Experimentelle Erzeugung von Teratomen¹ bei *Xenopus*²

von

GERT ANDRES

(Zoologisches Institut der Universität Bern. Mit Unterstützung der Stiftung
Dr. J. DE GIACOMI der SNG.)

Mit 4 Textabbildungen.

1918 veröffentlichte BELOGOWY eine Arbeit über Transplantation jüngster Anurenkeime in die Leibeshöhle adulter Frösche, in der er maligne Entartung der Implantate beschrieb, an deren Wirkung die Wirte gewöhnlich nach ungefähr 6 Monaten starben. Von BIERICH (1921) und ANDERS (1922) wurden die Angaben BELOGOWYS aufs schärfste abgelehnt, während sie sich nach DUERKEN (1926) eher zu bestätigen schienen. Eine weitere Stütze erfuhren sie durch SPEMANN (1942). SPEMANN implantierte Ektodermstücke junger Gastrulae in die Nähe der Leber adulter Molche, um die Wirkung eines „Leberfeldes“ zu prüfen. Nach ungefähr 1 Monat hatten sich aus den Implantaten Neoplasmen gebildet, welche die Leber und weitere Bauchorgane des Wirts infiltrierten und zerstörten. Doch blieben auch SPEMANN'S Angaben nicht unwidersprochen (ROESSLE 1943).

Auf Anregung von Herrn Prof. F. E. Lehmann habe ich es unternommen, ähnliche Versuche an Krallenfröschen (*Xenopus*

¹ Der Begriff *Teratom* soll hier eine aus embryonalem Material entstandene Missbildung charakterisieren ohne benignes oder malignes Wachstum zu praejudizieren. Der Begriff ist also kein klinischer, sondern ein entwicklungsgeschichtlicher (vgl. J. Miller 1937. *Handbuch der speziellen pathol. Anatomie und Histologie*, Bd. 7/ Teil III, ferner HEIL, zit. nach obigem S. 397, NEEDHAM 1942 und LEHMANN 1945).

² Mitgeteilt an der Sitzung der Zoologischen Sektion der SNG in Lausanne am 5. September 1944.

laevis Daud.) auszuführen. Als Wirte dienten alte Larven und junge Frösche, denen entweder Teile von Gastrulen, Neurulen oder Embryonen implantiert wurden, häufiger jedoch die ganzen Keime. Als Implantationsort wählte ich den Kehlboden, dessen (wenigstens bei den Larven) sehr durchsichtige Epidermis eine gute Beobachtung der lebenden Transplantate gestattet. Auch sehr grosse Implantate beeinträchtigen den Wirt an dieser Stelle nur wenig.

Die für die Implantation bestimmten Keime wurden in HOLT-FRETERLÖSUNG enthüllt, die Wirte in MS 222 Sandoz narkotisiert und dann in HOLT-FRETERLÖSUNG operiert. Hierbei habe ich die Epidermis auf der einen Seite nahe unter dem Auge mit feinen Uhrmacherpinzetten aufgetrennt und mit einer Platinöse vom Unterhautgewebe gelöst. Dann liess sich der Keim leicht einführen und entweder in die Mitte oder auf die andere Seite des Kehlbodens schieben.

Hier erlitten die Implantate starke Pressungen, wodurch oft viel Entoderm aus den mehr oder weniger deformierten Keimen herausgedrückt wurde. Von den 150 Operationen verliefen 90% günstig, d. h. die Implantate blieben ganz oder teilweise erhalten und entwickelten sich weiter.

1. FRÜHSTADIEN BIS ZUR HISTOLOGISCHEN AUSDIFFERENZIERUNG

Die erste Entwicklung der Implantate wird durch die mechanische Behinderung beeinträchtigt, aber auch durch das veränderte biochemische Milieu.

Wenn HOLT-FRETER (1945) junge Urodelenkeime in Agar einschloss, so konnte er das Auswachsen der Organe fast vollständig unterdrücken. Eine ähnliche Wirkung fand ich bei den implantierten *Xenopus*keimen. Während aber die „Agarkeime“ keine wesentliche Verzögerung in Differenzierung und Dotterabbau zeigten, brauchten unsere Implantate bis zum vollständigen Dotterabbau ungefähr doppelt so lange wie die freilebenden Kontrollkeime (8—10 Tage statt 4—5). Vermutlich wird diese Verzögerung durch O₂—Mangel, bzw. CO₂—Ueberschuss, hervorgerufen (vgl. auch HOLT-FRETER 1945). Etliches Material, besonders Epidermis und Entoderm, ging zugrunde, wurde vom Wirt phagozytiert oder durch Fisteln ausgestossen. Auch bei ganzen Embryonen blieb nie eine zusammenhängende Epidermis um das Implantat herum

erhalten. Es konnten sich nur geschlossene Blasen weiterentwickeln, deren Hornschicht stets nach innen gerichtet war (Abb. 2 c).

Es handelt sich hier also um Bildungen, die ganz den einfachen talghaltigen und behaarten Epidermiszysten beim Menschen entsprechen.

Der Wirt reagierte auf das Implantat durch Ausbildung zahlreicher neuer Blutgefäße. Schon nach 4—5 Tagen waren die meisten Implantate reich vaskularisiert. Eine weitere eigentümliche Reaktion wurde bei vielen lang aufgezogenen Wirtstieren gefunden: eine ausserordentliche Vergrösserung der vorderen *akzessorischen* Schilddrüse¹ mit grösseren atypischen Knorpelstücken, die jeweils zwischen den Drüsenfollikeln eingelagert waren.

2. DAS VERHALTEN DER IMPLANTATE NACH IHRER HISTOLOGISCHEN DIFFERENZIERUNG.

Der anfänglich verzögerten Entwicklung folgte in der Regel eine Phase beschleunigten Wachstums: In 75 Fällen wuchsen die Implantate stärker als der Wirt, in 11 etwa gleich. In 20 Fällen folgte später eine zweite Hemmung. Oft fanden wir noch nach Monaten stärkere Aenderungen in den Proportionen, die durch örtliche Aufblähungen oder durch disproportioniertes Wachstum entstanden. Die ältesten Versuchstiere — z. Zeit sind noch etwa 40 am Leben — sind jetzt 7—10 Monate alt und die Implantate wachsen in vielen Fällen immer noch weiter (Abb. 1 a-c).

Ueber 70 Tiere wurden fixiert (davon 28 kurz vor der Fixierung gestorben) und hiervon bis jetzt 50 geschnitten und grösstenteils nach einer modifizierten Methode nach MALLORY (Carmalaun als Kernfarbstoff) gefärbt, welche das Bindegewebe sehr scharf hervortreten lässt.

Am reichsten und relativ normal organisiert sind die Embryo-implantate. Hier sind bei 16 untersuchten Fällen stets Gehirnteile, Rückenmark, Chorda, Wirbel und Somiten, ferner Nasenepithel, Augen und Kopfskelett vorhanden. Fast immer sind auch mehr oder weniger gut organisierte Darm- und Epidermisblasen ausgebildet. Dagegen

¹ Zur Frage der Entstehung akzessorischer Schilddrüsen bei Amphibien s. P. GASCHE 1939.

fehlt Herz in 5, Niere in 7 und Leber in 9 Fällen. Extremitäten fanden wir nur, wenn gleichzeitig grössere Epidermissäcke übrig geblieben waren (5 Fälle). Dies lässt ver-

ABB. 1.

- a-c:* *Xenopus*, dem nach der Metamorphose eine ganze Gastrula implantiert wurde, *a)* 17 Tage, *b)* 7 Wochen und *c)* 9 Monate nach der Operation. Kaudal ist sekundär ein Oedem entstanden, das sich bis zum 23.9.49 über den ganzen Rumpf ausgedehnt hat.
- d:* *Xenopus*, dem als Larve ein ganzer Embryo implantiert wurde, 2½ Monate nach Op., mit grosser Extremität. Vergr. in allen Bildern 2 ×.

muten, dass der mesodermale Anteil der Anlage ohne die entsprechende reaktionsfähige (kompetente) Epidermis nur ein sehr geringes Realisationsvermögen besitzt. Sind umgekehrt beide Anlagen vorhanden, dann kommt es gewöhnlich zur Ausbildung einer einzigen grossen und relativ normalen Extremität (Abb. 1 *d*).

Der alternierende Ausfall ganzer Organe dürfte zur Hauptsache auf die schon genannten Störungen der Topik der Blasteme und auf ihren teilweisen Zerfall infolge physiologischer Schäden zurückzuführen sein, und damit wohl auch auf abnorme Konkurrenzverhältnisse der einzelnen Anlagen im Implantat.

Stärker noch als bei den Embryonen sind die Disharmonien bei den implantierten Neurulae und Gastrulae. So sind von 17 Fällen mit Gastrulaimplantaten bei 16 Gehirnteile entwickelt, wovon in 14 Fällen diese neuralen Anteile im Implantat dominieren, während viele andere Organe überhaupt fehlen, so Leber, Niere, Extremitäten und Herz (Leber z. B. in 14 Fällen).

In dem Ueberwiegen ektodermaler, besonders neuraler Gebilde finden wir eine auffallende Parallele zu den menschlichen Teratomen, ebenso in der Seltenheit von Niere, Leber usw. oder in dem vollständigen Fehlen von Geschlechtszellen. Abweichend ist dagegen die Seltenheit von Zähnen in den experimentell erzeugten Teratomen. Dies ist weniger verwunderlich, wenn man bedenkt, dass sich die Xenopuszähne normalerweise sehr spät entwickeln und dass sie bei anderen Anurenarten überhaupt fehlen. Die Implantate weisen aber nicht nur eine Disharmonie der Ausbildung ihrer Teile auf, sondern ihre Organe und Gewebe stehen oft in äusserst atypischer Lage zueinander. Beispielsweise gibt es Gehirnteile, die von Chorda, Muskulatur, Bindegewebe oder drüsigem Epithel durchzogen sind.

3. NEOPLASTISCHE UND SEKUNDÄRE VERÄNDERUNGEN IN DEN IMPLANTATEN.

BELOGOLOWY (1918), aber auch DUERKEN (1926) und SPEMANN (1942) und neuerdings TOENDURY (1947) „fanden bei ihren Experimenten Gewächse, die in vielen Punkten der Bildung von Neoplasmen gleichen.“ (TOENDURY, zit. nach ROTMANN 1949). Als entscheidende Kriterien werden Infiltration und Zerstörung von Nachbargeweben genannt. Dies weist auf grundlegende Aenderung der Affinitäten der implantierten Gewebe vom Normaltypus hin (vgl. F. E. LEHMANN 1945, S. 367 und 376). Von malignen Neoplasmen beim Menschen unterscheiden sich diese experimentell erzeugten Gewächse bei Amphibien durch den relativ gleich-

förmigen und wenig abgeänderten Habitus ihrer Zellen, ihr langsames Wachstum und seltenes Metastasieren ¹.

Von 46 in Frage kommenden Praeparaten fand ich in 16 Fällen gewebliche Veränderungen vor, die den von DUERKEN und SPEMANN gefundenen weitgehend entsprechen, und die ich somit ebenfalls als neoplastische bezeichnen möchte. Es sind dies:

- 2 von 15 Gastrulaimplantaten
- 4 von 15 Neurulaimplantaten
- 10 (!) von 16 Embryoimplantaten.

BEISPIELE.

Bei einem ersten Beispiel wurde ein ganzer Embryo in eine alte Larve implantiert (op. 18.III.49, La E imp 6). Das grosse, relativ hoch organisierte Implantat (Abb. 2 a, b) zeigte nach dreimonatigem Wachstum an verschiedenen Stellen kleine Herde von Neoplasmen, so in einer Epidermiszyste (Abb. 2 c) und an einer Darmblase. Bei der ersteren ist ein Teil der Epidermis atypisch verändert. An einer Stelle durchbrechen kleine, wenig differenzierte Zellen die Cutis und dringen ins benachbarte Mesenchym ein, ohne in diesem eine entzündliche Reaktion auszulösen. Dasselbe gilt für einen Herd weiter caudal, wo dichtes neoplastisches Zellmaterial Darmepithel des Implantats und Wirtsepidermis infiltriert hat (Abb. 2 d).

Bei einem weiteren Beispiel — ebenfalls ein 3 Monate altes Embryoimplantat (op. 8.II.49, La E imp 2) — ist der vordere Teil des Implantats so stark durchsetzt von atypischen, z.T. sehr dichten Zellanhäufungen, dass die meisten der ursprünglichen Gewebe kaum mehr zu erkennen sind. Mehrfach ist auch die Cutis der Wirtsepidermis aufgelöst und durchbrochen. Ein Teil des Materials tritt durch eine Hautfistel nach aussen. Ausserdem findet man gestaute Blutgefässe und Nekroseherde, aber fast keine der grossen, mit Zelltrümmern beladenen Granulozyten, wie sie beim Zerfall xenoplastischer Gewebe zahlreich auftreten (ANDRES 1949).

¹ Es liegt kein zwingender Grund vor, ihnen deshalb den neoplastischen Charakter abzusprechen, wie dies ROESSLE (1943, zit. nach ROTMANN 1949) getan hat. Entzündliche Reaktionen, die wir regelmässig beim Zerfall xenoplastischer Gewebe beobachten konnten, sehen auch ganz anders aus (ANDRES 1949).

ABB. 2.

Xenopus mit Embryoimplantat, 3 Monate nach Op. a) Uebersichtsbild; getroffen atypisches Herz (He), Gehirn (G), Augenblasen (Au) und Darmblase (D). Ventral kleine Epidermiszyste. Diese in c) stärker vergrößert (Ep Zy), mit Hornschichten im Innern (Co) und Herd von ausschwärmenden neoplastischen Zellen (Neopl). d) Infiltration von Darmepithel des Implantats und Epidermis des Wirts durch ein undifferenziertes Gewächs (Gew).

Es kann hier nicht direkt entschieden werden, ob die Blutstauungen, Nekroseherde und Ulcerationen die Folge infiltrierenden Wachstums neoplastischer Gewebe sind, oder ob umgekehrt

ABB. 3.

Xenopus mit Embryoimplantat a) 17 Tage, b) 2 Monate und c) 3 Monate nach Op.; zwischen dem 2. und 3. Monat Bildung einer Fistel (Fis) mit austretendem Material. Dieser Bereich in d) geschnitten. G = Gehirn, Plex = atypischer Plexus chorioideus. Weiteres s. Text. Man beachte den Wachstumsstillstand beim Wirtstier zwischen dem 2. und 3. Monat.

mechanische Schädigung und mangelhafte Blutversorgung die atypischen Veränderungen der Gewebe erst sekundär verursachten. Aber auch dann hätte man es mit einer für das Problem bedeutsamen schweren Dauerschädigung zu tun, die nun ihrerseits die Bildung neoplastischer Gewebe begünstigen könnte.

Bei einem dritten Embryoimplantat (op. 5.II.49, La E imp 4) hat sich vorne in einem Epidermissack eine grosse und ziemlich normale Extremität gebildet, während hinten u.a. ein Gehirn entstanden ist. Hier erfolgte zwischen dem 2. und 3. Monat ein Ausbruch von Material aus dem Innern (Abb. 3 a—c). Im Schnitt findet man hier ausser Gehirnteilen gewuchertes, stark vaskularisiertes Plexusgewebe, teilweise durchmischt mit Meningen-, Nerven- und Gliamaterial, ausserdem zahlreiche, meist kleine, rundliche oder eckige lymphoide oder bindegewebige Zelltypen (Abb. 3 d). Vielerorts sind die Blutgefässe gestaut, von einem dichten Mantel kleiner Rundzellen umgeben, und die Gefässwände aufgelöst. Selten sind dagegen Granulozyten und Pyknosen.

Das vierte Beispiel zeigt einen Frosch, der zwei Monate nach der Operation (18.II.49., La E imp 6) tot aufgefunden und fixiert wurde. Das Implantat enthält Gehirn, Rückenmark, Chorda, Wirbel, Somiten und verschiedene grosse Blasen. Es ist sehr stark von atypischen, wenig differenzierten bindegewebigen Zellen durchsetzt (Abb. 4 a). Die postmortalen Veränderungen sind noch gering, denn gerade die Nervenzellen, die gewöhnlich als erste pyknotisieren, sind zumeist noch gut erhalten.

Aber auch verschiedene Organe des Wirts sind infiltriert: dorsal Kopfdarm, Ganglion V und Epidermis, weiter hinten eine grosse Arterie (Abb. 4 b) und die Schilddrüse. In der letzteren befinden sich neben dichten, teilweise nekrotischen Wucherungen normale kolloidhaltige Follikel und solche, die infiltriert werden (Abb. 4 c). Es ist naheliegend anzunehmen, dass derartige metastatische Gewächse mit infiltrierendem Wachstum auch den Tod des Wirts herbeigeführt haben.

ZUSAMMENFASSUNG.

1. In 150 Fällen wurde embryonales Gewebe von *Xenopus*, in der Mehrzahl ganze Gastrulae, Neurulae und Embryonen, in ältere Larven und kleinere Frösche der gleichen Art unter die Kehlhaut implantiert.

Die Implantate entwickelten sich zu 90% weiter, und zwar zu Beginn deutlich gehemmt (mechanisch: Pressungen, gestörte Topik;

ABB. 4.

- a) stark infiltriertes Embryoimplantat, 2 Monate nach Op. Kn = Knorpel, Musk = infiltrierte Muskulatur, RM = Rückenmark.
 b) Metastatisches Gewächs im Wirt, welches grosse Arterie infiltriert (Inf Art).
 c) Metastatisches Gewächs im Wirt, welches grosse Arterie infiltriert (Inf Art).
 Gew = Gewebe mit metastatischen Gewächsen (Gew), normalen und infiltrierten Follikeln (Foll).

physiologisch: verzögerter Dotterabbau), nach Einwachsen von Blutgefäßen des Wirts dagegen eher beschleunigt.

4. Der Bau der Implantate ist charakterisiert durch den Ausfall ganzer Organe und die stark gestörte Topik der übriggebliebenen Teile, wobei sich auffallende Parallelen zu den Teratomen beim Menschen ergeben.

4. In 16 Fällen fanden sich neoplastische Veränderungen in den Implantaten, die wie in den Versuchen von DUERKEN (1926) und SPEMANN (1942) infiltrierendes und zerstörendes Wachstum zeigten. Im 2 Fällen wurden Metastasen im Wirt festgestellt.

Weitere Untersuchungen, besonders Transplantationsexperimente, sollen zeigen, wie weit die Neoplasmen der *Xenopus*-Teratome echten Säugertumoren gleichzusetzen sind.

LITERATUR

1922. ANDERS, H. S. *Zur Frage der Entstehung maligner Blasteme beim Kaltblüter durch Implantation embryonalen Materials nach Belogolowy*. Verh. naturforsch. Ges. Rostock, Juli 1922.
1949. ANDRES, G. *Untersuchungen an Chimären von Triton und Bombinator. Teil I, Entwicklung xenoplastischer Labyrinth und Kopf-ganglien*. Genetica, 24.
1918. BELOGOLOWY, G. *Die Entwirkung parasitären Lebens auf das sich entwickelnde Amphibienei (den „Laichball“)* Roux's Arch. 43.
1922. BIERICH, R. *Die Resultate der intraabdominalen Implantation von Kaltblüterembryonen in den erwachsenen artgleichen Organismus*. Roux'Arch. 50.
1926. DUERKEN, B. *Das Verhalten embryonaler Zellen im Interplantat*. Roux'Arch. 107.
1939. GASCHE, P. *Beitrag zur Kenntnis der Entwicklung von Salamandra salamandra L. mit besonderer Berücksichtigung der Winterphase, der Metamorphose und des Verhaltens der Schilddrüse (Glandula thyreoidea)*. Rev. Suisse Zool., 46.
1937. *Handbuch der speziellen pathol. Anatomie und Histologie*, Bd. 7/ Teil III. J. Springer, Berlin.
1945. HOLTGRETER, J. *Differential inhibition of growth and differentiation by mechanical and chemical means*. Anat. Rec., 93.

1945. LEHMANN, F. E. *Einführung in die physiologische Embryologie*. Birkhäuser, Basel.
1942. NEEDHAM, J. *Biochemistry and Morphogenesis*. Cambridge Univ. Press.
1949. ROTMANN, E. *Das Induktionsproblem in der tierischen Entwicklung*. Aertzliche Forschg. 3, Heft 9.
1942. SPEMANN, H. *Ueber das Verhalten embryonalen Gewebes im erwachsenen Organismus*. Roux' Arch. 141.
-

Andres, Gert. 1950. "Experimentelle Erzeugung von Teratomen bei Xenopus." *Revue suisse de zoologie* 57, 1–12. <https://doi.org/10.5962/bhl.part.117904>.

View This Item Online: <https://www.biodiversitylibrary.org/item/148878>

DOI: <https://doi.org/10.5962/bhl.part.117904>

Permalink: <https://www.biodiversitylibrary.org/partpdf/117904>

Holding Institution

American Museum of Natural History Library

Sponsored by

BHL-SIL-FEDLINK

Copyright & Reuse

Copyright Status: In copyright. Digitized with the permission of the rights holder.

Rights Holder: Muséum d'histoire naturelle - Ville de Genève

This document was created from content at the **Biodiversity Heritage Library**, the world's largest open access digital library for biodiversity literature and archives. Visit BHL at <https://www.biodiversitylibrary.org>.