

Ueber Entwicklungsstörungen und ihre Beziehungen zu Krankheiten.

Von
OTTO BUSSE.

Akademische Antrittsvorlesung, gehalten in der Aula der Universität Zürich,
am 20. Januar 1912.

Die Lehre von den Krankheitsursachen ist in den letzten Jahrzehnten wie kaum ein anderer Zweig der medizinischen Wissenschaft entwickelt und ausgebaut worden. Die Kenntnis, dass die verschiedensten Infektionskrankheiten auf belebte Erreger, auf pflanzliche und tierische Mikroorganismen zurückzuführen sind, und dass der einzelne Mensch sich dagegen bis zu einem gewissen Grade schützen kann, ist heute Gemeingut der ganzen gebildeten Welt. Durch die vielen neuen Erfahrungen auf diesem Gebiete ist fast in Vergessenheit geraten, dass die kleinen Lebewesen doch nicht die einzige Ursache der Krankheiten bilden, dass selbst für das Zustandekommen der Infektionen vielfach noch tiefer liegende, innere Ursachen in Betracht kommen. Eine Gruppe dieser inneren Ursachen, nämlich die Entwicklungsstörungen und ihre Beziehungen zu den Krankheiten, möchte ich in folgendem vor Ihnen abhandeln, soweit dies in dem Rahmen eines kurzen Vortrages geschehen kann.

Auch die Lehre von den Entwicklungsstörungen ist ein junges Reis an dem jungen Baum der modernen medizinischen Wissenschaft. Sie lehnt sich eng an die eigentliche Entwicklungsgeschichte an, die, kaum älter als 100 Jahre, ein Forschungsgebiet darstellt, das uns in den letzten Jahrzehnten immer neue Tatsachen erschlossen hat und noch heute ungeahnte, manchmal überraschende Vorgänge aus der Entstehung des werdenden Körpers enthüllt. Mit Recht nennt K. E. von Baer die Entwicklungsgeschichte den wahren Lichtträger für die Untersuchungen über organische Körper. Sie liefert uns nicht nur das Verständnis für die bestehenden normalen Formen, sondern gibt uns auch den Schlüssel, alle Abweichungen von der Norm als ganz bestimmte Störungen der Entwicklung zu deuten.

Deshalb sehen wir auch heute die groben Abweichungen von der menschlichen Gestalt, die Missgeburten nicht mehr als *Lusus naturae*, als *Monstra*, als unheilverkündende Wunder und Zeichen der zürnenden Gottheit an, noch verdammen wir die ohnehin bedauernswerten Mütter solcher unglücklichen Geschöpfe als Hexen, die sündige Buhlschaft mit dem Teufel getrieben haben. Wir wissen vielmehr, dass die oft wunderbar anmutenden Gebilde dadurch entstehen, dass in der ungeheuer komplizierten Bildung des Körpers der normale Ablauf des Entwicklungsganges an dieser oder jener Stelle in diesem oder jenem Stadium abgelenkt oder unterbrochen worden ist.

Ein grosser Prozentsatz der verschiedenen Missgeburten beruht auf Hemmungsbildungen, d. h. ein bestimmtes Organsystem, oder ein Organ, oder ein Teil eines Organes bleibt auf einer embryonalen Entwicklungsstufe stehen, während die übrigen Teile des Körpers in gewöhnlicher Weise ausreifen. Betrifft diese Hemmung, — um nur eines der bekanntesten Beispiele herauszugreifen — das Zentralnervensystem, so bleibt dieses ganz oder teilweise, sagen wir im Bereiche des Rückenmarks, wie bei der ersten Anlage aussen auf der Körperoberfläche liegen, und ein breiter mittlerer Streifen des Rückens ist nicht von Haut überzogen, sondern von dem Rückenmark gebildet; auch die meisten Spaltbildungen, wie Hasenscharten, Nabel- und Leistenbrüche sind als solche Hemmungen aufzufassen. Ein anderer Teil der Missbildungen entsteht nach Verwachsungen des fötalen Körpers mit den Eihüllen, indem dann durch fehlerhafte Zug- und Druckwirkungen das Zusammenwachsen der verschiedenen Körperabschnitte verhindert wird, oder indem durch die Verwachsungsstränge Teile des Körpers, insonderheit Gliedmassen umschlungen und abgesehnürt werden; noch andere Verbildungen sind auf Pressungen des Körpers und Raumbeengungen zurückzuführen.

Auf diese und noch auf mancherlei andere Weise bilden sich Formen aus, die wirklich an das Abenteuerliche grenzen und zu allerlei Vergleichen mit tierischen Körpern geradezu herausfordern. Solche *Monstra* haben denn auch von jeher die Phantasie der Völker auf das lebhafteste erregt und sind die Grundlagen für die sagenhaften Ungeheuer in den Mythen und Dichtungen der verschiedenen Völkerstämme geworden. Wer sich mit diesem Gegenstande beschäftigt, der begegnet dem Cyklopen Polyphem ebenso wie den Sirenen oder Meerjungfrauen, deren Leib in eine Fischflosse endigen sollte, die in Wahrheit nichts anderes als das miteinander verwachsene untere Extremitätenpaar darstellt. Er trifft die Paradigmen für die Vogelköpfe tragenden Figuren der alten Ägypter ebenso wie

die mit Haarbüscheln und Schwänzchen versehenen Faune in den Skulpturen und bildlichen Darstellungen der Griechen oder wie die mit zweifachem Gesicht ausgestatteten Janusköpfe der alten Römer. Alle diese Gestalten und noch manche andere, die nur Ausgeburten der Phantasie zu sein scheinen, und durch die Phantasie der Dichter und Künstler natürlich hier und da übertrieben sind, kommen vor, wenn auch mit der Einschränkung, dass die meisten derselben nicht lebensfähig sind und gewöhnlich sehr bald nach der Geburt absterben. Die Entstehung dieser sagenhaften Figuren lässt sich meist verhältnismässig einfach aus einer ganz typischen Verbildung erklären.

Sehr verschieden ist der Zeitpunkt, da die durch die Entwicklungsstörungen gesetzten Gesundheitsschädigungen in die Erscheinung treten. Einige, auch ziemlich ausgedehnte Verbildungen machen als solche überhaupt keine Beschwerden, so z. B. die *Transpositio viscerum*, bei der eine vollkommene Verwechslung der beiden Körperhälften stattgefunden hat, indem alles das auf der linken Seite liegt, was sonst der rechten Seite zugehört und umgekehrt. Es liegt also das Herz auf der rechten Hälfte, ebenso die Milz, während die Leber und der Blinddarm auf der linken Seite gefunden werden. Die linke Lunge hat drei Lappen, die rechte zwei, — kurz, es hat eine vollkommene Vertauschung der Seiten stattgefunden. Sie verursacht aber nicht die geringste Störung und wird deshalb auch nur in einem Teil der Fälle während des Lebens entweder zufällig oder bei einer gelegentlichen ärztlichen Untersuchung bemerkt und festgestellt.

Andere Entwicklungsfehler sind mit dem extrauterinen Leben überhaupt nicht verträglich, die Neugeborenen sterben deshalb unmittelbar nach der Geburt, wie z. B. solche Früchte, die kein Herz oder nur ein rudimentäres Herz besitzen, oder deren Luftröhre mit der Speiseröhre kommuniziert, so dass also die genossene Milch in die Lungen hineingeht und hier alsbald tödliche Entzündungen hervorruft.

Bei einer dritten Gruppe von Missbildungen treten die Krankheitserscheinungen zwar bald nach der Geburt auf, sind jedoch nicht so hochgradig, dass sie den Tod des Kindes bedingen. Es bleibt also in diesen Fällen das Leben längere oder kürzere Zeit nach der Geburt erhalten. Hierher gehören z. B. angeborene leichte Fehler des Herzens oder der grossen Adern, Verengerungen des Darmes oder anderer Röhrensysteme im Körper.

Eine vierte Gruppe endlich von Entwicklungsstörungen der inneren Organe kann jahrelang symptomtenlos verlaufen, weil dadurch

zunächst überhaupt keine Gesundheitsschädigungen oder Beschwerden verursacht werden, bis sie dann später und manchmal plötzlich zu schweren Erkrankungen und schnellem Tode führen. Beispiele hierfür bieten die Fälle von Verlagerungen und unvollkommenen Befestigungen des Darmes, die nicht selten erst in späteren Jahren die Veranlassung und Möglichkeit zu Darmverschlingungen abgeben.

Zu dieser letzten Kategorie gehören auch viele Geschwülste. Es ist eine schon länger bekannte Tatsache, dass von den kleinen und meist harmlosen Bildungsfehlern der Haut, die als Muttermale oder Leberflecke bezeichnet werden, nicht selten die allerbösartigsten Geschwülste ihren Ausgang nehmen können. Auf Grund dieser und ähnlicher Beobachtungen stellte Cohnheim die noch heute von vielen und namhaften Pathologen anerkannte Hypothese auf, dass überhaupt alle Geschwülste auf solche Fehlbildungen der Haut, der Schleimhäute oder der drüsigen Organe zurückgehen. Die Anhänger dieser Lehre nehmen an, dass in solchen Stellen, an denen Keimverwerfungen stattgefunden haben, Zellen aus der Embryonalzeit unentwickelt liegen bleiben. Diese Zellen verharren in der Mehrzahl der Fälle durch das ganze Leben bis zum Tode hin im Ruhestadium, in einem Bruchteil der Fälle aber beginnen sie nach längerer, manchmal Jahrzehnte währender Ruhe aufs neue zu wachsen und liefern dann eben die Krebsgeschwülste.

Diese Hypothese erhielt eine feste Stütze durch die Untersuchungen von Paul Grawitz über eine bestimmte Gruppe von Nierengeschwülsten. Grawitz stellte fest, dass in den Nieren sehr häufig kleine, gelbe Knötchen enthalten sind, die bei mikroskopischer Untersuchung den Bau der Nebennierenrinde aufweisen, dass mit andern Worten in die Niere sehr oft kleine abgesprengte Teile der Nebenniere verlagert werden. Von spätern Untersuchern ist ermittelt worden, dass 80 bis 90% aller Nieren derartige kleine Nebennierenteilchen enthalten. Des weiteren konnte nun Grawitz nachweisen, dass auch eine ganze Anzahl der wirklichen Geschwülste der Nieren einen Bau und eine Zusammensetzung zeigen, wie sie für Geschwülste der Nebennieren charakteristisch sind. Durch zahlreiche Untersuchungen ist sicher gestellt, dass tatsächlich diese abgesprengten, oft winzigen Nebennierenteilchen im späteren Leben zu wuchern anfangen, durch rasche Teilung der Zellen sich vergrößern und nun so in der Niere Geschwülste bilden, die mit dem eigentlichen Nierengewebe nicht die geringste Ähnlichkeit haben, wohl aber mit der Nebenniere und den von dieser Drüse ausgehenden Neubildungen. Des weiteren hat sich ergeben, dass diese Grawitz'schen Tu-

moren in der Niere sehr viel häufiger entstehen als in den Nebennieren selbst. Daraus geht hervor, dass also die normal ausgebildete Nebenniere nur eine geringe Neigung zur Geschwulstentartung hat, während die Zellgruppen, die durch einen Entwicklungsfehler aus ihrem natürlichen Zusammenhang gerissen und in die Niere verlagert werden, diese Neigung in hohem Masse besitzen, dass also auch hier die Geschwulstbildung von Keimverwerfungen ihren Ausgang nimmt.

Die Niere ist überhaupt ein Organ, dessen Erkrankungen, wenigstens viele derselben, nur demjenigen verständlich werden, der sich genauer mit der Untersuchung ihrer verschiedenen Entwicklungsstadien beschäftigt hat; sie eignet sich deshalb ganz besonders dazu, auch dem Fernerstehenden die Bedeutung entwicklungsgeschichtlicher Studien für die Würdigung und das Verständnis pathologischer Verhältnisse klar zu legen, und es sei mir darum gestattet, die mannigfaltigen Beziehungen, die zwischen Entwicklungsstörungen und Krankheiten bestehen, an diesem Organ etwas näher zu erörtern.

Beim Vergleich der Bilder, die die embryonale und die reife Niere liefern, fallen erhebliche Unterschiede zwischen beiden auf. Diese Unterschiede beruhen nicht nur darauf, dass wir eben in der foetalen Niere die Jugend- und Entwicklungsformen der später ausgereiften Bestandteile vor uns haben, sondern wird vielmehr dadurch bedingt, dass 1. in dem embryonalen Organ die späteren Gewebsarten, Epithel und Bindegewebe in einem ganz andern Mengenverhältnis vorhanden sind als nach Abschluss der Entwicklung, und dass 2. bei der ersten Anlage auch noch weitere Gewebsarten, insonderheit Muskelemente gebildet werden, die nachher fast vollkommen wieder verschwinden. Es kommen also die anfangs sichtbaren Bestandteile in sehr verschiedenem Masse zur Entwicklung. Das zunächst in breiten Feldern zwischen den Nierenkanälchen vorhandene Bindegewebe wird zu einem feinen, gefässführenden Gerüstwerke zwischen den Epithelien reduziert, und das Muskelgewebe, das zuerst die angelegten geraden Kanälchen wie eine eigene Muskelschicht umspinnt, verliert ganz den Zusammenhang mit den einzelnen Kanälchen und findet sich nur in Gestalt einzelner weniger Fäserchen an der Umrandung der Markkegel. Derjenige also, der nur Nieren von Erwachsenen und Kindern untersucht, hat keine Vorstellung davon, dass ursprünglich sehr viel Bindegewebe und reichliche Muskelkeime darin angelegt worden sind. Treten nun Entwicklungshemmungen auf, bleiben die embryonalen Verhältnisse bestehen, so erhält man also nicht nur etwa eine Niere en miniature, sondern ein Organ,

dessen Struktur erheblich von der der normalen Niere abweicht. Derartige hypoplastische Organe bestehen zum grössten Teil aus Bindegewebe, dem hie und da, oft in weiten Abständen voneinander, die für die Niere charakteristischen Gefässknäuel und Harnkanälchen eingelagert sind; einzelne der letzteren weisen einen Mantel von glatten Muskelfasern auf. Nun bildet sich eine Zunahme des interstitiellen Bindegewebes, wie sie auch hier scheinbar vorliegt, im extrauterinen Leben fast ausschliesslich durch eine Entzündung der Organe aus, und es ist deshalb durchaus verständlich, wenn hervorragende Pathologen wie Arnold und andere auch hier, bei hypoplastischen Nieren eine Entzündung als die Ursache des reichlichen Vorkommens von Bindegewebe annahmen, während dasselbe in Wahrheit nur auf einem Bestehenbleiben der embryonalen Struktur beruht.

Noch auffallender tritt das fehlerhafte Mischungsverhältnis von Epithel und Bindegewebe hervor, wenn sich die in der embryonalen Niere dominierenden, später zurückgebildeten Teile aktiv und lebhaft an der Entwicklung beteiligen und nun zu einer blasigen cystischen Entartung der Nieren beitragen. Solche Nieren, die schon bei Neugeborenen oft Kindskopfgrösse erreichen, unterscheiden sich von den normalen wiederum durch den reichlichen Gehalt an Bindegewebe und durch eine cystische Erweiterung der drüsigen Bestandteile, die ihre Sekrete nicht abführen können, weil infolge der Menge des Zwischengewebes die Vereinigung der sezernierenden Teile mit den Ausführungsgängen nicht erreicht wird. Diese letzteren liegen oftmals in breiten Feldern von Muskelgewebe.

Auch bei diesen kongenitalen Cystennieren erklärte sich Virchow die Anhäufung der bindegewebigen Massen durch eine interstitielle Entzündung der foetalen Niere, weil er eben die normalen Verhältnisse der frühen Entwicklungsstadien noch nicht kannte oder doch nicht genügend kannte. Auch die zahlreichen späteren Autoren haben immer nur unklare und unbefriedigende Deutungen geben können, bis es mir bei meinem Studium der krankhaften Niere gelang, ihre überraschende Ähnlichkeit mit der Struktur foetaler Nieren, bezüglich die Entwicklung der pathologischen Formen aus den embryonal angelegten Systemen nachzuweisen. Hierdurch liess sich unbestreitbar dartun, dass auch die kongenitalen Cystennieren durch Hemmungen und fehlerhafte Entwicklungen des embryonalen Organs entstehen.

Von dem gleichen Gesichtspunkte aus erschliesst sich uns das Verständnis für eine Gruppe von Nierengeschwülsten, die bei Kindern in den ersten Lebensjahren beobachtet werden, und die wegen ihrer

komplizierten Zusammensetzung und der Mannigfaltigkeit der Bilder zu immer neuen Erklärungen herausforderten. Sie enthalten vielfach grosse Mengen von Muskelgewebe und sind deshalb immer wieder auf Verlagerungen von abgesprengten Teilen der Skelettmuskulatur zurückgeführt oder, da die Muskeln nicht die einzigen fremdartigen Bestandteile bilden, mit Verlagerung mehrerer Gewebskeime erklärt worden. Es bedeutete einen grossen Fortschritt auf diesem Gebiete, dass Birch-Hirschfeld im Jahre 1898 erkannte, dass alle diese, bei Kindern vorkommenden Geschwülste, die bisher unter sehr verschiedenen Namen in der Literatur verstreut waren, trotz der Verschiedenheiten der Struktur eine einheitliche Gruppe bilden und sich alle aus denselben Komponenten, wenn auch in sehr wechselndem Mischungsverhältnis und Ausreifungsstadium aufbauen.

Aber auch Birch-Hirschfeld konnte sich noch nicht von der Vorstellung losringen, dass diese von ihm als „embryonale Adenosarkome“ bezeichneten Geschwülste von einem fremden, in die Niere versprengten Keime als Matrix ihren Ausgang genommen haben müssten. Diesen Keim leitete er von einem embryonalen Organ, dem Wollff'schen Körper oder der Urniere ab. Er nahm an, dass, wie die Grawitz'schen Tumoren aus den versprengten Nebennierenkeimen, so die „embryonalen Adenosarkome“ aus aberrierenden Teilen des Wollff'schen Körpers hervorgingen. Diese Urnierenkeime selbst sind aber durchaus hypothetisch, da sie, im Gegensatz zu den sehr häufig anzutreffenden Nebennierenteilchen, bisher überhaupt noch niemals im Ruhezustande aufgefunden worden sind.

Nun ergibt aber das Studium der embryonalen Niere, dass diese auf sehr schwachen Füssen stehende Hypothese durchaus überflüssig ist, dass die Niere selbst vielmehr in ihrem frühen Entwicklungsstadium zur Deutung für die Geschwülste vollkommen ausreicht. Sie enthält nicht nur die Anlagen für die fast regelmässig beobachteten Muskelelemente in verhältnismässig grosser Menge, sondern liefert überhaupt Bilder, die denen aus den Geschwülsten vollkommen gleichen. Die Ähnlichkeit beider ist in der Tat so gross, z. B. in der Art, wie sich die Epithelien aus einem Haufen unreifer, runder Bildungszellen herausdifferenzieren, dass bei gelegentlichen Demonstrationen meiner Präparate auch erfahrene Mikroskopiker und Embryologen nur durch die, den Präparaten beigegebenen, Erklärungen feststellen konnten, ob die Schnitte der embryonalen Niere oder einer Geschwulst entstammten.

Aber noch ganz anders geartete Krankheiten, die scheinbar gar nichts mit Entwicklungsstörungen der Niere zu tun haben, müssen auf

solche zurückgeführt werden. Ich denke hierbei zunächst an gewisse Arten der Steinbildung in der Niere. Dieses Leiden tritt nicht selten schon bei kleinen Kindern auf, es ist in einer Reihe der Fälle auf eine Niere beschränkt, oder gar nur in einer Hälfte einer, sagen wir der rechten, Niere ausgebildet, während die andere Hälfte der rechten wie auch die linke Niere vollkommen frei von Steinen sind. Der Umstand, dass die Steinbildung nur auf einen kleinen Teil der Nieren beschränkt ist, spricht mit Sicherheit dagegen, dass die Ausscheidung der Konkreme in allgemeinen Stoffwechselstörungen des Körpers zu suchen ist; sie zwingt vielmehr dazu, für das lokal auftretende Leiden auch lokal wirksame Ursachen ausfindig zu machen. Untersucht man nun die erkrankte Hälfte, so findet man neben oft vorhandenen, sekundären, durch die Steine veranlassten entzündlichen Veränderungen, Abweichungen im Bau der Niere, die schliesslich nur durch eine Entwicklungsstörung erklärt werden können. In erster Linie findet man auch hier wieder breite Züge glatter Muskelfasern. Nimmt man hinzu, dass in unzweifelhaft unterentwickelten, hypoplastischen Nieren ganz gewöhnlich Konkretionen und Steinchen angetroffen werden, so erscheint der Schluss nicht gar zu gewagt, dass auch die von uns angenommene, auf eine Hälfte der rechten Niere beschränkte, Steinbildung mit der, in diesem Teile nachweisbaren, Entwicklungsstörung in ursächlichem Zusammenhange steht. Wir müssen annehmen, dass die krankhaft entwickelten Nierenabschnitte auch ein krankhaft zusammengesetztes Sekret liefern, aus dem sich alsbald die darin zu reichlich enthaltenen festen Bestandteile als Konkreme ausscheiden und dann weitere Schädigungen und Entzündungen durch Druck und Reizung auf die Nachbarschaft veranlassen.

Ich möchte Sie nicht mit der Aufzählung weiterer Entwicklungsstörungen der Niere ermüden, die angeführten Beispiele werden genügen, um zu zeigen, wie mannigfaltig die dadurch gesetzten Gesundheitsstörungen sein können, und wie uns erst die genaue Kenntnis der entwicklungsgeschichtlichen Vorgänge zu einem wirklichen Verständnis und zu richtiger Beurteilung vieler pathologischer Zustände verhilft. Leider ist nur ein Teil der Probleme durch das Mikroskop zu lösen.

In einem andern Punkte aber lassen uns auch die embryologischen Studien noch zum grössten Teil im Stich. Das ist in der Beantwortung der Frage nach der letzten Ursache der Missbildungen. Ein Teil der gröberen Entwicklungsstörungen kann durch äussere Ursachen, experimentell hervorgerufen werden.

So hat man beobachtet, dass bei Erschütterung frisch befruchteter Fisch- oder Froscheier eine Spaltung der Fruchtanlage viel häufiger

eintritt als bei ruhig aufbewahrter Brut. Die Spaltung der Anlage führt dazu, dass statt einer Frucht deren zwei aus einem Ei, also, *sit venia verbo*, eineiige Zwillinge entstehen. Sofern nun die Spaltung des Keimlings nicht durch die ganze Anlage hindurchgeht, sondern nur Teile derselben betrifft, so entstehen Doppelmissbildungen, das heisst Bildungen, bei denen zwei Früchte teilweise miteinander verwachsen sind; richtiger wäre es zu sagen: Zwillingenfrüchte, die nicht vollkommen voneinander getrennt sind. Das berühmteste und bekannteste Beispiel einer solchen Doppelbildung sind die siamesischen Zwillinge Eng und Chang Bunker, die sich in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts in allen Kulturländern zur Schau stellten und ein Alter von 63 Jahren erreichten.

Auch noch durch andere mechanische Insulte gelingt es, die Zahl der Doppelmissbildungen in der Brut ganz erheblich zu vermehren, also bis zu einem gewissen Grade künstlich zu erzeugen. Des weiteren kann man durch thermische Reize, durch teilweise Abkühlungen oder aber leichter und sicherer durch übermässige Erwärmungen die Entwicklung vieler Tierarten beeinflussen, stören und unterbrechen. Ganz sonderbare Verbildungen sind in neuerer Zeit bei Eiern, die sich im Wasser entwickeln, durch gewisse chemische Veränderungen des umgebenden Wassers hervorgerufen worden. Viel Aufsehen erregten vor wenigen Jahren auch die Untersuchungen von Loeb, dem es gelang, durch Zusätze von Calcium- und Magnesiumsalzen unbefruchtete Seeigeleier zur Teilung und Entwicklung anzuregen. Endlich wäre noch zu erwähnen, dass auch die Anwendung des elektrischen Stromes schwere Schädigung zu erzeugen vermag. So beobachtete Hippel junior nach Röntgenbestrahlung von trächtigen Kaninchen typische, den Ophthalmologen wohlbekannte Entwicklungsfehler der Augen der jungen Tiere. Auch Injektionen von chemischen Stoffen, insonderheit von Cholinlösungen hatten den gleichen Effekt. Von weiteren Versuchen auf diesem Gebiete versprechen wir uns in der nächsten Zeit noch mannigfache Aufklärungen. Eine ganze Anzahl von jüngeren Embryologen ist heute am Werke, auf experimentellem Wege die Gesetze für die Entwicklung zu ermitteln und der Natur ihre intimsten Geheimnisse abzulauschen.

Aus dem Mitgeteilten geht hervor, dass ein Teil der Entwicklungsstörungen durch Schädigungen der heranwachsenden Frucht, durch mechanische, thermische, chemische und andere Reize erzeugt werden kann; auch Raumbegrenzungen des Fruchthalters, Druck einzelner kindlicher Teile gegeneinander oder gegen die Eihüllen können zu Verwachsungen und weitgehenden sekundären Verbildungen führen. Sicher ist auch, dass Krankheiten der Mutter während der Gravi-

dität Störungen der in einer bestimmten Periode sich abspielenden Entwicklungsvorgänge bedingen können, da sie ja doch imstande sind, die gesamte Entwicklung zum Stillstand zu bringen und ein Absterben der Frucht zu bewirken.

Es ist sehr wohl möglich, dass durch den weiteren Ausbau der experimentellen Embryologie die Zahl der künstlich zu erzeugenden Verbildungen des ganzen Körpers, wie auch einzelner Organe in hohem Masse vermehrt wird, daneben ist aber ebenso sicher, dass eine Unsumme anderer Entwicklungsstörungen noch auf viel weiter zurückliegende Ursachen, nämlich schon auf eine Krankheit der Keime bezogen werden muss. Hierfür sprechen die zahllosen Beobachtungen von der Erbllichkeit gewisser Missbildungen und Krankheiten. Sowie von den Eltern durch viele Generationen hindurch bestimmte körperliche Eigenschaften, z. B. die Form des Körpers, die Statur, die Farbe der Haare und vieles andere, wie sich auch ganz bestimmte geistige Fähigkeiten und Talente vererben, so können und werden auch gewisse Missbildungen in bestimmten Familien durch Generationen hindurch fortgepflanzt. So ist es, — um nur einiges herauszunehmen — eine bekannte Tatsache, dass Verbildungen des Kiefers oder des Mundes sich mit grosser Beharrlichkeit Jahrhunderte hindurch in einzelnen Familien erhalten. Es gibt ein berühmtes Porträt Kaiser Karls des V., an dem ein abnormes Hervortreten des Unterkiefers und Kinnes, die sogenannte Prognathie auffällt, eine Anomalie, die in fast gleichem Masse der jetzige König von Spanien aufweist, wodurch er eine ganz überraschende Ähnlichkeit mit dem Bilde seines grossen Ahnen bekommt. Aber auch wirkliche Missbildungen wie Hasenscharten, Kieferspalt sind in bestimmten Familien erblich. Dabei kann es sehr wohl vorkommen, dass einzelne Generationen übersprungen werden, dass einzelne Familienmitglieder normale Bildung des Kiefers und Mundes aufweisen, während dann später die Kinder solcher Personen wenigstens zum Teil wieder mit Hasenscharten geboren werden. Auch Polydactylie, d. h. die Bildung überzähliger Finger und Zehen, gehören zu solchen vererbbaaren Fehlern. Es kann gar keinem Zweifel unterliegen, dass hier schon die Keimzellen und zwar die männlichen ebenso wie die weiblichen anormal sind und in sich die Ursache für die fehlerhafte Bildung des Kindes enthalten.

Es wäre ein leichtes, diese Beispiele zu vermehren. Wunderbarer aber noch als die Vererbung bestimmter Formfehler ist die Erbllichkeit gewisser physiologischer Anomalien und Krankheiten. Das bekannteste Beispiel ist die Erbllichkeit der Haemophilie, der sogenannten Bluterkrankheit. Es handelt sich hierbei um eine krank-

hafte Zusammensetzung des Blutes, durch welche die Fähigkeit desselben, zu gerinnen, aufgehoben oder wenigstens in hohem Masse beschränkt ist. Die Folge der schweren Gerinnbarkeit des Blutes tritt bei Verletzungen in die Erscheinung, indem sich solche Personen aus kleinen, unscheinbaren Schnittwunden oder z. B. nach der Extraktion eines Zahnes einfach verbluten können. Das unheimlichste an dieser unheimlichen Krankheit ist nun dies, dass auch sie vererbbar ist. In der medizinischen Literatur sind verschiedene Stammbäume von Bluterfamilien enthalten, am häufigsten zitiert wird die von Lossen aufgestellte Familientafel des Ehepaares Mampel. Durch 5 Generationen hindurch liess sich verfolgen, dass die Haemophilie auf einen grossen Teil der männlichen Familienglieder überging, so dass die Betroffenen meist in jungen Jahren den Verblutungstod starben. Die weiblichen Nachkommen des Ehepaares waren selbst niemals Bluter, aber sie vererbten die krankhafte Eigenschaft auf ihre Söhne, wenigstens auf einige derselben. Die Männer dieser Familie aber haben die Haemophilie niemals vererbt, sondern, wie gesagt, nur die Frauen.

In ähnlicher Weise lässt sich auch bei der Gicht die Erblichkeit bis zu einem gewissen Grade nachweisen.

Bei andern Krankheiten, die in bestimmten Familien heimisch sind, ist die Vererbung oft nur eine scheinbare. Die Krankheiten können durch Familiengewohnheiten, durch gemeinsam wirkende Schädlichkeiten hervorgerufen werden. So wäre denkbar, dass bei Familien, die durch Generationen hindurch an der Scholle haften, z. B. in einem Alpentale leben, die Schädlichkeiten des Bodens oder des Wassers bei allen Gliedern in den verschiedensten Generationen gleichmässig zur Wirkung kommen und immer dieselben Krankheiten hervorrufen. Als Beispiel hiefür brauche ich nur auf das Vorkommen des Kropfes hinzuweisen, dessen gehäuftes Erscheinen in bestimmten Gegenden und Familien in der Tat in ganz ähnlicher Weise erklärt wird, aber doch nur mit Einschränkung und Vorbehalt auf Erblichkeit, d. h. also auf eine durch Krankheit des Keimes übertragene Entwicklungsstörung zurückzuführen ist.

Hierbei drängt sich von selbst die Frage auf: Können erworbene Eigenschaften und Krankheiten überhaupt vererbt werden? Sicher nicht in dem streng wissenschaftlichen Sinne, dass die Keimzellen so verändert werden, dass aus ihnen die erworbenen Fehler der Erzeuger als ganz bestimmte Missbildungen entstehen müssen. Dagegen ist es sehr wohl möglich, ja wahrscheinlich, dass die Keimzellen durch Krankheit und andere Schädlichkeiten, z. B. übermässigen

Alkoholgenuss, so geschwächt werden, dass nun irgend welche, aber doch nicht ganz bestimmte Störungen in der Nachkommenschaft auftreten. Diese Verhältnisse lassen sich im Experiment bis zu einem gewissen Grade nachahmen, wenn, wie dies verschiedentlich geschehen ist, bei Fröschen oder Fischen, überhaupt allen den Tieren, bei denen die Befruchtung erst nach der Eiablage erfolgt, männliche oder weibliche Keimzellen vor der Befruchtung in irgend einer Weise geschädigt werden.

Weiterhin ist noch die Frage kurz zu erörtern, ob erworbene Krankheiten der Eltern zwar nicht in wissenschaftlichem Sinne vererbt, wohl aber übertragen werden können, bezüglich ob sie tatsächlich übertragen werden. Diese Frage lässt sich nicht generell beantworten. Die Verhältnisse liegen hier offenbar bei den einzelnen Krankheiten ganz verschieden. Sicher ist wohl, dass schon die Keimzellen Syphilitischer die Krankheitserreger mit übertragen, und dass der werdende Körper als wirklich infiziert betrachtet werden muss. Wir waren zu dieser Annahme schon früher gezwungen durch die ganz spezifischen Krankheiten und Entwicklungsstörungen, die bei Kindern syphilitischer Eltern sofort nach der Geburt, ja schon vor dem physiologischen Ende der normalen Schwangerschaft angetroffen werden, und die füglich nicht anders zu deuten sind, als dass die Infektion schon in utero eingetreten ist. In denjenigen Fällen, in denen nur der Vater aber nicht auch die Mutter erkrankt ist, muss die Übertragung dann durch die männliche Keimzelle selbst erfolgt sein. Dass bei den Neugeborenen tatsächlich schon Syphilis besteht, geht aus den zahlreichen Beobachtungen von solchen Fällen hervor, in denen Ammen oder Pflegerinnen von den Säuglingen angesteckt worden sind. Heute wissen wir, dass die *Spirochaeta pallida*, die als der Erreger dieser Infektionskrankheit angesehen werden muss, in ungeheuren Mengen in fast sämtlichen Organen derartiger lebend oder tot geborener Kinder enthalten ist, und verhältnismässig leicht darin nachgewiesen werden kann.

Sehr viel schwieriger ist die Beantwortung dieser Frage bei einer andern Infektionskrankheit, an deren Bekämpfung heute die weitesten Kreise der Bevölkerung mit Energie beteiligt sind, der Krankheit, die trotz aller Erfolge und Fortschritte in der Bekämpfung noch jahraus, jahrein die meisten Opfer fordert, der Tuberkulose. Sicher ist und allbekannt die Tatsache, dass die Kinder Tuberkulöser doch ungeheuer oft an Tuberkulose erkranken und im Durchschnitt schwerer erkranken, als die aus gesunden Familien stammenden Menschen. Aber damit ist doch noch keineswegs gesagt, dass der Tuberkelbazillus schon durch die Keimzellen in den kindlichen Organismus eingeführt wird und die Neugeborenen diese Erreger schon in ihrem

Körper beherbergen. Tatsächlich sind die hier beobachteten Verhältnisse grundverschieden von den eben erörterten. Im Gegensatz zu dem Verhalten syphilitischer Neugeborener treffen wir fast niemals in den Organen der von tuberkulösen Eltern stammenden Neugeborenen wirklich tuberkulöse Erkrankungsherde. Solche finden wir eigentlich nur in denjenigen seltenen Fällen, bei denen in dem Uterus der Mutter oder in der Placenta tuberkulöse Herde enthalten sind; in diesen Fällen sind die charakteristischen Organveränderungen regelmässig zu finden, und wir dürfen, ja wir müssen annehmen, dass erst sekundär von der Mutter die Bazillen unter Vermittlung des Krankheitsherdens in der Placenta auf das Kind übergehen. Das sind aber, wie gesagt, nur ganz vereinzelte Ausnahmefälle, und es liegt meines Erachtens kein Grund zu der, von einigen Seiten vertretenen, Hypothese vor, dass auch in den übrigen Fällen, also bei den scheinbar gesunden Neugeborenen schon Bazillen im Körper vorhanden sind. Man hat verschiedentlich behauptet, dass diese Kinder, bei denen also Erkrankungsherde nicht nachweisbar sind, die Bazillen zunächst latent beherbergen, und dass die irgendwo deponierten Bakterien erst später in die Erscheinung treten und ihr Zerstörungswerk beginnen. Die Tatsache, dass Kinder von Schwindsüchtigen so oft und vielfach schon in den ersten Lebensmonaten erkranken, lässt sich ungezwungen so erklären, dass solche Kinder eben der Ansteckung von vornherein dauernd ausgesetzt und preisgegeben sind, da ja die Umgebung von Tuberkulösen, zumal in engen Wohnungen und bei unzulänglichen hygienischen Verhältnissen infiziert ist, und da alles, was mit dem Kinde in Berührung kommt, wie die Luft, die Nahrung, die Wäsche mit den Krankheitserregern durchsetzt ist.

Zu diesen äusseren Ursachen kommt noch eine innere Ursache hinzu, die das Zustandekommen der Infektion begünstigt. Es besteht, wie wir sagen, bei den aus phthisischen Familien stammenden Personen eine Disposition für die Krankheit, das soll heissen: solche Personen besitzen der Ansteckung gegenüber eine geringere Widerstandsfähigkeit, ihr Organismus ist nicht imstande, diejenigen Stoffe oder Schutzkörper auszubilden, die den Tuberkelbazillen entgegenwirken und entweder die Ansteckung überhaupt verhüten, oder, falls solche erfolgt ist, das Fortschreiten der Erkrankung verhindern und dieselbe zur Ausheilung bringen. Diese mangelhafte Widerstandsfähigkeit, so müssen wir annehmen, vererbt sich, und eben wegen dieser bestehenden Disposition sind bei Kindern von Phthisikern die Heilungsaussichten auch im allgemeinen schlechter als bei solchen, die aus gesunden Familien stammen.

Wenn nun schon bei der Tuberkulose, deren Erreger wir doch kennen und experimentell, ebenso wie die ganze Krankheit studieren können, eine völlige Einigung noch nicht erzielt worden ist, so gilt dies noch viel mehr von der Krebserkrankung, über deren Ursache und Wesen wir trotz der vielen darauf verwandten Mühe heute eigentlich noch gar nichts bestimmtes aussagen können. Ich habe zwar vorher an den Geschwülsten der Niere gezeigt, dass sie mit Entwicklungsstörungen zusammenhängen und von solchen Stellen ihren Ausgang nehmen, die Entwicklungsfehler aufweisen. Ich bin jedoch gänzlich ausserstande zu beantworten, warum nur ein kleiner Teil der so zahlreich anzutreffenden versprengten Nebennierenkeime zur Geschwulstbildung führt, und weshalb solche Keime nach 50 oder 70 Jahren der Ruhe im 51. bezüglich im 71. Lebensjahre plötzlich zu wuchern beginnen und nun zu Geschwülsten auswachsen, die in kurzer Zeit den Tod des Trägers herbeiführen. Zwei unbekannte Grössen harren noch ihrer Aufklärung, der „Wachstumsimpuls“ und die „Disposition“.

So sicher in jenen Fällen der Ausgang der Geschwülste von den Entwicklungsstörungen ist, so unsicher und unbewiesen ist die Hypothese, dass schlechthin alle Carcinome und alle krebsähnlichen Geschwülste, ja sogar überhaupt alle Tumoren, auch die gutartigen, im letzten Ende auf Keimverwerfungen oder irgend welche Bildungsfehler zurückgehen sollen. Dies lässt sich zwar für einen Teil der Geschwülste beweisen oder wahrscheinlich machen, für einen andern, sehr grossen Teil ist es aber geradezu unwahrscheinlich, und bleibt vorerst noch Hypothese, ebenso wie auch die Erblichkeit des Krebses, die noch von vielen und namhaften Forschern bestritten wird. In dieser Beziehung haben auch die zahlreichen Untersuchungen über den Krebs der Mäuse und anderer Tiere noch keine Sicherheit gebracht. Hier harren noch viele Fragen der Lösung und immer neue Probleme drängen sich uns auf.

Ich bin am Schlusse meiner Ausführungen, die Ihnen an einer Reihe von Beispielen die nahen Beziehungen zwischen den verschiedenen Disziplinen der Medizin veranschaulichen sollten. Wenn an manchen Punkten gezeigt werden konnte, wie nützlich und notwendig die Kenntnis der Entwicklungsgeschichte für die Entwirrung verwickelter, pathologischer Zustände ist, so habe ich doch auch auf der andern Seite nicht verschwiegen, dass noch viele und oft die wesentlichsten Punkte der Aufklärung harren, da sie einer direkten Beobachtung nicht zugänglich sind, sondern nur aus ihren Wirkungen erschlossen werden müssen. Ich halte es für eine Pflicht des Hoch-

schullehrers, streng zu unterscheiden zwischen dem, was wir als bewiesen annehmen dürfen, und dem, was noch zweifelhaft und nur Hypothese ist. Auf diese Weise sollen die jungen Mediziner zu eigenem Nachdenken, zur Kritik und zur Bearbeitung der Probleme angeregt werden, in der Hoffnung, dass auch unsere Schüler die Lösung der für die kommenden Generationen aufgesparten Rätsel erfolgreich in Angriff nehmen werden. Die Erfüllung dieser Hoffnung wäre der schönste Lohn für die reichlich auf die Heranbildung der Jugend verwandte Mühe.
