

HANDBUCH DER
ALLGEMEINEN PATHOLOGIE

SECHSTER BAND / ERSTER TEIL

ENTWICKLUNG · WACHSTUM

I

BEARBEITET VON

E. BÜNNING · F. DUSPIVA · J. W. HARMS · F. E. LEHMANN
A. J. LINZBACH · M. LÜSCHER · W. MASSHOFF · A. WERTHEMANN

REDIGIERT VON

F. BÜCHNER

MIT 233 ABBILDUNGEN



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

1955

ALLE RECHTE,
INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG IN FREMDE SPRACHEN,
VORBEHALTEN

OHNE AUSDRÜCKLICHE GENEHMIGUNG DES VERLAGES
IST ES AUCH NICHT GESTATTET, DIESES BUCH ODER TEILE DARAUS
AUF PHOTOMECHANISCHEM WEGE (PHOTOKOPIE, MIKROKOPIE) ZU VERVIELFÄLTIGEN

COPYRIGHT 1955 BY SPRINGER-VERLAG OHG.
IN BERLIN, GÖTTINGEN AND HEIDELBERG

PRINTED IN GERMANY

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Die embryonale Entwicklung. Entwicklungsphysiologie und experimentelle Teratologie. Von Professor Dr. F. E. LEHMANN-Bern. Mit 27 Abbildungen	1
Die Ontogenese des Menschen als biologisches Problem	1
I. Entwicklungsphysiologische Bedeutung von „normal“ und „abnorm“	3
II. Hauptphasen der Ontogenese in ihrer funktionellen Bedeutung	4
1. Strukturen und Gestalten in der normalen Entwicklung	4
Hierarchie und Integration der Strukturen in der Ontogenese	5
Verwandtschaft und Verschiedenheit der frühen Ontogenesen bei Wirbeltieren	7
Übereinstimmungen in der Organogenese: Die Phase der Rekapitulation	7
2. Kernplasmatische Konstitution der Zygote	7
3. Vorbereitung der Keimscheibenbildung	8
4. Entstehung des embryonalen Grundplanes während Gastrulation und Neurulation	10
5. Die primäre Organogenese in der Phase des Schlundspaltenembryos	10
6. Allometrisches Wachstum und histologische Differenzierung während der Fetalphase	11
III. Entwicklungsphysiologisch und teratologisch wichtige Phasen der Ontogenese	11
1. Harmonische und degenerative Mißbildungstypen	11
2. Die Phase der Reifungsteilungen in ihrer teratogenetischen Bedeutung	12
3. Die normale und abwegige Organisierung der Individualität von der Zygote bis zur jungen Gastrula	14
a) Prinzipien der Genese der Individualität	14
b) Die Bildung des Organisatorfeldes	16
c) Die Rolle des Organisatorfeldes bei der Entstehung von Mehrlingen und Doppelbildungen der Amnioten	19
4. Normale und abwegige Bildung der großen Organsysteme während Gastrulation und Neurulation	23
a) Autonomie und Korrelation der in den Keimblättern lokalisierten Entwicklungsfaktoren	23
b) Cyclopische und otocephale Störungen der Kopfbildung durch abnorme Gestaltung des Organisators und des Vorderdarmes	27
c) Die Genese sirenoider Fehlbildungen als Folge von Störungen der Rumpfschwanzknospe	31
d) Spaltbildungen von Gehirn und Rückenmark in ihrer Abhängigkeit von Störungen der Neurulation	33
e) Störungen im Ventralbereich des Körpers (Omphalocephalie, Strophosomie, Kelosomie)	36
f) Die Genese von Teratomen und Neoplasmen aus Embryonalmaterial	37
5. Das Stadium der primären Organogenese in seiner Bedeutung für die Entstehung autonomer Anormogenesen von Organen	41
Autonome Anormogenesen von Organen und ihre Gesetzmäßigkeiten	41
Die Extremitäten	42
α) Blastematische Komponenten der Anlage und ihre Rolle	42
β) Reduzierte Realisierungsstufen der Extremitäten	44
Systemhafte Realisierungsstufen bedingt durch Reduktion des jungen Blastems S. 44. — Systemhafte Realisierungsstufen bedingt durch Rückbildung der angelegten Extremität S. 46.	

	Seite
γ) Hypermorphotische Realisationsstufen der Extremitäten	46
δ) Bedeutung der experimentellen Befunde für die Erklärung von Hypo- und Hyperdaktylie bei Säugetieren und Mensch	48
IV. Entwicklungsphysiologisch und teratogenetisch wichtige Faktoren und Prin- zipien	48
1. Morphodynamische Prinzipien	48
2. Steuerung und Ablenkung der Morphodynamik durch genetische Faktoren .	50
3. Exogene Störungen des implantierten Keimes	51
4. Realisationsstufen und teratogenetische kritische Phasen	52
Literatur	53
Allgemeine Teratologie mit besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse beim Menschen. Von Professor Dr. A. WERTHEMANN-Basel. Mit 41 Abbildungen	58
Einleitung	58
I. Über die Häufigkeit des Vorkommens von Mißbildungen beim Menschen . . .	59
1. Bedeutung der Aborte für die Beurteilung der Mißbildungshäufigkeit	59
2. Einige Statistiken über die Häufigkeit von Mißbildungen	62
a) Mißbildungen des kranialen Körperendes	62
b) Mißbildungen des Gesichtsschädels	62
c) Mißbildungen der Wirbelsäule	62
d) Mißbildungen des Rumpfes	63
e) Mißbildungen des caudalen Körperendes	63
3. Bedeutung des Gebäralters und der Parität der Mutter für das Auftreten von Mißbildungen	67
II. Für den Menschen in Frage kommende Mißbildungsursachen	69
1. Die Bedeutung des Sauerstoffmangels für die Entstehung von Mißbildungen .	70
a) Untersuchungen an Amphibien und Fischen	70
b) Untersuchungen bei Warmblütern	71
2. Virusinfektionen und Entwicklungsstörungen, speziell Embryopathia rubeo- losa	78
3. Mangelernährung und Mißbildung	83
4. Mißbildungen im Zusammenhang mit Röntgen- und Radiumstrahlen	85
5. Mißbildungen aus placentarer Beeinträchtigung: Amniogene und andere me- chanisch bedingte Entwicklungsstörungen	88
III. Mißbildung und Vererbung	93
IV. Allgemeine Pathologie bestimmter Mißbildungsformen. Versuch einer Systematik auf der Grundlage der Hauptetappen der Normogenese	99
1. Zwillinge, Mehrlinge und Doppelbildungen in ihrer Beziehung zum Organi- sationsfeld	100
a) Freie Doppelbildungen	102
b) Zusammenhängende Doppelbildungen, Duplizitäten	104
2. Die cyclophen, arhinencephalen und otocephalen (kranialen) Störungen als Folge der abnormen Gestaltung des Kopforganisators und des Vorderdarmes	106
a) Cyclopie und Arhinencephalie	107
b) Otocephalie	108
3. Die sirenoiden Fehlbildungen als Beispiele typischer Anormogenesen des cau- dalen Körperendes (der Rumpfschwanzknospe)	111
4. Die Spaltbildungen von Gehirn und Rückenmark in Abhängigkeit von Störun- gen der Neurulation. „Platyneurie“	115
a) Spaltbildungen im Bereich des Schädels	118
b) Spaltbildungen im Bereich der Wirbelsäule	119
c) Die Craniorhachischisis	122
5. Störungen im Ventralbereich als Ausdruck der Hemmung der topogenetischen Aktivität des Anlagematerials für den ventralen Körperschluß	123
a) Omphalocephalie	126
b) Kelosomie s. Ectopia viscerum	127
c) Strophosomie	127

	Seite
6. Autonome Anomogenesen von einzelnen Organen oder Organsystemen in ihrer Beziehung zum Stadium der primären Organogenese	128
Bulbus-Truncusmißbildungen	130
Atrioventrikuläre Mißbildungen	131
Herzferne Mißbildungen	131
Literatur	133
Biologie des Wachstums. Von Professor Dr. J. W. HARMS-Marburg a. d. Lahn. Mit 34 Abbildungen	139
I. Grundproblem: das Zellwachstum	139
II. Zellteilungshemmende (Biostatica) und -fördernde Stoffe	139
III. Die Zellteilung und die Mitose in Beziehung zum Zellwachstum	141
IV. Experimentelle Beeinflussung der Mitose und damit des Zellwachstums	145
V. Wachstumskurven der Einzeller	146
VI. Endomitose und Polyploidie: Riesenzellenwachstum	148
VII. Zellstreckungswachstum bei Pflanzen	149
VIII. Wachstum der Metazoen	151
IX. Wachstum bei Zellkonstanz	161
X. Wachstum und Regeneration	162
XI. Hormone und Wachstum	163
XII. Die Grenzen des Wachstums im Tierreiche und phylogenetische Wachstumsreihen	171
Literatur	178
Quantitative Biologie und Morphologie des Wachstums einschließlich Hypertrophie und Riesenzellen. Von Professor Dr. A. J. LINZBACH-Berlin (jetzt Marburg a. d. Lahn). Mit 46 Abbildungen	180
A. Allgemeiner Teil	180
1. Definition, quantitative und qualitative Eigenschaften des Wachstums	180
2. Anorganisches und biologisches Wachstum	185
3. Der Antagonismus zwischen Stoffwechsel und Wachstum	187
4. Entwicklung, Wachstum und Differenzierung	191
5. Wachstum und Differenzierung im Rahmen der Frühentwicklung	192
6. Theorien der Differenzierung	195
7. Wachstum und Differenzierung in der Gewebezüchtung	196
8. Die gegenseitige Abhängigkeit von Wachstum und Differenzierung	197
B. Das Wachstum der Zellen	199
1. Das Teilungswachstum der Zellen	199
2. Das postmitotische Wachstum der Zellen	202
3. Das postmitotische Wachstum der Zellen und die Kern-Plasmarelation	208
C. Das Wachstum der Organe	210
1. Das absolute Wachstum der Organe	212
2. Das allometrische Organwachstum	212
a) Theorie der Allometrie	217
b) Differenzierung und Wachstum in allometrischer Betrachtung	218
3. Das Organwachstum als Populationswachstum der Zellen und Kerne	219
a) Das Populationswachstum der Organe am Beispiel des Herzens und der Leber	221
b) Zellkonstanz bei Tieren	223
D. Das Wachstum des Gefäßbindegewebsapparates und der bradytrophen Gewebe	223
1. Das Wachstum der Capillaren und Endothelien	224
2. Über das Wachstum der mechanischen Strukturen des Bindegewebes	225
3. Das Wachstum der bradytrophen Gewebe	226
E. Das Körperwachstum	228
1. Das Körperwachstum vor der Geburt	228
2. Das Körperwachstum nach der Geburt	230
3. Die Formveränderungen während des Wachstums	232
F. Das physiologische und pathologische Anpassungswachstum	233
1. Über Anpassung	233
2. Die strukturelle Anpassung (Hypertrophie, Hyperplasie)	236

	Seite
a) Die Arbeitshypertrophie der Skelettmuskulatur, des Herzens, der Gefäße und des Nervensystems	238
α) Skelettmuskulatur S. 238. — β) Herz S. 238. — γ) Arterien S. 244. —	
δ) Nervensystem S. 246.	
b) Die kompensatorische Hypertrophie und Hyperplasie der Leber, der Nieren und Lungen	247
α) Leber S. 247. — β) Nieren S. 249. — γ) Lunge S. 250.	
3. Das chemisch bedingte Anpassungswachstum	251
a) Das hormonal bedingte Anpassungswachstum	251
b) Die entzündliche und parasitäre Hypertrophie und Hyperplasie	251
G. Riesenzellen	254
1. Die natürlichen Riesenzellen	255
2. Die pathologischen Riesenzellen	256
a) Die Fremdkörperriesenzellen	257
b) Die LANGHANSschen Riesenzellen	259
c) Die Riesenzellen bei Masern und anderen Viruskrankheiten	261
d) Durch Zellphagozytose entstehende Riesenzellen	262
e) Die Riesenzellen bei Lymphogranulomatose (STERNBERGsche Riesenzellen)	263
f) Die in bestimmten Organen und Geweben vorkommenden Riesenzellen . .	265
g) Die Tumoriesenzellen	268
3. Herkunft und formale Entstehung der LANGHANSschen und der Fremdkörperriesenzellen	270
4. Kausale Entstehung der Riesenzellen	273
5. Entstehungszeit, Schicksal und Alter von Riesenzellen	275
6. Cytoplasmatische Einschlüsse in Riesenzellen	275
a) Die sternförmigen Einschlüsse in Riesenzellen	276
b) Die SCHAUMANN-Körper	278
c) Die Centrosphären	280
H. Metaplasie	280
1. Die falsche Metaplasie oder Pseudometaplasie	281
2. Die echten Metaplasien	281
a) Die sog. Prosoplasie	282
b) Die sog. direkte Metaplasie	282
c) Die sog. indirekte Metaplasie	283
α) Die sog. indirekten Metaplasien der Schleimhäute S. 283. — β) Die heterotope Knochenbildung S. 284.	
3. Die Metaplasie als Anpassungsvorgang	285
I. Anhang: Generalisierte und partielle Wachstumsstörungen	286
1. Der Zwergwuchs	287
2. Der Riesenwuchs	289
3. Der umschriebene Riesenwuchs	289
K. Schlußbetrachtung	290
Literatur	291
Biochemie des Wachstums und der Differenzierung. Von Professor Dr. FRANZ DUSPIVA-Heidelberg. Mit 24 Abbildungen.	307
1. Einleitung	307
2. Die Biochemie des Zellwachstums	310
a) Elementare Wachstumsvorgänge in der Zelle (Synthese der hochmolekularen Zellbestandteile)	310
b) Wachstum komplexer Gefüge von Makromolekülen	316
c) Das Wachstum der Zelle als Ganzes	318
α) Die stofflichen Wechselbeziehungen zwischen den Cytosystemen	318
β) Die biochemischen Funktionen der höheren Organisationsstufen der Zelle . .	328
3. Die Biochemie der Entwicklung, Differenzierung und des Wachstums von Geweben und Keimen	337
a) Biochemie der Entwicklung und Differenzierung	337
α) Beobachtungen am Seeigelkeim	339
β) Beobachtungen am Amphibienkeim	345

	Seite
b) Die Analogie zwischen Induktion und Virusbefall	356
c) Die biochemische Entwicklung der Organfunktionen	358
4. Das Wachstum des Gesamtorganismus	361
Literatur	374
Regenerationen bei Pflanzen. Von Professor Dr. ERWIN BÜNNING-Tübingen. Mit 38 Ab-	
bildungen	383
Einleitung	383
1. Reparationen	383
a) Einzelzellen	383
b) Reparationen an vielzelligen Organen	387
2. Regeneration durch Aktivierung ruhender Organanlagen	390
3. Regeneration durch physiologische und morphologische Umstimmung von Organen	392
4. Regeneration durch Rückgang von Dauergewebe in den embryonalen Zustand . .	393
Literatur	403
Die Regeneration in der Zoologie. Von Professor Dr. MARTIN LÜSCHER-Bern. Mit 11 Ab-	
bildungen	405
1. Einleitung	405
2. Das Vorkommen von Regenerationserscheinungen im Tierreich	406
3. Die Regeneration bei wirbellosen Tieren	407
a) Protozoen	407
b) Parazoen und Cölenteraten	409
c) Plathelminthen	411
d) Anneliden	414
e) Arthropoden	415
f) Mollusken, Echinodermen und Tunicaten	418
4. Die Regeneration bei Wirbeltieren mit Ausnahme der Amphibien	419
5. Die Regeneration bei den Amphibien	419
a) Die Auslösung der Regeneration und die Herkunft des Regenerationsmaterials .	420
b) Die Potenzen des Regenerationsblastems	424
c) Das Regenerationsterritorium und das Organisationsfeld	425
d) Die Wachstumsphase	426
e) Die Differenzierungsphase	428
f) Der Verlust der Regenerationsfähigkeit bei den Anuren	428
g) Innere Sekretion und Regeneration	429
h) Nervensystem und Regeneration	430
i) Biochemie und Regeneration	431
k) Teratologie und Regeneration	432
l) Die Regeneration der Linse bei den Urodelen, ein Sonderfall	433
6. Schlußbemerkungen	434
Literatur	435
Die physiologische Regeneration. Von Professor Dr. W. MASSHOFF-Tübingen. Mit 12 Ab-	
bildungen	441
Einleitung	441
Die kontinuierliche Regeneration in Geweben mit intermitotischen Zellen	444
Epidermis	445
Die Verhornung und der Materialverlust in der Epidermis	445
Der Ersatz des verhornten Epithels	449
Talgdrüsen	455
Haare	457
Arten der Haare	458
a) Das Flaumhaar (Lanugo) S. 458. — b) Zwischenhaarkleid S. 458. — c) Das	
Terminalhaar S. 458. — d) Sexualbehaarung S. 458. — e) Kopfhaar S. 458.—	
f) Kurz- oder Borstenhaar S. 458.	
Wachstum und Lebensdauer der Haare	458
Der Haarwechsel	460

	Seite
Die Morphologie des Haarwechsels	461
a) Die Orthologie der Haarwurzel S. 462. — b) Die Bildung des Kolbenhaares S. 463. — c) Die Bildung des Ersatzhaares S. 464.	
Nägel und entsprechende Horngebilde beim Säugetier	467
Anhang: Hörner und Geweihe	470
Die Samenbildung	472
Blut	472
1. Die Erythrocyten	473
a) Lebensdauer der Erythrocyten S. 474. — b) Umsatz des roten Blutes S. 475.	
2. Die Granulocyten	476
3. Thrombocyten	476
4. Lymphocyten	477
5. Monocyten und Plasmazellen	478
Die Regulation der Bluterneuerung	478
Die kontinuierliche Regeneration in Geweben mit postmitotischen Zellen	480
Schweiß- und Duftdrüsen der Haut	481
Das Oberflächenepithel der inneren Organe	483
Schleimhautepithel	483
„Übriges Epithel“	485
Die epithelialen Organe	486
Die cyclische Regeneration	488
Weibliche Brustdrüse	489
Weibliches Genitale	491
Endometrium	491
Tuben	495
Cervix	496
Vagina	496
Die einmalige Regeneration	498
Der Zahnwechsel	498
Schlußbemerkungen	500
Literatur	505
Namenverzeichnis	515
Sachverzeichnis	533

Die embryonale Entwicklung. Entwicklungsphysiologie und experimentelle Teratologie.

Von

F. E. LEHMANN-Bern.

Mit 27 Abbildungen.

Die Ontogenese des Menschen als biologisches Problem.

Der menschliche Organismus erreicht in den Lebensjahren, in denen er die Wachstumsphase abgeschlossen hat und im Vollbesitz der Fortpflanzungsfunktionen ist, einen Höhepunkt seiner gestaltlichen und funktionellen Organisation. Den Weg, den der Mensch von der befruchteten Eizelle bis zu dieser Adultphase zurücklegt, können wir als die *Entwicklung im weitesten Sinne* und die auf die Reifephase folgenden Umgestaltungen und Rückbildungen als Altern bezeichnen.

In allen Phasen der Entwicklung, der Adultphase und des Alterns stellt sich der menschliche, wie auch jeder höhere tierische Organismus als gestaltliche und funktionelle Einheit dar, deren Teilsysteme in einem Gleichgewicht stehen und so zusammenarbeiten, daß die Lebenserhaltung des Individuums unter nicht zu extremen Umweltbedingungen gewährleistet ist. Heute erscheint auch auf dem Gebiete der Ontogenese eine biologische, d. h. morphologisch und funktionell orientierte Betrachtungsweise als angemessen. So ist es am Platze, die *morphologisch-funktionelle* Auffassung der Ontogenese abzugrenzen gegenüber einer ausgesprochen finalistischen. Da die Organismen in der Stammesgeschichte dauernd den Wirkungen von Umweltfaktoren unterworfen sind, ist die Grundannahme wohl gerechtfertigt¹, daß nur solche Organe und Organsysteme bei der Selektion Bestand hatten, die entweder arterhaltend oder zum mindesten nicht schädlich für die Arterhaltung waren, und zwar in einer gegebenen Umwelt. Nach dieser Auffassung kann es keine absolute Zweckmäßigkeit eines Organes oder einer Organfunktion geben, sondern einzig und allein eine relative, die nur unter ganz bestimmten Umweltsbedingungen im Rahmen des Gesamtindividuum wirksam wird. Die in der jetzigen Periode der Stammesgeschichte vorhandene funktionelle Bedeutung von Teilsystemen eines Organismus kann heute in sehr vielen Fällen experimentell ermittelt werden, während über ihr Zustandekommen in der Stammesgeschichte keine bestimmten Aussagen gemacht werden können, da wir die im historischen Selektionsgeschehen wirksamen Faktoren nur vermuten können. Somit stellt sich als biologisches Hauptproblem in der menschlichen wie in der tierischen Ontogenese die Frage: *Welches sind die funktionellen Leistungen und ihre Träger, die an der Entwicklung des vollreifen Individuums aus der befruchteten Eizelle beteiligt sind?* Wir fragen also heute nach der *Entwicklung der biologischen Organisation*, und damit werfen wir eine entwicklungsphysiologische Fragestellung auf. Das gilt für normale wie für abnorme Bildungsprozesse.

¹ Siehe z. B. B. RENSCH 1947.

Wir können hier auf der überlieferten morphologischen Grundlage aufbauen. Denn heute ist der formale Ablauf der menschlichen Entwicklung, soweit er makro- und mikroskopisch erfaßt werden kann, in der Hauptsache bekannt¹, und er kann durch Befunde an anderen Säugerkeimen gut ergänzt werden. Der morphologische Ablauf der Entwicklung stellt sich als eine kontinuierliche Reihe von Veränderungen dar. Die experimentellen Befunde der Entwicklungsphysiologie, die an verschiedenen Typen von Wirbeltierkeimen erhoben worden sind, erlauben uns eine *Gliederung der Entwicklung in charakteristische Phasen*. Jede dieser Phasen hat ihre besonderen Reaktionsweisen gegenüber störenden Einflüssen. So dient die Gliederung des normalen Entwicklungsgeschehens auch dem Verständnis *der teratogenetischen Entwicklungsprozesse*.

Für den Beginn der individuellen Ontogenese stellt sich die Frage, welche Anlagen oder Funktionsträger der Keim von seinen Eltern mitbekommt: Hier handelt es sich vor allem um die Chromosomen und die plasmatischen Komponenten der Ovocyte und des Spermas, kurz die *kern-plasmatische Konstitution der Zygote*. Die Zygote, die die Potenz zur Bildung des menschlichen Organismus in sich trägt, gestaltet sich zunächst Schritt für Schritt in einen dreischichtigen Keim um, die Neurula — ein Gebilde, dessen 3 Keimblätter aus histologisch nicht differenzierten Zellverbänden, aus Blastemen bestehen. Diese *Phase der Grundplanbildung* muß nach dem, was entwicklungsphysiologische Experimente an Amphibien- und Hühnerkeimen erwiesen haben, als besonders wichtig angesehen werden. Denn nicht nur die morphologische Ordnung der Keimbereiche erfolgt hier, sondern auch die Festlegung wichtiger formbildender Funktionen des Ganzkeims und verschiedener Keimbereiche. Von der Bildung der Neurula bis zur Entstehung des Embryos mit Schlundspalten wird eine Periode durchlaufen, die bei allen Wirbeltieren eine auffallende Übereinstimmung in den Gestaltungsvorgängen aufweist. Experimentelle Befunde machen wahrscheinlich, daß in dieser *Phase der primären Organogenese* sehr allgemein verbreitete Bildungsgesetze gelten. Die Umgestaltung des Embryos in den Fetus führt morphologisch zu einer immer deutlicheren Ausprägung der menschlichen Gestalt, zugleich erfolgt die histologische Differenzierung der meisten Organsysteme. Allometrisches Wachstum und Differenzierungsprozesse geben der Fetalperiode ihr Gepräge, und unterscheiden sie von der Phase der primären Organogenese. Auch die Entwicklung des Neugeborenen bis zur vollreifen Organisation zeigt noch wesentliche Proportionsverschiebungen und Differenzierungsvorgänge. Auf ihre Bedeutung hat neuerdings PORTMANN (1944) mehrfach aufmerksam gemacht.

Da in der vorliegenden Übersicht in erster Linie nur die allgemeinen Grundlagen der Teratologie behandelt werden sollen, rechtfertigt es sich, in erster Linie auf die Entwicklungsstörungen einzugehen, die *während der Primitiventwicklung* angelegt werden. Dagegen sollen die Störungen, die nur einzelne Organe betreffen, und die meist erst während der Organogenese zustande kommen, hier nicht behandelt werden. Sie können zweckmäßig nur im Zusammenhang mit der speziellen Entwicklung und Pathologie der betreffenden Organe dargestellt werden.

Auch bei der Beschränkung auf einige fundamentale Aspekte kann nur eine Auswahl von Phänomenen gegeben werden. Weitere Einzelheiten sind in den zahlreichen erwähnten zusammenfassenden Darstellungen² zu finden.

In den späteren Perioden der Entwicklung spielen neben den Differenzierungsvorgängen Wachstumsprozesse eine Rolle. Diese werden im Anschluß an den Abschnitt Entwicklung in einem besonderen Abschnitt behandelt.

¹ HAMILTON, BOYD und MOSSMAN 1946 (eine bildlich hervorragende Darstellung der menschlichen Embryologie).

² Durch * im Literaturverzeichnis hervorgehoben.

I. Entwicklungsphysiologische Bedeutung von „normal“ und „abnorm“.

Gestalt und Organisation werden bei Wirbeltieren wie beim Menschen Schritt für Schritt durch ein Gefüge charakteristischer Entwicklungsprozesse aufgebaut. Diese Vorgänge verlaufen in der Regel so, daß ein typischer Endzustand erreicht wird, der für die betreffende Species innerhalb einer gewissen Schwankungsbreite als „normal“ bezeichnet wird. Diese normalen Organismen sind in der ihnen gemäßen Umwelt voll lebens- und fortpflanzungsfähig.

Innerhalb einer Art treten relativ selten Individuen auf, deren Entwicklung von der statistisch ermittelten Normalentwicklung abweicht, und die schließlich in Gestalt und Organisation mehr oder weniger vom Normaltypus abweichen. Solche Individuen werden als „abnorm“ bezeichnet. Ihre Lebensfähigkeit ist häufig, aber nicht immer herabgesetzt. Beim Menschen und den Haussäugetieren macht der medizinische Sprachgebrauch einen Unterschied, je nach der Schwere der Entwicklungsstörung. Störungen, die keine wesentliche Behinderung mit sich bringen, gelten als *Anomalien* oder *Abnormitäten*, während schwere morphologische Abweichungen, die die Lebensfähigkeit des Individuums oder die Funktion einzelner Organe stark einschränken, als *Mißbildungen* bezeichnet werden. Für die Entwicklungsphysiologie gibt es diese praktisch begründete Unterscheidung nicht. Anomalien wie Mißbildungen sind graduell, aber nicht prinzipiell verschieden; jedenfalls liegt ihnen ein von der Norm abweichendes Entwicklungsgeschehen zugrunde: Eine *Anormogenese*¹. Bei den Wirbeltieren ist die Erforschung der Anormogenese nicht Selbstzweck, sondern eine Hauptmethode der physiologischen Embryologie; denn hier können beliebige experimentelle Eingriffe in die Entwicklung vorgenommen werden. Die Wirbeltierembryologie benötigt die Teratologie nicht als eigenen Forschungszweig, wie sie ursprünglich im 19. Jahrhundert existierte. Für die menschliche Teratologie liegen die Dinge etwas anders. Menschliche Anomalien und Mißbildungen können nur als spontan gewordene Bildungen gesammelt, aber nicht systematisch erzeugt werden. So verfügt die menschliche Teratologie wohl über ein reiches kasuistisches Material; dessen Gesetzmäßigkeiten werden aber erst erkennbar, wenn die Anormogeneseforschung an verschiedenen Wirbeltieren vergleichbare Befunde vorweisen kann, die experimentell gewonnen und deshalb auch analytisch auswertbar sind. Dieser Gesichtspunkt soll auch der vorliegenden Darstellung zugrunde gelegt werden. Eine Übersicht über die Prinzipien der menschlichen Teratologie soll gewonnen werden aus den Erkenntnissen der physiologischen Embryologie der Wirbeltiere.

Ein Grundphänomen, das auch beim Menschen empirisch zu ermitteln und analytisch bedeutsam ist, möge am Anfang stehen: Das ist die Häufigkeit von Mißbildungen überhaupt und die Art der Mißbildungen, die im Rahmen einer Species festgestellt werden können (s. BÜCHI 1950 für den Menschen)². Bei Amnioten treten relativ häufig auf: Omphalocephalie, Anophthalmie, Anencephalie, Rhachischisis.

Aus diesen Befunden ergibt sich einmal, daß die Gesamtzahl der Abweichungen von der Normalentwicklung nicht unbeträchtlich ist und ferner, daß die Störungstypen aber nicht von beliebiger Mannigfaltigkeit sind, sondern sich zu einigen Typengruppen (z. B. Rhachischisis und Anencephalie) zusammenfassen lassen.

¹ LEHMANN 1945.

² WEBER 1947 für Haussäugetier; siehe auch im folgenden Beitrag von WERTHEMANN den Abschnitt „Häufigkeit des Vorkommens von Mißbildungen beim Menschen“.

Wir sehen so, daß das sogenannte normale Entwicklungsgeschehen nicht vollkommen und nicht gleichmäßig gesichert ist. Gewisse Prozesse scheinen relativ stabil zu sein, da sie sehr selten zu Abnormitäten neigen, während andere labiler sein dürften, da sie häufiger zu Störungen führen. Die Häufigkeit der Mißbildungen gibt uns also erste Hinweise auf den Stabilitätsgrad des gesamten Entwicklungsgeschehens sowie auf besonders empfindliche Teilprozesse (z. B. die bei allen Wirbeltieren vorkommende Neigung zu Cyclopie oder Extremitätenmißbildung). So weit lassen sich einige vorläufige Anhaltspunkte für die Genese der Abnormitäten beim Menschen gewinnen. Für eine weiter gehende Analyse aber müssen die Experimentalbefunde an Wirbeltieren herangezogen werden.

Die Entstehung der meisten Entwicklungsstörungen ist nach den übereinstimmenden Befunden nur in zeitlich begrenzten Phasen möglich: Es können entstehen Doppelbildungen von der Zygote bis zur jungen Gastrula, Cyclopie während der Gastrulation, Extremitätenmißbildungen beim jungen Schlundspaltenembryo. *Die Entstehung von Anormogenesen ist phasenspezifisch.* Da die Entwicklungsstörungen in derselben Phase festgelegt werden, wie die entsprechenden Normalprozesse, kommt es darauf an, die Faktoren experimentell zu erfassen, welche für die einzelnen Phasen der Normalentwicklung bestimmend sind. Dann kann der Versuch gemacht werden, die vorhandenen Abnormitäten des Menschen zu interpretieren.

Aus diesen Überlegungen ergibt sich der Plan für die folgende Darstellung. Zunächst sei eine kurze Übersicht der wichtigsten Etappen der normalen Embryonalentwicklung gegeben. Dabei sollen die Abweichungen in der Entwicklung der Amnioten von der Ontogenese des entwicklungsphysiologischen Standardobjekts der Amphibien besonders hervorgehoben werden. Denn die Hinweise mehrten sich, daß manche an Amphibien erhobenen Befunde nicht ohne weiteres für die Entwicklung der Amnioten gelten.

Die *Hauptetappen der Normogenese* repräsentieren die *entwicklungsphysiologisch wichtigen Perioden*, die zugleich teratogenetisch entscheidend sind. Deshalb sollen diese Perioden in unserer Darstellung als Grundlage für die Kennzeichnung und Interpretation der Mißbildung dienen. Auch hier sollen soweit als möglich neben den grundlegenden Befunden an Amphibien neuerere wichtige experimentelle Ergebnisse an Amnioten herangezogen werden. Wir können damit eine Grundlage geben für die *Entstehungsprinzipien* und die *Systematik der menschlichen Mißbildungen*, die sich entsprechend unseren fortschreitenden Kenntnissen wohl ohne Schwierigkeit erweitern lassen wird, denn es lassen sich heute für die wichtigsten Störungen in der Genese der Keimanlage wie der großen Organsysteme experimentelle Modellfälle aufzeigen.

Schließlich bleibt noch die Frage nach den Prinzipien und Faktoren, die heute für das Zustandekommen von Normogenese und von Anormogenese als wesentlich erkannt worden sind. Hier ist vor allem die Wirkung chemischer Faktoren mit derjenigen teratogenetischer Erbfaktoren zu vergleichen.

II. Hauptphasen der Ontogenese in ihrer funktionellen Bedeutung.

1. Strukturen und Gestalten in der normalen Entwicklung.

Auch in der heutigen Phase der Embryologie, in der wir zu erkennen beginnen, daß das Formbildungsgeschehen mitbedingt ist durch viele unsichtbare physikalische, chemische und biologische Teilprozesse, bilden die *sichtbaren Wandlungen von Struktur und Gestalt* des Keimes die unerläßliche Grundlage. Denn die Struktur des sich entwickelnden Keimes schafft für den Ablauf der Dynamik das

lenkende und begrenzende Gefüge. Gerade für die Fragestellungen der physiologischen Embryologie ist die genaue Kenntnis der sichtbaren Strukturwandlungen, die sich von der Phase des reifen Eies bis zur Phase der differenzierten Organe abspielen, von besonderer Bedeutung. Wir müssen Dimensionen und Struktur der Klein- und Kleinräume kennen, die Träger des stofflichen und energetischen Geschehens sind. Den Anteil der embryonalen Formbildung, der die Ausbildung von sichtbaren Strukturen im engsten Sinne umfaßt, bezeichnen wir in dieser Darstellung als „*Topogenese*“¹. Die normale Topogenese umfaßt alle Strukturwandlungen von den nur elektronenmikroskopisch feststellbaren Elementen bis zur Gestalt des ganzen Keimes. Für unsere Betrachtung der Topogenese sind 3 Gesichtspunkte besonders wesentlich: 1. Hierarchie und Integration der Strukturen innerhalb des werdenden Keimes, 2. Verwandtschaft und Verschiedenheit der frühen Ontogenese bei Amphibien, Vögeln und Säugern, 3. Übereinstimmung in der Organogenese: Die Phase der Rekapitulation.

Hierarchie und Integration der Strukturen in der Ontogenese².

Charakteristisch für die Vorgänge der Primitiventwicklung der Wirbeltiere ist der Umstand, daß bis zum Stadium der Neurula nur wenige einheitliche Systeme vorhanden sind, aus deren autonomer Leistung und gegenseitiger Beeinflussung das Gefüge der Organsysteme herauswächst. Der systemhafte Charakter großer Keimbereiche tritt bei allen Entwicklungsvorgängen — normalen wie abnormen — in Erscheinung; er wird in der folgenden Darstellung stets stillschweigend vorausgesetzt.

Das einheitliche Gefüge des Eies gestaltet sich Schritt für Schritt in ein Gefüge mehrerer morphogenetischer Einheiten um: die Blasteme, die relativ unabhängig und dementsprechend auch mikrochirurgisch zugänglich sind. Auch die Zellen, die morphogenetischen Elemente der Blasteme, sind experimentell isolierbar und, wie unter anderem HOLTFRETER (1943/44) zeigte, auch neu kombinierbar. Die Zellkomponenten: Kern und Plasmapartikel können zwar mit den neuesten Methoden der Homogenisierung voneinander getrennt, und auf ihre biochemischen Eigenschaften untersucht, aber noch nicht beliebig lange weitergezüchtet werden.

Somit besteht das primäre, experimentell gut angreifbare Problem der Embryologie in der *Leistungsanalyse von isolierbaren, morphogenetischen Einheiten*, vor allem der Blasteme, eventuell auch der Blastemzellen. Diese Einheiten bringen „ab ovo“ mit sich eine einheitliche Bekernung und regionalspezifische plasmatische Differenzen. Die Gesamtleistungen der Blasteme (Neuralplatte, Epidermis, Organisator) lassen sich zunächst ohne Rücksicht auf die elementaren Einheiten der Zellen oder gar der Zellkonstituenten ermitteln³. Für die Entwicklungsphysiologie war sogar die Lösung von manchen allzu starren Vorstellungen der klassischen Zellenlehre die Vorbedingung für die Gewinnung einer neuen Auffassung über morphogenetische Felder und organbildende Areale.

Erst als es möglich wurde, biochemische Leistungen des Cytoplasmas mit morphogenetischen Vorgängen zu verknüpfen, stellte sich die Frage nach der Rolle der Plasmakonstituenten von neuem und in präziserer Form. Zwei Gruppen von fermenttragenden Plasmapartikeln, die ribonucleinsäurehaltigen *Mikrosomen* oder Chromidien und die lipo-proteidreichen *Mitochondrien* sind heute als wichtige Träger des Zellstoffwechsels erkannt worden. Verschiedene entwicklungsphysiologische Befunde weisen auf die Bedeutung eben dieser Elemente für die

¹ LEHMANN 1945. ² LEHMANN 1950b, NEEDHAM 1942.

³ Wir behandeln in erster Linie im folgenden diese „morphodynamischen“ Phänomene, während die „physiodynamischen“ (Substanz- und Feinstrukturwechsel-Physiologie) dem Beitrag von DUSPIVA zufallen (s. a. Fußnote zu Abschnitt I, S. 6).

Tabelle 1. Hierarchie und Integration der Organisationsstufen innerhalb eines jungen Wirbeltierkeimes: *Gastrula*. (LEHMANN 1950 b.)

Stufe	Morphogenetische Gesamtleistung
1. <i>Ganzer Keim</i> (Individuum) (besteht aus: Blastemen)	Aufbau eines funktionstüchtigen Organismus von typischer Gestalt im Rahmen des Individualzyklus.
2. <i>Blasteme</i> (morphogenetische Einheiten) (bestehen aus: embryonalen Zellen); experimentell isolierbar und existenzfähig	Aufbau von Feldern, organogenetischen Arealen und Organanlagen unter Beteiligung von Selbstorganisation, Induktion und Topogenese, an die später anschließen Differenzierung und allometrisches Wachstum. Stoffwechselcharakteristica: Induktionsstoffbildung und -Resorption durch kompetente Blasteme. <i>Topogenese</i> und Kohlenhydratstoffwechsel und ATP-Bildung; <i>Differenzierung</i> und Nucleoproteide; <i>Permeabilität</i> und Lipoproteide.
3. <i>Zellen</i> (morphogenetische Elemente) (bestehen aus Cytosystemen: Rinde, Endoplasma, Kern); experimentell isolierbar und existenzfähig	Vermehrung und Teilung. Verformung und Bewegungen, beteiligt an supracellulären Gebilden: Oberflächenhaut, Affinitäten, Differenzierung, Stoffwechsel. Vieles unter Wechselwirkung der beteiligten Cytosysteme. Genetische Kontinuität.
4. <i>Cytosysteme</i> Rinde, Endoplasma und Kern (bestehen aus: komplexen Gefügen kleiner Einheiten); experimentell isolierbar, aber isoliert nicht auf die Dauer existenzfähig	Produktion des Gengefüges. Produktionen des endoplasmatischen Biosomengefüges. Bildung der Struktur- und Stoffwechselträger. Wechselnde Oberflächeneigenschaften der Rinde. Phänomene der Adaptation und der Konkurrenz von Fermenten. Genetische Kontinuität.
5. <i>Biosomen</i> (Chromosomen, Mitochondrien, Mikrosomen) (bestehen aus: komplexen Gefügen von Makromolekülen. Vergleichbar der Organisationsstufe von Viren); experimentell isolierbar, aber isoliert nicht existenzfähig	Autoreproduktive (?) elementare Einheiten (Bildung und Lösung gelartiger Gefüge); Stoffumsetzungen und Synthese (Träger von Fermentkombinationen). Genetische Kontinuität, nur für Chromosomen gesichert, nicht aber für Mitochondrien und Mikrosomen.
6. <i>Makromoleküle</i> ¹ Proteine Nucleinsäuren Kohlenhydrate Lipoide	Fermente Sole-Gele Fäden und Folien Grenzflächen.

Morphogenese hin². Als Strukturträger und Träger von Membraneigenschaften ist zudem die *Zellrinde* und das angrenzende Hyaloplasma in Betracht zu ziehen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Leistungen der Zellrinde und der Zellpartikel bei der Leistung der systemhaften Blasteme in hohem Maße mitbeteiligt sind³.

Will man aber die Rolle dieser Untereinheiten erfassen, so ist zu bedenken, daß die Blasteme hochintegrierte Systeme sind (s. Tabelle 1). Die Erfahrung zeigt, daß jedes biologische Organisationsniveau von Elementargebilden (Zelle, Cytosysteme, Partikel und Makromoleküle) zum Teil seine eigenen charakteristischen Eigenschaften besitzt. Wenn wir im folgenden in erster Linie die Leistungen der großen morphogenetischen Einheiten darstellen, so sind wir uns

¹ Siehe auch den Beitrag von FREY-WYSSLING. ² BRACHET 1945, LEHMANN 1952.

³ Für weitere Angaben über die Struktur des Cytoplasmas s. den Beitrag von ZEIGER in diesem Handbuch, ferner den Beitrag von HIRSCH für Mitochondrien und Mikrosomen.

bewußt, daß diese auf der Integration komplexer elementarer Einheiten beruhen, deren bis heute noch unbekannte biochemische und strukturelle Eigenart das Formbildungsgeschehen mitbestimmt (s. a. Fußnote S. 48).

Verwandtschaft und Verschiedenheit der frühen Ontogenesen bei Wirbeltieren¹.

Wenn man die Eitypen innerhalb des ganzen Stammes der Chordaten vergleicht, so ergibt sich eine Reihe von Verschiedenheiten. Die Eier der am wenigsten evoluierten Formen wie der Ascidien und des Branchiostoma zeigen ein Muster verschiedener Plasmaregionen². Beim Amphibienei kann nur noch der Bereich der chordamesodermalen Randzone (des Organisatorfeldes) einigermaßen sicher vom vegetativen Plasma (Entoderm) abgegrenzt werden, während zwischen dem animal gelegenen künftigen Ektoderm und der Randzone bis heute keine deutliche strukturelle Grenze gefunden werden konnte. Im Eicytoplasma bei Amnioten ließen sich bis heute überhaupt keine Bereiche abgrenzen, die irgendwie den Keimblättern der Gastrula entsprechen. Es scheint, als ob bei den höher evoluierten Chordaten scharfe regionale Plasmadifferenzen im Eicytoplasma mehr und mehr verschwinden. Auffallend sind ferner die Differenzen in der Entodermbildung bei Amphibien und Vögeln. Während das Entoderm der Amphibien aus dem vegetativen Plasma der Eizelle, das schon von Anfang an gesondert ist, hervorgeht, scheinen die Entodermzellen bei Vogelkeimen erst nach Ablauf der Furchung abgesondert zu werden. Ferner ist die Gastrulation beim Blasenkeim der Amphibien wesentlich anders als beim Scheibenkeim der Amnioten. Erst vom Stadium der Neurula bis zum Stadium des Schlundspaltenembryos sind Übereinstimmungen in der Ontogenese von Amphibien und Amnioten besonders augenfällig. Es ist zum vornherein zu erwarten, daß die erwähnten Differenzen in der Gestaltung sich auch in Verschiedenheiten der Dynamik äußern werden.

Übereinstimmungen in der Organogenese: Die Phase der Rekapitulation.

Die auffallende Ähnlichkeit der Keime von Fischen, Amphibien, Vögeln und Säugetieren zwischen der Phase der Neurulation und des Schlundspaltenembryos ist seit v. BAEHR vielfach bemerkt und interpretiert worden. Vor allem wurde behauptet, daß die Bildung der Schlundspalten bei den Embryonen der Amnioten die Rekapitulation eines phylogenetisch alten Zustandes bedeute. Unser Vergleich der Topogenesen wird die Ähnlichkeit der wichtigsten Gestaltungsvorgänge bestätigen. Vorweggenommen sei aber die Feststellung, daß es sich bei dieser Erscheinung nicht um eine bedeutungslose Rekapitulation von Formbildungsvorgängen handelt, sondern daß hinter dieser Erscheinung eine weitgehende Ähnlichkeit der entwicklungsphysiologischen Faktoren steht, die in dieser Phase und zwar innerhalb des ganzen Kreises der Craniaten nicht sehr stark voneinander abzuweichen scheinen³. Das geht insbesondere aus den experimentellen Untersuchungen an chimärischen Amphibienkeimen hervor (BALTZER 1950). Erst die weitere Umgestaltung des Schlundspaltenembryos führt zum typischen Fisch, Amphib, Vogel oder Säuger. Hier setzen nun die Prozesse des allometrischen Wachstums in den verschiedensten Organen ein. So entstehen mit Hilfe der Proportionsverschiebung und der Histogenese aus dem allgemeinen Wirbeltiergrundplan die speziellen Organisationen, die ja bei den Adultformen der verschiedenen Wirbeltiere große und auffallende Differenzen zeigen.

2. Kernplasmatische Konstitution der Zygote.

Die Ableitung des Ovocytenplasmas aus einem früh gesonderten Bereich des Keimes auf dem Wege der sog. Keimbahn scheint auch für die Wirbeltiere wahrscheinlich zu sein (NIEUWKOOP 1950). Damit wäre eine genetische Kontinuität der Elemente (Rinde, Mitochondrien, Mikrosomen) des Ovocytenplasmas prinzipiell möglich. Bis heute liegen allerdings noch keine beweisenden Befunde vor. Die im Follikel heranwachsenden Ovocyten vermehren ihr Cytoplasma, wobei zugleich nach mikroskopischen und cytochemischen Befunden auch eine Differenzierung in chemischer wie in struktureller Hinsicht zu erfolgen scheint. JONES-SEATON (1950) macht für das Ei der Ratte geringfügige regionale Differenzen

¹ DALCQ 1950a, LEHMANN 1945, S. 230ff. Siehe Abb. 8a—c, S. 18. ³ LEHMANN 1938, Handbuch d. allgem. Pathologie, Bd. VI/1. 1b

wahrscheinlich (s. Abb. 8c, S. 18); die künftige Dorsalseite des Keimes scheint aus einer Eiregion hervorzugehen, die reich an ribonucleinsäurehaltigen Granula ist (s. auch DALCQ 1950a), diese scheinen bilateralsymmetrisch verteilt zu sein. Der Inhalt des Oocytenkerns, der bei dieser Zelle von besonderer Größe ist, entleert sich im Moment der Reifungsteilung ins Cytoplasma und wird dabei vermutlich zu einer wesentlichen Komponente des Eicytoplasmas. Auffallend ist, daß bei Säugetieren¹ wie bei Amphibien die erste Reifungsteilung einige Zeit vor der Befruchtung erfolgt, während die zweite Reifungsteilung in engem Zusammenhang mit der Besamung abläuft und bereits die ersten strukturellen Um-

gestaltungen der beginnenden Embryonalentwicklung einleitet. Die zweite Reifungsteilung hat deshalb ein besonderes morphogenetisches Interesse².

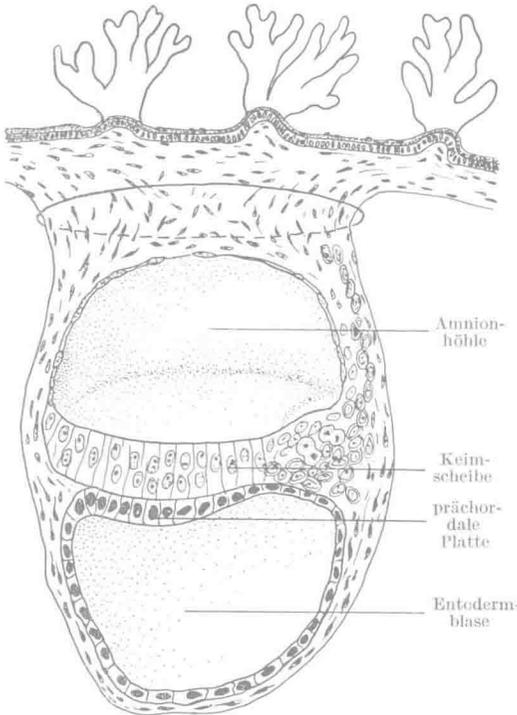


Abb. 1. Bau einer menschlichen Keimblase (etwa 15tägig). (Nach HAMILTON, BOYD und MOSSMAN 1946.) Primitivstreifen sagittal geschnitten. Prächordale Kopfunterlagerung vorhanden. Man beachte den umfangreichen extraembryonalen Anteil.

3. Vorbereitung der Keimscheibenbildung.

Die Größe des reifen Eies ist innerhalb der Wirbeltiere je nach dem Dottergehalt sehr verschieden. Dagegen scheint die Menge des Cytoplasmas, die sich am Aufbau der ersten Embryonalstadien beteiligt, bei den verschiedenen Typen weniger stark zu variieren. Die Kleinheit der Eier der Säugetiere muß besonders hervorgehoben werden, da aus ihnen ein sehr reich differenzierter erwachsener Organismus hervorgeht und außerdem ein Teil des Ausgangsmaterials für extraembryonale Gebilde verwendet wird.

Als erster Schritt der morphogenetischen Sonderung, der an die Furchung anschließt, erfolgt die Bildung einer turgeszenten Keimblase, in der embryobildendes und extraembryonales Material bereits zu einem Teil gesondert ist. Die zweite Sonderungsphase führt zur Abgrenzung von Amnion und Keimscheibe sowie zur Bildung des Entoderms, das die Keimscheibe unterlagert (Abb. 1). Zugleich wandert extraembryonales Mesoderm aus der Keimanlage aus. Erst jetzt setzen die Gestaltungsvorgänge ein, die dem Keim den Grundplan des Wirbeltierembryos aufprägen. Die Bedeutung der ganzen Periode, in der sich das extraembryonale vom embryonalen Material sondert, darf nicht unterschätzt werden. Es ist zu vermuten, daß das gesamte Keimmateriale während dieser Periode ein sehr großes Regulationsvermögen besitzt, das zudem nicht durch das Vorhandensein von Dotter beeinträchtigt wird.

¹ PESONEN 1946, VARA und PESONEN 1947.

² LEHMANN 1945, S. 159 ff.