

VERERBBARER CEREBROSPINALDEFEKT (?)
BEI MÄUSEN, MIT SEKUNDÄREN AUGEN- UND
FUSS-ANOMALIEN, NEBST TURM-
SCHÄDELANLAGE

VORLÄUFIGE MITTEILUNG
(WITH AN ENGLISH SUMMARY)

VON
KRISTINE BONNEVIE

(MIT 2 TAFELN UND 7 TEXTFIGUREN)

AVHANDLINGER UTGITT AV DET NORSKE VIDENSKAPS-AKADEMI I OSLO
I. MAT.-NATURV. KLASSE 1930. No. 13

UTGITT FOR FRIDTJOF NANSENS FOND

OSLO
I KOMMISJON HOS JACOB DYBWAD
1931

Skrifter utgitt av
Det Norske Videnskaps-Akademi i Oslo.

Matematisk-naturvidenskapelig klasse.

1926.

- No. 1. V. M. Goldschmidt. Geochemische Verteilungsgesetze der Elemente. VI. Über die Krystalstrukturen vom Rutiltypus, mit Bemerkungen zur Geochemie zweiwertiger und vierwertiger Elemente. Kr. 2,00.
- » 2. V. M. Goldschmidt. Geochemische Verteilungsgesetze der Elemente. VII. Die Gesetze der Krystallochemie. Kr. 8,50.
 - » 3. L. Vegard. Über die physikalische Deutung der Bandenspektren, die im Leuchten verfestigter Gase auftreten. Kr. 1,75.
 - » 4. J. H. L. Vogt. The Physical Chemistry of the Magmatic Differentiation of Igneous Rocks. II. On the Feldspar Diagram Or : Ab : An. Kr. 11,00.
 - » 5. Henrik Printz. Die Algenvegetation des Trondhjemsfjordes. Kr. 27,50.
 - » 6. K. Münster Strøm. Norwegian Mountain Algae. Kr. 28,00.
 - » 7. K. Wagner. Mittelalter-Knochen aus Oslo. Kr. 10,75.
 - » 8. V. M. Goldschmidt. Geochemische Verteilungsgesetze der Elemente. VIII. Untersuchungen über Bau und Eigenschaften von Krystallen. Kr. 10,00.
 - » 9. Halfdan Bryn. Über die Augentypen in Norwegen und ihre Vererbungsverhältnisse. Kr. 4,50.
 - » 10. L. Vegard and T. Berge. Continued Investigations on the Structure of Tetramethylammonium Iodide. Kr. 2,80.

1927.

- No. 1. Rolf Nordhagen. Die Vegetation und Flora des Sylene-Gebietes. Eine pflanzensoziologische Monographie. Kr. 50,00.
- » 2. L. Vegard and Alf Refsum. Further Investigations on the Structure of Crystals belonging to the Scheelite Group. Kr. 2,00.
 - » 3. L. Vegard and Th. Hauge. Mischkristalle und ihre Bildung durch Kontakt fester Phasen und durch Fällung von Lösungen. Kr. 1,50.
 - » 4. S. O. F. Omang. Die Hieraciumflora im Talgebiete Gudbrandsdalen. II. Kr. 9,00.
 - » 5. L. Vegard. Gitterschwankungen bei Mischkristallbildung durch Fällung von Lösungen. Kr. 1,50.
 - » 6. L. Vegard. The Structure of Xenotime and the Relation between Chemical Constitution and Crystal Structure. Kr. 1,50.
 - » 7. L. Vegard. Results of Continued Investigations on the Luminescence from Solidified Gases at extremely Low Temperature. Kr. 1,50.
 - » 8. Tom Barth. Die Pegmatitgänge der kaledonischen Intrusivgesteine im Seiland-Gebiete. Kr. 12,50.
 - » 9. Knut Dahl. The "Blege" or Dwarf-Salmon. A Landlocked Salmon from Lake Bygglandsfjord in Setesdal. Kr. 4,00.
 - » 10. L. Vegard and Karl Sollesnes. The Structure of the Isomorphic Substances $N(CH_2)_4J$, $N(CH_2)_4Br$, $N(CH_2)_4Cl$. Kr. 1,70.
 - » 11. K. E. Schreiner. Norske skjelettfunn fra folkevandringstiden og den yngre jernalder. Kr. 4,00.
 - » 12. Th. Skolem. Zur Theorie der assoziativen Zahlensysteme. Kr. 4,00.
 - » 13. Sigurd Einbu (Enebo). Beobachtungen veränderlicher Sterne angestellt auf Dombaas (Norwegen). X. Kr. 6,00.
 - » 14. L. Vegard and Hjalmar Dale. Untersuchungen über Mischkristalle und Legierungen. Kr. 1,50.

VERERBBARER CEREBROSPINALDEFEKT (?)
BEI MÄUSEN, MIT SEKUNDÄREN AUGEN- UND
FUSS-ANOMALIEN, NEBST TURM-
SCHÄDELANLAGE

VORLÄUFIGE MITTEILUNG
(WITH AN ENGLISH SUMMARY)

VON

KRISTINE BONNEVIE

(MIT 2 TAFELN UND 7 TEXTFIGUREN)

AVHANDLINGER UTGITT AV DET NORSKE VIDENSKAPS-AKADEMI I OSLO
I. MAT.-NATURV. KLASSE 1930. No. 13

UTGITT FOR FRIDTJOF NANSENS FOND

OSLO
I KOMMISSJON HOS JACOB DYBWAD
1931

Fremlagt i fellesmøtet den 5. desember 1930.

A. W. BRØGGERS BOKTRYKKERI A/S

Zur Beleuchtung einiger neulich gefundenen Epidermisanomalien der menschlichen Fingerbeere schien es mir von großer Bedeutung ähnliche Anomalien auch bei Tieren untersuchen zu dürfen, wo ihre embryologische Entwicklung viel leichter zugänglich sein würde. — Bei erblichen Anomalien, deren Genetik bekannt ist, läßt sich ja, nach einer bestimmten Kreuzung, ihr Auftreten bei den Embryonen mehr oder weniger genau voraussagen. Ein Vergleich verschiedener Entwicklungsstadien von Embryonen, bei denen sich nach ihrer Geburt die Anomalie manifestieren sollte, würde dann auch in die Embryologie derselben einen sicheren Einblick erlauben.

Eine ausgezeichnete Gelegenheit diesen Plan zu realisieren, wurde mir durch die Freundlichkeit von Herrn Professor Dr. C. C. LITTLE geboten, indem auf Anfrage zwei Paare einer von ihm selbst, und von Herrn Professor H. J. BAGG, seit mehreren Jahren studierten Mäuserasse überlassen wurden. Die vererbbaeren Anomalien dieser Rasse sind in 1924 zum ersten Mal zum Vorschein getreten und zwar unter den Nachkommen, in dritter Generation, von röntgenbestrahlten Urgroßeltern. Die Anomalien wurden von LITTLE und BAGG (1925) auf vier Gruppen verteilt, nämlich als *Augen-, Fuß-, Haar- und Kiefer-Anomalien*. Die drei ersteren, die sich dem normalen Zustand gegenüber als *recessiv* erweisen, sind außerhalb dieser röntgenbestrahlten Mäuserasse noch nie zum Vorschein gekommen, während die Kieferanomalie auch unter den Kontrolltieren zuweilen vorgekommen ist.

Die genetischen Untersuchungen von LITTLE und BAGG (1924—29), sowie diejenigen von MURRAY (1928), haben zum Resultat geführt, daß die Augen-, Fuß- und Haar-Anomalien nicht als von einander unabhängig aufgefaßt werden dürfen, sondern wahrscheinlich nur als verschiedene Manifestationen einer und derselben genetischen Veränderung. Diese Veränderung wird von MURRAY (1928) als eine Entwicklungshemmung charakterisiert, deren größte Wirkung sich in der Augen-

region kund gibt, dann folgen die linken und zuletzt auch die rechten Füße.

BAGG hat dann, in einer außerordentlich interessanten Arbeit (1929), durch operative Untersuchung der embryonalen Füße *in utero*, in die Natur dieser Entwicklungshemmung einen ersten Einblick gegeben. Bei älteren Embryonen wurden an den Füßen subkutane Blutungen und als deren Vorläufer, bei 12—13 Tagen alten Embryonen, klare, lymphgefüllte Blasen nachgewiesen.

Als Resultat seiner Untersuchungen deutet dann BAGG (S. 201) die Anomalien dieser Mäuserasse als Ausdruck einer Entwicklungshemmung, noch unbekannter Natur, die eine Hemmung zuerst der Lymph-, und später auch der Blutzirkulation der distalen Teile der Extremitäten bewirkt hat. Je nachdem diese Entwicklungshemmung in ihrer Wirkung variiert, treten auch in den Fußanomalien die verschiedensten Stärkegrade zum Vorschein: *Syndaktylie*, allein oder mit mehr oder weniger starker, dorsaler Flexion des Fußes verbunden, *Polydaktylie*, die aber nur an den Hinterfüßen konstatiert worden ist, *Hypodaktylie*, und in extremen Fällen *kongenitale Amputation* sämtlicher Zehen.

Es war mir natürlich eine große Freude auf diesem hochinteressanten und schon so wohl bearbeiteten Material auch meine eigene Untersuchungen weiterführen zu dürfen, und ich möchte auch hier den beiden Professoren C. C. LITTLE und H. J. BAGG für die freundliche Überlassung desselben meinen herzlichsten Dank aussprechen. — Auch bin ich meinen Mitarbeitern im hiesigen Laboratorium großen Dank schuldig, namentlich Frau ASLAUG SØMME die mir, unter Weiterführung der genetischen Untersuchung, mit Material von den gewünschten Kreuzungen der anomalen Mäuserasse stetig versehen hat, und meinen beiden Assistenten, Kand. real. ALYSON BEHRENTZ und Kand. real. NILS KNABEN die das Herauspräparieren und die Herstellung von Schnittserien der Embryonen, beziehungsweise die oft recht schwierigen photographischen Wiedergaben in ausgezeichneter Weise besorgt haben. — Die Arbeit ist mit Unterstützung vom „Jubiläumfond“ der Universität ausgeführt worden.

Bis jetzt sind von mir nur Embryonen aus Kreuzungen untersucht worden, in welchen beide Eltern die betreffenden recessiv vererbaren Anomalien getragen haben.

Solche homozygote Embryonen sind in einer Anzahl von etwa 150 untersucht worden. Zuerst wurden sie lebendig unter der Binokularlupe in physiologischer Kochsalzlösung betrachtet und vorläufig registriert um dann später, nach Fixierung in BOUINS Flüssigkeit, genau studiert und beschrieben zu werden. Sämtliche Strukturen, die im folgenden als für die Totalpräparate charakteristisch erwähnt werden sollen, konnten dabei schon an den lebenden Embryonen wahrgenommen werden. — Eine Mehrzahl der Embryonen sind nachher in verschiedener Stellung photographiert worden, teils in 70% Alkohol liegend, teils aber auch nach Aufklärung in Benzol. Photographierung lebender Embryonen wird nächstens auch vorgenommen werden. Eine ganze Reihe der photographierten Embryonen sind endlich auch in Schnittserien zerlegt und nach VAN GIESENS Methode gefärbt worden.

In den bis jetzt behandelten homozygot recessiven Kreuzungen haben sich sämtliche Embryonen von der für diese Mäuserasse charakteristischen Anomalie betroffen erwiesen. Die Fruchtbarkeit der Kreuzungen war im ganzen auffallend groß — 21 Kreuzungen mit durchschnittlich je etwa 8 Jungen. Die Sterblichkeit der Embryonen war gering (etwa 7.5% sämtlicher in der Uteruswand befestigten Keime) — aber kein einziges Embryo ist als „Normal“ zu registrieren gewesen.

Die embryonalen Anomalien zeigen in betreff ihrer äußeren Konfiguration eine reiche Variation, — zwar aber so, daß für jedes Stadium der embryonalen Entwicklung eine ganz bestimmte Gruppe von Anomalien charakteristisch ist. Es läßt sich daher auch mit großer Sicherheit behaupten, daß die charakteristischen Anomalien eines jüngeren Stadiums für diejenigen ältererer Stadien Vorstufen repräsentieren.

Nach dieser Untersuchung der homozygot recessiven Embryonen sollen jetzt auch heterozygote, sowie in verschiedener Weise gemischte Geschwistergruppen untersucht werden. Die schon gewonnenen Resultate sind jedoch teils recht überraschend gewesen, teils werden sie sich wahrscheinlich auch von generellem Interesse erweisen. Eine vorläufige Mitteilung derselben scheint mir daher berechtigt; nur die Hauptresultate sollen jedoch hier kurz klargelegt werden, während eine weitere Diskussion mit Literaturhinweisungen erst später folgen wird.

1. Die von BAGG in betreff des Zustandes älterer Embryonen gewonnenen Resultate sind durch meine Untersuchungen auf allen Punkten bestätigt worden. Die immer mit Syndaktylie verbundene dorsale Flexion (Textfig. 1 u. Taf. I., D 5.5), die besonders an den Vorderfüßen unserer Mäuse so überaus häufig sind, wird zweifelsohne von den bei älteren Embryonen ebenso häufig, und an denselben Stellen zum Vorschein tretenden subkutanen Blutungen (D 5.4) direkt bewirkt. Als Vorläufer der letzteren habe ich, wie schon früher BAGG, an der dorsalen Seite der noch nicht flektierten Hände etwas jüngerer Embryonen (D 45, I. a u. b) klare, lymphgefüllte Blasen vorgefunden.



Fig. 1. Vorderfüße erwachsener Mäuse mit Syndaktylie und dorsaler Flexion der Zehen.

Ähnliches läßt sich auch in der Augenregion der Embryonen konstatieren. Für die mehr oder weniger vollkommene Blindheit der Mäuse sind bei älteren Embryonen (Taf. II, D 27.5) Blutaustretungen, bei etwas jüngeren aber lymphgefüllte Blasen die charakteristischen Vorstübe (Taf. I; D 45. 1).

2. Eine Untersuchung noch jüngerer Stadien hat

aber weiter ergeben, daß die für diese Mäuserasse charakteristische Anomalie weder in den Extremitäten noch in der Augenregion der Embryonen ihren ursprünglichen Sitz hat — sondern daß die hier schon von BAGG wahrgenommenen Mißbildungen sämtlich sekundärer Natur sind.

3. Bei Embryonen von 7—11 mm Länge findet man nämlich, neben wenigen Blutaustretungen besonders um den Augen herum, und neben zahlreichen Lymphblasen am Kopf und an den Extremitäten — auch immerfort rückenständige Blasenbildungen, besonders quer über die Schulterregion (Taf. I, D 29. 7, a) und ebenso auch symmetrisch gelegene Blasen quer über dem Hinterkörper oder auf beiden Seiten desselben (D 28. 3). Es kommen in meinem Material auch zwei Embryonen vor, deren ganze Rücken von je einer zusammenhängenden Blase bedeckt sind (D 28. 4).

Je kleiner die Embryonen, desto mehr treten die Blasen der distalen Teile der Extremitäten zurück, während die Blasen des Kopfes, der Schulterregion und des Hinterkörpers in gleichem Maße vorherrschend werden. Eine ganze Menge von Tatsachen deuten auch darauf hin, daß die Lymphblasen zuerst dorsal zum Vorschein treten um von hier aus erst sekundär auf die lateralen Flächen und zuletzt auch in den Extremitätenspitzen hinaus verlegt zu werden.

Ein Beispiel solcher Verschiebung einer Flüssigkeitsblase, von der Schulterregion in den rechten Vorderfuß hinaus, sieht man im Embryo D 29. 7, b (Taf. I), während D 45. 1, a eine Blase zeigt, die an die Extremitätenspitze noch nicht gelangt ist. — Auch viele andere hier nicht dargestellte Beispiele geben, sowohl in der Form der Blasen als in ihrer Lage und ihren Größenverhältnissen, überzeugende Beweise, daß hier eine ganz mechanische Ver-

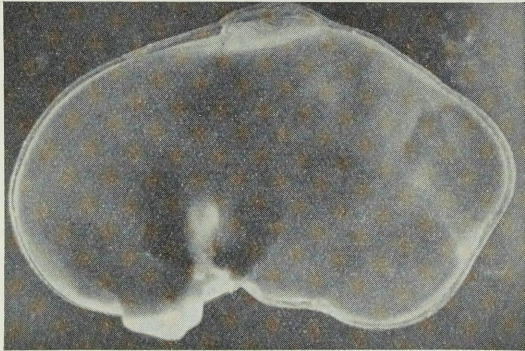


Fig. 2. Mäuse-Embryo, dessen Amnionhülle von einer großen Rückenblase hochgehoben wird.

lagerung der zuerst in der medianen Rückenregion zum Vorschein getretenen Flüssigkeitsansammlung vor sich geht.

4. Als Ursache dieser Verlagerung spielt die dicht anliegende *Amnionhülle* des Embryos gewiß eine wesentliche Rolle. Am lebenden Embryo sieht man zuweilen eine große Rückenblase die Amnionhülle hochzuheben, was auch nach der Fixierung nachweisbar sein kann (Textfig. 2).

Der Gegendruck des Amnions muß dann auch, früher oder später, zu einer Verteilung und einer Verlagerung der Flüssigkeitsblasen in die Richtung des geringsten Widerstandes führen.

5. Die Blasenbildung scheint an und für sich auf die Entwicklung des Tieres keine schädliche Wirkung zu üben.

Die embryonale Epidermis ist auf dem betreffenden Stadium noch außerordentlich dünn, und weder eine Basalmembran noch eine typische

basale Keimlage sind von den oberliegenden Zellenlagen deutlich unterscheidbar. Es ist daher auch sehr schwierig mit Sicherheit zu konstatieren, ob durch die Blasenbildung die Epidermis als Ganze von dem unterliegenden embryonalen Bindegewebe losgelöst und gehoben wird, oder ob die Blasenbildung innerhalb der Epidermis geschieht, indem das Periderm von der, am Bindegewebe immer noch anschließenden, basalen Epidermiszellenlage durch die Blasenflüssigkeit getrennt wird. — Vieles spricht jedoch dafür, daß diese letztere Möglichkeit hier realisiert wird. Ohne noch auf Einzelheiten einzugehen möchte ich, als Stützen dieser Annahme, nicht nur die immer glatt geschlossene untere Blasenwand sondern auch eine Analogie mit, anderswo zu publizierenden, Befunden an menschlichen Embryonen erwähnen, wo eine innerhalb der Epidermis vor sich gehende Blasenbildung ohne jeden Zweifel konstatiert worden ist. Endlich ist auch noch die Tatsache in Betracht zu ziehen daß, auch an unseren Mäuseembryonen, unter den Blasen eine Regeneration der Epidermis mehr oder weniger rasch einsetzt, und zwar nicht nur am Blasenrande sondern, wo keine weitere Komplikationen eintreten, gleichmäßig vom ganzen Blasenboden her, — was wohl bestimmt darauf hindeutet, daß eine basale Epidermislage auch während der Blasenbildung immer noch das embryonale Bindegewebe kontinuierlich anliegt.

Wo die Blasenbildung vorübergehend ist, — wo also die Flüssigkeit relativ rasch entweder resorbiert oder verlagert wird —, da schreitet auch die Regeneration der Epidermis sowie die weitere Entwicklung ohne merkbare Störung weiter fort. Wo aber die Blasenflüssigkeit aus irgend einem Grunde aufgestaut wird, und besonders wo die Blasenbildung mit vitalen, formbildenden Entwicklungsprozessen in Konflikt kommt, da werden durch dieselbe mit oder ohne vorhergehende Blutaustretung dauernde Anomalien sekundär verursacht. — Dies ist vor allem in der Augenregion und an den Extremitäten der Fall.

6. Am *Kopf*, dessen Oberflächenrelief auf jungen Embryonalstadien charakteristische Erhöhungen und zwischen denselben tiefe Furchen aufweist, sieht man die Lymphblasen vor allem an den tieferen Stellen sich verbreiten. Von der Nackenregion ziehen sich die Blasen meistens schräg nach vorn und unten, bis an die stark hervorgewölbten Augenanlagen. Bei beschränkter Flüssigkeitsmenge kann sich um diese

Vorwölbung herum eine Art Laufgraben bilden (Taf. II, D 22, g); bei reicherer Zuströmung bildet sich über die ganze Augenanlage eine große zusammenhängende Blase, die nicht selten auch weiter nach vorn reicht, bis sie am Oberkiefer zu ruhen kommt (Taf. I, D 45. 1, b).

Nur selten sind diese Blasen an beiden Seiten des Kopfes symmetrisch entwickelt. Wenn auf der einen Seite die Augenanlage von einer großen Blase bedeckt erscheint, zeigt sich vielleicht auf der anderen Seite nur eine flache Blase, die die Augenanlage kaum erreicht.

Die Kopfblasen sind gewöhnlich die ersten, die zum Vorschein treten; sie werden daher in ihrer definitiven Lage an beiden Kopfseiten schon zu einer Zeit vorgefunden, wenn die Rückenblasen noch median gelegen sind (Taf. I, S. 14).

7. Die *Augenanomalien* unserer Mäuserasse zeigen eine ganze Reihe von Variationen, die zwischen den weit geöffneten, ganz normalen Augen auf der einen Seite und einem völligen Verschwinden des Auges von der Kopfoberfläche auf der anderen alle Übergänge bilden.

Schnittserien beweisen jedoch, daß der Gehirnteil der Augenanlage, wie auch der ganze vordere Teil der Gehirnanlage selbst, ganz normal ist, und daß auch die Linsenanlage eine völlig normale Entwicklung durchläuft (Taf. II, D 5. 4).

Je nachdem die Blasenbildung und die Blasenverlagerung am Kopf vorschreiten, geschieht auch bald, in der Augenregion wie auch sonst überall wo Blasen gebildet worden sind, eine Regeneration der Epidermis von der unteren Blasenwand her; im besten Fall kann dadurch der weitere Anteil der Epidermis an der Augenentwicklung, d. h. die Bildung der Hornhaut, der vorderen Augenkammer und der Augenlider, verhängnisvoll verspätet werden.

Noch schlimmer wirkt es jedoch, wenn die einmal abgelöste Epidermis, — die wenn nicht ihre Lebensfähigkeit so doch ihre Entwicklungspotenzen schon eingebüßt haben mag —, wieder anklebt und so die Regeneration der unterliegenden Epidermis behindert. Daß dies bei mehreren der von mir untersuchten Embryonen der Fall ist, geht aus den Schnittserien mit Sicherheit hervor; das in D 5. 4, a (Taf. II) dargestellte Auge ist ein Beispiel davon (Bl.ep.), und die Blasenbildung der D 22. g würde für eine solche Anklebung gute Vorbedingungen

darbieten. — In solchen Fällen bleibt von Seiten der Epidermis jeder weitere Anteil an der Augenentwicklung aus. In der vorderen Augenkammer fehlt daher hier der Epithelbeleg, und Augenlider werden auch nicht spurenweise angelegt. Solche Augen werden also auch bei den erwachsenen Mäusen von einem kontinuierlichen Integument ohne Lidspalte überzogen bleiben.

Eine dritte und letzte Stufe einer Unterdrückung des Auges wird in D 5. 4, b demonstriert. — Als Nachwirkung der Blasenbildung ist hier, wie auch in vielen anderen Fällen, eine subkutane Blutung erfolgt, die für jede weitere Teilnahme der Epidermis an der Augenentwicklung ein rein mechanisches Hindernis repräsentiert.

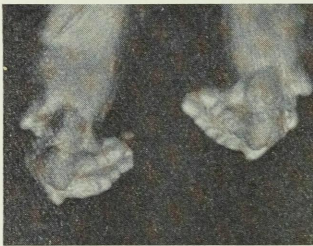


Fig. 3. Vorderfüße mit Syndaktylie und starker, dorsaler Flexion.

8. In betreff der *Fußanomalien* hat die Statistik der amerikanischen Untersucher unter anderem als Resultat ergeben, daß dieselben bei erwachsenen Mäusen an den Vorderbeinen erheblich häufiger vorkommen als an den Hinterbeinen, im Verhältnis etwa als 70% zu 30%. Dazu kommt noch, daß in diesen 30% der Hinterbeine sämtliche überhaupt wahrgenommene Fälle von *Polydaktylie* mit einbegriffen sind. Die mit *Syndaktylie* verbundene *dorsale Flexion* der Extremitäten (Textfig. 3) zeigt also an und für sich an den Vorderfüßen ein noch viel größeres Übergewicht über ähnliche Anomalien der Hinterfüße, als dies aus den erwähnten 70% und 30% hervorzugehen scheint.

Diese *Ungleichheit zwischen Vorder- u. Hinterfüßen* findet in den embryologischen Verhältnissen eine rein mechanische Erklärung.

Während für die quer über der Schulterregion liegenden Blasen die Dorsalflächen beider Vorderfüße den natürlichen Ablauf bilden (Taf. I, D 29. 7, D 45. 1), so bietet sich für die Blasen des Hinterkörpers auch ein anderer, noch leichter Abflußweg dar, nämlich der embryonale Schwanz, der in breiter und seichter Krümmung die hinteren Ausläufer dieser Blasen aufnimmt. An Embryonen von 9—11 mm findet man sehr häufig den Schwanz auf seiner Dorsalseite mit Blasen versehen — und zwar können die Blasen an irgendwelcher Stelle

zwischen Schwanzwurzel und Schwanzspitze, oft 2—3 in einer Reihe, vorgefunden werden (Taf. I, D 28. 2).

Die Hinterkörperblasen scheinen jedoch nicht immer durch diesen Ablauf ganz ausgeleert zu werden. Es lassen sich nämlich an den älteren Embryonen, eventuell auch noch an neugeborenen Jungen, sattelförmige Zeichnungen am Hinterkörper nachweisen, die nichts anderes bedeuten als letzte Reste dieser nicht ganz ausgeleerten und noch nicht resorbierten Flüssigkeitsansammlungen. Am Hinterkörper von zwei Embryonen habe ich auch zusammengeschrumpfte Reste der Blasenwand (Taf. II, D 20. 8) vorgefunden, die für den nicht selten vorkommenden haarlosen Fleck jünger Mäuse (D. 8) eine direkte Erklärung darbieten.

9. Die gleichmäßig verbreiteten Blasen die an den Dorsalflächen der Vorderfüße so überaus häufig sind, treten also an den Hinterfüßen relativ sehr selten zum Vorschein. — Man findet dagegen hier andere, meistens sehr kleine Blasenbildungen, die am radialen, teilweise auch am ulnaren Rand der jungen Fußanlagen zum Vorschein treten (Textfig. 4). Inwieweit diese winzige Randbläschen von den großen Blasen des Hinterkörpers

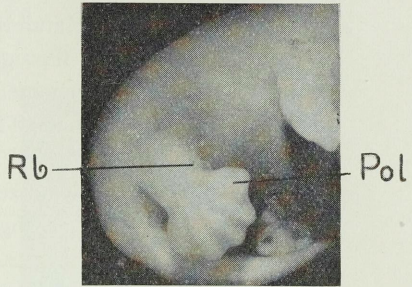


Fig. 4. Hinterfuß eines Mäuse-Embryos, mit radialer Randblase (Rb), und Anlage radialer Polydaktylie (Pol).

hestammen, oder ob sie vielleicht in den Kopfblasen ihren Ursprung genommen haben, läßt sich bis jetzt nicht entscheiden. Im letzten Fall müßten sie, von ihrer Ursprungstelle an der Ventralseite des Kopfes, den Bauchseiten entlang verlagert worden sein. *Ulnare Randbläschen* wurden nur an ganz jungen Embryonen (7—9 mm Länge) vorgefunden; sie scheinen in meinem Material ohne irgend welche sichtbare Wirkung resorbiert zu werden. Die *radialen Randbläschen* aber treten, in nicht weniger als 6 Fällen, mit *radialer Polydaktylie* zusammen auf (Rb Textfig. 3 und Taf. II, D 27. 5 und D 46. 7), und zwar immer in einer Lage die es sehr wahrscheinlich macht, daß dies Zusammentreffen mehr eine reine Zufälligkeit bedeutet.

Wie groß die Druckwirkung eines solchen Bläschens auf das weiche embryonale Bildgewebe sein kann, geht aus dem Schnittbild

des D 22 g (Taf. II) zur Genüge hervor. Es würde auch mit schon vorliegenden experimentellen Befunden wohl übereinstimmen, wenn eine junge Fußplatte, in welcher die Zehenbildung eben vor sich geht, auf solche abnormen Druckverhältnisse mit Verdoppelung der am nächsten liegenden Zehenanlage reagieren würde. — Auch BACC hat, ohne die Existenz solcher Randbläschen zu kennen, schon die Vermutung ausgesprochen, daß Polydaktylie als Wirkung einer Blasenbildung direkt hervorgerufen werden kann.

Für das Auftreten der Polydaktylie unserer Mäuserasse ausschließlich an den Hinterbeinen geben die, nur an dieser Stelle zum Vorschein tretenden, Randbläschen eine nahe liegende Erklärung.

10. Auch große, flüssigkeitsreiche Blasen zeigen, wenn sie zuweilen an den Hinterbeinen zum Vorschein treten, meistens eine radiale, randständige Lage (Textfig. 5), entweder dorsal orientiert (a), in welchem Fall *Syndaktylie* der radialen Finger bewirkt wird, oder auch mehr distal (b), was zu *Hypodaktylie* oder eventuell, wenn die Blase groß ist, zu einer sogenannten *Amputation* der Fingeranlagen führen wird (Textfig. 6).

Für solche große Hinterbeinsblasen gilt es daher auch, daß ihre Herstammung von der Rückenblase nicht als sichergestellt betrachtet werden kann, sondern daß sie möglicherweise den Seiten den Bauchfläche entlang von der Kopfregion verlagert worden sind.

11. Eine *tabellarische Zusammenstellung* meiner bisherigen Befunde im betreff der Blasen unserer Mäuseembryonen (Tab. I) wird ihre Verteilung sowohl in Zeit als in Raum illustrieren.

Nur ganz ausnahmsweise sieht man bei Embryonen von weniger als 7 mm Länge Blasenbildungen zum Vorschein treten. Von dieser Größe an wurden sie aber bei jedem einzelnen der untersuchten (etwa 100) Embryonen reichlich vorgefunden.

Bei den jüngsten derselben (18 Embr. von 7—9 mm L.) sind Blasen am Kopf sowohl median als auch an der rechten und linken Seite häufig vorhanden. Am Vorder- und Hinterkörper sind sie noch wenig zahlreich und zwar vorn nur median, quer über der Schulterregion, während am Hinterkörper, neben median oder lateral auf dem Rücken gelagerten Blasen, auch eine beträchtliche Anzahl winziger, radialer und ulnarer Randbläschen vorhanden sind. Am Schwanz sind noch keine Blasen zu sehen; auch von Blutungen finden sich keine.

Die Tabelle zeigt für die älteren Embryonen sehr charakteristische Veränderungen dieses Bildes:

a) Die *Kopfblasen* sind, bei Embryonen von 9—11 mm Länge, fortwährend zahlreich sowohl an beiden Seiten als auch median; die letzteren Blasen befinden sich auf diesem Stadium oft sehr weit vorne, entweder auf dem Oberkiefer ruhend, oder als kleine isolierte Blasen an der Schnauze.

Zur selben Zeit sieht man am Kopf auch die ersten Blutungen zum Vorschein treten. Die letzteren nehmen bei den älteren Embry-



a



b

Fig. 5. Embryonale Hinterfüße mit großen, radialen Blasen, die in *a* radiale Syndaktyli, in *b* aber „Amputation“ der radialen Zehen bewirken.

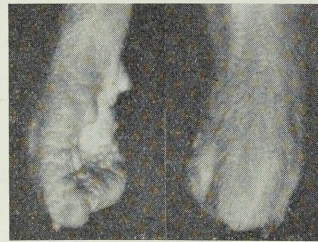


Fig. 6. Hinterfuß einer erwachsenen Maus mit „amputierten“ Zehen. In zwei versch. Ansichten gesehen.

onen (11—15 mm u. 15—25 mm) stark an Anzahl zu, während die klaren Lymphblasen nunmehr verschwinden. Auffallend ist dabei daß, während unter den Lymphblasen die medianen zahlreicher waren als diejenigen der rechten beziehungsweise der linken Seite, so zeigen sich die medianen Blutungen, den lateralen gegenüber, absolut rückständig. — Eine subkutane Blutung braucht also nicht notwendigerweise jeder Blasenbildung nachzufolgen.

b) Am *Vorderkörper* kommen, bei ungefähr der Hälfte aller (37) Embryonen von 9—11 mm Länge, noch median gelegene Schulterblasen vor. Noch zahlreicher sind hier jedoch die Blasen der rechten, und besonders auch der linken Vorderfüße. — Bei älteren Embryonen endlich (11—15 mm), sind die Schulterblasen vollständig verschwunden, während zu gleicher Zeit in den distalen Blasen der

Embryonen		Klare Blasen				Subkutane Blutung				Schon sichtbare Anomalien																							
		Kopf	Vorder-Hinterkörper		Schw.	Kopf	Vord.—Hint.—korp.		Aug.	Vord.—Hint.—Füße																							
Anzahl	Länge mm	l	m	r		l	u	r	u	r	l	r	m																				
48	1—7	1	2																														
18	7—9	12	6	5	6	9	8	4	3																								
37	9—11	24	29	22	21	18	14	1	1	23	21	22																					
25	11—15	3	7	3	10	9	2	3	4	2	1																						
21	15—25																																
Total 149	1—25	40	44	30	31	21	23	3	7	35	33	28	8	1	27	19	6	14	30	14	6	1	8	3	4	21	18	9	7	4	2	5	incl. 6 Pol.]

Tab. 1. Tabellarische Zusammenstellung der Blasenbefunde an homozygotischen Embryonen einer von LITTLE und BAGG gezüchteten anomalen Mäuserasse.

Die *Länge*, in Millimeter gemessen, bezieht sich auf Embryonen in ihrer, für jedes Stadium charakteristischen, zusammengeholten Stellung.

Die zahlgemäßen Befunde sind in der Tabelle so angeordnet, als wenn die Embryonen vom Rücken betrachtet wurden, die dorsalen Blasen (*m*) also immer in der Mitte, die linken (*l*) und die rechten (*r*) an jeder Seite und zwar weiter hinaus je mehr distal die Blasen. Die kleinen Zahlen, in den mit *u* (*ulnar*) und *r* (*radial*) bezeichneten Rubriken, repräsentieren die winzigen Randbläschen der Hinterfüße.

NB. bezeichnet ein Embryo mit Turmschädelanlage. *Pol.*: die observierten Fälle von Polydaktylie bei Embryonen.

Vorderfüße reichliche Blutung stattgefunden hat, auch hier mit Übergewicht an der linken Seite. — Bei den ältesten Embryonen (15—25) sehen wir die Lymphblasen überhaupt nicht mehr; auch die Anzahl der Blutungen erscheint relativ verringert, indem ihre Spuren nach und nach resorbiert worden sind. Zur selben Zeit ist aber auch die Anzahl syndaktyler Vorderfüße, an denen eine frühere Blutung nur spurweise, oder vielleicht gar nicht mehr erkennbar ist (D 5.5, Taf. I), entsprechend gestiegen.

c) Auch am *Hinterkörper* demonstriert die tabellarische Zusammenstellung, mit der hervorschreitenden Entwicklung der Embryonen, eine Änderung des Blasenbildes, die aber hier lange nicht so auffallend ist, und die auch in anderer Weise geschieht als am Kopf und Vorderkörper. — Die rückenständigen Blasen erreichen bei Embryonen von 9—11 mm ihre maximale Anzahl (21), die aber rasch wieder schwindet. Die zahlreichen Schwanzblasen, die auf demselben Stadium zum Vorschein treten, geben deutlich genug den Abflußweg des Blaseninhalts an. Daß die Rückenblasen jedoch nicht alle in dieser Weise ausgeleert werden, läßt sich daraus erschließen, daß am Hinterkörper älterer Embryonen, im Gegensatz zum Verhältnis des Vorderkörpers, auch rückenständige Blutungen zum Vorschein treten.

Während an den Hinterbeinen größere, distal gelagerte Blasen relativ sehr selten vorkommen, zeigt uns die Tabelle bei jüngeren Embryonen eine große Anzahl von winzigen Randbläschen. Besonders zahlreich sind die radialen Bläschen, deren Anzahl mit dem Wachstum der Embryonen (bis 9—11 mm) noch eine Zeitlang steigt, während die ulnaren Randbläschen rasch wieder resorbiert zu werden scheinen. Gleichzeitig mit den radialen Randbläschen treten auch die früher erwähnten Fälle von radialer Polydaktylie zum Vorschein.

Die tabellarische Zusammenstellung der Blasenbefunde (Tab. 1) bestätigt also auf allen Punkten die oben erörterte Annahme einer sekundären Verlagerung der zuerst rückenständigen Blasen an die Kopfseiten und die Schnauzenregion, sowohl als an den Schwanz und die beiden Extremitätenpaare, und zwar auf jeder Lokalität in charakteristisch verschiedener Weise.

12. Die, auch in der Tab. 1, besonders an den Vorderfüßen der Embryonen auffallende *Assymetrie* im betreff der Verteilung der subkutanen Blutungen sowohl als auch der früher existierenden Lymph-

blasen, repräsentiert eine Bestätigung der von den amerikanischen Forschern für erwachsene Mäuse gewonnenen Resultate. MURRAY (1928) hat, z. Beisp., schon festgestellt, daß hier 65 % der Anomalien an der linken Seite gefunden wurden, und an der rechten Seite nur 35 %.

Obwohl die Anzahl untersuchter Embryonen noch zu klein ist um für statistische Schlüsse als Grundlage dienen zu dürfen, scheint doch an den Vorderfüßen das Übergewicht der Anomalien an der linken Seite auch hier durchgehend zu sein. Sehr wahrscheinlich wird sich daher auch eine reelle Ursache nachweisen lassen, die eine linkseitige Verlagerung der zuerst rückenständigen Blasen rein mechanisch begünstigt.

Ohne diese Frage noch definitiv beantworten zu können, möchte ich hier nur darauf aufmerksam machen, daß die Embryonen zur Zeit der ersten Blasenbildung noch schwach spiralg aufgerollt erscheinen, und weiter auch darauf, daß in meinem Material unter etwa 50 jungen Embryonen nur ein einziges gefunden wurde mit linkseitiger Aufrollung. Sonst lag überall der Hinterkörper an der rechten Seite des Vorderkörpers mehr oder weniger deutlich spiralg aufgerollt, was gerade für die Gegend der jungen Vordergliedmaßen eine stark asymmetrische Stellung bedingt. (Textfig. 7).

Wenn die oben (Punkt 4) ausgesprochene Vermutung richtig ist, daß die dem Embryo dicht anliegende Amnionhülle bei der Verlagerung der zuerst rückenständigen Blasen eine wirksame Rolle spielt, dann läßt sich auch weiter der Schluß ziehen, daß dieser Amniondruck wegen der einseitigen Einrollung der Embryonen asymmetrisch wirken muß, und zwar vielleicht so, daß er eine linkseitige Blasenverlagerung begünstigt.

13. Wir stehen nun vor der fundamentalen Frage, von *wo diese klare Flüssigkeit her stammt*, die bei Embryonen von 7 mm Länge plötzlich die junge Epidermis zerstört und in Blasen auftreibt?

Eine eingehende Untersuchung von etwa 50 Embryonen zwischen 1 mm und 7 mm Länge hat als Resultat ergeben, daß die jüngsten Embryonen in allen ihren Teilen ganz normal aussehen, indem jedoch diejenigen von 4—6 mm Länge sich durch einen auffallend geschwollenen Nachhirnteil auszeichnen (Taf. I, D 35.6). Die außerordentlich dünne Decke dieses Gehirnabschnittes wird hier, wie aus Schnittserien

hervorgeht, innerhalb eines begrenzten, birnförmigen Umkreises allmählich bis zum völligen Schwinden reduziert, und die im Medullarrohr eingeschlossene Flüssigkeit wird hier also nur von einer sehr dünnen Lage von embryonalem Bindegewebe, das wieder von der dünnen Epidermis überlagert wird, begrenzt. Je nachdem die Differenzierung der Gehirnwände hervorschiebt, wird auch diese Lücke in der Decke des embryonalen Nachhirns schärfer begrenzt, und sie läßt sich, bei 7 mm langen Embryonen, schon auf Totalpräparaten deutlich wahrnehmen, ja sogar photographieren (Taf. I, D 16.4).

Es ist hier von Bedeutung zu bemerken, daß diese birnförmige Lücke des Nachhirndaches, die sowohl auf dem Totalbild als auf dem Querschnitt des Embryos deutlich hervortritt, in der dünnen Decke des zukünftigen *Med. oblongata* weit vorne gelagert ist, und zwar *cranial* im Verhältnis zu der zur Bildung des späteren Adergeflechtes (*Plexus chorioideus*) der Rautengrube einschneidenden Querfalte; die letztere ist auf dem Längsschnitt eines wenig älteren Embryos, deren Nackenregion zuerst auch als Totalbild photographiert worden ist (D 11.10), schon deutlich sichtbar (Pl. ch.). — Unsere „vordere Nackenlücke“ (*Foramen anterius*) ist also nicht identisch mit dem *Foramen magendii* (hier: *Foramen posterius* genannt), das erst etwas später und zwar *caudal* im Verhältnis zu der erwähnten Falte entstehen wird.

Eine allererste Blasenbildung (*Bl*) ist gerade an dem zuletzt erwähnten Embryo zu erkennen, in Form von einem seichten Wulst, der von der Nackenlücke ausgehend nach beiden Seiten eine Strecke weit sich fortsetzt; an der linken Seite ist in diesem Fall die Blase ganz kurz, während sie an der rechten, auf dem Bild dargestellten Seite dem stark hervortretenden *Mesencephalon* schon herumläuft, indem sie auch in die Richtung der Augenregion einen Zweig abgegeben hat.

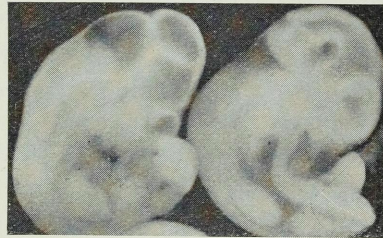


Fig. 7. Zwei Mäusenembryonen deren Körper noch rechtseitig, spiralig aufgerollt sind. Im linken Embryo macht sich die Schwellung des Myelencephalon schon stark geltend.

Auf Grundlage solcher Bilder scheint mir als Arbeitshypothese die Annahme berechtigt, daß die Blasenbildung unserer Mäuserasse durch ein Heraustreten embryonaler Gehirnflüssigkeit durch eine „vordere Nackenlücke“ zuerst hervorgerufen wird. Alles was später mit den Blasen geschieht ist nichts als eine rein mechanische Lokalisierung und Verlagerung derselben.

Der Zeitpunkt des ersten Heraustretens der Gehirnflüssigkeit scheint mit dem ersten Beginn der Faltung der Nachhirndecke genau zusammenzufallen. Es scheint mir auch sehr wahrscheinlich zu sein, daß gerade die durch diese Faltung bewirkte Verringerung des prall gefüllten Ventrikellumens ein Herauspressen der Flüssigkeit direkt verursacht.

14. Es fehlt mir noch an zureichendem Vergleichsmaterial um den Charakter der Abnormalität unserer Mäuserasse endgültig entscheiden zu können. — Es mag vielleicht die Existenz einer „vorderen Nackenlücke“ schon an und für sich abnorm sein, oder dieselbe mag an einer abnormen Stelle liegen oder vielleicht über ihre normale Zeit hinaus in Existenz bleiben. — Die Möglichkeit einer abnorm dünnflüssigen Konsistenz der Gehirnflüssigkeit wäre auch in Betracht zu ziehen. Ausgeschlossen ist es endlich auch nicht, daß die erste anomale Genwirkung noch länger zurück in der Entwicklung der Mäuserassembryonen gesucht werden muß, z. Beisp. in eine abnorm reichliche Flüssigkeitsausscheidung von seiten des embryonalen Medullarrohres, — was wieder einen zu hohen inneren Druck desselben bewirken würde.

Nur weitere Untersuchungen entsprechender Stadien nicht nur von den hier besprochenen *Homozygoten*, sondern auch von *Heterozygoten* und von normalen Embryonen dieser und anderer Mäuserassen, werden diese Fragen entgültig beantworten können. Festgestellt wäre auf Grundlage meiner Arbeitshypothese, bis jetzt nur, daß die Anomalie unserer homozygoten Mäuse in dem Heraustreten von Gehirnflüssigkeit, bei etwa 7 mm langen Embryonen, ihre erste sicher nachweisbare Manifestation zeigt.

Diese Manifestation scheint indessen nur relativ kurze Zeit zu dauern; und eine weitere Neubildung von Blasen setzt im späteren Embryonalleben nicht mehr ein. — Zwei Gründe scheinen für das rasche Aufhören des Flüssigkeitsaustretens bestimmend zu sein. *Erstens*

die fortschreitende Einfaltung der dünnen Nachhirndecke zur Bildung des *Plexus chorioideus*, indem schon bei wenig älteren Embryonen die epitellose Lücke derselben in die Plexusfaltung mit eingezogen wird, und *zweitens* auch die rasche Entwicklung des überliegenden Bindegewebes, das eine weitere Ausströmung von Flüssigkeit verhindern oder jedenfalls regulieren würde.

15. Ein *zusammenfassender Rückblick* auf das Verhalten der einmal gebildeten Blasen ergibt, daß dieselben an und für sich keinen dauernden Einfluß zu üben scheinen. Sobald die Flüssigkeit von einer Blasenstelle weiter verlagert worden ist, schreitet die Entwicklung der am Blasenboden regenerierten Epidermis normal weiter fort. So sieht man z. Beisp., in der Schulterregion, wo bei jüngeren Embryonen querverlaufende Blasen so überaus häufig sind, schon an wenig älteren Embryonen ganz normale Verhältnisse wiederhergestellt.

Nur wo die Flüssigkeit während ihrer Verlagerung aus irgend welchem Grunde nicht weiter kommen kann, wie dies um die stark hervortretenden Augenanlagen herum, sowie am distalen Ende der Extremitäten der Fall ist, geschieht eine Aufstauung derselben mit daraus folgender anomaler Druckwirkung auf das unterliegende Bindegewebe, eventuell auch mit Zerstörung seiner Kapillären, so daß eine subkutane Blutung erfolgt. Auch am Hinterkörper wo, wie schon oben erörtert, Blasenreste oft liegen bleiben, werden auch nicht selten solche Blutungen vorgefunden. Auch diese subkutanen Blutungen brauchen jedoch an und für sich nicht für eine normale Entwicklung verhängnisvoll zu sein. Auf dem Hinterkörper können sie, z. Beisp., wohl den Haarwuchs mehr oder weniger stark verspättern ohne jedoch hier irgend welche dauernde Anomalien zu bewirken.

Nur wo eine solche Verspäterung, oder vielleicht schon die Druckwirkung der aufgestauten Flüssigkeit, in vitale Entwicklungsprozesse eingzugreifen kommt, wie dies gerade in der Augenregion und an den Extremitätenspitzen der Fall ist, da treten auch die anomalen Wirkungen der Blasenbildung stark zum Vorschein. — Am Schwanz wo, wie erwähnt, auf einem kurzen Übergangsstadium zahlreiche Blasen zu erkennen sind, scheinen dieselben nie eine dauernde Wirkung zu üben, ohne daß bis jetzt konstatiert werden konnte ob die Flüssigkeit hier sehr rasch resorbiert oder, was mir mehr wahrscheinlich erscheint, einfach an der Schwanzspitze ausgeschieden wird.

16. Bei einem einzigen Embryo, von 6 mm Länge, hat sich die Anomalie wesentlich anders geartet als bei allen übrigen. — Es ist dies das auf Taf. II abgebildete Embryo D. 16.1, dessen Kopfanlage abnorm hoch und schmal ist, so daß sie für eine *Turmschädelbildung* eine Grundlage zu geben scheint.

Das Embryo ist nach dem Photographieren in eine Querschnittserie zerlegt worden, und aus derselben geht deutlich genug hervor, daß auch in diesem Fall von einem Austreten der Gehirnflüssigkeit die Rede ist, nicht aber durch eine mediane Nackenlücke, sondern durch lateral gelegene Bruchstellen der dünnen Epitheldecke des Nachhirns. Die hier auf beiden Seiten ausgetretene Flüssigkeit ist nicht wie sonst unter das Periderm gelagert worden, sondern sie hat sich, beiden Seiten des Hirnrohrs entlang, im Inneren des Kopfes verbreitet. Innere Blutungen sind gefolgt, und die weichen Gehirnteile sind lateral zusammengedrückt und auch sonst mehr oder weniger stark deformiert worden. Die Augenlagen dieses Embryos sind an und für sich ganz normal. Sie sind aber von dicht anliegenden Blutlakunen umgeben, was auch mit den angrenzenden Teilen des Gehirns der Fall ist; der Augennerv würde sich also hier unter abnormen Druckverhältnissen entwickelt haben müssen, was trotz des normalen Baues sehr wahrscheinlich eine anomale Funktion des Auges bewirken würde.

Aus einem einzigen Fall, wie dem hier beschriebenen, lassen sich zwar keine weitere Schlüsse ziehen. — Nur möchte ich darauf aufmerksam machen, daß ein Zusammentreffen innerhalb einer und derselben embryonalen Geschwistergruppe von zweierlei Zerstörungen der dünnen Nachhirndecke, in beiden Fällen mit darauffolgendem Heraustreten von Gehirnflüssigkeit, wohl darauf deuten könnte, daß die erste Manifestation der Anomalie unserer Mäuserasse in einer abnorm gesteigerten Flüssigkeitsausscheidung, und einem daraus folgenden abnorm erhöhten inneren Druck, des embryonalen Medullarrohres zu suchen wäre. Darauf hin deuten auch die stark geschwellenen Nachhirnblasen der sehr jungen Embryonen, von 4—6 mm Länge (Taf. I, D 35.6).

16. Zuletzt sei auch noch die Frage berührt, ob den hier dargestellten Befunden auch eine generelle Bedeutung zugelegt werden dürfe. — Bestimmt läßt sich zwar darüber noch nichts aussagen.

Die Gehirnanlagen der Wirbeltiere, und ganz besonders diejenigen der Säugetiere und Menschen, sind jedoch im großen ganzen so übereinstimmend, daß kein Grund vorliegt, warum eine embryonale Anomalie, wie die oben behandelte, sich nicht bei einem Menschen in ähnlicher Weise manifestieren könnte, wie in der hier beschriebenen Mäuserasse. — Die sekundär auftretenden Gliedmaßen-Anomalien, wie *Polydaktylie*, *Syndaktylie* mit oder ohne *Flexion* oder *Torsion* der betreffenden Extremität, *Hypodaktylie* und *kongenitale Amputation*, sind ja alle auch bei Menschen als vererbare Anomalien bekannt. Dasselbe ist auch mit *Turmschädelbildung* und *Augen-Anomalien* der Fall, — und eine besonders interessante Parallele wird gerade von solchen menschlichen Familien repräsentiert, wo neben einander sowohl Kopf- als Extremität-Anomalien vererbbar sind.

Summary.

Investigation of 150 homozygotical embryos of an anomalous tribe of mice, raised in 1924 by C. C. LITTLE and H. J. BAGG, and further bred, from May 1930, by Mrs. ASLAUG SØMME at the "Institut for Arvelighetsforskning" of the University of Oslo, has given the following main results:

a) The eye- and foot anomalies characteristic of this tribe occurring in every individual of our homozygotical stock have reappeared also in every single embryo investigated, here however in a manner displaying a whole series of developmental stages of the anomalies in question.

b) In older embryos, 15—25 mm of length, the results already reached by BAGG (1929) were on all points confirmed. The anomalies of the feet are very often forerun by blood lesions (D 5.4), and on earlier stages always by clear blebs at the same place (D 45.1). The same is the case also with regard to the eye-anomalies.

c) This localisation of the blebs, in the eye region and at the distal part of the feet, proves however to be a secondary stage in the development of the anomalies described. — In younger embryos (9—11 mm) clear blebs are found also on the median dorsal part of the embryo, especially across the shoulder region as well as on the hind part of the body. At the head clear blebs are at this stage often found resting on the upper jaw. (D 45.1).

d) Still younger embryos (7—9 mm) have no blebs at all on the distal part of their feet, while on the back of their body the blebs may be very large. Two embryos were found with blebs covering their whole back (D 28.4) and others in which the blebs of the shoul-

der region were prolonged in the direction of one of the forefeet D (29.7). The blebs of the hind part of the back are often seen to be continued on the broad root of the embryonic tail, and in somewhat older embryos, 9—11 mm of length, isolated blebs are very often found along the dorsal side of the tail (D 28.2).

e) This gradual change of localisation from the median dorsal part of the body towards the lateral sides of the head and the extremities as well as towards the tail seems, together with the shape of the blebs and their size relations, to indicate a mechanical displacement of the fluid, first appearing at some place in the median dorsal line of young embryos.

A cause of such displacement may be seen in the pressure of the amnion membrane, still tightly enclosing the embryo (Textfig. 2).

f) The fluid of these clear blebs is very probably placed within the very thin embryonic epidermis, the basal layer of which keeps resting on the embryonic connective tissue, while its periderm is loosened through a breaking down of the intermediate cell-layer. — Blood-lesions never arise at places where the clear fluid is only passing by, but often where it for some reason or other is being arrested. At such places a bleeding from the underlying capillaries is probably caused through the pressure of the blebs. — Where no bleeding occurs the epidermis is soon regenerated from its basal layer, and the embryonic development continues, even if it may be both delayed and modified in various ways.

g) *Eye-anomalies* are caused by clear blebs either covering or surrounding (D 22. g) the projecting embryonic eye-balls, in which *retina* and *lens* have been quite normally developed. Through such bleb-formation the epidermis is more or less hampered in its further participation of the eye-development, that is in the formation of the *cornea* and of the *eye-lids* (D 5.4), which may be either delayed or, under special circumstances, altogether stopped.

h) With regard to the *anomalies of the feet* both BAGG and MURRAY have proved, statistically, a very conspicuous difference to exist between the fore and hind feet, as well as between the left and right side of the embryo, in so far as the cases of *syndactyly* with *dorsal flexion* are most numerous on the fore-feet, and especially on those of the left side of the mouse, while on the other hand all cases

of *polydactyly* have been found on the hind feet only. — Corresponding peculiarities are seen also in the relations of the blebs on the embryonic feet. (Taf. I, p. 14).

i) The blebs so frequently occurring across *shoulder-region* of young embryos will, in so far as they are not resorbed, be discharged along the dorsal side of the forefeet, towards their distal part. This occurring at the time of the formation of the fingers from the embryonic hand-plate, the result will here as a rule appear as *syndactyly* together with a more or less conspicuous *dorsal flexion*. — The more abundant dischargement of the shoulder blebs along the left forefeet will probably find its explanation in an assymetry of position of this part of the body, the young embryos curling up spirally and, with very few exceptions, always in a right-sided spiral.

j) According to this curling of the embryo the blebs of the *hind part of the body* do not find their best way of discharge along the back extremities, but so much more along the tail where, however, the blebs so frequently occurring at a certain stage of development are resorbed or discharged without leaving any visible effect.

While on the hind-limbs dorsal blebs are relatively rarely occurring, a very characteristic feature is here to be seen in *marginal blebs*, the origin of which has not yet been clearly proved. Most probably, however, they are not to be derived from the blebs of the hind dorsal part of the embryo but rather from the head and throat-region, small drops of fluid moving along the ventral side of the embryo. If such blebs are large, they will continue their displacement along the radial margin of the hind limb until the distal edge of the embryonic foot-plate, here often causing *hypodactyly* or *amputation* of the toes. Most often, however, the blebs of the hind feet are quite diminutive and placed above the footplate on the radial or on the ulnar margin of the limb (Fig. 4). Those of the ulnar edge have, in my material, always been resorbed without having caused any visible anomaly; but on the radial side of the hind foot such small blebs, which may represent a considerable pressure on the underlying connective tissue (D 22. g), should probably be seen in causal connection with the relatively frequent occurrence also of radial *polydactyly* on the hind feet, and on these feet only. (Fig. 4, D 27.5 and D 46.7).

k) The question about the *origin of the clear fluid* first causing the dorsal blebs, a question of fundamental importance for an understanding of the whole anomaly, will for its definitive solution demand an extensive comparison not only with heterozygotic and normal embryos of the same mouse-tribe, but also with those of other mice, and with mammals of other species.

But so far as my investigation reaches everything seems to indicate, that the origin of the bleb-fluid is to be found within the embryonic cerebrospinal tube. — In the youngest embryos no blebs are to be found, but their *myelencephalon* appears, as a rule, very strongly swollen. On sections, as well as on the unsectioned embryos, an opening is seen in the thin epithelium of its roof, anterior to the region of the future *plexus*-formation. (D 16.4, D 11.10). At a somewhat later stage a similar opening in the roof-epithelium is seen to be formed also posterior to the plexus-region, this latter hole being identical with the *For. Magendi*, which is known to persist in the brain of mammals and to represent a means of regulation of pressure within the brain. The above mentioned anterior opening (*foram. anterius*) disappears after a relative short existence, this part of the medullar roof entering into the folds of the *plexus chorioideus*.

The stage of bleb formation in the epidermis of the embryo coincides with the stage of the very first folding of the *myelencephalon*-roof, and the very first blebs appear right above its anterior hole which is, just at this stage, most widely open.

As a *working-hypothesis*, therefore, it seems justified to conclude that part of the fluid which in the youngest embryos accumulates inside their medullar tube, causing the extreme swelling of its *myelencephalon*-region, is later on — at the stage of plexus-formation and the decrease of the brain-lumen necessarily following the latter — pressed out through the *foram. anterius*, which is separated from the dorsal epidermis only through a very tiny layer of connective tissue.

The epidermis blebs thus formed are from their place of origin spreading along the furrows of the embryonic head, especially towards the eye-regions, as well as on the back of the embryo. Afterwards the bleb-fluid is probably partly resorbed, while a more or less considerable rest of fluid is seen to persist in the blebs above described, which are causing the anomalies so characteristic of this tribe of mice.

l) In one embryo the anomaly has developed in another direction which during a further development of the embryo would undoubtedly have caused the formation of a *turriculate skull* ("Turmschädel") (D 16.1).

In this case a bursting has taken place at both sides of the *myelencephalon-roof*, and the brain fluid has been spreading along the surface of the young brain, where it has caused a bleeding from the capillaries of the surrounding connective tissue and, together with the blood-clots, an abnormal pressure upon, and a deformation of the brain itself.

m) A series of questions still unsolved will be made subjects of further investigations, especially on heterozygotical and on normal embryos of the same tribe of mice, but also through comparison with other mice and, if necessary with other animals.

Literatur.

- BAGG, H. J. and LITTLE, C. C. 1924. Hereditary structural Defects in the Descendants of Mice exposed to Roentgen Ray Irradiation. Amer. Journ. Anat. Vol. 33.
- LITTLE, C. C. and BAGG, H. J. 1925. The Occurrence of four inheritable morphological Variations in Mice and their possible Reaction to Treatment with x-Rays. Journ. Exp. Zool. Vol. 41.
- MURRAY, W. S. 1928. Studies of Developmental Anomalies in the Descendants of x-rayed Mice. Michigan Acad. Sc. Vol. 10.
- BAGG, H. J. 1929. Hereditary Abnormalities of the Limbs, their Origin and Transmission. Amer. Journ. Anat. Vol. 43.

TAFELN

Tafelerklärung.

Sämtliche Abbildungen sind nach unretouchierten Photographien, nach Fixierung des Materials in BOVIN'S Flüssigkeit reproduziert worden.

Tafel I.

D. 35.6 Kopf eines Embryos von 4 mm Länge (in spiralg aufgerolltem Zustand gemessen). *N. h.* die stark geschwollene Nachhirnblase.

D. 16.4.

- a. *Totalpräparat* von einem Embryo, L. 6 mm, in dorsaler Ansicht der Nachhirnregion. *For. ant.:* die vordere Lücke des Nachhirnepithels.
- b. *Querschnitt* durch die Nachhirnlücke desselben Embryos.

D. 11.10.

- a. *Totalpräparat* eines wenig älteren Embryos (L. 7 mm) in rechtsseitig-dorsaler Ansicht. Von der vorderen Nachhirnlücke (*For. a.*) ausgehend, sieht man eine erste Blasenbildung (*Bl.*) in die Richtung der Augenanlage sich verbreitend.
- b. *Medianer Längenschnitt* durch die Nachhirnregion desselben Embryos. Man sieht die vordere Nachhirnlücke (*F. a.*) und hinter derselben die erste Einfaltung zur Bildung eines *Plexus chorioideus* (*Pl. ch.*). Weiter kaudalwärts (*F. p.*) sieht man die sehr dünnhäutige Stelle des Nachhirndaches, wo bald auch die hintere, als *For. Magendi* bekannte Lücke durchbrechen wird.

D. 28 (5.3 und 2). Drei Embryonen von ca. 9 mm Länge, aus demselben Wurf.

Nr. 5 mit großer, zusammenhängender Rückenblase.

Nr. 3 mit symmetrisch gelegenen Hinterkörperblasen.

Nr. 2 mit Schwanzblasen.

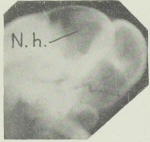
D. 29.7. Vorderkörper eines Embryos von 10 mm Länge, in dorsaler (*a*), und in rechtsseitiger (*b*) Ansicht gesehen. Man sieht die querverlaufende Schulterblase, die an der rechten Seite sich bis auf die Dorsalfäche der Vorderextremität hinunter fortsetzt.

D. 45.1 Embryo, von 12 mm Länge.

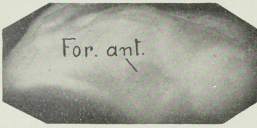
- a. Der rechte Vorderfuß mit Blase an der Dorsalfäche des Unterarms.
- b. Kopf mit großer Schnauzenblase und mit dem linken Auge normal entwickelt, nebst linkem Vorderfuß mit großer, dorsaler Handblase.

D. 5.4 u. 5. Linke Vorderfüße von zwei, demselben Wurf gehörigen Embryonen von 20 mm Länge.

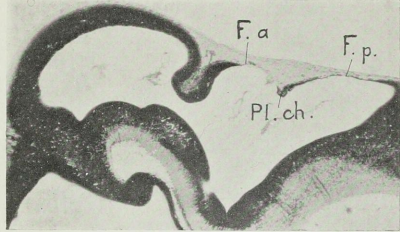
Nr. 4 mit noch nicht resorbierter Blutaustretung, und beide mit Syndaktylie und dorsaler Flexion der Hand- und Fingeranlage.



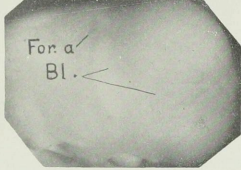
D. 35. 6



D. 16. 4 a



b

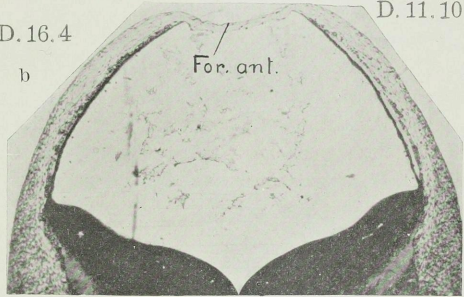


D. 11. 10

a

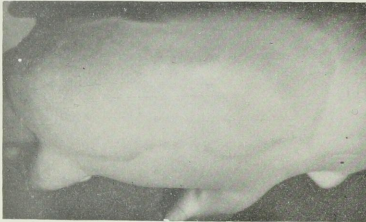
D. 16. 4

b



D. 11. 10

D. 28. 5



a

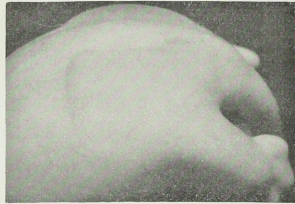
D. 29. 7



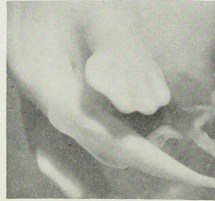
b



D. 28. 3



D. 28. 2



D. 5. 4

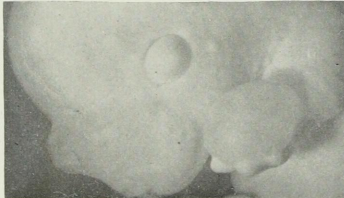


D. 5. 5

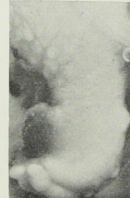
D. 45. 1



a



b



D. 5. 4

Tafel II.

D. 27.5. Embryo, 14 mm, mit Blutaustretung über der rechten Augenanlage. radialer Polydaktylie auf dem rechten Hinterfuß; am Rand der breiten, verdoppelten Halluxanlage sieht man noch den Rest eines radialen Randbläschens (Rb).

D. 46.7. Rechter Hinterfuß von einem Embryo, 15 mm l., mit radialer Polydaktylie und Rest eines radialen Randbläschens (Rb).

D. 22.g. Embryo von 9 mm Länge.

- a. Schnitt durch die Fußwurzelregion mit radialem Randbläschen, das eine starke Druckwirkung auf das unterliegende Bindegewebe übt.
- b. Schnitt durch die Augenregion desselben Embryos mit Laufgraben-ähnlicher Blasenbildung um die Augenanlage herum, und Zerstörung der Epithels auch an der Vorderfläche des Augenbulbus. (Bl. ep.).

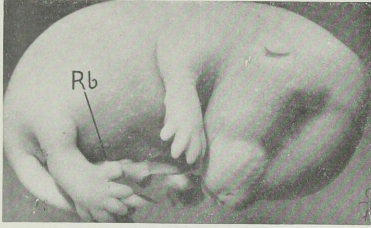
D. 16.1.

- a. Embryo (6 mm) mit Turmschädelanlage.
- b. Querschnitt durch die auf Fig. a mit α - β bezeichnete Region seines Vorderkörpers, auf der Grenze also zwischen *Met.* und *Myelencephalon*. Man sieht die deformierte Gehirnanlage mit Berstung der dünnen Seitenwände u. darauffolgender Austretung der Gehirnflüssigkeit nebst Blutung.

D. 20.8. Hinterkörper eines 17 mm langen Embryos mit geschrumpftem Blasenrest und subkutaner Blutung.

D. 8. Junge Maus mit haarlosem Fleck auf dem Rücken, wahrscheinlich auf eine Blasennarbe, wie diejenige des D. 20.8, zurückzuführen.

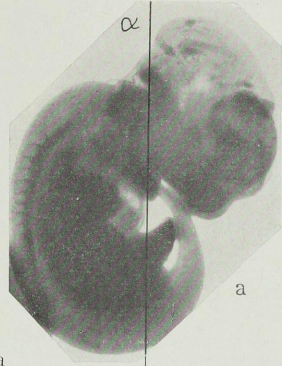
D. 5.4, a. u. b. Schnitte durch beide Augen eines 20 mm langen Embryos. Retina und Linse zeigen sich in beiden Augen normal angelegt und entwickelt. Hornhaut und Augenlider sind dagegen durch Blasenbildung in verschiedenem Grad in ihrer Entwicklung gehemmt worden, am meisten rechts, wo durch Zerstörung der Kapillären eine Blutlücke gebildet worden ist, durch welche die Augenanlage von der Kopfoberfläche getrennt wird. Das ursprünglich abgehobene Blasenepithel (Bl. ep) läßt sich in Fig. a noch deutlich spüren.



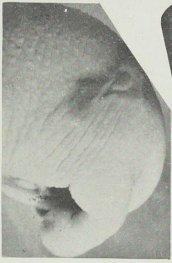
D. 20.8



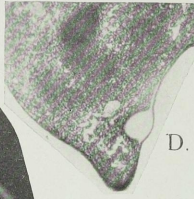
D. 46.7



D. 16.1

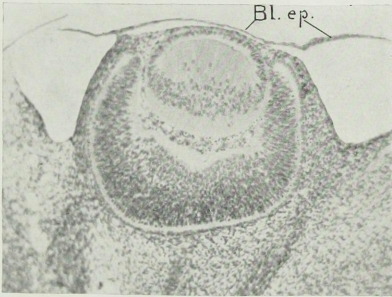


D. 22.g b



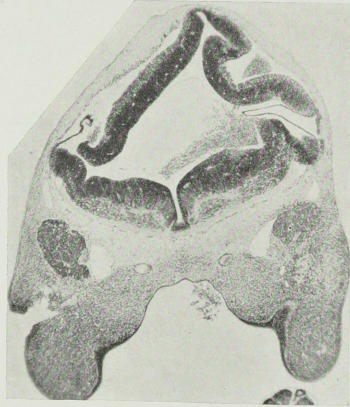
D. 8

D. 22.g

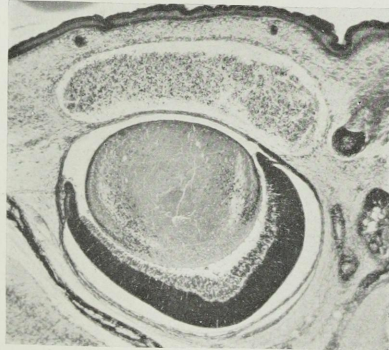
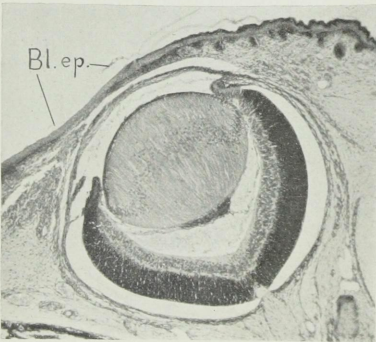


a

D. 5.4



b



1928.

- No. 1. Anatol Heintz. Einige Bemerkungen über den Panzerbau bei Homosteus und Heterosteus. Kr. 1,50.
- » 2. L. Vegard. Results of Observations from the Solar Eclipse in Norway, June 29, 1927 and the Constitution of the Solar Corona and Sunspots. Kr. 3,50.
- » 3. Asche Moe. Dates of Flowering for Native and Garden Plants at Stavanger 1897—1926.
- » 4. William Houlder Zachariasen. Kristallstruktur und Verbindungen A_2O_3 und ABO_3 . Kr. 12,00.
- » 5. Johan Holst. Die pathogenetischen Grundlagen der Thyreotoxikotherapie. Kr. 14,00.
- » 6. Edgar B. Schieldrop. Two-Dimensional Fluid Motion. Kr. 2,00.
- » 7. L. Vegard und Alf Maurstad. Die Kristallstruktur der wasserfreien Alaune $R'R''(SO_4)_2$. Kr. 3,00.
- » 8. Johan Lofthus. Eksperimentelle undersøkelser av folkeskolebarns abstraksjons-evne. Kr. 2,50.
- » 9. Christian Rosing Bull. Experimentelle Studien über Knochen transplantation und Knochenregeneration. Kr. 10,00.
- » 10. Birgithe Ruud Føyn. Investigation of the Phytoplankton at Lofoten. Kr. 6,00.

1929.

- No. 1. Halvdan Bryn und K. E. Schreiner. Die Somatologie der Norweger. Kr. 80,00.
- » 2. Alette Schreiner. Die Nord-Norweger. Anthropologische Untersuchungen an Soldaten. Kr. 30,00.
- » 3. Alette Schreiner. Anthropologische Lokaluntersuchungen in Norge. Valle, Hålandsdal und Eidfjord. Kr. 14,00.
- » 4. Th. Skolem. Über einige Grundlagenfragen der Mathematik. Kr. 3,00.
- » 5. Andr. M. Hansen. Bre og biota. Kr. 14,00.
- » 6. J. H. L. Vogt. The Physical Chemistry of the Magmatic Differentiation of Igneous Rocks. III. First Half. Kr. 10,00.
- » 7. L. Vegard. Continued Investigations on the Luminescence from solidified Gases at the Temperature of liquid Hydrogen. Kr. 4,50.
- « 8. Einar Klaumann Broch. Untersuchungen über Kristallstrukturen des Wolframtypus und des Scheelittypus. Kr. 5,00.
- » 9. K. Wagner. Rezente Hunderassen. Eine osteologische Untersuchung. Kr. 16,00.
- » 10. F. G. Gade. Further Investigations on the Cancerous Diseases in Norway (1912—1926). Kr. 2,50.
- » 11. Øystein Ore: Der wissenschaftliche Nachlass von Richard Birkeland. Kr. 1,00.
- » 12. Th. Skolem: Lösung gewisser Gleichungssysteme in ganzen Zahlen oder ganzzahligen Polynomen mit beschränktem gemeinschaftlichem Teiler. Kr. 1,50.
- » 13. L. Vegard. Continued Investigations on the Luminescence from solidified Gases at the Temperature of liquid Hydrogen. II. Kr. 2,50.

1930.

- No. 1. Knut Dahl. A Study on the Supplies of Fish Food Organisms in Norwegian Lakes. Kr. 4,50.
- » 2. L. Vegard. Spectra from solidified Gases and their Interpretation. Kr. 6,50.
- » 3. J. H. L. Vogt. The Physical Chemistry of the Magmatic Differentiation of Igneous Rocks. III. Second Half. Kr. 20,00.
- » 4. Leif Størmer. Scandinavian Trinucleidae with special References to Norwegian Species and Varieties. Kr. 15,00.
- » 5. H. H. Gran: The Spring Growth of the Plankton at Møre in 1928—29 and at Lofoten in 1929 in Relation to its limiting Factors. Kr. 6,00.
- « 6. W. C. Brøgger: Die Eruptivgesteine des Oslogbietes. V. Der grosse Hurumvulkan. Kr. 14,00.
- « 8. L. Vegard: The Luminescence from solidified Gases and its Variation with the Velocity of the exciting cathode Rays. Kr. 4,50.

Avhandlingar utgitt
Det Norske Videnskaps-Akademiets Depotbiblioteket

Matematisk-naturvidenskapel

1928.

- No. 1. Hans S. Jelstrup. Mesures des vitesses radiales et protubérance.
- » 2. T. Braarud, B. Föyn und H. H. Gran. Biologisk Seen des östlichen Norwegens August—September
 - » 3. Birgithe Föyn und H. H. Gran. Über Oxygim im Meerwasser durch Bakterien. Kr. 1,00.
 - » 4. L. Vegard und E. Esp. Über die Kristallstruktur der Alaune.
 - » 5. Edgar B. Schieldrop. Note sur une représentation du mouvement des systèmes matériels par moyen d'une Généralisation de la notion de l'hodographe. Kr. 1,00.
 - » 6. R. Tambs Lyche. Sur une formule qui généralise la formule binome. Kr. 1,00.
 - » 7. H. L. Selberg. Über einige Eigenschaften bei der Werteverteilung der mesomorphen Funktionen eindlicher Ordnung. Kr. 1,00.

1929.

- No. 1. P. A. Øyen. Quaternary Deposits at Kirkeness. Kr. 1,00.
- » 2. Jens Holmboe. Gamle norske matplanter. Kr. 1,75.
 - » 3. Hjalmar Broch. Hydroidenuntersuchungen. VI. Studien an Silicularia Meyen. Kr. 2,00.
 - » 4. John Sebelien. Det gamle furutømmer i kong Øisteins havneanlegg ved Agdenes. Kr. 0,80.
 - » 5. S. Berge und K. Wagner: Über die Anwendung der Affinitätszahl und der Blockberechnung in der anthropologischen Statistik. Kr. 1,00.
 - » 6. Svein Rosseland: On Sun Spot Activity and Stellar Variability. Kr. 1,00.
 - » 7. V. Bjerknes und H. Solberg: Zellulare Trägheitswellen und Turbulenz. Kr. 1,00.
 - » 8. Jonas Ekman Fjelstad: Wärmeleitung mit veränderlicher Leitungsfähigkeit. Kr. 1,00.
 - » 9. Carl Fred. Holmboe. Einfluß der Schirmwirkung auf die elektrische Stromführung in wässrigen Lösungen. Kr. 1,00.
 - » 10. Henry O. Dørum. Über die magnetischen Eigenschaften der Heuslerschen Legierungen und ihre Kristallstruktur. Kr. 2,40.
 - » 11. L. Vegard: Die Kristallstruktur der Alpha-Form von festem Stickstoff. Kr. 1,50.
 - » 12. Olaf Holtedahl: Some remarkable Features of the sub-marine Relief on the North Coast of the Varanger Peninsula, Northern Norway. Kr. 2,00.
 - » 13. Einar Jansen: Dimensionsänderungen durch Bildung von Mischkristallen des rhombischen Systems. Kr. 1,20.
 - » 14. Henrik L. Selberg: Über eine Eigenschaft der logarithmischen Ableitung einer meromorphen oder algebroiden Funktion endlicher Ordnung. Kr. 1,00.
 - » 15. Ingebrigt Johansson: Über synektische Linienkongruenzen des hyperbolischen Raumes als Bilder von ebenen analytischen Kurven. Kr. 3,00.

1930.

- No. 1. Th. Thjøtta: Three Cases of Tularemia, a Disease hitherto not diagnosed in Norway. Kr. 1,00.
- » 2. L. Vegard. Neue Typen von Emmissionsspektren. Kr. 1,00.
 - » 3. Carl Fred. Holmboe. Über die Passivität des anodisch polarisierten Eisens. Kr. 1,50.
 - » 4. Knud Bryn: Elektrisitettsvesenets utvikling i de siste 50 år. Kr. 1,20.
 - » 5. Trygve Nagell: Zahlentheoretische Sätze. Kr. 1,00.
 - » 6. R. Tambs Lyche: Sur les polynomes à plusieurs variables qui prennent des valeurs données en un ensemble fini de points. Kr. 2,00.
 - « 7. Trygve Nagell: Einige Gleichungen von der Form $ay^2 + by + c = dx^3$. Kr. 1,00.
 - » 8. Werner Werenskiold: On the Computation of the Correlation Coefficient. Kr. 1,00.
 - » 9. P. A. Øyen: Foreløbige bemerkninger om det centrale Norges serpentinkonglomerater. Kr. 1,50.
 - « 10. Herman Hedström: Om ordoviciska fossil från Ottadalen i det centrale Norge. Kr. 1,20.
 - » 11. John Sebelien und W. Fuchs: Weitere Untersuchungen über das Holz einer 800 Jahre alten Hafenanlage. Kr. 0,80.
 - » 12. Otto L. Mohr: Genetisk og cytologisk bevis for somatisk eliminasjon av et kromosom. Kr. 1,00.
 - » 13. Kristine Bonnevie: Vererbarer Cerebrospinaldefekt (?) bei Mäusen, mit sekundären Augen- und Fuss-Anomalien, nebst Turmschädelanlage. Kr. 2,50.

Register til Forhandlingar og Skrifter utgitt av Videnskapsselskapet i Kristiania 1852—1924. Kr. 2,00.



76sd 44 535

Kristine Brown: Wie man die Welt verändert (Vid. M. M. M.)