

## V.

# Ueber sehr frühzeitige Störungen in der Entwicklung des Centralnervensystems.

(Aus dem Anatomischen Institut zu Freiburg i. B.)

Von Dr. Martin Jacoby.

(Hierzu Taf. IV—V und 3 Abbildungen im Text.)

Als ich im vorigen Jahre einen Fall von Höhlenbildung im embryonalen Rückenmark<sup>1)</sup> kurz beschrieb, habe ich bereits darauf hingewiesen, dass ich derartige pathologisch-anatomische Untersuchungen für die pathogenetische Erkenntniss congenitaler Störungen des Centralnervensystems für dringend geboten halte. Seit der Zeit habe ich mich bemüht, weiteres Material zu sammeln, und bin nunmehr in der Lage, über vier Fälle von Störungen in der Gehirn- und Rückenmarksentwicklung bei jüngeren Embryonen zu berichten.

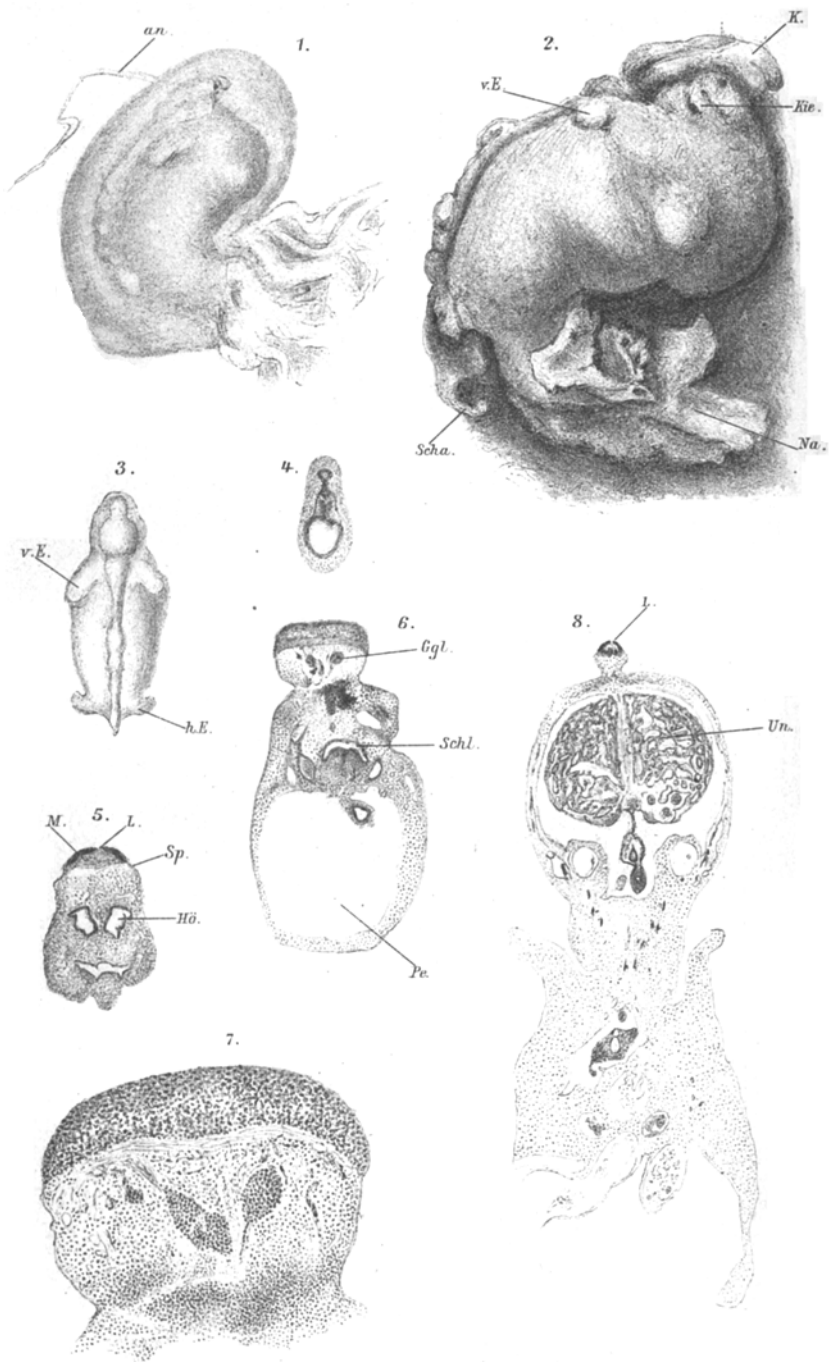
Nach zwei Richtungen hoffe ich die Resultate derartiger Untersuchungen verwerthen zu können. Einmal ist für das Verständniss der normalen Entwicklungsvorgänge zu erwarten, dass Studien an missgebildeten Säugerembryonen das ergänzen werden, was durch teratologische Experimente an niederen Thieren erforscht worden ist.

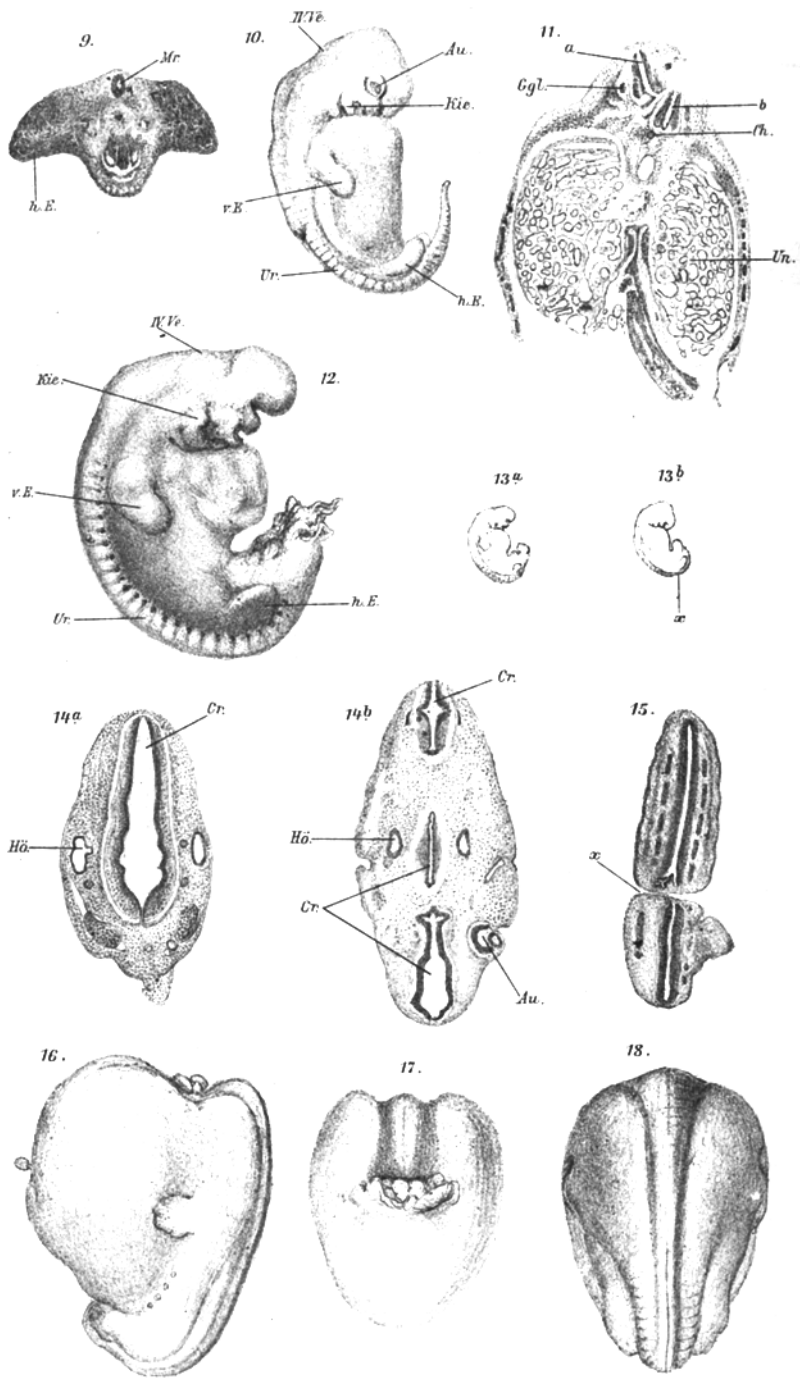
Wie gross die hier bestehenden Lücken sind, wie wünschenswerth deren Ausfüllung wäre, dafür möchte ich das Zeugniss zweier Embryologen, wie O. Hertwig und His, anführen.

Hertwig<sup>2)</sup> schreibt: „Missbildungen aus so früher Entwicklungszeit, wie wir sie bei Amphibien und Fischen haben beobachten können, sind uns bei Reptilien, Vögeln und Säugethieren

<sup>1)</sup> Jacoby, Ueber einen Fall von Höhlenbildung im embryonalen Rückenmark. Dieses Archiv. 1895. Bd. 141. S. 391—394. Taf. XIII.

<sup>2)</sup> Hertwig, Urmund und Spina bifida. Eine vergleichende morphologische, teratologische Studie an missgebildeten Froscheiern. Archiv für mikr. Anat. 1892. Bd. 39.





thieren noch nicht bekannt geworden. Ihr Studium stösst hier überhaupt in jeder Beziehung auf grössere Schwierigkeit . . . Meist sehen wir am Ende der Entwicklung nur das Endresultat des unter Umständen schon ausserordentlich früh gestörten Entwicklungsprozesses, die mehr oder minder pathologische und monströse Beschaffenheit einzelner Organe. Die Ursache der Störung selbst, ihr erstes Auftreten im Entwicklungsprozess u. s. w. bleibt uns unbekannt und kann höchstens durch Vergleich mit dem normalen Entwicklungsverlauf mit einem mehr oder minder hohen Grade von Wahrscheinlichkeit erschlossen werden.“

His<sup>1)</sup> bemerkt: „Das nächste Ziel einer wissenschaftlichen Teratologie muss darauf gerichtet sein, die Anfangsstufen von Missbildungen zur Anschauung zu bringen.“

Mit Rücksicht auf die Pathologie darf man hoffen, vielleicht die Veränderungen in ihren Anfangsstadien aufzufinden. Man würde dann den Zusammenhang der Missbildung mit dem normalen Entwicklungsgange ergründen können. Wichtig wäre es jedoch schon, den Zeitpunkt, bezw. das Entwicklungsstadium anzugeben, in dem die pathologischen Veränderungen einsetzen; vielleicht wird aber auch Licht auf die Ursachen der Entwicklungsstörung fallen, wenn man ihr erstes Entstehen verfolgen kann.

## I. Ein Fall von Persistenz des Centralnervensystems als Medullarplatte bei einem verhältnissmässig weit vorgeschrittenen Embryo.

Beginnen will ich die Schilderung der mir vorliegenden Missbildungen mit einem Falle, bei dem die Entwicklungshemmung des Nervensystems auf einem sehr frühen Stadium eingesetzt hat.

Das hochinteressante Object wurde mir von Herrn Professor Keibel zur Bearbeitung überlassen, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aussprechen möchte.

Es handelt sich um einen Schweineembryo mit der Bezeichnung 107 f. —

<sup>1)</sup> His, Offene Fragen der pathologischen Embryologie. Internat. Beiträge zur wissenschaftl. Medicin. Festschrift, Rud. Virchow gewidmet zur Vollendung seines 70. Lebensjahres. Berlin 1891. I.

Seine äussere Form ist in den Fig. 1—3 wiedergegeben, von den Schnittbildern beziehen sich die Fig. 4—9 auf ihn.

Der Embryo stammte aus demselben Uterus, wie eine grosse Zahl wohlgebildeter Embryonen; — er war in Sublimat fixirt und in Alkohol conservirt worden.

Fig. 1 ist nach einem Photogramm gezeichnet worden. Diese Abbildung zeigt den Embryo in dem noch uneröffneten Amnion. Man bemerkt sogleich, dass die Amnionhöhle geräumig ist und dass amniotische Stränge nicht vorhanden sind. Diese photographische Aufnahme des Embryo im geschlossenen Sack des Amnion scheint mir von besonderer Bedeutung zu sein, weil sie klarer, als es vielleicht sonst möglich ist, zeigt, dass in unserem Falle amniotische Abschnürungen als ätiologisches Moment nicht in Betracht kommen. Recht deutlich ist auf der Figur bei an der Amnionabelstrang zu erkennen, wodurch zugleich der Ort gekennzeichnet ist, an dem der Schluss des Amnions zum Sack stattgefunden hat.

Die Profilzeichnung, welche in der Fig. 2 wiedergegeben ist, wurde nach dem in Alkohol gehärteten Embryo bei fünffacher Vergrösserung angefertigt; — die grösste Länge des Objects selbst betrug — ebenfalls nach Alkoholhärtung — 12,6 mm.

An der Hand der Fig. 2 und der Fig. 3, welche nach einem Photogramm gezeichnet worden ist, wollen wir zunächst die äussere Form des Embryo erläutern.

An der Stelle des Kopfes finden wir nur ein kleines, rudimentäres Gebilde, einen kleinen Pfropf, an dem wir äusserlich keine Einzelheiten unterscheiden können. An der Rückenseite beobachten wir höchst eigenthümliche Wülste, welche keinen Hinweis auf normale Verhältnisse gewähren und Ueberraschungen bei der mikroskopischen Untersuchung erhoffen liessen.

Im Uebrigen war der Embryo einigermaassen normal entwickelt. Am Hinterrande constatiren wir einen deutlichen Schwanz; an der Stelle, an der das Kopfrudiment mit dem Rumpf in Verbindung steht, sehen wir die Kiemenbogen angedeutet. Auch die Extremitäten sind normal angelegt.

Nach diesen Anzeichen in der äusseren Formentwicklung konnte man vermuthen, beträchtliche Entwicklungsstörungen im Gebiete des Centralnervensystems zu finden.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurde der Embryo in toto mit Hämalaun gefärbt, mit Eosin nachbehandelt, in üblicher Weise nach den nothwendigen Vorbereitungen in Paraffin eingebettet, schliesslich in eine Querschnittsserie von 15  $\mu$  dicken Schnitten zerlegt.

Die Betrachtung der Serie zeigt gleich, dass die Conservirung und Färbung der Gewebeelemente eine vorzügliche ist; sofort fällt dann auf, dass Gehirn und Rückenmark gänzlich missbildet sind.

Wenn wir zunächst auf das Kopfende eingehen, so wollen wir hervorheben, dass die hier bestehenden Verhältnisse der Deutung besondere Schwierigkeiten bereiten.

Nur in der Gegend des Gehirns, die am meisten scheitelwärts liegt, also auf den ersten Schnitten der Serie, finden wir ein Lumen in der Hirnmasse (Fig. 4); im Uebrigen handelt es sich um eine compacte Masse, an der man jedoch deutlich graue und weisse Substanz, insbesondere auch Nervenfasern, unterscheiden kann.

Erwähnen wollen wir ferner, dass Hemisphären nicht angelegt sind, dass die Ganglia Gasseri der beiden Seiten eine einheitliche, symmetrisch gebaute Masse bilden, Augen vollständig fehlen.

Die Hörblasen sind normal ausgebildet; auffallend ist im Gegensatz zu den normalen Verhältnissen, dass die Organe nur durch eine schmale Bindegewebsschicht von einander geschieden sind, während sonst das Gehirn sie trennt.

Bevor wir uns nunmehr dem Rückenmark zuwenden, müssen wir noch kurz die übrigen Organsysteme in Bezug auf einzelne Punkte besprechen. Diese Organe, das Darmrohr mit seinen sämtlichen Anhangsgebilden, das Circulationssystem, das Urogenitalsystem u. s. w. sind durchaus normal angelegt und in der Entwicklung ziemlich weit vorgeschritten.

Gerade im Hinblick auf die am Nervensystem vorhandenen Bildungsanomalien ist es wichtig, dass der Embryo keine Darmblasenspalte, eine normale Cloakenmembran und einen gut angebildeten Schwanzdarm besitzt.

Die morphologische Differenzirung der Organe ist bereits weit vorgeschritten, während die histologische Sonderung erst vor kurzem begonnen hat.

Ein gutes Beispiel dafür, wie durchaus der Norm entsprechend die Organe mit Ausnahme des Nervensystems gebildet sind, giebt die Hypophysis ab. Wenn wir die Serienschnitte vom Scheitel aus verfolgen, so fällt auf, dass mitten in dem compacten, die Hirnmasse vertretenden Gewebe ein feines, epitheliales Rohr erscheint. Der Querschnitt dieses Rohres findet sich dann auch auf den folgenden Schnitten, bis er mit dem Querschnitt des Schlundes verschmilzt. Das heisst also: der Theil der Hypophysis, der sich als Ausbuchtung der Mundhöhle anlegt, das Hypophysensäckchen, ist normal, obwohl der Gehirntheil des Organs, der vom Zwischenhirn aus seinen Ursprung

nimmt, sich nicht aus der Hirnmasse in erkennbarer Weise herausdifferenziert hat.

Kehren wir jetzt, indem wir die Beschreibung des Axenskelets noch verschieben, zum Centralnervensystem zurück und betrachten wir die Partien, welche die Medulla oblongata und das Rückenmark repräsentieren.

Fig. 5 giebt einen Schnitt aus der Gegend der Hörblasen und des Schlundes wieder.

Die Medullarplatte — denn um eine solche handelt es sich thatsächlich noch in unserem Falle — lässt drei Schichten unterscheiden: eine äussere, durch Hämalan dunkel gefärbte; diese Schicht setzt sich noch beiderseits über das Gebiet der Medullarplatte hinaus eine Strecke fort, um dann in das allgemeine Körperdeckblatt überzugehen. Unter dieser Schicht befindet sich dann noch eine aus Zellen bestehende, darunter schliesslich noch eine Nervenfaserschicht.

Wir werden nicht fehlgehen, wenn wir die äusserste Schicht mit den Epithelzellen identificiren, welche den Centralkanal umschliessen, die folgende Schicht der grauen Substanz, die unterste, dem Innern des Körpers zugekehrte, der weissen Substanz gleichsetzen.

Verfolgen wir die Schnitte weiter, so bemerken wir bald, dass auch die Spinalganglien vorhanden sind.

Sie finden sich, wie die Fig. 6—7 zeigen, ventral von der Medullarplatte und sind durch Nervenstränge mit der Platte verbunden. Ausserdem ziehen von ihnen aus in das ventrale Mesoderm hinein Nervenstränge. Dem Verhalten der Spinalknoten bei unserem Embryo müssen wir eine besondere entwicklungs-mechanische Bedeutung beilegen, wenn wir uns der Schilderungen erinnern, welche von den physiologischen Entwicklungsvorgängen entworfen werden. Danach soll die Abschnürung der Spinalganglien eng mit der Abtrennung des Medullarrohres vom Hornblatt zusammenhängen. Es ist möglich, dass in der normalen Entwicklung eine derartige Abhängigkeit des einen Entwicklungsprozesses von dem anderen besteht. — Bei meinem Embryo haben sich die Knoten jedenfalls auch ohne diese Veranlassung von ihrem Mutterboden abgeschnürt; es scheint also die Tendenz hierzu in weniger leicht ersicht-

lichen Ursachen gelegen zu sein. Wenn uns also unsere Missbildung an die Möglichkeit denken lässt, dass es nicht lediglich mechanische Ursachen oder wenigstens nicht allein die Ablösung des Medullarrohres von dem Hornblatt ist, welche die Trennung der Spinalganglien vom Rückenmark bewirkt, so finden wir für unsere Ansicht eine Unterstützung in den normalen Entwicklungsvorgängen, welche die Sonderung der Gehirnganglien herbeiführen.

Ueber die Entwicklung der Gehirnganglien schreibt Hertwig in der V. Auflage seines Lehrbuchs der Entwicklungsgeschichte, 1896, S. 430—431.

„Von den Spinalknoten unterscheiden sich die im Bereich des Kopfes gelegenen Ganglien in einigen Einzelheiten ihrer Entwicklung. Der wesentlichste Unterschied besteht darin, dass schon zur Zeit, wo sich die Hirnanlage noch nicht zum Rohr geschlossen hat, die Ganglienanlagen am Umschlagsrand der Medullarfalten in eine stärkere Wucherung gerathen, sich von ihrem Mutterboden abtrennen und zwischen Hirnwand und Hirnblatt nach abwärts zu wachsen beginnen. Wahrscheinlich wird diese frühzeitigere Entwicklung durch die beträchtlichere Grösse einzelner Ganglienanlagen im Bereich des Kopfes bedingt.“

Obwohl bei unserem Embryo die Spinalknoten ihren ursprünglichen Ort bereits verlassen haben, ist doch noch ihr Mutterboden erkennbar. Oben haben wir schon hervorgehoben, dass auf vielen Schnitten die Medullarplatte nicht direct in die allgemeine, epitheliale Körperdecke, sondern zunächst in eine durch die Höhe der Zellen ausgezeichnete Abtheilung übergeht. Von diesen Zellen muss, wenn wir die normalen Verhältnisse zum Vergleich heranziehen, die Entstehung der Spinalganglien ihren Anfang nehmen. Es ist daher sehr bemerkenswerth, dass diese Zellpartien segmental angeordnet sind, da in den letzten Jahren ein ähnliches Verhalten auch für die physiologische Entwicklung beschrieben worden ist.

Die Spinalknoten liegen, wie schon erwähnt und wie auch die Abbildungen lehren, ventral von der Medullarplatte zu beiden Seiten der Medianebene. Auf dem abgebildeten Schnitt sind die Knoten schon sehr genähert, auf anderen bemerken wir dann, dass die Knoten in der Medianebene zu einer einheitlichen Masse verschmelzen.

Nun findet sich zwar auch in dem normalen Verlauf der



Entwicklung ein Stadium, in dem die Ganglien eine median gelegene, unpaare Nervenleiste bilden; das hat dort aber darin seinen Grund, dass durch das Emporwachsen der Medullarwülste die paarigen Ursprungsstätten der Organe genähert werden. Das fällt aber bei unserem Individuum fort, nichtsdestoweniger findet die Verschmelzung statt und zwar an einem durchaus abnormen Orte, ventral von dem Rückenmark, während die Nervenleiste dorsal ihre Stätte hat.

Von Besonderheiten der Medullarplatte selbst sei noch hervorgehoben, dass die äusserste Schicht in der Medianebene meist sehr dünn ist und hier vielfach eingerissen ist. Hierin haben wir wahrscheinlich keinen Zufall zu erblicken, sondern vermuthlich einen durch die in unserem Falle vorliegende Entwicklungsstörung bedingten Zustand. Wir werden uns erinnern, worauf wir später noch ausführlicher zurückkommen, dass Keibel<sup>1)</sup> an dieser Stelle den ventralen Medullarspalt gerade beim Schwein entdeckt<sup>2)</sup> und damit zum ersten Mal Belege für die Geltung der Conrescenztheorie bei den amniotischen Wirbelthieren beigebracht hat.

Die gewebliche Differenzirung des Rückenmarks erweckt noch in einem Punkte unser Interesse. Betrachten wir die Abbildungen, namentlich Fig. 7, welche bei etwas stärkerer Vergrößerung hergestellt wurde, so wird es recht deutlich, dass die graue Substanz des Rückenmarks nichts Anderes, als hochdifferenzirtes Körperdeckenepithel ist, die weisse Substanz ein subepithelialer Nervenplexus. Diese Missbildung demonstirt uns also mit überraschender Klarheit, welche durch das Unterbleiben der Formenentwicklung bei normaler Gewebsumbildung ermöglicht ist, dass auch bei den höchsten Wirbelthieren und beim Menschen trotz aller Complication der Formenanordnung der einfache und übersichtliche Bauplan der niedersten Thiere in seinen wesentlichsten Principien gewahrt geblieben ist. Während jedoch bei den normalen

<sup>1)</sup> Keibel, Studien zur Entwicklungsgeschichte des Schweines. (Sus scrofa domesticus.) Morphol. Arbeiten herausgegeben von Schwälbe. 1893. Bd. III. Heft 1. 1895. Bd. V. Heft 1.

<sup>2)</sup> Aehnliche Beobachtungen erwähnt auch Lieberkühn schon, ohne jedoch ihre Bedeutung bereits zu erkennen.

Organismen der Wahrscheinlichkeitsbeweis hierfür nur durch scharfsinnige Deductionen und geistvolle Speculationen zu erbringen ist, liegen bei unserem Embryo Verhältnisse vor, wie man sie in einem Schema kaum anschaulicher skizziren könnte.

Meist ist die Platte nach aussen convex, an einigen Stellen jedoch kann man in der Mitte eine leicht muldenförmige Einsenkung bemerken, wohl den ersten Ansatz zu einem Fortschritt im Entwicklungsprozess.

Als den Beginn einer regressiven Metamorphose dagegen werden wir ansehen können, dass zuweilen die Oberfläche des Rückenmarks etwas gefaltet ist, zumal derartige Faltenbildungen als Kennzeichen einer degenerativen Umwandlung des missbildeten Centralnervensystems schon früher von Lebedeff<sup>1)</sup> beschrieben worden sind. Diese Erklärung gewinnt noch mehr dadurch an Wahrscheinlichkeit, dass wir noch andere als Rückbildungen aufzufassende Bilder finden. Bei der Betrachtung der äusseren Form haben wir schon auf die eigenthümlichen, knotenförmigen Bildungen an der Rückenseite des Embryo hingewiesen. Diese Partien, die auf den Schnitten die Medullarplatte mit dem angrenzenden Mesoderm wie abgeschnürt erscheinen lassen (Fig. 8), enthalten vielfach Stellen, an denen das Rückenmark den Beginn des Zerfalls zeigt.

An anderen Partien ist zwar kein Zerfall vorhanden, aber die Differenzirung ist nur eine sehr mangelhafte; wir haben hier nur einen kleinen, aus Zellen bestehenden Pfropf, aus dem dann die Nervenfasern direct in's Mesoderm hineinwachsen. —

Die Nervenbahnen scheinen, soweit sich das auf den Querschnitten verfolgen lässt, eine ziemlich regelmässige Anordnung zu zeigen. Am besten sind die Nervenfasern von den Spinalganglien aus zu verfolgen. Je ein Strang zieht in das ventrale Mesoderm hinein so zwar, dass sich die von den beiden Seiten kommenden Züge eine Strecke in der Medianebene an einander legen, um dann aus einander zu weichen. Dabei scheint mir keine Kreuzung der Fasern stattzufinden, wenigstens liess sich auf den Schnitten nirgends eine nachweisen.

<sup>1)</sup> Lebedeff, Ueber die Entstehung der Anencephalie und Spina bifida bei Vögeln und Menschen. Dieses Archiv. 1881. Bd. 86. S. 263 ff.

Ausser diesen ventralen Nerven treten auch an der dorsalen Seite aus den Spinalknoten beiderseits Bündel von Nervenfasern aus, welche nach dem Rückenmark sich wenden, um nach dem Eintritt in das Mark nach der Seite hin umzubiegen und nach den lateralen Theilen zu gelangen. Hier enden sie frei, — das muss natürlich Alles mit der Einschränkung verstanden werden, welche durch die für diese Fragen unzureichende Technik bedingt ist.

Auch an den mittleren Theilen verlassen Nervenfasern die Platte; von ihnen konnte ich nur an einzelnen Schnitten feststellen, dass sie sich den Nervensträngen, die von den Spinalganglien aus ventral ziehen, anlegen.

Die bisher beschriebenen Bilder finden sich von der Gegend der Medulla oblongata an bis weit hinten am Embryo, bis in das Niveau, in dem der Allantoisgang mit der Harnblasen-Cloakenanlage zusammenhängt. Von hier an treffen wir anstatt einer Platte ein kleines Rohr, wie es die Fig. 9 zeigt. Dieses Rohr können wir bis in die Schwanzspitze verfolgen. Wir werden später erörtern, inwiefern dieses abweichende Verhalten des caudalen Rückenmarksabschnittes in den normalen Verhältnissen seine Begründung findet. Schon hier sei bemerkt, dass es sich um Unterschiede handelt, die bereits in dem Stadium, da der Embryo noch einen Primitivstreifen besitzt, sich geltend machen.

Nachdem wir so die nervösen Apparate in ihrem abnormen Aufbau geschildert haben, soll jetzt das Axenskelet eine besondere Darstellung finden.

Die Chorda dorsalis bildet merkwürdiger Weise nicht, wie es einem Embryo dieses Alters entsprechen würde, einen continuirlichen Zellstab, sondern wir haben einzelne, getrennte Abschnitte. Wenn wir die Serie vom Kopfe an durchgehen, so können wir zunächst constatiren, dass die Chorda vorn ihre normale Grenze erreicht: das vordere Ende der Hypophyse bildet diesen Grenzpunkt. Hier finden wir dorsal von dem Epithelschlauch, welcher die Hypophyse bei unserem Embryo repräsentirt, die Chorda, in ihrem Bau der normalen Wirbelsäule entsprechend. Die Grenzschicht des Zellstabes ist sehr regelmässig angeordnet und ähnelt der Basalschicht epithelialer Bildungen.

Die Länge dieses Abschnittes beträgt fünf Schnitte jeder  $15\ \mu$  dick, im Ganzen also  $0,075\ \text{mm}$ . Diese Chordaabtheilung liegt mitten in dem

mesodermalen Bindegewebe, die der Chorda direct anliegenden Zellschichten zeigen eine ringförmige Anordnung.

Eine zweite Chordaabtheilung, die nur vier Schnitte lang ist, liegt zwischen den Gehörblasen.

Der dritte Abschnitt der Chorda findet sich auf den gleichen Schnitten, wie die Kiemenbogen, und zwar auf zwölf Schnitten. Hier ist die Chorda von verdichtetem Bindegewebe umgeben von der Art, wie man es als Vorläufer des knorpiligen Axenskelets rings um die Chorda stets findet.

Der vierte Chordaabschnitt ist sehr winzig; er findet sich nur auf zwei Schnitten in der mittleren Höhe des Oesophagus und der Trachea, caudalwärts von der Schilddrüse und Thymus.

Ein fünfter, nur ein wenig tiefer gelegener Chordaabschnitt ist in den Breitendurchmessern sehr gut entwickelt, er ist  $60\mu$  (4 Schnitte) lang.

Nach hinten von dieser Stelle finden wir keine Chorda mehr, auch nicht Reste, welche darauf hindeuten würden, dass hier eine Chorda bestanden hat und bereits zerfallen ist.

Ganz hinten am Schwanzende des Embryo endlich sehen wir das Rückenmark mit einer Masse von Zellen zusammenhängen, welche sich zwar nicht scharf, aber doch deutlich von dem umgebenden Bindegewebe abheben. Spätere Erörterungen werden darthun, dass dieser Zellencomplex vermuthlich auch Beziehungen zur Chordaanlage hat. —

Das Blastemgewebe, das der zukünftigen Wirbelsäule selbst entspricht, ist nicht entfernt so deutlich ausgeprägt, wie es einem Embryo unseres Alters zukäme.

Die vordere Grenze für diese Gewebsgruppe entspricht etwa der Gegend des späteren Occiput oder des obersten Halswirbels; wir vermissen also die Anlage des Primordialcraniums.

## II. Ein Fall von partieller Doppelbildung des embryonalen Rückenmarks.

Bei einem Schweineembryo mit der Bezeichnung 118d fand ich die im Folgenden zu beschreibende Missbildung. Seine grösste Länge beträgt 12 mm. Mehrere Embryonen aus demselben Uterus gelangten ebenfalls zur Untersuchung und zeigten normale Verhältnisse. Die äussere Gestalt giebt die nach einem Photogramm gezeichnete Fig. 10 wieder. In der Gegend des Rückens, vorn etwa an der Ansatzstelle der oberen Extremitäten beginnend, sehen wir eine geschwulstartige Vorwölbung. Die Urwirbelgliederung, die bei unserem Embryo noch deutlich erkennbar ist, setzt sich auf den Tumor fort.

Das Präparat wurde mit Boraxcarmin gefärbt und dann in eine Querschnittserie von 0,01 mm dicken Schnitten zerlegt.

Der Embryo entspricht in seiner Entwicklung etwa den von Keibel<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Keibel, a. a. O. s. S. 155.

in seiner Arbeit über die Entwicklung des Schweines als Fig. 65 und 66 abgebildeten Stadien. Die Streckung des Rumpfes ist nahezu vollendet, die Urwirbel sind noch deutlich sichtbar und bis an die Schwanzspitze zu verfolgen.

Die Chorda bildet einen continuirlichen Zellstab ohne intervertebrale Einschnürungen. Das Bindegewebe um die Chorda herum ist zwar schon gegen das übrige Mesoderm differenzirt, aber noch nicht in Knorpelgewebe umgewandelt.

Am Gehirn finden wir deutliche Hemisphärenanlagen, das Medullarrohr ist bis an die Schwanzspitze zu verfolgen.

Am Auge ist ein deutliches Pigmentepithel der Retina entwickelt, die Anlage des Glaskörpers ist vorhanden, die Linse ist noch ein Bläschen, deren mediale Wand sich zu verdicken beginnt; vom Ectoderm ist die Linse bereits durch eine schmale Mesodermsschicht getrennt.

Das äussere Ohr ist schon in seiner ersten Anlage zu erkennen, am Labyrinth unterscheidet man drei Theile, den Sacculus, Utriculus und einen langen Ductus endolymphaticus.

Die Hypophyse zeigt noch keine Sprossenbildung.

Die medialen Schilddrüsenanlagen bilden eine einheitliche Zellmasse, die von den lateralen Anlagen noch weit getrennt ist.

Die vorderen Extremitäten sind an ihren distalen Enden bereits verbreitert, die hinteren zeigen den Beginn einer Gliederung.

Nachdem wir so den allgemeinen Entwicklungsgrad des Embryo charakterisirt haben, wollen wir uns jetzt dem Centralnervensystem zuwenden.

Hier finden wir vom vorderen Ende an bis in eine Gegend etwas oberhalb von der Theilungsstelle der Trachea völlig normale Verhältnisse.

Als erster Störung begegnen wir dann Unterbrechungen der Epidermis und der angrenzenden Mesodermsschichten an der Rückenfläche des Embryo, dorsal vom Rückenmark.

Auf den folgenden Schnitten beginnen nun auch die Veränderungen am Rückenmark selbst.

Das Rückenmark weicht allmählich etwas von der Medianebene ab und schaut seitwärts; neben ihm sieht man eine Lücke im Mesoderm, die wie eine Wunde aussieht.

Die nun folgenden Schnitte zeigen die wichtigsten Veränderungen, weshalb ich von einem von ihnen in der Fig. 11 eine Abbildung gebe. Ventral ist der Nabelstrang mit der Allantois getroffen, der grösste Theil des Schnittes wird durch die Urnieren eingenommen. In der Medianlinie begegnen wir der

Bauchorta, dorsal von ihr der Chorda dorsalis und schliesslich den Querschnitten zweier Medullarrohre.

Dasjenige, welches auf dem Schnitt mit A bezeichnet ist, bildet die directe Fortsetzung des vom Kopfende her sich bis hierher erstreckenden Rückenmarks, während das andere erst vor Kurzem begonnen hat, sich aber nach dem Schwanzende des Thieres hin fortsetzt. An beiden Bildungen finden wir Nervenwurzeln und Spinalganglien. Jede von ihnen weist aber noch eine Besonderheit auf: das eine Rückenmark nemlich einen Spalt an der ventralen, das andere an der dorsalen Seite.

Verfolgen wir nun das Medullarrohr bis an das Schwanzende hin, so begegnen wir auch im weiteren Verlauf des Rückenmarks abnormen Bildungen.

Schon auf den sich gleich anschliessenden Schnitten ist der dorsale Verschluss des Rückenmarks mangelhaft; jedoch sind die Mesodermlagen und die Epidermisdecke über dem Rückenmark erhalten. In der Gegend des Schwanzes geht dann die Wand der offenen Medullarrinne direct in die Epidermis über. Jedoch ist an der äussersten Schwanzspitze wieder ein deutliches, völlig geschlossenes Rohr vorhanden.

Die Chorda dorsalis ist nicht unterbrochen und nirgends verdoppelt.

### III. Ein Fall von partieller Anencephalie bei einem jungen Embryo.

Den Schweineembryo, dessen Beschreibung ich hier anschliesse, habe ich auf dem Berliner Schlachthof unter einer grösseren Zahl normaler Embryonen gefunden.

Der Embryo wurde mit Pikrinsublimat fixirt, in Alkohol aufgehoben, photographirt, gezeichnet, mit Boraxcarmin gefärbt und in eine Schnittserie von 0,015 mm dicken Querschnitten zerlegt. Die Conservirung war eine vorzügliche.

Seine äussere Form ist in den Fig. 13 a und 12 bei natürlicher Grösse und bei vierfacher Vergrösserung wiedergegeben, während Fig. 13 b einen Embryo aus demselben Uterus darstellt. Die grösste Länge des Embryo beträgt 10,5 mm, die Steiss-Nackenlänge ebenfalls 10,5 mm.

Die Streckung des embryonalen Rumpfes ist bereits sehr weit vorgeritten, es ist ein deutlicher Nabelstrang vorhanden, die Urwirbel sind sehr gut ausgeprägt, das Medullarrohr reicht noch bis an die Schwanzspitze

es ist ein deutlicher Schwanzdarm vorhanden, die vordere Extremität ist bereits gegliedert.

Schon bei der äusseren Betrachtung fällt auf, dass eine erhebliche Vorbildung des Kopfggebietes vorliegt.

Recht gut erkennt man die normalen Kiemenbogen, den vierten Ventrikel an der ihm eigenthümlichen Stelle — aber nach vorn von hier treffen wir nur einen rundlichen Wulst, an dem wir keine Einzelheiten unterscheiden können.

Um auch demjenigen, dem das Studium der Embryologie ferner liegt, das Verständniss der Abbildungen zu erleichtern, habe ich in den Fig. 13 a und b neben einander den Embryo und einen anderen aus demselben Uterus abgebildet. (Der Raumersparniss halber allerdings nur bei natürlicher Grösse.) Durch den Vergleich wird man sich leicht davon überzeugen, dass der ganze Vorderkopf mit den Augen und der Nasengegend bei unserer Missbildung fehlt.

Die mikroskopische Analyse ergab nun auch in diesem Falle weitere interessante Befunde.

Zunächst sei hervorgehoben, dass wir im Allgemeinen bei dem Embryo durchaus normale, morphologische und histologische Verhältnisse vorfanden.

Dagegen vermissen wir das vordere Hirnbläschen mit den Hemisphären, den Riechlappen, den Augen, dem Hirnantheil der Hypophyse und der Epiphyse, also alles Bildungen, deren Entwicklung in innigem Zusammenhang steht.

Jedoch fehlen nicht nur diese directen Abkömmlinge des Nervensystems, sondern auch diejenigen Organbestandtheile der betheiligten Sinnesorgane, des Auges und des Riechapparates, welche von der Epidermis nach Ablösung des Nervensystems oder vom Mesoderm geliefert werden; wir können gar keine Andeutungen der Augen und des Geruchsorganes auffinden.

Recht gut werden, wie ich glaube, die Defecte dieses Embryo durch die zwei Abbildungen Fig. 14 a und b demonstrirt.

Fig. 14 a ist ein Querschnitt durch das Gehirn und die Labyrinthgegend der Missbildung, Fig. 14 b durch die entsprechende Gegend des Parallelobjectes.

Bei dem normalen Embryo sehen wir ventral das Vorderhirn

mit Hypophyse und den Anlagen der Augen, alles das fehlt bei dem anderen Embryo.

Unser Fall zeigt als Nebebefund noch eine Missbildung der Schilddrüse, welcher trotz ihrer scheinbaren Geringfügigkeit eine gewisse theoretische Bedeutung zukommen dürfte. Die medialen Schilddrüsenanlagen sind nemlich nicht vereinigt; wir finden zwei mediane Anlagen, von denen die eine viel grösser ist, als die andere. Die kleinere zeigt als Besonderheit ein röhrenförmiges Lumen.

Ich halte diese Abnormität für eine Hemmungsbildung und zwar auf Grund früherer Untersuchungen. Ich hatte gezeigt<sup>1)</sup>, dass beim Schwein die mediane Schilddrüse aus paarigen Anlagen entsteht, gleichzeitig aber eine entsprechende Missbildung beschrieben und auf Hemmung der Entwicklung zurückgeführt. Ich bin daher wohl auch berechtigt, in dem neuen Falle eine Entwicklungshemmung zu vermuthen, eine Annahme, deren Bedeutung für die ganze Beurtheilung unseres Objectes später noch discutirt werden wird.

Bevor ich diesen Fall verlasse, möchte ich noch kurz eine Veränderung erwähnen, welche sich bei dem schon zum Vergleich herangezogenen Embryo fand, der aus demselben Wurf, wie unser Anencephale stammt (Fig. 13 b).

Auf Fig. 13 b bemerken wir am Schwanzende eine Einkerbung, welche den Eindruck einer amniotischen Einschnürung macht. Diese Einschnürung hat auch das Rückenmarkrohr betroffen, wie die Schnittfigur Fig. 15 zeigt.

Ich will auf diese Beobachtung nicht weiter eingehen, weil es durchaus möglich ist, dass es sich hier um keine intra vitam entstandene Missbildung, sondern um ein durch die Präparation entstandenes Kunstprodukt handelt.

#### IV. Ein Fall von Pseudo-Anencephalie bei einem Embryo von 17 mm Länge.

Als letzten Fall wollen wir noch einen Schweineembryo beschreiben, dessen Centralnervensystem wieder in ganz eigentlicher Weise missbildet ist.

<sup>1)</sup> Jacoby, Ueber die mediane Schilddrüsenanlage bei Säugern (Schwein). Anatom. Anzeiger. 1894. Bd. X. S. 49—55.



Der Embryo stammt aus dem Berliner Schlachthaus, trägt die Bezeichnung 96, 51 und wurde in Chrom-Essigsäure fixirt.

Die Fig. 16—18 geben den äusseren Habitus wieder. Seine grösste Länge beträgt 17 mm. — Die Streckung des Rumpfes ist vollendet, das Medullarrohr erreicht die Schwanzspitze nicht mehr und ist am Ende sehr rudimentär. — Es sind bereits deutlich einzelne Milzhügel zu unterscheiden, die distalen Theile der Extremitäten sind zu Endplatten verbreitert, an der vorderen ist die Handstrahlung bemerkbar.

Die äussere Betrachtung weist auf erheblich von der Norm abweichende Verhältnisse hin. Die Brust- und Bauchgegend ist stark vorgetrieben, an der Stelle des Kopfes finden sich nur einige Faltenbildungen.

Zum weiteren Studium wurde der Embryo nach Färbung mit Hämalun und Eosin in eine Querschnittserie von theils 0,015, theils 0,02 mm dicken Schnitten zerlegt.

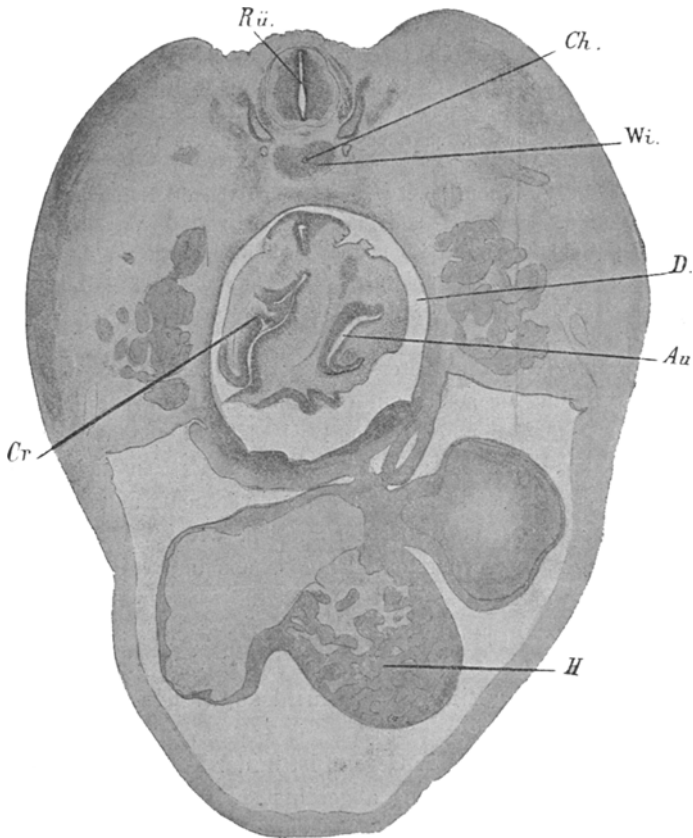
Beginnen wir die Untersuchung der Schnitte am vorderen Ende, so treffen wir sofort auf die Mundbucht und den in ihrer Umgebung befindlichen einzelnen Gesichtsfortsätzen, dorsal liegt das Mittelhirn. Würde man nach diesen Partien sich bereits ein Urtheil bilden wollen, so wäre man versucht, an eine Hemmungsbildung zu denken, bei der ähnlich, wie im vorigen Falle die Ausbildung des vordersten Hirnbläschens und seiner Derivate unterblieben wäre.

Verfolgen wir nun aber die Schnitte weiter, so bemerken wir zu unserer Ueberraschung in der beträchtlich erweiterten Darmhöhle Gehirngewebe und sogar die Anlage der Augen.

Ein Schnitt aus dieser Gegend ist in der Textfigur I (S. 164) bei zehnfacher Vergrösserung abgebildet.

Dorsal erkennt man das Rückenmark, die Spinalganglien, den Wirbelkörper mit der Chorda dorsalis, ventral das Herz in der Pericardialhöhle. Die dazwischen gelegene Höhle ist, wie aus dem Studium des ganzen Embryo mit absoluter Sicherheit hervorgeht, das Darmrohr, und in dieses Rohr ist das Gehirn hineingestülpt. — Auf dem Schnitt, welcher in der Textfigur I abgebildet ist, ist gerade ein Auge getroffen, deutlicher als es bei der nur schwachen Vergrösserung (10fach) wiederzugeben war, erkennt man an den Präparaten selbst die Retina als innere Schicht des Augenbechers und die Pigmentschicht als äusseres Blatt. Besonders hervorheben will ich, dass auch eine deutliche Linse vorhanden ist.

Textfigur I.



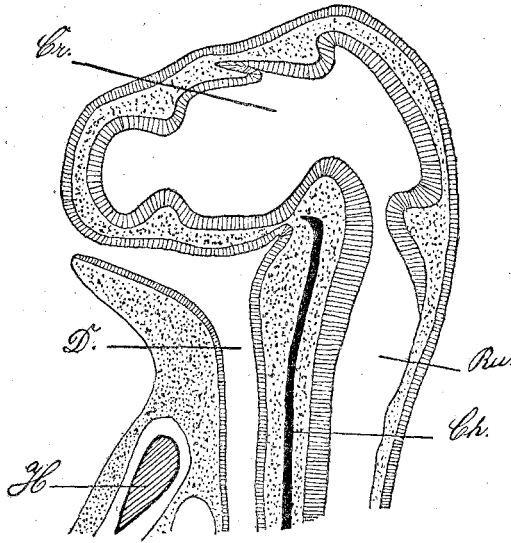
Embryo IV. Schnitt durch die Herzgegend. Vergrößerung 10 mal.

Zwei Schemata (Textfiguren II und III auf S. 165) mögen erläutern, inwiefern der Situs der Organe bei unserem Embryo von der Norm abweicht.

Ohne Weiteres ersieht man aus den Abbildungen, dass die Chorda sich wie gewöhnlich verhält, vorn an gehöriger Stelle hakenförmig im Mesoderm endet.

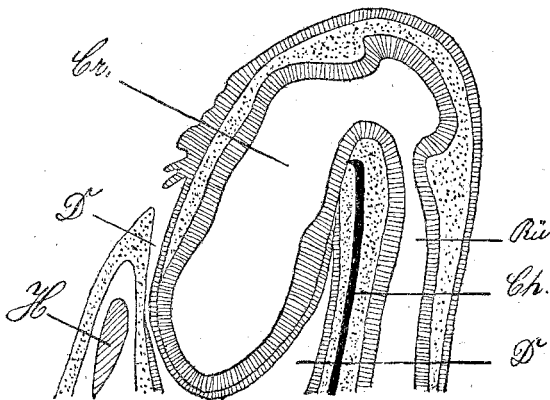
Auch im Uebrigen ist der Embryo normal gebildet. Insbesondere besteht im Gebiet des Rückenmarks keine Spina bifida; auch sind keine Bilder vorhanden, welche auf eine mangelhafte

Textfigur II.



Schema eines medialen Sagittalschnittes von einem normalen Embryo.

Textfigur III.



Schema eines medialen Sagittalschnittes von Embryo IV.

Ausbildung von Nervenbahnen hindeuten. Jedoch reicht für diese Frage natürlich die angewandte Färbemethode nicht aus.

Die Anlagen der Nebennieren scheinen, wenn ich mich nach den in dieser Hinsicht mangelhaften Angaben der embryo-

logischen Literatur richtig orientirt habe, vorhanden zu sein. Das muss ausdrücklich bemerkt werden, weil bekanntlich mit der Anencephalie häufig eine mangelhafte Ausbildung oder ein Mangel der Nebennieren einhergeht. Da bei unserem Embryo ja nach obiger Schilderung keine Anencephalie im Sinne eines Ausfalls von Hirnthteilen vorhanden ist, so erscheint die Existenz der Nebennierenanlagen auch nicht verwunderlich.

### Allgemeiner Theil.

Nachdem ich bisher nur die Beobachtungen, welche bei den einzelnen Embryonen gemacht wurden, geschildert habe, werde ich im Folgenden zunächst das Ergebniss dieser Studien kurz zusammenfassen, um dann auf der so gewonnenen Basis einige Punkte erörtern zu können.

Im ersten Falle handelte es sich um eine Missbildung des gesammten Centralnervensystems und des Axenskelets.

Wenn wir den Fall nach der Nomenclatur der Teratologen klassificiren wollen, so müssen wir von einer Spina bifida und Anencephalie höchsten Grades sprechen. Da aber bei der Einführung dieser Nomenclatur Fälle wie der meinige nicht bekannt waren, so verbindet man natürlich mit den Ausdrücken andere Vorstellungen, als wie man sie sich nach der Betrachtung unseres Embryo bilden muss. Reden wir mehr in der Sprache der Embryologen, so haben wir einen Embryo vor uns, dessen morphologische Differenzirung auf dem Stadium der Medullarplatte in dem Augenblicke, da sich vor dem Primitivstreifen eben das Nervensystem zu bilden beginnt, halt gemacht hat, während die histologische Umwandlung ungestört ihren Fortgang nahm.

Im zweiten Fall liegt eine partielle Verdoppelung des Rückenmarks vor; daneben finden wir mangelhaften Verschluss des Medullarrohres, sowohl im Gebiet der dorsalen, als auch der ventralen Naht.

Der dritte Fall gehört in die Klasse jener Missbildungen, welche als partielle Anencephalien bezeichnet werden, und zwar fehlt das vordere Hirnbläschen mit seinen Derivaten.

Der vierte Fall stellt keine wahre Anencephalie vor, nur eine Pseudoanencephalie. Das Gehirn fehlt nicht, sondern es ist in das Darmrohr vorgestülpt. Das muss in sehr früher

Zeit geschehen sein, da auch die Augen mit davon betroffen wurden.

Wenn es heutzutage möglich ist, in die Genese so früh entstandener Entwicklungsstörungen einen Einblick zu gewinnen, so ist das lediglich den Fortschritten der physiologischen Embryologie und der experimentellen Teratologie zu verdanken.

Für das Centralnervensystem und das Axenskelet, die uns in dieser Arbeit beschäftigen, kommen die Untersuchungen Keibel's und Hertwig's in erster Linie in Betracht. Auf diese Forschungen werden wir daher zunächst einen Blick werfen müssen.

Keibel<sup>1)</sup> hat gezeigt, dass bei den Säugern — insbesondere beim Schwein — es nicht nur eine dorsale Medullarnaht giebt, sondern auch eine ventrale. In dem zweiten Bande seiner Studien zur Entwicklungsgeschichte des Schweines finden wir folgende Stelle: „In der That kommt dem Medullarrohr nicht nur eine dorsale Naht zu, sondern, wenn auch weniger deutlich ausgeprägt und leicht zu übersehen, eine ventrale Naht; die verwachsenen Urmundlippen bilden eine Naht, deren Ausdehnung sich über das ganze Gebiet der ventralen Medullarwand erstreckt.“

Sehr eigenthümlich gestaltet sich das zeitliche Verhältniss, in welchem der Verschluss der ventralen und der dorsalen Naht zu Stande kommt. Wir finden darüber bei Keibel folgende Angaben: „Das zeitliche Verhalten der dorsalen und ventralen Medullarnaht ist übrigens, wie das aus meinen Beobachtungen hervorgeht, in verschiedenen Theilen des Medullarrohres ein verschiedenes. — Caudal ist das Medullarrohr schon geschlossen, während auf seiner ventralen Seite noch Uebergangsbilder und Primitivstreifenbildung nachzuweisen ist. Es findet also in diesem Bezirk der Schluss der dorsalen Naht vor dem Schluss der ventralen Naht statt.“

Das caudale Ende des Medullarrohres schliesslich hat nie das Stadium einer offenen Medullarrinne durchgemacht. Nach vollkommenem Schluss des Medullarrohres ist ein beträchtlicher

<sup>1)</sup> Keibel, a. a. O.

Theil des caudalen Endes des Medullarrohres noch nicht gebildet und differenzirt sich sofort als Rohr aus der gemeinsamen Zellmasse, in die Medullaranlage, Chorda und Darm übergeht.

Hertwig<sup>1)</sup> hat durch verschiedene Schädigungen auf experimentellem Wege es erzielt, dass Froscheier überreif zur Befruchtung kamen und überfruchtet wurden. Bei diesen Eiern kam es zu einer pathologischen Gastrulation; der Urmund blieb in mehr oder minder grossem Umfange offen und im Anschluss daran entstanden Störungen der Entwicklung des Nervensystems, die im Wesentlichen darin gipfelten, dass das Stadium der Medullarplatte persistirte.

Bevor wir zu der Erklärung unserer Fälle zurückkehren können, müssen wir noch hervorheben, dass durch die Arbeiten der angesehensten Embryologen es ausser jeden Zweifel gestellt ist, dass der Primitivstreifen der Säugethiere und des Menschen homolog dem Urmund der Amphibien und der anderen niederen Thiere ist. Höchstens bestehen noch Controversen darüber, ob beide Gebilde sich in ihrem ganzen Umfange entsprechen oder ob der eine Begriff weiter zu fassen ist, als der andere<sup>2)</sup>.

Wenn wir von den so gewonnenen Gesichtspunkten aus wieder auf die Verhältnisse unseres ersten Falles zurückkommen, so werden wir als das wahrscheinlichste bezeichnen können, dass die Störung in der Entwicklung des Nervensystems bereits zur Zeit seiner ersten Anlage eingesetzt hat und mit Hemmungen der Umwandlung des Primitivstreifens zusammenhängt.

Auf den ersten Blick könnte es scheinen, als ob das Vorhandensein eines geschlossenen Medullarrohres am Caudalende mit dieser Annahme in Widerspruch steht. Doch trifft das nicht zu, da ja nach Keibel in diesen Bezirk der Schluss der dorsalen Naht vor dem Schluss der ventralen stattfindet und das hinterste Ende des Rückenmarks sich gleich bei seiner Entstehung aus der Umgebung als Rohr herausdifferenzirt.

<sup>1)</sup> Hertwig, Urmund und Spina bifida. Archiv für mikrosk. Anat. 1892. Bd. 39.

<sup>2)</sup> Es würde hier zu weit führen, auf diese Fragen einzugehen und verweisen wir deshalb hierfür auf die Arbeiten von Keibel, a. a. O.

Ferner sei darauf hingewiesen, dass, wie oben erwähnt, die Platte an vielen Stellen in der Medianebene am dünnsten und häufig unterbrochen ist; keinen principiellen Unterschied wird es dabei machen, ob die Unterbrechungen schon bei Lebzeiten bestanden haben oder diese Stellen nur wegen ihrer geringen Dicke nachher eingerissen sind.

Wenn wir schliesslich am Schwanzende das Medullarrohr mit einer Zellmasse verbunden sahen, welche nur undeutlich vom Mesodermgewebe differenzirt ist, so werden wir uns erinnern, dass hier auch in der Norm Primitivstreifenreste in einem Bezirk, in dem Chorda und Rückenmark nicht von einander zu trennen sind, am längsten bestehen bleiben.

Es dürfte vielleicht auffallen, dass wir bei Fall I und II keine Verdoppelung der Chorda fanden. Allein erstens können in den grossen Partien, in denen die Wirbelsaite gänzlich vermisst wurde, zwei Stränge bestanden haben und bereits untergegangen sein. Ferner können auch da, wo wir eine unpaare Chorda antrafen, zunächst paarige Gebilde bestanden haben, die sich nachträglich noch vereinigt haben; diese Vermuthung hat dadurch eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich, dass bei dem Embryo I — wie oben ausgeführt — eine nachträgliche, von der Norm abweichende Vereinigung der Spinalganglien stattgefunden haben muss.

Auch das Verhalten der Spinalganglien im Fall II ist von Interesse. Neben der Verdoppelung des Rückenmarks besteht nehmlich auch eine Verdoppelung der Spinalknoten. Das steht in einem scheinbaren Gegensatz zu einer theoretisch wohl verständlichen Erfahrung bei den Experimenten an niederen Wirbeltieren, nach der nur unpaare Organe eine Verdoppelung oder Spaltung erleiden. Der Widerspruch ist jedoch meines Erachtens nur ein scheinbarer, weil die Spinalganglien ja im Zusammenhang mit dem unpaaren Medullarrohr angelegt werden und daher keine ursprünglich paarigen Organe sind.

Unsere Fälle haben bei der Deutung als Hemmungsbildung, die durch eine Störung der Primitivstreifenumbildung zu Stande gekommen sind, nicht nur Analoga in den von Hertwig gezüchteten *Spinae bifidae* bei offen gebliebenem Urmund, sondern harmoniren auch gut mit den Hypothesen, welche v. Reck-

linghausen<sup>1)</sup> auf Grund eines umfassenden Studiums von weiter vorgeschrittenen Stadien der Spina bifida des Menschen in seiner klassischen Arbeit über diese Missbildungen aufgestellt hat.

v. Recklinghausen vermuthet bereits, dass die Spina bifida auf eine Hemmung der Entwicklung von der Art zurückzuführen sei, dass der Anschluss der rechten und der linken Keimringhälfte an einander verzögert wurde. So konnte er auch bereits die Befunde von Doppelbildung des Rückenmarks in Zusammenhang mit der Spina bifida erörtern.

Die Zusammengehörigkeit dieser Missbildungsformen fand eine glänzende Bestätigung in den Ergebnissen von Hertwig's Experimenten. Nachdem nun, um die Kette zu schliessen, endlich Keibel die Richtigkeit der Conrescenztheorie auch für die Säugethiere sehr wahrscheinlich gemacht hat, werden wir wohl berechtigt sein, auch unseren zweiten Fall auf Störungen zu beziehen, die denen im ersten Fall nahe stehen<sup>2)</sup>.

Hierfür spricht auch die Thatsache, dass sich im Falle II mangelnder Verschluss der ventralen und dorsalen Medullarnäht an beiden Medullarröhren als Complicationen fand.

Offenbar handelt es sich in beiden Fällen um eine Aenderung der Entwicklungsprozesse am Primitivstreifen. — Auch Hertwig konnte, je nachdem die gleiche Art Schädigung mehr oder minder stark eingewirkt hatte und der Urmund in grösserem oder kleinerem Umfange offen blieb, Froschembryonen ähnlich unserem ersten oder zweiten Fall züchten.

<sup>1)</sup> v. Recklinghausen, Untersuchungen über die Spina bifida. Dieses Archiv. 1886. Bd. 105.

<sup>2)</sup> Die von His begründete und von Hertwig weiter gebildete Conrescenztheorie hat durch Kopsch auf dem Berliner Anatomencongress (1896) Anfechtung erfahren. Jedoch scheinen die Untersuchungen von Kopsch mehr zu zeigen, dass der Modus der Conrescenz sehr complicirt sein kann, als dass eine solche überhaupt nicht existirt; denn auch Kopsch giebt an, dass ursprünglich lateral gelegene Zellgruppen bei der Gastrulation in der Medianebene verschmelzen.

So sind denn auch Roux, Born und O. Hertwig in der Discussion zu Kopsch's Vortrag dafür eingetreten, dass man an der Conrescenztheorie festhalten müsse.



Wie in den ersten beiden Fällen, so können wir auch bei den zwei anderen Missbildungen die Genese sehr weit zurückverfolgen. Auch bei ihnen muss die Störung der Entwicklung sehr früh eingetreten sein.

Im dritten Fall geht das aus der Beobachtung hervor, dass alle die Organe fehlen, welche aus dem vorderen Hirnbläschen entstehen. Es hat sich also das Bläschen überhaupt nicht abgeschnürt, oder es ist bald wieder verkümmert. Das erstere ist das wahrscheinlichere.

Es handelt sich also in diesem Fall um eine Hemmung der Entwicklung des Centralnervensystems, welche den Embryo sehr bald nach der ersten Anlage dieser Organe betroffen hat.

Diese Annahme findet noch darin eine Unterstützung, dass ich, — wie oben erwähnt — an der Schilddrüse desselben Embryo eine sichere und frühzeitige Hemmungsbildung fand.

Im vierten Falle, dessen Deutung vorläufig noch am wenigsten durch experimentelle und embryologische Untersuchungen ermöglicht ist, spricht jedenfalls der Umstand, dass auch die Augen mit in den Darm eingestülpt sind, dafür, dass hier ebenfalls eine sehr frühzeitige Entwicklungsstörung vorliegt.

---

Wenn wir durch die bisherigen Betrachtungen einiges über die Art und den Zeitpunkt der Genese unserer Missbildungen erfahren konnten, so wird dadurch das Causalitätsbedürfniss nur bis zu einem gewissen Grade befriedigt. Denn es ist damit nur die Aussicht erreicht, die Art der Störungen in einfacheren Vorgängen zu suchen als in den complicirten Prozessen, welche bei weiter entwickelten Embryonen zu derartigen Missbildungen führen könnten.

Daneben wird sich stets bei teratologischen Studien die Frage nach den Ursachen aufdrängen.

Sichere Anhaltspunkte, in welcher Richtung wir die Ursachen suchen sollen, werden hier nur planmässige Experimente liefern. An den missgebildeten Embryonen müssen wir uns dann darauf beschränken, nach Zeichen zu forschen, welche im Sinne einer bestimmten Aetiologie zu verwerthen sind.

Namentlich aber müssen wir unser Augenmerk darauf richten, ob wir Missbildungen entdecken, welche denen

gleichen, die der Experimentator durch bestimmte Eingriffe hervorrufen konnte.

Eine solche Analogie wird sicherlich in jedem Falle von grösstem Interesse sein; — wir dürfen aber nicht ohne weiteres daraus schliessen, dass darum in die Entwicklung der Missbildung dasselbe störende Moment eingegriffen hat, wie bei dem betreffenden Experiment. Denn die gleiche Missbildung kann sicherlich durch verschiedene Ursachen hervorgerufen werden, da, wie Roux<sup>1)</sup> sich ausdrückt, „im Organischen die typischen Formen constanter sind, als die Arten ihrer Herstellung“.

Dass man nicht lediglich durch die sorgfältige Untersuchung der missgebildeten Embryonen zu Aufschlüssen über die Aetiologie gelangt, das zeigen die vergeblichen Bemühungen von Lebedeff<sup>2)</sup>.

Lebedeff studirte bei mehreren Hühnerembryonen und bei einem menschlichen die Genese und Aetiologie der Spina bifida und der Anencephalie.

Der Autor führt aus: „Die ursprüngliche Ursache der beschriebenen Veränderungen der Medullarplatte und des Medullarrohres ist rein mechanischer Natur. Sie liegt, nachweislich in den meisten Fällen, in den starken Verkrümmungen des Embryokörpers, welche diese Anomalie begleiten.“

Zu diesem Ergebniss kommt Lebedeff, indem er davon ausgeht, dass eine Missgestaltung der allgemeinen Form des ganzen Körpers vorliegt, die in verschiedenartigen Krümmungen besteht. Indem er zugleich voraussetzt, dass das Blastodermagewebe eine Elasticität, ähnlich der des Papiers, besitzt, deducirt er nun an der Hand von Versuchen mittelst Gummischläuchen und Papierstreifen, dass es durch Spannungsänderungen und ähnliche rein mechanische Ursachen zur Ausbildung der Abnormitäten kommt.

Lebedeff erklärt also die Entstehung der Spina bifida durch mechanische Einflüsse, welche die Folge abnormer Krüm-

<sup>1)</sup> Roux (in der Discussion zu dem Vortrag von Kopsch), Verhandl. der Anat. Gesellsch. der X. Versammlung in Berlin. 1896. S. 122.

<sup>2)</sup> Lebedeff, Ueber die Entstehung der Anencephalie und Spina bifida bei Vögeln und Menschen. Dieses Archiv. 1881. Bd. 86.

mungen der embryonalen Axe sind. Diese abnormen Krümmungen sollen dann wieder durch pathologisches Wachstum folgendermaassen bedingt sein: „Wenn in Folge abnormer Entwicklungsbedingungen das Kopfende des Keimes abnorm in die Länge wächst, oder im Gegentheil die Kopfscheide in ihrer Entwicklung zurückbleibt, während der Keim im Wachstum fortfährt, so muss er von ihr eine Hemmung seines Wachstums erleiden und in Folge dessen eine Verkrümmung erleiden.“

Lebedeff war sich dessen auch bewusst, dass er mit diesen Darlegungen nicht die Ursache des Processes aufgedeckt hat, indem er zur Unterstützung seiner Ansicht auf die alten Experimente von Panum und Dareste hinweist.

Wenn wir uns nunmehr nach den Arbeiten umsehen, welche an die vorliegende Frage mit experimentellen Methoden herangetreten sind, so werden wir hier nur auf einige neuere eingehen können, welche für das Centralnervensystem von ganz besonderem Interesse sind: Das sind Hertwig's<sup>1)</sup> Arbeiten über Urmund und Spina bifida und über den Einfluss von Kochsalzlösungen auf die Entwicklung des Froscheies, und Kollmann's<sup>2)</sup> Vortrag über Spina bifida und Canalis neurentericus.

I. In seiner Arbeit über Urmund und Spina bifida benutzte Hertwig überreife Amphibieneier, die überfruchtet wurden, erzielte dadurch Offenbleiben des Urmundes und in der Folge Spina bifida mit Verdoppelung der Axengebilde.

II. Kollmann erhielt bei Vogelembryonen durch Ueberhitzung, Erweiterung des Canalis neurentericus und in Verbindung damit Spina bifida-ähnliche Missbildungen.

III. Hertwig erreichte, indem er Amphibieneier in Lösungen

<sup>1)</sup> Hertwig, Urmund und Spina bifida. Eine vergleichend morphologische, teratologische Studie an missgebildeten Froscheiern. Archiv für mikrosk. Anat. 1892. Bd. 39. — Beiträge zur experiment. Morphol. und Entwicklungsgesch. I. Die Entwicklung des Froscheies unter dem Einfluss schwächerer und stärkerer Kochsalzlösungen. Archiv für mikrosk. Anat. 1895. Bd. 44.

<sup>2)</sup> Kollmann, Ueber Spina bifida und Canalis neurentericus. Verhandl. der anat. Gesellschaft in Göttingen 1893. S. 134. — Bei Kollmann finden sich auch Hinweise auf ältere Literaturangaben, die hier, um diese Arbeit nicht zu sehr auszudehnen, nicht erörtert werden können (z. B. die Mittheilungen von Richter und Tichomirow).

von verschiedenem Kochsalzgehalt sich entwickeln liess, Störungen der Gastrulation und Hemmung der Gehirnentwicklung in ganz typischer Weise. Die Missbildungen waren so gestaltet, dass im weiteren Verlauf Anencephalien und Hemicranien der Teratologen entstanden wären.

Mit diesen experimentell erzeugten Missbildungen bieten nun meine drei ersten Fälle deutliche Analogien dar, so zwar, dass die No. I und II in eine Gruppe mit den ersten beiden Kategorien, No. III zu der dritten Klasse gerechnet werden muss.

In Anbetracht unserer früheren Erörterungen ist damit nun zwar nicht die Identität der Ursachen erwiesen, wohl aber in hohem Grade wahrscheinlich geworden, dass unsere Missbildungen durch Schädigungen hervorgerufen worden sind, welche in frühester Zeit den Embryo getroffen haben.

Derartige Schädigungen, wie Ueberreife, Ueberfruchtung, Ueberhitzung und chemische Abänderung der Nährflüssigkeit, sind sehr wohl auch schon a priori als Ursachen von Missbildungen bei Säugethieren denkbar. Es ist auch zu erwarten, dass Experimente, die zum Ziel haben, auf dem Umwege des mütterlichen Organismus den Säugethiergebilde in ähnlicher Weise zu schädigen, gelegentlich — neben vielen Misserfolgen — von Erfolg gekrönt sein werden.

Der dritte und vierte Fall geben nun aber noch Anlass, im Besonderen auf die Aetiologie der Anencephalie einzugehen.

Eine gute Gegenüberstellung der strittigen Ansichten über diese Frage giebt Ziegler<sup>1)</sup>.

Ziegler schreibt: „Nach G.-St.-Hilaire, Förster und Panum sind die Acranie und die Anencephalie auf eine vor dem vierten Fötalmonat eintretende abnorme Ansammlung von Flüssigkeit in den Hirnblasen, auf einen Hydrocephalus zurückzuführen. Dareste und Perls bestreiten diese Anschauung, indem sie geltend machen, dass die Schädelblase bei Acranie

<sup>1)</sup> Ziegler, Allgemeine Pathologie. 8. Auflage. 1895. S. 503—504.

meist nach innen gewölbt, also nicht nach aussen gedrückt ist, und suchen die Ursache der Acranie in einem von aussen auf den Schädel wirkenden Druck (Perls), welcher durch die Kopfkappe des Amnion ausgeübt wird, indem dieselbe der Kopfbeuge dicht anliegt und die Ausbildung des Schädeldaches hindert.

Lebedeff sucht die Ursache der Acranie in einer abnorm starken Krümmung des Embryonalkörpers, welche dann entstehen soll, wenn das Kopfbende des Embryo in abnormer Weise in die Länge wächst, oder die Kopfscheide in ihrer Entwicklung zurückbleibt.“

„Sehr wahrscheinlich hat die Acranie nicht immer dieselbe Genese, und während in dem einen Falle die von Lebedeff aufgeführten Einflüsse oder auch Verwachsungen mit den Eihäuten die Entwicklung des Schädels und des Gehirns hemmen, muss wahrscheinlich in anderen Fällen die Missbildung als eine primäre Agenesie angesehen werden, deren Entstehung schon im Keime gegeben war.“

Diese zuletzt angeführte Ansicht hat bereits vor mehreren Jahrzehnten C. E. v. Baer<sup>1)</sup> geäussert. Dieser Forscher entdeckte im Uterus eines Schweines Bildungen, die er als Anencephalien bei sehr jungen Embryonen ansprach. Leider war es ihm nicht möglich, die Missbildungen genauer zu studiren, da er sie nicht frisch zur Untersuchung bekam und er bei schlechtem Licht arbeiten musste. — Von einer Schnittuntersuchung konnte damals natürlich noch keine Rede sein.

Ueber die Aetiologie spricht sich v. Baer folgendermaassen aus: „Ich glaube, dass dieser Fall eine so frühe Entstehung des Schädels — und des Kopfmangels nachweist, dass man die Ursprünglichkeit dieser Fehler, d. h. die Begründung derselben im Keime annehmen darf, wenn auch oft der Schädelmangel Folge eines Wasserkopfes sein mag“. Von den hier berichteten Ansichten

<sup>1)</sup> K. E. v. Baer, Schädel- und Kopfmangel an Embryonen von Schweinen aus der frühesten Zeit der Entwicklung beobachtet. Verhandl. der Kaiserl. Leopoldinisch-Carolin. Akad. der Naturforsch. Bonn 1829. — Nova Acta etc. — Tomus XIV. 6. Bd. 2. Abth. S. 827. — Herr Prof. Keibel hatte die Güte, mich auf diese kleine interessante Schrift aufmerksam zu machen.

kommt für unseren Fall III wohl nur die von Baer und Ziegler aufgestellte in Frage, nach der es sich um eine primäre Agenesie handeln würde.

Das Wahrscheinlichste ist es meines Erachtens, dass die Missbildung durch ähnliche Allgemeinschädigungen des ganz jungen Embryo entstanden ist, wie die Hertwig'schen Kochsalz-Anencephalien<sup>1)</sup>.

Unser Fall IV hat endlich insofern ein ätiologisches Interesse, als er zeigt, dass es wirkliche Pseudoanencephalien giebt.

Zum Schluss werden wir einige Betrachtungen anfügen, die zwar nicht zur Erklärung der Präparate nöthig sind, die sich aber bei dem Studium der Missbildungen gleichsam als Nebenfund ergeben.

Zunächst sei darauf hingewiesen, dass die morphologische Erklärung des Bell'schen Lehrsatzes über den getrennten Ursprung der motorischen und sensiblen Nervenfasern, welche O. Hertwig für Froschembryonen gegeben hat, auch auf die Säuger und den Menschen übertragen und weitergeführt werden kann.

Hertwig hatte erkannt, dass auf dem Stadium der Medullarplatte die Nervenwurzelanordnung sehr wohl zu erklären ist, indem die sensiblen Fasern mit den äusseren, dem Ectoderm zugekehrten und vom Urmund entfernten Partien des Centralnervensystems, die motorischen mit den am Urmund gelegenen, den Muskeln nahen Abschnitten in Verbindung stehen. Denselben Verhältnissen begegnen wir bei meiner Missbildung I.

Bedenkt man nun weiter, dass an die äussere laterale Kante der Platte die Ursprungsstätte der Spinalganglien grenzt, so zeigt unser Embryo recht deutlich, dass die Anordnung der Spinalganglien-Neurone, die beim Erwachsenen so sehr compli-

<sup>1)</sup> Es ist mir bekannt, dass eine solche Auffassung von Weissmann (siehe z. B. Weissmann, *Aeussere Einflüsse als Entwicklungsreize*. Jena 1894. S. 30 und Zusatz 3) als unberechtigt zurückgewiesen wird. Ich erinnere jedoch an Hertwig's Polemik (1895, a. a. O.) gegen Weissmann, auf die ich mich hier beziehen kann, da sie auch für meinen Fall Geltung hat.

cirt ist, eine ursprünglich äusserst einfache ist. Vermuthlich waren die Spinalganglienzellen im Beginn der phylogenetischen Entwicklung an der Peripherie gelegene Ganglienzellen, wie sie bei niederen Thieren vorkommen, und entsandten je einen Fortsatz nach der allgemeinen Körperdecke, einen zweiten nach dem ebenfalls zur Körperbedeckung gehörigen Centralnervensystem.

Wenn sich sensible und motorische Nervenfasern bald nach ihrem getrennten Ursprung zu gemischten Stämmen verbinden, so sieht Hertwig die Ursache hierfür in den Lageveränderungen des Rückenmarks und der Muskelmassen und in der bedeutenden Zunahme der Stützsubstanzen. Die gegenseitige Annäherung sensibler und motorischer Nervenzüge führt schliesslich zur Entstehung gemeinsamer Bahnen. Bei unserem Embryo geht diese Anpassung an beschränkte Raumverhältnisse noch weiter, indem es theilweise sogar zu einem median gelegenen Nerven kommt, der durch Verschmelzung des rechten und des linken Stammes entstanden ist.

Die Organe besitzen also in hohem Grade die Fähigkeit, sich Verschiebungen anzupassen, die durch die abnorme Ausgestaltung anderer Organe bedingt sind; noch grösser scheint aber die Selbständigkeit der geweblichen Umbildung zu sein.

Denn trotz der starken Hemmungen der Organentwicklung war in unseren Fällen die Differenzirung der Gewebe fortgeschritten; die gestaltenden Kräfte hierzu scheinen also in den Zellen selbst von früher Zeit an bereits gegeben zu sein<sup>1)</sup>.

Dass endlich der übrige Organismus durch die mangelhafte Ausbildung des Nervensystems so wenig in seiner Entwicklung gestört wird, findet wohl in den geringen functionellen Beziehungen zwischen den Organen eines so jungen Stadiums seine hinreichende Erklärung.

---

<sup>1)</sup> Nicht berührt wird hiermit die Frage, ob die Missbildungen durch Störungen der regulirenden Wechselbeziehungen der Embryonalzellen (Hertwig) entstanden sind, oder ob, wie Roux es will, daneben eine Selbstdifferenzirung der einzelnen Furchungszellen vorhanden ist, deren Ausfall jedesmal bestimmte Defecte verursachen muss.

## Erklärung der Abbildungen.

Tafel IV—V.

(Alle Abbildungen beziehen sich auf Schweineembryonen.)

|                        | Nummer<br>des<br>Embryo | Grösste<br>Länge<br>mm | Signatur         | Fixirung und<br>Conservirung  | Färbung                               | Schnittdicke<br>der Serie<br>(Paraffin-<br>einbettung)<br>mm |
|------------------------|-------------------------|------------------------|------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--|
| Fig. 1—9               | I                       | 12,6                   | 107 f            | Sublimat-<br>Alkohol          | Stückfärbung<br>mit Hämalau-<br>Eosin | 0,015  |
| Fig. 10—11             | II                      | 12,0                   | 118 d            | ebenso                        | Stückfärbung<br>mit Borax-<br>carmin  | 0,01   |
| Fig. 12, 13 a,<br>14 a | III                     | 10,5                   | —                | Pikrinsublimat-<br>Alkohol    | ebenso                                | 0,015  |
| Fig. 13 b, 14 b,<br>15 | III b                   | 10,0                   | —                | ebenso                        | ebenso                                | 0,015  |
| Textfigur I—III        | IV                      | 17                     | Berlin<br>96, 51 | Chrom-Essig-<br>säure-Alkohol | Stückfärbung<br>mit Hämalau-<br>Eosin | 0,015—0,02   |

## Mehrfach vorkommende Abkürzungen.

Au Auge. Ch Chorda dorsalis. Cr Gehirn. D Darmrohr. Ggl Spinalganglien. H Herz. h E hintere Extremität. Hö Hörbläschen. K Kopf. Kie Kiemenbogen. M Medullarplatte. Mr Medullarrohr. Na Nabelstrang. Pe Pericardialhöhle. Rñ Rückenmark. Schl Schlund. Schw Schwanz. Un Urniere. Ur Urwirbel. v E vordere Extremität. IV. Ve vierter Ventrikel. Wi Wirbelkörper.

Fig. 1. Embryo I. Nach einem Photogramm. Noch im unverletzten Sack des Amnion befindlich. An Amnionnabelstrang. Vergrößerung etwa 3 mal.

Fig. 2<sup>1)</sup>. Embryo I. Profilsicht. Vergrößerung 5 mal

Fig. 3. Embryo I. Vom Rücken aus gesehen. Vergrößerung 3 mal.

Fig. 4. Embryo I. Schnitt durch das vorderste Kopfe (Object 1, R. 4. S. 3), zeigt eine deutliche Höhle in der Gehirnmasse. Vergrößerung 10 mal.

Fig. 5. Embryo I. Schnitt durch die Gegend der Gehörbläschen (Obj. 3, vorletzter Schnitt). Bei L. befindet sich die im Text besprochene Lücke in der Medianlinie. Sp Ursprungsstätte der Spinalganglien. Vergrößerung 10 mal.

<sup>1)</sup> Diese Zeichnung wurde von Fräulein A. Friedländer angefertigt und mir von Herrn Prof. Keibel gütigst überlassen.



- Fig. 6. Embryo I. Schnitt durch die Gegend des Kehlkopfes (Obj. 6, R 2, letzter Schnitt). Vergrößerung 10mal.
- Fig. 7. Embryo I. Ein Theil des vorigen Schnittes. Vergrößerung etwa 30mal.
- Fig. 8. Embryo I. Schnitt durch die Urnierengegend (Obj. 25, letzter Schnitt). Bei L. die im Text besprochene Lücke in der Medianlinie. Vergrößerung 10mal.
- Fig. 9. Embryo I. Schnitt durch die Schwanzgegend (Obj. 31, R. 3, S. 2). Der Schnitt zeigt, dass hier am Schwanz ein Medullarrohr besteht. Vergrößerung 10mal.
- Fig. 10. Embryo II. Profilansicht nach einem Photogramm. Vergrößerung 3mal.
- Fig. 11. Embryo II. Schnitt durch die Urnierengegend (Obj. 29, R. 2, letzter Schnitt). a Medullarrohr, welches sich nach der Richtung des Kopfes hin, b Medullarrohr, das sich nach dem Schwanz hin fortsetzt. Vergrößerung 10mal.
- Fig. 12. Embryo III. Profilansicht. Vergrößerung 4mal.
- Fig. 13 a. Embryo III. Profilansicht. Vergrößerung 1mal.
- Fig. 13 b. Embryo IIIb (aus demselben Uterus, wie Embryo III). Vergrößerung 1mal. x Stelle der Einkerbung (s. Text).
- Fig. 14 b. Embryo IIIb. Schnitt durch die Gegend der Hörbläschen (Obj. 4), nur ein Auge (Au) ist auf dem Schnitt getroffen. Vergrößerung 10mal.
- Fig. 14 a. Embryo III. Schnitt durch die Gegend der Hörbläschen (Obj. 15). Vergrößerung 10mal.
- Fig. 15. Embryo IIIb. Schnitt durch das Schwanzende (Obj. 15). x Stelle der Einkerbung (Fig. 13 b). Vergrößerung 10mal.
- Fig. 16. Embryo IV. Profilansicht. Vergrößerung  $2\frac{1}{2}$ mal.
- Fig. 17. Embryo IV. Von vorn (Kopfende) aus gesehen. Vergrößerung  $2\frac{1}{2}$ mal.
- Fig. 18. Embryo IV. Vom Rücken aus gesehen. Vergrößerung  $2\frac{1}{2}$ mal.