

DIE NORMALE ENTWICKLUNG DES MENSCHLICHEN AUGES

VON
GÜNTHER BADTKE

Mit 95 Abbildungen

19



58

VEB GEORG THIEME · LEIPZIG

**DIE NORMALE ENTWICKLUNG DES
MENSCHLICHEN AUGES**

VON

PROF. DR. MED. GÜNTHER BADTKE

DIREKTOR DER UNIVERSITÄTS-AUGENKLINIK

HALLE

MIT 95 ABBILDUNGEN

INHALTSVERZEICHNIS

I. Allgemeine entwicklungsgeschichtliche Vorbemerkungen	247
II. Erste Entwicklungsvorgänge am Auge	257
1. Sehgruben	257
2. Augenblase	258
3. Augenbecher	258
4. Augenbecherspalte	261
5. Becherrandkerben	262
6. Stielrinne und Schaltstück	262
7. Entwicklungsphysiologie der Becherspalte	265
8. Faltenbildungen der embryonalen Netzhaut	266
III. Die weitere Entwicklung des embryonalen und fetalen Auges	267
1. Netzhaut	267
a) Formale Genese der Netzhaut	267
b) Entwicklungsphysiologie der Netzhaut	274
2. Pigmentepithel des äußeren Augenbecherblattes	275
3. Die Entwicklung des Sehnerven	277
a) Sehnervenfasern	277
b) BERGMEISTERPAPILLE	279
c) Gliagewebe des Sehnerven	282
d) Mesodermales Septengewebe; Lamina cribrosa; Optikusscheiden	283
e) Markscheiden	283
f) Chiasma und Optikuswurzel	284
4. Linse	286
a) Formale Genese	286
b) Entwicklungsphysiologie	292
c) Linsenregeneration	295
5. Glaskörper und Zonula Zinnii	296
6. Entwicklung der Gefäße des Auges	299
a) Allgemeines und Ursprung der Gefäße	299
b) Tunica vasculosa lentis und Glaskörpergefäßsystem	301
c) Gefäße der Netzhaut und des Sehnerven	307
d) Gefäßsystem der Uvea	308
7. Entwicklung der Organe der Uvea	310
a) Allgemeine entwicklungsphysiologische Bemerkungen	310
b) Iris	312
c) Corpus ciliare	316
d) Aderhaut	321

8. Hornhaut	322
9. Vordere und hintere Augenkammer und die Organe des Kammerwinkels	328
10. Entwicklung des SCHLEMMschen Kanals	330
11. Sklera	332
a) Formale Genese	332
b) Entwicklungsphysiologie	335
12. TENONsche Kapsel und orbitales Fettgewebe	337
IV. Die Hilfsorgane des Auges	339
1. Augenlider	339
2. Tränenorgane	341
a) Tränen-drüse	341
b) Ableitende Tränenwege	343
3. Äußere Augenmuskeln	346
4. Nerven des Auges und der Orbita	347
5. Orbita	351
V. Die Größenverhältnisse des menschlichen Embryos und Feten; das Wachstum und die Formveränderungen des embryonalen bzw. fetalen Auges; die Lageveränderungen des fetalen Auges	352
Schrifttum	356

I. Allgemeine entwicklungsgeschichtliche Vorbemerkungen¹

In früheren Werken der ophthalmologischen Literatur über die Entwicklungsgeschichte des Auges beherrschte die deskriptive Darstellung, die Beschreibung der an Embryonen bzw. Feten der verschiedenen Altersstufen zu erhebenden Befunde und Einzelbilder die Form der Abhandlung. Die im mikroskopischen Bild nicht faßbaren inneren Vorgänge, die zur Entwicklung der unterschiedlichen Einzelbilder im Verlauf des embryonalen Lebens führen und den normal oder abnorm ablaufenden Entwicklungsvorgang bedingen, wurden kaum oder nur verhältnismäßig kurz erwähnt, da die experimentelle embryologische Forschungsweise der „Entwicklungsmechanik“ oder „Entwicklungsphysiologie“ noch jung war und erst begrenzte vorläufige Ergebnisse gezeitigt hatte. Inzwischen ist hier ein grundsätzlicher Wandel zu verzeichnen. Es hat sich die Anschauung durchgesetzt, daß Entwicklung fortlaufende Bewegung ist, die in ihrem Wesen nicht durch ein Aneinanderreihen von morphologischen Einzelbildern erfaßt werden kann, daß das mechanische, biologische und klinische Verständnis für das fertige normale oder abnorm gestaltete Organ nur durch die Kenntnis des gesamten dynamischen Entwicklungsablaufs mit allen darin enthaltenen biologischen, physikalischen und chemischen Prozessen zu gewinnen ist. Die großen Fortschritte der Entwicklungsmechanik, deren Begründung mit dem Namen WILHELM ROUX unlösbar verknüpft ist und die außerordentlich viel erfolgreiche Bearbeiter gefunden hat – es seien nur BRANDT, FISCHEL, F. E. LEHMANN, SPERMANN, MANGOLD, STARCK, ROTMANN, DRAGOMIROW und ihre Schüler genannt; andere ebenso erfolgreiche Forscher sind vor allem in den Literaturangaben der zusammenfassenden Werke aufgeführt –, haben uns eine neue Betrachtungsweise der „Normogenese“ und „Anormogenese“ gebracht und überaus fruchtbar auf Theorie und Klinik eingewirkt.

Außer der deskriptiven Darstellungsweise und der Entwicklungsmechanik, auf die als besonders wichtige embryologische Disziplin später noch näher eingegangen wird, haben sich mehrere wesentliche entwicklungsgeschichtliche Forschungsarten

¹ Herrn Professor LEWKE, Direktor des Anatomischen Instituts der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg danke ich für die freundliche Überlassung des Materials zu den Abbildungen 1, 6, 19, 20, 35, 36, 39, 42, 44.

Herrn Dozent Dr. VRABEC, I. Augenklinik der Universität Prag, danke ich für die freundliche Überlassung der Abbildungen 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 16, 26, 27, 28, 29, 31, 37, 38, 40, 41, 49, 51, 55, 56, 70, 72, 73, 84, 85, 86, 87, 91, 93, 94, 95.

ausgebildet, die von den zahlreichen Bearbeitern der Materie bei ihren Untersuchungen je nach persönlicher Einstellung und Arbeitsweise mehr oder minder bevorzugt wurden.

Einen breiten Raum nimmt im Schrifttum die vergleichende Embryologie ein, die durch Vergleich der einzelnen Entwicklungsphasen bei Mensch und Tier neue Erkenntnisse zu gewinnen sucht und neue Einblicke auch in das Geschehen der menschlichen Entwicklung vermittelt, die, isoliert betrachtet, uns nur ein unvollkommenes Mosaik von Einzelbildern ohne Einsicht in die eigentliche Natur der in der Entwicklung sich manifestierenden Lebensvorgänge geben würde.

Von besonderer Bedeutung für das Verständnis der normal ablaufenden Entwicklungsvorgänge, der „Normogenese“, ist die Untersuchung und Analyse der Mißbildungen und der abwegigen Entwicklung, die zur Ausbildung von abnormen Endbildern führt. Diese Disziplin, die sich mit der Untersuchung der „Anormogenese“ befaßt, trägt den Namen „Pathologische Embryologie“ und kann in vielen Fällen Rückschlüsse gerade auf Einzelheiten in der Normogenese des menschlichen Organismus gestatten, für den die experimentellen Methoden ja nicht anwendbar sind. So ergab sich z. B. aus der Betrachtung der Verhältnisse beim Aderhaut-Netzhaut-Kolobom schon frühzeitig die Einsicht, daß organisatorische Einflüsse des ektodermalen Augenbechers bestimmend für die normale Entwicklung der Aderhaut sind, daß überhaupt die mesenchymalen Organe des Auges in ihrer Entwicklung abhängig sind von der induktiv-formativen Leistung des normalen Augenbechers (HERBST, E. v. HIPPEL, SEEFELDER, HAGEDOORN, FISCHEL, LEPLAT u. a.). In neuerer Zeit wies mehrfach BADTKE auf diese Zusammenhänge hin, gelegentlich von Untersuchungen über die Myopiegenese, die Entwicklung des Ziliarkörpers, die Dysgenesis mesodermalis iridis et corneae u. a. Hierher gehören auch die neuerdings einen breiten Raum beanspruchenden Untersuchungen über exogene Keimschädigungen während der Schwangerschaft, z. B. durch Infektionskrankheiten und Intoxikationen des mütterlichen Organismus, die mannigfache Auswirkungen auf die Organentwicklung der Frucht zeitigen können.

Die theoretische Embryologie bezweckt die gedankliche Durchdringung der Einzelergebnisse der anderen entwicklungsgeschichtlichen Disziplinen und führt zur Aufstellung neuer Theorien über Normogenese und Anormogenese. Erst die geistige Verarbeitung und Zusammenfassung aller bekannten Fakten der Entwicklung verleiht durch ihre Schlußfolgerungen dem bunten Mosaik der vielfältigen Untersuchungsergebnisse Sinn und Leben und schafft die Voraussetzung für die praktische Verwertbarkeit. Daß einzelne solcher Theorien sich im Laufe der Zeit als unzulänglich oder irrig erweisen und durch neue Anschauungen ergänzt oder ersetzt werden müssen, ist dabei von untergeordneter Bedeutung.

Die soziale Embryologie hat die Aufgabe, die gefundenen theoretischen Erkenntnisse in die Praxis zu übersetzen und sie für das ärztliche Handeln nutzbar zu machen.

Als feststehende Erkenntnis müssen wir heute verbuchen, daß die bisherigen bedeutenden Erfolge der normalen und pathologischen Embryologie nur durch das Zusammenwirken aller entwicklungsgeschichtlichen Disziplinen erzielt wurden

und daß weitere neue Ergebnisse nur auf der Grundlage solcher komplexen Arbeitsweise, die ein Problem von allen Richtungen beleuchtet und untersucht, zu erwarten sind.

Vielfältig sind die entwicklungsmechanischen Faktoren, die die Anlage und Ausgestaltung des Sehorgans bedingen. Für ihr Verständnis ist es notwendig, einige entwicklungsphysiologische Grundbegriffe zu besprechen, die in der Gesamtentwicklung, wie in der des Auges immer wieder zur Wirkung kommen.

Der Begriff der Entwicklungsmechanik wurde von WILHELM ROUX geprägt. Diese Bezeichnung führte aber zuweilen zu Mißverständnissen, nämlich zu einer gewissen Überbewertung rein physikalisch-mechanistischer Prinzipien im Entwicklungsvorgang, deren Bedeutung zwar nicht geleugnet werden darf, die aber doch nur einen Teil der zur Anwendung kommenden Kausalfaktoren der Entwicklung darstellen. In der Entwicklungsgeschichte des Auges speziell ergab eine zu einseitige mechanistische Betrachtungsweise einiger morphologischer Phänomene der Normo- und Anormogenese des Auges irrtümliche Auffassungen von dem Wesen und der Bedeutung des Entwicklungsablaufes und gewisser normaler und abnormer fertiger Zustandsbilder; es seien hier die Theorien SONDERMANN'S von der Entstehung des SCHLEMM'Schen Kanals und der Ziliarfortsätze und einige Theorien über die Myopiegenese als Beispiele angeführt. Neben physikalisch-mechanischen Prinzipien kommen aber in der Entwicklungsgeschichte des Gesamtorganismus und seiner Einzelteile, wie die experimentelle Forschung erwiesen hat, vorzüglich topogenetische und chemische Faktoren zur Geltung, darüber hinaus auch solche biologischen Faktoren, für die sich eine Deutung aus der Mechanik oder Chemie bisher nicht sicher hat festlegen lassen. Es dürfte sich daher empfehlen, mit dem einengenden Begriffe der Entwicklungsmechanik zurückhaltend zu sein und der modernen Bezeichnung „Entwicklungsphysiologie“ den Vorzug zu geben, die alle Arten von Einzelfaktoren in sich schließt.

Umfangreiche Untersuchungen liegen vor zur Klärung der Frage, ob und inwieweit die Einzelteile des jungen Keims bei verschiedenen Tierarten eine selbständige, von äußeren Faktoren unabhängige Entwicklung erfahren, lediglich auf Grund eigener ihnen innewohnender Gestaltungspotenzen, und wie weit sie zu ihrer Differenzierung der Mitwirkung äußerer Faktoren irgendwelcher Art bedürfen. Die Frage nach der abhängigen Differenzierung und der unabhängigen, der eigengesetzlichen Selbstdifferenzierung beherrschte lange Zeit das Feld. Als Ergebnis der zahlreichen Untersuchungen stellte es sich schließlich heraus, daß ein prinzipieller Unterschied zwischen Präformation und Epigenese nicht existiert, daß beide Entwicklungsformen neben- bzw. nacheinander zur Geltung kommen, und daß der Zeitpunkt der Determination der einzelnen Keimbereiche bestimmend für die weitere Verlaufsart der Entwicklung ist.

Die Determination ist ein physiologisches Geschehen und bedeutet, daß zu einem gewissen Zeitpunkt die fernere Richtung, in der sich ein bestimmter Keimbezirk entwickelt, seine morphologische Differenzierung, festgelegt wird. Sind die Zellen des betreffenden Keimbereichs vorher pluri- oder omnipotent, d. h. wohnt ihnen die Fähigkeit zur Ausbildung vieler oder aller Organisationsformen inne, so wird diese Potenz durch das Determinationsgeschehen eingeengt, die determi-

nierten Zellen können sich nur mehr in bestimmter Richtung weiterentwickeln. Die prospektive Potenz, die vor der Determination größer ist als die prospektive Bedeutung des betreffenden Bezirks, entspricht nachher der prospektiven Bedeutung. Austauschexperimente, die in einem Stadium vor der Determination zu einer ortsgemäßen Weiterentwicklung des Transplantates im Wirtsorganismus führen, ergeben, nach vollzogener Determination ausgeführt, eine herkunftsgemäße Ausdifferenzierung des Transplantates.

Erfolgt nun die Determination schon in einem sehr frühen Stadium, etwa im Eistadium, so ist jeder Bezirk bereits der Morula in seiner weiteren Entwicklung festgelegt, es kann aus ihm nur noch das werden, wozu er determiniert ist. Wir sprechen dabei von Mosaikieiern, die nach Teilverlusten den entstandenen Defekt nicht mehr durch eine abgeänderte Entwicklung benachbarter Zellgruppen ausgleichen können und am Ende der Entwicklung entsprechende Organdefekte aufweisen. Tritt die Determination erst später ein, so können in frühen Stadien entstandene Zellverluste durch eine abgeänderte Tätigkeit benachbarter, ursprünglich zu anderen Zwecken vorgesehener Zellen ersetzt werden, das ausgereifte Tier weist keine Defekte auf; wir haben es mit einem sogenannten Regulationsei zu tun (DRIESCHS Versuche am Seeigelkeim 1891, SPEMANN'S Versuche 1901 bis 1903 an Molcheiern).

Zusammenfassend ist festzustellen: Vor der Determination sind die Elemente des Keims omnipotent und sind in ihrer weiteren Differenzierung von äußeren Einflüssen (in den angeführten Experimenten Substanzverlusten der Nachbarschaft) abhängig; wir haben es mit dem Vorgang der abhängigen Differenzierung, der Epigenese, zu tun. Nach erfolgter Determinierung können sich die Keim-elemente nur mehr aus sich selbst heraus in der festgelegten Richtung weiterentwickeln; wir sprechen von Selbstdifferenzierung. Daraus ergibt sich, daß abhängige und Selbstdifferenzierung an sich nichts grundsätzlich Verschiedenes darstellen, daß vielmehr, wie es H. FRICK formulierte, Selbstdifferenzierung oder abhängige Entwicklung nur der Ausdruck eines graduellen Unterschiedes hinsichtlich des Determinationstermins sind. Das Primäre ist die Determination, die den weiteren Entwicklungsablauf fixiert.

Prinzipiell gilt aber, daß die Determination desto später einsetzt, je höher das Tier in der Phylogenese steht. So erfolgt auch beim Menschen die Determination der Organbezirke sehr spät und ist erst in der Neurula beendet. In der Entwicklung der Organe selbst sind aber, so vorzüglich auch beim Auge, noch weiterhin zahlreiche Vorgänge im Sinne einer induktiven, formativen, epigenetischen gegenseitigen Beeinflussung der einzelnen Elemente des Organs und seiner Anhangsgebilde feststellbar, wenn auch andere wichtige Entwicklungsleistungen in einzelnen Abschnitten im Sinne einer reinen Selbstdifferenzierung zu verlaufen scheinen.

Die Determination ist nun kein Vorgang, der schlagartig in die Keimentwicklung eingreift und innerhalb kürzester Frist das weitere Schicksal der einzelnen Keimbezirke und ihre endgültige Ausgestaltung festlegt. Das Determinationsgeschehen beansprucht, auch beim Menschen, einen längeren Zeitabschnitt vom Beginn der Gastrulation bis in die Formation der Neurula hinein, innerhalb dessen zwei Phasen unterschieden werden müssen. In der Gastrula, d. h. zu Beginn der Deter-

mination der Organbezirke, finden wir die reversible, in der Neurula die irreversible Phase der Determination (BBANDT 1923). Während der reversiblen Phase können aus ihrer Umgebung gelöste und transplantierte Zellkomplexe neu determiniert werden und eine der bisherigen Determination nicht entsprechende, dem neuen Ort angepaßte Entwicklung nehmen; sie entwickeln sich nicht herkunfts- sondern ortsgemäß im Wirtsorganismus. Ist der transplantierte Keimbezirk bereits vor seiner Überpflanzung irreversibel determiniert, so bleibt die Umstimmung am neuen Ort aus, das transplantierte Material entwickelt sich herkunftsgemäß entsprechend den ihm während der Determination induzierten Eigenschaften.

Beachtung verdient ferner die Tatsache, daß nicht alle Keimbezirke gleichzeitig dem Determinationsvorgang unterliegen, sondern zu verschiedenen Zeiten nacheinander determiniert werden. Ganz allgemein läßt sich dabei ein zeitliches Gefälle vom Kopf zum Schwanzteil hin feststellen; die Organbezirke des Kopfbereichs werden am frühesten determiniert, die Bezirke im Schwanzteil bilden den Abschluß. Daß mit dem Ablauf der Determination eine fortschreitende Einengung der Potenzen verbunden ist, wurde bereits angedeutet; die ursprüngliche Pluripotenz geht in Multipotenz, schließlich in Unipotenz über, die Zellen und Gewebe können sich nur nach der spezifischen Gestalt differenzieren, zu der sie determiniert sind.

Das Schicksal, die spätere Differenzierung, die Zellverbände innerhalb eines Keimes erfahren, hängt nun nicht nur vom Determinationsgeschehen selbst ab, sondern ist zunächst einmal eine Funktion der Lage, die sie im Verlauf der Entwicklung und des Wachstums des Keimes mit seinen zahlreichen Formwandlungen im Gesamtbauplan des Keimes zur Zeit der Determination einnehmen. Ursprünglich sind alle Zellen pluripotent. Im Ablauf der Zellteilungen der ersten Stadien (Morula, Blastula, Gastrula) kommt es dann zu Zellwanderungen, welche die Zellen und Zellverbände an bestimmte Plätze innerhalb des Keimganzen bringen, wo sich anschließend das Determinationsgeschehen abspielt. Je nach dem bei dieser Materialwanderung erreichten Ort gestalten sich die weitere Aufgabe und Tätigkeit der einzelnen Zellkomplexe verschieden und bestimmen die Funktion, die die Zellen in der Entwicklung auszuüben haben. Der „topogenetische“ Faktor geht also dem Determinationsgeschehen voraus und ist für die Entwicklung nicht weniger wichtig als die Determination selber, besitzt ihr gegenüber sogar eine gewisse „Suprematie“ (BRANDT). Zu Beginn der Gastrulation können sich noch fast alle Keimbezirke gegenseitig vertreten, und erst während der Gastrulation werden mit der Bildung einer dreischichtigen Keimscheibe die unerläßlichen topischen Voraussetzungen für den normalen Ablauf des Determinationsgeschehens geschaffen. Die drei Keimblätter haben dabei spezielle topogenetische Leistungen zu erfüllen, die im wesentlichen in einer regulären Ausbreitung und Zellgliederung in sich und im Verhältnis zueinander bestehen.

Das Determinationsgeschehen selber beruht im Hinblick auf die Entstehung der Augenanlage auf einer organisatorisch-induktiven Leistung des Urdarmdaches (Organisator I. Ordnung nach SPEMANN und O. MANGOLD 1924) und zwar seiner vordersten Anteile. Dieser archenzepale Organisator induziert stets, wie

aus Versuchen von SPEMANN (1936) und O. MANGOLD (1950) hervorgeht, nicht nur die Augenanlage, sondern die komplexe Neuralanlage des Vorderkopfes (regionalpezifische Induktionswirkung). Zugleich bewirkt das Urdarmdach als Organisator I. Ordnung die Streckung und Organisation der dorsalen Achsenorgane. Es besitzt Fähigkeiten zur Selbstorganisation und zur Assimilation benachbarter Blasteme (F. E. LEHMANN), wogegen eine reine Induktionsleistung lediglich in einem benachbarten Blastem eine bestimmte Entwicklungsleistung auslöst (nach STARCK).

Über das Wesen des Induktionsgeschehens wurde in den letzten Jahrzehnten durch eine Fülle wertvoller Arbeiten Klarheit geschaffen. Es handelt sich dabei um einen biochemischen Vorgang, der an zwei Systeme gebunden ist, an den Induktor und das von ihm beeinflusste Reaktionsgewebe. Normalerweise induziert, wie schon bemerkt, das vordere Urdarmdach die Augenanlage zusammen mit der komplexen Neuralanlage des Vorderkopfes. Die Induktion dieses „archenzephalen Komplexes“ erfolgt aber auch, wenn im Experiment das vordere Urdarmdach durch abgetötete Gewebsteile von differenzierten Wirbeltierorganen, speziell Leber oder Niere, ersetzt wird (CHUANG 1938, TOIVONEN 1950, ROTMANN 1949 zit. nach LEHMANN). Auch die verschiedensten chemischen Stoffe können induzierend wirken. Die Induktionswirkung in Richtung des Archenzephalon scheint nach neuesten Versuchen (BRACHET 1945, TOIVONEN 1950, KUUSI 1951; zit. nach LEHMANN) vor allem auszugehen vom Ribinukleinsäureanteil des Induktors. Eine bedeutsame Hypothese zur Erklärung des Induktionsvorganges entwickelte 1948 HOLTFRETER. Spezifisch ist also nicht der Induktionsreiz, sondern die Spezifität kommt der Reizantwort des induzierten Gewebes zu, das immer herkunftsgemäß auf die verschiedensten Reize reagiert. So induziert z. B. der Cristatusaugenbecher auch in Taeniatussepidermis eine Linse, die aber in ihrer speziellen Ausgestaltung stets eine Taeniatuslinse ist; auch hier erfolgt die Differenzierung der Linse nach Gesetzmäßigkeiten, die im reagierenden Material beschlossen sind, unabhängig vom induzierenden Augenbecher (ROTMANN, zit. nach STARCK 1955). Die unspezifische Natur des Induktionsreizes kennzeichnete SPEMANN durch die Bezeichnung eines „komplexen Situationsreizes“, die im induzierten Gewebe eine artspezifische Reaktion auslöst. Generell bedarf es zum normalen Ablauf der Organo- bzw. Morphogenese eines geordneten Zusammenspiels von Aktions- und Reaktionssystem.

Wichtig für das geordnete Zusammenwirken beider genannten Systeme ist auch der Zeitfaktor. Erwähnt wurde bereits, daß der Induktionsvorgang ein über längere Zeit sich erstreckendes Geschehen ist und über die reversible Phase zur endgültigen, irreversiblen Determination führt. Außerdem aber sind es nur bestimmte kritische Zeitabschnitte, in denen Induktionsvorgänge in den jeweils beteiligten Bezirken der Blasteme auftreten können. Vor allem ist die für Induktionsreize empfängliche kritische Phase des Reaktionsgewebes eng begrenzt, während die induzierende Tätigkeit des Organisators etwas länger erhalten bleibt. Auch in zeitlicher Hinsicht ist demnach das geordnete, aufeinander genau abgestimmte Zusammenwirken von Induktions- und Reaktionssystem notwendige Voraussetzung für den normalen Ablauf der Organogenese.

Bedeutungsvoll für das Verständnis der aus anormogenetischen Vorgängen resultierenden Mißbildungen ist nun besonders die Erkenntnis, daß sich in der Gesamtentwicklung einige charakteristische Hauptphasen abzeichnen. Wir sind heute weitgehend in der Lage, aus der Art und Ausdehnung einer Mißbildung die Entwicklungsphase zu bestimmen, in der die irgendwie geartete Störung der Normogenese eingesetzt und die abwegige Weiterentwicklung veranlaßt hat. Bereits in der Primitiventwicklung sind zwei Perioden voneinander zu trennen: Die erste dieser beiden Perioden erstreckt sich von der Zygote bis zur jungen Gastrula; in diesem Zeitabschnitt wird das Schicksal der gesamten Anlage, die Individualität des Keims, bestimmt. Mißbildungen aus diesem Zeitraum betreffen den ganzen Keim. Die zweite Periode reicht bis zur Fertigstellung der embryonalen Grundgestalt mit der Bildung der drei Keimblätter und der Induktion der großen komplexen Organsysteme. Störungen dieser Zeit bringen komplexe Mißbildungen der großen Organsysteme zuwege. Es folgt nun das Stadium der Organogenese der einzelnen Organe aus bestimmten blastemischen Anlagen; Entwicklungsfehler dieser Periode bedingen Mißbildungen der Einzelorgane. Echte endogene oder exogene Mißbildungen (nicht degenerative Störungen) entstehen somit „phasenspezifisch“. Der Zeitpunkt, zu dem irgendwelche Störungen eine Anormogenese veranlassen, heißt die „teratogenetische Terminationsperiode“.

Einige kurze Worte zur Keimblattlehre und zum Mesenchymbegriff erscheinen abschließend unerläßlich. Die Lehre von der Spezifität der Keimblätter hinsichtlich ihrer gewebebildenden Leistung – Entstehung von Epithel nur aus dem Ektoderm; von Muskel, Bindegewebe, Knochen nur aus dem Mesoderm – wurde durch die Ergebnisse der entwicklungsphysiologischen Forschung eindeutig widerlegt und ist heute aufgegeben. Ursprünglich sind, wie schon gesagt, alle Zellen des jungen Keims äquipotent, sie können alle Gewebsarten bilden. Erst die topogenetische Leistung des Keims, die zur Verlegung von Zellverbänden an bestimmte Bezirke des Keimganzen führt, und die anschließenden organisatorischen, determinativen Vorgänge bewirken eine allmähliche Einengung der Pluripotenz der Zellen und legen ihre spätere gewebebildende Leistung fest. Außerdem können die einzelnen Keimblätter sehr verschiedene Gewebsarten hervorbringen. So entsteht aus dem Epithel des ektodermalen Augenbechers die Iris-muskulatur. Die ektodermale Neuralleiste bildet Mesenchym, Knorpel, Knochen, Melanozyten u. a. Wenn wir also heute z. B. von einem ektodermalen Augenbecher sprechen, so sagt dies nichts über die gewebebildenden Potenzen des ektodermalen Blastems, sondern bezeichnet lediglich die bekannte Herkunft des Augenbechers aus der Neuralanlage des Ektoderms.

Oft wird noch das Mesenchym mit dem Mesoderm verwechselt. Die Bezeichnung Mesenchym bedeutet aber lediglich primitives embryonales Bindegewebe, ohne etwas über die Herkunft dieses Gewebes auszusagen. Mesenchym kann wohl aus Mesoderm entstehen, tut das sogar zu großen Teilen, es kann aber z. B. auch aus dem Ektoderm (Neuralleiste) hervorgehen. Mesenchym ist demnach kein genetischer Begriff, als der es noch zuweilen gebraucht wird. Daher ist auch die Bezeichnung Mesodermschwäche im klinischen Sprachgebrauch falsch und

sollte durch den Namen Mesenchymschwäche als Kennzeichnung einer Systemerkrankung ersetzt werden.

Wurden bisher in aller Kürze die wichtigsten modernen Begriffe und Ergebnisse der allgemeinen embryologischen Forschung dargelegt und einzelne Punkte durch Heranziehen von Beispielen, vorzüglich aus der Entwicklungsphysiologie des Auges, erläutert, so sollen jetzt die wesentlichen entwicklungsphysiologischen Faktoren geschildert werden, welche bei der Ausbildung des Auges selbst ihre Wirksamkeit entfalten.

Wichtig ist hier zunächst die Erkenntnis, daß durch Induktion entstandene Einzelorgane nun ihrerseits selbst induzieren und dadurch an der Ausgestaltung des Gesamtorgans grundlegend mitwirken können. Wir sprechen dabei von Induktoren II. und III. Ordnung. So induziert der durch Induktion entstandene ektodermale Augenbecher im umgebenden Mesenchym seine Hilfs- und Schutzorgane, Uvea, Linse, Hornhaut, Lederhaut usw., wobei möglicherweise auch die Induktion der Hornhaut durch die Linse geschieht.

Außer den Induktionsvorgängen sind bei der Organentwicklung drei verschiedene „biologische Gestaltungsvorgänge“ (BRANDT 1931, zit. nach BRANDT 1949) wirksam: „Formbildung, Wachstum und Differenzierung greifen während der Organogenese wechselseitig ineinander und stellen eine biologische Einheit dar“. Am Auge beeinflussen sich die Einzelteile verschiedener Herkunft gegenseitig durch von ihnen ausgehende formative Reize hinsichtlich der Formbildung und des Größenwachstums, wobei zweifellos den Organen des Augenbeckers ein Vorrang zugestanden werden muß (BADTKE). Diese formativen Reize dürften verschiedener z. T. noch nicht geklärter Natur sein. Mechanische Faktoren unterschiedlicher Art sind nicht zu verkennen (BADTKE, POOS u. a.); jedoch können durchaus nicht alle Gestaltungsvorgänge allein aus ihnen heraus erklärt werden. Wichtig für die Formveränderungen im Embryonalleben und für die endgültige Größengestaltung sind unbestreitbar das geordnete Netzhautwachstum sowie die verschiedenartigen Wachstumsvorgänge, die in den einzelnen Netzhautbezirken während verschiedener Zeitabschnitte abwechselnd sichtbar werden (BADTKE). Abwegige Gestaltungsprozesse der Netzhaut nehmen Einfluß auf die Entwicklung des Auges und sind jedenfalls auch für manche Abweichungen in Größe und Form des fertigen Auges verantwortlich. Versuche von DRAGOMIROW, WESSELY u. a. unterstreichen die Bedeutung der Netzhautentwicklung für das ganze Auge. Die Entstehung der Achsenametropien des Auges kann aus diesen Faktoren heraus zumindest teilweise erklärt werden (BADTKE).

Im einzelnen ist zur Charakterisierung der biologischen Gestaltungsvorgänge nach BRANDT folgendes zu ergänzen: „1. Formbildung ist ein Vorgang, welcher die Entwicklung einer Epithellamelle zu einer für ein bestimmtes Organ typischen Form bewirkt. Formbildung ist ein morphogenetischer Prozeß. 2. Das Wachstum bewirkt das Volumen eines bestimmten Organs. Formbildung und Wachstum sind koordiniert, d. h. das Wachstum ist morphogenetisch gebahnt. Die relative Größe des Organs hängt von der relativen Geschwindigkeitsrate der Zellteilungen oder der Geschwindigkeitsrate der Massenzunahme der Zellen selber oder der Geschwindigkeit der Massenzunahme der Interzellulärsubstanz ab. 3. Die Differen-

zierung ist ein Vorgang, welcher die Entwicklung spezieller geweblicher Strukturen bewirkt, durch welche ein bestimmtes Organ von anderen verschieden wird. Differenzierung ist ein histogenetischer Prozeß.“

Kein Zweifel kann, wie schon mehrmals angedeutet wurde, heute darüber mehr bestehen, daß bei der Formbildung der Organe, speziell auch des Auges, die eigentliche aktive Tätigkeit dem Epithelanteil des Organs zugesprochen werden muß. Das Epithel (beim Auge das Neuroepithel des Augenbeckers) leitet und bestimmt Form, Wachstum und Ausgestaltung. Das embryonale Bindegewebe, das Mesenchym, stellt nach einheitlicher Auffassung mehr eine Füllmasse dar, wenn auch späterhin aus ihm wichtige Einzelorgane (Ziliarkörpermuskulatur u. a.) hervorgehen. Dabei wäre es aber falsch, die Differenzierung der bindegewebigen Anteile des Auges nur als passives Geschehen zu werten, wie es in manchen Arbeiten aus der Entwicklungsgeschichte des Auges zum Ausdruck kommt. Vielmehr antwortet das Mesenchym den Wachstumsimpulsen, die ihm vom Epithelanteil der Organe zugeleitet werden, durchaus mit eigener aktiver Wachstumstätigkeit, die sich allerdings nach den Wachstumsvorgängen im Epithelanteil richten und sich ihnen anpassen. So ist die Entwicklung der Lederhaut ein aktives Geschehen, wie es Poos beschrieben hat, das aber – im Gegensatz zu den Anschauungen von Poos – in allen Phasen wesentlich vom Augenbecher induziert bzw. gesteuert wird und damit Gesetzen folgt, die auch für andere Organe Gültigkeit haben.

Ein grundsätzliches wichtiges Prinzip der Entwicklung sind die Faltenbildungen und Einstülpungsprozesse des Epithels, die sich in der gesamten Entwicklungsgeschichte immer wiederholen und die Anlage und Formbildung der Organe einleiten. So ist die Entwicklung der Gastrula wie auch der Neurula aus solchen Vorgängen abzuleiten. Besondere Bedeutung haben Faltungsvorgänge verschiedener Art für die Entwicklung des Auges. Es handelt sich in der Regel um aktive Wachstumsprozesse, die sich an einzelnen Stellen der Organanlage abspielen und diese veranlassen, in das weiche Mesenchym der Umgebung einzudringen. Zum Teil sind mechanische Faktoren aus der Nachbarschaft als Ursache für die Form der Faltenbildung und Ein- oder Ausstülpung nachzuweisen. „Der wesentliche Anteil der morphogenetischen Faltenbildung liegt in der Aktivität des epithelialen Zellverbandes“ (BRANDT 1949). Die epitheliale Faltenbildung bzw. Ausstülpung kann in das umgebende weiche Mesenchym hinein erfolgen und dieses zum Ausweichen zwingen, sie kann aber auch in der entgegengesetzten Richtung verlaufen, so daß das Mesenchym sekundär dem entstehenden Vakuum folgt und hineinwächst.

Der erste Ausstülpungsvorgang an der Augenanlage ist die Bildung der primären Augenblase. Es folgt die Einstülpung der Blase zum Augenbecher, die wiederum mit der Entstehung der Linsengrube aus dem Ektoderm einhergeht. Die Anlage und Ausbildung der Becherspalte, der Stielrinne, der spätere Verschluß beider Organe, die Erhebung des hinteren Teils der Becherspalten- und Stielrinnenränder nach innen und die hierdurch bedingte Anlage des Schaltstücks nach v. SZILY, der epithelialen Papille sind ein weiterer Ausdruck solcher epithelialen, örtlich begrenzten Faltenbildungen, die auf die Tätigkeit örtlicher Wachstumszentren im Epithel zurückgehen. Späterhin sehen wir die Ausbuchtung der tem-

poralen Abschnitte des Augenbechers, vor allem des hinteren Pols, die früher ursächlich der Skleraentwicklung zugeschrieben und mit dem Namen der Sklerektasie v. AMMON belegt wurde. Vorübergehende Faltenbildungen der primitiven Netzhaut im oberen und unteren senkrechten Meridian sind das Ergebnis örtlicher und zeitlicher Wachstumszentren dieser Gegenden und wurden von SEEFELDER und anderen beschrieben. Schließlich erfolgt die erste Anlage der Ziliarfortsätze durch Einsenkungen und Faltenbildungen in den betreffenden Abschnitten des äußeren Becherblattes, worauf zuletzt BADTKE (1942) hinwies, und auch in der Ausbildung der Iris sind ähnliche Gestaltungsvorgänge zu erkennen. Für das Verständnis der Entstehung zahlreicher Mißbildungen des Auges ist das Wissen um diese Faltenbildungen von großer Bedeutung; hierauf wird im Kapitel über die Mißbildungen im einzelnen eingegangen werden.

Die ganze Entwicklung des werdenden Keims vollzieht sich unter einem ständigen Auf- und Abbau von Zellen und Geweben. Es ist auch in diesen Vorgängen ein wesentliches, gestaltendes Prinzip der Entwicklung zu sehen. Am Auge finden wir es besonders eindrucksvoll ausgeprägt im Aufbau und späteren Verschwinden des hyaloiden Gefäßsystems und in der Entwicklung des Glaskörpers. Außerdem aber sind die regelmäßigen Befunde untergehender und abgestoßener Zellen bei der Entwicklung der Linse und der Retina altbekannt, so daß sie hier keiner weiteren Besprechung bedürfen. Es sei aber noch auf die eingehenden Untersuchungen GLÜCKSMANN'S (1930, 1940) über diese Materie hingewiesen.

II. Erste Entwicklungsvorgänge am Auge

Durch die geschilderten, länger andauernden formativ-induktiven Einflüsse des vorderen Urdarmdaches, und zwar des Bezirkes der vordersten Mesodermanlage, wird im vorderen Bereich der Neuralplatte ein einheitliches Augenfeld angelegt, das bei Amphibien in der mittelgroßen Neurula irreversibel determiniert ist (O. MANGOLD). Genauere Untersuchungen über den Ablauf dieses Geschehens und die hierbei wirksamen Faktoren verdanken wir in neuerer Zeit besonders ALDERMAN (1935, 1938; zit. nach LEHMANN). Danach müssen wir in dem bewußten induzierenden vorderen Urdarmdachabschnitt verschiedene Bereiche mit verschiedener Tätigkeit unterscheiden; ein mittlerer Bezirk wirkt anscheinend hemmend, zwei seitliche Felder fördernd auf den Augenbildungsbereich in der Neuralplatte. Daraus erklärt sich die Ausbildung zweier median getrennter Augenausstülpungen trotz ursprünglich einheitlicher Augenanlage, und es ergeben sich Anhaltspunkte für eine Erklärung der Zyklopiegenese.

1. Sehgruben

Bereits vor Vollendung des Neuralrohrschlusses finden wir bei menschlichen Embryonen im Stadium von sieben Somiten (Ursegmenten) im Bereich der Vorderhirnanlage (Prosencephalon) der Neuralplatte jederseits eine Grube, die sogenannte Sehgrube (*Sulcus opticus*, *Foveola optica*). Beide Furchen sind am vorderen Hirnende durch eine wulstige Verdickung (*Torus opticus*) miteinander verbunden. Nach erfolgtem Schluß des Neuralrohres treten etwa im 4-mm-Stadium die Augenanlagen seitlich, nachher dorsolateral als halbkugelige, bläschenartige Vorwölbungen in Erscheinung (*Vesiculae opticae*) (Abb. 1). Die Augenblasen haben von vornherein Verbindung zu dem Teil des Vorderhirns, der bereits frühzeitig sich als Diencephalon abgrenzt, und behalten diese Verbindung zum ventrolateralen Zwischenhirnbereich späterhin bei. Der Innenraum der Augen-

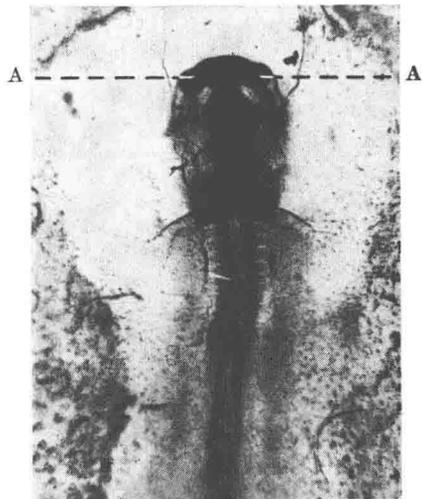


Abb. 1. Hühnchenembryo von 14 Somiten. Anlage der Augenbläschen (A)

blasen (Sehventrikel, *Ventriculus opticus*) und die Anlage des 3. Hirnventrikels gehen kontinuierlich ineinander über und bilden einen gemeinsamen Hohlraum (Abb. 2).

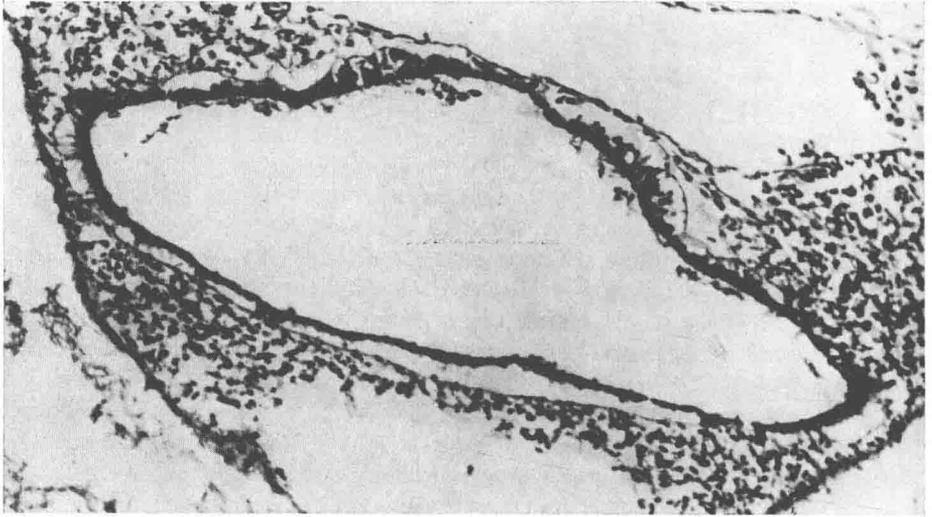


Abb. 2. Menschlicher Embryo, ungefähr 3 mm Gesamtlänge. Vorderhirnanlage mit Augenblasen vor der Entstehung der Linsenplatte

2. Augenblase

Fast zur selben Zeit wird der basale Teil der Augenblasen schmäler als der distale Abschnitt und setzt sich gegen diesen als zunächst noch kurzer Augenblasenstiel ab, dessen Innenraum den Namen *Recessus opticus* trägt.

Die Augenblasen wachsen weiterhin seitlich durch das umgebende lockere Mesenchym gegen das überlagerte Ektoderm vor und berühren es nach den Angaben der meisten Autoren direkt. Es ist aber darauf hinzuweisen, daß SEEFELDER bei seinen Untersuchungen an sehr zahlreichen menschlichen Embryonen stets noch eine dünne einzellige Schicht von Mesodermelementen zwischen distaler Wand der Augenblase und dem Ektoderm vorfand, eine Tatsache, die für die Klärung der entwicklungsphysiologischen Vorgänge bei der Induktion der Linse aus dem Ektoderm bedeutungsvoll ist (siehe Abschnitt Linse). Gleichzeitig etwa mit dem Erreichen der Unterfläche des Ektoderms erfährt die distale Wand der Augenblase eine gewisse Abplattung.

3. Augenbecher

Mit dieser Abplattung der distalen Wand der Augenblase im 4–5-mm-Stadium hat nun bereits die Einstülpung und Umbildung zum Augenbecher (sekundäre Augenblase der alten Autoren) eingesetzt, die bei einem Embryo von