

GENE UND PHÄNOKOPIEN IN DER ÄTIOLOGIE MENSCHLICHER MISSBILDUNGEN

von

*Prof. Dr. Hans Grebe*¹

In den Hungerjahren nach dem letzten Weltkrieg wurde in zahlreichen deutschen Städten, besonders im russisch besetzten Mitteldeutschland und in Berlin, ein Ansteigen von Missbildungen bei Neugeborenen beobachtet. Es lag nahe, die schwierigen äusseren Lebensverhältnisse, insbesondere auch die seelische Not der Mütter, als wesentliche Ursache dieser allgemeinen Missbildungszunahme anzusehen. Ja, man ging unter dem Eindruck der erhöhten Missbildungsrate, die offenbar leicht in eine Korrelation zu bestimmten äusseren Ereignissen zu bringen war, soweit, dass man die Bedeutung der Erbveranlagung für die Missbildungsgenese herabsetzen oder gar negieren zu können glaubte. Eine Stütze dieser Auffassung sahen manche Forscher in den tierexperimentellen Untersuchungen des letzten Jahrzehnts, die eine überraschende Vielfältigkeit in den Möglichkeiten krankhafter Entwicklung erbracht haben.

Ich möchte deshalb im folgenden die Frage nach dem Anteil pathologischer Gene wie der Abhängigkeit von bestimmten äusseren Ereignissen für einige typische menschliche Missbildungen untersuchen. Für die durch äussere Schädigungen entstehenden Modifikationen, die bekannten Mutationen völlig identisch erscheinen können, hat *Goldschmidt* den treffenden Begriff « Phänokopie » geprägt, der sich auch in der Erbpathologie des Menschen eingebürgert hat.

Aus den zahlreichen Forschungen experimentierender Genetiker und Pathologen wissen wir heute, dass im wesentlichen drei Gruppen von Missbildungen bei den verschiedensten physikalischen und chemischen Agentien, bei Hormon- und Vitaminmangel, wie bei Anoxaemie und Röntgenschädigung auftreten. Es sind dies:

1. Hemmungsmisbildungen im Bereich des Medullarrohres oder auch Bauchektomie,
2. Oberkieferspalten, manchmal auch verbunden mit Herzmissbildungen,
3. Missbildungen im Bereich der Gliedmassen.

Ein Ueberblick über die mir bis heute bekannt gewordenen Missbildungsphänokopien des Tierexperiments ergibt sich aus Tab. 1.

Wie die tierexperimentellen Untersuchungen weiterhin gezeigt haben, ist für das Zustandekommen der verschiedenen Missbildungsgruppen nicht die *Art der jeweiligen Schädigung*, also eine spezifische Noxe für eine ganz bestimmte Entwicklungsstörung, sondern im wesentlichen der *Zeitpunkt der schädlichen Einwirkung* von ausschlaggebender

¹ Nach einem auf dem 3. internationalen Genetikkongress am 28. 8. 1953 in Bellagio gehaltenen Vortrag.

Bedeutung. Danach sind also Phänokopien nur dann möglich, wenn sie zum gleichen Zeitpunkt der Keimentwicklung entstehen können, zu dem bei ihnen identischen Erb-anomalien das jeweils ursächliche Gen zur Wirkung gelangt. Man kann also aus den Ergebnissen des Tierexperiments, die heute schon einen genauen Missbildungsfahrplan mit fast minutiöser Genauigkeit zulassen, Rückschlüsse auf die jeweilige Genwirkung ableiten, die auch für die Verhältnisse beim Menschen Gültigkeit haben dürften.

Ein « Fahrplan » für das Zustandekommen charakteristischer Veränderungen bei menschlichen Embryonen ist von Franceschetti und seinen Mitarbeitern Bamatter und Bourquin für die sog. Virus-Embryopathien aufgestellt worden.

Die Frage, ob es beim Menschen Missbildungen gibt, die generell erbbedingt sind, oder ob für alle Missbildungsformen des Menschen Modifikationen neben Mutationen vorkommen, lässt sich bereits anhand der vorhandenen statistischen Unterlagen über die Zunahme ganz bestimmter Missbildungen durch kontrollierbare äussere Ereignisse prüfen.

1. Befunde bei Mongolismus

Als Beispiel möchte ich eine Untersuchung anführen, die der jetzt in New York lebende Gynäkologe Klebanow im Jahre 1948 an der Münchner Univ.-Frauenklinik (z. T. gemeinsam mit Hegnauer) durchgeführt hat.

Klebanow und Hegnauer konnten unter 1430 Kindern jüdischer Frauen, die unter den körperlichen und seelischen Einwirkungen einer längeren Haftzeit amenorrhöisch geworden waren und später wieder konzipierten, 58 Fehlbildungen finden, unter denen allein 12 Kinder mit Mongolismus waren. Während in Deutschland im allgemeinen 1 Fall von Mongolismus auf 6-7000 Geburten beobachtet wird, betrug die Mongolismusrate bei den offenbar ovariell geschädigten Jüdinnen 1 : 100 ! Wer möchte in diesem Befund nicht eine Bestätigung für die von Lenz und Geyer schon vor 15 Jahren aufgestellte Hypothese einer « dysplastischen » Ursache des Mongolismus sehen?

Andererseits hat, unabhängig von diesen Erkenntnissen, V. Schneider (1950) unter der Leitung von Hanhart in ihrer Dissertation die Annahme einer mutativen Entstehung von Mongolismus weitgehend begründet. Demgegenüber hat Benda (1949) in mehr als 500 Familien mit je einem mongoloiden Probanden gefunden, dass « hereditary factors are of no importance ». In Deutschland haben in den letzten Jahren vor dem zweiten Weltkrieg Doxiades, Portius und Schröder besonders auf « Mikrosymptome » geachtet, ohne zu einem überzeugenden Ergebnis kommen zu können.

Schliesslich kam der Bostoner Forscher Ingalls nach sehr gründlichen pathogenetischen und ätiologischen Studien über die Entstehung mongoloider Veränderungen zu der Auffassung, dass sich viele Ereignisse in der 8. Woche von Schwangerschaften, die zu Kindern mit Mongolismus geführt hatten (Blutungen, drohender Abort, Uterusanomalien, Infekte), auf den einen Nenner « Sauerstoffmangel » zurückführen liessen.

Die Aetiologie von Mongolismus lässt sich somit nach allen bis heute durchgeführten Bemühungen einmal mit der Annahme von Mutationen (Hanhart, Fanconi) — also

Tab. 1 - Phänokopien bei Wirbeltieren

Versuchstier	Agens	Phänokopien	Autor
Triton	O ₂ -Mangel	Acephalie, Anencephalie Mikrocephalie, Myelocèle, Cyklopie	Büchner, Maurath u. Rehn 1946/49 Rüb-saamen 1948/50
Triton	Keimdrüsenhormone	Wachstumshemmung d. Medullarplatte u. d. Gliedmassen	Töndury 1940/52
Huhn	O ₂ -Mangel	Anencephalie, Rhachischisis, Mikrophthalmie, Cyklopie, Phokomelie, Amelie	Büchner, Rothweiler u. Rüb-saamen 1951
Huhn	Insulin Pilocarpin, Borsäure	Schwanzlosigkeit, Mikromelie, Syndaktylie, Polydaktylie	Landauer 1945/53 Landauer u. Bliss 1946 (vgl. auch Duraiswami 1950)
Maus	O ₂ Mangel	Anencephalie, Gaumenspalte, «open eye», Augenmissbildungen, Hydrocephalie	Ingalls, Curley, Prindle u. Helpers Werthe-mann 1950/52
Maus	Urethan	« offenes Gehirn »	Sinclair 1950
Maus	Röntgenstrahlen	Dysencephalie, Augenmissbildungen, Neuralrohrspalten, Schnauzen- u. Schwanzanomalien, Analstenose u. Atresie, Zehen- u. Gliedmassenmissbildungen	Kaven 1939, L. B. Russell, W. L. Russell u. M. H. Major 1950/52
Maus	Trypanblau	Neuralrohr- u. Gaumenspalten	Hamburgh 1952
Maus	Cortison Compo- und F	Gaumenspalten	Fraser, Fainstat u. Kalter 1951/52
Ratte	Avitaminose (A-, B ₂ -D-Mange)	Röhrenknochendefekte Syndaktylie, Brachydaktylie, Gaumenspalte Herzfehler, Gefäßanomalien, Hypospadie	Warkany, Nelson, Schraffenberger Roth, Leimbach 1941/ 50
Ratte	Trypanblau	Hydrocephalus, Spina bifida, Gaumenspalte	Gillman, Gilbert u. Gillman 1948
Ratte	Lost	Zwergwuchs, Mikrotie, Hypotrichie	Gesenius 1951
Ratte	Röntgenstrahlen	Schädeldefekt, Gliedmassenmissbildungen	Warkany u. Schraffenberger 1947, Wilson, Barch, Karr, Warkany 1948/51
Kaninchen	Colchinin	Pelger-Anomalie	Nachtsheim 1950
Kaninchen	Trypanblau	Neuralrohr- u. Gaumenspalten, Gliedmassenmissbildungen	Nachtsheim u. Degenhardt 1953

pathologischen Genen —, zum anderen mit äusseren Schädigungen erklären, die uns als teratogen aus dem Tierexperiment bekannt sind.

Damit können offenbar Gene und Phänokopien in gleicher Weise zu Mongolismus führen. Als Terminationsperiode können wir die 8. Woche (Benda, Ingalls) annehmen.

2. Befunde bei Entwicklungsstörungen des Medullarrohres

In einer Untersuchung über die Ursachen der Missbildungszunahme in der Stadt Chemnitz konnte Nowak unter 5346 Geburten der Jahre 1945/49 139 (2, 4 v. H.), unter der gleichen Geburtenzahl der Jahre 1931/1933 dagegen nur 66 (1, 15 v. H.) Missbildungen finden. Dabei ist für unsere Fragestellung besonders bedeutungsvoll, dass die Rate der Missbildungen im Bereich des Zentralnervensystems, die 1931/1933 10 (15 v. H.) betragen hatte, in den Nachkriegsjahren auf 59 (42, 4 v. H., also das dreifache!) angestiegen war.

Bei der Aufteilung nach besonderen Missbildungsformen fand sich, dass 1931/1933 nur 4 Kinder (6, 1 v. H.), in den Jahren 1945/49 dagegen 34 (16 hydrocephale, 18 anencephale) Kinder (24, 4 v. H.) mit Entwicklungsfehlern im Kopfbereich geboren wurden (Verhältnis 1 : 4!).

In Leipzig konnten Aresin und Sommer und in Dresden Hohlbein unter gleichen Bedingungen eine ähnlich starke, echte Zunahme von Missbildungen im Bereich des Neuralrohres beobachten, wobei neben Anencephalie Spina bifida hervortrat.

Wie ich selbst (1942) in einer auslesefreien Untersuchung in Frankfurt/M. finden konnte, und wie auch andere Untersucher bestätigt haben, dürfen wir unter normalen Bedingungen auf 1.000-1.500 Geburten 1 Fall von Anencephalie erwarten. In Chemnitz kam aber in den Jahren 1945/49 1 Anencephalus auf 300 Geburten! Diese schwerste aller Missbildungen im Bereich des Medullarrohres war also auf das drei- bis fünffache des normalen erhöht.

Andererseits liegen bereits zahlreiche Untersuchungen über familiäres Vorkommen von Anencephalie mit und ohne andere Neuralrohrspalten in einer Sippe vor. Nach meinen eigenen, wiederholt niedergelegten Erfahrungen dürfen wir bei den erblichen Formen von Anencephalie mit Heterogenie und in manchen Sippen zudem mit Polyphänie bis zur Manifestierung des Gens in Form von auch atypischen Gliedmassenmissbildungen rechnen. Dass es — wie auch die Chemnitzer Statistik erweist — neben erblichen auch nichterbliche Formen von Anencephalie gibt, dürfen wir bei der Abhängigkeit des Auftretens von Anencephalie vom Alter der Mutter (entsprechend den bekannten Befunden beim Mongolismus) und auch nach den Phänokopien des Tierexperiments vermuten, bei denen Anencephalie nach Sauerstoffmangel (Büchner u. Mitarb., bes. Rübsaamen), nach Strahlenschädigung (Russell) und bei Vitaminmangel (Warkany u. Mitarb.) beobachtet werden konnte.

Hydrocephalie kann — wie aus vielen Einzelbeobachtungen bekannt ist — auch sekundär auf der Basis einer embryonalen Entzündung entstehen. Bei Neuralrohrspalten (Anencephalie, Spina bifida) und den verwandten Dysraphien liegt jedoch immer ein primärer Bildungsfehler vor, dessen Ursache nach unserer heutigen Kenntnis einmal in

einer krankhaften Erbveranlagung, zum anderen aber in früh einsetzenden äusseren Ereignissen zu suchen ist, unter denen Mangelernährung und ebenso psychische Belastung, wie bei Mongolismus, offenbar von grösserer Bedeutung sind, als wir noch vor 10 Jahren vermuten durften.

Wie mir Aresin (Leipzig) kürzlich brieflich mitgeteilt hat, ist die allgemeine Missbildungsrate mit den Verbesserungen der Lebensverhältnisse seit 1949 wieder zurückgegangen. Einzelheiten fehlen bisher.

Damit können wir zusammenfassend auch für die Ätiologie von *Anencephalie* und verwandten Missbildungen im Bereich des *Medullarrohres* folgern, dass *Gene und Phänokopien in gleicher Weise als letzte Ursache dieser schweren, meist letalen Missbildungen anzusehen sind.*

3. Befunde bei Oberkieferspalten

Entsprechend den tierexperimentellen Beobachtungen, nach denen die gleichen Agentien, die zu Neuralrohrspalten führen können, zu einem späteren Zeitpunkt der Entwicklung Oberkieferspalten erzeugen, dürfte im Nachkriegsdeutschland auch eine Vermehrung von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten erwartet werden.

Wie aus der zuletzt von Hohlbein (1952) für Dresden gegebenen Uebersicht jedoch hervorgeht, haben nach den Befunden in Berlin (Eichmann u. Gesenius), in Leipzig (Aresin u. Sommer) in Chemnitz (Nowak) und auch in München (Klebanow u. Hegnauer) Oberkieferspalten in den Nachkriegsjahren, ebenso wie Klumpfuss, gegenüber den Vorkriegsjahren nicht prozentual zugenommen.

Für Klumpfuss wissen wir seit den Zwillingsuntersuchungen von Idelberger, dass der Erbveranlagung — allerdings meist in Form entwicklungslabiler Gene — ätiologisch eine überragende Bedeutung zukommt. Bei Oberkieferspalten dürfen wir dies nach den umfangreichen Untersuchungen von Fogh-Andersen und besonders auch nach den zwar zahlenmässig nicht grossen, aber sehr gründlichen und ausgedehnten Familienuntersuchungen von Mengele vermuten.

Die Nichtzunahme beider Missbildungsformen in den Hungerjahren nach dem letzten Krieg bestätigt deshalb die Annahme einer vorwiegend genbedingten Ursache. Diese Feststellung ist umso bedeutungsvoller, als sie die Notwendigkeit genanalytischer Forschungen gerade im gegenwärtigen Zeitpunkt der Ueberschätzung « exogener » Möglichkeiten der Missbildungsentstehung beim Menschen unterstreicht.

Die experimentell erzielten Phänokopien sind für das Verständnis der Pathogenese und auch der ätiologischen Unterschiede bei menschlichen Missbildungen zwar von grösster Bedeutung. Wir müssen uns jedoch davor hüten, Verhältnisse des Tierexperiments bedenkenlos auf die bei Menschen gegebenen Möglichkeiten zu übertragen.

Wir kennen auch beim Menschen Beobachtungen über Oberkieferspalten nach verschiedenen äusseren Ereignissen, wie Traumen (v. Verschuer), Röntgenschädigung (Engelhardt u. Pischinger), Abtreibungsversuchen (Gött, Grebe, Windorfer, Abb. 1), Amnionstrangbildungen (Gruber), Vitaminmangel (Houet u. Lecomte-Ramioul).

Nach dem heutigen Stande unserer Kenntnis stellen aber solche Phänokopien im Bereich menschlicher Oberkieferspalten nur Ausnahmen dar, deren praktische Bedeu-

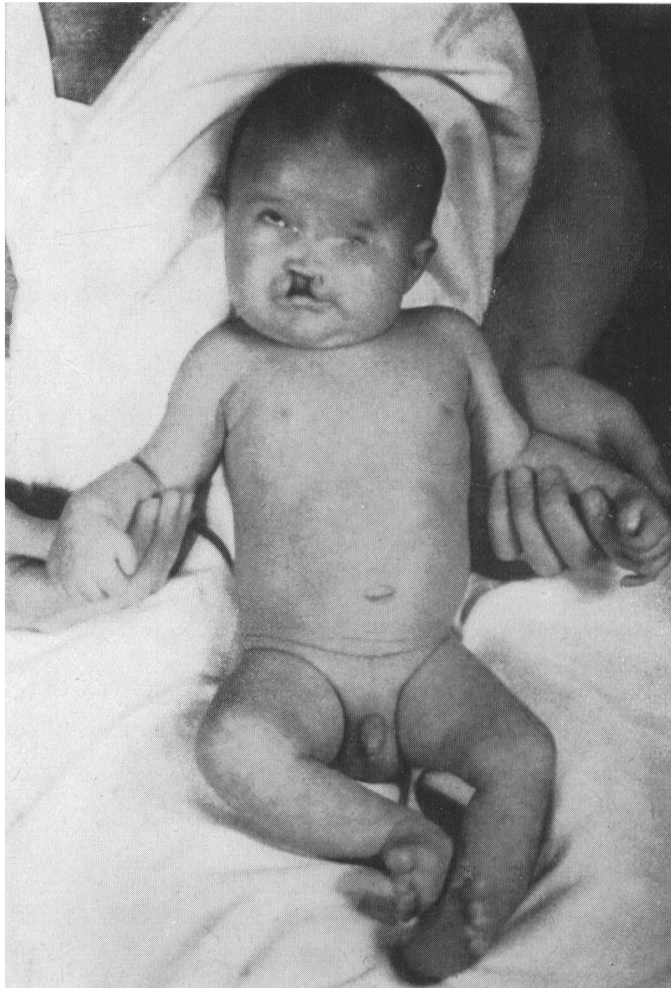


Abb. 1 - Phänokopie einer schweren Schädelmissbildung (Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Arhinencephalie) nach Abtreibungsversuch (Beobachtung von Windorfer).

tung gering ist. Da es aber in der Biologie das Absolute nicht gibt, wird man auch im Bereich der Oberkieferspalten die Frage nach der Möglichkeit der Auslösung der Fehlentwicklung durch ein äusseres Ereignis (etwa auch des « Versehens » im Sinne von Stokvis) kritisch prüfen müssen.

Es kann aber kein Zweifel daran bestehen, dass bei der Aetiologie von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten pathologische Gene als auslösende Ursache die möglichen Phänokopien an Bedeutung und Häufigkeit bei weitem übertreffen.

4. Befunde bei Gliedmassenmissbildungen

Wie aus den Phänokopien des Tierexperiments hervorgeht, sind bei den meisten teratogenen Noxen auch Veränderungen im Bereich der Gliedmassen beobachtet worden. Am bekanntesten sind die schon seit über 20 Jahren laufenden Untersuchungen von W. Landauer beim Krüperhuhn und anderen Hühnerrassen, die zunächst davon ausgingen eine genetische Analyse der beim Küperhuhn hervortretenden Gliedmassenverkürzung zu finden. Ich darf in diesem Kreise die klassischen Untersuchungen von Landauer als bekannt voraussetzen. Was hier interessiert ist, dass Landauer schon vor über 15 Jahren beim Winterbrüten, also offenbar als Folge von Vitaminmangel (A. u. D) makroskopisch und mikroskopisch völlig identische Formen von « Mikromelie » erzielen konnte, wie sie vorher als Erbmerkmal gezüchtet werden konnten. Damit kommt Landauer das Verdienst zu, als erster echte Phänokopien im Tierexperiment dargestellt zu haben.

Später konnte Landauer durch Injektion von Insulin in jung bebrütete Hühnereier auch andere Gliedmassenveränderungen, wie z. B. Syndaktylie erzielen, die ebenfalls als Phänokopien sonst erblich auftretender Veränderungen angesehen werden können. In jüngster Zeit hat Landauer mit Borsäure und Pilocarpin, also beliebigen, nicht hormonalen chemischen Verbindungen, den gleichen teratogenen Effekt erzielen können.

Für die Krüperveränderungen hat Landauer ursprünglich, in Anlehnung an entsprechende Skeletteränderungen beim Menschen, die von Kaufmann (1892) stammende Bezeichnung « Chondrodystrophia foetalis » gebraucht, die wir heute besser mit G. B. Gruber durch « Chondrodysplasie » ersetzen. Später hat Landauer die neutralere Bezeichnung « Mikromelie » bevorzugt.

Beim Menschen haben wir heute die Ursache der jedem aus zwergwüchsigen Zirkusclowns bekannten Chondrodysplasie nach Arbeiten von Mørch, sowie eigenen Untersuchungen, in erster Linie in dominanten, seltener in recessiven Mutationen zu suchen. Neben der häufigsten Form, die der Chondrodystrophia hypoplastica Kaufmanns entspricht, gibt es mehr abortive Formen, die ich als « Chondrohypoplasie » zusammengefasst habe, Formen mit Knochenerweiterung, für die ich die Sammelbezeichnung « Chondromalacie » vorgeschlagen habe, sowie die grosse Gruppe der multiplen Epiphysenstörungen, die ich gemeinsam mit Wiedemann als « enchondrale Dysostosen » zu ordnen versucht habe.

In den Hungerjahren nach dem ersten Weltkrieg hat Stefko in Russland eine « Chondrodystrophia ex inanitione » beschrieben, die ich aber nicht für identisch mit der von Kaufmann aus dem Sammeltopf der früher sog. « foetalen Rachitis » herausgelösten « Chondrodystrophia foetalis » halte. Ebenso möchte ich mit G. B. Gruber bezweifeln, dass bei den bekannten kurzbeinigen Tierrassen (Dackel, Dexterrind und Ankonschaf) Veränderungen vorliegen, die der Chondrodysplasie des Menschen entsprechen.

Diese Bemerkungen waren vorwegzunehmen, weil Hohlbein unter den Dresdener Missbildungen nahezu ein Drittel mit Veränderungen im Bereich der Gliedmassen finden konnte. Unter den Gesamtmissbildungen waren Klumpfüsse 18,4 v. H., Poly- und Syndaktylie 6,8 v. H. Bei keiner dieser Missbildungsgruppen waren zu Zeiten guter oder schlech-

ter Ernährung, also vor, während und nach dem letzten Kriege, auffällige Verschiebungen in ihrer Häufigkeit zu beobachten. Damit konnte eine Unterlage für die Abhängigkeit der angetroffenen Gliedmassenmissbildungen (für die allerdings eine genaue Differentialdiagnose nicht durchgeführt wurde), von äusseren Einwirkungen nicht beigebracht werden.

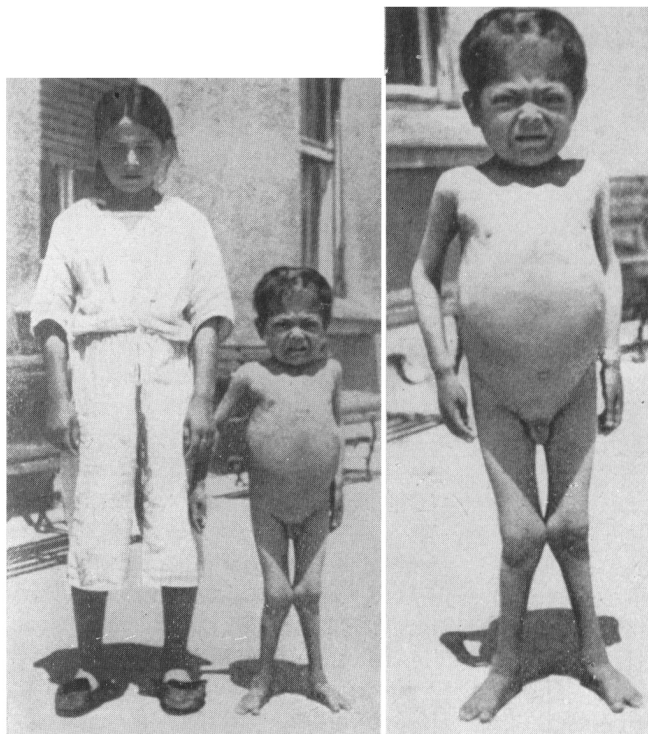


Abb. 2 - Phänokopie einer dysostotischen Zwergwuchsform vom Typ Pfaundler-Hurler bei Vitamin D-resistenter Rachitis und Leberschädigung als Nährschaden.

Wenn auch beim Huhn eine der menschlichen Chondrodysplasie ähnliche Gliedmassenverkürzung in erblicher und identischer, nichterblicher Form bekannt ist, und wenn auch bei der Maus und der Ratte, aber auch beim Huhn Phänokopien von Syndaktylie und Gliedmassenverkürzungen und-verbiegungen durch die verschiedensten Agentien erzeugt werden konnten (vergl. Tabelle 1), so sind doch Phänokopien sonst erblicher Missbildungen im Bereich der Gliedmassen beim Menschen bis auf einzelne Befunde bei amniogenen Missbildungen (Gruber), Traumen (v. Verschuer), Röntgeschäden (Flaskamp), kaum bekannt.

Entsprechend den Befunden bei Oberkieferspalten können deshalb *Phänokopien*

bei menschlichen Gliedmassenmissbildungen (einschliesslich der systematisierten Knorpelverknöcherungsstörung Chondrodysplasie) nur von untergeordneter Bedeutung sein.

Diese Feststellung darf trotz der tierexperimentellen Befunde über « Gliedmassenfehler » nach verschiedenen Noxen getroffen werden, weil gerade im Bereich der Gliedmassen gegenüber einer Uebertragung tierischer Besonderheiten auf den Menschen wegen der unterschiedlichen anatomischen Besonderheiten (vgl. Blechschmidt) Vorsicht geboten ist.

Im Sinne einer Phänokopie beim Menschen darf aber vielleicht ein von Eckstein (1953) untersuchtes Kind mit schwerer Ernährungsstörung (Vitamin D resistenter, florider Rachitis mit Leberschädigung) gedeutet worden, das in seinem Phänotypus an eine (erbliche) Pfaundler-Hurlerkrankheit erinnert (Abb. 2).

Folgerungen

Die kurzen Hinweise auf die Bedeutung von Umwelteinflüssen neber der Möglichkeit pathologischer Gene für das Zustandekommen von Mongolismus und Spaltbildungen im Bereich des Medullar(Neural)-rohres mögen genügen, um aufzuzeigen, dass man bei diesen typischen Entwicklungsstörungen immer mit einer von beiden Möglichkeiten rechnen sollte und versuchen kann, den Beweis für die eine oder andere zu führen.

Bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und auch bei der Mehrzahl menschlicher Gliedmassenmissbildungen wird man nur diejenigen äusseren Ereignisse als Missbildungsursache gelten lassen dürfen, die sich tatsächlich nachweisen lassen. Falls nicht schon der Sippenbefund Anhaltspunkte für erblich bedingte Entstehung ergibt, ist immer zunächst an Neuentstehung durch Mutation zu denken.

Wie bereits erwähnt, haben die tierexperimentellen Untersuchungen, wie sie vor allem Warkany durchgeführt hat, gezeigt, dass Vitaminausfall trotz der Schwierigkeit zeitlicher Abgrenzung die gleiche Phasenspezifität im Sinne von Töndury in Bezug auf die Art der jeweiligen Missbildung erkennen lässt wie die anderen im Experiment verwandten Noxen. Für hormonale Störungen kann im Sinne der Insulinversuche von Landauer u. Mitarb. (z. B. Bliss) sowie der Cortisonversuche von Fraser und seinen Mitarbeitern Fainstat und Kalter das gleiche angenommen werden.

Unter den hormonalen Störungen des Menschen, bei denen Missbildungen beobachtet sind, ist in erster Linie die Zuckerkrankheit (Diabetes) zu nennen. Trotz intensiver Bemühungen der letzten Jahre (Barthelheimer, Kloos, J. B. Mayer) bietet sich unter den Veränderungen von Kindern diabetischer Mütter, die man auch mit Kloos u. J. B. Mayer als « Embryopathia diabetica » auffassen kann, kein einheitliches Bild, zumal bei der bekannten Erblichkeit von Diabetes auch mit Genschädigungen bis zu Frühletalität gerechnet werden kann.

Die Befunde von Klebanow und Hegnauer weisen auf ovarielle Ausfallserscheinungen und damit auf Störung der Follikel- bzw. Corpus luteumhormonproduktion als Missbildungsursache hin. Wie Stieves ausgezeichnete Untersuchungen erweisen konnten, kann es auch durch unzureichende nervöse Versorgung der Ovarien infolge psychischem Trauma und unzureichender Ernährung (Haftamenorrhoe) zu ovarieller Atrophie und bei Wiederingangbringen der Ovulation zu Missbildungen kommen.

Abgesehen von der Häufung von Mongolismus und von Hautanomalien, die Klebanow beobachten konnte, ist heute noch keine bindende Aussage über die Art der teratogenetischen Wirkung oder über « spezielle » Missbildungen nach Hormonausfall beim Menschen möglich.



Abb. 3 - Phänokopie einer auch erblich vorkommenden Hydrocephalie bei Toxoplasmose (nach Wlenz u. Westphal).

Phänokopien brauchen ebenso wie Genwinkungen nicht an ein bestimmtes Lebensalter gebunden zu sein. So konnte Hallervorden kürzlich auf der Deutschen Sportärztetagung über einen Berufsboxer berichten, der mit 51 Jahren — nach zunehmender Demenz — an einer völligen Verblödung (als Folge zahlreicher Boxtraumen) starb und dessen Gehirn das Bild einer (erblichen) Alzheimer-Pickschen Atrophie bot.

Der Vollständigkeit halber möchte ich schliesslich auch noch die bekannten, typischen kindlichen Entwicklungsstörungen nach Rubeolen der Mutter (Gregg, Bamatter u. a.) erwähnen, die das Problem der Missbildungsentstehung nicht nur für den Genetiker und Pathologen, sondern auch für den Gynäkologen und den Pädiater in völlig neuem Licht erscheinen liessen. Doch darf man sich, trotz der sicheren Befunde über Virus-

embryopathien nach Rubeolen, Poliomyelitis (Töndury) und anderen Infekten (Schachter), die jedoch vorläufig noch mit Zurückhaltung beurteilt werden müssen, nicht von der Modewelle der Infektschädigungen treiben lassen. Hat doch gerade das Beispiel der « Syphilis héréditaire » des französischen Schrifttums gezeigt, dass die konnatale Lues bei kritischer Prüfung nur in einem verschwindend geringen Prozentsatz als Noxe übrig bleibt und sich die im älteren französischen Schrifttum überaus verbreitete Diagnose « Syphilis héréditaire » mit der Entwicklung der Humangenetik in die verschiedensten Erbkrankheiten aufgelöst hat.

Es bleibt die Frage, ob man Virusschädigungen (Rubeolen- und Poliomyelitisembryopathie) wie sie besonders von Töndury anatomisch untersucht und als Sekundärschädigung erkannt worden sind (vgl. auch Toxoplasmose, Abb. 3 u. a.) überhaupt als Missbildung auffassen und diese « Vitia secundae formationis » von den echten primären Bildungsfehlern, den « Vitia primae formationis » abgrenzen soll. In einer gemeinsamen Arbeit mit G. B. Gruber soll demnächst angestrebt werden, eine dem heutigen Stand unserer Kenntnis entsprechende Definition des Missbildungsbegriffes zu geben und eine Systematik der einzelnen Missbildungsformen nach ätiologischen Gesichtspunkten durchzuführen wie sie in jüngster Zeit zum Teil schon Thalhammer versucht hat.

In einer kurz vor dem Abschluss stehenden monographischen Darstellung beabsichtige ich ausserdem eine umfassende Bearbeitung der menschlichen Missbildungen und ihrer Entstehung zur Diskussion stellen, für die mir jede Anregung und Hilfe willkommen ist.

Abschliessend möchte ich gerade die hier versammelten Genetiker darauf hinweisen, dass wir die Frage der Aetiologie menschlicher Missbildungen durch Gene oder durch Phänokopien am eindeutigsten dann beantworten können, wenn wir die allgemeine Häufigkeit und namentlich die Mutationsrate der jeweiligen Fehlbildung kennen. Wird diese in einer bestimmten Gegend übertroffen, so bleibt zunächst die Möglichkeit der Genhäufung durch Inzucht oder der Verbreitung durch dominantes Verhalten. Kommt es aber nur vorübergehend zu einer auffälligen Missbildungsvermehrung wie in den Hungerjahren in Deutschland nach dem letzten Kriege, dann dürfen wir in den gesicherten statistischen Unterlagen tatsächlich Phänokopien annehmen, die uns einen sonst nicht möglichen Einblick in die Entstehungswege menschlicher Missbildungen gestatten.

Literatur

- ARESIN, N. u. SOMMER: *Zbl. Gynäk.* 72 (1950) 1329.
BAMATTER, F.: Repercussion sur l'enfant des maladies infectieuses de la mère, pendant la grossesse. *Ann. paed. (Basel) Suppl. Bibl. Paediatr.* Nr. 48 (1949).
BENDA, C.: *Mongolism and Cretinism*, Grune and Stratton, New York 1949.
BOURQUIN, J. B.: s. Bamatter.
BÜCHNER, F.: *Zuletzt Med. Klinik* 18 (1952) 605.
BÜCHNER, F., H. RÜBSAAMEN u. G. ROTHWEILER: *Naturwissensch.* 1951, 142.
DOXIADES: s. Portius.
EICHMANN, E.: *Inaug. Dissert.*, Berlin 1950.
ENGELHARDT, E. u. A. PISCHINGER: *Munch. med. Wschr.* 86 (1939) 34, 1315.
FANCONI, G.: *Schweiz med. Wschr.* 1939 II 995.
FLASKAMP, W.: *Röntgenshäden*. Urban u. Schwarzenberg, Berlin-Wien 1930.
-

- FOGH-ANDERSEN, P.: *Harelip and Cleft Palate*. Kopenhagen 1942.
- FRANCESCHETTI: s. Bamatter.
- FRASER, F. C. u. T. D. FAINSTAT: *Paediatrics* 8 (1951) 527; *Am. J. Dis. Child* 82 (1951) 593.
- GESENIUS, H.: *Anat. Anz.* 98 (1951) 272 (Inaug. Dissert. Eichmann).
- GEYER, H.: *Zur Aetiologie der mongoloiden Idiotie*. Thieme Leipzig 1939.
- GILLMAN, J., GILBERT, CHR., GILLMAN, TH. (u. J. SPENCE): *S. Afr. J. Med. Sc.* 13 (1948) 47; 16 (1951) 125. GÖTT: *Münch. med. Wschr.* 32 (1931) 1329.
- GREBE, H.: *Erbarzt* 10 (1942) 110 u. 128; *Z. Vererb. u. Konstl.* 28 (1944) 299; *Zbl. Gynäk.* 73 (1951) 1552; *Geburtsh. u. Frauenhk.* 12 (1952) 333; *Zbl. f. Pathol.* 88 (1952) 403; *Z. Vererb. u. Konstl.* 30 (1952) 334; *Verh. Dtsch. Path. Ges.* (1952) 395; *Fol. heredit. et pathol.* 2 (1953) 99; 3 (1953/54) 27 u. 126 *Med. Klin.* 48 (1953) 297; *Die konstitut. Med.* 2 (1953/54) 265; *Fschr. d. Med.* (2. Mitt. Exogene Missbildungen 71 (1953) 463; *Z. Vererb. u. Konstl.* 32 (1954) 126.
- GREBE, H. u. A. WINDORFER: *D. med. Wschr.* 78 (1953) 149.
- GREGG, N. M.: *Tr. Ophth. Soc. Austral.* 3 (1942) 35.
- GRUBER, G. B.: in Schwalbe-Gruber, die Morphologie d. Miss. d. Menschen u. der Tiere. Fischer Jena, 1937. — *Verh. Dtsch. Path. Ges.* 31. Tagg. (Fischer Jena 1938).
- HALLERVORDEN: *Dtsch Sportärzttetrag* Frankfurt, M. 1953.
- HANHART, E.: s. Fanconi u. V. Schneider.
- HOHLBEIN, R.: *Das Deutsche Gesundheitswesen* 7 (1952) 281.
- HOUET, R. u. S. LECOMTE-RAMIOUL: *Ann. Paediatr.* 175 (1950) 378.
- IDELBERGER, K.: *Die Zwillingspathologie des angeborenen Klumpfußes* Enke Stuttgart, 1939.
- INGALLS, TH. H.: *Am. J. Dis. Childh.* 73 (1947) 279; 74 (1948) 147.
- INGALLS, TH. H., CURLEY, F. J. u. R. A. PRINDLE: *Am. J. Dis. Childh.* 80 (1950) 34.
- KALTER, H. u. F. C. FRASER: *Nature* 169 (1952) 665; *Genetics* 37 (1952) 593.
- KAVEN, A.: *Z. menschl. Vererb. u. Konstl.* 22 (1938) 238 u. 247.
- KAUFMANN, E.: *Untersuchungen über die sog. fötale Rachitis (Chondrodystrophia foetalis)* Berlin 1892.
- KLEBANOW, D.: *Geburtsh. u. Frauenhk.* 12 (1948) 812.
- KLEBANOW, D. u. H. HEGNAUER: *Zbl. Gynäk.* 73 (1951) 50.
- LANDAUER, W.: *Zahlr. Arbeiten seit 1927; ausf. Literaturverz. in: The Hatchability of chicken eggs as influenced ect. Storrs Agricultural Exp. Station. Bullet* 262 (1952).
- LECOMTE-RAMIOUL: s. Houet.
- LENZ, F.: s. Geyer.
- MENGELE, J.: *Z. Vererb. u. Konstl.* 23 (1939) 17.
- NACHTSHEIM, H.: *Für u. wider die Sterilisierung*. Thieme, Stuttgart 1952.
- NOWAK, J.: *Zbl. Gynäk.* 72 (1950) 1313.
- PORTIUS, W.: *Fsch. Erbpath. usw.* 2 (1938) 281; 5 (1941) 194.
- RÜBSAAMEN, H.: *Roux' Arch.* 143 (1948) 593; 14 (1950) 301 (vgl. auch Büchner).
- RUSSELL, L. B.: *J. Exp. Zool.* 114 (1950) 545; u. W. L. Russell: *zuletzt Radiology* 58 (1951) 455.
- SCHACHTER, M.: *Ann. Paediatr.* 175 (1953) 389; *Ann. Neurol.* 58 (1952) 541.
- SCHNEIDER, V.: *Inaug. Dissert.* Zürich 1949.
- SCHRÖDER, H.: *Z. Neur. u. Psych.* 164 (1938) 4; 164 (1939) 286; 170 (1940) 148.
- SOMMER: s. Aresin.
- STEFKO, W.: *Z. Konstl.* 10 (1925) 742.
- STIEVE, H.: *Der Erbeinfluss des Nervensystems auf Bau u. Tätigkeit der Geschlechtsorgane des Menschen*. G. Thieme, Stuttgart 1952.
- STOKVIS, B.: *Het verzien in de Zwangerschap*. Leiden 1940.
- THALHAMMER: *Mschr. Kinderheilk* (1952).
- TÖNDURY, G.: *Zuletzt Heev. Paediatr. Act.* 7 (1952) 105.
- v. VERSCHUER, O.: *Erbarzt* 9 (1941) 1.
- WARKANY, J.: *Zahlreiche Arbeiten, zuletzt Paediatrics* 7 (1951) 601.
- WEYERS, H.: *Zuletzt Fsch. a. d. Geb. d. Röntgenstr.* 77 (1952) 562.
- WILSON, J. G., ROTH, C. B. u. WARKANY, J.: *Am. J. Anat.* 92 (1953) 189.
- WINDORFER, A.: *Med. Klinik* 48 (1953) 293.

Zusammenfassung

Es wird über das Problem der erblichen oder nichterblichen Entstehung einiger typischer menschlicher Missbildungen anhand der heute bekannten Unterlagen über Gene und deren Phänokopien als Missbildungsursache berichtet.

Das Beispiel Mongolismus zeigt, dass neben Anhaltspunkten für eine Aetiologie in der Erbmasse vor allem die These einer "dysplasmatischen" Entstehung begründet ist.

Entwicklungsstörungen des Medullarrohres bis zu ihren schweren Formen Anencephalie and Spina bifida aperta können erblich, aber auch wie die deutschen Statistiken in den Hungerjahren nach dem letzten Weltkrieg zeigen - vielfach als Phänokopie "exogen" entstehen.

Oberkieferspalten beruhen in der Regel auf krankhaften Genen. Phänokopien sind selten.

Im Bereich menschlicher Gliedmassenmissbildungen sind Phänokopien ebenfalls nur von untergeordneter Bedeutung. Sie sind jedoch in manchen Fällen entsprechend den bekannten tierexperimentellen Befunden möglich.

RIASSUNTO

Si riferisce anzitutto sul programma delle cause ereditarie e non ereditarie di alcune tipiche malformazioni umane, tenendo conto dei geni e delle fenocopie come causa di malformazioni. L'esempio del mongolismo dimostra come accanto all'eziologia

ereditaria, la tesi di una causa « displasmatica » sia fondata. I disturbi di sviluppo del midollo spinale fino alle sue forme gravi dell'anencefalia e della spina bifida aperta possono essere determinati ereditariamente, ma anche come le statistiche degli anni di carestia dopo l'ultima guerra mondiale dimostrano, possono

stabilirsi come fenocopie « esogene ». Il labbro leporino di solito è in funzione ereditaria; le fenocopie sono rare. Le malformazioni delle estremità sono più ereditate che non ereditate. La possibilità di fenocopie è dimostrata dai risultati di ricerche sperimentali sugli animali.

SUMMARY

Report about the problem of hereditary and non-hereditary causes of some typical human malformations by genes and phenocopies.

The example of mongolism shows that besides a genetical cause in some cases the opinion of a « dysplasmatical » origin in others is well proved.

Malformations of the medullar part of central nervous system, especially their severest forms as anencephaly and spina bifida aperta can be inherited or non inherited.

The German statistics after last world war (especially in the Russian zone) show, that anencephaly and spina bifida are most phenocopies.

Harelip and cleft palate are inherited in the rule. Phenocopies are rare.

Malformations of the extremities are more inherited than non inherited. There are phenocopies, but more seldom than pathological genes. Their possibility is also given by the example of the well known experiments.