

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen [Direktor: Geheimrat
Kaufmann.])

Der Entwicklungszustand des peripheren Nervensystems bei Anencephalie und Amyelie.

Von

Privatdozent Dr. M. Staemmler.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. Februar 1924.)

Die Untersuchung zweier zur Obduktion gelangter Fälle von vollständigem Fehlen des Gehirns und Rückenmarks gab mir die Gelegenheit, mich etwas genauer mit dem Verhalten des peripheren Nervensystems bei dieser Mißbildung zu beschäftigen.

Seit den Untersuchungen von *Monakow*, *Leonowa* und *Veraguth* schien es, als ob hierüber eigentlich keine wesentlichen Unklarheiten mehr herrschten. Sie fanden bei vollständiger Amyelie die Spinalganglien gut erhalten, ebenso die Ganglien des sympathischen Grenzstranges. Von den Nerven waren die hinteren Wurzeln normal entwickelt, die motorischen wurden nicht gefunden. In der Peripherie fiel eine Verschmälerung der Nervenstämme auf, die durch einen Mangel an motorischen Anteilen gedeutet wurde. Auch Muskeläste, die man fand, wurden als zentripetale Bahnen angesehen, die ihren Ursprung in den Spinalganglien hätten. So fand die *Hissche Lehre* in diesen Versuchen der Natur ihre volle Bestätigung.

Diesen Ausführungen, die von *K. und G. Petrén* bestätigt wurden, schließt sich auch *Ernst* im Schwalbeschen Handbuch der Mißbildungen an und sieht in ihr eine harmonische Bestätigung der Neuronentheorie.

Auffallend ist, daß *Ernst* auf eine neuere Arbeit von *E. Neumann* (1902), obwohl er sie in anderem Zusammenhang erwähnt, dabei gar nicht eingeht, obwohl dieser zu wesentlich anderen Ergebnissen gelangt war. In seinen 2 Fällen waren nämlich nicht nur die hinteren, sondern auch die motorischen Wurzeln entwickelt, und auch das periphere Nervensystem hatte sich als normal erwiesen. Die beiden Beobachtungen waren allerdings insofern nicht ganz eindeutig, als die mikroskopische Untersuchung in der die Wirbelkörper bedeckenden Gewebsmasse eine Anzahl Ganglienzellen aufdeckte.

Jedenfalls deuten die Befunde von *E. Neumann* darauf hin, daß die Fragen doch wohl noch nicht so ganz einwandfrei geklärt sind. Und das geht auch aus einer späteren Andeutung von *Ernst* (S. 101) hervor, in der er erwähnt, daß Fälle von Anencephalie beobachtet wurden, bei denen gleichwohl rein motorische Hirnnerven (3. und 12.) ausgebildet und markscheidenhaltig waren.

Und wenn man die ältere Literatur vor *Monakow* und *Leonowa* durchsieht, so erkennt man, daß hier doch wiederholt das Vorkommen von motorischen Nerven wenigstens nicht abgelehnt wird. *Manz* betont sogar ausdrücklich, daß sie vorhanden gewesen seien. Und *Leonowa* selbst fand bei ihrem Anencephalen ein Ästchen, das wahrscheinlich zum Nervus *facialis* gehörte.

Allen diesen Fällen war eigentümlich, daß die quergestreiften Muskeln gut entwickelt waren, ein Befund, der *Leonowa* zu der Behauptung veranlaßte, daß „die Entwicklung der quergestreiften Muskeln, ihr Wachsen und Gedeihen in früherer und späterer Fötalzeit von den vorderen Wurzeln unabhängig ist“, ein Satz, mit dem sich *K.* und *G. Petrén* einverstanden erklären. Die Fälle bilden einen Gegensatz zu den Beobachtungen von *E. H. Weber* und *Alessandrini*, in denen bei partiellem Fehlen von Teilen des Rückenmarkes und der zugehörigen Spinalganglien und Wirbel auch sämtliche segmentären Nerven und quergestreifte Muskeln fehlten.

Ich lasse meine beiden selbst untersuchten Fälle in aller Kürze folgen und beschränke mich in den Protokollen auf das, was die angeschnittenen Fragen selbst berührt.

1.

S.-Nr. 100. 1921, vom 18. VIII. 1921.

33 cm lange, 1250 g schwere, weibliche Kindesleiche.

Von einem Schädeldach ist nichts zu sehen. Die Schädelbasis liegt, dorsal gekrümmt, frei zutage, bedeckt von einer schmutzig grauroten, fetzig-zundrigen Gewebsmasse. Ein For. occipitale magnum besteht nicht, da die hinteren Teile des Os occipitale völlig fehlen. Die Kopfhaut endigt in üblicher Weise am Gewebe der Area vasculosa.

Der Mund ist gut entwickelt. Keine Spaltbildungen. Die Nase fehlt an normaler Stelle. Die Augen sind zu einem unvollständig vereinigten Doppelauge verschmolzen (Cyklopie). Über dem Auge sitzt ein rüsselartiger Pürzel, der an der Spitze ein kleines Grübchen besitzt.

Ein Kinnbildung fehlt völlig. Der ganze Kopf ist gleichsam zwischen die Schultern eingezogen. Die Haut der Unterlippe geht unmittelbar in die des Halses über.

Die Halswirbelsäule ist stark nach vorn gerichtet und bildet mit dem Anfang der Brustwirbelsäule eine spitzwinkelige Lordose. Diese wird in der Gegend des V. Brustwirbels durch eine mehr stumpfwinkelige Kyphose ausgeglichen, von der aus die weitere Wirbelsäule einen normalen Verlauf zeigt. Die Zahl der Halswirbel erscheint um zwei verringert, die der übrigen Wirbel und der Rippen ist unverändert.

Wirbelbögen fehlen. An Stelle des Wirbelkanals besteht hinten eine ganz flache, breite Rinne. Diese ist ausgekleidet mit einer ca. 3 mm dicken Gewebsmasse, an der sich zwei Schichten unterscheiden lassen. Die äußere Schicht besteht aus parallel, in der Längsachse des Körpers verlaufenden Nervenstämmen, die sich nach oben hin verdünnen und im Gewebe der Area vasculosa verlieren.

Die tiefere Schicht besteht aus einer blauroten Gewebsmasse, die von den oben erwähnten Nervenstämmen senkrecht durchsetzt wird.

Präpariert man beide Hämipären ab, so sieht man auf die Hinterfläche der Wirbelpforten und ihre seitlichen Fortsätze und sieht zwischen ihnen, aus den For. intervertebralia gleichsam herauschauend, eine regelmäßige Reihe von Intervertebralganglien, zu denen die früher erwähnten Nerven in Beziehung treten.

Präpariert man jetzt die peripheren Nerven, im besonderen die der Gliedmaßen so ist man erstaunt, sie sämtlich wohl ausgebildet vor sich zu sehen. War dies an der oberen Extremität vielleicht dadurch erklärbar, daß hier die enge Vermischung motorischer und sensibler Bahnen ein Fehlen der erstenen verdeckte, so mußte es am Bein verwundern, wo doch der Nervus femoralis bis auf geringfügige sensible Elemente fast rein motorischer Natur ist. Wie die Skizze auf Abb. 1 zeigt, ließ sich der Nerv von den For. intervertebralia bis weit in die Peripherie hinein überall gut verfolgen. Er war durchaus nicht dünner als bei etwa gleichaltrigen Kontrollen, zeigte eine deutliche weiße Farbe und löste sich in zahl-

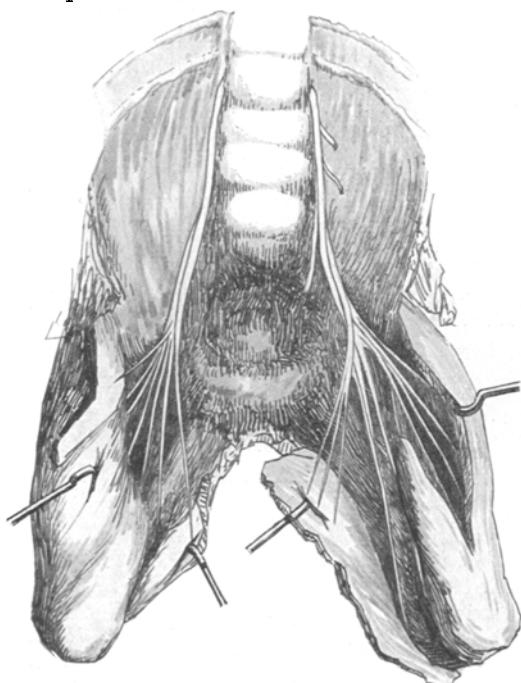


Abb. 1. Fall 1. Skizze von der Ausbildung des Nervus femoralis bei Amyotrophischer Lateralsklerose.

reiche Äste auf, die sich auf das deutlichste in die Muskeln der Extensorengruppe hinein verfolgen ließen. Auch der Nervus obturatorius zeigte keine Abweichung von der Norm.

Verfolgt man nun den Nervus femoralis nach oben, in die For. intervertebralia hinein, so ging er hier anscheinend in die Spinalganglien über. Aus diesen gingen dann nach rückwärts die in und auf der Area vasculosa gelegenen Nerven ab.

Auch der Nervus ischiadicus zeigte normale Ausbildung.

Die Gehirnnerven konnten leider an dem gerade am Kopf nicht sehr gut erhaltenen Material nicht gut untersucht werden. Der Nervus hypoglossus war anscheinend bei der Sektion der Halsorgane abgeschnitten. Bei Präparation des Nervus facialis wurden in der Parotis einige allerdings dünne Fäserchen gefunden, die sich auch mikroskopisch als Nerven erwiesen.

Da die übrige Sektion bis auf die übliche Hypoplasie der Nebennieren und eine relativ große Thymus nichts von der Norm Abweichendes zeigte, glaube ich, auf die Wiedergabe des Sektionsprotokolls verzichten zu können.

Die makroskopische Untersuchung des Föten ergab also den auffallenden Befund, daß von einem Gehirn und Rückenmark nichts nachzuweisen war, während die peripheren Nerven anscheinend sowohl in ihren motorischen wie in den sensiblen Anteilen ganz normale Verhältnisse boten.

Die mikroskopische Untersuchung hatte einmal zu entscheiden, ob tatsächlich eine völlige Anencephalie und Amyelie vorlag, und mußte weiter versuchen sicherzustellen, ob es sich bei den gefundenen Nerven tatsächlich auch um motorische Nerven handelte.

Der erste Beweis wurde dadurch erbracht, daß die ganze Area vasculosa, oder richtiger: nervoso-vasculosa, in sehr zahlreichen Schnitten auf Hirn- und Rückenmarksubstanz untersucht wurde. Ganz besonders ihr spinaler Abschnitt, der gut erhalten und in den Schnitten gut zu färben war, wurde genauester Untersuchung unterzogen, ohne daß außer Nerven und Blutgefäßen und etwa in sie hineinragenden Spinalganglien etwas gefunden werden konnte, was als nervöser Bestandteil (Ganglienzellen oder Glia) anzusprechen gewesen wäre.

Es sei in diesem Zusammenhang zugleich hervorgehoben, daß sich in dieser Area nervoso-vasculosa nichts fand, was als Reste untergegangener Teile nervöser Substanz hätte gedeutet werden können (Fettkörnchenzellen, Corpora amylacea, Pigment usw.).

Schwieriger war der strikte Beweis von der motorischen Natur der Nerven zu erbringen.

Ein Versuch, motorische Endplatten in den Muskeln nachzuweisen, scheiterte. Das kann aber wohl kaum wunder nehmen. Die Goldmethoden waren wegen der langen Konservierung des Materials gar nicht mehr anwendbar. Die Bielschowsky'sche Versilberung versagte, vermutlich, weil das Material über 2 Jahre in nicht-säurefreiem Formalin gelegen hatte. Jedenfalls konnte, trotz langen Wässerns, keine einwandfreie Färbung mehr erzielt werden.

So blieb nur die Untersuchung der Spinalganglien übrig, die um so notwendiger war, als es ja makroskopisch schien, als ob sämtliche Nerven in diese hineinzögen. Dieser makroskopische Befund schien an sich mit dem früherer Untersucher, im besonderen von *Monakow* und *Leonowa*, übereinzustimmen. Um die sichere Anwesenheit motorischer Nerven nachzuweisen, mußte der Beweis erbracht werden, daß ein Teil der zu einem Ganglion spinale ziehenden Nerven in der Tat nicht in dieses hinein, sondern an ihm vorbei lief.

Und wie Abb. 2 lehrt, konnte dieser Beweis durch Zerlegung eines solchen Ganglions in lückenlose Serienschnitte erbracht werden. Wir sehen bei *a* ein Stück eines Spinalganglions, das in den früheren Schnitten eine wesentlich größere Mächtigkeit hatte und dort die Einmündung von sensiblen Nerven sowie den Ursprung von hinteren Wurzeln zeigte, und sehen, wie der Nerv *b* (ein Teil des N. femoralis) an ihm vorüberzieht. Er vereinigt sich dann jenseits des Spinalganglions mit den aus ihm heraustrtenden sensiblen Wurzeln wiederum zu einem Bündel, so daß makro-

skopisch der Anschein erweckt wurde, als ob eine geschlossene Wurzelgruppe auf der einen Seite, ein geschlossener Nerv auf der anderen Seite das Ganglion verlassen.

Eine andere Auffassung als die, daß es sich hier wirklich um motorische Fasern handelt, ist nicht möglich.

Die Spinalganglien selbst zeigten keine Abweichung von der Norm. Höchstens waren, wie schon *Leonowa* in ihrem Falle hervorholte, zwischen den Ganglienzellen in etwas reicheres Maße als normal runde Zellen eingestreut, die wohl mit den Kapselzellen zu gleichzusetzen sind.

Auch die sympathischen Ganglien waren, wie in früheren Fällen, gut entwickelt und normal aufgebaut.

Zu erwähnen sei endlich noch, daß sowohl die sensiblen wie die motorischen Nerven wohlerhaltene Markscheiden zeigten.

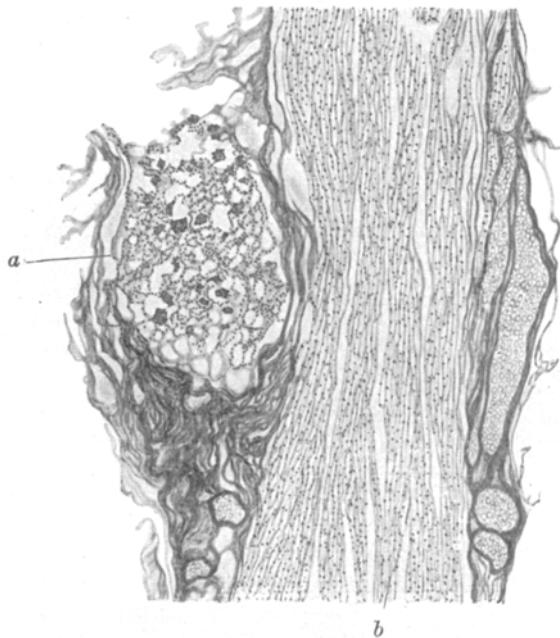


Abb. 2. Fall 1. Verhalten des Nervus femoralis an einem seiner Ursprungäste zum Spinalganglion. *a* = Spinalganglion; *b* = Nerv, an diesem vorübergehend. Schwache Vergrößerung.

2.

Die zweite Beobachtung ähnelt der ersten in weitgehendstem Maße (s. Nr. 164. 1923/24, vom 30. X. 1923).

Es handelt sich um eine 30 cm lange männliche Kindesleiche, an der außer der Mißbildung des Zentralnervensystems und seiner knöchernen Umhüllungen eine doppelseitige Klumpfußbildung auffiel.

Von dem Befund an den inneren Organen ist wiederum eine doppelseitige, hochgradige Hypoplasie der Nebennieren erwähnenswert.

Von Gehirn und Rückenmark ist auch hier weder makroskopisch noch mikroskopisch etwas nachzuweisen. Die peripheren Nerven, in ausgedehntem Maße präpariert, lassen völlig normale Verhältnisse erkennen.

Die mikroskopische Untersuchung bestätigte in vollem Umfange die beim 1. Fall erhobenen Befunde, so daß ohne weiteres auf sie verwiesen werden kann.

3.

Schließlich wurde in 2 Fällen von Anencephalie aus der Sammlung des Institutes der Nervus hypoglossus präpariert und in beiden wohl ausgebildet gefunden.

Meine Ergebnisse stehen also in scharfem Gegensatz zu denen von *Monakow*, *Leonowa*, *Veraguth* und *Petrén* und beweisen, daß motorische Nerven bei Amyelie jedenfalls vorkommen können. Sie bestätigen die Ergebnisse von *Manz* und *E. Neumann* und scheinen insofern wichtig, als auch mikroskopisch im Gegensatz zu den Beobachtungen *Neumanns* motorische Zellen völlig vermißt wurden. Nun ist es vielleicht nicht bedeutungslos, daß makroskopisch das Verhältnis der Nerven zu den Spinalganglien in meinen Fällen sehr ähnlich war wie in denen von *Leonowa* und *K. und G. Petrén*. Bei beiden liest man nichts davon, daß durch Serienschnitte wirklich eine Einmündung sämtlicher Nerven in die Spinalganglien nachgewiesen worden ist. Ich halte es daher für wohl denkbar, daß auch in diesen Fällen eine genaue mikroskopische Untersuchung aufgedeckt hätte, daß ein Teil der Nervenfasern in der Tat an den Ganglien vorüberzieht, sich ihnen aber so fest anlegt, daß makroskopisch eine Einmündung vorgetäuscht wird.

Welche Schlüsse lassen sich nun aus dem Gesagten ziehen?

Entweder entspringen die motorischen Nerven primär überhaupt nicht aus dem Rückenmark. Oder das Rückenmark ist zu einer Zeit, als die Nerven schon aus ihm hervorgesproßt, die Wirbelbögen aber noch nicht angelegt oder wenigstens nicht geschlossen waren, zugrunde gegangen.

Die erste Frage berührt die nach der Entwicklung der peripheren Nerven überhaupt, könnte den alten Streit um aussprühende Nervenfasern oder Entstehung aus Zellketten neu entstehen lassen. Wenn man aber die ausgedehnten Untersuchungen von *Held* und besonders die experimentellen Arbeiten von *Braus* liest, welch letzterer das Aussprühen der Neuriten aus den Ganglienzellen in seinen Deckglaskulturen direkt verfolgen konnte, so wird man mit der Möglichkeit einer Entstehung von peripheren Nerven bei völligem Fehlen von Ganglienzellen kaum zu rechnen brauchen.

Es bleibt deshalb in unseren Fällen nur die Vorstellung übrig, daß tatsächlich das Rückenmark frühzeitig zugrunde gegangen ist. Dabei bleiben immer noch zwei Punkte sehr auffällig: Der erste ist der, daß, nachdem die motorischen Nerven einmal angelegt sind, ein trophisches Abhängigkeitsverhältnis zwischen ihnen und den zugehörigen Ganglienzellen im embryonalen Leben nicht vorhanden sein kann. Es bestanden

nicht nur keine Zeichen einer Degeneration in dem peripheren System, sondern es muß sogar angenommen werden, daß die Nerven nach Untergang ihrer Ganglienzellen noch in ihrem Wachstum mit dem des gesamten Embryos gleichen Schritt gehalten haben. Auf diesen Punkt hat schon *E. Neumann* in seiner Mitteilung ausdrücklich hingewiesen.

Und der zweite ist, daß Organe im embryonalen Leben anscheinend spurlos verschwinden, völlig resorbiert werden können, ohne irgendwelche Reste zu hinterlassen. Nicht einmal Gliagewebe war in unseren Fällen in der Area nervoso-vasculosa nachweisbar.

Für die Ätiologie der Anencephalie und Amyelie scheinen die vorliegenden Beobachtungen insofern von Bedeutung, als man trotz völligen Fehlens des Zentralnervensystems nicht eine primäre Agenesie, einen primären Mangel in der Keimanlage annehmen kann, sondern vermuten muß, daß durch irgendwelche Schädigungen, die den embryonalen Körper betroffen haben, eine Zerstörung seiner medullären Anlage eingetreten ist.

Ernst weist in seiner Monographie ausdrücklich darauf hin, daß die häufige Verbindung der Anencephalie mit anderen Mißbildungen rein lokale Schädigungen unwahrscheinlich machen. Wodurch aber der Untergang der medullären Anlage beim menschlichen Anencephalus und Amyelos bedingt ist, darüber vermögen uns bisher weder mikroskopische noch experimentelle Untersuchungen den geringsten Aufschluß zu geben.

Literaturverzeichnis.

- Monakow*, Korresp.-Blatt f. Schweizer Ärzte 1892, S. 252 und Lubarsch-Ostertags Ergebni. 6, 513. 1899. — *Leonowa*, Neurol. Zentralbl. 1893, S. 218 u. 263. — *Veraguth*, O., Habil.-Schrift. Zürich 1900. — *Petrén*, G. und K., Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 151, 346. 1898. — *Ernst*, in E. Schwalbe, Die Morphologie der Mißbildungen, 3. Teil, 2. Abt., 2. Kap. 1909. — *Neumann*, E., Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen 13. 1902. — *Manz*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 51, 313. 1870. — *Weber*, E. H., Müllers Arch. 1851, S. 547. — *Alessandrini*, siehe *E. H. Weber*. — *Heldt*, Die Entwicklung des Nervengewebes bei den Wirbeltieren. Leipzig 1909. — *Braus*, Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte. Karlsruhe 1911.