

# Konstellationspathologie und Erbllichkeit

Von

**Dr. N. Ph. Tendeloo**

Professor der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie  
an der Reichsuniversität Leiden



Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH  
1921

ISBN 978-3-662-23433-4      ISBN 978-3-662-25486-8 (eBook)  
DOI 10.1007/978-3-662-25486-8

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung  
in fremde Sprachen, vorbehalten

Copyright 1921 by Springer-Verlag Berlin Heidelberg  
Ursprünglich erschienen bei Julius Springer in Berlin 1921.

### **Vorwort.**

Obwohl ich schon in meiner Allgemeinen Pathologie und in „Die Naturwissenschaften“ 1913 H. 7 die Bedeutung der Konstellation für das Geschehen, auch in der Pathologie, erörtert habe, erscheint es mir doch erwünscht, zusammenfassend, mehr als ich es damals tat, den relativen Wert der einzelnen Faktoren, je nach der Konstellation, an der sie teilnehmen, und ihre ein- oder gegenseitige Beeinflussung zu betonen. Und zwar mit Hinsicht nicht nur auf den vollentwickelten, sondern auch auf den werdenden Organismus, die befruchtete Eizelle und den Embryo. Damit kommen wir auf die mögliche Bedeutung der Konstellation für die Erblchkeitswissenschaft.

Möge sich diese Darstellung als einigermaßen nützlich für weitere Forschung erweisen!

N. Ph. Tendeloo.

## Literatur.

*Gochel*, Die Radioaktivität von Boden und Quellen, Braunschweig 1914 (Lit.). — *Bürgi*, Berl. Klin. Woch. 1911 Nr. 20. — *Tizzoni* und *Perrucci*, Ann. de l'Inst. Pasteur 1919 Nr. 10. — *Storm van Leeuwen* u. a. Versl. d. Kon. Acad. v. Wetensch. Amsterdam 1920, Bd. 20. — *Biedl*, Innere Sekretion, Berlin u. Wien, 2. Aufl. 1916. — *Gley*, Quatre leçons sur les sécrétion sinternes, Paris, (Baillièere et fils) 1920. — *B. Dürken*, Einführung in die Exper. Zoologie. Berlin 1919. — *Gregor Mendel*, Versuche über Pflanzenhybriden, Leipzig 1911 (herausg. von *E. v. Tschermak*). — *H. Käuffmann*, Bezieh. zw. phys. Eig. u. chem. Konstit., Stuttgart 1920. — *Bateson*, *Mendels* principles of heredity, Cambridge 1913. — *Th. Hunt Morgan*, The physical basis of heredity, Philadelphia and London (Lippincott Cy), ohne Jahr. — Außerdem einige Einzelheiten in Verfassers Allgemeine Pathologie, Berlin 1919.

Man ist im Laufe der Zeiten abwechselnd verschiedenen Vorstellungen und Forschungsrichtungen auf dem Gebiete der Pathologie gefolgt. Eine der ältesten ist die Humoralpathologie, die jüngste ist die Zellularpathologie. Erstere hat sich jedoch als nicht haltbar erwiesen, seitdem wir wissen, daß die pathologischen Veränderungen der Körpersäfte nur als hohe Ausnahme primär und nicht durch die Körperzellen bedingt sind. Aber auch die Zellularpathologie hat keine Befriedigung gebracht. Allerdings betrachten wir die Zelle als organische Einheit, welche den einzelligen Organismus darstellt und den mehrzelligen aufbaut; wir haben ferner Grund für die Annahme es sei die Zelle der Sitz des Lebens, auch des gestörten Lebens, der Angriffspunkt für krankmachende Einflüsse. Wir vermögen aber ihre Leistungsfähigkeit unter verschiedenen Umständen noch nicht zu messen, und das brauchen wir eben für die Einsicht in das krankhafte Geschehen. In dieser mikrofunktionellen Hinsicht gehört die Zellularpathologie noch nicht dem Heute, sondern der Zukunft.

Aber auch dann, wenn die Zellularpathologie uns alle mikrofunktionellen Geheimnisse enthüllt hätte, würde sie uns nicht ganz befriedigen. Wir wünschen nämlich zu wissen, was die Zelle schädigt, wie die Schädigung stattfindet und wie sie sich im ganzen Organismus geltend macht, d. h. welche Beziehungen es zwischen den Zellen des Organismus gibt und wie sich diese Beziehungen unter verschiedenen Umständen ändern. Es ist die ursächliche Forschung, d. h. die Beantwortung der Fragen wodurch und wie,

unser Ziel, nicht nur vom wissenschaftlichen, sondern auch vom ärztlich-tätigen Standpunkt aus.

Diese ursächliche Forschung hat sich im Laufe der Zeit gekennzeichnet durch Einseitigkeit: man spürte entweder den „äußeren“ oder den „inneren Krankheitsursachen“ nach. So spielten im vorigen Jahrhundert die Konstitution in manchen, Erkältung in anderen Fällen die Hauptrolle als „Krankheitsursache“, bis die rasch und stark emporblühende Mikrobiologie beide verdrängte und mit der Kraft einer rasch wachsenden, strenggläubigen Wissenschaft eine andere unbedingte Einseitigkeit schuf: die individuellen Eigenschaften des angesteckten Organismus wären ebenso wie Erkältung und andere vermeintlichen Faktoren ohne Bedeutung für das Auftreten einer Infektionskrankheit, das Mikrobion gäbe den Ausschlag. Ganz allmählich brach sich jedoch die Überzeugung der Bedeutung der individuellen Disposition und der Konstitution wieder Bahn, wobei aber jedesmal Überschätzung dieses Faktors, Unterschätzung des Infektors drohte. Nicht nur diese Neigung zu Einseitigkeit überhaupt, sondern auch die immer weiter in Einzelheiten gehende Spezialisierung führt zur Gefahr der übertriebenen Betonung des Besonderen, wenn möglich, des „Spezifischen“, und der Vernachlässigung des Ganzen, des Zusammenhanges der Erscheinungen.

Nun ist eine scharfe, zunächst beschränkte, einseitige Fragestellung für die Forschung, solange sie sich in Einzel Forschungen spaltet, geradezu unentbehrlich. Die Erfahrung hat jedoch wiederholt gelehrt, daß Einseitigkeit zu groben Irrtümern führt, sobald es Schlußfolgerungen gilt. Starke Schwankungen und viele Irrtümer der ursächlichen Forschung sind ihr und Vernachlässigung des Zusammenhanges einer Erscheinung mit ihrer Umwelt zuzuschreiben.

Wie haben wir uns denn den ursächlichen Zusammenhang von Erscheinungen überhaupt zu denken?

Jede Wirkung, d. h. jede Änderung der Form oder (und) Verteilung einer Energiemenge überhaupt, ist von der Erfüllung bestimmter Bedingungen abhängig. Als „äußere Ursache“, „auslösenden Anstoß“ und dgl. deutet man oft die letzte zu erfüllende Bedingung an. Die „innere“ Ursache wäre dann die Energiemenge, deren Änderung nach Form oder (und) Verteilung die Wirkung darstellt. Weil wir aber häufig, besonders bei Wirkungen im lebenden Organismus, diese Energiemenge und ihre Änderung nicht zu bestimmen, ja mitunter sogar noch kaum zu unterscheiden vermögen, wollen wir sowohl die innere Ursache wie die für eine bestimmte Wirkung zu erfüllenden Bedingungen als ursächliche Faktoren oder schlechthin als Faktoren bezeichnen. Eine Wirkung wird durch eine Konstellation qualitativ und quantitativ genau bestimmter Faktoren in einem beschränkten Teil des Weltraumes, z. B. in einem Organismus und seiner unmittelbar auf ihn einwirkenden Umgebung, bedingt. Fehlt ein Faktor oder hat er einen anderen Wert, so erfolgt keine oder eine andere Wirkung. Es sind jedoch gewisse geringe Schwankungen der Stärke eines Faktors möglich, ohne daß wir einen Unterschied der Wirkung zu erkennen vermögen. Eine andere Wirkung müssen wir einer anderen Konstellation zuschreiben. Eben weil jeder Faktor einer für eine bestimmte Wirkung erforderlichen Konstellation unentbehrlich ist, müssen wir immer die ganze Konstellation im Auge behalten, z. B. den Reiz und die Faktoren, welche die Reizbarkeit bedingen und mit dem Reiz die für eine bestimmte Wirkung erforderliche Konstellation darstellen. Wir berücksichtigen oft nur den Reiz, während wir die normale Reizbarkeit als eine ziemlich

unveränderliche Größe betrachten oder voraussetzen. Dieses Verfahren mag in „normalen“ Fällen meist genügen, wir dürfen jedoch nicht vergessen, daß es keine scharfen leicht erkennbaren Grenzen zwischen normalen und pathologischen Eigenschaften gibt und daß wahrscheinlich nicht zwei Individuen gleich sind. Darum müssen wir immer neben dem Reiz auch die Reizbarkeit berücksichtigen, und zwar beide als Faktoren der Konstellation, welche die „Reizwirkung“, oder kurz: die Wirkung, erzielt. Dabei müssen wir bedenken, daß Reizbarkeit keine einfache Eigenschaft darstellt, sondern daß sie sich aus mehreren Faktoren zusammensetzt. So wird z. B. die Empfindlichkeit eines Gewebes für ein bestimmtes Gift nicht nur bedingt durch die chemische oder physikochemische Affinität zwischen bestimmten Gewebs- oder Zellbestandteilen und dem Gift, sondern außerdem durch Faktoren, welche die Anhäufung (Konzentration) im Gewebe und die chemische bzw. physikochemische Einwirkung in irgendeiner Weise beeinflussen. Zu solchen Faktoren gehören z. B. die Bewegungsenergie der Flüssigkeiten (Blut, Gewebesaft, Lymphe), welche das Gewebe durchströmen und die Verteilung bzw. Anhäufung des Giftes beherrschen, der Gehalt an Sauerstoff bzw. anderen Stoffen, welche die Einwirkung vom Gift auf das Gewebe fördern oder hemmen usw. Handelt es sich um lebende pathogene Mikroben, so machen sich jene Faktoren ebenfalls geltend; es kommen dann noch Faktoren hinzu, welche die Wachstumsgelegenheit für die betreffende Mikrobe bestimmen. Es muß somit unser Ziel sein, sämtliche Faktoren, welche die ursächliche Konstellation darstellen, sowohl „äußere“ wie „innere“, genau qualitativ und quantitativ festzustellen. Erst dann, wenn wir die ganze Konstellation qualitativ und quantitativ in ihre einzelnen Faktoren



zerlegt haben, verstehen wir die „Ursache“ und die „Wirkung“.

Wie müssen wir uns eine Konstellation vorstellen?

Sie bedeutet nicht bloß die Summe der für eine bestimmte Wirkung erforderlichen Faktoren, sondern außerdem die einseitige oder gegenseitige Beeinflussung der Faktoren untereinander, je nach ihrer räumlichen und zeitlichen Anordnung. Die Faktoren können sich unmittelbar beeinflussen und ändern, oder sie tun es in der Wirkung, wie wir sogleich aus Beispielen ersehen werden. Wir vermögen diesen Unterschied allerdings nicht immer durchzuführen und werden ihn im allgemeinen in dieser Auseinandersetzung nicht berücksichtigen. Die Einflüsse, welche die Faktoren aufeinander ausüben, können verschiedener Natur sein; wir brauchen aber auf die verschiedenen seelischen, physikalischen, physikochemischen und chemischen Beziehungen und Beeinflussungen zwischen den verschiedenen Organen, Zellen und Zellteilen nicht einzugehen, weil es uns hier nur um die großen Linien zu tun ist. Wir kommen übrigens unten noch hierauf zurück.

Ein Faktor hat nicht immer die gleiche, sondern vielmehr eine nur relative Bedeutung, die bedingt wird von der Konstellation, an der er teilnimmt. Ein hoher Wärmegrad einer trocknen Luft, in der ein Mensch mit trocknen, durchlässigen Kleidern verbleibt, führt zu starker Zunahme der Schweißbildung und Schweißverdampfung, welche die Wärmeabgabe bedeutend steigert; während mit Wasserdampf gesättigte Luft derselben Temperatur die Schweißverdampfung unmöglich macht, so daß Wärmestauung und sogar Hitzschlag erfolgen. Der relative Wassergehalt der Luft beeinflußt hier somit die Wirkung ihres hohen Wärmegrades. Das kann sich auch bei verwickelteren Konstellationen ereignen. Ein anderes Beispiel:

Sauerstoff hemmt das Wachstum anaerober Bakterien. Finden sich aber zugleich bestimmte aerobe Bakterien im Nährboden, so vermag Sauerstoff das Wachstum der Anaeroben mittelbar zu fördern, indem er den Aeroben die Bildung bestimmter Stoffe ermöglicht, welche die Anaeroben dann im sauerstofffrei gewordenen Nährboden verzehren.

Die Relativität der Bedeutung eines Faktors je nach der Konstellation, die auch seine räumliche und zeitliche Anordnung in der Konstellation einschließt (siehe unten), zwingt, ebenso wie die Unentbehrlichkeit jedes Faktors, zur Berücksichtigung nicht nur der einzelnen Faktoren, sondern der vollständigen Konstellation. Dies gilt nicht am wenigsten für Ereignisse im lebenden Organismus, auch bei der Beurteilung der Einwirkung einer Schädlichkeit auf den lebenden Organismus. Ihre Wirkung wird bedingt durch die Konstellation der äußeren und inneren Faktoren. Durch die vielfachen anatomischen und funktionellen Verbindungen der verschiedenen Körperteile pflegt die Wirkung einer Schädlichkeit eine recht ausgedehnte zu sein, wenn auch sie in den verschiedenen Teilen des Organismus nur schwach sein kann. Das Erblassen und die vielleicht kaum wahrnehmbare Pulsverlangsamung durch einen nur etwas schmerzhaften Nadelstich in eine Zehe nennen wir als Beispiel.

Aus obigem erhellt: Wenn auch gegenüber jeder unerläßlichen Einzelforschung die Bedeutung der Konstellation zeitweilig zurücktreten mag, so gewinnt doch das (richtige) Ergebnis einer Einzelforschung seinen richtigen Wert nur im Zusammenhang mit unserer Kenntnis der Wirkung der Konstellation und der Wirkung anderer Konstellationen, die sich nur je in einem Faktor voneinander unterscheiden. Wir können allerdings den Gedankengang und den Gedankenaustausch mitunter erleichtern,

indem wir eine Konstellation äußerer und eine Konstellation innerer Faktoren oder kurz: äußere und innere Konstellation gesondert betrachten und sogar einander gegenüberstellen, wie z. B.: je größer die Reizbarkeit (innere Konstellation) ist, um so geringer braucht die Reizstärke (äußere Konstellation) zur Erzielung einer bestimmten Wirkung zu sein. Letztere erfolgt jedoch nur aus der ganzen, d. h. inneren und äußeren, Konstellation.

Wir wollen zunächst ein Beispiel einer Konstellation äußerer Faktoren anführen: Schon die alten Ärzte nahmen „kosmisch-tellurische Einflüsse“ auf den tierischen Organismus an, welche Annahme jedoch im Laufe des vorigen Jahrhunderts allmählich verdrängt wurde. In den letzten Jahrzehnten hat man aber immer mehr den Einfluß gewisser Klimate auf gewisse Kranken, wie z. B. Tuberkulösen, und die Bedeutung gewisser Eigenschaften des Luftkreises für die Entstehung bestimmter Krankheiten, wie katarrhalische Entzündung der Schleimhaut der Atmungswege, anerkannt. Vergleichen wir aber die Angaben und Annahmen verschiedener Forscher untereinander, so begegnen wir mitunter einem nicht unerheblichen Widerspruch. So hat man als „Ursache“ oder ursächlichen Faktor von Bronchitis bzw. Lungenentzündung fast alle möglichen atmosphärischen oder Wetterfaktoren (bestimmte Luftfeuchtigkeit oder Wärme-grad oder Luftdruck oder Windrichtung usw.) gesondert angeschuldigt. Es ist nun allerdings von vornherein keineswegs unwahrscheinlich, daß verschiedenartige Faktoren je in einer oder in verschiedenen Konstellationen Bronchitis oder Lungenentzündung hervorzurufen vermögen. Angaben wie obige vermögen jedoch nie zu einer Entscheidung zu führen, auch dann nicht, wenn sie tausendmal wiederholt würden. Eine Entscheidung werden wir

nur erzielen können, indem wir in allen Beobachtungen die vollständigen Konstellationen der äußeren und inneren Faktoren qualitativ und quantitativ genau feststellen und dann diese Konstellationen miteinander vergleichen. So ließe sich bestimmen, welche Faktoren die Konstellationen gemein haben, welche nicht, welche Konstellationen Bronchitis bewirken, welche nicht usw. Dabei ist die räumliche und zeitliche Anordnung der Faktoren genau zu berücksichtigen, weil gewisse Faktoren des Luftkreises sich ein- oder gegenseitig unmittelbar, sogar stark beeinflussen. Dies tun z. B. die Temperatur, Feuchtigkeit, Bewegung, Elektrizität der Luft und Anhäufung von radioaktiven Stoffen und Emanationen (*Endrös, Joly, Smith*, vgl. *Gochel*) in der Luft, während die Angaben über die Strahlung nicht einslautend sind. Hier haben wir somit ein Beispiel von Faktoren, die sich unmittelbar ein- oder gegenseitig verstärken oder abschwächen und so die Konstellation ändern, was zu einer genauen Bestimmung der Mengen, der räumlichen und zeitlichen Anordnung der Faktoren nötigt. Die Elektrizität, Radioaktivität und Strahlung erheischen nicht am wenigsten die Aufmerksamkeit. Man lasse sich nicht dadurch irreführen, daß ein Faktor mehr als die übrigen Faktoren ins Auge fällt, sondern bestimme die Konstellation. Die Berechtigung dieser Forderung erhellt z. B. aus der Erfahrung, daß in Holland ein starker, rauher Ostwind im Herbst, der mehrere Tage anhält, bei sehr vielen Leuten Schnupfen, Tracheitis oder Bronchitis, oft mit starker Schwellung der Schleimhaut, bewirkt. Schlägt der Wind nach etwa 2—3 Wochen in einen westlichen, schwachen Wind um, so verschlimmert sich die schon gebesserte Entzündung, während ein schwacher westlicher Wind sonst nicht so schädlich erscheint. Die Schleimhautschwellung mag dann

vielleicht abnehmen, die Bildung frei an die Oberfläche tretenden Exsudates und der Hustenreiz nehmen hingegen bei Leuten, die sich diesem Wetter aussetzen, zu. Obwohl die Windstärke von großer Bedeutung ist, dürfen wir somit seine Richtung, die Feuchtigkeit und die Temperatur der Luft und andere Eigenschaften des Luftkreises nicht vernachlässigen. Ebensowenig darf man ohne weiteres einem anderen in den Vordergrund tretenden atmosphärischen Faktor, wie etwa einer hohen Temperatur oder Störungen der Luftelektrizität (vgl. meine Allgemeine Pathologie S. 107) die Entstehung oder Verschlimmerung einer Krankheit zuschreiben. Vollständige qualitative und quantitative Bestimmungen der äußeren und inneren Konstellationen sind auch dann erforderlich, wenn ein Faktor die ganze Aufmerksamkeit zu beanspruchen droht.

Außerdem müssen wir die Möglichkeit beachten, daß Faktoren ihre Wirkungen im Organismus ein- oder gegenseitig verstärken, vielleicht sogar vervielfältigen („potenzieren“ s. unten) oder abschwächen. So ist z. B. die Abkühlung des Organismus durch eine bewegte feuchte Luft bestimmter niederer Temperatur größer als die durch eine gleich stark bewegte, trockne Luft desselben Wärmegrades, ohne daß wir jedoch wissen, ob hier bloß Summation, Addition oder keine volle Addition oder Potenzierung durch vasomotorische oder andere Wirkungen im Organismus stattfindet.

Wir haben soeben eine besondere Art ein- oder gegenseitiger Beeinflussung von Faktoren in ihrer Wirkung, nämlich die Potenzierung, Vervielfältigung einer Wirkung, genannt. *Bürgi* deutet damit die Erscheinung an, daß gewisse Arzneimittel, z. B. Narkotika, in einer Mischung eine stärkere Wirkung erzielen als man aus einer Addition ihrer einzelnen Wirkungen erwarten müßte, wie bei der Vereinigung Nikotin-Lobelin. Andere Vereini-

gungen hingegen scheinen bei einer bestimmten Versuchsanordnung Abschwächung der Wirkung zu erzielen. Man muß auch hier bei weiteren Untersuchungen die ganze Konstellation, sämtliche Versuchsbedingungen, berücksichtigen. Die Frage, wo im Organismus und wie die Vielfältigung oder hingegen eine Abschwächung stattfindet, wird man erst nach Sammlung mehrerer Daten beantworten können. Es kann dabei von Bedeutung sein, ob zwei Gifte den gleichen oder einen verschiedenen Angriffspunkt haben, ob ein Gift die Wirkung eines anderen Giftes in irgendeiner Weise fördert oder erschwert usw.; auch ob die Arzneimittel gleichzeitig oder nacheinander einwirken, und in welcher Reihenfolge sie einwirken.

Entsteht ein Stoff in lebendem Gewebe, so tritt dadurch ohne weiteres ein Faktor in die Konstellation, an welcher dieser Stoff teilnimmt, nämlich der Status nascenti, allerdings ein Faktor von vorübergehender Bedeutung, so daß die zeitliche Anordnung der Faktoren besonders scharfe Beachtung erheischt. Wo sich ein Stoff ändert, müssen wir die Möglichkeit berücksichtigen, daß seine Wirkung zwar in der gleichen Richtung erhalten bleibt, aber an Stärke zu- oder abnimmt. Es kann sogar eine anorganische Verbindung durch Änderung in eine organische eine Verstärkung einer bestimmten Eigenschaft erfahren: So z. B. sind Alkylamine stärker basisch als  $\text{NH}_3$ , indem sie bei gleicher molekularer Konzentration ihrer wässrigen Lösung den elektrischen Strom besser leiten.

Wir kommen jetzt an die Erörterung innerer Konstellationen.

„Organismus“ deutet nicht einen morphologischen, auch nicht einen funktionellen, sondern einen morphologisch-funktionellen Begriff an. Die anatomisch mehr oder weniger miteinander verbundenen Organe beein-

flussen sich ein- oder gegenseitig durch ihre Tätigkeit, sie hängen also auch funktionell zusammen und stellen eben dadurch das verwickelte, unteilbare Ganze dar, das wir Organismus nennen. Wir kennen diese funktionellen Beziehungen zwischen den Organen nur lückenhaft. Wir wissen jedoch, daß nicht alle Organe gleich unentbehrlich sind für Gesundheit und Leben, so daß wir lebenswichtige Organe (Herz, Nebennieren usw.) und nicht lebenswichtige (Gliedermaßen, Geschlechtsdrüsen, Augen) unterscheiden können. Die Eigenschaften des Organismus sind die der allgemeinen Stützgewebe und die der Organe, insofern sie sich ein- oder gegenseitig beeinflussen und dadurch allgemeine Bedeutung für den Organismus haben. Die Tätigkeit eines Organs kann eine pathologische sein durch eine fehlerhafte Verfassung seiner Zellen oder ihrer Anordnung oder Verbindungen, d. h. durch eine fehlerhafte Konstitution, oder durch erworbene anatomische Veränderung des Organs, die man mitunter ebenfalls als konstitutionelle bezeichnet. Es kann die Tätigkeit aber auch eine pathologische Änderung erfahren infolge einer Tätigkeitsstörung eines anderen Organs; so z. B. kann die Harnabsonderung abnehmen infolge von ungenügender Herzwirkung. Die Eigenschaften des Ganzen, des Organismus, stellen, gleichgültig ob sie normal oder abnorm sind, eine Konstellation von Faktoren dar, welche die Leistungsfähigkeit und Widerstandsfähigkeit des Organismus, seine Empfindlichkeit gegen bestimmte Schädlichkeiten und die Art seiner durch sie erfolgenden seelischen und stofflichen Veränderungen bedingen. Diese Konstellation sämtlicher Eigenschaften des Ganzen nennen wir seine Konstitution. Wir können nun, je nach Bedarf, sowohl das Individuum wie ein Organ, ein Gewebe oder gar eine Zelle als Ganzes be-

trachten. Bestimmte Konstellationen von Organ-, Gewebs- oder Zelleigenschaften bedingen bestimmte normale oder abnorme individuell verschiedene Dispositionen, Empfänglichkeiten, Reizbarkeiten, Diathesen, Temperamente usw.

Wir haben oben schon einige Eigenschaften erwähnt, welche die örtliche Empfindlichkeit gegen ein Gift bzw. die örtliche Empfänglichkeit für eine bestimmte Infektion darstellen. Wir kennen auch allgemein im Körper verbreitete Gewebsdispositionen unbekannter Natur, wie die „Neigung“ zu Keloidbildung (Ablagerung von Hyalin) oder die Disposition zu Gangrän des heruntergekommenen Trinkers. Eine vollständige Gruppe solcher Eigenschaften ist ebenfalls eine Konstellation mit ein- oder gegenseitiger Beeinflussung ihrer Faktoren untereinander. In all diesen Fällen dürfen wir selbstverständlich die Bedeutung der äußeren Faktoren nicht vernachlässigen.

Bei jeder ursächlichen Krankheitsforschung müssen wir nicht nur die Konstellation des Organismus als Ganzes, sondern außerdem die in Betracht kommenden örtlichen, wenigstens beschränkten Konstellationen bestimmen. Folgendes Beispiel möge dies erläutern: Wollen wir die Empfindlichkeit des Organismus gegen ein bestimmtes Gift feststellen, so müssen wir die Empfindlichkeit des Individuums bei einem bestimmten Weg der Einverleibung und die Empfindlichkeit der giftempfindlichen Zellen auseinanderhalten. Daß die für eine bestimmte Giftwirkung erforderliche Giftmenge nicht nur von Art, Rasse und Alter des Individuums, sondern auch vom Weg der Einverleibung abhängig ist, weiß man schon längst und wir kennen einige Faktoren, welche diese Verschiedenheiten verständlich machen, indem sie einerseits die Raschheit der Aufnahme in den Organismus bzw. in das Blut, andererseits die Geschwindigkeit der Ausscheidung durch den



Harn, gewisse Sekrete und die ausgeatmete Luft und die Bindung oder Zersetzung gewisser Gifte im Magen- oder Darminhalt, in der Leber usw. bedeuten. Damit ist aber die Konstellation von Faktoren, welche eine bestimmte Giftwirkung bedingt, noch keineswegs vollständig. Wir wählen, um die Sache scharf zu betonen, ein elektives Gift als Beispiel, also ein Gift, das nur in bestimmten Zellen einen Angriffspunkt findet, wie das Strychnin, das nur bestimmte Zellen des Zentralnervensystems merkbar zu schädigen vermag, so daß es nur durch eine solche Schädigung eine Vergiftung bewirkt. Die Empfindlichkeit des Individuums gegen das Strychnin wird somit bestimmt durch die zur Erzielung eines gewissen Vergiftungsgrades bzw. des Todes erforderliche Menge Strychnin, einwirkend auf jene Zellen des Zentralnervensystems. Es ist vollkommen gleichgültig, ob man statt dieses sagt: die Strychninempfindlichkeit wird bestimmt durch den Vergiftungsgrad, welche eine bestimmte Menge dieses Giftes, einwirkend auf die dafür empfindlichen Zellen des Zentralnervensystems, hervorruft. In beiden Fällen kommt es an auf eine genaue Bestimmung des Vergiftungsgrades und eine genaue Bestimmung der Strychninmenge, welche in einer bestimmten Zeit auf die giftempfindlichen Nervenzellen einwirkt. Es wäre nun vollkommen falsch, diese Giftmenge etwa zu berechnen aus dem Unterschied der in die Luftröhre, in die Haut oder gar in das Blut eingeführten und der ausgeschiedenen Strychninmenge. Denn aus den Untersuchungen von *Almagia*, *Tizzoni* und *Perucci* geht hervor, daß Strychnin von Cholesterin gebunden, wahrscheinlich adsorbiert und dadurch unwirksam gemacht wird. Cholesterin des Blutes und des Gewebes, dem das eingeführte Strychnin begegnet, vermag somit wenigstens einen Teil dieses Giftes zu binden. Wir dürfen an-

nehmen, daß der Cholesteringehalt des Blutes und der Gewebe nicht nur individuelle Verschiedenheiten, sondern auch bei einem Individuum Schwankungen aufweist, so daß eine Feststellung dieses Cholesteringehalts geboten ist. *Ransom* wies ferner nach, daß Cholesterin im Blutserum Saponin bindet und unwirksam macht, andere Forscher haben ähnliche Bindungen von anderen Giften festgestellt. Andererseits tritt hämolytische Wirkung von Borsäure (*Arrhenius*) und von Kieselsäure (*Landsteiner* und *Jagic*) nur in Gegenwart von Lezithin ein, während Cholesterin, Zerebron und Pepton die Wirkung des Pilokarpins verstärken; *Storm van Leeuwen* u. a. bestätigten diese Befunde anderer Forscher. Bedenken wir, daß außerdem noch Oxydation, Reduktion oder andere Veränderungen des Giftes möglich sind, bevor es die giftempfindlichen Zellen erreicht, so kommen wir zur Schlußfolgerung, daß nicht nur ein Gift, das durch den Mund eingenommen, sondern auch ein Gift, das in das Blut eingeführt wird, ja sogar ein giftiger Stoff, der im Gewebe entsteht (Status nascendi! s. oben) einer Konstellation von Faktoren begegnen kann, welche seine Menge verringern oder seine Wirkung auf die giftempfindlichen Zellen fördern oder vermindern kann. Es kommt an auf die Stoffe, welchen das Gift nacheinander begegnet, was somit von der räumlichen und zeitlichen Anordnung jener Stoffe und des Giftes abhängt. Wir fangen allerdings erst an, solchen Faktoren und Konstellationen auf die Spur zu kommen, müssen aber schon jetzt die unmittelbare Bestimmung der Empfindlichkeit der giftempfindlichen Zellen und die Bestimmung der Empfindlichkeit des Individuums als Ganzes bei einer bestimmten Einverleibung unterscheiden. Über die Empfindlichkeit der giftempfindlichen Zelle entscheidet wiederum eine Konstellation von Faktoren, welche die Auf-

nahme und Verteilung des Giftes in die Zelle und die Affinität zwischen Gift und Zelle bedingen, wie wir schon besprochen haben.

Auch bei der Beurteilung der Wirkung der inneren Sekrete müssen wir sehr zurückhaltend sein und die Möglichkeit der Zersetzung, Bindung, somit Abschwächung sowie die einer Verstärkung und qualitativen Änderung der Wirkung eines Sekretes untersuchen, bevor wir eine Hypo-, Hyper- oder Dysfunktion der das Sekret bildenden Blutdrüse annehmen. Auch hier kommt es an auf räumliche und zeitliche Verhältnisse, nämlich darauf, mit welchen Stoffen das entstehende oder soeben gebildete Sekret (der Status nascendi sei nicht zu vernachlässigen!) zuerst, bzw. nacheinander in Berührung kommt. Die Geschichte des Adrenalins (vgl. *Biedl, Gley* u. a.) sei uns ein warnendes Beispiel: Man meinte schon viele physio- und pathologische Erscheinungen diesem Stoff zuschreiben zu müssen, als man sein recht baldiges Schwinden aus dem Blut feststellte! Wir dürfen somit nicht ohne weiteres eine ein- oder gegenseitige Wirkung der inneren Sekrete nur aufeinander oder auf die Blutdrüsen oder andere bestimmte Zellen annehmen.

Aus den hier erörterten Beispielen erhellt, wie weit wir noch von einer einigermaßen richtigen, d. h. vollständigen Erkenntnis der Konstitution eines Individuums entfernt sind, d. h. von einer Erkenntnis der vollständigen Konstellation der inneren Eigenschaften (Faktoren), welche eine unmittelbare Bedeutung für das Ganze haben! Wir müssen dazu sämtliche Eigenschaften gesetzmäßig zerlegen, ihren ein- und gegenseitigen Beeinflussungen untereinander je nach ihrer räumlichen und zeitlichen Anordnung, auch in den Organen und Zellen, nachspüren. Wir kommen dabei sogar zu den Eigenschaften der Atome und

Atomgruppen, welche die Moleküle bilden, die das Zellprotoplasma und die in dasselbe abgelagerten Stoffe aufbauen. Auch die Atome, welche sich chemisch verbinden, beeinflussen sich offenbar gegenseitig, indem sie Stoffe bilden mit ganz anderen Eigenschaften als ein Gemenge: Jod und Quecksilber verbinden sich zu einem scharlachroten Pulver, das durch Erhitzung auf  $150^{\circ}$  gelb und dann durch Abkühlung wieder rot wird. Bei größeren Molekülen kommt die Anordnung der Atome als Faktor hinzu: Bekanntlich deutet die empirische oder Molekularformel die Zahl der sich an dem Aufbau eines Moleküls beteiligenden Atome an, während ihre Anordnung im Molekül in der Strukturformel zum Ausdruck kommt. Diese Anordnung gibt zugleich die Eigenschaften des Moleküls an. So bilden z. B. die Atome C, O, O und H nur in der Anordnung  $-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$  die Karboxylgruppe, welche durch

Bindung an ein Wasserstoffatom oder einen Kohlenwasserstoffkörper mit diesem H-Atom, bzw. diesem Körper eine Säure bildet. Zerstreuten wir die vier Atome der Karboxylgruppe über das Molekül, so würde es aufhören, eine Säure zu sein, trotzdem die Molekularformel gleich bliebe. Stellen wir im allgemeinen die Frage: in welchen Eigenschaften unterscheiden sich isomere Stoffe, also Stoffe mit der gleichen Molekular-, aber einer verschiedenen Strukturformel, so lautet die Antwort, daß sie sich nicht bloß in chemischen, sondern auch in physikalischen Eigenschaften unterscheiden: es gibt isomere Stoffe, die ein verschiedenes optisches Drehungsvermögen (Links- oder Rechtsdrehung) aufweisen oder sich durch ein verschiedenes spezifisches Gewicht, einen verschiedenen Siedepunkt, einen verschiedenen Schmelzpunkt auszeichnen. Die Verschiedenheiten der chemischen Eigenschaften schreiben wir dem Vor-

handensein oder dem Fehlen bestimmter Atomgruppen zu. Aber auch die Anordnung derselben Atomgruppe macht sich dabei geltend: So z. B. bilden primäre Alkohole bei derselben Temperatur mit viel größerer Geschwindigkeit Ester mit derselben Säure als sekundäre und tertiäre Alkohole. Auf die Frage, ob eine Hydroxylgruppe ( $-\text{OH}$ ) ihrerseits, je nach ihrer primären, sekundären oder tertiären Bindung, einen verschiedenen Einfluß auf die übrigen chemischen Eigenschaften des Moleküls ausübt, habe ich bisher keine Antwort gefunden. Die physikalischen Eigenschaften solcher Isomere sind verschieden; so geht aus den Dichtebestimmungen von *Pickard* und *Kenyon*, aus denen *Kauffmann* das Molekularvolumen berechnet hat, hervor, daß das Molekularvolumen sekundärer Alkohole und ihrer Ester größer ist als das der Isomere, wobei die Hydroxylgruppe primär oder tertiär gebunden ist.

Verstehen wir aber aus einer anderen Anordnung der Atome oder Atomgruppen ohne weiteres die verschiedenen physikalischen Eigenschaften isomerer Stoffe, auch solcher mit großen Molekülen, wie etwa  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}$  oder die Ester  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$ ? Der Rechts- und Linksdrehung liegt eine Asymmetrie der Verbindung, nach allgemeiner Annahme, zugrunde. Wie müssen wir aber die Verschiedenheiten des spezifischen Gewichts, des Siedepunktes und des Schmelzpunktes (vgl. *Kauffmann*, der zahlreiche Bestimmungen zusammengefaßt hat) von Isomeren auffassen? Als Folgen einer größeren oder geringeren, aber gleichmäßigen Dichte des ganzen Moleküls, oder als Folgen einer ungleichmäßigen Dichte, nämlich nur verschieden in den die Isomere unterscheidenden Atomgruppen, oder endlich als Folgen einer mehr oder weniger dichten Packung der Moleküle aneinander, also als Folgen geringerer oder größerer Zwischenräume zwischen den Molekülen? Es ist im übrigen ein

Zusammentreffen der ersten oder zweiten mit der dritten Möglichkeit nicht ausgeschlossen. Die hier genannten Eigenschaften sind mit gewisser Wahrscheinlichkeit als allgemeine, dem ganzen Molekül zukommende, aufzufassen. Sollte sich diese Annahme durch fortgesetzte Forschung als richtig erweisen, so müßten wir daraus folgern, daß bestimmte Änderungen der Anordnung nur einiger Atome in einem großen Molekül die Eigenschaften des ganzen Moleküls beeinflussen. Es käme dann solchen Änderungen eine konstitutionelle und konstellatorische Bedeutung zu. Wir müßten dies dann auch für bestimmte, in ein Molekül einzuführende Atomgruppen, wie z. B. Chromophore, als möglich betrachten. Ob auch im Atom Konstellationen von Faktoren wirksam sind, ist eine Frage, auf welche wir nicht eingehen. Wir wollen nunmehr zum tierischen Organismus zurückkehren.

Bisher haben wir nur das vollentwickelte Individuum, den Phänotypus betrachtet. Jetzt wollen wir die Entwicklung des Phänotypus vor der Geburt ins Auge fassen. Wir dürfen annehmen, daß sich die ein- und gegenseitigen Beziehungen zwischen den einzelnen Organen ganz allmählich, bei der Entwicklung dieser Organe, herausgebildet haben. Die Frage, wodurch und wie sie sich entwickelt haben, deutet ein noch brachliegendes Forschungsgebiet an. Diese Frage hängt mit einer anderen innig zusammen, nämlich mit der Frage, welche Faktoren die Ausbildung der einzelnen Organe und Eigenschaften überhaupt beherrschen. Wo es sich um so verwickelte Dinge handelt, müssen wir schon von vornherein recht verwickelte Konstellationen von Faktoren voraussetzen. Sind hier nicht nur innere, sondern auch äußere Faktoren wirksam? Die Frucht in der Gebärmutter scheint von der Außenwelt vollkommen abgeschlossen zu sein, sie kann aber doch

mittelbar, durch Vermittlung des mütterlichen Organismus, durch äußere Faktoren begünstigt oder geschädigt (Embryophthorie) werden, es kann sogar eine Keimzelle durch Vermittlung des mütterlichen oder väterlichen Organismus, z. B. durch ein Gift, wie Alkohol, geschädigt werden (*Forels* Blastophthorie). Als Beispiel einer Wirkung äußerer Faktoren entnehmen wir *Hunt Morgan* folgende Beobachtung: Werden Bastarde einer Fliege mit regelmäßigen schwarzen Bändern auf dem Bauch (*Drosophila melanogaster*) bei reichlicher Nahrung und Feuchtigkeit gezüchtet, so bekommen die Nachkommen sehr unregelmäßige schwarze Bänder auf den Bauch, während diese Bänder um so regelmäßiger und den normalen um so gleicher werden, je nachdem die Nahrung kärglicher und trockner ist. Es dominiert somit die abnorme unregelmäßige Bänderung bei reichlicher, feuchter, und die normale bei kärglicher, trockner Nahrung. Die äußeren Lebensbedingungen (Lebenslage) vermögen somit die Entwicklung gewisser Eigenschaften zu beeinflussen; und zwar kommt es dabei wohl nicht nur auf die räumliche, sondern auch auf die zeitliche Anordnung der Faktoren an.

Daß es eine Konstellation innerer Faktoren gibt, welche die Ausbildung des Individuums vor der Geburt beherrschen, ersehen wir ebenfalls aus Beobachtungen. So sah *Dürken* nach Entfernung der Anlage eines Hinterbeines bei ganz jungen Larven von *Rana fusca* nicht nur vollständigen Ausfall des Beins und Fehlen der zugehörigen Beckenhälfte, aber außerdem eine bedeutende Entwicklungshemmung der zugehörigen Rückenmarks- und Gehirnzentren. Diese Entwicklungshemmung kann sogar, bei sehr frühem Eingriff, auf die Zentren der anderen Beine übergreifen, so daß auch diese Beine selbst nur dürftig oder gar nicht zur Entwicklung gelangen. Entfernung eines Auges bei jun-

gen Larven wird ebenfalls von sehr weitgehenden Entwicklungshemmungen des Gehirns und der Gliedmaßen gefolgt.

Fragen wir, wie wir uns die Entwicklung der befruchteten Eizelle, der Zygote, zum Embryo usw. vorzustellen haben, so können wir diese Frage durch eine andere ersetzen: Entspricht jeder Eigenschaft des vollentwickelten Individuums, des Phänotypus, ein gesonderter Erbfaktor (den man auch wohl Erbinheit oder Gen nennt) in der Zygote, so daß die Zahl der Erbfaktoren, d. h. Bestandteile der befruchteten Eizelle, aus Bestandteilen der väterlichen und mütterlichen Keimzellen hervorgegangen, mit der der Eigenschaften des Phänotypus übereinstimmt, oder übertrifft die Zahl dieser Eigenschaften die der Erbfaktoren? *Weismann* nahm ersteres an, indem er für jede oder nahezu jede Eigenschaft eine besondere Determinante, ein ganz winziges Teilchen in der befruchteten Eizelle voraussetzte. Die Determinanten in ungeheurer Zahl führen nach ihm ein selbständiges Dasein, sie wachsen und entwickeln sich unabhängig voneinander, sich nur ein- oder gegenseitig beeinflussend, insofern sie sich die Nahrung entziehen, so daß eine Determinante auf Kosten einer anderen wachsen kann. Denken wir uns aber die ungeheure Anzahl von Eigenschaften des Phänotypus, so können wir ohne weiteres schwer eine ebenso ungeheure Anzahl von Determinanten in der Zygote annehmen. Vergewärtigen wir uns demgegenüber, daß im Phänotypus, und ebenso im Embryo bzw. Fötus, nach obigen Beobachtungen, ausgedehnte Beziehungen, ein- und gegenseitige Beeinflussungen, zwischen den einzelnen Teilen bestehen, so drängt sich als viel wahrscheinlicher die Annahme auf, daß sich auch in der befruchteten Eizelle ein- und gegenseitige Einflüsse geltend machen. Wir können uns überhaupt keinen Stoffwechsel und kein Wachstum einer Zelle



denken ohne gewisse Zusammenwirkung ihrer Bestandteile. Sollten wir denn Determinanten, in unglaublicher Zahl in einer Zelle gehäuft, annehmen, selbständig lebend und wachsend, ohne ein- oder gegenseitige Beeinflussung? Bedenken wir, daß die Störung nach Entfernung eines Körperteils bei Larven von *Rana fusca* um so ausgedehnter wird, je früher der Eingriff stattfindet, so müssen wir folgerichtig annehmen, daß der Zusammenhang der Bestandteile der Zygote und der Blastomere ein noch viel innigerer ist als der Zusammenhang der Larvenbestandteile. Da ist von gesonderten Anlagen, wenigstens bei gewissen Eiern, so wenig die Rede, daß *Herlitzka* nach Durchschnürung der beiden halben Blastomere eines Tritoneies die Entwicklung eines normalen, wenn auch kleinen Embryos aus jeder Eihälfte beobachtete. Im Ei der Rippenquallen hingegen geht allerdings eine gewisse Sonderung einiger Organanlagen den ersten Zellteilungen voraus.

Wir kommen mit der Annahme einer viel kleineren, beschränkten Anzahl von unscharf oder nur wenig scharf abgegrenzten Erbfaktoren aus, wenn wir voraussetzen, aber auch nur dann, daß diese sich ein- oder gegenseitig beeinflussen, so daß sich infolgedessen während des Wachstums des Eies, während der folgenden Zellteilungen, allmählich mehr Anlagen auseinander herausentwickeln, „differenzieren“, bis schließlich jede Eigenschaft des künftigen Phänotypus ihre eigene Anlage hat. Es bleibt die Frage der Forschung harren, wieviel Bestandteile der väterlichen und mütterlichen Keimzellen und dann der Zygote als Erbfaktoren anzunehmen sind, wie sie sich durch ein- oder gegenseitige Beeinflussung ändern, ob sie sich durch Assimilation wiederherstellen und weiter wachsen, ob die aus ihnen entstandenen Teile (andere Anlagen) weiter wachsen, sich spalten usw.

Vielleicht dürfen wir uns die Vorgänge in der Zygote etwa folgendermaßen vorstellen: Denken wir uns eine Kugel von Gallerte von beliebiger Größe; die Gallerte habe überall die gleiche Zusammensetzung; in ihr finden sich aber verschiedene Stoffe an verschiedenen Stellen angehäuft, wie Säuren, Basen, oxydierende, reduzierende und anders wirkende Stoffe. Es können nun physikochemische oder (und) durch Erwärmung oder durch katalytische Einflüsse chemische Vorgänge eintreten, wodurch sich diese Stoffe ändern; die ursprünglichen oder die daraus entstehenden Stoffe können sich miteinander verbinden, oder sie spalten sich, werden oxydiert oder reduziert, kurz, es können verschiedenartige Änderungen erfolgen, so daß jedesmal andere Stoffe in zunehmender Anzahl auftreten, die wiederum, wenigstens zum Teil, aufeinander einwirken und andere Stoffe erzeugen. Die Gallerte beteiligt sich mehr oder weniger an diesen Vorgängen und wird dabei mehr oder weniger geändert und in die übrigen Stoffe aufgenommen.

Aus fortgesetzter Überlegung ergibt sich: Die Natur, Menge und Verteilung (Anordnung) der Stoffe, welche sich nacheinander in der Gallertekugel bilden, werden bestimmt durch die Natur, Menge und Verteilung (Anordnung) der Stoffe, welche anfangs in der Gallerte vorhanden waren, und von den Eigenschaften der Gallerte, kurz, von der Konstellation der Eigenschaften der Gallerte und der ungleich in ihr angehäuften Stoffe, während sich außerdem äußere Einflüsse, wie eine bestimmte Temperatur, geltend machen können.

Ähnlich wie in diesem Gleichnis der Gallertekugel können wir uns die Vorgänge in der befruchteten Eizelle denken: es stelle die Gallerte — abgesehen von den Nahrungsstoffen, welche sie enthält — den Träger (Erbfaktoren) der Art- und Rasseigenschaften, der allgemeinen Eigenschaften überhaupt dar, während die herdförmig ver-

teilten Stoffe mehr besondere Erbfaktoren seien. Welche Bestandteile den Chromosomen entsprechen, bleibe dahingestellt. Diese allgemeinen und besonderen Erbfaktoren bilden zusammen mit gewissen äußeren Faktoren eine Konstellation, in welcher jeder Faktor, wie in anderen Konstellationen, eine relative Bedeutung hat und gewisser Änderungen durch ein- oder gegenseitige Beeinflussung fähig ist. Diese Beeinflussungen führen zu fortwährender Änderung der Konstellation und infolgedessen zu einer fortschreitenden Differenzierung der Erbfaktoren in immer mehr Anlagen, wenn auch einige Erbfaktoren von Anfang an ziemlich unverändert bleiben mögen. Dabei nehmen die Erbfaktoren und die aus ihnen hervorgehenden Anlagen — im Gegensatz zu den Bestandteilen der toten Gallertkugel — durch Assimilation an Umfang zu, während sich allmählich bestimmte Formen ausbilden. So entwickeln sich die Anlagen der Eigenschaften des Phänotypus allmählich schärfer heraus und schließlich die Eigenschaften selbst aus diesen Anlagen. Die Konstellation der Erbfaktoren bestimmt, was aus der befruchteten Eizelle wird, wenn wir die äußere Konstellation als gleichbleibend voraussetzen. Im allgemeinen werden sich die „normalen“ Nachkommen bestimmter Ahnen mit geringen individuellen Verschiedenheiten der Eigenschaften ausbilden, Verschiedenheiten, welche eben innerhalb der Grenzen der „Norm“ liegen; wir müssen annehmen, daß dabei die ganze Konstellation der inneren und äußeren Faktoren nirgends die Grenzen der Norm überschreitet. Sobald aber ein Faktor ausfällt oder in abnormer Stärke oder Anordnung einwirkt oder sobald ein abnormer Faktor hinzutritt, ändert sich die Konstellation und damit ihre Wirkung. Geschieht dies in für uns wahrnehmbaren Dimensionen, so entsteht eine Mißbildung, sie mag klein oder groß sein. Auch abnorme

Charakterzüge, die wir als angeboren betrachten, dürfen wir als Mißbildungen, und zwar des Gehirns, bezeichnen oder sie solchen zuschreiben.

Die von uns vorausgesetzte ein- und gegenseitige Beeinflussung der Erbfaktoren untereinander bei der Entwicklung des Individuums aus der Zygote führt notwendig zu diesen zwei Schlußfolgerungen:

1. Ein Erbfaktor kann an der Entwicklung zweier oder mehrerer Eigenschaften Anteil haben;

2. die Entwicklung einer Eigenschaft kann der Zusammenwirkung zweier oder mehrerer Erbfaktoren zugeschrieben sein, deren Anteil allerdings nicht gleich sein muß, die somit verschieden „stark“ sein können.

In beiden Schlußfolgerungen dürfen wir nicht „muß“ statt „kann“ sagen, weil die Möglichkeit nicht ausgeschlossen ist, daß eine Eigenschaft ausnahmsweise von Anfang an in einer selbständigen Anlage gegeben ist.

Vergleichen wir nun die uns schon zur Verfügung stehenden Beobachtungen am Menschen und an Tieren, so mehren sich die Andeutungen, daß in der Tat beide Folgerungen zutreffen, daß wir somit die Annahme eines besonderen Erbfaktors für jede Eigenschaft, selbst im weiten Sinne, ablehnen müssen. So haben z. B. die Kreuzungsversuche von *Bateson* und *Punnett* mit Hühnerrassen mit verschiedenen Kammformen ergeben: Durch die Kreuzung Erbsenkamm  $\times$  Rosenkamm erzeugten sie  $F_1$ -Individuen mit Walnußkamm. Dieser spaltete sich in  $F_2$ -Individuen mit Walnußkamm, Erbsenkamm, Rosenkamm und einfachem Kamm im Verhältnis 279 : 132 : 99 : 45. Der einfache Kamm war also eine Neuheit, der Walnußkamm entsteht durch sämtliche Kammfaktoren, welche allein eine andere Kammform erzeugen. Hier handelt es sich somit um Kammanlagen, also um anscheinend schon weit differenzierte Anlagen.

Von Beobachtungen am Menschen wollen wir folgende nennen: Obwohl Hämophilie beim Weib selten ist — *Kolster* fand unter 715 männlichen und 613 weiblichen Mitgliedern von 50 Familien (während mindestens zwei Generationen) 359 männliche und nur 57 weibliche Bluter — und auch dann nur schwach zu sein pflegt, vererbt sich die Bluterkrankheit bekanntlich nur durch die Mutter, die selbst keine Erscheinungen darbieten muß, also durch die mütterliche Keimzelle. Es ist bisher keine Vererbung durch den Vater bekannt geworden. Ein hämophiler Mann hat, sofern wir wissen, noch nie bei einer nichthämophilen Frau aus einer nichthämophilen Familie ein hämophiles Kind erzeugt. Aus diesen Beobachtungen folgt, daß entweder die mütterliche Keimzelle mit Hinsicht auf Hämophilie einen stärkeren Einfluß auf den sich aus der Zygote entwickelnden Phänotypus ausübt als die väterliche, oder daß, wie *Lenz* annimmt, ein Spermatozoon mit hämophiler Anlage überhaupt befruchtungsunfähig ist. Im letzteren Fall muß ein Zusammenhang zwischen hämophiler Anlage und anderen, Befruchtung bedingenden Eigenschaften des Spermatozoons bestehen, im ersteren Falle ist es wahrscheinlich, daß nicht die hämophile oder nichthämophile Anlage an und für sich, sondern die Konstellation der mütterlichen Keimzelle, an der sie teilnimmt, über die der väterlichen Keimzelle überwiegt. Denn warum sollte ein von anderen Faktoren der mütterlichen Keimzelle unabhängiger Erbfaktor, der die Hämophilie bedingt, stärker sein als der väterliche entsprechende Erbfaktor?

Eine zweite Besonderheit der Hämophilie erheischt unsere Aufmerksamkeit, nämlich, daß die Bluterkrankheit, wie wir oben schon erwähnten, beim Weib ungefähr fünfmal seltener phänotypisch und auch dann meist nur schwach in die Erscheinung tritt. Gibt es eine wahrschein-

lichere Annahme als diese, daß im weiblichen Organismus eine andere Konstellation die Entwicklung einer vorhandenen hämophilen Anlage beeinflußt als im männlichen? Es vermag eine Frau etliche Töchter zu gebären, die gar nicht oder nur schwach hämophil sind, während die Söhne ihre Hämophilie mit dem Tode besiegeln, und eine phänotypisch nichthämophile Tochter Söhne mit tödlicher Hämophilie bekommt. Man hat solches wiederholt beobachtet.

Die Konstellation der mütterlichen Keimzelle entscheidet somit, ob der sich aus der befruchteten Eizelle entwickelnde Phänotypus hämophil sein wird oder nicht, die Konstellation des weiblichen Organismus hemmt die Entwicklung einer phänotypischen Hämophilie, wenn auch nicht unbedingt, so doch bedeutend stärker als die des männlichen Organismus.

Rotgrünblindheit vererbt sich gleichfalls nur durch die Mutter, während sie phänotypisch fast ausschließlich bei Männern angetroffen wird. Wir müssen jedoch bedenken, daß Farbenblindheit bei Männern durch den Beruf häufiger zutage tritt als bei Weibern, so daß eine gesetzmäßige genaue Forschung hier am Platze erscheint.

Es fragt sich, ob die Erscheinung, daß die Konstellationen des sich entwickelnden Phänotypus die Entwicklung einer bestimmten Eigenschaft fördern oder hintanhaltend, je nach dem Geschlecht oder anderen Eigenschaften, nicht eine viel größere Verbreitung hat als jetzt der Fall zu sein scheint. Bekannt ist der Unterschied zwischen dem Maultier, das von einem Eselhengst mit einer Pferdестute erzeugt wird und der Gestalt nach mehr nach dem Pferd schlägt, aber die Ohren eines Esels hat, und dem Maulesel, der durch die Kreuzung Pferdehengst  $\times$  Eselin entsteht und der Gestalt nach mehr eselähnlich ist, aber den Schweif eines Pferdes hat. Es überwiegen somit bei

diesen Bastarden die meisten, aber nicht alle Eigenschaften der Mutter.

Wir kennen noch andere pathologische Erscheinungen beim Menschen, die auf einen gewissen genetischen Zusammenhang bestimmter Eigenschaften hinweisen: Es kommen z. B. Gicht, Fettsucht und Zuckerkrankheit nicht nur häufig in bestimmten Familien vor, sondern außerdem ist Gicht neben Fettsucht, oder Fettsucht neben Zuckerkrankheit bei einem Individuum nicht selten. Ferner trifft man diese Stoffwechselstörungen häufig neben verschiedenartigen Nervenkrankheiten in einer Familie oder gar bei einem Individuum an, so daß man wohl von einer „neuro-arthritischen Diathese“ redet.

Eine andere pathologische Erscheinung ist das Auftreten verschiedenartiger „Degenerationszeichen“, d. h. Mißbildungen, wenn auch oft von kleinen Dimensionen, bei einem Individuum: unverhältnismäßig lange oder kurze Gliedmaßen, Finger, Zehen, ungewöhnliche Körperlänge, abnorme Formen des Ober- oder Unterkiefers, des Schädels, der Ohrmuscheln, abnorme Stärke und Grenzen der Behaarung usw., abnorme seelische Eigenschaften, mitunter in großer Zahl. — Und bei der Recklinghausenschen Krankheit (multiplen Neurofibromatosis) finden wir nicht nur eine ungeheure Anzahl von Nervengeschwülsten mit Mißbildung des Gehirns oder wenigstens mit beschränkter seelischer Leistungsfähigkeit, sondern auch Pigmentanomalien der Haut bei einem Individuum. Schließlich wollen wir die verschiedenen Formen erwähnen, in denen sich eine neuro- bzw. psychopathische Belastung äußern kann. Diese Erscheinung deutet man wohl als polymorphe Erbllichkeit an.

Sind nun die hier genannten Vereinigungen förmlich ungleicher pathologischer Erscheinungen in einer Familie oder bei einem Individuum nur zufällige, oder müssen wir sie als ge-

setzmäßige betrachten? Versuchsergebnisse liegen nicht vor, nur Beobachtungen am Menschen. Die Häufigkeit des Zusammentreffens ist aber so groß, daß wir Zufall unwahrscheinlich achten und eine Gesetzmäßigkeit annehmen müssen.

Welcher Zusammenhang besteht denn zwischen den Erscheinungen obiger Gruppen?

Die neuropathische Belastung können wir als eine fehlerhafte Anlage des Zentralnervensystems, also als eine fehlerhafte Differenzierung eines bestimmten Teils des Epiblasts oder Ektoderms betrachten. Bei der Recklinghausenschen Krankheit handelt es sich aber nicht nur um Mißbildungen und Geschwülste des Nervensystems, sondern außerdem um solche der Haut (Pigmentanomalien), somit um ausgedehntere Differenzierungsfehler des Epiblasts, und, falls nicht sämtliche Nervengeschwülste sich als Nervengewebsgeschwülste herausstellen, außerdem um Geschwulstbildung aus Bindegewebe, sehr wahrscheinlich von Bindegewebsmißbildungen ausgehend; letztere wäre also einem Fehler des Mesoblasts zuzuschreiben. Über den Ursprung anderer Geschwülste überhaupt wollen wir nur bemerken, daß allerlei Geschwülste aus Gewebsmißbildungen herauswachsen können. Wir vermögen jetzt aber noch nicht anzudeuten, welche Geschwülste in der gleichen konstellatorischen Gruppe zusammengehören, somit auch nicht, inwiefern hier von polymorpher Erbllichkeit die Rede ist. Die Degenerationszeichen sind als Mißbildungen der verschiedenartigsten Gewebe und Körperteile zu bezeichnen, von Abkömmlingen sämtlicher Keimblätter. Wie wir die oben genannten Stoffwechselstörungen deuten müssen, läßt sich zur Zeit noch nicht sagen.

Nehmen wir nun Erbllichkeit obiger Gruppen von pathologischen Erscheinungen an, so lassen sich obige Beobachtungen nicht im Sinne der Regel *Mendels* deuten,



der zufolge bestimmte Merkmale sich vollkommen unabhängig voneinander vererben. So zeigt z. B. die polymorphe Erbllichkeit vielmehr, daß verschiedene pathologische Merkmale bei verschiedenen Mitgliedern einer neuropathischen Familie auftreten. Ob jene Regel *Mendels* für normale Merkmale des Menschen zutrifft, bleibe jetzt dahingestellt, weil wir nicht über die zur Beurteilung erforderlichen Beobachtungen verfügen. Daß die Regel für obige pathologische Erscheinungen nicht gilt, erheischt aber unsere Aufmerksamkeit. Wir kommen zu folgender Überlegung:

Wir haben in unserer Darstellung nicht vorausgesetzt, daß sich alle Erbfaktoren und alle daraus hervorgehenden Anlagen in gleichem Maße beeinflussen, sondern im Gegenteil, daß diese Beeinflussung ausschließlich oder doch hervorragend gruppenweise stattfindet. Es fragt sich nur, welche Faktoren solche Gruppen bilden und welche Rolle die allgemeinen Faktoren (die Gallerte in unserem Gleichnis) spielen. Die Gruppen bestehen wahrscheinlich aus mehr oder weniger „verwandten“ Erbfaktoren bzw. Anlagen, ein allerdings noch in hohem Maße erläuterungsbedürftiger Begriff. Zwei oder mehr Gruppen können einen Faktor oder mehrere Faktoren gemein haben, so daß die verschiedenen Gruppen (Konstellationen), aus welchen je eine Eigenschaft entsteht, ineinander greifen. In jeder Gruppe können die allgemeinen Faktoren mitwirken.

*Mendel* wählte ganz einfache äußere Merkmale seiner ausgesuchten Erbsenpflanzen: Stengellänge, Gestalt und Farbe der Samen. Daß diese Eigenschaften sich nicht merkbar beeinflussen, glauben wir zu verstehen, weil wir sie nicht für verwandt halten. Die äußeren Eigenschaften der Samen dürften doch recht wenig mit der Stengellänge zu tun haben und auch eine merkbare gegenseitige Beeinflussung zwischen Form und Farbe des Samens halten

wir ohne weiteres nicht für wahrscheinlich. Außerdem unterschieden sich *Mendels* Versuchspflanzen nur in einem bzw. in einigen „wesentlichen“ Merkmal(en), was nach dem Herausgeber *Von Tschermak* (a. a. O. S. 64 Anm. 16) zu deuten wäre als: „zunächst unter 'Abstraktion von anderen Unterscheidungsmerkmalen allein ins Auge gefaßt“ Merkmal(en). Andere Forscher berücksichtigten in ähnlicher Weise Form und Farbe von Ähren, Maiskolben usw.

Sobald wir aber mehr oder weniger zusammenhängende pathologische Erscheinungen beim Menschen untersuchen, müssen wir von vornherein auf andere Möglichkeiten gefaßt sein. Wir kommen doch z. B. in obigen Fällen polymorpher Erblichkeit pathologischer Erscheinungen beim Menschen mit der Annahme eines einfachen Merkmals oder Erbfaktors nicht aus. Es handelt sich in jenen Beobachtungen um verschiedene Merkmale, mitunter sogar Abkömmlinge verschiedener Keimblätter! Das häufige Zusammentreffen jener Erscheinungen in bestimmten Familien oder bei einem Individuum weist jedoch auf einen genetischen Zusammenhang hin. Nehmen wir an, daß die Anlagen zu Gicht, zu Fettsucht, zu Zuckerkrankheit entstehen durch je eine qualitativ und quantitativ bestimmte Konstellation, daß aber diese drei Konstellationen Faktoren gemein haben, so können wir uns vorstellen, daß durch Schwankungen der betreffenden Konstellationen bei einem Individuum die Anlage für Gicht, bei einem anderen die für Fettsucht, bei einem dritten die für beide in gleichem oder ungleichem Maße entsteht usw. Ähnliches gilt auch für die Äußerungen einer neuro- und psychopathischen Belastung, für die Entartungszeichen usw. Wahrscheinlich trifft dies auch für andere Anlagen und Dispositionen zu Krankheiten bzw. pathologischen

Veränderungen des Organismus zu, obwohl wir es nur noch vage zu vermuten vermögen. Tiefgehende ausgedehnte Forschung ist hier erforderlich.

Es fragt sich dann aber, ob ein genetischer konstellatorischer Zusammenhang auch nicht zwischen normalen Merkmalen besteht, selbst da, wo wir es noch gar nicht vermuten, sogar zwischen den von *Mendel* gewählten und anderen, nicht von ihm berücksichtigten Eigenschaften seiner Versuchspflanzen. Sollte sich diese Vermutung bestätigen, so würde die Mendelsche Regel der unabhängigen Entwicklung einzelner Merkmale allerdings für die von ihm gewählten Merkmale untereinander, nicht aber für diese und bestimmte andere, nicht von ihm berücksichtigten, zutreffen. Wir wollen hiermit jedoch die Möglichkeit nicht ausschließen, daß sich eine Eigenschaft oder ein Merkmal ausnahmsweise (fast) unabhängig von anderen entwickelt. Für die Gameten, welche im Phänotypus entstehen, müssen wir annehmen: entweder ein vollkommen oder fast vollkommen unverändertes Fortbestehen ihres Mutterstoffes, der sich bei der Zellteilung der Zygote als Keimplasma abspalten müßte, oder eine Art Konzentrierung gewisser Körperbestandteile, die sich zuvor in Erbfaktoren rückbilden müßten. Auf die erstgenannte Möglichkeit scheint die bekannte Beobachtung *Boveris* am Ei der *Ascaris megalcephala* zu weisen. Für die Annahme einer Rückbildung fehlt bisher jeder Grund, und wir sind ebensowenig berechtigt zur Annahme des Vorhandenseins von normalen embryonalen Anlagen in verschiedenen Geweben der höheren Säugetiere, etwa wie beim *Lumbricus*, einem Ringelwurm, und beim *Begoniablatt*: zerlegt man nämlich ersteren in etwa 14 Stücke, so liefern fast alle Stücke mit Kopf und Schwanz versehene Würmer (*Bonnet* u. a.), während angeblich alle Parenchymzellen eines

Begoniablattes eine Pflanze zu bilden vermögen. Wir wollen diese Möglichkeiten nicht weiter besprechen, sondern nur noch die Schwierigkeiten andeuten, denen eine solche Forschung begegnet: sie will Konstellationen auf die Spur kommen, sie muß somit allerlei Merkmale und Faktoren im Zusammenhang berücksichtigen und auch der Möglichkeit einer zeitweiligen Latenz eines Faktors Rechnung tragen.

Wir verzichten auf einen Vergleich obiger Darstellung mit den Auffassungen anderer Forscher über Erbfaktoren, Erbinheiten, Gene usw. Ich wollte nur die mögliche Bedeutung des relativen Wertes der einzelnen Faktoren und die mögliche Rolle ihrer ein- und gegenseitigen Beeinflussung untereinander betonen.

Für die Krankheitsforschung im engeren Sinne beschränken wir uns auf die Eigenschaften des Phänotypus ohne Rücksicht auf ihre Entstehung; wir haben also der Konstellation innerer und äußerer Faktoren nachzuspüren. Erst dann, wenn wir diese Konstellation festgestellt haben, verstehen wir die Krankheit und den Zustand des Kranken vollkommen. Kein pathognomonisches Symptom oder Symptomenkomplex, keine „spezifische“ Reaktion ermöglicht dies. Solche Reaktionen haben überhaupt einen nur relativen Wert, weil sie bei verschiedenen Konstellationen auftreten können und andererseits ausbleiben, obwohl der „spezifische“ Faktor vorhanden ist, falls die Konstellation ihr Auftreten nicht ermöglicht. Die Diagnose sei das Durchschauen der Konstellation. Nur eine genaue Kenntnis der Konstellation ermöglicht, ohne unerwartete Zwischenfälle, eine genaue Vorhersage, die um so sicherer ist, je genauer unsere Kenntnis der Konstellation ist.