

Vierteljahrsschrift der Naturforschenden Gesellschaft in Zürich

Unter Mitwirkung von H. FISCHER und FR. STÜSSI

herausgegeben von

HANS STEINER

Redaktion: Zoologisches Institut der Universität Zürich, Künstlergasse 16

Druck und Verlag: Gebr. Fretz AG, Zürich

Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit Quellenangabe gestattet

Jahrgang 101

Abhandlung Nr. 2

15. Juli 1956

Die kritischen Phasen in der Embryonalentwicklung und ihre Störung durch chemische Faktoren und Viren¹⁾

Von

G. TÖNDURY (Zürich)

(mit 27 Abbildungen im Text)

Die Vorgänge, die sich bei der Embryonalentwicklung des Menschen abspielen, sind heute dank der unermüdlichen und systematischen Forschung der vergangenen Jahrzehnte zum Teil recht gut bekannt. Den beiden amerikanischen Forschern HERTIG und ROCK verdanken wir die Beschreibung einiger der allerjüngsten Stadien. Trotzdem ihre Befunde, die aus der Zeit vom 1. bis 11. Tag der Entwicklung stammen, noch keineswegs lückenlos sind, korrigieren sie in manchen Punkten die bisherigen Vorstellungen über den Furchungsprozess und die Einnistung des Eies in die Gebärmutterschleimhaut. Die früheste Entwicklung des Menschen bietet aber so viele Eigentümlichkeiten, dass ihre Deutung ohne Kenntnis der noch fehlenden Zwischenstufen gar nicht möglich ist. Besser sind unsere Kenntnisse für die Zeit vom 12. Tag bis zur 4. Woche. In dieser Phase kommt es zur Keimblattbildung und zur Aussonderung der Primitivorgane. Wie Abb. 1c zeigt, weist der menschliche Keim in der 3. Woche den typischen Bau des Wirbeltierkörpers auf. Im äusseren Keimblatt ist es zur Auffaltung der Nervenwülste gekommen; die Medullarrinne wird von der Chorda dorsalis (Rückensaite) unterlagert und auf beiden Seiten von den Mesodermflügeln flankiert, die sich in Ursegmente, Ursegmentstiele und Seitenplatten gegliedert haben. Die weitgehende Übereinstimmung dieses wichtigen Ausgangsstadiums, das die Phase der Morphogenese einleitet,

¹⁾ Nach einem am 5. Dezember 1955 in der N. G. Z. gehaltenen Vortrag.

bei Amphibien, Hühnchen und Mensch, soll hier besonders hervorgehoben werden (Abb. 1a, b).

Über die Vorgänge, die sich während der Morphogenese abspielen, sind wir ausreichend orientiert, um uns ein zutreffendes Bild dieser grundlegenden Prozesse auch beim Menschen zu machen. Dank der Einführung des kausal-analytischen Experimentes als Methode zur Erforschung der embryonalen Entwicklung wurden auch unsere Kenntnisse der sie beherrschenden Gesetze in ungeahnter Weise gefördert. Da aber diese Experimente nur an Amphibien- oder Hühnerkeimen, beim Säuger nur schwer und beim Menschen gar nicht durchführbar sind, haben sich die Humanembryologen bisher mehr mit der formalen Seite der Embryonalentwicklung des Menschen beschäftigt. Die meisten Rückschlüsse auf kausale Zusammenhänge wurden auf indirektem Wege oder auf Grund vergleichender Betrachtung gewonnen.

Über den Ursachenkreis von Störungen der Embryonalentwicklung beim Menschen sind wir ebenfalls erst sehr mangelhaft orientiert. Während z. B. MURPHY noch 1939 praktisch alle Missbildungen auf endogene, hereditäre Ursachen zurückführte, müssen wir heute anerkennen, dass auch exogene Faktoren bei ihrer Entstehung massgeblich beteiligt sein können. Die ätiologische Forschung darf nicht erst mit der Geburt einsetzen, sondern muss auch die erste Lebenszeit des Keimlings umfassen. Aus diesem Grunde sollte sich gerade der Arzt viel mehr, als es allgemein geschieht, mit den Vorgängen beschäftigen, die sich während der Embryonalentwicklung des menschlichen Keimlings abspielen, und wissen, dass es nicht nur eine Pathologie des geborenen, sondern auch eine solche des noch nicht geborenen Menschen gibt. Dies hat der frühere Münchner Pädiater v. PFAUNDLER schon früh erkannt und versucht, auf statistischem Wege Erhebungen über die gesamte intrauterine Sterblichkeit zu erhalten. Solche Erhebungen begegnen aber grossen Schwierigkeiten. Erst vom 3. bis 4. Monat an liegen halbwegs verlässliche Zählungen der Fehlgeburten vor, so dass es völlig aussichtslos ist, auf direktem Wege etwas Sicheres zu erfahren. v. PFAUNDLER hat deshalb ein indirektes Verfahren versucht, das auf mathematischem Wege zum Ziele führte. Als Unterlage für die direkte Ermittlung der späteren und die indirekte der frühen Sterbefälle wählte er ein Zahlenmaterial, dessen Zuverlässigkeit und relative Vollständigkeit von fachtechnischer Seite besonders gerühmt wurde.

Nimmt man als Ausgang 2 Millionen Befruchtungen im Jahre (Vorkriegsdeutschland) mit normal eingeleiteter Entwicklung an, dann zeigt die Statistik, dass nur 45,3 % der Embryonen die ganze intrauterine Entwicklung durchlaufen und als Überlebende nach dem ersten Lebensjahre erhalten bleiben.

- 13,9 % der Embryonen werden spontan abortiert,
- 34,8 % durch artifiziellen Abort beseitigt,
- 1,4 % beträgt die Zahl der Totgeburten,
- 1,5 % der Feten gehen unter der Geburt infolge Schädigungen verschiedener Art zugrunde,
- 3,0 % beträgt schliesslich die Mortalität im Säuglingsalter.

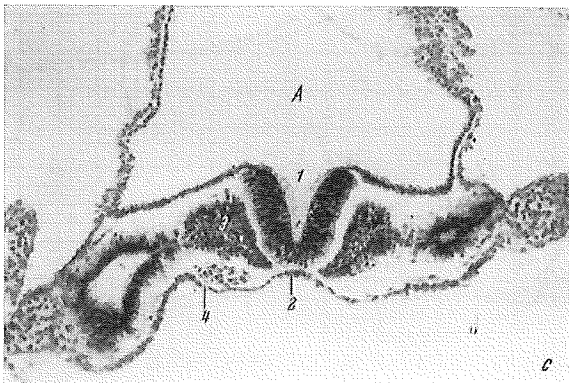
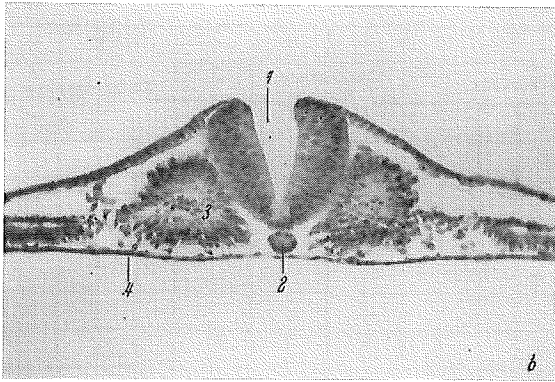
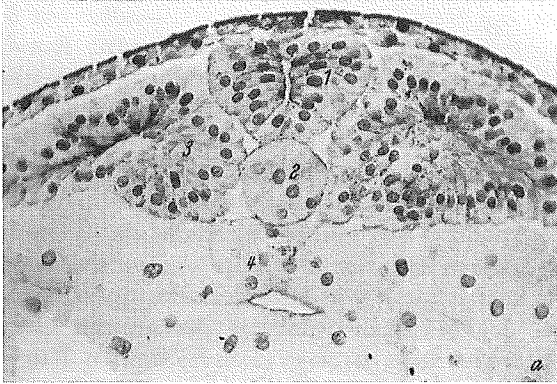


Abb. 1a-c Querschnitt durch junge Neurulae.

a Triton, b Hühnchen, c Mensch.

1 = Medullarrinne, 2 = Chorda, 3 = Mesodermflügel mit beginnender Sonderung in Ursegment, Ursegmentstiel und Seitenplatte, 4 = Amnionhöhle. (Aus TÖNDURY, 1955.)

In diesen Zahlen ist der Summand «Abortus artificialis» mit 34,8 % sehr hoch, aber nicht ohne entsprechende Unterlagen, angesetzt. Rund 14 % spontane Aborte bleiben als Ausdruck eines natürlichen Absterbens übrig.

Auf Abb. 2 ist die natürliche Absterbeordnung für die embryo-fetale, die pränatale Periode und das Säuglingsalter nach v. PFAUNDLER (1936) graphisch dargestellt. Die untere Kurve zeigt die absolute Sterblichkeit in den einzelnen Monaten, bezogen auf 1000 gezeugte weibliche und 1462 männliche, die obere die Zahl der nach Ablauf jeden Monats überlebenden männlichen und weiblichen Individuen. Danach fällt die Mortalitätskurve der Knaben von Beginn der intrauterinen Entwicklung bis zum 5. Schwangerschaftsmonat steil ab, während diejenige der Mädchen während der ganzen Gravidität ungefähr gleich bleibt. Vom 5. Monat an decken sich die beiden Kurven beinahe. Das starke Überwiegen des männlichen Geschlechts unter den Todesfällen in den

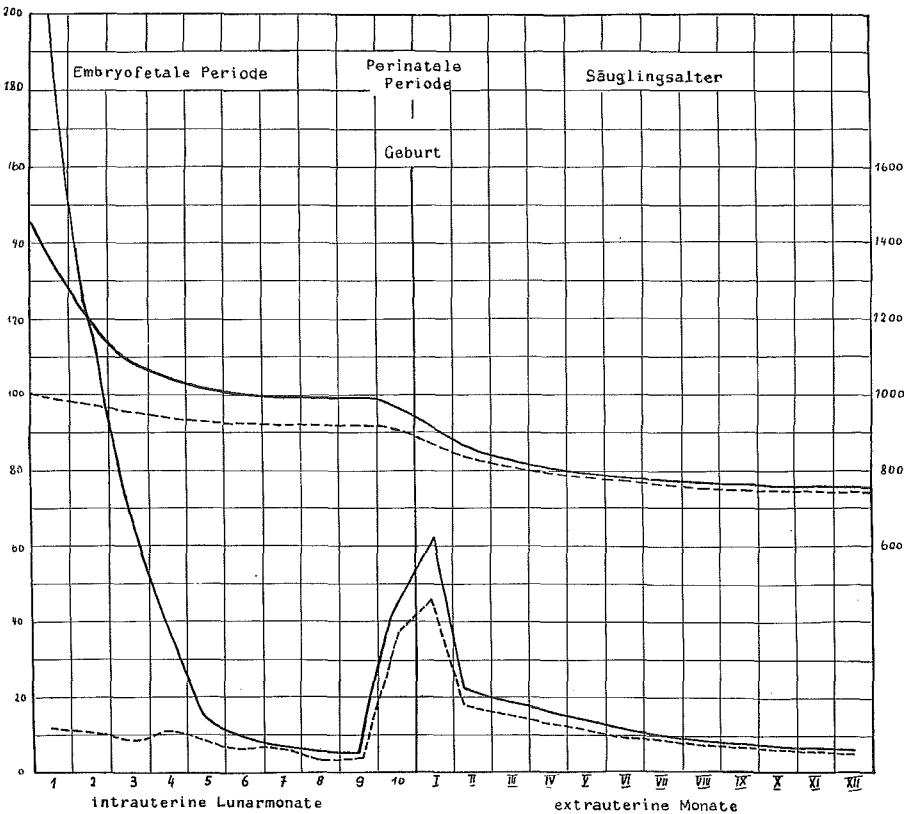


Abb.2 Absolute Sterblichkeit in den einzelnen Monaten, wenn 1000 weibliche und 1462 männliche Individuen gezeugt wurden (untere Kurve, Maßstab links). Absterbeordnung. Zahl der von ebensoviel weiblichen bzw. männlichen Zeugungen nach Ablauf jedes Monats noch lebenden weiblichen bzw. männlichen Individuen (obere Kurve, Maßstab rechts). (Aus v. PFAUNDLER, 1936.)

ersten drei Schwangerschaftsmonaten geht auch aus anderen Untersuchungen hervor. Nach WERDERVANG beträgt die primäre Sexualproportion 134:100. A. MAYER stellte fest, dass sich unter Feten, die ohne nachweisbare Ursache abstarben, 87 % Knaben befanden. Aus diesem Überwiegen der Knabensterblichkeit wurde geschlossen, dass ein Grossteil aller Absterbefälle genbedingt, d. h. Folge der Wirkung von Letalfaktoren ist.

Letalfaktoren führen den Entwicklungstod zu verschiedenen Zeiten herbei, sind nur im rezessiven Erbgang nachweisbar und häufig an das X-Chromosom gebunden. Homozygot führen sie immer zum Tode, heterozygot können sie klinisch nicht nachweisbar sein. Daneben muss auch an die Wirkung von subletalen Faktoren gedacht werden, die sich erst zur Zeit der Geburt oder nach der Geburt auswirken. Auf der anderen Seite hat die experimentelle Embryologie gezeigt, in welcher ausgedehnter Masse Umwelteinflüsse, wie mechanische, thermische, chemische, osmotische, magnetische u. a. Reize, in die Entwicklung junger Keimlinge eingreifen und, je nach der Phase ihrer Wirkung, verschiedene Störungen hervorrufen können. Diese Versuche haben die Basis für das Verständnis der Vielheit menschlicher Missbildungen geschaffen, indem sie den Nachweis erbrachten, dass für die Mannigfaltigkeit frühembryonaler Störungen verhältnismässig wenige Reaktionen der formbildenden Blasteme verantwortlich sind und jeder Störungsmodus seine kritische Phase hat, während welcher Erb-, sowohl wie umweltbedingte Faktoren ihre Wirksamkeit zu entfalten vermögen. Es kommt weniger auf die Art des schädigenden Agens als auf den Zeitpunkt seiner Einwirkung an, d. h.: Der Missbildungstypus hängt nicht von einem Lokaleffekt ab, sondern vom Differenzierungsgrad des Keimlings im Moment der einsetzenden Schädigung (TÖNDURY 1955). Lange Zeit schien es, dass das Ergebnis entwicklungsphysiologischer Experimente ganz unabhängig von der Natur des teratogenen Faktors sei. ANCEL und Mitarbeiter haben die spezifische Wirkung chemischer Substanzen entdeckt. Chemische Substanzen wirken zwar grundsätzlich wohl mehr oder weniger elektiv auf Organanlagen, die in einer ganz bestimmten Phase ihrer Entwicklung überempfindlich sind. Im gleichen Stadium kann aber eine Substanz die Entwicklung der Schwanzknospe, eine andere die Bildung des Knorpels, eine dritte die Entwicklung der ventralen Rumpfwand und eine vierte diejenige der Extremitäten beeinflussen. Auch der Angriffspunkt in den betroffenen Organen kann verschieden sein.

Aus der Mortalitätskurve auf Abb. 2 geht hervor, dass der menschliche Keimling in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft ganz besonders empfindlich ist, so dass wir von dieser Phase als von einer überaus kritischen in der menschlichen Entwicklung sprechen müssen.

Um diese Verhältnisse genauer zu analysieren, möchte ich vom Verhalten von Mäusekeimlingen ausgehen, deren Mütter in Abständen von 24 Stunden, begonnen einen halben Tag nach der Befruchtung, mit Röntgenstrahlen behandelt wurden und eine einmalige Dosis von 200 r erhielten (Abb. 3).

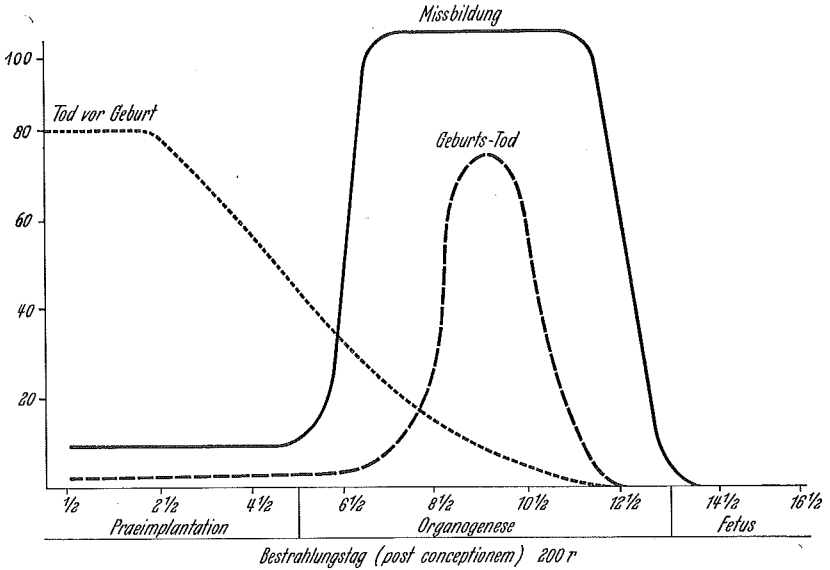


Abb. 3 Verhalten von Mäusekeimlingen, deren Mütter in Abständen von 24 Stunden, begonnen einen halben Tag nach der Befruchtung, bestrahlt wurden und eine einmalige Dosis von 200 r erhielten. Weitere Erklärungen im Text. (Aus L. B. und W. L. RUSSELL, 1954.)

Die etwa 20 Tage dauernde intrauterine Entwicklung der Maus wird in drei verschiedenen reagierende Phasen unterteilt. Die erste Phase umfasst das Stadium der Präimplantation (Furchung) und dauert etwa eine Woche. Im Verlaufe dieser Phase furcht sich das befruchtete Ei und sondert sich in das Nährblatt (Trophoblast) und den Embryonalknoten (Embryoblast). Sie ist durch eine sehr hohe Mortalität der bestrahlten Keimlinge gekennzeichnet. Unter den 20 % Überlebenden fanden sich zur Zeit der Geburt keine Tiere mit Missbildungen, was ohne weiteres verständlich ist, wenn man berücksichtigt, dass das Säugerei während der Furchung ein ausgezeichnetes Regulationsvermögen gegenüber eventuellen Materialverlusten besitzt. SEIDEL z. B. bestrahlte Teile der Keimscheibe des Kaninchens mit U-V-Strahlen. Die abgetöteten Zellen verlagerten sich in das Innere der Keimblase, die Wunde verschloss sich rasch. Viertägige Keimlinge zeigten eine ausgezeichnete Regulationsfähigkeit gegenüber dem Materialverlust und entwickelten sich normal weiter.

Diese Verhältnisse ändern sich bei Bestrahlung im Verlaufe der zweiten Phase der Entwicklung, die als Phase der Organogenese charakterisiert werden kann und vom 6. bis zum 13. Tag dauert. Die Zahl der pränatalen Keimtode nimmt rapid ab, dafür steigt die Missbildungskurve steil an und erreicht bei Bestrahlung am 8. Tag nach der Befruchtung ihren Höhepunkt. Beinahe 100 % aller Keimlinge wiesen Missbildungen schweren Grades auf. Parallel dazu nimmt die Zahl der Geburtstode zu. Von 100 Keimlingen, die am 10. Tage bestrahlt wurden, starben über 60 % bei der Geburt. Die Missbildungskurve

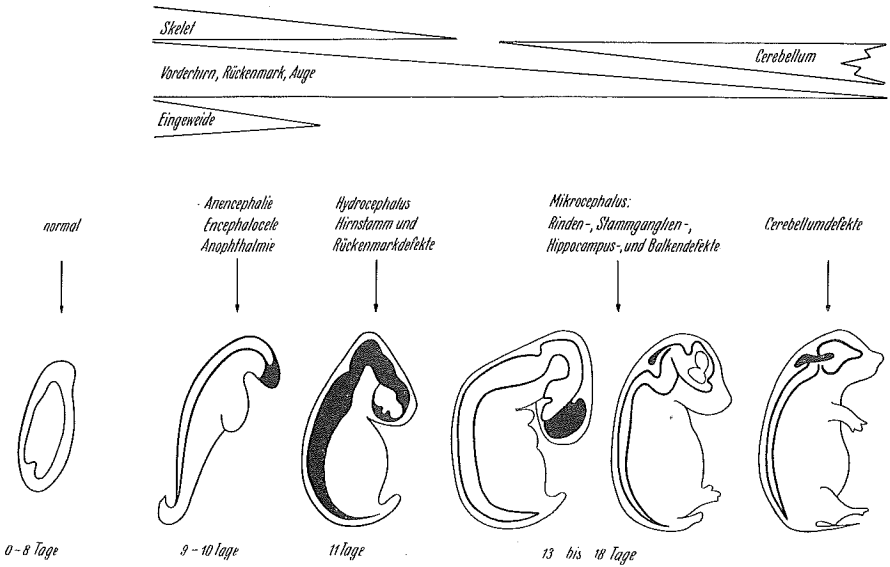


Abb. 4 Zeittafel für röntgenbedingte Missbildungen. Die missbildeten Teile des Nervenrohrs sind schwarz. (Aus Hicks, 1953.)

behält das am 8. Tage erreichte Maximum bis zum 12. Tag bei und fällt dann ebenso plötzlich wieder auf den Nullpunkt. Keimlinge, die nach dem 13. Tage bestrahlt wurden, haben die intrauterine Entwicklung überlebt und zeigten bei der Geburt nur geringgradige Organschädigungen.

Die überaus hohe Missbildungszahl bei Bestrahlung zwischen dem 8. und 12. Tag erklärt sich ohne weiteres, wenn wir einige Daten aus der Embryonalentwicklung der Maus anführen: Am 6. Tag nach der Befruchtung erscheint in der Keimscheibe der Primitivstreifen. In der Zeit zwischen dem 6. und 8. Tag bildet sich die dreischichtige Keimscheibe aus, und im Anschluss daran kommt es zur 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.

Hicks hat insbesondere die Wirkung von Röntgenstrahlen auf das sich entwickelnde Nervenrohr untersucht. Er konnte zeigen, dass die Empfindlichkeit vom 9. Tage nach der Befruchtung an nachweisbar ist. Die röntgenbedingten Missbildungen sind auf Abb. 4 aufgezeichnet. Das Grundmuster der durch Bestrahlung erzeugten Missbildungen ist von der Zeit der Bestrahlung, die Schwere der Störung aber von der gegebenen Dosis abhängig. Am 11. Tag sind z. B. die dorsalen Teile der beiden Grosshirnhemisphären besonders verletzlich. Der Unterschied in der Wirkung von 100 und 400 r liegt einzig in der Zahl der zerstörten Zellen, die geschädigte Hirnregion bleibt aber die gleiche.

Das Neuralrohr ist aber nicht das einzige geschädigte Organsystem. Auch andere Gewebe und Zellen durchlaufen radiosensible Phasen. Bestrahlungen am 11. Tag z. B. rufen neben schwerwiegenden Missbildungen des Hirnrohres und des Rückenmarkes schwere Deformitäten der Wirbelsäule und Defekte des Schädels hervor. Betrachten wir das Schädigungsmuster des Nervenrohres genauer, dann finden wir, dass Bestrahlungen am 9. Tag extreme Defekte im Gebiete des Vorderhirnbläschens bewirken, die von schweren Missbildungen des ganzen Kopfes begleitet sind. Bei Bestrahlung am 10. Tag kommen Schädigungen des Hirnstammes und des Rückenmarkes hinzu. Die Schädigungen des Nervenrohres ändern mit Abnahme der Radiosensibilität nach dem 11. Tag ihren Charakter, werden weniger ausgeprägt und betreffen mehr innere Hirnstrukturen. Kleinhirndefekte treten erstmals bei Bestrahlung am 14. Tag auf und können noch nach der Geburt erzeugt werden. Dieses Schädigungsmuster entspricht dem zeitlichen Ablauf der Differenzierungsvorgänge im Nervenrohr.

Für das Verständnis der Angriffsstelle der Röntgenstrahlen im Nervenrohr wollen wir kurz auf seine Entwicklung eingehen. Die Umbildung der Nervenplatte in ein geschlossenes Rohr (Abb. 5) ist ein Gestaltungsvorgang, bei welchem Zellteilungen keine wesentliche Rolle spielen. Erst nach Rohrschluss beginnt eine intensive Zellvermehrung, die bis in weit fortgeschrittene Entwicklungsstadien unverändert andauert und in den vordersten Hirnpartien ihr Maximum hat. Es besteht ein cranio-caudales Gefälle, das auf Längsschnitten durch das Nervenrohr sehr deutlich in Erscheinung tritt.

Die Mitosen gruppieren sich um die Ventrikellichtung und bauen hier die Matrixzone auf. Von ihr aus erfolgt der Zellnachschub gegen die Peripherie, die wir als Mantelzone bezeichnen (Abb. 6). Das Wachstum des Nervenrohres beruht also zunächst nicht auf einem Grösserwerden der einzelnen Zellen,

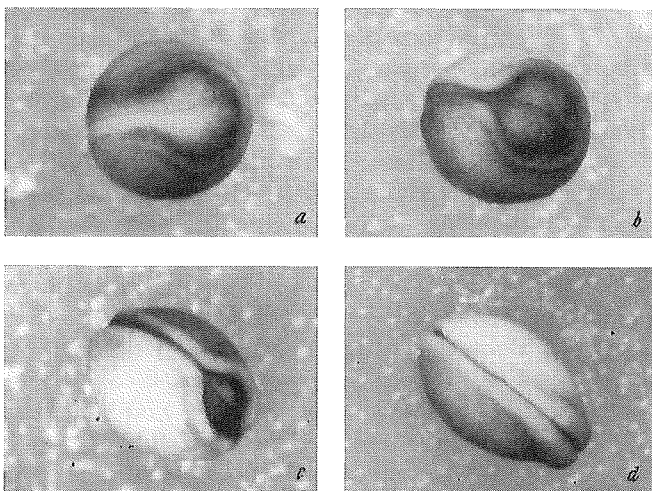


Abb. 5 Vier Stadien der Neurulation bei *Triton alpestris*. (Aus TÖNDURY, 1956.)



Abb. 6 Querschnitt durch das Nervenrohr von Triton alpestris. Beachte die Mitosen (Pfeill!) in der Matrix und die noch kernarme Mantelzone.

sondern auf einer dichter werdenden Anschoppung von Zellen in der Mantelzone. Mit dem Übertritt in die Mantelzone verlieren die Zellen ihr Teilungsvermögen und werden zu Neuro- bzw. Spongioblasten. Neuroblasten sind Zellen von intensivem Wachstums- und Differenzierungsvermögen.

Zellen stark wachsender und in Differenzierung begriffener Organe besitzen einen sehr aktiven Stoffwechsel. Sie bilden Proteine und Nukleinsäuren. Untersuchungen über den Nukleinsäuregehalt des Embryo haben gezeigt, dass der Zytoplasmagehalt an Ribonukleinsäure (RNS) während der ganzen Dauer des Wachstums sehr gross ist. Während der Neurulation ist die RNS diffus über die ganze Medullarplatte verteilt. Mit Beginn der intensiven Proliferationstätigkeit in der Postneurulationsphase nimmt der Gehalt der Zellen an RNS rasch und stark zu und erreicht im Bereiche des Vorderhirnbläschens sein Maximum. Zellen der Mantelzone, die ihre Differenzierung beenden, verlieren den RNS-Gehalt nach und nach vollständig und zeigen erst als funktionierende, kernhaltige Anteile der Neurone wieder eine positive Pyroninreaktion.

Stark wachsende Zellen sind äusserst empfindlich gegenüber Schädigungen, so auch gegenüber Röntgenstrahlen. Zellen des sich entwickelnden Nervenrohres werden schon vier Stunden nach der Bestrahlung mit nur 40 r nekrotisch. Sie liegen ausschliesslich in der Mantelzone, während die Zellen der Matrix unberührt bleiben (Abb. 7). Daraus kann man schliessen, dass der Neuroblast die röntgenstrahlenempfindlichste Zelle des embryonalen Körpers ist. Zellen der sich intensiv teilenden Matrix werden erst bei Anwendung von 600 bis 800 r zerstört, und ausdifferenzierte

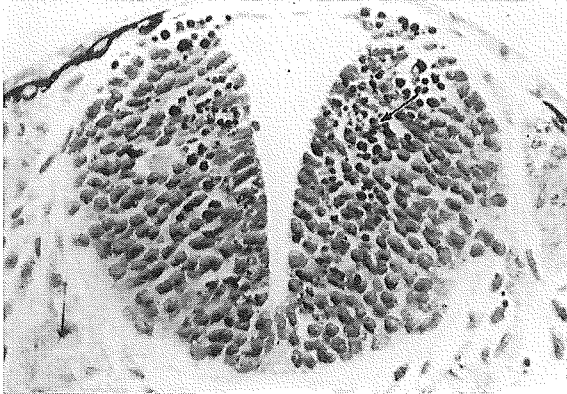


Abb. 7 Querschnitt durch das Nervenrohr eines älteren Tritonkeimes. Beachte die pyknotischen Neuroblasten in der Flügelplatte (Pfeil!). (Aus TÖNDURY, 1955.)

Nervenzellen des Neugeborenen und des adulten Tieres widerstehen noch vielen tausend r.

Alle Effekte waren stärker bei Bestrahlung am 9. als am 10. Tag, oder am 10. als am 11. Tag. Es besteht also ein ganz klarer Zusammenhang zwischen dem Grad der Differenzierung im Moment der Bestrahlung und dem Schädigungsmuster.

Können aber Beobachtungen bei der Maus ohne weiteres auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen werden? Die intrauterine Entwicklung des Menschen dauert vierzig, diejenige der Maus nur drei Wochen. Ein Vergleich ist also nur auf Grund der Entwicklungsphasen gestattet. Die Organogenese, in welcher sich das Schicksal der Einzelorgane des Keimlings entscheidet, dauert bei der Maus vom 9. bis 13. Tag, beim Menschen nimmt sie die Zeitspanne von der 2. bis 6. Woche ein. Aus allen Untersuchungen ergibt sich, dass dieses Entwicklungsstadium äusserst empfindlich ist und auch beim Menschen als die empfindlichste Phase in der Embryonalentwicklung betrachtet werden muss. In der 2. bis 6. Woche bestrahlte menschliche Embryonen zeigen bei der Geburt schwerste Missbildungen, die in ihrem Phänotypus mit dem zwischen dem 9. und 13. Tag bei der Maus erzeugten sehr gut übereinstimmen.

Röntgenstrahlen zerstören die primitiven Neuroblasten im Nervenrohr und in der Netzhaut innerhalb weniger Stunden. Diese selektiven histologischen Effekte können nachgeahmt werden durch Stoffe wie Dichlora, Triäthylmelamin (TEM) und Myleran, die auch andere grundlegende biologische Eigenschaften mit Röntgenstrahlen gemeinsam haben, wie hemmende Wirkung auf das Wachstum von Geschwülsten und rasch proliferierenden Geweben und die Fähigkeit, Mutationen auszulösen. Ich beschreibe die Wirkung des TEM auf das in Entwicklung begriffene Auge von Triton alpestris.

Das Auge entwickelt sich sehr frühzeitig als Ausstülpung des Vorderhirnbläschens und wächst als Blase gegen die Oberfläche vor. Durch Einstülpung

des Bläschens bildet sich der Augenbecher, an welchem sich aussen das Pigmentblatt und innen die Anlage der Netzhaut unterscheiden lassen. Während das Pigmentblatt die Form eines einschichtigen Epithels annimmt und sie bis zum Abschluss der Entwicklung unverändert beibehält, verdickt sich die Netzhaut rasch und lässt frühzeitig zwei Schichten erkennen. Nur in der äusseren, dem Pigmentblatt zugekehrten Schicht kommen Zellteilungen vor, weshalb sie als Matrix bezeichnet wird. Die innere Schicht (Mantelzone) verdickt sich durch Anschoppung von Zellen, die ihr Vermehrungsvermögen eingebüsst haben und weiterhin die spezifischen Elemente der Netzhaut aufbauen. Dieser Differenzierungsprozess beginnt in den zentralen Teilen des Augenbeckers und schreitet peripherwärts fort. Die Matrix verschwindet, Mitosen kommen schliesslich nur noch im Augenbecherrand vor, der die Zuwachszone älterer Stadien bildet. Auf Abb. 8 ist ein Schnitt durch das Auge einer solchen Larve abgebildet. Drei Zonen sind unterscheidbar, nämlich ein ausdifferenziertes Zentrum, an das sich eine Zone mit spindelförmigen Zellen und länglichen Kernen anschliesst und der Mantelzone jüngerer Stadien entspricht, und eine Randpartie mit spindelförmigen, länglichen Zellkernen und Zellteilungsfiguren.

RICKENBACHER hat das Verhalten der RNS im wachsenden und sich differenzierenden Augenbecher vom Alpenmolch untersucht und dazu die Methylgrün-Pyroninfärbung im Farbgemisch nach UNNA zum Nachweis zytoplasmatischer RNS verwendet. RNS-haltige Strukturen färben sich mit Pyronin intensiv rot an. Während die Augenblasen erst eine ganz schwache Reaktion zeigen, nimmt der RNS-Gehalt mit der Umwandlung in den Augenbecher stark zu. In den Zellkernen werden meist zwei Nukleolen sichtbar, die Zellkernmembran

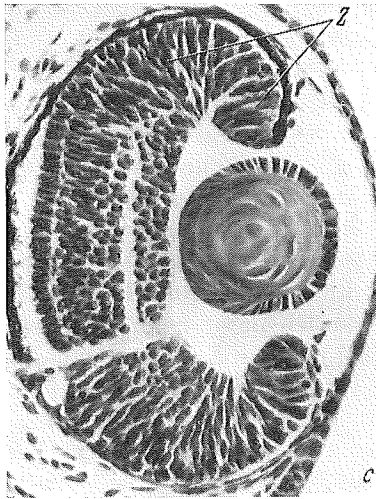


Abb. 8 Augenbecher einer Tritonlarve mit beinahe ausdifferenziertem Zentrum und peripherer Zuwachszone (Z).

und die Zellgrenzen erhalten einen roten Saum, während sich die sich rot färbenden Granula des Zytoplasma an den Zellenden anhäufen. In sich teilenden Zellen treten die Granula im Zytoplasma zurück, dafür ist der Spindelapparat leuchtend rot gefärbt. Mit Beginn der Histogenese nimmt der Gehalt an RNS in der Mantelzone wieder mehr und mehr ab und beschränkt sich schliesslich auf die Randteile des Augenbeckers, die als Zuwachszone dienen.

Für unsere Versuche haben wir Keimlinge verschiedener Entwicklungsstufen verwendet. Wir beschreiben zuerst die Wirkung von TEM auf die Retina frei herumschwimmender Larven, die differenzierte, in Differenzierung begriffene und noch vermehrungsfähige Zellen enthält. TEM wurde in wässrigen Lösungen von 1:10 000 verwendet, die Larven bis zu 24 Stunden seiner Wirkung ausgesetzt und dann in reines Brunnenwasser übertragen.

20 Stunden nach Versuchsbeginn waren die ersten Störungen zu sehen: Im Innenteil der Zuwachszone, der primitive Neuro- und Spongioblasten enthält, waren viele, unregelmässig verteilte Pyknosen sichtbar. Mitosen waren noch in allen Stadien vorhanden, wurden aber in den folgenden Stunden seltener und verschwanden schliesslich ganz aus dem Schnittbild, während die Pyknosen mehr und mehr zunahmen und die innere Zuwachszone diffus durchsetzten. Der Augenbecherrand, die eigentliche Matrix larvaler Augen, war auffallend schmal, der RNS-Gehalt gross, die Zellkerne, die normalerweise drei bis vier Reihen bilden, auf ein bis zwei Reihen reduziert. Sie besaßen das doppelte Volumen der Ruhekerne in der Randzone normaler Kontrollarven (Abb. 9).

TEM zeigt also zwei verschiedene Wirkungen, die zeitlich aufeinander folgen: Gewisse Zellen gehen rasch zugrunde, während sich andere stark vergrössern und jede weitere Teilungstätigkeit einstellen. Der Mitosezyklus wird in der Interphase gestoppt, das Zellwachstum geht aber zunächst weiter. Die Zellen, deren Kerne rasch pyknotisch werden, hatten zu Beginn des Versuches ihr Teilungsvermögen bereits eingebüsst. Zellen, die sich in voller Differenzierung befinden oder diese abgeschlossen haben, bleiben hingegen von der TEM-Wirkung zunächst verschont. Ganz gleichartig war die Wirkung auf das Nervenrohr (Abb. 7). Auch hier fanden wir 60 bis 70 Stunden nach Versuchsbeginn die Mantelzone von vielen Pyknosen durchsetzt, die sich besonders in ihren zentralen und dorsalen Teilen konzentrierten, während die mehr peripher gelegenen Zellen, deren Differenzierung im Moment der TEM-Wirkung bereits weiter fortgeschritten war, unangetastet blieben. Mitosen fehlten ganz.

Die in ihrem Mitosezyklus blockierten Matrixzellen der Retina und des Nervenrohres gehen schliesslich unter tropfiger Entmischung des Zytoplasma zugrunde. Der Zerfall wird mit der Auflösung der Riesenkerne eingeleitet.

Von ganz besonderem Interesse sind Spätwirkungen des TEM auf die larvalen Augen: Schon die makroskopische Beobachtung liess erkennen, dass dieselben täglich kleiner wurden. Die mikroskopische Schnittuntersuchung zeigte dann, dass der pyknotische Teil der Retina vollständig abgebaut, während das Pupillargebiet zunehmend schmaler und kürzer wird. Schliesslich bleiben nur noch Reste der differenziert gewesenen zentralen Retinateile erhalten. Bei diesem Resorptionsprozess spielt das Pigmentepithel eine entscheidende Rolle;

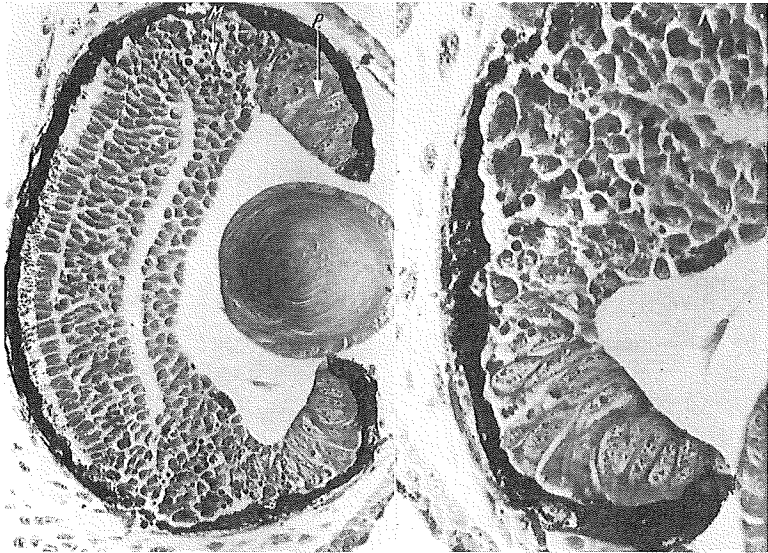


Abb. 9 Wirkung von TEM 1:10 000 auf das larvale Auge von *Triton alpestris*. Verhältnisse nach 60 Stunden. Beachte die Pyknoten in der Mantelzone (M) und die Riesenkern in der Proliferationszone (P) des Augenbecherrandes. (Aus TÖNDURY, 1956.)

es verdickt sich zuerst und nimmt dann aktiven Anteil am Abbauvorgang der Netzhaut. Aber auch die Linse, die primär unangetastet bleibt, wird von Zellen des Pigmentepithels angenagt und schrittweise bis auf wenige Faserreste abgetragen (Abb. 10). Schliesslich findet man, drei Wochen nach Versuchsbeginn, als letzten Rest des Auges nur noch eine kleine Anhäufung von Pigmentepithelzellen. Der Grad dieser Spätwirkung ist deutlich konzentrationsgebunden, bleibt aber in keinem Falle ganz aus.

Ganz besonders interessant ist eine Beobachtung von Hicks, der «nitrogen mustard» und TEM trächtigen Ratten und neugeborenen Tieren injizierte und bereits nach 24 Stunden die gleichen Veränderungen wie nach Röntgenbestrahlung, nämlich Nekrose der Neuroblasten, fand. Für uns ergibt sich daraus die überaus wichtige Feststellung, dass sich Neuralrohr und Retina gegenüber zelletalen Strahlen und Substanzen bei allen Wirbeltieren gleich verhalten. Auch Aminopterin und Cortison sind wirksam, wobei Cortison auch noch Neurone des Neugeborenen schädigt und das Wachstum behindert, indem es gewisse Phasen der Knochenentwicklung stört.

Nach unseren bisherigen Ergebnissen müssen wir annehmen, dass das Neuralrohr bzw. die Retina intensiv sich entwickelnder Wirbeltierkeimlinge Röntgenstrahlen bzw. radiomimetischen Substanzen, wie TEM oder Aminopterin, gegenüber verschieden empfindliche Zellen enthalten. Die empfindlichsten Zellen sind die primitiven Neuroblasten, d. h. die kleinen Zellen der Mantel-

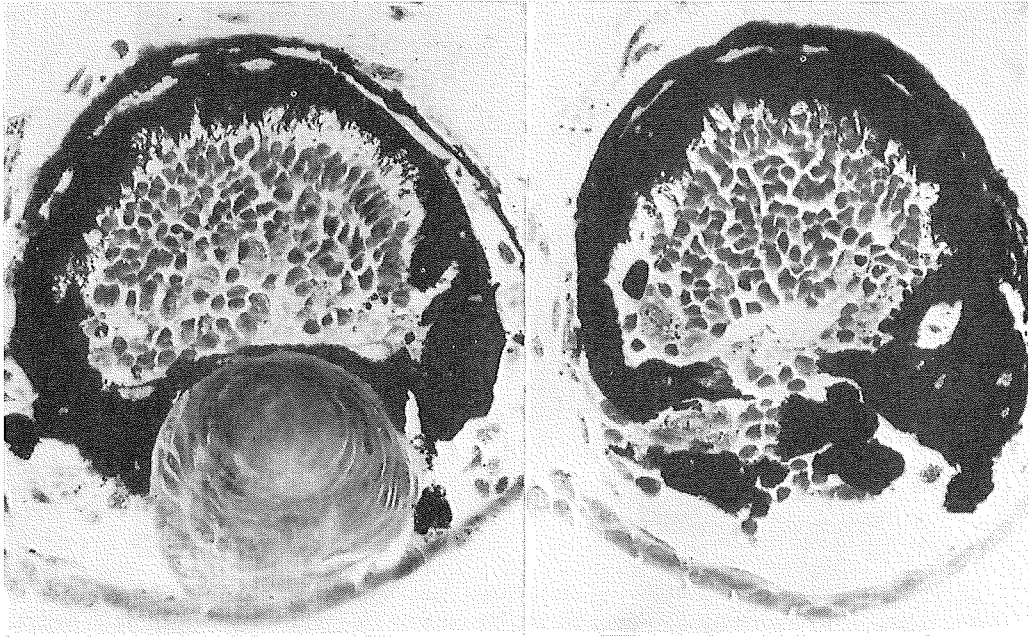


Abb. 10 Spätschäden von TEM-Behandlung. Beachte die Reaktion des Pigmentepithels. Randzone verschwunden. Linse in Abb. 10a in Resorption, in Abb. 10b verschwunden.

zone, die einen ziemlich kompakten runden Zellkern enthalten und bei Röntgenbestrahlung mit 40 r in weniger als vier, bei Behandlung mit TEM schon nach zwölf Stunden getötet werden. Sie gehen aus den Zellen der Matrix hervor und sind nicht mehr vermehrungsfähig. Die Matrixzellen selbst sind widerstandsfähiger, werden erst durch hohe Strahlendosen (600 bis 800 r) nekrotisch und widerstehen auch länger dem TEM, das sie schliesslich in der Interphase blockiert, eine Wirkung, die Röntgenstrahlen fehlt. Ausdifferenzierte Neuroblasten sind weitgehend unempfindlich.

Ein etwas anderes Bild erhält man bei Behandlung von Amphibienlarven mit Stilboestrol, einem synthetisch hergestellten Stoff von starker oestrogener Wirkung, das wir in Konzentrationen von 1:100 000 bis 1:1 000 000 verwendeten. Im Gegensatz zum TEM greift Stilboestrol teilungsbereite Zellen der Matrix an. Diese leiten zwar die Mitose noch ein, bleiben aber in der frühen Metaphase stehen (Abb. 11) und zerfallen schliesslich unter pyknotischer Auflösung der Chromosomen. 24 Stunden nach Versuchsbeginn ist die Randzone von Mitosen übersät, die verschiedene Phasen ihrer Auflösung zeigen.

Angriffspunkt des Stilboestrols ist die teilungsbereite Zelle. Ausgedehnte Untersuchungen von RICKENBACHER an der Keimscheibe des Hühnchens zeigten, dass auch die Blasteme des Warmblüters überaus empfindlich sind. Unter der Einwirkung von 30 γ Stilboestrol steigen die Mitosezahlen rasch an, wobei

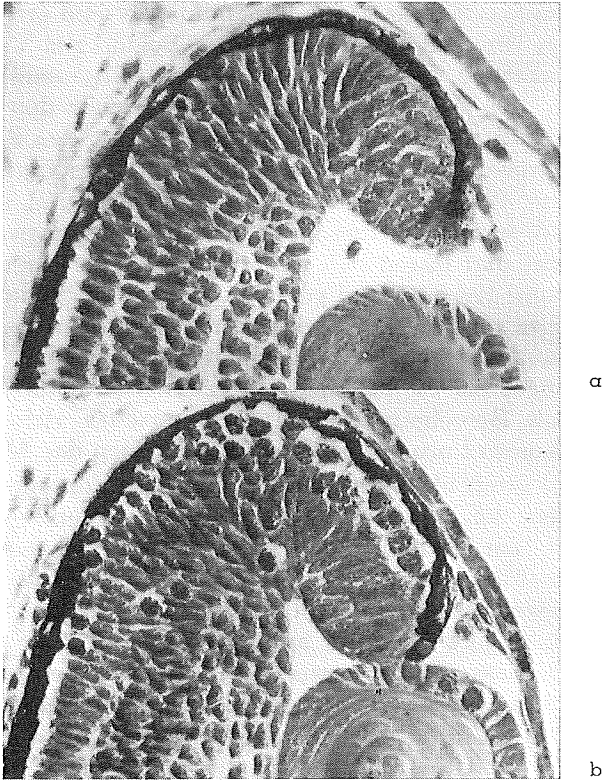


Abb. 11 Ausschnitt aus der Randzone des Augenbeckers einer normalen (a) und einer mit Stilboestrol 1:300 000 behandelten Tritonlarve. Beachte die zahlreichen Mitosen, alle im gleichen Stadium.

sich herausstellte, dass die Zahl der Prophasen nach dreistündiger Behandlung nur wenig, die Zahl der Metaphasen im Vergleich zu den Verhältnissen bei unbehandelten Keimscheiben aber um das Zwei- bis Vierzehnfache zunimmt, diejenige der Ana-Telophasen um die Hälfte bis zwei Drittel abnimmt und Rekonstruktionsphasen vollständig verschwinden. Nach 18 bis 21 Stunden können die Mitosezahlen bis zu einem Drittel der Gesamtzellzahl ausmachen.

Wie bei Amphibienlarven werden also auch beim Hühnchen die durch Stilboestrol erzeugten Mitosestörungen in der Metaphase sichtbar. RICKENBACHER beobachtete schon nach dreistündiger Wirkung Veränderungen im Zytoplasma, wie Vakuolenbildung, die die Teilungsspindel an die Peripherie der Zellen verdrängen kann, und abgesprengte Chromosomen. Nach sechs Stunden sind Chromosomenabsprengungen häufiger, hinzu kommen Verklebungen von Chromosomen und gelegentlich auch von Spindelfasern, die nach neun Stunden zusammengeschmolzen oder überhaupt nicht mehr sichtbar sind.

Untersuchungen drei Stunden nach Behandlungsbeginn erfassen vorwiegend Teilungsstörungen von Zellen, welche sich zu Beginn des Versuches noch in der Interphase befanden. Aus diesem Grunde hat RICKENBACHER in kurzfristigen Versuchen von weniger als drei Stunden Dauer den Effekt des Stilboestrols auf Mitosen untersucht, welche im Moment der Stilboestrolzugabe bereits in Gang waren. Quetschpräparate zeigten, dass die ersten Veränderungen schon eine Viertelstunde nach Behandlungsbeginn sichtbar werden: Der Teilungsraum schrumpft zusammen, die Chromosomen erscheinen verkürzt und verdickt und lassen sich schlecht gegeneinander abgrenzen. Diese Schrumpfung nimmt rasch zu und geht schliesslich in Pyknose über. In allen Versuchen zeigte es sich, dass die Schädigung der Metaphasen von der Dosis abhängig ist. Keimscheiben im Medullarplattenstadium sind am empfindlichsten, bereits weniger als 15γ Stilboestrol können pathologische Metaphasen hervorrufen. Nach Berechnungen von RICKENBACHER ruft eine Dosis von $0,6 \cdot 10^{-7}$ mgr Stilboestrol pro Zelle einen sicheren Stop der Metaphase hervor.

Das Stilboestrol greift also bereits in Teilung begriffene und teilungsbereite Zellen an. Mitosen, die im Moment der Applikation bereits in Gang waren, werden blockiert; der Teilungsraum schrumpft, die Chromosomen werden dick und verschmelzen untereinander, während die Anaphase nicht mehr eingeleitet werden kann. Dieser Primäreffekt ist aber nicht spezifisch und kann auch durch andere Eingriffe hervorgerufen werden. v. MOELLENDORFF (1938) zeigte z. B., dass mit hypertonischem Milieu in der Gewebekultur alle Vorgänge der Mitose, welche mit einer Quellung einhergehen, gestört werden können. Es entstehen ähnliche Störungsbilder wie mit Stilboestrol. Der Sekundäreffekt ist der biologisch bedeutungsvollere, da er über längere Zeit vorhanden ist und schliesslich über das Schicksal des Keimes entscheidet. Morphologisch ist er durch das Auftreten von Vakuolen im Zytoplasma während der frühen Metaphase, durch die Abspaltung von Chromosomen aus dem Teilungsraum und durch die Behinderung des weiteren Teilungsablaufes gekennzeichnet.

Diese Störungen können auch unabhängig voneinander auftreten, wie Untersuchungen über die Wirkung weiblicher Sexualhormone und Stilboestrol auf den Furchungsablauf von Tritoneiern gezeigt haben. Unter dem Einfluss schwacher Dosen von Oestradiol (1:500 000 bis 1:1 000 000) verlief die Furchung äusserlich normal, die Furchungsmitosen waren aber häufig gestört. Neben Metaphasen mit unregelmässig angeordneten Chromosomen fanden wir solche mit abgesprengten Chromosomen. Entweder hatte ein einzelnes Chromosom oder eine ganze Chromosomengruppe den Anschluss an die Spindel nicht gefunden und lagen ausserhalb des Teilungsraumes. Bei Konzentration von über 1:500 000 kamen Störungen der Ana-Telophase hinzu: infolge unvollständiger Lösung einzelner Kernschleifen waren die Tochtterspireme im einfachsten Fall durch ein einzelnes, in schwereren Fällen durch mehrere Chromosomen, die eine breite Brücke bildeten, untereinander verbunden. Hand in Hand mit diesen Mitosestörungen gingen Veränderungen im Zytoplasma einher, wie Verschiebung des Pigmentes, Auflockerung der Teilungsspindeln oder

Fragmentierung der Spindelfasern. Bei schweren Störungen fehlten die Spindeln ganz, die Chromosomen lagen ungeordnet mitten in den Dotterplättchen drin. Hinzu kommen Störungen der Zelldurchschnürung und sekundäres Verschwinden von Zellgrenzen. Nie aber beobachteten wir einen vollständigen Unterbruch des Zellteilungsablaufes in der frühen Metaphase wie bei älteren Larven.

Während der Furchung und der Gastrulation scheint also die Kernteilung gegenüber Stilboestrol und Oestradiol unempfindlicher zu sein. Mit Beginn der Neurulation ändert sich das Verhalten ganz plötzlich: die Mitosen werden zwar noch eingeleitet, in der frühen Metaphase aber blockiert. Intensiv wachsende Organanlagen wie die Retina, das Neuralrohr und die Extremitätenknospen sind besonders empfindlich, und wir haben uns gefragt, ob ein Zusammenhang bestehen könnte zwischen der Stilboestrolempfindlichkeit und dem Gehalt und der Verteilung der Nukleinsäuren in verschiedenen Phasen der Entwicklung.

Nukleinsäuren kommen als Desoxyribonukleinsäure (DNS) im Zellkern und als Ribonukleinsäure (RNS) im Zytoplasma vor und lassen sich schon im befruchteten Amphibienei nachweisen. Während der Furchung bleibt ihre Gesamtmenge unverändert, hingegen nimmt der Gehalt an RNS um 10 bis 15 % ab, ein Hinweis darauf, dass RNS für den Aufbau von DNS verwendet wird (BRACHET). Bei der Gastrula häuft sich RNS in der dorsalen Randzone bis zum Umschlagsrand der dorsalen Urmundlippe, aber auch das eingerollte Material zeigt eine positive Reaktion. Erst im Verlaufe der Neurulation kommt es zu einer messbaren, starken Vermehrung der RNS. Die Medullarplatte zeigt eine starke Reaktion mit Maximum im Hirnteil. Ausser einem cranio-caudalen lässt sich bei der Neurula ein dorso-ventrales Gefälle nachweisen. Die Chordamesodermplatte zeigt eine schwächere Reaktion mit Maximum im dorsalen Zentrum.

Unter dem Einfluss der Sexualhormone treten deutliche Abweichungen auf. Die Pyroninfärbung verliert an Intensität und wird stellenweise unregelmässig. Cranio-caudales und dorso-ventrales Gefälle sind schwieriger nachzuweisen, und in der Einzelzelle zeigt sich eine Störung der Verteilung der RNS: Es verschwindet die charakteristische Anfärbung an den Zellgrenzen und die rote Zone um die Arbeitskerne. Dafür findet man oft den ganzen mit Pyronin anfärbaren RNS-Bestand der Zelle an einer Stelle im Zytoplasma zusammengeballt. Die Spindeln der sich teilenden Zellen verlieren zum Teil ihre Anfärbbarkeit, die einzelnen Fasern sind teils fragmentiert, teils unregelmässig verteilt. Von Wichtigkeit ist der Umstand, dass die Entwicklungsfehleistungen dem Störungsgrad in der Verteilung der Nucleoproteide entsprechen. Diesen Feststellungen liess sich vorerst nur entnehmen, dass Entwicklungsleistungen und normaler Nucleoproteid-Stoffwechsel eng zusammengehören.

Besonders eindrücklich waren in dieser Hinsicht unsere Befunde an den Augenanlagen von Larven, die mit Stilboestrol behandelt worden waren. Die Pyroninreaktion war deutlich schwächer als an unbehandelten Augen. Die roten Granula waren zwar vorhanden, stellenweise aber zu groben Haufen

zusammengeschoben, die Teilungsspindeln — wenn überhaupt nachweisbar — unregelmässig und fragmentiert. Diese Störungen waren um so auffälliger, je grösser die Zahl der Zellen war, die sich im Moment der Hormonbehandlung noch in der Vermehrungsphase befanden. Sie verteilten sich bei jüngeren Keimen über den ganzen zentralen Teil der Retina und beschränkten sich bei älteren Keimen auf den Augenbecherrand.

Für eine direkte Beziehung von Hormonwirkung und RNS-Synthese spricht der Umstand, dass Zugabe von Nukleinsäure zu den schädigenden Hormonen deren Wirksamkeit ganz oder teilweise aufzuheben vermag. Dieser Schutz erstreckt sich ebenfalls auf die für Sexualhormone spezifische Störung der Kernteilung. Es bestehen bei Hormonkontrollen und zusätzlich mit Nukleinsäure behandelten Keimen statistisch gesicherte Unterschiede in den Prozentsätzen abnormer Mitosen (CAGIANUT 1949). Die Verbesserung der Mitoseverhältnisse hat zur Folge, dass alle jene Entwicklungsleistungen, die direkt durch Kernfaktoren gesteuert sind, gebessert werden. Es werden vorzüglich jene Keimbezirke vor Untergang und Desorganisation geschützt, die gegen abnorme Chromosomensätze besonders empfindlich sind.

Diese Beobachtungen legen die Annahme nahe, dass die Mitosestörungen nicht als primäre Schädigungen, sondern sekundär als Folge des gestörten RNS-Stoffwechsels anzusehen sind. Der Umstand, dass die Mitosen während der Furchung und Gastrulation zwar geschädigt werden, aber doch ablaufen, kann verschiedene Ursachen haben. Es ist nicht ausgeschlossen, dass das Stilboestrol in jungen Stadien durch Stoffe im Zytoplasma abgefangen und in seiner Wirkung gehemmt wird. RICKENBACHER fragt sich, ob eventuell der Dotter eine solche neutralisierende Wirkung ausübe. Die Zellen der Amphibienkeime sind in den primitiven Entwicklungsstadien tatsächlich sehr dotterreich. Die sprunghafte Zunahme der Empfindlichkeit der Mitosen am Ende der Gastrulation spricht aber eher gegen diese Annahme und zugunsten einer Beziehung der Hormonschädigung zur Störung der RNS-Synthese. Die starke Zunahme der Empfindlichkeit der Mitosen mit Beginn der Neurulation könnte aber auch auf einer Änderung des Chemismus der Zellen mit Beginn der Organogenese beruhen.

Betrachten wir noch kurz die durch die zelletale Wirkung des Stilboestrols bewirkten Störungen der Wachstums- und Differenzierungsvorgänge in den larvalen Organen von Tritonkeimen. Wir berichten über neueste Versuche, die von unserem Mitarbeiter MORGER (1956) durchgeführt wurden.

Zu seinen Versuchen benützte er Larven, die schon vollkommen gestreckt und auf taktile Reize sehr erregbar waren. Unter dem Einfluss des Stilboestrols kam es schon nach 24 Stunden zu einer Abnahme der Erregbarkeit. Nach 48 Stunden waren die Larven praktisch gelähmt und zeigten auch einen deutlichen Wachstumsrückstand. Nach 38 bis 96 Stunden dauernder Stilboestrolbehandlung wurden sie in Wasser übertragen und in Abständen von 1 bis 14 Tagen fixiert.

Die Stilboestrolwirkung ist in der Retina und im Neuralrohr schon nach wenigen Stunden an der enormen Anhäufung von Zellteilungsfiguren, die sich



Abb. 12 Tritonauge mit schweren Defekten in der Retina nach Behandlung mit Östradiol 1:100 000, 150 Stunden nach Versuchsbeginn. (Aus SCHENK, 1950.)

über die Matrix hinaus bis in die Mantelzone ansammeln und sich ohne Ausnahme in der frühen Metaphase befinden, zu erkennen (Abb. 11). Diese Mitosestörungen sind in ihrem Ausmasse konzentrations- und zeitgebunden und führen ausnahmslos zum Zellzerfall. Als Folge treten im Nervenrohr und in der Retina ausgedehnte Zerfallsherde auf, in welchen neben noch erhaltenen Metaphasen Zellen zu finden sind, die sich in voller Auflösung befinden mit Pyknoten, Plasmakugeln und Vakuolen (Abb. 12).

Werden solche Larven in Wasser übertragen, zerfallen nach und nach alle geschädigten Zellen und werden in die Ventrikellichtung ausgestossen. Noch während diese Säuberungsphase in vollem Gange ist, kommt es zur Wiederherstellung einer Matrix, die an der intensiven Pyroninfärbung und an den wieder auftretenden normalen Mitosen zu erkennen ist. Durch Abtransport der Detritusmassen entstehen aber größere zellfreie Areale, die nicht wieder aufgefüllt werden können, da die Weiterentwicklung mit einem stark dezimierten Zellmaterial weitergeht. 10 bis 14 Tage nach der Stilboestrolbehandlung zeigen die Larven mehr oder weniger hochgradige *Microcephalie* und *Micromyelia* (Abb. 13).

Ganz anders verhält sich die *Retina*. Das Pigmentepithel verdickt sich mehr und mehr. Einzelne Zellen lösen sich aus dem Zusammenhang und dringen in die *Retina* ein, wo sie die Zelltrümmer phagozytieren und abtransportieren.

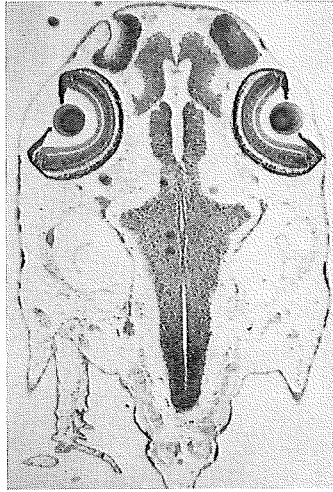


Abb. 13a Horizontalschnitt durch eine normale Tritonlarve.

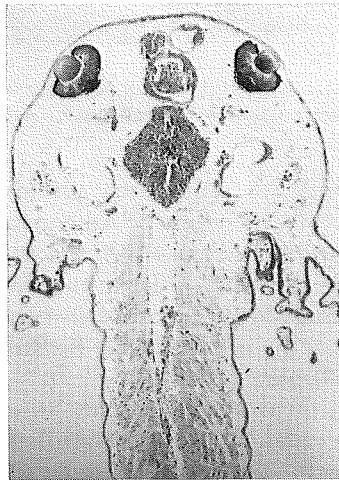


Abb. 13b Vergleichsbild. 72 Stunden Behandlung mit Stilboestrol 1:50 000, dann 10 Tage in Wasser weitergezüchtet. Sekundäre Microcephalie mit rostraler Verkürzung des Kopfes und Microphthalmie. (Aus TÖNDURY, 1956.)

tieren. Vom vorderen Augenbecherrand aus baut sich gleichzeitig eine neue Proliferationszone auf, deren Zellen ebenfalls aus dem Pigmentepithel stammen. Sie verlieren das Pigment und ordnen sich palisadenförmig in den Rand- und auch in den zentralen Partien der Retina an. Bei stark geschädigten Augen kann es nach Säuberung der zerstörten Retina zum Versuch der Bildung einer

sekundären Retinaanlage in der Nähe der Opticusaustrittsstelle kommen (Abb. 14). Auch in der Retina bleibt aber der Zellverlust unausgeglichen, und es kommt in der Weiterentwicklung zur Bildung von *Microphthalmie* (Abb. 13b).

Die Versuche, über die wir bisher berichtet haben, zeigen, wie zelletale Substanzen primär normal angelegt gewesene Organe sekundär schwer schädigen können. Als Substanzen, die elektiv bestimmte Zellarten angreifen, andere unberührt lassen, eignen sie sich auch zum Studium von Wachstums- und Differenzierungsvorgängen in fetalen Organen. TEM blockiert den Mitosezyklus in der Interphase und tötet Neuroblasten, die zu Beginn seiner Wirkung ihre Teilungsfähigkeit bereits eingebüßt haben. Zellen, die sich in voller Differenzierung befinden oder diese bereits abgeschlossen haben, bleiben von der TEM-Wirkung weitgehend verschont. Im Gegensatz dazu greifen Stilboestrol und Oestradiol nur teilungsbereite Zellen an: die Mitose wird zwar noch eingeleitet, in der frühen Metaphase aber blockiert. Die Zellen

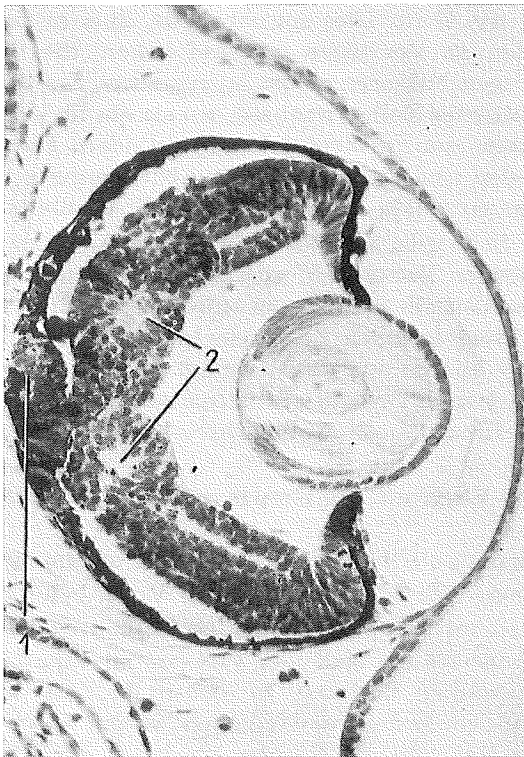


Abb. 14 Regenerationsversuch an der Retina des Tritonauges, vgl. dazu Abb. 8.
1 = Pigmentepithel im Begriff, eine neue Netzhaut aufzubauen, 2 = neue Matrixzellen in der alten Netzhaut.

gehen schliesslich zugrunde. Zellen, die ihr Vermehrungsvermögen eingebüsst haben, bleiben von der Hormonwirkung verschont. In beiden Fällen kommt es zu einer erheblichen Dezimierung der Zellzahl und zur Entwicklung von Organen, die trotz Reparationsversuchen abnorm bleiben. Ausser Nervenrohr und Retina werden Extremitätenanlagen und Rumpfschwanzknospe als mitosenreiche Blasteme von den besprochenen Substanzen geschädigt.

In einem letzten Abschnitt wollen wir über die Bedeutung von Viren als Krankheitsfaktoren in der embryonalen Entwicklung berichten.

Viren sind Krankheitserreger, die sich nur in lebenden Zellen unter Wahrung ihrer Spezifität vermehren, in zellfreien Medien hingegen nicht kultiviert werden können. Sie sind intrazelluläre Parasiten, haben verschiedene Form und besitzen einen Durchmesser von 12 bis 400 $m\mu$, sind also viel kleiner als Bakterien und lassen sich deshalb mit unseren gewöhnlichen optischen Mitteln nicht nachweisen. Erst die Einführung der Elektronenmikroskopie hat die Darstellung verschiedener Viren ermöglicht.

Viren sind nicht nur vermehrungsfähig, unter gewissen Verhältnissen können sie auch mutieren wie Gene. Dies spricht dafür, dass es sich um Mikroorganismen handelt, die das Vermögen verloren haben, die für Wachstum und Vermehrung wichtigen Faktoren selbst herzustellen. Sie können deshalb nur noch innerhalb geeigneter Zellen wachsen, wo sie die für das Wachstum erforderlichen Substanzen und Fermentsysteme vorfinden. Die durch Viren verursachten Zellschäden sind vielleicht in der Abzweigung wichtiger Stoffe und Fermente von ihrer normalen Funktion in der Wirtszelle begründet.

Auf der andern Seite gibt es auch Gründe zur Annahme, dass Viren chemischer, nicht lebender Natur sind, ausgestattet mit ungewöhnlichen Eigenschaften. Sie werden deshalb auch als ein autokatalytisches Protein, ein «freies» Gen, ein Produkt einer kranken Zelle oder der Chromosomen des Zellkerns bezeichnet. STANLEY konnte aus viruskranken Pflanzenzellen ein Protein isolieren, das hohes Molekulargewicht und alle Eigenschaften eines Virus besass. BAWDEN und PIRIE fassen Viren als ein Nukleoprotein von enorm starker Infektiosität auf.

Jedenfalls stehen Viren an der Grenze zwischen belebter und unbelebter Natur.

Über die Wirkungsweise der Viren sind wir heute dank experimentellen Untersuchungen gut unterrichtet. Viele Viren bewirken Einschlüsse in Wirtszellen, die man im Zytoplasma oder im Zellkern oder in beiden findet. Die Folgen der Viruswirkung sind von Virusart zu Virusart verschieden. Es gibt Viren von langsamer Wirkung. In diesem Fall ist der primäre Effekt immer eine Hyperplasie, erst sekundär kommt es zur Destruktion, an welche sich schliesslich als Reaktion der Nachbarschaft auf den Krankheitsherd eine Entzündung anschliesst. Ist die Wirkung explosiv oder werden Zellen befallen, die nicht mehr teilungsfähig sind, dann besteht schon die erste Reaktion der Zellen in Destruktion und Nekrose.

Dies soll an zwei Beispielen erläutert werden. Beim Rous-Sarkom stehen Hyperplasie und Wucherung an erster Stelle. Das Virus, das sich in den Zellen vermehrt, stimuliert die Wirtszellen. Mit den reichlich erfolgenden Zellteilungen geht es auf die Tochterzellen über und bleibt so erhalten, so dass die Tumoren unaufhaltsam weiterwachsen. Bei anderen Virusinfektionen, wie Poliomyelitis oder Rabies, befallen die Viren Nervenzellen. Da diese nicht mehr teilungsfähig sind, fehlt auch Hyperplasie. Die erste Reaktion ist Nekrobiosis mit nachfolgender Auflösung der infizierten Zellen.

Viren sind obligate, intrazelluläre Parasiten, die sich nur in lebenden Zellen vermehren können. Embryonale Zellen bilden dank ihrem intensiven Stoffwechsel einen ausgezeichneten Nährboden. Aus diesem Grunde wird embryonales Gewebe mit Vorteil zur Züchtung von Viren in vitro benützt.

HAMBURGER und HABEL (1947) haben die Wirkung des Influenza-A-Virus auf die Entwicklung der Keimscheibe des Hühnchens untersucht und eine teratogene Wirkung nur bei Infektionen in ganz jungen Stadien feststellen können. Die jüngsten Keimlinge, die sie für ihre Versuche verwendeten, waren etwa 48 Stunden alt, besaßen 16 Ursegmente, Augenblasen und 3 Schlundbogenpaare. Das Virus wurde direkt auf die Keimscheiben überimpft.

Alle Keimlinge starben innerhalb von drei Tagen nach der Infektion und zeigten schwere Missbildungen, wie Microcephalie, besonders auffallend am Mittelhirn, Störungen des Amnionwachstums, Krümmungen der Körperachse, während das Blutkreislaufsystem und das Wachstum der Allantois unbeeinflusst blieben.

Es stellte sich ein direkter Zusammenhang zwischen der Viruskonzentration und dem Todeseintritt heraus. Bei Verdünnungen der virushaltigen Flüssigkeit auf 10^{-2} trat der Tod innerhalb eines Tages ein, während Konzentrationen von 10^{-4} bis 10^{-6} die Embryonen erst nach zwei bis drei Tagen töteten.

Es gelang auch der Nachweis, dass das Virus und nicht Toxine Ursache der Störung sind. Durch U-V-Strahlen inaktivierte virushaltige Allantoisflüssigkeit schädigte die Keimscheiben nicht, d. h. die charakteristischen Effekte des Influenza-A-Virus können durch U-V-Strahlen ausgelöscht werden. Andererseits gelang es, durch Transplantation von infiziertem Gehirngewebe auf gesunde Embryonen Schädigungen zu erzielen, die den charakteristischen Symptomen bei Influenza-A-Virusinfektionen entsprechen. Damit war der Beweis erbracht, dass das Virus im Gehirn der infizierten Embryonen enthalten war. Da der Wirt keine Infektion am Transplantationsort zeigte, wird angenommen, dass es sich über den ganzen Keimling ausbreitete und selektiv das Gehirn schädigte.

Nach GOTTSCHALK sollen gewisse Viren bei ihrer Ausbreitung auf Oberflächenzellen beschränkt sein, indem Neuralrohr, Linse, Ohrbläschen nur dann befallen werden, wenn sie im Moment der Infektion noch mit der Aussenwelt in Verbindung stehen. Als wesentliches, begünstigendes Moment kommt die Intensität der Proliferation im Zeitpunkt der Infektion hinzu. Das Virus findet in Zellen mit hohem Stoffwechsel besonders günstige Bedingungen. Dies zeigen

vergleichende Versuche mit Eiern, die 36 bis 96 Stunden vorbebrütet worden waren:

1. Die Letalität war unter den jüngsten Embryonen am grössten,
2. die aktivsten Gewebe waren am empfänglichsten und
3. die Ausdehnung der Schäden bei jungen Keimlingen grösser als bei älteren.

Auch andere Autoren, wie WESTWOOD (1952), BUDDINGH (1950) und BANG (1943), beobachteten eine Abnahme der Letalität und der Schwere der Infektion mit zunehmendem Alter des Keimlings. Wir haben also hier eine Parallele zur Röntgenempfindlichkeit, die am grössten im Beginn der Organdifferenzierung (9. Tag) ist und dann progressiv abnimmt, so dass Keimlinge, nach dem 13. Tag bestrahlt, nur mit geringgradigen Störungen geboren werden (Abb. 4).

Das Mumps-Virus wirkt ebenfalls letal innerhalb von fünf Tagen, bewirkt keine spezifischen Abnormitäten, scheint aber das Vorkommen gewisser Missbildungen zu begünstigen.

ROBERTSON, WILLIAMSON und BLATTNER (1955) verwendeten für ihre Experimente das «New-Castle-disease-virus», das bei Vögeln eine Viraemie bedingt und Krankheitsprozesse an Respirations-, Gastro-Intestinaltrakt und Zentralnervensystem bewirkt. Sie überimpften das Virus 36, 48, 60, 72 und 84 Stunden bebrüteten Hühnereiern und fixierten die Keimlinge 22 bis 24 Stunden nach der Infektion. An den Epithelzellen des Nervenrohres, der Linsen und der Hörbläschen fanden sie typische Schädigungen mit Zerfall der Zellen. Die Defekte im Nervenrohr waren dorsal immer stärker als ventral, die Flügelplatte also empfindlicher als die Bodenplatte, eine Beobachtung, die sehr gut mit der Verteilung der Mitosen und der RNS im Medullarrohr übereinstimmt: Mitose-Index und RNS-Gehalt sind in den Flügelplatten höher als in den Grundplatten.

Der Charakter einer jeden Anomalie, die durch Aussen- oder Milieufaktoren bewirkt wird, hängt von verschiedenen Ursachen ab, wie vom Genotypus des Wirtes, von der Natur des Faktors und von der Phase der Entwicklung des Embryos, in welchem der Faktor wirksam wird. In späteren Entwicklungsphasen infizierte Keimlinge zeigen eine zunehmende Gewebeeaffinität gegenüber dem Virus. So fand z. B. KUNG, dass bei 4 Tage alten Hühnerkeimscheiben alle Gewebe für das Influenza-A-Virus empfänglich sind, während bei 12 bis 15 Tage alten Keimlingen eine spezifische Empfänglichkeit des respiratorischen Epithels auftritt (BURNET).

Alle angeführten Untersuchungen zeigen, dass verschiedenartige Viren, auf den Hühnerembryo überimpft, von den embryonalen Zellen phagozytiert werden und sie zerstören. Dabei ist die Virusempfindlichkeit der proliferierenden und in Differenzierung begriffenen Organe grösser als die der nicht proliferierenden Nachbargewebe. Es kommt also weniger auf die Art des Virus als auf die Reaktionsbereitschaft des embryonalen Gewebes an.

Damit wenden wir uns den Viruserkrankungen beim Menschen und den durch sie verursachten Schädigungen der Embryonen zu. Ich hatte Gelegenheit, die Wirkung verschiedener Erreger zu untersuchen und werde im folgenden besonders über die durch das Rubeolenvirus bedingten Schädigungen berichten.

1941 berichtete der australische Augenarzt GREGG über den Zusammenhang von angeborenen Organschädigungen bei Kindern mit einer in den ersten Monaten der Schwangerschaft durchgemachten Rötelerkrankung ihrer Mütter. Er hat damit als erster auf die Übertragungsmöglichkeit einer Viruserkrankung von der Mutter auf das Kind aufmerksam gemacht. Seither wurden seine Beobachtungen von vielen Seiten bestätigt, und es ist auch gelungen, das krankhafte Geschehen in den vom Virus befallenen Organen weitgehend zu klären (TÖNDURY 1951—1955). BAMATTER hat dafür den adäquaten Ausdruck gefunden, indem er von einer *Embryopathia rubeolica* spricht.

Das klinische Bild einer *Embryopathia rubeolica* zeichnet sich durch mehrere charakteristische Züge aus: Die geborenen Kinder zeigen Linsentrübungen an einem oder beiden Augen, häufig Herzstörungen, Taubheit und psychomotorische Störungen. Gelegentlich sind die Kinder bei der Geburt auffallend klein, untergewichtig und schwer zu ernähren. Dieser klinische Symptomenkomplex, der das sog. GREGG'sche Syndrom kennzeichnet, findet kein Analogon in der Genetik des Menschen, und auch das Fehlen von Missbildungen anderer Art hat eine wichtige Bedeutung für die Diagnose einer *Embryopathia rubeolica*. Als weitere Besonderheiten wurde auf das Vorkommen von Zahnanomalien aufmerksam gemacht, wie hypoplastische Zähne und Zähne mit verschiedenartigen Schmelzdefekten.

Wie gelangen die Erreger von der mütterlichen Blutbahn in den kindlichen Kreislauf und was passiert in den vom Virus befallenen Organen?

Mutter und Kind werden durch die *Plazenta* miteinander verbunden; diese vermittelt während der ganzen Dauer der Schwangerschaft den Stoffaustausch und muss als Ernährungs-, Atmungs- und Ausscheidungsorgan des Keimlings angesehen werden. Auch bei innigster Verbindung bleiben aber mütterlicher und kindlicher Blutkreislauf vollständig voneinander getrennt; immer bildet das Epithel, das die Plazentarzotten überzieht, die Grenzfläche der Welt des Keimlings nach aussen. Es ist eine semipermeable Membran, die in ihrem lückenlosen Bestand einen lebendigen, aktiven Schutzwall gegen den Übertritt der individualspezifischen mütterlichen Eiweisskörper und fremder Lebewesen von der Mutter zum Kind verhütet.

Diese Abschirmung kann aber unter Umständen durchbrochen werden. Man weiss schon seit längerer Zeit, dass Krankheitserreger, die im mütterlichen Blute kreisen, das Epithel der Plazenta zerstören und auf das Kind übertragen werden können. Viren können offenbar auch die geschlossene, intakte Epitheldecke durchwandern. Untersuchungen an den Plazenten von Kindern, die die Zeichen einer *Embryopathie* zeigten, haben jedenfalls keine Anhaltspunkte für vorliegende Schädigungen geliefert.

Für das Verständnis der beobachteten Organschädigungen durch das Rubeolenvirus müssen wir uns an die Vorgänge erinnern, die sich während der Monate abspielen, in denen der Keimling gegenüber dem Virus besonders empfindlich ist.

Während der embryonalen Entwicklung, die etwa am 14. Tag nach der Befruchtung beginnt und Ende des zweiten Schwangerschaftsmonates zum Abschluss kommt, folgen sich die verschiedenen Phasen so rasch, daß grosse Entwicklungsunterschiede bestehen, auch wenn nur wenige Tage dazwischenliegen. Dieser rasche Wechsel der strukturellen und funktionellen Verhältnisse embryonaler Organe determiniert den Charakter der Störungen, wie sie durch das Rubeolenvirus verursacht werden. Dies wird am deutlichsten ersichtlich aus dem nach statistischen Grundlagen errechneten «Horaire embryopathique» von BOURQUIN (1948). Danach liegt die kritische Phase für die Entstehung einer Linsentrübung in der fünften Schwangerschaftswoche, für Schädigungen des Innenohres in der 8. bis 9. und für solche des Herzens in der 5. bis 7. Woche. Es besteht also neben einer spezifischen Organaffinität auch eine phasenspezifische Empfindlichkeit des Keimlings.

Wir zeigen dies zuerst an Hand unserer *Herzefunde*. Nach klinischen Angaben sind etwas mehr als 50 % der Keimlinge, deren Mütter im 2. Monat Röteln in graviditate durchmachten, mit Herzstörungen, wie Defekte des Vorhof- und des Ventrikelseptums, behaftet.

Das *Herz* entsteht als S-förmig gekrümmter Schlauch, an welchem schon frühzeitig verschiedene Abschnitte unterschieden werden können, die sich gut voneinander abgrenzen lassen. Die Aufteilung der Herzhohlräume, die zur Sonderung in das rechte, venöse und das linke, arterielle Herz führt, beginnt ungefähr bei 32 Tage alten Embryonen und ist am 46. Tag abgeschlossen. Bei der Sonderung der primitiven Vorkammern in einen rechten und einen linken Vorhof sind zwei Scheidewände beteiligt:

Von der dorsalen Wand wächst das dünne Septum primum gegen den Ohrkanal vor und verwächst mit den sog. Endocardkissen. Vor dieser Verschmelzung entsteht durch Zelldehiszenz mitten im Septum das ovale Loch (Foramen ovale primum) und gestattet so ein Überfließen des Blutes vom rechten nach dem linken Vorhof. Das Septum secundum entsteht von Anfang an in Form einer sichelförmigen Falte, die das Foramen ovale secundum umschliesst. Die beiden Septen stehen so zueinander, dass die Vorhofscheidewand im Moment der Geburt verschlussfähig ist (Abb. 15a). Die genauen zeitlichen Verhältnisse können aus Tabelle I entnommen werden.

Unter den von uns untersuchten 14 Keimlingen fanden wir 8 Fälle mit defektem Vorhofseptum: Bei Embryo 656 fehlten beide Septen, so dass der Vorhof die Form eines einheitlichen, weiten Sackes hatte, bei den übrigen Keimlingen war die Anlage des Septum secundum rudimentär geblieben; das Foramen ovale wäre nicht verschlussfähig gewesen (Abb. 15b). Die Rubeolenerkrankung der Mütter fiel in die Zeit zwischen dem 21. und 40. Tag der Entwicklung. Unsere Tabelle über die zeitlichen Verhältnisse belehrt uns im

Tabelle 1 Zusammenstellung der wichtigsten Daten der normalen Entwicklung der Herzscheidewände.

Normale Entwicklung	Alter (Tage)	SSL (mm)
Anlage des Septum I	32	3
Verschmelzen des Septum I mit Endocardkissen	35	9
Foramen ovale angedeutet	33	6,5
Anlage des Septum secundum	35	9
Anlage des Septum interventriculare	33	6,5
Septum interventriculare vollständig	46	17

übrigen darüber, dass Erkrankungen nach dem 46. Tag zu keinen Störungen der Vorhofsauftteilung mehr Anlass geben können.

Einen Defekt des Ventrikelseptum fanden wir nur bei einem einzigen Keimling. Hier fehlte der membranöse Teil des Septum.

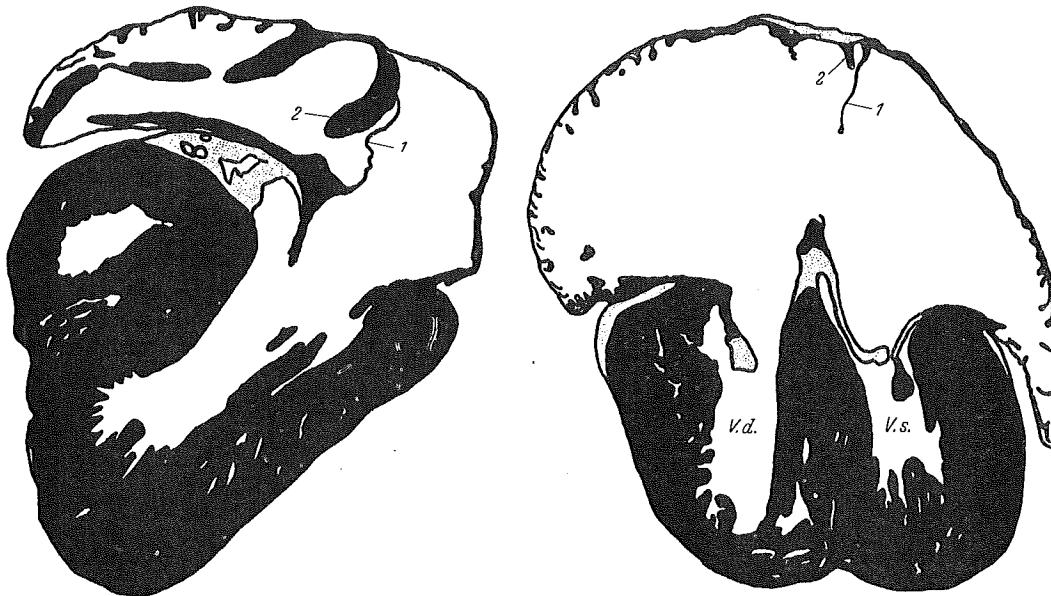


Abb. 15

a Frontalschnitt durch das Herz eines normalen Fetus von 14 cm SSL. 1 = Septum primum, 2 = Septum secundum.

b Dasselbe durch das Herz des Keimlings R. V., 14 cm SSL. Weit offenes Foramen ovale, nur ganz dünnes und kurzes Septum secundum. Starke Ausweitung der beiden Herzohren. Beachte die dünne Vorhofswand. V. d. = rechte, V. s. = linke Kammer. (Aus Nick, 1953.)

Aus den geschilderten Beobachtungen geht hervor, dass das embryonale Herz durch eine exogene Noxe in seiner Entwicklung beeinflusst werden kann und missbildet wird. Entwicklungsstudien haben gezeigt, dass stark wachsende und stoffwechselaktive Anteile des Myoepicardmantels der Herzanlage leicht verletzlich sind. In jeder Entwicklungsphase bestehen Bezirke unterschiedlichen Wachstums und damit auch unterschiedlicher Empfindlichkeit nebeneinander. Die kurze, nur wenige Tage dauernde Phase der Scheidewandbildung im Vorhofsteil scheint leicht geschädigt werden zu können. Die Anlage des Septum secundum ist besonders verletzlich und damit leicht beeinflussbar. Sie bleibt bei Keimlingen, die eine Embryopathia rubeolica durchmachten, rudimentär oder legt sich überhaupt nicht an. Ohne vorläufig den Angriffspunkt des Virus zu kennen, müssen wir seine Wirkung im Sinne einer Wachstumsarretierung oder eines -unterbruchs interpretieren.

Zur Wirkung des Rubeolenvirus auf die Linse

Als sicherstes pathognomisches Zeichen für das Vorliegen einer Embryopathia rubeolica wird in der klinischen Literatur das Bestehen einer Linsen-trübung angesehen, die durch einige Besonderheiten gekennzeichnet ist, wie zentrale Trübung, Abplattung der Linse und Tendenz zum Fortschreiten des Zerstörungsprozesses.

Nach dem «Horaire embryopathique» von BOURQUIN häufen sich die Fälle von angeborenem Katarakt bei Erkrankung der Mutter in der 5. Woche der Gravidität (29. bis 35. Tag).

Die Linse entwickelt sich sehr frühzeitig. Ihre erste Anlage findet man bereits bei menschlichen Embryonen von 4 mm als Verdickung der Epidermis über der Augenblase. Im Verlaufe der 5. Woche wandelt sich die Linsenplakode in das Linsenbläschen um und löst sich von ihrem Mutterboden ab. Die ersten Linsenfasern bilden sich aus den innern Zellen des Bläschens und wachsen gegen den vordern Linsenpol aus. Ende der 7. Woche, d. h. bei Embryonen von 17 bis 20 mm, ist die Lichtung des Bläschens ganz ausgefüllt. Mit der Umwandlung der Epithelzellen zu Linsenfasern verlieren die Zellen ihr Teilungsvermögen. Mitosen finden sich im Linsenepithel nur noch in der Gegend des Äquators. Die Linse wächst durch Apposition, indem die im Äquator in die Reihe der Fasern übertretenden Zellen gegen die beiden Linsenpole in die Länge auswachsen. Da ihr Wachstum in den ersten Monaten sehr intensiv ist, hat die Linse zur Zeit der Geburt ihre endgültige Grösse beinahe schon erreicht.

Bald nach der Ablösung des Linsenbläschens von der Epidermis scheiden die Zellen als kutikuläre Bildung die strukturlose Kapsel aus, die sie nach aussen vollkommen abschliesst. Ihre Entwicklung erfolgt ohne Mitbeteiligung von Mesenchym, die Ernährung durch Diffusion von den Blutkapillaren der Gefässkapsel aus.

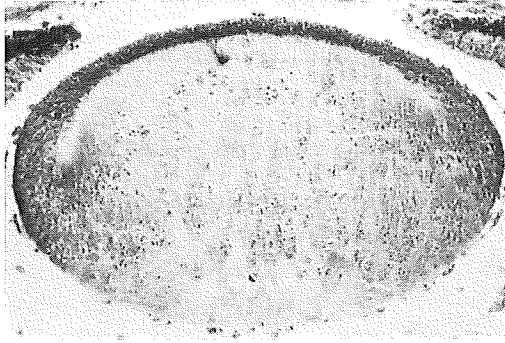


Abb. 16 Linse eines 14 Tage alten Fetus des Goldhamsters. Beachte die intensive Färbung des Epithels und der Fasern in Äquatornähe, die grosse Mengen RNS-Granula enthalten, und das aufgehellte Zentrum. Färbung: Methylgrün-Pyronin.

Die Linse zeichnet sich durch frühes und rasches Wachstum aus. Zellen stark wachsender Organe besitzen einen sehr intensiven Stoffwechsel, der sein Maximum am Ort der grössten Differenzierungsleistung erreicht. Untersuchungen über den RNS-Gehalt der Linse haben gezeigt, dass schon das Epithel des Linsenbläschens einen gleichmässigen RNS-Gehalt aufweist, der sich mit Beginn der Faserbildung stark vermehrt. Mit Abschluss des Wachstums und Umwandlung der Zellen zu glasigen Gebilden verschwinden die RNS-Körnchen vollständig. In den Linsen älterer Keimlinge ist dies an der zentralen Aufhellung der Präparate schon bei schwacher Vergrösserung zu sehen (Abb. 16); nur das Linsenepithel und die äquatornahen, noch wachsenden Fasern enthalten grosse Mengen von RNS-Granula.

In Tabelle 2 sind alle von uns untersuchten Keimlinge, deren Mütter an Rubeolen erkrankten, eingetragen. Aus der Rubrik «Alter des Keimlings zur Zeit des Ausbruchs der Erkrankung bei der Mutter» kann entnommen werden, dass dieser in die Zeit zwischen dem 35. und 77. Tag, gerechnet vom 1. Tag der zuletzt erfolgten Menstruation, fiel. Bei Annahme des Konzeptionstermins im Intermenstrum waren also die Embryonen 21 bis 63 Tage alt. Der 63 Tage alte Keimling nimmt in unserer Statistik eine Sonderstellung ein. Bei den meisten Embryonen befanden sich also die Linsenanlagen im Stadium der Ausbildung des Bläschens und des Auswachsens der ersten Fasern. Sie erfüllen also in Hinsicht auf die Erkrankungsphase die statistisch geforderten Voraussetzungen.

Die Linsen sind äusserst empfindliche, schwer fixier- und schneidbare Organe, so dass die Beurteilung von Schnittpräparaten auf grosse Schwierigkeiten stösst. Aus diesem Grunde mussten wir uns zuerst die nötigen Kontrollserien anfertigen und die Linsen im Hinblick auf unspezifische Schädigungen und eventuelle Mazerationseinflüsse genau untersuchen.

Da die Linsen in stoffwechselphysiologischer Hinsicht äusserst empfindliche Organe sind, wurde zuerst die Wirkung von Sauerstoffmangel auf das Linsen-

Tabelle 2 Alter, Grösse und Schäden der untersuchten Keimlinge, die eine Embryopathia rubeolica durchmachten.

Petus	Grösse mm	Alter post menstr. (Tage)	Alter bei Ausbruch der Krankheit der Mutter (Tage)	Zeit seit Ausbruch der Rubeolen (Tage)	Organschäden
293	?	50 (36)	35 (21)	15	Gehirn
625	17	60 (46)	44 (30)	13	Linsen, Herz
K. M.	21	68 (54)	51 (37)	17	Linsen, Herz
E. H.	19	68 (54)	47 (33)	22	Linsen
656	50	74 (60)	46 (32)	28	Linsen, Herz
488	60	80 (66)	52 (38)	28	keine
380	60	83 (69)	54 (40)	29	Linsen, Gehirn, Herz
501	79	98 (84)	63 (49)	35	Linsen
B. M.	64	80 (66)	35 (21)	45	Linsen, Herz
641	?	108 (94)	35 (21)	73	Linsen, Herz
R. V.	140	137 (123)	41 (27)	96	Herz
Schi	320	264 (250)	42 (28)	222	Linsen, Herz, Innenohr, Zähne
571	410	302 (288)	77 (63)	225	Linsen, Innenohr
Bü	490	276 (262)	44 (30)	232	Linsen

epithel und die Linsenfasern geprüft. Zu diesem Zwecke haben wir Linsen des Hühnchenembryos ausgepflanzt und *in vitro* weiter gezüchtet. Schon nach wenigen Stunden waren Veränderungen an den Linsenfasern der Oberfläche zu erkennen, die in einer tropfigen Entmischung des Zytoplasma bestanden. In den so veränderten Fasern waren, meist in Vakuolen eingeschlossen, intraepitheliale, eosinophile Tropfen zu erkennen, die wohl als Produkt einer unspezifischen Schädigung anzusehen sind, jedenfalls aber nichts mit Mazervationsveränderungen zu tun haben. Dies zeigte eine Schnittserie des Kopfes eines 4 cm langen Meerschweinchenfetus, der ausgezeichnet erhalten war und Linsenveränderungen zeigte, die sicher als krankhaft anzusehen sind. Wie Abb. 17, die einen Ausschnitt der Linse des rechten Auges wiedergibt, erkennen lässt, liegt das scharf begrenzte Epithel der Kapsel überall straff an. Die Fasern sind leicht gequollen und enthalten am Rande kleine Vakuolen, ihre Zellkerne sind unverändert. Im Zentrum der Linse befindet sich ein Hohlraum, der mit kleinen Öffnungen in einige kleinere Nebenräume übergeht und wenige wabige Massen enthält, an deren Rand Vakuolen und Tropfen zu sehen sind. Diese Tropfen waren im Moment der Fixation im Begriffe, aus den Faserenden von allen Seiten her in den Hohlraum auszutreten. Die intravitale Entstehung des Hohlraumes und der tropfigen Entmischung der Fasern ist über jeden Zweifel erhaben. Dafür spricht der ausgezeichnete Erhaltungs-

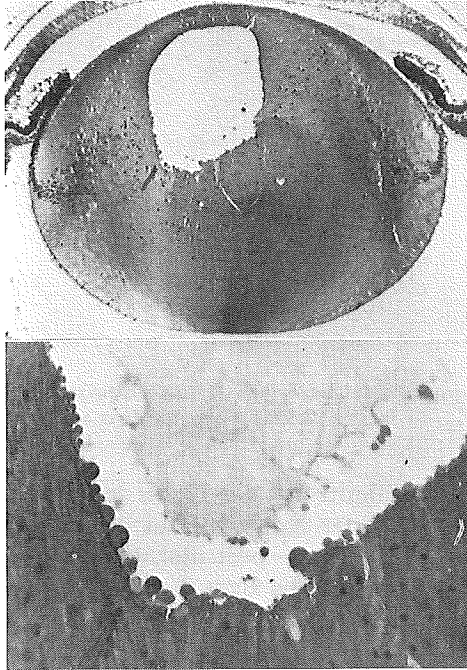


Abb. 17 Linse eines Meerschweinchenfetuses von 4 cm. Beachte die Zerfallshöhle und die aus den Fasern heraustretenden homogenen Tropfen.

zustand und das verschiedenartige Verhalten der beiden Seiten. Entmischung des Faserzytoplasma und Tropfenbildung sind also ganz allgemein als Ausdruck desintegrierender Vorgänge anzusehen.

Mazerationsveränderungen, also postmortale Desintegrationserscheinungen, treten rasch auf und können ganz verschiedenartige Bilder verursachen. AEBI, den wir mit der Durchführung entsprechender Versuche betrauten, unterscheidet drei Mazerationsgrade, die in einer einfachen Quellung der peripheren Linsenfaser bestehen, zu welcher als weiteres Phänomen Entmischungsvorgänge im Faserinnern hinzukommen. Tropfen, sowie granuliert, homogene oder wabige Massen treten darauf aus den Faserenden aus, die Fasergrößen werden aufgelöst, und an Stelle der Fasern tritt schliesslich eine wabige Masse (Abb. 18). Dieser Prozess schreitet von peripher gegen das Zentrum vor, das am längsten widersteht. Frühzeitig bilden sich auch kleine und kleinste Tröpfchen zwischen den Fasern.

Bei der Beurteilung der Befunde an Schnittserien von Keimlingen, die möglicherweise Zeichen einer Embryopathia rubeolica haben, müssen mazerations- oder fixationsbedingte Veränderungen sorgfältig ausgeschlossen werden können.

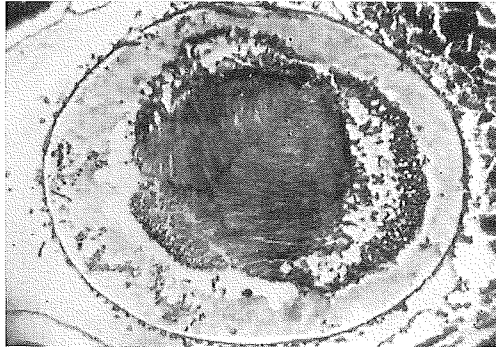


Abb.18 Frontalschnitt durch eine mazerierte Linse eines menschlichen Fetus von etwa 14 cm. Erklärungen im Text.

Auf Abb. 19 ist der Ausschnitt aus der Linse des Embryo K. M. dargestellt, der 17 Tage nach Ausbruch der Rubeolen bei der Mutter in unseren Besitz kam. Die Mutter erkrankte 51 Tage post menstruationem, die Interruptio erfolgte am 68. Tag. Bei Ausbruch des Exanthems war also der Keimling etwa 37 Tage alt. Das Auge hat sich ganz normal entwickelt, die Linsen besitzen ein gut differenziertes einschichtiges Epithel, das im Äquator in die zu Fasern auswachsenden Zellen übergeht, die das rechte Linsenbläschen ganz ausfüllen, während links, in der Umgebung des vordern Pols, eine kleine Blase sichtbar ist, in deren Bereich das Linsenepithel gegen die vordere Augenkammer vorgewölbt ist. Die Linsenfasern liessen sich schlecht schneiden und färben und enthalten im Gegensatz zu den Fasern eines Kontrollkeimes, die gleichmässig granuliert sind, viele Tröpfchen, die hinten grösser sind als vorne



Abb.19 Sagittalschnitt durch die linke Linse des Embryo K. M., fixiert 17 Tage nach Ausbruch der Rubeolen bei der Mutter. Beachte die vielen Tropfen in den primären Fasern (vgl. Text).

und den Linsenfasern ein eigenartiges, vakuolisiertes Aussehen verleihen. Die Zellkerne sind unregelmässig angeordnet, teils nach vorne, teils nach hinten verlagert. Im Bereiche des subepithelialen Bläschens ist eine geronnene Flüssigkeit zu sehen, die im Moment der Fixation aus den Fasern auszufließen begonnen hatte.

Diese Befunde und die damit übereinstimmenden Beschreibungen in der Literatur berechtigen uns, die gefundene Vakuolisierung und tropfige Entmischung der Fasern auf die Wirkung des Rubeolenvirus zurückzuführen. Ich besitze, wie aus Tabelle 2 hervorgeht, noch weitere Embryonen mit gleicher Anamnese und ähnlichen Faseränderungen.

28 Tage nach Krankheitsbeginn bei der Mutter zeigten die Linsen der Keimlinge 656 und 380 (50 bzw. 60 mm) einen vollständig zerfallenen Kern und kortikale Fasern, die zum Teil noch intakt waren, zum Teil aber die gleichen Veränderungen zeigten wie die für die jüngsten Embryonen beschrieben. Am eindrucklichsten war der Befund an den Linsen des Fetus B. M. (64 mm), der 45 Tage nach Ausbruch der Röteln operativ gewonnen und sofort in BOUINScher Lösung fixiert wurde. Wie aus Abb. 20 ersichtlich ist, zeigt die linke Linse auf einem Frontalschnitt eine sehr deutliche Dreischichtung: der zentrale, aus den primären Fasern aufgebaute Kern ist vollkommen strukturlos und kaum gefärbt. Man gewinnt den Eindruck, dass sich diese Fasern verflüssigt haben und zu einer zusammenhängenden Masse zusammengefloßen sind. Man vergleiche dazu das Bild einer Kontrolllinse, dann wird das besondere Verhalten des sog. embryonalen Linsenkernelnes ohne weiteres verständlich. Es sind diejenigen Fasern zerstört, die aus dem hintern Epithel des Linsenbläschens entstanden sind und bei den drei jüngsten Keimlingen eine Vakuolisierung und tropfige Entmischung des Zytoplasma zeigten. An den zerfallenen Kern schliessen sich Fasern an, die sich durch Apposition aus der Gegend des

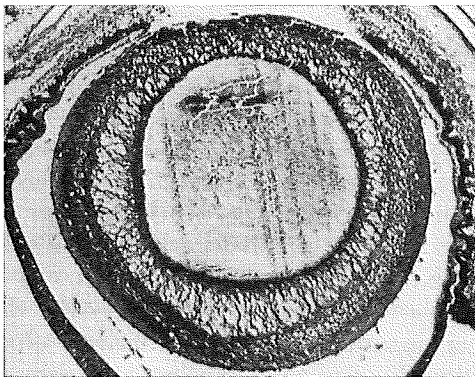


Abb. 20 Frontalschnitt durch die Linse des Keimlings B. M., 64 mm SSL, fixiert 45 Tage nach Ausbruch der Röteln bei der Mutter. Beachte das zerfallene Zentrum, die in Auflösung begriffenen Fasern der zweiten Schicht und die fast normalen Fasern unter dem Linsenepithel.

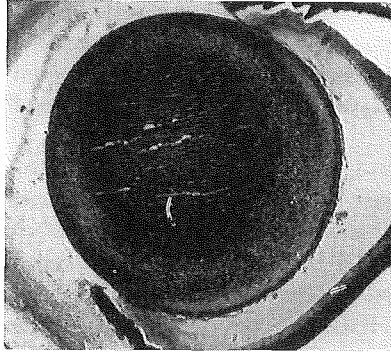


Abb. 20a Frontalschnitt durch eine normale Linse.

Äquators gebildet haben. Von diesen sind die innersten geschwollen und sehen wie geblähte, leere Schläuche aus, die infolge Verlustes ihrer Grenzen zum Teil zu grösseren Gebilden zusammengefloßen sind. In der peripheren Zone schliesslich folgen Querschnitte von Fasern, die sich kaum von denjenigen normaler Linsen unterscheiden lassen. Das Linsenepithel ist unverändert, die Gefässkapsel gut durchblutet. Von besonderem Interesse ist die Feststellung, dass die Befunde an der rechten Linse nicht diesen ausgesprochenen Charakter besitzen. Der embryonale Kern ist zwar auch stark verändert, der Auflösungsprozess aber nicht so weit gediehen. Die an den Kern anschliessenden Fasern sehen weniger geschädigt aus als links. Das unterschiedliche Verhalten der beiden Linsen zeigt mit gewünschter Eindringlichkeit, dass die beschriebenen Veränderungen *intra vitam* entstanden sind. Die beiden Linsen liegen in Augen, die als *microphthalm* bezeichnet werden müssen. Die *Microphthalmie* ist mit *Microcephalie* verbunden.

Was sagen die bisher beschriebenen Befunde über den Wirkungsmechanismus des Virus aus? Wir gehen von der Annahme aus, dass dasselbe die Anlagen der frühembryonalen Linsen befallen hat und die zu Fasern auswachsenden Epithelzellen zerstörte. Wie die vergleichsweise Betrachtung zeigt, wurden bei den jüngsten Keimlingen die zu Fasern ausgewachsenen hintern Epithelzellen des Linsenbläschens geschädigt und waren 28 Tage nach Krankheitsausbruch bei der Mutter vollständig zerstört. Das Wachstum der Linsen schritt trotzdem weiter, indem vom Äquator aus neue, sekundäre Fasern gebildet wurden, die aber auch in den Krankheitsprozess einbezogen wurden. Unter tropfiger Entmischung des Zytoplasma kam es zu ihrer Desintegration und Zerstörung.

Dass dieser Prozess unaufhaltsam weiterschreitet, lehrt die Untersuchung der Linsen des Kindes B_ü, das zwei Wochen vor dem errechneten Termin spontan geboren wurde. Schon von blossem Auge war eine getrübbte Zone zu sehen, welche zwei Drittel der Linse einnahm und näher an den vordern als an den hintern Pol heranreichte. Die Linse war klein, von vorne nach hinten abgeplattet und hatte beinahe die Form eines Viereckes mit abgerun-

deten Kanten (Abb. 21). Die mikroskopische Untersuchung bestätigte das Bestehen einer Cataracta, in deren Bereich die Fasern aufgelöst waren und eine kaum färbare amorphe Masse bildeten. Die sekundären Fasern waren im Bereiche des Äquators normal, in der Gegend der hintern Linsenfront dagegen besaßen sie vergrößerte Konturen und wiesen Degenerationserscheinungen auf, die im Auftreten der bereits mehrfach erwähnten homogenen Tropfen bestanden. Diese traten aus den Fasern heraus und sammelten sich unter der Kapsel an, wo eine dicke homogene Schicht das Bestehen einer Kapselverdickung vortäuschte.

Wie können die beschriebenen Linsenveränderungen von einfachen Mazerationvorgängen unterschieden werden? Bei beiden Vorgängen bilden sich Tropfen in den Fasern. Diese sind bei embryopathieverdächtigen Keimlingen homogen, liegen in Vakuolen und finden sich besonders in den innern Fasern. Falls sie aus den Fasern ausfließen, sammeln sie sich zu einer homogenen, stark färbaren Masse unter der Kapsel an. Unter dem Einfluss der Mazeration gebildete Tropfen hingegen sind in den Randfasern enthalten, meist granuliert und nur schwach färbbar. Aus den Fasern ausgeflossen, bilden sie wabig-

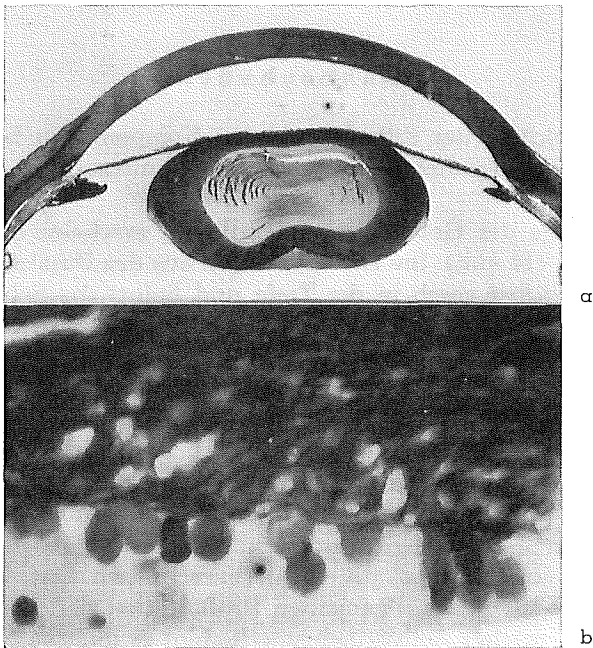


Abb. 21

a Sagittalschnitt durch die Linse des Kindes Bū, fixiert 232 Tage nach Ausbruch der Erkrankung der Mutter.

b Austropfende Linsenfasern im Bereiche der hinteren Front.

flockige Massen unter der Kapsel. Daneben findet man immer eine Auflockerung des Faserverbandes, wie sie bei virusbedingten Störungen nie beobachtet wird. Schliesslich muss darauf hingewiesen werden, dass der Erhaltungszustand aller Organe, insbesondere derjenige der Epithelien der Nasen-, Mundhöhle und der Innenohren beachtet werden muss. Bei vorliegender Mazeration sind diese immer mitbetroffen und, je nach dem Mazerationsgrad, aufgelockert, von der Unterlage abgehoben oder in voller Auflösung begriffen.

Wir interpretieren unsere Befunde folgendermassen: Das Virus befällt die Epithelzellen des Linsenbläschens und bewirkt das Absterben der zu Fasern auswachsenden hinteren Zellen. In den Zellen des Linsenepithels bleibt es zunächst, ohne Zerstörungen zu verursachen, eingeschlossen. Während des Linsenwachstums kommt es im Epithel in der Gegend des Aquators zu Zellteilung, in deren Ablauf das Virus auf die beiden Tochterzellen übertragen wird. Die aus dem Epithel in die Reihe der Linsenfaser einrückenden und zu Fasern auswachsenden Zellen enthalten also auch das Virus. Das Auswachsen einer Epithelzelle zu einer Linsenfaser ist mit dem Verlust der Teilungsfähigkeit, gleichzeitig aber mit einer starken Aktivierung des Proteinaufbaues verbunden. Damit wird die Zelle für die Viruswirkung sensibilisiert und geht in der geschilderten Weise zugrunde.

Z a h n s c h ä d e n

An der Entwicklung der Zähne sind zwei Komponenten beteiligt, nämlich die dem Mundhöhlenepithel entstammenden Schmelzorgane und die mesenchymale Zahnpulpa.

Die erste Anlage des Gebisses, die Zahnleiste, erscheint bei etwa 43 Tage alten Embryonen (14 mm). Sie entwickelt sich aus der Basalschicht des Mundhöhlenepithels, wächst rasch in die Tiefe und liefert die Schmelzorgane, die bereits bei 45 Tage alten Keimlingen als kolbenförmige Auftreibungen an der Aussenseite der Zahnleiste sichtbar sind. Diese nehmen die Gestalt einer Kappe an, das benachbarte Mesenchym verdichtet sich und bildet Zahnpulpa und bindegewebiges Zahnsäckchen, das die ganze Anlage umhüllt. Die Schmelzorgane liefern das schmelzbildende Epithel, bilden die Gussform der Zähne, üben auf das sie umlagernde Mesenchym einen formativen Reiz aus und induzieren die Bildung der Odontoblasten und damit des Dentins.

Vom entwicklungsphysiologischen Standpunkte aus gesehen, durchlaufen die Zahnanlagen verschiedene, gut definierbare Phasen. Das *W a c h s t u m s s t a d i u m* wird mit einer allgemeinen Proliferation der ganzen Zahnanlage eingeleitet. Dank rascher Zellvermehrung kommt es innerhalb kurzer Zeit zur Ausbildung der Glockenform, die sich in das innere und äussere Schmelzepithel sondert und in ihrem Innern die mesenchymale Zahnpulpa umschliesst. Inneres und äusseres Schmelzepithel gehen am Glockenrand ineinander über und werden von der locker gebauten, flüssigkeitsreichen Schmelzpulpa voneinander getrennt. Untersuchungen über die Verteilung der Mitosen (HER-

MANN 1956) in verschiedenen Wachstumsphasen orientieren darüber, dass der Rand der Zahnglocken in späteren Phasen als Proliferationszentrum anzusehen ist. Apical nimmt die Zahl der Mitosen frühzeitig ab; mit Beginn der Phase der Histodifferenzierung verschwinden Mitosen ganz, d. h. die Zellen des inneren Schmelzepithels verlieren mit ihrer Umwandlung in Ameloblasten (schmelzbildende Zellen) ihr Vermehrungsvermögen. Die Sonderstellung des inneren Schmelzepithels im Verlaufe der Wachstumsphase und dann wieder während der Hartsubstanzbildung kommt auch in stoffwechselphysiologischen Untersuchungen zum Ausdruck. Wie bereits früher erwähnt, enthalten stark wachsende Gewebe grosse Mengen von Nukleinsäuren. Bereits das Auswachsen der Zahnleiste ist mit einer deutlichen Zunahme der RNS verbunden. Im Stadium der Zahnglocken reichert sich die RNS in den Zellen des inneren Schmelzepithels an (Abb. 22). Die an die Zahnpulpa anstossenden Zellenden der späteren Ameloblasten sind vollgestopft mit RNS. Dieser rote Saum verliert sich gegen den Rand der Glocke und macht einer intensiven Färbung des ganzen Zytoplasma Platz. Im späteren Glockenstadium beginnen sich die dem inneren Schmelzepithel anliegenden Pulpazellen palisadenförmig anzuordnen und den Charakter von Odontoblasten (Zahnbeinbildner) anzunehmen. Kurz vor Beginn der Hartsubstanzbildung konzentriert sich die RNS in den Ameloblasten auf die den Odontoblasten dicht anliegenden Zellenden, einen dichten roten Saum bildend, mit deutlichem Gefälle gegen den Übergang in das äussere Schmelzepithel, das nur wenige Körnchen enthält. Amelo-

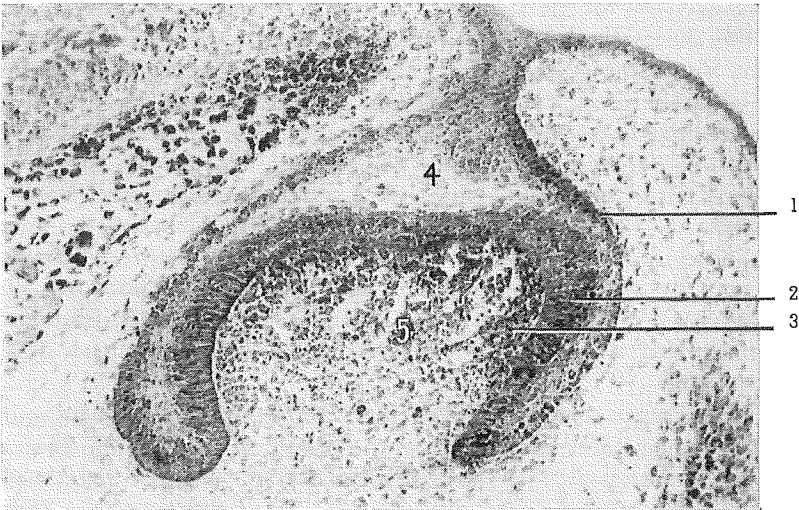


Abb. 22 Zahnglocke eines 14 Tage alten Goldhamsterkeimlings (Pyronin-Methylgrünfärbung), vgl. Text.

1 = äusseres, 2 = inneres Schmelzepithel, 3 = in Bildung begriffene Odontoblasten, 4 = Schmelzpulpa, 5 = Zahnpulpa.

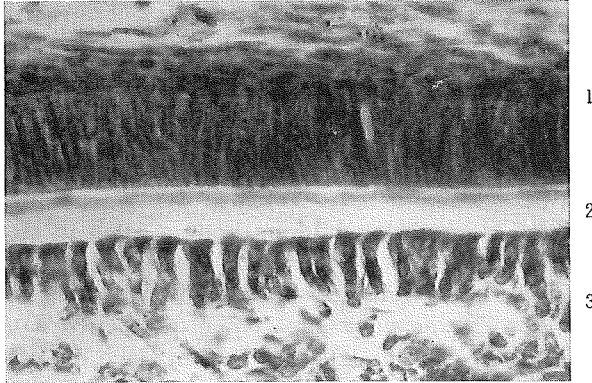


Abb. 23 Ausschnitt aus der Zahnanlage bei bereits in Gang befindlicher Hartsubstanzbildung.

1 = Ameloblasten, 2 = Dentin, 3 = Odontoblasten (vgl. Text).

blasten und Odontoblasten zeigen eine deutliche polare Differenzierung (Abb. 23). Ihre Zellkerne liegen an den Zellbasen, während die Hauptmasse der RNS in den den Hartsubstanzen zugekehrten Zellenden enthalten ist.

Von besonderem Interesse ist die Gefässversorgung der Schmelzorgane, die während der ganzen Phase der Proliferation zwischen zwei Nährquellen liegen, nämlich den gut ausgebildeten Pulpagesässen und den Gefässen des Zahnsäckchens, die bis dicht an das Schmelzorgan heranrücken. Durch Ausbildung des äusseren Schmelzepithels werden für das innere Schmelzepithel besondere Verhältnisse geschaffen. Der unmittelbare Einfluss des oberflächlichen Gefässnetzes ist die Bildung der Schmelzpulpa, die durch reichliche Wasseraufnahme entsteht. Mikroveraschungen älterer Glockenstadien haben gezeigt, dass in den Schmelzorganen Mineralien, wie Ca und Mg, angereichert und in den Zellen der Schmelzpulpa gespeichert werden. Das innere Schmelzepithel bleibt während des Wachstums- und Differenzierungsstadiums mit der inneren Nährquelle direkt verbunden, wird aber mit Beginn der Hartsubstanzbildung von ihr isoliert. In der Phase der Schmelzaussonderung, die an die Ameloblasten höchste Anforderungen stellt, wird die Stoffzufuhr ausschliesslich von den Gefässen der Zahnsäckchen aus, also indirekt durch die Schmelzpulpa vermittelt.

Jede Organanlage macht während ihrer Entwicklung kritische, auf Schädigungen innerer und äusserer Faktoren empfindlich reagierende Phasen durch, so auch die Zahnanlagen. Im Anschluss an die Bildung der Zahnleiste kommt es zur Aussonderung der Zahnkeime, die sehr rasch wachsen, ihre Form ändern und die Gussform des Zahnes bedingen. Durch Verwendung antimitotischer Stoffe, wie Colchizin und Stilboestrol, ist es gelungen, über eine Störung des Mitoseablaufes den Proliferationsprozess zu beeinflussen und die Anlagen der Schmelzorgane zu reduzieren oder sogar ganz zu unterdrücken. Die Phase der

Histodifferenzierung der Ameloblasten ist relativ unempfindlich, während die Hartsubstanzbildung, die mit einer extrem starken Aktivierung des Stoffwechsels der Ameloblasten verbunden ist, wieder höchst empfindlich ist.

Was ist über Zahnstörungen bei Kindern, die eine Embryopathia rubeolica durchgemacht haben, bekannt? In der klinischen Literatur finden sich nur vereinzelte Angaben über das Verhalten der Zähne bei geborenen Kindern. EVANS machte auf verspäteten Durchbruch der Milchzähne aufmerksam und beschrieb auch das Vorkommen von Schmelzhyoplasien und Formanomalien. Bei einem vierjährigen Kinde fehlten die untern, bei zwei fünfjährigen Kindern die obern Schneidezähne. Meist waren diese Dystrophien am Zahnsystem mit charakteristischen Läsionen an Linse, Innenohr und Herz vergesellschaftet, ganz selten traten die Schädigungen nur an den Zähnen auf.

Unter unserem Material fanden wir nur einen Fall mit Störungen der Zahnanlagen. Es handelt sich um das Kind Schi, das 222 Tage nach Ausbruch der Röteln bei der Mutter geboren wurde und als Ausdruck des Vorliegens eines Virusschadens eine allgemeine Hypotrophie (32 cm, 800 g), Linsentrübung auf beiden Seiten, schwere Schäden an den Sinnesepithelien des Labyrinthes und einen Vorhofscheidewanddefekt des Herzens aufwies.

Der gravierendste Befund an den in Serien geschnittenen Kiefern ist das Fehlen jeder Spur einer zweiten Dentition inklusive 6-Jahr-Molaren, die, nach Alter und allgemeinem Differenzierungszustand der übrigen Organe zu schliessen, hätten angelegt sein sollen.

Sämtliche Milchzähne waren vorhanden, zeigten aber schon bei oberflächlicher Betrachtung einige Besonderheiten, wie Form- und Lageanomalien und Störungen an den Schmelzorganen. Die Schmelzpulpa und das innere Schmelzepithel wiesen starke krankhafte Veränderungen auf (Abb. 24). Die Schicht der Ameloblasten war unterbrochen und lückenhaft. Auf grossen Strecken fanden sich an Stelle eines geschlossenen Epithelverbandes nur noch vereinzelte Zytoplasmafetzen. Aus den dem Schmelz benachbarten Enden der Ameloblasten waren oft in grosser Zahl tropfige, homogene Gebilde ausgetreten, die, stellenweise zu grösseren Konglomeraten zusammengeflossen, sich im Zwischenraum zwischen Schmelz und Ameloblasten ansammelten.

Auf Abb. 24, die einen Schnitt durch einen unteren Milchmolaren wiedergibt, ist zu sehen, dass sich der Schmelz vom Dentin zum Teil abgehoben hat und erst eine dünne Kappe bildet, die ihrerseits wieder durch eine breite Spalte von der Ameloblastenschicht getrennt ist. Der Vergleich mit einem ungefähr gleich alten normalen Zahn zeigt, dass hier eine deutliche Minderleistung vorliegt, die an den Anlagen der Milchmolaren am ausgesprochensten ist.

Die Schmelzpulpa hat auf unseren Präparaten an vielen Stellen noch eine beträchtliche Ausdehnung, ist aber über den Kauflächen und -höckern schon stark zurückgebildet. Die Gefässe des Zahnsäckchens, welche physiologischerweise erst mit dem vollständigen Schwund der Schmelzpulpa an das innere Schmelzepithel herangebracht werden, haben bei den Zahnanlagen des Kindes Schi das äussere Schmelzepithel verfrüht durchbrochen und dringen auf das innere Schmelzepithel zu. Die Gefässe sind prall gefüllt und erweitert.

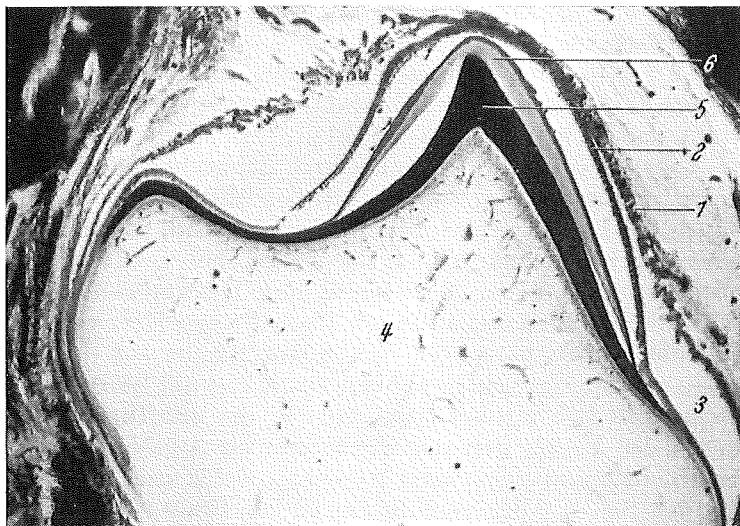


Abb. 24 Schnitt durch den unteren, ersten Milchmolaren. Beachte die zahlreichen Blutgefässe, die sich an das äussere Schmelzepithel (1) anschliessen, und das unterbrochene, zum Teil degenerierte innere Schmelzepithel (2), das sich vom Schmelz weit abgehoben hat.

3 = Schmelzpulpa, 4 = Zahnpulpa, 5 = Dentin, 6 = Schmelz. (Aus TÖNDURY, 1956.)

Am mächtigsten ist die Gefässdurchsetzung an der Kaufläche, an der auch die Degenerationsprozesse am weitesten fortgeschritten sind.

Die Zellen des inneren Schmelzepithels bilden im Moment der Schmelzentstehung ein hohes, einschichtiges und sehr regelmässiges Epithel, das in seinem lückenlosen Verband die Aussonderung eines gleichmässigen Schmelzbelages garantiert (Abb. 25). Im Gegensatz dazu zeigen Abb. 24 und 26 dasselbe in voller Desintegration. Es ist schmal, von Lücken durchsetzt und besitzt einen ausgefransten Saum, der sich an vielen Stellen weit vom Schmelz abgehoben hat. Aber auch die einzelnen Ameloblasten selbst sind verändert. Sie sind stellenweise verkürzt oder geschrumpft. Die Zellgrenzen können verschwommen oder ganz verschwunden sein, was wohl als eine Folge der Turgorveränderung der Zelle betrachtet werden muss. Dazu kommt stets eine deutliche Chromatolyse, die in weiter vorgerückten Degenerationsstadien in eine Karyolyse übergeht. Besonders wichtig ist auch die Beobachtung, dass das innere Schmelzepithel nur dort geschädigt ist, wo schon Schmelz gebildet worden ist (Abb. 26). Am Übergang und im Bereiche des Zahnhalsses ist immer ein lückenloser Verband zu sehen, eine Beobachtung, die sich bei der Durchsicht sämtlicher Präparate immer wieder bestätigen liess.

Degeneration und Zerfall der Ameloblasten wird vom Auftreten tropfiger Gebilde begleitet, die sich im Raum zwischen Schmelzepithel und Schmelz ansammeln und die Grösse feinsten Pünktchen bis schon fast makroskopisch

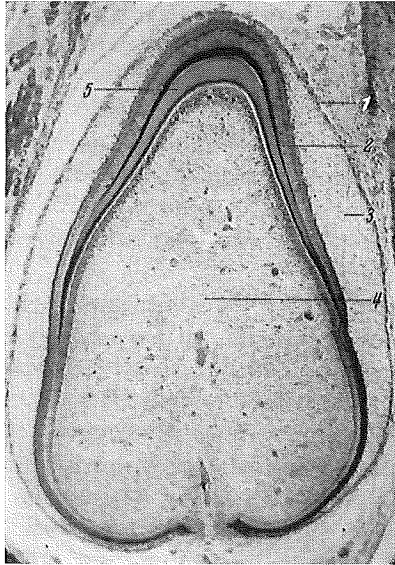


Abb. 25 Längsschnitt durch eine normale Schneidezahnanlage.

1 = äusseres, 2 = inneres Schmelzepithel, 3 = Schmelzpulpa, 4 = Zahnpulpa, 5 = Dentin.



Abb. 23 Ausschnitt des ersten Milchmolaren des Kindes Schi bei stärkerer Vergrößerung. Übergang in den Zahnhals. Beachte den Zerfall der Ameloblasten, hingegen intaktes Epithel am Zahnhals. (Aus TÖNDURY, 1956.)

sichtbaren grossen Tropfen besitzen. Auf geeigneten Schnitten ist die tropfige Entmischung des Zytoplasma der degenerierenden Ameloblasten gut zu sehen. Es handelt sich wahrscheinlich um den gleichen Prozess, den wir bereits für die degenerierenden und austropfenden Linsenfasern beschrieben haben.

Dentin und Odontoblasten waren durchwegs normal. Es wurden also nur die Schmelzorgane und von diesen wiederum nur die metabolisch sehr aktiven Ameloblasten von der Schädigung betroffen. Ein Vergleich der Schädigungen des schmelzbildenden Epithels mit den Degenerationsvorgängen an den Linsenfasern zeigt manche Übereinstimmung.

Beide Organe sind epithelialer Herkunft und entwickeln sich ohne Mitbeteiligung von Mesenchym. Die Blutgefässe liegen ausserhalb der Linsenkapsel, bzw. schmiegen sich eng an das äussere Schmelzepithel an, der Stoffaustausch erfolgt also auf indirektem Wege. Beide Organe besitzen, wie wir weiter oben zeigen konnten, einen sehr intensiven Proteinstoffwechsel.

Diesen beiden gemeinsamen Merkmalen steht das unterschiedliche Entwicklungstempo der beiden Organe gegenüber. Die Linsen wachsen in den ersten Wochen nach ihrer Anlage sehr rasch und erreichen bereits vor der Geburt beinahe ihre endgültige Grösse. Wachstum und Differenzierung der Zähne hingegen sind viel langsamere Prozesse. Die Zahnleiste erscheint bei etwa 43 Tage alten Keimlingen, die ersten Anlagen der Schmelzorgane wenig später. Die folgenden Vorgänge erstrecken sich aber über Wochen und Monate. So beginnt die Hartschubstanzbildung an den Schneidezahnanlagen erst zwischen der 20. bis 24. Woche.

Dieses unterschiedliche Entwicklungstempo erklärt meines Erachtens die zeitliche Differenz im Sichtbarwerden der ersten Degenerationszeichen in beiden Organen. Wir nehmen an, dass das Virus so lange unbemerkt bleibt, als Wachstum und Differenzierung einer Organanlage nur langsam vor sich gehen. Eine Sensibilisierung erfolgt in dem Moment, in dem diese beiden Vorgänge an die Zellen Höchstanforderungen stellen.

Die phasenspezifische Reaktionsbereitschaft embryonaler Organe gegenüber dem Rubeolenvirus findet im übrigen ihre Bestätigung in Experimenten über die chemische Beeinflussbarkeit embryonaler Entwicklungsvorgänge bzw. in Ergebnissen der experimentellen Genetik. Ein und derselbe schädigende Faktor kann verschiedene Entwicklungsstörungen bewirken, je nach der Phase, in der er wirkt.

Wir hatten Gelegenheit, die Zähne eines Kindes zu untersuchen, das an den Folgen einer *Epidermolysis bullosa* zugrundegegangen war, einer genbedingten Erkrankung, die in ihrer schweren Form den Tod wenige Wochen nach der Geburt herbeiführt und ausser der Haut auch Derivate der Epidermis, wie die Nägel, Schleimhäute und die Zahnanlagen, befällt. Die Zähne können abnorm sein, eventuell partiell fehlen. Die histologische Untersuchung der Milchzahnanlagen zeigte, dass die Auswirkung des Letalfaktors in die gleiche Phase fällt, in welcher auch das Rubeolenvirus wirksam ist. Die Entwicklung schreitet bis zum Beginn der Hartschubstanzbildung ungestört fort.

Auf dem Höhepunkt der Schmelzaussonderung zerfallen Ameloblasten und Schmelzpulpa, und auch der bereits ausgesonderte Schmelz verfällt einem Resorptionsvorgang. Das äussere Schmelzepithel und im Bereiche des Zahnhalses auch das innere bleiben vom Zerstörungsprozess verschont.

In diesem Zusammenhang werden auch die Befunde an den Epithelien des Labyrinthes verständlich, die wie die Linsen und Schmelzorgane der Zähne ektodermaler Herkunft sind. Die erste Anlage wird schon bei Embryonen der 3. bis 4. Woche als Verdickung der Epidermis im Bereiche des noch nicht geschlossenen Nachhirnbläschens sichtbar. Die Ohrplakode senkt sich zum Grübchen ein und schliesst sich schliesslich zum Ohrbläschen, aus welchem die verschiedenen Abschnitte des häutigen Labyrinthes hervorgehen, ein Prozess, der gegen Ende der 6. Woche beginnt. Die ersten Anzeichen einer geweblichen Differenzierung werden erst im 3. Monat sichtbar. Gleichzeitig kommt es zur Heraussonderung der perilymphatischen Räume und damit zu einer Änderung der Blutzufuhr. Solange die perilymphatischen Räume fehlen, steht die Anlage des Schneckenganges (Ductus cochlearis) mit zahlreichen Blutgefässen in Verbindung. Nach ihrer Ausbildung findet man nur noch unter dem CORTISCHEN Organ ein kleines Gefäss, dagegen besitzt die Stria vascularis ein ausgedehntes arkadenartiges Kapillarnetz. Sie produziert die Endolymphe und besorgt damit auch die Ernährung des CORTISCHEN Organs.

Aus den wenigen Untersuchungen über das anatomische Bild der Innenohrschäden bei Embryopathia rubeolica geht hervor, dass sich Formbildung und die ersten Differenzierungsvorgänge durchaus normal abspielen. Erst sekundär kommt es, wie bei den Linsen und Schmelzorganen der Zähne, zu destruktiven Prozessen, die schliesslich zum Untergang des CORTISCHEN Organs führen. Auf Abb. 27a bis c sind drei Stadien dieses Zerstörungsprozesses dargestellt. In einer ersten Phase findet man lediglich eine verdickte und in Auflösung begriffene Stria vascularis. Infolge der Störung der Absonderung der Endolymphe kommt es weiterhin zur Impression der REISSNERSCHEN Membran, die geknickt ist und mit dem CORTISCHEN Organ verklebt. Das Endstadium ist auf Abb. 27c zu sehen: Die Lichtung des Ductus cochlearis ist verschwunden, die REISSNERSCHE Membran ganz an die seitliche und basale Wand gepresst. Vom CORTISCHEN Organ ist nichts mehr zu sehen.

Erbpathologische Untersuchungen der Innenohren der japanischen Tanzmaus (*Mus bactrianus*), die vollkommen taub sind, haben ganz übereinstimmend ergeben, dass das Labyrinth zur Zeit der Geburt noch ganz intakt ist. Die Schädigungen, die zur völligen Ertaubung der Tiere führen, beginnen erst nach der Geburt und bestehen auch in einer Degeneration der Stria vascularis, die rasch um sich greift. Damit wird die Bildungsstätte der Endolymphe, die für die Ernährung des CORTISCHEN Organs verantwortlich ist, zerstört. Die Degeneration der Zellen des CORTISCHEN Organs ist also auch hier die sekundäre Folge der Auflösung der Stria vascularis.

Gen und Virus zeigen also eine weitgehende Übereinstimmung ihres Wirkungsmechanismus. Sie sind in ihrer Wirkung phasenspezifisch und greifen mit Vor-

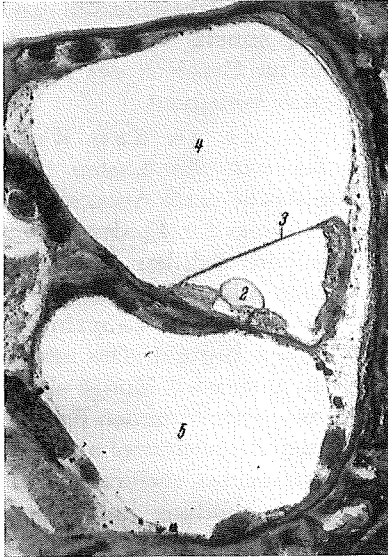
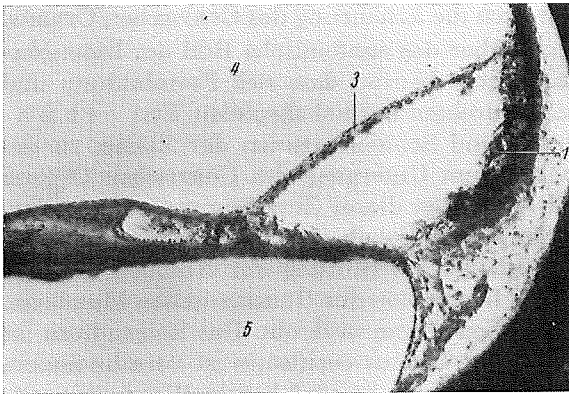


Abb. 27

a Radiärschnitt durch den mittleren Schnecken gang der rechten Cochlea des Kindes Schi; Stria vascularis (1) verdickt, Membrana tectoria (2) gebläht, CORTISches Organ normal differenziert.

3 = REISSNERSche Membran, 4 = Scala vestibuli, 5 = Scala tympani.



b Dasselbe durch den mittleren Schnecken gang links. Beachte die Depression der REISSNERSchen Membran. Atrophie der Stria vascularis. Membrana tectoria und CORTISches Organ kaum mehr zu sehen.



c Schnitt durch Basal- und Mittelwindung der Schnecke des Kindes 571. Bezeichnungen wie bei den andern Bildern. Vom Schnecken gang ist in der Grundwindung nur mehr eine Andeutung zu sehen. REISSNERSche Membran in der Mittelwindung ganz an die Wand gedrückt.

liebe Zellen auf dem Höhepunkt ihrer Aktivität an, indem sie Stoffwechsellvorgänge stören.

Geborene Kinder und Feten, die eine Embryopathia rubeolica durchgemacht haben, zeigen auch Gehirnstörungen, z. B. Microcephalie. Wir sind heute noch weit davon entfernt, den Entstehungsmechanismus dieser Schäden erklären zu können. Es ist aber nicht ausgeschlossen, dass dieser Microcephalie, ähnlich wie der durch Röntgenstrahlen bedingten Form, ein Zerstörungsprozess in der Differenzierungszone früher Stadien zugrundeliegt.

Literaturverzeichnis

- BAMATTER, F.: *Bibl. paediatr.* Nr. 48 (1949).
- BANG, F.: *J. Exp. Med.* 77, 337 (1943).
- BOURQUIN, J. A.: Les malformations du nouveau-né causées par des viroses de la grossesse et plus particulièrement par la rubéole (Embryopathie rubéoleuse). *Diss. Genf* 1948.
- BAWDEN, F. C. und PIRIE, N. W.: *Proc. Roy. Soc. London, Ser. B.* 123, 274 (1937).
- BRACHET, J.: Le rôle des acides nucléiques dans la vie de la cellule et de l'embryon. Paris 1952.
- BUDDINGH, G. J.: The culture and effects of viruses in chick embryo cells. Chap. 3. Ed. by John G. Kidd, Columbia University Press, New York (1950).
- BURNET, F. M.: *Brit. J. Exper. Path.* 21, 147 (1940).
- CAGIANUT, B.: *Zschr. Zellforsch.* 34, 471 (1949).
- EVANS, M. W.: *Med. J. Australia* 34/I, 780 (1947).
- GOTTSCHALK, A.: The initiation of cellular infection by viruses. Part I. Ed. by F. W. Hartmann, F. L. Horsfall and J. G. Kidd. The Blakistan Company, Inc. New York (1954).
- GREGG, N. Me. A.: *Transact. Ophth. Soc. Australia* 3, 35 (1941).
- HAMBURGER, V. und HABEL, K.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 66, 608 (1947).
- HICKS, S. P.: *Amer. J. Roentgenol.* 69, 272 (1953).
- KUNG, L. H.: Histological studies of early chick embryos infected with influenza-A-virus. Thesis (M. A.) Washington University, St. Louis (1948).
- v. MOELLENDORFF, W.: *Zschr. Zellforsch.* 28, 512 (1938).
- OTIS, E. M. und BRENT, R.: *Anat. Rec.* 120, 33 (1954).
- PFAUNDLER, M.: *Zschr. Kinderheilkunde*, 57, 185 (1935).
- RICKENBACHER, J.: *Roux' Arch. Entw. mech.* 145, 387 (1952).
- Die Wirkung des Stilboestrols auf die Keimscheibe des Hühnchens (im Druck, 1956).
- ROBERTSON, G., WILLIAMSON, A. P. und BLATTNER, R. L.: *J. Exper. Zool.* 129, 5 (1955).
- RUGH, R.: *J. Cellul. Comp. Physiol.* 43, Suppl. 1, 39 (1954).
- RUSSELL, L. B. und RUSSELL, W. L.: *J. Cellul. Comp. Physiol.* 43, Suppl. 1, 103 (1954).
- SCHENK, R.: *Roux' Arch. Entw. mech.* 144, 448 (1950).
- SEIDEL, F.: *Naturwissenschaften* 39, 355 (1952).
- *Naturwissenschaften* 39, 553 (1952).
- STANLEY, W. M.: *J. physiol. Chem.* 42, 55 (1938).
- STOCKER, A.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Embryopathia rubeolosa. Über die Wirkung des Rubeolenerregers auf die Zahnentwicklung. *Med. Diss. Zürich* 1951.
- TÖNDURY, G.: *Vjschr. Nat.forsch. Ges. Zürich* 89, 35 (1944).
- *Arch. Julius-Klaus-Stift.* 19, 225, 492 (1944).
- *Helvet. paediatr. acta* 7, 105 (1952a).
- *Geburtsh. u. Frauenhk.* 12, 865 (1952b).

TÖNDURY, G.: Ciba Sympos. 2, 138 (1954).

— Münch. med. Wschr. 97, 1009 (1955).

— Naturwissenschaften 42, 312 (1955).

— Die Embryologie im Dienste der Krankheitsforschung, in K. FR. BAUER: «Ergebnisse der medizinischen Grundlagenforschung.» G. Thieme Verlag, Stuttgart (1956).

TÖNDURY, G. und CAGIANUT, B.: Biol. Rev. 26, 28 (1951).

WESTWOOD, J. C. N.: Brit. J. Exp. Pathol. 33, 610 (1952).

ZAPPERT, J.: Mschr. Kinderhk. 34, 490 (1926).