

**Zeitschrift:** Verhandlungen der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft = Actes de la Société Helvétique des Sciences Naturelles = Atti della Società Elvetica di Scienze Naturali

**Herausgeber:** Schweizerische Naturforschende Gesellschaft

**Band:** 136 (1956)

**Rubrik:** Eröffnungsrede des Jahrespräsidenten und Hauptvorträge

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

**Download PDF:** 12.04.2026

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

**A.**

## **Wissenschaftlicher Teil**

Eröffnungsrede des Jahrespräsidenten  
und Hauptvorträge

Vorträge, gehalten in den Sektionssitzungen

---

## **Partie scientifique**

Discours d'introduction du Président annuel  
et Conférences principales

Communications faites aux séances de sections

---

## **Partita scientifica**

Discorso inaugurale del Presidente annuale  
e Conferenze principali

Comunicazioni fatte alle sedute delle sezioni

Leere Seite  
Blank page  
Page vide

## **Eröffnungsrede des Jahrespräsidenten der S. N. G.**

anlässlich der 136. Jahresversammlung in Basel, 22.–24. September 1956

Von

Prof. Dr. A. WERTHEMANN (Basel)

### **Zur Pathologie der embryonalen Entwicklung<sup>1</sup>**

Meine Damen und Herren!

Zum 9. Male seit ihrer Gründung im Jahre 1815 tagt die Schweizerische Naturforschende Gesellschaft in Basel, und es ist mir die ehrenvolle Aufgabe übertragen worden, Sie, verehrte Damen und Herren, im Namen der Basler Naturforschenden Gesellschaft auf das herzlichste in unserer Stadt zu begrüßen und willkommen zu heißen.

Lassen Sie mich zuerst einen kurzen Blick auf die früher hier durchgeführten Tagungen werfen.

Die 7. Jahresversammlung der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft wurde als 1. Basler Tagung am 23. Heumonats 1821 unter dem Vorsitz von DANIEL HUBER, Professor der Mathematik und Bibliothekar, dem Begründer der Kantonalen Basler Gesellschaft, durchgeführt. Seiner Eröffnungsrede liegt als Motiv die Feststellung zugrunde, daß die Erforschung der Natur nicht hauptsächlich nur auf das Nützliche gerichtet sein dürfe, sondern daß die uneigennützigte Betrachtung der Naturgesetze die vornehmste Aufgabe sei, zumal sie in wertvollster Weise auch zur Verherrlichung des großen Urhebers der Natur beitrage. Die Natur – zitiert HUBER nach D'ALEMBERT – wäre für einen Geist, der das Ganze derselben mit einem Blicke überschauen könnte, nur ein einziges Faktum, eine einzige große Wahrheit.

Anlässlich der 25. Jahresversammlung weilte die Schweizerische Naturforschende Gesellschaft vom 12.–14. September 1838 unter dem Vorsitz des Geologieprofessors und Ratsherrn PETER MERIAN zum zweitenmal in Basel. MERIAN brachte in seiner Eröffnungsansprache eine gedrängte Darstellung der Leistungen der Schweizer auf dem Gebiete der Naturwissenschaften seit der Zeit der Wiederherstellung der Wissenschaften bis gegen das Ende des 18. Jahrhunderts. Bei aller Anerkennung der Leistungen unserer berühmten Naturforscher und Ärzte jener Epoche stellt MERIAN fest, die Schweiz wäre viel zu klein, um dem Wahne Raum zu geben, daß die Naturwissenschaft unter uns auf eine eigentümliche, nationale Weise sich entwickeln müßte. «Wir werden daher vorzugsweise

---

<sup>1</sup> Herrn Prof. Robert Rössle in Dankbarkeit zum 80. Geburtstag gewidmet.

angewiesen, die Wahrheit anzuerkennen, wo sie zuerst sich Bahn bricht, und mit Besonnenheit und Umsicht alles zu prüfen, was als Fortschritt sich darstellt, von welcher Seite es auch zu uns gelangen möge.»

Die 41. Jahresversammlung vereinigte die Naturforschende Gesellschaft zum drittenmal in Basel, fast genau vor 100 Jahren, vom 25. bis 27. August 1856. Das Präsidium hatte wiederum, wie 20 Jahre zuvor, Ratsherr Professor PETER MERIAN inne. Seine Eröffnungsrede galt der Darstellung der geologischen Verhältnisse des Rheintales bei Basel, er folgte, wie er ausführt, mit der Wahl dieses Themas «dem Beispiel mehrerer verdienter Vorsteher unserer Gesellschaft, welche über die Gegenden, die Sie zum Versammlungsort gewählt, Ihnen einige naturwissenschaftliche Nachweisungen mitgeteilt haben».

Vom 21. bis 23. August 1876 fand die 59. Jahresversammlung in Basel statt. An diesem vierten Anlaß konnte PETER MERIAN als 81jähriger wiederum teilnehmen. Das Präsidium hatte aber der Zoologe Prof. LUDWIG RÜTIMEYER inne.

Besonders hübsch ist die captatio der Eröffnungsrede RÜTIMEYERS. Ratsherr Prof. PETER MERIAN war wie gesagt persönlich anwesend, und RÜTIMEYER ehrt ihn mit den Worten: «Gott sei Dank sehen wir den Träger und Vertreter von halbhundert Jahren vaterländischer Naturforschung. . . in ungetrübter Geisteskraft in unserer Mitte. Wenn er diesmal von der Leitung der Geschäfte enthoben zu sein wünschte, so wird *das seltene Geschenk*, das die vierte Basler Versammlung, der *er* in Wahrheit vorsteht, mit dem Licht verklärt, das von derartigem Wirken ausgeht, Sie auch geneigt machen, den Vikar, dem Sie die äußeren Funktionen der Leitung zugewiesen haben, nicht von Ihrer Nachsicht auszuschließen.» Seiner Rede, oder, wie er sagte, seinen Gedankengängen, gab RÜTIMEYER zum Titel die Frage: «Welcherart ist der Fortschritt in den organischen, und zwar zunächst in den tierischen Geschöpfen?» Still-schweigend liege darin sogar die Frage enthalten, welches ist das Verhältnis des Menschen zu seinen Mitgeschöpfen? Warum er seinen Vortrag nur als Fragestellung beurteilt zu wissen wünscht, begründet er wie folgt:

«Je mehr wir uns Rechenschaft geben, welche Tüchtigkeiten des Geistes am verständlichsten unsere Beziehungen zu der Umgebung aufdecken, so werden wir gewahr, daß in *Fragen* sowohl unsere geistige Energie am reinsten zum Ausdruck kommt, als daß in Fragen auch Keime von Wahrheit am sichersten verborgen liegen. Antwort, derjenige Teil der Arbeit, der so vielfach als die einzige Aufgabe der Naturforschung angesehen wird, verliert seine Naivität und hiemit einen Teil von Gewähr für Wahrheit, so bald sie sich von dem Suchen ablöst, weil Begehren von Besitz so unsäglich leicht die Reinheit der Erkenntnis trübt. Unser Verhältnis zu der übrigen Natur ist derart, daß selbst die subtilsten Leistungen unserer Sinne nur in dem Maße richtig lauten, als der Geist, der sie lenkt, dem Objekt in guten Treuen ohne Eitelkeit und Habsucht, nicht begehrend, sondern suchend – ich darf wohl sagen, je mehr er im Sinne seiner tiefsten und wahrsten Beziehung zu demselben –, je mehr er ihm als Kind gegenübersteht.»

Zum 5. Male versammelte sich die Schweizerische Naturforschende Gesellschaft anlässlich ihrer 75. Jahresversammlung vom 5. bis 7. September 1892 in Basel. Dieser Anlaß stand unter der Leitung des Physikprofessors EDUARD HAGENBACH-BISCHOFF: Das Thema der Eröffnungsrede befaßte sich mit der *Entwicklung der naturwissenschaftlichen Anstalten Basels von 1817 bis 1892* und bezweckte, darzutun, wie in einer Zeitspanne von Dreivierteljahrhundert in einem kleinen Gemeinwesen versucht wurde, auch mit knappen eigenen Mitteln auf allen Gebieten der Naturwissenschaften mit den Anforderungen, die bis auf den heutigen Tag in ständig sich häufendem Andrang fast täglich an uns gestellt werden, Schritt zu halten. Den Kleinmütigen, denen es unmöglich erscheinen will, daß ein kleines Gemeinwesen wie unser Stadtkanton nicht auf die Dauer in der Lage sein könne, den durch den Fortschritt verlangten Anforderungen nachzukommen, antwortet HAGENBACH «nein» und abermals «nein». «Wo Leben ist, zeigt sich auch Wachstum; es ist also nur ein Zeichen der gesunden Entwicklung, wenn sich stets wieder das Kleid als zu enge erweist.»

18 Jahre später tagte die Schweizerische Naturforschende Gesellschaft zum 6. Male vom 4. bis 7. September 1910 anlässlich ihrer 93. Jahresversammlung unter dem Präsidium des Professors für mathematische Physik KARL VON DER MÜHLL-HIS in Basel. Seine Ansprache widmete er gewissermaßen als Fortsetzung der Rede von Prof. HAGENBACH den naturwissenschaftlichen Anstalten Basels im Zeitraum von 1892 bis 1910. Die Universität hatte wenige Monate zuvor, im Juni, ihr 450-Jahr-Jubiläum gefeiert. VON DER MÜHLL war damaliger Jubiläumsrektor. Seine schlichte Eröffnungsrede bildete eine Rechenschaftsablegung über Stand und Entwicklung der Naturwissenschaften und gibt Zeugnis von seinen tatkräftigen Bemühungen, das Band zwischen Bürgerschaft und Hochschule immer fester zu knüpfen – denn er war sich wohl bewußt, indem er sich selbst für das Wohl unserer Universität in aufopfernder Tätigkeit ein Leben lang einsetzte, daß – wie er sagt – «die einzige Stadt, die sich eine Universität leistet, auch mit ganzer Kraft für diese und die an ihr dienen, einsteht muß».

Nach dem Ersten Weltkrieg fand sich die Schweizerische Naturforschende Gesellschaft erst im Jahre 1927 vom 1. bis 4. September anlässlich ihrer 108. Jahresversammlung zum 7. Male wieder in Basel ein. Damals stand die Tagung unter der Obhut von Dr. FRITZ SARASIN, dem berühmten Forschungsreisenden, Ethnologen, Zoologen und Anthropologen. Er wählte zum Thema seiner Eröffnungsrede den Anteil Basels an der geographischen, naturhistorischen und ethnologischen Erforschung außereuropäischer Weltteile. Dem Redner war dabei sonderlich daran gelegen, «dankbar die Erinnerung an dahingegangene Forscher wachzurufen, die oft nur noch schattenhaft im Gedächtnis der jüngeren Generation leben». «Es scheint mir das um so mehr gerechtfertigt» – führt SARASIN aus – «als wir in einer Zeit leben, in der die Koryphäen in allerhand Sportübungen und die Helden des Kinos sich einer weit größeren Beachtung erfreuen dürfen als die stillen Arbeiter im Weinberg der

Wissenschaft.» Abschließend spricht er den Wunsch aus, daß die gute alte Tradition in Basel an der Erforschung fremder Weltteile aktiven Anteil zu nehmen noch lange fortwirken möge. Er würde sich sicher von Herzen über die derzeitige Sonderausstellung im Museum an der Augustinergasse: «Basler Forscher bei fremden Völkern», freuen.

1941, in schwerster Zeit des Zweiten Weltkrieges, versammelte sich die Schweizerische Naturforschende Gesellschaft wohl in stattlichster Zahl von über 800 Teilnehmern zu ihrer 121. Jahresversammlung vom 6. bis 8. September zum 8. Male in Basel. Professor FRIEDRICH FICHTER, Ordinarius für anorganische Chemie, leitete bereits als Emeritus jene denkwürdige Tagung.

FICHTER gab seiner Eröffnungsrede keinen Titel. Hören wir seine Begründung: «Sehr häufig beim Besuch unserer Jahresversammlungen habe ich als Chemiker Gefühle der Minderwertigkeit, ja des Neides empfunden, wenn in den andern Disziplinen die Verbundenheit mit dem Vaterland so schön zum Ausdruck kam. Die Geologie, die Mineralogie, die Paläontologie, die Botanik, die Zoologie finden ihre dankbaren Untersuchungsobjekte in der Heimat; die Chemie aber ist sozusagen vaterlandslos, die Professoren stellen ihre Forschungen meist ohne jede Bindung lokaler oder nationaler Art an.» Und trotzdem zeigt nun FICHTER, wie die schweizerische chemische Industrie inniger mit dem Boden verwachsen ist als die Chemie der Hochschulen, und von diesem Gesichtspunkt aus «erzählte» er dann von «Basler Erfindern» oder, besser, wie FICHTER am Ende uns eingesteht, von Männern, die ihre Lebensarbeit und ihre Forschertätigkeit der Stadt Basel und ihren chemischen Industrien widmeten, von Geburt aus aber keineswegs Basler waren, aber trotzdem als Basler Erfinder bezeichnet werden dürfen. «Was sie erfunden haben, ist innerhalb unserer Mauern erdacht und erarbeitet worden.» Es scheint in unserer Stadt, in unserm heimatlichen Boden ein besonderer Geist die in ihr Lebenden zu beseelen, ein Geist, den ich durch den Rückblick auf die bisher bei uns abgehaltenen früheren Jahresversammlungen auch für unsere heutige Tagung in unsere Mitte beschwören möchte.

Wenn schon mein Vorgänger vor 15 Jahren Schwierigkeiten empfand, für das Fach der Chemie ein «lokales» Thema zur Eröffnungsrede zu finden, so werden Sie dem pathologischen Anatomen nicht verargen, daß er ein solches gar nicht gesucht hat. Krankheit ist eine «grenzenlose» Plage und ihre Erforschung eine internationale Aufgabe.

*Die Pathologie der embryonalen Entwicklung*, ob sie hereditär durch Genwirkung oder peristatisch durch exogene Schädigung bedingt ist, läßt grundsätzlich zwei Hauptgruppen von Schädigungen unterscheiden: Solche, welche während der verschiedenen Etappen der Embryogenese eingreifen, d. h. beim Menschen in den ersten 8 bis 10 Wochen von der Befruchtung an, und solche, welche die Reifungs- und Wachstumsperiode etwa vom dritten Monat der Gravidität an betreffen. Man unterscheidet deshalb zwischen Embryopathien und Fötopathien. Durch die Erkennt-

nis, daß exogene Schädigungen, wie z. B. Sauerstoffmangel oder Virusinfektionen, schon in den frühesten Phasen der Entwicklung einen an sich richtig angelegten Keim zu beeinträchtigen vermögen, macht es notwendig, auch den Begriff der angeborenen Mißbildungen präziser zu fassen.

Um den Begriff der *Mißbildungen* zunächst verständlicher zu machen, möchte ich Ihnen eine Auswahl fundamentaler Anormogenesen zeigen, die wir dank experimenteller entwicklungsphysiologischer und embryologischer Arbeiten an Amphibien, Hühnchen und Säugern auf Störungen der Hauptetappen der Normogenese beziehen und daher in ihrer Genese etwas besser verstehen können.

Schon die Periode der *Reifungsteilungen* vor und nach der Besamung hat teratogenetische Bedeutung. Daher werden tiefergreifende Störungen der Chromosomenverteilung oder der Teilung des Zytoplasmas zu Abortiv-eiern führen. Nach Schätzung von Gynäkologen dürften 25 bis 40 % der menschlichen Spontanaborte auf pathologische Eizellen zu beziehen sein.

Die nach der Befruchtung einsetzende Phase der Materialbereitstellung durch *Furchung* und indirekte Zellteilung ist vom Zweizeller bis zur Embryonalknotenbildung maßgebend für die Entstehung von *ein-eiigen Mehrlingen*. Somit müssen auch in diesem Zeitpunkt die Ursachen für pathologische Mehrlingsbildungen angreifen. Aus der ganzen Fülle des hier Beobachteten zeige ich nur zwei Beispiele.

Die selten vorkommende teratologische Reihe der «*Akardier*» gehört zu den freien, ungleichen Doppelbildungen, bei denen wahrscheinlich eine ursprünglich einfache Keimanlage in zwei *ungleiche* Teile gespalten wurde. Diese «ungleichen Brüder» haben einen gemeinsamen Blutkreislauf, der vom Herzen des normal entwickelten Partners in Gang gehalten wird, wodurch es zu einer Umkehr des Kreislaufes im Akardius und möglicherweise zu einer sekundären Rückbildung des Herzens kommt. Die Akardier könnten entwicklungsphysiologisch als primäre Defektbildungen angesehen werden, deren Ausgangsmaterial zur Regulation zu einem vollwertigen Ganzen wegen ungleicher Aufteilung der ursprünglich einheitlichen Keimanlage nicht ausreichte.

Die zusammenhängenden Doppelbildungen, oder auch Duplizitäten genannt, haben ihre experimentellen Kopien bei Amphibien und speziell beim Entenkeim (Lutz 1949). Es handelt sich entweder um eine Aufspaltung der ursprünglich einheitlichen Keimanlage am vordern oder hintern Pol oder um eine stärkere oder schwächere Verlötung zweier getrennter, aber dicht nebeneinander gelegener Anlagen. Besonders instruktiv kann an diesen Monstren gezeigt werden, was aus mehr oder weniger Ausgangsmaterial etwa an Extremitätenformen zu einem minder- oder überwertigen Ganzen reguliert werden kann. Ich zeige Ihnen einen Cephalothorakopagus (Janiceps), wie er wohl der mythologischen Figur des doppelgesichtigen *Janus* zugrunde gelegen haben mag, sowie einen monosymmetrischen Thorakopagus tribrachius tripus – eine schlimmere Spielart der gelegentlich lebensfähigen sog. *siamesischen Zwillinge*.

Die sich während der normalen Keimesentwicklung an die Furchung anschließende Etappe des *Gastrulation* dient der Herstellung der drei

Keimblätter und ist die Grundlage für den nun einsetzenden Ablauf der Determination.

Für das Verständnis weiterer fundamentaler Anormogenesen ist das Stadium der *Neurulation* von größter Bedeutung. Dabei ließen sich im Experiment für die Bildung des Kopfes zwei Organisationszentren erkennen: für das Akrencephalon die prächordale Platte und das seitlich davon gelegene mandibuläre Mesoderm, für das Chordencephalon die vordersten Abschnitte der Chorda dorsalis und das seitlich folgende parachordale Mesoderm. Verantwortlich für die bilaterale Symmetrie der Organe des Prosencephalon ist das Vorhandensein einer genügenden Menge von Material der prächordalen Platte.

Die beim Menschen sehr selten beobachtete *Cyclopie* (wieder eine auch in der Mythologie bekannte Bildung) und die *Arhinencephalie* beruhen demnach auf sehr früh in der Entwicklung angreifenden Schädigungen des acrencephalen Anteils des Kopforganisators. Die noch seltenere *Otokephalie* des Menschen beruht auf einer Reduktion des Chordencephalon mit der zunehmenden Reduktion des Unterkiefers und der mehr oder weniger völligen Verschmelzung des Gehörorganes vorne am Hals.

Für die richtige Entwicklung der Körperachse und des kaudalen Körperendes trägt die *Chorda dorsalis* die Hauptverantwortung. Störungen in ihrer Bildung, welche bis auf die Unterlagerungsvorgänge des Ektoderms durch das Mesoderm während der Gastrulationsphase zurückreichen, führen zu höchst charakteristischen Anormogenesen am Achsen skelett und am kaudalen Körperende im Bereich der sog. Rumpf-Schwanz-Knospe. Richtunggebend für das Verständnis der hier zu zeigenden teratologischen Reihe sind die Studien von GLÜCKSOHN und SCHÖNHEIMER sowie von TÖNDURY und seinen Schülern THEILER und SCHENK am Objekt der kurzschwänzigen Mäuse.

Die klassische Form, die Sirene – ebenfalls eine mythologische Figur, wie die von Herodot geschilderten *Skiapoden*, dürfte sich auf diese Mißbildung zurückführen lassen. Schwächere Grade dieser charakteristischen Störung stellen die *Anchipodien* dar und die verschiedenen Staffeln der *Atresia ani et recti*. Andererseits greifen schwerste Defektbildungen der Rumpf-Schwanz-Knospe auch nach vorn auf den Ventralbereich über und führen zu den übelsten Verbildungen, welche als *Schizosoma reflexum* oder als Bauch-Blasen-Darm-Spalten mit Rhachischisis bezeichnet werden. Diese Gruppe der sog. sirenoiden Fehlbildungen zeigt nicht selten mehr oder weniger ausgedehnte Anomalien auch der Urogenitalorgane, wobei namentlich der Ureterknospe als Abkömmling des Wolffschen Ganges entscheidende Bedeutung bei der Induzierung des metanephrogenen Gewebes und somit der Ausbildung der Nieren zukommt. Auch diese Störungen gehören zu den großen Seltenheiten.

Weit häufiger als die bisher gezeigten Formen ist nun das Ausbleiben des *dorsalen Körperschlusses*, das wir unter der Sammelbezeichnung der *Craniorhachischisis* vorstellen möchten. Leider sind die Ursachen für den ausbleibenden oder gehemmten Verschluß der Neuralplatte, welche zur Craniorhachischisis führen, noch ziemlich unklar. Nach LEHMAN kann

die Grundlage dieser Fehlentwicklung auf einer primären Induktionsstörung des neuralen Blastems durch das Chordamesoderm beruhen oder, was ihm besonders einleuchtend erscheint, auf einer sekundären Degeneration des ursprünglich richtig induzierten Neuroblastems, welches seine autonomen, topogenetischen Kräfte dann nicht mehr zu entfalten vermag. Sehr deutlich läßt sich auch hier die zeitliche Aufeinanderfolge der von kranial- nach kaudalwärts und von dorsal nach ventral fortschreitenden Schlußbildung verfolgen, indem offenbar Schädigungen in verschiedenen Phasen einzugreifen vermögen, und deshalb sind auch die Spaltbildungen in unterschiedlichen Höhen lokalisiert. Prädilektionen zeigen für die Hirnhaut- und Hirnbrüche die Nackengegend, für den Rücken die Lumbosakralregion.

Endlich lassen sich auch im Ventralbereich Defekte aufzeigen, welche ebenfalls eine von kranial nach kaudal verlaufende Serie von Schlußstörungen der vordern Körperwand erkennen lassen.

Modellversuche beim Hühnchen durch Bestrahlung und chemische Schädigung führen zu Störungsmustern, deren analoge Vertreter beim Menschen unter den Bezeichnungen der *Kelosomie* oder *Ektopia viscerum* und der *Strophosomie* – einer ventro-kaudalen Defektbildung – in einigen Beispielen aufgezeigt werden sollen.

Wenn somit eine erste Hauptphase der Primitiventwicklung für die Organisierung der gesamten Anlage der Individualität maßgebend ist, so wird eine zweite Periode für die normale oder abwegige Bildung der großen Organsysteme verantwortlich gemacht. Die verschiedenen Organanlagen werden nun nicht gleichzeitig, sondern in verschiedenen aufeinanderfolgenden und ineinanderübergreifenden Phasen determiniert. Grundsätzlich gelten für die Organanlagen analoge Prinzipien wie für die Organisation des Gesamtkeimes.

Es spielen sich in jeder Organanlage zeitlich aufeinanderfolgende und zusammenhängende Vorgänge ab, von denen besondere kritische Phasen auch ihre besonderen Anfälligkeiten gegenüber schädigenden Einwirkungen irgendwelcher Art haben.

Ich muß es mir versagen, auf die besonders gut studierten Verhältnisse der Extremitätenentwicklung und die mir besonders gut bekannten Entwicklungsstörungen derselben beim Menschen einzugehen. Auch wäre es reizvoll, die Verhältnisse bei der Herzentwicklung in diesem Zusammenhang zu erörtern.

Vielmehr habe ich, um das Grundsätzliche der Pathologie der embryonalen Entwicklung aufzeigen zu können, Ihr Augenmerk auf Krankheiten zu richten, welche den bereits geformten Keim während der Reifungs- und Wachstumsperiode befallen können. Die Reaktion der Frucht wird je nach ihrem Entwicklungsgrade eine sehr verschiedene sein, ja wir können heute sogar sagen, daß bestimmte Entwicklungs-epochen geradezu ihre besondern Affinitäten zu schädigenden Agentien haben.

Die normale Entwicklung eines Kindes im Mutterleib ist von genetischen und peristatischen Bedingungen abhängig. Unter ungünstigsten

Bedingungen ist schon die Befruchtung gestört, und es resultiert Sterilität. Zwischen den beiden Extremen: Sterilität und normaler Entwicklung, liegen alle jene Realisationsstufen, welche zwar einen gewissen Fortpflanzungserfolg ergeben, nicht aber normal entwickelte Kinder. Die am schwersten geschädigten Embryonen sterben eventuell schon sehr früh, werden als Aborte ausgestoßen oder resorbiert. Demgegenüber stellen mißgebildete Föten, welche lebend das Ende der Schwangerschaft erreichen, so paradox dies klingen mag, einen gewissen, wenn auch mangelhaften Fortpflanzungserfolg dar. Jedenfalls zeugen sie von der Fähigkeit des Organismus, trotz schwerer Beeinträchtigungen eine Regulation und Regeneration zu einem wenn auch unvollkommenen Ganzen zustande zu bringen.

Um mit der zur Verfügung stehenden Zeit auszukommen, beschränke ich mich auf die Aufzählung einiger solcher Fötopathien.

Die *angeborene Syphilis*, die noch vor drei Jahrzehnten die wesentlichste Rolle spielte, ist dank wirksamer Therapie fast völlig verschwunden.

Die *angeborene Toxoplasmose*, eine hauptsächlich von Nagetieren und Haustieren auf den Menschen übergehende Krankheit, macht schwere Entzündungen und Zerstörungen an Gehirn und Auge.

Die *Listeriose*, eine wahrscheinlich ebenfalls von Tieren übertragene Bakterieninfektion, führt zu einer sich gleich nach der Geburt manifestierenden septischen Granulomatose namentlich der Leber. Weiter gehört hieher die berüchtigte *Rhesus-Blutgruppenunverträglichkeit*, welche schon im Mutterleib zum Tode der Frucht unter dem Bilde der fötalen Wassersucht oder aber wenige Tage nach der Geburt zur Neugeborenenanämie oder zur schweren, tödlich verlaufenden Gelbsucht führen kann. Auch Stoffwechselkrankheiten der Mutter auf hormonalem Gebiet, in erster Linie die *Zuckerkrankheit*, führen zu schweren Fruchtschädigungen. Zweifellos spielen diese Krankheiten für das Auftreten von Aborten eine große Rolle; dagegen fehlen, trotz gewisser Einzelbeobachtungen, noch gesicherte regelmäßige Befunde dafür, daß sie auch als Ursache für fundamentale Mißbildungen eine wesentliche Rolle spielen.

Wohl die bedeutendste Entdeckung in diesem Zusammenhang ist die Beobachtung von *Gregg* (1941–1945) in Sidney, der das gehäufte Auftreten von angeborenem Star, kombiniert mit Herzmißbildungen, in Beziehung zu einer *Röteln (Rubeolen)-Epidemie* 1940 in Australien gebracht hatte. Es ist dann aber das besondere Verdienst von *TÖNDURY* und seinen Schülern, das Grundsätzliche der Bedeutung einer *Virusinfektion* für die embryonale Entwicklung überhaupt herausgearbeitet und diese in Beziehung zu allgemeinen Gesetzmäßigkeiten der Pathologie der embryonalen Entwicklung gesetzt zu haben.

Es geht hier namentlich um Viren als Krankheitserreger und intrazelluläre Parasiten, welche in embryonalen Zellen mit ihrem Nucleoproteoidstoffwechsel besonders günstige Nährböden finden, um sich dort zu vermehren und in die Entwicklungsprozesse einzugreifen.

Die Viren der *Embryopathia rubeolica* treten aus dem Blute der Mutter durch die intakte Placenta in den kindlichen Blutkreislauf ein

und führen zu einer Allgemeininfektion der ganzen Frucht, welche nicht selten dadurch zum Absterben gebracht oder zum mindesten in ihrer allgemeinen Entwicklung gehemmt wird, so daß die Neugeborenen untergewichtig sind und an allgemeiner Adynamie leiden. Sekundär kann aber das Virus nun ganz bestimmte Organe befallen und aufs schwerste beeinträchtigen. Dieser Befall – und dies ist nun wieder das grundsätzlich so Bedeutsame – trifft mit Ausnahme des Herzens epithelial gebaute Organe des äußeren Keimblattes, und zwar nach einem zeitlich abgestuften Plan, der mit den entscheidenden Etappen – den kritischen Phasen – der Entwicklung des befallenen Organes zusammenfällt. *Linsentrübungen* (Katarakt), das sicherste Zeichen einer *Embryopathia rubeolosa*, mit Erblindung, zeigt sich bei Erkrankung der Mutter in der 5. Schwangerschaftswoche, Störungen des *Cortischen* Organes mit nachfolgender Taubheit in der 8. bis 9. Woche und Auftreten von *Herzentwicklungsstörungen* in der 6. bis 7. Woche. Auch im *schmelzbildenden Epithel* der Zähne findet das Virus die ihm adäquaten Lebensbedingungen. Gehirnstörungen – *Microcephalien* – sind bei solchen Kindern ebenfalls beobachtet worden, solche Störungen weisen auf frühe Schädigungen der Differenzierungszonen hin. Das Auftreten der Rubeolen bei der Mutter nach Abschluß der Embryogenese führt zu keinerlei Keimschädigungen mehr.

Über den Einfluß anderer Viruskrankheiten während der Schwangerschaft und deren Wirkung auf die Kinder ist noch sehr wenig bekannt, die Untersuchungen und Materialsammlungen sind aber in vollem Gange. So sind bisher etwa sieben Embryopathien bei Fällen von epidemischer Gelbsucht während der Schwangerschaft mitgeteilt worden. Und das Augenmerk wird sich mit aller Intensität auf Fälle von Masern, Varizellen, Mumps, Kinderlähmung und dergleichen während der Gravidität zu richten haben.

Die Einsichten, welche durch das Studium der *Embryopathia rubeolosa* gewonnen wurden, stehen nun weitgehend im Einklang mit den Ergebnissen kausalanalytischer Experimente, wie sie mit Hilfe mechanischer, chemischer und aktinischer Einwirkung auf verschiedenartige Keime in systematischer Weise durchgeführt wurden. Besonders aufschlußreich sind z. B. die Untersuchungen über das Verhalten von Mäusekeimlingen, deren Mütter in Abständen von 24 Stunden vom ersten Trächtigkeitstag an mit einer einmaligen Dosis von 200 r röntgenbestrahlt wurden (RUSSEL 1954, HICKS 1954). Dabei ergaben sich nicht nur schwere Mißbildungen des Hirnrohres und des Rückenmarkes mit der Wirbelsäule, sondern z. B. bei Bestrahlung am zehnten Tag auch solche an Kiefer, Wirbelsäule, Extremitäten, am hintern Körperende, den Eingeweiden und dem Auge. Es läßt sich also ein Zeitspektrum von Abnormitäten erzeugen, welches in bezug auf Lokalisation und Muster von der Entwicklungsphase des betroffenen Organes, während welcher die Bestrahlung stattfand, abhängig ist.

Eine andere große Gruppe von Experimenten befaßt sich mit der Bedeutung des *Sauerstoffmangels* für die Pathologie der embryonalen Entwicklung. Besonders übersichtlich können die Versuche bei Amphi-

bien und Fischen gestaltet werden, weil die befruchteten Eier einem zeitlich und intensitätsmäßig abgestuften Sauerstoffmangel durch Verbringen in eine Unterdruckkammer oder in ein sauerstoffarmes Stickstoff-Sauerstoff-Gemisch direkt ausgesetzt werden können. Für die menschlichen Verhältnisse noch lehrreicher sind die analogen Versuche bei Warmblütern, speziell beim Hühnchen, bei Mäusen und Kaninchen (BÜCHNER und seine Mitarbeiter, INGALLS, WERTHEMANN, DEGENHARDT). Die auf solche Weise z. B. beim Hühnchen durch den zeitlich abgestuften kurzfristigen Sauerstoffmangel in verschiedenen Entwicklungsstufen gesetzten Anormogenesen zeigen die phasenspezifischen Empfindlichkeiten embryonaler Strukturen und werden als Ausdruck einer Störung determinativer Vorgänge und der Differenzierung an Rückenmark, Auge, Chorda, Extremitäten oder einer sekundären Schädigung schon gebildeter Strukturen gedeutet.

Sehr aufschlußreich ist die Feststellung, daß auch der kurzfristige, nur während drei bis fünf Stunden dauernde, zeitlich gezielte Sauerstoffmangel zu erheblichen Anormogenesen führen kann. Durch solche Sauerstoffmangelversuche konnte auch DEGENHARDT beim Kaninchen Wirbelsäulenmißbildungen erzielen, wie sie gerade beim Menschen in erstaunlich ähnlicher Weise zur Beobachtung kommen. Ich zeige Ihnen einen eineiigen Zwillingspartner, der extrauterin auf dem Peritoneum implantiert war und sich bis ans Ende der Schwangerschaft frei in der Bauchhöhle entwickelte. Während sein richtig im Uterus implantierter Partner normal und rechtzeitig geboren wurde, kam dieser durch Schnittentbindung zur Welt und zeigte eine Reihe von Fehlbildungen, wie Wasserkopf, Klumphände und Klumpfüße sowie eine Wirbelsäulenstörung im Bereich der untern Halswirbelsäule: Es ist nicht abwegig, anzunehmen, daß bei diesem Kinde die atypische Implantation auf dem Peritoneum zu vielleicht vorübergehenden Störungen der Sauerstoffversorgung in einem bestimmten Zeitpunkt geführt hat; so ist auch bekannt, daß Früchte bei Extrauterin gravidität im Eileiter bis zu 80 % und mehr Fehlentwicklungen aufweisen.

Diese Ergebnisse der Sauerstoffmangelversuche zeigen ebenso deutlich wie diejenigen durch Röntgenbestrahlung, daß jedes Organ in seiner Entwicklung kritische Phasen durchläuft, während welcher es besonders anfällig oder ansprechbar für innere genetische und äußere peristatische Einwirkungen ist. Der Umstand, daß diese kritischen Phasen generell in einem zeitlichen Gefälle mit einer kranial zu kaudal und dorsal zu ventral verlaufenden Folge verbunden sind und daß die Phasen der einzelnen Organanlagen nicht gleichzeitig auftreten, sich aber in mancher Beziehung überschneiden, ermöglicht uns auch das Verständnis für immer wieder auftretende, also mehr oder weniger gesetzmäßige *Kombinationen* von Schädigungsmustern, wie sie z. B. in der ausgefallenen Kombination von Phokomelien und Fusion der Milz mit den Gonaden erwiesen wurden (PUTSCHAR).

Zurzeit richtet sich nun auch das Bemühen darauf, diese einzelnen kritischen Phasen für die menschliche Embryogenese zu ermitteln. Diesen

Phasen entsprechen – wie wir aus der vergleichenden Entwicklungsphysiologie wissen – besonders aktive Stoffwechsellagen, welche ihren Ausdruck in einer Vermehrung sulfhydrylhaltiger (-SH) Stoffe und einer beträchtlichen Vermehrung der Ribonucleinsäure (RNS) finden: Der Gehalt an Ribonucleinsäure ist im Plasma jener Zellen am höchsten, die das stärkste Wachstum aufweisen, und erfahrungsgemäß sind Organe, deren Nucleinsäurestoffwechsel sehr intensiv ist, auch besonders empfindlich gegen die Einwirkung verschiedener Noxen. Endlich zeigen diese Phasen auch eine besondere Mitosenaktivität, deren zahlenmäßige Festlegung ihre Erkennung ermöglicht. Auf diese Weise konnten nun z. B. für die Entwicklung des menschlichen Auges, speziell der Linse, fast auf den Tag genau die Entwicklungsstadien festgelegt werden.

Mit Hilfe der Mitosenzählung und durch das sogenannte Ausschlußverfahren, durch welches zu bestimmen versucht wird, an welchem Zeitpunkt eine Mißbildung noch nicht oder nicht mehr angelegt werden kann, hat GÖRTTLER auch die Stadien der Entwicklung des Herzens auf den kurzen Zeitraum der 3. bis 6. Fötalwoche festlegen können. Auf diese Weise müssen nun die sensiblen Phasen der verschiedenen Organe ermittelt und damit die teratogenetischen Determinationsperioden zu einem noch zu gestaltenden Mosaik zusammengefügt werden.

So sehen wir denn, daß für das Verständnis der Pathologie der embryonalen Entwicklung die Erkenntnis der kritischen Phasen in der Entwicklung der Gesamtkörperform und jedes einzelnen Organes als der wesentliche Fortschritt der letzten Jahre zu bezeichnen ist, und weiter, daß es für das Zustandekommen einer Fehlentwicklung weniger auf die Art der Noxe als auf den Zeitpunkt ihrer Einwirkung und deren Intensität ankommt. Wir verstehen daher auch besser, warum sich im Endeffekt die Schädigungsmuster weitgehend gleichen müssen, gleichgültig welcher Art ihre Verursachung war, ob es sich um endogen wirksame Erbfaktoren oder um peristatisch bedingte Viruswirkung, um Röntgenstrahlenschäden, um chemische Beeinträchtigung, um Stoffwechselschäden gehandelt hat, wenn die Läsion nur im gleichen Zeitpunkt und mit adäquater Intensität auf den Keimling eingewirkt hat.

Diese skizzenhafte Darstellung einer Pathologie der embryonalen Entwicklung zeigt eindrucklich, wie nur durch Zusammenarbeit der die Grundlagen naturwissenschaftlicher Erkenntnis pflegenden Disziplinen ein so vielgestaltiges Problem gefördert werden kann, und mehr denn je ist unsere ehrwürdige Schweizerische Naturforschende Gesellschaft dazu berufen, die so notwendigen wissenschaftlichen Verbindungen auch scheinbar weit auseinanderliegender Fachgebiete herzustellen und darüber hinaus die persönlichen, menschlichen und freundschaftlichen Beziehungen zu pflegen und zu beleben.

Unter diesem Leitmotiv erkläre ich die 136. Jahresversammlung für eröffnet.

# Aldosteron und andere Nebennierenrinden-Hormone

Von

A. WETTSTEIN

Das Forschungsgebiet der Nebennierenrinde (NNR), ihrer Inhalts- und Wirkstoffe hat heute einen solchen Umfang angenommen, daß es sachlich und historisch kaum noch von einem Einzelnen umfaßt werden kann. Sachlich wäre es hiebei von den verschiedensten Disziplinen aus zu beleuchten, vom Standpunkte des Anatomen, Physiologen und Pharmakologen, des organischen und Bio-Chemikers und nicht zuletzt des Klinikers. Historisch müßte man bei der Veröffentlichung von EUSTACHIUS («*De Renibus Libellus*», Venedig 1563) beginnen, in der erstmals Nebennieren (NN) als *glandulas renibus incumbentes* abgebildet wurden. Von hier bis zu einem neuzeitlichen mikroskopischen Schnitt durch die verschiedenen morphologischen Zonen der menschlichen NN ist ein weiter Weg. Auf einem solchen Schnitt würde man das Gebiet der Rinde mit ihren verschiedenen Zonen sehen, ferner das Mark, das in unserem Zusammenhang nicht interessiert. Schon bisher sprachen viele Befunde<sup>1</sup> dafür, daß vorwiegend die *zona fasciculata* der Rinde verantwortlich sei für die Produktion der sogenannten Glucocorticoid-Hormone, wie Hydrocortison, die z. *glomerulosa* speziell für diejenige der Mineralcorticoide, also Aldosteron. Diese Annahme wurde aber erst in den letzten Monaten direkt bewiesen<sup>2</sup>, nämlich durch aerobe Inkubation der einzelnen Gewebe tierischer NNR und physicochemische und biologische Analyse der entstandenen Corticoide.

Das Intervall von nahezu 400 Jahren zwischen den erst- und letztgenannten Befunden können wir hier natürlich nicht ausfüllen. Einige Schlaglichter müssen genügen, worauf wir uns dann eingehender der chemischen und biologischen Erforschung der NNR-Hormone in den vergangenen drei Jahren zuwenden wollen. Bei dieser Betrachtungsweise geschieht leider den klassischen Arbeiten Unrecht. Sie beginnen bereits im letzten Jahrhundert mit dem Nachweis der Notwendigkeit der NN für das menschliche und tierische Leben durch ADDISON und BROWN-SÉQUARD und führen zur Gewinnung wirksamer NNR-Extrakte um 1930 durch HARTMAN, ROGOFF sowie SWINGLE und zur Erkennung der Bedeutung der NN für den Elektrolytstoffwechsel durch LOEB. Ihren Höhepunkt erreichen sie in den folgenden zehn Jahren mit der Isolierung und Konstitutionsaufklärung einer ganzen Anzahl kristallisierter Steroide

aus NN-Extrakten durch WINTERSTEINER, KENDALL und insbesondere REICHSTEIN<sup>3</sup>. Bis heute sind so 33 Verbindungen beschrieben worden, die (neben Cholesterin) alle Klassen der Steroidhormone und ihrer Derivate umfassen, nämlich Oestron, Testosteron<sup>4</sup> und vier weitere Androsterinderivate und Progesteron sowie 25 Abkömmlinge davon. Von den letzteren erwiesen sich die meisten als physiologisch inaktiv, zu ihnen gehören aber auch die bereits in den dreißiger Jahren isolierten *sechs klassischen Hormone* mit typischer NNR-Wirkung (Abb. 1): Hydrocortison

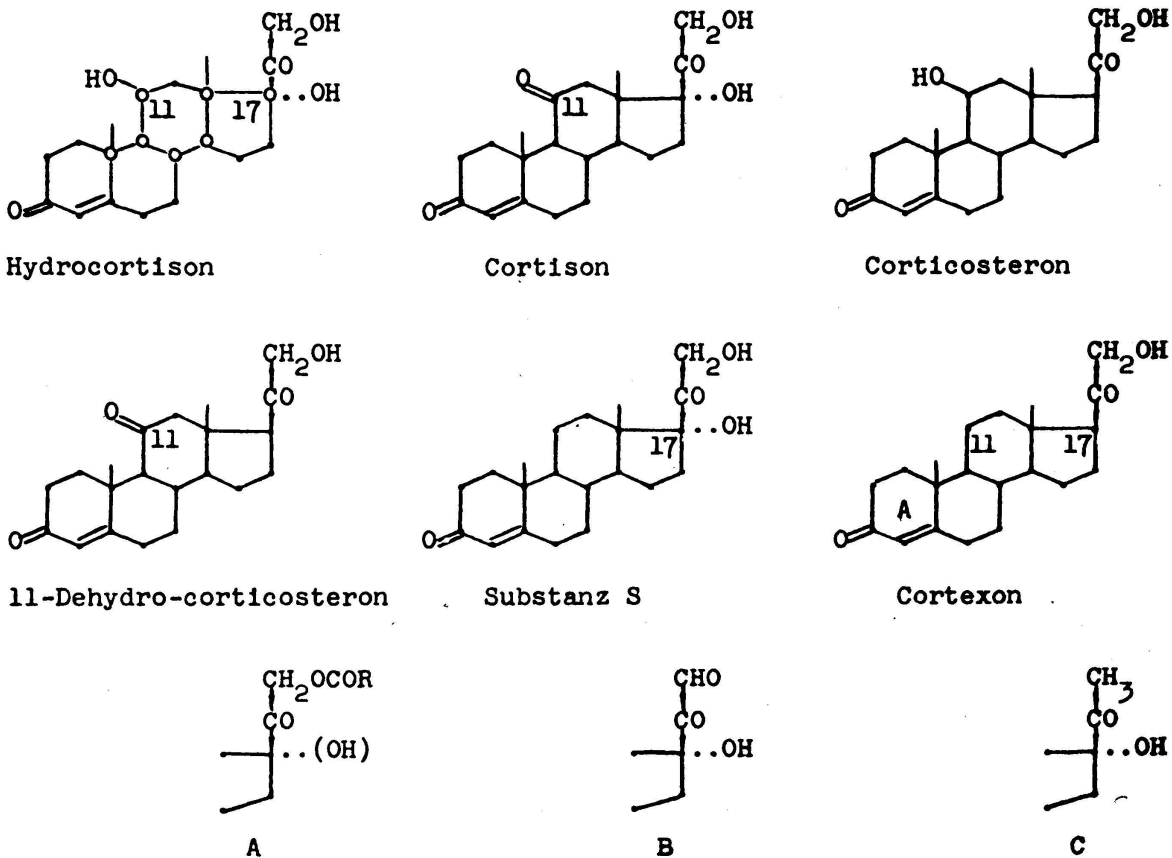


Abbildung 1

Die 6 klassischen Nebennierenrinden-Hormone und einige ihrer Abwandlungen

(Cortisol) und Corticosteron als hauptsächliche Sekretionsprodukte, ferner Cortison, 11-Dehydro-corticosteron, 17 $\alpha$ -Hydroxy-cortexon (Substanz S) sowie Cortexon (11-Desoxy-corticosteron). Vom Cortexon, das bereits die typische Ketolseitenkette und die  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigte Keto-Gruppe enthält, leiten sich die übrigen genannten NNR-Hormone dadurch ab, daß zusätzlich Hydroxylgruppen bzw. eine Oxogruppe eintreten.

Diese weiteren Substituenten entscheiden nun über den *Wirkungscharakter* der einzelnen Verbindungen. Sie sind (Abb.1), um bei der

eingangs erwähnten rohen Einteilung in Glucocorticoide und Mineralcorticoide zu bleiben, in der Reihenfolge abnehmender Glucocorticoid- bzw. zunehmender Mineralcorticoid-Eigenschaften abgebildet. Für die Glucocorticoide sind charakteristisch u. a. ihre Fähigkeit, die Umwandlung von Protein in Zucker zu befördern und damit langdauernde Muskelarbeit zu ermöglichen, die Nierenfunktion (Diurese) zu gewährleisten und allgemein entzündungswidrige und antiarthritische Wirkungen auszuüben. Demgemäß ergibt z. B. der repräsentative Test der Ablagerung

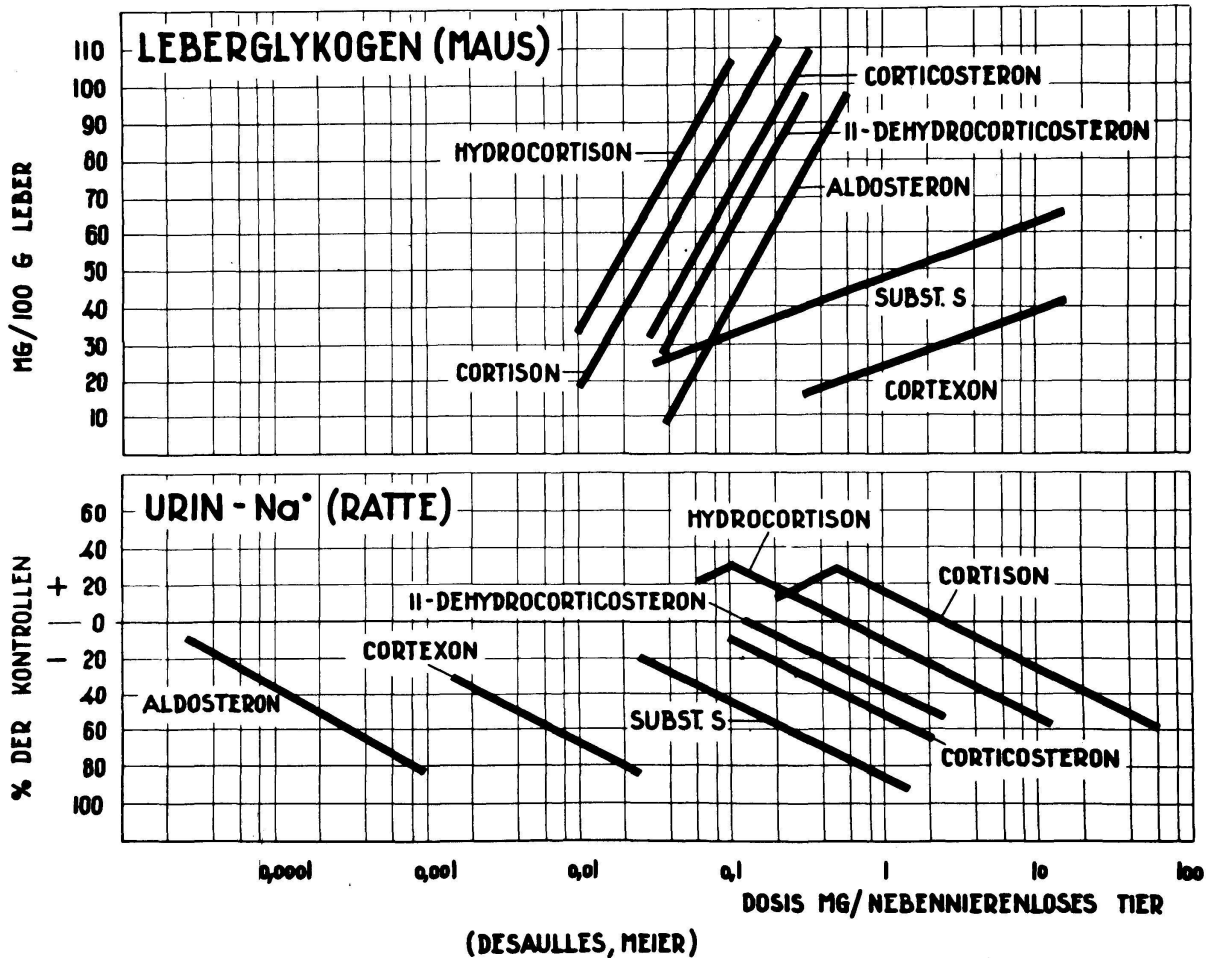


Abbildung 2

Glucocorticoid- und Mineralcorticoid-Aktivität der 6 klassischen Nebennierenrinden-Hormone und des Aldosterons

von Glykogen in der Leber (Abb. 2) die bekannte Tatsache, daß die Wirksamkeit vom Hydrocortison zum Cortexon sich kontinuierlich vermindert<sup>5</sup>. Als typisch für die Mineralcorticoide können u. a. gelten die Gewährleistung des Überlebens unter Erhaltung des Körpergewichts nach Ausfall der Nebennieren, ein Effekt, der insbesondere auf der Regulation des Elektrolytstoffwechsels (durch Na-Retention und K-Ausscheidung) und des Wasserhaushaltes beruht. In Abbildung 2 ist auch die charakteristische, stark verminderte Na-Ausscheidung insbesondere mit den Mineral-

corticoiden ersichtlich, während die hier viel weniger wirksamen Glucocorticoide in kleinen Dosen sogar eine Mehrausscheidung, übrigens auch von Wasser, bewirken. Der letzte Effekt scheint wesentlich durch herabgesetzte Ausschüttung von antidiuretischem Hormon aus dem Hypophysenhinterlappen bedingt. Sämtliche NNR-Hormone verursachen vermehrte K-Ausscheidung. Betrachtet man noch einmal die Formelbilder nur dieser klassischen Hormone, so scheinen die glucocorticoiden Eigenschaften vor allem durch das Vorliegen einer Sauerstofffunktion in 11-Stellung, in weit geringerem Maße durch eine Hydroxylgruppe in 17 $\alpha$ -Stellung bedingt, während das Fehlen dieser Substituenten, besonders am C-Atom 11, ausgesprochen mineralcorticoide Eigenschaften verleiht.

Die praktisch äußerst wichtigen Arbeiten über die *Teilsynthese* dieser Hormone aus anderen Naturstoffen und ihre *Totalsynthese* aus einfachsten chemischen Bausteinen fallen im wesentlichen in die Jahre 1937 bis 1952 und damit außerhalb unserer Betrachtung. Sie sind verknüpft mit den Namen REICHSTEIN, KENDALL, MIESCHER, PETERSON, SARETT, WOODWARD und anderen.

Die sehr zahlreichen Bemühungen zur *Abwandlung der Grundsubstanzen* haben zu recht interessanten Ergebnissen geführt (Übersichten s. <sup>6</sup>, <sup>7</sup>). Vorausgeschickt werden muß, daß sich an ihrem sterischen Aufbau ohne weitgehenden Verlust der typischen Wirkungen nichts ändern läßt. Allerdings sind von den z. B. beim Hydrocortison infolge der sieben asymmetrischen C-Atome (in Abb. 1 mit kleinen Ringen bezeichnet) möglichen 128 stereoisomeren Formen bisher nur einige wenige bekannt. Was die Seitenkette anbelangt, so führte die Veresterung (oder Glykosidierung) der endständigen Hydroxylgruppe zu Verbindungen (Abb. 1, A) mit therapeutisch besonders geeignetem Wirkungsablauf. Die Derivate (B) von Hydrocortison, Cortison und Substanz S, in denen diese primäre Carbinol- zur Aldehydgruppe oxydiert ist, besitzen noch ungefähr die gleiche Wirksamkeit wie die ursprünglichen Hormone. Ersetzt man umgekehrt in Substanz S diese endständige Hydroxylgruppe durch Wasserstoff, so erhält man eine ebenfalls in den NN vorkommende Verbindung (C = 17 $\alpha$ -Hydroxy-progesteron) mit schwacher, nur androgener Aktivität; analog geht Cortexon unter weitgehendem Verlust der lebenserhaltenden Wirkung in Progesteron, das genuine Hormon des Gelbkörpers, über. Reduktion der Ketogruppe in der Seitenkette oder im Ring sowie der Doppelbindung wirkt sich ebenfalls ungünstig aus.

In neuester Zeit hat sich nun gezeigt, daß die NN und die Nieren das Steroidgerüst auch in anderen als den «klassischen» Stellungen 11, 17 und 21 zu hydroxylieren vermögen, nämlich am C-Atom 6, 18 und 19 bzw. 16. Die Untersuchung von solchen *Derivaten mit zusätzlicher Hydroxylgruppe* (Übersicht s. <sup>6</sup>) wurde insbesondere dadurch erleichtert, daß auch Mikroorganismen solche Reaktionen herbeiführen. Allerdings gelang die Einführung der 6 $\alpha$ , 18- und 19-Hydroxylgruppe bis heute auf diesem Wege nicht, dafür diejenige einer ganzen Anzahl weiterer Hydroxylgruppen. Diese Umwandlungen, die eingehend auch bei uns

bearbeitet wurden<sup>8</sup>, s. a. <sup>9</sup>, erfolgen nach Methoden der aeroben Inkubation, wie sie ebenfalls zur Herstellung der Antibiotika dienen. Während aber die mikrobiologische Einführung der 11 $\alpha$ - oder 11 $\beta$ -Hydroxylgruppe zur technischen Produktion u. a. von Cortison und Hydrocortison von größter Bedeutung ist, haben die auf diese Weise gewonnenen übrigen, neuen Hydroxyderivate bisher eher enttäuscht, da sie bestenfalls einen Bruchteil der Wirksamkeit der Grundsubstanz aufweisen. Die interessante Oxygenierung in 18-Stellung wird im Zusammenhang mit der Biosynthese von Aldosteron noch zu besprechen sein.

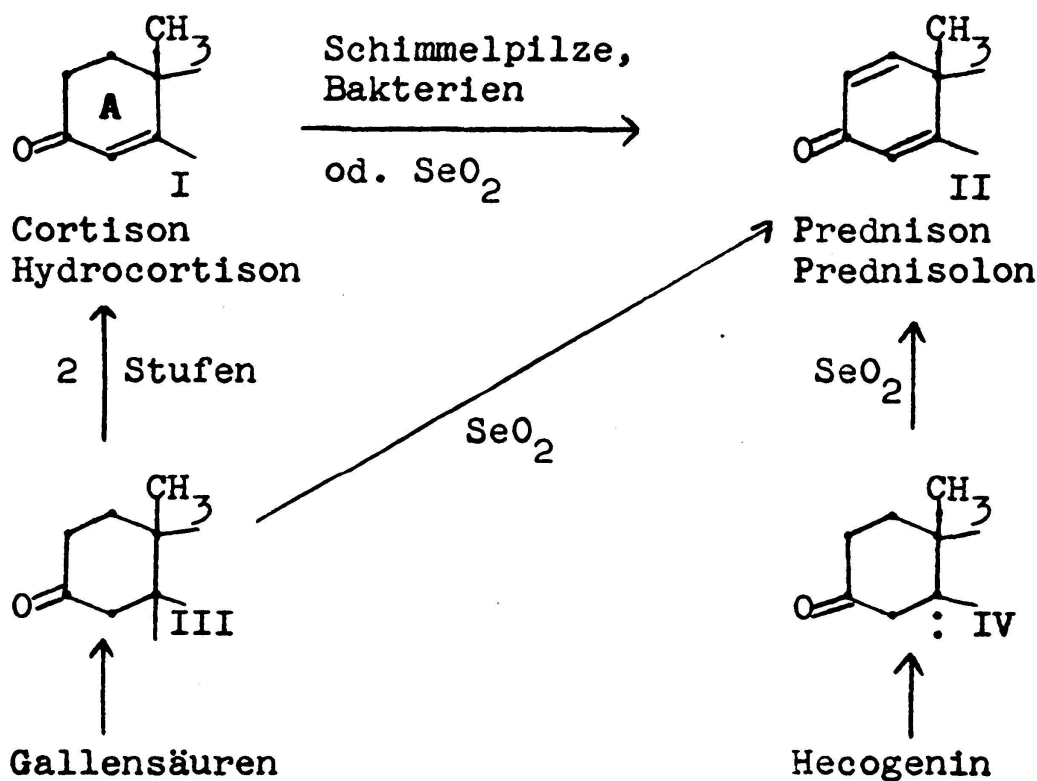


Abbildung 3

Herstellung von Prednison und Prednisolon (Teilformeln mit Ring A)

Die zurzeit therapeutisch wichtigsten neuen Verbindungen sind die 1955 von HERZOG und Mitarbeitern<sup>10</sup> beschriebenen Derivate von Cortison und Hydrocortison (Abb.3, Teilformel I), das *Prednison* und *Prednisolon* (II). Sie enthalten in 1-Stellung des Ringes A eine zusätzliche Doppelbindung. Die Einführung derselben kann auf eine von uns angegebene Weise<sup>11</sup> durch Dehydrierung mittels Schimmelpilzen erfolgen, nach anderen Arbeiten<sup>12</sup> mittels Bakterien. Kürzlich haben nun wir sowie holländische Autoren in der Einwirkung von Selendioxyd<sup>13</sup> ein äußerst einfaches chemisches Verfahren für diesen Zweck gefunden. Es gestattet in *einer* Reaktion die zweite Doppelbindung in die Verbindungen I einzuführen. Geht man aber von den gesättigten Ausgangsstoffen III oder IV aus, wie sie z. B. aus Gallensäuren oder dem Sisal-Abfallprodukt Heco-

genin erhältlich sind, so werden sogar beide Doppelbindungen zugleich eingeführt. Auf diese Weise stellten wir nicht nur Prednison und Prednisolon, sondern auch eine Reihe anderer interessanter *1-Dehydro-Hormone* her. Prednison scheint im Organismus nicht in Cortison zurückverwandelt zu werden<sup>14</sup>; neuerdings<sup>15</sup> wurde dagegen *in vivo* 1-Dehydrierung von Progesteron<sup>11</sup> (unter Seitenkettenabbau) beobachtet.

Die charakteristischen biologischen Eigenschaften (vgl. u. a.<sup>16</sup>) einiger 1-Dehydro-Hormone sind aus Abbildung 4 ersichtlich<sup>5</sup>: Einführung der zusätzlichen Doppelbindung in Corticosteron bis Hydrocortison be-

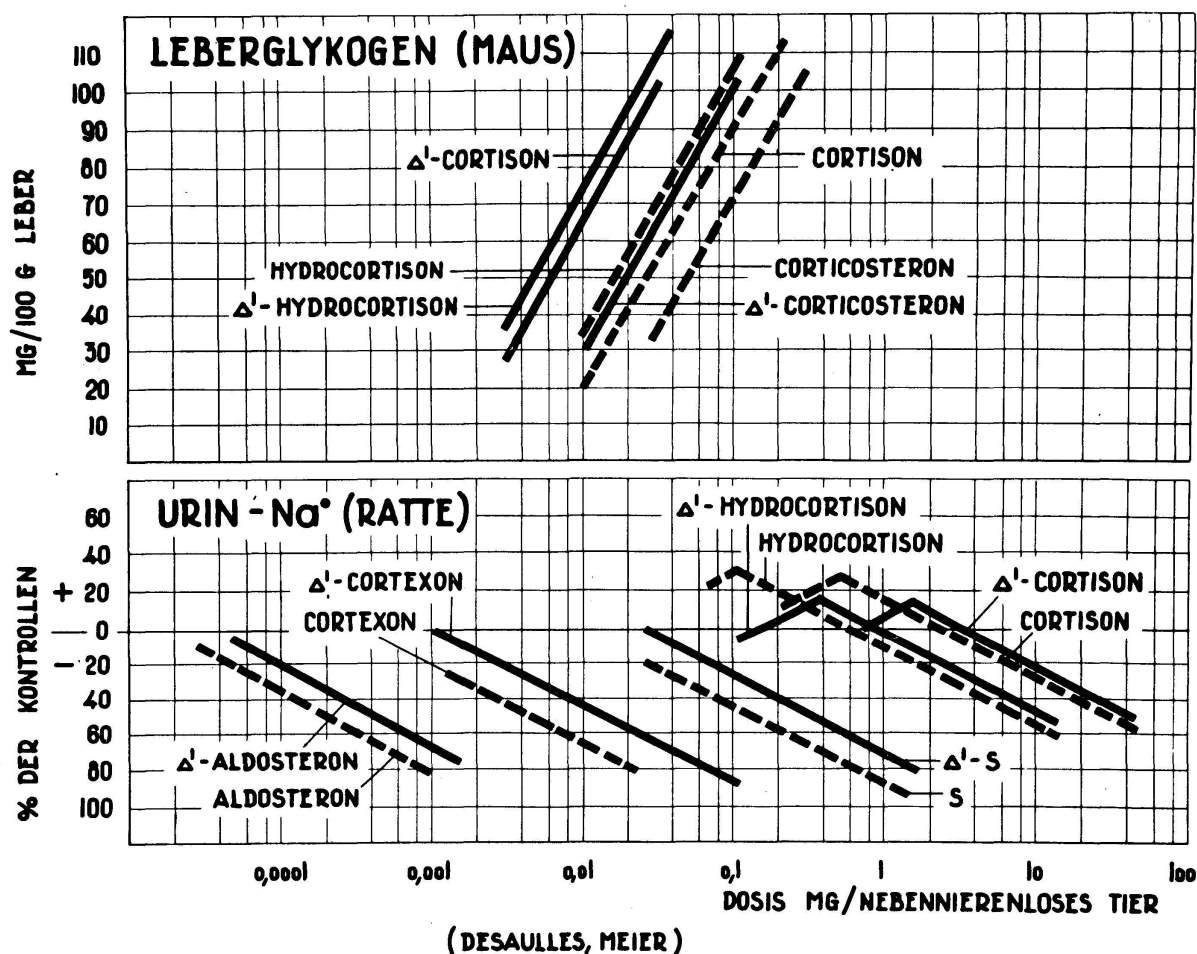
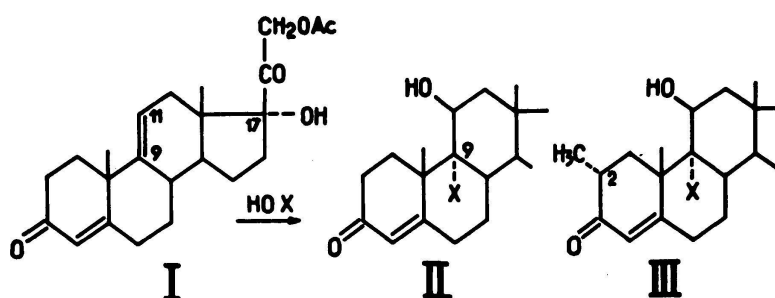


Abbildung 4

Glucocorticoid- und Mineralcorticoid-Aktivität von 1-Dehydro-Hormonen

wirkt eine Erhöhung der Leberglykogen ablagernden Wirksamkeit auf das Drei- bis Fünffache; die ausgezogenen Kurven sind gegenüber den gestrichelten alle nach links verschoben. Gleichzeitig nimmt die Na-retinierende Wirkung auf zirka die Hälfte bis ein Drittel ab, übrigens auch bei Substanz S, Cortexon und Aldosteron; die ausgezogenen Kurven sind hier alle nach rechts verschoben. Die vielen weiteren experimentellen Befunde zeigen ebenfalls, daß beim Übergang z. B. vom Cortison zum Prednison eine absolute und relative Verstärkung der glucocorticoiden Eigenschaften eintritt. Zahlreiche klinische Arbeiten (s. z. B. <sup>17</sup>) bestätigen dies, indem Prednison sich u. a. in antirheumatischer, antiphlogisti-

scher und antiallergischer Hinsicht als wirksamer erwies als Cortison und zu weniger Nebenwirkungen von Seite des Elektrolyt- und Wasser-Stoffwechsels Anlaß gab. 1-Dehydrocortexon<sup>11</sup> zeigte etwas geringere Überlebenswirkung als Cortexon<sup>18</sup>. Bei Einführung von zusätzlichen Doppelbindungen in anderer Stellung der NNR-Hormone wurde bisher keine Erhöhung des glucocorticoiden Effektes beobachtet; immerhin waren die 11,12- und 9,11-Dehydro-cortexone ungefähr so wirksam wie Cortexon im Überlebenstest (Lit. in<sup>6</sup>). Der Prednison entsprechende 21-Aldehyd erwies sich als wirksames Glucocorticoid<sup>19</sup>. SPERO und Mitarbeiter<sup>19a</sup> er-



9α-SUBSTITUENT X =	LEBER-GLYKOGEN (CORTISON-ACETAT-1)	Na-RETENTION (CORTEXON-ACETAT-1)
IN II:(a) F	11	2-5
(b) Cl	5	11
(c) F (-17α-OH)	3-5	15-30
IN III:(a) H	10	2,6
(b) F	38	54
(c) H (-11-OH)	?	909

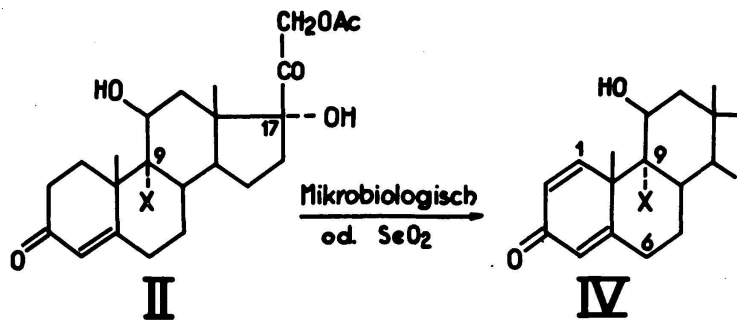
**9α-HALOGENIERTE UND 2α-METHYL -  
HYDROCORTISON - DERIVATE**

Abbildung 5

hielten neuerdings bei Einführung einer 6α-Methylgruppe in Hydrocortison oder Prednisolon Derivate, welche oral verabreicht im Rattentest bis 16mal höhere Leberglykogen-Wirksamkeit aufwiesen als Hydrocortison und keine Salzretention verursachten.

Vom Acetat der 9,11-dehydrierten Substanz S (Abb.5, I), einer Verbindung, die man leicht durch mikrobiologische Hydroxylierung von S in 11-Stellung und anschließende Wasserabspaltung gewinnen kann (Lit. in<sup>6</sup>), leitet sich nun eine weitere Gruppe therapeutisch interessanter Substanzen ab. Bereits 1953 beschrieben FRIED und SABO<sup>20</sup> Anlagerungsprodukte von unterhalogenigen Säuren an die 9,11-Doppelbindung, die 9α-halogenierte Derivate von Hydrocortison darstellen und ursprünglich als Zwischenprodukte für die Synthese des letzteren gedacht waren. Überraschenderweise zeigten die Verbindungen mit den kleinen Halogenatomen Fluor und Chlor (IIa, b) in zahlreichen Untersuchungen (u. a.

<sup>9, 21</sup>) wesentlich höhere Glucocorticoid-Wirkungen als die Grundsubstanzen (z. B. 9 $\alpha$ -Fluor-Derivat, IIa, 11mal mehr Leberglykogen ablagernd als Cortison-acetat). Ihre Aktivität auf den Elektrolyt-Stoffwechsel (s. Kolonne rechts) erwies sich aber unverhältnismäßig viel stärker gesteigert und übertraf damit sogar diejenige des damals höchstwirksamen Cortexon-acetat erheblich. Wegen dieses Wirkungsverhältnisses wird die wichtigste Verbindung dieser Reihe, das 9 $\alpha$ -Fluor-hydrocortison (IIa) im allgemeinen klinisch<sup>22</sup> nur lokal und nicht allgemein appliziert. Das 9 $\alpha$ -Fluor-corticosteron (IIc) zeigt eine weitere Verschiebung in Richtung auf überwiegende Elektrolytwirkung.



9 $\alpha$ -SUBSTITUENT X =	LEBER-GLYKOGEN (CORTISON-ACETAT-1)	Na-RETENTION (CORTEXON-ACETAT-1)
IN II:(a) F	11	2-5
IN IV:(a) F	25-50	2-5
(b) F (-21-OH)	4	< 0,1
(c) F (+ $\Delta^6$ )	5	20-30

**1-DEHYDRO-9 $\alpha$ -HALOGEN-HYDROCORTISON-  
DERIVATE**

Abbildung 6

Vor kurzem konnten HOGG und Mitarbeiter<sup>23</sup> zeigen, daß eine Substanz mit ähnlichem biologischem Spektrum<sup>24</sup> und der Wirkungsintensität von Fluorhydrocortison erhalten wird, wenn man in Hydrocortison anstelle des 9 $\alpha$ -Fluoratoms eine 2 $\alpha$ -Methylgruppe einführt (IIIa). Kombinierten sie die 2 $\alpha$ -Methylgruppe mit dem 9 $\alpha$ -Fluoratom, so resultierte eine Verbindung (IIIb), die bei weiter verstärkter Wirkung im Leberglykogen - aber nicht in anderen Glucocorticoid-Testen eine außerordentlich hohe Mineralcorticoid-Wirksamkeit (ca. 54mal Cortexon-acetat) besaß. Hinsichtlich Na-Retention scheint sie damit sogar dem Aldosteron etwas überlegen, wirkt aber auch wesentlich mehr K-diuretisch als letzteres. Die Befunde mit 2 $\alpha$ -Methyl-cortexon (IIIc) wie auch mit 2 $\alpha$ -Methyl-cortison zeigen, daß die Einführung der Methylgruppe in Abwesenheit des 11 $\beta$ -Hydroxyls keine Steigerung, sondern einen Abfall der mineralcorticoiden Eigenschaften hervorruft.

Für die therapeutisch so wichtigen Glucocorticoideffekte steht eine andere Kombination von Prinzipien zur Wirkungssteigerung im Vordergrund, diejenige des *9 $\alpha$ -Fluoratoms mit der Doppelbindung in 1-Stellung* (Abb. 6). Sie wurde 1955 von einer ganzen Reihe von Arbeitskreisen, darunter dem unseren, beschrieben<sup>25</sup>. Auch hier läßt sich mit Vorteil unsere Selenoxyd-Dehydrierungsmethode<sup>13</sup> verwenden. Das 1-Dehydro-9 $\alpha$ -fluor-hydrocortison-acetat (IVa) zeigt in der Tat die höchste bisher beobachtete Glucocorticoid-Wirkung, während seine Na-retinierende Wirksamkeit derjenigen des Ausgangsmaterials entspricht. Das analoge Progesteronderivat (IVb) weist eine sogar noch günstigere Relation auf, allerdings bei absolut wesentlich niedrigeren Aktivitäten. Soeben beschreiben BERNSTEIN und Mitarb.<sup>25a</sup> 16 $\alpha$ -Acetoxy-Derivate von IIa sowie IVa, die bei leicht verminderter Glykogen-Aktivität praktisch keine Na-Retention mehr bewirken. Eintritt einer dritten Doppelbindung, in 6-Stellung von IVa, wobei man Verbindung IVc erhält, führt zu einer Umkehr der Wirkungsqualitäten.

Die interessante Frage, auf welche Weise die beschriebenen Umwandlungen die biologische Wirksamkeit der genuinen Hormone erhöhen, läßt sich heute nur ganz unvollständig beantworten. Sie hängt eng mit der Aufklärung der praktisch noch unbekanntem biochemischen Mechanismen zusammen, die den Wirkungseintritt bei den Grundsubstanzen bedingen. Die genannten chemischen Modifikationen dürften Elektronenverschiebungen und damit Veränderungen in der Reaktionsfähigkeit spezifischer benachbarter Gruppen, insbesondere des Hydroxyls an C-11 und der angulären Methylgruppe an C-10 (vgl. Wirkung der 19-Norsteroiden), herbeiführen. In unseren totalsynthetischen Reihen konnten wir gelegentlich ganz frappante Erhöhung der Reaktionsfähigkeit bei geeigneter Substitution, selbst in nicht unmittelbarer Nachbarstellung beobachten. Für die 9 $\alpha$ -halogenierten Derivate ist übrigens verlangsamte enzymatische Inaktivierung und Ausscheidung im Organismus und damit protrahierte Wirkung nachgewiesen worden (LIDDLE<sup>24</sup>).

Damit kommen wir nun zu neuen, genuinen Hormonen aus der NNR, unter ihnen als weitaus wichtigstem zum *Aldosteron*. Seine Bearbeitung ist in einem wesentlichen Teil hier in Basel erfolgt (Übersichten s. 6, 7, 26). Wie eingangs bemerkt, war die Isolierung der klassischen NN-Wirkstoffe anfangs der vierziger Jahre abgeschlossen. Nach Abtrennung dieser Kristallisate verblieb aber eine sog. «amorphe Fraktion». Von den verschiedenen Forschergruppen wurde sie übereinstimmend in den Überlebens- und Erhaltungstesten als nahezu so wirksam oder viel aktiver als die bekannten Hormone befunden. Insbesondere ergab sich, daß ihre Effekte auch qualitativ nicht durchwegs identisch waren mit denjenigen des damals höchstwirksamen Mineralcorticoids Cortexon. Die Frage, ob diese Restwirkung dem Synergismus mehrerer bekannter Hormone oder dem Vorliegen neuer Wirkstoffe zuzuschreiben sei, blieb allerdings unbeantwortet. So findet sich noch 1949 in der Literatur das Diskussionsvotum eines bekannten Forschers, der ausrief: «Ich hoffte, die amorphe Fraktion würde endlich begraben.»

Die Wiedererweckung der Problemstellung erfolgte prompt. Ab 1950 publizierte LUETSCHER in den USA eine Reihe von Arbeiten über einen Na-retinierenden Faktor aus Urin, und zwei Jahre später berichteten SIMPSON und TAIT aus England über eine NN-Fraktion mit ähnlichen biologischen Eigenschaften. Unter Verwendung einer Testmethode mit radioaktiven Alkali-Isotopen fanden sie bei der Auftrennung von NN-Extrakten im Papierchromatogramm, daß die mit Cortison laufende Bande sehr hohe biologische Aktivität aufwies, viel höher, als wenn sie ausschließlich aus Cortison bestanden hätte. Daraus schlossen sie auf das Vorliegen eines *neuen* Hormons, das sie provisorisch Elektrocortin nann-

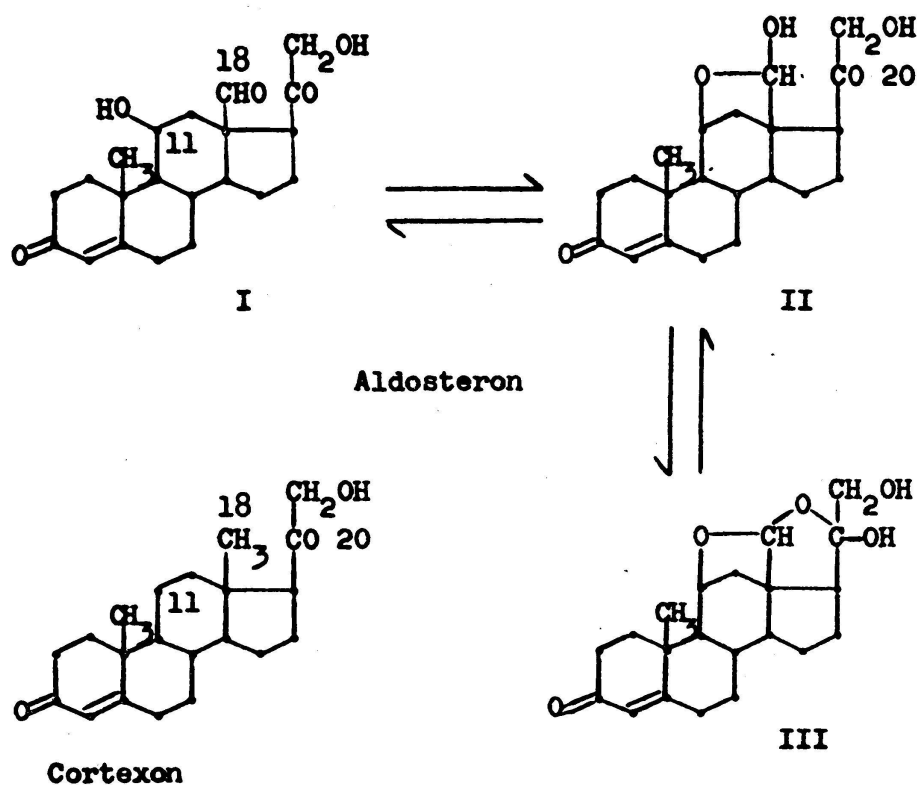


Abbildung 7

ten. Bereits 1953 gelang dann Prof. REICHSTEIN, in Zusammenarbeit mit den britischen Forschern und mit unserer Gruppe von der CIBA, die *Isolierung* dieses Hormons, später Aldosteron genannt, in kristalliner Form<sup>27</sup>. In den vielen seither durchgeführten Aufarbeitungen sind pro Tonne Rinder- bzw. Schweine-NN 44 bis 140 mg kristallines Aldosteron erhalten worden, wobei also eine Anreicherung auf zirka das Zwanzig-millionenfache notwendig war. Diese Befunde konnten durch zwei unabhängig arbeitende amerikanische Forschergruppen, diejenigen von MATTOX und MASON und von SARETT, bestätigt werden. Schließlich gelang uns mit LUETSCHER und NEHER<sup>28</sup> die Isolierung des bei gewissen Erkrankungen im Urin vermehrt auftretenden Na-retinierenden Faktors in kri-

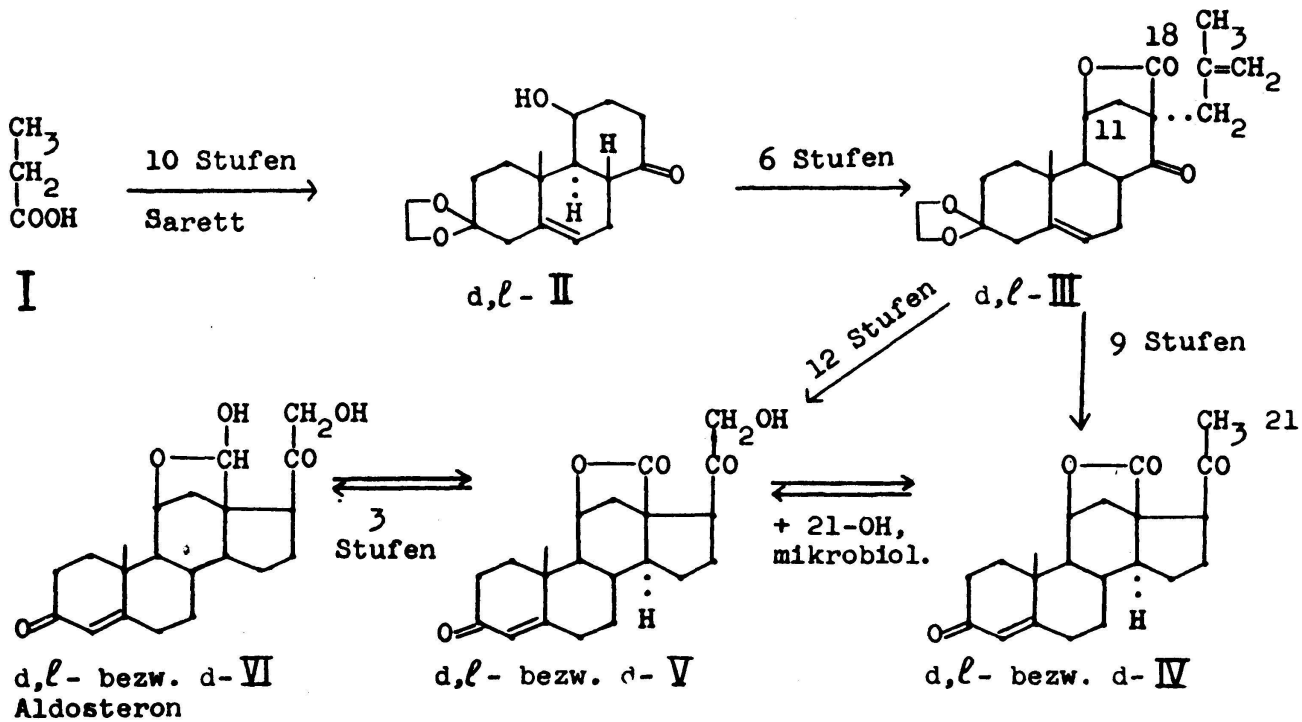
stalliner Form und mit LLAURADO und NEHER<sup>29</sup> sein eindeutiger chemischer Nachweis im Harn nach Operationen: Er erwies sich als identisch mit Aldosteron aus NN.

Das Rätselraten über die *chemische Konstitution* des neuen Hormons (Abb. 7), von dem vorerst nur 22 mg zur Verfügung standen, fand schon 1954 seinen Abschluß, indem Prof. REICHSTEIN mit unserer englisch-schweizerischen Arbeitsgemeinschaft<sup>30</sup> Formel I bzw. II bewies. Es handelt sich also auch hier um ein Steroid, aber nicht, wie von anderer Seite vermutet, um ein monohydroxyliertes, sondern um ein dioxygeniertes Cortexon. In Cortexon ist dabei, wie übrigens schon im Corticosteron und Hydrocortison, die  $11\beta$ -Hydroxylgruppe eingetreten; ferner liegt, und zwar erstmals bei genuinen Steroidhormonen, das auch sonst bei Naturstoffen nur ganz ausnahmsweise substituierte C-Atom 18 in Form einer Aldehydgruppe vor. Deshalb wurde das neue Hormon jetzt Aldosteron benannt. Es kann als 18-Oxo-corticosteron (I) aufgefaßt werden, das in Lösung vorzugsweise als Cyclohemiacetal II reagiert oder, wie SARETT<sup>31</sup> nachwies, sogar als dessen Halbketal mit der Carbonylgruppe 20 (III).

Der Konstitutionsbeweis des Aldosterons<sup>30</sup> beruhte insbesondere auf seiner Überführung in zwei Arten von  $\gamma$ -Lactonen, einerseits  $18 \rightarrow 11$ , andererseits  $20 \rightarrow 18$ , und Reduktion der potentiellen Aldehydgruppe in letzterem zur Methylgruppe. Danach war die Identifizierung mit einem bekannten Ätiosäure-Ester möglich.

In Kenntnis dieser Formeln schrieb FINCH aus Sir Robert Robinson's Institut in einem Übersichtsreferat, daß die Aussichten für eine Synthese von Aldosteron schlecht seien. Dies war kein Grund für uns, sie nicht wenigstens zu versuchen. Bei den großen gemeinsamen Anstrengungen von Prof. REICHSTEIN'S Gruppe in Basel, von Prof. PRELOG und Mitarbeitern in Zürich, der N.V. Organon in Oss sowie der CIBA in Basel stellte sich, mit einigem Glück, der Erfolg zuerst beim letztgenannten Arbeitsteam ein: Vor einem Jahr konnten wir so mit SCHMIDLIN, ANNER und BILLETER<sup>32</sup> als Resultat ausgedehnter Untersuchungen, bei denen mehrere hundert neue Verbindungen hergestellt wurden, über die *Totalsynthese* des Aldosterons berichten (Abb. 8). Sie führt von Propionsäure (I) in 10 bereits früher von SARETT durchgeführten Stufen zur trizyklischen Verbindung II. Die Schwierigkeiten der weiteren Synthese liegen, neben den stereochemischen Problemen, besonders in der Einführung und der Aufrechterhaltung über viele Reaktionen von einer Sauerstofffunktion am späteren C-Atom 18, welche starke Tendenz zeigt, mit andern Substituenten unerwünschte Ringbildungen einzugehen. Diese Eigenschaft wurde positiv ausgewertet, indem wir zuerst ein entsprechend substituiertes  $\gamma$ -Lacton ( $18 \rightarrow 11$ ) der Formel III herstellten und es fast bis zum Schluß beibehielten. Dies brachte den Vorteil, daß durchwegs gut kristallisierende Substanzen resultierten, in denen die Anwesenheit der unveränderten Lactongruppe neben den andern Substituenten jederzeit durch IR-Spektren sichergestellt werden konnte. Ohne laufende Aufnahme solcher Spektren und ohne papierchromatographische Kontrolle wäre

die äußerst komplizierte Synthese ganz undenkbar gewesen. Auf weitere Einzelheiten kann ich hier nicht eingehen und möchte lediglich feststellen, daß nach insgesamt über 30 Reaktionen, davon mehr als 20 neuen Stufen, tatsächlich *razemisches Aldosteron* (VI) erhalten wurde. Dabei war die Möglichkeit gegeben, die *razemischen Zwischenprodukte* IV und V mit den entsprechenden, von Prof. REICHSTEIN<sup>33</sup> aus natürlichem *d*-Aldosteron (rückwärts) hergestellten optisch aktiven *d*-Verbindungen zu vergleichen.

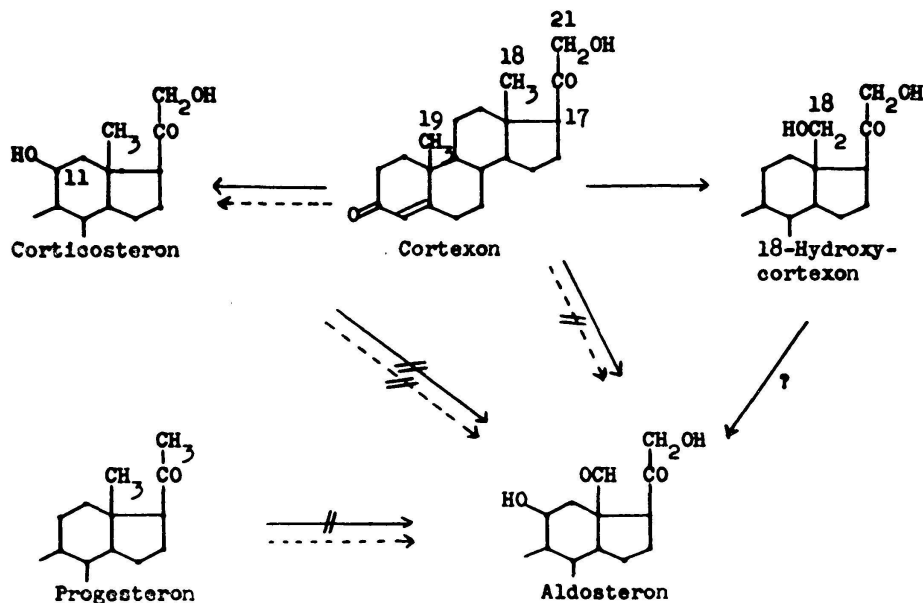


**Totalsynthese von Aldosteron**

Abbildung 8

Schließlich fanden wir mit VISCHER und SCHMIDLIN<sup>34</sup>, daß bei der früher erwähnten mikrobiologischen 21-Hydroxylierung<sup>35</sup>, angewandt auf das *razemische* Methylketon IV, nur der natürliche *d*-Antipode angegriffen wird. Die optisch spezifisch verlaufende mikrobiologische Umsetzung von *d,l*-IV in *d*-V bewirkte also außer Hydroxylierung auch *Razematspaltung*. Da *d*-V bereits früher von REICHSTEIN<sup>33</sup> in *d*-Aldosteron zurückverwandelt worden war, stellte die neuartige Reaktion die noch fehlende letzte Stufe in der Synthese des natürlichen *d*-Aldosterons dar. Diese *Razematspaltung* wurde inzwischen auch auf chemischem Wege durchgeführt. Ferner hat die Arbeitsgruppe REICHSTEIN<sup>36</sup> einen weiteren Weg von *d,l*-II zu *d,l*-V aufgezeigt, diejenige von Organon<sup>37</sup> über ein neues trizyklisches Zwischenprodukt berichtet.

Erlauben Sie mir nun einige Worte über die *Biosynthese* des Aldosterons aus einfacheren Pregnanverbindungen. Die Untersuchungen von HAINES, DORFMAN, SAMUELS u. a. an den klassischen NNR-Hormonen hatten gezeigt, daß die Einführung der für die biologische Wirksamkeit ausschlaggebenden Hydroxylgruppen vorzugsweise in der Reihenfolge 17-, 21- und 11-Stellung erfolgt. Wir stellten uns mit KAHNT und NEHER zuerst die Aufgabe, die geringen aus NN erhältlichen Aldosteronmengen zu erhöhen. Durch aerobe Inkubation von Homogenaten von Rinder-NN unter Zugabe von Säuren des KREBS-Zyklus, wie Brenztrauben-, Zitronen-,



Biosynthese von Aldosteron

—————> Inkubation mit NN-Homogenaten; Oxygenierung in 21-, 18- und 11-Stellung.  
 - - - - -> Perfusion durch isolierte NN: Oxygenierung in 18-, 21- und 11-Stellung ?

Abbildung 9

Fumar- oder Maleinsäure sowie von ATP wurden in der Tat bis 19mal höhere Aldosteronausbeuten (zirka 1,1 mg pro kg NN\*) erhalten<sup>38</sup>, verglichen mit denjenigen aus nichtinkubierten NN-Homogenaten. Hierauf suchten wir nach den natürlichen Vorstufen, die hier offenbar in Aldosteron umgewandelt worden waren (Abb. 9). Von den verschiedenen bei der Inkubation zugesetzten Steroiden vermochte Cortexon, nicht aber z. B. Progesteron oder Corticosteron (das aus Cortexon als Hauptprodukt entsteht) die Aldosteronbildung eindeutig zu erhöhen, auf über 3 mg pro kg NN. Diese Umwandlung wurde durch Überführung von radioaktivem Cortexon in signiertes Aldosteron sichergestellt<sup>40</sup>, verlief allerdings in sehr geringer Ausbeute (0,79%), bezogen auf das eingesetzte Cortexon. Damit kommt man zur Auffassung, daß Cortexon wohl *eine*, aber nicht die einzige

\* Etwa fünfmal größere Mengen erhielten kürzlich Giroud und Mitarb.<sup>39</sup> bei der Inkubation von Ratten-NN.

natürliche Vorstufe für Aldosteron in den NN darstellt. Soweit diese Biosynthese *in vitro* über Cortexon führt, erfolgen die Oxygenierungen offensichtlich in der Reihenfolge 21-, 18- und 11-Stellung. Daß im Cortexon tatsächlich eine primäre 18-Hydroxylierung stattfinden kann, bewiesen wir<sup>41</sup> schließlich durch Isolierung dieses kristallinen Reaktionsproduktes, neben viel 19-Hydroxycortexon, bei der aeroben Inkubation von Cortexon mit NN-Homogenaten. Kürzlich haben DORFMAN und Mitarbeiter<sup>42</sup> mögliche Vorstufen von Aldosteron durch isolierte Kalbs-NN perfundiert. Die erhaltenen Produkte wurden allerdings teilweise unzureichend papierchromatographisch gereinigt und lediglich biologisch testiert. Corticosteron ergab auch in diesen Versuchen keine Vermehrung von Na-retinierender Substanz, während im Gegensatz zu unseren Befunden Progesteron diese erhöhte, Cortexon sogar zur Bildung eines Na-diuretischen Faktors führte. Diese Resultate legen weitere Biosynthesewege nahe, z. B. einen solchen, der vom Progesteron unter Oxygenierung in 18-, 21- und 11-Stellung zum Aldosteron führt.

Über die *biologischen Wirkungen* des Aldosterons, insbesondere an adrenaletomierten Tieren, erschienen, trotz den bisher sehr beschränkten Substanzmengen, bereits eine große Anzahl von Publikationen. Ich kann sie hier nur kurz streifen und muß im weiteren auf entsprechende Übersichten verweisen<sup>7, 43, 44, 45, 46</sup>. Wichtige Arbeiten sind auch auf diesem Gebiet in den CIBA-Laboratorien durchgeführt worden. Aldosteron ist danach das auf den Elektrolytstoffwechsel weitaus wirksamste genuine NNR-Hormon: Den Quotienten der Na/K-Ausscheidung erniedrigt es 100- bis 120mal stärker als Cortexon; hinsichtlich Na-Retention allein ist es 25- bis 30mal aktiver als Cortexon (vgl. Abb. 2). Ungefähr dieselbe relative Wirksamkeit, anders ausgedrückt die 500fache von Cortison, entfaltet es im Erhaltungstest am Hund, der mit 1 bis 2  $\gamma$  Aldosteron pro Kilogramm Körpergewicht im Kompensationszustand gehalten werden kann. K-ausscheidend wirkt es ebenfalls wesentlich, wenn auch nur noch 5mal stärker als Cortexon, wird also in diesem praktisch meist unerwünschten Effekt vom synthetischen 2 $\alpha$ -Methyl-fluorhydrocortison stark übertroffen. Mit den zur Lebenserhaltung notwendigen Dosen Aldosteron ändert sich die Wasserausscheidung praktisch nicht. Der Blutdruck und der entzündungshemmende Effekt von Hydrocortison wird durch Aldosteron, trotz der relativ viel höheren Elektrolytwirkung, quantitativ nicht stärker beeinflußt als von Cortexon.

Aldosteron bewirkt neben den genannten auch starke, durch die Anwesenheit der 11 $\beta$ -Hydroxylgruppe bedingte Glucocorticoideffekte. Im Leberglykogentest z. B. (vgl. Abb. 2) ist es ebenfalls etwa 30mal aktiver als Cortexon und erreicht damit immerhin einen Drittel bis einen Fünftel der Wirksamkeit von Cortison, wobei es den steilen Gradienten der Glucocorticoide, nicht den flachen der Mineralcorticoide aufweist. Eine ähnliche Wirkungsrelation gegenüber Cortison ergibt sich auch hinsichtlich Eosinopenie und Antagonismus zum adrenocorticotropen Hypophysenhormon (normale Ratte), dagegen nicht zum antidiuretischen Hormon. Die Diurese nach Wasserbelastung der adrenaletomierten Ratte, nicht

aber des Hundes, vermag Aldosteron sogar in denselben Dosen aufrechtzuerhalten wie Hydrocortison, ebenso die Nierenfunktion (glomeruläre Filtration). Im Kältestreßtest besitzt Aldosteron ungefähr die gleiche Wirksamkeit wie Cortison. Die Elektrolytpermeabilität des Diaphragmas erhöht es nach VERZAR mindestens 10mal stärker als Hydrocortison.

Wenn man Aldosteron schlechthin als Mineralcorticoid bezeichnet, so ist dies also nur deshalb zulässig, weil sein Na-retinierender Effekt gegenüber der absolut recht erheblichen Glucocorticoidwirksamkeit stark hervortritt. Im übrigen unterscheiden sich die meisten seiner Wirkungen quantitativ von denjenigen des Cortexons, einige (z. B. die lokale Stimulierung des Fremdkörpergranuloms, MEIER) auch qualitativ.

Die heute vorliegenden, preliminären *klinischen Resultate* mit Aldosteron entsprechen nach MACH, KEKWICK, PRUNTY, SOFFER, THORN, HENCH u. a. (vgl. <sup>46</sup>, <sup>50</sup>) im wesentlichen den tierexperimentellen Befunden. Beim ADDISON-Patienten ist, insbesondere zur Kontrolle der Elektrolytstörungen und der Asthenie, eine tägliche Erhaltungsdosis von nur 0,1 bis 0,2 mg erforderlich, gegenüber dem 20- bis 30fachen an Cortexon-acetat. Außer physiologischer Na-Retention und K-Ausscheidung tritt dabei eine Normalisierung des Blutdrucks, aber keine Hypertension ein. Wasserretention (Ödeme) beobachtet man nur mit hohen Dosen und unter Kochsalzgaben. Eine antirheumatische Wirkung war bis 1 mg täglich nicht feststellbar; ob man umgekehrt prophlogistische Effekte im Sinne SELYES Theorie des Adaptationssyndroms annehmen darf, ist zweifelhaft. Abschließend muß man sagen, daß, obschon viele Befunde über die Wirkungen des Aldosterons in normalen, physiologischen Dosen vorliegen, unsere Kenntnisse über seine pharmakologischen Effekte bei Überdosierung noch recht lückenhaft sind. Anscheinend besitzt es eine größere therapeutische Breite als Cortexon.

Im Zusammenhang mit gewissen Krankheitsbildern hat in letzter Zeit die *Bestimmung von Aldosteron* in den NN, gelegentlich im Speichel und insbesondere im Urin erhebliche Bedeutung erlangt. Dabei wird den biologischen Bestimmungen meist eine physicochemische Methode vorgezogen, z. B. diejenige, die wir mit NEHER<sup>47</sup> ausgearbeitet haben. Sie beruht auf saurer Hydrolyse, Extraktion, Papierchromatographie in zwei verschiedenen Lösungsmittelsystemen und Nachweis durch eine Kombination von Farbreaktionen. Es ergeben sich so beim Menschen folgende Befunde (Abb. 10, weitere Tabellen s. <sup>7</sup>, <sup>26</sup>): Der Gehalt der NN, die ohnehin nur nach Operation zur Verfügung stehen, scheint nicht allzuviel auszusagen über deren Produktivität und ist nur bei Tumoren stark erhöht. Im Gegensatz dazu geben die Urinwerte zweifellos ein brauchbares Abbild der pro Zeiteinheit gebildeten Aldosteronmenge (das allerdings wegen des bei gewissen Erkrankungen veränderten Metabolismus vorsichtig zu bewerten ist). Schon bei Gesunden<sup>48</sup> läßt sich unter Na-Entzug, K-Belastung oder bei Wasserverlust (Schwitzen, Diurese) erhöhte Ausscheidung feststellen. VENNING fand bei einem Vortragenden während eines Kongresses einen zehnmal höheren Wert als vorher; diesen Streß darf man anscheinend etwa einem operativen Trauma (LLAURADO)

Abbildung 10

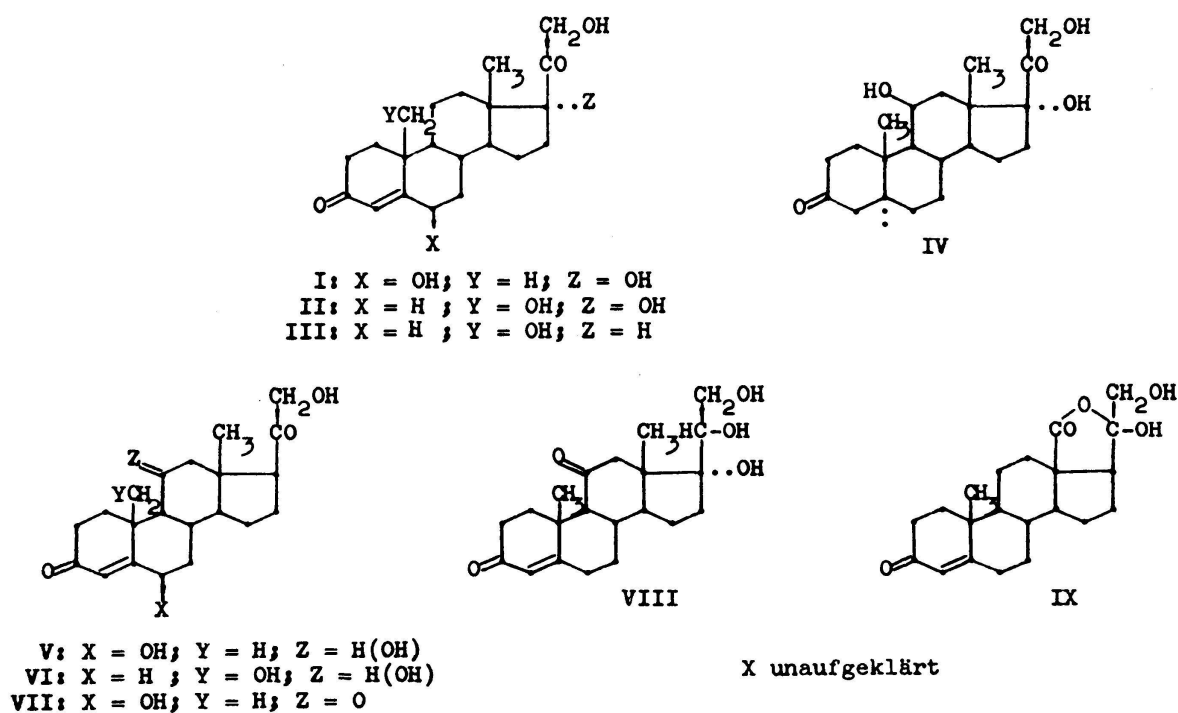
<i>Aldosterongehalte beim Menschen</i>		
<i>Nebennieren</i>		$\mu\text{g}/\text{kg}$ Gewebe
Hyperplasie .....		250
Tumoren (CONNS primärer Aldosteronismus) .....		1375–8700
<i>Urin</i>		$\mu\text{g}/24$ Std.
Gesunde .....		1–13
» unter Na-Entzug .....		9–14 (–32)
» unter K-Belastung .....		7–30
» schwitzend .....		10–65
» unter Diurese .....		15–29
» Vortragender an Kongreß .....		20
» unter operativem Trauma .....		8*–18
Schwangere .....		4–30
» mit Toxämie .....		5–30
Patienten – primärer Aldosteronismus,		
» CONNS Syndrom (Tumor) .....		17–111
» MACHS Syndrom (Na-Retention) .....		18
» VAN BUCHEM (Hyperplasie) .....		34
» sekundärer Aldosteronismus		
» Nephrose .....		16–183*
» Lebercirrhose (dekompensiert) .....		10–120
» Herzfehler mit Stauungen .....		8–130*
» zyklische Ödeme, Anasarca .....		53–116
» Hypertension .....		5,5–8,5
nach Hypophysectomie .....		1,7–2,5

\* Aldosteron oder -Derivat kristallin isoliert

gleichsetzen. Schwangerschaft bedingt ebenfalls vermehrte Ausscheidung, die bei Toxämie kaum weiter ansteigt (VENNING). Außerordentlich hohe Werte finden sich dann beim CONNSchen Syndrom (primärer Aldosteronismus), bei NN-Hyperplasie (VAN BUCHEM), bei Nephrose, dekompensierter Lebercirrhose (WOLFF), bei Herzfehler mit Stauungen (LUETSCHER) und beim zyklischen Ödem (THORN), erhöhte Werte auch bei MACHS Syndrom (idiopathische Ödeme) und bei Hypertension (GENEST).

Diese Zahlen interessieren uns hier deshalb, weil sie eine Grundlage bilden zur Beantwortung der Frage nach der *Regulierung der Aldosteronproduktion*. Beim primären Aldosteronismus nach CONN<sup>49</sup>, vgl. <sup>46</sup>, stellt sich die Frage zwar kaum, da er eindeutig durch NN-Tumoren verursacht ist. Dagegen möchten wir zur Diskussion stellen, ob das klinische Bild dieses Syndroms, das u. a. durch K-Verlust und entsprechende intermittierende Tetanie gekennzeichnet ist, wirklich ausschließlich vom hohen Aldosteronspiegel herrührt. Kürzlich hat nämlich dabei NEHER<sup>48</sup> in den NN auch auffallend viel Corticosteron nachgewiesen, das relativ stark K-ausscheidend wirkt. Das MACHSche Syndrom<sup>50</sup>, das ohne NN-Tumor nur unter Na-Retention und Ödemen, aber ohne K-Verlust auf-

tritt, scheint eher einen reinen Aldosteroneffekt darzustellen. Die physiologischen Untersuchungen, auf die ich hier nicht eingehen kann, die Umstände, die bei Gesunden vorübergehende Mehrausscheidung von Aldosteron und bei Patienten kompensatorischen sekundären Aldosteronismus bedingen, führen zur Auffassung, daß nicht in erster Linie der Na-Entzug bzw. -Verlust oder die K-Belastung für die erhöhte Aldosteronproduktion verantwortlich sind, sondern die Reduktion des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens. Offenbar liegt also eine homeostatische Regulierung vor<sup>50, 51, 52, 46</sup>. Sie dürfte, nur wenig abhängig von der Hypophyse, unter der direkten Kontrolle des Hypothalamus stehen; der



10 weitere Pregnanverbindungen aus NN

(Neher u. Wettstein)

Abbildung 11

Aldosteronspiegel wird nämlich im Gegensatz zu demjenigen der anderen NNR-Hormone, durch Hypophysectomie (und auch durch somatotropes Hormon) nicht stark beeinflusst, durch ACTH nur leicht erhöht<sup>39, 53</sup>, mehr unter besonderen Bedingungen<sup>50</sup> (MÜLLER; LIDDLE<sup>51</sup>).

Im Amphenon liegt eine chemische Substanz vor, die die Produktion von Aldosteron sowie der Glucocorticoide zu blockieren vermag<sup>52</sup>.

Da nun also die Palette der NNR-Hormone durch das wichtige Aldosteron ergänzt ist, bleibt zu untersuchen, wie weit sich jetzt damit die gesamten biologischen Effekte der NNR erklären lassen. Diese Problemstellung haben wir jüngst nochmals von der chemischen Seite aus bearbeitet. Im Verlaufe fortgeführter Fraktionierungen von NN-Ex-

trakten gelang mit NEHER<sup>54</sup> tatsächlich die *Isolierung weiterer zehn Pregnanverbindungen* (Abb. 11). Von neun derselben konnte die Konstitution bereits aufgeklärt werden: Es handelt sich um vier an sich bekannte Stoffe, nämlich 6 $\beta$ -Hydroxy- bzw. 19-Hydroxy-Substanz S (I und II) und 4,5 $\alpha$ -Dihydro-hydrocortison (IV), die bisher nicht aus NN gewonnen worden waren, ferner um 19-Hydroxy-cortexon (III), das früher wohl aus Rinder-, nicht aber aus Schweine-NN anfiel. Die sechs neuen Verbindungen stellen das 6 $\beta$ -Hydroxy- und 19-Hydroxy-corticosteron (V und VI) dar, das 6 $\beta$ -Hydroxy-11-dehydro-corticosteron (VII), das in 20-Stellung Isomere (VIII) von REICHSTEINS Substanz U, ein neuartiges Hydroxy-lacton (18  $\rightarrow$  20) der Formel IX, abgeleitet von der Cortexon-18-säure, sowie die noch unaufgeklärte Verbindung X. Verbindung IX hat besonderes biochemisches Interesse, weil ihr Vorkommen beweist, daß die NN Cortexon nicht nur, wie von uns früher gezeigt, an C18 zu hydroxylieren, sondern auch weiter zur Säure zu oxydieren vermögen, wobei man als Zwischenprodukt eine Aldehydgruppe wie im Aldosteron annehmen darf. Diese Umwandlungen sowie die leichte Hydroxylierung insbesondere in 11 $\beta$ -Stellung erklären wohl auch die nur geringen Mengen Cortexon, die sich in den NN befinden. Mit den neuen Substanzen steigt die Gesamtzahl der aus NN isolierten Steroide auf 42, diejenige der Pregnanderivate auf 35. Die Testierung dieser neuen Verbindungen brachte bisher keine überraschenden Ergebnisse.

Interessanter zeigte sich ein Zugangsweg von der biologischen Seite her. Bereits 1952 hatten WILKINS und Mitarbeiter<sup>55</sup> zur Erklärung des Salzverlustsyndroms beim Säugling die Existenz eines durch ACTH regulierten, stark Na-ausscheidenden NNR-Hormons diskutiert. Inzwischen wiesen eine Reihe anderer Beobachtungen in gleiche Richtung. Erst letzten Winter haben dann PRADER, SPAHR und NEHER<sup>56</sup> auf Grund eigener Befunde die pathologische Bedeutung eines solchen Wirkstoffes wieder sehr betont. Kürzlich gelang nun in unserem Laboratorium durch Arbeiten mit DESAULLES und NEHER<sup>57</sup> die Isolierung eines hochaktiven *Na-diuretischen Faktors* in kristalliner Form. Er beeinflußt die Na-Ausscheidung in ähnlichen Dosen wie Aldosteron, aber in umgekehrtem Sinne. Ob er auch weitere antagonistische Wirkungen gegenüber Aldosteron besitzt, muß sich noch zeigen. Diese vorläufige Mitteilung soll lediglich auf kommende Entwicklungen hinweisen.

Abschließend möchte ich Sie nochmals kurz an den Anfang der NN-Forschung zurückführen. Als es THOMAS ADDISON gelang, die nach ihm benannte Krankheit dem Ausfall der NN zuzuordnen, nannte er seine historische Entdeckung «einen ersten kleinen Schritt zur Untersuchung der Funktionen der NN». Beurteilt man die in den seither vergangenen 100 Jahren erfolgte Entwicklung mit etwas weniger Zurückhaltung, so darf man vielleicht feststellen, daß in allerletzter Zeit wieder große, wohl entscheidende Fortschritte erzielt worden sind. Sie betreffen einerseits die klinisch bedeutsamen, partialsynthetisch erhaltenen *Analogen* der natürlichen Hormone, andererseits das eigentliche lebenserhaltende, genuine *Aldosteron*. Seine Isolierung, Konstitutionsaufklärung und Syn-

these, die seit fast 20 Jahren fällig waren, sind durch ein Großaufgebot modernster Methoden möglich geworden. Wir freuen uns, daß ein wesentlicher Teil dieser Arbeiten in Basel durchgeführt werden konnte. Bereits zeichnen sich auch neue Entwicklungen ab, die die physiologische und pathologische Bedeutung der NN zweifellos noch vermehrt hervortreten lassen.

#### Literatur

- <sup>1</sup> FARREL, BANKS und KOLETZKY, *Endocrinol.* 58, 104 (1956).
- <sup>2</sup> AYRES, GOULD, SIMPSON und TAIT, *Biochem. J.* 63, 19 P (1956); GIROUD, STACHENKO und VENNING, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 92, 154 (1956).
- <sup>3</sup> REICHSTEIN und SHOPPEE, *Vitamins and Hormones* 1, 345 (1943).
- <sup>4</sup> ANLIKER, ROHR und MARTI, *Helv. Chim. Acta.* 39, 1100 (1956).
- <sup>5</sup> Abb. nach DESAULLES und MEIER (1956), unveröffentlichte Versuche.
- <sup>6</sup> WETTSTEIN und ANNER, *Exper.* 10, 397 (1954).
- <sup>7</sup> WETTSTEIN, *Verhandl. Dtsche. Ges. Inn. Med.* 62, 214 (1956).
- <sup>8</sup> WETTSTEIN, *Exper.* 11, 465 (1955).
- <sup>9</sup> FRIED, THOMA, PERLMAN, HERZ und BORMAN, *Recent Progr. Hormone Res.* 11, 149 (1955).
- <sup>10</sup> HERZOG und Mitarb., *Science* 121, 176 (1955).
- <sup>11</sup> VISCHER und WETTSTEIN, *Exper.* 9, 371 (1953); VISCHER, MEYSTRE und WETTSTEIN, *Helv. Chim. Acta* 38, 835, 1503 (1955).
- <sup>12</sup> NOBILE und Mitarb., *J. Amer. Chem. Soc.* 77, 4184 (1955); LINDNER und Mitarb., *Naturwiss.* 43, 39 (1956).
- <sup>13</sup> MEYSTRE, FREY, VOSER und WETTSTEIN, *Helv. Chim. Acta* 39, 734 (1956); SZPILFOGEL, POSTHUMUS, DEWINTER und VAN DORP, *Rec. trav. chim. Pays-Bas* 75, 475 (1956).
- <sup>14</sup> GRAY und Mitarb., *Lancet* 1955 II, 1067.
- <sup>15</sup> MILLER und Mitarb., *J. biol. Chem.* 220, 221 (1956).
- <sup>16</sup> PERLMAN und TOLKSDORF, *Federat. Proc.* 14, 377 (1955).
- <sup>17</sup> BUNIM, PECHET und BOLLET, *J. Amer. Med. Ass.* 157, 311 (1955); MOESCHLIN, *Schweiz. Med. Wschr.*, 86, 81 (1956).
- <sup>18</sup> NAIRN, MASSON und CORCORAN, *Endocrinol.* 57, 700 (1955); BEYLER, NEUMANN und BURNHAM, *Endocrinol.* 58, 471 (1956).
- <sup>19</sup> HERZOG, GENTLES und HERSHBERG, *J. org. Chem.* 21, 688 (1956).
- <sup>19<sup>a</sup></sup> SPERO und Mitarb., *J. Amer. Chem. Soc.* 78, 6213 (1956).
- <sup>20</sup> FRIED und SABO, *J. Amer. Chem. Soc.* 75, 2273 (1953); 76, 1455 (1954); GRABER, HAVEN und WENDLER, *ibid.* 75, 4722 (1953); BERNSTEIN und Mitarb., *ibid.* 75, 4830 (1953).
- <sup>21</sup> Literatur in <sup>7</sup>, ferner: LLAURADO, *Exper.* 11, 401 (1955); Kliwo 34, 674 (1956); SINGER und BORMAN, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 92, 23 (1956).
- <sup>22</sup> LIDDLE, PECHET und BARTTER, *J. Clin. Endocrinol.* 14, 813 (1954); THORN und Mitarb., *Ann. Int. Med.* 43, 979 (1955); *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 61, 433, 609 (1955); RENOLD und Mitarb., *ibid.* 61, 582 (1955).
- <sup>23</sup> HOGG und Mitarb., *J. Amer. Chem. Soc.* 77, 6401 (1955).
- <sup>24</sup> BYRNES und Mitarb., *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 91, 67 (1956); LIDDLE und Mitarb., *Science* 123, 324 (1956); *Clin. Res. Proc.* 4, 125 (1956); *Metabolism* 5, 384 (1956).
- <sup>25</sup> Literatur siehe in <sup>7</sup>.
- <sup>25<sup>a</sup></sup> BERNSTEIN und Mitarb., *J. Amer. Chem. Soc.* 78, 5693 (1956).
- <sup>26</sup> WETTSTEIN, in Lettré-Inhoffen-Tschesches «Über Sterine, Gallensäuren und verwandte Stoffe», Vol. 2, Stuttgart (1957), im Druck.
- <sup>27</sup> SIMPSON, TAIT, WETTSTEIN, NEHER, VON EUW und REICHSTEIN, *Exper.* 9, 333 (1953); dieselben Autoren mit SCHINDLER, *Helv. Chim. Acta* 37, 1163 (1954).
- <sup>28</sup> LUETSCHER, NEHER und WETTSTEIN, *Exper.* 10, 456 (1954); 12, 22 (1956); dieselben Autoren mit DOWDY und HARVEY, *J. biol. Chem.* 217, 505 (1955).

- <sup>29</sup> WETTSTEIN, NEHER und LLAURADO, Proc. Univ. Otago Med. School 34, 7 (1956); Clin. Chim. Acta 1, 236 (1956).
- <sup>30</sup> SIMPSON, TAIT, WETTSTEIN, NEHER, VON EUW, SCHINDLER und REICHSTEIN, Exper. 10, 132 (1954); Helv. Chim. Acta 37, 1200 (1954).
- <sup>31</sup> HAM, HARMAN, BRINK und SARETT, J. Amer. Chem. Soc. 77, 1637 (1955).
- <sup>32</sup> SCHMIDLIN, ANNER, BILLETER und WETTSTEIN, Exper. 11, 365 (1955).
- <sup>33</sup> VON EUW, NEHER und REICHSTEIN, Helv. Chim. Acta 38, 1423 (1955).
- <sup>34</sup> VISCHER, SCHMIDLIN und WETTSTEIN, Exper. 12, 50 (1956).
- <sup>35</sup> MEYSTRE, VISCHER und WETTSTEIN, Helv. Chim. Acta 37, 1548 (1954).
- <sup>36</sup> LARDON, SCHINDLER und REICHSTEIN, Helv. Chim. Acta, im Druck.
- <sup>37</sup> SZPILFOGEL, VAN DER BURG, SIEGMANN und VAN DORP, Rec. trav. chim. Pays-Bas 75, 1043 (1956).
- <sup>38</sup> WETTSTEIN, KAHNT und NEHER, CIBA Found. Colloquia on Endocrinol. 8, 170 (1955).
- <sup>39</sup> GIROUD, SAFFRAN, SCHALLY, STACHENKO und VENNING, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 92, 855 (1956).
- <sup>40</sup> KAHNT, NEHER und WETTSTEIN, Exper. 11, 446 (1955); vgl. neuerdings HEARD und Mitarb., Recent Progr. Hormone Res. 12, 45 (1956).
- <sup>41</sup> KAHNT, NEHER und WETTSTEIN, Helv. Chim. Acta 38, 1237 (1955).
- <sup>42</sup> ROSEMBERG, ROSENFELD, UNGAR und DORFMAN, Endocrinol. 58, 708 (1956).
- <sup>43</sup> GAUNT, CIBA Found. Colloquia on Endocrinol. 8, 228 (1955); GAUNT, RENZI und CHART, J. Clin. Endocrinol. 15, 621 (1955).
- <sup>44</sup> MACH, MACH und FABRE, Semaine Hôp. 31, 67 (1955).
- <sup>45</sup> GROSS, Kliwo 34, 929 (1956).
- <sup>46</sup> LUETSCHER, Adv. Int. Med. 8, 155 (1956).
- <sup>47</sup> NEHER und WETTSTEIN, Acta endocrinol. 18, 386 (1955); J. Clin. Invest. 35, 800 (1956).
- <sup>48</sup> NEHER, Schweiz. Med. Wschr., 86, 1262 (1956).
- <sup>49</sup> S. u. a. CONN, J. Lab. u. Clin. Med. 45, 3, 661 (1955); Arch. Int. Med. 97, 135 (1956); CONN u. LOUIS, Ann. Int. Med. 44, 1 (1956); MADER und ISERI, Amer. J. Med. 19, 976 (1955); DUSTAN, CORCORAN und FARRELL, Proc. Central Soc. Clin. Res. 28, 25 (1955); VAN BUCHEM und Mitarb., Ned. Tijdschr. Geneesk. 100, 1836 (1956).
- <sup>50</sup> MACH, FABRE, MULLER und NEHER, Schweiz. Med. Wschr. 85, 1229 (1955); MACH und MACH, Rev. franç. Etudes clin. biol. 1, 619 (1956); MACH, Wiener Kliwo 68, 277 (1956).
- <sup>51</sup> LIDDLE, BARTTER und Mitarb., J. Clin. Invest. 34, 949 (1955); Recent Progr. Hormone Res. 12, 187, 196 (1956); BARTTER, Metabolism 5, 369 (1956); BECK, DYRENFURTH, GIROUD und VENNING, Arch. Int. Med. 96, 463 (1955); FARRELL und Mitarb., Amer. J. Physiol. 184, 55 (1956); Recent Progr. Hormone Res. 12, 192 (1956); MULLER, RIONDEL und MANNING, Schweiz. Ges. inn. Med., Interlaken, 9. Juni 1956.
- <sup>52</sup> THORN und Mitarb., New Engl. J. Med. 254, 547 (1956); Helv. Med. Acta 23, 334 (1956).
- <sup>53</sup> LIDDLE und Mitarb., J. Clin. Endocrinol. 15, 852 (1955); ROSENFELD, ROSEMBERG, UNGAR und DORFMAN, Endocrinol. 58, 255 (1956).
- <sup>54</sup> NEHER und WETTSTEIN, Helv. Chim. Acta 39, 2062 (1956).
- <sup>55</sup> WILKINS und Mitarb., Pediatrics 10, 397 (1952); s. a. Proc. First Clin. ACTH Conf., Blakiston Philadelphia 1950, 184.
- <sup>56</sup> PRADER, SPAHR und NEHER, Schweiz. Med. Wschr. 85, 1085 (1955).
- <sup>57</sup> DESAULLES, NEHER und WETTSTEIN, unveröffentlichte Befunde.

# L'Homme et l'évolution

Par

JEAN PIVETEAU (Paris)

La genèse humaine s'est accomplie en deux temps: le temps qui a précédé l'hominisation, le temps qui a suivi l'hominisation, celle-ci se définissant par le passage du psychique simple au psychique réfléchi. L'histoire du rameau des Hominidés comprend donc deux phases bien distinctes.

## *Le rameau des Hominidés avant l'hominisation*

Bien avant la découverte de formes fossiles susceptibles de nous éclairer sur l'origine des Hominidés, on a tenté, par des inductions tirées de l'anatomie comparée, de déterminer le point d'insertion de ce rameau sur le tronc des Anthropoïdes.

Mais par une singulière forme de raisonnement, où l'on confondait le point de vue de la phylogénie et celui de la taxinomie, les données du problème furent perçues inexactement. Les discussions sur la véritable nature des Australopithèques, par exemple, sont bien caractéristiques de cette manière de raisonner. Leur faible capacité cérébrale ne permettant guère de les ranger dans le genre *Homo*, on en fit alors des «Singes», négligeant l'autre alternative qui ne doit pas manquer de surgir à l'esprit du paléontologiste, à savoir qu'il peut s'agir quand même d'un Hominidé. Dans toute évolution, les caractères s'introduisent successivement et celui qui, au terme de la série, finit par devenir le plus important (dans le cas des Hominidés, le cerveau) peut manquer ou tout au moins ne pas être perceptible, au début ou tout au moins à une phase relativement avancée.

Il n'y a aucune raison de penser, que l'Homme, qui fit son apparition au début de l'ère quaternaire, n'a pas eu, lui aussi, comme tous les autres Mammifères, une longue lignée ancestrale. De même, les Pongidés modernes, Chimpanzé, Gorille, Orang, sont les derniers termes de phylums qui doivent s'enfoncer dans le lointain de l'ère tertiaire. Une comparaison directe entre toutes ces formes terminales n'a guère de signification.

## *La mutation initiale*

Il n'y a aucune raison de croire non plus que ce fut par un processus différent de celui qui donna naissance aux autres phylums de Mammifères que s'individualisa le rameau humain. Nous sommes même assurés du contraire.

Vouloir localiser géographiquement la mutation par laquelle fut amorcée cette genèse serait une tentative absolument vaine. Nous découvrons au début du phylum humain une lacune nous empêchant d'en saisir l'authentique naissance, que des découvertes futures pourront diminuer, mais jamais combler entièrement. Comme on l'a maintes fois souligné, un phylum, comme une idée, une invention, ne sont à leurs débuts, qu'indécision, ténuité, fragilité. L'usure du temps efface le pédicule qui les rattachait à un groupe, à une idée, à une invention antérieurs; tout nous paraît «en l'air». Mais ces discontinuités n'ont par elles-mêmes aucune signification; elles expriment simplement une des modalités profondes de toute science historique. Toutefois, il n'est peut-être pas impossible de préciser certains aspects de la naissance des Hominidés.

L'étude comparative des formes extrêmes des divers phylums d'Anthropoïdes met en évidence une divergence d'ordre anatomique très marquée. Chez les Hominidés, le bassin offre des dispositions directement en rapport avec la station droite; chez les Pongidés, qui se déplacent surtout selon le mode suspendu, il ne se distingue que légèrement de celui des autres Primates; chez les Cynomorphes, l'allure quadrupède est conservée. La modification du bassin des Hominidés ne consiste point seulement en un changement des proportions linéaires, mais à une refonte fonctionnelle, liée à l'acquisition de la station verticale.

Chez les Hominidés, les éléments osseux du pied et l'articulation du genou se modifient en forme et en proportion pour permettre la stabilité requise par la marche selon le mode bipède; chez les Pongidés, ces mêmes parties sont adaptées à la fonction de préhension.

Une comparaison générale entre le membre supérieur et le membre inférieur n'est pas moins éclairante. Chez les Hominidés, le membre inférieur augmente en longueur, relativement au tronc et au membre supérieur; chez les Pongidés, c'est au contraire le membre supérieur qui s'allonge par rapport au tronc et au membre inférieur. Ainsi, dans la croissance relative des membres, les Hominidés et les Pongidés montrent deux tendances allométriques opposées.

En somme, si nous voulons définir les Hominidés par leurs tendances évolutives, nous dirons qu'une des directions dans lesquelles ils s'engagèrent fut l'acquisition graduelle de la station droite.

La divergence évolutive des Hominidés se marque non moins nettement dans la dentition; elle est facile à saisir sur la première prémolaire antérieure. Chez les Hominidés, non seulement dans le type terminal, mais dès un stade très précoce, cette dent se complique (phénomène de molarisation) par l'adjonction d'un denticule interne (disposition hétéromorphe), tandis qu'elle conserve un aspect de canine chez les Pongidés (disposition homomorphe).

A partir de quelle forme a eu lieu la transformation? Ceci nous amène à considérer le problème de la structure phylétique des Primates, plus exactement des Anthropoïdes. En effet, les Prosimiens peuvent être écartés, et même, à l'intérieur des Anthropoïdes, les Platyrrhiniens n'offrent, en aucune manière l'indication d'une montée vers la forme humaine.

Les ressemblances anatomiques indéniables que nous observons entre Hominidés et Pongidés, entre ces deux phylums et celui des Cynomorphes impliquent, d'une manière à peu près indubitable, l'existence d'un groupe proto-catarhinien. Les Cynomorphes se seraient détachés les premiers, conservant, dans leur structure, un certain nombre de dispositions primitives, et, dans la mesure où on les retrouve dans les Hominidés, il y aurait le souvenir de ce fonds commun, beaucoup plus qu'une affinité génétique directe, la divergence s'étant produite fort anciennement.

Les ressemblances entre Hominidés et Pongidés assez nettement marquées, pourraient indiquer que ces deux groupes ne se sont séparés l'un de l'autre qu'après l'individualisation des Cynomorphes. Il n'est point contestable que le *Propliopithecus* de l'Oligocène inférieur du Fayoum soit déjà nettement engagé dans la voie conduisant aux Pongidés, de sorte que l'on peut conclure qu'à cette lointaine époque l'histoire des Hominidés était, elle aussi, amorcée.

Pour nombre d'auteurs ce stade primitif aurait été arboricole et la descente des arbres constituant une des phases décisives de l'homínisation.

En réalité, toutes les vues avancées, toutes les hypothèses émises sur cet habitat originel demeurent conjecturales.

Une des tâches fondamentales de la paléontologie humaine est, actuellement, de retracer l'histoire des Hominidés avant l'homínisation, de reconstituer les enchaînements de ces formes qui n'étaient point encore humaines, en lesquelles, seulement d'une manière clandestine, virtuelle, se trouvait ce qui allait faire l'homme. Sur une durée qui se chiffre en millions d'années, deux jalons peuvent être retenus : l'Oréopithèque du Vindobonien, dont la signification véritable a été mise en lumière par les brillantes recherches de J. HÜRZELER, les Australopithèques du pléistocène inférieur que nous ont fait connaître les travaux de R. BROOM, J.-T. ROBINSON, W.-E. LE GROS CLARK, etc.

Mais toute forme peut être révélatrice de toute une histoire et, sans trop chercher à combler, à coups d'hypothèse, les lacunes de notre documentation, l'étude de ces fossiles est en elle-même très suggestive. Nous pouvons penser que le rameau des Hominidés a dû se comporter alors comme tout autre phylum : il a manifesté une tendance à la ramification, et les caractères nouveaux par quoi s'est accentuée son originalité se sont introduits graduellement et successivement. Nous pouvons établir ainsi une genèse de la forme humaine. La paléontologie et l'anatomie comparée, rejoignant ici les vues d'une ancienne philosophie, voient dans la tendance à l'acquisition de la bipédie l'une des plus anciennes caractéristiques des Hominidés. De plus, l'Oréopithèque nous montre que la structure bicuspidée de la prémolaire antérieure, entre autres caractères, fut précocement acquise, de sorte que la distinction proposée par WEIDENREICH entre groupe canine-homomorphe et groupe canine-hétéromorphe paraît bien définir elle aussi deux lignes divergentes d'évolution.

Il est singulier de constater, et il faut voir là sans doute plus qu'une coïncidence, que les changements fondamentaux de la vie, les cas indiscutables de macro-évolution, c'est-à-dire d'évolution paléontologique, ont

commencé par une modification de l'appareil locomoteur. La conquête du milieu terrestre peut être considérée comme un de ces événements majeurs de l'histoire de la vie; l'apparition des membres pairs en fut la condition première, corrélative, évidemment, de modifications non moins importantes dans le reste de l'organisation. L'apparition des Mammifères marque également une phase décisive. Or, quand on suit le long du phylum des Reptiles Théropsidés la genèse des caractères mammaliens, on constate qu'une des premières transformations consiste en un redressement des membres, qui, d'abord étalés dans un plan horizontal, se placent verticaux dans le plan sagittal, supportant ainsi tout le poids du corps.

Ainsi, la spéciation humaine a été marquée à ses débuts par une modification de l'appareil locomoteur tendant vers la bipédie. A quel moment celle-ci fut-elle acquise? Quelle que soit la place assignée aux Australopitèques dans le phylum des Hominidés, ces Primates sud africains nous montrent qu'un tel caractère fut acquis dans un stade préhumain. Mais, puisque nous avons des raisons de penser que dès le burdigalien, un groupe de Primates était engagé dans la voie de la brachiation, ne peut-on pas en conclure qu'à ce moment-là déjà, les Hominidés tendaient vers l'allure bipède, sans l'avoir encore atteinte sous sa forme définitive?

Les particularités essentielles du corps humain sont liées à cette attitude dressée. Mais cette innovation anatomique et physiologique ne constitue pas l'unique facteur du déclenchement de la spéciation humaine.

Deux caractéristiques essentielles entrent dans la définition du type humain: la libération de la main et le développement du cerveau.

A dire vrai, la libération de la main n'est qu'une conséquence du redressement du corps. Organe de préhension et d'exploration, organe d'information, il suffira d'indiquer, d'un mot, l'importance du toucher comme sens intellectuel, la structure de la main ne définit nullement l'Homme; on en trouverait un équivalent, au moins partiel, dans d'autres groupes de Primates.

Si sous sa forme achevée le cerveau est le véritable critère de l'Homme, la paléontologie nous apprend qu'il n'atteint que très tardivement sa structure actuelle. Mais, sans trop forcer les faits, on peut penser, qu'avant l'hominisation, il y eut entre la main et le cerveau une sorte d'action corrélative, entraînant une perfection réciproque, par poussées alternatives d'amplitude presque infinitésimale, ou tantôt l'un tantôt l'autre prend l'avance.

### *L'hominisation*

Si dans ses apparences et dans ses manifestations premières, la mutation par quoi s'individualisa le rameau des Hominidés, ne paraît avoir de caractères particuliers, elle allait présenter une originalité singulière dans ses développements, après le franchissement du seuil de l'hominisation. Il ne s'agit point alors d'un changement quantitatif ou même qualitatif dans l'évolution d'un groupe, d'une refonte de l'organisme aboutissant à l'édification d'un type structural nouveau, mais d'une transformation qui

se répercutant sur l'ensemble de la biosphère et par laquelle l'histoire de la vie allait éprouver un véritable rebondissement et s'engager dans des voies originales; désormais la terre, la vie ne seront plus les mêmes.

Avant l'Homme, après l'Homme, deux aspects du monde presque étrangers l'un à l'autre. Dans un saisissant diptyque, P. TEILHARD DE CHARDIN a souligné ce contraste :

« Parmi les contrastes innombrables que fait surgir devant l'esprit le spectacle déroulé des temps géologiques, je n'en connais pas de plus saisissant, à la fois par sa proximité relative et sa brusquerie, que celui qui oppose entre elles la Terre pliocène et la Terre moderne. Essayons seulement de nous représenter, comme sur deux tableaux rapprochés l'un de l'autre, d'un côté une région continentale suffisamment stable (par exemple le Bassin de Paris) un peu avant le Villafranchien, et, en face, le même domaine tel qu'il se présente aujourd'hui à nos yeux. De part et d'autre, que voyons-nous ?

Ici (je veux dire vers la fin du pliocène) le cadre topographique et climatique est déjà, dans ses grandes lignes, le même que maintenant : la Seine, la Loire, les dépôts de piedmont rayonnant autour du Massif central, sous un ciel tempéré. Et, si l'on excepte la grande faune disparue (Eléphant, Rhinocéros...) les animaux (Loups, Renards, Belettes, Blaireaux, Cervidés, Sangliers...) appartiennent tous à des types encore vivants autour de nous. Déjà presque *notre* monde. Et pourtant, un monde hanté (si l'on peut dire) par une énorme absence. Dans ce cadre presque familier, en effet, pas d'Hommes, pas un seul Homme en vue. Si bien que transporté par miracle sur notre planète à cette époque, pas si lointaine pourtant (un ou deux millions d'années en arrière), un voyageur aurait pu parcourir la Terre entière sans rencontrer personne. *Sans rencontrer personne*, j'insiste. Essayons de goûter jusqu'au fond ce que ces simples mots comportent d'étrangeté, de dépaysement et de solitude...

Et là, par contre (j'entends sur la face moderne du même diptyque), qu'apercevons-nous, sinon des Hommes partout, de l'Homme à satiété, de l'Homme encombrant toute la vue avec ses maisons, ses animaux domestiques, ses usines — de l'Homme étendu sur tout le paysage et tout résidu de faune sauvage comme une inondation.

D'où invinciblement, en face d'un tel changement accompli en si peu de temps, la question suivante qui monte à nos lèvres : entre les deux états, entre les deux époques (pourtant géologiquement si proches) que s'est-il passé, pour donner lieu à une telle métamorphose ? quel événement catastrophique ? ou quelle altération profonde dans le régime de l'évolution ? »

Cet événement c'est le phénomène de l'hominisation, décelable non point par d'importantes transformations organiques, mais par l'apparition de formes nouvelles d'activité, conséquence de la naissance de la réflexion. Il n'y a point commencement absolu de la puissance réflexive. Nous verrons plus loin que la vie est conscience dès l'origine, conscience diffuse, qui peu à peu se concentre, s'intensifie, et toute conscience enveloppe un germe de réflexion naissante. Il n'y en a pas moins au niveau de

l'hominisation, franchissement d'un seuil. Anatomiquement, le phénomène est lié, d'une manière indiscutable, à l'accroissement et à la différenciation du cerveau.

Nous ne pouvons suivre, historiquement, ni le perfectionnement des centres d'association, ni l'établissement, dans leur forme actuelle, des aires cyto-architectoniques. La seule donnée accessible au paléontologiste correspond au volume encéphalique. A partir de quel volume se trouve franchi le seuil de la réflexion ? Keith en a donné généralement une évaluation assez précise fondée sur les données suivantes : la capacité cérébrale maximum des Pongidés est de 650 cm<sup>3</sup>, la capacité cérébrale minimum des Pithécanthropiens, dont on admet qu'ils avaient franchi le seuil de l'hominisation, serait de 800 cm<sup>3</sup>, d'où la conclusion que le point critique se place aux environs de 750 cm<sup>3</sup>. Ce chiffre n'est pas invraisemblable mais une telle manière de raisonner implique que le cerveau humain a passé, au cours de son évolution, par un stade structural analogue au cerveau des Pongidés actuels, ce qui ne peut être admis. Nous reviendrons un peu plus loin sur ce point.

Quoi qu'il en soit, il y a accroissement en volume de l'encéphale, le long du rameau des Hominidés, et on a tenté d'en donner une explication.

Des hypothèses purement mécaniques ont été avancées dans lesquelles on a pris souvent, semble-t-il, la cause pour l'effet. La réduction des muscles de la nuque, conséquence de la station verticale, aurait permis une expansion du crâne dans la région occipitale. La réduction corrélative de la dentition et des muscles temporaux aurait facilité l'élargissement de l'encéphale, etc. Or, c'est le cerveau qui modèle le crâne et non l'inverse : le chondrocrâne, sur lequel se modifie le crâne dermique, n'est pas autre chose qu'une ossification de la partie externe de la dure-mère ; bien des traits fondamentaux de l'architecture crânienne sont sous la dépendance d'un organe des sens, vision ou olfaction, liés eux-mêmes à des aspects morphologiques de l'encéphale. Et le fait souligné par H. VALLOIS que l'homme de Néanderthal possède un cerveau au moins aussi volumineux que l'*homo sapiens*, bien que ses dents et ses mâchoires soient plus puissantes, montre bien l'insuffisance de telles théories.

E. DUBOIS, puis L. LAPICQUE ont pensé qu'il suffirait d'une augmentation du nombre des cellules du cortex d'un Pongidé pour le transformer en cerveau humain. Le nombre, acquis un peu avant la naissance, des cellules de notre cortex cérébral, serait d'environ 9200 millions ; il correspond à peu près à 33 bipartitions successives d'un neuroblaste primitif. Chez les Pongidés, le nombre des cellules corticales pourrait atteindre 3000 millions, résultat de 31 divisions cellulaires. Ainsi, deux mitoses supplémentaires donneraient au cerveau de Pongidé le même nombre de cellules corticales qu'au cerveau humain.

Nous condamnions tout à l'heure un tel mode de raisonnement, qui méconnaît le fait essentiel suivant, sur lequel nous avons déjà insisté : Pongidés et Hominidés constituent deux rameaux distincts ; leurs représentants actuels sont le terme d'une évolution depuis longtemps indépendante, qui a présenté un certain parallélisme, mais sans suivre exactement

les mêmes voies, dans le cas de tous les organes osseux ou dentaires dont nous pouvons retracer l'histoire. Pourquoi en aurait-il été autrement de l'encéphale ? Le cerveau du Pongidé n'est point un cerveau d'Hominidé arrêté un peu plus tôt dans son développement, mais un cerveau qui représente l'achèvement d'un autre type d'évolution.

Il nous manque ici à peu près toutes les données d'une histoire. Le paléontologiste est certes habitué à ces lacunes, mais dans nombre de cas il peut espérer que des trouvailles ultérieures, et il en est ainsi bien souvent, viendront compléter sa documentation manquante. Pour l'encéphale, il doit accepter une situation inéluctable : les moulages endocraniens, quel que soit l'intérêt de leur étude, ne nous feront jamais connaître l'organisation intime de la substance nerveuse. Même une connaissance approfondie de celle-ci, nous éclairerait-elle sur la naissance du psychisme humain ?

Quoi qu'il en soit, l'hominisation nous apparaît comme l'achèvement et le couronnement d'un long travail de transformation organique. C'est sur un organisme lentement préparé, au cours de millions d'années, que la réflexion a surgi, déjà sans doute, dans toute sa force.

#### *Les Hominidés après l'hominisation*

L'hominisation nous est apparue comme un phénomène unique dans l'histoire de la vie. Avec son achèvement c'est le type humain et non plus l'Hominidé qui va maintenant se déployer sur le globe, qui va porter en lui le mouvement évolutif en l'infléchissant vers des voies nouvelles ; après les évolutions subies va s'ouvrir l'ère de l'évolution libre. Certes, nous pourrions suivre encore quelques transformations anatomiques, qui s'amortissent rapidement : continuation de l'enroulement occipital des Pithécanthropiens aux Paléanthropiens, tendance à la brachycéphalie chez l'*homo sapiens*, etc.

La nappe humaine n'est point toutefois homogène ; elle doit avoir, comme toute nappe zoologique, une structure propre.

Par une interprétation qui nous paraît inexacte de la paléontologie des Mammifères, quelques anthropologistes ont distingué dans le groupe humain plusieurs phylums, qui évolueraient d'une façon indépendante, s'ignorant en quelque sorte les uns les autres. Les paléontologistes du début de ce siècle, certains tout au moins, pensaient que l'évolution du règne animal se résolvait en une multitude de rameaux parallèles, chaque genre correspondant à plusieurs phylums se transformant chacun pour son propre compte. Cette conception ne peut plus être maintenue et c'est vraiment s'appuyer sur un « concordisme » bien dépassé que de vouloir à tout prix la transposer en paléontologie humaine.

La question a été abordée dans une perspective paléontologique par P. TEILHARD DE CHARDIN. Il distingue dans le groupe humain, donc postérieurement à l'hominisation, deux zones majeures : l'une, inférieure, la *tige*, comprenant toutes les formes autres que l'*homo sapiens* ; l'autre, l'*inflorescence*, l'humanité de l'*homo sapiens*. La tige présente des caractéristiques

tères communs à toute phylogénèse; les divers rameaux divergent à partir de leur souche commune et un système imbriqué ou mieux l'ensemble formé par les écailles d'un cône constitue la meilleure représentation de la structure de cette tige. En position tout à fait latérale, se déploie l'écaille des Pithécanthropiens qui s'éteint avec l'*homo soloensis*, et, en se rapprochant de la région axiale, trois écailles majeures se dessinent: une écaille africaine, se terminant avec l'homme de Rhodésie; une écaille ouest-asiatique aboutissant aux formes de Palestine; une écaille européenne, avec l'*homo neanderthalensis*, qui marque, elle aussi, une extinction. Cette image du cône nous donne la loi de formation de la tige humaine.

Au centre d'un tel système, sur l'axe même du cône, apparaît l'*homo sapiens* dont la venue peut être considérée comme une deuxième hominisation. Jusqu'alors le groupe humain, à la manière des formes infra-humaines, avait présenté une tendance à la ramification et à la divergence, à partir de l'*homo sapiens*, les forces de convergence vont l'emporter sur celles de divergence. Cette deuxième hominisation ne doit pas être entendue comme un deuxième point critique de la réflexion. Le pouvoir de prévision, les puissances d'intervention existaient chez le Sinanthrope comme chez l'homme de Néanderthal, mais c'est à partir seulement de l'*homo sapiens* que le groupe humain tend à se constituer en communauté organique.

Il nous semble que la notion de nappe paraît mieux rendre compte des faits paléontologiques: nappe des Pithécanthropiens dont les représentants aux extrémités de l'ancien monde, sont actuellement les seuls témoins d'un front qui dut être autrefois continu; nappe de ces formes que nous avons groupées autour du type d'Ehringsdorf et de laquelle émergèrent l'*homo neanderthalensis* et l'*homo sapiens*. Le premier, confiné en un coin de l'Europe, n'atteignit point à cet épanouissement qui marqua les deux groupes précédents. Submergé par l'*homo sapiens*, il ne tarda pas à disparaître, et c'est celui-ci qui constitue la troisième grande nappe de l'humanité.

Pour concevoir comment a pu se faire le passage d'une nappe à l'autre, considérons ce qui se passe actuellement sous nos yeux. Nous voyons disparaître certaines races qui n'auront aucune postérité dans les temps futurs, et nous pouvons mesurer combien est faible le nombre des individus qui auront des descendants dans quelques milliers d'années. Ce n'est que par quelques types que se perpétuera l'humanité actuelle. De même, dans la nappe d'Ehringsdorf, dont nous commençons à percevoir l'ampleur, ce ne furent sans doute que des populations restreintes qui donnèrent naissance à la nappe de l'*homo sapiens*, et l'on peut penser qu'il en fut ainsi dans celle des Pithécanthropiens.

Un tel passage implique que tous les Hominidés, après l'hominisation, constituent une unité morphologique, qu'ils peuvent être considérés comme un seul genre dont les Pithécanthropiens, les Paléanthropiens, les Néanthropiens, représentent les stades d'évolution. Peut-être, pourrait-on dire, avec WEIDENREICH, qu'ils ne forment qu'une seule espèce. En somme, c'est toujours le même type humain, qui se perpétue, sous des aspects quelque peu différents.

L'apparition de l'*homo sapiens* au paléolithique supérieur, dans une telle perspective, ne constitue pas ce qu'on pourrait considérer comme un rebondissement de l'hominisation. A ce point de vue, l'événement décisif, capital, se produisit au moment où fut franchi le seuil de la réflexion. Il est d'ailleurs aisé de montrer, en étudiant les manifestations intellectuelles des anciens types humains, qu'un lien de continuité relie nombre de leurs croyances à divers aspects de notre mentalité, qu'il y a eu, entre les diverses nappes, une véritable interpénétration psychique.

Sous l'influence de la philosophie de SPENCER, l'évolution était définie comme un passage de l'homogène à l'hétérogène. A quoi il fut opposé qu'un regard jeté sur le monde actuel révélait plutôt une tendance à l'uniformisation. En fait, le passage de l'homogène à l'hétérogène paraît bien exprimer la figure de l'évolution au niveau des formes infra-humaines, tandis que l'aspect inverse, le passage de l'hétérogène à l'homogène, traduirait l'évolution au niveau humain. On retrouverait ainsi la distinction déjà formulée par P. TEILHARD DE CHARDIN entre les forces de divergence et les forces de convergence.

Si l'évolution humaine est celle d'un seul genre, peut-on y distinguer encore des figures de spéciation ? Il n'est pas douteux que si l'Homme se comporte comme un monde nouveau, toutes les lois de la matière organisée doivent se retrouver en lui, mais à l'état humanisé ; elles ont subi une refonte et un réajustement profond.

Le phénomène de ramification, si caractéristique des formes animales, doit continuer à jouer dans la masse humaine ; des rameaux doivent exister dans l'espèce humaine, et les luttes dont notre histoire est remplie le prouvent bien. Mais quelle est leur nature exacte ? Chez l'Homme, l'animalité se trouve envahie par la pensée, et la ramification vitale se poursuit suivant des lignes, beaucoup plus psychiques que somatiques, c'est par leur culture, leurs idéologies, que les rameaux peuvent se définir.

Sur la manière dont une telle évolution se poursuivra, en un mot sur ce que sera l'avenir du phylum humain, on conviendra aisément que la paléontologie ne peut apporter aucune lumière.

### *Place de l'Homme dans la nature*

Dans une de ces vues prophétiques qui parsèment son œuvre, le philosophe COURNOT déclarait : « La paléontologie contribue plus peut-être que ne le ferait la connaissance des mondes actuels de Jupiter et de Saturne à former nos idées sur le rôle de l'Homme dans la création. »

En nous plaçant dans la perspective paléontologique, nous allons aborder le vieux et éternel problème de la place de l'Homme dans la nature.

La paléontologie, en fixant structurellement et historiquement la position de l'humain (et par conséquent de la réflexion) peut nous éclairer sur la place de l'Homme dans la nature, sur le sens de son apparition parmi les vivants.

Pour nombre de paléontologistes, l'apparition de la réflexion en un point de la lignée des Hominidés est un simple résultat de hasard. Une

pareille affirmation nous paraît méconnaître la caractéristique essentielle du phénomène vital. Dès les niveaux les plus modestes du monde animé se manifeste comme une sorte de conscience qui va se déployant tout au long de l'évolution. Et la complexité croissante du monde organique se mesure par le développement du psychisme. Une ancienne philosophie voyait dans l'instinct et l'intelligence deux degrés successifs d'une même tendance; puis on les a considérés comme deux directions différentes d'une même activité qui s'est scindée en grandissant. En réalité, ces deux seules voies ne rendent pas compte du développement intégral du psychisme; c'est sur un immense éventail de nervures que la conscience a jailli et se propage encore sur la terre, chaque nervure représentant un type particulier de perception sensorielle et de connaissance. Autant de formes animées, autant de «longueurs d'onde de conscience».

Cette gerbe de cérébralisation est donc loin d'être homogène. Au cours des âges géologiques, une zone d'intensification se dessine qui passe par les Vertébrés, s'accroît particulièrement avec les Mammifères, et se manifeste avec sa plus grande force, à l'intérieur de ceux-ci, dans le groupe des Primates. De ces derniers, on a pu dire, en comparant leur cerveau perfectionné, à leur structure générale demeurée primitive, qu'ils représentent un phylum de pure et directe cérébralisation. En effet, alors que chez les autres Mammifères, les diverses parties du corps se spécialisaient en même temps que leur psychisme montait, dans les Primates, l'évolution paraissant négliger tout ce qui n'était pas le cerveau, s'est principalement engagée dans une voie de cérébralisation croissante. C'est ce que nous montre l'histoire paléontologique des Lémuriens, des Cynomorphes, c'est ce que suggère l'examen du cerveau des Pongidés actuels.

Ainsi, au niveau des Primates, pour reprendre une expression de P. TEILHARD DE CHARDIN, «une sorte d'anticlinal organo-psychique d'arrangement et d'indétermination se soulève peu à peu en plein milieu de la biosphère». Des divers rayons qui participent à cette poussée, un seul, celui des Hominidés «perce la surface critique séparant le Psychisme simple du Psychisme réfléchi». Par ce point de rupture, la pensée, la réflexion, pénètre dans la biosphère. Cette apparition de la réflexion ne peut donc être considérée comme un fait accidentel, surajouté à la trame de la vie, et par là même accessoire, mais un aspect fondamental, essentiel de notre univers. L'Homme, loin d'être un accident de la vie, en représente l'expression la plus haute et la plus achevée.

Longtemps l'Homme pensa qu'il était le centre du monde; puis, il lui sembla n'avoir aucune mesure avec la nature, se trouvant perdu dans un coin de l'univers; la paléontologie lui restitue, sous une forme nouvelle, cette prédominance à laquelle il ne croyait plus.

# **Erbkonstitution und Merkmalsbildung**

Von

**ERNST HADORN**

Zoologisch-vergleichend anatomisches Institut der Universität Zürich

Durch die Befruchtung der Eizelle werden Sortimente mütterlicher und väterlicher Erbfaktoren oder Gene vereinigt. Damit ist ein eigentlicher Konstitutionsakt vollzogen. Ein für allemal wird ein Stoffsystem zusammengestellt, von dessen Tätigkeit die Entwicklung an sich und die Entwicklungsrichtung im besonderen abhängt. Dieses bestimmende Stoffsystem ist die Erbsubstanz, die in ihrer Gesamtheit zur Erbkonstitution des neuen Lebewesens wird.

Wir fragen zunächst nach der Natur der Erbsubstanz, d. h. jener Materie, die in der Generationenfolge wie auch bei der Zellvermehrung während der Entwicklung nur aus ihresgleichen hervorgeht, Materie also, die autoreproduktiv ist, die nicht de novo entstehen kann. So wie neues Leben nur aus Leben, Zelle nur aus Zelle hervorgehen kann, so bildet sich Erbsubstanz nur aus bestehender Erbsubstanz oder – genauer gesagt – die neu zu formende Erbsubstanz benötigt eine sehr spezifische Bildungsvorschrift, die durch die Struktur der vorbestehenden Materie gegeben ist. Man kann somit dem klassischen Satz VIRCHOWS «Omnis cellula e cellula» einen neuen beifügen, der lauten muß: «Omne gen ex gene!» Geht z. B. ein Gen durch Röntgenbestrahlung verloren, so wird es nie mehr ersetzt. Die Erbsubstanz ist nicht regenerationsfähig. Die Masse des verbleibenden Materials ist unfähig, auch nur den kleinsten fehlenden Teil zu ersetzen. Die Gene sind somit die hochspezifischen Reproduktionseinheiten der Erbsubstanz. Dabei ist das genische Stoffsystem bei allen Lebewesen bis hinunter zu den Bakterien in die Chromosomen der Zellkerne eingebaut. Selbst dort, wo – wie bei Viren – keine Chromosomen mikroskopisch nachweisbar sind, verhält sich die Erbsubstanz, als ob sie chromosomal, d. h. linear organisiert oder angeordnet wäre. Auch in bezug auf ihre allgemeine stoffliche Natur stimmt die Erbsubstanz aller Organismen überein. Überall sind es Nukleoproteine, also Verbindungen von Eiweißkörpern mit Nukleinsäuren, die das genische Substrat bilden. Diese Erkenntnis geht auf die klassischen Arbeiten des Baslers FRIEDRICH MIESCHER (1868) zurück.

Wir haben nun weiter zu fragen: Beruht der Unterschied zwischen einem Gen a und einem Gen b auf Unterschieden im Eiweißanteil des

Molekülverbandes oder bestimmen die Nukleinsäuren die Spezifität des Gens? Nach zahlreichen neuen und neuesten Befunden erscheint der Nukleinsäureanteil als die eigentliche genische Substanz. Dabei könnte nach einer genial konzipierten Theorie von D. WATSON und F. H. CRICK<sup>1</sup> die Spezifität eines Gens dadurch bestimmt und gesichert sein, daß die basischen Bausteine der Nukleinsäuremoleküle, d.h. die beiden Purine Adenin und Guanin und die beiden Pyrimidine Thymin und Cytosin in bestimmten Verhältnissen, aber in mannigfach variierender Reihenfolge eingebaut sind. Somit wäre die Erbkonstitution eines Organismus letzten Endes bestimmt durch die molekulare Struktur einer Stoffklasse, die fast unbeschränkte Kombinationsmöglichkeiten erlaubt.

Die mit der Befruchtung etablierte Erbkonstitution wird durch Aufteilung der Eizelle und durch weitere Zellvermehrung jeder entstehenden Körperzelle zugeteilt. Dabei wird die Erbsubstanz, werden alle Gene identisch reproduziert, ein Vorgang, der nach der Watson-Crick-Theorie mindestens modellmäßig erstmals verständlich geworden ist.

Das Gen ist aber nicht nur Reproduktionseinheit, es ist auch Wirkungseinheit, und es soll nun Aufgabe des heutigen Referates sein, einige Prinzipien der Genwirkung zu diskutieren. Zunächst ist zu zeigen, daß man bestimmten Genen, d.h. bestimmten Stellen der chromosomalen Nukleoproteinkette, bestimmte merkmalsbildende Prozesse zuordnen kann.

Die Verankerung der im Kreuzungsexperiment aufgedeckten Erbfaktoren im sichtbaren Substrat konnte zuerst bei der Taufliege *Drosophila* nachgewiesen werden und führte hier, dank der Pionierarbeit der MORGANschen Schule, zur Ausarbeitung der bekannten Chromosomenkarten. Heute besitzen wir für zahlreiche Lebewesen, für Tiere und Pflanzen wie auch für Mikroorganismen und Viren, solche Karten, die über die Verteilung einzelner Erbfaktoren auf die verschiedenen Chromosomenindividuen (Koppelungsgruppen) und über die einzelnen linearen Genabstände (map-distances) orientieren. Dabei konnten wiederum bei *Drosophila* hohe und höchste Genauigkeitsgrade erreicht werden, weil hier die für zweiflügelige Insekten charakteristischen Riesenchromosomen der larvalen Speicheldrüsen zur Verfügung stehen. Da diese Chromosomen in ihrer Längsrichtung ein äußerst fein differenziertes Bänderspektrum zeigen, kann man wenn auch nicht das Gen selbst, so doch das Einzelband sehen, in dem das genische Substrat sitzen muß.

In der Abb. 1 ist ein kleiner Ausschnitt aus dem X-Chromosom von *Drosophila melanogaster* dargestellt. In diesem Sektor des Speicheldrüsenchromosoms lassen sich rund 70 Bänder unterscheiden, die ein sehr charakteristisches und konstantes Muster bilden. Im ganzen X-Chromosom kennt man rund 1600 Querbänder, die in unserem Bild rechts und links an den dargestellten Bereich anschließen würden. In den übrigen drei Chromosomenpaaren sind zudem mehr als 4000 weitere Bänder nachzuweisen, die

---

<sup>1</sup> Nature 171 (1953).

alle als individualisierte Erbsubstanzstellen aufzufassen sind. Wir wenden jetzt unsere Aufmerksamkeit einem einzigen Band, dem Band 3 C 7, zu und fragen nach der merkmalsbildenden Funktion dieser Genstelle. Nach Röntgenbestrahlung kann es vorkommen, daß dieses Band allein oder zusammen mit angrenzenden Bändern aus dem Chromosomenganzen herausbricht. D. F. POULSON<sup>2</sup> konnte zeigen, daß männliche Embryonen, deren X-Chromosom eine solche Ausfallmutation trägt, auf einem be-

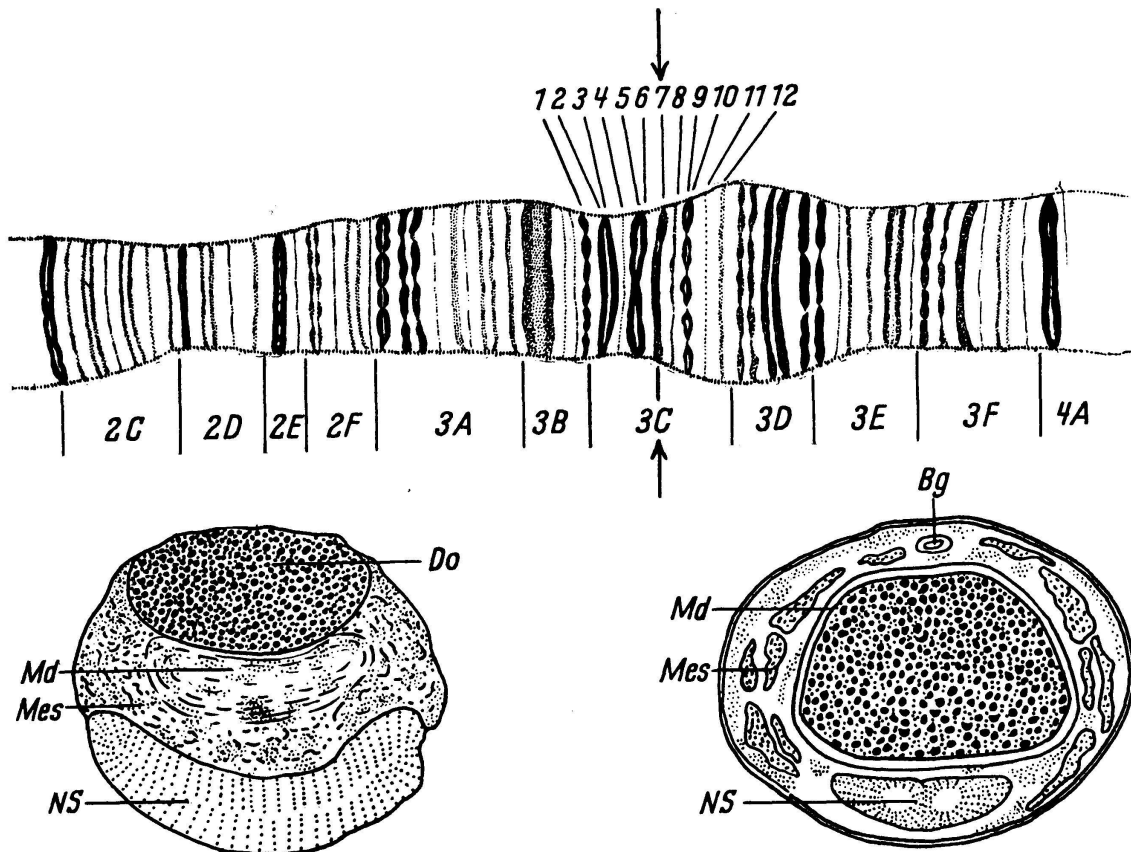


Abbildung 1

Ausschnitt aus dem X-Chromosom von *Drosophila melanogaster*. Dargestellt sind die Sektoren 2 C bis 3 F. Im Abschnitt 3 C sind 12 Bänder sichtbar. Pfeile verweisen auf das Band 3 C 7. Unten, leicht schematisierte Querschnitte durch einen normalen Embryo (rechts) und durch einen letalen Embryo (links), dem das Band 3 C 7 fehlt. NS = Nervensystem (Bauchmark), Mes = Mesoderm, Md = Mitteldarm, Do = Dotter, Bg = dorsales Blutgefäß (Herz). Nach H. SLIZYNSKA: *Genetics* 23 (1938) sowie D. F. POULSON: *J. exp. Zool.* 83 (1940) und *Amer. Nat.* 79 (1945).

stimmten Entwicklungsstadium mißbildet werden und zugrunde gehen. Bereits sechs Stunden nach der Besamung setzt eine abnorme Organbildung ein; die Embryonalzellen werden in falsche Entwicklungsbahnen gelenkt. In der Abb. 1 ist (links) das Schädigungsmuster dieser Deficiency-Mutation im Alter von 12 Stunden, d. h. kurz vor dem Absterben dargestellt. Ein Vergleich mit einem Kontrollschnitt (rechts) zeigt vor allem, wie

<sup>2</sup> *J. exp. Zool.* 83 (1940).

im Letalkeim eine unförmige Nervenzellmasse auf Kosten der Epidermis gewaltig hypertrophiert. Sodann kann der embryonale Dotter nicht in ein Darmepithel eingeschlossen werden, und auch die mesodermalen Organanlagen sind abnorm; es fehlt zum Beispiel das Herz.

Das Band 3 C 7 – so schließen wir jetzt – ist für die normale Gliederung und Aussonderung der embryonalen Organe unentbehrlich; ihm kommt eine fundamentale merkmalsbildende Funktion zu. Die vielen tausend übrigen Genstellen können die Aufgabe des einen fehlenden Bandes nicht übernehmen. Was für den 3 C 7-Locus gilt, kann mit gewissen Einschränkungen verallgemeinert werden. Das gesamte Genom eines Organismus setzt sich somit aus einigen tausend bis einigen zehntausend Funktionseinheiten zusammen, die je ihre spezifischen und unersetzbaren Beiträge zur Entwicklung und Merkmalsbildung leisten.

Nachdem wir so weit die Bedeutung des Gens als Funktionseinheit erkannt haben, wollen wir jetzt einige merkmalsbildende Funktionen erläutern und dabei gleich ein wichtiges Ergebnis vorausnehmen. Es ist nicht so, wie man anfänglich glaubte, daß es für jedes Erbmerkmal und jede erbbedingte Funktion ein und nur ein Gen gäbe, sondern es gelten die beiden symmetrischen Sätze: Ein Gen bewirkt viele Merkmale (Phäne), und ein Merkmal wird durch viele Gene bewirkt.

Ein Gen – viele Merkmale: Diese Aktivität der Erbsubstanz wird als Polyphänie oder Pleiotropie bezeichnet. Ein außerordentlich vielgestaltiges Wirkungsmuster ist zum Beispiel charakteristisch für den Faktor *lozenge-clawless* ( $lz^{cl}$ ) von *Drosophila melanogaster*<sup>3</sup>. Wir können diesem Gen u. a. folgende Erbmerkmale zuordnen: Die Augen sind verkleinert und verformt; ihre Oberfläche ist glatt, und es fehlen die Fazetten. Auf den Antennen fehlen bestimmte Sinnesorgane, die Sensilla basiconica. Auf der schwersten veränderten erscheinen die Endglieder der Beine. Anstelle typischer Krallen finden sich lediglich atypische Rudimente. Die Mutation verhindert sodann die Entstehung der Samentaschen (Spermatheken) am weiblichen Geschlechtsapparat. Als physiologische Phäne wurden festgestellt: eine fast völlige Sterilität der Eier, eine herabgesetzte Vitalität und verkürzte Lebensdauer der Fliegen. Eine weitere Gruppe von Phänen ist biochemischer Natur; dies zeigt sich in einem veränderten Stoffinventar. Es fehlen z. B. die roten Augenpigmente, und die Mengen bestimmter Pterine sind in den Augen wie auch im Körper durch die Mutationen stark beeinflußt.

Solche phänreiche pleiotrope Wirkungsmuster stellen uns vor zahlreiche Fragen, die wir hier im einzelnen nicht behandeln können<sup>4</sup>. Wie ist es möglich, daß von einer einzelnen Genstelle aus so unterschiedliche Erbmerkmale, wie Klauenform, Augenfarbe und Fertilität, bestimmt werden

---

<sup>3</sup> G. ANDERS: Zschr. Vererbungslehre 87 (1955); E. HADORN: Int. Congress Genetics Bellagio; Caryologia: Suppl. Vol. 6 (1954).

<sup>4</sup> Für eine ausführliche Diskussion vgl. E. HADORN: Letalfaktoren in ihrer Bedeutung für Erbpathologie und Genphysiologie der Entwicklung; Thieme, Stuttgart (1955).

können? Und warum wirkt ein Gen, das doch überall im ganzen Körper vertreten ist, so merkwürdig musterartig nur in bestimmten Organen und Zellbereichen? Gehen von einem Gen primär verschiedene Wirkungen aus, oder ist die Pleiotropie nur das Ergebnis einer organspezifischen Reaktion auf eine einfache und überall manifeste Primärwirkung?

Für den Entwicklungsphysiologen sind vor allem jene Fälle von Pleiotropie interessant, bei denen die Untersuchung zeigen kann, wie die Genwirkung primär nur an einem einzigen Organ- oder Zellsystem angreift und wie dann eine solche lokalisierte Primärwirkung (Autophän) zahlreiche sekundäre Veränderungen nach sich zieht (Allophäne). Dazu zwei Beispiele aus der Säugetiergenetik: Das Gen *dwarf* (*dw*) der Hausmaus bedingt Zwergwuchs, verhindert die Geschlechtsreife und manifestiert sich im Zellgefüge zahlreicher hormonspendender Drüsen. Hier konnte bewiesen werden<sup>5</sup>, daß die primäre Genwirkung auf den Vorderlappen der Hypophyse beschränkt ist. Dieses endokrine Zentralorgan bleibt sehr stark im Wachstum zurück. Histologische Untersuchungen zeigten sodann, daß eine bestimmte Zellsorte, die großen eosinophilen Zellen, die das Wachstumshormon zu liefern hätten, nicht oder nicht richtig gebildet werden. Der durch den *dw*-Faktor bedingte Erbschaden läßt sich therapeutisch weitgehend beheben. Werden den genetischen Zwergmäusen täglich Hypophysenzellen aus genetisch normalen Spendern implantiert, so wachsen die behandelten Tiere zu normaler Größe heran, und auch alle von der Hypophyse abhängigen Entwicklungsprozesse und Funktionszustände, wie Genitalreife, Schilddrüsen- und Nebennierenaktivität, normalisieren sich. Einzig die *dw*-Hypophyse der mutierten Maus reagiert nicht auf die Behandlung. Der hier gesetzte Schaden ist offenbar irreparabel (autophänisch), und er ist aufzufassen als eine direkte zellspezifische Wirkung der veränderten Erbkonstitution.

Hochspezialisierte Zellen, wie sie in der Hypophyse vorkommen, haben wohl ihren ganz besonderen «Privatchemismus». Wahrscheinlich hat jener bestimmte Chromosomenlocus, an dem sich die *dwarf*-Mutation ereignet hat, einen unentbehrlichen und unersetzlichen biochemischen Beitrag an eben diesen Privatchemismus beizusteuern. Ein Gen der Ratte manifestiert sich zellspezifisch, und zwar zunächst nur in den Knorpelzellen, dies vor allem im wachsenden Brustkorb, der verengt und mißbildet wird<sup>6</sup>. Dies führt zu einer abnormen Lage der Brustorgane und beeinträchtigt die Entwicklung und Funktion der Lunge. Es kommt zum Emphysem, zur Erweiterung der Bronchien. Ausnahmslos führt dieses pleiotrope Schädigungsmuster zum Tode der Tiere. Im einzelnen aber ergibt sich eine recht große Variabilität in der abnormen Merkmalsbildung. Obschon alle Tiere den gleichen Erbfaktor führen und an den gleichen primären Knorpelkrankheiten leiden, sterben die einen, weil sie nicht saugen können, andere

---

<sup>5</sup> Literatur in H. GRÜNEBERG: The genetics of the mouse; Nijhoff, The Hague (1953).

<sup>6</sup> H. GRÜNEBERG: Proc. Roy. Soc. London B 125 (1938). H. B. FELL u. H. GRÜNEBERG: Proc. Roy. Soc. London B 118 (1935).

verhungern, weil ihr Gebiß nicht richtig ausgebildet wird. Weitere Genträger gehen infolge Herzfehler oder nach Lungenblutungen zugrunde, und bei einer weiteren Gruppe sind Atmungsschwierigkeiten die unmittelbaren Todesursachen. So bedingt hier ein primär zellspezifisches Autophän ein vielgestaltiges und variantenreiches Erbsyndrom, das durch zahlreiche Allophäne charakterisiert ist.

Die Wirkung dieses Letalfaktors der Ratte mag als Modell dienen für eine allgemeine Erscheinung. Die primären Phäne eines zur Pleiotropie führenden Wirkungsmusters können sich bei allen Genträgern, d. h. mit einer Penetranz von 100% und in gleicher Stärke, d. h. mit gleicher Expressivität auswirken. Die sekundären Phäne aber zeigen häufig eine recht uneinheitliche Manifestation, die zu individuell unterschiedlichen Merkmalen führt. Wenn nun, was häufig geschieht, nur sekundäre Phäne beobachtet werden, so ist die einheitliche Erbbedingtheit einer solchen Mannigfaltigkeit schwierig zu erkennen. Wir werden später auf die Ursachen solcher Manifestationsschwankungen eingehen und möchten jetzt zunächst noch einige weitere Probleme der Pleiotropie streifen.

Da die Spezifität der Gene auf ihrem molekularen Bau beruht, muß auch ihre Primärwirkung chemischer Natur sein. Was wir bei den beiden besprochenen Mutanten, der Hypophysenzwergmaus und der Knorpelanomalie der Ratte, erfassen können, sind aber nicht diese eigentlichen Primäraktivitäten, sondern lediglich ihre zellmorphologischen Auswirkungen. Die Analyse der Pleiotropie, die rückschreitend von den verschiedenen Erbmerkmalen ausgeht und versucht, den Stammbaum der Phäne bis zu seinem genischen Ursprung zu verfolgen, erreicht somit die Gennähe nicht genügend. Wir wenden uns nun einem Erbfaktor zu, für den gezeigt werden konnte, daß ein pleiotropes Erbsyndrom auf einem einfacher faßbaren biochemischen «Primärmerkmal» beruhen kann.

Die *Drosophila*-Mutante (*ry = rosy*)<sup>7</sup> bildet sehr wenig rotes Augenpigment; ihr fehlt zudem ein bei Insekten allgemein verbreiteter fluoreszierender Stoff, das Isoxanthopterin. Andere Pterine sind bei *rosy* in abnorm hohen Konzentrationen vorhanden. Außerdem akkumuliert *rosy* große Mengen von Hypoxanthin (oder andere verwandte Purine); dagegen kann dieser Genotypus keine Harnsäure bilden (unveröffentlicht). Bei der für normale Fliegen optimalen Zuchttemperatur von 25° sterben rund 50% der homozygoten Genträger in den Endphasen der Metamorphose. Morphologisch sind die mutierten Tiere durch verkrüppelte Malpighische Gefäße, die im Lumen orangefarbene Sekretkugeln enthalten, charakterisiert.

Zur Deutung dieser Merkmalsbildung ziehen wir ein noch vorläufiges Schema heran (Abb. 2). Wir gehen aus vom nichtmutierten Wildtyp (*ry*<sup>+</sup>). Hier ließ sich ein Enzym, die Xanthinoxidase, nachweisen<sup>8</sup>. Für dieses Enzym ist ein recht weiter Wirkungsbereich charakteristisch. Es kataly-

<sup>7</sup> E. HADORN u. I. SCHWINCK: Zschr. Vererbungslehre 87 (1956); und Nature 177 (1956).

<sup>8</sup> H. S. FORREST, E. GLASSMAN u. H. K. MITCHELL: Science 124 (19<sup>th</sup> October 1956).

siert u. a. die Oxydation der Purine Hypoxanthin in Xanthin und Xanthin in Harnsäure. Außerdem metabolisiert die Xanthin-oxydase das 2-Amino-6-oxypurin in Isoxanthopterin. Wenn der *ry*<sup>+</sup>-Locus zu *rosy* mutiert, wenn also das Normalgen in ein mutiertes Gen übergeht, fällt die Bildung der Xanthin-oxydase aus (unveröffentlicht). Damit müssen alle von diesem Enzym ermöglichten Stoffwechselschritte unterbleiben, und jetzt verstehen wir, warum *rosy* Hypoxanthin akkumuliert und warum dieser Erbtyp keine Harnsäure bilden kann. Wir verstehen auch, warum im *rosy*-

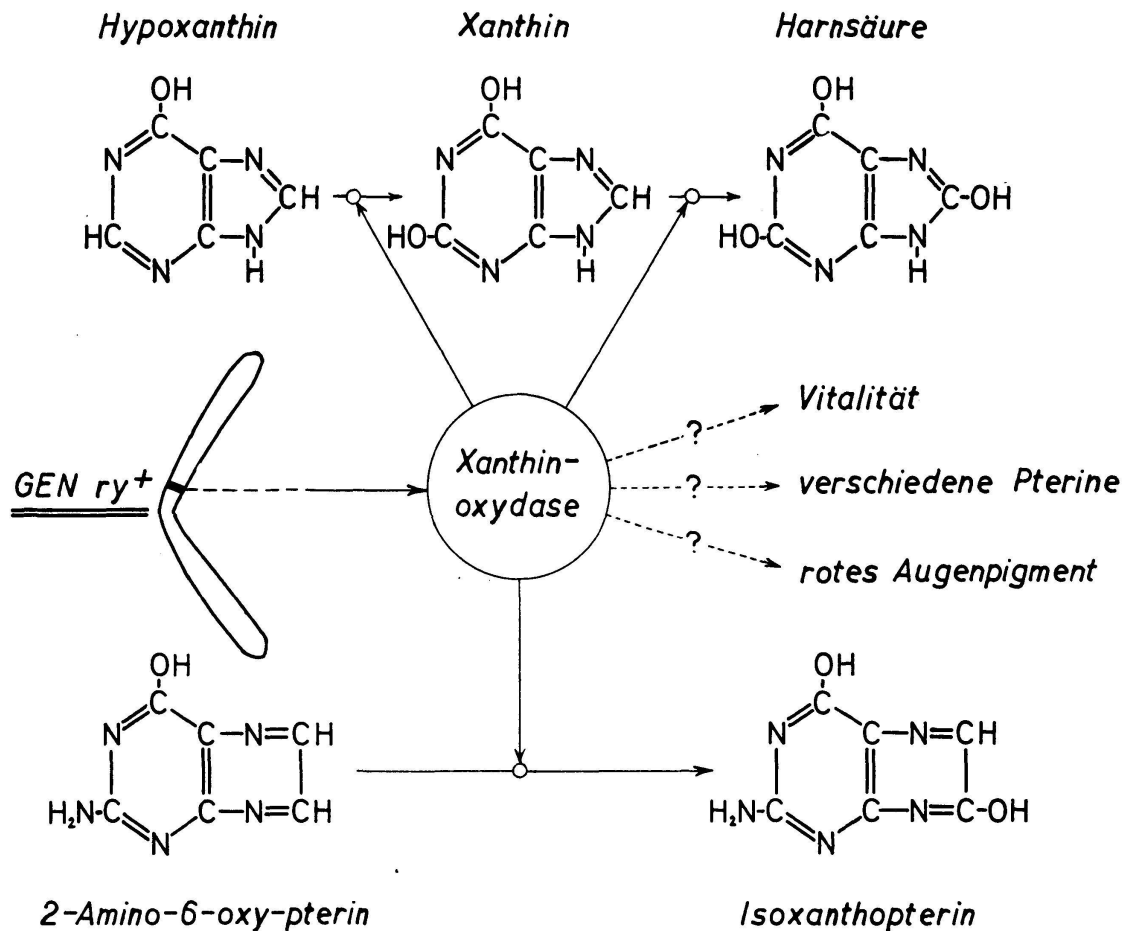


Abbildung 2

Pleiotropes Wirkungsmuster der Xanthin-oxydase als Grundlage zur Deutung der Merkmalsbildung bei der Mutante *rosy* (*ry*) von *Drosophila melanogaster*. Das Gen *ry*<sup>+</sup> ist in das schematisierte 3. Chromosom eingetragen.

Körper kein Isoxanthopterin auftritt und warum das 2-Amino-6-oxypurin abnorm hohe Konzentrationen erreicht. Ob das Fehlen der Xanthin-oxydase auch für die Schwächung der roten Augenpigmente und die Wirkungen auf verschiedene weitere Pterine verantwortlich ist, wissen wir noch nicht. Möglicherweise liegen hier sekundäre Pleiotropieeffekte vor. Dies mag auch für die Vitalitätsschwächung gelten. Die neuesten Einsichten in die Wirkungsweise der *rosy*-Mutante verdanke ich einer Zusammenarbeit, die in diesem Sommer mit Prof. H. K. MITCHELL vom California Institute of Technology in Pasadena möglich war.

Im *rosy*-Fall hat uns die Analyse offenbar näher an die primäre Genwirkung herangeführt als bei der Hypophysenzwergmaus. Es erscheint im Prinzip möglich, alle Erbmerkmale der *rosy*-Mutante auf den Enzymdefekt zurückzuführen. Daß zwischen spezifischen Genwirkungen und der Bildung spezifischer Enzyme ein enger Zusammenhang besteht, ist durch zahlreiche Untersuchungen, vor allem an Mikroorganismen, belegt. Und man darf extrapolierend annehmen, daß auch viele morphologisch und physiologisch sich auswirkende Erbfaktoren der höheren Organismen primär in die Maschinerie der Enzyymbildung eingreifen. Genmutation würde dann in vielen Fällen bedeuten, daß ein Enzym ausfällt oder ein Enzym mit veränderter Wirkungsspezifität oder veränderten Wirkungsbedingungen entsteht. Die pleiotropen Folgen solch fundamentaler Änderungen müssen dann in jedem Einzelfall studiert werden.

Aber wirken denn alle Gene pleiotrop? Aus einem elementaren Lehrbuch der Genetik gewinnen wir bestimmt nicht diesen Eindruck. Hier werden die Mendelschen Gesetze meist für einfache «Ein-Gen-ein-Merkmal»-Beziehungen abgeleitet. Man postuliert ein Gen für eine bestimmte Blüten- oder Augenfarbe, ein Gen für Farbenblindheit und Zwergwuchs, und man verfolgt den Erbgang der Gene, die je eine Blutgruppe des Menschen bestimmen. Bei genauerer Untersuchung wird man aber fast immer weitere vom gleichen Gen bedingte Merkmale finden. Lange Zeit schien es z. B., als ob die Zugehörigkeit eines Menschen zur Blutgruppe A, B, 0 oder AB wirklich nur durch die Antigen-Eigenschaften des Blutes charakterisiert wäre. Erhebungen in England scheinen nun dafür zu sprechen, daß die Blutgruppenzugehörigkeit einen statistisch faßbaren Einfluß hat auf die Häufigkeit, mit der z. B. Magenkrebs auftritt<sup>9</sup>. Sicher ist, daß die nicht pleiotrop wirkenden Erbfaktoren nur seltene Ausnahmen sein können. Und dies wird auch verständlich, wenn wir bedenken, daß die biochemische Primärwirkung eines Gens, auch wenn sie einfacher Art ist, in das unübersehbar komplizierte und durch zahlreiche Wirkungsbeziehungen ausgezeichnete Zellsubstrat eingeführt wird. Wie sollten da nicht mehrere bis zahlreiche Stoffwechselforgänge und Differenzierungen beeinflusst werden? Wenn man weiß, welche entscheidende Rolle in der Entwicklung eines vielzelligen Organismus zwischenzellige Beziehungen, Induktionswirkungen und Korrelationen hormonaler und anderer Art spielen, so mag es nicht verwundern, daß ein zellspezifisch lokalisierter Geneffekt auf zahlreiche weitere merkmalsbildende Vorgänge übergreifen kann.

Der Pleiotropie stellen wir nun die Polygenie gegenüber; darunter verstehen wir die Tatsache, daß ein Erbmerkmal durch die Aktivität zahlreicher Gene bestimmt wird. Betrachten wir zunächst ein sehr einfaches Beispiel. Die Wildrasse des Schimmelpilzes *Neurospora* ist fähig, die lebenswichtige Aminosäure Arginin aus einfacheren Verbindungen aufzubauen. Bestimmte Mutanten können diese Aufgaben nicht lösen. Argininbildung

---

<sup>9</sup> I. AIRD, H. H. BENTALL u. J. A. F. ROBERTS: Brit. Med. Journal, Vol. *i* (1953).

ist somit ein Erbmerkmal. Die genphysiologische Analyse der BEADLESchen Schule hat gezeigt, daß mindestens 7 Erbfaktoren an der Argininsynthese, die über die Vorstufen Ornithin und Citrullin läuft, beteiligt sind. Dabei wird die Aktivität des einen Gens offensichtlich zur Voraussetzung für die Wirkung des nächstfolgenden. Solche Genwirkketten sind heute für zahlreiche Organismen nachgewiesen<sup>10</sup>. Es gibt aber noch andere Mechanismen polygen bedingter Merkmalsbildung. Im Schema der Abb. 3 ist gezeigt, wie zwei Phäne A und B, die auf Grund von Genwirkketten zustande kommen, durch einfache Additionswirkung ein Endphän A/B bewirken. So entstehen viele Farbmerkmale durch Addition einzelner Pigmente. Wahrscheinlich wird auch die Körpergröße des Menschen durch Summierung einzelner Genwirkungen bestimmt. Neben der Kettenwir-

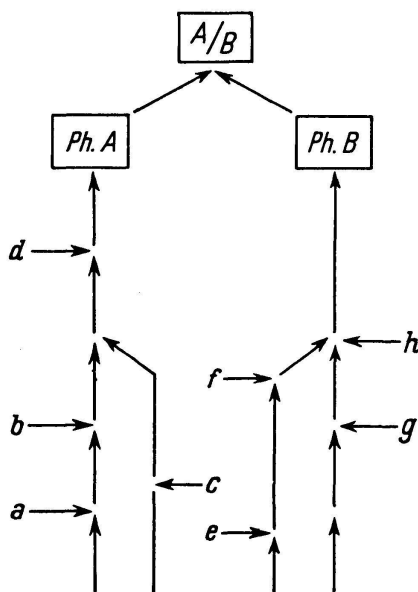


Abbildung 3

Merkmalsbildung für zwei Phäne (Ph A und Ph B) auf Grund von unabhängigen Genwirkketten (a-d und e-h) sowie Entstehung des «Endphäns» (A/B) durch Additionswirkung.  
Nach E. HADORN 1955<sup>4</sup>

kung und den Additionseffekten gibt es noch einen weiteren Modus polygen bedingter Merkmalsbildung. Der Metamorphosevorgang der Amphibien ist ein Erbmerkmal. Die Umwandlung unterbleibt bei einzelnen Vertretern der Lurche. Nun müssen mindestens zwei Voraussetzungen erfüllt sein, damit eine Metamorphose ablaufen kann. Die Schilddrüse muß das Metamorphosehormon bilden und ausschütten, und die Erfolgsorgane müssen über die Fähigkeit (Kompetenz) verfügen, auf die Hormonwirkung mit Umwandlungsvorgängen zu reagieren. Das Phän «Metamorphose» kommt somit als Kombianzleistung zustande, wobei die einzelnen Komponenten je durch Einwirkung zahlreicher Erbfaktoren gesichert sind.

Psychische Erbmerkmale des Menschen, wie Musikalität, mathematische Begabung oder gar Genialität, lassen sich schwerlich auf einen einzelnen oder einige wenige Mendel-Faktoren zurückführen. Offenbar sind solche

<sup>10</sup> Vgl. R. P. WAGNER u. H. K. MITCHELL: Genetics and metabolism; Wiley, New York (1955).

Erbsyndrome außerordentlich kompliziert polygen bedingt. Dabei mögen vor allem Additions- und Kombinationseffekte in unabsehbar reicher Mannigfaltigkeit die erbbiologische Grundlage einer psychischen Individualität bestimmen.

Da in der Merkmalsbildung eines Organismus sowohl Pleiotropie wie Polygenie in höchst komplizierter Weise ineinander greifen, ist die Gesamtheit der Gene mit der Gesamtheit der Erbmerkmale durch ein struktureiches Netz von Wirkungsbeziehungen verbunden. Ein Schema vom Typus der Abb. 4 kann daher nur einen dürftigen Ausschnitt aus der Wirklichkeit darstellen.

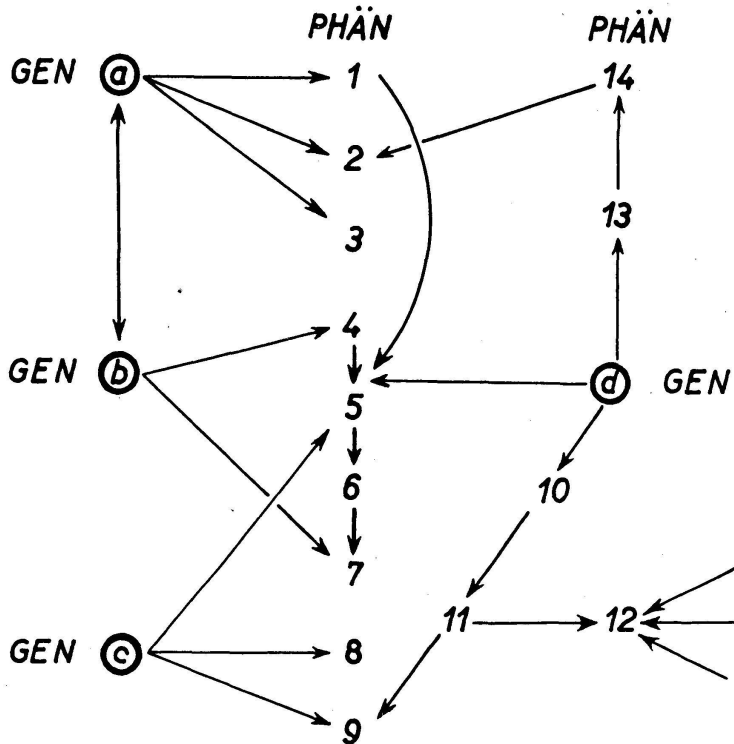


Abbildung 4  
 Schema einer netzartigen Gen-Merkmalbeziehung. Die Gene a-d wirken pleiotrop und führen direkt oder indirekt zu den teils polygen bedingten Phänen 1-14.

Wer die merkmalsbildende Funktion der Gene untersucht, hat sich sodann noch mit einer weitem Grundfrage zu befassen. Es sollte für jeden Einzelfall bestimmt werden, wie fest die an sich stabile Erbsubstanz das Entwicklungsgeschehen und den Funktionszustand im Lebewesen determiniert, oder – anders formuliert – man möchte wissen, wie groß die Variationsmöglichkeiten sind, die eine gegebene Erbkonstitution erlaubt. Wir wollen versuchen, das Grundsätzliche anhand einiger Beispiele zu erläutern.

Ein dominantes Gen *Delta* (*Dl*) von *Drosophila melanogaster* bewirkt eine leichte Verbreiterung der Flügellängsadern dort, wo diese in den Flügelrand auslaufen. Dieses Phän setzte sich in einem bestimmten Versuchsstamm<sup>11</sup> bei allen Fliegen und unter allen Entwicklungsbedingungen

<sup>11</sup> E. HADORN u. A. LACHENAL: Arch. Jul.-Klaus-Stiftg. 20 (1943).

durch. Der *Delta*-Faktor ist also in bezug auf dieses Merkmal 100%ig penetrant. Nun tritt aber bei einzelnen Fliegen des *Delta*-Genotypus noch ein zusätzliches Phän auf. Es bilden sich große Blasen auf der Flügelfläche. Die Penetranz für dieses Merkmal erreicht unter Standardbedingungen rund 30%, d. h. nur 30% der Fliegen, die den Deltafaktor tragen, manifestieren diese Blasenabnormität.

Wird nun aber in das *Delta*-Chromosom ein Gen *hairy* (*h*) eingeführt, so setzt sich das Blasenphän fast bei allen *Delta*-Tieren durch. Die Penetranz steigt auf 96%. Dabei vermag das *h*-Gen allein niemals Blasenbildung auszulösen; es verstärkt aber die pathogene Wirkung des *Dl*-Faktors. Auch andere Gene, wie der Körperfarb-Faktor *ebony* (*e*) oder das Augen *roughoid* (*ru*), erhöhen die Blasenpenetranz der *Delta*-Genotypen.

Was kann uns dieses Beispiel, das für viele andere stehen mag, lehren? Das Erbgut wirkt als Gesamtheit; über die Manifestation eines Gens entscheidet nicht nur diese eine Chromosomenstelle, sondern auch andere Gene wirken verstärkend oder abschwächend mit. Wir bezeichnen die Gesamtheit der Erbfaktoren, die einen gegebenen Einzelfaktor im Chromosomensatz einer Zelle begleiten, als das genotypische Milieu.

Je nachdem ein Erbfaktor in das eine oder andere genotypische Milieu eingeführt wird, können sehr verschiedene Wirkungsmuster entstehen. Von hier aus verstehen wir auch eine allgemeine Erfahrung, die man beim Studium menschlicher Erbmerkmale immer wieder macht. Erbkrankheiten können sich z. B. bei verschiedenen Gliedern eines Verwandtschaftskreises so verschieden manifestieren, daß die Gemeinsamkeit einer einheitlichen erblichen Grundlage fraglich wird. Nun wissen wir aber, daß das genotypische Milieu, in das ein und derselbe Hauptfaktor eingelagert wird, selbst bei nächsten Verwandten außerordentlich verschieden sein kann. Eine Einheitlichkeit der Merkmalsbildung einer Mutation ist somit in vielen Fällen nicht zu erwarten und auch nicht möglich. Dies mag in hohem Ausmaße auch für psychische Phäne gelten. Daß an der Entstehung einer familiär gehäuften Schizophrenie Erbfaktoren beteiligt sind, ist unbestritten. Daß dabei ein oder mehrere Hauptgene im Spiele sind, ist mindestens wahrscheinlich. Im einzelnen aber könnte das restliche genotypische Milieu dahin wirken, daß beim einen Menschen eine schwere Schizophrenie ausbricht, während sein Bruder nur leichte schizoide Merkmale zeigt. Die modifizierenden Einflüsse des genotypischen Milieus sind stets in Rechnung zu stellen.

Zu allen Zeiten war den Biologen und vor allem auch den praktischen Züchtern bewußt, daß sich die Erbanlage mit den Faktoren und Einflüssen der Umwelt auseinandersetzt. Die Einwirkung des äußeren Milieus möchten wir wiederum an einem einfachen Experimentalbeispiel erläutern. Am Geschlechtsapparat eines *Drosophila*weibchens stehen zwei Samentaschen, die sogenannten Spermatheken. Sie münden bei der Normalrasse (+) mit je einem getrennten Gang in den Eileiter ein (Abb. 5). Wir fanden eine Genmutation «*spermatheca*» (*spt*), die zu einer veränderten Spermathe-

kenform führt<sup>12</sup>. Diese Veränderung ist aber nicht eindeutig bestimmt. Entweder finden wir bei der neuen Rasse auch noch zwei Spermatheken, deren Gänge aber zu einem gemeinsamen Ausführteil verschmelzen, oder es tritt nur eine Kapsel auf, oder – als dritte Möglichkeit – es entstehen drei Kapseln. Alle drei Formtypen beruhen auf der Wirkung ein und desselben Mendelgens. Als zusätzlicher Außenfaktor lenkt die Zuchttemperatur die Entwicklung in die eine oder andere Richtung. Bei 28° entstehen vornehmlich Zweier, bei 25° Einer und bei 18° Dreier. Bei noch tieferen Temperaturen nehmen die Dreier abnorme Gestalt an. Der Wildtyp (+) aber bildet bei allen Temperaturen und unter allen Umständen nur getrennte

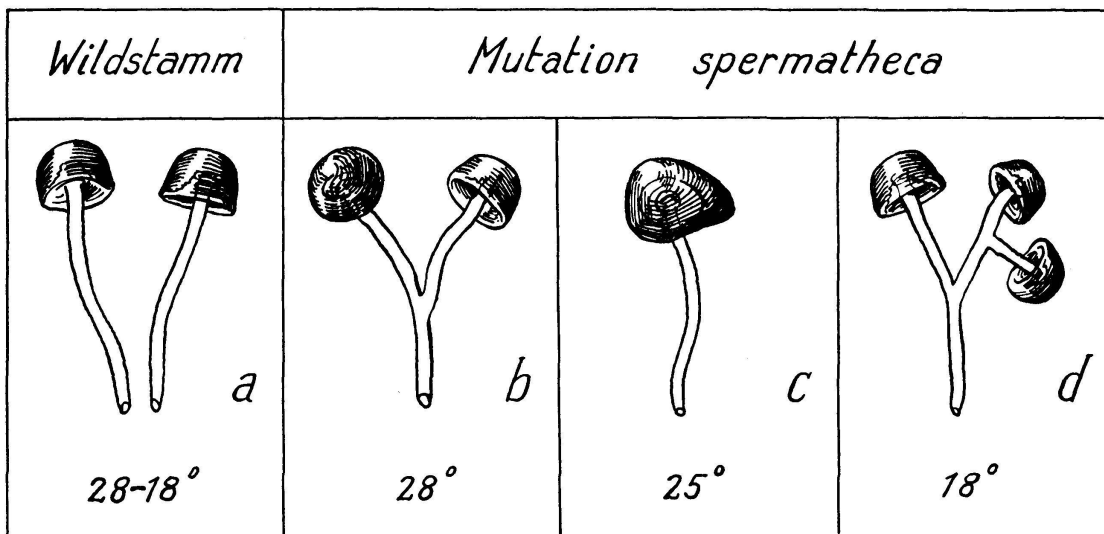


Abbildung 5

Formtypen der Spermatheken bei *Drosophila melanogaster*. a zeigt die gegenüber Temperatur stabile Normalform; b–c Merkmalsbildung der Mutante *spt* bei verschiedenen Temperaturen (28°, 25°, 18°). Nach E. HADORN: Fol. biotheoretica 3 (1948).

und normale Zweier. Zunächst fanden wir allerdings für eine bestimmte Temperatur nicht nur einen Formtyp. Es zeigte sich, daß unser Versuchsmaterial zuerst genetisch noch nicht einheitlich war. Von Individuum zu Individuum variierte noch das genotypische Milieu. Nachdem wir durch konsequente Inzucht auch das Genmilieu vereinheitlicht hatten, wirkte nur noch die Temperatur als formbestimmender Modifikator.

Ziehen wir jetzt die allgemein geltenden Schlüsse aus diesem Modellbeispiel. Wir müssen uns offenbar von der Vorstellung befreien, wonach durch Gene unbedingt starre und fertig determinierte Merkmale bestimmt werden. Was vererbt wird, was durch die Erbkonstitution determiniert ist, sind die mehr oder weniger variantenreichen Repertoires von Realisationsmöglichkeiten. In unserem Falle umfaßt das Repertoire zwei, drei oder eine Kapsel. Umweltfaktoren, wie Ernährung und Klima, aber auch

<sup>12</sup> E. HADORN u. H. GRABER: Rev. suisse Zool. 51 (1944); H. GRABER: Zeitschrift Vererbungslehre 83 (1949).

Pflege, Dressur und Erziehung entscheiden darüber, welches «Stück» gespielt wird.

Erinnern wir uns aber auch daran, daß die Tiere unseres Beispiels, die anstelle des mutierten Genzustandes das Normal- oder Wildgen führen, bei allen Temperaturen und in jedem genotypischen Milieu dasselbe Merkmal, nämlich getrennte Zweier, verwirklichen. Hier setzt sich eine und nur eine Erscheinungsform umweltstabil durch. Es gibt also auch Erbfaktoren, die das Entwicklungsgeschehen in starre Bahnen zwingen. Das Erbgut eines jeden Lebewesens wird durch eine große Zahl von spezifischen Wirkungseinheiten konstituiert. Unter ihnen gibt es alle Übergänge zwischen Genen, die sich umweltstabil manifestieren, und solchen Erbfaktoren, für die eine hochgradig beeinflussbare Aktivität charakteristisch ist.

Fruchtlose Diskussionen, Mißverständnisse und Mißdeutungen können vermieden werden, wenn diese Einsicht durchdringt. Nun haben die Genetiker allerdings in den ersten Jahren, da ihre faszinierende Wissenschaft aufblühte, fast ausschließlich mit extrem umweltstabil wirkenden Genen gearbeitet. Solche Faktoren demonstrieren die einfachen Mendelschen Spaltungsregeln besonders klar, und mit diesen Genen mußten zunächst die fundamentalen Gesetze des Erbverhaltens und die Organisationsprinzipien der chromosomalen Erbsubstanz erforscht werden. Für den Außenstehenden und zum Teil auch für den Genetiker selbst erschien damit Vererbung gleichbedeutend mit Übertragung eines Mosaiks fest bestimmter Einzelmerkmale. Daß ebensosehr auch das plastische Reaktions- und Regulationsverhalten erbbedingt ist, wurde nicht genügend anerkannt. Heute wissen wir, daß die Erbkonstitution lediglich bestimmte Rahmenbedingungen oder Reaktionsnormen determiniert. Wie diese Rahmen durch die merkmalsbildenden Vorgänge ausgefüllt werden, welche Lebensform also im einzelnen verwirklicht wird, darüber entscheidet die Gesamtheit der Lebensumstände.

Kehren wir aber noch einen Augenblick zurück zur Experimentalwissenschaft. Wenn es darum geht, die Auswirkung eines Erbfaktors zu beeinflussen, so sollte man wissen, wann in der Entwicklung er seine merkmalsbildende Funktion ausübt. Für den *spermatheca*-Faktor ließ sich zeigen, daß die Kapselzahl durch die Temperatur bestimmt wird, die am 6. Larventag herrscht. Solche Entwicklungsphasen, in denen über die Manifestationsrichtung einer bestimmten Erbkonstitution entschieden wird, nennt man «sensible Phasen». Die Kunst der Beeinflussung von Erbfaktorwirkungen und besonders auch die Kunst der Therapie von Erbkrankheiten besteht offenbar darin, die sensiblen Phasen zu erkennen und nicht zu verpassen. Es ist bekannt, daß sensible Prägungsphasen auch für die Bestimmung einer psychischen Struktur maßgebend sind.

Nun lösen sich in der Entwicklung verschiedene sensible Phasen für je verschiedene merkmalsbildende Prozesse ab. Diese Tatsache ist durch zahlreiche Experimente belegt. So injizierte W. LANDAUER<sup>13</sup> in den Eidotter

---

<sup>13</sup> J. Cell. comp. Physiol. 43, Suppl. 1 (1954).

von genetisch normalen Hühnerembryonen das Hormon Insulin. Erfolgt die Zufuhr des Fremdstoffes vom ersten bis dritten Bruttage, so entwickeln sich Hühner mit gestutzter Schwanzwirbelsäule; erfolgt die Behandlung später, d.h. vom 3.–7. Bruttage, so entstehen Schnabel- und Extremitätenmißbildungen. Nun stimmen diese an erbgesunden Keimen erzielten Mißbildungen bis in alle Einzelheiten überein mit Auswirkungen von mendelnden Erbfaktoren. Ein gut bekannter Erbfaktor, das Kaulhuhn-Gen, (*rumplessness*) bewirkt – ohne Insulinzufuhr – den ersten Formtyp, und ein anderes Gen, *short upper beak*, führt – wiederum spontan und ohne Insulinbehandlung – zum zweiten Mißbildungstyp. Solche Entwicklungs-

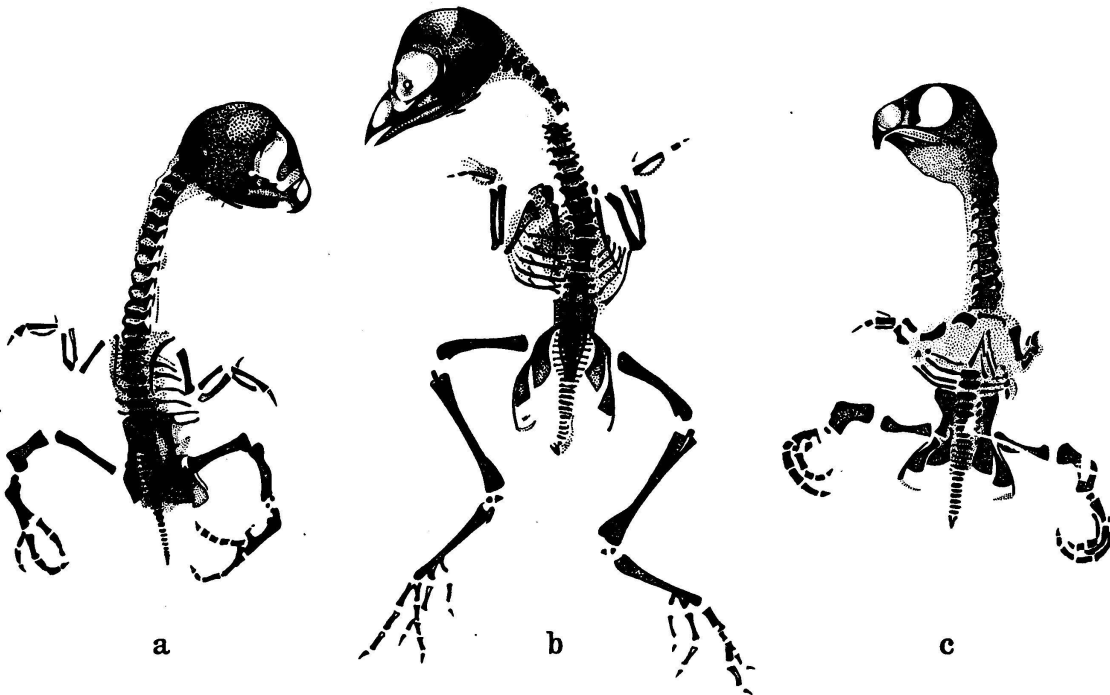


Abbildung 6

Ausbildung des Skelettes bei schlüpfreifen Hühnchen. a Schädigungsmuster des Letalfaktors *chondrodystrophy* (*ch*). b normaler Zustand am 21. Tag. c Schädigungsmuster der Biotin-Phänokopie. Aus E. HADORN: 1955<sup>4</sup>; nach W. F. LAMOREUX: J. Hered. 33 (1942), und COUCH *et al.*<sup>14</sup>

formen, die durch Außeneinwirkungen so gelenkt werden, daß sie das Erscheinungsbild eines anderen Genotypus, einer anderen Erbkonstitution kopieren, nennt man Phänokopien.

Wir zeigen in der Abb. 6 einen besonders eindrucksvollen Phänokopiefall. In der Mitte steht das Skelett eines normalen schlüpfreifen Hühnchens, links sehen wir die Auswirkung eines Gens (*ch*), das *Chondrodystrophie* bewirkt. Diese Mißbildung kann genau kopiert werden (rechts), wenn man genetisch normalen Hühnern das Vitamin H (Biotin) entzieht. Ihre Nachkommen entwickeln dann als Embryonen die Chondrodystrophie-Phänokopie<sup>14</sup>. Die beiden Abnormitätstypen sind ununterscheidbar. Diese

<sup>14</sup> J. R. COUCH, W. W. CRAVENS, C. A. ELVEHJEM u. J. G. HALPIN: Anat. Rec. 100 (1948).

Übereinstimmung von Phänokopie und Mutation zeigt nochmals eindrücklich, daß im Rahmen einer gegebenen Erbkonstitution Entwicklungsmuster verwirklicht werden können, die unter anderen Lebensbedingungen für eine durchaus andere Erbkonstitution charakteristisch sind. Die Aufgabe einer Therapie von Erbkrankheiten müßte daher darin bestehen, Mittel und Wege zu suchen, die ermöglichen, im Entwicklungs- und Funktionssystem einer Mutante die Phänokopie einer normalen Erbkonstitution zu erreichen. Daß solche Lösungen möglich sind, haben wir am Beispiel der Hypophysenzwergmaus gezeigt.

Wir konnten in der zur Verfügung stehenden Zeit nur wenige Einblicke in die Wirkungsweise von Erbfaktoren vermitteln. Dabei meinen wir das Wort «Einblicke» in einem direkten bildhaften Sinne. Es ist doch so, daß die merkmalsbildende Tätigkeit der Gene einer Erbkonstitution in einem Raume sich abspielt, in dem sich der Untersucher nicht eigentlich aufhält, wo er nicht beliebig «umhergehen» kann. Er muß sich vielmehr damit begnügen, da und dort von außen her eine Fensterluke zu öffnen; mit verschieden weit reichenden Scheinwerfern kann er dann den einen oder andern Teilvorgang beleuchten. Er kann auch da und dort vom Fenster aus tiefer dringende Sonden vortreiben. Es mag ihm dabei auch glücken, den einen oder andern Fabrikations- oder Steuerungsprozeß zu verändern. Hin und wieder wird es ihm auch gelingen, ein neues Fenster zu öffnen; dann erscheint eine neue Wirkungskomponente im Lichte. Solche Arbeit ist spannend; sie bietet alle Reize, die eine ins Unbekannte vordringende Forschung vermitteln kann. Alle diejenigen, die sich an den Fenstern aufhalten, wissen, wie unendlich viel Unbeleuchtetes im Wirkungsraum der Gene noch der Entdeckung harret. Noch keiner hat das Ganze gesehen oder auch nur dessen Funktionsstruktur und Ausmaß geahnt. Die an den Fenstern Stehenden wissen aber auch, daß jeder noch so bescheidene neue Einblick für das Verständnis von Grundfragen der Lebensforschung von Bedeutung sein kann.

Sonntag, den 23. September 1956, 16.15–18.30 Uhr

## **Öffentliche Veranstaltung der Schweizerischen Gemeinschaft für den Hochschul- und Forschungsfilm (SGHF)**

in der Aula des Kollegienhauses der Universität Basel

*Einführung* durch Prof. Dr. R. GEIGY, Basel, Präsident der SGHF

*Hauptreferat* durch Dr. ing. G. WOLF, Göttingen

### **Die Aufgaben des wissenschaftlichen Filmes in der Forschung**

An der sprunghaften Entwicklung der Naturwissenschaften in den letzten Jahrhunderten sind die beiden «klassischen» Methoden, das Mikroskop und das Fernrohr, in erheblichem Maße beteiligt. Während uns diese weitgehende Einblicke in den Mikrokosmos und den Makrokosmos gestatteten und uns eine ganz neue Vorstellung des Raumes vermittelten, erleben wir heute wiederum eine Erweiterung unseres naturwissenschaftlichen Weltbildes. Diesesmal nach der vierten Dimension, der Zeit hin. Die Kinematographie – der wissenschaftliche Forschungsfilm – wird zur dritten klassischen Forschungsmethode.

Wenn ich heute die Aufgabe habe, über die Bedeutung dieser Methode für die Forschung zu berichten, so lassen Sie mich bitte vorweg ein Wort des Dankes an Sie richten für die liebenswürdige Einladung und die hohe Ehre, die mir damit zuteil wurde, vor Ihrer altherwürdigen Gesellschaft sprechen zu dürfen. Ich tue dies um so lieber, als uns mit der Schweizerischen Gemeinschaft für den Hochschul- und Forschungsfilm, ihrem Präsidenten, Herrn Professor Geigy und ihrem Sekretär, Herrn Dr. Pool, schon eine längere fruchtbare und immer erfreuliche Zusammenarbeit verbindet.

Die Frage nach dem, was der Film der Naturforschung bietet, ist zugleich eine Frage nach den Möglichkeiten, die er besitzt. Erlauben Sie, daß ich meinen Vortrag gliedere und dabei versuchen will, die Fragen zu beantworten:

Welche Möglichkeiten besitzt der Film für die Forschung?

Welche Hauptanwendungsgebiete kommen zurzeit in Frage?

Welche wichtigsten Gesichtspunkte sind beim Wahrheitsgehalt zu berücksichtigen?

Ich möchte dann kurz auf einige Entwicklungen der Zukunft eingehen und an Filmbeispielen die Bedeutung für die Forschung

erläutern. Wegen der beschränkten Zeit werde ich nicht eingehen können auf den Hochschulunterrichtsfilm und die Meßkinematographie.

Der Film liefert zunächst ein bewegtes photographisches Abbild eines Vorganges. Der Vorgang wird kinematographisch fixiert. Schon diese Tatsache, daß wir einen Vorgang bildmäßig festhalten können, ist für die Forschung von großer Bedeutung: Das fixierte Abbild ist unveränderlich und kann unabhängig von Ort und Zeit betrachtet und ausgewertet werden. Es kann beliebig oft und unbeeinflußt von äußeren Einwirkungen beobachtet werden. Es kann beliebig vervielfältigt werden, ohne daß sein Gehalt leidet, und es stellt ein Dokument dar, an dem geforscht werden kann.

Ein Umstand spielt bei dieser kinematographischen Methode eine wesentliche Rolle. Ähnlich wie wir nur einen kleinen Teil der gesamten akustischen Schwingungen als Schall hören oder nur einen kleinen Teil der elektromagnetischen Wellen als sichtbares Licht sehen, so können wir auch infolge des uns eingeborenen Zeitmoments nur einen kleinen Teil der Vorgänge um uns als Bewegungen erkennen. Wir haben ein vorwiegend statisch orientiertes Bild unserer Umgebung. Wir sehen weder die Pflanzen wachsen noch die Gebirge entstehen oder vergehen, wir sehen das Geschloß nicht fliegen und bemerken nicht, daß wir auch bei der scheinbar statischen Materie um uns nur von Bewegtem umgeben sind. Wir haben aber mit dem Film die hervorragende Möglichkeit der Veränderung des Zeitmaßstabes.

Wenn wir eine Filmaufnahme mit einer Bildfrequenz von 24 B/s aufnehmen und bei der Wiedergabe den aufgenommenen Vorgang mit einer Vorführfrequenz von 24 B/s dem Auge darbieten, dann hat das Auge den Eindruck eines geschwindigkeitsgleichen Ablaufes gegenüber dem Naturvorgang. Nehme ich mit 240 B/s auf und projiziere mit der Normalfrequenz von 24 B/s, so erhalte ich eine zehnfache Zeitdehnung. Nehme ich mit 2 B/s auf und projiziere wieder mit 24 B/s, so ergibt sich eine zehnfache Zeitraffung.

Neben dieser grundsätzlichen Eigenschaft der Erfassung der Zeit und der Möglichkeit, dadurch Vorgänge dem Menschen sichtbar zu machen, die ihm wegen seines beschränkten Zeitmomentes verborgen bleiben, tritt nun eine Reihe von weiteren Möglichkeiten hinzu.

Die photographische Emulsion des Filmes kann so hergestellt, «sensibilisiert», werden, daß sie eine andere Empfindlichkeit als das menschliche Auge hat. Damit bilden sich auf ihr andere Einzelheiten eines Objektes ab als auf der Netzhaut des Auges. Wir können dann außer dem sichtbaren Licht Infrarot-, Ultraviolett-, Röntgen-, Radium- oder Elektronenstrahlen entweder direkt oder indirekt als abbildendes Medium benutzen und auf diese Weise, unter Umständen von demselben Objekt, ganz verschiedene optische Eindrücke erhalten. Weiter können wir eine Mehrleistung gegenüber dem Auge in bezug auf die Sichtbarmachung erreichen durch die Kombination mit anderen optischen Methoden, etwa mit dem Mikroskop in Form der Mikrokinematographie, zur Erfassung von Bewegungen kleiner und kleinster Objekte, durch die Ver-

wendung der Schlierenmethode zur Bewegungserfassung von an sich unsichtbaren Gasen und Wärmeschlieren, und wir können weiterhin den farbigen, plastischen und den Tonfilm einsetzen.

Schließlich kommt eine ganz wesentliche Möglichkeit hinzu, nämlich die der messenden Auswertung. Der Film kann bei Ablauf an der Leinwand betrachtet werden. Man erhält damit eine subjektive (beobachtende) Erfassung eines Vorganges. Man kann aber auch denselben Film am Meßtisch oder Meßmikroskop im Einzelbild auswerten und ausmessen und erhält damit eine objektive (messende) Bewegungsanalyse. Diese gestattet es, Zeit-, Weg- und Entfernungsmessungen durchzuführen. Sie läßt sich in Sonderfällen zu einer Kinematogrammetrie entwickeln.

Alle diese Möglichkeiten können nun untereinander kombiniert werden. Sie bilden die technischen Bauelemente. Die Aufgabe, die mit diesem technischen Rüstzeug durchzuführen ist, ist immer die gleiche: den zu untersuchenden Vorgang bildmäßig zu erfassen und damit einer Analyse zugänglich zu machen.

Über die Anwendungsgebiete möchte ich nur wenig sagen. Sie sind so vielseitig, daß man im Rahmen eines kurzen Berichtes darauf nicht wesentlich eingehen kann. Die Hauptanwendungsgebiete stellen Medizin, Biologie und Technik. Hier ist der Film bei zahllosen Fragestellungen zum unentbehrlichen Werkzeug bei dem Erkennbarmachen von Vorgängen oder zum Registrierinstrument von Bewegungen geworden. Die Entwicklung von Gewebkulturen, ihr Verhalten bei Einwirkung von Strahlen oder Drogen, die Vorgänge im tierischen Körper bei Kreislauf oder Verdauung, die Funktion der Organe sind Themen, bei denen der Forschungsfilm laufend verwendet wird. Scharfsinnig erdachte Anordnungen wurden für endoskopische Aufnahmen, insbesondere auch am Menschen, praktisch entwickelt. Die Röntgenkinematographie liefert beim Kranken wertvolle diagnostische Unterlagen. Bemerkenswerte Einblicke ergab die Verwendung der Kinematographie in der Entwicklungsbiologie. Hier haben neuerdings die Amerikaner sogar Aufnahmen vom Verhalten der menschlichen Eizelle beim Zusammentreffen von Samenzellen durchgeführt. Durch die Entwicklung der zoologischen und botanischen Verhaltensforschung treten unübersehbare Aufgabenkomplexe an den Forschungsfilm heran.

In der Technik sind es die zahllosen Grundvorgänge, deren Kenntnis durch den Forschungsfilm entweder überhaupt erst ermöglicht oder erweitert wird. Apparative Anordnungen für Aufnahmefrequenzen bis zu Millionen B/s wurden geschaffen. Die modernen Bearbeitungsverfahren, wie Drehen, Bohren, Polieren usw., aber auch die Grundvorgänge, wie Schmelzen, Gießen und Erstarren, oder andere Verfahren, wie Pflügen, Eggen, Dreschen – Zerkleinern, Sieben, Setzen usw. –, werden durch sie verbessert werden können.

Die moderne Rationalisierung und Automatisierung wird auf zahllosen Forschungsfilmuntersuchungen basieren müssen.

Kennzeichnend für die Entwicklung ist, daß in den USA in den letzten Jahren allein in der Technik über 3000 Stück eines einzigen Hoch-

frequenzzeitdehners (20 000 DM) verkauft worden sind. Diese wenigen Beispiele mögen genügen.

Selbstverständlich gibt der Forschungsfilm keine forschungsmäßige Patentlösung. Er ist in den meisten Fällen ein Glied in der Kette der anzuwendenden Methoden, deren Ergebnisse ausgewertet werden müssen, um das Problem zu lösen. Aber es ist ebenso Tatsache, daß unzählige Forschungsvorhaben Jahre und Jahrzehnte nicht vorankamen, eben weil dieses Glied in der ganzen Forschungskette fehlte.

Damit wir nun in der wissenschaftlichen Kinematographie nicht überheblich werden, haben auch wir, wie überall, das Dämpfungsmoment des Wirkungsgrades. Dieser Wirkungsgrad ist bestimmt durch den Wahrheitsgehalt der Aufnahme. Lassen Sie mich zu diesem Problem, über das man einen Vortrag allein halten könnte, etwas sagen. Der Film ist dadurch gekennzeichnet, daß er das bewegte Bild als Grundlage benutzt. Das Bild muß betrachtet werden. Alles menschliche Sehen ist ein physiologischer und zugleich psychologischer Vorgang. Eine Beurteilung des Wahrheitsgehaltes hat demnach von vornherein physikalisch-technische wie physiologisch-psychologische Gesichtspunkte einzuschließen. In physikalisch-technischer Hinsicht ist zu beachten, daß jede Filmaufnahme eine Phasenaufnahme ist, die üblicherweise mit 24 B/s durchgeführt wird. Jede Filmaufnahme stellt deshalb immer nur einen zeitlichen Ausschnitt aus dem Gesamtvorgang dar. Es leuchtet ein, daß diese Fehlermöglichkeit mit erhöhter Bildfrequenz geringer, bei der niedrigen Aufnahmefrequenz des Zeitraffers größer wird.

In physiologischer Hinsicht sind die Erscheinungen der optischen Täuschung, wie des stroboskopischen oder des pseudostereoskopischen Effektes, zu berücksichtigen, der ein Vertauschen der Konkav-Konvex-Richtung erzeugen kann. Schwieriger werden die Dinge, sobald wir uns dem psychologischen Bezirk nähern. — Da interessiert in physiologisch-psychologischer Richtung die Frage der Zeittransformation. Wir wissen, daß die Veränderung des Zeitmaßstabes von größter Bedeutung ist, die selbst von der Wissenschaft noch nicht voll erkannt wird. Aber es will mir scheinen, daß wir hier Gefahr laufen, die Dinge in unzulässiger Weise zu vereinfachen. Wir sprechen leicht von einer 40fachen Zeitdehnung, wenn wir eine Aufnahme mit 1000 B/s durchführen, und übersehen dabei häufig, daß es sich um eine tiefgreifende Änderung unseres Bezugssystems handelt. Der Wahrheitsgehalt könnte verzerrt werden, wenn wir nur dieses eine zeitliche Maßsystem verändern und die anderen wesentlichen Faktoren, z. B. die Kräfte, unberücksichtigt lassen. Mit den psychischen Momenten, die den Wahrheitsgehalt beeinflussen können, darf ich mich noch einen Augenblick beschäftigen. Es ist uns bekannt, daß verschiedene Menschen bei demselben Objekt ganz Verschiedenes sehen können. Das Beispiel von den Malern, die die gleiche Landschaft malen und ganz verschiedene Bilder schaffen, ist prototypisch für eine bestimmte Gruppe von Menschen. Auch beim wissenschaftlichen Film haben wir dieselben Erfahrungen gemacht. In jedem Sehen liegt offenbar schon eine Auswahl durch das Bandfilter der Psyche hindurch. Durch die Anlage der Auf-

nahme und die Gestaltung muß angestrebt werden, daß das Betrachten zum Wahr-Nehmen wird. Dieses eigenartig tiefe «Wahrnehmen» als geistiges Besitzergreifen steht in engem Zusammenhang zum Wahrheitsgehalt.

Jedes Bild hat etwas Suggestives, das bewegte Bild in besonderem Maße. Bei dem bewegten Bild des Films im verdunkelten Raum ist die suggestive Wirkung erfahrungsgemäß weiter gesteigert. Kontrollieren wir uns selbst einmal, wie schnell wir bei einem guten Spielfilm dieser Suggestion des Miterlebens unterliegen. Diese Suggestion des Miterlebens spielt auch beim wissenschaftlichen Film eine Rolle. Sie kann bei richtiger Gestaltung des Films dazu benutzt werden, den Inhalt besonders eindringlich und sinnfällig zu machen. Dieses Gefühl des Miterlebens löst bei bestimmten Objekten weitere Empfindungen aus. Unsere psychische Anteilnahme an einem Operationsfilm ist größer als an der Darstellung irgendeines technischen Verfahrens.

Wir können aus all diesen Erfahrungen die Folgerung ziehen, daß auch der wissenschaftliche Film zunächst psychische Bezirke anspricht. Das starke Moment des Miterlebens braucht nicht zu stören, aber es kann stören. Die wissenschaftliche Betrachtungsweise erfordert jedoch Abstand. Deshalb soll die Gestaltung des wissenschaftlichen Filmes die Suggestion nicht erhöhen, sondern nach Möglichkeit unter Kontrolle bringen.

«Messen» heißt in vielen Fällen Stören. Eine zusätzliche Beeinflussung des Objektes kann durch die Erfordernisse der Aufnahme, durch Einwirkung von Licht und Wärme, durch die Dauer der Aufnahme, also durch äußere Einflüsse kommen. Technische Objekte sind im allgemeinen unempfindlicher als biologische und medizinische. Ein Sonderfall sind Aufnahmen von Menschen, z. B. in der Völkerkunde, der Arbeitsphysiologie und Psychologie. Wir wissen von uns selber, daß wir uns meist anders benehmen, wenn wir wissen, daß wir photographiert werden.

Diese Einschränkung und noch manche andere entwerten natürlich nicht die kinematographische Methode an sich. Aber sie müssen bei exakten Auswertungen berücksichtigt werden. Mit Wort und Sprache allein läßt sich nicht alles ausdrücken. Mit dem bewegten Bild allein natürlich auch nicht.

Die zukünftigen Aufgaben werden über den Bereich des reinen Forschungsfilms und des wissenschaftlichen Unterrichtsfilms hinausgehen und eine groß angelegte internationale Zusammenarbeit erforderlich machen. In diesen Bereich gehört z. B. der Komplex der wissenschaftlichen Filmenzyklopädie. Die Wissenschaft verfügt über zahlreiche zoologische Museen und Sammlungen. In ihnen sind Tiere gesammelt; eine Notiz zeigt Fundort und die übrigen Begleitumstände auf. Diese Tiere sind tot, sind ausgestopft oder in Präparaten und Gläsern untergebracht. Wir haben daneben zoologische Gärten, in denen Tiere leben. Aber es ist bekannt, daß diese Tiere sich in Freiheit ganz anders verhalten. Hier setzt die Idee der zoologischen Filmenzyklopädie ein. Nach streng wissenschaftlichen Gesichtspunkten soll eine Erfassung der Tierwelt durch den

wissenschaftlichen Film erfolgen. Fortbewegung, tierpsychologische Verhaltensweisen, Entwicklung und Fortpflanzung und viele andere Gesichtspunkte sollen dabei berücksichtigt werden.

Wir haben auf unserer Erde zahlreiche aufstrebende Völker und Volkskreise, aber auch zahlreiche sterbende Kulturen. Es ist vorauszusehen, daß in wenigen Jahrzehnten, vielleicht schon in wenigen Jahren, diese noch um die Jahrhundertwende lebenden Primitivkulturen der Umwandlung unter Zivilisationseinfluß, der Zersetzung oder dem Untergang anheimgegeben sind. Daraus ergibt sich für die europäischen Kulturvölker die Pflicht, jene Werte in Dokumenten des Wortes und des Bildes der Nachwelt zu erhalten. Der Kulturfilm beschränkt sich bei solchen Filmen auf das bildmäßig besonders Wirkungsvolle oder gar Sensationelle und ist zur wissenschaftlichen Auswertung nur in bescheidenem Maße heranzuziehen. Der wissenschaftliche Film findet in dieser Film-encyklopädie ein unübersehbares Feld vor, das nur mit einer großangelegten, gut durchorganisierten internationalen Zusammenarbeit auf streng wissenschaftlicher Grundlage erfolgreich in Angriff genommen werden kann.

Der Vortrag wurde durch geeignete, beispielhafte Filmteile erläutert. Dabei wurden Kurzteile aus folgenden Filmen vorgeführt:

Befruchtung und erste Teilungen beim Kaninchenei (C 23).  
Teilungen des Molcheies (C 271).  
Bildung des Urnervenrohres beim Molch (C 273).  
Bildung von Urwirbeln und Auge beim Fisch (C 42).  
Entwicklungsvorgang beim Hühnerembryo am 1. und 4. Bebrütungstage (Herzschlag) (C 337).  
Zell- und Kernteilung bei *Tradescantia virginica* L. (C 559).  
Wirkungen von Mitosegiften (C 599).  
Normale und tetrapolare Teilung von menschlichen Tumorzellen (C 600).  
Wirkung von Röntgenstrahlen und schnellen Elektronen auf Gewebekulturen (C 616).  
Faszikuläre und extrafaszikuläre Wasserleitung in Pflanzen (C 601).  
Wachstum von Buschbohnen über den gesamten Lebenszyklus (618).  
Verhalten von kämpfenden Mäusen in Dunkelheit.

Als Beispiele für die wissenschaftliche Filmencyklopädie «*Encyclopaedia cinematographica*»:

*Myocastor coypus* (Mol.) – Schwimmen und Tauchen (E 3).  
*Hydrochoerus capybara* (Erxl.) – Schwimmen und Tauchen (E 4).  
Verhalten körniger Stoffe auf Wurfsieben – Trockensiebung (Quarz), Feuchtsiebung, Verhalten des einzelnen Kornes bei der Feuchtsiebung (E 68, E 69 und E 70)  
Ausbreitung von Ultraschallwellen von einem Ultraschallgenerator aus.  
Bruchvorgang von Glas (C 433).  
Luftaufnahmen aus fliegenden Raketen.

Anschließend fanden folgende kommentierte Filmdemonstrationen statt:

Prof. Dr. J. KÄLIN, Fribourg:

a) «*Das Kriechschreiten der Krokodile*»,

b) «*Die Funktion der Stemmgreifextremität bei den Anthropoiden*».

Dr. méd. ANDRÉ CALAME, Genève: «*L'exploration endoscopique de l'abdomen. Photographie et cinématographie laparoscopiques.*»