

DIE FRUCHTBARKEIT IN BEZUG AUF DIE PROBLEME DER KONGENITALEN MISSBILDUNGEN

von

*Prof. Luigi Gedda*¹

Kongenitale Missbildungen, die sich auf die Fruchtbarkeit auswirken und sie entweder beeinträchtigen oder sogar völlig annullieren sind diejenigen, die die Empfängnis, die Schwangerschaft oder die Existenz eines lebensfähigen Geschöpfes verhindern. Diese Missbildungen, die ich der Kürze halber « antifertile Missbildungen » nennen will, sind kongenital, d.h. schon bei Geburt vorhanden.

Die Besprechung des Stoffes erfordert eine Aufteilung in vier Abschnitte:

1. Allgemeine antifertile Missbildungen;
2. Lokale antifertile Missbildungen bei der Frau;
3. Lokale antifertile Missbildungen beim Manne;
4. Antifertile Missbildungen, die das Leben der Frucht verhindern.

1) Allgemeine antifertile Missbildungen

Die allgemeinen antifertilen Missbildungen beim Manne und bei der Frau können gemeinsam besprochen werden. Es handelt sich um missbildende kongenitale Krankheiten, die die Fertilität durch verschiedenartige Mechanismen beeinflussen: durch hormonale Störungen, Strukturveränderungen, psychogene oder neurologische Veränderungen usw.

Ich beziehe mich hierbei auf Missbildungen, die ein ganzes System befallen, wie Mongolismus, das Syndrom von Morquio, das von Marfan, von Lawrence-Moon-Biedl, der idiopathische Infantilismus usw., die alle mehr oder minder mit Unterentwicklung der Genitalien und häufig auch mit örtlich spezifischeren Missbildungen, wie zum Beispiel Kryptorchismus, einhergehen.

Vom praktischen Gesichtspunkt aus sind diese pathologischen Syndrome unbedeutend,

¹ Diese Arbeit basiert sich auf ein Referat, das der Verfasser zum 2. Weltkongress über Fruchtbarkeit und Sterilität (Neapel, Mai 1956) hielt, und ist Herrn Prof. Otmar von Verschuer zu seinem 60. Geburtstag gewidmet.

da die typischen Fälle dieser Art nur selten für den Forscher der Fertilität interessant sind; denn diese Individuen empfinden ja nicht einmal das Sexualproblem. In unvollkommenen Fällen hingegen können diese Syndrome eine geschlechtliche Reife zulassen, und daher ist eine Besprechung derselben angebracht.

Bei diesen allgemeinen Missbildungen erfolgt eine eventuelle Sexualreife erst spät und unvollkommen; bei der Frau wird die Schwangerschaftsbeendigung meistens verhindert.

Ich beziehe mich ausserdem auf die Erbkrankheiten, bei denen der Tod meistens vor der Reproduktionszeit (erbliche selektive Sterblichkeit) eintritt, wie bei Haemophilie, da die durchschnittliche Lebenserwartung für einen Bluter ungefähr 18 Jahre beträgt (Andreassen, 1943), bei der Anämie von Coolley (oder Thalassaemia Major), die den Träger vor Erreichung der sexuellen Reife zum Tode führt (Hadorn, 1955) usw.

2) Lokale antifertile Missbildungen bei der Frau

Befassen wir uns zunächst mit den *Missbildungen der Genitalzone*, die sich folgendermassen aufteilen lassen:

a) Missbildungen, die die sexuelle Differenzierung betreffen, wie Hermaphroditismus, genotypischer Pseudohermaphroditismus (d.h. von einem krankhaft Genotypus des Individuums stammend; wird auch *Intersexualität* genannt und zeichnet sich durch Fehlen von hyperandrogynen Zeichen aus, wie vermehrte Sekretion der 17 ks und übermässige Haarwuchsentwicklung), hormonaler Pseudohermaphroditismus (bildet sich im Foetalzustand, aufgrund abnormer androgynen Sekretion mütterlicher oder foetaler Herkunft durch Nebennierenhyperplasie: es folgt ein Stillstand in der Entwicklung des Müller'schen Ganges mit mehr oder weniger fortgeschrittener Entwicklung des Wolff'schen Ganges, Hypertrophie des Tuberculum pubicum und der Plicae labialescrotales), und die kongenitalen Genital- und Nebennierensyndrome (die sich gewöhnlich nach dem 5. Schwangerschaftsmonat einstellen). Zu dieser Gruppe könnte man auch das Syndrom von Stein-Loewenthal oder des polyzystischen Eierstocks zählen, bei dem man ein kongenitales Substrat von Nebennieren-Hyperplasie erkennen kann.

b) Missbildungen, die die normale Entwicklung des weiblichen Genitalapparates betreffen: Uterus didelphys, Uterus bicornis con Vagina duplex, rudimentärer Uterus solidus oder teilweise cavus mit gänzlich oder teilweise fehlender Vagina, Uterus bicornis unicollis, Uterus arcuatus, subseptus, Hypoplasia uteri (Uterus membranaceus, foetalis, infantilis), infantile oder schlechtgebogene Tubae, anormale Lagen des Uterus, Atresia vaginalis; zu dieser Kategorie würde auch das Syndrom von Turner gehören, da dieses durch einen primitiven Defekt in der Eierstockentwicklung zustande kommen könnte. Die grosse praktische Bedeutung dieser Missbildungen geht aus einigen kürzlich angestellten Beobachtungen hervor: die Hypoplasia uteri kommt zum Beispiel bei 43% der Fälle von weiblicher Sterilität vor (J. C. Ahumada, R. M. Chevalier, 1953); 37% der hypoplastischen Tuben führen zur Okklusion und bilden deshalb ein dauerndes Hindernis für den Durchgang des Eies (Maurizio, Marchesi und Pasetto, 1953).

c) Missbildungen des weiblichen Genitalapparates infolge von Teratomen, die in irgendeinem Segment desselben lokalisiert sind.

Antifertile Missbildungen, die nicht in Genitalzonen entstanden sind, werden wir gesondert behandeln. Oft erlauben diese Missbildungen nicht einmal die normale Entwicklung des Genitalapparates, meistens aber üben sie nur einen nachteiligen Einfluss auf die Schwangerschaft oder Geburt aus. Darunter erwähnen wir in erster Linie die kongenitalen Herzmissbildungen (z.B. das Syndrom von Eisenmenger), die kongenitalen Lungenkrankheiten (polyzystische Lunge usw.), die kongenitalen Anomalien des haemopojetischen Apparates (haemolytische Anaemie etc.), die einen Abort durch Anoxie herbeiführen können, die kongenitalen Nierenmissbildungen (z.B. polyzystische Niere), die einen Abort wegen Urämie usw. bewirken können. Unter denen, die eine Geburt in Frage stellen könnten, erinnern wir an die kongenitalen Missbildungen des Beckens (z.B. Chondrodysplasie, Osteogenesis imperfecta), die übrigens auch die letzte Phase der Schwangerschaft beeinflussen können.

3) Lokale antifertile Missbildungen beim Manne

a) Bezüglich der *Missbildungen der Genitalzone* durch Störungen in der Geschlechtsdifferenzierung ist ausser dem unter 2a) Gesagten zu erwähnen, dass die suprarenalgenitalen Syndrome beim Manne gewöhnlich nicht zu Pseudohermaphroditismus führen, sondern wegen Hypoplasie der Testikel und Sterilität (fehlerhafte Entwicklung der männlichen Gonaden durch übermässige Ausscheidung von suprarenalen Androgynen) zu frühzeitiger Makrogenitosomie. Pseudohermaphroditismus beim Manne wird stattdessen auf fehlerhafte androgyne Ausscheidung der foetalen Gonade zurückgeführt, welche während der Schwangerschaft ein Ueberhandnehmen der reichlichen mütterlichen oestrogenen Ausscheidung zulassen würde (Greene, 1944).

b) Als Missbildungen infolge alterierter Entwicklung des männlichen Genitalapparates wären folgende zu erwähnen: Anorchismus (mono- oder bilateral), Kryptorchismus und Ektopie der Hoden [Ursachen absoluter Sterilität, wenn sie bilateral und hochgradig sind; aber auch monolateral lösen sie aufgrund besonderer endokriner gonado-hypophysärer Vorgänge die Rückbildung der normal herabgestiegenen Hoden aus (Cassano-Conti-Andreani, 1953)], das Fehlen der Samenblasen, der Ducti ejaculatorii oder der Canales deferentiales, Anomalien des Penis (Fehlen oder Verdoppelung), der Harnröhre, schwere Phimose, Aplasie der Muscoli erectores.

Zu den Missbildungen aufgrund von Entwicklungsstörungen rechnen auch die « Keim-Aplasie », die auf fehlende Migration des primären Gonotypen in die urogenitale Falte (Del Castillo, Trabucco und De La Balza, 1947) oder auf einen anderen erblichen Vorgang (Andreani, Conti und Monicelli, 1953; Schval und Soffer, 1953) zurückzuführen ist, das Syndrom von Klinefelter, Reifenstein und Albright (1948) und der idiopathische eunuchoiden Hypogenitalismus (Heller und Nelsen, 1952), die verschiedentlich mit einer kongenitalen Meiopragie der männlichen Gonade verbunden sind.

c) Zuletzt können auch für das männliche Geschlecht Teratome als Ursache für antifertile genitale lokale Missbildungen angesehen werden.

Antifertile Missbildungen, die ausserhalb der Genitalzonen lokalisiert sind, sind beim Manne von geringerer Bedeutung als bei der Frau. Wir befassen uns mit ihnen nur in Bezug auf ihre negativen Einflüsse, die sie auf die reguläre Entwicklung des männlichen Genitalapparates und die Vitalität der Spermienzellen haben können.

4) Antifertile Missbildungen, die das Leben der Frucht verhindern

Diese Gruppe antifertiler Missbildungen muss hauptsächlich vom Gesichtspunkt der Eltern aus betrachtet werden, die eine beschränkte Fertilität besitzen, nicht weil sie selber Träger eines Phänotypus mit antifertiler Missbildung (wie in den Gruppen 1., 2. und 3.) sind, sondern weil die Missbildung das Empfängnisprodukt betrifft, indem sie es lebensunfähig macht. Deshalb beeinflussen diese Missbildungen die Fertilität der Eltern und werden in diesem Sinne betrachtet.

Die Missbildungen, die das Leben des Empfängnisproduktes verhindern, werden durch folgende Krankheiten hervorgerufen:

1. durch die Gegenwart von letalen und sub-letalen Genen hervorgerufene krankhafte (genotypische oder erbliche Missbildungen im eigentlichen Sinne);
2. durch serologische mütterlich-foetale Inkompatibilität (dysbiotische Missbildungen).

Man könnte daran denken, in diese Gruppe auch die Missbildungen einzubeziehen, die einen anderen Ursprung haben, wie diejenigen des Empfängnisproduktes, dessen Entwicklung indirekt durch eine Krankheit, die die Mutter während der Schwangerschaft befällt, aufgehalten oder verändert wird (embryopathische Missbildungen), oder durch spezifische foetale Krankheiten (kongenitale Syphilis) und ferner durch traumatische Vorgänge verschiedenster Art. Alle diese Vorgänge vermindern die Prokreation dadurch, dass sie eine Missbildung, die mit dem Leben unvereinbar ist, hervorrufen; aber es handelt sich um gelegentliche Phänomene, die die normale Fertilität der Eltern nicht beeinflussen und aus diesem Grunde nicht berücksichtigt werden.

Die unter 1. und 2. genannten genotypischen und dysbiotischen Missbildungen indessen sind gewöhnlich Anzeichen eines antifertilen *Status* der Eltern, als Paar betrachtet.

Die mit dem Leben des Foetus nicht zu vereinbarenden Missbildungen sind Anzeichen eines antifertilen *Status* des Paares und sind besonders auf letale oder subletale rezessive Homozygotie und auf serologische Inkompatibilität zwischen Mutter und Foetus zurückzuführen. Während Erstere ausgesprochen erblichen Ursprungs sind, da sie von einem morbiden Genotypus des Kindes ausgelöst werden, so kann man sagen, dass Letztere im engen Sinne nicht erblich, sondern «erbbedingt» sind, d.h. von dem Genotypus der Mutter und dem des Foetus, die unter sich unvereinbar sind, bedingt.

Was die erblichen Missbildungen, die ein Leben nicht ermöglichen, anbelangt, so sind

die Genetiker der Ansicht, dass, wenn in der Familie ein solcher Fall vorgekommen ist, die Gefahr sehr gross ist, dass noch andere solche Fälle eintreten (Kemp 1951, Wrete 1955). Diese Ansicht betrifft die rezessive Homozygotie, die am häufigsten vorkommt, und die an sich mögliche Einwirkung der dominanten Gene; man muss aber noch an einen anderen Faktor denken, der sich in der Erblehre immer mehr durchsetzt: nämlich die pathologische Bedeutung der rezessiven Heterozygotie (Franceschetti und Klein, 1953). Hinsichtlich unseres Problems über den Tod des Empfängnisproduktes muss man nämlich die Meinung von H. J. Müller zitieren, dass die letalen Gene sowohl im homo- als auch im heterozygotischen Zustand töten können.

Was die Erythroblastose und ihre missbildenden Folgen betrifft, die den Tod des Foetus herbeiführen können, so besteht die Meinung, dass man in ungefähr der Hälfte der Ehen, in denen ein Fall von Erythroblastose bereits vorgekommen ist, in der Folge identische Fälle vorfinden wird, insbesondere wenn der Antikörpergehalt der Mutter hoch ist (R. C. Cook, 1954).

Es scheint klar, dass der antifertile Status, den ich angedeutet habe, das Paar betrifft und nicht die Paarlinge einzeln, da ja jeder der Eltern in einer eugenischen Ehekombination fruchtbar sein könnte.

Praktische Schlussfolgerungen

Meine Abhandlung hat vor allem einen nosographischen Zweck, d.h. sie will eine Klassifizierung der kongenitalen Missbildungen vom Gesichtspunkt der menschlichen Fertilität aus betrachtet, geben.

Wenn man aber Probleme behandelt, so ist es immer nützlich, auch die praktischen Möglichkeiten anzudeuten, die zur Lösung derselben beitragen könnten.

Die kongenitalen Missbildungen des Vaters, der Mutter und der Frucht, die die menschliche Fertilität beschränken können, sind sowohl auf exogene oder Umweltfaktoren als auch auf endogene oder erbliche Ursachen zurückzuführen.

Im ersteren Falle muss man immer mehr die Hygiene während der Schwangerschaft zu verbessern suchen, indem man die Schwangere möglichst günstigen Lebensbedingungen aussetzt (Ernährung, frische Luft, Licht, psychische Umgebung usw.) und sie vor schädlichen Einflüssen wie besonders Syphilis, Röteln und anderen Mikroben- und Virusinfektionen, gefährdenden Bestrahlungen usw. schützt.

Die Erbbedingungen, die antifertile Missbildungen bei den Eltern oder den Tod der Frucht hervorrufen, müssten von einem eugenischen Standpunkt aus verhindert werden, indem man von einer Ehe zwischen Blutsverwandten oder solchen Personen, in deren Familien ähnliche Fälle oder häufige Aborte usw. vorkommen, abrät. Vom gleichen eugenisch-vorbeugenden Standpunkt aus ist eine Bestimmung der Rh-Faktoren vor der Ehe besonders eindringlich anzuraten, damit sich keine Voraussetzung zu einer serologischen Inkompatibilität zwischen Mutter und Foetus ergibt.

Obwohl die Verbesserung der Verkehrsmittel immer mehr dazu beiträgt, die Isolierung und die damit verbundene Inzucht zu beheben, so kann jedoch eine Zählung des

Gen-Pools der Bevölkerung, sowie genauere ärztlich-statistische Erhebungen über Aborte und Missbildungen, über durch Missbildungen hervorgerufene Neugeborenen-Sterblichkeit und im allgemeinen über das Vorkommen von Missbildungen bei Geburt, über ärztliche Untersuchungen (Militärdienst, Versicherungskontrollen, usw.) und über Todesfälle für die eugenische Forschung sehr dienlich sein.

Was die kongenitalen lokalen antifertilen Missbildungen betrifft, so müssen die Heilungsaussichten von Fall zu Fall untersucht werden und sind zu allererst Aufgabe der Chirurgie.

Anhang

Auf der Suche nach genauen statistischen Dokumenten über die hier behandelten kongenitalen Missbildungen wurden die Daten geprüft, die vom italienischen Institut für Statistik und von der hohen Kommission für das Gesundheitswesen über die Häufigkeit und den Typ der direkt oder indirekt mit der Entwicklung des Genitalapparates zusammenhängenden Missbildungen, wie auch über das Vorkommen foetaler Erythroblastosen bei der Kinder-Bevölkerung zur Verfügung standen.

Leider war es nicht möglich, alle Daten zu erhalten, die zu einer erschöpfenden Beweisführung notwendig wären. Wir beschränken uns daher darauf, hier einige Zahlen anzuführen, die sich nur indirekt oder teilweise auf die von uns im Vorhergehenden angestellten Untersuchungen beziehen.

Aus Tabelle 1 kann man einen Eindruck von dem Vorkommen der genitalen Missbildungen im Verhältnis zu den anderen kongenitalen Missbildungen der Bevölkerung gewinnen:

Tab. 1 - Häufigkeit der genitalen Anomalien unter den anderen kongenitalen Missbildungen

Prozentueller Anteil der durch Missbildungen des Genitalapparates hervorgerufenen Todesfälle an den im Jahre 1952 unter der italienischen Bevölkerung durch kongenitale Missbildungen verursachten Todesfällen	1,23
Prozentueller Anteil der genitalen Missbildungen an den im Jahre 1954 gemeldeten Missbildungen	3,73
Prozentueller Anteil der genitalen Missbildungen an den im Jahre 1955 gemeldeten Missbildungen	3,68

Natürlich sind diese Ziffern nur relativ zu bewerten, da es sich um Zahlen handelt, die den angestellten Ueberlegungen nicht ganz entsprechen. Immerhin genügt dieses Bild, um einen allgemeinen Hinweis zu geben.

Die kongenitalen Anomalien des Genitalapparates sind in Wirklichkeit ziemlich häufig. Man muss jedoch hervorheben, dass es sich dabei um Fälle handelt, die nur teilweise die Punkte 2. und 3. unserer Abhandlung betreffen (Paragraph a, b und c.).

Auf jeden Fall wären die Zahlen, die sich auf die extra-genitalen Missbildungen be-

Die Fruchtbarkeit in Bezug auf die probleme der Kongenitalen Missbildungen

ziehen, welche einen Einfluss auf die genitale Entwicklung haben können, um vieles höher. Es genügt, wenn man an die kongenitalen Missbildungen des Zirkulationsapparates denkt, die allein schon – den Daten des Statistischen Institutes gemäss – bis zu 50% aller kongenitalen Missbildungen erreichen.

Tab. 2 - Anomalien des Genitalapparaten, die bei kongenitalen Missbildungen in den Jahren 1954-55 festgestellt wurden

	1954	1955
Pseudohermaphroditismus und Intersexualität	2	3
Genitale Hypoplasie mit Mongolismus	2	10
Aplasie der Genitalorgane	5	5
Ektopie der Hoden und Kryptorchismus	2	2
Missbildung des Skrotums und der grossen Schamlippen	4	1
Epispadie	2	4
Hypospadie	15	15
Athresia urethralis und Urethra bifida	1	2
Prolapsus genitalis	1	—
Nicht weiter spezifizierte Missbildungen	4	5
Insgesamt:	38	47

Tab. 3 - Häufigkeit der foetalen Erythroblastose

Todesfälle wegen foetaler Erythroblastose pro 1000 Todesfälle jeden Alters 1952	1,16
Todesfälle wegen foetaler Erythroblastose pro 1000 Todesfälle im ersten Lebensjahr im Jahre 1952	10,3
Todesfälle wegen foetaler Erythroblastose pro 10.000 lebend Geborener im Jahre 1952	6,5

Wegen der bei der Geburt angewandten Untersuchungsmethoden entgingen viele weibliche genitale Missbildungen der ärztlich statistischen Kontrolle. Aus diesem Grunde ist auf der Tabelle die Zahl der Anomalien des männlichen Geschlechtes höher. Aus

ähnlichen Gründen sind zahlreiche unbedeutendere Missbildungen nicht verzeichnet, die aber trotzdem die Fertilität eines Individuums bedrohen können. Trotz dieser Einschränkungen kann man aus Tabelle 2 ersehen, dass die mit dem Leben zu vereinbarenden kongenitalen Missbildungen, die eine vollkommen normale geschlechtliche Aktivität erlauben (z.B. Hypo- und Epispadie), aber trotzdem Ursache von Sterilität sein können, zahlreich sind.

Aus Tabelle 3 lässt sich schliesslich entnehmen, dass die serologische Inkompatibilität zwischen Mutter und Foetus, von der unter Kapitel 4, Abschnitt 2 dieser Abhandlung die Rede war, auch bei uns ein bedeutender Faktor für Unfruchtbarkeit der Eltern ist. Es ist möglich, dass eine vollkommener Untersuchung der Neugeborenen zur Entdeckung einer höheren Zahl von Syndromen führen kann, die von der Rh-Inkompatibilität abhängen.