Die Embryologie im Dienste der Krankheitsforschung

Autor(en): **Töndury, G.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Verhandlungen der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft. Wissenschaftlicher und administrativer Teil = Actes de la Société Helvétique des Sciences Naturelles. Partie scientifique et administrative = Atti della Società Elvetica di Scienze Naturali**

Band (Jahr): **142 (1962)**

PDF erstellt am: **28.04.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-90540

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Die Embryologie im Dienste der Krankheitsforschung[1]

Möglichkeiten, Grenzen und Verantwortung in der embryologischen Forschung

Von
G. Töndury

Jeder Arzt hat unter seinen Patienten Kinder zu behandeln, die mit Geburtsschäden oder Mißbildungen behaftet sind; er soll ihnen nach bestem Wissen und Gewissen helfen und auch den Eltern ein zuverlässiger Berater sein. Heute stellt sich dieses Problem der Behandlung solcher Unglücklicher häufiger und schwerer als noch vor wenigen Jahren. Es wird vom Arzt größter Einsatz und psychologisches Verständnis erwartet; keiner kann diesem Verlangen ausweichen.

Andere Krankheiten haben ihre Gefährlichkeit eingebüßt. Die Mortalität und Morbidität durch Infektionskrankheiten und Ernährungsstörungen bei Säuglingen haben stark abgenommen; diese Krankheiten haben damit an Bedeutung verloren. Dies hat, wie mir verschiedene amerikanische Kinderärzte versicherten, vieles in ihrer kinderärztlichen Tätigkeit geändert. Das Krankengut von Kinderkliniken in den USA weist eine erhebliche Zunahme von Kindern auf, die wegen Mißbildungen hospitalisiert werden.

Dank den außerordentlichen Fortschritten in der Medizin und der damit verbesserten Hygiene leben heute mißgebildete Kinder länger. Noch vor wenigen Jahren sind sie meist einer interkurrenten Krankheit rasch zum Opfer gefallen, heute überleben sie. Jeder neue Schritt, der erfolgreich ist, verlängert das Leben, führt aber auch zu neuen großen ärztlichen und sozialen Problemen.

Die Chirurgie kann große Fortschritte in der erfolgreichen Beseitigung von Mißbildungen registrieren. Dies gilt aber nur für relativ wenige Formen, wie zum Beispiel für plastische Operationen mit dem Ziel der Beseitigung einer Hasenscharte oder Gaumenspalte. Besser wäre es, man könnte diese verhüten; vorläufig können wir aber froh sein über ihre erfolgreiche und glückliche Beseitigung. Mit der Operation ist aber noch lange nicht alles getan; weitere Behandlung ist nötig, in deren Verlauf sich viele psychologische Probleme stellen. Ein anderes Beispiel für die enormen Fortschritte der korrigierenden Chirurgie ist die operative Behandlung von kongenitalen Herz- und Gefäßmißbildungen. Diese wurde erst

[1] Herrn Prof. Dr. A. v. Muralt zum 60. Geburtstag

dadurch ermöglicht, daß man gelernt hat, das Leben unter künstlichen Bedingungen zu erhalten; ich nenne die sogenannte Herz-Lungen-Maschine, die eine zeitweise Ausschaltung des Herzens aus dem Kreislauf gestattet, was eine Vorbedingung für operative Eingriffe am eröffneten Herzen ist. Der Ausbau der Diagnostik mit der Einführung des Herzkatheterismus gestattet genaue Erkennung und Beurteilung des Leidens. Vielen Kindern haben solche Eingriffe das Leben gerettet und ihnen die Aussicht auf ein einigermaßen normales Dasein eröffnet; trotzdem wird erst nach Jahren ein endgültiges Urteil über Erfolg oder Mißerfolg möglich sein.

Ich könnte noch weitere Eingriffe nennen, die zu eklatanten Erfolgen geführt haben, so zum Beispiel die operative Behebung einer Tracheobronchialfistel, die noch vor wenigen Jahren als eine mit dem Leben unvereinbare Mißbildung anzusehen war. In anderen Fällen kann das Kind durch einen operativen Eingriff wohl vor dem sicheren Tode gerettet werden, es behält aber zeit seines Lebens einen schweren Schaden.

Groß ist auch die Zahl derjenigen Kinder, die mit mehr oder weniger schweren Hirnschäden geboren werden. Von rund 4,2 Millionen Kindern, die in den USA jährlich geboren werden, erreichen 3% nie die Intelligenz eines 12jährigen, 0,3% verharren auf der Stufe unter einem 7jährigen, und 0,1% verbringen ihr Leben als vollkommen hilflose Imbezille.

Diese Hinweise mögen genügen, um zu zeigen, vor welch schwere Probleme der Arzt gestellt wird, welche große Verantwortung auf ihm lastet. Sie zeigen, wie wichtig die Beschäftigung mit Problemen der pränatalen Entwicklung und ihrer Störungsmöglichkeiten auch für den Arzt ist, der sich darüber im klaren sein muß, daß das Leben nicht erst mit der Geburt beginnt. Das, was sich im Verlaufe der ersten Wochen der Schwangerschaft in der Geborgenheit des Mutterleibes abspielt, bleibt entscheidend für das ganze Leben.

Es ist die Aufgabe des Embryologen, sich mit Problemen des werdenden Lebens zu befassen und dabei viel mehr, als dies bis heute der Fall war, auch das Problem der Schädigungsmöglichkeiten während der Schwangerschaft in seine Forschungen einzubeziehen. Im Juli 1960 fand in London der erste internationale Kongreß über kongenitale Mißbildungen statt. In seinem Verlaufe wurde jedem Teilnehmer vor Augen geführt, daß es noch großer Anstrengungen bedarf, um hier weiterzukommen. Tierexperimente sind unentbehrlich; ihre Resultate dürfen aber unter keinen Umständen vorbehaltlos auf menschliche Verhältnisse übertragen werden. In den USA werden riesige Mittel eingesetzt, um auf breitester Grundlage heute noch Unbekanntes zu erforschen.

Die überaus große Bedeutung der Kenntnis der embryonalen Entwicklung und der sie beherrschenden Gesetze wurde in den vergangenen Wochen und Monaten besonders aktuell, als es sich darum handelte, das sogenannte Thalidomidsyndrom aufzuklären. Die tragische Situation

ist wohl den meisten von Ihnen aus Pressemeldungen und -artikeln bekannt. Ich will nur kurz rekapitulieren, worum es geht.

Der Kieler Professor für Kinderheilkunde machte im Herbst 1961 auf die erschreckende, fast epidemische und deshalb alarmierende Zunahme von Gliedmaßenmißbildungen in Westdeutschland aufmerksam. Neben Kindern, denen die Gliedmaßen überhaupt fehlten *(Amelie)*, beobachtete er Kinder mit robbenartig deformierten Gliedern *(Phokomelie)* und Kinder mit leichteren Abnormitäten, wie Fehlen der Daumen und Defekte der Speichen und der Schienbeine. Diese Mißbildungen der Extremitäten waren häufig begleitet von solchen der Ohren und innerer Organe.

Viele derart mißgebildete Kinder waren nicht lebensfähig und starben kurz vor, bei oder besonders nach der Geburt, andere schwer geschädigte Säuglinge blieben am Leben. In Westdeutschland wird mit 2500 bis 3000 solcher überlebender, verkrüppelter Kinder gerechnet. Jeder einzelne Fall bedeutet für eine davon betroffene Familie eine furchtbare Tragödie.

Wie ist man auf das Thalidomid als mögliche Ursache der Mißbildungen gekommen? Als Ergebnis möglichst genauer und wiederholter Befragung von Müttern phokomeler Kinder konnten zunächst unzureichende Ernährung, Krankheiten in der Frühschwangerschaft oder Strahlenbelastungen als mögliche teratogene Faktoren ausgeschaltet werden. Befragt nach Verwendung von Medikamenten, Schlaf- oder Beruhigungsmitteln, tauchte immer wieder das thalidomidhaltige Contergan (Softenon) auf. Es ließ sich auch der Zeitpunkt der Thalidomideinnahme genauer ermitteln. Viele Frauen, die ein phokomeles Kind geboren hatten, hatten das Thalidomid während des 2. Monates der Schwangerschaft genommen; mehrere Frauen hatten nur kleine Dosen, andere große verwendet. Die Mißbildungen der Kinder waren aber immer von der gleichen Art; es wird heute angenommen, daß beim Menschen 100 mg Thalidomid zur Erzeugung einer Mißbildung genügen, wenn die Einnahme im Verlaufe des 2. Monates erfolgt. Man hat auch festzustellen versucht, ob jede Frau, die in der empfindlichen Phase, das heißt im Verlaufe des 2. Monats, die als Mindestmenge erkannte Thalidomiddosis eingenommen hat, zwangsläufig ein phokomeles Kind bekommen muß. Das war durchaus nicht der Fall. Viele Kinder kamen trotzdem normal zur Welt. Es scheint eine unterschiedliche Empfindlichkeit der Keimlinge zu bestehen, wobei aber das Verhältnis von empfindlichen zu nichtempfindlichen Keimlingen noch nicht bekannt ist. Es darf aber nicht verschwiegen werden, daß auch Kinder mit Gliedmaßenmißbildungen geboren wurden, deren Mütter *sicher* kein Thalidomid genommen haben.

Dieser Bericht führt uns mitten in die Problematik hinein, indem er zeigt, daß die im Schutze des mütterlichen Körpers heranwachsende Frucht durch eine chemische Substanz schwer geschädigt werden kann, wenn dieselbe in einer bestimmten Phase der Entwicklung eingenom-

men wird. Bereits Schwalbe, der Begründer des «Handbuches der Mißbildungen des Menschen und der Tiere», hat 1906 den Begriff «*teratogenetische Terminationsperiode*» geprägt. Er versteht darunter die Zeitspanne, innerhalb welcher erb- und umweltbedingte Faktoren ihre Wirksamkeit entfalten müssen, um Mißbildungen zu erzeugen. Stockard hat einige auch heute noch geltende Gesetzmäßigkeiten gefunden: Die primäre Folge der Wirksamkeit chemischer oder anderer Faktoren auf den Entwicklungsvorgang ist eine Entwicklungshemmung; der Mißbildungstyp, der entsteht, hängt nicht von einem Lokaleffekt ab, sondern vom Differenzierungsgrad des Keimes im Moment der einsetzenden Schädigung. Es liegt also eine *Phasenspezifität* der Wirkung vor. Auf Grund solcher Überlegungen nahm man eine Zeitlang allgemein an, daß der Zeitfaktor, nicht aber die Art des teratogenen Agens, für die Entstehung einer Abnormität entscheidend sei. Heute wissen wir, daß diese Ansicht nur für eine beschränkte Zahl von Mißbildungen gilt, wie zum Beispiel für Septumdefekte des Herzens oder für die Transposition (Vertauschung) der großen Gefäße. Viele Noxen können charakteristische Abnormitäten innerhalb einer größeren Zeitspanne erzeugen. Der Phasenablauf der Entwicklung ist aber nicht nur entscheidend für die Entstehung eines bestimmten Mißbildungstypus, sondern bestimmt ganz allgemein die Reaktionsweise eines Keimlings gegenüber schädigenden Faktoren.

Dies soll zuerst anhand eines übersichtlichen Beispieles demonstriert werden. Schon länger kennt man die schädigende Wirkung von Röntgenstrahlen auf intensiv wachsende Gewebe; darauf beruht zum Beispiel ihre Anwendung bei der Krebsbekämpfung. Embryonale Gewebe sind ganz besonders empfindlich. Für experimentelles Arbeiten in der Embryologie eignen sich Röntgenstrahlen besonders gut, da eine genaue Dosierung möglich ist. L.B. und W.L.Russell haben systematische Versuche durchgeführt, indem sie trächtige Mäuse in Abständen von 24 Stunden, begonnen einen halben Tag nach der Befruchtung, mit Röntgenstrahlen behandelten.

Die intrauterine Entwicklung der Maus dauert etwa 20 Tage und kann in drei verschieden reagierende Phasen unterteilt werden. Die erste Phase beginnt mit der Befruchtung und dauert etwa 6 Tage. Sie spielt sich während des Eitransportes aus dem Eileiter in die Gebärmutter ab. In ihrem Verlaufe bildet sich die sogenannte Blastozyste, ein von Flüssigkeit gefülltes Bläschen, das aus dem sogenannten Nährblatt und dem Keimknoten besteht. Eine einmalige Dosis von 200 r tötet die Großzahl der in Furchung begriffenen Keime; eine kleine Zahl nur (20 %) entwickelt sich weiter, und es werden normale lebensfähige Tiere geboren. In der zweiten Phase wird die Verbindung zur mütterlichen Schleimhaut hergestellt, die Nährquellen werden erschlossen. Nach ihrem Verhalten gegenüber Röntgenstrahlen müssen zwei verschieden reagierende Abschnitte unterschieden werden, nämlich die Embryogenese und die fetale Phase. Die Embryogenese dauert vom 7. bis

12. Tag. Bestrahlungen in dieser Phase haben schwerste Folgen. Die Zahl der pränatalen Keimtode nimmt zwar rapid ab, alle geborenen Tiere sind aber stark mißgebildet, die Mißbildungen häufig multipel und letal. Dies äußert sich in der Zunahme der Geburtstode, die nach Bestrahlungen am 10. Tag über 60 % beträgt. Die Mißbildungskurve erreicht am 8. Tag ihr Maximum, behält es bis zum 12. Tag bei und fällt dann ebenso steil auf den Nullpunkt ab. Keimlinge, die nach dem 12. Tag bestrahlt werden, zeigen bei der Geburt nur noch geringgradige Organschädigungen, welche die Lebensfähigkeit im allgemeinen nicht beeinträchtigen.

Wie erklärt sich die große Mißbildungszahl nach Bestrahlungen zwischen dem 8. und 12. Tag der embryonalen Entwicklung? Darauf gibt die histologische Untersuchung normaler Embryonen dieses Alters Antwort: In der Zeit vom 6. bis 8. Tag bildet sich die dreischichtige Keimscheibe aus, und anschließend folgt die Heraussonderung der wichtigsten embryonalen Organe, wie Nervenrohr, Chorda, Somiten, Vorniere und Herzanlage. Die Röntgenstrahlen treffen also vom 8. Tage an in Entwicklung begriffene Organe und bewirken Abnormitäten, deren Lokalisation und Phänotypus von der Phase abhängen, in welcher die Bestrahlung vorgenommen wurde.

Es zeigte sich, daß *das Grundmuster der durch Bestrahlung erzeugten Mißbildungen von der Zeit der Bestrahlung, die Schwere der Störung aber von der gegebenen Dosis abhängig ist.* Bis gegen Ende der ersten Woche blieb jeder Bestrahlungseffekt aus, erst am 9. Tag wurden Teile des Keimlings strahlenempfindlich. Zu den empfindlichsten Organen gehört das Nervenrohr; es war selbstverständlich nicht das einzige geschädigte Organsystem. Auch andere Gewebe und Zellen durchlaufen strahlenempfindliche Phasen. Schädigungen des Extremitätenskelettes zum Beispiel wurden nach Bestrahlung am 12. Tag, solche des Rumpfskelettes am 11. und 12. Tag beobachtet.

Wie steht es aber mit den zeitlichen Zusammenhängen und der Reaktionsweise des menschlichen Keimlings? Können Beobachtungen an der Maus ohne weiteres auf menschliche Verhältnisse übertragen werden? Die intrauterine Entwicklung des Menschen dauert 40, diejenige der Maus nur 3 Wochen. Ein Vergleich ist also nur auf Grund der Entwicklungsphasen gestattet. Die sogenannte Embryogenese, in welcher sich das Schicksal der Einzelorgane des Keimlings entscheidet, dauert bei der Maus vom 9. bis zum 13. Tag, beim Menschen nimmt sie die Zeitspanne vom 18. bis zum 42. Tag ein. Aus allen Untersuchungen ergibt sich, daß dieses Entwicklungsstadium äußerst empfindlich ist und auch beim menschlichen Keimling als die empfindlichste Phase der Entwicklung anzusehen ist. Darüber orientiert die Mißbildungskurve beim Menschen: Sie erreicht ihren Höhepunkt am 21. Tag, behält diesen bis zum 38. Tag bei und fällt dann ebenso steil ab. Die Störungen, die zum Beispiel durch Röntgenstrahlen nach dem 42. Tag verursacht werden,

sind unbedeutender und müssen die Lebensfähigkeit nicht beeinträchtigen.

Jede Organanlage durchläuft während ihrer Entwicklung kritische Momente, wo sie auf Schädigungen verschiedenster Art empfindlich reagiert. Schädigende Faktoren sind in frühen Differenzierungsphasen besonders wirksam. Kleinere Dosen genügen, eine größere Variabilität der Defekte wird beobachtet. Die Defekte sind außerdem immer schwererer Natur. Mit fortschreitender Differenzierung nimmt die Empfindlichkeit ab, so daß es im Verlaufe der fetalen Entwicklung höchstens noch zu Wachstumsstörungen oder degenerativen Prozessen kommt.

Wie reihen sich die beobachteten Thalidomidschäden hier ein? Die Gliedmaßenmißbildungen lassen ein Grundprinzip erkennen. Im leichtesten Fall ist nur der erste Mittelhandknochen betroffen, unterentwickelt oder fehlend. Diese Fälle führen über eine Mangelentwicklung zum Fehlen des Daumens, zu einem Defekt der Speiche bis zu einem solchen des distalen Endes des Oberarmbeines und schließlich zu einer totalen Amelie. An den Beinen ist der Schienbeinstrahl betroffen, wobei der Fuß auch bei hochgradigen Defekten von Schien- und Oberschenkelbein relativ unversehrt bleibt. Wir können also von einer eigentlichen Mißbildungsreihe sprechen, deren Zustandekommen eine kurze Betrachtung der normalen Entwicklung beleuchtet.

Normale Entwicklung der Extremitäten. Die Gliedmaßen bilden sich im Bereiche der seitlichen Leibeswand als leistenförmige Auswüchse. Bei Keimlingen von 4 mm springen die Anlagen der oberen Gliedmaßen als bogenförmige Leisten vor, die Anlagen des Beines sind etwas prominenter, aber schmäler als die Armknospen (Abb. 1). An der Oberfläche sind Arm- und Beinknospen von einem Epithel überzogen, das an der Spitze zur sogenannten apikalen Epithelleiste verdickt ist (Abb. 2). Im Inneren findet man ein zellreiches Blastem. Arm- und Beinknospe differenzieren sich in ähnlicher Weise weiter, gewinnen mehr und mehr die Form einer Platte, deren Wurzel aber wesentlich dicker ist als die Randzone. Bei Embryonen von 5,5 mm lassen sich ein proximaler und ein distaler Abschnitt unterscheiden (Abb. 3). Der distale Abschnitt schnürt die Handplatte gegen den proximalen Abschnitt ab (E. 6,5 mm) (Abb. 4). Die Fußplatte wird erst in einem etwas späteren Stadium sichtbar. Bei Embryonen von 11,5 mm können die Fingerstrahlen als verdickte Stränge innerhalb der Handplatte erkannt werden (Abb. 5), Oberarmbein, Elle und Speiche sind vorknorpelig angelegt. Die Weiterentwicklung interessiert uns nicht mehr, da die Differenzierung im Stadium 11,5 mm bereits so weit fortgeschritten ist, daß Mißbildungen im Sinne von Phokomelien nicht mehr erwartet werden können. Hingegen sollen die *zeitlichen Verhältnisse* nochmals besonders hervorgehoben werden: Die Gliedmaßenknospen sind bei Keimlingen von 3–4 mm eben sichtbar; dies entspricht einem Entwicklungsalter von etwa 26–27 Tagen. 5,5 mm lange Embryonen sind 27–29, 11,5 mm lange 34–36 Tage alt, das heißt eine Amelie, das vollständige Fehlen der freien Gliedmaßen, ist nur zu

erwarten, wenn die Mutter das Thalidomid vor dem 26. Tag eingenommen hat, während Phokomelien bei Einnahme vor dem 28. Tag zu erwarten sind. Bei späterer Einnahme sind nur noch leichtere distale Schäden möglich. Was weiß man vom Zeitpunkt der Thalidomideinnahme bei Frauen, die ein phokomeles Kind geboren haben? Nach Angaben von W. Lenz und K. Knapp ergab die Befragung der Mütter, daß schwere Mißbildungen nur vorkamen, wenn das Mittel zwischen dem 37. und 50. Tag nach dem ersten Tag der letzten Menstruation eingenommen worden war, was einem Entwicklungsalter von 23–36 Tagen entspricht. Dabei zeigte es sich, wie zu erwarten war, daß die Mißbildungen bei früher Einnahme schwerer waren als bei später.

Wie kommt eine Extremitätenmißbildung zustande? Die Gliedmaßenknospen wachsen durch Mitose ihrer eigenen Zellen. Aus der Umgebung wachsen Blutgefäße und etwas später Nerven ein. Der Amerikaner Saunders hat mittels Markierungen der Flügelknospen des Hühnchens mit Kohlepartikelchen zeigen können, daß die Zellen des Blastems einer jungen Knospe nur die basalen Teile des Flügels liefern, während die distalen Anlagebereiche an der äußersten Spitze durch Proliferation der Zellen gebildet und in proximodistaler Richtung abgelegt werden. Es liegt also ein ausgesprochenes Spitzenwachstum vor, das unter Kontrolle der apikalen Epithelleiste (Abb. 6) steht. Wird diese entfernt, dann sistiert jede weitere Proliferation, und es entwickeln sich nur die basalen Anteile der Extremität. Je älter die operierten Knospen sind, desto mehr distale Elemente kommen zur Ausbildung. Die einmal entfernte Epithelleiste wird nicht wieder regeneriert. Im übrigen besteht ein komplexes Wechselspiel zwischen dem zelligen Blastem der Knospe und ihrem epithelialen Überzug, in dessen Verlauf die Bildung der Epithelleiste induziert wird, die dann ihrerseits auf das Blastem zurückwirkt, indem sie dessen apikale Proliferation anregt und überhaupt ermöglicht.

Nach diesen Ergebnissen kann also eine Mißbildung der Extremität durch Störungen der frühzeitig bestehenden Wechselbeziehungen zwischen Blastem und Epithel der Knospe oder durch Zerstörung der apikalen Epithelleiste hervorgerufen werden. Nach unseren Erfahrungen dürfte dafür noch ein weiterer Modus in Frage kommen. In Versuchen, die an meinem Institut noch in vollem Gange sind, behandelten wir 48–72 Stunden alte Hühnerkeimlinge mit dem thalidomidhaltigen Contergan, das wir in verschiedenen Dosen direkt auf die Keimscheiben applizierten. Die genaue Dosierung war leider beträchtlich erschwert infolge der Unlöslichkeit des Thalidomids in Wasser. Die derart behandelten Keimlinge zeigten Zellnekrosen im Nervenrohr und in anderen Organanlagen, so auch in den Extremitätenknospen, deren zelliger Kern von zahlreichen abgestorbenen Zellen durchsetzt war, die gelegentlich im Zentrum einen kompakten Haufen bildeten (Abb. 7). Infolge der damit verbundenen beträchtlichen Reduktion der Zellzahl hätte sich sehr wahrscheinlich im Verlaufe der Weiterentwicklung eine mißgestaltete Extremität gebildet, deren Charakter vom Entwicklungsstand

der Knospen im Moment der Behandlung abhängig gewesen wäre. Die Keimlinge starben aber regelmäßig an den Folgen einer Kreislauflähmung. Die Blutgefäße waren kurz vor dem Tode stark erweitert (Abb. 8) und prall gefüllt, so daß die Herztätigkeit schließlich aussetzte.

Mit diesen Versuchen konnte festgestellt werden, daß das Thalidomid, in hohen Dosen appliziert, eine schädigende Wirkung ausübt, und zwar nicht nur auf die Extremitätenanlagen, sondern auch auf andere Organe. Die Frage, ob das Thalidomid wirklich als auslösender Faktor bei der Entstehung der schweren Gliedmaßenmißbildungen in Frage kommt, bleibt aber unbeantwortet. Leider fand es zur Zeit, als das Thalidomid geprüft wurde, keine medizinische Instanz oder die Herstellerfirma selbst als notwendig, neue therapeutische Substanzen auf die möglichen teratogenen Auswirkungen hin zu prüfen. Tierexperimente unterblieben, da man glaubte, die experimentelle Embryologie, die in wissenschaftlichen Instituten betrieben wird, hätte keine Bedeutung für die Medizin. Man hat ganz übersehen, daß es biologische Grundgesetze von allgemeiner Bedeutung gibt! Mit dem Menschen dürfen wir nicht experimentieren. Das ist die unüberwindliche Schranke, vor welcher der medizinische Forscher immer wieder steht. Aus diesem Grunde bleibt das Tierexperiment ein unentbehrliches Hilfsmittel für die Erforschung der pränatalen Pathologie; niemals dürfen aber Ergebnisse des Tierversuchs ohne Einschränkung auf den Menschen übertragen werden.

Die Thalidomidtragödie läßt aber auch in anderer Hinsicht aufhorchen. Wird nicht eine Unzahl anderer Mittel verkauft und in großer Menge konsumiert, deren Wirksamkeit und eventuelle Schädlichkeit auf den sich entwickelnden Keimling nicht besser geprüft wurde als diejenige des Thalidomids? Professor Waser hat vor kurzem in der «NZZ» einen eindrücklichen Artikel über Ursachen und Folgen des Arzneimittelmißbrauches publiziert, in welchem er darauf hinweist, daß dieser in zunehmendem Maße ein soziales Problem erster Ordnung in der Schweiz geworden ist. «Wir werden heute in einer Zeit ökonomischen Wohlstandes und der vom Staate garantierten Fürsorge und Hygiene von schweren Epidemien und Seuchezügen verschont. Doch tauchen neue Gefahren auf, welche wohl zum Teil die indirekten Folgen gerade dieses Wohlstandes und der Hochkonjunktur sind.» Die persönlichen Folgen und besonders der familiär-gesellschaftliche Zusammenbruch sind genau so schwerwiegend wie beim Alkoholiker. Ärzten und Patientinnen muß viel größere Zurückhaltung bei Verschreibung und Verwendung von Medikamenten empfohlen werden, besonders auch im Hinblick auf eine gesunde Nachkommenschaft.

Was kann heute als für den Menschen wirklich bewiesen und was als Verdacht gelten? Anfangs haben wir von der Wirkung von Röntgenstrahlen auf den Mäusekeimling gesprochen; ihre teratogene Wirkung auf den menschlichen Keimling ist schon seit langem bekannt. Röntgenstrahlen wurden zu Beginn der Röntgenära und auch noch zu meiner

Studienzeit von unverantwortlichen Ärzten als Mittel verwendet, um eine unerwünschte Schwangerschaft zu beseitigen. Manchmal gelang das Vorhaben; in vielen Fällen dauerte aber die Schwangerschaft an, und es wurde ein schwer geschädigtes Kind geboren. Auf Grund der Literatur kann festgestellt werden, daß Mikrozephalie, verbunden mit Verstümmelungen der Extremitäten, typische Fehlbildungen röntgenbestrahlter menschlicher Embryonen sind. Es entstehen also beim Menschen gleiche Störungen wie nach Bestrahlung von Mäusekeimlingen am 10.–12. Tag der Embryonalentwicklung. Die empfindliche Phase dauert von der 2. bis 6. Woche; infolge der protrahierten Entwicklung der Großhirnhemisphären können diese noch nach der Geburt durch ionisierende Strahlen schwer geschädigt werden. Der *Differenzierungsgrad der Organe determiniert die Schwere der röntgenogenen Schädigungen.*

Bestrahlungsdosen von 200–400 r erzeugen bei der Maus in der äußerst empfindlichen Phase der Embryogenese schwere Mißbildungen, verursachen aber nur selten einen Abort. Bereits Dosen von 25 r haben in der kritischen Zeit, zum Beispiel am 9. Tage, einen deutlichen Effekt; sehr wahrscheinlich sind noch kleinere Dosen wirksam. Daraus ergibt sich für den Arzt die Verpflichtung, Bestrahlungen der Beckenregion, sei es auch nur zu diagnostischen Zwecken, außer in Notfällen nur in der Präovulationsphase vorzunehmen, also in den ersten 14 Tagen nach der zuletzt erfolgten Menstruation, bei Schwangeren sie ganz zu unterlassen. Bei Frühgraviden wird der Gebrauch *radioaktiver Isotope* als entsprechend gefährlich gelten müssen.

Röntgenstrahlen zerstören die *primitiven Neuroblasten* innerhalb des Nervenrohres und der Netzhaut des Auges innert weniger Stunden. Gleichartig ist ihre Wirkung auf die intensiv wachsenden Zellen der Extremitätenknospen. Die Zahl der zerstörten Zellen nimmt mit zunehmender Strahlendosis zu, das Störungsmuster bleibt aber unverändert. Diese selektiven histologischen Effekte können auch durch sogenannte *radiomimetische Substanzen*, wie Myleran, Aminopterin oder Triäthylenmelamin, nachgeahmt werden: Die primitiven Neuroblasten in der sogenannten Mantelzone des primitiven Neuralrohres, die sich nicht mehr teilen, gehen rasch zugrunde, während die intensiv sich teilenden Zellen der sogenannten Matrix jede weitere Teilungstätigkeit einstellen, schließlich aber auch zugrunde gehen. Es bleiben nur weit differenzierte Zellen am Leben. Daß durch diese Stoffe auch die intensiv wachsenden Extremitätenknospen schwer geschädigt werden können, versteht sich fast von selbst. Aus diesem Grunde muß vor einer Anwendung solcher Zellgifte, die für die Behandlung schwerer Blutkrankheiten benützt werden, in der Frühschwangerschaft sehr gewarnt werden. In den USA wurde Aminopterin vor Jahren als therapeutisches Abortivum empfohlen. In einer ganzen Reihe von Fällen kam es nicht zum Abort: multipel mißgebildete Kinder wurden geboren. Ich erwähne nur einen Fall, der 1959 mitgeteilt wurde: Nach 12 mg Aminopterin wurde ein

untermaßiges Kind geboren mit unterentwickelten Speichen, Klumphänden, Ohrmißbildungen und anderen Fehlern.

Diese Gifte gehen also wie das Thalidomid von der Mutter auf die junge Frucht über und schädigen sie in hohem Grade. Warnen muß man auch vor einer unüberlegten Anwendung von *Androgenen*, gestagenen Testosteronderivaten und *Östrogenen*. Im Tierversuch greift zum Beispiel das Östradiol die sich lebhaft teilenden Zellen der Matrix im Nervenrohr an, während die primitiven Neuroblasten unberührt bleiben. Die erste Wirkung ist eine deutliche Zunahme der Mitosen; diese können aber nicht zu Ende geführt werden und gehen zugrunde. Gleichartig ist die Wirkung auf die intensiv sich teilenden Zellen der Extremitätenknospen. Die überlebenden Keimlinge werden mikrozephal, haben ganz kleine Augen und verstümmelte Gliedmaßen. Der Endeffekt ionisierender Strahlen, radiomimetischer Substanzen und weiblicher Sexualhormone ist also derselbe, obschon der Angriffspunkt verschieden ist.

Gleiche Zurückhaltung gilt für das *Cortison*, das im Tierversuch Gaumenspalten verursacht, und für viele andere Medikamente mehr.

Viele im Tierexperiment als mißbildungsbewirkend erkannte Faktoren und Umstände spielen beim Zustandekommen von Mißbildungen beim Menschen sicher nicht die gleiche Rolle wie beim Tier. Sie sollen aber als Hinweis zur Vorsicht und Aufforderung zur Nachprüfung am Menschen im Bereiche des Erlaubten und Möglichen genommen werden. Der Arzt muß sich aber vor kritikloser Verallgemeinerung hüten.

Besonders unterstreichen müssen wir die notwendige, heute leider erst sehr mangelhafte Zusammenarbeit zwischen Embryologen, Pathologen, Geburtshelfern und Pädiatern. Nur ein solches «Team» verspricht Fortschritte in unseren Erkenntnissen, die in Zukunft Katastrophen, wie wir sie in neuester Zeit mit dem Thalidomid erlebten, vermeiden helfen. In einer Zeit zunehmender Spezialisierung kann der Einzelne nicht mehr die ganze Forschung übersehen; nur in einer vertrauensvollen Zusammenarbeit können Schwierigkeiten überwunden und schließlich Erfolge erwartet werden, die dem Kranken zugute kommen.

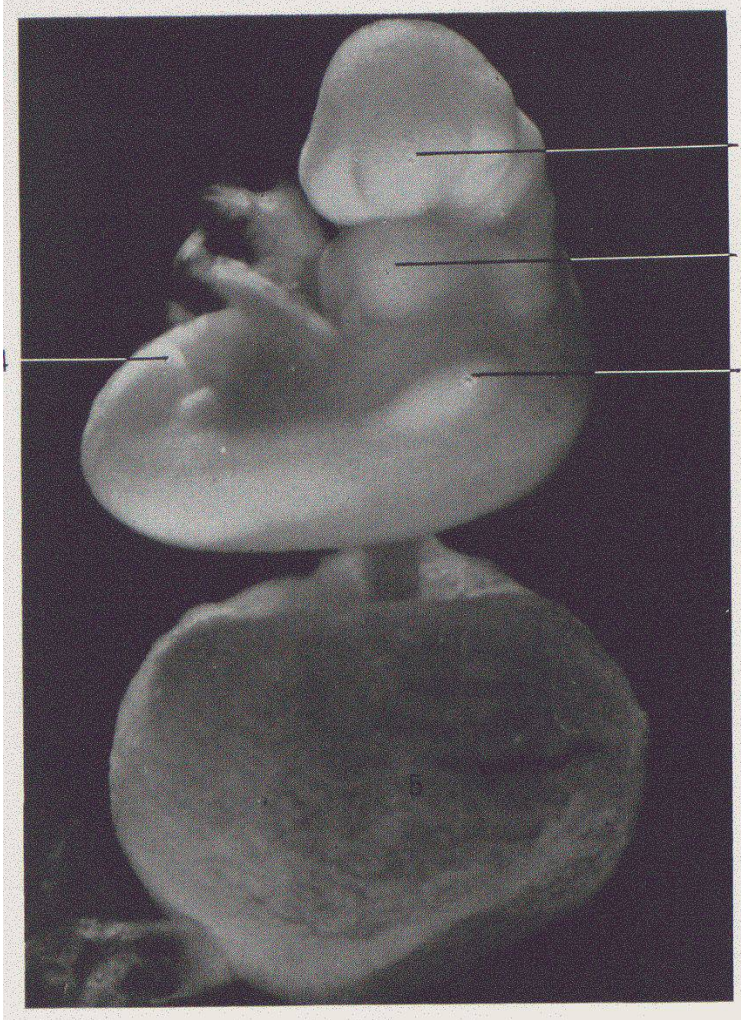


Abb. 1

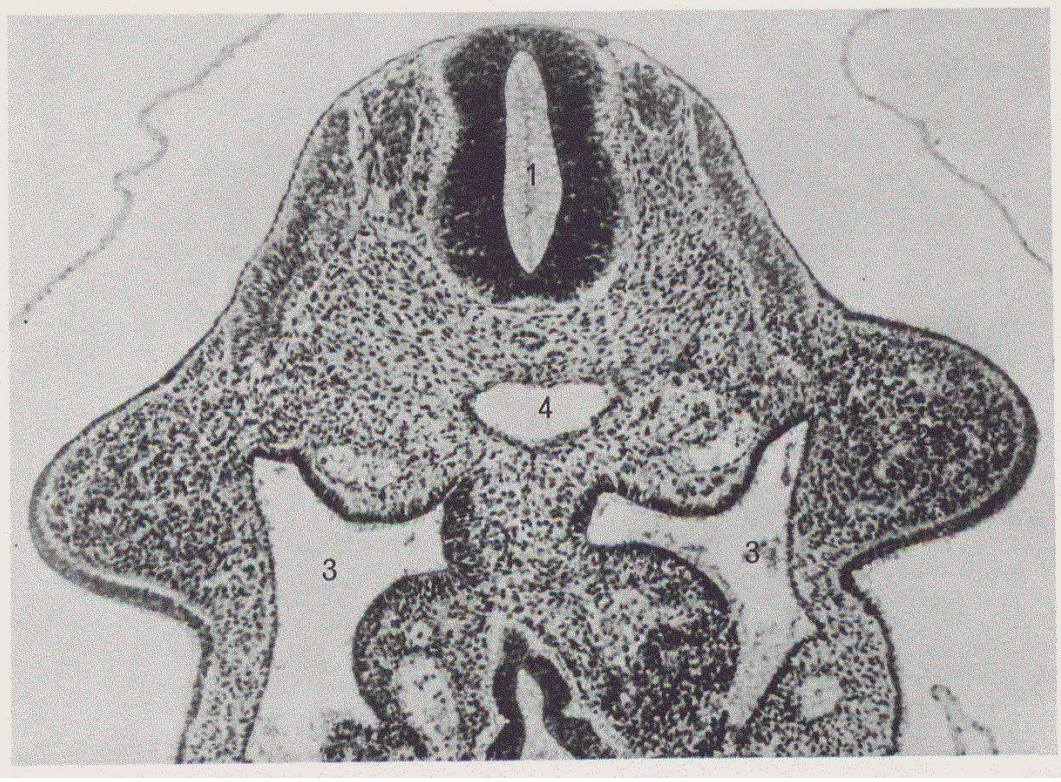


Abb. 2a

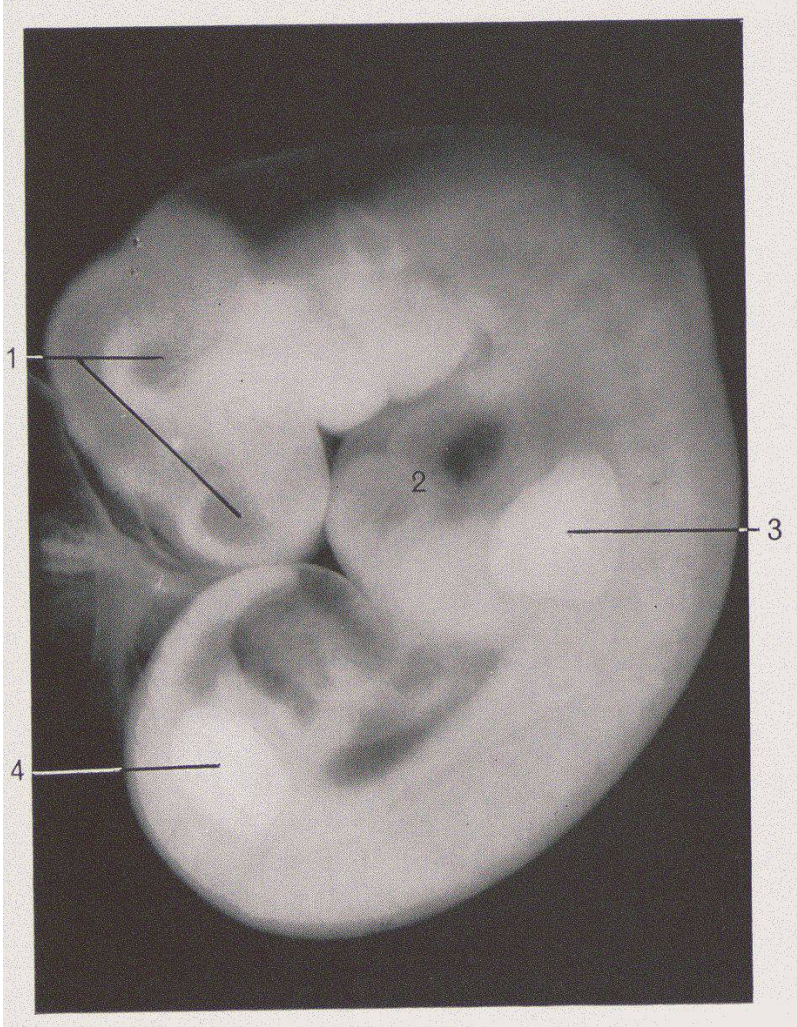


Abb. 3

Abb. 2b

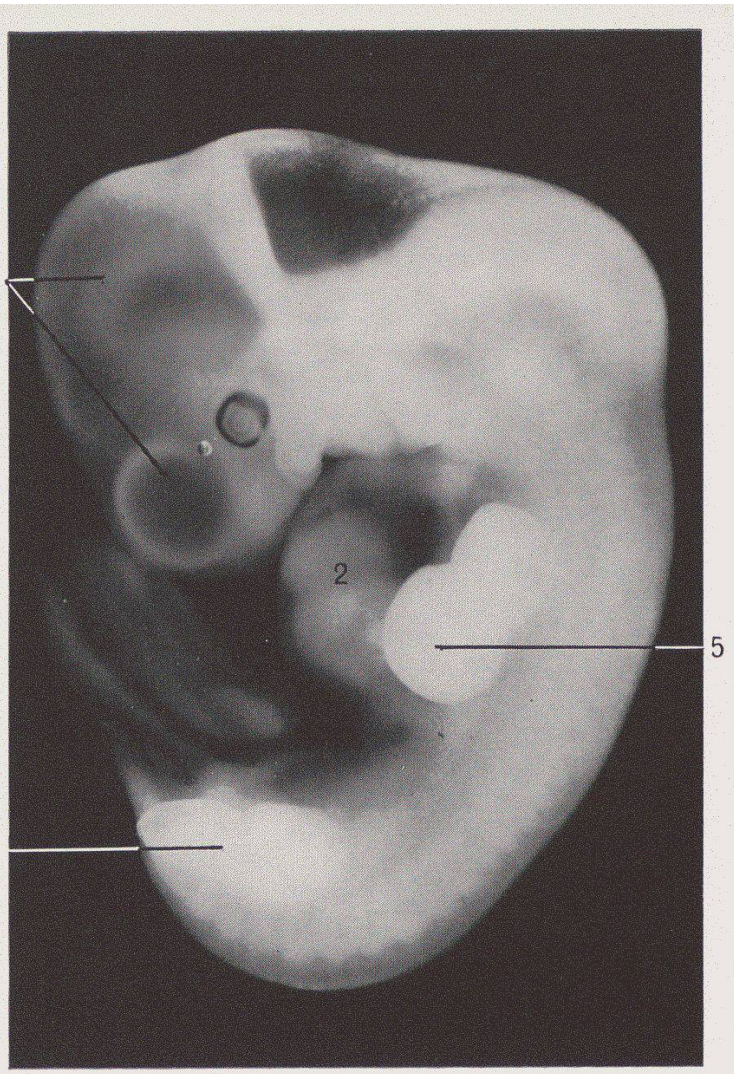


Abb. 4

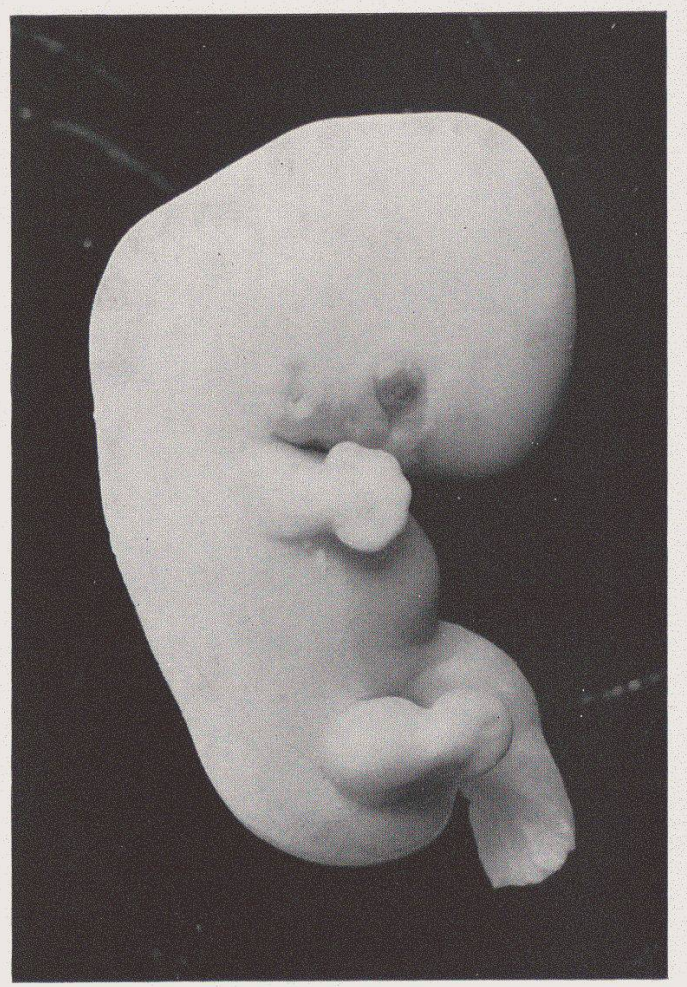


Abb. 5

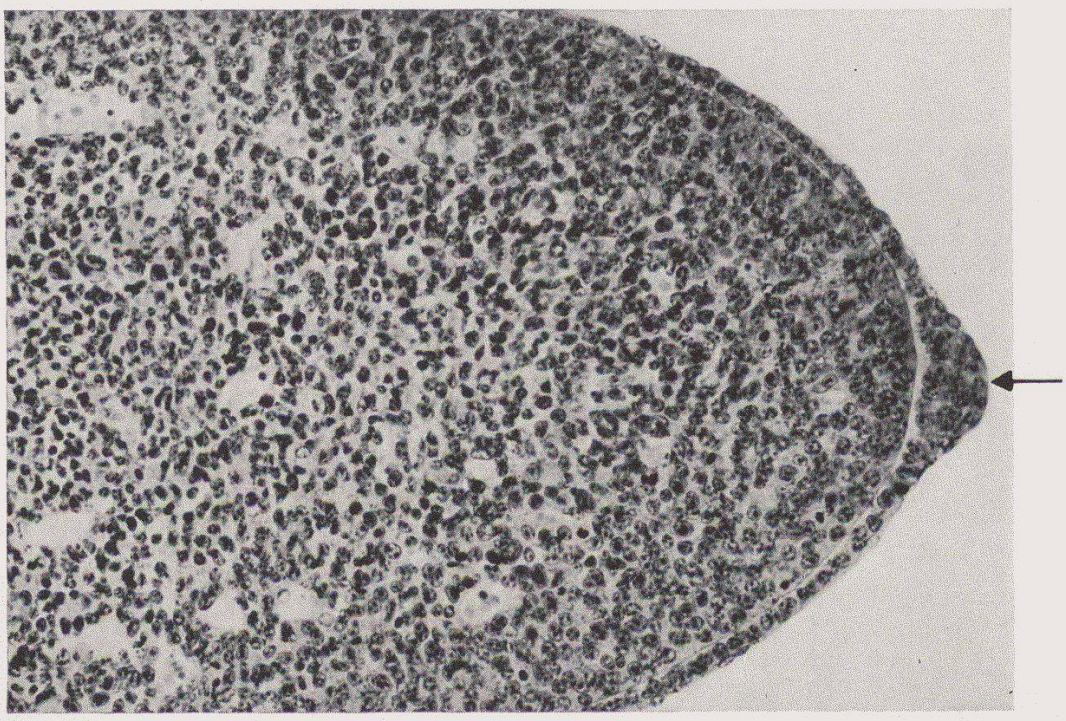
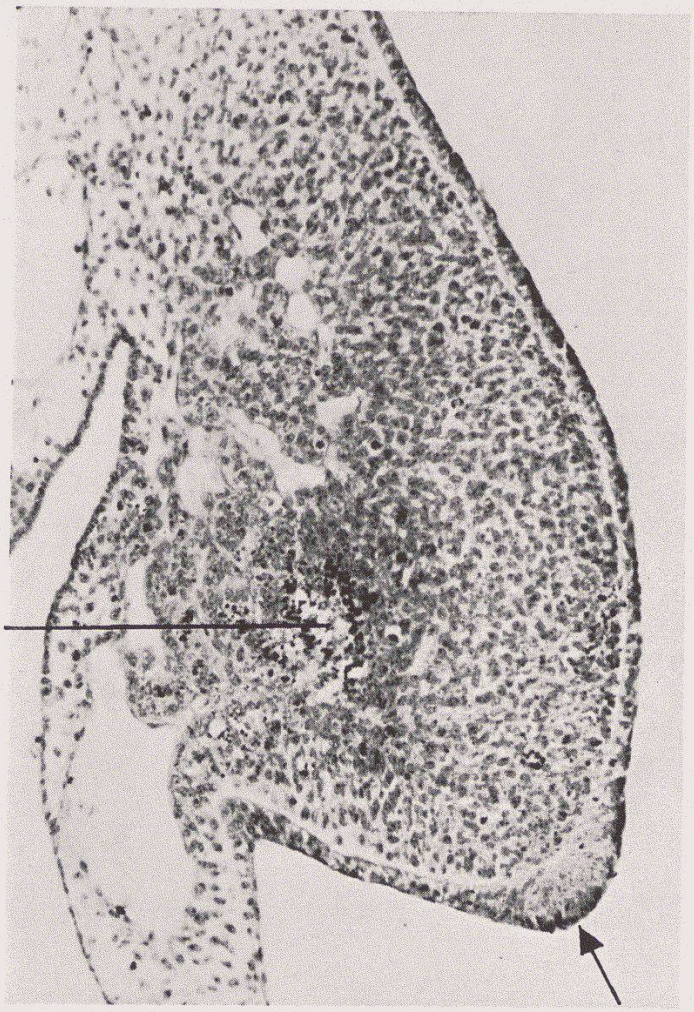


Abb. 6

Abb. 7



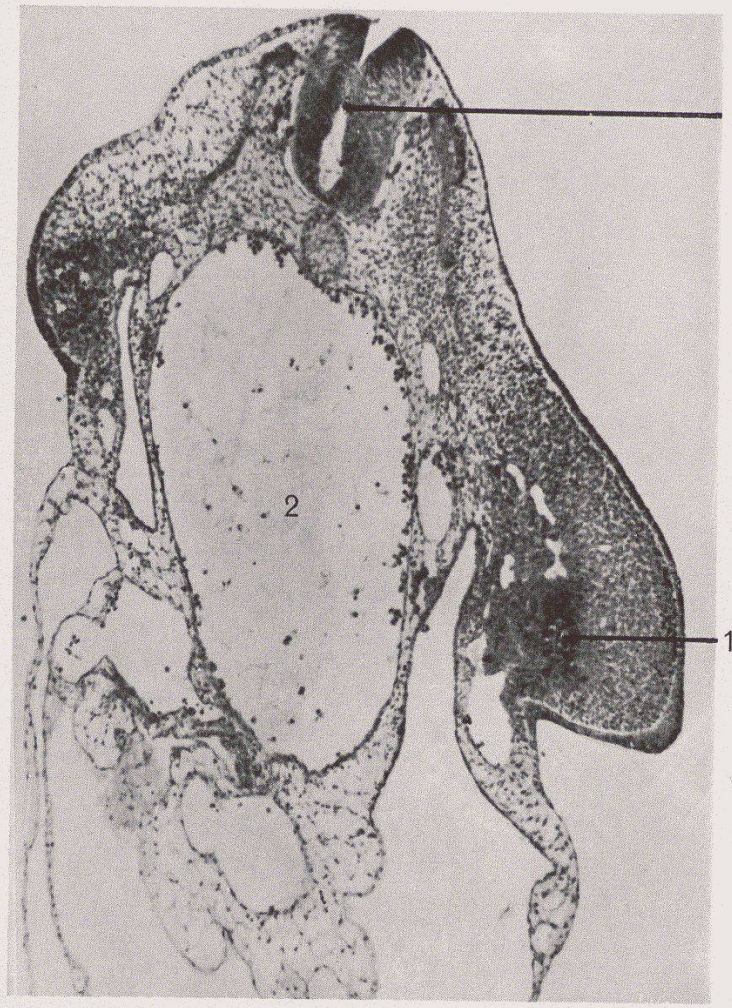


Abb. 8

Abbildung 1

Menschlicher Embryo von etwa 3.5 mm. 1 Kopfanlage, 2 Herzwulst, 3 vordere, 4 hintere Extremitätenknospe

Abbildung 2a

Querschnitt durch die vordere Rumpfregion eines menschlichen Embryos von 4 mm. 1 Nervenrohr, 2 Extremitätenknospen, 3 primitive Leibeshöhle, 4 Aorta

Abbildung 2b

Extremitätenknospe bei stärkerer Vergrößerung. Beachte das zellreiche Blastem und den an der Spitze verdickten Epithelüberzug

Abbildung 3

Profilansicht eines menschlichen Embryos von 5,5 mm. 1 Kopfanlage mit darin eingeschlossenem Hirnrohr, 2 Herzanlage, 3 vordere, 4 hintere Extremitätenknospe. Weitere Erklärungen im Text

Abbildung 4

Profilansicht eines menschlichen Embryos von 9,5 mm. Bezeichnungen wie in Abbildung 3. Beachte die Abliederung der Handplatte (5) und den Rückstand der Beinknospe

Abbildung 5

Profilansicht eines menschlichen Embryos von 17 mm. Die Gliederung der Arm- und Beinknospe in Oberarm- bzw. Oberschenkel-, Unterarm- bzw. Unterschenkel und Hand- bzw. Fußanlage ist sehr deutlich zu sehen

Abbildung 6

Querschnitt der Armknospe eines Embryos von 9 mm bei stärkerer Vergrößerung. Beachte die apikale Epithelleiste (Pfeil), das zellreiche, gut durchblutete Blastem und die zahlreichen Zellteilungsfiguren

Abbildung 7

Längsschnitt durch die Flügelknospe eines Hühnerembryos, der mit einer einmaligen Thalidomiddosis behandelt worden war. Beachte die apikale Epithelleiste (Pfeil) und den Kern nekrotischer Zellen im Blastem (1)

Abbildung 8

Dasselbe bei schwächerer Vergrößerung. Beachte als Ausdruck einer Gefäßschädigung die mächtig erweiterte Aorta (2); Nekrosen im Nervenrohr (3). 1 Extremitätenknospe