

Aus der Prov. Heil- und Pflegeanstalt Bonn  
(stellv. Direktor: Prov. Ob.-Med.-Rat Dr. GELLER).

## Zur Pathogenese der Anencephalie

(auf Grund der Untersuchung eines Akardius und seines Paarlings).

Von

Prof. Dr. FR. PANSE und Dr. J. GIERLICH,  
Prov. Ob.-Med.-Rat Prov. Med.-Rat.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. Januar 1948.)

Unserer Sammlung neugeborener menschlicher Zwillingssfrüchte, die wir bereits hinsichtlich des Hirnvergleichs<sup>23</sup> und eines Falles mit konkordanter Bauchspalte<sup>24</sup> ausgewertet haben, entnehmen wir einen weiteren Mißbildungsfall bei eineiigen Zwillingen, der besonderes Interesse verdient. Er ist, wie schon die Beobachtung mit konkordanter Bauchspalte (eineiige Zwillinge), geeignet, ein Licht auf die pathogenetischen Vorgänge beim Zustandekommen von Mißbildungen zu werfen. Den Anlaß zur Bearbeitung gab uns zunächst die *Anencephalie* des einen der Paarlinge. Doch erwies sich, daß dieser Teil des Mißbildungskomplexes nur in engem Zusammenhang mit den übrigen schweren Anlagedefekten *beider* Paarlinge betrachtet und einer pathogenetischen Deutung zugeführt werden kann. Dabei ist von besonderer Bedeutung, daß der *anencephale* Paarling ein *Akardius* ist\*.

*Fall* (Präparat 1 unserer Sammlung). Die 30jährige Mutter der Oktober 1937 geborenen Zwillinge war Erstgebärende und hat inzwischen nicht wieder konzipiert. Sie ist selbst Zwilling; ihre Zwillingsschwester hat nach der Schilderung eine stark abweichende Haarfarbe und ist ihr auch sonst unähnlich (also sehr wahrscheinlich zweieiige Zwillinge). Persönliche Untersuchung war aus äußeren Gründen nicht möglich, zumal der Mutter unserer Zwillingssfrüchte deren schwere Mißbildung verschwiegen worden war. Es gelang uns lediglich über den Ehemann, die Hebamme und den Arzt zu ermitteln, daß noch mehrere Zwillingsgeburten in der Familie der Mutter vorgekommen sind, und zwar dreimal bei Seitenverwandten der Mutter unserer Zwillingsmutter. Zwei dieser Zwillingspaare sind kurz nach der Geburt verstorben. Über deren Eiigkeit und über Mißbildungen bei ihnen und sonstigen Blutsverwandten ist nichts bekannt. Das dritte Zwillingspaar war sicher nicht mißbildet, gleichgeschlechtig. Doch läßt sich die Eiigkeit auch hier nicht mehr feststellen, da ein Paarling jung verstorben ist.

In der Familie des Vaters sind weder Mißbildungen noch sonstige Erb leiden bekannt; auch Zwillinge sind in dieser nicht vorgekommen. Der Vater selbst (Polizeibeamter), 30 Jahre alt, ist gesund.

\* Wir erhielten das Präparat auf Grund eines Hinweises des damaligen Leiters des Gesundheitsamtes Siegburg, Herrn Obermedizinalrat Dr. BANG, dem auch an dieser Stelle nochmals gedankt sei.

Gegen Ende der Schwangerschaft stellte die Hebamme fest, daß an der rechten Seite der Gebärmutter ein dickes, solides „Türmchen“ aufsaß. Sie sah deshalb einen komplizierten Geburtsverlauf voraus und veranlaßte die Hinzuziehung eines Arztes, der den abnormen Befund bestätigte.

Nach einmaligem Blasensprung mit sehr reichlichem Fruchtwasser wurde zunächst ein lebender Paarling (I) in Schädellage geboren. Er starb am Tage nach der Geburt.

Einige Minuten nach der ersten erfolgte die Geburt der zweiten, toten, schwer mißbildeten Frucht mit vorausgehendem Steiß (Paarling II). Bei jetzt einsetzender schwerer Blutung mußte die Placenta stückweise manuell entfernt werden. Sie saß nach Feststellung des Arztes in einem rechts vorhandenen *Uterushorn*. Der Arzt vermutete wegen des einmaligen Blasensprungs und des zusammenhängenden Sitzes der Placenta Eineiigkeit.

*Geschlecht der Zwillinge* ♂♂. *Blutgruppen* wegen bereits eingesetzter Fäulniserscheinungen (Paarling I mußte exhumiert werden) nicht mehr feststellbar. *Körperlänge*: I 33,3 cm, II 20 cm. *Gewicht*: I 1195 g, II 390 g. *Reifemonat*: 7. *Reifegrad* nicht exakt vergleichbar.

### *Sektionsprotokoll.*

Da es sich um das erste überraschend anfallende Präparat unserer Sammlung handelte, wurde das Protokoll, besonders in anthropologischer Hinsicht, noch nicht in dem systematischen Aufbau angelegt, wie dies bei den späteren Fällen geschah.

Leider wurden infolge Versehens des Personals die zur histologischen Untersuchung asservierten Organe beseitigt, so daß die an sich naturgemäß sehr wünschenswerte und wichtige Ergänzung des Protokolls durch histologische Untersuchung nicht mehr möglich ist. Wir möchten dennoch auf die Mitteilung des sehr eigenartigen Falles nicht verzichten, zumal die vorhandenen Unterlagen zur Kennzeichnung der für die Beurteilung wesentlichen Befunde voll ausreichen.

## **Paarling I.**

### *A. Äußere Besichtigung.*

Äußerlich wohlgebildeter und gut proportionierter Fetus. Auf dem behaarten Kopf bis zu 0,6 cm lange dunkelblonde Haare. Am Hinterkopf Geburtsgeschwulst. Fontanelle weit offen. Augen geschlossen. Farbe der Regenbogenhaut wegen Corneatrübung nicht erkennbar.

Der Körper des Fetus zeigt äußerlich im allgemeinen keine Mißbildungen, die einzelnen Teile sind wohlproportioniert.

Als einziger abnormer Befund ist bei der äußeren Besichtigung feststellbar, daß *das rechte Ohr deutlich kleiner und weniger differenziert* ist als das wohlgebildete linke Ohr. Besonders reduziert ist die Ausbildung des Crus helicis und des vorderen Helixrandes. Der Tragus ist etwas plumper als links, der Lobulus erscheint gegenüber dem linken verkürzt und etwas nach hinten verlagert. *0,4 cm vor dem rechten Tragus finden sich zwei kleine, traubenförmige Gewebshöckerchen* (s. Abb. 1) von etwa 0,3 cm Durchmesser. *1,3 cm nach rechts unten vom rechten Mundwinkel findet sich an der Haut über dem Unterkiefer ein ähnliches polypenartiges Geschwülstchen* von etwa 1 mm Durchmesser.

*Röntgenologisch.* Keine Mißbildungen am Skelet erkennbar.

*B. Innere Besichtigung.*

Die Schädelhöhlen werden nach der Henkelkorbmethode eröffnet. Unter der äußeren Kopfschwarte am Hinterhaupt findet sich eine fünfmarkstückgroße Geburtsgeschwulst. Das knöcherne Schädeldach ist überall unverletzt, die beiden Fontanellen sind häutig verschlossen. Die harte Hirnhaut ist frei von Verletzungen und Blutungen, die Pia zeigt überall eine starke Füllung der Gefäße. Hirnoberflächenbild o. B. Schädelgrundfläche mit Dura unverletzt und ohne Besonderheiten.

Nach Eröffnung der Brusthöhle sinkt die rechte Lunge nur mäßig zurück, die linke Lunge dagegen stark. Die ganze linke Lunge hat ein fleischiges, rotbraunes Aussehen; kleine Stückchen, wie auch die ganze linke Lunge, sinken im Wasser unter. Sie ist nicht beatmet. — Die rechte Lunge zeigt überall deutlich beatmete Lungenbläschen. Lungenschwimmprobe auch an kleinen Teilen positiv. — Zunge wohlgebildet, ebenso der Kehlkopf. Dieser ist frei durchgängig. Seine Schleimhaut ist blaß. Vom Pharynx aus geht hinter dem Kehlkopf die Speiseröhre ab, die 2,2 cm unterhalb des Kehlkopfes blind endet. Die Schleimhaut dieses blinden Speiseröhrenteiles ist blaß, kein fremder Inhalt. — Schilddrüse o. B. — Thymusdrüse an regelrechter Stelle dem Alter entsprechend entwickelt. — Die Luftröhre zeigt blasse Schleimhaut. Annähernd 0,7 cm oberhalb der Bifurkation geht von ihr spitzwinklig, etwas nach links, ein fast 2,5 cm langer Schlauch ab, der in den Magen ausmündet. Er zeigt das typische Aussehen der Speiseröhrenschleimhaut und enthält etwas weißlich milchige, fadenziehende Flüssigkeit. — Das Herz ist wohlgebildet und liegt an regelrechter Stelle. Foramen ovale und Botallischer Gang sind offen. Am Foramen ovale sieht man eine feine häutige Bildung am Rand. — Die übrigen Organe der Brusthöhle zeigen normalen Bau. Auch im Bereich des Magen-Darm-Kanals und des Urogenitalapparates sind Mißbildungen oder sonstige krankhafte Prozesse nicht nachweisbar.



Abb. 1. Paarling I. Konkordant mit Paarling II: Reduktion der rechten Ohrmuschel (hier mit Bildung von Auricularanhängen), Ösophagusatresie und Ösophagotrachealfistel.

## Paarling II.

### A. Äußere Besichtigung.

Schwerst mißbildeter Fetus (s. Abb. 2). Die gesamte kraniale Körperhälfte ist gegenüber der caudalen in der Größenentwicklung und Reifung stark zurückgeblieben, wirkt wie von außen her zusammengepreßt. Demgegenüber sind insbesondere die Beine in Ausmaß und Proportion geradezu massiv entwickelt.



Abb. 2. Paarling II. Schwerst mißbildeter *Akardius* mit *Anencephalie* und bis zum Kreuzbein reichender *Rachischisis*.

Das knöcherne Schädeldach fehlt vollkommen. An seiner Stelle findet sich eine rötliche Masse von Form und Aussehen etwa einer Kastanie, die  $6 \times 7,5$  cm mißt. Die Kopfschwarte reicht an diese Masse heran und läßt am Rande kleine, zarte, bis zu 0,6 cm lange Härchen erkennen. Größte Kopfbreite 4,5 cm.

Etwa 1 cm unterhalb der oberen Grenze der Kopfhaut und je 1 cm von der Mittellinie entfernt befindet sich bds. eine 0,4 cm lange deckelförmige Oberlidanlage mit einigen bis zu 0,2 cm langen hellblonden Wimpern. Unter den Oberlidanlagen fehlen die Bulbi. Es finden sich unter den Lidern bds. kleine, stecknadelkopfgroße Öffnungen, in die die Sonde etwa 0,3 cm tief eindringen kann. Einschnitte ergeben lockeres, faseriges Gewebe.

Etwa 3,8 cm vom oberen Rand der Kopfschwarte entfernt findet sich eine trapezförmige Mundöffnung ohne erkennbare Schleimhautlippen.

Sie mißt an ihrer Grundfläche 2,4 cm. Die obere, ebenfalls etwa waagrechte Kante ist 0,9 cm lang. Die Öffnung klafft in einer Höhe von 0,9 cm.

In der Mundhöhle sieht man unten die Anlage des knöchernen Unterkiefers. Die Zunge liegt auf dem Mundboden. Der Gaumen ist geschlossen. Der Zwischenkiefer fehlt.

Die Nase ist nur als leichte, grob modellierte Vorwölbung erkennbar. Das linke Nasenloch ist angelegt und mit der Sonde durchgängig. An Stelle des rechten findet sich nur eine kurze von rechts oben nach links unten verlaufende Rinne.

Ohrmuschelanlagen sind bds. vorhanden, jedoch ganz undifferenziert, und zwar rechts wesentlich plumper und weniger modelliert als links. Die Anlagen

sitzen sehr tief, in gleicher Höhe wie der untere Teil der Mundspalte. Die äußeren Gehörgänge sind bds. nicht angelegt.

Der rechte Arm fehlt. An seiner Ansatzstelle (eine eigentliche Schulter ist nicht entwickelt) geht die Haut glatt über den Rumpf hinweg. Links findet sich ein plumper Arm, bis zur Handwurzel 3,8 cm lang. Die Hand ist rechtwinklig nach vorn in Supinationsstellung abgebogen. Es sind vier Finger angelegt, die Daumenanlage fehlt.

Ausgehend von der rötlichen Gewebsmasse an Stelle des knöchernen Schädeldaches klappt auch an Hals und Rücken die häutige Bedeckung in 3,2 cm Länge und bis zu 1,9 cm Breite. Es findet sich in diesem Bereich ebenfalls eine rötliche, weiche Masse, die teilweise hervorragt. Die übrige Haut des Rückens bietet keine Besonderheiten. Eine Afteröffnung fehlt.

Das rechte Bein ist 9,3 cm lang; Umfang in Höhe des Knies 9,1 cm, in Höhe der Unterschenkelmitte 7,3 cm. Sehr plump. Fuß in Klumpfußstellung. Großzehe und drei weitere Zehen angelegt, zwischen 2. und 3. Zehe angedeutete Schwimmhautbildung.

Das linke Bein hat vom Damm aus gemessen 10,7 cm Länge. Es ist ebenfalls äußerst plump, hat in Höhe des Knies einen Umfang von 9,8 cm, in Höhe der Unterschenkelmitte noch von 8,5 cm. Auch der linke Fuß steht in Klumpfußstellung. Großzehe, 2. und 3. Zehe sind angelegt, die übrigen fehlen. Nagelanlage an den entwickelten Zehen vorhanden. Zwischen 2. und 3. Zehe angedeutete Schwimmhautbildung.

Eine eigentliche Brustkorbbildung ist nicht erkennbar. Die ganze Rumpfanlage ist in der Längsrichtung sehr stark verkürzt, Brust- und Bauchhöhle sind nicht voneinander zu differenzieren.

In der Mitte der Brust-Bauchgegend befindet sich eine 2 cm lange und 1,4 cm. breite Öffnung, an deren unterem Rand eine etwa 3 cm lange Nabelschnur ist. Aus dieser Öffnung quillt die Leber, der Magen und der größte Teil des Darmtrakts hervor. Am oberen Rand geht die äußere Haut kontinuierlich in den Mittelfellraum bzw. in das Bauchfell über. An den seitlichen und unteren Rändern liegt das Bauchfell in Breite von etwa 0,5 cm frei nach außen.

Die äußeren Geschlechtsteile sind kräftig entwickelt. Der Penis hat 1 cm Länge. Auch das Scrotum ist vorhanden, jedoch befinden sich die Hoden nicht darin. Sie werden später in der Bauchhöhle (nicht im Leistenkanal) liegend gefunden.

*Röntgenologisch.* Hochgradige Mißbildung des Schädels, Mißbildungen und Defekte im oberen Bereich der Wirbelsäule und am Brustkorb, die wegen Überlagerung jedoch nicht im einzelnen zu differenzieren sind. Die rechte obere Extremität fehlt. Links fehlt der Radius und der erste Strahl der Hand. 4. und 5. Metacarpale sind proximalwärts verschmolzen.

### *B. Innere Besichtigung.*

Die unter A beschriebene weiche, an Stelle des knöchernen Schädeldaches befindliche Masse ist überzogen von derber, glatter, glänzend spiegelnder Haut. Über der Kuppe befindet sich eine walnußgroße, mit geronnenen Blutmassen durchsetzte Stelle (hämorrhagische Infarzierung). Beim Einschnitt zeigt sich blutig durchsetztes Hirngewebe (Substantia cerebro-vascularis).

Die derbe umkleidende Haut erweist sich als Dura, die mit der Falx angelegt ist. Beiderseits befinden sich in dem Hirnhautsack zwei pflaumengroße Großhirnanlagen. Wegen beginnender Fäulnis ist nicht mehr zu erkennen, ob von ihnen Hirnnerven ausgehen. In Richtung der Medulla oblongata und der Medulla spinalis sind zahlreiche weiche Nervenfasern feststellbar, die sich bis zum Kreuzbein verfolgen lassen.

Die knöcherne Schädelgrundfläche ist angelegt, doch wenig differenziert. Ein Wirbelkanal ist im kranialen Abschnitt nicht vorhanden. Er ist erst in Höhe des Kreuzbeins feststellbar und hier geschlossen. In ihm befindet sich ein stecknadeldickes Nervenfaserbündel.

Eröffnung der Brust- und Bauchhöhle. Eine eigentliche Bauchhöhle besteht nicht. Man erkennt deutlich eine sichelförmige Zwerchfellanlage. Etwa in Höhe derselben findet sich ein an einen Herzbeutel erinnernder Hohlraum. In diesem liegt ein blaßrötlich aussehendes, derbes Gebilde von Kirschgröße; beim Einschnitt findet sich in diesem kein Hohlraum. Auf dem Schnitt ist deutlich Leberläppchenbau erkennbar.

*Eine Herzanlage ist nicht feststellbar.*

Brusthöhlen sind nicht vorhanden. Lungenanlage fehlt bds.

Eine Nasenhöhle ist vorhanden, steht jedoch mit dem Rachenring nicht in Verbindung.

Der Kehlkopf ist angelegt mit Ringknorpel, Gießbeckenknorpel und Kehldackel. Er ist jedoch nicht durchgängig.

An den Kehlkopf schließt sich unten ein oben geschlossener, 2 cm langer Schlauch an, der Knorpelringe erkennen läßt (Trachea). Dahinter befindet sich ein kurzer *Blindsack*, der dem kranialen Abschnitt der Speiseröhre entspricht. Annähernd 0,5 cm unterhalb des Kehlkopfes geht aus der Trachea nach links ein Schlauch ab, der den typischen Bau der Speiseröhre zeigt. Diese geht in einen voll ausgebildeten Magen über, der etwa 0,5 cm<sup>3</sup> milchig trübe Flüssigkeit enthält.

An der Vorderseite des Magens findet sich ein stecknadelkopfgroßes, gestieltes Gebilde von tiefdunkelroter Farbe (von im Schnitt ganz gleichmäßig roter Gewebszeichnung). Links unten am kleinen Becken findet sich ein kirschgroßes Gebilde, eingebettet in eine bindegewebige Kapsel. Nach Lösung aus dieser Kapsel zeigt dieses Organ eine gleichmäßige dunkelrote Oberfläche.

Die Dickdarmschlingen sind untereinander durch Bindegewebsstränge verbunden. An einer Stelle ist eine Dünndarmschlinge mit der Magenwand verwachsen. Der Blinddarm ist angelegt. In unregelmäßigen Zügen geht von ihm der Dickdarm aus, dessen Sigma ebenfalls durch Gewebsstränge mit der Magenwand verbunden ist. Dünndarm und Dickdarm enthalten eine weißliche, etwas gekörnte, fadenziehende Masse. Der Enddarm ist in seinem unteren Ende fest verschlossen, bis zu 0,5 cm gedehnt und prall mit der weißlichen, griesartigen Masse gefüllt.

Harnblase, Harnleiter, Nieren und Nebennieren konnten nicht aufgefunden werden.

### *Epikrise.*

Die mißbildeten Zwillinge wurden gegen Ende des 7. Monats der ersten und seither einzigen Schwangerschaft einer 30jährigen Frau geboren, die selbst als Mißbildung ein rechtsseitiges Uterushorn hat, möglicherweise einen Uterus bicornis. Die Frau hat eine höchstwahrscheinlich zweieiige Zwillingsschwester. In ihrer weiteren Blutsverwandtschaft sind mehrere, hinsichtlich der Eiigkeit nicht bekannte Zwillingsgeburten vorgekommen. Über weitere Mißbildungen in der Familie der Frau und des körperlich gesunden Ehemannes war nichts in Erfahrung zu bringen.

Der schwer mißbildete Paarling II hat sich wahrscheinlich in einem rechten Nebenhorn des Uterus entwickelt, aus dem auch ein Teil der als einheitlich imponierenden Placenta manuell entfernt werden mußte. Paarling I entwickelte sich im Cavum uteri.

Wegen einmaligen Blasensprungs und zusammenhängender Placenta vermutete der Geburtshelfer *Eineiigkeit*. Diese wurde bestätigt durch den Befund einer Akardie beim Paarling II. Ein Akardius besitzt bekanntlich einen mit dem anderen Zwilling gemeinsamen Blutkreislauf, dessen motorisches Zentrum das Herz dieses anderen Zwillings bildet; die Gefäße verbinden sich in der gemeinsamen Placenta (symmetrische Chorioangiopagen, E. SCHWALBE<sup>27</sup>).

Beide Paarlinge waren lebensunfähig. Paarling II (Akardius) wurde tot geboren, Paarling I starb am Tage nach der Geburt.

Der *akardische Paarling II* weist folgende Mißbildungen auf, von denen nur die wesentlichen hervorgehoben werden: 1. *Anencephalie mit bis zum Kreuzbein reichender Rachischisis*, 2. Fehlen der beiderseitigen Augenanlagen bei angelegten Lidspalten, 3. Mißbildung des äußeren Ohres, 4. Entwicklung des Gesichts nur bis zur „falschen“ medialen Mundspalte, mangelhafte Differenzierung der Nase; Fehlen des Zwischenkiefers, 5. *Ösophagusatresie* und *Ösophagotrachealfistel*; im Zusammenhang damit Fehlen der Lungenanlage, 6. *vollständige Akardie*, 7. Bauchspalte mit Eventration und Atresia ani, 8. Fehlen der rechten Armanlage, 9. Klumphandbildung links mit Radiusdefekt und Fehlen der Daumenanlage, 10. beiderseitige Klumpfußbildung mit rechts 4 (1.—4.) und links 3 (1.—3.) Zehen.

*Paarling I* ist demgegenüber nur geringgradig mißbildet. Er weist lediglich, jedoch *konkordant mit II*, auf: 1. *Reduktion der rechten Ohrmuschelanlage mit Bildung von Höckern aberrierten Gewebes im Bereich der ursprünglichen ersten Kiemenspalte*, 2. *Ösophagusatresie und Ösophagotrachealfistel*.

Die formalgenetische Analyse der multiplen schweren Mißbildungen beim Paarling II deckt die vielfältigen Beziehungen dieser Einzelmißbildungen untereinander auf und führt auch zum Verständnis der beim Paarling I festgestellten geringgradigeren Mißbildungen.

*Anencephalie* (Cranioschisis) und Rachischisis des Paarlings II sind Ausdruck einer frühen und hochgradigen Schließungsstörung der Medullarrinne, die sich spätestens bei einem Keimling von etwa sieben Ursegmenten und höchstens 3,0 mm Länge mit einem teratogenetischen Terminationspunkt um den 21. Entwicklungstag manifestiert hat. Der Befund in unserem Falle entspricht den einschlägigen Literaturerfahrungen. Zur kausalen Genese dieser Entwicklungsstörung werden mechanische Einwirkungen auf den jungen Keimling mit primärer Knickung der Körperachse angegeben (LEBEDEFF<sup>20</sup>, KERMAUNER<sup>16</sup>) und auch andersartige exogene Momente (OSSENKOPP<sup>22</sup>). G. B. GRUBER<sup>11</sup> jedoch weist speziell die frühere Auffassung einer amniogenen Verursachung der Craniorachischisis zurück und rückt diese Mißbildung zur Reihe der endogenen. Bei unserem Paarling II ist eine Druckwirkung

auf die Körperachse in frühem Entwicklungsstadium möglich, da, wie berichtet, die Placenta zum Teil in einem Nebenhorn des Uterus saß und ärztlich angenommen worden war, auch der schwer mißbildete Fetus habe sich in diesem Horn entwickelt. Wir kommen auf diese Frage noch zurück.

*Das Fehlen der beiderseitigen Augenanlage* ist bei Anencephalie nicht obligat, wird jedoch verständlich, wenn man annimmt, daß die Induktion der Augenanlage durch die Anlage des Vorderhirns infolge mangelhafter Entwicklung der Augenbläschen ausblieb (SPEMANN). Es wäre dann auch erklärt, warum sich die Augenlider entwickelten; denn diese sind selbständige Bildungen des Gesichtsektoderms, die der Induktion nicht bedürfen.

*Die Mißbildungen des äußeren Ohres*, die, graduell verschieden, bei *beiden Paarlingen* festzustellen sind, weisen eindeutig auf eine frühe Störung im Bereich der ersten Kiemenspalte hin, aus der die Ohrmuschelgrube und später die Pars cartilaginea des Gehörganges und die Ohrmuschelanlage hervorgehen. Bei II liegen die plumpen Ohrmuschelanlagen, von denen die rechte am wenigsten differenziert ist, tief in Höhe der Mundspalte wie noch beim jungen Keimling, bei I findet sich rechts eine leichte Mikrotie mit mangelhafter Ausbildung des Crus helices und des vorderen Helixrandes. Hinzu kommen drei kleine Auricularanhänge, die ja für solche Schließungsstörungen im Bereich der ersten Kiemenspalte (z. B. bei der Wangenspalte) typisch sind.

*Wir finden also diese Entwicklungsstörung im Bereich der ersten Kiemenspalte konkordant bei beiden Paarlingen*, bei II schwerer und beiderseits, aber überwiegend rechts, bei I leichter und nur rechts.

Die Entwicklung des Gesichts nur bis zur „falschen“ *medialen Mundspalte* ist das Kernsyndrom der Differenzierungsstörung der Nase und des Fehlens des Zwischenkiefers. Es ist offenbar ein etwas früherer embryonaler Zustand dieser Hemmungsmißbildung, wie man sie sonst bei ausgetragenen Früchten findet, festgehalten. Beteiligt sind die vom ersten Kiemenbogen her entwickelten Ober- und Unterkieferfortsätze (besonders die ersteren) und der Stirn- bzw. Nasenfortsatz. Die vom ersten Kiemenbogen ausgehende Entwicklungshemmung steht in formalgenetischem Zusammenhang mit der Mißbildung der Ohren; für die Beteiligung des Nasenfortsatzes müßte man ausbleibende Induktionsvorgänge von lateral oder kranial (Augengegend) her zur Deutung heranziehen.

*Die Ösophagusatresie mit Ösophagotrachealfistel* gehört zu den typischen Mißbildungen (H. E. ANDERS<sup>1</sup>). Der kraniale Abschnitt des Ösophagus endet meist oberhalb der Bifurkation der Trachea mit einem Blindsack oder einem Strang, während der andere Teil des Ösophagus aus der Hinterwand der Trachea hervorgeht, um dann regelrecht über die



Cardia in den Magen einzumünden. *So ist es ganz übereinstimmend auch bei unseren Paarlingen I und II*, nur daß bei II die Mißbildung dieser Partie insofern noch hochgradiger ist, als die Kehlkopf-Trachea-Anlage bereits im kranialen Abschnitt in Form einer Undurchgängigkeit des Kehlkopfes betroffen und es im caudalen Abschnitt nicht zur Ausbildung einer Lungenanlage gekommen ist.

Formalgenetisch ist diese Mißbildung gut analysierbar. Es müssen ihr Störungen bei der Abschnürung der Kehlkopf-Lungenanlage vom Kopfdarm unterhalb der 4. Schlundtasche zugrunde liegen, und zwar um den 25. Entwicklungstag. J. A. SCHMITZ<sup>26</sup> deutet diese Mißbildung als mechanisch entstanden infolge dorsalwärts gerichteten Druckes der zu diesem Entwicklungszeitpunkt großen Herzanlage auf die Abschnürungsstelle bei abnorm starker Nackenbeuge des Keimlings (auch ANDERS<sup>1</sup>). Diese Hypothese läßt sich jedoch auf unsere Beobachtung nicht übertragen, denn unser Paarling II erfuhr zwar vielleicht in diesem frühen Entwicklungsstadium bereits eine Behinderung in der räumlichen Entfaltung mit verstärkter Nackenbeuge, er hatte aber keine Herzanlage, die den Gegendruck hätte ausüben können. Unser bezüglich dieses Mißbildungsanteils konkordanter Paarling I dagegen hat zwar ein Herz, konnte sich aber frei im Uteruscavum entwickeln. Es liegt deshalb unseres Erachtens näher, hier entwicklungsdynamische (und nicht mechanische) Vorgänge als Ursache der Mißbildung anzunehmen (s. später).

Die *Akardie* ist wahrscheinlich vor Ausbildung des Herzschlauches manifest geworden und man darf wohl annehmen, daß sie formalgenetisch mit den übrigen Störungen im Bereich des Kopfdarmes bzw. der vorderen Darmbucht, von der aus die Herzanlage deszendiert, zusammenhängt. Wegen dieses sehr kranialen Ursprungs findet man erfahrungsgemäß bei schweren Herzanlagestörungen nicht selten auch solche des Kopfes bis zum Anencephalus (E. SCHWALBE<sup>27</sup>, G. HERXHEIMER<sup>14</sup>), wie ja auch bei unserem Paarling II der Kopf besonders stark betroffen ist.

Zu den ontogenetischen Vorgängen, die zur *Bauchspalte* führen, haben wir bereits an anderem Ort<sup>24</sup> bei Beschreibung eines eineiigen Zwillingspaares mit konkordanter Bauchspalte Stellung genommen. Es ließ sich wahrscheinlich machen, daß diese Mißbildung ihre formalgenetische Ursache in einer lokalisatorisch und zeitlich einheitlichen Entwicklungsstörung hat, die dorsal die lumbalen und oberen sacralen Ursegmente (etwa 23.—33.) und ventral den Bereich des Mittel- und Enddarmes umfaßt. Die teratologische Terminationsperiode ist etwa auf die Spanne zwischen 19.—25. Entwicklungstag anzusetzen. Auch für die Eventration ist — wie bei der Rachischisis — eine Knickung

der Körperachse als primäre Ursache angenommen worden (O. GROSSER, POLITZER, STRÖER).

Atresia ani ist eine recht häufige Begleitmißbildung der Bauchspalte und Ausdruck der immer sehr starken Beteiligung des Enddarmes.

*Schwere Gliedmaßenmißbildungen* sind bei Bauchspalten nicht selten (STRÖER, STERN, zit. nach KERMAUNER<sup>1</sup>). Auch sie lassen sich verstehen als in pathogenetischem Zusammenhang stehend mit dem von den Ursegmenten ausgehenden Störungsfeld, das auch die Rachischisis und die Bauchspalte bedingt. G.B. GRUBER<sup>12</sup> weist übrigens darauf hin, daß auch die medianen Gesichtsspaltenbildungen häufig mit Gliedmaßenstörungen vergesellschaftet sind, ein ontogenetischer Zusammenhang, an den auch in unserem Fall zu denken ist. Die Extremitätenleisten entstehen um den 25. Entwicklungstag, so daß der Terminationspunkt um bzw. vor diesem Tag zu suchen ist.

### *Ergebnisse.*

Nach dieser Analyse der Mißbildungen beider Paarlinge bleibt noch der Versuch einer kausalen genetischen Deutung.

Die Sachlage ist dadurch wesentlich erleichtert, daß auf Grund der Akardie bei II die Eineiigkeit gesichert ist. Das Besondere in unserer Beobachtung liegt darin, daß auch der nichtakardische Paarling Mißbildungen aufweist, und zwar insoweit konkordant mit dem Akardius. Im allgemeinen werden die Akardiuspartner frei von Mißbildungen befunden; es fanden sich dann lediglich als kompensatorisch aufgefaßte Hypertrophien des Herzens, der Leber (KRÜGER<sup>19</sup>, METZNER und MECKEL, zit. nach KEHRER<sup>15</sup>) und der Nebennieren (STRAKOSCH und ANDERS<sup>29</sup>). Mißbildete Akardiuspartner sind nur wenige beschrieben. BRAND und KROL<sup>3</sup> nehmen einen angeborenen Herzfehler als Todesursache an, BRANDAU (zit. nach KEHRER) fand einen angeborenen Ascites, W. FISCHER<sup>7</sup> einen Septumdefekt des Herzens und unvollkommene Lungenlappung. Teilkonkordanz, wie in unserem Falle, beobachtete KRÜGER<sup>19</sup>, dessen Akardius sireniforme Mißbildungen zeigte, die beim Partner, dem Grade nach viel geringer, auch nachweisbar waren.

Nach der herrschenden Auffassung (MARCHAND, E. SCHWALBE<sup>27</sup>) ist die wesentliche Ursache für die Ungleichheit der Gemini bei Akardie in der Störung der Zellverteilung bei der eineiigen Zwillingsbildung aus der ursprünglich einfachen Anlage zu suchen. Ergebnisse der experimentellen Entwicklungsmechanik (SPEMANN und FALKENBERG) stützen diese Auffassung. Auch gelegentliche Zwillingsbeobachtungen beim Menschen (z. B. Dysplasie einer Körperhälfte eines eineiigen Zwillingspaarlings, H. GREBE<sup>9</sup>) weisen in diese Richtung.

Ob es aber bei den Akardiis die Ungleichheit der Verteilung des Zellmaterials *allein* ist, die zu den schweren Defekten führt, bleibt

doch strittig. Schon E. SCHWALBE zieht die Mitwirkung exogener Faktoren in Erwägung. Diese müßten allerdings in einem sehr frühen Zeitpunkt der Embryonalentwicklung wirksam werden.

Nun ist vielleicht unsere Beobachtung geeignet, hier unsere Einsichten zu fördern. Nehmen wir an, daß sich unser Akardius in einem Nebenhorn des Uterus entwickelte — und es sprechen doch mehrere (bereits genannte) Anhaltspunkte dafür —, so war er in der Entwicklung räumlich stark beengt, hatte wenig Fruchtwasser, denn er war (nach Ansicht des untersuchenden Arztes) im Nebenhorn als solider Tumor palpabel. Der Paarling I hingegen entwickelte sich frei im Uteruscavum. Die auf den Akardius einwirkenden abnormen Nidations- und Wachstumsbedingungen müßten sich allerdings, will man sie als ursächlich bedeutungsvoll unterstellen, sehr früh geltend gemacht haben; denn der gesamte Mißbildungskomplex läßt sich, wie gezeigt, auf Störungen zurückleiten, die ihren teratogenetischen Terminationspunkt spätestens in der Mitte der 4. Schwangerschaftswoche haben. Der Keimling hat hier höchstens 3—4 mm Länge, der Trophoblast eine Ausdehnung von etwa 10 mm. Wenn man sich erinnert, daß die hervorstechendsten äußeren Mißbildungen unseres Akardius, nämlich die Anencephalie mit Rachischisis und die Bauchspalte, auf Grund von Beobachtungen an jungen Keimen von manchen Autoren auf eine frühe Knickung der Körperachse zurückgeführt werden, so gewinnt doch die Annahme einer exogenen Mitursache bei der Mißbildung des Akardius an Wahrscheinlichkeit.

Da aber unser Paarling I auch Mißbildungen zeigt, ist mit dem Hinweis auf die wahrscheinlichen abnormen Nidations- und Wachstumsbedingungen das Kausalgeschehen nicht erschöpfend erfaßt. Paarling I hat konkordant mit II eine Ösophagusatresie mit Ösophago-trachealfistel und eine Entwicklungsstörung im Bereich der ersten Kiemenspalte (wenn auch schwächer ausgeprägt und halbseitig). Diesen Teilkonkordanzen steht die — jedenfalls dem äußeren Aspekt nach — grobe Diskordanz gegenüber. Dieser Befund bedarf der besonderen Deutung.

*Denkmöglich sind nun folgende Entwicklungsmodi:* 1. Bei beiden eineiigen Zwillingen entstand a) auf dem Boden einer der Zygote eigenen, nicht genisch bedingten „dysplasmatischen“ oder chromosomalen (genisch bedingten) Störung konkordant die Mißbildung im Bereich der ersten Kiemenspalte und Ösophagusatresie mit Ösophago-trachealfistel, beide im Bereich des Kopfdarms; b) infolge mechanischer Knickung der Körperachse entstand bei II, zusätzlich und ätiologisch gesondert als rein exogen zu beurteilen, der übrige Mißbildungskomplex um Anencephalie mit Rachischisis, Akardie und Bauchspalte.

2. Es handelt sich bei beiden eineiigen Zwillingen im Grunde um den Ausdruck der gleichen, der Zygote eigenen Störung. Diese kam

bei II (dem Akardius) lediglich infolge der Ungunst der äußeren Entwicklungsbedingungen (etwa mit früher Knickung der Körperachse) zu schwererer Gradausprägung. Und dies insofern, als eine größere Anzahl der Ursegmente an dem Störungsvorgang beteiligt wurde.

Diese zweite Deutung scheint uns wesentlich näher zu liegen, und zwar vor allem deshalb, weil die ontogenetische Analyse der beiden Mißbildungskomplexe (s. Deutung 1a und b) ergeben hat, daß deren Störungsfelder im Bereich der kranialen Ursegmente, besonders des Kopf- und Kiemendarms, sich ohne erkennbare Grenzen überschneiden, daß sie einen gleich frühen teratogenetischen Terminationspunkt haben und so „organisch“ ineinanderfließen.

Kurz zu erörtern ist noch eine weitere Deutungsmöglichkeit, nämlich die für die Entstehung von Akardie zur Zeit allgemein anerkannte.

3. Beide eineiigen Zwillinge weisen zwar primär eine in der Zygote verhaftete dys- oder keimplasmatisch bedingte Entwicklungsstörung auf. Bei der relativ späten Spaltung der Anlage kam es jedoch zu ungleicher Teilung der Embryoanlage, wodurch der Paarling II so stark benachteiligt wurde, daß er sich nur sehr unvollkommen zu einem Akardius entwickeln konnte. Zusätzliche exogene Einwirkungen (unter anderem auch mangelhafte Blutversorgung) sind dabei zwar möglich, jedoch an sich nicht denknotwendig.

Diese dritte Deutung würde der doch recht wahrscheinlichen großen Differenz der *äußeren* Entwicklungsbedingungen der eineiigen Zwillinge nicht in dem Maße gerecht werden wie die Deutung 2.

*Handelt es sich um eine erbliche Mißbildung oder nicht?* Diese Frage läßt sich bei dem heutigen Stande unseres Wissens über die Ursachen von Mißbildungen (vgl. insbesondere die Arbeiten von G. B. GRUBER<sup>11, 12</sup>) nicht eindeutig beantworten. Gehen wir von „typischen“ Teilkomponenten des Mißbildungskomplexes aus, so ist bei der Ösophagusatresie mit Ösophagotrachealfistel Erblichkeit nicht beschrieben. Den einzigen Hinweis könnte man in einem Falle GREBES<sup>10</sup> erblicken, wo sich neben der Speise-Luftröhrenmißbildung und anderen Entwicklungsdefekten ein Uterus bicornis fand (während in unserem Falle die Mutter der Zwillinge ein Nebenhorn des Uterus, möglicherweise einen Uterus bicornis hatte). Bezüglich etwaiger Erblichkeit der konkordanten Störung in der Region der ersten Kiemenspalte haben wir keine Belege gefunden. Daß Anencephalie und Rachischisis auf erblicher Grundlage entstehen *können*, ist durch einige Beobachtungen wahrscheinlich gemacht. H. SCHADE<sup>25</sup> beschrieb Anencephalie bei vier Geschwistern und einem Mutter-Bruderkind dieser Geschwister. Beobachtungen von Konkordanz bei anencephalen eineiigen Zwillingen und Thorakopagen (MUDALIAR sowie JOSEPHSON und WALLER, zit. nach SCHADE<sup>25</sup>; WINDLE, zit. nach CORNING<sup>5</sup>) sind für sich genommen nicht beweisend für Erblichkeit, wenn auch konkordante Anence-

phalie bei zweieiigen Zwillingen bisher nicht beschrieben wurde. Es ist, wie wir das schon bei der Besprechung der Pathogenese bei unseren Bauchspalten-eineiigen Zwillingen darlegten, mit „dysplasmatischen“ Schädigungen zu rechnen, d. h. mit solchen, die ihre Ursache nicht in genischen Veränderungen haben. Der derzeitige Stand der Frage der Mongolismuserkrankung ist hier bekanntlich ein Schulfall.

*Die Frage nach etwaiger Erbllichkeit der Mißbildungen unserer eineiigen Zwillinge muß also offen bleiben.* Es läßt sich a) nicht ausschließen, daß primär eine nicht genisch bedingte dysplasmatische Veränderung der Zygote vorgelegen hat und es ist b) sogar wahrscheinlich, daß bei den die konkordanten Mißbildungen übersteigenden schweren Entwicklungsstörungen des Akardius exogene Faktoren wenigstens im Sinne einer Begünstigung mitgesprochen haben.

Andererseits ist jedoch für den ganzen Mißbildungskomplex Erbbedingtheit auch nicht auszuschließen, da die schwerere Gradausprägung beim Akardius der Ausdruck der gleichen Genstörung sein könnte (wie beim Paarling I), die lediglich durch exogene Momente (etwa Knickung der Körperachse) zu extremer Auswirkung kam.

#### *Zusammenfassung.*

Die Anencephalie mit Rachischisis hat sich nur bei dem einen Paarling unseres eineiigen Zwillingspaars entwickelt, der ein Akardius mit tiefgreifenden weiteren Mißbildungen ist. Der nichtakardische Paarling weist jedoch *konkordant* mit dem Akardius eine Entwicklungsstörung im Bereich der ersten Kiemenspalte und eine Ösophagusatresie mit Ösophagotrachealfistel auf. Dieser konkordante Anteil des Mißbildungskomplexes deutet auf eine primäre, entweder nicht erbliche, „dysplasmatische“ oder chromosomale (und dann erbliche) Anlagestörung der befruchteten Eizelle hin.

Da der anencephale Akardius sich wahrscheinlich unter ungünstigen Nidations- und Wachstumsbedingungen in einem engen Uterushorn entwickelte, der geringer mißbildete Paarling dagegen im Uteruscavum, ist damit auch wahrscheinlich, daß es exogene Faktoren (wie etwa frühe Knickung der Körperachse des Keimlings) waren, welche die im Grunde konkordanten Mißbildungen bei dem anencephalen Akardius zu der schweren Gradausprägung — und auch zur Anencephalie — führten. Für diese Auffassung spricht auch der gleiche teratogenetische Terminationspunkt und das Ineinanderfließen des konkordanten und des diskordanten Anteils des Mißbildungskomplexes.

Ursächlich könnte für die schweren Diskordanzen auch lediglich eine ungleiche Teilung der Embryonalanlage bei der so grob pathologischen und diskordanten eineiigen Zwillingbildung von Bedeutung sein, wie dies für Akardii mit wohlgebildetem Paarling und für pathomorphologische Differenzen („Asymmetrien“) bei eineiigen Zwillingen

angenommen wird. Eine primäre anlagebedingte Mißbildungstendenz wäre auch hier anzunehmen. Diese Deutung würde allerdings voraussetzen, daß die angenommenen stark verschiedenen Implantations- und Entwicklungsbedingungen der beiden Paarlinge ohne pathogenetische Bedeutung wären, was auf Grund zahlreicher Literaturerfahrungen wieder nicht wahrscheinlich ist.

Entstehungs- und Entwicklungsbedingungen wie im vorliegenden Falle werden bei der Anencephalie nur ganz gelegentlich zu finden sein. Die hier gezogenen Schlußfolgerungen bezüglich der Pathogenese lassen sich deshalb nicht verallgemeinern. Wohl macht die Beobachtung deutlich, daß die Anencephalie wahrscheinlich das Endergebnis einer — an sich typischen — Entwicklungshemmung ist, der sehr verschiedene Ursachen zugrunde liegen können. Bei unserem eineiigen Zwillingspaar konnte das Zusammenwirken endogener (bzw. dysplastischer) und exogener Faktoren wahrscheinlich gemacht werden. Möglich erscheint aber auch rein endogene und rein exogene Bedingtheit der Anencephalie. Für beide Entstehungsweisen läßt sich gut begründete Kasuistik aus der Literatur anführen.

### Literatur.

- <sup>1</sup> ANDERS, H. E.: Die Mißbildungen des Darmkanals und der Verdauungsdrüsen, einschließlich der Kloakenmißbildungen. In E. SCHWALBES Morphologie der Mißbildungen. Bd. III, Abt. 3, S. 375. 1909. — <sup>2</sup> BRADLEY, W.: Brit. med. J. 1, 78 (1897). — <sup>3</sup> BRAND, J. E. Ph. u. B. KROL: Beitr. path. Anat. 106, 113 (1942). — <sup>4</sup> CLARA, M.: Entwicklungsgeschichte des Menschen. Leipzig 1940. — <sup>5</sup> CORNING, H. K.: Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. München 1925. — <sup>6</sup> CURTIUS, F. u. O. v. VERSCHUER: Arch. Rassenbiol. 26, 361 (1932). — <sup>7</sup> FISCHER, W.: Zbl. Path. 168, Erg.-H. z. 31 (1921). — <sup>8</sup> GERLACH, R.: Nachr. Biol. 3, 148 (1940). — <sup>9</sup> GREBE, H.: Erbarzt 10, 99 (1942). — <sup>10</sup> GREBE, H.: Erbarzt 10, 109, 126 (1942). — <sup>11</sup> GRUBER, G. B.: Verh. dtsch. path. Ges. 1939. — <sup>12</sup> GRUBER, G. B.: Erbarzt 9, 73 (1941). — <sup>13</sup> GRÜNBERG, K.: Mißbildungen des Kopfes. In E. SCHWALBES Morphologie der Mißbildungen, Bd. III, Abt. 1, S. 113. 1909. — <sup>14</sup> HERXHEIMER, G.: Mißbildungen des Herzens und der großen Gefäße. In E. SCHWALBES Morphologie der Mißbildungen, Bd. III, Abt. 2, S. 339. 1909. — <sup>15</sup> KEHRER, E.: Arch. Gynäk. 85, 121 (1908). — <sup>16</sup> KERMAUNER: Mißbildungen des Rumpfes. In E. SCHWALBES Morphologie der Mißbildungen, Bd. II, Abt. 1, S. 86. 1909. — <sup>17</sup> KOSTANECKI u. MILECKI: Virchows Arch. 120 u. 121. — <sup>18</sup> KRÜGER, M.: Arch. Gynäk. 87, 586 (1909). — <sup>19</sup> KRÜGER, M.: Über herzlose Mißgeburten. Münch. med. Wschr. 1909, 367. — <sup>20</sup> LEBEDEFF: Virchows Arch. 86, 263 (1881). — <sup>21</sup> MARX, H.: Die Mißbildungen des Ohres. In E. SCHWALBES Morphologie der Mißbildungen, Bd. III, Abt. 2, S. 565. 1909. — <sup>22</sup> OSSENKOPF, G.: J. Psychol. u. Neur. 44, 613 (1932). — <sup>23</sup> PANSE, FR. u. J. GIERLICH: Z. Neur. 177, 408 (1944). — <sup>24</sup> PANSE, FR. u. J. GIERLICH: Z. menschl. Vererb.-u. Konstit.lehre 28, 399 (1944). — <sup>25</sup> SCHADE, H.: Erbarzt 7, 116 (1939). — <sup>26</sup> SCHMITZ, J. A.: Virchows Arch. 247, 278 (1923). — <sup>27</sup> SCHWALBE, E.: Akardii und Verwandte. In E. SCHWALBES Morphologie der Mißbildungen, Bd. II, S. 133 (1907). — <sup>28</sup> SPIELMEYER: Arch. Psychiatr. (D.) 39, 807 (1905). — <sup>29</sup> STRAKOSCH, E. u. H. E. ANDERS: Arch. Gynäk. 115, 408 (1922).