

Die Missbildung als embryologisches Problem¹

Von

KARL THEILER (Zürich)

(Mit 1 Abbildung im Text)

Von 200 neugeborenen Menschen besitzt mindestens einer eine Missbildung, d. h. eine ernsthafte Veränderung des Körperbaues (MURPHY). Lange Zeit nur mit Abscheu oder Neugier betrachtet, hat mit der Entwicklung der Wissenschaft eine sorgfältigere Untersuchung eingesetzt.

Vor 44 Jahren wies FRANKLIN MALL daraufhin, dass uns die Entstehung missgebildeter Geschöpfe vor allgemeine und grundlegende biologische Probleme stellt, welche mit zwei schon damals bekannten Tatsachen verknüpft sind. Einmal sind Fehlbildungen in gewissen Familien gehäuft, was darauf hindeutet, dass dem Erbgut eine entscheidende Bedeutung zukommt. Andererseits gelang es schon um die Jahrhundertwende, erbesunde Keimlinge von Fischen, Amphibien und Vögeln durch äusserliche Eingriffe, wie z. B. die Einwirkung verschiedener Salzlösungen, zu einer abwegigen Entwicklung zu bringen. Auch das Milieu kann offenbar eine ausschlaggebende Rolle spielen. Die Ursache für die Entstehung von Fehlbildungen muss also in inneren und äusseren Faktoren liegen. So wichtig die Frage nach diesem auslösenden Agens ist, so darf man sich doch nicht mit ihrer Lösung begnügen. Jede Fehlbildung macht uns nämlich auf die normalen Vorgänge aufmerksam, die sich bei der Entwicklung abspielen, und daraus wird wiederum der Mechanismus der Fehlbildung gedeutet. Es ist deshalb nötig, im ersten Abschnitt dieser Ausführungen auf einige Erkenntnisse der normalen Wirbeltierembryologie hinzuweisen. Welche mechanischen und chemischen Prozesse spielen bei der Entwicklung eine Rolle, und welche davon sind für die Formbildung wesentlich? Wie sind die einzelnen Gestaltungsvorgänge miteinander verknüpft? Das sind Probleme, die schon MALL gesehen hat, zu einer Zeit, da man unter dem Einfluss von ROUX noch glaubte, dass beispielsweise die Form der Blutgefässe durch den Druck des darin strömenden Blutes bestimmt werde.

¹) Antrittsvorlesung, gehalten am 8. November 1952 an der Universität Zürich.

Man war damals noch bestrebt, die normale wie die fehlgeleitete Entwicklung auf vorwiegend mechanische Grundlagen zurückzuführen. Mit dem Fortschreiten der Technik war man auf die vollendete Bauweise des Bewegungsapparates aufmerksam geworden. Die Entdeckung der Architektur des Oberschenkelknochens durch CULMANN und v. MEYER, die den genauesten Berechnungen der Ingenieurkunst entspricht, war eine wesentliche Etappe in dieser Erkenntnis. Was war näherliegend, als nun einfach die Funktion selbst als gestaltende Kraft zu betrachten, um auf diese Weise das Werden unseres sinnvollen Baues zu erklären? Für die ersten Entwicklungsschritte reichte diese fragwürdige Theorie allerdings nicht aus, weil die sich teilende Eizelle noch keine Funktion erkennen lässt. Es entsprach nun der streng mathematischen Auffassung von ROUX, dass die Eizelle in immer kleinere Bausteine zerlegt werde, von denen jeder für sich nur noch einen ganz bestimmten Teil des ganzen Organismus liefern könnte. Er dachte also an eine geometrische Aufgliederung in ein Mosaik. Ein Experiment aus dem Jahre 1888 schien diese mosaikartige Entwicklung zu bestätigen: ROUX verwendete die befruchtete Eizelle eines Frosches, die bereits durch die erste Furchungsteilung in zwei symmetrische Zellen zerlegt war. Durch Anstechen mit einer heissen Nadel brachte er die eine zum Absterben, und die andere entwickelte sich zu einem Halbembryo. Die erste Furchungsebene schien also den Embryo bereits definitiv in eine rechte und eine linke Hälfte zu trennen. Es erregte deshalb beträchtliches Aufsehen, als HANS DRIESCH im Jahre 1891 beim Seeigel nicht wie ROUX einen Halbembryo, sondern einen allerdings etwas verkleinerten Ganzembryo erhalten hatte. Der Unterschied bestand im Experiment eigentlich nur darin, dass DRIESCH beide Zellen völlig isolierte, ROUX dagegen nicht. Es scheint, als ob die Verbindung mit der abgetöteten Keimhälfte im Experiment von ROUX den lebenden Teil darüber hinwegtäuscht, dass er nun auch die Aufgabe des Partners übernehmen muss, um ein funktionstüchtiges Ganzes zu liefern. DRIESCH hatte durch sein Experiment eine grundlegende Fähigkeit (wie er sagte: Potenz) der jungen Keimzelle entdeckt: die Möglichkeit, viel mehr aus sich entstehen zu lassen, als im normalen Ablauf nötig wäre. Im Fortschreiten der Entwicklung werden diese Potenzen herabgesetzt. Bald kann nicht mehr der Bauplan ganzer Embryonen, sondern nur derjenige von Organen wiederhergestellt werden, bis schliesslich auch diese Fähigkeit erlischt. Das zeigt, dass die übermässige Gestaltungsfähigkeit der jungen Keimzelle nicht den Sinn hat, eine Erholung von einem Schaden zu ermöglichen, denn die Heilungstendenz sollte im Laufe der Entwicklung zweckmässigerweise vergrössert, nicht verringert werden. Ein junger Säugerkeim ist beispielsweise so geschützt, dass isolierte Schädigungen fast unmöglich sind. Vielmehr handelt es sich hier um einen Grundzug der biologischen Organisation der Entwicklung. Im Experiment von DRIESCH erscheint er allerdings sinnvoll und wird dementsprechend auch als eine Regulation bezeichnet. In andern Fällen ist diese Regulation aber sinnlos und kann zu Doppel- und Mehrfachbildungen führen. Sie äussert sich auch in einer weiteren merkwürdigen Erscheinung. Es kann nämlich gelingen, zwei Organanlagen zur Verschmelzung und zur

Entwicklung eines einzigen, einheitlich gebauten Organs zu bringen. Aus diesen Tatsachen muss man schliessen: der Organisationsplan eines jungen Keimes kann abgeändert oder sogar neu geschaffen werden. Ungenützte Potenzen werden dabei systematisch verwirklicht, in andern Regionen die übliche Entwicklungshöhe dagegen planmässig vermindert.

Wenige Jahre nach dieser Entdeckung wurde die zweite wesentliche Eigentümlichkeit der Entwicklung geschildert. C. HERBST wies 1894/95 darauf hin, dass bei Pflanze und Tier auslösende Reize eine wichtige Rolle für die Formbildung spielen müssen. HERBST spannte zunächst den Rahmen von Reiz und Reaktion sehr weit. Er umfasste die Pflanze, die sich dem Licht entgegenstreckt, ihre Wurzeln, die sich nach der Schwerkraft richten, die Galläpfel, die sich unter dem Einfluss spezifischer Stoffe des Insekts bilden, die Seeigelkeime, die in Lithiumchloridlösung eine merkwürdige Gestalt annehmen und sogar die gerichteten Bewegungen, die manche freie Organismen unter der Wirkung bestimmter Stoffe ausführen. Die Bedeutung der Reize für den Spezialfall der Entwicklung hatte er aber in genialer Weise immer schärfer erfasst, wie schon aus dem Titel des 1901 erschienenen Buches hervorgeht, der lautete: «Formative Reize in der tierischen Ontogenese». Er stand nun mit seiner Ansicht nicht mehr allein. Es war, als ob die Zeit jetzt reif geworden wäre für diese Erkenntnis und nun allenthalben zu ähnlichen Schlüssen führen musste. Gerade als HERBST sein Manuskript zur Post tragen wollte, erhielt er den Bericht des Kollegen SPEMANN, der seine Ansicht durch klare Experimente untermauern konnte. Sie ergaben, dass beim braunen Frosch keine Linse gebildet wird, wenn die Augenanlage die darüberliegende Haut nicht erreicht. Sowie aber der Kontakt zwischen beiden hergestellt wird, formt sich der betreffende Hautabschnitt zu einer Linse um. Es gelingt, auf dem Rücken, dem Bauch und allen möglichen andern Regionen eines Amphibiums Linsen entstehen zu lassen, wenn darunter in einer bestimmten, frühen Entwicklungsphase eine Augenanlage eingepflanzt wird. Diese muss also einen Reiz auf die junge Epidermis ausüben, der sie zur Linsenbildung zwingt. Man weiss heute, dass dieser Reiz chemischer Natur und nicht an das Leben gebunden ist. Dagegen ist die Reaktionsbereitschaft der Epidermis natürlich eine vitale Funktion, die aber nur in einer bestimmten Entwicklungsperiode vorhanden ist und bei ausgewachsenen Tieren fehlt. Man bezeichnet den ganzen Vorgang oft mit einem vom Botaniker PFEFFER (1881) geprägten Fachausdruck als «Induktion der spezifischen Gestalt» und meint damit einen Spezialfall eines formativen Reizes.

Diese einfachen embryologischen Erfahrungen mussten so eingehend gewürdigt werden, weil Normal- und Fehlentwicklung den gleichen Grundgesetzen unterworfen sind. Zusammenfassend muss deshalb auch die Form einer Missbildung zurückzuführen sein auf

1. bestimmte Potenzen,
2. formative Reize,
3. eine gewisse Regulationsfähigkeit des Anlagemusters.

Im folgenden zweiten Abschnitt beschränke ich mich auf die embryologische Untersuchung und Deutung von Missbildungen der Wirbeltiere, speziell der Amphibien, Säuger und des Menschen.

Der Charakter dieser Fehlbildungen ist für jede Entwicklungsstufe des Keimlings typisch. Er ist nicht zufällig und regellos, sondern gesetzmässig. Diese Gesetze sollen nun von Entwicklungsperiode zu Entwicklungsperiode studiert werden.

Die erste Etappe der Entwicklung ist die Furchung der befruchteten Eizelle. Das Material wird dabei, ohne zu wachsen, durch wiederholte Teilungen in immer kleinere Zellen zerlegt. Besonders schön ist dieser Vorgang an Amphibien zu beobachten, wie sie ROUX und später SPERMANN für ihre Experimente verwendet haben. Sie zeigen klar, welcher Typus von Fehlbildungen in diesem frühesten Entwicklungsstadium entstehen kann. Wenn man den Keim genau in der Mittelebene durchschnürt, entstehen identische Zwillinge, eine Missbildung, welche nie Abscheu, sondern höchstens Neugier erweckt. Schnürt man sie dagegen quer durch, dann entsteht aus der dorsalen Hälfte ein normaler Embryo, während aus der ventralen nur eine Dotterkugel entsteht, die sich nicht weiter differenziert. Legt man schliesslich die Durchschnürung schräg an, dann entwickelt sich aus dem einen Abschnitt wieder ein normaler Embryo, aus dem andern dagegen eine Missbildung mit mehr oder weniger grossen Defekten, z. B. ein Tier ohne Kopf. In jedem Falle entsteht also bei völliger Durchschnürung der Keimanlage:

1. Ein Normaltier. Dies erklärt sich aus dem erwähnten Phänomen der Regulation.
2. Ein Partner, der verschieden ausgebildet sein kann. Seine Regulationsfähigkeit schwankt von 0 bis 100 %, je nach der Lage der Trennungsebene.

Daraus muss geschlossen werden, dass nicht alle Bezirke der Keimanlage gleichwertig sind. Durch Überpflanzungsversuche hat sich ergeben, dass eine bestimmte Region eine Art Organisatorwirkung besitzt. Wenn ein genügend grosses Stück davon erhalten bleibt, bildet sich ein ganzer Embryo aus. Ein geringer Defekt des Organisators kann sich ausregulieren, ein grosser nicht mehr. Er führt dann nicht einfach zu einem verkleinerten Embryo, sondern zu einem Wesen, dem einzelne Teile überhaupt fehlen. Wird die Durchschnürung unvollständig angelegt, dann können sich unvollständige Doppelbildungen entwickeln, z. B. zweiköpfige Individuen. Gelten diese Gesetze auch für höhere Wirbeltiere?

Neuerdings hat LUTZ ähnliche Experimente an der Keimanlage der Ente ausgeführt und in ganz analoger Weise Doppelbildungen erhalten. Das Vogelei reguliert sogar noch besser als das Amphibienei, indem sogar Drei- oder Vierfachbildungen erzielt werden konnten. Es scheint, dass im ganzen Wirbeltierreich einschliesslich des Menschen Doppel- und Mehrfachbildungen diesen Mechanismus aufweisen. Demgegenüber tritt wohl die zweite Möglichkeit, nämlich die unvollständige Verschmelzung zweier Anlagen, etwas in den Hintergrund, obschon auch sie experimentell bestätigt werden kann. Sie ist das exakte Gegenstück der Spaltungsversuche, indem auch hier im günstigsten

Fall eine vollkommene Regulation eintritt. MANGOLD und SEIDEL konnten zwei Molcheier zur vollkommenen Verschmelzung bringen, und daraus entstand ein normal gebauter Embryo. Diese Erscheinung ist zwar merkwürdig, hat aber ihre Parallelen in der unbelebten Natur. NEEDHAM hat sie mit der Sammelkristallisation verglichen, indem verschiedene, isolierte Kristalle zu einem einzigen vom gleichen Bau heranwachsen können. Umgekehrt hat auch die Regulation nach einem Defekt physikalische Parallelen: Wenn ein Magnet quer entzweigeschnitten wird, entsteht nicht ein Süd- und ein Nordpol, sondern wieder zwei vollständige Magnetfelder. Man spricht wohl aus diesem Grunde von biologischen Feldern, obschon es bis heute noch nicht gelungen ist, diese Felder eindeutig zu definieren. Der grosse Fortschritt liegt aber darin, dass versucht wird, vitale Erscheinungen auf physikalisch-chemische Grundlagen zu stellen. Damit wird das Tor zu weiterer Forschung offen gehalten.

Die zweite Etappe der Entwicklung des Wirbeltierkeimlings ist charakterisiert durch das Ereignis der Gastrulation. Nachdem das Ausgangsmaterial durch den Furchungsprozess in Hunderte von Zellen zerlegt worden ist, werden diese verlagert. Welche Bedeutung kommt diesem Vorgang zu, der ausnahmslos bei allen Wirbeltieren anzutreffen ist? Einmal handelt es sich dabei um die Erwerbung der Grundform, es ist also eine Gestaltungsbewegung, die die Organanlagen an den ihnen zukommenden Platz verschiebt. Der vorher unsichtbare Bauplan tritt am Ende der Gastrulation deutlich in Erscheinung: Rückenwärts liegt die Anlage des Zentralnervensystems, bauchwärts davon das primitive Achsenskelett, seitlich liegt das Material des Bewegungsapparates. Im fertigen Organismus sollen aber alle diese Organe harmonisch zusammenspielen, was voraussetzt, dass sie miteinander in Beziehung treten müssen. Dazu ist es nötig, dass ihre gegenseitige Lage nicht eine beliebige ist, sondern eine wohl definierte. Dieses Problem löst der Organismus dadurch, dass sie sich nicht unabhängig entwickeln, sondern dass von den einen Organanlagen Reize ausgehen, welche die Entstehung der andern induzieren. Im Bereiche der früher erwähnten Organisatorregion wird das Material in das Innere verlagert und induziert die Entstehung der Medullarplatte, aus der Rückenmark und Gehirn hervorgehen. Da es selbst das Material des Bewegungsapparates enthält, wird auf diese Weise die Lagebeziehung zwischen Nervensystem und Bewegungsapparat geschaffen, welche für die spätere funktionelle Verknüpfung von Wille und Bewegung unerlässlich ist. Die Induktion erscheint aus diesem Grunde als ein sinnreicher Vorgang bei der Normalentwicklung. Sie bildet aber auch den Schlüssel für fehlerhafte Entwicklungen dieser Lebensperiode. Wenn die Unterlagerung unvollständig ist, kann sich kein normales Nervenrohr bilden. Rückenmark und Gehirn werden dabei nicht etwa im Gesamten verkleinert, sondern es fehlen gewisse Abschnitte, z. B. das Vorderhirn. Wir sprechen von Reduktionsstufen des Organs. Eine unvollständige Unterlagerung kann im Experiment z. B. durch eine Behinderung der Gastrulationsbewegung erzielt werden. HOLTFRETER war einer der ersten, welcher menschliche Missbildungen im Lichte dieser Amphibien-

experimente gedeutet hat. Durch Entfernung der Eihüllen und Einlegen der Eier in hypertonsche Salzlösung konnte er bewirken, dass die Gastrulationsbewegung der Amphibien nicht nach innen, sondern nach aussen gerichtet wurde. Dadurch trennte sich das äussere Keimblatt von den übrigen Blättern, weshalb dieses weder Nervensystem noch Sinnesorgane ausbilden konnte, denn es fehlte ihm die notwendige Unterlagerung. Bei nur partiell nach aussen gerichteter Verlagerung entstehen Organdefekte. Das Kopfmesoderm wandert am leichtesten in der falschen Richtung, Kopfdefekte sind deshalb besonders häufig. Die Reduktion der Kopforgane geht oft dahin, dass nur ein einziges, median liegendes Auge entwickelt wird. Dieses Phänomen, das als Zyklopie bezeichnet wird, kann durch die verschiedensten chemisch-physikalischen Störungen hervorgerufen werden, wobei der primäre Angriffspunkt nicht immer die Störung der Unterlagerung ist. Es kann das Induktions- wie das Reaktionssystem direkt betroffen werden, und es ist in vielen Fällen unmöglich, eine Unterscheidung zu treffen, wie es auch oft unmöglich ist, aus der Art einer Missbildung irgendwelche Schlüsse auf die Natur des auslösenden Agens zu ziehen. Das einzige, was aus der Untersuchung mit grosser Sicherheit hervorgeht, ist die Entwicklungsetappe, in welcher sich die Störung zuerst ausgewirkt hat. Diese Etappen sind bei allen Wirbeltieren prinzipiell gleich. Deshalb kann z. B. die Zyklopie, die bei Fischen, Amphibien, Vögeln und Säugetieren wie auch beim Menschen gefunden wird, immer bis zur gleichen Entwicklungsphase zurückverfolgt werden.

Die geschilderte Hemmung des Induktions-Reaktionsgeschehens legt die Frage nahe, ob auch das Gegenteil vorkommt, nämlich eine übermässige Induktion. Was geschieht, wenn ein zweites Induktionssystem in den gleichen Keim eingeführt wird? Die Überpflanzung eines grossen Stückes Organisationsregion in ein gefurchtes Amphibienei lässt eine zweite Keimanlage entstehen. Es stellt sich der gleiche Effekt wie bei den erwähnten Durchschnürungsversuchen ein. Nun gibt es aber Fälle von Missbildungen, in denen nicht ein zweiter, mehr oder weniger rudimentärer Keim auftritt, sondern bei denen in einem sonst völlig entwickelten Organismus an gewissen Stellen Gewebe vorgefunden wird, welches keinerlei Organisation erkennen lässt. Feingeweblich kann es aber trotzdem hochdifferenziert sein. Beispielsweise kann man im Eierstock Geschwülste antreffen, die wohl differenzierte Haare, Haut, Zähne und auch Nervengewebe enthalten, in chaotischem Durcheinander. Diese Bildungen, als Teratome bezeichnet, stellen ein embryologisches Problem dar, das jetzt über 50 Jahre falsch gedeutet worden ist. Die Forschung trug, wie NEDHAM treffend bemerkt, die Brille der Hypothese von BLAND-SUTTON, welche das Teratomegewebe als einen unterdrückten Foetus bezeichnet. Dieses Problem ist inzwischen durch den Versuch gelöst worden. Die Entstehung einer planlosen Gewebemasse kann im Experiment immer dann beobachtet werden, wenn die Induktion nicht durch einen lebenden, sondern einen toten Organisator erfolgt. Den Wert eines toten Organisators besitzen die verschiedensten Stoffe. HOLTFRETER konnte z. B. durch Einpflanzung von gekochter Mäuseleber in einen Molchkeim fünf Innenrohranlagen und ein

zusätzliches merkwürdig geformtes Gehirn induzieren. Wenn man den lebenden Organisator durch irgendwelche toten oder lebenden Gewebe zu ersetzen sucht, geht die Koordination seiner Wirkung verloren. Es entstehen zwar feingeweblich wohl entwickelte Gebilde, aber keine sinnvollen Organsysteme. Man weiss aus Erfahrungen mit Gewebekulturen, dass die mikroskopische Differenzierung nicht an das Bestehen geformter Organe gebunden ist; Form und histologische Differenzierung sind unabhängig. Wenn man diese Tatsachen überblickt, kommt man zum Schluss, dass jedes Teratom durch eine atypische Organisatorwirkung entstehen muss. Im einzelnen kann die Ursache entweder im Organisator selbst liegen, oder es kann im reagierenden Gewebe die Fähigkeit, auf den Induktionsreiz zu antworten, zu spät erloschen sein. Auf keinen Fall kann man aber ein Teratom mit der irreleitenden Vorstellung eines unterdrückten Foetus verbinden.

Gegen Ende der Gastrulation ist das Entwicklungsschicksal der Organe festgelegt und damit beginnt die dritte Etappe der Entwicklung. Das Zentralnervensystem formt sich zunächst als rückenwärts liegende, breite Platte, unterlagert vom primitiven Skelettstab, der Chorda dorsalis, unter welcher wiederum die Anlage des Darmes auftritt. Trotzdem ist der Organismus auch jetzt noch nicht vor einer abwegigen Entwicklung sicher. Häufig vermag sich z. B. die Nervenplatte nicht zum Rohre zu schliessen. Ihre Aufaltung kann sowohl rein mechanisch wie durch Beeinflussung des Stoffwechsels verzögert oder verhindert werden. Wenn das Neuralrohr offen bleibt, vermögen die Wirbelbogen in keinem Fall dieses schützend zu umfassen. Die Ausbildung eines geschlossenen Wirbelkanals ist also von der Gestaltung des Nervensystems abhängig. Derartige Fehlbildungen machen uns auf ein allgemeines Prinzip der Organentwicklung aufmerksam, das als « Gesetz der abhängigen Entwicklung » bezeichnet werden kann. Ihm sind zahlreiche Organe unterworfen. Es setzt voraus, dass sich die Organe in ihrer Entwicklung gegenseitig beeinflussen. Welcher Art ist nun diese Beeinflussung? Die experimentelle Embryologie hat bereits drei verschiedene Möglichkeiten erkannt:

1. Es kann ein chemischer Stimulus eine Entwicklung in Gang bringen. Das bekannteste Beispiel dafür ist die Induktion der Nervenplatte.
2. Die Form eines Organes ist auch von der Gewebeaffinität abhängig. HOLTFRETER beobachtete, dass isolierte Zellen ganz junger Amphibienkeime ziellos umherwandern, bei zufälligem Kontakt sich aber fest aneinanderschmiegen, also eine positive Kontaktaffinität besitzen. Eine negative Kontaktaffinität besteht z. B. zwischen dem inneren und dem äusseren Keimblatt, eine positive zwischen dem mittleren und dem inneren oder äusseren Blatt. Die Affinität von Zellverbänden spielt sicher bei der Formgestaltung eine Rolle.
3. Schliesslich existiert auch eine mechanische Beeinflussung, wenn sie auch ursprünglich stark überschätzt worden ist. Man nimmt aber heute noch an, dass z. B. die Ausgestaltung des Hirnschädels vom Wachstums-

druck des Gehirnes abhängig sei und findet diese Ansicht bei der Untersuchung hirnloser Wesen bestätigt.

Das Problem der abhängigen Entwicklung wird beim Studium des Mechanismus von Defektbildungen immer wieder aufgeworfen, da man bestrebt ist, die primäre Schädigung zu finden und diese von einer blossen Folge zu unterscheiden. Deshalb verdienen die formativen Reize, die bei der Entwicklung der Amphibien festgestellt worden sind, unser besonderes Interesse. Der Zeitpunkt, in dem diese wirksam sind, ist verschieden. Durch die zeitliche Abstufung ergeben sich ganze Reaktionsketten. Man spricht in diesem Sinne von einem «Stammbaum der Induktoren». Zu Beginn steht die bei der Gastrulation erwähnte Unterlagerung, welche zur Bildung einer Nervenplatte führt, an welcher ein Kopf- und ein Rumpfabschnitt unterschieden werden. Die bekannteste Induktionskette befindet sich im Kopfabschnitt und führt über Mittelhirn-Auge-Linse zur Hornhaut. Diese Anlagen treten nacheinander in Erscheinung und sind voneinander abhängig. Als Beispiel soll ein Kettenglied herausgegriffen werden: die Entstehung der Linsenanlage, da sie als erste von SPEMANN experimentell abgeklärt wurde (Abb. 1).

Die Linsenbildung scheint sich im ganzen Wirbeltierreich auf die gleiche Art abzuspielen. Wenn nun dieses Geschehen immer die gleiche Form annimmt, ist dann auch seine Physiologie die gleiche? Bei der Prüfung dieser Frage muss man sich zunächst erinnern, dass die Linseninduktion von HERBST vor über 50 Jahren auf Grund rein formaler Überlegungen postuliert worden ist. Er bewies vorwiegend mit Hilfe spontaner Missbildungen, wie z. B. der Zyklopie, dass die Linse in Abhängigkeit vom Augenbecher entsteht. Erst nachher wurde seine Annahme durch das Experiment für den Spezialfall der Amphibienentwicklung bestätigt. In neuerer Zeit gelingt es nun, den Beweis durch indirekte Experimente auch bei Säugetieren zu führen. Mechanische Eingriffe sind beim Säugerkeim schwierig. Deshalb gewinnt eine neue Arbeitsrichtung immer mehr Bedeutung: das Studium erblicher Schädigungen. Bereits liegen einige entwicklungsphysiologische Ergebnisse vor.

Als erstes sei die Entwicklung der sogenannten Anophthalmiemäuse angeführt, die von CHASE als reiner Stamm herausgezüchtet wurden. Diese Mäuse entwickeln sich bis ungefähr zum 10. Embryonaltag normal. Von diesem Zeitpunkt an bleibt die Augenblase in ihrer Entwicklung zurück. Meistens wird die überliegende Haut nicht erreicht, und es entsteht keine Linse. Manchmal kann jedoch der Kontakt noch erfolgen, und es entsteht eine Linse. Das zeigt, dass die Linsenbildung nicht etwa primär schon durch die genetische Konstitution der in Frage kommenden Zellen gehemmt ist. Das Fehlen der Linse ist vielmehr auf den mangelnden Induktionsreiz zurückzuführen. Es besteht eine vollkommene Analogie zu dem Versuch von SPEMANN aus dem Jahre 1905: Bei partieller Entfernung des Augenbeckers vermögen sich Mesodermzellen zwischen den verbliebenen Rest und die Epidermis zu schieben. «Sie fangen», wie SPEMANN sagte, «den induzierenden Reiz ab, ohne selbst zu reagieren.» Der Augenbecher selbst bleibt dabei auch später immer zu klein,

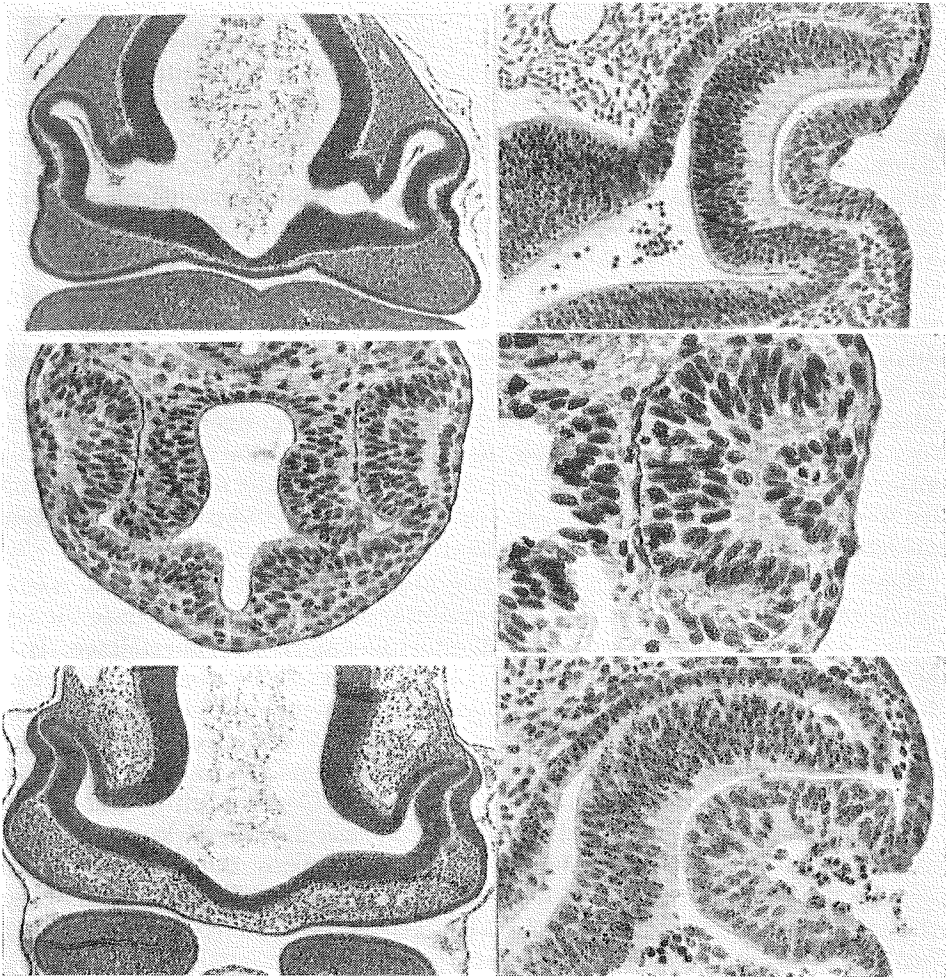


Abb. 1 Die ersten Stadien der Linsenbildung beim Menschen (obere waagrechte Reihe), Amphibium (*Pleurodeles*, mittlere Reihe), Säugetier (Meerschweinchen, untere Reihe). Links ist das jüngere Stadium in schwacher, rechts das ältere in stärkerer Vergrößerung wiedergegeben.

da von der Linse wieder rückwirkend ein wachstumsfördernder Reiz auf den Augenbecher ausgeht. Frühzeitig linsenlose Augen sind deshalb immer zu klein.

Als weiteres Beispiel sei die Entwicklung der Niere erwähnt. Sie besteht aus zwei Anteilen: dem harnbereitenden Apparat, den man als «Harnfabrik» bezeichnen könnte, und den ableitenden Abflusswegen, dem Kanalsystem. Das Kanalsystem entsteht als Knospe aus dem vorbestehenden Gang einer primitiven, nur embryonal tätigen Niere. Diese Knospe wächst aus und zweigt

sich auf, bis sie den Anschluss an das harnbereitende Gewebe gefunden hat. Versuche an Hühnchenembryonen haben ergeben, dass sich der Produktionsapparat nicht entwickelt, wenn der Anschluss an die Ableitungswege ausbleibt. Es bedarf also offenbar eines formativen Reizes, der vom Kanalsystem ausgeht. Genau das gleiche Verhalten konnte neuerdings bei einem kurzschwänzigen Mäusestamm festgestellt werden. Bei diesem wird durch einen Erbfaktor (*Sd*) die Aufzweigung der Knospe des Abflusssystems oft so stark gehemmt, dass nur ein kleiner oder überhaupt kein Produktionsapparat entstehen kann, die Nieren fehlen oder sind abnorm klein.

Als drittes Beispiel soll auf die Bildung der Wirbel hingewiesen werden. Diese erfolgt in Anlehnung an ein primitives Stützskelett, die Chorda dorsalis. Wenn sie bei Amphibien in einem frühen Stadium entfernt wird, verschmelzen die Wirbel zu einem Block. Ähnliche Erscheinungen kann man auch bei chordalosen Mäusen beobachten, sofern der Defekt im richtigen Zeitpunkt eintritt. Die Chorda scheint daneben auch als Sammellinie für das zunächst seitlich liegende Wirbelmaterial wirken zu können. Fällt sie sehr frühzeitig aus, wie bei homozygoten *Sd*-Tieren, dann bleiben die Anlagen seitlich liegen, verknoorpeln an Ort und Stelle, und damit entstehen Spaltwirbel.

Nahe verwandt mit der abhängigen Entwicklung ist eine noch wenig erforschte Eigentümlichkeit der Gewebedifferenzierung. Man könnte sie als «Gesetz der minimalen Materialmenge» bezeichnen. Beispielsweise kann sich der Kiemenknorpel nur entwickeln, wenn eine gewisse Menge des Bildungsmaterials (des sogenannten Ektomesenchyms) beisammen liegt. Ist die Zellmasse zu klein, dann tritt keine Verknoorpelung ein. Wenn sich bei genügendem Material ein Knorpelkeim bilden kann, wird dadurch die weitere Verknoorpelung angeregt, wie in der Gewebekultur festgestellt werden kann (FISCHER). Neuerdings hat GRÜNEBERG die Auswirkung des Erbfaktors *undulat* bei der Maus daraufhin untersucht. Bei dieser Mutation wird die Verknoorpelung eines Schulterblattfortsatzes verhindert, indem offenbar die Minimalgrösse nicht erreicht wird. Der betreffende Knorpelvorsprung wird dabei durch ein Ligament ersetzt.

Bei der Maus sind mehrere Erbfaktoren bekannt, welche eine sehr auffallende Kurzschwänzigkeit hervorrufen. Sie zeigen deutlich ein weiteres, allgemeines Charakteristikum der Organbildung. Die Organe wachsen nicht kontinuierlich, sondern zeigen zu einem spezifischen Zeitpunkt ein maximales Entwicklungstempo. Diese Entwicklungsphase ist für jedes einzelne Organ typisch. Gleichzeitig besteht gewöhnlich eine grosse Empfindlichkeit gegenüber Schädigungen chemischer oder physikalischer Art. Man spricht von der *sensiblen Phase*. Sie dauert für die Schwanzentwicklung der Maus vom 9. bis zum 10. Embryonaltag. In diesem Zeitpunkt manifestieren sich einige Erbfaktoren, welche direkt Kurzschwänzigkeit hervorrufen. Es ist aber auch gelungen, durch Röntgenbestrahlung in derselben Entwicklungsetappe Kurzschwänzigkeit hervorzurufen. Dabei darf man sich nicht vorstellen, dass durch die Bestrahlung etwa die gleiche Mutation erzeugt werde. Sie wirkt vielmehr

als unspezifisches Agens, das nur darum einen typischen Effekt hat, weil es die sensible Phase trifft.

Die erwähnten Beispiele aus der Säugetiergenetik liessen sich noch erheblich vermehren und in zehn Jahren wird ihre Anzahl bedeutend grösser sein. In einzelnen Fällen werden die embryologischen Grundlagen wieder so klar zutage treten, und in einigen werden sich neue Lösungen entwicklungsphysiologischer Probleme ergeben. Rückschauend sind im Gebäude der kausalen Entwicklungslehre erst die Grundsteine gelegt. Die weitere Arbeit soll mit dem schönen Vergleich von HANS SPEMANN als diejenige eines Archäologen bezeichnet werden, der versucht, aus Trümmern ein Götterbildnis herzustellen. Er geht nicht von irgendeiner Idee aus, wie dieses aussehen wird, sondern untersucht jedes Detail der steinernen Fragmente, und die Bruchflächen sind ihm heilig.

Literatur

- BLAND-SUTTON, J.: «Tumours, Innocent and Malignant». London 1922.
 CHASE, H. B. and CHASE, E. B.: J. Morph. 68, 279, 1941.
 DRIESCH, H.: Z. wiss. Zool. 53, 160, 1891.
 FISCHER, A.: Roux' Archiv 125, 203, 1931.
 GLUECKSOHN, S.: Genetics 28, 341, 1943.
 GRÜNEBERG, H.: J. Genetics 50, 142, 1950.
 HERBST, C.: Biol. Zbl. 14/15, 1894/95.
 — «Formative Reize in der tierischen Ontogenese». Leipzig 1901.
 HOLTGRETER, J.: Ges. f. Morph. und Physiol. München 42, 78, 1933.
 — Naturwissenschaften 21, 766, 1933.
 — Arch. f. exp. Zellforschung 23, 169, 1939.
 LUTZ, H.: Arch. d'Anat. micr. et de la Morph. exp. 38, 79, 1949.
 MANGOLD, O. und SEIDEL, F.: Roux' Archiv 111, 593, 1927.
 v. MEYER, G. H.: «Die Architektur der Spongiosa». Reichert-Du Bois-Reymonds Archiv, 1867.
 MURPHY, D. P.: «Congenital Malformations». Philadelphia 1947.
 NEEDHAM, J.: «Biochemistry and Morphogenesis». Cambridge 1950.
 PFEFFER, W.: «Pflanzenphysiologie» 2, 163, 1881.
 ROUX, W.: «Gesammelte Abhandlungen» 2, 419, 188.
 SPEMANN, H.: Verh. Anat. Ges., 15. Verslg., S. 61, 1901.
 — Zool. Anz. 28, 419, 1905.
 — «Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung». Berlin 1936.