

Überreife der Eier als kausaler Faktor bei der Entstehung von Mehrfachbildungen und Teratomen.

Mit einer Tafel (V) und 3 Textfiguren.

Von

Emil Witschi.

In der Festschrift für Friedrich Zschokke (1920) habe ich über einige vielarmige Fröschechen berichtet, die ich bei experimentellen Arbeiten zufällig erhalten hatte¹⁾. Sie entstanden in einer Kultur aus überreifen Eiern, die bei maximaler Temperatur gehalten worden war. Es blieb unentschieden, ob das Resultat vorwiegend dem einen oder dem andern der beiden Experimentalfaktoren zuzuschreiben sei. Dagegen handelte es sich sicher nicht um eine sogenannte Keimesvariation, d. h. von Vorfahren ererbte Eigenschaft. Denn unter den zahlreichen Geschwistern, welche bei normaler Temperatur aufgezogen worden waren, kam keine entsprechende Mehrfachbildung vor.

Um die noch offene Alternative zu entscheiden, experimentierte ich nochmals im Frühjahr 1921 mit überreifen Froscheiern, schaltete jedoch den Hitzefaktor aus. Ich liess einen Teil der Eier und Embryonen sich bei optimaler Temperatur, d. i. zwischen 16—21°, entwickeln (Kultur H₂₀). Normal, den natürlichen Verhältnissen entsprechend, ist allerdings erst eine Temperatur unter 12°. Darum hielt ich auch eine parallele Kälteserie (Kultur H₁₁).

Mehrfachbildungen resultierten aus beiden Kulturen, jedoch war der Prozentsatz in der Wärme viel höher, als in der Kälte.

Entsprechend dem gewählten starken Grade der Überreife waren diesmal die Missbildungen von sehr mannigfaltiger Natur. Wiederum traten mehrarmige Fröschechen auf, so dass die Überreife endgültig als Ursache der Polymelie nachgewiesen ist. Ausserdem traten in einer der Kulturen (G₂₀) auch Tiere mit überzähligen Hinterbeinen auf.²⁾

¹⁾ E. Witschi: Ueber merogenetische Entwicklung äquipotentieller Fragmente. Festschr. 60. Gebtg. Friedr. Zschokke, Basel, 1920.

²⁾ Auch in diesem Frühjahr (1922) erhielt ich aus überreifen Eiern eine grössere Anzahl Fröschechen mit überzähligen Armen und Beinen.

Tiefgreifendere Missbildungen konnten an schlüpfreifen und eben geschlüpften Larven beobachtet werden. Die einfachsten sind symmetrische Doppelbildungen. Die Verdoppelung beginnt ausnahmslos am Vorderende. In einem Fall — der in Fig. 1 der Tafel V abgebildet ist¹⁾ — reicht sie auf der Rückenseite bis nahe an die Schwanzspitze. In anderen zahlreicheren Fällen ist nur der vordere Teil des Kopfes verdoppelt. Oft ist der eine Zwillings- teil kleiner als der andere. Er wird dann vom stärkeren zur Seite gedrängt (Fig. 2). In diesen Fällen scheint eine Grössendifferenz schon in der ersten Anlage bestanden zu haben. Bei der weiteren Entwicklung kann bequem verfolgt werden, wie der kleinere Teil immer mehr im relativen Verhältnis zurückbleibt, verdrängt und schliesslich vom grösseren umwachsen wird. Solche Formen bilden den Übergang von den Doppelbildungen zu den parasitären Miss- bildungen.

In der Regel sind die Grössendifferenzen zwischen den Teilen der Mehrfachbildungen von Anfang an sehr beträchtliche. Der Parasit liegt dann häufig so, wie die Figuren 3 und 4 darstellen. Der Vorderteil ist mit dem Rumpf des Trägers verwachsen und davon in einem rechten oder stumpfen Winkel abgebogen. Rücken und Schwanz ziehen sich lateral am Schwanz des Trägers entlang. Solche Parasiten sind stark reduziert. Nur selten sind noch Mund und Saugnäpfe, häufiger Kiemenrudimente vorhanden. Bei einem weiter gezüchteten derartigen Monstrum konnten etwa zehn Tage später aktive Atembewegungen am Parasiten beobachtet werden.

Gelegentlich kommt es vor, dass an ein und demselben Träger mehrere Parasiten sitzen. Sie sind um so reduzierter, je weiter nach hinten sie angeheftet sind (Fig. 5).

Schliesslich gibt es Fälle, wo der Parasit, ein vollkommener Amorphus, nur noch aus formlosen Gewebswucherungen besteht (Figg. 5 und 7).

Zur Frage der kausalen Genese dieser Missbildungen habe ich schon in der erwähnten Festschrift dargetan, dass von Superregenerationsprozessen unmöglich die Rede sein kann. Nicht nur, weil keine „Wiedererzeugung“ stattfindet. Es ist auch mit Sicherheit auszuschliessen, dass Wunden, Brüche, Schnürungen oder ähnliche Faktoren im Spiele sind.

Um das Problem weiter zu klären, habe ich in diesem Jahre zum dritten Male Überreife-Versuche angesetzt und meine Auf- merksamkeit vorwiegend den ersten Entwicklungsvorgängen am

¹⁾ Die Abbildungen wurden von Fr. Frieda Böhning gezeichnet.

Ei zugewendet. *Das überreife Ei ist als ein im Absterben begriffenes zu betrachten.* Das geht auch aus dem Experiment mit dem Weibchen Y hervor. Als es zum Versuch gewählt wurde, befand es sich in Kopulation. Auf operativem Wege wurden einem Uterus ungefähr 300 Eier entnommen und künstlich besamt. Es entwickelten sich daraus ungefähr 280 Larven; die Sterblichkeit der Eier und Embryonen betrug also nur 7%. Vier Tage später wurden auf dem gleichen Wege über 450 Eier entnommen. Davon starben 147 oder ca. 33%. Vom Rest mussten 103 oder 23% Krüppel fixiert werden und nur 208 geschlüpfte Larven, die grösstenteils auch mit Missbildungen behaftet waren, konnten weitergezüchtet werden. Zur Metamorphose gelangten 162 Tiere. Als schliesslich 6 Tage nach der ersten Operation das Weibchen getötet wurde, zeigte es sich, dass sämtliche noch in den Uteri zurückgebliebenen Eier abgestorben waren.

Das Uterusei ist demnach keine ruhende Zelle, so sehr man auch bezüglich seines Kernes — der tagelang auf dem Stadium der zweiten Reifungsspindel-Metaphase verharret — diesen Eindruck erhalten könnte. Es nehmen in ihm bestimmte Prozesse chemischer Natur ihren Verlauf, die in ihren aufeinanderfolgenden Phasen sich als Vorreife, Reife, Überreife und Degeneration des Eies äussern.

Es erhebt sich die Frage nach der Natur dieser Vorgänge und ihrer Lokalisation im Kern oder im Plasma. Mikroskopisch sind hier wie dort Veränderungen festzustellen. Für die Mehrzahl der Missbildungen scheinen nur die plasmatischen als Ursache in Betracht zu fallen. Da geeignete Untersuchungen nicht vorliegen, dürfte es angezeigt sein, sich vorläufig aller Vermutungen über die chemische Natur der Reifeprozesse zu enthalten. Das kann hier um so leichter geschehen, als sie doch nur mittelbar als teratogenetische Faktoren wirken. Die unmittelbaren Ursachen der oben beschriebenen Missbildungen jedoch lernen wir beim Studium von Furchung, Gastrulation und Neurulabildung am überreifen Ei kennen.

Im folgenden beschränke ich mich wiederum auf die Schilderung der Verhältnisse, die bei der Betrachtung der lebenden Objekte wahrgenommen werden können. Über die Untersuchungen nach Schnittserien soll in einer ausführlichen Arbeit berichtet werden.

Die Eier der normalreifen Serie Y' entwickelten sich in typischer Weise. Die beiden ersten Furchungsebenen schneiden sich rechtwinklig und stehen senkrecht, die dritte liegt wagrecht. Die letzte sondert vier animale Zellen des oberen Eipoles von vier vegetativen des unteren Poles. Die ersteren sind etwas kleiner als die letzteren und können darum als Mikromeren bezeichnet

werden. Sie sind aber doch so gross, dass bei polarer Betrachtung die Makromeren von ihnen annähernd verdeckt werden (vgl. nebenstehende Fig. A, Stadium a.) Noch vollkommener verdecken nach der vierten Furchungsteilung die acht animalen Zellen die acht vegetativen. (Fig. A, Stadium b.)

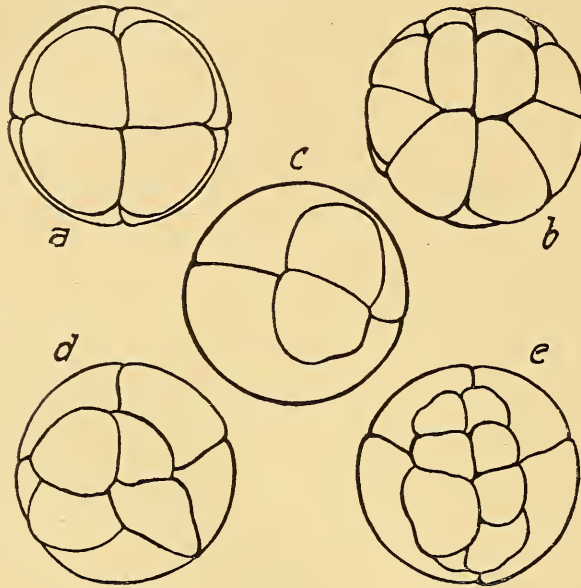


Fig. A.

Fig. A. Furchungsstadien. a, b, normale Achter- und Sechzehnerstadien (Y'); d, e, entsprechende Überreifestadien (Y''); c, Vierzellenstadium stark überreifer Eier (Y'').

Die Eier der Überreife-Serie (Y'') zeigen gegenüber diesem typischen Furchungsverlauf starke Abweichungen. Beginnen wir mit der geringfügigsten Modifikation, so sehen wir die zwei ersten Teilungen ganz normal verlaufen. Die dritte horizontale Furche jedoch schneidet sehr hoch durch. Infolgedessen sind die Mikromeren der Überreife-Eier viel kleiner als normal (Fig. A, d, e). Bei stärker veränderten Eiern ist die Reihenfolge, in der die Furchungsebenen auftreten, abgeändert. Die erste Furche steht noch senkrecht, die zweite aber bereits horizontal, so dass nur zwei Mikromeren abgeschnürt werden (Fig. A, c). Die weitere Entwicklung gestaltet sich recht kompliziert. Die Makromeren schnüren zunächst noch ein zweites Mikromerenpaar ab, bevor das erste sich teilt. Bei stark überreifen Eiern bleibt die Furchung zunächst

häufig auf den animalen Eiteil beschränkt, weil die Meridional-furchen nur sehr langsam nach dem vegetativen Pol zu fortschreiten. Schliesslich gibt es Fälle, die uns aber hier weniger interessieren, in denen die Furchung ganz pathologisch, als sogenannte Barok-furchung verläuft, wie schon von *Oskar Hertwig*¹⁾ beschrieben wurde. Vielleicht spielt auch gelegentlich Polyspermie herein. Das mag der Fall sein, wenn mehrpolige Teilungsspindeln auftreten und infolgedessen die erste Teilung schon drei, vier oder mehr Blastomeren liefert.

Diese charakteristischen Änderungen des Furchungsprozesses können zusammengefasst betrachtet werden als eine progressive Zunahme der Trägheit des Plasmas bis zu seiner schliesslichen Teilungsunfähigkeit.

Auf dem Morula- und Gastrulastadium kommen insbesondere allerhand Unregelmässigkeiten der Überreifeschädigung zur Beobachtung. Fast immer ist festzustellen, dass der vegetative Teil in der Entwicklung stark zurückbleibt. Oft findet man jedoch auch ganze Sektoren, welche sich bis zum oberen Pol ausdehnen können, oder auch unregelmässig begrenzte Teile der animalen Seite lange Zeit ungefurcht (Fig. B). Wenn sie sich dann schliesslich noch teilen, so entstehen Zellhaufen, die nur lockere Gewebspfropfen zwischen dem anscheinend normalen Morulaepiderm bilden. Später beginnen sie abzubröckeln und werden wohl auch vom angrenzenden gesunden Gewebe aktiv abgestossen. Schon auf diesem Stadium können also die entwicklungsfähigen Teile des Keimes in mehr oder weniger getrennte Bezirke aufgeteilt sein.

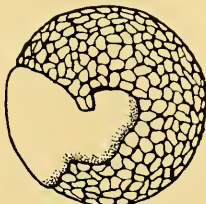


Fig. B.

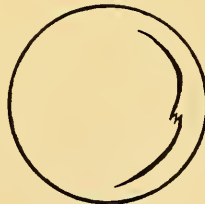


Fig. C.

Fig. B. Morula mit ungefurcht gebliebenem Sektor (Y'').

Fig. C. Doppelte Urmundbildung (Y'').

Durchgehend sind die Morulazellen stärker abgerundet als normal, was darauf hinweist, dass sie nur locker miteinander verbunden sind.

¹⁾ *O. Hertwig*: Urmund und Spina bifida, Arch. f. mikr. Anatomie, 39; 1892.

Von grösster teratogenetischer Bedeutung erweisen sich die Vorgänge bei der Gastrulation und der Medullarrohrbildung. Bei der Gastrulation bemerkt man auffallende Unregelmässigkeiten hinsichtlich der Bildung der Urmundlippe (Fig. C). Statt einer schwachbogigen Falte treten lange Rinnen auf, die oft mehrfach gekrümmt sind. Man kann das wohl als multiple Urmundanlage bezeichnen und offenbar haben wir hier das früheste Stadium der Doppelmissbildungen vorliegend. Die Weiterentwicklung solcher Keime verläuft nur sehr langsam und viele Embryonen sterben ab.

Wie O. Hertwig (a. a. O.) beschrieben hat, kann durch unvollständige Gastrulation Spina bifida entstehen. Häufig wird das Zusammenrücken der Medullarwülste auch durch herausquellendes degenerierendes Material verhindert. Eigentliche Doppelbildungen, wie sie oben beschrieben wurden, scheinen auf diesem Stadium aber nicht mehr zu entstehen.

Die Beobachtungen an den jüngsten Entwicklungsstadien der überreifen Eier lassen demnach in folgenden zwei Erscheinungen die Ursache für die Entstehung der Mehrfachbildungen erkennen.

1. Die Zellverbände sind gelockert und es besteht darum die Neigung zur selbständigen Entwicklung einzelner Zellen oder Keimgebiete.

2. Diese separatistischen Tendenzen werden weiterhin dadurch gefördert, dass nicht alle Teile des Eies durch die Überreife gleich stark geschädigt werden. Infolge davon wird der Keim häufig durch Stränge degenerierenden Gewebes in mehrere lebenskräftige Teile zerlegt.

Die unmittelbare Ursache der Überreife-Missbildungen besteht also stets in einer Störung oder gänzlichen Aufhebung des Zusammenhanges und der gegenseitigen Kontrolle von Keimteilen. Die isolierten Partien entwickeln sich ähnlich wie die von Spemann, Tornier u. a. durch Schnürung abgespaltenen Blastomeren oder Keimteile. Je grösser ein zusammenhängender Teil ist, desto stärker offenbart sich im allgemeinen eine Tendenz zur Bildung eines ganzen Embryos. Kleinere Stücke geraten jedoch später unter den Einfluss des Hauptteiles. Ihr Wachstum wird durch diesen gehemmt und in manchen Fällen erfolgt schliesslich eine vollständige Resorption.

Nur kurz erwähnt seien hier zum Schluss die Fälle, welche für die allgemeine Pathologie von grösserem Interesse sein dürften. Es kommt nämlich vor, dass entweder der ganze Embryo nur noch aus einem formlosen, aber kräftig flimmernden Haufen von Zellen und Zellgruppen besteht, oder dass derartige Bezirke in einem auch sonst stark pathologisch veränderten Körper eingesprengt sind (Taf. V. Fig. 6). Im letzteren Fall breiten sich die Wucherungen

immer weiter aus. Es beginnt ein ganz ungeregeltes Wachsen; dicke Wülste sprossen hervor und dazwischen liegen klaffende Risse. Zunächst wird das Wachstum der Embryonen und Larven stark gehemmt. Der Kopf bleibt meist klein und unförmig; es sprossen keine Kiemen hervor, der Schwanz bleibt kurz und der Leib ist stark aufgetrieben. Infolge der starken Flimmerung rotieren die Embryonen sehr rasch in ihren Gallerthüllen. Da die Entartung der Gewebe immer weiter um sich greift, gehen solche Larven recht bald zugrunde.

Es scheinen mir die hier in Kürze dargestellten Überreife-Experimente geeignet, zur Lösung bestimmter und zum Teil sehr aktueller Probleme aus der Pathologie des Menschen beizutragen. Die kausale Genese der menschlichen Mehrfachbildungen und kongenitalen Teratome ist heute noch sozusagen in ein vollkommenes Dunkel gehüllt. Sicher sind nur eine eng beschränkte Zahl von rein hereditärer Natur, und nur wenige charakteristische Fälle können auf Verwicklung und Verwachsung mit dem Amnion zurückgeführt werden. Die Experimentalfaktoren jedoch, die bisher dem Biologen die willkürliche Erzeugung von Doppelbildungen gestatteten, kommen alle als direkte Ursachen nicht in Betracht. Denn der menschliche Keim ist während der kritischen Entwicklungsstadien sozusagen vollkommen geschützt vor mechanischen und thermischen Störungen und auch die tonischen und chemischen Schwankungen des Milieus sind wahrscheinlich geringfügige. Die Überreife-Experimente, deren Kausalzusammenhänge ja viel komplizierter sind als etwa die eines Spemannschen Durchschnürungsversuchs, erhalten ihre besondere Bedeutung durch den Umstand, dass hier ein Faktor wirksam ist, der auch als Ursache menschlicher Missbildungen in Betracht fallen kann.

Aus unseren Experimenten ergeben sich interessante Vergleichspunkte mit denen von *Ch. Stockard* an Fischen. Durch Verminderung des Sauerstoffes wurde die Furchung zum Stillstand gebracht. Wenn sie nach einiger Zeit durch erneute Sauerstoffzufuhr wieder in Gang gesetzt wurde, bildeten sich akzessorische Urmundeinstülpungen und es entstanden, ähnlich wie hier beschrieben wurde, Doppelmissbildungen. *Stockard* zögert nicht, diese Ergebnisse für die Erklärung der bekannten normalen Polyembryonie des Armadills (Gürteltier) zu verwerten.¹⁾ Gewiss ist bei Analogieschlüssen von den dotterreichen Eiern der Fische und Amphibien auf die von Säugern stets Zurückhaltung geboten. Die Überreifemissbildungen der Froschembryonen, mit ihrer

¹⁾ *Stockard, Ch.* A probable explanation of polyembryony in the armadillo. *American Naturalist* 55, 1921.

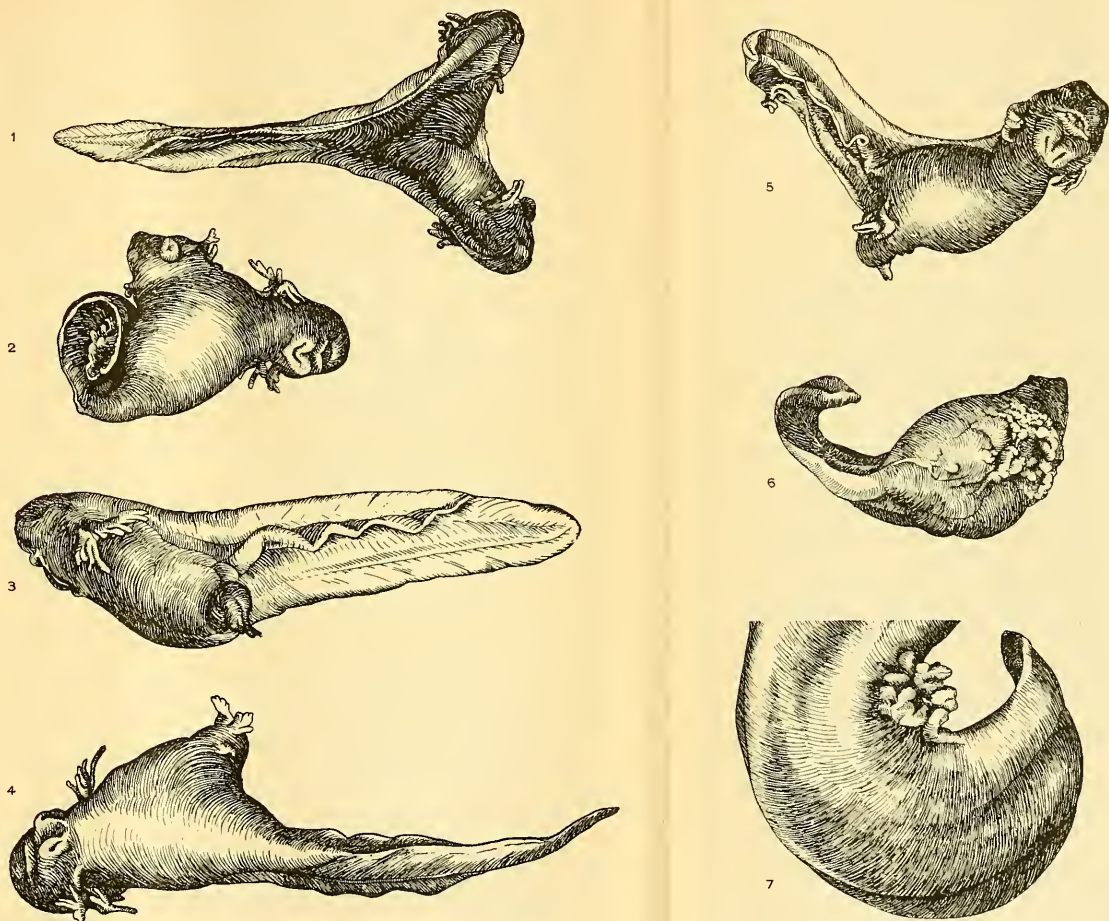
kontinuierlichen Reihe von der symmetrischen Duplicitas anterior bis zum Amorphus und zur Geschwürbildung zeigen jedoch eine so weitgehende Ähnlichkeit mit den menschlichen Missbildungen, dass der Schluss auf gleiche Ursachen sich geradezu aufdrängt. Durch Experimente an Säugetieren wird es hoffentlich gelingen, endgültige Aufklärung zu bekommen.

Berlin-Dahlem, im Juni 1922.

Erklärung zur Tafel V.

- Fig. 1. Symmetrische Doppelbildung, Dorsalansicht (Nr. 1, H_{20}).
- Fig. 2. Unsymmetrische Doppelbildung; der verdrängte rechtsseitige Kopf ist mangelhaft ausgebildet, mit rudimentären Kiemen und einer unpaaren Spinndrüse. Ventralansicht (Nr. 16, H_{20}).
- Fig. 3, 4. Lateral- und Ventralansicht einer Larve mit einem Parasiten (Nr. 3, H_{20}).
- Fig. 5. Larve mit mehreren Parasiten in verschiedenartiger Ausbildung (Nr. 19, H_{20}).
- Fig. 6. Ventralansicht einer Larve mit reduziertem Kopf und geschwürartiger Gewebsentartung namentlich in der Brustgegend (Nr. 20, H_{20}).
- Fig. 7. Amorphe Wucherung auf dem Schwanz einer sonst normalen Larve (Nr. 64, H_{20}).

Manuskript eingegangen 22. Juli 1922.



ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Verhandlungen der Naturforschenden Gesellschaft zu Basel](#)

Jahr/Year: 1922-1923

Band/Volume: [34_1922-1923](#)

Autor(en)/Author(s): Witschi Emil

Artikel/Article: [Überreife der Eier als kausaler Faktor bei der Entstehung von Mehrfachbildungen und Teratomen 33-40](#)