

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Deutschen Universität in Prag.
Vorstand: Prof. Dr. A. Ghon.)

Über eine amniogene Schädel- und Hirnmißbildung.

Von

Dr. F. Fritschek.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. November 1927.)

Nachstehend beschriebene Mißbildung wurde dem Institut am 2. Januar 1922 eingesandt und ergab bei der Obduktion folgenden Befund:

Sektionsprotokoll vom 3. I. 1922. Sekant Prof. Ghon.

Einsender: Dr. Bass (Gablonz). *Klinische Diagnose*: Mißgeburt.

38 cm lange weibliche Frucht. Haut grauweißlich mit Fruchtschmiere bedeckt, über der rechten Gesäßhälfte bläulichrot. Schädeldach fehlt, auf der Schädelbasis sitzt anscheinend unmittelbar die Placenta auf, die eine Größe von $17 : 8\frac{1}{2}$ und an der nach vorne gerichteten Fläche im unteren Drittel, also nahe am Schädel, die Nabelschnur angesetzt hat, die 16 cm lang ist und einige falsche Knoten zeigt. Am Rande der Placenta größere weiße Infarkte. Am Schädelansatz geht die Placenta in die Zona dermatica des kranialen Defektes über. Der Schädel, der den Befund eines Anencephalus zeigt, zeigt außerdem eine rechte schräge Gesichtsspalte. Man sieht das Amnion am kranialen Ende der Gesichtsspalte ansetzen. An der linken Seite zieht ein dünner, straffer Strang von dem placentaren Gewebe der Schädelbasis zur ulnaren Seite des linken Vorderarms, um dort im proximalen Drittel anzusetzen. Im Bereiche der Ansatzstelle fehlt die Epidermis bis zum Ellenbogengelenk, anscheinend ist damit ein partieller Defekt der Ulna verbunden. Die linke Hand ist dadurch an den Kopf herangezogen und an diesen flach angelegt sowie plattgedrückt. Im übrigen ist der Fetus normal gebildet.

Leber, Milz, Darm und Magen o. B. Nebennieren sehr klein, ihre Rinde lipoidhaltig. Thymus zweilappig, breit, aber kurz. Lungen normal geformt. Im Epikard Ecchymosen an der vorderen und hinteren Fläche. Auch das Herz ohne Veränderungen. Eine kleinerbsengroße Nebennilz am Hilus. (Abb. 1.)

Pathologisch-anatomische Diagnose: *Anencephalus mit schräger Gesichtsspalte rechts und Simonartschen Strängen. Partiemer Defekt der linken Ulna. Abnormer Ansatz der Placenta an der Schädelbasis. Kleine Nebennieren.*

Mutter 23 Jahre alt. Vorzeitige Geburt im 8. Monat, Kind hat 3 Stunden gelebt. Fast kein Fruchtwasser.

Der Kopf des Fetus zeigt folgende Einzelheiten: Der der Calvaria vollständig entbehrende Schädel trägt frei das von starken fibrösen Häuten überkleidete Gehirnrudiment, welches ziemlich median in 2 Hemisphären geteilt ist. Die linke Hemisphäre ist etwas über haselnußgroß, die rechte über walnußgroß, die Oberfläche des Gehirns grobhöckerig. Die rechte Hemisphäre trägt an ihrem Occipitalpol polyppenartig einen etwa mandelgroßen Bürzel. Der der Fissura mediana entsprechende Einschnitt ist ziemlich flach.

Die das Gehirn überziehenden Häute bestehen aus mehreren glänzenden bindegewebigen Lagen, die sich leicht voneinander abziehen lassen. Besonders hart und dick ist eine Schichte die die Außenfläche der linken Hemisphäre bekleidet und in viele kleine Falten gelegt ist.

Im hinteren Anteil der Außenfläche der rechten Hemisphäre war die Placenta mit dem Gehirn verwachsen gewesen; während der Sektion war die Verbindung durchtrennt worden.

Von diesen das Gehirnrudiment überkleidenden Häuten gehen Stränge an das Gesicht und an den linken Arm. Sie schneiden tief in die rechte Wange ein,



Abb. 1.

wobei sie die Augenlider am medialen Augenwinkel zu einem büzelartigen Zapfen verbilden, den Nasenflügel unterminieren und in einem etwa 8 mm tiefen, blind endigenden Grübchen der rechten Wange enden. Die Oberlippe erscheint am unteren Pol dieser Grube gespalten. Der linke Unterarm ist verdünnt und in dorsovolarer Richtung abgeplattet, die Hand steht in stärkster ulnarer Abduktion der Rückseite. Am Dorsum des Unterarms, besonders der Ellenbogengegend, ist die Haut des Unterarms infolge des Ansatzes der genannten Stränge narbig eingezogen.

Die bindegewebige Haut geht unvermittelt in die Haut des Kopfes in einer Linie über, die von der Nasenwurzel dicht über das linke Orbitaldach hinweg etwa 3 cm über dem linken Porus acusticus externus zum Hinterhaupt zieht. Die behaarte Kopfhaut ist dort etwa um 5 mm über den freien Knochenrand nach innen eingeschlagen. Die scharfe Übergangslinie dreht sich dann rasch nach vorn und läuft 4 cm über dem rechten Porus acusticus externus gegen die Gesichtsspalte hin, wo

die erwähnten Stränge an den Gaumen ziehen. Diese Linie entspricht auch ungefähr dem freien akranischen Knochenrand des Schädels. (Abb. 2.)

An der Schädelbasis, welche anscheinend gut verknöchert ist, sind die anatomischen Einzelheiten verwischt, so daß vordere und mittlere Schädelgrube nur einen geringen Niveauunterschied und keine einer Ala parva entsprechende scharfe Begrenzung haben. Eine Fossa hypophyseos ist, wenn auch nur sehr flach und eng, vorhanden; sie enthielt eine Hypophyse, die Form und Größe einer Linse hatte. Die Processus clinoidi sind nur als hirsekorngroße runde Höcker angedeutet. Dura mit Sinus überzieht die Knochen; ein Tentorium, durch welches ein zart gefurchtes Kleinhirn durchschimmert, bedeckt die hintere Schädelgrube, an deren tiefster Stelle die Schädelhöhle, vom freien akranischen Knochenrand aus gemessen, etwa 2 cm tief ist.

In dieser Schädelhöhle sitzt das Hirnrudiment. Wenn man das ganze Gehirn um den Anheftungspunkt an der Nasenwurzel aus dem Schädel herauswälzt,



Abb. 2.

erscheint (rechts durch die Manipulation bei der Sektion ein wenig beschädigt, links unverändert) die Occipitalregion der Großhirnbasis, die mit gefäßhaltiger Leptomeninx überzogen ist. Weiter nach vorn werden in der durch beträchtlichen Blutgehalt dunkel gefärbten Pia große basale Hirnarterien sichtbar, die sich auch in die Fissura mediana hineinerstrecken. Diese basale Pia ist um sehr viel zarter und weicher als die die freiliegenden Hemisphären überkleidenden starren und dicken Häute.

Wie schon oben auseinandergesetzt, bestehen die Häute des Hirnrudiments aus mehreren Schichten; Schnitte durch ein Stück der rechten Hemisphäre zeigen die Hirnsubstanz zunächst von einer sehr gefäßreichen Haut überzogen, auf welche nach außen hin viele Lagen welligen Bindegewebes folgen, die sich zum Teil voneinander ablösen lassen. Diese äußeren Schichten, die

in strangartiger Verbindung mit den Eihäuten gestanden hatten, diesen also sicher zuzurechnen sind, und die die kraniale, besser cerebrale Ansatzstelle der Placenta umgeben hatten, lassen auch aus sich die Fasermassen hervorgehen, die an das Gesicht und den linken Arm ziehen.

Die *Entstehung* dieser Verwachsung des Amnions mit den Hirnhäuten resp. der Placenta mit dem Gehirn läßt sich aus dem anatomischen Befund mit ziemlicher Sicherheit ableiten und hat eine abnorme Enge des Amnions zur Grundlage, wie sie auch von *Schwalbe* (1906) an einer Reihe von Beispielen vorgewiesen wurde. Die Vorgeschichte meldet außerdem, daß bei der Geburt „sehr wenig Fruchtwasser“ abgegangen ist; es wird uns daher von den Tatsachen die Erklärung geradezu in die Hand gegeben, daß sich der Schädel als der am raschesten

wachsende, härteste und exponierteste Teil des Fetus infolge des Fruchtwassermangels und der Enge des Amnions an die Eihäute anlegte, daß dann eine Druckusur des Kopfes entstand, der die ganze Kalotte zum Opfer fiel, und daß nun das Großhirn bloßgelegt war. Infolge der Enge der Amnionhöhle vermischten sich die Ei- mit den Hirnhäuten, überzogen das Gehirn straff und hinderten es am weiteren Wachstum. Die an das Gesicht und den Arm ziehenden Stränge werden sich wohl unschwer auf Fasermassen zurückführen lassen, die ehemals dem Amnion angehörten, durch Bewegungen des Fetus abgerissen wurden oder sich an ihn anlegten und in seinen Körper einheilten.

Die Terminationsperiode dieser Mißbildung wird wohl kaum in die Anfänge der Embryonalentwicklung zu verlegen sein. Bei der Länge des Fetus und dem Entwicklungsgrad aller Körperteile und Organe liegt eine im übrigen durchaus normale Frucht des 8. Monats vor. Fruchtwassermangel und Amnionenge werden sich daher erst in einem etwas späteren Stadium der intrauterinen Entwicklung geltend gemacht haben. Die Mißbildung ist, wie oben ausgeführt, auf eine kleine Körpergegend beschränkt, die rasch wächst und harten Widerstand und ein gutes Angriffsfeld für Verklebungen bietet; der Hirnschädel ist nicht nur zum Teil zerstört, sondern — soweit überhaupt entwickelt — hypoplastisch. Aus all dem glauben wir die teratogenetische Terminationsperiode, das ist in unserem Falle den Beginn der Auswirkungen der Amnionenge, *ungefähr* in das zweite Viertel der ersten Schwangerschaftshälfte ansetzen zu sollen, in der der Embryo eine Länge bis 12 cm erreicht.

Aus dem anatomischen Befund und den an ihn angeknüpften Überlegungen ist der Schluß gestattet, den in Rede stehenden Fall als echte Amnionmißbildung anzusehen, so daß die Diagnose im Sinne einer „*amniogenen Hemikranie und Exencephalie, verbunden mit rechtsseitiger schräger Gesichtsspalte und Mißbildung der linken oberen Extremität durch Simonartsche Bänder*“ formuliert werden kann.

Was die Entstehungsursache der amniogenen Mißbildungen überhaupt anbelangt, bestehen bekanntlich nur Vermutungshypothesen, die alle auf die Frage hinauslaufen, was eigentlich der „Enge des Amnions“ zugrunde liegt und welche Rolle hierbei die Oligohydramnie spielt. *Schwalbe* äußert sich hierzu folgendermaßen: „Unter gewissen Bedingungen, die wohl meist nicht erkannt werden können, verwachsen verschiedene Teile des Amnions miteinander oder mit dem Fetus“, und „daß Mangel an Fruchtwasser zu amniotischen Verklebungen prädestiniert, darf wohl angenommen werden“ (1906).

Da das Fruchtwasser heute allgemein als das spezifische Absonderungsprodukt des Amnionepithels angesehen wird, da ferner von einigen Forschern (so *Forssell* 1912) pathologisch-histologische Veränderungen

des Amnionepithels bei Polyhydramnie beschrieben wurden (ob die Epithelveränderungen zur Mengenveränderung des Fruchtwassers in entstehungsgeschichtliche Beziehungen zu setzen sind, ist freilich nicht sichergestellt), so wird man die Oligohydramnie vielleicht auf eine Hypo- oder eine Dysfunktion des Amnionepithels zurückführen dürfen, eine Annahme, die bis jetzt allerdings einer histologischen Grundlage entbehrt. Zieht man den hochgradig verbildeten, ca. 6 Wochen alten *Marchandschen* Embryo mit seinem engen Amnion in Betracht (besprochen und abgebildet von *Schwalbe* 1906), wird man die Oligohydramnie vielleicht als Folge der numerischen Verringerung des sezernierenden Amnionepithels ansprechen dürfen, so daß das primäre Moment eine *Entwicklungshemmung* des Amnions ist, die sehr frühzeitig, doch auch in späteren Stadien zum Ausdruck kommen kann.

Ebensowenig aber ist die Möglichkeit auszuschließen, daß eine echte funktionelle Insuffizienz des Amnionepithels die Ursache der Oligohydramnie ist und daß die Wachstumsneigung der ganzen Amnionhaut infolge des herabgesetzten Volumens ihres Inhalts vermindert ist. — Bekanntlich sind auffallend häufig Abortiveier oligohydramniotisch, wie auch oligohydramniotische Schwangerschaften selten ausgetragen werden.

Die Lösung des Problems würde gefördert werden, wenn man an jungen und jüngsten, einwandfrei oligohydramniotischen Eiern Veränderungen des Amnions finden würde, die die herabgesetzte Fruchtwassermenge so oder so erklären.

Was die Entstehung der *Simonartschen* Bänder betrifft, so führt *Schwalbe* bekanntlich die Bewegungen des Embryo an, die bei vorhandenen Verklebungen diese zerren und eventuell abreißen sollen, so daß sie dann — wie in unserem Fall — allerlei meist unregelmäßige Mißbildungen erzeugen.

Neuerdings bespricht *Grosser* in verschiedenen Arbeiten die Möglichkeit, die amniotischen Stränge aus epithelialen Resten abzuleiten, die von ihm und *Moellendorff* im Haftstiel (und im Magmaraum) gefunden wurden. Es handelt sich hierbei um früheste Entwicklungsstufen mit teils epithelialen Schläuchen, teils Resten von solchen, teils aber (im Falle *Moellendorffs*) mit mächtiger Wucherung der Amnionepithelzellen im Haftstiel, die schließlich degenerieren, um auf diese Weise die Amnionhöhle zu bilden. *Grosser* vertritt die Meinung, daß amniotische Stränge nur dann entstehen und erhalten bleiben können, wenn sie einen epithelialen Anteil enthalten (Magmastränge lösen sich auf), und daß die *Simonartschen* Bänder aus Zellresten hervorgehen können, die bei den beschriebenen Vorgängen in der Amnionhöhle liegegeblieben sind.

Dieser *Grosserschen* Annahme gegenüber haben *Schwalbes* Ausführungen den Vorteil leichter mechanischer Verständlichkeit und

zwangloser Anwendbarkeit auf eine große Anzahl von Fällen. *Grossers* Ableitung ließe sich vielleicht auf die — ziemlich seltenen — Fälle anwenden, bei denen die Embryonen von Pseudomembranen umgeben werden, die sich innerhalb des echten Amnions befinden. *Marchand* (1910) führt sie auf irgendwelche gerinnbaren Stoffe, zum Teil auf Grund von Blutungen in das Ei, zurück. Es dürfte nicht als ausgeschlossen erscheinen, daß diese dichten Pseudomembranen wenigstens in einigen Fällen von Zell- und Fasersträngen herkommen könnten, die bei der Bildung der Amnionhöhle liegengelassen sind.

In einer anderen Beziehung aber ist unsere Mißbildung beachtenswert: Bekanntlich haben *A. Kohn*, *Rob. Meyer*, *Landau* und andere Forscher die Hypophysen und Nebennieren von Hemi- und Anencephalen in regelmäßiger und typischer Weise verändert gefunden. Die Hypophyse ist klein, der Hinterlappen fehlt oder die Verbindung zwischen Neuro- und Orohypophyse ist nicht zustande gekommen; die Nebennieren sind hypoplastisch, sind „Miniaturnebenennieren“.

Nun sind in unserem Falle, wie oben erwähnt, Nebennieren und Hypophyse überaus klein. Die ersteren sind typische Anencephalenebenennieren. Die Hypophyse hat einen winzigen, in eine Delle der Orohypophyse eingeschmiegtten Hinterlappen aus gliösem Gewebe. Der Vorderlappen ist sehr stark hyperämisch mit zum Teil fast geschwundenen Zellsträngen, *die eosinophilen Zellen sind auffallend spärlich*; gegen den Hinterlappen ist eine Zwischenzone mit länglichen, epithelbekleideten Spalten ausgeprägt.

Die Deutung dieser Befunde wird durch ähnliche Abweichungen an Hypophyse und Nebennieren bei verschiedenen pathologischen Prozessen wesentlich gefördert. So sei zunächst erinnert, daß *E. I. Kraus* bei seinem Fall von Nanosomie (1919) eine kongenitale Hypoplasie des Gehirns, der Nn. optici sowie des Hypophysenhinterlappens feststellte, die von einer weitgehenden Verkümmerng der eosinophilen Zellen der Orohypophyse begleitet war. Die Nebennieren waren hypoplastisch. In der Zusammenfassung seiner Arbeit sagt *Kraus*: „Ist es gestattet, bei der Akromegalie die Hypertrophie der Nebennierenrinde als Folge der Hyperfunktion der eosinophilen Zellen, die durch Hypertrophie oder Adombildung bedingt ist, anzusehen, so dürfte auch der umgekehrte Schluß gestattet sein, daß Hypoplasie oder Schwund der gleichen Zellart, wie es in unserem Falle in exquisiter Weise der Fall ist, zur Atrophie oder Rückbildung der Nebennierenrinde führen kann.“ Auch für die basophilen Zellen der Hypophyse fand *Kraus* Beziehungen zu den Nebennieren (1927).

A. Kohn (1924) demonstriert an einer Reihe von (genuinen) Anencephalen mit Nebennierenhypoplasie typische Veränderungen der Hypophyse, die hauptsächlich in einem vollständigen Mangel oder in

hochgradiger Entwicklungshemmung des neuralen Anteils sowie in starker Verkümmern der eosinophilen Zellen des Vorderlappens bestehen; die Vereinigung von Oro- und Neurohypophyse ist unterblieben.

Aus dieser Synopse ergibt sich eine gewisse Parallelität in den endokrinen Verhältnissen bei den echten Anencephalen und bei der Nanosomie von *Kraus*. Die Bildungsstörung des Hinterlappens, das eine Mal durch Hirnhypoplasie, das andere Mal durch Anencephalie hervorgerufen, dürfte also die Hemmung im eosinophilen Zellapparat des Vorderlappens zur Folge haben; die Nebennierenhypoplasie scheint dann mit dieser Störung im Hypophysenzwischenhirnsystem zusammenzuhängen.

Der hier beschriebene Fall von amniogener Hemikranie und Exencephalie bietet nun deswegen einen lehrreichen Befund, weil er sich einerseits, in bezug auf die endokrinen Verhältnisse, ohne weiteres in der eben aufgestellten Reihe von Hirnstörungen unterbringen läßt, andererseits, weil er die nicht allzu häufige Feststellung der die Entwicklungsstörung des Gehirns erzeugenden Ursache gestattet und sogar die Festlegung der Bildungsstörung des Gehirns auf einen annähernd bestimmbar Zeitpunkt ermöglicht; an der Hypophyse wird sie sich dann wohl eine Zeit später ausgewirkt haben, wo diese und die Nebennieren schon einen gewissen Organisationsgrad erreicht haben mögen (vgl. hierzu *R. Meyer*). Dadurch gewinnt das Objekt den Wert eines Naturexperimentes, da es in einer Kette von Erscheinungen, deren Zusammenhang bisher doch nur *erschlossen* werden konnte und mußte, den *Ausgangspunkt*, nämlich Art und Zeitpunkt der Hirnschädigung, ziemlich klar bestimmen läßt. Mithin bestätigt es aber nicht nur die Ansichten von *A. Kohn* und *E. I. Kraus* über die Beziehungen zwischen Hinterlappen und inkretorischem Apparat des Vorderlappens und deren Beziehungen zu den Nebennieren, sondern gestattet auch seine Einfügung in die oben aufgestellte biopathologische Reihe, die von einer Hypoplasie des Gehirns über die Exencephalie bis zur vollständigen Anencephalie führt, wobei die Ursachen dieser pathologischen Prozesse uns zum größten Teil unbekannt sind, aber immer die gleichartige Wirkung zeitigen.

Literaturverzeichnis.

- Aschoff*, Lehrbuch der pathologischen Anatomie, I. u. II. — *Bondi*, Zur Histologie des Amnionepithels. Zentralbl. f. Gynäkol. 1905. — *Broman*, Normale und abnorme Entwicklung, 1911. — *Corning*, Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte. — *Ernst*, Mißbildungen des Zentralnervensystems. In Schwalbes Morphologie der Mißbildungen. — *Forssell*, Das Amnionepithel in normalen und pathologischen Zuständen. Arch. f. Gynäkol. 96. — *Grosser*, Ein menschlicher Embryo mit Chordakanal. Anat. Hefte 47. — *Grosser*, Junge menschliche Embryonen. Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. 1924. — *Grosser*, In Halban-Seitz, Biologie und Pathologie des Weibes. Bd. VI. — *Hirsch-Reineck*, Freie Transplantation der

oberen Extremität durch amniotische Stränge. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **35**. — *Kaufmann*, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. II. — *Kern*, Über den Umbau der Nebennieren im extrauterinen Leben. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. — *Kohn*, Anencephalie und Nebenniere. A. m. Anat. u. Entwicklungsmech. **102**. 1924. — *Kraus*, Zur Kenntnis der Nanosomie. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **65**. 1919. — *Kraus*, Über die Bedeutung der basophilen Zellen der menschlichen Hypophyse. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1927. — *Landau*, Nebennieren bei Anencephalen. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1913. — *Lebedeff*, Über die Anencephalen usw. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **86**. — *Mandl*, Histologische Untersuchungen über die sekretorische Tätigkeit des Amnion-epithels. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **54**. 1905. — *Marchand*, Mißbildungen. In Eulenburgs Realenzyklopädie 1897. (Zit. n. Schwalbe 1906.) — *Marchand*, Über pseudomembranöse Umhüllungen des Embryo. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1910. — *Mauksch*, Das Verhalten der Hypophyse und des Canalis craniopharyngeus in 9 Fällen von Kranioschisis untersucht. Anat. Anz. **54**. — *Meyer*, Nebenniere bei Anencephalen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **210**. — *v. Moellendorf*, Über einen jungen, operativ gewonnenen menschlichen Keim. Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. **62**. — *Schwalbe*, Allgemeine Mißbildungslehre. Jena 1906. — *Sitzenfrey*, Über Amnionanomalien. Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol. **17**. — *Theodorov*, Zur Frage der amniotischen Entstehung der Mißbildungen. Zeitschr. f. Heilk., Abt. Chir. 1907. — *Veit*, Nebennieren bei Großhirndefekten. Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 629. — *Weigert*, Hemicephalie und Aplasie der Nebennieren. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **100**. — *Zander*, Über funktionelle und genetische Beziehungen der Nebennieren zu anderen Organen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **7**. — *Zechmeister*, Zur Frage der amniogenen Mißbildungen. Zeitschr. f. Konstitutionslehre **10**.

Die ziemlich zahlreichen in das Gebiet der vorstehenden Abhandlung einschlägigen Dissertationen konnten nicht erreicht werden und mußten deshalb — ebenso wie ganz alte Arbeiten — im Literaturverzeichnis übergangen werden.
