

Pränatale Entwicklungsstörungen und ihre Ursachen

Hans Stengel

Artikel eingegangen am 8. Juli 1970

Zusammenfassung

Die Belastung des Organismus durch exogene und endogene Faktoren nimmt durch die Fortschritte der Technik und der Medizin ständig zu. Auch der menschliche Keim ist den verschiedensten Einflüssen direkt oder indirekt ausgesetzt. Besonders die frühe Entwicklungsphase, in der die Differenzierung spezieller Organanlagen einsetzt, ist gegenüber Schädigungen sehr empfindlich. Irreparable Störungen während der intrauterinen Entwicklung beruhen meist auf der Wechselwirkung verschiedener Einflüsse. Es gibt angeborene Fehlbildungen, die vorwiegend durch genetische Faktoren verursacht werden (Genopathien), und solche, die weitgehend auf Umweltfaktoren beruhen (Phänopathien). Es ist unter anderem Aufgabe der Präventivmedizin, alles zu unternehmen, um mögliche Gefahren von dem werdenden Leben fernzuhalten. In der vorliegenden Übersicht werden einige Einsichten und Erkenntnisse über die Entstehung und die Ursachen pränataler Entwicklungsstörungen aufgezeigt.

Die Ontogenie (Individualentwicklung) verläuft bei Säugetier und Mensch in ihren ersten Stadien im mütterlichen Organismus. Mit dieser pränatalen Entwicklungsphase befaßt sich die Embryologie. Beim Menschen bezeichnet man die Entwicklung der Leibesfrucht und deren Anhangsorgane bis zur Abnabelung nach der Geburt als Kyematogenese. Man unterteilt sie in drei Abschnitte: In den ersten 15 Tagen nach der Konzeption in dem Trichter eines Eileiters bildet sich aus der Zygote unter fortgesetzter Furchung und Wanderung durch den Eileiter die Blastozyste, die sich in der Uterusschleimhaut einnistet. Diesen Entwicklungsabschnitt bezeichnet man als Blastogenese. Es folgt die Embryogenese, die etwa den Zeitabschnitt vom 15. bis 75. Tag post conceptionem umfaßt. Es ist die Zeit des vorgeburtlichen Lebens, in dem die Organe angelegt und ausgebildet werden. Der Keim sucht jetzt Anschluß an den mütterlichen Körper, um von diesem mit den benötigten Baustoffen versorgt zu werden. Am Ende dieser Entwicklungsphase ist der menschliche Keim vom Scheitel bis zur Sohle etwa 7 cm groß und

12 g schwer. Es müssen jetzt die Organe noch weiter ausdifferenzieren, reifen und wachsen. Mit der Mutter ist die jetzt als Fetus bezeichnete Leibesfrucht durch die Plazenta verbunden. Dieses dritte und letzte Entwicklungsstadium ist die Fetogenese.

Neues Leben entsteht aus der Vereinigung einer männlichen und einer weiblichen Keimzelle. Schon wenn diese Gameten reifen, das heißt also bereits vor der Konzeption, kann es zu irreparablen Schädigungen dieser Zellen kommen, so daß man häufig noch zwischen einer Kyematogenese und einer Progenese unterscheidet. Schließlich kann man auch noch die Zeit während oder kurz nach der Geburt als besonders perinatale Entwicklungsphase herausstellen, da Früh- und Neugeborene noch nicht voll ausgereift und exogenen Faktoren gegenüber recht empfindlich sind.

Während der ganzen hier nur skizzierten intrauterinen Entwicklung ist der Embryo beziehungsweise Fetus inneren oder äußeren Faktoren mehr oder weniger stark ausgesetzt. Vermögen diese den Keim vor dem Verlassen der Eihüllen und während des Geburtsvorganges zu schädigen, so können angeborene Fehlbildungen auftreten, deren Ursache oft nicht festgestellt werden kann. Solche Fehlbildungen sind häufiger als vielfach angenommen wird. Etwa 1 bis 2 % aller Geburten haben sichtbare Mißbildungen, das heißt, von den 1969 in der Bundesrepublik Deutschland lebend geborenen 903 458 Kindern¹ haben sicher über 10 000 irgendwelche Anomalien. Eine genaue Zahl ist nicht bekannt, da es bei uns keine Anzeigepflicht für Mißbildungen gibt und wir auf Statistiken angewiesen sind, die seit einigen Jahren in fast allen größeren Entbindungsstationen aufgestellt werden. Noch höher ist die Mißbildungsrate, wenn auch die Totgeburten

¹ Zahlenangaben aus «Wirtschaft und Statistik» H. 5, S. 232 (1970).

(1969: 9693), die Fehlgeburten und alle durch Resorption vorzeitig endenden Schwangerschaften und die bei ihnen auftretenden Fehlbildungen erfaßt werden könnten. Ein nicht geringer Teil der befruchteten Eizellen geht im Stadium der Präimplantation oder während der Implantation zugrunde. Auch die intrauterine Sterblichkeit, besonders in den Anfangsstadien der Schwangerschaft, ist hoch. Man schätzt (Gesenius, 1959; Goertler, 1962, u.a.), daß etwa 25 % bis 30 % aller angelegten Keime vorzeitig absterben, häufig bevor überhaupt eine beginnende Schwangerschaft bemerkt wird. Auch die Zahl der durch Fehlgeburten und Abtreibungen vorzeitig abgebrochenen Schwangerschaften und die Zahl der dabei mißgebildeten Früchte ist unbekannt.

Alle bei der Geburt sichtbaren pathologischen Entwicklungsstörungen sind entweder vor oder – meistens – nach der Konzeption entstanden, sie sind entweder Gametopathien oder Kyematopathien. Bei letzteren kann man dann entsprechend dem Entwicklungsstadium zum Zeitpunkt der Schädigung von Blastopathien, Embryopathien (ein-

schließlich Choriopathien) und Fetopathien (einschließlich Plazentopathien) sprechen. Auch hier wollen wir die Schädigungen zum Zeitpunkt der Geburt gesondert aufführen und sie als Partopathien bezeichnen. Als Ursache solcher perinatalen Schädigungen kommen mütterliche und kindliche Geburtskomplikationen in Frage. Zu ersteren gehören, um einige Beispiele zu nennen, Eklampsie, Hydramnion, Anomalien des Beckens und der Geburtswege sowie der Plazenta, aber auch Herz- und Kreislaufkomplikationen oder Erschöpfung und Fieber der Mutter unter der Geburt. Zu den Komplikationen von seiten des Kindes gehören unter anderem Atemstörungen, Anomalien der Lage, Nabelschnuranomalien (Vorfall, Umschlingungen).

Die Zuordnung angeborener Fehlbildungen zu den einzelnen Entwicklungsphasen ist nicht immer leicht (Tab. 1). Aus der Entwicklung des geschädigten Organs während der Kyematogenese kann man jedoch einen Anhaltspunkt über den Zeitraum der Einwirkung der bekannten oder unbekanntes Noxe gewinnen. Hierzu bedarf es der Kennt-

Tab. 1 Die Entwicklungsstadien des menschlichen Keimes und deren Schädigungen

Entwicklungsphase	Entwicklungsvorgang	Zeit	Schädigung
A. <i>Pränatal</i>	vorgeburtliche Entwicklungsvorgänge		
1. Progenese	Ausreifung der Gameten	prä conceptionem	Gametopathie
2. Kyematogenese	Befruchtung bis Abnablung nach der Geburt	post conceptionem	Kyematopathie
a) Blastogenese	Befruchtung bis Bildung der Blastozyste	0.–15. Tag	Blastopathie
b) Embryogenese	beginnende Nidation bis beginnende Organdifferenzierung	15.–75. Tag	Embryopathie (Choriopathie)
c) Fetogenese	Organdifferenzierung, Reife und Wachsen des Fetus	75. Tag bis Geburt	Fetopathie (Plazentopathie)
B. <i>Perinatal</i>	Geburt	Zeit um die Geburt	Partopathie
C. <i>Postnatal</i>	nachgeburtliche Entwicklungsvorgänge		

nis der normalen Phänogenese. Die Abbildung 1 zeigt die Entwicklungszeiten der speziellen Organogenese des Menschen und ihre Beziehung zu den einzelnen Entwicklungsphasen, sie führt die teratogenetischen Terminalpunkte beziehungsweise Terminalphasen an und macht deutlich, wie angeborene Fehlbildungen verschiedener Organe gehäuft und miteinander kombiniert auftreten können. Welche Mißbildung schließlich bei der Geburt sichtbar wird, ist vom Differenzierungsgrad der embryonalen beziehungsweise fetalen Gewebe und Organe im Augenblick der einsetzenden Schädigung abhängig. Es kommt also nicht so sehr auf die Art der schädigenden Noxe an als vielmehr auf den Zeitpunkt, die Intensität und die Dauer ihrer Wirkung. Da in den frühen Stadien der Blastogenese eine Differenzierung der Zellen noch nicht stattgefunden hat, können auch spezifische Effekte zu dieser Zeit noch nicht erwartet werden. Frühe Blastopathien führen daher meist zum Ab-

sterben des Keimes. Bei der Mehrzahl der bei der Geburt beobachteten Fehlbildungen handelt es sich um Embryopathien, da während dieser Zeit die Organdifferenzierung einsetzt und der Keim deshalb Störungen gegenüber besonders empfindlich ist. Zu dieser Zeit weiß die Mutter oft noch nichts von der Entstehung neuen Lebens in ihrem Körper. Gerade das erschwert die Versuche, den Keim vor möglichen exogenen Schädigungen der verschiedensten Art zu bewahren.

Fehlbildungen der menschlichen Leibesfrucht können durch exogene und durch endogene Faktoren verursacht werden. Wenn auch äußere und innere Gegebenheiten alleinige Ursache pränataler Entwicklungsstörungen sein können, so dürfte es in der Mehrzahl der Fälle wohl so sein, daß angeborene Mißbildungen nicht exogen oder endogen, sondern exogen und endogen bedingt sind. Dabei kann natürlich einmal die peristatistische, ein andermal die genetische Ur-

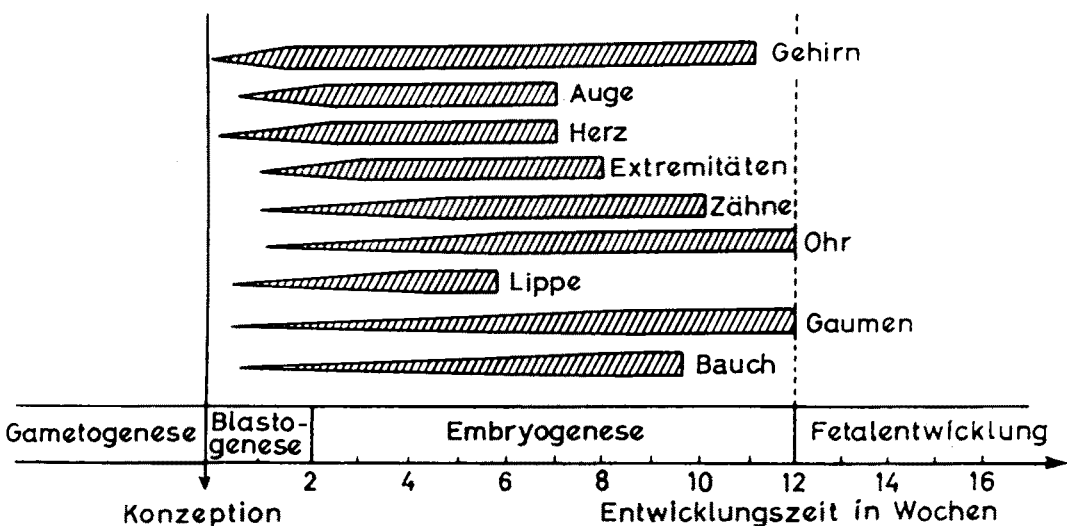


Abb. 1 Entwicklungszeit und teratogenetischer Terminationspunkt verschiedener Organe des Menschen in ihrer Beziehung zu den einzelnen Entwicklungsperioden der Pränatalzeit [nach Krone (1961) aus Koch (1968)]

sache stärker wirksam werden. Kommt es im Laufe der intrauterinen Entwicklung zu irreparablen Störungen, so beruhen diese meist auf der komplizierten Wechselwirkung verschiedener Einflüsse. Umweltfaktoren können zum Beispiel Erbanlagen erst manifest werden lassen oder in den Gameten und später in den Körperzellen Mutationen (beziehungsweise somatische Mutationen) erzeugen, die zu den verschiedensten Mißbildungen führen. Es ist auch denkbar, daß die natürliche Abstoßung eines schwer geschädigten Keimes durch einen dem mütterlichen Organismus zugeführten Stoff oder

einen seiner Abbauprodukte im Körper verhindert und die Leibesfrucht nunmehr ausgetragen wird. Umgekehrt kann eine bestimmte Erbanlage einen Umweltfaktor erst zur Wirkung kommen lassen. Angeborene Fehlbildungen, die vorwiegend durch genetische Faktoren verursacht werden, nennt man Genopathien, die allein oder doch weitgehend auf Umweltfaktoren beruhenden Mißbildungen Phänopathien.

Die auf den menschlichen Keim einwirkenden teratogenen Faktoren sind so vielfältig, daß wir uns zur Verdeutlichung einer schematischen Darstellung bedienen wollen (Abb. 2).

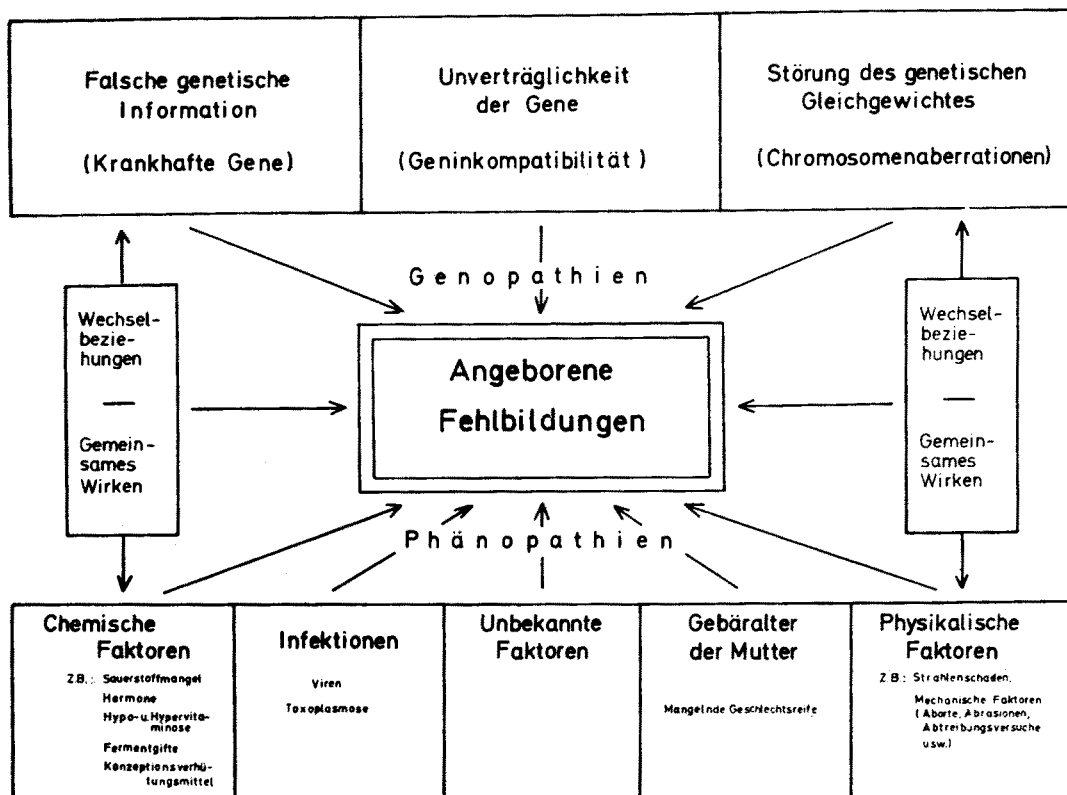


Abb. 2 Die Ursachen angeborener Fehlbildungen [nach Stengel (1969)]

Wir haben in dieser Aufstellung versucht, die verschiedenen Faktoren unter bestimmten Gesichtspunkten zusammenzufassen, vor allem aber auch die wechselseitigen Beziehungen zwischen exogenen und endogenen Einflüssen anzudeuten.

Die meisten Erkenntnisse aus dem Bereich der Teratologie verdanken wir der experimentellen Forschung, das heißt dem Tierversuch. Dabei taucht immer wieder die Frage auf, wie weit wir diese Ergebnisse auf den Menschen übertragen dürfen und ob in Zukunft eine ähnliche Tragödie wie vor vier Jahren mit dem Thalidomid vermieden werden kann. Fast alle Untersuchungen am Tier dienen letztlich dem Zweck, mögliche Gefahren, die dem menschlichen Embryo beziehungsweise Fetus durch äußere Faktoren drohen, zu erfassen, frühzeitig zu erkennen und auszuschalten. Das ist jedoch nicht immer möglich, denn im Tierexperiment können nur teratogene Wirkungen bei den betreffenden Tieren aufgedeckt werden. Es könnte sein, daß der Ab- und Umbau der dem Körper zugeführten Stoffe bei den einzelnen Tierarten verschieden ist oder, wie wir bereits sagten, chemische Agentien bestimmte Gene einzelner Individuen oder Stämme erst manifest werden lassen. Schließlich ist auch die teratogene Dosis beim Tier meist weit höher als die therapeutische Dosis beim Menschen. Immerhin besteht aber zumindest der Verdacht, daß mit der gleichen Substanz auch beim Menschen mit Entwicklungsstörungen gerechnet werden muß, sofern diese beim Tier beobachtet werden. Wie alle Untersuchungen an lebenden Organismen ist auch das Tierexperiment nicht frei von Unzulänglichkeiten und Fehlerquellen, wie sich widersprechende Versuchsergebnisse immer wieder zeigen. Schäden, die dem Menschen durch exogene Faktoren drohen, können allein aus diesen Gründen nicht immer rechtzeitig erkannt und völlig vermieden werden.

Die Zahl der exogenen Faktoren, die Schädigungen der Leibesfrucht verursachen können oder zumindest in dem Verdacht der Keimschädigung stehen, ist groß. Die hier gebotene Kürze zwingt zu einer Beschränkung auf einige wenige Aspekte. Ein Überblick über alle bisher bekannten Noxen muß einer umfassenderen Darstellung vorbehalten bleiben. Die Tabelle 2 gibt eine Zusammenstellung wichtiger Schädigungsmöglichkeiten während der Kyematogenese. Eine solche Aufschreibung kann nicht vollständig sein; immer wieder werden neue, vor allem chemische Substanzen als keimgefährdend beschrieben, während andere zunächst als teratogen verdächtige Stoffe von diesem Verdacht freigesprochen werden. Viele im Tierexperiment als teratogen erkannte chemische Substanzen werden in der Humanmedizin nicht verwendet oder gelangen auf andere Weise in den Körper einer schwangeren Frau. Bei anderen Substanzen hat man

Tab. 2 Exogene Faktoren als mögliche Ursache pränataler Entwicklungsstörungen

1. Ionisierende Strahlen
Röntgen- und Gammastrahlen, Neutronen- und Protonenstrahlen, Alpha- und Betastrahlen
2. Mechanische Faktoren
Nidations- und Plazentastörungen
Abtreibungsversuche, Aborte und Abrasionen
3. Störungen in der Sauerstoffversorgung (Hypoxämie, Hypoxie)
Uterusblutungen, Anämie der Mutter
CO-Vergiftung, Nabelschnurumschlingungen
4. Störungen der Körpertemperatur
Hypothermia
5. Infektionen der Mutter
Viruserkrankungen: Hepatitis epidemica, Masern, Parotitis epidemica, Röteln, Poliomyelitis, Virusgrippe, Windpocken, Coxsackieinfektion
Toxoplasmose
Bakterienerkrankungen: Listeriose
andere Mikroorganismen (?)

6. Hormonale Dysregulation der Mutter
Diabetes, Hyperthyreoidie
7. Krankheiten, Fehlbildungen und Alter der Mutter
Uterusentzündungen, Uteruskarzinom
Fehlbildungen des Uterus
Streß, psychische Störungen, Alter
8. Ernährung der Mutter
Vitaminmangel: Vitamine A, B₁ (Thiamin), B₆, B₁₂, D, E, K, B₂-Komplex (Folsäure, Niazin, Riboflavin, Panthothensäure)
Mangel an Spurenelementen: Kalium, Kalzium u. a.
Vitaminüberschuß: Vitamin A
9. Arzneimittel, welche die Plazentarschranke passieren können
Analeptika
Analgetika und Ganglioplegika: Morphin
Abortiva
Antibiotika: Streptomycin
Antidiabetika (?)
Antikoagulation
Antikonzipientien: Oxychinolinhaltig
Antineuralgika und Antirheumatika: Salizylsäure-abkömmlinge
Chemotherapeutika: Sulfonamide, Chinin
Hormone: Corticosteroide, Androgene, Gestagene, Östrogene, Stilböstrol, Progestine, Insulin
Laxativa
Narkotika: Äther, Chloralhydrat, Chloroform, Cyclopropan, Lachgas, Trichloräthylen
Sedativa: Barbiturate, Bromverbindungen
Thyreostatika: u. a. Methyluracil
Vitamine
Zytostatika: Folsäureantagonisten, Nikotinsäureantagonisten, Lost
andere Pharmaka
10. Antimetaboliten
Aminopterin, 6-Mercaptopurin u. a.
11. Genußmittel
Alkaloide: Nikotin
12. Impfstoffe
Poliomyelitis-Impfstoff (?), Pocken-Impfstoff
13. Pflanzenschutzmittel (Schädlings- und Unkrautbekämpfungsmittel) und sonstige toxische Stoffe
2-, 4-, 5-T, DDT, Bleiverbindungen u. a.
14. Chemische Substanzen mit verschiedenen Verwendungszwecken und unbekannte Noxen
Radiomimetika
Kosmetika (?)

bisher noch keine Entwicklungsstörungen beim Menschen nachgewiesen. Allerdings sollte man nicht vergessen, daß Schädigungen nicht unbedingt bei den Neugeborenen gleich sichtbar werden müssen. Auch die Fertilität der betreffenden Individuen könnte beeinflußt sein oder eine Schädigung erst bei den Nachkommen auftreten. Die Frage nach den Nebenwirkungen von Arzneimitteln ist heute bei dem steigenden Verbrauch aktueller denn je. Schon länger ist bekannt, daß solche Nebenwirkungen nicht bei allen Menschen auftreten, daß vielmehr die einzelnen Individuen oft unterschiedlich auf bestimmte Medikamente ansprechen. Diese weitgehend im Erbgut verankerte verschiedenartige Reaktion zu ergründen und aufzudecken, ist Aufgabe der Pharmakogenetik. Von einer Chemogenetik spricht man dann, wenn der Einfluß aller Chemikalien auf biologische Objekte untersucht wird: Beide Disziplinen erforschen unter anderem die Wirkung von Arzneimitteln und anderen chemischen Stoffen auf die Embryonalentwicklung von Mensch und Tier.

Eine Reihe von Medikamenten, welche der werdenden Mutter verabreicht werden, können die Plazenta passieren und auf das ungeborene Kind einwirken. Für viele Arzneimittel ist jedoch noch unbekannt, ob und unter welchen Bedingungen sie auf den Embryo beziehungsweise Fetus übergehen und zu welcher Zeit der Schwangerschaft das geschieht. Die Filterwirkung der Plazenta kann sich im Laufe der Keimesentwicklung ändern, auch ist bekannt, daß die Durchlässigkeit und Speicherung dieses Embryonalorgans selbst wieder von körpereigenen und körperfremden Stoffen beeinflußt wird. In der Tabelle 2 sind Arzneimittel aufgeführt, deren Verabreichung während der Schwangerschaft nach Möglichkeit vermieden oder, falls unumgänglich, nur niedrig dosiert und für kürzere Zeit verordnet werden sollte. Intrauterine Schädigungen werden jedoch

nicht nur durch körperfremde Stoffe ausgelöst, auch hormonale Dysregulationen der Mutter und Ernährungsfaktoren können teratogen wirksam sein. Als Beispiel für Keimschädigungen durch Über- und Unterproduktion mütterlicher Hormone seien die Embryopathia diabetica und die Embryopathia hyperthyreotica genannt. Entsprechendes gilt für die Zufuhr von Hormonen aus therapeutischen Gründen. Auch von überhöhter oder ungenügender Zufuhr von Vitaminen und Spurenelementen weiß man, daß sie sich negativ auf den heranwachsenden Keim auswirken können. Auch Störungen in der Sauerstoffversorgung (Hypoxämie, Hypoxie), verursacht durch CO-Vergiftung Uterusblutungen, Anämie der Mutter, Nabelschnurumschlingungen und anderes, können nach unseren heutigen Kenntnissen zu angeborenen Fehlbildungen führen. Von einer Reihe von Antimetaboliten und von Genußgiften weiß man, daß sie ebenfalls in den heranwachsenden Keim eindringen, sofern der werdenden Mutter solche zugeführt werden. In der Öffentlichkeit wird das Thema Rauchen und Schwangerschaft lebhaft diskutiert. Aus zahlreichen Untersuchungen geht hervor, daß Kinder mit Mißbildungen bei Raucherinnen nicht häufiger sind als bei Nichtraucherinnen und auch die Zahl der Totgeburten sich nicht erhöht hat, daß aber Komplikationen während der Schwangerschaft häufiger auftreten. Bei Neugeborenen von Raucherinnen hat man jedoch Entwicklungsverzögerungen und ebenfalls eine etwas erhöhte Fehlgeburtenrate festgestellt. Sie entstehen durch ungenügende Sauerstoffzufuhr, verursacht durch das inhalierte Kohlenmonoxid und durch Störungen im Stoffaustausch zwischen Mutter und Kind. In dem Verdacht der Keimschädigung stehen auch Impfstoffe, Chemikalien aus der Gruppe der Pflanzenschutzmittel sowie sonstige toxische Stoffe und Substanzen mit unterschiedlichem Verwendungszweck.

Eine zweite Gruppe von schädlichen Außeninflüssen wollen wir unter der Bezeichnung physikalische Faktoren zusammenfassen. Hierher gehören in erster Linie die durch ionisierende Strahlen, vor allem Röntgenstrahlen, verursachten Phänokopien. Nicht minder gefährlich und auch schon länger bekannt ist die mutationsauslösende Wirkung dieser Strahlen. Eine Durchleuchtung der Unterleibsorgane ist daher nicht nur bei schwangeren, sondern bei allen noch fortpflanzungsfähigen Frauen und natürlich auch bei Männern mit einem beachtlichen Risiko verbunden. Auch eine Reihe von mechanischen Faktoren als Ursache angeborener Fehlbildungen sind hier zu nennen. Nicht mit größeren Statistiken belegbar, aber doch als sicher gilt, daß zum Beispiel Einnistungsstörungen, Anomalien der Plazenta und der weiblichen Geschlechtsorgane, weiterhin die verschiedenartigsten Entzündungen und Abschnürungen innerhalb der Fortpflanzungsorgane, vielleicht auch mechanische Traumata (zum Beispiel Unfälle), ferner Abtreibungsversuche, Aborte, Abrasionen und gelegentlich sogar geburtshilfliche Instrumente (Forceps) zu Mißbildungen führen.

Zu schweren Entwicklungsstörungen des Embryos kann es kommen, wenn die Mutter im ersten Drittel der Schwangerschaft an Röteln erkrankt. Linsentrübungen, Innenohrschäden und Herzfehler, manchmal Schäden am Zentralnervensystem sind für diese Embryopathie charakteristisch. Diese durch die Krankheit der Mutter ausgelösten nichterblichen Fehlbildungen sind auch als Erbkrankheiten bekannt, weshalb hier von einer Phänokopie gesprochen werden kann, das heißt der Nachahmung eines genetisch bedingten Phänotyps durch Außenfaktoren. Dabei wollen wir hier nicht erörtern, ob beim Menschen echte oder falsche Phänokopien auftreten, das heißt, ob die exogene Noxe in die gleiche Entwicklungsphase eingreift wie die entsprechende Erbanlage und wie diese

auch zu einer gleichen Entwicklung führt, oder ob nur eine phänotypische Übereinstimmung zum Zeitpunkt der Geburt auftritt. Die Entstehung von Phänokopien erschwert die genetische Analyse bestimmter Krankheitsbilder und damit auch eine genetische Familienberatung. Die Rubeolen sind nicht die einzigen teratogen wirkenden Viren, auch die Erreger der Parotitis epidemica, Hepatitis epidemica, Poliomyelitis, der Masern und Pocken sowie der Virusgrippe stehen zumindest in diesem Verdacht. Bei den Bakterien wirken sicher *Listeria monozytogenes* und *Treponema pallidum* teratogen und nicht ausgeschlossen, allerdings nicht bewiesen ist, daß noch weitere Bakterien den menschlichen Keim irreparabel schädigen können. Unter den tierischen Parasiten gilt das gleiche für die Toxoplasmen.

Neben den chemischen und physikalischen Faktoren sowie bestimmten Infektionskrankheiten hat auch das Gebäralter der Mutter einen Einfluß auf die Entwicklung von Embryo und Fetus. Bei mangelnder Geschlechtsreife kann es zu Störungen der Kyematogenese kommen. Vor allem bei einigen noch zu erwähnenden Chromosomenaberrationen wird die Abhängigkeit vom Alter der Mutter recht deutlich. Schließlich gibt es sicher auch noch weitere unbekannte exogene Faktoren, die angeborene Fehlbildungen auslösen.

Wir haben bisher von den Phänopathien gesprochen und müssen nun auch noch kurz auf die Genopathien hinweisen. Man kann sie in drei große Gruppen einteilen (Abb. 2): in die erblichen Mißbildungen, die durch krankhafte Erbanlagen, das heißt durch eine falsche genetische Information entstehen; in genetisch bedingte Entwicklungsstörungen, die auf einer Unverträglichkeit der mütterlichen und kindlichen Gene beruhen (Geninkompatibilitäten) und schließlich Fehlbildungssyndrome als Folge einer Störung im genetischen Gleichgewicht, das heißt durch numerische oder strukturelle Chromosomen-

anomalien, sogenannte Chromosomenaberrationen. Zu der ersten Gruppe gehören zahlreiche Erbkrankheiten, die mit unterschiedlicher Manifestation und Penetranz dem Erbgang entsprechend auf die kommenden Generationen übertragen werden. Es können harmlose Anomalien sein (zum Beispiel Sommersprossen) oder auch schwere, nicht lebensfähige Mißbildungen (zum Beispiel Anenzephalie). Ein bekanntes Beispiel für eine Geninkompatibilität ist der Rhesusfaktor. Fehlt im mütterlichen Organismus das Rhesus-Antigen D (Rhesus-negativ, bei etwa 16 % der Frauen in Mitteleuropa) und hat das Kind vom Vater die Erbanlage zur Bildung dieses Antigens erhalten (Rhesus-positiv), so kann es zu schweren, bei der Geburt oft tödlichen Blutschädigungen kommen (fetale Erythroblastose). Zum Glück ist diese Unverträglichkeit der mütterlichen und kindlichen Gene nicht allzu häufig (bei etwa 14 % der Mütter) und auch dann kommt es nur in seltenen Fällen zu diesem schweren Krankheitsbild. Die Antikörper sind im Blut der Mutter zunächst noch nicht vorhanden, sie bilden sich erst im Laufe der Schwangerschaft, weshalb, von Ausnahmen abgesehen, das erste Kind der Schädigung entgeht. Aber auch die folgenden Kinder kommen meist normal zur Welt, da wahrscheinlich nicht das Gen D allein, sondern nur bestimmte Kombinationen mit den Genen C und E und vielleicht auch noch weiteren Faktoren wirksam sind. Eine Reihe von Untersuchungen und Beobachtungen deuten darauf hin, daß es auch bei den klassischen Blutgruppen A, B, AB und O zu Inkompatibilitäten kommen kann. Da geschädigte Keime vor der Geburt vielfach absterben, ist es sehr schwer, eine Unverträglichkeit des Erbgutes von Mutter und Kind zu erkennen.

Zu den angeborenen Fehlbildungen, die immer wieder auftreten, gehört ein Syndrom, welches mit der Physiognomie der mongoloiden Rassen Ähnlichkeit hat und deshalb

fälschlich als Mongolismus oder, da diese Individuen geistig stark zurückgeblieben sind, als mongoloide Idiotie bezeichnet wird. Früher vermutete man, daß dieses Krankheitsbild auf einer Schädigung des Eiplasmas beruht; auch hatte man beobachtet, daß das Auftreten vom Alter der Mutter abhängt. Im Jahre 1959 fanden Lejeune, Gautier und Turpin in den Körperzellen dieser Kinder ein überzähliges Chromosom: statt aus 46 bestand ihr Genom aus 47 Chromosomen. Im gleichen Jahr fand Ford mit seinen Mitarbeitern, daß bei einer anderen Mißbildung, einer Unterentwicklung der weiblichen Keimdrüsen (Gonadendysgenese), ein Chromosom fehlte; in den Körperzellen der Frau, bei der diese Beobachtung gemacht wurde, befanden sich also nur 45 Chromosomen. Später hat man noch weitere Krankheitsbilder gefunden, die ebenfalls auf einer numerischen Anomalie der Chromosomen beruhen. Auch strukturelle Anomalien sind als Ursache angeborener Fehlbildungen nachgewiesen. Diese sogenannten Chromosomenaberrationen führen zu einer Störung des genetischen Gleichgewichtes und dieses wiederum zu einer Schädigung während der Embryonalentwicklung. Autosomen und Gonosomen können betroffen sein. Zu den autosomalen Aberrationen gehört der erwähnte Mongoloidismus, der besser als Down-Syndrom oder 21-Trisomie bezeichnet werden sollte, da das Chromosom, welches nach internationaler Übereinkunft die Nummer 21 erhielt, dreimal vorhanden ist. Überzählige Chromosomen fand man auch bei Kernschleifen der sogenannten E- und D-Gruppe (Chromosom 17–18 und 13–15), die das Edwards- und Patau-Syndrom hervorrufen. Es sind alles relativ kleine Chromosomen. Alle diese Krankheitsbilder sind vom Alter der Mutter abhängig, das heißt mit zunehmenden Alter nimmt auch deren Häufigkeit zu. Die überzähligen Chromosomen können sich auch an andere Chromosomen anheften (zum Beispiel Trans-

lokationsmongoloidismus); diese Genopathie ist dann erheblich. Von den größten Chromosomen kennt man bisher nur eine partielle Monosomie, das heißt den Verlust eines Stückes der Kernschleife mit der Nummer 5. Die Folge davon ist das Cri-du-Chat- oder Katzenschreisyndrom, so benannt nach dem charakteristischen Schrei der Säuglinge mit dieser Deletion. Die numerischen Aberrationen der Gonosomen verursachen meist eine Entwicklungsstörung der Geschlechtsorgane. Von einigen Fällen abgesehen sind sie daher meist steril und oft auch mehr oder weniger debil. Wir nannten schon den sogenannten XO-Typ, dessen Erscheinungsbild auch als Turner-Syndrom bezeichnet wird. Während hier ein X-Chromosom fehlt, findet sich beim Klinefelter-Syndrom ein überzähliges X im männlichen Geschlecht (XXY-Typ). Von diesen beiden Chromosomenanomalien leiten sich weitere bereits beobachtete Typen ab: genetisch männlich sind die Individuen mit XXXY, XXXXY, XXXXXY und XYYY; genetisch weiblich die Typen XXX und XXXX. Auch Mosaikbildungen, das heißt Individuen, deren Zellen eine unterschiedliche Chromosomenzahl enthielten, und andere mit polyploiden Zellen sind beobachtet worden. Mit der Entstehung dieser Aberrationen und den sich daraus ergebenden Fragen beschäftigt sich die Chromosomenpathologie. Dieser Bereich der Genetik ist erst 10 Jahre alt, doch sind seine Erkenntnisse und Ergebnisse so groß, daß eine Gesamtschau kaum noch möglich ist. Unsere kurzen Hinweise sollten nur zeigen, welche Bedeutung das genetische Gleichgewicht für den heranwachsenden Keim und für das spätere Leben hat. Wir wollen hier unseren Überblick über die Gefahren, die dem menschlichen Keim durch exogene und endogene Faktoren drohen, abschließen. Während man vor noch gar nicht allzu langer Zeit schwere Mißbildungen als Monstren in Raritätenkabinetten zur Schau stellte und die Entstehung irgendwelchen

überirdischen Kräften anlastete, versucht man heute ihre Genese zu ergründen und erkannte Ursachen von der Leibesfrucht fernzuhalten. In den etwa 6300 Stunden, die der menschliche Keim von der Befruchtung bis zur Geburt braucht, und in denen die Zahl der Zellen durch fortgesetzte Teilung nicht nur auf schätzungsweise 10^{14} ansteigt, sondern in denen auch eine sehr subtile Differenzierung dieser Zellen stattfindet, ist der Embryo beziehungsweise Fetus natürlich den verschiedensten Einflüssen gegenüber besonders empfindlich. An solchen Einflüssen mangelt es zumal in unserem technischen Zeitalter, in dem wir uns immer mehr von einer natürlichen Lebensweise entfernen, sicher nicht. In vielen Ländern, auch in Deutschland, werden zurzeit umfangreiche retrospektive und prospektive Untersuchungen durchgeführt, um die Ursachen angeborener Fehlbildungen zu ergründen. Möglichst viele auf die schwangere Frau einwirkende Faktoren müssen auf ihre teratogene Wirkung hin untersucht werden. Das Tierexperiment muß dazu vergleichend herangezogen werden, da viele offenstehende Fragen beim Menschen nicht oder nur sehr schwer einer Beantwortung zugänglich sind. Aufgabe einer pränatalen Prophylaxe ist es dann, unter anderem durch eine intensive Aufklärung der Bevölkerung, alles zu unternehmen, um Gefahren von dem werdenden Leben fernzuhalten.

Literatur

- Ford C. E., Jones K. W., Polani P. E., Almeida de J. C. and Brigg J. H.:* Sex-Chromosomes Anomaly in case of Gonadal Dysgenesis (Turner's Syndrome). *Lancet* 1, 711 (1959).
- Gesenius H.:* Empfängnisverhütung. 2. Aufl. München-Berlin 1959.
- Goerttler K.:* Die Ätiopathogenese angeborener Entwicklungsstörungen vom Standpunkt des Pathologen. *Anat. Anz. Erg. Bd.* 109, 35 (1962).
- Lejeune J., Gautier M. et Turpin R.:* Etudes des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *C. R. Acad. Sci. Paris* 248, 1721 (1959).
- Koch G.:* Genealogisch-demographische Untersuchungen über Mikrocephalie in Westfalen. Köln und Opladen 1968.
- Lock F. R.:* Human Congenital Anomalies – Some Current Concepts. *Obstet. Gynec.* 20, 867 (1962).
- Nachtsheim H.:* Kritische Betrachtungen zu einigen modernen Begriffen der Genetik: Phänokopie und Genokopie, Embryopathie und Genopathie. *Archiv Klaus-Stiftg.* 36, 70 (1961).
- Peer L. A., Gordon H. W. and Bernhard W. G.:* Experimental Production of Congenital Deformities and Their Possible Prevention in Man. *J. Internat. College of Surgeons* 39, 23 (1963).
- Stengel H.:* Die Bedeutung des Tierexperiments für chemisch-teratologische Untersuchungen. *Tierärztl. Umschau* 20, 521 (1965).
- Stengel H.:* Pharmakogenetik. Ein neues Forschungsgebiet der Vererbungslehre. *Öff. Gesundh.-Dienst* 28, 11 (1966).
- Stengel H.:* Die Bedeutung der Chromosomenpathologie für Biologie und Medizin. *Hippokrates* 38, 537 (1967).
- Stengel H.:* Chromosomenaberrationen als Krankheitsursache. *Ärztl. Prax.* 21, 969 (1969).
- Stengel H.:* Die Entstehung und die Ursachen angeborener Fehlbildungen. *Hippokrates* 40, 449 (1969).
- Woollam D. H. M. and Millen J. W.:* Experimental Mammalian Teratology and the Effect of Drugs on the Embryo. *Proc. Royal Soc. Med.* 56, 597 (1963).

Adresse des Autors:

Dipl. Biol. Dr. *Hans Stengel*
6 Frankfurt am Main-Schwanheim, Brohltastraße 30