

## Entwicklungsmechanik und praktische Medizin.

Von Dr. Georg Ettisch in Berlin-Dahlem,  
(früher Ober-Assistent am Anatomischen Institut in Halle).

### II.

In seiner „Terminologie“ bezeichnet Roux die Em. als „die Lehre von den Ursachen, Faktoren der Gestaltung der Lebewesen sowie von den Wirkungsweisen und Wirkungsgrößen dieser Faktoren“. „Sie umfaßt die Bildung, Erhaltung und Rückbildung der organischen Gestaltungen.“ Sie ist einzuteilen: 1. in die ontogenetische, 2. in die phylogenetische Entwicklungsmechanik. Die ontogenetische Em. konnte bisher bedeutsame theoretische wie praktische Ergebnisse erzielen. Infolge der Berührung mit der Experimentellen Zoologie haben so manche Resultate der Forscher dieser Wissenschaft auch gleichzeitig eine kausal-morphologische Bedeutung, sind von Einfluß auf den Fortschritt der Em. gewesen. Ihre Leistungen sind somit fest verwirkt in dem großen Gewebe der jungen Wissenschaft, daher werden auch sie hier an manchen Stellen Erwähnung finden.

Anders steht es mit der phylogenetischen Em. Hier stehen wir vor fast unübersteigbaren Hindernissen. Die Em. ist doch offenbar nur möglich unter der Voraussetzung, daß die Ursachen des gestaltenden Geschehens uns überhaupt zugänglich oder zum mindesten vorstellbar sind. Ist dieses aber nicht der Fall, liegen sie gänzlich außerhalb der wissenschaftlichen Erfassbarkeit, so kann auch ein Abhängigkeitsverhältnis nicht hergestellt werden — die Abhängigkeit der Form von der sie bedingenden Ursache machte aber gerade das Wesen der Em. aus. Nun sind wir freilich in den Stand gesetzt, von den Folgen auf die Ursachen zurückzuschließen, ein Forschungsweg, der, in seinem logischen Grunde ein teleologischer, in allen Wissenschaften, auch Physik und Chemie, eine große Rolle spielt. Aber dieser Weg ist nicht ohne die soeben gemachte Einschränkung gangbar. Zudem liegt auf ihm eine wesentliche Schwierigkeit. Der streng kausale Gang wird eingehalten, wenn ich auf irgendein System einen bestimmten Faktor einwirken oder einen wirkenden fortfallen lasse und den Effekt dann beobachte und diskutiere. Dieser Weg kann auch als direkter bezeichnet werden. Im obigen Falle, im Versuche aus dem Effekt auf die Ursachen zu schließen, nehme ich gewissermaßen die „inverse“ Operation vor. Allen inversen Operationen haftet aber die Schwierigkeit der Mehrdeutigkeit an. So ergibt  $5 + 2$  stets 7. Es finden sich aber unendlich viele Zahlen, die addiert zu 7 führen! Ist mir der Effekt bekannt, das Ergebnis, das Ziel, und will ich wissen, welche Ursache dazu führt, so kann ich meistens nicht eine Ursachenreihe dafür aufdecken, sondern deren mehrere. Den Biologen ist das wohl bekannt. Auf typischem Wege aus typischen Ursachen kommt es im normalen Entwicklungsverlauf zur normalen Form. Diese Form kann aber auch aus atypischen Ursachen, auf atypischem Wege erreicht werden, z. B. bei allen Regenerationen. Atypische Ursache: ich schneide dem Salamander ein Bein ab; auf atypischem Wege: dem Regenerationswege; zur normalen Form: der Salamander hat zum Schluß ein Bein, das von dem im normalen Entwicklungsverlaufe erworbenen nicht unterscheidbar ist. So steht es bei allen biologischen Prozessen. Nur begehen die meisten Forscher den Irrtum, zu meinen, diese Tatsache wäre für das organische Geschehen spezifisch. Es mag ein Beispiel aus der Physik genannt werden. Lasse ich auf ein Gasvolumen eine Temperatur einwirken, die höher ist als die der Umgebung, so resultiert eine Ausdehnung, wenn alle Außenbedingungen unverändert bleiben. Dieser Versuch führt bei gleichen Bedingungen stets zu dem gleichen Effekt. Gehe ich jetzt aber den

„inversen“ Weg, gehe ich von der Volumvermehrung aus und frage nach ihrer Ursache, so bekomme ich nicht wie oben eine eindeutige Bestimmtheit; denn einmal kann die Ausdehnung durch Einwirkung von Wärmeenergie erfolgen, zum anderen aber auch dadurch, daß jenes Ausgangsvolumen unter einen geringeren Druck gebracht wird. Dieser Weg liefert also stets mehrdeutige Bestimmtheiten, der kausale dagegen ist eindeutig. Nun sind wir aber — und damit kehren wir wieder zu unserer besonderen Betrachtung zurück — bei der kausal-analytischen Phylogenese allein auf diesen inversen Weg angewiesen, kennen aber die näheren Bedingungen gar nicht, unter den Jahrmillionen lang die Organismen lebten und die als Ursachen überhaupt in Betracht kommen können. Sodann kennen wir — außer den zur Erklärung der Einzelheiten unzureichenden groben großen Katastrophen — auch die Veränderungen nicht, unter die die organisierte Materie gelangte und die dann ändernd auf die Form einwirkten. Was wir bei der ontogenetischen Forschung stets vermögen: die ermittelten Faktoren der Prüfung durch das direkte Experiment zu unterziehen, das ist uns hier versagt; denn wir haben keine Kenntnis von den einstmals wahrhaft geherrschten Verhältnissen. Die Möglichkeit, von den Effekten auf die sie bedingenden Ursachen zurückzuschließen, ist also nur in beschränktem Maße gegeben. Hier liegt eine bislang unübersteigbare Schranke für die kausale Morphologie mit phylogenetischer Tendenz.

Das eigentliche Gebiet der entwicklungsmechanischen Forschung ist daher das der Ontogenie. Hier konnte sie sich in einer Großartigkeit intensiv wie extensiv entfalten, die der keiner anderen Naturwissenschaft nachsteht. Eine Fülle von Sondergebieten, gewissermaßen Provinzen im Reiche der Em., eröffnete sich den Forschern, sodaß bald auch in dieser jungen Wissenschaft Spezialzweige sich bilden konnten. So sei die Richtung J. Loeb's genannt, die vorwiegend physikalisch-chemisch orientiert ist, ferner die, welche mit der Frage der Restitutionen (Regenerationen usw.) sich beschäftigt, die, welche den Vererbungsfragen sich zuwandte, sowie die, welche sich den Wachstums- und Teilungsvorgängen widmete. Andere studierten die Probleme der Organentwicklung, andere die der Anpassungsvorgänge, wieder andere die Rückbildungen u. a. m. So weitgehend sind die Mannigfaltigkeiten der Forschungsgebiete der kausalen Morphologie bereits gediehen, daß kein Mann, ausgenommen vielleicht der Begründer selbst, gegenwärtig noch das Gesamtgebiet vollkommen beherrscht.

Es mag nun, um mitten in das Getriebe dieser Wissenschaft zu gelangen, die Frage erörtert werden: was wissen wir eigentlich über die Ursachen der Formbildung, welche Gesetzmäßigkeiten, welche Lehren haben sich bisher ableiten lassen?

Zwei große Ursachenkomplexe kommen — nach Roux — für die Gestaltung im Reiche des Organischen in Betracht, Ursachenkomplexe von größter Verwickeltheit. Der eine ist der Komplex der vererbten Faktoren, den anderen stellt die Funktion dar bzw. der funktionelle Reiz. Diese beiden Gestaltungsprinzipien schließen einander nicht etwa aus; sie gehen aber auch nicht stets nebeneinander her, vielmehr handelt es sich bei ihnen um Wirkungszeiten im Leben des Individuums, deren Anfangspunkte verschieden liegen. Von ihren Wirkungsarten soll noch die Rede sein. So hebt mit Beginn der Entwicklung der Einfluß des ersten Gestaltungs-komplexes an, der Einfluß der vererbten Faktoren. Diese sind im Keimplasma der befruchteten Eizelle gelegen, „determiniert“. Dieses Keimplasma, das Protoplasma der befruchteten Eizelle, ist eine Mischung aus dem der Eltern. Es hat die Fähigkeit, einen neuen Organismus aus sich hervorgehen zu lassen auf Grund von Vorgängen, die zwangsläufig festgelegt sind. Diese Prozesse führen stets zu ganz bestimmter Gestaltung. Diese Zwangsläufigkeit nun, die bewirkt, daß aus einer bestimmten Eizelle ein Frosch hervorgeht und kein Haifisch, ein Huhn und keine Gans, ein Individuum weißhäutiger Rasse und kein Neger usw., diese Zwangsläufigkeit stellen die vererbten Faktoren her. Sie verursachen, daß die Nachkommenschaft Gestalt und Eigenschaften derjenigen erhalten, von denen sie gezeugt sind. Man muß sich vorstellen, daß die chemischen Prozesse festgelegt sind, die zu einer Gestaltung führen und die einer vom anderen abhängig und einer in den anderen greifend verlaufen. Die große Gruppe dieser „determinierenden“ Faktoren (Determinationsfaktoren, Roux) wird zusammenfassend als Determinationskomplex bezeichnet. Er bestimmt nach Roux die Art des Geschehens, er ist verschieden je nach der Spezies, Klasse usw. des Individuums, und zwar sowohl nach seiner Zusammensetzung als auch nach der besonderen Art der einzelnen Glieder. Bestimmen die Determinationsfaktoren die Art des Geschehens, so können sie allein das Determinierte noch nicht ausführen. Dazu bedarf es noch des Eingreifens der zweiten großen Faktorengruppe, der Ausführungsfaktoren (Realisationsfaktoren, Roux). Ueber sie wird noch ausführlich zu reden sein. Von den Determinationsfaktoren haben wir erst geringe spezielle Kenntnis. Wir werden von der Architektur des Eies hören und den aus dieser sich ergebenden Folgerungen. Sodann gehört zu ihnen auch das große Gebiet der Korrelationen. Die Kinetik dieser Faktorengruppe ist gegenwärtig für uns noch in absolutes Dunkel gehüllt. Experimentell kommen wir an dieses Gebiet noch gar nicht heran. Durch vererbte Faktoren wird der Einzellenzustand in den mit zwei Zellen übergeführt, wird Blastula, Morula, Gastrula usw. gebildet, das Gefäßsystem, das Nervensystem und alles andere. Dabei ist an eine direkte Beteiligung der Funktion nicht zu denken; denn allein die vererbten Faktoren gestalten vorderhand. Dabei aber formen diese Faktoren Organe, die später einmal

funktionieren sollen, also von funktioneller Struktur sein müssen. So werden Auge, Ohr, Lunge u. a. durch sie gebildet, und zwar so weit, daß sie volle Funktionsfähigkeit erlangen. Somit kann in der Periode I (Roux) der Ontogenese durch die vererbten, determinierenden Faktoren der Organismus afunktionell und präfunktionell doch so hergerichtet werden, daß er zu einer bestimmten Zeit in den Stand gesetzt ist, seine Funktionen auszuüben. Diese kausale Periode I ist die wahrhafte „embryonale“ Periode, die Periode des afunktionellen Wachstums. Wie lange sie anhält, wird für jedes Organ verschieden zu beantworten sein. Manche haben eine lange afunktionelle Periode, z. B. die Lunge, andere eine recht kurze, das Blutgefäßsystem. Hier greift sehr früh bereits das zweite gestaltende Prinzip ein: die Funktion. Für die meisten Organe sind diese Verhältnisse aber erst noch exakt festzustellen. Wesentliche Hilfe werden dabei jene Charakteristika leisten, die nach Roux die Periode I kennzeichnen. Als erstes fehlt ihr die Erscheinung der Inaktivitätsatrophie. Wir kennen diese aus dem Leben des ausgewachsenen Individuums ja — leider — recht gut. Der Knochen, der Muskel, die Drüse usw., die nicht gebraucht werden (von der hierbei zu beachtenden wichtigen Gesetzmäßigkeit wird noch die Rede sein), weder also der Funktion noch dem funktionellen Reiz unterliegen, schwinden. Dieser für die späteren Lebensperioden so bedeutungsschwere Erscheinungskomplex fehlt der embryonalen Gestaltungsperiode, in der Zeitspanne also des Individuallebens, in der vererbte Faktoren den Aufbau leiten ohne die Funktion.

Ferner ist diese Periode I ausgezeichnet durch eine besondere Wirkung der Hyperämie. Während beim ausgewachsenen Individuum diese keine besonderen morphogenen Folgen zeitigt, verursacht sie in der Zeit der vererbten Gestaltung Hypertrophie. Zu den Gebilden, die ständig in dieser ersten kausalen Periode sich befinden, gehören die Tumoren.

Bevor wir auf die Darstellung der anderen kausalen Perioden der Ontogenese eingehen, mag hier noch kurz einiges Wichtige über die Determinationsfaktoren, soweit es in diese Zeitspanne gehört, Erwähnung finden.

In der Eizelle liegen alle die Differenzierung bestimmenden Faktoren „determiniert“. Diese ist daher ein Gebilde der „Selbstdifferenzierung“, ein Gebilde, das alle die Art der Differenzierung bestimmenden Ursachen in sich selber trägt. (Eine Frage besonderer Art ist beispielsweise die nach der Zeit der Ausführung des „determinierten“ und den dieses veranlassenden Faktoren!) Auf dem Zweizellenstadium nun besitzt der Gesamtorganismus ebenfalls die Fähigkeit der Selbstdifferenzierung, nicht mehr aber im allgemeinen seine im Zusammenhang sich befindenden Teile, die beiden Furchungskugeln; denn jede von ihnen bildet einen halben Embryo. (Die Ebene der ersten Furchung wird zur Symmetrieebene des Körpers.) Dieses kommt nun daher, daß die Furchungskugeln infolge ihres Zusammenhanges einen Einfluß aufeinander ausüben in der Art, daß eine gegenseitige Abhängigkeit (Roux) oder Korrelation (Darwin) entsteht. Die Teile entwickeln sich weiterhin in weitaus größtem Maße nach dem „abhängigen“ Differenzierungsmodus. Isolierte man aber beide Furchungskugeln, so müßten jene Korrelationen aufhören. Die getrennten Zellen würden sich bei geeigneten Bedingungen nunmehr als Gebilde der Selbstdifferenzierung weiter entwickeln können. Roux führte als Erster dieses Experiment auf Grund obiger analytischer Erwägungen aus. Aus jeder der beiden Kugeln entwickelte sich ein halber Embryo. Dieser Befund ergab sich bei den Eiern der Ktenophoren, Nematoden, Anneliden, Mollusken und Ascidien.

Zu einem wesentlich anderen Ergebnis aber führten dieselben Versuche bei den Coelenteraten, Echinodermen, Amphioxus, Teleostiern und urodelen Amphibien. Hier bildete sich nach der Trennung aus jeder der beiden isolierten Blastomeren ein ganzer, dafür aber kleinerer Embryo. Die Deutung dieses frappanten Unterschiedes gab ebenfalls Roux. Sie vermittelte uns einen wichtigen Aufschluß über die Gruppierung jener Determinationsfaktoren bereits in der Eizelle; sie zeigte uns, daß eine Architektur in dieser Zelle bestehen muß, von der uns kein deskriptiver Anatom je etwas hätte mitteilen können.

Für den ersten Fall, für die Eier der Ktenophoren, Nematoden usw. muß angenommen werden, daß nicht allein die Zelle als Ganzes ein Gebilde der Selbstdifferenzierung darstellt, sondern daß vielmehr auch bestimmte Bezirke im Ei diese Fähigkeit besitzen. Bei der Furchung werden jene Bezirke gesondert und gelangen in die Tochterzellen, und jede von ihnen besitzt somit ebenfalls jenes Vermögen. Auf diese Weise lassen sich noch weitere Bezirke der Selbstdifferenz selbst auf späteren Entwicklungsstadien feststellen. Dies veranlaßte nun Roux, den Eiern dieser Tiere eine Art Mosaikstruktur zuzuschreiben, wobei das Mosaik von den der Selbstdifferenzierung fähigen Teilen gebildet wird, die bei den Teilungen getrennt werden. Die betreffenden Eier nannte er Mosaikier.

Im anderen Falle nun, wo aus den isolierten Blastomeren zwei, aber entsprechend kleinere, Ganzbildungen entstehen, lag in der Tat jene oben angegebene abhängige oder korrelative Differenzierung für jede der beiden Furchungskugeln vor, solange ihr Zusammenhang noch bestand. Trennte man die Zellen, so störte man den Zusammenhang, beseitigte man die Möglichkeit einer Wechselwirkung beider Teile; jetzt trat die ursprüngliche Fähigkeit jeder der Tochterzellen wieder hervor, die Fähigkeit, eine Ganzbildung hervorzubringen. Dieses Vermögen findet sich bei den genannten Tieren noch auf späteren Stadien der Furchung. Driesch, dem wir diese hochbedeutsamen Feststellungen verdanken, konnte noch aus  $\frac{1}{4}$  Bla-

stomer eine vollständige Larve (Pluteus) züchten. Auf dem 8-Zellenstadium ergab jede der isolierten Kugeln noch eine Gastrula,  $\frac{1}{16}$  Blastomere eine unvollkommene Gastrula und  $\frac{1}{32}$  Blastomere nur noch eine Blastula. Würde man aus einem derartigen Ei Teilstücke schneiden, so würden sie sich alle als gleichwertig erweisen — falls sie noch groß genug sind. Sie würden alle ganze Individuen liefern, die nur entsprechend kleiner ausfallen würden. Diese Teilstücke haben die Fähigkeit der „Regulation“, die Eier werden im Gegensatz zu den Mosaikern „Regulationseier“ (Heider) genannt. Es mag noch Erwähnung finden, daß Driesch an obige Erscheinungen die geistreiche Potenzenlehre angeschlossen hat. Er unterscheidet „prospektive Potenz“ von „prospektiver Bedeutung“. Bei den Regulationseiern ist z. B. auf dem Zweizellenstadium die prospektive Potenz doppelt so groß als ihre prospektive Bedeutung, solange sie im Zusammenhange bleiben. Kann doch aus jeder Zelle ein ganzes Individuum entstehen, geht aber in Wirklichkeit doch nur ein halbes daraus hervor. Auf die weiteren bedeutsamen Folgerungen aus jener Potenzenlehre, auf die Lehren von dem „harmonisch-äquipotentiellen System“ usw. kann hier leider nicht eingegangen werden, darüber geben Drieschs geistreiche und scharfsinnige Werke dem Suchenden Aufschluß.

Die beiden Eiarten — Regulations- und Mosaikern — sind aber nicht als absolute Gegensätze zu denken, vielmehr gibt es zwischen ihnen Uebergänge. Die der Urodelen bilden die Brücke zwischen ihnen. Man kann sich vorstellen, daß hier die Geschwindigkeit der Regulation geringer ist, während dieser Prozeß bei den typischen genannten anderen Regulationseiern schneller verläuft.

Je weiter nun die Differenzierung fortschreitet, desto beherrschender wird der abhängige oder korrelative Differenzierungsmodus. Diese Erkenntnis verdanken wir vor allem der kausalen Morphologie, die gerade dadurch uns Einblicke in das Wesen der Gestaltungen ermöglichte, die von der alten Forschungsrichtung niemals hätten gegeben werden können, da dies außerhalb der Leistungsfähigkeit ihrer Methoden liegt, da auch eine solche Fragestellung ihrem Wesen fremd ist. Betrachtet doch die deskriptive Embryologie die Entwicklung so, als wenn alle Bildung allein durch Selbstdifferenzierung entstünde. Die Em. dagegen bestrebt sich festzustellen, unter Mitwirkung welcher Faktoren außerhalb des gerade betrachteten Komplexes die Gestaltung eines Organes zustandekommt. Eine große Reihe wichtiger Beziehungen konnte hier aufgedeckt werden. Dürken entfernte bei Larven von *Rana fusca* auf sehr frühem Stadium die Anlage einer hinteren Extremität. Es zeigte sich, daß die dazugehörige Beckenhälfte nicht gebildet wurde. Die zu den Nerven des Beines gehörenden Spinalganglien bleiben in der Ausbildung und der Zahl nach zurück, gleichfalls die entsprechenden Teile des Rückenmarks und sogar des Gehirns (Leitungsbahnen, motorische Zellen, Mittelhirn usw.). Nahm er die Exstirpation auf noch früheren Stadien vor, so war der Effekt noch weitergehend. Die Wirkungen erstreckten sich sodann auch auf die Gliedmaßen der nicht operierten Seite. In einigen Fällen kamen diese gar nicht erst zur Entwicklung. So zeigt sich also die Differenzierung des Zentralnervensystems in weitem Maße abhängig von der der Extremitäten. Hierbei sei aber darauf hingewiesen, daß diese Abhängigkeit wechselseitig (echte Korrelation) ist, daß nämlich eine normale Ausbildung der Extremitäten nur erfolgt, wenn auch das Zentralnervensystem sich ungestört entwickelt. Ein weiteres Beispiel der abhängigen Differenzierung ist in dem oben genannten Falle der Linsenbildung gegeben, der für *Rana fusca* festgestellt wurde. Ein anderes Ergebnis entsprang Speemanns Versuchen mit *Rana esculenta*. Hier bildete sich eine Linse aus dem Ektoderm selbst nach Zerstörung des Augenbechers oder Entfernen desjenigen Hirnteiles, dessen Material die Augenanlage lieferte. Hier entsteht also die Linse durch Selbstdifferenzierung.

Ergab das erste Beispiel eine wechselseitige Abhängigkeit (echte Korrelation), so haben wir es im zweiten Falle mit einer „einseitigen Korrelation“ (Roux) oder „echten Relation“ zu tun. Von der Aufzählung noch weiterer Arten der Beziehungen zwischen den Teilen des Organismus beim Aufbau mag hier Abstand genommen werden. Die Lehre von der Eiarchitektonik sowie die von den Differenzierungsarten ließen einen ungefähren Einblick in das Wesen der Determinationsfaktoren zu. Dieser Einblick ist freilich noch recht oberflächlich, gilt er doch allein für große Komplexe. Auch ist es uns bislang so gut wie vollkommen verwehrt, das Wirken dieser Faktoren selbst beeinflussen zu können. Es ist uns nicht gegeben, ihrem Lauf willkürlich eine Aenderung aufzuzwingen, infolge deren auch eine veränderte Artgestaltung resultiert. Wagt man es jetzt überhaupt noch, nach der Art der chemischen, biochemischen oder physikochemischen Prozesse zu fragen, durch die doch ohne Zweifel allein der Organismus aufgebaut wird? Gegenwärtig kann uns noch kein Chemiker sagen, wie eine chemische Umsetzung möglich ist, in deren Gefolge eine Form entsteht, die die Fähigkeit der Assimilation, der Selbstvermehrung, der Teilung, der Besserung im Gebrauch usw. besitzt. Auch die „morphochemische Konstitution“, die nach Ruczicka alle morphogenen Prozesse bewirkt und dirigiert, die im besonderen Stoffwechsel jedes Individuums besonders werdend, auch auf die Keimzellen übergeht, von hier aus als Träger der Vererbungssubstanz sowie der vererbten Prozesse zusammen mit denen des anderen Individuums wieder die gesamte Morphogenese des neuen Organismus leitet, auch diese „morphochemische Konstitution“ ist — so schön Gedanke wie Wort — doch im Grunde ein Begriff ohne Inhalt; denn jede nähere Frage an sie

bleibt unbeantwortet. Sicherlich wird Ruczickas Gedanke von Bedeutung werden, wenn die Physikochemie der Aufbauvorgänge einmal über den ersten Anfang hinweg sein wird, sodaß eine experimentelle Inangriffnahme derartiger Gedankengänge sich ermöglichen läßt. Gegenwärtig dagegen bewegt man sich hier noch in rein formalen Erwägungen, die keinen exakten experimentellen Untergrund besitzen.