neural crest (mesectoderm) in the formation of head skeleton and loose connective tissue in *Rana palustris*. *Roux' Arch.* **118.** — 1940, STREETT, C.: Experiments on the organization of the unsegmented egg of *Triturus pyrrhogaster*. *J. exp. Zool.* **85.** — 1938, STROHL, J.: Phases critiques. *Bull. Soc. Zool. France* **63.** — 1936, SUOMALAINEN, P., und TOIVONEN, S.: Versuche mit einigen Vitaminen und Hormonen sowie Hefeadenylsäure als Induktionsstoffe in der Embryonalentwicklung. *Ann. Acad. Sci. Fennicae A* **53.** — 1928, SUZUKI, S.: Defektversuche an ventralen und lateralen Bezirken der Randzone von Pleurodeleskeimen. *Roux' Arch.* **114.** — 1937, SVETLOV, P.: Experiments on the local action of poisons on different parts of amphibian embryos. *Bull. Biol. e. Med. exp. URSS.* **4.** — 1939, TAKAGY, S.: Contribution to the study of Mitochondria. *Mem. Coll. Sci. Kyoto Imp. Univ.* **15.** — 1941, TAMINI, E.: Ricerche sull'animalizzazione nello sviluppo dei ricci di mare. *Monit. Zool. Ital.* **52.** — 1926, TAYLOR, C. V., TENNENT, D. H., and WHITAKER, D. M.: An experimental study of organisation in the egg. *Anat. Rec.* **34**, 157. — 1936, TÖNDURY, G.: Beiträge zum Problem der Regulation und Induktion: Umkehrtransplantationen des mittleren Materialstreifens der beginnenden Gastrula von *Triton alpestris*. *Roux' Arch.* **134.** — 1937: Über experimentell erzeugte Mikrokephalie bei Urodelen. *Roux' Arch.* **136.** — 1938: Weitere Beiträge zur Frage der Kopfentwicklung bei Urodelen. II. Erzeugung von Mikrokephalie durch Einwirkung von Li-Chlorid auf die Gastrula von *Triton alpestris*. *Roux' Arch.* **137.** — 1939: Normale und abwegige Entwicklung des zentralen Nervensystems im Lichte neuer Amphibienexperimente.

* Zusammenfassende Darstellung mit ausführlichem Literaturverzeichnis.

- Schweiz. Arch. Neurol. u. Psych. **43**. — 1940: Über Halbseitenentwicklung bei Triton. Rev. Suisse Zool. **47**. — 1941: Die Beeinflussung der Neuration bei Triton durch Testosteron und verwandte Substanzen. Roux' Arch. **141**. — 1943: Über die Beeinflussung der Eientwicklung durch weibliche Sexualhormone. I. Änderung des Furchungstypus bei Triton. Roux' Arch. **142**, 1–52. — 1938a, TOIVONEN, S.: Über das Verhalten des Gastrulaektoderms von Triton taeniatus bei Anwendung von pflanzlichen Implantaten. Ann. Zool. Soc. Zool. Bot. Fenn. Vanamo. **5**. — 1938b: Spezifische Induktionsleistungen von abnormen Induktoren im Implantatversuch. Ann. Zool. Soc. Zool. Bot. Fennicae Vanamo. **6**. — 1940: Über die Leistungsspezifität der abnormen Induktoren im Implantatversuch bei Triton. Ann. Acad. Sci. Fennicae **55**. — 1939, TRURNIT, H. J.: Schwankungen des Energiewechsels während der Zellteilung. Naturwiss. **27**, 805. — 1933, TUNG, TI-CHOW: Recherches sur la détermination du plan médian dans l'œuf de *Rana fusca*. Arch. Biol. **44**. — 1933, TYLER, A.: On the energetics of Differentiation. A comparison of the oxygen consumption of «Half» and Whole embryos of the sea-urchin. Pubbl. Staz. Zool. Napoli **13**. — 1935: On the energetics of differentiation. II. A comparison of the development of giant and of normal sea-urchin embryos. Biol. Bull. **68**. — 1936: On the energetics of differentiation. III. Comparison of the temperature coefficients for cleavage and later stages in the development of the eggs of some marine animals. IV. Comparison of the rates of oxygen consumption and of development at different temperatures of eggs of some marine animals. Biol. Bull. **71**. — 1937a: On the energetics of differentiation. V. Comparison of the rates of development and of oxygen consumption of tight membrane and normal echinoderm eggs. J. exp. Zool. **76**. — 1937, TYLER, A., and HOROWITZ, N. H.: The action of certain substituted phenols on marine eggs in relation to their dissociation. Proc. Nat. Acad. Sci. **23**, USA. — 1937, TYLER, A., and HUMASON, W. D.: On the energetics of differentiation. VI. Comparison of the temperature coefficients of the respiratory rates of unfertilized and of fertilized eggs. Biol. Bull. **73**. — 1938a, TYLER, A., and HOROWITZ, N. H.: The activities of various substituted phenols in stimulating the respiration of sea urchin eggs. Biol. Bull. **75**. — 1938b: The respiration and fertilizable life of *Arbacia* eggs under sterile and nonsterile conditions. J. exp. Zool. **79**. — 1923, VON UBISCH, L.: Das Differenzierungsgefälle des Amphibienkörpers und seine Auswirkungen. Roux' Arch. **52**. — 1924: Über den Einfluß verschiedener hoher Temperaturen auf die Bildung der Linse von *Rana fusca*, *Rana esculenta* und *Bombinator pachypus*. Z. Zool. **123**. — 1925: Entwicklungsphysiologische Studien an Seeigeln. III. Die normale und durch Lithium beeinflusste Anlage der Primitivorgane bei animalen und vegetativen Halbkeimen. (*Echinocyamus pusillus*.) Z. Zool. **124**. — 1929a: Über Lage, Entwicklung, Induktionswirkung und Funktion von Chorda und Hydrocöl. Verh. Dtsch. Zool. Ges. — 1929b: Über die Determination der larvalen Organe und der Imaginalanlage bei Seeigeln. Roux' Arch. **117**. — 1931a: Untersuchungen über Formbildung mit Hilfe experimentell erzeugter Keimblattchimären von Echinodermenlarven. Roux' Arch. **124**. — 1931b: Über Keimblatt-Chimären. Verh. Dtsch. Zool. Ges. — 1933: Formbildungsanalyse an Seeigellarven. Naturwiss. **21**. — 1934: Untersuchungen über Formbildung. VI. Roux' Arch. **131**. — 1935: Ergebnisse der Chimärenforschung an Seeigellarven. Forsch. u. Fortschr. **7**. — 1936: Über die Organisation des Seeigelkeims. Roux' Arch. **134**. — 1937a: Die normale Skelettbildung bei *Echinocyamus pusillus* und *Psammechinus miliaris* und die Bedeutung dieser Vorgänge für die Analyse der Skelette von Keimblatt-Chimären. Z. Zool. **149**. — 1937b: Untersuchungen über Formbildung. VIII. Roux' Arch. **137**. — 1938: Eine vergleichende Studie über die Organisation des Keimes von Seeigeln, Amphibien und Aszidien. Biol. Zbl. **58**. — 1940: Über die Rolle von Selbstdifferenzierung, Induktion und Selbstregulation bei Amphibien, Seeigeln und Aszidien. Z. wiss. Zool. **153**. — 1933, UMANSKI, E.: Über d. Induktionsverm. d. Regenerationsblast. Zool. Anz. **104**.

1932a, VINTEMBERGER, P.: Sur les résultats de l'autodifférenciation de l'un des quatre premiers blastomères de l'œuf de Grenouille rousse, dans le cas particulier où ce blastomère renferme le segment moyen du croissant gris. C. R. Soc. Biol. (Paris) **109**. — 1932b: Sur l'étendue minimum du segment de croissant gris que doit renfermer l'un des deux premiers blastomères, dans l'œuf de Grenouille rousse. C. R. Soc. Biol. (Paris) **109**. — 1932c: Sur les résultats de la destruction par irradiation localisée, dans l'œuf de Grenouille rousse de l'un des quatre premiers blastomères, dans le cas où celui-ci renferme la région centrale du croissant gris. C. R. Soc. Biol. (Paris) **109**. — 1933a: Sur les résultats de la destruction, par irradiation localisée des deux ou des quatre macromères du stade à huit cellules, dans l'œuf de *Rana fusca*. C. R. Soc. Biol. (Paris) **112**. — 1933b: Sur la position des principales ébauches présomptives par rapport au troisième plan de segmentation, d'après les résultats d'irradiations localisées à deux ou quatre des huit premiers blastomères, dans l'œuf de *Rana fusca*. C. R. Soc. Biol. (Paris) **112**. — 1933c: Résultats de la suppression du blastopore, chez *Rana fusca*, par irradiation localisée à l'hémisphère inférieure de la blastula, et la théorie de l'origine blastoporal du dos de l'embryon. C. R. Soc. Biol. (Paris) **112**. — 1934a: Sur la situation de l'ébauche chordale présomptive avant le creusement du blastocèle, dans l'œuf de *Rana fusca*. C. R. Soc. Biol. (Paris) **115**. — 1934b: Expériences de destruction des Micromères de l'œuf de *Rana fusca* au Stade VIII et interprétation des résultats par la méthode des colorations vitales localisées. Arch. Biol. **45**. — 1936a: Sur les résultats de transplantations précoces de la région organisatrice présomptive dans l'œuf de *Rana fusca*. C. R. Soc. Biol. (Strasbourg) **73**. — 1936b: Sur le développement comparé des micromères de l'œuf de *Rana fusca* divisé en huit: a) après isolement, b) après transplantation sur un socle de cellules vitellines. C. R. Soc. Biol. (Paris) **122**. — 1938: Sur les résultats de la transplantation d'organiseurs d'étendues différentes, chez *Rana fusca*, dans la région blastoporale ventrale. C. R. Soc. Biol. (Paris) **127**. — 1913, VOGT, W.: Über Zellbewegungen und Zelldenerationen bei der Gastrulation von Triton cristatus. I. Untersuchung lebender Embryonalzellen. Anat. Hefte **144**. — 1922a: Operativ bewirkte «Exogastrulation» bei Triton und ihre Bedeutung für die Theorie der Wirbeltiergastrulation. Erg. H. Anat. Anz. **55**. — 1922b: Projektion von Serienaufnahmen der Tritonentwicklung nach operativer Entfernung des Dachs der Furchungshöhle. Erg. H. Anat. Anz. **55**. — 1925: Gestaltungsanalyse am Amphibienkeim mit örtlicher Vitalfärbung. I. Teil: Methodik. Roux' Arch. **106**. — 1926: Die Beziehungen zwischen Furchung, Hauptachsen des Embryo und Ausgangsstruktur im Amphibienembryo, nach Versuchen mit örtlicher Vitalfärbung. Sitz. Ber. Ges. Morph. und Phys. München **37**. — 1927: Über Hemmung der Formbildung an einer Hälfte des Keims. (Nach Versuchen an Urodelen.) Erg. H. Anat. Anz. **63**. — 1928a: Mosaikcharakter und Regulation in der Frühentwicklung des Amphibieneis. Verh. Dtsch. Zool. Ges. **32**. Vers. München. — 1928b: Ablenkung der Symmetrie durch halbseitige Beschleunigung der Frühentwicklung (nach Versuchen an Rippenmolch- und Axolotlkeimen). Erg. H. Anat. Anz. **66**. — 1929a: Chorda, Hypochorda und Darmotoderm bei anuren Amphibien. Verh. Anat. Ges. **38**. Vers. Erg. H. Anat. Anz. **67**. — 1929b: Gestaltungsanalyse am Amphibienkeim mit örtlicher Vitalfärbung. II. Gastrulation und Mesodermbildung bei Urodelen und Anuren. Roux' Arch. **120***. — 1939: Die Rumpfschwanzknospe bei Amphibien und die Theorie der sekundären Körperentwicklung. Anat. Anz. **88**, Erg. H. — 1930, VOGT, W., und BRUNS, E.: Experimente über das Regulationsvermögen der Blastula von Triton taeniatus und Bombinator pachypus. Roux' Arch. **122**. — 1933, WADDINGTON, C. H.: Heterogony and the chemical ground-plan of animal growth. Nature. — 1936: A failure of induction in normal development. J. exp. Biol. **13**. — 1938: Studies on the nature of the amphibian organization centre.

* Zusammenfassende Darstellung mit ausführlichem Literaturverzeichnis.

VII. Evocation by some further chemical compounds. Proc. roy. Soc. Lond. **125**. — *1939*: Order of magnitude of morphogenetic forces. Nature (Lond.). — *1933*, WADDINGTON, C. H., NEEDHAM, J., and NEEDHAM, D. M.: Physico-chemical Experiments on the Amphibian organiser. Nature. — *1934*, WADDINGTON, C. H., NEEDHAM, C. H., NOWINSKI, W. W., and NEEDHAM, D. M.: Active principle of the Amphibian organisation centre. Nature. — *1935*, WADDINGTON, C. H., and NEEDHAM, D. M.: II. Induction by synthetic polycycle hydrocarbons. Proc. Roy. Soc. **117** (London). — WADDINGTON, C. H., NEEDHAM, J., NOWINSKI, W. W., and LEMBERG, R.: Studies on the nature of the Amphibian organization centre. I. Chemical properties of the evocator. Proc. Roy. Soc. **117**. — *1936*, WADDINGTON, C. H., NEEDHAM, J., NOWINSKI, W. W., LEMBERG, R., and COHEN, A.: Further experiments on the chemistry of the evocator. Proc. R. Soc. London **120**. — *1936*, WADDINGTON, C. H., and WOLSKY, A.: The occurrence of the evocator in organisms which possess no nerve cord. J. exp. Biol. **13**. — *1936*, WADDINGTON, C. H., NEEDHAM, J., and BRACHET, J.: Studies on the nature of the Amphibian organization centre. Proc. R. Soc. London **120**. — *1936*, WADDINGTON, C. H., and NEEDHAM, J.: Evocation, individuation and competence in amphibian organiser action. Proc. Acad. Wetensch. (Amsterdam) **39**. — *1933*, WANG, SHI CHEN: Die regulative Entwicklung dorsolateraler Verbandskeime von Triton taeniatus. Roux' Arch. **130**. — *1932*, WATERMAN, A. J.: Effects of isotonic salt solutions upon the development of the blastula of the sea-urchin, *Paracentrotus lividus*. Arch. Biol. **43**. — *1934*: Further studies of exogastrulation in the sea-urchin. Biol. Bull. **67**. — *1928*, WEBER, H.: Über Induktion von Medullarplatte durch seitlich angeheilte Keimhälften bei Triton taeniatus. Roux' Arch. **113**. — *1934*, WEHMEIER, E.: Versuche zur Analyse der Induktionsmittel bei der Medullarplatteninduktion von Urodelen. Roux' Arch. **132**. — *1926*, WEIGMANN, R.: Zur Kenntnis des grauen Halbmondes und der Entstehung der Bilateralität im Ei von *Rana fusca*. Zool. Anz. **69**. — *1927*: Die Bestimmung der Mediane im Froschei. Z. wiss. Zool. **129**, 48–102. — *1935*, WEISS, P.: The so-called organizer and the problem of organization in Amphibian development. Physiologic. Rev. **15***. — *1939*: Principles of development. New York, Holt a. Comp.*. — *1935*, WERNER, B.: Das Strukturgefälle des Amphibienkeims und sein Nachweis in der Entwicklung des Zentralnervensystems von Triton alpestris. Roux' Arch. **132**. — *1926*, WESSEL, E.: Experimentell erzeugte Duplicitas cruciata bei Triton. Roux' Arch. **107**. — *1929*, WETZEL, R.: Untersuchungen am Hühnchen. Die Entwicklung des Keims während der ersten Bruttag. Roux' Arch. **119**. — *1931*, WHONG, S. H.: On the formation of cell bridges in the development of the egg of *Dendraster eccentricus*. Protoplasma **7**. — *1940*, WILBUR, K. M.: Effects of colchicine upon viscosity of the *Arbacia* egg. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **45**. — *1931a*, WINTREBERT, P.: La rotation immédiate de l'œuf pondu et la rotation d'activation chez *Discoglossus pictus* Otth, C.R. Soc. Biol. Paris **106**. — *1931b*: Sur l'existence d'une rotation d'épuration et d'une rotation de régulation dans l'œuf fécondé indivis de *Discoglossus pictus* Otth, et sur le mécanisme de leur détermination. C.R. Soc. Biol. Paris **106**. — *1931c*: La détermination du plan de symétrie bilatérale dans l'œuf de *Discoglossus pictus* Otth. C.R. Acad. Sci. Paris **192**. — *1931d*: La contractilité des cellules de l'embryon, instigatrice de la forme, facteur nécessaire du développement, chez les amphibiens. C.R. Acad. Sci. Paris **193**. — *1931e*: L'intervention nécessaire de phénomènes contractiles dans l'édification du germe des amphibiens aux périodes de changement de la forme Gastrula, Neurula, Têtard. C.R. Assoc. Anat. — *1932*: Les deux phases de la segmentation et la théorie du morcellement chez les Amphibiens. C.R. Acad. Sci. Paris **195**. — *1933a*: La rotation de régulation, ou rotation de concentration plasmique périnucléaire, dans l'œuf indivis des Amphibiens. C.R. Soc. Biol. Paris **114**. — *1933b*: La fonction enzymatique de l'acrosome

* Zusammenfassende Darstellung mit ausführlichem Literaturverzeichnis.

spermien du Discoglosse. C. R. Soc. Biol. Paris **112**. — *1933c*: L'intervention de l'œuf dans le dépôt et la constitution des enveloppes tubaires chez les Amphibiens (*Discoglossus pictus* Otth.). C. R. Acad. Sci. Paris **197**. — *1934*: La topographie et la valeur prospective des territoires d'ébauches présumées, à la fin de la blastula, chez le Discoglosse. C. R. Soc. Biol. Paris **115**. — *1922*, WITSCHI, E.: Überreife der Eier als kausaler Faktor bei der Entstehung von Mehrfachbildungen und Teratomen. Verh. Naturf. Ges. Basel **34**. — *1925*: Die Überreife des Eies als teratogenetischer Faktor. Verh. Dtsch. Zool. Ges., **30**, Vers. Jena. — *1930*: Experimentally produced Neoplasms in the frog. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. **27**. — *1934*: Appearance of accessory «organizer» in overripe eggs of the frog. Proceedings Soc. exp. Biol. a. Med. **31**. — *1929*, WITTMANN, CH.: Untersuchungen an Schultzeschen Doppelbildungen von *Rana fusca* und *Triton taeniatus*. Z. wiss. Zool. **134**. — *1929*, WOERDEMAN, M. W.: Experimentelle Untersuchungen über Lage und Bau der augenbildenden Bezirke in der Medullarplatte beim Axolotl. Roux' Arch. **116**. — *1930*: Versuche zur Verringerung der Sterblichkeit nach mikrochirurgischen Eingriffen am Amphibienkeim. Roux' Arch. **121**. — *1933a*: Über die chemischen Prozesse bei der embryonalen Induktion. Proc. Acad. Wetensch. (Amsterdam) **36**. — *1933b*: Embryonale Induktion durch Geschwulstgewebe. Proc. Acad. Wetensch. (Amsterdam) **36**. — *1933c*: Über den Glykogenstoffwechsel des Organisationszentrums in der Amphibiengastrula. Proc. Acad. Wetensch. (Amsterdam) **36**. — *1933d*: Über den Glykogenstoffwechsel tierischer «Organisatoren». Proc. Acad. Wetensch. (Amsterdam) **36**. — *1935*: Experimental analysis of some phenomena of fertilization and cleavage. Proc. Acad. Wetensch. (Amsterdam) **38**. — *1936*: Embryonic «induction» by chemical substances. Proc. Acad. Wetensch. (Amsterdam) **39**. — *1938a*: Embryonale Induktion und Organisation. Bio-Morphosis **1**. — *1938b*: Inducing capacity of the embryonic eye. Proc. Acad. Wetensch. (Amsterdam) **41**. — *1944*, WOKER, H.: Die Wirkung des Colchicins auf Furchungsmitosen und Entwicklungsleistungen des Tubifex-Eies. Rev. Suisse Zool. **51**. — *1936*, WOLSKY, A., TAZELAAR, M. A., and HUXLEY, J. S.: Differential acceleration in frog development. Physiol. Zool. **9**. — *1934*, WRIGHT, S., and WAGNER, K.: Types of subnormal development of the head from inbred strains of guinea pigs and their bearing on the classification and interpretation of vertebrate monsters. Am. J. Anat. **54**. —

1937, YAMADA, T.: Der Determinationszustand des Rumpfesoderms im Molchkeim nach der Gastrulation. Roux' Arch. **137**. — *1938*: Weitere Analyse der Determination der Haftdrüse bei *Rana nigromaculata*, mit einigen Bemerkungen über die Induktion anderer Kopforgane. J. Fac. Sci. Tokyo Imp. Univ. **5**. — *1939a*: Wechselseitige Induktion zwischen Medullaranlage und Ursegmentmaterial des Molchkeimes, dargestellt an zusammengesetzten Isolaten. Okajimas Fol. Anat. Japon **18**. — *1939b*: Über bedeutungsfremde Selbstdifferenzierung der präsumptiven Rückenmuskulatur des Molchkeimes bei Isolation. Okajimas Fol. Anat. Japon **18**. — *1939c*: Über den Einfluß von Wirtsalter auf die Differenzierung von verpflanztem Ursegmentmaterial des Molchembryo. Jap. J. Zool. **8**. — *1940*: Beeinflussung der Differenzierungsleistung des isolierten Mesoderms von Molchkeimen durch zugefügtes Chorda- und Neuralmaterial. Okajimas Fol. Anat. Japon **19**. —

1940, ZIMMERMANN, L., and RUGH, R.: Effect of age on the early development of the frog embryo. Anat. Rec. **78** and Suppl.

AUTORENREGISTER

Abkürzungen und Zeichen: A = Amphibien. E = Echinodermen. * hinter der Seitenzahl bedeutet Abbildung. Die Zahlen geben die Seitenzahlen an.

- ADELMANN: Zyklopie A 274
- ALDERMAN: Paarigkeit der Augenblasen A 274
- ANCEL und VINTEMBERGER: Befruchtungsreaktion A 163, Bestimmung der Symmetrieebene A 165
- ASTBURY: Nukleinsäure und Proteine 135
- BALINSKY: Entoderm der Gastrula A 228
- BALTZER: Bastardmerogone 297*
- BANKI: Grauer Halbmond A 162
- BARFURTH: Halbbembryonen A 192
- BARTH: Cephalin A 334
– Neurale Differenzierung A 215
– und GRAFF: Proteinextrakte A 328
- BAUTZMANN: Spaltung der Chordanlage A 247
– Somitenlose Chorda A 274
- BEATTY, DE JONG und ZIELINSKI: Methylenblau, Pyozyanin A 334
- BOEHRINGER: Bastardmerogon A 199
- BORN: Plasmasorten im Ei A 160
– Plasmaströmungen A 169, 170*
- BOVERI: Polarität E 59
– Strukturgefälle E 27
- BRACHET: Atmung A 339
– Blastulazellen, Pyroninfärbung A 196
– Enzyme des Ektoderms A 323
– Monojodazetat, Gastrulation A 342
– Nukleoproteide 303
– Ribonuklease A 329
– SH-haltige Proteine A 175
- BRACHET: SH-Reaktion A 303
– und JEENER: Plasten 335
– und RAPKINE: SH-Gruppen der Proteine A 330
- BRANDES: Ultravioletteinwirkungen A 318
- BRIGGS: Papillome A 365
- BUNGENBERG DE JONG: Coacervate 77
- BYTINSKI-SALZ: Präsumptives Neuralmaterial A 261
- CASPERSSON: Tumorgewebe, Nukleinsäuregehalt 368
- CHESLEY: Kurzschwänzigkeit bei der Maus 299
- CHILD: Gradiententheorie 27
- CHUANG: Erhitzung und Induktionsleistung von Organstücken A 325
– Leistungsspezifität toter Induktoren A 325, 327
- CITTERIO: Pyozyanin bei Rana A 317
- CLAUDE: Plasten 335
- CLOWES und KRAHL: Atmung und Furchung E 130
- COHEN: Li-Wirkung A 309
- DALCQ: Erklärung der Regionaldefekte A 309
– Buch 27
– Normogenese 23, 36
– Paragenese 36
– Précurseur A 180
– und HALTER: Darmkanal der Anuren 228

- DALCQ und PASTEELS: Einheits-Theorie der frühen Entwicklung 181
 – – Hypothese der morphogenetischen Potentiale 230
 – – Organisator A 356
 – – Quantitativ gestufte Zustände A 231
- DAN, YAMAGITA und SUGYAMA: Rindenschicht E 88
- DAVIS: Neuralrohr und Sterine beim Hühnerembryo 338
- DETWILER: Segmentale Anordnung der Spinalganglien A 276
- DUNN: Kernfaktoren im Determinationsgeschehen 298
- DÜRKEN: Neoplastische Entwicklung A 365*
- EPHRUSSI: Mitosezyklus E 43
 – Stoffliche Zusammensetzung während der Entwicklung E 129
 – Temperaturabhängige Beschleunigung E 44
- FANKHAUSER: Haploide Urodelenkeime 296
 – Schnürungsexperimente A 174
 – Zytasterkeime A 198
- FISCHER und HARTWIG: Atmung, Amblystoma 339*
 – und LEHMANN H.: Fettsäuren A 332
 – – Nukleoproteide, Nukleinsäuren A 328
- FÖRSTER und ÖRSTRÖM: Ventralseite E 123
- FREY-WYSSLING: Feinstruktur 30
 – Platin 30, 36
- FRIGGERI: Katalase A 350
- FRY: Mitosezyklus von *Arbacia* E 43
- GEIGY und PORTMANN: Larvale Morphogenese 226
- GILCHRIST: Warm-Kaltgefälle, Temperaturwirkungen A 346
- GIOLITTI: SH-Gruppen A 350
- GRAFFI: Tumoren 368
- HADORN: Bastardmerogone, Explantation und Transplantation 301
 – Letale Herde A 298
- HALL, E. K.: Kopfunterlagerung A 239
 – T. S.: Explantierte Fragmente A 311
 – Li-Wirkung und Temperatur A 315
- HEATLEY und LINDAHL: Glykogengehalt, *Gastrula* A 344
- HERBST: Li-Ionen E 100
- HERLANT: Chemische Empfindlichkeit und Mitosezyklus E 89
- HIS: Zitat 5
- HOADLEY: Supramaximale Temperaturen A 345
- HOLTFRETER: Affinität 26, A 281
 – Atypisch organisierte Induktionen A 248
 – Ektotermblasenexperiment A 320
 – Exogastrulation A 235
 – Exogastrulierende Keime A 283
 – Haftdrüsenbildung A 218
 – Induktionsstoffe A 323
 – Isoliertes Ektoderm A 258
 – Kombinierte Blasteme A 279
 – Materialdefekte A 247
 – Neuralfragmente A 285
 – Paramediane Seitenkappen der *Gastrula* A 236
 – Reaktion des isolierten Ektoderms A 258*
 – Regionalspezifische Induktionwirkungen des Embryos A 270
 – Thigmotaxis A 197
 – Topogenese 29, 278
 – – des Darmrohres A 282
 – – von Gastrulablastemen A 278
 – Totale Exogastrulae A 250
 – Züchtung kleiner isolierter Stücke der *Gastrula* A 213

- HÖRSTADIUS: Animale Halbkeime, Li-
bedingte Vegetativisierung E 109
- Gefälle E 60
 - Isolationsversuche E 57
 - Mitoserhythmus E 93
 - Schnürung E 68
 - Temperatur E 44
 - Transplantationsexperimente E 60
 - und WOLSKY: Dorsoventrale Organisation E 72
 - - Ventralseite E 73
- HUXLEY und DE BEER: Buch 27
- IVANOV: Dotterabbau A 304
- JENKINSON: Zentrifugierung von Froscheiern A 167
- KÖHLER: Gestalt 23
- KOHLSCHÜTTER: Gestaltete Gebilde 371
- LATINIK: Supramaximale Temperaturen A 345
- LEHMANN, F. E.: Entwicklungsstörungen im Kopfbereich, relativ unspezifisch A 314
- Gel- und Strukturbildung der Mitose beim Tubifexei 86
 - Invaginationsgrube A 289
 - Li-Behandlung der jungen Gastrula A 305*
 - Li-Wirkung, Kombination mit K-Ionen A 315
 - Materialdefekte A 247
 - Neuralplatte und Chordaanlage A 272*
 - Organisatordefekte und quantitative Induktionswirkung A 265*
 - Plasmabezirke, Axolotlei 159
 - Plasmatisches Grenzflächensystem A 183
 - Plasmaumlagerungen im Axolotlei A 172*
- LEHMANN, F. E.: Quantitative Induktionswirkungen A 265*
- Regionale Gliederung des Urdarmdaches A 234, 309
 - Rindfelder E 93
 - Segmentale Anordnung der Spinalganglien A 276
 - Temperatur und chemische Beeinflußbarkeit der Linsengröße A 349*
 - Terminologie der Entwicklungsmechanik 210
 - Topogenese 29
 - Umstimmbarkeit von Neural- und Epidermismaterial A 261
 - Zeitlich begrenzte Li-Behandlung A 307
 - Zentrales Nervensystem, Hauptregionen A 266
- LEHMANN, H.: Induzierende Stoffe durch fermentative Prozesse A 328
- LEVAN und ÖSTERGREN: Tumoren und Mitochondrien 368
- LILLIE: Segregation 79
- LINDAHL: Atmungsmessungen an Seeigelkeimen E 127
- Gefälle E 60
 - Rhodanid, animalisierte Keime E 113
 - Li-Behandlung und drei Reaktionsweisen E 100
 - Li-Wirkung phasenspezifisch E 106
 - Mikromerenbildung E 95
 - Partielle Exogastrulation E 53
 - Polare Dominanz E 66
 - Vegetativisierung E 102
 - Ventralseite E 72
 - und HOLTER: Keimfragmente und Atmung E 133
 - und STORDAL: Sulfationen und Seeigelentwicklung 118
- LINDERSTRÖM-LANG: SH-Gruppen 136

- LINDERSTRÖM-LANG und HOLTER:
Stoffwechselsysteme 31
- LOPASHOV: Mesodermfelder A 252
– Neuralinduktoren bei niederen
Temperaturen A 248
– Temperaturen und neurale Induk-
tion A 323
- MACHEMER: Umstimmbarkeit prä-
sumptiver Epidermis A 263
- MANGOLD: Induktionsvermögen der
Bereiche des Urdarmdaches A 267
– Neurale Differenzierungsten-
denzen A 250
– Pharynxmaterial A 289
– und SEIDEL: Riesenkeime A 194
– – Verschmolzene Furchungssta-
dien A 193
– und SPEMANN: Komplementäre
Induktion A 245
- MARSLAND: Gelstrukturen E 86
- MAYER, B.: Bildungsweise der Chorda
A 243
- MIESCHER: Zitat 5
- MIRSKY: Proteine E 134
- MONNÉ: Enchylema E 31, 36
– Rinde E 81
– Strukturveränderungen E 84
– Zellstrukturen E 30
- MOORE: Entwicklungstempo A 155
– Matrix E 41
– Permeabilität der interzellulären
Matrix E 99
– Temperaturtoleranz A 155
- MOSER: Rinde E 83
- MOTOMURA: Struktur der Rinde E 84
- NEEDHAM: Buch 27
– Chaotische Anormogenesen A 363
– Organisationsniveau 370
– O₂-Verbrauch, ventrales Ekto-
derm und Organisator A 341
- NIGGLI: Gestaltete Gebilde 371
- ÖHMAN: Respiratorische Koeffizien-
ten E 128
- PASTEELS: Anlagenkarten A 214
– Defektbildungen A 246
– Degradation der Randzonenlei-
stung A 233
– Gefälle im Chordamesoderm A 318
– Li-bedingte Hypomorphose A 314
– Li-Behandlung A 309
– Mikroaxie durch Zentrifugierung
A 167
– Rana, Pigmentkappe A 158
– Strömungsmeridian des weißen
Dotters A 171*
– Umschichtung des Eiinhaltes
A 166
– Zwangslage A 164*
- PEASE: Ausbildungsgrad der Gel-
strukturen E 86
– Dorsoventrale Organisation E 121
– Lage der Ventralseite und Fer-
mentgifte E 124
- PENNERS und SCHLEIP: Schultzesche
Doppelbildungen A 188
- PETER: Temperatur E 43
- PIEPHO: Lokalisierte Stoffwechseler-
schiedenheiten A 343
- POLLISTER und MOORE: Normen-
tafeln A 150
- RANZI und FALKENHEIM: Reduktions-
gradienten E 133
– und TAMINI: Rhodanidkeime
A 317*
- RAPKINE: SH-Gruppen E 135
– SH-haltige Proteine 329
- RAVEN: Differenzierungspotenz 211
– Dorsale Urmundlippe A 241
– Terminologie der Entwicklungs-
mechanik 210
- RIES: Platten 31
- ROSIN: Zellen der Neuralleiste 293
- ROTMANN: Induktoren mehrerer Re-
gionen A 327
– Kritik an der Theorie von DALCQ-
PASTEELS 181
– Stadieneinteilung A 149

- RUNNSTRÖM: Atmungsintensität und Mitosen E 129
 – Rinde E 83
 – Schutzwirkung der K-Ionen E 113
 – Zellstrukturen E 30
 – HÖRSTADIUS und LINDAHL: Gefällehypothese E 60
 – und THÖRNBLÖM: Pyozyanin E 114
 RUUD: Fragmente A 193
- SCHECHTMAN: Furchung A 184*
 – Ingression A 185
 SCHMIDT J. W.: Feinstruktur 30
 – 36
 SCHÖNMANN: Bastardkernige Keime A 198*
 – Kernvolumen A 197
 SEIDEL: Determinationsprozeß und Topogenese, Insekten 29
 – Determinative und formbildende Vorgänge 277
 – Regulationsvermögen bei niedriger Temperatur, Insekten 348
 SHEN: 2-3-5-6-Dibenzanthracen- α - β -endosuccinat A 334
 SHUMWAY: Normentafeln A 150
 SPEMANN: Einsteckexperiment A 320
 – Gewächse A 365
 – Gradiententheorie 27
 – Organisator A 210, 232, 356
 – Region des Wirtes A 239
 – Schnürungen A 173
 – Transplantationsexperimente des Marginalplasmas A 192
 STAUFFER: Haploide Keime vom Axolotl 296
 STRETT: Mikromeren, nicht differenzierungsfähige A 195
 – Schnürungsexperimente A 174
 SUZUKI: Defektbildungen A 246
- TÖNDURY: Furchungsvorgänge A 200
 – Sterine und Neuralplattenbildung A 337*
 – Umwandlung von Randzone in Ektoderm A 241
 TYLER: Topogenese und Energiebedarf E 130
- UBISCH v.: Animale Hälften und Ligemische E 104
- VINTEMBERGER: Anlagenmaterial des Organisatorbereiches A 187
 – Isolierte Mikromeren des Achtzellenstadiums A 194
 VOGT: Alterschimären A 346
 – Exogastrulation A 289
 – Invaginationsgrube A 289
 – Topogenese A 29
 VOTQUENNE: Defektbildungen A 246
- WADDINGTON: Polyzyklische Kohlenwasserstoffe A 332
 – und NEEDHAM: Kompetenz 211
 WEHMEIER: Induktionsstoffe A 323
 WEISS, PAUL: Buch 27
 WETZEL: Formgeschichte 22
 – Materialgeschichte 22
 WRIGHT: Kopfddefekte Meerschweinchen 299
 WINTREBERT: Inframinimale Temperaturen A 345
 WITSCHI: Überreife Froscheier, Mißbildungen A 364
 WOLSKY: Dorsoventrale Organisation E 72
 – Ventralseite E 73
- YAMADA: Mesodermmantel, dorsoventrales Gefälle A 251*
- ZIMMERMANN und RUGH: Papillome A 365

SACHREGISTER

Abkürzungen und Zeichen: A = Amphibien, E = Echinodermen, * hinter der Seitenzahl bedeutet Abbildung. Die Zahlen geben die Seitenzahlen an. Weitere Hinweise s. auch Terminologie S. 373 ff.

- Affinität 29, E 96, A 281
 – interfaziale 29, A 284
 – intrablastematische 29, A 284
 – negative 29, A 284
 – positive 29, A 281
 – und Determination E 96, 97*
 – und Ektoplasma 362
 – und Neoplasmen 367
- Alternanz der Differenzierungstendenzen E 77
- Alterschimären A 346
- Amphibien, normale Atmung 339
- Amphibien und Echinodermen, Vergleich 351
- Amphibienei, bilaterale Struktur 158, 159*
 – funktionelle Organisation 353
 – Plasmabereiche 157, 352
- Amphibienembryo, Organisation 145, 146*
- Andromerogone, heterosperme 296*
 – homosperme 296*
- Animale Anormogenese E 48, 49*, 51*
 – – durch Rhodanid E 113, 115*
 – Hälften, Entwicklungsleistungen E 71*, 67*
 – und vegetative Blastemfelder E 65
- Animaler Funktionszustand, Realisatoren 122
- Animalisierte Keime, Stoffwechsel E 132
- Animal-vegetative Organisation, stoffliche Empfindlichkeit E 124
- Animal-vegetatives System, Labilität E 117
- Anlagen präsumptive, beim Seeigelkeim 39
- Anlagenbezirke, Lageveränderungen während Furchung A 186
- Anlagenkarten der Amphibien-gastrula 214*
- «Anlagenmuster», Gastrula A 232, s. a. Muster der Blastemfelder
- Anormogenese 36
- Anormogenesen, animale E 48*
 – chaotische 363
 – organisierte 363
 – vegetative E 52*
 – durch Erbfaktoren 299
- Anuren, Normentafeln 150*, 152*, 153*
- Archenkephale Defekttypen A 235
 – Zone A 234
- Archenkephalon A 147
- Archenterales Blastem als Neuralinduktor A 243
- Areale, organogenetische E 76
- Aszidien, Eiplasmen 231*
- Atmung, Seeigelkeim E 128*
- Atmung und Ablauf der Furchung E 129
- Atmungsgrößen und Oberflächen A 339
- Atmungsvorgänge, Korrelation mit Formbildung E 127
- Atmungswerte und Primitiventwicklung A 339, 340*
- Augenblasen, Abschnürung A 285*, 286
 – Affinität A 286, 293
 – Topogenese A 273
- Basalmasse, Rückenmark A 274
- Bastardbefruchtungen und zyklische Störungen bei Fischen 299

- Bastardkombinationen, heterosperme
A 296, 297*
- Bastardmerogone, Determinations-
prozesse 301
– letale Blastula A 199, letale
Embryonen 296, 300*, 301
- Bilateralisierung, selbstorganisatori-
sche A 240
- Blastem 23, 41
- Blastematische Morphogenese 25
- Blasteme der Blastula und Neo-
plasmen A 366*
– Gesamtfunktion 370
– der Gastrula, Topogenese A 278
– – kombinierter A 279
– der Neurula, Topogenese A 284
- Blastemfelder 25
– der Gastrula, Chordatentypus 232
– induzierte A 360
– Phase der A 360
– plastische 25
– Plastizität 25
– primordiale A 360
- Blastemfeldorganisation als begren-
zender Faktor A 237
– der Gastrula und Eiplasmen A 230
- Blastemfragmente, asymmetrische
A 237
- Blastocoelflüssigkeit A 197
- Blastomere und Halbembryonen
A 192
– und ganze Embryonen nach
Zwangslage A 193
– Zwangslage A 188
- Blastomeren, Affinität A 197
- Blastula E 40
- Blastulabildung, normal A 148*
– histophysiologische Organisation
353
- Branchiostoma, Eiplasmen 231*
- Chaotische Anormogenesen und Stö-
rungen in der Topik der Induk-
tion 363
- Cholesterin 337*
- Chordamesoderm der Neurula 207*,
358
- Chordamesodermmantel, Segrega-
tionsvorgang 245*, 356
- Chorda und Mesoderm, Topogenese
290*
– Unterdrückung durch Li, Anuren
314
– Vergrößerung durch Pyozyanin
317*
- Chordamyotomaler Bereich A 226
- Colchicin und Gelstrukturen E 86
- Defekte, mosaikartige A 246*
- Defektkeime, harmonische A 234*,
236
- Determination, Begriff 26, A 211
- Determinationsgeschehen 27, E 140
– und stoffliche Einwirkungen 370
- Determinationsprozesse und Kern-
faktoren 301
- Determinator E 126, A 353
- Determinatorsystem A 202
- Deutenkephale Defekttypen A 235
– Zone A 234
- Deutenkephalon A 147*
- Differenzierung, qualitativ verschie-
dene und Blastemfelder 361
- Differenzierungspotenz E 211
- Differenzierungstendenz E 211
- Dominanz, polare E 66
- Dorsale Randzone, s. a. Marginalzone
A 226, A 278
– – Segregation A 245
- Dorsoventrale Organisation, Fest-
legung E 72, 73*
– stoffliche Beeinflussung E 124*
- Dottergradient A 182
- Dotterverbrauch, regionale Diffe-
renzen A 304
- Druck im Blastocoel E 99*
- Dunkelfeldring E 87*
- Ei des Branchiostoma, Plasmen 231

- Ei der Amphibien, Plasmasorten 181, 352
 – der Aszidien 231
 Eifragmente, geschnürte A 173*
 Einheit, suprazelluläre 369
 Einheitsleistung, kombinatorische 57
 Einsteckexperiment E, A 267*, 320
 Eiorganisation, relativ stabile A 178
 Eipolarität, Umstellung durch Zwangslage A 166
 Eirinde, zweischichtiger Aufbau E88*
 Eistruktur, Gastrulation und Embryobildung A 177
 – Umstimmbarkeit A 179
 Ektoderm, Flächenvergrößerung A 291
 – Funktionen 357
 – Entoderm und Bindegewebsanlage A 281*
 – und Entoderm, Topogenese A 280*
 – als Organisatorgewebe induziert A 241
 – und dorsale Randzone A 282
 Ektodermale Organe, Lage bei der – Neurula 209*
 Ektodermbereich, Differenzierungsleistungen A 215
 Ektodermblasenexperiment A 322
 Ektodermisierung der Randzone A 242
 Ektodermisolate, neurale Differenzierung A 215,
 – Topogenese 278
 Embryonalanlagen sekundäre, Vollkommenheitsgrad A 238
 Embryonale Grundgestalt 24
 – Struktureinheiten 23
 Endoplasma 30
 Energiebedarf der Topogenese E 131
 Entoderm, Differenzierungsleistungen 222*
 – Funktionen A 354
 – und Ektoderm A 280*
 – und Randzone A 283
 Entoderm und Topogenese A 279, 289, 294
 Entwicklungsmechanik E 47
 – Terminologisches 210
 Entwicklungsmechanische Forschung 21
 Entwicklungstempo, artspezifisches und Temperatur 155*
 Epidermales Blastemfeld, Entwicklung A 263
 Exodarm E 57
 Exogastrula E 53, A 249*, 283
 Exogastrulation, Li-bedingte 101
 Feld s. Blastemfeld
 Flimmerepithel, Muster E 54
 Fragmentierte Furchungsstadien, Entwicklungsleistungen A 193
 Funktionskomplex, morphogenetischer E 66, A 212
 Funktionszustand, morphogenetischer E 59, A 211
 Funktionszustände, transformierbare 361
 – verwandte 361
 Furchung, Bildung der Zellwände A 184*
 – Materialverlagerungen A 185
 – normale E 38*, A 148*
 Furchungsmodus und Entwicklungstypus des Pluteus E 94, 95*
 Furchungsmuster 38*
 – und Rinde E 94*
 Furchungsteilungen, Hemmung durch Sexualhormone A 200*
 – und Strukturveränderungen der Eirinde E 84, 85*
 Furchungstypus 93*
 Furchungsvorgänge und Zytochromoxydase E 130
 Gastrula, Blastemfelder und Blastemfeldorganisation A 225, 229
 Gastrulaeinstülpung und Druck im Blastocoel E 99*

- Gastrulation, normale Topogenese
A 149*, 204*, 205*, 206*, 288ff.
- Gefälle E 60
- Gefälle, SH-Proteine, Nukleoproteide
A 304
- Gefälleordnung und Stoffzufuhr E 79
- Gefällestabilisierung E 80
- Gefällesystem A 230
- Gehirn, Massenverteilung A 273
- Gelbildung und Colchicin E 86
- Gelstrukturen und hohe hydrostatische Drucke E 86
- Gestalten 23, 371
- Gestaltlehre 23, 371
- Gleichgewicht, normogenetisches E 64
- Glykogen, regionale Verteilung
A 344*
- Gradiententheorie 27
- Granula als Mitochondrien 336
– von Brachet 335
- Grauer Halbmond A 161*, 162*
– – Strömungsmeridian A 170, 171*
– – und Organisator A 187*
- Grenzflächensystem, ektoplastisches A 186*
- Haftdrüse, Differenzierung A 216
- Halbkeime, mediane A 235
- Harmonische Defektkeime A 236
- Hefenukleinsäure 328*
- Histophysiologische Organisation der Blasteme A 202
- Hohe hydrostatische Drucke und Gelstrukturen E 86
- Hypermorphose, marginale A 316
- Hypomorphose, marginale A 168*
- Implantat, Regionalität A 239
- Induktion durch Fettsäuren A 332
– – polyzyklische Kohlenwasserstoffe A 331*, 333*, 334
– komplementäre A 241, A 245
– neurale, Rolle von Nucleinsäuren und Proteinen 328
- Induktionsleistungen, komplementäre A 240*, 241*
– regionalspezifische A 266, 268*, 326*, 327*
- Induktionsstoffe in Wirbeltierorganen 323
– und Fermente des Wirtes 329
- Induktionsvermögen, regionale Staffelung A 269*
– und Nucleinsäuregehalt 329
- Induktionswirkungen der mesodermalen Rumpffelder A 270, 271*
– der Mikromeren E 65, 74
- Induktoren und Hühnerembryonalextrakt 325
– regionalspezifische Wirkungen 321*, 325
– Ribonuklease 329
- Induzierbarkeit, neurale des Ektoderms, phasenspezifisch A 258*, 259
- Ingression der Furchen A 185
- Innere Randzone A 227
- Intermediäre Typen, Seltenheit A 236
- Interzelluläre Matrix und Gastruleinstülpung E 98
- Intestinaler Bereich A 227
- Isolationsversuche E 48
- Kaudale Defekttypen A 235
- Kaudale Zone A 234
- Kernplasmakombinationen, abnorme A 198, 199*
- Kombinative Einheitsleistung E 57
- Kompetenz 211
– neurale 257, 264*
- Körperform von Anormogenesetypen E 55
- Kurzschwänzigkeit bei der Maus 299
- Leichte Substanz (Précurseur) A 180
– SH-Reaktion A 176
- Letalität, physiologische A 222
- Li-behandelte animale Hälften E 104*
– Keime, Stoffwechsel E 131

- Li-Behandlung Anuren 309
- Echinodermen 100, 101*, 103*
 - und Selbstorganisation 306
 - und sensible Phase E 108, 110*
 - Triton 305
 - Wirkung auf Wundverschluß 311
- Li-Wirkung, archenkephale Anormogenesen als unspezifische Folgen A 314
- auf animalisierte Keime E 116, 117*
 - - Explantate 311
 - Hemmung E 113
 - Organisator A 312
 - Phasenspezifität E 105, 106*
 - relativ unspezifische Folgen 314
 - und andere Ionen A 315
 - und physiologische Faktoren E 112
 - und Temperatur A 315
- Linsengröße bei Rana 347*, 348*, 349*
- Lipochondrien 31
- Lipoide während der Befruchtung E 83
- Lysozithin, Empfindlichkeit der Seeigeleier gegen L. 91
- Makromeren E 39
- Marginale Segregationsprozesse, zweiphasischer Verlauf 319
- Marginalisierung des Ektoderms A 242
- Marginalplasma A 160*
- Embryonalachse A 178
 - Menge A 191*
- Marginalzone (s. a. Randzone), als einheitliches Gefällesystem 318
- Matrix, interzelluläre 30, E 87, A 202
- Oberflächeneigenschaften und Affinität 362
- Mesoderm der Neurula, als Blastemfeld A 251*
- - normal 209*
- Mesodermterritorien, regionalspezifisches Muster A 252
- Mesomeren E 39
- Mesoviszeraler Bereich A 227
- Mikroaxie A 167, 168*
- Mikromeren E 39
- induzierende Wirkungen von E 64, 69
 - isolierte, Rana 194
- Mitochondrien 31
- und chemisch erzeugte Tumoren 368
- Mitoserhythmus und Furchungstypus E 93
- Mitosezyklus, Arbacia E 43*
- chemische Empfindlichkeit E 90, 91*
- Morphogenese, blastematische, zelluläre oder proliferative 25
- Muster der Blastemfelder A 232
- Neoplasmen, experimentelle Erzeugung A 364*
- infiltrierende A 366*, 368
- Nervenrohr, Gestaltung 273*
- Neurale Differenzierungstendenzen, Auftreten u. Verstärkung 259*, 260*
- Induktion als Auslösungsreaktion 357
 - - und Temperatur A 323
 - Induktionswirkung, Methode zur Prüfung A 268*, 320, 321*, 322*, 324*
 - Kompetenz A 357
- Neuraler Funktionszustand A 357
- Neurales Blastemfeld, Abgrenzung A 260*, 261, 262*
- Neuralinduzierende Tendenzen, Lokalisierung A 224*, 268*
- Neuralplatte 272*
- Topogenese A 272*, 285*, 292
 - Topogenese mit Myotomen oder Chorda 273*, 275*, 287*
- Neuralsystem der Neurula A 359

- Neuroepidermaler Bereich A 225
 – – Determinationsgeschehen 216*, 257*
- Neurogenese und Plasten 335, 337
 – Prinzipien 276
 – Reduktion und Oxydation der SH-Proteine 330
- Neurulation A, normal 149*
- Normentafeln, Amphibien 148*
 – Echinodermen 39*
- Normogenese, Grundbegriffe 23
 – von Gastrula und Neurula A 203
- Normogenetisches Gleichgewicht E 57
- Nukleinsäuren und Induktionsgeschehen 328*
- Nukleoproteide, Pyroninfärbung A 303
- Organisationsniveau, Eigengesetzlichkeit 370
- Organisationszentrum als marginodorsales Blastem A 243
- Organisator A 210, 254*
 – regionale Gliederung A 225
 – Regulationsvermögen und Topogenese A 256, 254*
- Organisatorbereich A 232
- Organisatorblastem, Induktion und Regulation A 233, 244*, 254*
- Organisatorfragmente, gastrulationsunfähige A 248
- Organisatorfunktion, neoplastische Entwicklung 367
- Organisatorleistung, topogenetische Grundlagen A 248
 – Prinzipien A 253, 254*
 – Regulations- und Mosaikcharakter A 256
- Organogenetische Alternanz A 360
- Organogenetischer Verwandtschaftsbereich A 229
- Paracentrotusei, Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung E 129
- Pharyngealer Bereich A 227
- Phasenspezifische Änderungen der Entwicklungsleistung E 67
 – Empfindlichkeit des Organisatorbereiches 307
 – Wandlung des Organisatorbereiches A 243, 244*
- Phasenspezifität E 106, A 319
- Pilocarpin E 125*
- Plasma, marginales A 161
 – vegetatives A 161
- Plasmaumlagerungen im Axolotlei 172*
- Plasmen des Eies s. Eiplasmen
- Plasten 31, 335
 – Eigenschaften 335
 – als Realisatoren 337
- Plastin 30, 36
- Pluteus, Skelettanormitäten 54
- Pluteuslarve 35*
- Polare Dominanz E 66
- Polarität 37
 – Umstimmung durch Schwerkraftwirkungen A 188, 189*
- Potentiale, morphogenetische A 230
- Präsumptive Anlagen 39
- Précurseur (leichte Substanz) 180
- Primitivorgane 24, E 42
- Primitiventwicklung 24
- Prinzipien, physiologische, des Determinationsgeschehens A 361
- Proliferative Morphogenese 25
- Proteine, chemische Reaktionsfähigkeit 135
 – strukturbildende, beim Seeigelkeim 134
- Pyozyanin und animale Anormogenese E 114
 – und Chordavergrößerung 317
- Qualitativ verschiedene Differenzierung und Blastemfelder 361
- Randzone als Ektoderm A 242

- Randzone Degradation der Organisation A 233
- Funktionen A 355
 - Gastrulation A 290
 - in Verbindung mit Entoderm A 249*
- Randzonenbereich, Differenzierungsleistungen, Anuren 218*, 221*
- Urodelen 219*, 220*
- Randzonendefekte A 233
- Rang der Leistung und stoffliche Faktoren A 252
- Rangordnung der Bereiche im Mesoderm 252
- Reaktionsweise des Ektoderms, autonome und phasenspezifische Veränderungen A 257
- Realisator E 126
- Realisatorapparat A 202
- Realisatorsystem A 354
- Reduktionsvermögen, regionale Verteilung A 343*
- Regionalität, Bedeutung für Isolatentwicklung A 230
- des Wirtskeims A 239
- Regulationsvermögen und Topogenese A 248
- Respiratorische Quotienten der dorsalen Lippe A 341, 342*
- Rhodanid beim Amphibienkeim 317
- Rhodanid- oder Jodidionen, phasenspezifische Wirkung E 116
- Rhodanidbehandlung des Echinodermenkeims E 113
- Riesenkeime A 194
- Rinde E 37
- Rindensfeld, dorsoventrales A 182
- Rindenschicht des Seeigeleies E 81
- und animal-vegetative Blastemfelder E 84
- Rindenveränderungen E 83
- Rückenmark, Formbildung A 274
- Sauerstoffzufuhr und Topogenese E 129
- Schnürung von Seeigelkeimen 68*,
- von Amphibienkeimen 173*
- Seeigelei, Struktur 82*
- Seeigelentwicklung, zeitlicher Verlauf 41
- Segregation 212
- dichotome E 77
 - Prinzipien E 141, A 360
 - quantitativ bestimmt A 360
- Selbstorganisation E 79
- symmetrische A 244
 - topogenetische A 283*
- SH-Gruppen und Temperatur A 350
- in embryonalen Geweben 136
- SH-haltige Proteine in Eiern von Triton cristatus A 175*, 304*
- – und Induktion 329
- SH-Proteine und topogenetisches Kräftespiel 303
- Skelett und seine Anordnung E 55
- nach Li-Behandlung 104*
- Spinalganglien, Entwicklung A 275
- und Somiten A 276
- Spinale Defekttypen A 235
- Zone A 234
- Stabilisierung der Feldorganisation E 141
- Sterine, Beeinflussung der Topogenese A 337
- Stoffliche Beeinflussung der Chordabildung A 305*
- – der Linsenbildung A 347*
- Stoffwechsel der dorsalen Urmundlippe A 339
- des ventralen Ektoderms A 339
 - und topogenetische Tätigkeit A 341, 343
 - von isolierten Keimteilen A 339
- Stoffwechselforgänge, regionalspezifische, beim Seeigelkeim 133
- Stoffzufuhr und Gefälleordnung E 79
- Stomodäum E 55
- Streuungsbreite E 62
- Strukturgefälle und qualitativ verschiedene Differenzierung 27

- Strukturgefälle, quantitatives 27
- Sulfatmangel und vegetativer Bereich
E 118, 119*
- Symmetrieebene, Bestimmung der
A 164, 165*
- Synophthalmie und Grad der Paarig-
keit der Augen A 274
- Temperaturkoeffizienten E 45
- Temperaturoptima 155*
- Temperatur und chemische Beeinfluß-
barkeit A 349
- und Entwicklungstempo E 44
 - und Fermentsysteme A 350
 - und Gefälle A 345
 - und Häufigkeit der Induktionen
A 248, 323
- Temperaturen, inframinimale A 345
- supramaximale A 345
- Tendenzen, Muster der E 57
- Teratome 363
- Terminologie der Entwicklungs-
mechanik 210, 373
- Territoriale Organisation des Embryos
A 256
- Testosteron und Neuralplattenbil-
dung A 337*
- Thigmotaxis A 197
- Thymonukleinsäure 328*
- Topik der Zellstrukturen 31
- Topische Exklusivität A 360
- Topogenese 28, 278
- Echinodermen
 - in rein entomesodermalem Ver-
band A 251
 - isolierter Blasteme A 278
 - Abweichungen der bei abnorm-
kernigen Keimen A 300*
 - und Sauerstoffzufuhr E 129
- Topogenetische Aktivität und Stoff-
wechsel E 130, A 344
- Tendenzen und Differenzierungs-
tendenzen 294
 - Vorgänge, Energiebedarf E 130
 - - Energiezufuhr 362
- Transplantationsversuche E 48
- Triton, Normalentwicklung A 148*
- Überreife des Zytoplasmas und Miß-
bildungen A 365
- Überschneidungszone E 59
- Urdarm E 57
- Urdarmdach, normal 207*
- quantitative Induktionswir-
kungen A 264, 265*
 - regionale Gliederung A 208*, 267,
268*
 - regionalspezifische Induktions-
leistungen A 267
 - topogenetische Wirkungen A 271
 - und Paarigkeit der Augenblasen
274
- Variabilität 22, E 47
- Variationsdiagramm der Li-bedingten
Vegetativisierung E 102*
- Vegetative Anormogenesen 52*
- Hälften, Entwicklungsleistungen
E 69, Regulationsvermögen E 75
- Vegetativisierung E 102
- Ventrale Defekttypen A 235, 173*
- Ventraler Determinator E 123
- - strukturelle Besonderheiten
E 123
- Ventralseite und Zentrifugierung
E 122*
- Vervielfachung von Organanlagen
E 105
- Verwandtschaftskreise, organogene-
tische A 229
- Wucherungen der Epidermis und Neo-
plasmen A 365
- Zellstrukturen 30
- Zelluläre oder proliferative Morpho-
genese 25
- Zentralnervensystem der Amphibien,
regionale Gliederung 266

- Zentrifugierung, Froscheier 166
– und dorsoventrale Organisation
E 121*, 122*
- Zuchtlösungen für Amphibienkeime
213
- Züchtung isolierter Stücke der
Gastrula A 213
- Zwangslage und Plasmaströmungen
im Amphibienei 169, 170*
- Zyklopie A 274
- Zytasterkeime A 198
- Zytochromoxydase E 130
- Zytoplasma, basophiles der Blastula
A 196*
- Zytoplasten 30
– und Determination 362
- Zytotropismus A 197