

(Aus dem Embryologischen Institute der Wiener Universität. — Vorstand:  
*A. Fischel.*)

## **Über Spaltbildungen des Medullarrohres bei jungen menschlichen Embryonen, ein Beitrag zur Entstehung der Anencephalie und der Rachischisis.**

Von

**H. Sternberg,**

ehem. Assistenten des Institutes.

Mit 1 Tabelle und 21 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 9. Juli 1928.)*

### **Gliederung.**

1. Schrifttum (S. 325).
2. Beschreibung der eigenen Befunde (S. 335).
  - a) 5 mm langer Embryo mit offenem vorderen Neuroporus und Spaltbildung des Zwischenhirnes (S. 335).
  - b) 5 mm langer Embryo mit offenem vorderem Neuroporus (S. 340).
  - c) 10 mm langer Embryo mit Spaltbildung des Rautenhirnes und Mangel des Vorder- und Mittelhirnes (S. 345).
  - d) 12,5 mm langer Embryo mit Spaltbildung des verlängerten Markes (S. 355).
  - e) 14 mm langer Embryo mit Spaltbildung des verlängerten Markes (S. 359).
3. Zusammenfassung und Erörterung der Ergebnisse (S. 366).
4. Schrifttum (S. 372).

### **1. Schrifttum.**

Obwohl jene Fehlbildungen des Zentralnervensystems, welche als die verschiedenen Formen der Anencephalie und Rachischisis bezeichnet werden, zu den am häufigsten vorkommenden menschlichen Fehlbildungen gehören, sind die Anschauungen der verschiedenen Forscher über die Formentstehung und Entstehungsursache dieser Fälle dennoch nicht einheitlich. Zum Teil mag dies wohl darauf beruhen, daß sich die Untersuchung ausgezogener, mit solchen Mißbildungen behafteter Früchte mit einem Objekte beschäftigt, bei welchem die ursprünglichen, diesen Veränderungen zugrundeliegenden Vorgänge nicht mehr erkennbar sind, weil sie durch später hinzutretende Vorgänge verschiedener Art verwischt wurden. Deshalb kann die Untersuchung *junger* menschlicher Embryonen, welche frühe Entwicklungsstufen solcher Fehlbildungen des Zentralnervensystems aufweisen, in manchen Beziehungen Aufschlüsse über die Ursachen dieser Fehlbildungen erbringen.

Daß dieses Ziel durch die recht zahlreichen, bisher veröffentlichten Beschreibungen von Fehlbildungen des Zentralnervensystems bei jungen menschlichen Embryonen nicht erreicht worden ist, beruht auf mancherlei Ursachen. Vor allem sind gerade die jüngsten und daher in mancher Beziehung wichtigsten Entwicklungsstufen solcher Fehlbildungen, welche in älteren Arbeiten beschrieben worden sind, von den betreffenden Forschern vielfach in ihrer Bedeutung nicht erkannt und in irriger Weise als normale Entwicklungsstufen gedeutet worden, weil unsere Kenntnisse über die Art des Verschlusses des Medullarrohres beim menschlichen Embryo bisher in manchen Beziehungen lückenhaft waren.

*Bartelmez* und *Evans* (1925) haben in einer auf einer ziemlich vollständigen Reihe junger menschlicher Embryonen beruhenden Darstellung im Gegensatz zu älteren Arbeiten (z. B. *Dandy* 1910) gezeigt, daß die ersten Verschmelzungsvorgänge zwischen den Medullarfalten bei Embryonen mit etwa 7 Urwirbelpaaren in der Höhe des 4. Urwirbelpaares stattfinden. Dann schreitet der Verschluß des Medullarrohres nach vorn und hinten fort, so daß schließlich am Vorder- und Hinterende nur je ein kleiner Spalt, der vordere bzw. der hintere Neuroporus zwischen den Medullarfalten bestehen bleibt. Der Verschluß des vorderen Neuroporus erfolgt bei menschlichen Embryonen mit etwa 20 Urwirbelpaaren. Seine Verschlußstelle ist, wie ich in einer jüngst erschienenen Arbeit (*Sternberg* 1927) zeigen konnte, in vielen Fällen noch bei Embryonen mit bis zu 28—29 Urwirbelpaaren erkennbar. Im Bereiche des hinteren Neuroporus verschmelzen die Medullarfalten bei Embryonen mit 24—25 Urwirbelpaaren. Diese Verschlußstelle liegt nach den Untersuchungen *Holmdahls* (1925/26) in der Höhe der späteren Lendensegmente. Der dahinter gelegene Abschnitt des Zentralnervensystems entsteht nach der Darstellung dieses Forschers durch die Ausbildung einer Lichtung in einem soliden Epithelstrange, welcher sich aus dem indifferenten Gewebe der Rumpfschwanzknospe entwickelt.

Eine weitere Schwierigkeit bei der Verwertung von Befunden, welche sich auf das Offenbleiben des Medullarrohres sehr junger menschlicher Embryonen beziehen, liegt in dem Umstande, daß, wie *Bartelmez* und *Evans* betont haben, Verletzungen normaler Embryonen durch nicht genügend schonende Behandlung mitunter eine Eröffnung des bereits geschlossenen Medullarrohres in der dorsalen Mittellinie zur Folge haben, die bei oberflächlicher mikroskopischer Untersuchung das Bild einer Spaltbildung des Medullarrohres vortäuschen können.

Viele der bisher beschriebenen mißbildeten Embryonen waren überdies offenbar zur Zeit der Konservierung bereits abgestorben und gelangten daher in derart schlechtem Erhaltungszustand zur Untersuchung, daß oft nicht entschieden werden kann, ob nicht manche der geschilderten Veränderungen auf die Maceration der Gewebe zurückzuführen sind. Endlich sind viele Beschreibungen, wie die in folgendem gegebene, möglichst vollständige Übersicht der bisher veröffentlichten Fälle von Fehlbildungen des Zentralnervensystems bei jungen menschlichen Embryonen der ersten 2 Monate zeigt, sehr kurz gefaßt und vielfach gar nicht oder nur unvollkommen durch Bilder belegt, so daß manche

wichtige Einzelheiten aus den Schilderungen nicht ersehen werden können.

*Lebedeff* (1881) hat einen 9 mm langen Embryo beschrieben, dessen Rückenlinie gestreckt verläuft. An Stelle des Rückenmarkes sind unregelmäßig angeordnete Wülste sichtbar. Der oberste Teil des Rückenmarkes bildet einen vielfach gefalteten, in das Mesoderm eingestülpten Sack. Die Wand des Vorderhirnes und der beiden Augenblasen erscheint mehrfach in Falten gelegt, eine Erscheinung, die wohl auf unvollkommener Konservierung beruht.

*Tourneux* und *Martin* beschrieben 1881 einen 8 mm langen, stark zusammengerollten Embryo, an dessen Hinterende bereits bei der äußeren Besichtigung ein Auseinanderweichen der Medullarwülste sichtbar war. Die mikroskopische Untersuchung zeigte, daß die in normaler Weise differenzierte Medullarplatte an dieser Stelle flach ausgebreitet zutage lag. Die vorderen Wurzeln und die Spinalganglien sind normal ausgebildet.

*Janošik* (1887) hat einen 3 mm langen Embryo mit 24 Urwirbelpaaren beschrieben, dessen Medullarrohr im Bereiche des Zwischenhirns dorsal von den Augenblasen offen war. Diese Öffnung entspricht nicht, wie *Janošik* annahm, dem vorderen Neuroporus, sie stellt vielmehr zweifellos eine in diesem Abschnitte des Gehirns gelegene Spaltbildung des Medullarrohres dar.

Nach den Angaben *Muscatellos* (1894) hat *Klebs*, dessen Arbeit mir leider im Original nicht zugänglich war, einen 13 mm langen Embryo mit einer Spaltbildung des Medullarrohres beschrieben, welche mit dem Fehlen mehrerer Wirbel und abnormen Krümmungen der Chorda dorsalis vergesellschaftet war.

*Bertacchini* (1899) hat einen 4,2 mm langen, schlecht erhaltenen Embryo geschildert, an dessen stark mißbildetem Vorderende weder die Anlagen des Auges, noch des Ohres nachweisbar waren. Am Gehirn waren die primären Hirnbläschen ausgebildet. Das Rückenmark war offen, die Medullarplatte hing seitlich mit dem Ektoderm und mit den Anlagen der Spinalganglien zusammen. Im hinteren Abschnitte ging die flach ausgebreitete Medullarplatte in der Mittellinie in das Mesoderm über, das hier nicht, wie weiter vorn, in die Anlagen der Wirbelkörper differenziert war. Noch weiter caudalwärts war die Medullarplatte nicht mehr deutlich abgrenzbar, in der Mittellinie fehlte das Mesoderm, so daß hier Ektoderm und Entoderm einander anlagen, vielleicht sogar miteinander verschmolzen waren. Das hintere Ende der Chorda war vor dieser Stelle gespalten, ihre zwei Hälften lagen seitlich von der Berührungsstelle des Ektoderms mit dem Entoderm im Mesoderm.

*Bremer* (1906) hat einen 4 mm langen Embryo (Nr. 714 der Harv. Embryol. Coll.) beschrieben, dessen Medullarrohr sowohl im Bereiche des Vorderhirns als auch an seinem Hinterende offen ist. Während *Bremer* selbst diesen Befund als normal für die von ihm geschilderte Entwicklungsstufe angesehen hatte, haben *Fischel* (1907) und vor allem *Bujard* (1914) darauf hingewiesen, daß in diesem Falle der normale Verschuß des Medullarrohres an seinem Vorder- und Hinterende gehemmt war, daß also eine Spaltbildung desselben vorliegt. Aus den von *Bremer* veröffentlichten Abbildungen geht auch hervor, daß die Medullarplatte, in welche der hintere Abschnitt des Rückenmarks übergeht, ganz flach ausgebreitet ist, ein Befund, welcher im Verlaufe der normalen Entwicklung niemals zur Beobachtung kommt.

Eine ausführliche Arbeit von *Voigt* (1906) schildert einen 18 mm langen Embryo mit einer recht verwickelten Fehlbildung des Zentralnervensystems. Das im Schwanzteile des Embryos normal gestaltete Rückenmark öffnet sich kranial vom Schwanzabschnitte gleichzeitig mit dem Wirbelkanale dorsalwärts, so daß in der Lendengegend eine bereits bei der äußeren Besichtigung sichtbare

Spaltbildung des Rückenmarks besteht. Im Bereiche der Brustsegmente ist am Querschnitte rechts von dem hier wieder normal gestalteten Rückenmarke eine Medullarrinne sichtbar, welche sich, wenn man die Schnittreihe kranialwärts verfolgt, vertieft und dann zu einem zweiten, ebenfalls innerhalb eines Wirbelkanals gelegenen Rückenmarke schließt. Die bindegewebige Scheidewand zwischen den beiden Wirbelkanälen, in welche auch eine abnorme Knorpelspange eingelagert ist, schwindet kranialwärts, die beiden Rückenmarke verschmelzen zu einem einzigen Rückenmarke, welches dorsalwärts offen ist, so daß im Halsanteile des Embryos eine zweite Spaltbildung des Medullarrohres besteht.

*Fischel* (1907) hat einen 10 mm langen Embryo beschrieben, welcher bereits bei der äußeren Besichtigung in dem Bereiche zwischen den Anlagen der vorderen und der hinteren Gliedmaßen unter dem geschlossenen Ektoderm ein Auseinanderweichen der beiden Medullarwülste in der dorsalen Mittellinie erkennen ließ. An einer Stelle war die Entfernung zwischen den beiden Medullarwülsten etwas größer, so daß hier ein annähernd rhombischer Spalt sichtbar war. Die mikroskopische Untersuchung zeigte, daß die dünne dorsale Decke des Rückenmarks im Bereich der auseinanderweichenden Medullarwülste eng dem Ektoderm anliegt, ja stellenweise mit ihm verschmolzen ist. Im Bereiche der eben erwähnten rhombischen Stelle fehlt die dorsale Wand des Zentralkanals gänzlich, so daß hier der Abschluß des Zentralkanals nur vom Ektoderm gebildet wird. Unter diesem liegen einige zerstreute Zellhaufen, welche offenbar dem embryonalen Bindegewebe angehören.

*Kermanner* (1909) hat in *Schwalbes* „Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere“ eine Ansicht der äußeren Körperform eines 9 mm langen Embryos mit vollständiger Spaltung des Medullarrohres veröffentlicht. Eine ausführliche Schilderung der Befunde bei diesem Objekte ist jedoch meines Wissens bisher nicht erschienen.

*Meyer* (1912) erwähnt in seiner Abhandlung über die „Nebennieren bei Anencephalie“ kurz einen 14 mm langen Embryo, bei welchem das Gehirn vom Scheitel bis ins verlängerte Mark gespalten und umgestülpt ist, so daß das Vorderhirn und das Mittelhirn dorsalwärts vorragen.

*Bujard* (1915) teilt in der ausführlichen Beschreibung des 2,8 mm langen Embryo Eternod-Delaf. mit 20 Urwirbelpaaren mit, daß bei diesem Embryo am Gehirn neben einem offenen vorderen Neuroporus noch mehrere andere Öffnungen in der dorsalen Mittellinie bestehen.

*Cull* (1919) hat kurz einen 17 mm langen, stark macerierten und mehrfach verletzten Embryo (Nr. 1961 der Carn. Coll.) beschrieben, welcher an seinem Rücken eine tiefe Grube aufweist. Während die Großhirnhemisphären und der Hirnstamm vorhanden sind, ist das offen gebliebene Rückenmark in großer Ausdehnung zugrunde gegangen, so daß zwischen den zwei Reihen von Spinalganglien nur Reste von Nervengewebe nachweisbar sind. Entsprechend der oben beschriebenen, am Rücken des Embryos sichtbaren Grube besteht eine starke Lordose der Brustwirbelsäule. Die Anlagen der Wirbelkörper sind mehrfach miteinander verschmolzen und gegeneinander verschoben, die Anlagen der Wirbelbogen fehlen.

*Ingalls* (1921) hat, wie aus einem kurzen Sitzungsbericht der Vereinigung amerikanischer Anatomen hervorgeht, 3 Fälle von Spaltbildungen des Medullarrohres vorgewiesen. Bei dem 7 mm langen Embryo Nr. 83 ist eine 2,5 mm lange Spalte des Rückenmarkes im Sakralgebiet sichtbar, bei dem Embryo Nr. 288, dessen größte Länge 12 mm beträgt, besteht im Bereiche des Lendenanteils eine Spaltbildung des Rückenmarks, deren Länge 4 mm, deren Breite 2,5 mm beträgt. Bei dem 14,5 mm langen Embryo Nr. 46 betrifft die Spaltbildung den größten Teil des Medullarrohres, das Gehirn ist in diesem Falle ebenfalls mißbildet. An

dem auffallend kleinen Kopfe fehlen die Riechgruben und Teile des Gaumens, so daß beide Augen einander genähert sind.

*Frazer* (1921) beschrieb einen 17 mm langen Anencephalus, welcher in der Ausbildung seiner Organe etwa einem Embryo von 27—28 mm Länge entspricht. Das verlängerte Mark und der Boden der Rautengrube sind der Norm entsprechend ausgebildet. Die Decke der Rautengrube besteht aus zerbröckelten, vielfach gefalteten Massen, in denen Reste eines Plexus chorioideus nachweisbar sind. Mundwärts von der noch deutlich erkennbaren Area acustica der Rautengrube geht das Gehirn in eine „chaotische“ Masse von zerfallendem Hirngewebe über. Die Hirnnerven, welche aus dem hinteren Anteile der Rautengrube entspringen, sind von ihren Ansatzstellen am Hirnstamme abgerissen, die übrigen Hirnnervenpaare sind zwar vorhanden, reichen aber zentralwärts nur bis zu der Anlage der Hirnhäute. Auge und Hypophyse weisen keinerlei Abweichungen von der Norm auf.

*Böhmig* (1922) hat einen 20 mm langen, stark macerierten Embryo beschrieben, bei welchem die geradegestreckte Körperform auffiel. An der Hinterseite des Kopfes ragte das Gehirn als eine geschwulstartige, nicht von der Haut bedeckte Masse vor. Im Bereiche des oberen Rückenmarksteiles war ein bandartiger Epitheldefekt auf der Dorsalseite des Embryos sichtbar. In diesem Bereiche ist das Rückenmark z. T. als offene Medullarplatte in das Ektoderm eingeschaltet, an 2 Stellen fehlt es vollständig. Spinalganglien und -nerven sind normal entwickelt. Über das anscheinend völlig normal ausgebildete Gehirn konnte infolge seines schlechten Erhaltungszustandes nichts Näheres ausgesagt werden. An der knorpeligen Anlage der Wirbelsäule sind die Wirbelbögen im Bereiche der oberen Brust- und der Halswirbelsäule offen, die Wirbelkörper vielfach untereinander verschmolzen. Die Anlagen der Knochen der Schädelkapsel fehlen ganz.

*Mall* (1923) hat gemeinsam mit *Meyer* eine größere Abhandlung über die in Abortiviern vorgefundenen zerfallenden und fehlgebildeten Embryonen veröffentlicht, in welcher unter dem Sammelnamen „Spina bifida“ auch einige Fehlbildungen des Zentralnervensystems erwähnt werden. Allerdings ist, wie bereits an anderer Stelle erwähnt worden ist (*Politzer-Sternberg* 1929), der Erhaltungszustand dieser Objekte teilweise so schlecht, daß sicherlich manche von *Mall* als Fehlbildungen gedeutete Befunde als Macerationserscheinungen aufzufassen sind. Bei dem 2,1 mm langen Embryo Nr. 12, welchen *Mall* wiederholt (1896, 1897, 1898) als normal beschrieben hatte, obwohl sein Kopf augenscheinlich mißbildet ist, ist der hintere Neuroporus nach seiner Ansicht zu weit offen. Das Zentralnervensystem des 4 mm langen Embryo Nr. 189 klappt in seiner ganzen Ausdehnung. Die Augenblasen sind vorhanden, die Anlagen der Hirnnerven und die motorischen Wurzeln der Spinalnerven fehlen gänzlich. Bei dem 11 mm langen Embryo Nr. 54 ist der Kopf „atrophisch“, das Gehirn, wohl infolge des sehr schlechten Erhaltungszustandes, solid, mit Ausnahme des Mittelhirnes, dessen Hohlraum sich durch einen „Neuroporus“ nach außen öffnet. Der Körper des 14 mm langen Embryos Nr. 365, bei welchem das gesamte Zentralnervensystem offen ist, ist geradegestreckt. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte es sich, daß das Rückenmark, offenbar infolge hochgradiger Maceration, gänzlich fehlt. Das Gehirn ist zerfallen und stark mit Rundzellen durchsetzt. Der 16 mm lange verhältnismäßig gut erhaltene Embryo Nr. 364 ist stark lordotisch verkrümmt, sein Rückenmark ist offen. Der Kopf ist in typischer Weise rückenwärts gebogen, er weist neben einer beiderseitigen Hasenscharte eine sogenannte Exencephalie auf. Das offene Rückenmark besteht, wie die mikroskopische Untersuchung zeigte, zum größten Teil aus Bindegewebe. Das Gehirn stellt eine epitheliale Gewebsplatte dar, welche unregelmäßig angeordnete, dorsalwärts vor-

ragende Wülste überkleidet, teilweise aber auch in diese eingewuchert ist und hier drüsenähnliche Schläuche bildet.

*Wrete* (1924) hat einen 11,5 mm langen Embryo geschildert, bei welchem bereits bei der äußeren Besichtigung an der Stelle des Rückenmarkes eine breite bandähnliche Medullarplatte sichtbar war. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte es sich, daß sie in normaler Weise differenziert ist. Die motorischen Wurzeln der Spinalnerven sind normal, die Spinalganglien sind, abgesehen von denen der Halsnerven, miteinander verschmolzen. Am Kopfe fehlen die Riechgruben und der Stirnfortsatz vollständig, ebenso der dem Stirnfortsatz entsprechende Ramus ophthalmicus des Trigeminus. Am offenen Gehirn ist die der Entwicklungsstufe des Embryo entsprechende Unterteilung angedeutet, die Augen und die Neurohypophyse sind vorhanden. Die Ganglien der Hirnnerven, von denen nur der Nervus accessorius fehlt, sind ähnlich wie die der Spinalnerven miteinander verschmolzen.

*Bartelmez* und *Evans* (1925) erwähnen in ihrer großen Arbeit über die Entwicklung menschlicher Embryonen mit 2—16 Urwirbelpaaren, daß bei dem Embryo H. 98 mit 9 Urwirbelpaaren, welchen *Wilson* seinerzeit makroskopisch beschrieben hatte, das Medullarrohr kranialwärts nur bis in die Höhe des 4. Urwirbelpaares geschlossen ist. Bei dem ebenfalls von diesen Forschern beschriebenen Embryo „Legge“ mit 12 Urwirbelpaaren (*Univ. of Calif. Coll.* 197) ist die Anlage des Zentralnervensystems caudal von der in diesem Falle stark ausgeprägten U-förmigen Rückenkrümmung offen.

*Holmdahl* (1925/26) schildert in seiner bereits erwähnten Abhandlung einen 2,5 mm langen Embryo mit 24 Urwirbelpaaren, bei welchem das Rückenmark in der Lendengegend in eine flach ausgebreitete Medullarplatte übergeht. Caudal von dieser offenen Stelle ist noch ein Stück geschlossenen Rückenmarks ausgebildet.

*Nilsson* (1926) erwähnt in seiner Arbeit über die Segmentierung des Gehirnes bei Menschenembryonen einen ebenfalls 2,5 mm langen Embryo, dessen Medullarrohr nach vorne bis zum Mittelhirne offen ist. Obwohl *Nilsson* es nicht ausdrücklich angibt, besteht also in diesem Falle offenbar eine recht ausgedehnte Spaltbildung des Zentralnervensystems.

*De Vries* (1927) hat die ausführliche Beschreibung eines 23 mm langen, sehr schlecht erhaltenen Embryo veröffentlicht, dessen Alter er entsprechend dem Entwicklungsgrade der Knochenkerne etwa auf 8 Wochen schätzt. Die Rückenlinie des Embryos ist auffallend geradegestreckt. Der Schädelbasis sitzt eine braunrote, nicht von Haut bedeckte Masse auf, welche die normal gestalteten Großhirnhemisphären und das Zwischenhirn mit der Hypophyse enthält. Das Mittel- und das Rautenhirn fehlen vollständig, ebenso der oberste Teil des Rückenmarkes. An dessen Stelle ist eine seichte, von normaler Haut bedeckte Furche sichtbar, welche sich caudalwärts, etwa dem unteren Abschnitte des Brustmarkes entsprechend, in den geschlossenen Wirbelkanal fortsetzt. Dieser enthält noch Reste zerstörten Rückenmarksgewebes. Die Hirnnerven, der Grenzstrang des Sympathicus, sowie die Spinalganglien und die hinteren Wurzeln sind wohl ausgebildet, die vorderen Wurzeln fehlen. Im Bereiche der oben erwähnten, dem gänzlich fehlenden Anteile des Rückenmarkes entsprechenden Furche sind die Wirbelbögen offen.

*Spanner* hat jüngst (1928) die Beschreibung eines 37 mm langen Embryos veröffentlicht, welcher eine starke Lordose des Halses und des Kopfes erkennen läßt. Das Rückenmark besteht, mit Ausnahme der caudalsten Segmente, aus einer flach ausgebreiteten Medullarplatte, welche im Bereiche des Halsmarkes eine tiefe ventralwärts gerichtete Einknickung zeigt. An dieser Stelle ist die Wand der im übrigen in normaler Weise differenzierten Medullarplatte sehr dünn, der

Ependymbelag und die Mantelzone fehlen. In der Hemisphärenwand des gut ausgebildeten Gehirnes finden sich zahlreiche Ependymeinstülpungen, welche offenbar die Rückbildung des Gehirnes einleiten. Die Halswirbelkörper sind im Bereiche der oben erwähnten Einknickung des Medullarrohres in der Mittellinie gespalten, so daß der am Grunde dieser Einknickung gelegene Teil der Rückenmarksanlage nur durch eine dünne Bindegewebsschicht von der Hinterwand der Speiseröhre geschieden ist. Im Bereiche dieser Spaltbildung ist die Chorda dorsalis verdoppelt. Ein Teil des Magens ist durch eine Zwerchfellücke in den Brustraum vorgefallen.

*Groth* (1928) hat in einer während der Drucklegung dieser Abhandlung erschienenen Arbeit einen 14 mm langen stark macerierten menschlichen Embryo beschrieben, an welchem die eigentümliche rüsselförmige Gestalt des unteren Gesichtsabschnittes auffällt. Das Zentralnervensystem ist im Bereiche des Gehirnes, des Hals- und oberen Brustmarkes offen, so daß das Ependym unmittelbar in die Epidermis übergeht. Zwischen dem 6. Hals- und dem 5. Brustwirbel fehlt das Rückenmark gänzlich. Die Hirnplatte geht nach vorne in unregelmäßig gestaltete Massen von Nervengewebe über. Vom 8. Brustwirbel abwärts ist das Rückenmark in normaler Weise ausgebildet. Die Hirnnerven sind zum größten Teile vorhanden, die Spinalganglien vollzählig, dem oberen gespaltenen Rückenmarksanteile entsprechend fehlen die vorderen Wurzeln. Die Anlagen der Wirbelbögen sind im Bereiche der Spaltbildung nicht dorsalwärts, sondern lateralwärts gerichtet.

*Politzer und Sternberg* (1929) haben einen 1,9 mm langen, stark mißbildeten Embryo beschrieben, dessen Entwicklungsstufe, obwohl Ursegmente gar nicht ausgebildet sind, in bezug auf einige andere Organanlagen etwa dem bei Embryonen mit 20—22 Urwirbelpaaren bestehenden Zustande entspricht. Das Zentralnervensystem dieses Embryos ist seiner ganzen Länge nach offen.

In der beistehenden Tabelle sind die eben erwähnten 31 Fälle von Fehlbildungen des Zentralnervensystems, welche, soweit dem Schrifttum entnommen werden konnte, bisher bei menschlichen Embryonen des 1. und 2. Monats beobachtet und veröffentlicht wurden, nach ihrer Urwirbelzahl bzw. nach ihrer größten Länge geordnet, angeführt worden. Wie aus dieser Zusammenstellung hervorgeht, handelt es sich, mit Ausnahme von 2 Fällen, durchwegs um Spaltbildungen des Medullarrohres, somit um Hemmungsmißbildungen, bei welchen der normale Verschuß der Medullarfalten nicht stattgefunden hat. Bei dem von *Mall* als Anencephalus bezeichneten 2,1 mm langen Embryo Nr. 12 mit 12—14 Urwirbelpaaren ist der Kopf, vor allem aber die Anlage des Gehirnes, auffallend klein. Es scheint jedoch zweifelhaft, ob *Mall* diese Anomalie, welche nach *Bujard* auch bei dem von *Thompson* beschriebenen 2,5 mm langen Embryo mit 23 Urwirbelpaaren besteht, mit Recht als eine frühe Entwicklungsstufe eines Anencephalus auffaßt. Bei dem von *Fischel* beschriebenen Embryo von 10 mm Länge läßt sich an einer umschriebenen Stelle ein Zerfall der dorsalen Rückenmarkswand feststellen. Diesen Befund hat *Fischel* als Vorstufe einer Meningocystocele aufgefaßt, jener Form der Spina bifida, welche dadurch gekennzeichnet ist, daß sich aus dem offenen Wirbelkanale ein die Meningen und Reste von Rückenmarks-

Tabelle.

Name des Verfassers und Bezeichnung des Embryo	Länge und Urwirbelzahl des Embryo	Ausdehnung der Spaltbildung	Histologischer Befund der Medullarplatte	Besonderheiten
<i>Bartelmez und Evans</i> (1925) <i>Wilson</i> H 98	1,27 mm, 9 Urw.	Vor dem 4. Urwirbelpaar	—	—
<i>Bartelmez und Evans</i> (1925) Un. of Calif. Coll. 197	2,08 mm, 12 Urw.	Caudal von der Rücken- krümmung	—	—
* <i>Mall</i> (1896, 1897, 1898, 1923) Nr. 12	2,1 mm, 12—14 Urw.	Caudaler Rückenmarks- anteil	—	Auffallend kleiner Kopf
* <i>Bujard</i> (1915)	2,8 mm, 20 Urw.	Mehrere Öffnungen im Be- reiche des Gehirns	—	—
* <i>Politzer und Stern- berg</i> (1929)	1,9 mm, etwa 20 Urw.	Gehirn und Rückenmark	—	Zahlreiche andere Mißbildungen
* <i>Janošik</i> (1887)	3 mm, etwa 24 Urw.	Zwischenhirn	—	—
* <i>Holmdahl</i> (1925/26)	2,5 mm, 24 Urw.	Lendensegmente	—	—
<i>Nilsson</i> (1926)	2,5 mm	Rautenhirn u. Rückenmark	—	—
<i>Mall</i> (1908)	4 mm	Gehirn und Rückenmark	—	Mangel der Hirnnerven und der motorischen Wurzeln
* <i>Bremer</i> (1906)	4 mm	Vorderhirn und caudaler Rückenmarksanteil	—	—
* <i>Bertacchini</i> (1899)	4,2 mm	Caudaler Rückenmarks- anteil	Verschmelzung der Medullarplatte mit Mesoderm und Entoderm	Spaltung der Chorda, Mangel der Augen und Ohren
<i>Ingalls</i> (1921) Nr. 83	7 mm	Sakralsegmente	—	—
* <i>Tourneux u. Martin</i> (1881)	8 mm	Caudaler Rückenmarks- anteil	—	—
* <i>Lebedeff</i> (1881)	9 mm	Rückenmark	—	—



<i>Kernauer</i> (1909)	9 mm	Gehirn und Rückenmark	—	—	Zerfall der dorsalen Rückenmarkswand
<i>*Fischel</i> (1907)	10 mm	—	—	—	—
<i>Mall</i> (1908) Nr. 54	11 mm	Mittelhirn	—	—	Mangel der Riechgruben und des Stirnfortsatzes
<i>*Wrete</i> (1924)	11,5 mm	Gehirn und Rückenmark	—	—	—
<i>Ingalls</i> (1921) Nr. 288	12 mm	Brust- u. Lendensegmente	—	—	Mangel von Wirbeln und abnorme Krümmungen der Chorda
<i>Klebs</i> (zit. nach <i>Musatello</i> (1894))	13 mm	?	—	—	Rüsselartige Gestalt d. unteren Gesichtsteils
<i>*Groth</i> (1928)	14 mm	Gehirn, Hals- und Brustmark	Mangel des oberen Brustmarkes	—	—
<i>Mall</i> (1908) Nr. 365	14 mm	Gehirn und Rückenmark	—	—	—
<i>Meyer</i> (1912)	14 mm	Gehirn	—	—	—
<i>Ingalls</i> (1921) Nr. 46	14,5 mm	Gehirn und Rückenmark	—	—	Mangel der Riechgruben und der vorderen Teile des Gaumens
<i>Mall</i> (1908) Nr. 364	16 mm	Gehirn und Rückenmark	Rückenmarksplatte bindegewebig, Hirnplatte drüsenartig gewuchert	—	—
<i>*Cull</i> (1919)	17 mm	Rückenmark	Zerstörung des Rückenmarkes	—	Lordose d. Brustwirbelsäule, Verschmelzung von Wirbelkernen
<i>*Frazer</i> (1921)	17 mm	Gehirn	Gewebszerfall der Hirnplatte	—	Teilweise Verdoppelung des Brustmarks und der Wirbelsäule
<i>*Voigt</i> (1906)	18 mm	Halssegmente, Lendensegmente	—	—	Mißbildung der entsprechenden Teile der Wirbelsäule
<i>*Böhmig</i> (1922)	20 mm	Hals- und obere Brustsegmente	An 2 Stellen Mangel des Rückenmarkes	—	—
<i>*Vries</i> (1927)	23 mm	Gehirn, Hals- und oberes Brustmark	Mangel d. Mittel- u. Rautenhirns, des Hals- u. oberen Brustmarkes	—	—
<i>*Spanner</i> (1928)	37 mm	Hals- und Brustsegmente	Ependymeinstülpungen in die Hemisphärenwand	—	Spaltung der Halswirbelkörper

Die mit \* bezeichneten Fälle sind ausführlich beschrieben.

gewebe enthaltender Sack vorwölbt. Als Ursache des Zerfalles der dorsalen Rückenmarkswand sieht *Fischel* eine örtliche Drucksteigerung im Bereiche des Rückenmarkes, eine Hydromyelia, an.

Von den übrigen 29 Fällen, bei welchen Spaltbildungen des Medullarrohres bestehen, betrifft die Mißbildung in den Fällen von *Politzer-Sternberg* (1,9 mm), *Mall* (4 mm), *Kermauner* (9 mm), *Wrete* (11,5 mm), *Mall* (14 mm), *Ingalls* (14,5 mm) und *Mall* (16 mm) sowohl das Rückenmark als auch das Gehirn, bei den Embryonen von *Groth* (14 mm) und *de Vries* (23 mm) das Gehirn und den oberen Abschnitt des Rückenmarkes. Mit Ausnahme des jüngsten von *Mall* erwähnten und des von *Wrete* beschriebenen Falles besteht bei diesen Embryonen eine starke Lordose der Wirbelsäulenanlage. Über größere Abschnitte des Medullarrohres erstreckt sich die Spaltbildung bei dem 2,5 mm langen Embryo von *Nilsson* (Rückenmark und Rautenhirn), dem 9 mm langen Embryo von *Lebedeff* (Rückenmark), bei dem 12 mm langen Embryo von *Ingalls* (Brust- und Lendensegmente), bei dem 17 mm langen Embryo von *Cull* (Rückenmark) bei dem 20 mm langen Embryo von *Böhmiß* (obere Brust- und Halssegmente), sowie bei dem von *Spanner* geschilderten 37 mm langen Embryo (Hals- und Brustmark). Eine Spaltbildung im Bereiche des caudalen Anteils des Medullarrohres weisen die Fälle von *Mall* (2,1 mm), *Evans* und *Bartelmez* „Legge“ (2,08 mm), *Holmdahl* (2,5 mm), *Bertacchini* (4,2 mm), *Ingalls* (7 mm), *Tourneux* und *Martin* (8 mm) auf. In seinem vorderen Anteile klappt das Medullarrohr bei dem von *Bartelmez* und *Evans* beschriebenen 1,27 mm langen Embryo von *Wilson*. Im Bereiche des Gehirnes besteht eine Spaltbildung bei dem Embryo von *Bujard* mit 2,8 mm und bei dem Embryo von *Janošik* mit 3 mm Länge sowie bei den älteren Fällen von *Meyer* (14 mm) und *Frazer* (17 mm). Ob die von *Mall* bei einem 11 mm langen Embryo beschriebene Öffnung in der dorsalen Wand des Mittelhirns tatsächlich einer Spaltbildung entspricht, kann angesichts des besonders schlechten Erhaltungszustandes dieses Objektes nicht entschieden werden. Spaltbildungen im Bereiche zweier verschiedener Abschnitte des Medullarrohres sind von *Bremer* bei einem 4 mm langen Embryo am Vorderhirn und am caudalen Ende und von *Voigt* bei einem 18 mm langen Embryo im Lenden- und Halsmark geschildert worden. In dem zuletzt erwähnten Falle besteht auch zum Teil eine Verdoppelung des Brustmarkes.

In einigen Fällen ist die Spaltbildung des Medullarrohres mit ausgedehnten Defekten des Körpers im Bereiche der Fehlbildung des Medullarrohres vergesellschaftet. So fehlt bei dem 4,2 mm langen Embryo von *Bertacchini* der Schwanzteil des Körpers, ein Befund, welcher allerdings von diesem Forscher als Folge einer Verletzung angesehen wird. Der Umstand jedoch, daß hier in der Mittellinie das Ektoderm der Medullarplatte mit dem Mesoderm und dem Entoderm verschmilzt und daß die

Chorda dorsalis an ihrem Hinterende gespalten ist, spricht dafür, daß die Rumpfschwanzknospe in diesem Falle gar nicht vollständig zur Ausbildung gelangte. Bei demselben Objekte fehlen an dem stark mißbildeten Kopfe die Anlagen der Augen und des inneren Ohres. In 2 Fällen, nämlich bei dem von *Wrete* beschriebenen 11,5 mm langen Embryo und bei dem 14,5 mm langen Embryo von *Ingalls*, bei welchen Spaltbildungen im Bereiche des Gehirnes vorhanden sind, fehlen die Riechgruben und der Stirnfortsatz, bzw. Teile des Gaumens.

Während die Medullarplatte bei jüngeren Embryonen durchwegs normal differenziert ist, besteht die Medullarplatte des Embryo von *Mall* (16 mm) im Gebiete des Rückenmarkes zum größten Teile aus embryonalem Bindegewebe, im Bereiche des Gehirnes ist sie drüsenartig gewuchert. Bei dem 14 mm langen Embryo von *Groth* (oberes Brustmark) und dem 23 mm langen Embryo von *de Vries* (Mittel- und Rautenhirn, Hals- und oberes Brustmark) fehlen, zum Teil vielleicht infolge des sehr schlechten Erhaltungszustandes dieser Objekte, große Abschnitte des offengebliebenen Zentralnervensystems gänzlich. In der Hemisphärenwand des von *Spanner* beschriebenen 37 mm langen Embryo sind Ependymeinstülpungen als Ausdruck rückschrittlicher Veränderungen zu beobachten, welche in der Folge wohl zum Untergange der Hirnsubstanz geführt hätten. Bei dem Falle von *Frazer* (17 mm) zeigt die Hirnplatte vollständigen Gewebszerfall, ebenso bei dem gleichlangen Embryo von *Cull* die Rückenmarksplatte.

## 2. Beschreibung der eigenen Befunde.

### a) 5 mm langer Embryo mit offenem vorderen Neuroporus und Spaltbildung des Zwischenhirnes.

Im folgenden sollen nun 5 Fälle von Spaltbildungen des Medullarrohres beschrieben werden, welche der Sammlung des Embryologischen Institutes der Wiener Universität angehören<sup>1</sup>.

Der 1. dieser Fälle wurde bereits gelegentlich einer Untersuchung über den vorderen Neuroporus (*Sternberg* 1927) eingehend beschrieben, so daß hier nur die wichtigsten der damals erhobenen Befunde nochmals wiedergegeben werden sollen.

Der Embryo stammt von einem Spontanabortus und war in „Susa“ fixiert worden. Ich verdanke das wertvolle Objekt der Liebenswürdigkeit Prof. *W. Kolmers*, welcher mir den Embryo bereits gehärtet zur weiteren Untersuchung überließ.

<sup>1</sup> Ein 6. Fall, welcher nach Abschluß dieser Arbeit der Sammlung des Institutes einverleibt wurde, konnte hier nicht mehr berücksichtigt werden. Er betrifft einen ausgezeichnet erhaltenen und ganz unverletzten 4 mm langen Embryo mit 26—27 Urvirbelpaaren, dessen hinterer Neuroporus im Gegensatz zu anderen Embryonen dieser Entwicklungsstufe noch weit offen steht.

In der Abb. 1 sind 3 Ansichten des mißbildeten Embryo nach den bei Lupenvergrößerung ausgeführten Bleistiftskizzen wiedergegeben. Leider weist das Objekt, wie aus diesen Bildern und aus der Durchsicht der Schnittreihe hervorgeht, mehrfache Verletzungen auf. Der Kopf ist, offenbar gewaltsam, nach der linken Körperseite gedreht; dabei ist er teilweise vom Rumpfe gerissen, so daß die Gegend der Kiemenbögen zerstört und der Kiemendarm auf beiden Seiten eröffnet wurde. Dieser Riß erstreckt sich bis in den kranialsten Abschnitt der Perikardialhöhle. Die Gliedmaßenanlagen sind stummelförmig, die rechte obere Gliedmaße fehlt. Die vordere und seitliche Wand der Bauchhöhle ist offenbar infolge eines am Bauchstiel ausgeübten Zuges beiderseits abgerissen. Seinem Entwicklungsgrade nach entspricht dieser Embryo ungefähr den Embryonen von 5 mm Länge, welche in den Normentafeln für die

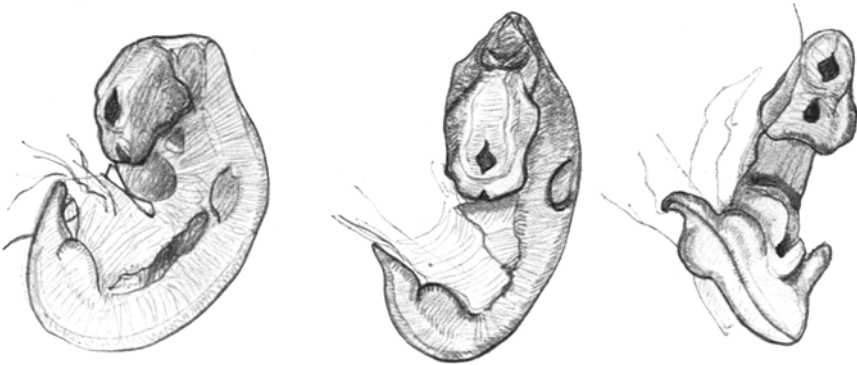


Abb. 1. Menschlicher Embryo von 5 mm gr. L. mit partiellem Hirnspalt und offenem vorderen Neuroporus. Ansichten der äußeren Körperform des Embryo bei Lupenvergrößerung. Vergr. 1:9.

Entwicklung des Menschen angeführt sind. Einzelne Organe sind allerdings etwas weiter ausgebildet als bei diesen Embryonen, vor allem sind die Riechfelder hier bereits abgeflacht.

Das rautenförmige Gebiet, welches die Decke des 4. Ventrikels bildet, ist eingesunken, die dünne Decke des Rautenhirnes vielfach gefaltet. Im Bereiche des Zwischenhirnes zeigt der Kopf in der dorsalen Mittellinie einen Spalt von rhombischer Gestalt, dessen Längsdurchmesser etwa 0,4 mm, dessen Querdurchmesser etwa 0,2 mm mißt. Vor dieser Stelle, von ihr durch eine ungefähr 0,3 mm breite Gewebsbrücke getrennt, ist im Bereiche des Endhirnes ein zweiter Spalt sichtbar, welcher birnförmig gestaltet und etwa 0,3 mm lang ist. Seitlich und ventralwärts von diesem Spalte sind die abgeflachten Riechfelder sichtbar. Hinter diesen wölben die Augenanlagen die seitliche Oberfläche des Kopfes vor.

Der Embryo wurde in Paraffin eingebettet, in eine lückenlose Querschnittsreihe von 10  $\mu$  Dicke zerlegt und mit Delafieldschem Hämatoxylin und Eosin gefärbt. Die Untersuchung der Schnittreihe ergab, daß

der Erhaltungszustand der Gewebe schlecht ist. Die Kerne, welche den Farbstoff nur wenig angenommen haben, sind gleichmäßig gefärbt, strukturlos. Mitosen sind nirgends zu erkennen. Die Wand des Hirnrohres und die Epithelien, welche die Anlage der Verdauungs- und Atmungsorgane, die Leibeshöhle und den Harngeschlechtsapparat auskleiden, sind zum größten Teile in eine homogene, mit Eosin rötlich gefärbte Masse verwandelt, in welcher nur wenige schattenhafte Kernreste sichtbar sind. Diese Befunde legen die Annahme nahe, daß der Embryo bereits vor seiner Fixierung abgestorben war.

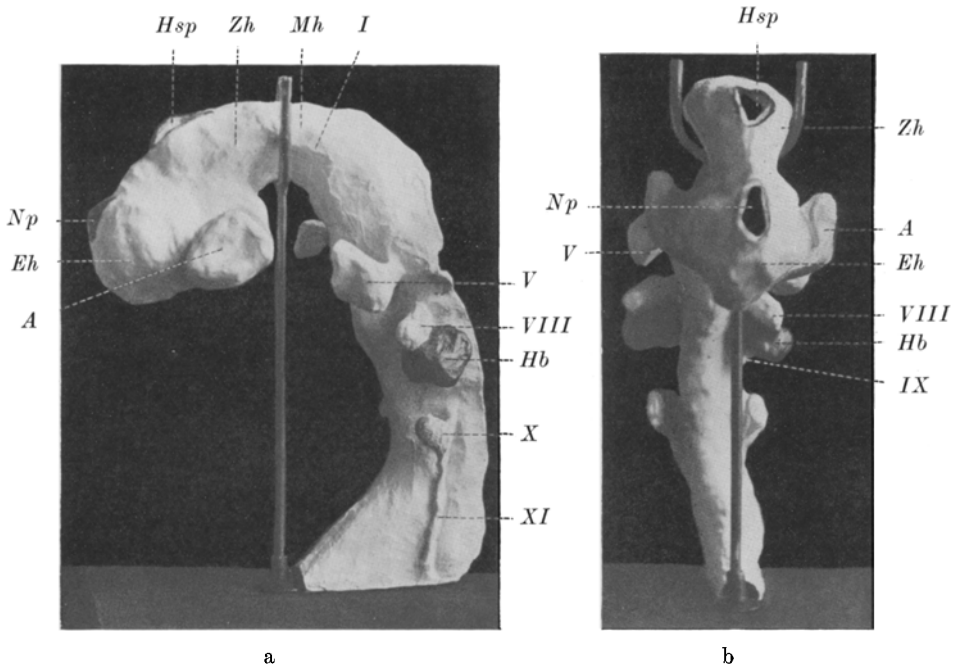


Abb. 2. Menschlicher Embryo von 5 mm Länge mit offenem vorderen Neuroporus und Spaltbildung des Zwischenhirnes. Modell des Gehirnes: a) von der linken, b) von der ventralen Seite.  $\frac{1}{2}$  nat. Größe des bei 100facher Vergrößerung angefertigten Modelles. — A = Auge; Eh = Endhirn; Hb = Hörbläschen; Hsp = Hirnspalt; I = Isthmus rhombomesencephalicus; Mh = Mittelhirn; Np = vorderer Neuroporus; Zh = Zwischenhirn; V = Ganglion trigemini; VIII = Ganglion acusticofaciale; IX = Ganglion glossopharyngei; X = Ganglion vagi; XI = Nervus accessorius.

Das Gehirn dieses Embryos ist infolge des schlechten Erhaltungszustandes etwas geschrumpft, seine Wand ist an manchen Stellen gefaltet. Ein bei 100facher Vergrößerung hergestelltes Plattenmodell dieses Gehirnes ist in der Abb. 2 wiedergegeben. Der vordere Teil des Hirnrohres ist, entsprechend der Krümmung des Kopfes nach links, gegenüber dem hinteren Abschnitt ein wenig verdreht. Die etwa 90° betragende Knickung des Gehirnes liegt im Bereiche des Isthmus rhombomesencephalicus (I) und des Mittelhirnes (Mh). Am Rautenhirne sind die einzelnen Neuromeren, wohl infolge des schlechten Erhaltungszustandes, an der Außenfläche weniger deutlich sichtbar als an der Innenfläche. Das 2. mit dem Ganglion trigemini (V) zusammenhängende Neuomer ladet weit nach den Seiten

aus und verursacht, ähnlich wie das 4. dem Ganglion acousticofaciale (VIII) entsprechende Neuomer, an der Ventralseite des Rautenhirnes eine deutliche Vorwölbung. Das Hörbläschen (*Hb*) verdeckt in der Seitenansicht die noch kleine Anlage des Ganglion glossopharyngei (IX). Dem Ganglion vagi (X) lagert sich ein aus dem verlängerten Mark entspringender und kranialwärts verlaufender Strang von Nervenfasern (XI), der Nervus accessorius an. Das Mittelhirn (*Mh*) ladet seitlich bedeutend aus, es ist gegen das Zwischenhirn nicht deutlich abgegrenzt. Die seitliche Fläche der Augenblasen (*A*) ist leicht eingedellt. Durch eine gegen den Augenblasenstiel verlaufende Furche, welche infolge der Schrumpfung des Gehirnes besonders ausgeprägt erscheint, wird das Zwischenhirn (*Zh*) vom Endhirn (*Ek*) geschieden. Das Endhirn springt seitlich stark vor, seine Wand erscheint in den Schnitten vielfach gefaltet. Seinem Entwicklungszustande nach entspricht das hier geschilderte Gehirn ungefähr dem von *Hochstetter* beschriebenen Gehirn des Embryo Fr. 1, dessen größte Länge 5,98 mm beträgt.

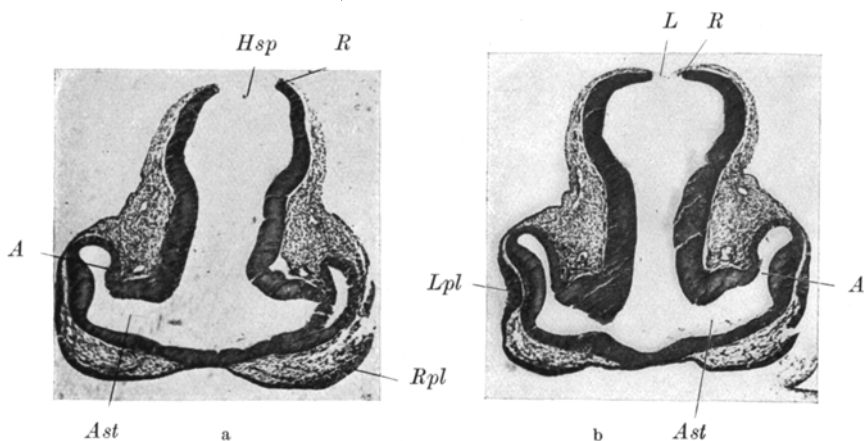


Abb. 3. Menschlicher Embryo von 5 mm gr. L. mit partiellem Hirnspalt und offenem vorderen Neuroporus. Schnitte durch das Zwischenhirn a) im Bereiche des offenen Hirnspaltes, b) im Bereiche des hinteren Randes des Hirnspaltes. Vergr. 1 : 60. — *A* = Augenbecher; *Ast* = Augenbecherstiel; *Hsp* = Hirnspalt; *L* = ektodermale Verschlusslamelle des Hirnspaltes; *Lpl* = Linsenplatte; *R* = Rand des Hirnspaltes; *Rpl* = Riechplatte.

Die Unterschiede, welche das hier abgebildete Modell gegenüber der Tafelabbildung 7 des *Hochstetterschen* Werkes zeigt, sind nur auf den schlechten Erhaltungszustand zurückzuführen. Im Bereiche des Zwischenhirnes (*Hsp*) und des Endhirnes (*Np*) zeigt das Plattenmodell, besonders in der Ansicht von vorne, jene Öffnungen, deren Form und Maße bereits bei der makroskopischen Beschreibung des Embryos geschildert wurden. Die vordere dieser Öffnungen entspricht, wie in der erwähnten Mitteilung näher ausgeführt wurde, auch in bezug auf ihre Lage an der Oberfläche des Kopfes, jener Stelle, an welcher bei einem normalen, 4 mm langen Embryo die noch erkennbare Verschlussstelle des vorderen Neuroporus liegt.

Die mikroskopische Untersuchung des oberen, in der Gegend des Zwischenhirnes gelegenen, von den Schnitten quer getroffenen Spaltes ergibt folgendes:

Die Abb. 3a<sup>1</sup> gibt einen Schnitt durch den vorderen Anteil des nicht ganz

<sup>1</sup> Die in dieser Arbeit wiedergegebenen Schnittbilder sind, mit Ausnahme der auf  $\frac{3}{5}$  verkleinerten Bilder der Abb. 16, sämtlich bei der Wiedergabe auf  $\frac{2}{3}$  verkleinert worden.

symmetrisch getroffenen Zwischenhirnes wieder. Auf der linken Seite ist die Augenblase (*A*) und der Augenblasenstiel (*Ast*) sichtbar, rechts ist der vordere Abschnitt der Augenblase angeschnitten. Auf dieser Seite ist auch der hinterste Abschnitt des verdickten und etwas abgeflachten Riechfeldes (*Rpl*) zu erkennen. Die Decke des Zwischenhirnes fehlt (*Hsp*), das Ektoderm geht hier (*R*) in die Hirnwand über. In der Abb. 3b ist ein etwas weiter hinten gelegener Schnitt wiedergegeben, welcher den caudalen Rand des Hirnspaltes trifft. In diesem Schnitte sind beide Augenblasen voll getroffen (*A*), über ihnen ist die bereits leicht eingedellte Linsenplatte (*Lpl*) sichtbar. Auch auf diesem Schnitte klappt in der Mittellinie in der Decke des Zwischenhirnes ein Spalt, welcher aber von einer dünnen Gewebsschicht (*L*) überbrückt wird. In der bei stärkerer Vergrößerung wiedergegebenen Abb. 4a, welche einen Teil des eben geschilderten Schnittes darstellt, ist diese Gewebsbrücke deutlicher sichtbar. Die seitlichen Wände des Zwischenhirnes (*H*) setzen sich hier medialwärts in eine Zellgruppe (*R*) fort,

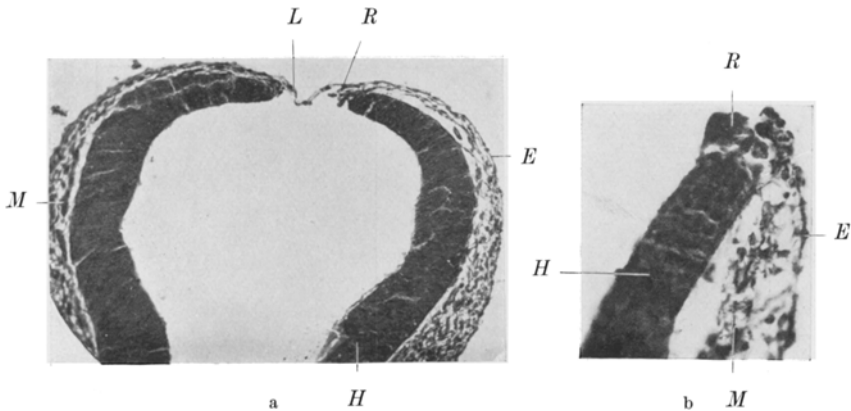


Abb. 4. Menschlicher Embryo von 5 mm Länge mit offenem vorderen Neuroporus und Spaltbildung des Zwischenhirnes. a) Schnitt durch den hinteren Rand, Vergr. 1 : 150; b) Schnitt durch den seitlichen Rand des Zwischenhirnspaltes; Vergr. 1 : 400. — *E* = Ektoderm; *H* = Hirnwand; *L* = ektodermale Verschlusslamelle des Hirnspaltes; *M* = Mesoderm; *R* = Rand des Hirnspaltes.

welche mit dem Ektoderm (*E*) und mit der ektodermalen, den Hirnspalt verschließenden Gewebsbrücke (*L*) zusammenhängt, aber nicht mit dem embryonalen Bindegewebe in Verbindung tritt. Den feineren Aufbau der seitlichen Ränder in der Mitte des Hirnspaltes zeigt die bei starker Vergrößerung aufgenommene Abb. 4b. Das flache einschichtige Ektoderm (*E*) geht hier unmittelbar in eine Zellgruppe (*R*) über, welche mit der Hirnwand (*H*) zusammenhängt.

Die mikroskopische Untersuchung zeigt somit, daß das Ektoderm an dem seitlichen Rande des Hirnspaltes in die Wand des Hirnrohres übergeht, daß also an dieser Stelle der Verschuß des Hirnrohres nicht stattgefunden hat. Am caudalen und kranialen Rande des Hirnspaltes werden dessen Ränder durch eine dünne Ektodermsschicht verschlossen, welche am caudalen Rande in 20 Schnitten, also in einer Länge von 0,2 mm nachzuweisen ist. Dieses Verhalten läßt sich, wie in der angeführten früheren Mitteilung näher erörtert wird, dadurch erklären, daß der Verschuß des Hirnrohres zuerst durch eine indifferente, zwischen das ektodermale Oberflächenepithel und die Hirnwand eingeschaltete Zell-

gruppe erfolgt, welche sich als eine am Querschnitte keilförmige Masse zwischen die noch nicht vereinigten Medullarwülste einschiebt. Tritt die endgültige, erst später vor sich gehende Verschmelzung der beiden Medullarwülste nicht ein, so wird diese Zellgruppe zu einer dünnen Epithellamelle ausgezogen, welche den bestehenden Medullarspalt überbrückt.

Die gleichen Verhältnisse lassen sich an dem vorderen, im Bereiche des Endhirnes gelegenen Hirnspalte nachweisen, dessen Lage dem nicht-verschlossenen Neuroporus entspricht. Eine 3., bei der makroskopischen Beschreibung nicht erwähnte Stelle, an welcher ein Spalt in der dorsalen Wand des Medullarrohres besteht, liegt im Bereiche des oberen Anteiles des Rückenmarkes, von der dünnen Decke des Rautenhirnes durch einen Abschnitt getrennt, in welchem das Medullarrohr normal beschaffen ist. Auch an dieser Stelle reicht der Spalt in der Hirnwand

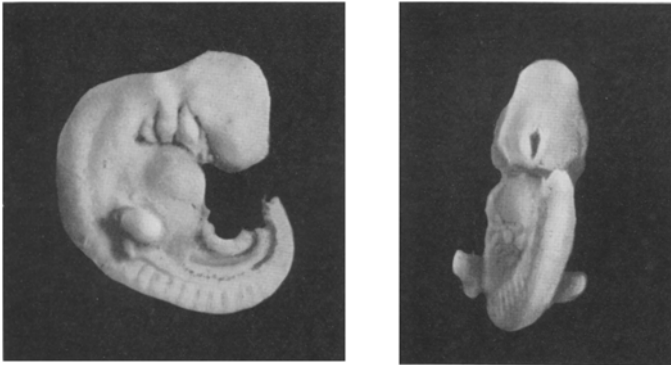


Abb. 5. Menschlicher Embryo von 5 mm Länge mit offenem vorderem Neuroporus. Ansichten der äußeren Körperform des Embryo bei Lupenvergrößerung. Vergr. 1 : 7.

viel weiter kranial- und caudalwärts, als von außen sichtbar war, da ein Teil des Spaltes durch eine dünne Ektodermsschicht verschlossen wird.

Der hier beschriebene mißbildete Embryo zeigt somit an mehreren Stellen Öffnungen in der dorsalen Hirnwand, welche nicht auf Verletzungen zurückzuführen sind, sondern darauf beruhen, daß die Verschmelzung der Medullarfalten zum Medullarrohre nicht überall in normaler Weise vor sich gegangen ist.

*b) 5 mm langer Embryo mit offenem, vorderem Neuroporus.*

Der 2., hier zu beschreibende Embryo wurde mit 2 von ihm angefertigten Plattenmodellen des Gehirnes und des vorderen Kopfendes in der Sitzung vom 15. III. 1927 der Vereinigung der Wiener Anatomen vorgewiesen. Der 5 mm lange Embryo war in den Eihüllen durch Auskratzen gewonnen und in Bouinscher Flüssigkeit fixiert worden.

In der Abb. 5 sind 2 Lichtbilder des Embryo wiedergegeben. Leider ist auch er, wie aus diesen Bildern hervorgeht, wahrscheinlich bei der



Freilegung mehrfach verletzt worden. Die Rückseite des Kopfes zeigt im Bereiche des Rautenhirnes eine seichte Eindellung, welche durch den Druck des hier anliegenden 4,5 : 4 mm großen Dottersackes hervorgerufen worden ist. Die 3 ersten Kiemenbogen sind deutlich ausgebildet, die Anlage des 4. ist als ein kleiner Höcker sichtbar. An dem Herzleberwulst ist eine deutliche Unterteilung in den größeren kranialen Herzanteil und in den weniger vorspringenden caudalen Leberabschnitt zu erkennen. Die vorderen Gliedmaßen sind schaufelförmig und stehen ziemlich weit vom Rumpfe ab. Die vordere und seitliche Bauchwand ist mit dem Bauchstiel abgerissen, so daß in der Bauchhöhle die nur wenig vorspringende Nabelschleife des Darmes und die Urnierenleiste freiliegen. Der Schwanz ist mit den Anlagen der hinteren Gliedmaßen abgebrochen. Seinem Entwicklungsgrade nach entspricht dieser Embryo auch in bezug auf die Ausbildung der inneren Organe etwa dem 5 mm langen Embryo Nr. 18 der Normentafeln für die Entwicklung des Menschen.

Die Ansicht von vorn zeigt am Kopfe die abgeflachten Riechfelder und die durch die Augenanlagen verursachten seitlichen Vorwölbungen. Zwischen den Riechfeldern ist in der Mittellinie eine rhombische, etwa 0,7 mm lange Öffnung sichtbar, welche in das Innere des Hirnrohres führt. Sie wird beiderseits von glatten, wulstig vorspringenden Rändern begrenzt und setzt sich dorsalwärts in einen feinen Spalt fort.

Der Embryo wurde in Paraffin eingebettet, in eine lückenlose 10  $\mu$  dicke Schnittreihe zerlegt und mit Hämalaun-Eosin gefärbt. Die Durchsicht der Schnittreihe ergibt, daß der Erhaltungszustand der Gewebe ausgezeichnet ist. Zahlreiche gut fixierte Mitosen, welche sich in allen Organen des Embryos finden, beweisen, daß er vor dem Absterben in die Konservierungsflüssigkeit gelangt war.

Das Gehirn des Embryos ist in seiner Entwicklung weiter vorgeschritten als das des zuerst beschriebenen Embryo. Ein bei 100facher Vergrößerung angefertigtes Plattenmodell dieses Gehirnes ist in der Abb. 6 wiedergegeben. Das Hirnrohr weist im Bereiche des Mittelhirnes (*Mh*) eine etwa 90° betragende Abknickung auf. Die Form des Rautenhirnes (*Rh*) ist der bei dem früher beschriebenen Embryo geschilderten sehr ähnlich, wenn man berücksichtigt, daß manche Eigentümlichkeiten bei jenem Objekte durch den mangelhaften Erhaltungszustand verursacht sind. Die einzelnen Neuromeren sind namentlich an der Innenfläche des 4. Ventrikels besonders deutlich sichtbar. Das 2. mit dem stark ausgebildeten und bereits teilweise unterteilten Ganglion trigemini (*V*) in Verbindung stehende Neuomer ladet breit nach beiden Seiten aus. Das 4. Neuomer entspricht dem Ganglion acusticofaciale (*VIII*). Das Hörbläschen (*Hb*) ist birnenförmig gestaltet, zeigt somit bereits die dorsalwärts gerichtete Anlage des Ductus endolymphaticus. Hinter ihm ist die dem 6. Neuomer entsprechende Anlage des Ganglion glossopharyngei (*IX*) sichtbar. Dem Ganglion vagi (*X*) legt sich der aus dem verlängerten Marke entspringende Nervus accessorius (*XI*) an. Das Mittelhirn (*Mh*) ladet seitlich ziemlich bedeutend aus und wird durch eine etwa in seiner Mitte gelegene Einschnürung in 2 Abschnitte geteilt. Das Zwischenhirn (*Zh*) ist vom Mittelhirne (*Mh*) nicht deutlich geschieden. Die seitliche Fläche

der Augenblasen (*A*) ist tief eingedellt; der Rand des Augenbechers läßt einen nach vorne und unten gerichteten Einschnitt, die Augenbecherspalte (*Asp*), erkennen, welcher sich auch auf den Augenbecherstiel fortsetzt. An seiner Hinterseite zeigt der Augenbecherstiel eine in der Abbildung nicht sichtbare Vorwölbung, welche dem von *Hochstetter* beschriebenen Augenblasenstielkonus entspricht. Das Endhirn (*Eh*) ladet im Vergleiche mit dem Gehirn des zuerst beschriebenen Embryo etwas weiter seitlich aus. Seinem Entwicklungsgrade nach entspricht das hier geschilderte Gehirn ungefähr dem von *Hochstetter* beschriebenen Gehirn des Embryo Li. 1, dessen größte Länge 6,00 mm beträgt.

In der Vorderwand des Endhirnes zeigt das Modell die bereits bei der makroskopischen Beschreibung des Embryos erwähnte rhombische Öffnung, welche sich

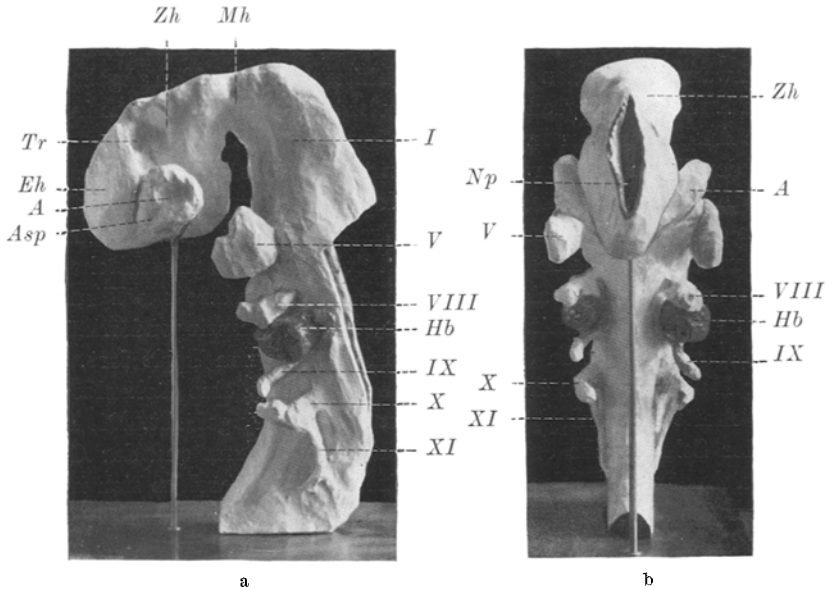


Abb. 6. Menschlicher Embryo von 5 mm Länge mit offenem vorderen Neuroporus. Modell des Gehirnes: a) von der linken, b) von der ventralen Seite.  $\frac{1}{2}$  nat. Größe des bei 100facher Vergrößerung angefertigten Modells. — *A* = Auge; *Asp* = Augenbecherspalte; *Eh* = Endhirn; *Hb* = Hörbläschen; *I* = Isthmus rhombomesencephalicus; *Mh* = Mittelhirn; *Np* = vorderer Neuroporus; *Tr* = trichterförmige Einsenkung; *Zh* = Zwischenhirn; *V* = Ganglion trigemini; *VIII* = Ganglion acustico-faciale; *IX* = Ganglion glossopharyngei; *X* = Ganglion vagi; *XI* = Nervus accessorius.

dorsalwärts bis in den Bereich des Zwischenhirnes erstreckt. Der Rand, an welchem der Übergang der Hirnwand in das Ektoderm erfolgt, ist am Modelle durch schwarze Farbe gekennzeichnet. Die Lage des rostralen Endes dieses Spaltes entspricht durchaus der Lage jenes Hirnspaltes am Endhirne des zuerst beschriebenen Embryos, welcher als offen gebliebener vorderer Neuroporus aufgefaßt wurde. Die Lage dieser Öffnung an der Oberfläche des Kopfes wird durch das in der Abb. 7 wiedergegebene Plattenmodell des vorderen Kopfendes veranschaulicht. Der untere Rand des Hirnspaltes liegt auch hier etwas dorsal von den mit weißer Farbe bemalten, deutlich abgeflachten Riechfeldern. Ein Vergleich mit den in der Arbeit über den vorderen Neuroporus (*Sternberg 1927*) in den Abb. 7 u. 13 wiedergegebenen Modellen lehrt, daß der bei dem hier beschriebenen Embryo bestehende Hirnspalt auch in bezug auf seine Lage an der Oberfläche des Kopfes dem nicht verschlossenen vorderen Neuroporus entspricht.

Ein bei schwächerer Vergrößerung aufgenommener Schnitt durch den Hirnspalt ist in der Abb. 8 wiedergegeben. In dem Schnitte sind die Riechplatten (*Rpl*) in ihrem hinteren Abschnitte getroffen. Die Wand des Endhirnes zeigt in der dorsalen Mittellinie einen breiten Spalt (*Hsp*), an dessen Rändern die Hirnwand stellenweise, wie die Untersuchung mit starker Vergrößerung lehrt, unmittelbar in das ektodermale Oberflächenepithel übergeht. An anderen Stellen ist dieser Übergang aber nicht deutlich sichtbar. Das Oberflächenepithel ist hier abgeschilfert, seine Kerne erscheinen pyknotisch. Auch das embryonale Bindegewebe ist an diesen Stellen aufgesplittert.

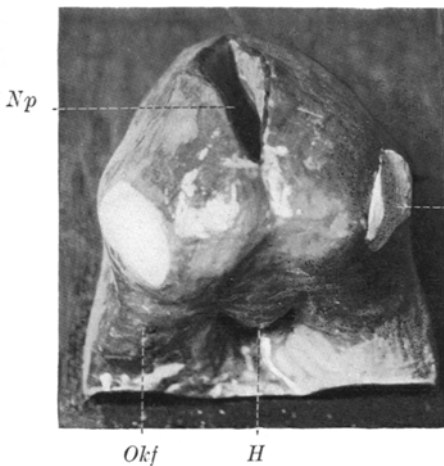


Abb. 7.

Abb. 7. Menschlicher Embryo von 5 mm Länge mit offenem vorderen Neuroporus. Modell des vorderen Kopfendes von vorne gesehen.  $\frac{1}{2}$  nat. Größe des bei 100facher Vergrößerung angefertigten Modells. — *H* = Hypophysentasche; *Np* = vorderer Neuroporus; *Okf* = Oberkieferfortsatz; *Rpl* = Riechplatte.

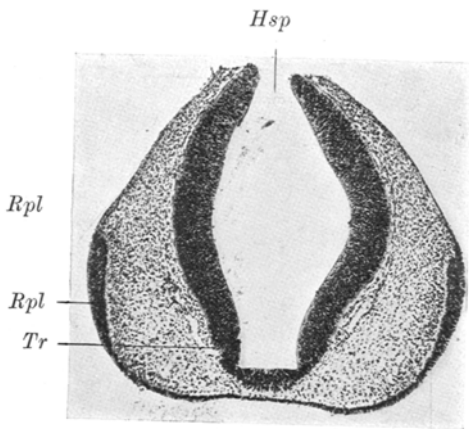


Abb. 8.

Abb. 8. Menschlicher Embryo von 5 mm Länge mit offenem vorderen Neuroporus. Schnitt durch den hinteren Anteil des Hirnspaltes. Vergr. 1 : 60. — *Hsp* = Hirnspalt; *Tr* = trichterförmige Einsenkung; *Rpl* = Riechplatte.

Die Hirnwand selbst zeigt an mehreren Stellen trichterförmige Einbuchtungen (*Tr*), welche von außen her in ihr Gewebe eindringen. In den Bildern der Abb. 9 sind mehrere solche trichterförmige Einbuchtungen bei starker Vergrößerung wiedergegeben. Bei den kleinsten dieser Einbuchtungen (Abb. 9 A, *Tr*) ist am Gewebe der Hirnwand nur eine seichte Einsenkung der Grenzmembran sichtbar, welche die Zellen des Zentralnervensystems von dem anliegenden embryonalen Bindegewebe scheidet. Manche dieser Einsenkungen enthalten nur einige embryonale Bindegewebszellen, in anderen sind aber kleine capillare Gefäßsprossen sichtbar. Neben diesen recht zahlreichen kleineren Einbuchtungen finden sich aber auch beträchtlich tiefer eindringende Trichter (Abb. 9 B und C, *Tr*), welche fast die ganze Breite der Hirn-

wand durchsetzen, sogar bis an die Kammerlichtung heranreichen. An diesen Stellen sind nun in der Hirnwand zahlreiche zugrunde gehende Zellen (*N*) sichtbar, deren Kerne zum Teil gleichmäßig dunkel gefärbt, zum Teil bereits in einzelne Bruchstücke zerfallen sind. In dem letzten

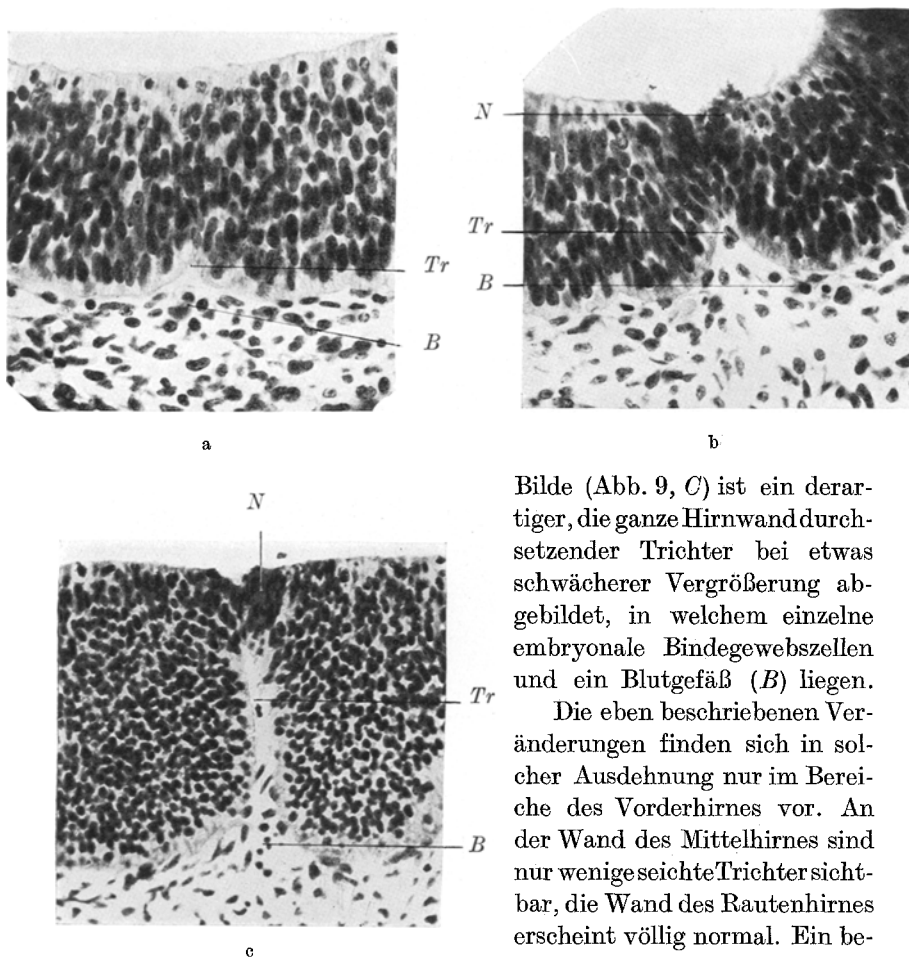


Abb. 9. Menschlicher Embryo von 5 mm Länge mit offenem vorderen Neuroporus. a) und b) Schnitte durch die Wand des Endhirnes. Vergr. 1 : 400; c) Schnitt durch die Hirnwand an der Grenze zwischen End- und Zwischenhirn. Vergr. 1 : 300. *B* = rote Blutkörperchen in capillaren Gefäßen; *N* = nekrotische Zellen; *Tr* = trichterförmige Einsenkung.

Bilde (Abb. 9, *C*) ist ein derartiger, die ganze Hirnwand durchsetzender Trichter bei etwas schwächerer Vergrößerung abgebildet, in welchem einzelne embryonale Bindegewebszellen und ein Blutgefäß (*B*) liegen.

Die eben beschriebenen Veränderungen finden sich in solcher Ausdehnung nur im Bereiche des Vorderhirnes vor. An der Wand des Mittelhirnes sind nur wenigeseichte Trichter sichtbar, die Wand des Rautenhirnes erscheint völlig normal. Ein besonders tief eindringender Trichter (Abb. 6 *A*, *Tr*) liegt an der Grenze zwischen Endhirn und Zwischenhirn. Daß diese Bilder mit dem in der Norm erst wesentlich später stattfindenden Ein-

wachsen von Capillaren in die Hirnwand nicht zusammenhängen, lehrt ein Vergleich mit Gehirnen der entsprechenden Entwicklungsstufen. Vor allem sind an normalen Gehirnen keinerlei Zerstörungsvorgänge

im Gewebe der Hirnwand sichtbar, wie sie hier in so ausgedehntem Maße beobachtet werden können. Es liegt nun nahe, diesen abnormen Befund, besonders mit Rücksicht darauf, daß er sich vorwiegend im Vorderhirne findet, mit der hier bestehenden Spaltbildung des Medullarrohres in Zusammenhang zu bringen. Eine Deutung wäre vielleicht in dem Sinne möglich, daß die Hirnwand bei diesem Embryo infolge der Spaltbildung veränderten chemischen Einflüssen der Amnionflüssigkeit ausgesetzt war, weshalb Zerstörungsvorgänge in ihr auftraten, welche sekundär zum Einwuchern der Gefäße und des embryonalen Bindegewebes führten. Diese Annahme könnte eine Erklärung dafür geben, daß die Medullarplatte, wie bereits bei der Besprechung des Schrifttums erwähnt wurde, bei jüngeren Entwicklungsstufen von Spaltbildungen in ihrem Aufbau der Norm entspricht, während das Gewebe des Zentralnervensystems bei älteren mißbildeten Embryonen vielfach im Untergange begriffen ist und durch embryonales Bindegewebe ersetzt wird. Bei ausgetragenen, mit Spaltbildungen des Medullarrohres behafteten Früchten ist das nervöse Gewebe bekanntlich fast völlig geschwunden, so daß die Reste des Gewebes des Zentralnervensystems im wesentlichen aus Bindegewebe und stark erweiterten Gefäßen bestehen.

c) *10 mm langer Embryo mit Spaltbildung des Rautenhirnes und Mangel des Vorder- und Mittelhirnes.*

Der 3., 10 mm lange Embryo, welcher hier beschrieben werden soll, stammt aus alten Sammlungsbeständen des Wiener embryologischen Institutes. Über seine Vorgeschichte und über die Flüssigkeit, in welcher er fixiert worden war, ist nichts bekannt. Doch konnte aus der grünlichen Farbe des Objektes geschlossen werden, daß bei der Konservierung wahrscheinlich ein Chromsalze enthaltendes Gemisch zur Anwendung gekommen war.

In der Abb. 10 sind 2 Lichtbilder des Embryos wiedergegeben, aus welchen zu ersehen ist, daß der Embryo an mehreren Stellen verletzt ist. An der Handplatte sind die Fingerstrahlen bereits angedeutet, die Fußplatte dagegen ist noch völlig ungegliedert. Caudal von der vorderen Gliedmasse ist die besonders deutlich ausgeprägte Milchleiste an der seitlichen Körperwand sichtbar. Der Nabelstrang ist mit der vorderen und seitlichen Bauchwand abgerissen, so daß der Inhalt der Bauchhöhle, die Leber, der Magen und die Nabelschleife freiliegen. Im Bereiche der Kiemenbögen ist an einer Stelle, welche etwa der Lage des äußeren Ohres entspricht, eine Vertiefung sichtbar, welche, offenbar infolge einer Verletzung, unregelmäßig begrenzt ist. Oberhalb und vor dem Herzwulst liegt der Unterkieferfortsatz des 1. Kiemenbogens. Bereits in der seitlichen Ansicht fällt auf, daß der vordere Kopfteil des Embryos fehlt. In der Ansicht von vorne ist aus einer Stelle die flach

ausgebreitete Medullarplatte sichtbar, welche etwas vor der Nackenkrümmung in das geschlossene Rückenmark übergeht. Die Medullarplatte wird in ihrer Mittellinie durch eine ziemlich tiefe Furche in 2 Hälften geteilt, deren mittlere Anteile in frontaler Richtung konvex, deren seitliche Anteile konkav sind. Sie geht beiderseits in die seitliche Oberfläche des Embryos über. Nach vorne erstreckt sich die Medullarplatte nicht bis an die Spitze des Unterkieferfortsatzes, so daß ein in der Mitte des Mundhöhlenbodens gelegener Höcker, die Zungenanlage, in der Ansicht von vorne her sichtbar ist. Der eben geschilderte offene Anteil der Medullarplatte ist 4 mm lang, in seinem schmäleren oberen

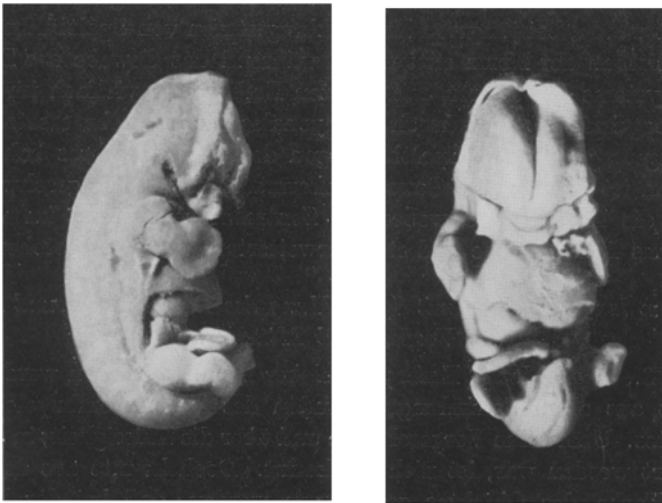


Abb. 10. Menschlicher Embryo von 10 mm Länge mit Spaltbildung des Rautenhirnes und mit Mangel des Vorder- und Mittelhirnes. Ansichten der äußeren Körperform des Embryos bei Lupenvergrößerung. Vergr. 1 : 5.

Anteil ungefähr 3 mm, in seinem breiteren unteren Anteil 4 mm breit. Der Schwanz des Embryos zeigt in der dorsalen Mittellinie einen etwa 1 mm langen Spalt, welcher offenbar ebenfalls einer Spaltbildung des Medullarrohres entspricht.

Der Embryo wurde in Paraffin eingebettet, in eine lückenlose Schnittreihe von 10  $\mu$  Dicke zerlegt und mit Delafieldschem Hämatoxylin und Eosin gefärbt. Die Durchsicht der Schnittreihe ergibt, daß sein Erhaltungszustand schlecht ist. Durch die jahrelange Aufbewahrung in Alkohol waren die Gewebe schwer schneidbar und brüchig geworden, so daß die Schnitte an manchen Stellen zerbröckelt sind. An manchen Geweben sind erhebliche Schrumpfungerscheinungen sichtbar, die epitheliale Auskleidung einiger Organsysteme hat sich stellenweise von ihrer mesodermalen Umhüllung losgelöst. Das Oberflächenepithel ist

in großer Ausdehnung abgeschilfert. Die Zellkerne sind gleichmäßig mit Hämatoxylin gefärbt, strukturlos, Mitosen sind nirgends nachweisbar. Seinem Entwicklungsgrade nach entspricht der Embryo, wie die Durchsicht der Schnittreihe zeigt, etwa den in den Normentafeln für die Entwicklungsgeschichte des Menschen angeführten 11 mm langen Embryonen. Er weist an den inneren Organen, mit Ausnahme der mit der oben beschriebenen Spaltbildung des Gehirnes in Zusammenhang stehenden Befunde, keinerlei Mißbildungen auf.

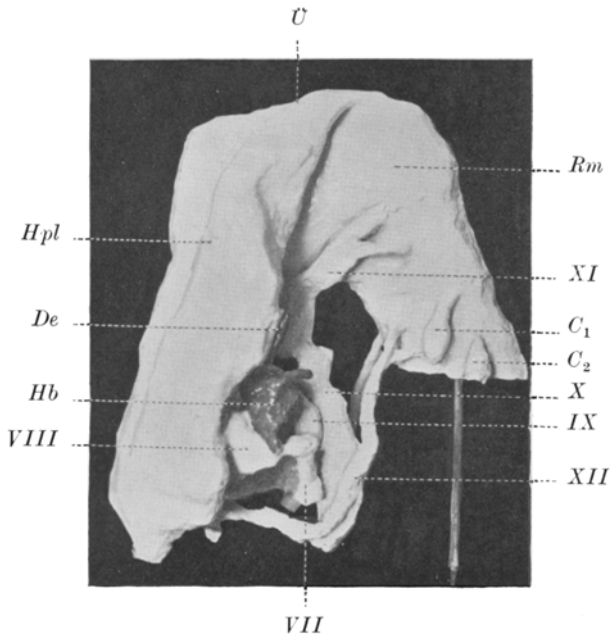


Abb. 11. Menschlicher Embryo von 10 mm Länge mit Spaltbildung des Rautenhirnes und mit Mangel des Vorder- und Mittelhirnes. Modell des Gehirnes von der linken Seite gesehen.  $\frac{1}{4}$  nat. Größe des bei 50facher Vergrößerung angefertigten Modells. *De* = Ductus endolymphaticus; *C*<sub>1</sub>, *C*<sub>2</sub> = Ganglion cervicale I und II; *Hb* = Hörbläschen; *Hpl* = Hirnplatte; *Rm* = Rückenmark; *U* = Übergangsstelle vom Rückenmark in die Hirnplatte; *VII* = Nervus facialis; *VIII* = Ganglion acusticofaciale; *IX* = Nervus glossopharyngeus; *X* = Nervus vagus; *XI* = Nervus accessorius; *XII* = Nervus hypoglossus.

Ein bei 50facher Vergrößerung angefertigtes Plattenmodell vom vorderen Anteil des Zentralnervensystems ist in der Abb. 11 von der Seite wiedergegeben. Um die Verhältnisse an diesem Modell zu vereinfachen, sind nicht alle Wurzeln des Nervus accessorius und des Nervus hypoglossus ausgeführt worden, auch die Ansa nervi hypoglossi wurde weggelassen. Das Rückenmark (*Rm*) verläuft als geschlossenes, normal gestaltetes Rohr bis etwa in die Höhe des Ursprunges des Nervus accessorius (*XI*). Die Nackenkrümmung, welche normalerweise ungefähr im Bereiche des I. Cervicalnerven liegt, ist hier nicht ausgebildet. Oberhalb des Ursprunges der Accessoriuswurzeln geht das geschlossene Medullarrohr in die weit offene Hirnplatte (*Hpl*) über, welche im Bereiche der Übergangsstelle (*U*) in einem scharfen Winkel gegen das Medullarrohr abgelenkt ist. Ventral vom

Ganglion des I. Cervicalnerven ( $C_1$ ) entspringt der Nervus hypoglossus ( $XII$ ), er verläuft zuerst caudalwärts, legt sich seitlich an den Nervus vagus an und wendet sich dann in einem etwa  $90^\circ$  betragenden Winkel nach vorne, um in den Mundhöhlenboden einzustrahlen. Kranial von ihm entspringt aus dem Medullarrohr der mächtig ausgebildete Nervus accessorius ( $XI$ ), welcher nach kurzem Verlaufe mit dem Nervus vagus ( $X$ ) verschmilzt. Die in der abgebildeten Ansicht des Modelles nicht sichtbare Ursprungsstelle des Nervus vagus liegt bereits im Bereiche

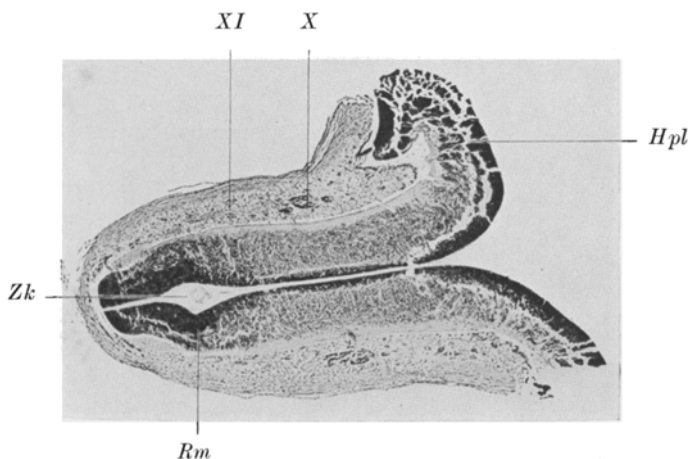


Abb. 12 a.

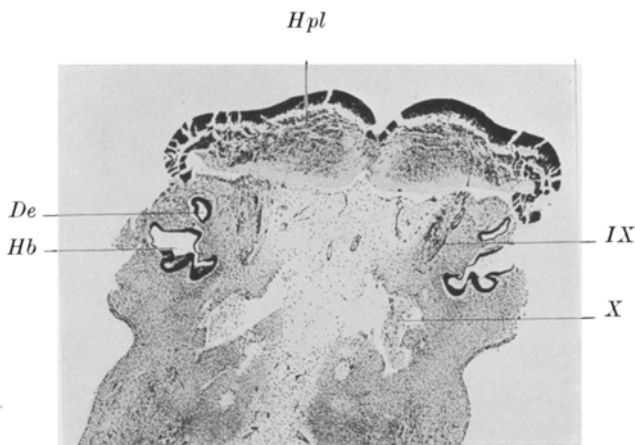
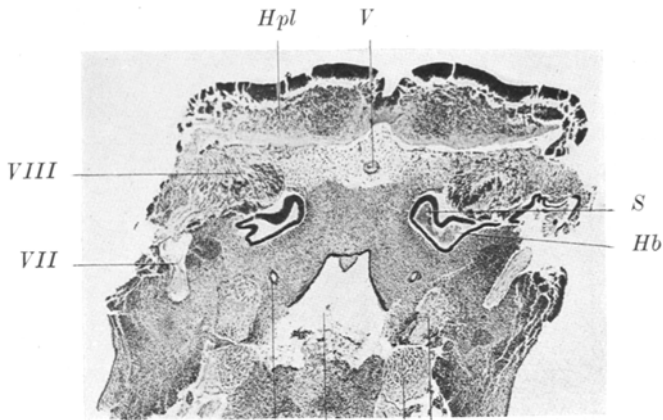


Abb. 12 b.

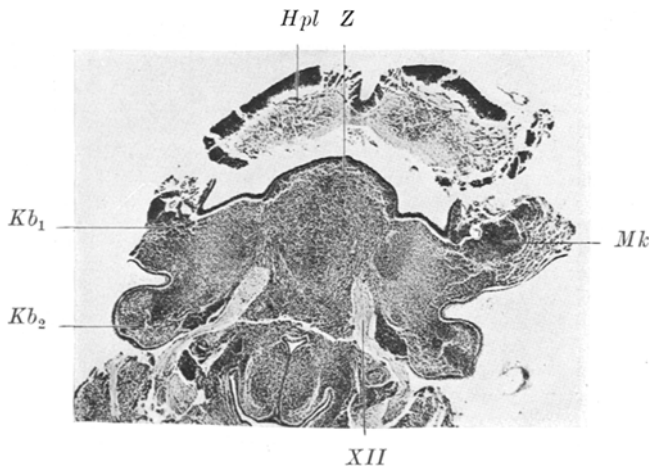
Abb. 12a—d. Menschlicher Embryo von 10 mm Länge mit Spaltbildung des Rautenhirnes und mit Mangel des Vorder- und Mittelhirnes. Schnitte durch die offene Hirnplatte: a) an der Übergangsstelle in das geschlossene Medullarrohr; b) im Bereiche des Ganglion glossopharyngei; c) im Bereiche des Ganglion acusticofaciale; d) im Bereiche des Vorderendes der Hirnplatte. Vergr. 1 : 30.  $C_1$  = Arteria carotis interna;  $De$  = Ductus endolymphaticus;  $Hb$  = Hörbläschen;  $Hpl$  = Hirnplatte;  $Kb_1$ ,  $Kb_2$  = erster, zweiter Kiemebogen;  $Kd$  = Kiemendarm;  $Mk$  = Meckelscher Knorpel;  $Rm$  = Rückenmark;  $S$  = Schneckenanlage;  $V$  = Vene;  $Z$  = Zungenanlage;  $Zk$  = Zentralkanal;  $VII$  = Nervus facialis;  $VIII$  = Ganglion acusticofaciale;  $IX$  = Ganglion und Nervus glossopharyngeus;  $X$  = Ganglion und Nervus vagus;  $XI$  = Nervus accessorius;  $XII$  = Nervus hypoglossus.



der offenen Hirnplatte. Die Wurzel des Nervus glossopharyngeus (*IX*) wird durch das mit dunklerer Farbe bemalte Hörbläschen (*Hb*) verdeckt. Der Nervus glossopharyngeus legt sich nach kurzem, caudalwärts gerichtetem Verlaufe eng an den Nervus vagus an. Das Hörbläschen (*Hb*) selbst ist infolge starker Schrumpfungen sehr unregelmäßig gestaltet. Ein von ihm ausgehender dorsalwärts gerichteter enger Gang entspricht dem Ductus endolymphaticus (*De*). Das Ganglion acustico-faciale (*VIII*) ist in einen größeren, medial vom Hörbläschen gelegenen und daher



*Ci Kd X IX*  
Abb. 12c.



*XII*  
Abb. 12d.

in der Abbildung nicht sichtbaren Anteil, das Ganglion acusticum, und in einen kleineren lateralen Anteil gegliedert. Der Nervus facialis (*VII*) umgreift das Hörbläschen von lateral, er bildet ein deutlich ausgeprägtes, etwa 90° betragendes Knie und verläuft dann noch eine kurze Strecke caudalwärts. Vor dem Ursprung des Ganglion acustico-faciale ist nur ein kurzer, sich nach vorne zu stark verschmälernder Abschnitt der Hirnplatte gelegen, an welchem keinerlei Nerven oder Ganglien sichtbar sind. Wie aus der eben gegebenen Schilderung hervorgeht,

entspricht der offene Teil der Hirnplatte dem hinteren Abschnitte des Rautenhirnes, etwa vom 3. Neuromer an. Der vordere Abschnitt des Rautenhirnes, die Anlagen des Mittel- und Vorderhirnes, die vorderen Hirnnervenpaare und die Augenanlagen fehlen vollständig.

In der Abb. 12 sind 4 Schnitte bei schwacher Vergrößerung wiedergegeben, welche die eben gegebene Schilderung veranschaulichen und in manchen Einzelheiten ergänzen sollen.

Der 1. Schnitt (Abb. 12a) trifft den Embryo an der Übergangsstelle des geschlossenen Rückenmarkes (*Rm*) in die offene Hirnplatte (*Hpl*). Der Zentralkanal (*Zk*) des Rückenmarkes mündet frei an der Oberfläche des Embryos. Das Rückenmark und die Hirnplatte lassen die normale Differenzierung in eine Ependym- und Mantelschicht erkennen, welchen nach außen zu ein deutlicher

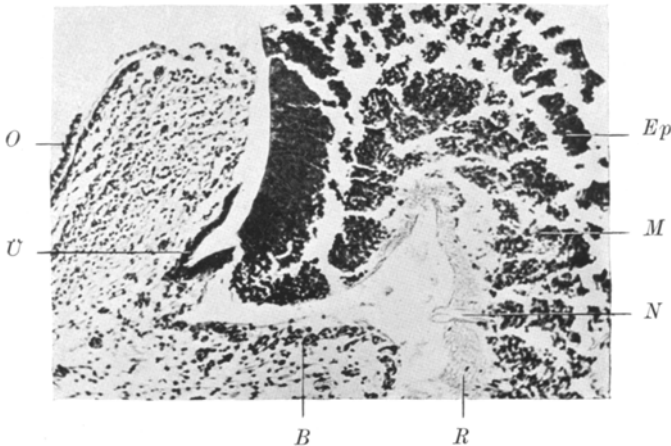


Abb. 13. Menschlicher Embryo von 10 mm Länge mit Spaltbildung des Rautenhirnes und mit Mangel des Vorder- und Mittelhirnes. Schnitt durch den seitlichen Rand der Hirnplatte. Vergr. 1 : 120. — B = Blutgefäße; Ep = Ependymschicht; M = Mantelschicht; N = Nervenfasern; O = Oberflächenepithel; R = Randschleier; Ü = Übergangszone.

Randschleier anliegt. Beiderseits von jenem Teil des Zentralnervensystems, welcher den Übergang vom Rückenmark in die Hirnplatte vermittelt, sind das Ganglion nervi vagi (*X*) und der aus dem Rückenmark aufsteigende Nervus accessorius (*XI*) sichtbar. Ein Ausschnitt aus diesem Bilde, welcher in der Abb. 13 bei starker Vergrößerung wiedergegeben ist, zeigt den Rand der Medullarplatte. Obzwar der Zusammenhang zwischen dem teilweise abgeschilferten Oberflächenepithel (*O*) und der Medullarplatte unterbrochen ist, läßt sich zwischen beiden eine Übergangszone (*Ü*) erkennen, in deren Bereiche die Medullarplatte durch Vermittlung einer Zone prismatischen und kubischen Epithels mit dem Ektoderm in Verbindung steht. Die Gliederung der Medullarplatte in die oben erwähnten 3 Schichten ist auch hier deutlich sichtbar. In den Randschleier treten an einer Stelle Nervenfasern (*N*) ein, welche, wie die Durchsicht der Schnittreihe zeigt, aus dem Ganglion nervi vagi stammen. Das embryonale Bindegewebe ist an jenen Stellen, an welchen es der Hirnplatte anliegt, locker und enthält, wie es für die Anlage der weichen Hirnhäute kennzeichnend ist, zahlreiche kleine Blutgefäße (*B*).

Der 2., in der Abb. 12b z. T. wiedergegebene Schnitt liegt weiter rostral. Die Hirnplatte (*Hpl*) ist hier weit offen und flach ausgebreitet. In ihrer Mitte ist eine die Fortsetzung des Zentralkanales bildende Furche sichtbar. Mit der Hirnplatte steht beiderseits je ein großes Ganglion, das Ganglion nervi glossopharyngei (*IX*) in Verbindung. Hinter diesem Ganglion sind 2 mächtige Nervenstämme, der Nervus vagus (*X*) im Querschnitt getroffen. Seitlich vom Ganglion nervi glossopharyngei liegt auf beiden Seiten ein mit Epithel ausgekleideter, sehr unregelmäßig gestalteter Hohlraum, das Hörbläschen (*Hb*), welches sich auf der rechten Seite infolge einer Verletzung nach außen öffnet. Zwischen dem Hörbläschen und der Hirnplatte ist beiderseits ein enger Gang, der Ductus endolymphaticus (*De*) sichtbar. Das embryonale Bindegewebe ist um beide Hörbläschen herum in der für den Vorknorpel kennzeichnenden Weise verdichtet. In der Mitte des Schnittes ist es locker gewebt und enthält hier 2 größere Venen, welche, wie die Durchsicht der Schnittreihe zeigt, mit dem venösen, das Rückenmark umgebenden Plexus in Verbindung stehen.

Der nächste abgebildete Schnitt (Abb. 12c) ist gleichfalls noch im Bereiche der Hörbläschen (*Hb*) gelegen. Mit der Hirnplatte (*Hpl*) steht auf beiden Seiten ein mächtiges Ganglion, das Ganglion acusticofaciale (*VIII*) in Zusammenhang. Auf der linken Seite ist seine Unterteilung in einen mittleren, dem Hörbläschen anliegenden Teil, das Ganglion acusticum und in einen seitlichen Abschnitt, das Ganglion geniculi, erkennbar. Der Nervus

facialis (*VII*) steht auf der linken Seite mit dem Ganglion in Verbindung. Zu beiden Seiten des Kiemendarmes (*Kd*) liegen der Nervus glossopharyngeus (*IX*) und vagus (*X*). Am Hörbläschen ist auf beiden Seiten eine medialwärts gerichtete Ausstülpung, die erste Anlage der Schnecke (*S*) sichtbar. Um beide Hörbläschen und über dem Dache des Kiemendarmes ist Vorknorpel ausgebildet. Die Chorda dorsalis fehlt im Bereiche dieses Schnittes. In der Mittellinie ist unter der Hirnplatte ein großes venöses Gefäß (*V*) im Querschnitt getroffen. Seitlich vom Kiemendarme liegen die Arteriae carotides internae (*Ci*). Der Kiemendarm besitzt 2 dorsalwärts gerichtete Ausstülpungen. Ein bei starker Vergrößerung aufgenommener Bezirk eines mehr rostral gelegenen Schnittes (Abb. 14) gibt den Mittelteil der Hirnplatte samt dem darunter gelegenen Gewebe wieder. Im Bereiche der medianen Furche (*F*), welche die Hirnplatte in 2 Hälften scheidet, sind in der Hirnwand nur die Ependymschicht und der Randschleier ausgebildet, die Mantelschicht fehlt. Der Randschleier erscheint

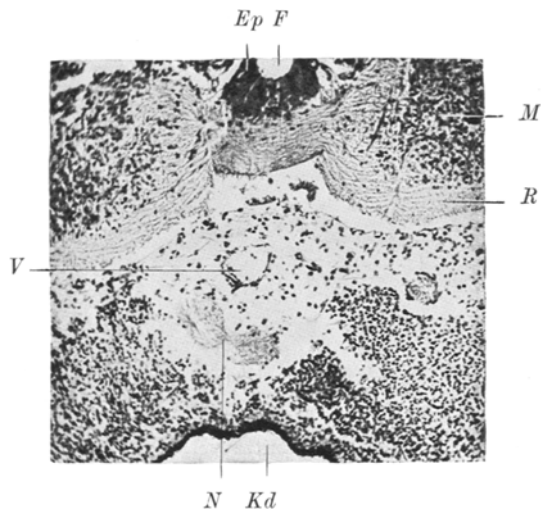


Abb. 14. Menschlicher Embryo von 10 mm Länge mit Spaltbildung des Rautenhirnes und mit Mangel des Vorder- und Mittelhirnes. Schnitt durch den mittleren Anteil der Hirnplatte. Vergr. 1:110. *F* = mittlere Furche der Hirnplatte; *Kd* = Kiemendarm; *V* = Vene. Die übrigen Bezeichnungen wie in der Abb. 13.

hier, ähnlich wie die vordere Commissur des Rückenmarkes, dadurch sehr dicht, daß in ihm zahlreiche, beide Hälften der Hirnplatte verbindende Nervenfasern verlaufen. Das embryonale Bindegewebe ist in den der Hirnplatte anliegenden Teilen locker angeordnet, wie es für die Anlage der weichen Hirnhäute kennzeichnend ist. Die dem Kiemendarm (*Kd*) benachbarten Anteile des embryonalen Bindegewebes erscheinen etwas dichter, lassen aber nicht, wie in den weiter hinten gelegenen Schnitten, den Bau des Vorknorpels erkennen. In der Mittellinie liegt auch hier unter der Hirnplatte das oben erwähnte große venöse Gefäß (*V*). Unterhalb dieses Gefäßes ist ein Bündel von Nervenfasern (*N*) sichtbar, über dessen Bedeutung sich nichts sicheres aussagen läßt, welches aber vielleicht einen Rest des Nervus trigeminus darstellt.

In dem letzten, in der Abb. 12d wiedergegebenen Schnitt ist das vordere Ende der Hirnplatte getroffen. Zwischen ihr und dem Mundspalt ist kein Mesoderm mehr eingeschaltet, auch das Epithel der dorsalen Wand des Mundspaltes fehlt, vielleicht infolge von Maceration. Ventralwärts wird der Mundspalt vom 1. Kiemenbogen begrenzt (*Kb<sub>1</sub>*), in welchem beiderseits eine aus Vorknorpel bestehende Verdichtung des embryonalen Bindegewebes, die Anlage des Meckelschen Knorpels (*Mk*) sichtbar ist. Vom 1. Kiemenbogen durch eine tiefe Furche getrennt liegt der 2. Kiemenbogen (*Kb<sub>2</sub>*). In der Mitte des Mundhöhlenbodens springt die Zungenanlage (*Z*) vor, in welche beiderseits die Faserbündel des Nervus hypoglossus (*XII*) einstrahlen.

Die Untersuchung der bei der makroskopischen Beschreibung erwähnten Öffnung, welche in der dorsalen Mittellinie des Schwanzes sichtbar war, läßt nicht mit Sicherheit ausschließen, daß dieser Spalt durch eine Verletzung des Embryos entstanden ist. Die Nebennierenanlage des Embryos wurde mit Rücksicht darauf, daß die Kleinheit der Nebennieren bei mit Anencephalie behafteten Früchten ein kennzeichnendes Merkmal bildet, gemessen, obwohl die genaue Abgrenzung der Nebennierenanlage in so frühen Entwicklungsstufen Schwierigkeiten bereitet. Die Anlage der rechten Nebenniere läßt sich in kranio-caudaler Richtung durch 136 Schnitte verfolgen, ist also 1,36 mm lang, die der linken Nebenniere ist auf 146 Schnitten nachweisbar, ihre Länge beträgt somit 1,46 mm. Die anderen Maße der rechten Nebenniere, gemessen an einem der Schnitte durch den größten Umfang des Organes, betragen 0,5 und 0,3 mm, dieselben Maße der linken Nebenniere 0,5 und 0,25 mm. In ihrem feineren Aufbau erscheinen die Anlagen der Nebennieren normal ausgebildet, auch die Anlage des Nervus sympathicus ist in normaler Weise entwickelt. Die Bildungszellen des Nebennierenmarkes liegen, wie es auch bei normalen Embryonen dieser Entwicklungsstufe der Fall ist, medial von der Nebennierenanlage.

Die oben ausführlich geschilderten Befunde lassen sich etwa in folgender Weise zusammenfassen. Bei diesem Embryo besteht eine Spaltbildung des Medullarrohres, welche die Anlage des Rautenhirnes betrifft. Die aus dem Rautenhirne entspringenden Hirnnervenpaare sind mit Ausnahme des Nervus trigeminus vorhanden und in normaler Weise entwickelt. Der Nervus trigeminus fehlt, ihm entspricht vielleicht ein in der Mittellinie unterhalb des vorderen Endes der Hirnplatte gelegenes Nervenfaserbündel. Die arteriellen Gefäße der Hirnplatte stammen aus den beiden Arteriae carotides internae, den Abfluß des Blutes vermittelt eine große, in der Mittellinie liegende Vene, welche caudalwärts in den Gefäßplexus des verlängerten Markes übergeht. Beide Hörbläs-

chen sind vorhanden, stark geschrumpft, die Anlage des Ductus endolymphaticus ist beiderseits ausgebildet. Das embryonale Bindegewebe ist in seinen der Hirnplatte anliegenden Anteilen locker angeordnet und enthält, wie es für die Anlage der weichen Hirnhäute kennzeichnend ist, zahlreiche kleine Gefäße. Um die Hörbläschen ist Vorknorpel ausgebildet, ebenso zwischen ihnen, entsprechend der sogenannten Occipitalplatte. Die Chorda dorsalis ist an einer Stelle unterbrochen, sonst aber der Norm entsprechend ausgebildet.

Die Anlagen des Mittelhirnes und des Vorderhirnes fehlen vollständig, ebenso die Anlagen der vorderen Hirnnervenpaare und der Augen. Der vorhandene Defekt erstreckt sich aber nicht nur auf das Zentralnervensystem, sondern auch auf die ektodermalen und mesodermalen Teile der Kopfanlage. Die Riechgruben, der Stirnfortsatz und der Oberkieferfortsatz fehlen. Es ist trotz des schlechten Erhaltungszustandes nicht wahrscheinlich, daß dieser Defekt durch eine Verletzung des Embryo oder durch Maceration entstanden ist, es muß vielmehr angenommen werden, daß es sich um eine mit der Spaltbildung des Zentralnervensystems vergesellschaftete Fehlbildung handelt.

Defekte des Vorderhirnes und der entsprechenden ektodermalen und mesodermalen Anteile des Kopfes kommen bei jenen Fehlbildungen vor, welche als Arrhinencephalie und Cyclopie bezeichnet werden. Ausgedehntere Defekte, welche Mittelhirn und Vorderhirn samt den entsprechenden ektodermalen und mesodermalen Anteilen des Kopfes betreffen, kennzeichnen die sogenannte *Triocephalie*, eine Mißbildung, welche zwar beim Menschen bisher nicht beschrieben wurde, aber beim Schafe und bei der Ziege wiederholt beobachtet worden ist. Bei den Triocephalen erfolgt jedoch der Schluß des Medullarrohres ungeachtet der Defektbildung in normaler Weise.

Die Vergesellschaftung von der Cyclopie entsprechenden Defekten und von Spaltbildungen des Medullarrohres ist bei Hühnerembryonen von *Rabaud* beobachtet worden. In jüngster Zeit haben auch *Politzer* und *Steiner* einen ähnlichen Fall, ebenfalls beim Hühnchen, ausführlich geschildert. Über das Vorkommen dieser Vergesellschaftung von Fehlbildungen bei Säugetieren und beim Menschen liegen bisher meines Wissens keine Angaben vor. Bei dem von *Politzer* und *Steiner* erwähnten, von *Naegeli* beschriebenen Falle von Cyclopie beim Menschen, bei welchem „Mittel-, Rautenhirn und verlängertes Mark offen geblieben waren,“ ist, wie aus der etwas unklaren Schilderung dieses Falles hervorgehen scheint, keine Spaltbildung vorhanden gewesen.

Doch sind auch beim Menschen, wie eingangs bei der Besprechung der Arbeiten über Spaltbildungen des Medullarrohres bei menschlichen Embryonen erwähnt wurde, 3 Fälle beschrieben worden, bei welchen neben der Spaltbildung des Medullarrohres auch Defekte im Bereiche des Gehirnes und der ektodermalen und mesodermalen Anteile des Kopfes vorhanden sind. Allerdings sind diese Fälle nicht in dem gleichen Sinne

wie hier gedeutet worden. Der Kopf des 4,2 mm langen Embryo von *Bertacchini* ist sehr klein, die Anlagen der Augen und der Labyrinth fehlen. Bei dem von *Wrete* genau geschilderten, 11,5 mm langen Embryo mit Spaltbildung des gesamten Medullarrohres fehlt der Stirnfortsatz und die Riechgruben, die Hirnganglien liegen infolge einer Verschrägung der Medulla oblongata der Mittellinie näher. Bei dem 14,5 mm langen Embryo, welchen *Ingalls* kurz erwähnt, besteht ein Defekt der Riechgruben und des primären Gaumens („nasal und palatal deficiencies“), welcher sich ja ebenfalls aus dem Stirnfortsatz entwickelt. Die Augen sind infolgedessen in diesem Falle einander genähert. Bei diesen 2 Fällen betrifft somit der Defekt nur das Vorderhirn. Es besteht daher bei ihnen eine Vergesellschaftung von Arrhinencephalie oder geringeren Graden der Cyclopie mit einer Spaltbildung des Medullarrohres. Ausgedehnter ist die Fehlbildung bei einem von *Jacoby* (1897) beschriebenen 12,6 mm langen Schweineembryo, dessen Medullarrohr offen ist. Die Anlagen des Vorder- und Mittelhirnes, die Augenanlage und die Neurohypophyse fehlen hier vollständig, an Stelle der beiden Trigeminusganglien ist eine einheitliche, in der Mittellinie gelegene Gruppe von Nervenzellen vorhanden. Beide Hörbläschen liegen ventral vom Rautenhirne und sind einander stark genähert. Angaben über das Verhalten der ektodermalen und mesodermalen Teile des Kopfes macht *Jacoby* nicht, doch kann ihr Fehlen aus der eben gegebenen Beschreibung mit großer Wahrscheinlichkeit erschlossen werden. Der hier beschriebene 10 mm lange menschliche Embryo entspricht dem Fall von *Jacoby* in bezug auf die Ausdehnung des Defektes fast vollkommen. Nur fehlt in unserem Falle auch der Nervus trigeminus bis auf ein kleines median gelagertes Faserbündel, welches vielleicht einen Rest dieses Nerven darstellt. Die Fehlbildung in dem ektodermalen und mesodermalen Anteile des Kopfes erstreckt sich auf die Riechgruben, den Stirnfortsatz und den Oberkieferfortsatz. Bei diesen 2 Embryonen besteht somit eine Vergesellschaftung einer Spaltbildung des Medullarrohres mit einem hochgradigen, der Trioccephalie entsprechenden Defekt des Gehirnes und der entsprechenden ektodermalen und mesodermalen Anteile der Kopfanlage.

*Politzer* und *Steiner* haben versucht, diese Vergesellschaftung von Spaltbildungen des Gehirnes mit Defekten des Hirnrohres und der ektodermalen und mesodermalen Teile des Kopfes bei Hühnerembryonen im Anschluß an Versuche von *Spemann* dadurch zu erklären, daß infolge des Defektes eine „Knappheit der Epidermis dem übrigen Gewebe gegenüber“ eintritt, „welche bezüglich der Medullaranlage besonders stark zum Ausdruck kommen muß“. Man könnte dann von einer „Zügelwirkung“ der Epidermis auf die Medullarplatte sprechen, durch welche der normale Verschuß zum Medullarrohr gehemmt wird. Ob diese Erklärung auch für die eben erwähnten Fälle beim Menschen und beim Schweine zutrifft, in denen eine Vergesellschaftung beider Mißbildungen vorkommt, läßt sich nicht entscheiden. Die Tatsache jedoch, daß derartige Fälle trotz des verhältnismäßig häufigen Vorkommens von Defektbildungen — Arrhinencephalien

und Cyclopien — beim Menschen und bei anderen Säugetieren bisher nicht beschrieben wurden, daß also der cyclopische Defekt offenbar nur sehr selten zu dem von diesen beiden Forschern angenommenen Offenbleiben der Medullarplatte führt, scheint eher gegen die Anwendbarkeit der von *Politzer* und *Steiner* aufgestellten Hypothese auf die Säugetiere zu sprechen.

Die Untersuchung der Nebennieren ergab, wie bereits erwähnt wurde, normale Verhältnisse. Von den vorne angegebenen Maßen der beiden Nebennieren übertrifft sogar das Längenmaß in kranio-caudaler Richtung die Maße der Nebennieren bei einem 11 mm langen normalen menschlichen Embryo der Sammlung des Wiener embryologischen Institutes so bedeutend, daß hier kein nur auf verschiedener Fixierung und Einbettung zurückzuführender Unterschied bestehen kann. Dieses Untersuchungsergebnis steht im Einklang mit der Beobachtung von *Meyer* (1912), welcher bei einem 14 mm langen Embryo mit Spaltbildung des Gehirnes die Nebennieren normal ausgebildet, ja sogar etwas größer als bei einem normalen gleichalten Embryo fand. Diese Tatsachen können eine Unterstützung für die Anschauung von *Kohn* (1924) bilden, der die mangelhafte Ausbildung der Nebennieren bei Anencephalen auf hormonale Einflüsse zurückführt, welche durch die fehlerhafte Entwicklung der Hypophyse bei diesen Fehlbildungen hervorgerufen werden und welche sich erst im späteren Verlaufe des embryonalen Lebens auf die Nebennieren auswirken.

*d) 12,5 mm langer Embryo mit Spaltung des verlängerten Markes.*

Über die Vorgeschichte des 4., hier zu beschreibenden Embryo, welcher dem Wiener embryologischen Institute von auswärts zugeschickt wurde, konnte nichts näheres ermittelt werden. Er war in Kolmerscher Flüssigkeit fixiert worden, seine größte Länge betrug 12,5 mm. Das noch anhängende Amnion und der Dottersack zeigten keinerlei Besonderheiten.

In der Abb. 15 sind 2 Lichtbilder des Embryo wiedergegeben. Während die Fußplatte noch ungegliedert ist, sind in der Handplatte Fingerstrahlen angedeutet. Die erste Kiemenfurche und die sie begrenzenden Wülste sind bereits völlig zur Anlage des äußeren Ohres umgeformt. Die dünne Decke der 4. Kammer ist tief eingedellt. Unmittelbar dahinter, auf der Höhe der Nackenkrümmung öffnet sich das Medullarrohr nach außen. Wie aus dem zweiten, von dorsal und kranial her aufgenommenen Bilde hervorgeht, weichen die Medullarwülste im Bereiche dieser Spalte des verlängerten Markes weit auseinander, sie gehen auf beiden Seiten unmittelbar in das Epithel der Körperoberfläche über. Zwischen den Medullarwülsten ist die offene, zahlreiche Querfalten aufweisende Medullarplatte sichtbar, die in der Mitte eine tiefe, in der Fortsetzung des Zentralkanal gelegene Rinne zeigt. Die beiden Hälften der Medullarplatte werden durch je eine parallel zu dieser Rinne gelegene Furche in einen mittleren und einen seitlichen Abschnitt unterteilt. Sowohl kranialwärts als auch caudalwärts nähern sich die Medullarwülste wieder und verschmelzen in der Mittellinie zum geschlossenen Rautenhirne bzw. Rückenmarke. Die Länge des Spaltes beträgt etwa 2 mm, seine größte Breite 2,5 mm.

Der Embryo wurde durch einen oberhalb des Herzleberwulstes gelegenen Schnitt in 2 Teile zerlegt. Beide Teile wurden in Paraffin eingebettet, die obere, Kopf und Hals enthaltende Hälfte in eine 10  $\mu$  dicke Reihe von Frontalschnitten, der Rumpf in eine ebenfalls 10  $\mu$  dicke Querschnittsreihe zerlegt. Beide Schnittreihen wurden mit Ehrlichschem Hämatoxylin und Eosin gefärbt. Die Durchsicht der Schnittreihen ergab, daß der Erhaltungszustand der Gewebe, in denen sich zahlreiche Kernteilungsfiguren finden, ausgezeichnet ist. In seinem Entwicklungsgrade entspricht der Embryo auch in bezug auf die Ausbildung seiner inneren Organe etwa den gleichlangen Embryonen, welche in den Normentafeln für die Entwicklungsgeschichte des Menschen angeführt werden.

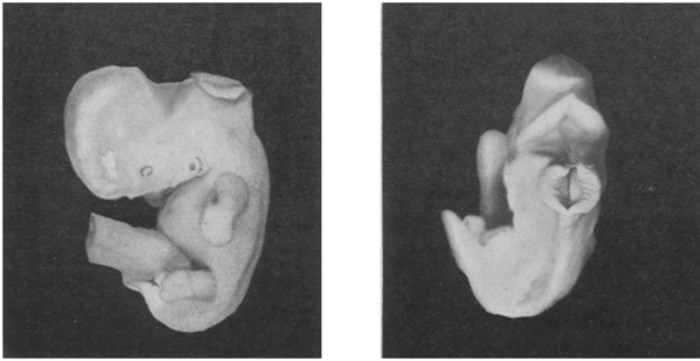


Abb. 15. Menschlicher Embryo von 12,5 mm Länge mit Spaltbildung des verlängerten Markes. Ansichten der äußeren Körperform des Embryo bei Lupenvergrößerung. Vergr. 1 : 3.

Von der Anfertigung eines Wachsplattenmodelles des fehlgebildeten Teiles des Zentralnervensystems konnte abgesehen werden, da sich die Verhältnisse im Bereiche der Spaltbildung in der Schnittreihe leicht feststellen lassen. Der Spalt umfaßt das ganze verlängerte Mark. Er beginnt im hintersten Teile des Rautenhirnes, dessen dünne epitheliale Decke an der vorderen Begrenzung des Spaltes unmittelbar in das flach angeschnittene ektodermale Oberflächenepithel übergeht, etwa in der Höhe der Wurzeln des Nervus vagus. Caudalwärts reicht der Spalt bis etwa an die Abgangsstelle des 1. Cervicalnerven.

Ein Schnitt durch den vorderen Abschnitt des Spaltes ist in der Abb. 16a wiedergegeben.

Das Medullarrohr zeigt hier in der dorsalen Mittellinie einen breiten Spalt. Die Medullarplatte wird in der Mittellinie durch eine tief einschneidende, die Fortsetzung des Zentralkanal bildende Furche in 2 Hälften geteilt. In jeder dieser beiden Hälften ist eine seichtere Furche sichtbar, welche dem Sulcus limitans (*Sl*) entspricht und diese Hälften in eine Grundplatte (*Gpl*) und eine Flügelplatte (*Fpl*)



unterteilt. Die Flügelplatte ist nach außen umgebogen, ihr seitlicher Rand zeigt mehrere Einfaltungen. Der Übergang der Medullarplatte in das Ektoderm ist, wahrscheinlich infolge von Schrumpfungen bei der Konservierung, unterbrochen.

Während die Grundplatte die Unterteilung der Medullarplatte in Ependymschichte, Mantelschichte und Randschleier erkennen läßt, sind diese 3 Schichten in der Flügelplatte nicht so deutlich ausgebildet. Die inneren, dem Mesoderm anliegenden Teile der Medullarplatte, sowie jene oberflächlichen Abschnitte, welche der dem Zentralkanal entsprechenden Furche zugekehrt sind, sind ausgezeichnet erhalten, die oberflächlichen im Bereiche des Hirnspaltes gelegenen Schichten erscheinen jedoch wie zersprengt, die einzelnen Zellen sind aus ihrem

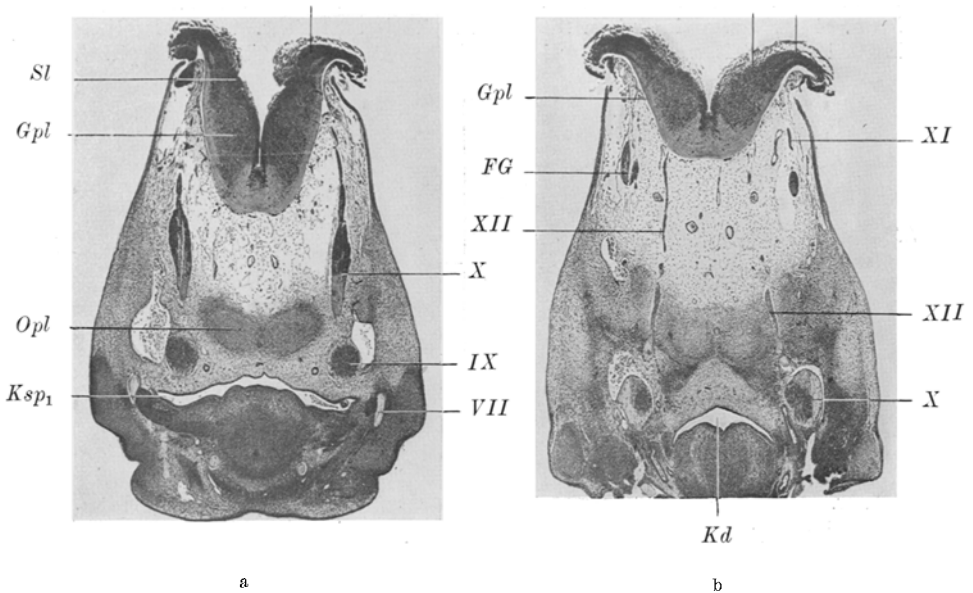


Abb. 16. Menschlicher Embryo von 12,5 mm Länge mit Spaltbildung des verlängerten Markes. Schnitte: a) durch den vorderen; b) durch den mittleren Abschnitt des Hirnspaltes. Vergr. 1 : 28. — FG = Froriepsches Ganglion; Fpl = Flügelplatte; Gpl = Grundplatte; Kd = Kiemen Darm; Ksp<sub>1</sub> = erste Kiemenpalte; Opl = Occipitalplatte; Sl = Sulcus limitans; VII = Nervus facialis; IX = Ganglion nervi glossopharyngei; X = Ganglion und Nervus vagus; XI = Nervus accessorius; XII = Nervus hypoglossus.

Gewebsverband gelöst. In die Medullarplatte strahlen beiderseits die aus dem Ganglion vagi (X) entspringenden Nervenfaserbündel ein. Ventral vom Ganglion vagi ist das Ganglion glossopharyngei (IX) sichtbar. Seitlich von der 1. Kiemenpalte (Ksp<sub>1</sub>) wird der Nervus facialis (VII) vom Schnitte getroffen. Der dorsalen Wand des Kiemen Darmes liegt eine aus 2 Hälften bestehende Knorpelplatte an, welche dem Vorderteile der Occipitalplatte (Opl) entspricht.

Einen weiter hinten gelegenen Schnitt durch den Hirnspalt bringt Abb. 16 b zur Ansicht. Die Medullarplatte ist hier ganz flach ausgebreitet, die mediane, dem Zentralkanal entsprechende Furche ist weniger tief. Die beiden Hälften der Medullarplatte werden auch hier durch den Sulcus limitans (Sl) in Grund- (Gpl) und Flügelplatte (Fpl) geschieden. Aus dem mittleren Teile der Medullarplatte, aus der Grundplatte, entspringt der Nervus hypoglossus (XII), dessen Verlauf im Schnittbilde bis in den Canalis nervi hypoglossi verfolgt werden kann. Seitlich

von ihm sind die aus der Flügelplatte entspringenden Wurzeln des Nervus accessorius (XI) sichtbar, denen beiderseits ein kleines Ganglion, das sogenannte Frieriepsche Ganglion (*FG*) anliegt. Ventral vom Nervus hypoglossus, seitlich vom Kiemendarm (*Kd*) sind der Nervus vagus (*X*) und das Ganglion nodosum vom Schnitte getroffen. Dorsal vom Kiemendarme liegt der hintere Abschnitt der knorpeligen Occipitalplatte (*Opl*), durch deren seitliche Anteile der Nervus hypoglossus durchtritt.

An der Übergangsstelle der Medullarplatte in das Oberflächenepithel besteht der umgebogene Rand der Medullarplatte aus einer Zellgruppe, welche keinerlei Differenzierung, insbesondere keinen Randschleier erkennen läßt. Diese Zellgruppe geht lateralwärts in ein aus prismatischen Zellen bestehendes mehrschichtiges Epithel über, an das sich, auf dem Grunde einer ziemlich tiefen Furchung gelegen, eine Strecke einreihigen kubischen Epithels anschließt. Dieses kubische Epithel vermittelt den Übergang in das flache ektodermale Oberflächenepithel,

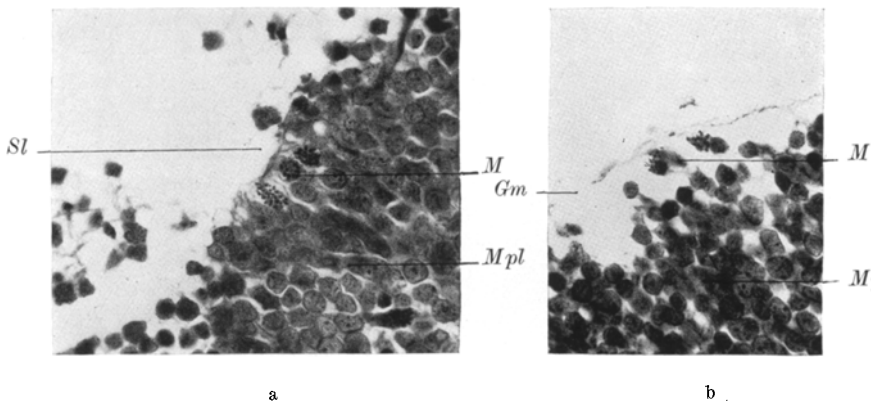


Abb. 17. Menschlicher Embryo von 12,5 mm Länge mit Spaltbildung des verlängerten Markes. Schnitte: a) durch die oberflächlichen Schichten der Medullarplatte; b) durch die inneren Schichten des Rautenhirnes. Vergr. 1 : 600. — *Gm* = Grenzmembran; *M* = Kernteilungsfiguren; *Mpl* = Medullarplatte; *Sl* = Sulcus limitans.

welches offenbar infolge von Schrumpfungen abgerissen ist. Das embryonale Bindegewebe enthält in seinen der Medullarplatte anliegenden Teilen, wie es für die Anlage der weichen Hirnhäute kennzeichnend ist, zahlreiche kleine Blutgefäße.

Wie bereits erwähnt worden ist, sind die äußeren, dem embryonalen Bindegewebe anliegenden Schichten der Medullarplatte in ihrem feineren Aufbau völlig normal. Die inneren, frei an der Oberfläche liegenden Schichten dagegen erscheinen wie zersprengt. Bei starker Vergrößerung zeigt sich, wie die Abb. 17a veranschaulicht; daß die Zellen der Medullarplatte hier nicht im normalen Gewebsverbande liegen, sondern daß zwischen ihnen beträchtliche Schrumpfungsräume bestehen. Die Zellkerne sind kleiner als die Zellkerne in den normalen Schichten der Medullarplatte, sie sind dunkel mit Hämatoxylin gefärbt und strukturlos. Die Grenzmembran, welche die Medullarplatte an ihrer Oberfläche abgrenzt, ist zum Teil abgehoben, stellenweise auch zer-

rissen. Auffallend ist, daß die eben geschilderten Veränderungen sich nicht an allen Stellen in den oberflächlichen Schichten der Medullarplatte finden. Am Grunde der medianen, in der Fortsetzung des Zentralkanals gelegenen Rinne und am Grunde des Sulcus limitans (Abb. 17 a, *Sl*) ist die Ependymschicht unversehrt und enthält zahlreiche gut erhaltene Mitosen (*M*), während die unmittelbar benachbarten Zellkerne das oben beschriebene Verhalten zeigen. Im Bereiche des geschlossenen Teiles des Rautenhirns (Abb. 17 B) sind in den innersten Schichten der Hirnwand ähnliche, jedoch nicht so hochgradige Veränderungen an den Zellkernen sichtbar, welche aber nicht, wie in der Norm der Grenzmembran (*Gm*) anliegen. Es finden sich auch einzelne gut erhaltene Kernteilungsfiguren (*M*) in der Ependymschicht vor. Der Umstand, daß sich in unmittelbarer Nachbarschaft der veränderten Gebiete auch Strecken von völlig normalem Ependym nachweisen lassen, scheint zu beweisen, daß die eben geschilderten Veränderungen nicht durch die Einwirkung der Fixierungsflüssigkeit hervorgerufen worden sind. Man könnte vielmehr, ähnlich wie bei dem hier beschriebenen Falle 2, daran denken, daß sie das Ergebnis einer Schädigung darstellen, welche dadurch bewirkt wurde, daß die Amnionflüssigkeit infolge der Spaltbildung in das Medullarrohr eindrang, bzw. die Medullarplatte umspülte. Diese Schädigung hat vielleicht Quellungsvorgänge in den oberflächlichen Schichten der Medullarplatte zur Folge gehabt, deren Ausdruck im fixierten Präparate die Schrumpfungsräume zwischen den Zellen und die oben beschriebenen Kernveränderungen darstellen. In weiterer Folge wären diese Schichten der Medullarplatte wahrscheinlich zugrunde gegangen und wären dann durch jenes gefäßreiche Bindegewebe ersetzt worden, welches bei ausgetragenen Früchten die Area medullovasculosa einnimmt. Eine ähnliche Erklärung für das Zugrundegehen der Hirnsubstanz in dem von ihm beschriebenen Falle hat bereits *Böhmig* gegeben.

e) *14 mm langer Embryo mit Spaltbildung des verlängerten Markes.*

Der 5. hier zu beschreibende Embryo wurde in Alkohol in der Sammlung des Wiener embryologischen Institutes aufbewahrt, ohne daß über seine Herkunft besondere Angaben vorhanden waren. Er war in seinen Eihüllen, welche keinerlei Abweichungen von der Norm erkennen ließen, wahrscheinlich in Sublimatpikrinsäure konserviert worden. Seine größte Länge beträgt 14 mm, die entlang der Rückenlinie gemessene Scheitelsteißlänge 24 mm.

In der Abb. 18 sind 2 Lichtbilder des Embryo wiedergegeben, aus denen hervorgeht, daß er an mehreren Stellen verletzt ist. Ein größerer Defekt, auf dessen Grunde die vielfach gefaltete Hirnwand bloßliegt, ist in der Gegend des linken Hemisphärenbläschens sichtbar. Ein zweiter Defekt mit fetzigen Rändern besteht am Rücken caudal von der Ansatz-

stelle der linken vorderen Gliedmasse. Am Kopfe sind die Augenlider als niedrige Falten angelegt. Die Grube des äußeren Gehörganges ist weit offen, die Ohrfalte deutlich sichtbar, Tragus und Antitragus sind eben zu erkennen. An der Handplatte sind Fingerstrahlen ausgebildet, während die Fußplatte noch ungegliedert ist. Das proximale Stück des Nabelstranges erscheint blasig aufgetrieben, durch seine Wand sind einige Schlingen des physiologischen Nabelschnurbruchs erkennbar. In seiner äußeren Form entspricht der Embryo etwa dem in den Normentafeln für die Entwicklung des Menschen als Tafelabb. XX wiedergegebenen 15,5 mm langen Embryo.

Am Herzleberwulst, welcher in der seitlichen Ansicht durch die Abtragung der vorderen Gliedmaße zur Anschauung gebracht wurde,



Abb. 18. Menschlicher Embryo von 14 mm Länge mit Spaltbildung des verlängerten Markes, Ansichten der äußeren Körperform des Embryo bei Lupenvergrößerung. Verg. 1 : 3.

besteht an der Stelle des Herzwulstes eine Vorwölbung, welche nicht von Haut bedeckt ist. Dieses durch eine scharfrandige Lücke in der vorderen Körperwand vorgefallene Gebilde, welches durch eine mittlere kraniocaudalwärts verlaufende Furche in 2 Hälften geteilt wird, ist bereits bei der makroskopischen Besichtigung mit Sicherheit als das Herz des Embryo anzusprechen. Im Bereiche der Nackenbeuge ist ein Höcker sichtbar, welcher, wie die Ansicht von der Rückseite zeigt, einer Spaltbildung des Medullarrohres entspricht. Die Haut zeigt hier einen ovalen, etwa 2 mm langen und 3 mm breiten Defekt mit scharfen Rändern, auf dessen Grund die Medullarplatte freiliegt. Sie wird durch eine in ihrer Mitte in der Fortsetzung des Zentralkanals verlaufende Furche in 2 Hälften geteilt, welche konvex nach außen vorspringen und seitlich direkt in das Oberflächenepithel übergehen.

Der Embryo wurde in Paraffin eingebettet und sein Rumpf von caudal her bis oberhalb des Herzleberwulstes in eine 10  $\mu$  dicke Quer-

schnittsreihe zerlegt, dann wurde die Schnittrichtung derart geändert, daß die Medullarplatte durch die durch den Kopf fast frontal geführten Schnitte im Bereiche des Spaltes ebenfalls quer getroffen wurde. Die Durchsicht der mit Hämalaun-Eosin gefärbten Schnittreihe ergibt, daß der Erhaltungszustand der Gewebe nicht tadellos ist. Stärkere Schrumpfungen finden sich jedoch nur im Gehirn und im Rückenmark vor. Der feinere Bau der Zellkerne ist undeutlich, Kernteilungen sind nirgends nachweisbar. Im embryonalen Bindegewebe finden sich, besonders in den oberflächlich unter dem ektodermalen Epithel gelegenen Anteilen verschieden große Hohlräume von unregelmäßiger Gestalt, welche bläulich gefärbten körnigen Detritus enthalten und offenbar durch Zerfallsvorgänge im embryonalen Bindegewebe entstanden sind. Da die Ränder des Defektes in der vorderen Wand der Perikardialhöhle, durch welche das Herz vorgefallen ist, dieselben Veränderungen zeigen, soll dieser Befund, welcher sich nicht mit Sicherheit auf eine Fehlbildung zurückführen läßt, hier nicht näher beschrieben werden. Die Durchsicht der Schnittreihe zeigt, daß der Embryo in bezug auf den Entwicklungsgrad der inneren Organe ungefähr den Embryonen gleicher Länge entspricht, welche in den Normentafeln für die Entwicklung des Menschen angeführt werden. An den inneren Organen ist keinerlei Fehlbildung nachweisbar. Auffallend ist jedoch, daß alle Blutgefäße, vor allem aber die Venen des Embryo außerordentlich stark erweitert und strotzend mit Blutkörperchen gefüllt sind. Auch im Herzen und in den drüsigen Organen ist ein besonders starker Blutgehalt nachweisbar.

Von der Anfertigung eines Wachsplattenmodells des fehlgebildeten Teiles des Zentralnervensystems konnte abgesehen werden, da sich die Verhältnisse im Bereiche des Spaltes in der Schnittreihe leicht feststellen lassen. Der Spalt umfaßt, ähnlich wie in dem vorher geschilderten Falle, das verlängerte Mark und erstreckt sich etwa von der Höhe der Wurzeln des Nervus vagus bis an die Abgangsstelle des ersten Cervicalnerven. Am vorderen Rande des Spaltes zeigt die dünne Decke des Rautenhirns in der dorsalen Mittellinie eine Öffnung, an deren Rand die epitheliale Decklamelle des Rautenhirns unmittelbar in das Epithel der Körperoberfläche übergeht.

Ein Schnitt durch den vorderen Anteil des Hirnspaltes ist in der Abb. 19A wiedergegeben. Der Boden der Rautengrube (*Rh*) ist flach angeschnitten, auf beiden Seiten sind die Recessus laterales (*Rl*) des 4. Ventrikels mit dem Plexus chorioideus sichtbar. Der Boden der Rautengrube steht nach hinten zu mit dem am Grunde des Hirnspaltes gelegenen Teil der Medullarplatte (*Mpl*) in Zusammenhang. Die seitlichen Ränder der Medullarplatte gehen am Grunde einer tiefen Furche in eine einschichtige epitheliale Zellige über, welche sich auf der Höhe einer beiderseits von den Rändern der Medullarplatte aufragenden Falte (*F*) an das ektodermale Oberflächenepithel anschließt. In den Anlagen der weichen Hirnhäute (*M*) liegen sehr zahlreiche stark erweiterte Gefäße. Unter dem Epithel

der Körperoberfläche ist eine Schicht dichten embryonalen Bindegewebes sichtbar, welche der Anlage der Dura (*D*) und der Schädelknochen entspricht.

Einen Schnitt durch die Mitte des Hirnspaltes bringt die Abb. 19B zur Ansicht. Die Medullarplatte (*Mpl*) ist hier flach ausgebreitet, sie wird durch eine in der Mitte gelegene, die Fortsetzung des Zentralkanal bildende Furche in 2 Hälften geschieden. Eine Teilung in Grund- und Flügelplatte, wie bei dem zuletzt geschilderten Embryo, ist hier nicht erkennbar, doch ist auch in diesem Falle die Differenzierung der Medullarplatte in Ependymschicht, Mantelschicht und Randschleier in den mittleren Anteilen der Medullarplatte deutlicher als in den seit-

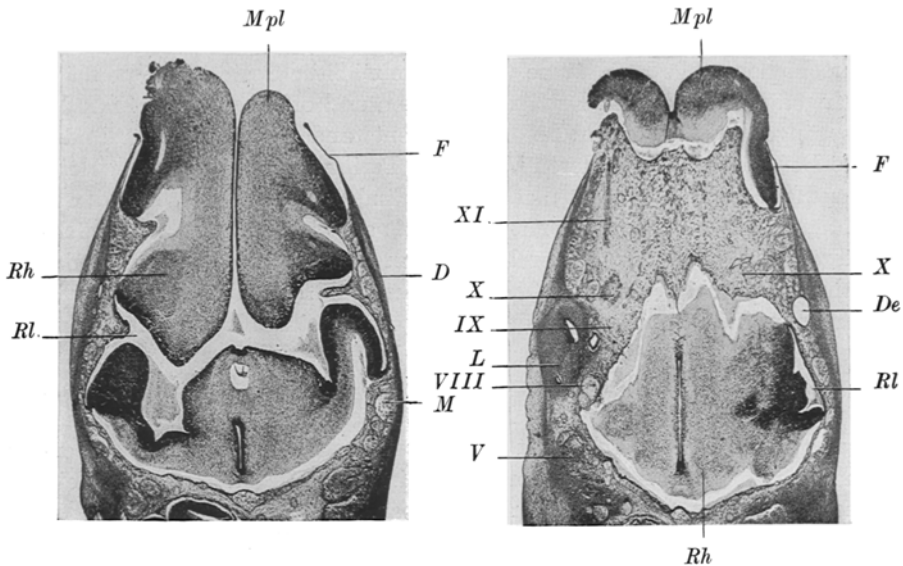


Abb. 19. Menschlicher Embryo von 14 mm Länge mit Spaltbildung des verlängerten Markes. Schnitte: a) durch den vorderen, b) durch den mittleren Teil des Hirnspaltes. Vergr. 1 : 20. *D* = Anlage der Dura und der Schädelknochen; *De* = Ductus endolymphaticus; *F* = Falte am seitlichen Rande der Medullarplatte; *L* = Labyrinth; *M* = Anlage der weichen Hirnhäute; *Mpl* = Medullarplatte; *Rh* = Boden der Rautengrube; *RL* = Recessus lateralis rhombencephali; *V* = Ganglion nervi trigemini; *VIII* = Nervus acusticofacialis; *IX* = Nervus glossopharyngeus; *X* = Nervus vagus; *XI* = Nervus accessorius.

lichen. Auf der einen Seite ist der Übergang der Medullarplatte in das ektodermale Oberflächenepithel offenbar infolge einer Verletzung abgerissen, auf der anderen Seite ist ähnlich wie in dem oben beschriebenen Schnitte eine tiefe, außen von einer Falte (*F*) begrenzte Furche sichtbar. Am Grunde dieser Falte schließt an die Medullarplatte eine einschichtige Übergangszone an, welche die Verbindung mit dem Oberflächenepithel vermittelt. Der Boden der Rautengrube (*Rh*) ist flach angeschnitten, auf der rechten Seite ist noch der Recessus lateralis (*RL*) der 4. Kammer getroffen. Während seitlich vom Rautenhirne rechts der Ductus endolymphaticus (*De*) und die Wurzel des Nervus vagus (*X*) im Schnitte sichtbar sind, erscheinen links weiter ventral gelegene Teile des Labyrinthes (*L*), der der Länge nach getroffene Nervus accessorius (*XI*), der Nervus vagus (*X*), glossopharyngeus (*IX*) und acusticofacialis (*VIII*), endlich das Ganglion nervi trigemini (*V*) angeschnitten. Auch hier sind die Gefäße in den Anlagen der weichen Hirnhäute sehr weit und stark mit Blut gefüllt. Im embryonalen Bindegewebe

ist die Verdichtung erkennbar, welche die Anlage der Dura und der Schädelknochen darstellt.

Die Übergangszone zwischen dem seitlichen Rande der Medullarplatte und dem Oberflächenepithel, welche in der Abb. 19 A sichtbar ist, ist in der Abb. 20 bei stärkerer Vergrößerung wiedergegeben. Die Medullarplatte, welche eine dichte äußere Ependym- (*Ep*) und Mantelschicht (*M*) und einen Randschleier (*R*) erkennen läßt, bildet hier die innere Wand der oben erwähnten tiefen Furche. Auf dem Grunde dieser Furche geht die Medullarplatte in eine Strecke prismatischen Epithels (*Ü*) über, an die sich die kubische Epithellamelle anschließt, welche die äußere Wand dieser Furche überzieht. Die oben erwähnte, die äußere Begrenzung dieser Furche bildende Falte (*F*) besteht aus dichtem, die Anlage der Dura (*D*) und der Schädelknochen bildenden embryonalen Bindegewebe. Auf der Höhe der Falte schließt sich an die epitheliale Übergangszone das ektodermale Oberflächenepithel (*E*) an.

Ein anderer, in der Abb. 21 bei starker Vergrößerung wiedergegebener Ausschnitt aus dem in der Abb. 19 A abgebildeten Schnitte soll das Verhalten der Hirnhautanlagen bei dem hier beschriebenen Embryo veranschaulichen. Unmittelbar unter dem ektodermalen Oberflächenepithel (*E*) ist das dichte embryonale Bindegewebe sichtbar, welches die Anlage der Dura (*D*) und der Schädelknochen bildet. Die Gefäße, welche in der Anlage der weichen Hirnhäute liegen und welche in der Norm auf dieser Entwicklungsstufe kleine capillare Gefäßsprossen darstellen (vgl. Abb. 16), bestehen aus sehr weiten, strotzend mit kernhaltigen roten Blutkörperchen gefüllten Räumen (*B*), welche überall von Endothelzellen ausgekleidet werden, deren Wand aber sonst nicht weiter entwickelt ist. Die Scheidewände (*S*) zwischen den einzelnen Gefäßen sind vielfach durchbrochen und zum Teil zugrunde gegangen. Ihre

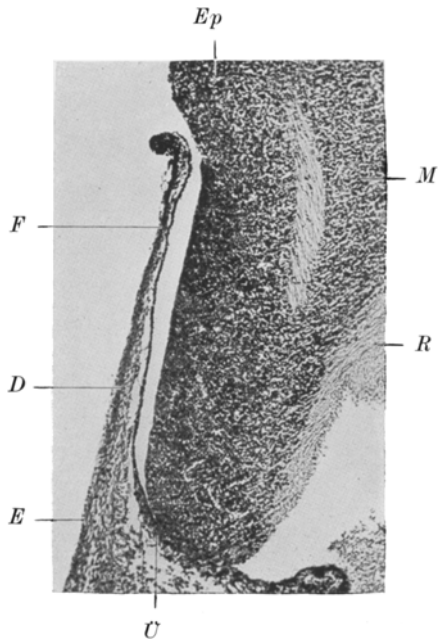


Abb. 20. Menschlicher Embryo von 14 mm Länge mit Spaltbildung des verlängerten Markes. Schnitt durch den seitlichen Rand der Medullarplatte. Vergr. 1 : 120. *D* = Anlage der Dura und der Schädelknochen; *E* = ektodermale Oberflächenepithel; *Ep* = Ependymschichte; *F* = Falte am seitlichen Rande der Medullarplatte; *M* = Mantelschichte; *R* = Randschleier; *Ü* = Übergangszone.

Reste ragen im Schnitte in Gestalt von Spornen (*Sp*) in die Gefäßlichtungen hinein. Diese auffallende Erweiterung und Blutfülle der Gefäße in den Anlagen der weichen Hirnhäute findet sich vornehmlich im Bereiche des Gehirns, in der Anlage der weichen Hirnhäute des Rückenmarkes sind die eben beschriebenen Veränderungen viel weniger deutlich ausgeprägt. Doch soll hier nochmals betont werden, daß auch in allen übrigen Organen des Embryos die Gefäße sehr weit und strotzend mit roten Blutkörperchen gefüllt sind.

*Rabaud* hat genau die Befunde beschrieben, welche er bei der mikroskopischen Untersuchung des Zentralnervensystems von 12 ausgetragenen, mit Anencephalie und Pseudencephalie behafteten Früchten erheben konnte. Er fand — in Über-

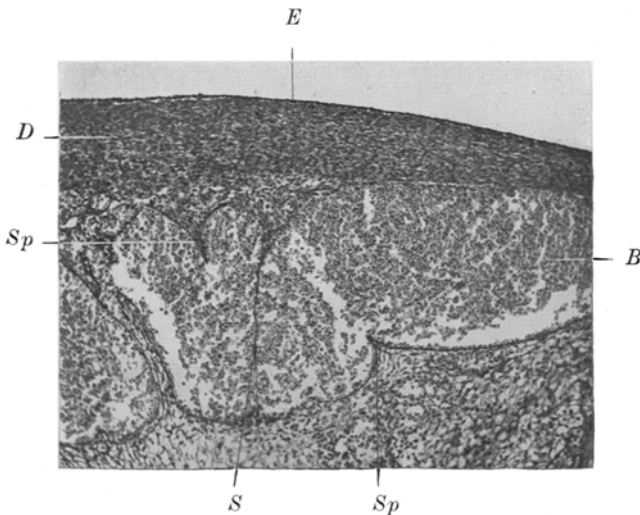


Abb. 21. Menschlicher Embryo von 14 mm Länge mit Spaltbildung des verlängerten Markes. Schnitt durch die Anlagen der Hirnhäute. Vergr. 1 : 120. *B* = Blutgefäß; *D* = Anlage der Dura und der Schädelknochen; *E* = ektodermiales Oberflächenepithel; *S* = Scheidewand zwischen zwei Gefäßen; *Sp* = in die Gefäßlichtung ragender Sporn.

einstimmung mit den Angaben anderer Forscher — im Bereiche des Gehirns und in manchen Fällen auch im kranialen Abschnitte des Rückenmarkes, an Stelle des fast völlig zerstörten Nervengewebes ein sehr gefäßreiches Bindegewebe vor. Weiter caudalwärts ist das Rückenmarksgewebe erhalten, weist aber Blutungen und von außen her einwachsende Blutgefäße auf. Die in den weichen Hirnhäuten des Rückenmarkes gelegenen Gefäße sind sehr stark erweitert und strotzend mit roten Blutkörperchen gefüllt. An einzelnen Stellen glaubt *Rabaud* in den weichen Hirnhäuten entzündliche Einlagerungen nachweisen zu können. Er nimmt daher an, daß die als Anencephalie und Rachischisis bezeichneten Fehlbildungen das Endstadium einer fetalen Meningitis darstellen, welche von den weichen Hirnhäuten auf das Gewebe des normal ausgebildeten Gehirns übergegriffen und zu seiner Zerstörung geführt hat. Das Fehlen der Dura und der Knochen der Schädelkapsel ist nach seiner Anschauung durch ein Übergreifen der Entzündung auf diese Gebilde zu erklären. Die für die Anencephalen kennzeichnende Form des Schädelgrundes und das Klaffen des Wirbelkanales bei der Rachischisis soll dadurch



zustande kommen, daß die bei der fetalen Meningitis auftretenden Krämpfe der Muskulatur auf ein noch wenig widerstandsfähiges Skelett einwirken und daher Verbiegungen der Knochen, bzw. eine gewaltsame Eröffnung des Wirbelkanales zur Folge haben. Obwohl *Rabauds* Anschauungen keine allgemeine Anerkennung gefunden haben, halten einzelne Forscher daran fest, daß entzündliche Veränderungen die Ursache der Anencephalie darstellen. So hat z. B. *Pekelsky* bei 2 Anencephalen eine Verdickung und entzündliche Durchsetzungen der weichen Hirnhäute, in der Rückenmarkssubstanz Rundzellenanhäufungen um die Gefäße gefunden. Er schließt aus diesen Befunden, daß „eine mit ausgedehnten Hämorrhagien einhergehende Entzündung das Zentralnervensystem in der Embryonalperiode betroffen hat“. Diese Entzündung kann in manchen Fällen seiner Ansicht nach zur Ausbildung einer Anencephalie führen. Doch hat auch *Pekelsky* betont, daß eine vollständige Aufklärung über das Zustandekommen der von ihm beschriebenen Veränderungen nur durch die Untersuchung früherer Entwicklungsstufen gewonnen werden kann.

Die Befunde nun, welche bei dem hier beschriebenen Embryo mit einer Spaltbildung des verlängerten Markes an den weichen Hirnhäuten erhoben werden konnten, ähneln außerordentlich dem ersten Stadium der von *Rabaud* am Rückenmarke ausgetragener Anencephalen beobachteten „fetalen Meningitis“, welche dadurch gekennzeichnet ist, daß die Gefäße der weichen Hirnhäute sehr stark erweitert und strotzend mit roten Blutkörperchen gefüllt sind. Entzündliche Einlagerungen konnten allerdings in ihnen hier nicht nachgewiesen werden. Diese Veränderungen sind aber in dem oben beschriebenen Falle nicht auf das Zentralnervensystem beschränkt. Es finden sich, allein nicht in so ausgedehntem Maße, auch in allen übrigen Organen des Embryos stark erweiterte und mit Blut gefüllte Gefäße. Dieser Umstand ist schon von *Zingerle* hervorgehoben worden, welcher bereits vor *Rabaud* die auffallende Blutfülle in den weichen Hirnhäuten bei Anencephalen beschrieben, jedoch in anderem Sinne gedeutet hatte. Unter den neueren Forschern hat besonders *Kiyono*, der das Verhalten der endokrinen Organe bei Anencephalen eingehend untersuchte, die auffallende Blutüberfüllung in allen Organen als kennzeichnenden Befund erwähnt. Dieses Verhalten der Gefäße in den anderen Organen des Embryos sowie das Fehlen jener Veränderungen in den weichen Hirnhäuten, welche einen entzündlichen Vorgang kennzeichnen, sprechen dagegen, daß in dem hier beschriebenen Falle eine „fetale Meningitis“ im Sinne *Rabauds* besteht. Die Spaltbildung des verlängerten Markes ist, wie die Tatsache zeigt, daß die Ränder der offenen Medullarplatte unmittelbar in das ektodermale Oberflächenepithel übergehen, nicht auf entzündliche Veränderungen zurückzuführen. Sie beruht vielmehr auf einer in frühen Embryonalstadien einsetzenden Entwicklungsstörung, welche das Offenbleiben der Medullarrinne zur Folge hatte. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß auch die Erweiterung und starke Blutfülle der Gefäße des Embryos auf eine Entwicklungsstörung zurückzuführen ist, welche auf die weichen Hirn-

häute, vielleicht infolge der bereits bestehenden Spaltbildung, in besonderem Ausmaße einwirkte.

### 3. Zusammenfassung und Erörterung der Ergebnisse.

Versuchen wir die wichtigsten Befunde, welche an den in dieser Arbeit geschilderten 5 jungen menschlichen Embryonen mit Spaltbildungen des Medullarrohres erhoben werden konnten, zusammenzufassen, so kann dies etwa in folgender Weise geschehen.

Bei einem sehr gut erhaltenen Embryo von 5 mm größter Länge (Fall 2) besteht im Bereiche des End- und Zwischenhirnes in der dorsalen Mittellinie ein Spalt, dessen rostrales Ende sowohl bezüglich seiner Lage am Zentralnervensystem als auch an der Körperoberfläche durchaus den Lagebeziehungen entspricht, welche bei einem bereits früher beschriebenen (Sternberg 1927) etwas jüngeren Embryo (Fall 1) beobachtet wurden. Durch diese Tatsache wird die Annahme bestätigt, daß dieser Hirnspalt als der in diesem Falle nicht zum Verschlusse gekommene vordere Neuroporus anzusehen ist. Die Wand dieses Embryos weist im Bereiche des Vorderhirns zahlreiche, mehr oder weniger tief eindringende trichterförmige Einstülpungen auf, in welchen embryonale Bindegewebszellen und kleine Gefäßsprossen liegen. Am Grunde mancher dieser Einstülpungen, welche bis zur Kammerlichtung vordringen, sind die Zellkerne der Hirnwand pyknotisch.

Bei einem schlecht erhaltenen Embryo von 10 mm größter Länge (Fall 3) besteht eine Spaltbildung des hinteren Rautenhirnabschnittes. Der vordere Abschnitt des Rautenhirns mit dem Ganglion nervi trigemini, das Mittelhirn und das Vorderhirn fehlen völlig, ebenso die entsprechenden mesodermalen und ektodermalen Anteile der Kopfanlage, so daß der Unterkiefer und die Zungenanlage teilweise freiliegen. In diesem Falle besteht somit eine Vergesellschaftung einer Spaltbildung mit einem ausgedehnten Defekte der vorderen Hirnabschnitte, wie er bei der sogenannten Triocephalie beschrieben wurde.

Bei 2 menschlichen Embryonen von 12,5 bzw. 14 mm größter Länge (Fall 4 und 5) besteht eine Spaltbildung des verlängerten Markes. Bei dem jüngeren, im übrigen ausgezeichnet erhaltenen Embryo sind in den oberflächlichen Schichten der Medullarplatte Quellungserscheinungen und pyknotische Veränderungen der Zellkerne nachweisbar. Bei dem älteren Embryo sind die Gefäße in allen Organen, besonders aber in den Anlagen der weichen Hirnhäute stark erweitert und strotzend mit roten Blutkörperchen gefüllt. Bei den 3 zuletzt erwähnten Fällen konnte ein direkter Übergang der offenen Medullarplatte in das ektodermale Oberflächenepithel nachgewiesen werden.

Im folgenden sollen nun die Schlußfolgerungen erörtert werden, welche sich aus den hier beschriebenen und aus den in der Einleitung

aus dem Schrifttum zusammengestellten Fällen von Spaltbildungen des Medullarrohres bei jungen menschlichen Embryonen für die noch vielfach ungeklärte und umstrittene Frage nach der Entstehung und Ursache gewisser Formen der Anencephalie und der Rachischisis ergeben. Die bisherigen Erklärungsversuche für die Entstehung dieser Mißbildungen leiden meist darunter, daß sie für die Entstehung aller so sehr untereinander verschiedenen Formen eine einheitliche Deutung geben wollen, obwohl sich diese verschiedenen Formen wahrscheinlich auf sehr verschiedener Grundlage ausbilden.

In der Einteilung und Benennung der verschiedenen Formen der Anencephalie und Rachischisis herrscht Unklarheit. Dies beruht darauf, daß historisch ehrwürdige Bezeichnungen, wie *Spina bifida*, beibehalten, aber mit einer neuen Bedeutung versehen wurden und daß fast jeder Forscher, welcher sich mit der genauen Untersuchung dieser Fehlbildungen befaßte, versucht hat, die mannigfachen Formen dieser Fehlbildungen nach einem neuen Gesichtspunkte zu ordnen und mit neu erfundenen Namen zu belegen. *Ernst*, welcher die Fehlbildungen des Zentralnervensystems in der von *Schwalbe* herausgegebenen „Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere“ zusammenfassend bearbeitet hat, unterscheidet bei den Fehlbildungen des Rückenmarkes die Rachischisis von der *Spina bifida*. Die zuerst erwähnte Gruppe von Fehlbildungen sei dadurch gekennzeichnet, daß die offene Medullarplatte freiliegt und daß der Zentralkanal in einem vorderen und hinteren Polgrübchen an der Körperoberfläche mündet. Als *Spina bifida* bezeichnet *Ernst* jene Fehlbildungen, bei welchen eine geschwulstartige Vorbuchtung des Rückenmarkes oder seiner Häute mit einer Spaltbildung der Wirbelsäule vergesellschaftet ist. Rechnet man die sogenannte Myelocoele, bei welcher die offene Medullarplatte durch eine ventral von ihr befindliche Flüssigkeitsansammlung vorgewölbt wird, ebenfalls zu der von *Ernst* aufgestellten Gruppe der Rachischisis, so wäre damit eine Einteilung getroffen, welche ein vom entwicklungsgeschichtlichen Standpunkte außerordentlich wichtiges Merkmal — die offene Medullarplatte mit der Ausmündung des Zentralkanales an der Körperoberfläche — berücksichtigt. Diesen Fehlbildungen des Rückenmarkes wären dann alle anderen, bei welchen ein durchaus geschlossenes Medullarrohr besteht, gegenüberzustellen. Eine ähnliche Einteilung hat bereits *Recklinghausen*, welcher als erster die Spaltbildungen des Rückenmarkes und der Wirbelsäule auch mikroskopisch eingehend untersuchte, vorgenommen. Auch *Kermauner*, welcher die Mißbildungen des Rumpfes, ebenfalls in dem Schwalbeschen Handbuche, bearbeitete, hat sich in diesem Punkte nicht der von *Ernst* getroffenen Einteilung angeschlossen.

Die Fehlbildungen des Schädels werden von *Ernst* in Anschluß an *Geoffroy St. Hilaire* je nach dem Vorhandensein des Foramen occipitale

magnum in Holoakranier und Meroakranier unterschieden. Mißbildungen, bei welchen die histologische Untersuchung noch Reste einer ausgebildeten Großhirnrinde in der Area cerebrovasculosa erkennen läßt, werden von *Ernst* als Pseudencephalie, solche, bei denen dies nicht der Fall ist, als Anencephalie bezeichnet. Würde man die oben für die Spaltbildungen des Rückenmarkes und der Wirbelsäule durchgeführte Einteilung auch auf die Fehlbildungen des Gehirns und der Schädelkapsel anwenden, so müßte man jene, nach den im Schrifttume auffindbaren, allerdings oft recht unvollständigen Angaben selteneren Fälle von Anencephalie, bei welchen der Zentralkanal in einem Grübchen inmitten der offenen Medullarplatte an der Körperoberfläche mündet, von allen übrigen Fällen trennen, bei welchen diese Mündung nicht nachweisbar ist, vielmehr im Inneren des Hirnrestes ein geschlossenes Ventrikelsystem besteht. Die zuerst erwähnte Gruppe von Hirnmißbildungen wäre mit den Fällen von Rachischisis und Myelocoele nach der Ernstschen Einteilung zusammenzufassen und allein als *Spaltbildung des Medullarrohres* zu bezeichnen.

Es wird heute, im Gegensatz zu der älteren, auf *Förster* zurückgehenden Anschauung, daß die Spaltbildungen des Medullarrohres auf einer in frühen Entwicklungsstufen einsetzenden, die dorsale Wand des Medullarrohres sprengenden Flüssigkeitsansammlung im Zentralkanal beruhen, wohl allgemein angenommen, daß die formale Entstehung dieser Fehlbildungen auf eine Entwicklungshemmung zurückzuführen ist, welche vor dem Verschlusse der Medullarrinne zum Medullarrohre einsetzt. Über die Ursachen dieser Entwicklungshemmung sind zahlreiche Theorien aufgestellt worden. So nahm *Darvete* als Grundlage dieser Entwicklungshemmung Verwachsungen mit dem Amnion oder eine abnorme Enge des Amnion an. *Lebedeff* sah die Ursache in abnormen Krümmungen des embryonalen Körpers, welche das Medullarrohr durch abnorme Spannungsverhältnisse an seinem Verschlusse hinderten. Unter den bisher beschriebenen und hier in der Einleitung zusammengestellten Fällen von Spaltbildungen des Medullarrohres bei sehr jungen menschlichen Embryonen konnte in keinem Falle eine Verwachsung mit dem Amnion oder eine abnorme Enge des Amnion festgestellt werden. Dagegen sind in einzelnen Fällen abnorme Krümmungen des Körpers beschrieben worden, welche im Sinne der *Lebedeffs*chen Annahme gedeutet werden könnten. Auch die auffallende Übereinstimmung der Lage der Spaltbildung im verlängerten Marke, somit in der Höhe der Nackenkrümmung, bei den 2 letzten hier beschriebenen Embryonen spricht anscheinend für diese Annahme. Es muß jedoch betont werden, daß die Körperform der meisten jungen menschlichen Embryonen mit Spaltbildungen des Medullarrohres durchaus der Norm entspricht und daß die zur Spaltbildung führende Entwicklungshemmung bei den zwei in dieser Arbeit

beschriebenen Fällen jedenfalls in einem Zeitpunkte eingesetzt haben muß, in welchem eine Nackenkrümmung noch nicht ausgebildet war. Wir sind daher durchaus berechtigt, uns der Anschauung von *Ernst* anzuschließen, daß solche Befunde, wie sie *Dareste* und *Lebedeff* als die Ursache der Spaltbildungen angesehen haben, nur in wenigen Fällen nachzuweisen, daher nicht als Ursachen der Spaltbildungen anzusehen, sondern nur als begleitende Mißbildungen aufzufassen sind. *Ernst* nimmt mit Recht an, daß die Entwicklungshemmung auf einer inneren, im Keime selbst gelegenen Ursache beruht.

Wie aus den in der Einleitung zusammengestellten Fällen hervorgeht, entspricht der feinere Aufbau der Medullarplatte in frühen Entwicklungsstufen von Spaltbildungen des Medullarrohres völlig der Norm. Erst bei mißbildeten Embryonen des 2. Monates, von mehr als 16 mm Länge, bei den Fällen von *Mall*, *Cull*, *Frazer*, *Böhmig*, *Vries* und *Spanner*, sind an der offenen Medullarplatte verschiedene abnorme Befunde festzustellen, welche einerseits in Wucherungsvorgängen des Ependyms der Großhirnhälften bzw. der ganzen Hirnplatte, andererseits in Rückbildungsvorgängen bestehen. In einem Falle führten sie zum Ersatz der Medullarplatte des Rückenmarkes durch embryonales Bindegewebe, in 3 anderen zum vollständigen Verschwinden des Rückenmarkes bzw. des Gehirnes. Die Befunde, welche an der Medullarplatte der hier beschriebenen Embryonen erhoben werden konnten, können wegen des mangelhaften Erhaltungszustandes von 3 Fällen nur bei 2 Embryonen mit Sicherheit verwertet werden. Bei dem einen, 5 mm langen Embryo (Fall 2) zeigt die Hirnwand im Bereiche der Spaltbildung zahlreiche trichterförmige Einstülpungen, in welche embryonale Bindegewebszellen und Gefäßsprossen einwuchern. Bei dem 12,5 mm langen Embryo (Fall 4) sind die oberflächlichen Schichten der Medullarplatte gequollen, ihre Zellkerne pyknotisch. Wie aus diesen Befunden hervorgeht, finden sich bei Embryonen mit Spaltbildungen des Medullarrohres zum Teil bereits in sehr frühen Entwicklungsstufen, jedenfalls aber etwa von der Mitte des 2. Monats an, in den offen gebliebenen Teilen des Zentralnervensystems Rückbildungs- und Zerstörungsvorgänge, welche wahrscheinlich zum Untergange des nervösen Gewebes und zur Ausbildung der im wesentlichen aus gefäßreichem Bindegewebe bestehenden Area medullo vasculosa, bzw. cerebrovasculosa führen. Über die Ursachen, welche diese Rückbildungs- und Zerstörungsvorgänge veranlassen, sind verschiedene Meinungen geäußert worden. *Rabaud* hat, allerdings ohne junge Entwicklungsstufen untersucht zu haben, die Entstehung der Spaltbildungen überhaupt auf eine fetale Entzündung der weichen Hirnhäute zurückgeführt, welche auf das Gewebe des Zentralnervensystems übergreift. Obwohl bei einem der hier beschriebenen Embryonen (Fall 5) Befunde an den Anlagen der weichen Hirnhäute erhoben werden konnten,

welche in manchen Beziehungen den von diesem Forscher beobachteten ähneln, muß dennoch betont werden, daß weder in diesem noch in allen anderen Fällen von Spaltbildungen des Medullarrohres bei jungen menschlichen Embryonen ein Anhaltspunkt für entzündliche Veränderungen der Medullarplatte gefunden werden konnte. *Neumann* und neuerdings *Böhmig* haben angenommen, daß die offene Medullarplatte durch die Einwirkung der Amnionflüssigkeit geschädigt wird. Die hier bei Fall 2 und 4 beschriebenen Befunde, vor allem die bei letzterem festgestellte Quellung in den oberflächlichen Schichten der Medullarplatte, legen die Annahme nahe, daß in manchen Fällen in der Tat die Amnionflüssigkeit schädigend auf die offen gebliebenen Teile der Medullarplatte einwirkt. Andere Forscher, wie z. B. *Spanner*, sahen die Ursache der Rückbildungsvorgänge in abnormen Druckverhältnissen, welchen das Gehirn bei den Spaltbildungen ausgesetzt sei. Im Sinne dieser Anschauung könnte die Tatsache verwertet werden, daß das Gehirngewebe, welches als Inhalt von Hirnbrüchen zweifellos abnormen Druckverhältnissen ausgesetzt ist, in vielen Fällen durch ein sehr gefäßreiches, nur geringe Reste von nervösem Gewebe enthaltendes Bindegewebe ersetzt ist, somit in seinem feineren Aufbau in hohem Maße der Area medullo-, bzw. cerebrovasculosa ähnelt (*Ernst*). Es wäre also anzunehmen, daß verschiedene Schädigungen, welche die offene Medullarplatte treffen, den Untergang des nervösen Gewebes und eine Wucherung des embryonalen Bindegewebes und der Gefäße zur Folge haben können. Auf diese Weise käme der eigenartige Aufbau der Area medullo- oder cerebrovasculosa zustande. In manchen Fällen würde jedoch die offene Medullarplatte vollständig zugrunde gehen, so daß eine vollständige Amyelie, wie sie unter anderen *Leonowa* beobachtet hat, entsteht. Für die Tatsache, daß eine so hochgradige Zerstörung des Zentralnervensystems ohne Schädigung der Frucht eintreten kann, hat bereits *Rabaud* eine Erklärung gegeben, indem er auf die fast parasitären Lebensbedingungen der Frucht im Mutterleibe hingewiesen hat.

Bei jenen Fehlbildungen des Zentralnervensystems, welche hier als *Spaltbildungen des Medullarrohres* zusammengefaßt wurden, wäre somit anzunehmen, daß in einem sehr frühen, noch vor dem Verschlusse des Medullarrohres gelegenen Zeitpunkte eine Entwicklungshemmung eingesetzt hat, welche das Offenbleiben der Medullarrinne veranlaßte. In einem späteren Zeitpunkte, welcher vielleicht in der Mehrzahl der Fälle erst im 2. Monat anzusetzen ist, würden in allen Fällen von Spaltbildungen im Gewebe der offenen Medullarplatte jene Veränderungen einsetzen, welche später zur Ausbildung der sogenannten Area medullo- oder cerebrovasculosa führen, in manchen Fällen jedoch den vollständigen Untergang der Medullarplatte zur Folge haben. Die Fehlbildungen, welche sich bei solchen Früchten am Skelette finden, das Offenbleiben

der Wirbelbögen und der Mangel der Schädelkapselknochen, lassen sich damit erklären, daß infolge des Unterganges des Rückenmarkes oder des Gehirns auch die angrenzenden, in ihrer Entwicklung vom Zentralnervensystem abhängigen Knochenanlagen nicht zur normalen Ausbildung gelangten. Die Voraussetzung für diese Erklärungsart bildet die Annahme, daß die Ausbildung der Wirbelbögen und der Schädelkapselknochen vom Rückenmarke bzw. vom Gehirn in ähnlicher Weise abhängig ist, wie die Ausbildung der knorpeligen und knöchernen Labyrinthkapsel von der Entwicklung des inneren Ohres (*Sternberg* 1924).

Bei den anderen Fehlbildungen des Zentralnervensystems, den Fällen von *Spina bifida* und bei den meisten *Anencephalen* ist eine Ausmündung des Zentralkanals bzw. der Hirnkammern an der Körperoberfläche nicht nachweisbar. Das Gewebe des Zentralnervensystems ist aber in derselben Weise verändert, wie bei den Spaltbildungen des Medullarrohres. Auch am Skelett sind die gleichen oder ähnlichen Fehlbildungen wie bei den eben besprochenen Fällen vorhanden. Man kann sich kaum vorstellen, daß bei diesen Fehlbildungen ursprünglich eine Spaltbildung des Medullarrohres bestand, welche sich später wieder schloß. Die meisten Forscher nehmen daher an, daß der Verschluß des Medullarrohres in diesen Fällen überall in normaler Weise zustande kam. Es bereitet jedoch erhebliche Schwierigkeiten, eine Erklärung für das Zustandekommen der Gewebsveränderungen am Zentralnervensystem und für die Ausbildung der Skelettmißbildungen zu geben. Deshalb haben manche Forscher gerade für die Deutung dieser Fälle wieder die alte, von *Förster* stammende Theorie der fetalen Hydromyelia bzw. des fetalen Hydrocephalus herangezogen, welche für die Erklärung der eigentlichen Spaltbildungen des Medullarrohres nicht mehr angewendet wurde. Nach dieser Annahme würde eine meist auf eine umschriebene Stelle des Zentralkanals beschränkte Flüssigkeitsansammlung das Medullarrohr zu einem cystischen Sacke ausdehnen und dadurch sowohl die normale Differenzierung seiner Wand als auch die normale Ausbildung der Wirbelbögen bzw. der Schädelkapsel verhindern. Eine, allerdings von keinem Forscher ausgesprochene Voraussetzung für diese Annahme ist jedenfalls, daß solche umschriebene Flüssigkeitsansammlungen im Zentralkanal infolge von Verwachsungen zustande kommen können, welche diesen kranial- und caudalwärts, wenigstens zeitweise, verschließen. Ein Vorgang, welcher eine gewisse Ähnlichkeit mit der hier angenommenen Bildungsweise dieser Fehlbildungen hat, wurde von *Schumacher* bei der Bildung des sogenannten sekundären hinteren Neuroporus am caudalen Rückenmarksende von normalen Hühnerembryonen beobachtet. Das einzige Objekt, welches als junge Entwicklungsstufe solcher Fehlbildungen aufgefaßt werden könnte, ist der in der Einleitung erwähnte, von *Fischel* beschriebene 10 mm lange menschliche Embryo.

Die Medullarwülste weichen hier an einer Stelle in der dorsalen Mittellinie auseinander, die dünne dorsale Decke des Rückenmarkkanals liegt dem Ektoderm unmittelbar an und fehlt stellenweise gänzlich. Ähnliche Befunde können, wie ein Vergleich der mir von Prof. *Fischel* zur Verfügung gestellten Schnittreihe dieses Embryo mit einigen in der Sammlung des embryologischen Institutes befindlichen Embryonen zeigt, auch bei äußerlich anscheinend völlig normalen Embryonen beobachtet werden. Das Medullarrohr zeigt bei diesen Fällen in der dorsalen Mittellinie einen von scharfen Rändern begrenzten Spalt, welcher nur von dem an dieser Stelle etwas aufgesplitterten embryonalen Bindegewebe und vom Ektoderm nach außen abgeschlossen ist. Obwohl der Erhaltungszustand der eben erwähnten Embryonen im allgemeinen sehr gut ist, kann doch nie mit Sicherheit ausgeschlossen werden, ob nicht in diesen Fällen ein Platzen des Medullarrohres infolge nicht genügend schonender Behandlung des Embryos vor der meist nicht in unserem Institute vorgenommenen Fixierung erfolgte. Es soll daher hier auf diese Fälle nicht näher eingegangen werden. Selbst wenn übrigens bei diesen Embryonen kein Kunstprodukt vorläge, wäre es dennoch — mangels geeigneter Zwischenstufen — unmöglich zu entscheiden, ob es sich bei ihnen tatsächlich um frühe Entwicklungsstufen der eben erwähnten Fehlbildungen handelt.

Unserer Meinung nach muß man zur Erklärung der Entstehung der Fälle von *Spina bifida* und der *Anencephalen mit geschlossenem Kammer-system* annehmen, daß das ursprünglich normal ausgebildete, allenthalben geschlossene Zentralnervensystem später aus irgendeinem Grunde von Rückbildungs- und Zerstörungsvorgängen betroffen wurde, wie sie bei den Spaltbildungen des Medullarrohres infolge des Offenbleibens der Medullarplatte regelmäßig eintreten. Die teratogenetische Terminationsperiode, d. h. der Zeitpunkt, in welchem diese Schädigung spätestens eintritt, wäre im 2. Monat anzusetzen. Denn durch eine in diesem Zeitpunkte einsetzende Rückbildung oder Zerstörung des Zentralnervensystems können auf die Knochenanlagen noch jene Hemmungen einwirken, welche die Entstehung der für die *Spina bifida* bzw. die *Anencephalie* kennzeichnenden Skelettmißbildungen, das Offenbleiben der Wirbelbogen oder den Mangel der Knochen der Schädelkapsel, zur Folge haben.

#### Schrifttum.

*Bartelmez und Evans*, Development of the human embryo during the period of somite formation, including embryos with 2 to 16 pairs of somites. *Carnegie Contributions to embryology* **17** (1926). — *Bertacchini*, Alcune considerazioni su un embrione umano emicefalo con „spina bifida“. *Internat. Mschr. f. Anat. u. Phys.* **16** (1899). — *Böhmig*, Über das Primordialcranium eines menschlichen



Embryo aus dem 2. Monat mit Kraniorachischisis. *Z. Anat.* **65** (1922). — *Bremer*, Description of a 4 mm human embryo. *Amer. J. Anat.* **5** (1906). — *Bujard*, Remarques sur le mécanisme du modelage des embryons humains, courbes embryotectoniques. Roux' anat. u. entw. Monogr. **1914**, H. 3. — *Bujard*, Description d'un embryon humain (Eternod-Delaf.) de 20 somites, avec flexion dorsale. *Internat. Mschr. f. Anat. u. Phys.* **31** (1915). — *Cull*, Spina bifida with associated disturbances in human embryo 17 mm long. *Bull. Hopkins Hosp.* **30** (1919). — *Dandy*, A human embryo with seven pairs of somites, measuring about 2 mm in length. *Amer. J. Anat.* **10** (1910). — *Dareste*, Recherches sur la production des monstruosités. 1891. — *Ernst*, Mißbildungen des Zentralnervensystems. In *Schwalbes Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere*. 1909. — *Fischel*, Über Anomalien des zentralen Nervensystems bei jungen menschlichen Embryonen. *Beitr. path. Anat.* **41** (1907). — *Förster*, Mißbildungen des Menschen. 2. Aufl. 1865. — *Frazer*, Report on an anencephalic embryo. *J. of Anat.* **56** (1921). — *Groth*, Ein Fall von Anencephalie mit Rachischisis bei einem 14 mm langen, menschlichen Embryo, rekonstruktiv untersucht. *Z. mikr.-anat. Forschg* **14** (1928). — *Holmdahl*, Die erste Entwicklung des Körpers bei Vögeln und Säugetieren usw. *Gegenbauers Jb.* **54** (1925) und **55** (1926). — *Hochstetter*, Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Gehirns, I. Teil, **1919**. — *Ingalls*, Embryonic myeloschisis. *Anat. Rec.* **21** (1921). — *Jacoby*, Über sehr frühzeitige Störungen in der Entwicklung des Zentralnervensystems. *Virchows Arch.* **147** (1897). — *Janošik*, Zwei junge menschliche Embryonen. *Arch. mikrosk. Anat.* **30** (1887). — *Kiyono*, Die pathologische Anatomie der endokrinen Organe bei Anencephalie. *Virchows Arch.* **257** (1925). — *Kermauner*, Mißbildungen des Rumpfes, in *Schwalbes Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere*. 1909. — *Klebs*, zit. nach *Muscatello*, Über die angeborenen Spalten des Schädels und der Wirbelsäule. *Arch. klin. Chir.* **47** (1894). — *Kohn*, Anencephalie und Nebennieren. *Arch. Entw.-mechan.* **102** (1924). — *Lebedeff*, Über die Entstehung der Anencephalie und Spina bifida bei Vögeln und Menschen. *Virchows Arch.* **86** (1881). — *Leonova*, Anencephalie mit totaler Amyelie. *Arch. Anat. u. Physiol., Anat. Abt.* **1890**. — *Mall und Meyer*, Studies on abortuses, a survey of pathologic ova in the Carnegie embryological collection. *Carnegie contrib. to embryology* **12** (1921). — *Meyer*, Nebennieren bei Anencephalie. *Virchows Arch.* **210** (1912). — *Naegeli*, Eine neue mit Cyclopie vergesellschaftete Mißbildung des Zentralnervensystems. *Arch. Entw.-mechan.* **5** (1897). — *Neumann*, Die subcutane Myelomeningocoele, eine häufige Form der Spina bifida. *Virchows Arch.* **176** (1904). — *Nilsson*, Die Segmentierung des Gehirns bei Menschenembryonen. *Z. mikrosk.-anat. Forschg* **7** (1926). — *Pekelsky*, Zur Pathologie der Anencephalie. *Arb. neur. Inst. Wien* **23** (1921). — *Politzer und Steiner*, Prosopthalmie und Encephaloschisis. *Arch. Entw.-mechan.* **107** (1926). — *Politzer und Sternberg*, Ein mißbildeter menschlicher Embryo der 4. Woche. *Frankf. Z. Path.* **37** (1929). — *Rabaud*, Recherches embryologiques sur les cyclocéphaliens. *J. de l'anat.* **38** (1902). — Pathogénie de la pseudocéphalie et de l'anencéphalie. Meningite fétale. Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière 1905. — *Recklinghausen*, Untersuchungen über die Spina bifida. *Virchows Arch.* **105** (1886). — *Schumacher*, Über Bildungs- und Rückbildungsvorgänge am Schwanzende des Medullarrohres bei älteren Hühnerembryonen mit besonderer Berücksichtigung des Auftretens eines „sekundären hinteren Neuporus“. *Z. mikrosk.-anat. Forschg* **13** (1928). — *Spanner*, Untersuchungen zur Genese der Rachischisis anterior und posterior, mit Berücksichtigung der Kraniorachischisis. *Z. Anat.* **85** (1928). — *Sternberg*, Über Transplantation des Ohrbläschens bei Froschlarven. *Arch. Entw.-mechan.* **103** (1924). — Beiträge zur Kenntnis des vorderen Neuporus beim Menschen. *Z. Anat.* **82** (1927). — *Thompson*,

Description of a human embryo of twenty-three paired somites. *J. of Anat.* **41** (1907). — *Tourneux und Martin*, Contribution à l'histoire du spina bifida. *J. de l'anat.* **17** (1881). — *Voigt*, Spina bifida cervicalis et lumbalis mit Diastematomyelie und ausgedehnter atypischer Knorpel-(Knochen-)Bildung. *Anat. H.* **30** (1906). — *De Vries*, Description of a young human anencephalic and amyelic embryo. *Anat. Rec.* **36** (1927). — *Wilson*, Observations upon young human embryos. *J. of Anat.* **48** (1914). — *Wrete*, Ein Fall von Encephalomyelosis totalis bei einem menschlichen Embryo in der 7. Woche der Schwangerschaft. *Z. mikrosk.-anat. Forschg* **1** (1924). — *Zingerle*, Über Störungen der Anlage des Zentralnervensystems auf Grund von Untersuchungen an Gehirn- und Rückenmarksmißbildungen. *Arch. Entw.mechan.* **14** (1902).

---