

(Aus dem Embryologischen Institut der Wiener Universität.
Vorstand: *A. Fischel.*)

Zur formalen Genese der Bauchblasenspalte (*Exstrophia vesicae*).

Von
H. Sternberg.

Mit 3 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 17. Juli 1926.*)

Keibel hat zuerst (1891) versucht, auf Grund entwicklungsgeschichtlicher Befunde eine Erklärung für die Entstehung der Bauchblasenspalte zu geben.

Er hatte durch Untersuchungen an Embryonen vom Meerschweinchen nachgewiesen (1888), daß sich die Blase nicht, wie ältere Forscher angenommen hatten, aus der Allantois bildet. Nach seinen Befunden entsteht sie vielmehr bei dieser Tierart, welche nur durch kurze Zeit hindurch eine sehr kleine Allantoisanlage aufweist, dadurch, daß die Kloake im Verlaufe der Entwicklung in einen hinteren Teil, das spätere Rectum, und einen vorderen Teil, die Anlage der Harnblase und der Harnröhre, geschieden wird. Beim Kaninchen und beim Menschen glaubte *Keibel* (1891), obwohl die Allantois bei diesen Embryonen gut ausgebildet ist, dieselbe Art der Entstehung der Blase — wenigstens für ihren unteren Teil — annehmen zu können. Seine Befunde wurden durch die fast zur gleichen Zeit veröffentlichten Ergebnisse von *Tourneux* an Embryonen vom Schafe (1888) und vom Menschen (1889) vollauf bestätigt, ebenso durch die ausführliche Arbeit von *Retterer* (1890).

Keibel hat nun am Schluß seiner 1891 erschienenen Arbeit darauf hingewiesen, daß die vordere Wand der Kloake, aus welcher später infolge der von ihm beschriebenen Entwicklungsvorgänge die vordere Wand der Harnblase entsteht, von der Kloakenmembran — er wendet den Ausdruck „Aftermembran“ an — eingenommen wird. „Diese Aftermembran aber, welche von ganz früher Entwicklungsperiode an nur aus Ektoderm besteht, gehört nach den Untersuchungen von *Kölliker*, *Strahl*, *Bonnet* und mir dem hintersten Ende des Primitivstreifens an, ja, es läßt sich der Primitivstreifen sogar, wie *Strahl* für das Kaninchen und ich für das Meerschweinchen gezeigt haben, noch über die Aftermembran hinaus verfolgen. Wir haben demnach in der Bauchblasenspalte eine präformierte Bildung vor uns, welche wir wohl einem Teil der älteren Öffnung des Darmkanals, dem Blastoporus, gleichsetzen dürfen.“

Die Auffassung *Keibels* von der Bedeutung der Kloakenmembran für die Entstehung der Bauchblasenspalte wurde von *Vialleton* (1891) auf Grund eigener Untersuchungen bestätigt. Dieser Forscher hat allerdings Bedenken dagegen, den Primitivstreifen, wie es *Keibel* getan hatte, mit dem Blastoporus der niedereren Tierklassen gleichzusetzen und die Bauchblasenspalte durch das Bestehenbleiben dieser Öffnung, welche ja bei Amnioten nie vorhanden ist, zu erklären. Er nimmt vielmehr an, „que la perte de substance de la paroi vésicoabdominale, qui caractérise l'exstrophie vésicale . . . résulte de la désintégration du bouchon cloacal, qui se produit alors comme à l'état normal“.

Reichel (1893) hat dagegen die Annahme *Keibels*, daß die Bauchblasenspalte durch eine Entwicklungsstörung im Bereich des Primitivstreifens und der aus diesem später gebildeten Kloakenmembran zu erklären sei, in einer größeren Arbeit näher ausgeführt. Nach seiner Darstellung entsteht der Primitivstreifen durch die Verwachsung der Lippen des Blastoporus! Obwohl diese Auffassung nicht durch tatsächliche Beobachtungen gestützt ist, nimmt *Reichel* an, daß sich die Bildung einer Bauchblasenspalte leicht dadurch erklären läßt, daß diese Verwachsung in manchen Fällen unterbleibt.

In einer großen, 1896 erschienenen Arbeit, „Zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Urogenitalapparates“, erwähnt *Keibel* am Ende kurz die eben angeführten Arbeiten, welche sich mit der Erklärung der formalen Genese der Bauchblasenspalte befassen. Gegenüber den Einwänden von *Vialleton* hält er „die Beziehung der Bauchblasenspalte zum Blastoporus auch heute noch durchaus aufrecht“. Mit den Annahmen *Reichels* stimmt *Keibel* im allgemeinen überein, doch glaubt er nicht mehr, „daß man sie“ — die Bauchblasenspalte — „auf Primitivstreifenreste hinter der Kloakenmembran zurückzuführen braucht“. Seine Messungen hatten nämlich ergeben, daß die Länge der Kloakenmembran bei einem 3 mm langen Embryo 0,26 mm, bei einem 4,2 mm langen Embryo 0,46 mm beträgt, während sie bei einem Embryo von 6—6,5 mm Länge sich nur über 0,35 mm erstreckt. Aus diesem Befunde zieht *Keibel* den Schluß, daß die Ausdehnung der Kloakenmembran im Verlaufe der normalen Entwicklungsvorgänge nicht nur im Verhältnis zur Länge des Embryos, sondern auch absolut abnimmt. Die Entstehung einer Bauchblasenspalte läßt sich daher nach seiner Annahme dadurch erklären, daß diese Verkürzung in manchen Fällen nicht stattfindet. Die teratogenetische Terminationsperiode dieser Mißbildung würde also nach diesem Erklärungsversuche *Keibels* nicht im Stadium des Primitivstreifens, wie er ursprünglich angenommen hatte, sondern auf einer wesentlich späteren Entwicklungsstufe anzusetzen sein.

Eingehender hat sich *Enderlen* in mehreren Arbeiten (1903, 1904, 1908) mit der formalen Genese der Bauchblasenspalte beschäftigt. Er hat vor allem darauf hingewiesen, daß, wenn man im Sinne der Ausführungen *Keibels* die Entstehung einer vollkommenen Bauchblasenspalte auf eine mangelhafte Verkürzung der Kloakenmembran zurückführen wollte, diese Membran auf einer bestimmten Entwicklungsstufe bis zum Ansatz des Bauchstiels, der Stelle des späteren Nabels, reichen müßte.

An den von *Zumstein* hergestellten Modellen des Marburger Anatomischen Institutes, welche die Entwicklung des Urogenitalsystems beim Menschen veranschaulichen, konnte er nachweisen, daß dies in der Tat bei Embryonen von 4,5 und 6,5 mm Länge der Fall ist. Auch noch bei einem 9 mm langen Embryo, bei welchem „vor der Kloakenmembran“ die erste Anlage eines Genitalhöckers sichtbar war, zeigte die Kloakenmembran einen spornartigen, bis zum Nabel reichenden Fortsatz. Die Kloakenmembran eines 14 mm langen Embryos schneidet in Form einer Epithelleiste in den mittleren Teil des Geschlechtshöckers ein. Bei einem Embryo von 17 mm Länge ist die Kloakenmembran an den unteren Teil des Geschlechtshöckers gerückt, „sie ist in den oberen Teilen desselben zurückgewichen. Fehlt dieses Zurückweichen und bleibt der Genitalhöcker im Wachstum zurück, so sind die Bedingungen nicht nur für eine Eröffnung an normaler Stelle gegeben, sondern über dieselbe hinaus, kopfwärts durch die äußeren Genitalien und entlang der Mittellinie bis zum Nabel“.

Auf Grund seiner Befunde gibt *Enderlen* nun genau die teratogenetische Terminationsperiode für die einzelnen Formen der Bauchblasenspalte an. Durch das Eintreten einer Entwicklungsstörung bei Embryonen bis zu 5—6 mm Länge entsteht nach seiner Darstellung eine vollkommene Bauchblasenspalte, bei Embryonen, welche bis 9 mm lang sind, kann eine Spaltbildung bis in die mittleren Teile der Blase eintreten, bei Embryonen bis zu 12 mm Länge bis in den unteren Abschnitt derselben. Bei 12—14 mm langen Embryonen würde eine Eröffnung des Sinus urogenitalis die Folge sein, bei Embryonen bis zu 17 mm Länge kann sich eine Epispadie oder Hypospadie ausbilden.

Die oben erwähnte Ansicht *Keibels*, daß die Kloakenmembran bei Embryonen von 4—6,5 mm Länge, also in einem verhältnismäßig späten Zeitpunkt der Entwicklung, absolut an Länge abnimmt, bildet, wie auch die jüngst erschienene umfassende Darstellung *Kermauners* (in *Halban-Seitz*, Biologie und Pathologie des Weibes) zeigt, die Grundlage für die heute allgemein herrschende Auffassung der formalen Genese der Bauchblasenspalte. Für die Bestimmung der teratogenetischen Terminationsperiode bei den einzelnen Formen dieser Mißbildung sind die Angaben *Enderlens* maßgebend.

Die entwicklungsgeschichtlichen Befunde, auf welchen die Erklärungsversuche beider Forscher beruhen, sind nun aber durch die Ergebnisse späterer Untersuchungen keineswegs in allen Punkten bestätigt worden.

So hat *Felix* in dem von ihm bearbeiteten Abschnitt im Handbuche der Entwicklungsgeschichte des Menschen betont, daß die Länge der Kloakenmembran gleichmäßig zunimmt. Sie beträgt bei einem Embryo mit 23 Ursegmentpaaren von 2,5 mm Länge 0,11 mm, bei einem Embryo mit 28 Ursegmentpaaren von 4,25 mm Länge 0,24 mm. Ein Embryo von 4,9 mm hat eine 0,36 mm lange Kloakenmembran, ein 11 mm langer Embryo eine solche von 0,47 mm Länge. Die bereits angeführten Maße *Keibels* fügen sich in diese Reihe recht gut ein. Nur die Kloakenmembran des Embryos H. s. J. von 4,2 mm Länge erscheint unverhältnismäßig

lang. Man könnte erwägen, ob nicht gerade bei diesem Falle eine besonders weitgehende individuelle Variation vorliegt.

Zur Prüfung dieser Frage habe ich an den Embryonen der Sammlung des Wiener embryologischen Institutes die Länge der Kloakenmembran bei jenen Embryonen, welche in eine Querschnittsreihe zerlegt sind, durch Feststellung der Anzahl der Schnitte (bei Berücksichtigung der Schnittdicke), bei jenen, welche sagittal geschnitten wurden, durch direkte Messung festgestellt.

Bei einem 4,2 mm langen Embryo mit 18 Ursegmentpaaren (B) erstreckt sich die Kloakenmembran über den gesamten Schwanzdarm, sie ist in diesem Falle besonders, nämlich 0,35 mm lang. Bei einem Embryo von 4 mm größter Länge (F) besteht die Kloakenmembran aus einem kleineren caudalen, im Bereich des Schwanzdarms gelegenen und einem größeren kranialen Abschnitt, welcher nur etwa 0,15 mm lang ist — die genaue Länge könnte, da der Schwanz auch seitlich gekrümmmt ist, nur an einer plastischen Rekonstruktion gemessen werden. Unter den Embryonen von 5 mm Länge weist ein in eine Reihe von Sagittalschnitten zerlegter (H) eine 0,1 mm lange Kloakenmembran auf, ein 2. quer geschnittener (G) eine solche von 0,14 mm Länge, bei einem 3. Embryo (E), dessen genaue Länge sich infolge einer Verletzung des Kopfendes nicht feststellen ließ, welcher aber nach dem Entwicklungsgang seiner Organe den beiden eben angeführten ungefähr entspricht, ist sie 0,12 mm lang. Von den 2 Embryonen, welche 7 mm lang sind, besitzt der sagittal geschnittene (K) eine Kloakenmembran von 0,24 mm, der in eine Reihe von Querschnitten zerlegte (J) eine solche von etwa 0,2 mm Länge.

Die Befunde, welche an den 2 jüngsten der hier erwähnten Embryonen, dem Embryo B mit 18 Ursegmentpaaren und dem Embryo F erhoben werden konnten, erwecken die Vorstellung, als ob vielleicht in sehr jungen Stadien der menschlichen Entwicklung eine Verkürzung der Kloakenmembran im Bereich des Schwanzdarms, also von caudal her stattfinde. Aus den bereits angeführten Angaben von *Keibel* und *Felix* und aus den eben erwähnten eigenen Messungen geht jedenfalls hervor, daß später die Kloakenmembran nicht absolut an Länge abnimmt, sondern, wenn man von den erheblichen individuellen Schwankungen absieht, im Gegenteil ziemlich gleichmäßig wächst. In diesem Sinne würde auch die Tatsache sprechen, daß sie zwar bei Embryonen aufeinander folgender Entwicklungsstufen ihre Form ändert, indem sie allmählich zu einer schmalen epithelialen Scheidewand wird, daß aber Bilder, welche, wie beispielsweise zugrundegehende Zellen, mit Sicherheit auf eine absolute Verkürzung schließen lassen würden, in ihr nie in größerem Ausmaße nachweisbar sind.

Auch die von *Enderlen* als Grundlage für seine Bestimmung der teratogenetischen Terminationsperiode der Bauchblasenspalte angenommene Tatsache, daß die Kloakenmembran auf dieser Entwicklungsstufe bis zur Ansatzstelle des Bauchstiels reicht, ist ein keineswegs bei allen menschlichen Embryonen nachweisbarer Befund. Schon *Keibel* hat in seiner Arbeit ausdrücklich erwähnt, daß er nur in einem Falle,

nämlich bei dem 4,2 mm langen Embryo, dessen Kloakenmembran die auffallende Länge von 0,46 mm aufwies, eine Ausdehnung dieser Membran bis zur Stelle des späteren Nabels feststellen konnte. Dagegen war das kraniale Ende der Kloakenmembran bei dem jüngsten der von ihm untersuchten Embryonen, dem 3 mm langen „EB“ der Sammlung *His*, ebenso aber auch bei den älteren Embryonen durch das Mesenchym der vorderen Bauchwand von der Ansatzstelle des Bauchstiels geschieden. *Enderlen* selbst betont, daß sich unter den von ihm untersuchten Embryonen auch ein solcher von 8 mm Länge befand, dessen Kloakenmembran nicht den sonst von ihm beobachteten spornartigen Fortsatz bis zum Nabel aufweist.

Unter den Embryonen, welche *Felix* in seiner oben angeführten Darstellung verwertet hat, reicht die Kloakenmembran bei den jüngsten Objekten, dem Embryo Kroemer-Pfannenstiel mit 5—6 Ursegmentpaaren und dem Embryo Pfannenstiel III mit 13—14 Ursegmentpaaren kranialwärts bis an die Ansatzstelle des Bauchstiels heran. Über ihr Verhalten bei den älteren von ihm untersuchten Embryonen macht *Felix* keine näheren Angaben, doch geht aus den von ihm veröffentlichten Abbildungen hervor, daß er bei ihnen ein Verhalten, wie es *Enderlen* beschrieben hatte, nicht feststellen konnte.

In einer 1911 erschienenen ausführlichen Arbeit hat *Pohlmann* die Entwicklung der Kloake beim Menschen an Hand der reichhaltigen *Mallschen* Sammlung von Embryonen dargestellt und dabei der Längenausdehnung der Kloakenmembran und dem Verhalten ihres kranialen Endes besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Er betont jedoch ausdrücklich, daß er, obwohl er bis zum Stadium von 8 mm Länge 15 Embryonen untersucht hat, bei keinem von ihnen ein Heranreichen der Kloakenmembran bis an die Ansatzstelle des Bauchstiels feststellen konnte.

Bei den Embryonen der Sammlung des Wiener embryologischen Institutes, von welchen die an der Kloakenmembran erhobenen Längenmaße hier bereits mitgeteilt worden sind, ist die Kloakenmembran mit Ausnahme des 4,2 mm langen Embryos B mit 18 Ursegmentpaaren durch ein Stück vordere Bauchwand von der Ansatzstelle des Bauchstiels geschieden. Bei dem 4 mm langen Embryo F erstreckt sich diese Mesenchymbrücke der späteren vorderen Bauchwand allerdings nur über wenige Schnitte. Bei den Embryonen von 5 mm Länge schwankt die Ausdehnung dieses Anteils beträchtlich. Seine Breite steht aber nicht in einem festen Verhältnis zur Länge der Kloakenmembran, sondern die Ausbildung der vorderen Bauchwand erfolgt offenbar unabhängig von der Ausdehnung der Kloakenmembran nur durch eine Verschiebung ihrer Lage, nicht aber entsprechend einer absoluten Verkürzung.

Die Lage der Kloakenmembran und ihr Verhältnis zum Geschlechtsköcker und zur vorderen Bauchwand bei einigen älteren Embryonen

wird durch die Bilder der Abb. 1 veranschaulicht. Diese Bilder stellen bei gleicher Vergrößerung wiedergegebene, sagittal geführte Schnitte durch menschliche Embryonen dar. Sie sind, da infolge der seitlichen Krümmungen, welche das hintere Körperende junger menschlicher Embryonen vielfach aufweist, die größte Ausdehnung der Kloakenmem-

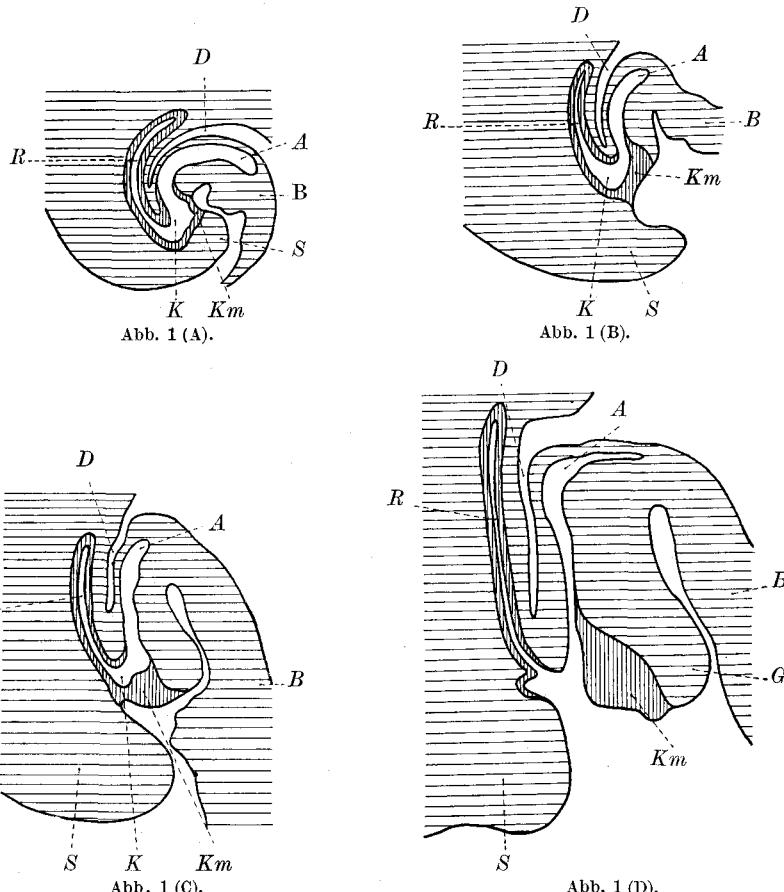


Abb. 1. Mediansagittale, etwas schematisierte Schnitte durch das hintere Körperende menschlicher Embryonen von 5 mm (A), 7 mm (B), 11 mm (C) und 16 mm (D) größter Länge. Vergr. 1:25. A = Allantois; B = Bauchstiel; D = Douglasscher Raum; G = Geschlechtshöcker; K = Kloake; Km = Kloakenmembran; R = Rectum; S = Schwanz. Das entodermale Epithel des Rectums und die Kloakenmembran sind durch senkrechte Schraffen hervorgehoben.

bran nicht in einem Schnitte erscheint, durch die Kombination mehrerer aufeinander folgender Schnittbilder gewonnen worden. Während die Kloakenmembran bei dem 1., von einem 5 mm langen Embryo stammenden Bilde (A) fast bis zur Ansatzstelle des Bauchstiels reicht, wird sie bei einem Embryo von 7 mm Länge (B) durch einen verhältnismäßig

breiten Abschnitt der vorderen Bauchwand von dieser Ansatzstelle geschieden. Bei dem im 3. Bilde (C) wiedergegebenen 11 mm langen Embryo liegt die Kloakenmembran infolge der Ausbildung des Geschlechtshöckers erheblich weiter caudal von der Stelle des späteren Nabels. Gleichzeitig hat sie ihre Einstellung derart verändert, daß ihre Längsachse nicht mehr parallel, sondern quer zur Längsachse des Körpers steht. Auf dem letzten, von einem 16 mm langen Embryo stammenden Schnittbilde ist die Trennung von Rectum und Harnblasen- und Harnröhrenanlage vollständig. Diejenigen Teile der Kloakenmembran, welche diese Hohlräume verschlossen hatten, sind zugrunde gegangen, nur der vordere Anteil der Kloakenmembran ist als Urethralplatte an der Unterseite des Geschlechtshöckers nachweisbar.

Diese Bilder zeigen, daß diejenigen Befunde, welche *Enderlen* als Grundlage für die Bestimmung der teratogenetischen Terminationsperiode der einzelnen Formen der Bauchblasenspalte angenommen hatte, nicht dem am häufigsten vorkommenden Verhalten der Kloakenmembran bei menschlichen Embryonen entsprechen. Nach seinen Angaben reicht die Kloakenmembran bei 5—6 mm langen Embryonen bis an die Ansatzstelle des Bauchstiels, es kann daher bis zu diesem Stadium sich noch eine vollkommene Bauchblasenspalte ausbilden. Das hier wiedergegebene Bild eines 5 mm langen Embryos zeigt dagegen, daß die Kloakenmembran schon auf dieser Entwicklungsstufe durch ein kleines Stück der vorderen Bauchwand von der Stelle des späteren Nabels geschieden sein kann. Bei einem 9 mm langen Embryo erstreckt sich nach der Darstellung *Enderlens* die Kloakenmembran mit einem spornartigen Fortsatz durch den Geschlechtshöcker gegen den Nabel, es kann also bis zu dieser Entwicklungsstufe ein bis in den mittleren Teil der Blase reichender Spalt entstehen. Diese Angabe hat bereits *Kermauner* (1924) bezweifelt. Auf dem Bilde nun, welches hier das Verhalten der Kloakenmembran eines Embryos von 7 mm Länge veranschaulicht, liegt bereits in diesem Stadium ein breiter Abschnitt der vorderen Bauchwand zwischen der Membran und der Ansatzstelle des Bauchstiels. Der von *Enderlen* beobachtete spornartige Fortsatz konnte an keinem der Embryonen dieses Alters nachgewiesen werden. Bei einem Embryo von 12 mm Länge fand *Enderlen* den Geschlechtshöcker wohl ausgebildet, die Kloakenmembran war aber in „seiner ganzen Höhenausdehnung nachweisbar.“ Er nimmt daher an, daß bis zu dieser Entwicklungsstufe eine Spaltbildung bis in den untersten Abschnitt der Blase entstehen kann. Bei dem Embryo von 11 mm Länge, von welchem das 3. hier wiedergegebene Bild stammt, ist jedoch die Kloakenmembran nur im caudalen Anteil des Geschlechtshöckers zu sehen.

Nach diesen Ergebnissen erscheint es wohl sichergestellt, daß *Enderlen* die teratogenetischen Terminationsperioden der einzelnen Formen der

Bauchblasenspalte auf Grund von Befunden angesetzt hat, welche keineswegs der Norm entsprechen. Man kann vielmehr geradezu annehmen, daß bei den von ihm untersuchten Embryonen die besondere Länge der Kloakenmembran und ihre Ausdehnung bis zur Stelle des späteren Nabels der Ausdruck einer individuellen Variation sind, welche vielleicht im Verlaufe der späteren Entwicklung zur Ausbildung irgendeiner Form der Bauchblasenspalte Anlaß gegeben hätte.

Auf welcher Entwicklungsstufe ist demnach die teratogenetische Terminationsperiode einer solchen Mißbildung anzusetzen?

Nach den bereits angeführten Angaben von *Felix* reicht die Kloakenmembran bei dem Embryo Kroemer-Pfannenstiel mit 5—6 Ursegmentpaaren und bei dem Embryo Pfannenstiel III mit 13—14 Ursegmentpaaren bis unmittelbar an die Ansatzstelle des Bauchstiels heran; der gleiche Befund konnte an einem Embryo B mit 18 Ursegmentpaaren festgestellt werden, welcher der Sammlung des Wiener embryologischen Institutes angehört. Aus diesen Ermittlungen geht hervor, daß eine vollkommene Bauchblasenspalte bis zu dieser Entwicklungsstufe entstehen kann. Man könnte dadurch verleitet werden, die teratogenetische Terminationsperiode der vollkommenen Bauchblasenspalte in diesen Zeitraum der Entwicklung zu verlegen.

Einen entscheidenden Hinweis für die genauere Feststellung der teratogenetischen Terminationsperiode liefert uns aber die von *Kermawner* (1909) angeführte Tatsache, daß die Bauchblasenspalte nur beim Menschen, dagegen, soweit aus den betreffenden Arbeiten entnommen werden kann, nicht bei anderen Säugetieren beobachtet worden ist. Nun unterscheidet sich der Entwicklungsgang des Menschen in dem betreffenden Stadium nicht grundsätzlich von der Entwicklung der übrigen Säugetiere. Auch die Ausbildung der Kloakenmembran, die Entstehung der vorderen Bauchwand und des Geschlechtshöckers geht beim Menschen, wie zahlreiche Arbeiten gezeigt haben, im wesentlichen in gleicher Weise vor sich, wie bei allen Säugetieren. Es wäre daher, wenn man die teratogenetische Terminationsperiode in diese Entwicklungsperiode verlegen würde, sehr auffällig, daß bei anderen Säugetieren eine Bauchblasenspalte nicht vorkommt.

Dagegen unterscheiden sich die frühen Entwicklungsstufen des Menschen — und der anderen Primaten — wesentlich von den bei der Entwicklung anderer Säugetierkeime ablaufenden Vorgängen. Kennzeichnend für die Eigentümlichkeiten der menschlichen Entwicklung ist vor allem die frühzeitige und besonders mächtige Ausbildung des Trophoblasten und des extraembryonal gelegenen Mesoderms. Demgemäß sind auch die anderen embryonalen Anhangsgebilde, wie der Dottersack und der Bauchstiel, schon in frühen Stadien verhältnismäßig weit entwickelt. Auch die im Bauchstiel gelegene Allantois tritt schon bei sehr jungen

Embryonen als ein Gang auf und erreicht bald eine verhältnismäßig bedeutende Länge.

Über die 1. Anlage der Kloakenmembran bei menschlichen Embryonen liegen keine sicheren Angaben vor, doch ist sie bereits bei sehr jungen Embryonen vorhanden. So konnte *Debeyre* ihr Vorhandensein bei einem Embryo im Stadium des Primitivstreifens feststellen, *Thompson*

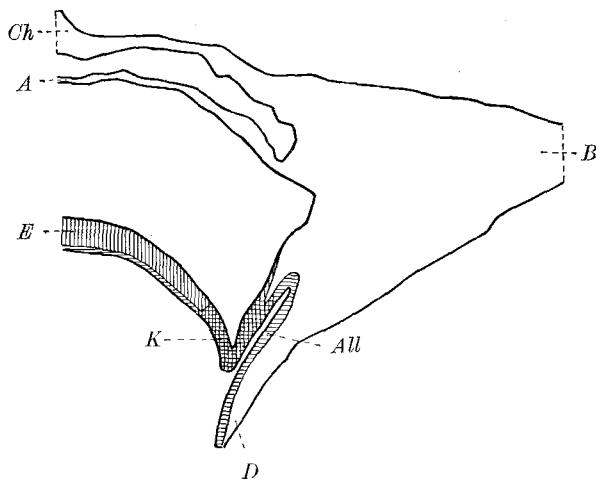


Abb. 2 A.

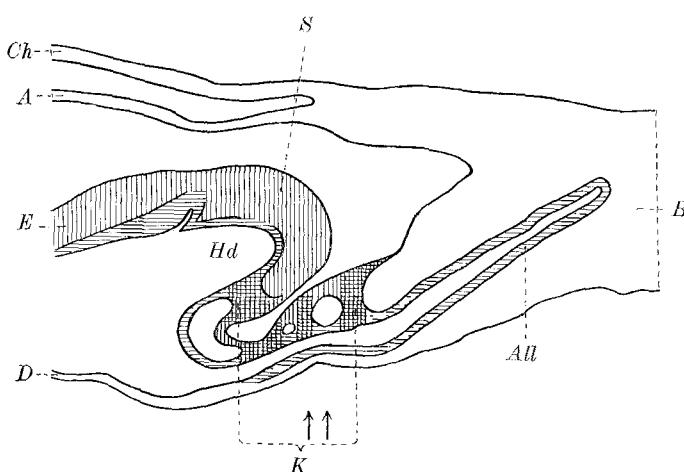


Abb. 2 B.

Abb. 2. Zeichnerische Rekonstruktionen von mediansagittalen Schnitten durch das hintere Körperende eines menschlichen Embryos, (A) mit wohl ausgebildetem Kopffortsatz (nach Rossenbeck, etwas verändert), (B) mit 4 Ursegmentpaaren. Vergr. 1:70. A = Amnion; All = Allantois; B = Bauchstielausführungsgang; Ch = Chorion; D = Dottersack; E = Embryonalschild; Hd = Hinterdarm; K = Kloakenmembran. Das Ektoderm ist durch senkrechte, das Endoderm durch wagrechte, die Kloakenmembran durch gekreuzte Schraffuren dargestellt, die beiden Pfeile bezeichnen die Stellen, durch welche die in der Abb. 3 wiedergegebenen Schnitte geführt sind.

son und Brash fanden sie bei einem etwas älteren Embryo, in dessen Kopffortsatz ein Kopffortsatzkanal in Bildung begriffen war. Die Kloakenmembran des von Rossenbeck beschriebenen, 1,4 mm langen Embryos mit wohl ausgebildetem Kopffortsatz ist nach einer von diesem Forscher veröffentlichten zeichnerischen Rekonstruktion eines median-sagittalen Schnittes in dem ersten Bilde (A) der Abb. 2 wiedergegeben. Allerdings konnte Rossenbeck, da der Embryonalschild an dieser Stelle vom Schnitte schräg getroffen war, das kraniale Ende der Kloakenmembran nicht sicher feststellen, es wurde daher in der hier abgebildeten Zeichnung von mir willkürlich angesetzt. An diesem Bilde fällt vor allem auf, daß sich die *Kloakenmembran distalwärts bis auf die proximale Hälfte der Allantois fortsetzt*, deren Wand hier unmittelbar in das Epithel der Amnionhöhle übergeht. Den gleichen Befund konnte Grosser feststellen, welcher einen etwas älteren Embryo untersuchte. Auch Ingalls hat bei dem von ihm beschriebenen gleichalten Objekte an einer Stelle einen Zusammenhang zwischen dem Epithel des Amnions und der Wand der Allantois zwar beobachtet, aber irrtümlich gedeutet.

Bei den Embryonen der folgenden Entwicklungsstufe sind bereits der Schwanz und der Hinterdarm ausgebildet, welche bei dem hier abgebildeten Embryo von Rossenbeck durch eine ventralwärts gerichtete Abknickung am hinteren Anteil des Embryonalschildes angedeutet sind. Dementsprechend kommt die Kloakenmembran mit ihrem vorderen Abschnitt an die ventrale Seite des Schwanzes, bzw. des Hinterdarmes zu liegen. Während dieser Veränderung ihrer Lage ist die Kloakenmembran zeitweise so eingestellt, daß sie von quer zum Embryonalschild geführten Schnitten schräg getroffen wird und daher ihr genaues Verhalten nur schwer festgestellt werden kann. So kommt es wohl, daß Spee, Eternod und Bryce, welche Embryonen dieses Stadiums beschrieben haben, keine näheren Angaben über ihre Ausdehnung und ihre Lage machen. Bei den Embryonen mit 2—3 Ursegmentpaaren, welche von Wilson und Ingalls bearbeitet worden sind, ist die Kloakenmembran sehr klein. Sie besteht nur aus einem Epithelstrang, welcher bei dem Embryo von Wilson von der dorsalen Wand der Amnionhöhle zur Allantois zieht, während er den Embryonalschild des von Ingalls beschriebenen Objektes am caudalen Ende des Primitivstreifens senkrecht durchsetzt.

In einer ausführlichen, in der Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte im Druck befindlichen Arbeit habe ich einen 2,3 mm langen menschlichen Embryo mit 4 Ursegmentpaaren beschrieben, dessen Kloakenmembran sehr eigenartige Verhältnisse aufweist. Ihr Verhalten ist aus der im 2. Bilde (B) der Abb. 2 wiedergegebenen zeichnerischen Rekonstruktion ersichtlich, welche einen mediansagittalen Schnitt darstellt. Auch hier fällt, wie bei dem von Rossenbeck untersuchten Embryo, auf, daß die Kloakenmembran nicht nur an der ventralen Seite des Hinterdarms nachweisbar ist, sondern daß sie sich *auch noch auf die proximalen zwei Fünftel der Allantois erstreckt*. Allerdings besteht sie nicht überall aus einer einheitlichen Epithelmasse, welche die ektodermale Auskleidung der Amnionhöhle mit der Wand der Allantois ver-

bindet, sondern sie wird an 3 Stellen durch zwischen diese beiden Blätter eingelagertes embryonales Bindegewebe unterbrochen.

Die beiden Bilder der Abb. 3 stellen Mikrophotogramme von Schnitten durch den proximalen Abschnitt der Allantois dar, welche an den in der Abb. 2 B mit Pfeilen bezeichneten Stellen liegen. Von dem im 1. Bilde (A) wiedergegebenen Schnitte wird die Allantois an einer Stelle getroffen, an welcher die Kloakenmembran (K) als ein aus hellen polygonalen Epithelzellen bestehender Strang von dem flachen Epithel der Amnionhöhle (A) zu der aus hohen prismatischen Zellen bestehenden Allantois (All) zieht. Dieser Strang wird von dem embryonalen Bindegewebe durch eine deutliche Basalmembran geschieden. Das 2. Bild (B) veranschaulicht den Befund, welcher an einer der oben erwähnten Lücken

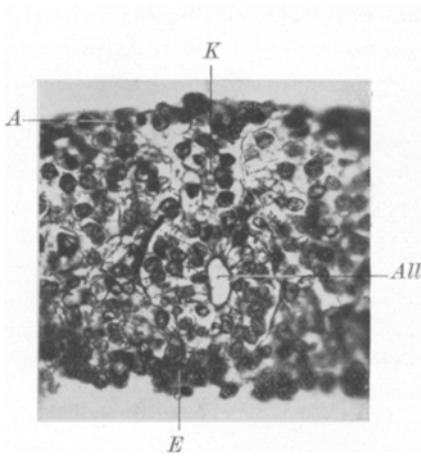


Abb. 3 A.

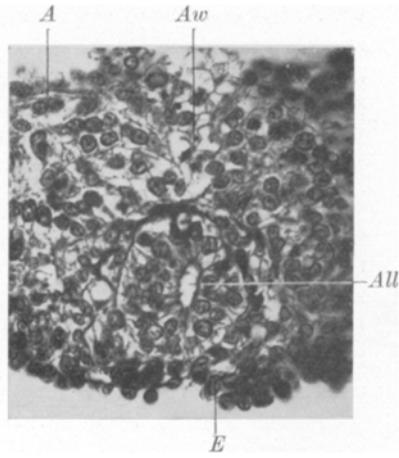


Abb. 3 B.

Abb. 3. Schnitte durch den proximalen Abschnitt der Allantois eines menschlichen Embryos mit 4 Ursegmentpaaren, A im Bereich der Kloakenmembran, B durch eine Lücke der Kloakenmembran geführt. Vergr. 1:400, auf $\frac{2}{3}$ verkleinert. A = Amnioneipithel; All = Allantois; Aw = Wulst des Amnioneipithels; E = mesodermales Epithel des Bauchstiels; K = Kloakenmembran.

in der Kloakenmembran festgestellt werden kann. Hier ist eine wulstartige Verdickung (Aw) des Amnioneipithels (A) sichtbar, welche zwar in das darunter gelegene Gewebe des Bauchstiels ragt, aber nicht mit der Allantois (All) in Verbindung steht, sondern durch eine Schicht embryonalen Bindegewebes von ihr geschieden wird. In diesem Wulste sowie in der Kloakenmembran und in den angrenzenden Abschnitten der Allantois sind auffallend viele im Zugrundegehen begriffene Zellen sichtbar, deren Kerne teilweise in eine gleichmäßig stark mit Hämatoxylin färbbare Masse verwandelt, teilweise bereits in einzelne Bruchstücke zerfallen sind. Im embryonalen Bindegewebe, welches in die Lücken der Kloakenmembran eingelagert ist, sind stellenweise eigenartig gestaltete Zellkerne vorhanden, welche jenen Kernformen gleichen, welche

die in Wanderung begriffenen Zellen kennzeichnen. Es kann nach diesen Befunden keinem Zweifel unterliegen, daß bei diesem Embryo jener Teil der Kloakenmembran, welcher sich auf die Allantois erstreckt, in Rückbildung begriffen ist.

Einen den eben geschilderten Bildern sehr ähnlichen Befund konnten *Keibel* und *Elze* nach ihren Angaben in der „Normentafel zur Entwicklungsgeschichte des Menschen“ an dem Embryo Kroemer-Pfannenstiel mit 5—6 Ursegmentpaaren erheben. „Das Ektoderm, welches den Bauchstiel nach dem Embryo hin überdeckt, ist gerade über dem Allantoisgang an einer kleinen Stelle so stark verdickt, daß es den Allantoisgang nahezu berührt.“ Diese Forscher legen diesen Befund gemäß der bereits angeführten Anschauung von *Keibel*, die Kloakenmembran sei ein veränderter Anteil des Primitivstreifens, dahin aus, daß sich hier der Primitivstreifen ursprünglich bis auf den Bauchstiel erstreckt hätte. *Lewis* hat in dem von ihm verfaßten Abschnitt des Handbuchs der Entwicklungsgeschichte des Menschen gegen diese Deutung eingewendet, daß der Primitivstreifen durch einen Zusammenhang zwischen Ektoderm und Mesoderm, die Kloakenmembran aber durch die Verschmelzung von Ektoderm und Entoderm gekennzeichnet sei. Es scheint ihm daher eher „wahrscheinlich, daß die Epithelverdickung entlang des Bauchstiels mit einem Übergreifen der Kloakenmembran auf das Urogenitalgebiet in Zusammenhang steht“. *Lewis* betont auch, allerdings ohne diesen Gedanken näher auszuführen, daß „das gelegentliche Vorkommen einer nach der vorderen Bauchwand offenen Blase (Exstrophyia vesicae) mit diesem Befunde in Beziehung gebracht werden kann“.

Fassen wir nun diese an der Kloakenmembran junger menschlicher Embryonen festgestellten Befunde zusammen, so steht fest, daß sich die Kloakenmembran einer Anzahl von gut erhaltenen, teilweise operativ gewonnenen, also yoraussichtlich normalen Embryonen, bei welchen noch keine Ursegmente ausgebildet sind, ziemlich weit, in manchen Fällen bis etwa auf die proximale Hälfte der Allantois erstreckt. Diese Tatsache ist, soweit aus den über die frühe Entwicklung anderer Säugetiere veröffentlichten Arbeiten ersichtlich ist, nur beim Menschen festgestellt worden, während bei allen anderen Säugetieren die Kloakenmembran auch in frühen Stadien niemals im Bereich der Allantois nachweisbar ist. Dies erklärt sich damit, daß die Anlage der Allantois beim Menschen wie bei den anderen Primaten sehr früh, noch vor der Ausbildung der Ursegmente auftritt (*Keibel* 1907). Bei den anderen bisher untersuchten Säugetierarten ist sie dagegen erst bei Embryonen mit einigen Ursegmentpaaren angelegt.

Bei menschlichen Embryonen mit einigen Ursegmentpaaren finden sich Bilder, welche kaum anders als durch die Annahme erklärt werden können, daß sich der auf die Allantois übergreifende Abschnitt der Klo-

akenmembran später rückbildet. Mit dieser Annahme stimmen auch die spärlichen Angaben überein, welche von einzelnen Forschern über die Länge der Kloakenmembran gemacht werden. Bei dem von *Rossebeck* beschriebenen Embryo ist die Kloakenmembran, wenn die in dieser Arbeit angenommene vordere Begrenzung richtig ist, etwa 0,2 mm lang bei dem etwas älteren von *Grosser* untersuchten Embryo 0,16 mm. Die Kloakenmembran des von mir bearbeiteten Embryos mit 4 Ursegmentpaaren erstreckt sich über 0,4 mm. Dagegen ist jener Abschnitt von ihr, welcher ventral vom Hinterdarme liegt und bei der in diesem Falle im Gange befindlichen Verkürzung allein dauernd erhalten bleibt, nur etwa 0,07 mm lang. Bei dem Embryo von *Kroemer-Pfannenstiel* mit 5 bis 6 Ursegmentpaaren, bei welchem die Verkürzung der Kloakenmembran bereits vollendet ist, beträgt ihre Länge nach den Angaben von *Felix* 0,02 mm. Der Embryo von *Eternod* mit 8 Ursegmentpaaren weist eine 0,05 mm lange Kloakenmembran auf, der von *Veit-Esch* untersuchte Embryo mit ebenfalls 8 Ursegmentpaaren eine 0,15 mm lange Membran.

Aus diesen Maßen geht mit Sicherheit hervor, daß die Kloakenmembran jener Embryonen, bei welchen sie sich auch auf den proximalen Abschnitt der Allantois erstreckt, zur Zeit der Bildung der ersten Ursegmente eine absolute Verkürzung erfährt. *Kermauner* (1924) hat diese Tatsache bereits angedeutet. Durch diese an ihrem kranialen Ende erfolgende Verkürzung wird die Ausdehnung der Kloakenmembran auf die ventrale Wand der Kloake beschränkt, also auf jenes Gebiet, in welchem sie bei anderen Säugetieren ausschließlich nachweisbar ist.

Es ist nun hier bereits erörtert worden, daß der Umstand, daß nur beim Menschen, nicht aber auch bei anderen Säugetieren eine Bauchblasenspalte beobachtet worden ist, den Schluß nahelegt, daß die teratogenetische Terminationsperiode dieser Mißbildung in eine Entwicklungsperiode zu verlegen ist, in welcher sich die beim Menschen ablaufenden Entwicklungsvorgänge wesentlich von den bei anderen Säugetieren beschriebenen unterscheiden. Die hier gegebene Schilderung der frühen Entwicklungsvorgänge an der Kloakenmembran zeigt in der Tat, daß diese Vorgänge infolge der frühzeitigen Ausbildung der Embryonalanhänge beim Menschen und bei den Primaten erheblich vom Entwicklungsgange bei den anderen Säugetieren abweichen. Besonders wichtig ist der Umstand, daß die Kloakenmembran beim Menschen in frühen Stadien der Entwicklung auf den proximalen Abschnitt der Allantois übergreift und zur Zeit der Bildung der ersten Ursegmente durch die Rückbildung dieses Anteils eine Verkürzung erfährt. Wenn nun diese Verkürzung in einzelnen Fällen nicht wie im Verlaufe der normalen Entwicklung stattfindet, kann sich die Kloakenmembran auch in späteren Stadien abnorm weit kranialwärts -- bis zur Ansatzstelle des Bauchstiels oder auch bis in den Bauchstiel hinein erstrecken. In solchen Fällen bleibt die Bildung

der vorderen Bauchwand in der Mittellinie aus. Es entsteht daher, wie die eingangs angeführten Forscher angenommen haben, eine Bauchblasenspalte.

Die teratogenetische Terminationsperiode der Bauchblasenspalte und der mit ihr verwandten Mißbildungen ist demnach wesentlich früher, als man bisher angenommen hatte, und zwar etwa in jenes Stadium zu verlegen, in welchem sich die ersten Ursegmente ausbilden.

Zusammenfassung.

1. Die Anschauung von *Keibel*, daß die Ausbildung einer Bauchblasenspalte bei Embryonen von 4—6 mm Länge dadurch zustande komme, daß sich die Kloakenmembran nicht, wie es normalerweise in diesem Stadium der Fall sei, verkürzt, ist nicht begründbar. Aus der Untersuchung einer größeren Reihe von Embryonen geht vielmehr hervor, daß die Ausbildung der vorderen Bauchwand und des Geschlechts Höckers zwar gleichzeitig mit einer Veränderung der Form und der Lage der Kloakenmembran, nicht aber zugleich mit ihrer absoluten Verkürzung vor sich geht.

2. Die Angaben, welche *Enderlen* bezüglich der teratogenetischen Terminationsperiode der einzelnen Formen der Bauchblasenspalte gemacht hat, sind gleichfalls nicht richtig. Es ist wahrscheinlich, daß die Befunde, welche ihm als Grundlagen für diese Angaben gedient haben, an Embryonen erhoben wurden, deren Kloakenmembran infolge einer bedeutenden individuellen Variation besonders ausgedehnt gewesen ist.

3. Die Tatsache, daß die Bauchblasenspalte bisher nur beim Menschen, nicht auch bei anderen Säugetieren beobachtet worden ist, legt die Annahme nahe, daß die teratogenetische Terminationsperiode dieser Mißbildung in eine Entwicklungsperiode zu verlegen ist, in welcher sich die Entwicklungsvorgänge beim Menschen wesentlich vom Entwicklungsgange anderer Säugetiere unterscheiden.

4. Bei einer Anzahl junger menschlicher Embryonen, bei welchen noch keine Ursegmente ausgebildet sind, ist festgestellt worden, daß sich die Kloakenmembran auch auf den proximalen Abschnitt der Allantois erstreckt. Bei Embryonen mit einigen Ursegmentpaaren wird dieser Anteil der Kloakenmembran wieder rückgebildet, wobei die absolute Länge der Kloakenmembran abnimmt. Dieser Befund ist für die Entwicklung der Kloakenmembran beim Menschen kennzeichnend, da sich bei anderen Säugetierarten die Allantois erst wesentlich später ausbildet.

5. Die teratogenetische Terminationsperiode der Bauchblasenspalte ist etwa für jenen Zeitpunkt der Entwicklung anzunehmen, in welchem sich die ersten Ursegmente bilden.

Literaturverzeichnis.

- Bryce, Th. H.*, Observations on the early development of the human embryo. Transact. of the roy. soc. of Edinburgh **53**. 1924. — *Debeyre, A.*, Description d'un embryon humain de 0,9 mm. Journ. de l'anat. et physiol. **48**. 1912. — *Enderlen, E.*, Zur Ätiologie der Blasenektopie. Arch. f. klin. Chir. **71**. 1903. — *Enderlen, E.*, Blasenektopie. Wiesbaden 1904. — *Enderlen, E.*, Über Blasenektopie. Volkmanns Samml. klin. Vortr. 1908, Nr. 472/473. — *Eternod, A. C. F.*, Premiers stades de la circulation sanguine dans l'œuf et l'embryon humains. Anat. Anz. **15**. 1899. — *Eternod, A. C. F.*, Il y a un canal notochordal dans l'embryon humain. Anat. Anz. **16**. 1899. — *Felix, W.*, Die Entwicklung der Harn- und Geschlechtsorgane. In Keibel-Mall, Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. 1911. — *Grosser, O.*, Ein menschlicher Embryo mit Chordakanal. Anat. Hefte **47**. 1913. — *Ingalls, H. W.*, A human embryo before the appearance of the myotomes. Carn. Contr. to embr. **7**. 1918. — *Ingalls, H. W.*, A human embryo at the beginning of segmentation, with special reference to the vascular system. Carn. Contr. to embr. **11**. 1920. — *Keibel, F.*, Die Entwicklungsvorgänge am hinteren Ende des Meerschweinchenembryos. Arch. f. Anat. u. Physiol., Anat. Abt. 1888. — *Keibel, F.*, Zur Entwicklungsgeschichte der Harnblase. Anat. Anz. **6**. 1891. — *Keibel, F.*, Zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Urogenitalapparats. Arch. f. Anat. u. Physiol., Anat. Abt. 1896. — *Keibel, F.*, und *C. Elze*, Normentafel zur Entwicklungsgeschichte des Menschen. Jena 1908. — *Keibel, F.*, und *A. A. W. Hubrecht*, Normentafeln zur Entwicklungsgeschichte des Koboldmaki und des Plumperi. Jena 1907. — *Kernmauer, F.*, Die Mißbildungen des Rumpfes. In Schwalbe, Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere. 1909. — *Kernmauer, F.*, Fehlbildungen der weiblichen Geschlechtsorgane, des Harnapparats und der Kloake. Fragliches Geschlecht. In Halban-Seitz, Biologie und Pathologie des Weibes. 1924. — *Lewis, F. T.*, Die frühen Entwicklungsstadien des Entodermrohres und die Bildung seiner Unterabteilungen. In Keibel-Mall, Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. 1911. — *Pohlmann, A. G.*, The development of the cloaca in the human embryo. Amerie. journ. of anat. **12**. 1911. — *Reichel, P.*, Die Entstehung der Mißbildungen der Harnblase und Harnröhre. Arch. f. klin. Chir. **46**. 1893. — *Retterer, E.*, Sur l'origine et l'évolution de la région ano-génitale des mammifères. Journ. de l'anat. et physiol. **26**. 1890. — *Rossenbeck, H.*, Ein junges menschliches Ei. Ovum humanum Peh-Hochstetter. Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. I: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. **68**. 1923. — *Spee, F. Graf*, Beobachtungen an einer menschlichen Keimscheibe mit offener Medullarrinne und Canalis neurentericus. Arch. f. Anat. u. Physiol., Anat. Abt. 1889. — *Thompson, P.*, und *J. C. Brash*, A human embryo with head-process and commencing archenteric canal. Journ. of anat. a. physiol. **58**. 1923. — *Tourneux, P.*, Sur les premiers developments du cloaque, du tubercule génital et de l'anus chez l'embryon de mouton. Journ. de l'anat. et physiol. **24**. 1888. — *Tourneux, P.*, Sur le développement et l'évolution du tubercule génital chez le foetus humain dans les deux sexes. Journ. de l'anat. et physiol. **25**. 1889. — *Veit, O.*, und *P. Esch*, Untersuchung eines in situ fixierten operativ gewonnenen menschlichen Eis der 4. Woche. Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. I: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. **63**. 1922. — *Vialleton*, zitiert nach *Keibel*. 1896. — *Wilson, J. F.*, Observations upon young human embryos. Journ. of anat. a. physiol. **48**. 1914.