

Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 22 (1966)

Rubrik: Diskussion

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 01.05.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

DISKUSSION

TH. BÜCHER, München

An F. BÜCHNER und F. DUSPIVA: Was kann das Studium von Enzymmustern zum Verständnis der Mechanismen der Differenzierung heute beitragen?

D. O. E. GEBHARDT, Utrecht

I would like to draw attention to one of the basic problems of teratology, viz. the fact that teratogenic substances can only damage the embryo during the phase of organogenesis. It is evident that a solution to this problem is not given by merely stating that the embryo is more sensitive to noxious effects during this phase of development.

If the observed difference in response is to be explained, it is in the first place necessary to determine whether the toxic effect is a direct one, acting on the embryo, or an indirect one, acting, in the case of mammals, on the placenta or on the mother.

If the effect is a direct one, the toxic agent must be located in the embryo during the sensitive period of development. An analysis of the cellular structures which, when damaged, give rise to malformation or death of the embryo may then be given.

Together with my colleagues BRINKMAN and KNOP, we have approached this question in a study on the effect of aminopterin, the folic acid analogue, on the pregnant mouse. If a single oral dose of aminopterin (2 mg/kg s.c.) is given on the 9th day of pregnancy, 80% of the embryos are resorbed, whilst if the analogue is given on the 10th day only 4% of the embryos are resorbed. We have determined the aminopterin content of the embryos in order to find out whether this toxic effect was a direct one and whether the difference in response could be explained by assuming a quantitative difference in the amount of aminopterin passing through the placenta on the 9th and 10th day of development. We discovered that there was no quantitative difference in permeability. Aminopterin could be demonstrated in roughly equal amounts in the embryos 24 hours after injection of the substance on the 9th, 10th or 11th day of development.

We are now trying to locate the aminopterin by means of autoradiography. It is conceivable that the difference in response of the embryo to aminopterin is related to a change in nutritional requirements. This change takes place about the 9th day of development when the chorioallantoic placenta takes over the function of feeding the embryo from the visceral yolk sac.

H. BARTELS, Kiel-Hassee

An F. DUSPIVA: Haben Sie neben ATP auch ADP und AMP gemessen? Wenn der von Ihnen gezeigte ATP-Abfall Folge einer mangelnden Aufphosphorylierung von ADP ist, sollte man ja einen äquivalenten Anstieg von ADP erwarten und die Summe der Adennucleotide konstant finden. Bei gleichzeitigem Abfall des ATP und der Gesamtdennucleotide wäre dagegen auch eine Störung in der Adennucleotidsynthese zu erwägen.

E. UNDRITZ, Basel

An F. BÜCHNER und F. DUSPIVA: Die durch Sauerstoffmangel experimentell erzeugten Mißbildungen bei Säugetieren gleichen im Prinzip sehr stark denjenigen, welche im Experiment oder in natura durch Eisenmangel entstehen. Eisenmangel führt als erstes zu einer Abnahme der eisenhaltigen Cytochrome (E. BEUTLER: *Amer. J. med. Sci.* 234, 517 [1957]), dann erst der Eisenreserven und schließlich auch des Hämoglobins. Der Hämoglobinmangel erzeugt bekanntlich eine schlechtere Sauerstoffversorgung der Organe. M. B. SCHMIDT (*Ergebn. allg. Path. path. Anat.* 25, 105 [1940]) wies nach, daß bei Mäusen, die über Generationen eisenarm ernährt werden, schwere Extremitätenmißbildungen zustande kommen. Den entsprechenden durch natürlichen Eisenmangel bedingten Befund am Menschen konnte F. REIMANN (*V. Kongr. europ.*

Ges. Hämat., Freiburg 1955; S. 546–550) bei Familien in eisenarmen Gegenden Anatoliens erheben: Die Einwohner, die über Generationen schwer anämisch sind, zeigen häufig Extremitätenmißbildungen. Die hochsegmentierten Megakaryocytenkerne gesunder menschlicher Föten (UNDRITZ) weisen darauf hin, daß die Sauerstoffversorgung des Fötus schon normalerweise gering sein muß. Solche hochsegmentierte Megakaryocyten werden beim Erwachsenen nur bei schweren chronischen Anämien und chronischen Herz- und Kreislaufinsuffizienzen mit Anoxämie gefunden (H.-J. KABELITZ: Acta haemat. [Basel] 4, 168 [1950]). Bei Erwachsenen kommt es gleichzeitig durch den Sauerstoffmangel zu einer reaktiven Hochsegmentierung auch der segmentkernigen Leukocyten, die beim Foetus wegen Mangels an reifen Formen nicht so ausgesprochen ist.

Im Zusammenhang damit ist ein weiteres interessantes Phänomen erwähnenswert: Wenn Ausstriche von menschlichem Knochenmark gemacht werden, so vollenden sich noch eine große Zahl von Mitosen an den dickeren Stellen, die langsamer eintrocknen (Schweiz. med. Wschr. 84, 1125 [1954]). Wenn von demselben Material ein Teil nach LA COURT präpariert wird (Proc. roy. Soc. Edinb. B: 62, 73 [1944]), so sind hier 3–4mal mehr Mitosen festzustellen als in den Ausstrichen. Die Sauerstoffzufuhr wird bei der Methode von LA COURT durch Eintauchen der Bröckel in destilliertes Wasser sofort gestoppt und damit auch der Mitoseablauf. Offenbar vollenden sich die Mitosen der dem Luftsauerstoff ausgesetzten Knochenmarksausstriche bedeutend schneller, als im relativ sauerstoffärmeren Organ in vivo. Meistens braucht es nur wenige Minuten, bis die dickeren Stellen der Ausstriche eingetrocknet sind, womit jegliche Karyokinese aufhört. Sie genügen aber, damit sich die Mehrzahl der während des Ausstreichens in Gang befindlichen Mitosen vollendet. Damit sei darauf hingewiesen, daß Bestimmungen von Mitoseraten in Ausstrichen und Tupfpräparaten von Organen und Geweben, die dem Luftsauerstoff ausgesetzt sind, nur eine mehr oder weniger symbolische Handlung sind.

F. VERZÁR, Basel

An F. BÜCHNER und F. DUSPIVA: Die Angabe, daß nach O_2 -Mangel bei Amphibienlarven das Wachstum restituierbar ist, aber Abnormitäten entstehen, könnte damit erklärt werden, daß bei O_2 -Mangel Metaboliten entstehen, die auf DNS vernetzende Wirkung haben, d. h. intramolekulare Brücken bilden, die zu abnormen Proteinsynthesen der Zelle und schließlich zum Absterben der induzierenden Zellen führen. Solche Mechanismen führen auch im Alter zum Absterben von nicht mitotisch sich teilenden Zellen.

S. LØVTRUP, Göteborg

To F. BÜCHNER: Your results show clearly that the DNA synthesis in the amphibian embryo occurs in several distinct phases. It may be interesting to point out that by determinations of DNA on whole *Rana temporaria* embryos four different phases have been established, one during gastrulation, one during neurulation, one in the early tail bud stages, and finally one during the remaining part of prefeeding development. I was surprised to hear that no RNA synthesis could be observed before the neurula stage, surely many early observations, notably by BRACHET, suggest that RNA occurs in the dorsal area already during gastrulation. Also the protein synthesis, as evidenced by enzyme production, begins at this stage. As observed by BRACHET and JEENER most of the RNA in the embryo is present in a soluble form, representing a kind of store. The transformation of this reserve RNA might possibly interfere with the incorporation of labelled substances.

To F. DUSPIVA: Your arguments suggest that a complete normal glycolytic and oxidative glucose metabolism exists in the early embryo. It may be pertinent to recall that the pentose phosphate cycle, or at least something similar to this metabolic pathway, is typical for early development. The pyruvate formed from glucose in this way may be decarboxylated, but it seems quite unlikely that mitochondria can oxidize the acetate to any significant extent.

H. TIEDEMANN, Wilhelmshaven

Neuere Arbeiten von BROWN und LITTNA sowie auch Untersuchungen in unserem Laboratorium haben gezeigt, daß die Synthese der beiden Ribosomen-Ribonucleinsäuren bereits im Gastrulastadium einsetzt. Die Syntheserate steigt dann im Neurula- und Schwanzknospenstadium beträchtlich an.

Zu der Bemerkung von Herrn BÜCHER möchte ich noch erwähnen, daß eine der ersten Veränderungen, die wir im induzierten Ektoderm beobachten, eine Veränderung der Zellaffinitäten ist. Während Ektoderm und Entoderm keine gegenseitige Affinität aufweisen, gewinnt mit dem mesodermalen Faktor induziertes Ektoderm eine Affinität zu entodermalem Gewebe.

F. DUSPIVA, Heidelberg, antwortet:

AN TH. BÜCHER:

Das Studium von Enzymmustern kann in mehrfacher Hinsicht zum Verständnis der Differenzierung beitragen:

1. Es gibt einen Hinweis auf das erstmalige Einsetzen oder die Blockierung der Synthese von spezifischen Proteinen in der Frühentwicklung, vorausgesetzt, daß es sich nicht um die Aktivierung bzw. Inaktivierung von bereits vorhandenen Enzymmolekülen handelt. Mit spezifischen Proteinsynthese-Blockern kann diese Frage entschieden werden. Beim Amphibienkeim bleiben die Enzymaktivitäten in den meisten Fällen während der Frühentwicklung bis zum Schlüpfen konstant. Um die Neurulation beginnt aber bereits eine Gruppe von Enzymen anzusteigen, darunter Glukose-6-Phosphatdehydrogenase, 6-Phosphogluconatdehydrogenase, α -Glycerophosphatdehydrogenase und NADP-spezifische Isocitratdehydrogenase.

2. Es ermöglicht die Bestimmung des Momentes, in dem komplexe Stoffwechselsysteme ihre Funktion aufnehmen. Im Amphibienkeim ist der Enzymsatz der Glykolyse vom Entwicklungsbeginn an potent, aber der Durchsatz ist durch die Konzentration der Substrate einschließlich P_i und ADP limitiert. Die Frage, ob der Citratzyklus bereits in der Frühentwicklung funktioniert, ist noch immer ungelöst.

3. Eine Erweiterung und Vertiefung solcher Studien könnten das notwendige Material zur Prüfung der Hypothese liefern, ob der Mechanismus der Gen-Aktivierung, wie er bei Bakterien erkannt wurde, auf die embryonale Differenzierung anwendbar ist. Es ist bereits bekannt, daß die Aktivität gewisser Gruppen von Enzymen im Verlauf der Entwicklung parallel ansteigt und mit dem Anstieg anderer Gruppen divergiert, während eine dritte Gruppe bis zur Organogenese konstant bleibt.

AN H. BARTELS:

In späteren Untersuchungen wurden Bestimmungen von ADP und AMP einbezogen. Die Ergebnisse sind nicht einheitlich. Bei *Xenopus*-Keimen scheint nach Befunden von HAGENS¹ zu Beginn der HCN-Hyposydnose ATP aus dem Adenosinsystem reversibel entnommen zu werden, ohne daß gleichzeitig eine stöchiometrische Menge an ADP und AMP auftritt, d. h. die Summe der Adenosin-Phosphate (Σ AP) nimmt ab. Im weiteren Verlauf des Experiments arbeitet das Adenosinsystem im erwarteten Sinne und Σ AP bleibt konstant, um sich in HCN-freiem Medium in kürzester Zeit wieder auf den Normalwert zu regenerieren. Über den Mechanismus dieser Reaktion wissen wir nichts. – Im Gegensatz hierzu scheint nach Befunden von TIEDEMANN² bei *Triturus* in 10^{-3} M HCN-Lösungen ADP und AMP ohne Verzögerung aufzutreten.

¹ HAGENS H. W.: Zool. Anz. 27, Suppl., Verhdlg. d. Dtsch. Zool. Ges., München 1963, S. 244.

² TIEDEMANN H. und BORN J.: Z. f. Naturforsch. 15b (1960) 380; vergl. auch Diskussion zu DUSPIVA F.: Zool. Anz. 25, Suppl., Verhdlg. d. Dtsch. Zool. Ges., Saarbrücken (1961), S. 210.

An F. VERZÁR:

Die Frage, ob die DNS in umschriebenen Regionen des Keimes vernetzt ist, läßt sich mit den heute zur Verfügung stehenden experimentellen Mitteln noch nicht beantworten.

An S. LÖVTRUP:

Bezüglich des Pentosephosphat-Zyklus kann ich auf die Befunde von WALLACE³ verweisen, welcher bei *R. pipiens* zwar die Glucose-6-Phosphatdehydrogenase in höheren Aktivitäten vertreten fand, nicht jedoch die 6-Phosphogluconatdehydrogenase. Er hält deshalb eine nennenswerte Produktion von Pentosen und NADPH in jungen Amphibienkeimen für unwahrscheinlich.

Schlußwort F. BÜCHNER, Freiburg i.Br.

An E. UNDRITZ: Die experimentellen Beobachtungen von M. B. SCHMIDT (1940) und die humanpathologischen von F. REIMANN (1955) sprechen m.E. in erster Linie für eine Hemmung der Bildung von Cytochromoxydase und der Cytochrome und eine dadurch verursachte Atmungshemmung in der Pathogenese der Mißbildungen durch Eisenmangel.

An TH. BÜCHER: Seit den Untersuchungen von LEBLOND, MESSIER und KOPRIWA (1959) sowie von OEHLERT (1960) ist die Anwendung von ³H-Thymidin zur Markierung der DNS-Verdoppelungen in der Histoautoradiographie mit bestem Erfolg in Übung, z. B. bei Studien über die physiologische und pathologische Regeneration und die Kanzerisierung oder zur Markierung tierischer und menschlicher Chromosomen in der Zytogenetik. – Unsere Annahme, daß dem Versagen der Markierung der DNS-, RNS- und der Proteinsynthesen im Sauerstoffmangel eine Insuffizienz dieser Synthesen zugrunde liegt, wird uns durch die Befunde über die Hemmung der ATP-Synthesen unter Blausäureangiftung nahegelegt.

An F. VERZÁR: Die Annahme einer Insuffizienz der Atmungsenergie als Ursache der Hemmung der DNS-Synthesen liegt uns näher als die Hypothese von der Wirkung DNS-vernetzender Metaboliten, da auch die Synthesen der RNS und der Proteine im Sauerstoffmangel gehemmt werden.

³ WALLACE R. A.: *Develop. Biol.* 3, 486 (1961).