

Testsysteme zur Erfassung chemisch induzierter Mutationen bei Säugern und Mensch¹

W. Schmid

Universitäts-Kinderklinik Zürich (Direktor: Prof. Dr. A. Prader)

Artikel eingegangen am 17. November 1969

Zusammenfassung

Durch die ständige Zunahme neuer chemischer Verbindungen in unserer Umwelt ist das Erbgut des Menschen durch nicht erkannte mutationsauslösende Substanzen gefährdet. Toxikologische Prüfungen werden deshalb in naher Zukunft auch der chemischen Mutagenese Rechnung tragen müssen. Das Problem ist infolge der metabolischen Umwandlungen im Säugetierorganismus bedeutend komplizierter als bei der ionisierenden Strahlung. Es wird eine Übersicht über die vorhandenen Testmöglichkeiten beim Säugetier sowie über in Entwicklung begriffene neue Testverfahren gegeben. Zur Illustration wird über eigene Resultate bei der Ausarbeitung eines Testsystems am Knochenmark von in vivo behandelten chinesischen Hamstern berichtet.

Von Zeit zu Zeit erscheinen jetzt immer wieder Berichte, eine bestimmte chemische Substanz erzeuge genetische Schädigungen; man habe mit ihr zum Beispiel an menschlichen Gewebekulturzellen Chromosomenbrüche erzeugen können. Vor zwei bis drei Jahren standen solche Beobachtungen beim Rauschgift LSD im Mittelpunkt des Interesses, heute sind es die Cyclamat-Süßstoffe [1, 2].

Die Tatsache, daß befriedigende wissenschaftliche Auskünfte über die Gefährlichkeit oder Ungefährlichkeit solcher Substanzen für den Menschen gewöhnlich ausbleiben, ist ein klarer Hinweis dafür, daß die aufgeworfenen Fragen offenbar noch schwer zu beantworten sind.

In der Tat handelt es sich bei der chemischen Mutagenese beim Säugetier um ein sehr kompliziertes, mühsames, lange vernachlässigtes, aber für uns alle wichtiges Problem. Mindestens ein Viertel aller schweren, genetisch bedingten Geburtsgebrechen beruhen auf neu in der Elterngeneration entstandenen Mutationen. Eine Zunahme durch neue zivilisatorische Umgebungseinflüsse muß verhindert oder so weit als tragbar eingeschränkt werden.

¹ Gekürzte Fassung eines Referates vor der Naturforschenden Gesellschaft in Zürich, gehalten am 27. Oktober 1969.

Bei der Forschungsarbeit über die chemische Mutagenese beim Säuger handelt es sich im gegenwärtigen Zeitpunkt viel weniger um ein Testen mit festgelegten Methoden als um die Ausarbeitung der Systeme selbst und um die Abklärung der zahlreichen Faktoren, welche die Resultate beeinflussen können. Sodann geht es heute vor allem um den Vergleich der mit verschiedenen Objekten und Systemen erhaltenen Ergebnisse.

Die genetischen Mutationen im weiteren Sinne, um die es hier geht, werden gegliedert in Genmutationen, Chromosomenmutationen, Genommutationen und Ploidiemutationen.

Bei den *Genmutationen* handelt es sich um morphologisch unsichtbare Veränderungen am genetischen Code, die auf DNS-Veränderungen beruhen.

Bei den *Chromosomenmutationen* werden durch Brüche und durch die falsche Wiedervereinigung von Bruchenden Chromosomenstrukturen verändert. Dabei können Stücke, die Hunderte oder Tausende von Genen enthalten, verlorengehen, verdoppelt werden oder in zahlreichen Varianten falsch miteinander verbunden werden. Solche Veränderungen haben im allgemeinen schwere Folgen: Eine Frucht, die sich aus einer derart geschädigten Keimzelle noch entwickeln kann, stirbt in der Regel ab, das heißt, die Mutation wirkt sich als dominanter Letalfaktor aus. Im ungünstigsten Falle aber kommt es bei überlebenden Nachkommen zu Fehlbildungen. In genetischer Hinsicht noch schwerwiegender sind die Fälle, wo zum Beispiel durch den Austausch gebrochener Stücke zwischen zwei Chromosomen Überträgerzustände entstehen, das heißt ganz normale Individuen mit einer Chromosomenveränderung, die stets bei einem gewissen Prozentsatz der Nachkommen Mißbildungen zur Folge hat. Daneben finden sich unter den gesunden Nachkommen stets wieder neue Überträger.

Die sogenannten *Punktmutationen* sind nicht

ganz identisch mit den Genmutationen. Unter Punktmutationen versteht man mendelnde Faktoren, die sich einem mikroskopischen Nachweis entziehen. Ob ihnen im konkreten Fall eine auf ein Gen beschränkte DNS-Veränderung oder eine unsichtbar kleine Chromosomenstruktur-Veränderung zugrunde liegt, weiß man in der Regel nicht.

Die Erzeugung von Gen- und Chromosomenmutationen geht gewöhnlich Hand in Hand, das heißt, Agenzien, die das eine verursachen, tun auch das andere. Das gilt für die ionisierenden Strahlen wie für zahlreiche klassische chemische Mutagene.

Prinzipiell anderen Wirkungsmechanismen gehorchen die Genom- und die Ploidiemutationen.

Die *Genommutationen* sind die Ursache der Trisomien und Monosomien, also der Zustände, bei denen durch eine fehlerhafte Verteilung die Zellen ein Chromosom zuviel oder zuwenig enthalten, wie dies zum Beispiel beim Mongoloidismus (Trisomie 21) oder beim Turner-Syndrom (Monosomie für das X-Chromosom) der Fall ist.

Von den *Ploidiemutationen* spielt in der menschlichen Pathologie nur eine Form eine praktische Rolle, der diploid-triploide ($2n/3n$ -)Mosaizismus. Betroffene Individuen sind aus einer Mischung von Zellen mit 46 und 69 Chromosomen zusammengesetzt. Die reine Triploidie ist letal. Der Mosaikzustand hingegen führt je nach Größe und Verteilung der beiden Zellpopulationen im Körper zu mehr oder weniger schweren Defekten. Die Anomalie ist vermutlich wesentlich häufiger als angenommen wird, da sie selbst mit der üblichen Chromosomenuntersuchung von Zellen des Blutes nicht entdeckt wird; man findet sie nur in Fibroblastenkulturen.

Es ist damit zu rechnen, daß es chemische Verbindungen gibt oder in Zukunft geben könnte, die ausschließlich Genom- oder Ploidiemutationen verursachen. Zur Erzeugung von Genommutationen müßte eine solche

Verbindung auf das Paarungsverhalten der Chromosomen in der Reduktionsteilung oder auf den Spindelmechanismus einwirken; für den $2n/3n$ -Mosaizismus müßte ein Stoff wiederum ganz andere Vorgänge rund um den Zeitpunkt der Befruchtung des Eies beeinflussen. Mit chemischen Veränderungen der DNS haben weder die Genom- noch die Ploidiemutationen etwas zu tun.

Für prospektive Eltern ist eine Zunahme aller vier Kategorien von Mutationen im gleichen Maße unerwünscht. Für sie ist es kein großer Trost zu wissen, daß ihre kranken Nachkommen in der Regel kinderlos bleiben werden. Für fernere menschliche Generationen hingegen stellt eine ständige Zunahme schädlicher rezessiver Gene noch eine zusätzliche Belastung dar.

Von den sogenannten *Spontanmutationen*, die sich bei allen Lebewesen seit jeher ereignen haben, kann – nach den Ergebnissen der Strahlengenetiker – nur ein winziger Teil durch die natürliche Radioaktivität hervorgerufen werden. Die übrigen müssen in erster Linie durch verschiedenartige chemische Vorgänge erklärt werden. Dafür verantwortliche natürliche Stoffe kennt man zum kleinsten Teil. Seit aber die *Mutationsauslösung durch chemische Verbindungen* anfangs der vierziger Jahre bewiesen wurde, ist eine große Zahl von Stoffen bekannt geworden, die bei Mikroorganismen, bei Pflanzen, bei *Drosophila* und auch beim Säugetier vermehrt Mutationen auslösen können.

Gegen die Spontanrate der Mutationen wird man in absehbarer Zukunft wenig ausrichten können; was sich hingegen gebieterisch aufdrängt, ist, zu verhindern, daß nicht erkannte chemische Mutagene zusätzlichen Schaden stiften. Und diese Gefahr liegt auf der Hand: Seit den letzten Jahrzehnten ergießt sich eine Flut chemischer Stoffe in unsere Umwelt: neue, äußerst wirksame und weitverbreitete Pharmazeutika, Pestizide, Herbizide, Lebensmittelzusätze und unzählige andere Produk-

te, denen ein größerer oder kleinerer Teil der Bevölkerung beruflich ausgesetzt ist. Ferner kommen wir in Kontakt mit neuen chemischen Verunreinigungen von Wasser und Luft.

Daß es unter diesen Stoffen Verbindungen gibt mit erschreckenden und nicht gewollten Nebenwirkungen, wurde eindrücklich vor unsere Augen geführt durch die bei der Thalidomidkatastrophe hervorgerufenen Mißbildungen sowie kürzlich durch das Ausmaß, welches eine Vergiftung des Rheines angenommen hat.

Weder die meisten pharmazeutischen Produkte, geschweige denn andere chemische Stoffe werden bis zur Stunde, bevor sie auf den Markt kommen, gezielt auf mutagene Wirkungen hin getestet. Ob man diese Tatsache jemandem als Unterlassungssünde ankreiden muß, sei es der Industrie oder den Gesundheitsbehörden, darüber läßt sich vorläufig noch diskutieren. Sicher ist, daß die Grundlagenforschung diesem dornigen Problem viel zu lange aus dem Wege gegangen ist und es versäumt hat, der Praxis für das spezifische Problem der chemischen Mutagenese beim Säugetier zuverlässige Testmethoden in die Hand zu geben. Es gibt zwar eine gewaltige Literatur über unzählige Einzelaspekte der chemischen Mutagenese, und die Genetik hat aus diesen Untersuchungen sehr viel Neues gelernt; fast alles bezieht sich aber auf niedrigere Organismen oder auf Gewebekulturzellen.

Das Problem praktischer Testmethoden wird erst seit ganz wenigen Jahren in größerem Umfange bearbeitet. Einer, der sich energisch dieser Aufgabe gewidmet hat, ist der Humangenetiker *Vogel* und seine Gruppe [3] in Heidelberg. Noch vor kurzem kam er sich als ein Rufer in der Wüste vor.

Inzwischen gibt es aber erfreuliche Fortschritte. Am 10. Oktober 1969 wurde in Freiburg im Breisgau das Zentrallaboratorium für Mutagenitätsprüfung der Deutschen For-

schungsgemeinschaft eingeweiht. In den USA sind es namentlich Gruppen der Food and Drug Administration sowie Forscher in den Oak Ridge National Laboratories, die sich intensiv mit der Entwicklung von Testsystemen befassen. Von Boston aus hat, unter ihrem Sekretär Dr. Epstein, die «Environmental Mutagen Society» ihre Tätigkeit aufgenommen.

Die Konzepte über zweckmäßige Testverfahren sind auch heute noch stark im Flusse. Die Verwendung von Mikroorganismen *in vitro*, selbst zur groben Vororientierung, wird teilweise als irreführend glatthin abgelehnt. Dies mit einigem Recht, denn es gibt bereits zu viele Substanzen, von denen man weiß, daß sie bei gewissen Mikroorganismen mutagen sind, beim Säuger aber anscheinend nicht, und, was viel gefährlicher ist, es gibt Verbindungen, die bei Wirbellosen ungefährlich, beim Säuger hingegen stark mutagen sind, weil beispielsweise erst in der Leber wirksame Stoffwechselprodukte entstehen.

A. Genetische Methoden

Dominante Letalfaktoren
Spezifische Locus-Methoden

B. Zytogenetische Methoden

a) an Zellen des behandelten Tieres

Knochenmark
Spermatogonien
Meiotische Teilungen
(Ascites-Tumorzellen)

b) an Fortpflanzungsprodukten

Frühe Furchungsstadien
Embryonen
Postnatal

C. Host-mediated assays

Mikroorganismen im Säugetier dem Mutagen exponiert; anschließend Nachweis von induzierten Punktmutationen *in vitro*

Tab. 1 Die hauptsächlichsten *in-vivo*-Testsysteme für die chemische Mutagenese beim Säugetier.

Die Tabelle 1 vermittelt eine Übersicht über die hauptsächlichsten beim Säugetier zur Verfügung stehenden Testsysteme. Die Prinzipien sind mehrheitlich identisch mit Methoden, die von der Strahlen-genetik entwickelt wurden [4].

Bei den genetischen Methoden muß mit den Tieren gezüchtet werden. Der Nachweis *dominanter Letalfaktoren* erfolgt in der Regel auf folgende Weise: Mäuseböcke werden mit der zu untersuchenden Substanz behandelt. Dann verpaart man sie für eine bestimmte Zeitdauer mit virginen Weibchen. Etwa 15 Tage später werden die Weibchen seziiert. An ihren Ovarien zählt man die gelben Körper, was der Zahl der ovulierten Eier entspricht, und am Uterus registriert man die lebenden und abgestorbenen Implantate. Ein erhöhter Prozentsatz toter Implantate, die sogenannten postimplantativen Eiverluste sind bei der geschilderten Versuchsanordnung ein sicheres Kriterium für die Erzeugung dominanter Letalmutationen. Eine erhöhte Differenz zwischen der Anzahl der gelben Körper und der Gesamtzahl der Implantate ist zusätzlich ein Indiz für früh wirkende Letalmutationen, bei denen die Eier zugrunde gingen, bevor sie sich im Uterus einnisten konnten.

Die spontane Häufigkeit der postimplantativen und präimplantativen Eiverluste liegt je in der Größenordnung von 10 Prozent. Um eine signifikante Erhöhung von Letalmutationen nachweisen zu können, benötigt man deshalb hohe Zahlen von Versuchstieren, was zeitlich und finanziell aufwendig ist. *Röhrborn*, ein Mitarbeiter von *Vogel*, der sich sehr eingehend mit dieser Methode befaßt hat, prüft zurzeit, ob es zulässig ist, die routinemäßige Testung von chemischen Verbindungen auf die sensibelsten Stadien der Keimzellen zu beschränken. Etwas abgeändert kann die Methode natürlich auch bei behandelten Weibchen angewendet werden. Die Untersuchung auf *Mutationen an ganz*

spezifischen Gen-Loci ist überaus aufwendig. Es stehen dazu zwar Mäusestämme zur Verfügung, bei denen man Mutationen gleichzeitig an sieben verschiedenen Loci untersuchen kann. Trotzdem müssen Zehntausende bis Hunderttausende von Mäusen gezüchtet und genau angeschaut werden. Ein derartiger Aufwand lohnt sich nur für ganz ausgewählte Probleme.

Zytogenetische Untersuchungen an Fortpflanzungsprodukten stellen eine Kombination mit der genetischen Methode dar. *Chromosomenuntersuchungen an frühen Furchungsstadien* bieten zurzeit die einzige aussichtsreiche Möglichkeit zur Testung auf Genom- und Ploidiemutationen. Die Technik ist allerdings heikel; man muß dazu die befruchteten Eier aus dem Eileiter herausspülen, und von diesen wenigen Zellen befriedigende Chromosomenpräparate zu bekommen ist auch keine Kleinigkeit.

Ein vielversprechendes Testsystem zum Nachweis von Genmutationen ist das ganz neue Verfahren der *Host-mediated Assays*. Bakterien, wie bestimmte Stämme von *Salmonella typhimurium*, oder Pilze, wie *Neurospora crassa*, werden in die Maus oder Ratte injiziert und das Tier der Testsubstanz exponiert. Anschließend werden die Mikroorganismen wieder *in vitro* auf allfällig induzierte Punktmutationen untersucht. Diese waren somit den tatsächlich im Säugetier vorkommenden Stoffwechselprodukten der Testsubstanz und nicht einfach dem «Rohmaterial» ausgesetzt.

Was die zytogenetischen Untersuchungsmethoden im allgemeinen anbelangt, so werden die *in-vitro-Versuchsanordnungen*, selbst wenn es sich um menschliche Gewebekulturzellen handelt, mit großer Reserve betrachtet. Man bemüht sich deshalb heute um die Vervollkommnung und Neuentwicklung von *in-vivo*-Systemen auch für Chromosomenuntersuchungen. Um die zahlreichen Probleme zu illustrieren, die mit der Aus-

arbeitung solcher Methoden verbunden sind, soll im folgenden über einige eigene Erfahrungen und Resultate berichtet werden.

Ausarbeitung von Mutagenitätstesten am Knochenmark des chinesischen Hamsters

Gegenüber Gewebekulturmethode liegen die Vorteile vor allem in folgenden Punkten: 1. Die metabolischen Veränderungen der Testsubstanz im Versuchstier werden berücksichtigt. 2. Es können viel höhere Dosierungen angewendet werden, ohne daß es zu einem Mitosestopp kommt; ferner entfallen verschiedene schwierige Löslichkeitsprobleme mit den Testsubstanzen. 3. Die Spontanzahl von Chromosomenaberrationen im Knochenmark ist sehr niedrig; sie liegt unter 1 %, während sie praktisch in jedem *in-vivo*-System mehrere Prozent beträgt und gewöhnlich noch stark schwankt. Ein sicherer Nachteil der Knochenmarkmethode liegt darin, daß es weniger einfach ist,

gut analysierbare Präparate zu bekommen. Es ist deshalb von Vorteil, nicht nur nach technischer Perfektion der Präparationsmethode zu streben, sondern bereits ein Versuchstier zu wählen, das möglichst günstige zytologische Voraussetzungen bietet, das heißt eine niedrigere Chromosomenzahl aufweist. Während die meisten Säugetierarten 40 bis 60 Chromosomen besitzen, hat der chinesische Hamster lediglich 22, die zudem gut morphologisch unterscheidbar sind (Abb. 1a). Die Tiere sind etwas größer als eine Maus, anspruchslos zu halten und mit einem jetzt im Tierzuchtinstitut der Universität angewendeten System auch leicht züchtbar. Das Knochenmark wird am getöteten Tier mit einer Tuberkulinspritze dem Oberschenkelknochen entnommen. In der Regel erhält man von jedem Tier Hunderte bis Tausende von auswertbaren Teilungsfiguren. Die Abb. 1 b und 1 c zeigen zwei Beispiele von chemisch induzierten Chromosomenveränderungen. Die Aberrationen rei-

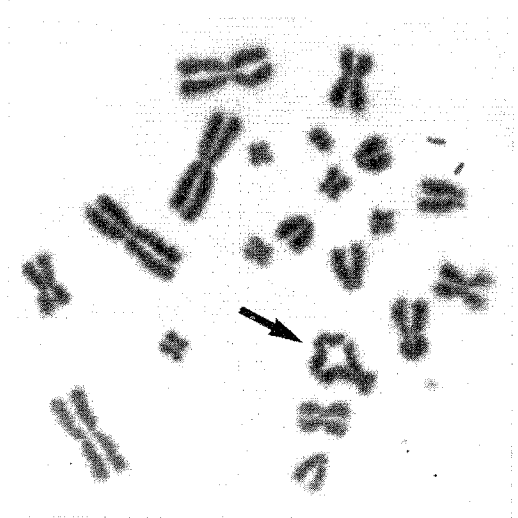
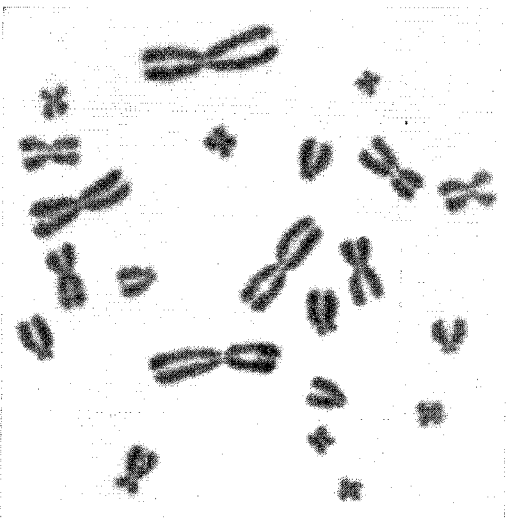
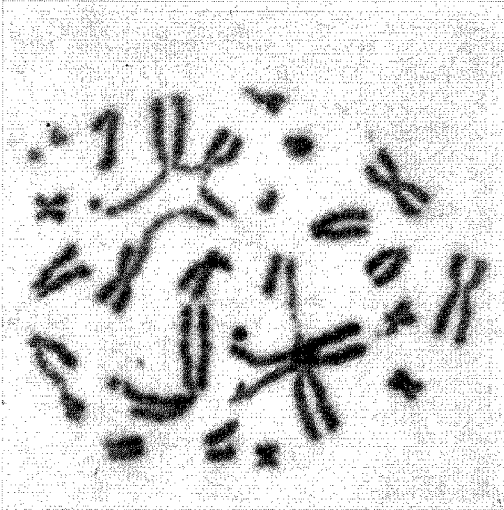


Abb. 1a–c Knochenmarksmitosen des chinesischen Hamsters (*Cricetulus griseus*, $2n=22$):
a) Unveränderte Chromosomen.

b) Ein isolierter Stückaustausch. Solche Veränderungen resultieren in reziproken Translokationen.



c) Zahlreiche Chromatidenbrüche und Stückaustausche. Schädigungen dieses Ausmaßes führen zum Zelltod. Die Aberrationen bei b und c wurden in vivo induziert durch das alkylierende Mutagen Cyclophosphamid («Endoxan»).

chen von vereinzelt Brüchen oder Stückaustauschen bis zur völligen Pulverisierung der Chromosomen.

Unsere bisherigen Untersuchungen führten wir mit zwei alkylierenden Verbindungen aus, mit «Endoxan» und «Trenimon». Beide Substanzen werden in der Krebstherapie verwendet, wobei der mutagene Effekt als therapeutisches Prinzip ausgenutzt wird. Folgende methodische Probleme wurden untersucht:

1. Der Zeitpunkt, zu welchem nach Abbruch der Medikation der größte Effekt nachweisbar ist;
2. Einfluß der Behandlungsdauer (in Tagen und Wochen) auf den nachweisbaren Chromosomenschaden;
3. Dosis-Effekt-Beziehung bei gegebenem Applikationsschema;

4. Abklingen des nachweisbaren Effektes nach Induktion eines hohen initialen Chromosomenschadens;

5. Vergleichsuntersuchungen an Mäusen und Ratten.

Die Resultate lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Nach Abbruch der Medikation liegt das Maximum der nachweisbaren Chromosomenveränderungen zwischen 6 und 8 Stunden. Nach 10 Stunden wird bereits ein deutlicher Abfall bemerkbar.

2. Die Applikation an zwei aufeinanderfolgenden Tagen hat einen ganz erheblich größeren Effekt als eine einzige Applikation. Mehr als zwei Applikationen zeigen eine verhältnismäßig geringe Steigerung des Effektes. Ist letzterer groß, so tritt, sofern nicht intermittierend behandelt wird, schon bald der Tod der Versuchstiere ein.

3. Von einer Schwellendosierung an, bei welcher die Chromosomenaberrationen zahlenmäßig erfaßbar werden, verläuft die Dosis-Effekt-Kurve verhältnismäßig steil. Jede Dosisverdoppelung hat in diesem Bereich eine Verdoppelung bis Verdreifachung des Effektes zur Folge. Die unterste Dosierung, die quantitativ gut erfaßbare Chromosomenschäden produziert, liegt bei beiden Testsubstanzen etwa 10mal über der mittleren therapeutischen Einzeldosis beim Menschen, jedoch weit unter der innert 30 Stunden wirksamen Letaldosis.

4. Nach Induktion eines hohen initialen Chromosomenschadens klingt der Effekt rasch ab, zum Beispiel im Versuch mit Endoxan: nach 6 Stunden 96% aberrante Mitosen, nach 30 Stunden 16%, nach zwei Tagen 8%, nach drei Tagen 3,5%, nach einer Woche bereits keine aberranten Mitosen mehr nachweisbar. Der richtige Untersuchungs-

zeitpunkt ist somit von größter Wichtigkeit [5].

5. Orientierende Vorversuche bei der Maus und der Ratte ergaben grosso modo vergleichbare Resultate wie beim chinesischen Hamster.

Die Tatsache, daß man selbst bei so starken Mutagenen wie «Trenimon» und «Endoxan» weit über die therapeutische Dosierung hinausgehen muß, um die Chromosomenschädigungen nachzuweisen, wirft natürlich die Frage auf, ob ein solches System für schwache Mutagene empfindlich genug sei. Anlaß zu einigem Optimismus gibt allerdings die steile Dosis-Effekt-Kurve und die Tatsache, daß die wirksamen Dosen noch weit unter der akuten Letaldosis lagen. Im 2-Tage-Versuch kann man die Dosierung bei vielen Substanzen enorm hoch ansetzen. Erst wenn man damit an die Barriere der akuten Letalität stößt, scheint sich der Versuch einer prolongierten Behandlung überhaupt zu rechtfertigen.

Wohl die praktisch wichtigste Folgerung aus diesen bisherigen Versuchen am Knochenmark scheint die folgende: Es wird die Meinung vertreten, Mutagenitätsprüfungen könnten ohne spezielle Versuchsanordnungen in die üblichen toxikologischen Prüfungen eingebaut werden, indem man aus solchen Serien einfach einzelne Tiere herausgreift und mit ihnen Mutagenitätsteste, wie zum Beispiel Zuchtversuche auf dominante Letalfaktoren oder Chromosomenuntersuchungen, durchführt. Diese Meinung ist falsch. Für eine mühselige Mutagenitätsprüfung eine suboptimale Versuchsanordnung zu verwenden ist nicht nur verschwenderisch, sondern kann bei negativem Ausfall irreführend sein. Es braucht dazu spezielle, aber einfache Versuchsanordnungen. Zur groben Orientierung über potentielle chromosomenschädigende Wirkungen einer Substanz scheint ein 2-Tage-Versuch mit einer von der akuten Le-

taldosis absteigenden Dosierungsreihe geeignet.

In welchem Ausmaß wir durch chemische Mutagene in unserer heutigen Umwelt bereits gefährdet sind, kann noch niemand richtig beurteilen. Darüber werden erst die Forschungsergebnisse der kommenden Jahre Aufschluß geben. Es mag durchaus sein, und ist auch zu hoffen, daß die Optimisten recht bekommen; es könnte aber auch umgekehrt sein. Zugegebenermaßen sind die Bedrohungen der Volksgesundheit durch andere vermeidbare zivilisatorische Übel wie Alkoholabusus, Rauchen und Verkehrsunfälle viel augenfälliger. Das ist aber kein Grund, die Sorge um einen gesunden Nachwuchs voreilig zu bagatellisieren.

Wie würde man überhaupt die Auswirkungen eines allfällig verbreiteten Mutagens auf eine größere Bevölkerung bemerken? Dies wäre vielleicht mit Ausnahme der Genommutationen, außerordentlich schwierig. Die Situation ist hier anders als bei den meisten anderen Noxen. Ein Stoff wie zum Beispiel das Thalidomid wirkt auf einen ganz bestimmter Entwicklungszweig beim Embryo und hat deshalb einen charakteristischen Mißbildungstyp produziert. Ein Mutagen hingegen kann auf etwa 100 000 verschiedene Gene einwirken und unzählige Arten von Chromosomenaberrationen auslösen. Das Resultat wäre eine Zunahme der verschiedenartigsten körperlichen und geistigen Defekte, und zwar ist nicht anzunehmen, daß charakteristische neue Typen auftreten würden, sondern all das, was man als Folge spontaner Mutationen heute bereits kennt, wäre leicht vermehrt. Dies statistisch signifikant mit einem vermuteten oder gar unbekanntem Mutagen in Korrelation zu bringen erscheint fast unmöglich. Man stelle sich vor, das Thalidomid hätte jedesmal ein völlig anderes klinisches Bild produziert, dann wäre dieses Medikament mit großer Wahrscheinlichkeit heute noch in Gebrauch. Aus dieser Sach-

lage heraus ergibt sich ganz klar die Verantwortung der Wissenschaft, hier mit experimentellen Methoden eine Klärung zu erreichen und den Dingen nicht einfach freien Lauf zu lassen.

Kann man schon praktische Empfehlungen machen? Wenn auf Grund der chemischen Struktur einer Verbindung oder aus irgendwelchen anderen Beobachtungen heraus ein Indiz für mögliche Mutagenität besteht, so kann und muß dieser Verdacht mit den heute zur Verfügung stehenden Methoden erhärtet oder entkräftet werden. Allerdings benötigt man dazu eine gründliche Testung mit mehreren verschiedenen Systemen.

Für die routinemäßige Testung irgendwelcher Stoffe scheint hingegen der Zeitpunkt noch nicht gekommen, da der Aufwand für eine vollständige Durchtestung zu groß und der praktische Wert nur einzelner gegenwärtiger Screening-Methoden zu gering ist. Es ist aber sehr zu hoffen, daß man diesem unbefriedigenden Zustand durch verbesserte, praktisch gangbare und zuverlässige Testmethoden in absehbarer Zukunft ein Ende setzen kann.

Literatur

- [1] Cohen M. M., Marinello M. J. and Back N.: Chromosomal damage in human leukocytes induced by lysergic acid diethylamide. *Science* 155, 1417–1419 (1967).
- [2] Legator M. S., Palmer K. A., Green S. and Petersen K. W.: Cytogenetic studies in rats of Cyclohexylamine, a metabolite of Cyclamate. *Science* 165, 1139–1140 (1969).
- [3] Vogel F., Röhrborn G., Schleiermacher E. und Schroeder T. M.: Mutationen durch chemische Einwirkung bei Säuger und Mensch. 1. Das Problem und ein Forschungsprogramm zu seiner Bearbeitung. *Dtsch. med. Wschr.* 92, 2249–2254 (1967); Röhrborn G. und Vogel F.: 2. Genetische Untersuchungen an der Maus. *Dtsch. med. Wschr.* 92, 2315–2321 (1967); Schleiermacher E., Schroeder T. M., Adler I. D., Vrba M. und Vogel F.: 3. Zytogenetische Untersuchungen in vivo und in vitro. *Dtsch. med. Wschr.* 92, 2343–2350 (1967); Vogel F., Krüger J., Röhrborn G., Schleiermacher E. und Schroeder T. M.: 4. Statistische Untersuchungen beim Menschen und zusammenfassende Betrachtungen. *Dtsch. med. Wschr.* 92, 2382–2388 (1967).
- [4] Vogel F., Röhrborn G., Schleiermacher E. und Schroeder T.: Strahlengenetik der Säuger, insbesondere der Maus, in ihrer Bedeutung für das Mutationsproblem beim Menschen. Georg Thieme Stuttgart 1969. 80 S.
- [5] Schmid W. and Staiger G. R.: Chromosome studies on bone marrow from chinese hamsters treated with benzodiazepine tranquilizers and cyclophosphamide. *Mutation Res.* 7, 99–108 (1969).

Adresse des Autors:

Prof. Dr. W. Schmid, Leiter des genetischen Labors,
Universitäts-Kinderklinik,
Steinwiesstraße 75, 8032 Zürich