Die anatomischen Veränderungen bei erblichen Krankheiten, besonders beim Diabetes.

Von Prof. Hugo Ribbert in Bonn.

Während wir bei den im Verlaufe des Lebens erworbenen Krankheiten bestimmte, charakteristische makroskopische und histologische Veränderungen dieser oder jener Organe nachweisen können, von denen die dem krankhaften Allgemeinzustande zugrundeliegenden Funktionsstörungen abhängen, verhält es sich im Gebiete der pathologischen Vererbung oft anders. In vielen Fällen, bei der Farbenblindheit, bei der Hämophilie, bei manchen Geisteskrankheiten, bei der Polyurie kennen wir überhaupt keine anatomischen Abweichungen. Bei anderen, so bei der Gicht, sind die im Krankheitsbilde in den Vordergrund tretenden Veränderungen (die Ablagerung der Harnsäure an den Gelenken etc.) zweifellos sekundärer Natur, d. h. bedingt durch Stoffwechselstörungen, die wir bisher nicht auf anatomisch nachweisbare Anomalien irgendwelcher Zellgebiete zurückführen können.

Nun gibt es aber auch zahlreiche erbliche Zustände, bei denen deutliche, leicht in die Augen fallende abnorme Befunde erhoben werden. Dahin gehören eine Reihe von Mißbildungen, wie Hasenscharte, Polydaktylie, Verkümmierungen der Extremitäten, Fehlen der Schweißdrüsen etc., ferner mannigfache Störungen im Bereiche der Haut, kongenitale Trübungen der Cornea, der Linse, Pigmentatrophie der Retina etc. Einzelne von diesen Veränderungen kommen zum mindesten in sehr ähnlicher Form auch erworben vor, sodaß man allein nach dem anatomischen Verhalten nicht entscheiden kann, ob Erbllichkeit vorliegt oder nicht. So ist es bei der Hasenscharte, bei der Linsentrübung. Aber die Genese ist eben verschieden. In dem einen Falle ist die Abnormalität aus äußeren mechanischen Einwirkungen, wie bei der intrauterin entstehenden Lippenspalte, oder aus anderweitigen Krankheitszuständen, wie die Linsentrübung bei dem Diabetes, abzuleiten, während im anderen eine besondere Beschaffenheit der Keimzellen vorauszusetzen ist, die das spätere abnorme Verhalten notwendig zur Folge hat.

Die Keimanomalien nun, die allen krankhaften erblichen

Zuständen zugrundeliegen, sind unserer Untersuchung unzugänglich. Wir wissen über sie wie auch über die normalen Strukturen der Keimzellen nicht das Geringste. Nur allerlei theoretische Vorstellungen hat man sich gebildet. Auch über die Aetiologie der Abweichungen, die wir in jenen Zellen annehmen müssen, wissen wir kaum irgend etwas. Irgendwann müssen sie ja wohl einmal zuerst aufgetreten sein, aber das mag viele Jahrhunderte, das mag in manchen Fällen Jahrtausende zurückliegen. Darüber läßt sich nichts aussagen. Und welche Schädlichkeiten damals auf die Keimzellen eingewirkt haben mögen, das entzieht sich unserer Kenntnis. Wie eine Farbenblindheit, eine Polydaktylie, eine erbliche Linsentrübung etc. in den Keimzellen der Anlage nach zustandekam, darüber fehlt uns jede Vorstellung.

Für einzelne Fälle, insbesondere für gewisse Geisteskrankheiten, glaubt man allerdings die Schädlichkeit in dem Alkohol gefunden zu haben. Doch soll uns das hier nicht weiter beschäftigen.

Wenn wir nun in den meisten Fällen nichts darüber wissen, wie die Keimanomalie entstand und wie sie beschaffen ist, so können wir doch das mit Bestimmtheit sagen, daß sie für die Existenz der Keimzelle ohne jede Bedeutung ist. Denn die dauernde Vererbung durch beliebig viele Generationen lehrt ja, daß die Fortpflanzung in keiner Weise beeinträchtigt ist, wie es doch sein müßte, wenn das Leben der Zelle auch nur in geringem Maße herabgesetzt wäre. Der veränderte Keim ist, wenigstens für weitaus die meisten erblichen Zustände, ebenso lebensfähig wie der normale. Es kann sich also nur um eine äußerst geringfügige Veränderung handeln, von der wir zwar keine Vorstellung haben, von der wir uns aber doch zur weiteren Verständigung irgendwie ein Bild zu machen versuchen wollen. Vielleicht dürfen wir uns denken, daß in dem komplizierten Aufbau der Keimzelle irgendein kleiner Baustein fehlt, und zwar bald etwa in dem Teil, der für die Entwicklung der Extremitäten, bald in dem, der für die Bildung des Auges oder seiner einzelnen Gewebe, für die Haut, das Gehirn etc. maßgebend ist. Daraus würde dann das Fehlen dieser oder jener Abschnitte der Extremitäten, der Retina etc. verständlich werden. Und da, wo uns ein Defekt im Körper nicht ohne weiteres entgeht, wo wir etwa annehmen müssen, daß bestimmte Zellarten nicht ausreichend funktionieren und deshalb Krankheitserscheinungen bedingen (wie z. B. bei der Gicht), da läge der Gedanke nahe, daß das angenommene Fehlen eines Bausteines sich bis in eben diese Zellen erstreckte und sich dadurch in funktioneller Minderwertigkeit geltend machte.

Aber es gibt freilich auch erbliche Zustände, bei denen diese Überlegungen uns nicht völlig befriedigen werden, bei denen wir vielmehr statt eines Mangels an Zellbestandteilen eher einen Ueberschuß annehmen möchten. Dahin gehört z. B. die erbliche, nicht also die etwa von Veränderungen der Hypophyse abhängige Fettleibigkeit. Hier wird man lieber daran denken, daß in den Keimzellen die Bausteine, die für die Bildung des Fettgewebes entscheidend sind, in größerer als gewöhnlicher Menge vorhanden seien und so zur Entstehung eines übermäßig entwickelten Fettgewebes Veranlassung gäben. Und ähnlich kann man es sich bei den erblichen Geschwülsten vorstellen. Hier wäre die Möglichkeit eines Ueberschusses der Bausteine gegeben, die das Gewebe liefern, aus dem sich die Tumoren entwickeln. Wenn auf dieser Grundlage sich z. B. Knorpelgewebe so reichlich bildete, daß es in den ihm zukommenden Gebieten nicht ausreichenden Platz fände, dann könnten leicht Absprengungen, Isolierungen von Keimen zustandekommen, aus denen die Chondrome hervorgehen.

Aber solche Fälle sind die selteneren. Im allgemeinen wird sich die vorauszusetzende Mißbildung der Keimzellen am besten unter dem Bilde eines Fehlens irgendeines Bausteines vorstellen lassen.

Wenn wir nun von dieser Voraussetzung ausgehen, dann dürfen wir erwarten, daß die verschiedenen Anlagen der Keimzellen sich bei der Entwicklung in die einzelnen Zellreihen ungleich verteilen, sodaß jener Mangel an Bildungsmaterial sich nur in bestimmten Zellen ausprägt. In ihnen wird dann

irgend etwas fehlen, was entweder für ihr Wachstum oder für ihre normalen Strukturen oder für ihre Funktion von Bedeutung ist. In dieser Form werden also auch die Zellen als mißbildet anzusehen sein, von deren Beschaffenheit die erblich auftretenden Krankheiten abhängen.

Aber ebensowenig wie bei den Keimzellen muß diese Anomalie für uns in den Geweben des ausgebildeten Individuums morphologisch nachweisbar sein. Sie braucht sich lediglich funktionell zu äußern. So ist es z. B. in jenen Fällen, in denen wir, wie bei der Haemophilie, der Gicht, keine mikroskopischen Veränderungen an bestimmten Zellen (natürlich außer etwaigen sekundären) auffinden können. Bei anderen erblichen Zuständen sehen wir deutliche Strukturabweichungen, so z. B. bei der Linsentrübung. Doch besteht auch hier keine Schwierigkeit für die Annahme, daß irgend etwas in den Linsenfäsern fehlt, was für die Entwicklung ihrer Durchsichtigkeit notwendig ist.

Aber nun fragt es sich weiter, ob der ererbte Zustand der Zellen, der etwa in dem Mangel eines Bestandteiles besteht, auch so wirken kann, daß er ihre Existenz in Frage stellt, daß er in ihnen etwa regressive Metamorphosen hervorriefe, wie wir sie sonst unter dem Einfluß der verschiedenartigsten Schädlichkeiten eintreten sehen. Das ist durchaus unwahrscheinlich. Denn die Anomalien, von denen die erblichen Krankheitszustände abhängen, können in den Zellen selbst nicht zu solchen Veränderungen führen, wie es schädliche äußere Einwirkungen tun. Sie stellen deren Existenz überhaupt nicht in Frage. Die Zellen, die ihren Mangel sehr oft äußerlich nicht verraten und sich völlig regelrecht in die Organisation einfügen, sind ebenso lebensfähig wie die in dem gleichen Sinne unvollkommenen Keimzellen, aus denen sie hervorgingen. Und auch dann, wenn wir etwas Abnormes an ihnen wahrnehmen, sind sie in ihrem Dasein nicht beeinträchtigt. Aber in allen Fällen ist die funktionelle Fähigkeit der erblich beteiligten Zellen herabgesetzt, und eben das ist maßgebend für die Entstehung der krankhaften Vorgänge.

Für unsere Untersuchungen aber ist es ein Hindernis, daß erstens die Zellen ihre funktionelle Minderwertigkeit oft nicht erkennen lassen und daß ihre Anomalie nicht zu sekundären regressiven Veränderungen führen wird. Denn so sind wir in vielen Fällen nicht in der Lage zu sagen, an welche Elemente die erbliche Uebertragung gebunden ist.

Alle diese Ueberlegungen sind für eine nicht selten erblich auftretende Erkrankung, für den Diabetes, von besonderer Bedeutung. Wir lassen diese Stoffwechselstörung, ohne für gewöhnlich auf die Vererbung Rücksicht zu nehmen, auf Grund von Veränderungen des Pankreas entstehen, und großer Verbreitung erfreut sich die Meinung, daß die Langerhansschen Inseln die ausschlaggebende Rolle spielen. Aber es ist höchst unwahrscheinlich, ja auszuschließen, daß bei dem erblichen Diabetes dieselben anatomischen Abweichungen (etwa der Inseln) maßgebend sein sollten, wie bei dem im späteren Leben erworbenen. Es müssen die Befunde in beiden Fällen verschieden sein. Denn der individuelle Diabetes entsteht nach allgemeiner Ansicht aus degenerativen oder entzündlichen Vorgängen im Pankreas, die durch äußere Schädlichkeiten hervorgerufen werden, der erbliche aber aus irgendwelchen schon im Keime vorhandenen Zellmißbildungen. Es ist möglich, daß wir diese niemals mikroskopisch werden auffinden können, es ist aber auch denkbar, daß sie sich bei sorgfältiger Untersuchung doch verraten werden und daß sie sich in größeren geweblichen Anomalien, etwa in quantitativen Abweichungen der einzelnen Pankreasbestandteile, zu erkennen geben. Gerade diese letztere Möglichkeit ließe sich insofern verwerten, als sie sehr gut vereinbar wäre mit der hauptsächlich von Heiberg vertretenen Ansicht, daß der Diabetes von einer zu geringen Zahl der Inseln abhinge. Es wäre daher von besonderem Interesse, wenn es gelänge nachzuweisen, daß gerade in den erblichen Fällen die Inselverminderung gefunden würde, während in den anderen die regressiven oder entzündlichen Vorgänge das Bild bestimmten. Ich selbst verfüge nicht über ausreichendes Material, möchte aber auf einen von mir beobachteten Fall hinweisen. Er betraf einen 31-jährigen, an schwerem Diabetes verstorbenen Mann. Von Vererbung konnte die

Anamnese deshalb nichts ergeben, weil der Kranke über seine Eltern nichts aussagen konnte. Aber das jugendliche Alter ließ immerhin daran denken. Hier fand sich nun im Pankreas nicht das Geringste von degenerativen oder entzündlichen Veränderungen, wohl aber eine außerordentliche Spärlichkeit der Inseln. Ich sah in einer Serie von 25 größeren Schnitten nur eine einzige unzweifelhafte Insel und in zahlreichen aus anderen Stellen genommenen Präparaten überhaupt keine. Ich erinnere ferner daran, daß Heiberg und Weichselbaum Fälle von kindlichem Diabetes beschrieben haben, die sich durch eine sehr geringe Menge von Inseln auszeichneten. Hier liegt der Gedanke an ein kongenitales Fehlen, wie es etwa dem erblichen Diabetes eigentümlich sein könnte, nahe. Heiberg freilich hat gegen die Deutung, die er aber nicht völlig ablehnt, Bedenken; er bezieht den Befund in erster Linie auf einen Schwund vorher vorhandener Inseln. Aber es wird sich doch empfehlen, in Zukunft gerade Fälle von kindlichem Diabetes, die besonders an Vererbung denken lassen, auf sie und auf die Frage zu untersuchen, ob bei ihnen eine nicht durch pathologische Prozesse bedingte, sondern als kongenital anzusehende, aus Keimanlagen hervorgegangene Spärlichkeit der Inseln vorliegt.

Doch brauchte dabei auch ein Wiederverschwinden schon angelegter Inseln nicht notwendig gegen die Vererbung zu sprechen. Denn wenn wir auch oben betonten, daß degenerative Prozesse an den die Vererbung tragenden Zellen nicht zu erwarten sind, so könnte doch eine einfache, nicht degenerative Atrophie nicht mit aller Bestimmtheit ausgeschlossen werden, weil ja als Folge der erbten Zellanomalie eine Störung und vielleicht ein gänzliches Fehlen der Funktion eintritt und weil dieses letztere dann zu einer Inaktivitätsatrophie führen könnte. Also eine geringe Menge der Inseln und ein durch einfache Atrophie ohne alle Degeneration herbeigeführtes Verschwinden von Inseln ließe sich mit der Vererbung vereinigen.

Aber wenn sich nun ergäbe, daß diese quantitativen Verhältnisse der Inseln bei dem erblichen Diabetes nicht in Betracht kämen, dann müßte man an andere mikroskopisch vielleicht nicht nachweisbare Zellanomalien denken. Das würde natürlich in erster Linie für solche Fälle gelten, in denen sich keine regressiven oder entzündlichen Zustände fänden.

Nun darf aber doch auch die Möglichkeit nicht unerörtert bleiben, daß sich auch bei dem erblichen Diabetes degenerative Befunde erheben ließen. Wie würde deren Entstehung zu denken sein? In dem einen oder anderen Falle würde es sich vielleicht darum handeln, daß zu den kongenitalen Anomalien noch Störungen hinzutreten, die durch äußere Schädlichkeiten hervorgerufen wurden. Keinesfalls aber wären die Entartungen aus den vorausgesetzten Zellmißbildungen abzuleiten, sie wären also nicht die Veranlassung zum Ausbruch des Diabetes. Sie könnten nur sekundärer Natur sein, d. h. hervorgerufen durch die Schädigungen, die sich aus den Stoffwechselstörungen des auf Grund der erbten Anlagen entwickelten Diabetes ergaben, sie würden also von letzterem abhängen, nicht dieser von ihnen.

Wenn das aber möglich wäre, wenn bestimmte degenerative Veränderungen, z. B. die Inselentartung, von dem Diabetes erzeugt sein könnten, dann müßte man die Frage aufwerfen, ob das nicht vielleicht auch in den nicht erblichen Fällen angenommen werden dürfte, ob also nicht auch in ihnen bestimmte Befunde, die man bisher als ätiologisch bedeutsam ansah, sekundär entstanden sein könnten. Damit würde man also in Zweifel geraten, ob man die Grundlage des individuellen Diabetes wirklich da suchen soll, z. B. in den Inseln, wohin man sie nach Maßgabe der regressiven Umwandlungen zu verlegen pflegt.

Aber gewiß wird man diese Ueberlegung als zu weitgehend beanstanden und nicht davon abgehen, daß die degenerativen Veränderungen bei dem erworbenen Diabetes mindestens zum Teil primärer Natur sind und die Erkrankung veranlassen, wenn vielleicht auch bei ihm die eine oder andere sich erst als Folge der Stoffwechselstörung einstellt. Und gerade weil es so ist, müssen wir schließen, daß regressive Prozesse bei dem erblichen Diabetes nicht die gleiche Rolle spielen, bei ihm werden sie höchstens sekundär auftreten.

Wir werden sie bei ihm nicht erwarten und werden an Vererbung vorwiegend dann denken, wenn das Pankreas in früheren Stadien nicht degenerativ oder entzündlich verändert ist.

Aber nun gibt es noch eine Möglichkeit, an die man vielleicht auch denken möchte. Ließe sich der erbliche Diabetes nicht auch daraus ableiten, daß die Zellen, von denen er abhängt, zwar in der Hauptsache ebenso wie sonst, daß sie aber weniger kräftig gebaut seien, sodaß sie den auf sie einwirkenden Schädlichkeiten weniger gut zu widerstehen vermöchten, daß sie mit anderen Worten mehr als die normalen „disponiert“ wären? Dann hätten wir es ja auch mit Anomalien der Zellen zu tun, aber die Genese des Diabetes wäre doch in der Hauptsache dieselbe wie unter gewöhnlichen Verhältnissen, und die Erörterungen über die Beziehungen der Degeneration zum Diabetes wären hinfällig. Denn jetzt würde es sich auch bei dem erblichen Diabetes darum handeln, daß jene geschwächten Zellen durch äußere Schädlichkeiten zur Entartung gebracht würden, nur mit dem Unterschiede, daß die Läsion rascher und intensiver einträte. Unter diesen Umständen könnten wir also auch bei dem erblichen Diabetes die so viel beschriebenen, besonders die Inselveränderungen für die Frage nach der Lokalisation der die Erkrankung bedingenden Störungen verwerten.

Aber es bleibt doch zu überlegen, ob man die Vererbung des Diabetes und damit natürlich auch andere Zustände auf eine „Schwäche“ bestimmter Zellen beziehen darf. Es lassen sich dagegen mancherlei Bedenken erheben. Haben wir uns doch daran gewöhnt, die erbliche Uebertragung unter Berücksichtigung der Mendelschen Regeln von der An- oder Abwesenheit eines Erbliehkeitsfaktors abhängig zu machen. Mit dieser Annahme lassen sich alle Erscheinungen am besten vereinigen, und auch die Vererbung krankhafter Zustände wird sich mit ihrer Hilfe (also etwa auf Grund des oben besprochenen Fehlens eines Bausteines) am einfachsten verständlich machen lassen. Dagegen könnten wir uns nur schwer vorstellen, wie sich die Schwäche, die „Disposition“ der Keimzellen mit dem nach den Spaltungsregeln vorauszusetzenden dauernden Getrenntbleiben der abnormen von der normalen Beschaffenheit vereinigen ließe. Wir müßten viel eher erwarten, daß sich die beiden Merkmale allmählich ausglich. Das ist aber auch bei dem Diabetes nicht der Fall. Denn wir wissen, daß seine Uebertragung nach den Mendelschen Regeln erfolgt.

So geben alle diese Ueberlegungen mancherlei Anregungen für die histologische Untersuchung und die Beurteilung der für den Diabetes maßgebenden Veränderungen. Man wird jedenfalls in Zukunft bei der Feststellung der Pankreasbefunde unterscheiden müssen zwischen den Fällen mit und denen ohne Vererbung. Die ersteren werden besonders einwandfreie Ergebnisse erwarten lassen, weil sie nicht mit primären Degenerationen einhergehen. Sollten sich bei ihnen charakteristische Eigentümlichkeiten (also z. B. eine Spärlichkeit der Inseln) herausstellen, so wäre damit eine wichtige Grundlage für das Verständnis der Befunde bei dem erworbenen Diabetes gewonnen. Denn nun könnten wir beurteilen, welche Veränderungen (ob die der Inseln oder die des übrigen Parenchyms) für das Zustandekommen der Stoffwechselstörung verantwortlich gemacht werden müssen.