

FAMILIENBEFUNDE BEI LETALEN ANOMALIEN DER KORPERFORM

von
Hans Grebe

(Fortsetzung aus A. Ge. Me. Ge. II, 3, pp. 447-470)

Sippe 26: S. 1456/39. Weiblich, unreif, Länge 42 cm, Maceration dritten Grades. Sektionsbefund: Spina bifida aperta im gesamten Lendenwirbelbereich; Atelektase beider Lungen; Foramen ovale und Ductus arteriosus offen. Eine Beurteilung der vorhandenen Nervensubstanz ist wegen der Macerations nicht möglich.

Drittes eheliches Kind der Eltern, von denen der Vater röntgenologisch eine Spina bifida occulta an L₅ und S₁ aufwies. Die Mutter und die noch lebende ältere Schwester der Totgeburt sind klinisch und röntgenologisch gesund. Als erstes Kind brachte die Mutter im Jahre 1927 einen totgeborenen Knaben zur Welt, bei dem nach der standesamtlichen Eintragung ein «Froschkopf» vorlag. Ein Sektionsbefund oder eine ärztliche Unterlage über die im einzelnen vorliegenden Missbildungen dieses Kindes war nicht zu erhalten. In der Sippe der Mutter konnte ein Kind einer Schwester der Mutter mit erheblichen Sprachstörungen nachgewiesen werden. Eine Schwester der mütterlichen Grossmutter beging Selbstmord. Von den Eltern des Vaters endete die väterliche Grossmutter durch Selbstmord. Ein Bruder des Vaters hatte im Jahre 1941 einen Sohn, der nach Mitteilung der entbindenden Hebamme an Lebensschwäche wenige Augenblicke nach der Geburt starb. Ob eine Anencephalie oder eine andere Missbildung bestanden hat, war nicht in Erfahrung zu bringen. Für Blutsverwandtschaft der Eltern ergab sich keine Unterlage.

Sippe 27: S. 2025/39. Weiblich, reif, Länge 50 cm, 8 Tage gelebt. Sektionsbefund: Spina bifida aperta mit Meningocele im Bereich der unteren Lendenwirbelsäule.

Erstes Kind klinisch und röntgenologisch gesunder, nicht verwandter Eltern.

Sippe 28: S. 1531/40. Männlich, reif geboren, Länge 58 cm, 2 Monate gelebt. Erstes, uneheliches Kind der Mutter, die zur Zeit der Geburt 17 Jahre alt war. Es war versucht worden, bei diesem Kind eine faustgrosse Meningomyelocele bei einer breiten Spina bifida aperta über dem Kreuzbein und dem Lendenwirbelbereich operativ zu entfernen. Die Sektion deckte eitrige Leptomeningitis und einen Analprolaps auf.

Sippe 29: S. 2194/40. Männlich, unreif, Länge 45 cm, 8 Tage gelebt. Sektionsbefund:

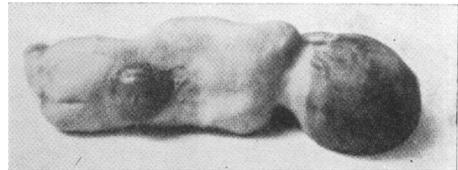


Abb. 3. Spina bifida aperta mit Meningomyelocele ohne sonstige Missbildungen. In der Sippe (25) fanden sich in mehreren Generationen dysraphische Störungen.

Spina bifida mit Meningomyelocele und haselnussgrossen Abscess im Lendenwirbelbereich; Leptomeningitis purulenta; Osteogenesis imperfecta.

Einziges, ausserehelich geborenes Kind der Mutter, die klinisch und röntgenologisch keine Besonderheiten aufwies. Antikonzeptionelle Mittel wurden angeblich nicht gebraucht. Auch ein Eingriff ist nicht vorgenommen worden. Blutsverwandtschaft der Kindesmutter mit dem Erzeuger besteht nicht.

Sippe 30: S. 201/37. Männlich, reif, Länge 51 cm, 4 Tage gelebt. Sektionsbefund: Spina bifida (handtellergrosser Defekt der Lendenwirbelsäule mit offenem Kreuzbein); Hydrocephalus internus; vollständige Aplasie der 3. und 4. Rippe rechts; Hydrocele rechts.

Einziges Kind klinisch gesunder, nicht blutsverwandter Eltern.

Sippe 31: S. 1216/37. Weiblich, Länge 42 cm, unreif. Sektionsbefund: Spina bifida im Bereich der Brustwirbelsäule mit Meningomyelocele; Spina bifida der Lendenwirbelsäule mit Meningocele; Hydrocephalus internus; fehlende Verknöcherung der Schädelkalotte; Klumpfüss beiderseits; Missbildung der Hüft- und Kniegelenke; Cor triloculare; Transposition der grossen Gefässe mit zweizipfelter Pulmonalklappe; Cysteniere; Erweiterung des rechten Nierenbeckens und Ureters; Fehlen der linken Nabelarterie.

Vierte und letzte Geburt der Mutter in deren zweiter Ehe. In einer früheren Ehe hatte die Mutter eine klinisch gesunde Tochter und eine Fehlgeburt im Jahre 1925 im 4. Monat. In der Ehe mit einem trunksüchtigen Mann, wurde als erstes Kind ein klinisch und röntgenologisch gesundes Mädchen, als zweites ein Mädchen, das mit 3 Monaten an angeborenem Herzfehler starb und sezirt wurde, als drittes Kind ein Knabe, der im Alter von 6 Wochen an Pylorospasmus operiert und nicht geröntgt werden konnte, geboren. Bei dem an angeborenem Herzfehler gestorbenen Mädchen deckte die Sektion (S. 17/34) im Frankfurter Pathologischen Institut einen grossen Defekt des Septum ventriculorum und des Septum atriorum bei gleichzeitig weit offenem Foramen ovale sowie hochgradiger Hypertrophie und Dilatation des rechten Herzens, Stauungsorgane und schliesslich eine fetale Lappung der Nieren auf. Ueber Missbildungen des Neuralrohres bzw. dysraphische Störungen fand sich im Sektionsprotokoll keine Angabe. Die Mutter des Probandenkindes zeigte bereits klinisch eine Hypertrichosis über dem unteren Lendenbereich. Die Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule ergab eine Spalte des Bogens von L₅ und S₁. Unter den Geschwistern der Mutter waren zwei Frühverstorbene und zwei Aborte. Von den mütterlichen Grosseltern starb der Grossvater im Jahre 1935 in der Chirurgischen Universitätsklinik Frankfurt a. M. an Pankreascarcinom. Unter den Geschwistern seiner Frau war der älteste Bruder im Jahre 1865 tot geboren worden. Der zweite Bruder starb mit 13 Jahren an hochgradigem Wasserkopf (standesamtliche Angabe). Ein weiterer Bruder starb mit drei Wochen. Für Blutsverwandtschaft der Eltern des Probandenkindes ergaben die Sippenunterlagen keinen Anhaltspunkt.

Sippe 32: S. 203/39. Weiblich, 12 Tage gelebt, Länge 48 cm, reif. Sektionsbefund: Rhachischisis der unteren Lendenwirbelsäule mit einer etwa 3 cm breiten rautenförmigen Spaltbildung des Wirbelkanals, die durch eine dünne Membran abgedeckt ist. Das hypoplastische Rückenmark ist in dieser Gegend flächenhaft ausgebreitet. Pyohydrocephalus mit etwa 200 cm trübem, eitrigem Liquor. Eitrige Leptomeningitis des unteren Lendenmarks; Otitis media purulenta links; Bronchopneumonie in den paravertebralen Abschnitten beider Lungen; offenes Foramen ovale, offener Ductus arteriosus.

Erstes Kind der Mutter, die im Jahre 1941 noch eine Fehlgeburt im 4. Monat hatte.

Der Vater des missbildeten Kindes ist ebenso wie seine Eltern klinisch und röntgenologisch gesund. Die klinische Untersuchung der Mutter ergab einen Strabismus convergens und eine eindrückbare Stelle in der Gegend des 5. Lendenwirbelbogens, Die Röntgenuntersuchung deckte eine Spina bifida occulta der Bögen von L₅ bis S₂ auf. Von den mütterlichen Grosseltern, die ausser der Kindesmutter keine weiteren auch keine Fehlgeburten hatten, zeigte der Vater eine ausgesprochene Trichterbrust.

In seiner Sippe sind Debilität, Kriminalität und Stottern vorgekommen.

Kein Anhaltspunkt für Blutsverwandtschaft der Eltern.

Sippe 33: S. 288/39. Männlich, Länge 49 cm, reif, Totgeburt. Sektionsbefund: Fünfmarkstückgrosse Spina bifida der Lumbosacralgegend (Myelocele); Schädel enorm vergrössert mit ausgedehntem Hydrocephalus internus; Atelektase beider Lungen; offene Foramen ovale, offener Ductus arteriosus; Béclardscher Knochenkern vorhanden.

Erstes Kind klinisch gesunder Eltern, deren Röntgenuntersuchung bei der Mutter eine Spalte des Bogens von L₅ und S₁ ergab. Ein später geborenes Mädchen, ist klinisch unauffällig. Die Mutter der Mutter hat im Jahre 1920 eine Fehlgeburt im 5. Monat durchgemacht. Die noch lebende, klinisch unauffällige Schwester der Mutter hatte als erstes einen mit 1½ Jahren angeblich an « Gehirnkämpfen » verstorbenen Knaben. Ein ärztlicher Befund liegt nicht vor. Einen Hinweis auf Blutsverwandtschaft unter den Vorfahren des Probandenkindes ergab die Sippenerhebung nicht.

Ueber den Verlauf der Schwangerschaft, die zu dem missbildeten Kinde führte, sagte die Mutter, dass sie im dritten Schwangerschaftsmonat drei Wochen lang mit ihrem Ehemann eine Motorradfahrt auf dem Soziussitz von etwa 2500 km nach Italien gemacht habe.

Sippe 34: S. 744/39. Weiblich, unreif, Länge 40 cm. Sektionsbefund; Rhachischisis der unteren Wirbelsäule mit kleinapfelgrosser Meningocele; doppelseitiger Klumpfuss; Cor biloculare mit Pulmonalstenose; Aplasie des mittleren Oesophagusanteils mit blinder Endigung des Anfangsteils und Einmündung des unteren Abschnittes in die Trachea; Foramen ovale und Ductus arteriosus offen; abnorme Leberlappung; Nabelgefässe durchgängig; scharfe Knorpelknochengrenzen.

Das Kind wurde von klinisch gesunden, nicht verwandten Eltern nach einer klinisch und röntgenologisch gesunden, bereits 1917 geborenen Tochter und einer im Jahre 1930 erfolgten Fehlgeburt geboren, als die Mutter bereits 47 Jahre alt war.

Sippe 35: S. 2036/39. Männliche Totgeburt, reif, von 48 cm Länge. Sektionsbefund: Spina bifida der unteren Lendenwirbelsäule mit Meningomyelocele; doppelseitiger Klumpfuss; Hydrocephalus internus; Foramen ovale und Ductus arteriosus offen; Knochenkern vorhanden.

Die Röntgenuntersuchung der Mutter der Missgeburt ergab eine geringe Drehskoliose der Lendenwirbelsäule. Eine Wirbelbogenspalte bestand nicht. Bis auf eine leichte Kontrakturstellung des Kleinfingers fand sich keine Veränderung, die auf dysraphische Störungen hinweisen könnte. Für Blutsverwandtschaft der gesunden Eltern ergab sich kein Anhaltspunkt.

Sippe 36: S. 1570/40. Weiblich, reif, 49 cm lang, mit 10 Tagen gestorben. Sektionsbefund: Spina bifida der unteren Brust- und oberen Lendenwirbel von 10 cm Länge und 15 cm Breite mit grosser Meningomyelocele und durchschimmernder, dunkelrot verfärbter Masse; am Hinterkopf ebenfalls breite Ausstülpung von etwa 10 cm Durchmesser (Cephalocele); Klumpfüsse beiderseits; Hydrocephalus internus; Leptomeningitis purulenta; Foramen ovale und Ductus arteriosus geschlossen; Knochenkern vorhanden.

Erstes Kind eines Elternpaares, dessen klinische Untersuchung lediglich bei der Mutter eine Warzenbildung über der Lumbosacralgegend mit einer leicht eindrückbaren Umgebung erbrachte. Ein kurz vor der Untersuchung geborenes zweites Kind der Eltern zeigte im Alter von 3 Wochen keine äusserlich erkennbaren Anomalien. Die Röntgenuntersuchung der Eltern deckte bei dem Vater eine Spina bifida occulta im Bereich des 1. Sacralsegments und bei der Mutter eine Spalte des Bogens von L₅ und S₁ auf. Beide Eltern stammen aus der gleichen Harzgegend. Ob sie miteinander blutsverwandt sind, konnte nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden.



Ab. 4. Weibliche Totgeburt mit Hydrocephalus internus, Ausstülpung am Hinterhaupt; grosser Spina bifida aperta der unteren Brust- und oberen Lendenwirbelsäule und doppelseitiger Klumpfussbildung. Die Eltern, die aus der gleichen begrenzten Gegend stammen, wiesen im Röntgenbild beide eine Spina bifida occulta auf (Sippe 36).

Wie in den Sippen, deren Untersuchung jeweils von einer Totgeburt mit Anencephalie ausging, ist auch in den Sippen, deren Probandenkind an einer offenen Wirbelsäulenspalte zugrundegegangen war, ganz besonders auf Zeichen dysraphischer Entwicklungsstörungen geachtet worden. Obwohl eine systematische Röntgenuntersuchung nur vereinzelt über die Eltern des missbildeten Kindes hinaus durchgeführt werden konnte und, abgesehen von zwei ausserehelich geborenen Kindern, dreimal der Kindesvater nicht geröntgt werden konnte, so sprechen doch einige der aufgeführten Sippenbefunde eindeutig für eine genbedingte und damit erbliche Ursache der letalen Missbildung.

Neben der besonderen Häufung von dysraphischen Zeichen in Sippe 25 möchte ich hierfür die Befunde in den Sippen 26, 31, 32 und 36 als beweisend und in den Sippen 33 und 34 als wahrscheinlich zutreffend ansehen.

Die verschiedenen Anomalien in Sippe 25, in der dysraphische Störungen weit verbreitet und in zwei bzw. drei Generationen hintereinander aufgetreten sind, lassen sich am einfachsten mit der Annahme eines unregelmässig dominant vererbten, klinisch sehr variablen und höchst wahrscheinlich polyphänen Gens erklären. Der ganze Sippenbefund entspricht durchaus den ersten Beobachtungen, die Bremer zur Aufstellung des Begriffes « Status dysraphicus » führten. Zwar vermag der Befund in Sippe 25 zur Frage der Korrelation zwischen anatomischen und klinischem Befund keinen Beitrag zu liefern. Es sei jedoch betont, dass es schon nach den Arbeiten von Bremer und besonders auch nach den jüngsten histopathologischen Untersuchungen von Staemmler einmal schwere anatomische Veränderungen wie besonders auch Syringomyelien ohne klinische Zeichen und zum anderen klinische Formen von « Status dysraphicus » ohne gröbere anatomische Befunde gibt.

Der Erbbeweis in Sippe 26 stützt sich neben dem Befund einer Spina bifida occulta beim Vater der Missgeburt hauptsächlich auf die standesamtliche Eintragung, dass bei einem totgeborenem älteren Bruder des Probandenkindes ein « Froschkopf », also höchstwahrscheinlich eine Anencephalie vorlag. Will man die Spina bifida occulta des Vaters und vielleicht auch eine, allerdings nicht seziierte, Totgeburt (einziges Kind eines Bruders

des Vaters) nicht als zufällig, sondern als Ausdruck einer Erbveranlagung in dieser Sippe ansehen, so entspricht auch dieser Sippenbefund durchaus der Annahme eines unregelmässig dominanten Erbgangs bei polyphäner Genwirkung.

Besonders bemerkenswert für die Erbveranlagung und die Art des Erbgangs einer dysraphischen Störung, die der letalen Spina bifida aperta zugrundegelegt werden kann, scheint mir auch der Befund in *Sippe 31* zu sein. Abgesehen von einer röntgenologisch sichergestellten Spina bifida occulta bei der Mutter, die neben dem Probandenkind früher u. a. eine Fehlgeburt und ein wegen schwerer Herzmissbildung vorzeitig zugrundegegangenes Kind zur Welt brachte, war unter den Geschwistern der mütterlichen Grossmutter, die selbst wiederum zwei kleinverstorbene Kinder und zwei Fehlgeburten hatte, je ein totgeborener und ein an Hydrocephalus verstorbener Bruder. Bei allen liegt der Gedanke an Dysraphien nahe. Dass bei dem Probandenkind selbst neben der schweren Neuralrohrspalte ein letaler Herzdefekt vorlag, der zudem entwicklungsgeschichtlich der Herzmissbildung der älteren Schwester entspricht, zeigt, dass die polyphäne Genwirkung offenbar nicht auf ein bestimmtes System wie das Neuralrohr beschränkt zu sein braucht, sondern in schwerstem Grade in die frühembryonale Entwicklung des gesamten Organismus, zumindest aber in die Entwicklung von verschiedenen Organen eingreifen kann, die wir bisher für unabhängig voneinander hielten. Dies beweist ganz besonders, wie notwendig die Beschäftigung mit der Frage der Kombinationsmissbildungen für den Erbforscher ist; vermag dieser doch dem Morphologen und auch dem Entwicklungsphysiologen Entwicklungsgänge aufzudecken, die über das rein Formale und Entwicklungs-« mechanische » hinausgehen.

Die in *Sippe 32* erhobenen Befunde unterstreichen ebenfalls die Variabilität, der ein Gen zu dysraphischen Störungen in seiner phänischen Manifestation unterworfen ist. Die Tatsache, dass bei der Mutter des Probandenkindes, die später noch eine Fehlgeburt durchgemacht hat, ebenso wie bei dem mütterlichen Grossvater Zeichen von Dysraphien gefunden werden konnten, weist auf den vorwiegend dominanten Erbgang dieser Fehlbildungen am Neuralrohr hin. Die weiteren Angaben aus der Sippe des mütterlichen Grossvaters, die nicht untersucht werden konnte, sind für eine Bewertung zu dürftig.

Liegt es in den bisher genannten Sippen, in denen die letale Spina bifida aperta des Probandenkindes auf ein pathologisches Gen zurückgeführt werden kann, nahe, einen (unregelmässig) dominanten Erbgang und damit ein In-Erscheinungtreten bereits in heterozygotem Zustand anzunehmen, so lässt der Röntgenbefund der Eltern der Totgeburt in *Sippe 36* daran denken, dass Homozygotie eines Gens zu dysraphischen Störungen die schwere Missbildung des Ausgangskindes herbeigeführt hat. Nach dem Röntgenbefund besitzen beide Eltern eine deutliche Spina bifida occulta. In der weiteren Sippe hatten die Mutter der Mutter und eine Schwester des Vaters je eine Fehlgeburt. Weiterhin sind ein Vetter und eine Base der Mutter der Missgeburt schwachsinnig. Eine Schwester des mütterlichen Grossvaters hatte als einziges Kind eine Totgeburt. In einem Teil der Fälle könnte es sich auch um Dysraphien gehandelt haben bzw. handeln. Für die Gesamtbeurteilung der Sippe scheint mir noch die Möglichkeit, dass die Eltern der missbildeten Totgeburt, die aus der gleichen begrenzten Gegend stammen, miteinander blutsverwandt

sein können, insofern bedeutungsvoll, als damit die beiden nachweisbaren Wirbelspalten der Eltern auch wirklich auf ein gleiches Gen zurückgeführt werden können und die Annahme eines homozygoten Zustandes bei dem Probandenkind an Wahrscheinlichkeit gewinnt.

In den Sippen 33 und 34 ist nach den erhobenen Befunden eine Wahrscheinlichkeit für eine *Erbveranlagung* zu der letalen Missbildung des Probandenkindes gegeben. In *Sippe* 33 hat die Mutter des Kindes, die früher lediglich noch eine Fehlgeburt durchmachte, eine röntgenologisch nachgewiesene Spina bifida occulta. In der Sippe der mütterlichen Grossmutter sind einige kleinverstorbene Kinder und eine Totgeburt aufgetreten. Weiterhin konnten unter den Geschwistern des väterlichen Grossvaters ein totgeborener Knabe, zwei kleinverstorbene Mädchen und ein kleinverstorbener Knabe, bei dem nach standesamtlicher Eintragung eine « Gehirnwassersucht » vorlag, gefunden werden. Ich möchte es nicht für unwahrscheinlich halten, dass es sich bei den vorzeitig verstorbenen Kindern und vielleicht auch bei dem Knaben mit « Gehirnwassersucht » um eine Ausdrucksform einer Anlage zu dysraphischen Störungen gehandelt hat. Das gleiche kann für *Sippe* 34 gelten, in der in der Sippe des Vaters und der väterlichen Grossmutter des Probandenkindes Totgeburten und kleinverstorbene Kinder gehäuft nachgewiesen wurden, und in der der Vater, der allerdings nicht geröntgt werden konnte, noch eine an nicht geklärter Geisteskrankheit verstorbene Schwester hatte. Erwähnung verdient schliesslich in dieser Sippe, dass die Mutter von dem Probandenkind eine Fehlgeburt durchgemacht hat.

Aus unseren Beobachtungen in den Sippen mit je einem an Anencephalie vorzeitig zugrundegegangenen Kind ergibt sich ein Hinweis darauf, für die Entstehung von Anencephalie bestimmte Familientypen also Heterogenie anzunehmen. Das Erscheinungsbild der Anencephalie kann, wie aus den mitgeteilten Beobachtungen hervorgeht, sehr variabel sein. Neben Beschränkung der Missbildung auf das Schädeldach und das Gehirn kann die Wirbelsäule ganz oder zum Teil in die Entwicklungsstörung mit einbezogen sein. Es kann aber auch die Missbildung mit anderen Anomalien der Körperform kombiniert sein. *Es gibt also offenbar nicht nur in der Art des Erbgangs, sondern auch im klinischen Erscheinungsbild verschiedene Formen von Anencephalie*, die ihren Ausdruck in der bereits erwähnten interfamiliären Variabilität finden. Die verschiedenen klinischen Formen innerhalb einer Sippe (intrafamiliäre Variabilität) scheinen nicht nur den heterozygoten Zustand zu betreffen, sondern es kann offenbar auch (vgl. Sippe 17) zu deutlicheren Manifestationsverschiedenheiten in homozygotem und heterozygotem Zustand kommen.

Wie aus den besprochenen Befunden im Umkreis der nicht lebensfähigen Kinder mit Spina bifida aperta hervorgeht, treffen für die auf die Wirbelsäule beschränkten Spalten alle die bei Anencephalie erhobenen Befunde in gleicher Weise zu. Auch bei Spina bifida aperta finden sich Sippen mit starkem oder schwachem Durchschlag eines offenbar mehr allgemeineren Gens zu dysraphischen Störungen, also bestimmte Familientypen. Auch Spina bifida aperta kann offenbar ebenso wie Anencephalie ein besonders schwerer Manifestationsgrad in heterozygotem Zustand wie auch — dies ergibt sich aus Sippe 36 — ein noch schwereres Zustandsbild in homozygotem Zustand sein. *Wir können somit für Spina bifida aperta in gleicher Weise wie für Anencephalie Heterogenie bezüglich des Erbgangs und bezüglich der Manifestationsformen annehmen.* Dass die Gesamtveran-

lagung zu Anencephalie und Spina bifida aperta auf ein Gen zurückzuführen ist, das sich neben den schweren Spaltbildungen auch in leichten dysraphischen Störungen äussern kann, glaube ich durch die ausführliche Wiedergabe der in den jeweiligen Sippen erhobenen Befunde genügend begründet zu haben. Die Genwirkung ist deshalb offenbar bei Anencephalie ebenso wie bei Spina bifida aperta eine polyphäne.

Vor der Besprechung der exogenen Möglichkeiten, die als Ursache von Anencephalie

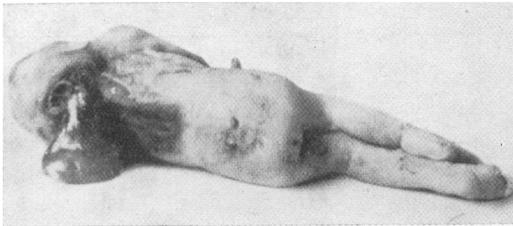


Abb. a

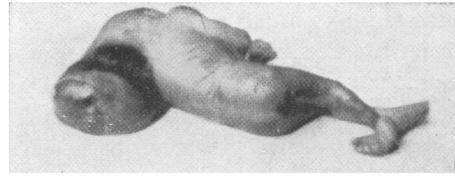


Abb. b



Abb. c

Abb. 5. Verschiedene Grade von atypischen Verschlussstörungen des Schädeldaches und der Wirbelsäule. a) Kleinhandtellergrösser Defekt über dem Hinterhaupt mit vollständigem Austritt des angelegten Gehirns und gleichzeitiger Hypoplasie von Wirbelsäule und Rückenmark im Brustbereich. b) Vollständiger Austritt des Gehirns in einen über dem Hals- und oberen Brustbereich vorgebildeten Sack bei einer im 7. Schwangerschaftsmonat ausgestossenen Frühgeburt. Gleichzeitig bestanden doppelseitige Klumpfüsse. c) Reife Totgeburt mit riesigem Hydrocephalus internus und kleinapfelgrosser Ausstülpung (Cephalocele) über dem Hinterhaupt.

bzw. Spina bifida aperta angenommen werden könnten, sei noch kurz auf die Häufigkeit des Vorkommens erblich bedingter Anencephalie und Spina bifida, die sich aus unseren Sippenbefunden ergibt, eingegangen. Unter den insgesamt 20 Sippen, deren Untersuchung von einer Totgeburt mit Anencephalie ausging, kann der Erbbeweis in 4 Sippen (6, 7, 8, und 17) als geführt und in vier weiteren Sippen (12, 14, 15 und 20) als wahrscheinlich angenommen werden. Dies scheint mir dafür zu sprechen, dass bei systematischer Beachtung aller dysraphischen Störungen und bei einer vollständigen Röntgenuntersuchung ganzer Sippen in Zukunft bei nahezu der Hälfte aller Anencephalen die Möglichkeit gegeben ist, eine erbliche Verursachung dieser ganz schweren letalen Missbildung nachzuweisen.

In den 12 untersuchten Sippen, in denen ein Kind mit schwerer Spina bifida aperta tot zur Welt kam oder bald nach der Geburt starb, möchte ich fünfmal den Erbbeweis

als geführt (25, 26, 31, 32, und 36) und zweimal eine erbliche Verursachung als wahrscheinlich (33 und 34) ansehen. Es könnte also die Sippenuntersuchung bei der Hälfte der Ausgangsfälle mit *letaler Spina bifida aperta* Unterlagen für *erbbedingte Entstehung* der Missbildung erbringen.

Es muss noch einmal betont werden, dass die diesen Ausführungen zugrunde liegenden Sippenuntersuchungen durch die Kriegsverhältnisse erheblich eingeschränkt wurden. Wenn trotzdem bei Anencephalie und bei *Spina bifida aperta* etwa die Hälfte aller Ausgangsfälle als höchstwahrscheinlich erbbedingt sichergestellt werden konnte, so muss der Erbveranlagung für die schweren letalen Neuralrohrspalten eine weitaus grössere Bedeutung zukommen, als uns dies bisher bekannt war. Es werden also zukünftige Untersuchungen in der vorliegend begonnenen Richtung fortgesetzt werden müssen, damit uns durch Erfassung aller Totgeburten und kleinverstorbenen Kinder eine weitere Sicherung des Anteils der Erbveranlagung möglich ist.

Neben der Frage einer möglicherweise erbbedingten Ursache von Anencephalie und *Spina bifida* bleibt noch zu prüfen, inwieweit die schweren letalen Missbildungen des Neuralrohres durch *äussere Einwirkungen* auf die Frucht in der Embryonalzeit entstehen können.

Hier ist zunächst das in der Genese der menschlichen Missbildungen immer wieder angeführte *Amnion* und die von ihm auf die Frucht ausgehende mechanische Wirkung zu nennen. Wie aus der frühen teratogenetischen Terminationsperiode der Neuralrohrspalten Anencephalie und *Spina bifida* hervorgeht, kann die Frage einer Entstehung durch ein zu enges *Amnion* aus der Entwicklungsgeschichte leicht widerlegt werden. Jedenfalls ist die Annahme, wie sie beispielsweise M. Jansen vertrat, dass Anencephalie als « Missetat eines zu engen Amnions » entstände, anatomisch ebenso wenig zu erklären wie die Entstehung der Missbildung durch eine Einlagerung von *Amnionsträngen*. Eine wirkliche mechanische Wirkung auf den Embryo durch Druckwirkungen des Amnions ist erst in viel späterer Embryonalzeit vorstellbar.

Neben der Frage eines zu engen Amnions bleibt eine ebenfalls « amniogene » Entstehungsmöglichkeit dadurch bestehen, dass, wie bereits aus dem Schrifttum (z. B. Hinselmann) hervorgeht, die schweren Neuralrohrspalten vielfach mit *Hydramnion* einhergehen. Auch in unseren Beobachtungen gaben die Mütter in 14 von 20 Fällen mit Anencephalie und in 5 von 12 Fällen mit *Spina bifida* an, dass zuviel Fruchtwasser vorhanden gewesen sei. Es kann deshalb die Frage aufgeworfen werden, ob etwa die Fruchtwasservermehrung, die wir als *Hydramnion* bezeichnen, das Primäre ist, oder ob sie erst als Folge der Missbildung sekundär entstanden ist, oder aber ob beides durch eine gleiche übergeordnete Ursache bedingt sein kann. Dass das *Hydramnion* primär und die schweren Neuralrohrspalten erst als Folge einer Wasserdruckwirkung oder ähnlicher mechanischer Einflüsse entstanden sein könnten, ist wegen der starken embryonalen Wachstumsenergien ebensowenig als Erklärung geeignet wie die Entstehung dieser schweren Spaltbildungen durch ein zu enges *Amnion*. Zu vermehrtem Fruchtwasser kann es entwicklungs-geschichtlich erst dann kommen, wenn das Neuralrohr bereits geschlossen ist. Hinzu kommt die Schwierigkeit der anatomischen Vorstellung, auf welche Weise die Flüssigkeit den Schluss des Medullarrohres verhindern soll. Dass ein *Hydramnion* sekundär

als Folge der Missbildung entstanden sein könnte, wäre befriedigender damit zu erklären, dass viele Kinder mit Anencephalie oder Spina bifida bereits intrauterin absterben und dass dadurch das Fruchtwasser nicht wie beim gesunden Embryo abgetrunken wird.

Die wahrscheinlichste Erklärung für das Zusammentreffen von Missbildung und Hydramnion möchte ich aber mit Gruber darin sehen, dass es durch eine in der allerfrühesten embryonalen Entwicklung einsetzende übergeordnete Entwicklungsstörung, die zu den Neuralrohrspalten führt, gleichzeitig zu einer fehlerhaften Fruchtwasserproduktion bzw. einem fehlerhaften Fruchtwasserabbau kommen kann. Hierfür spricht auch das Zusammentreffen von Hydramnion mit anderen Fehlbildungen, das sogar so häufig ist, dass erfahrene Gynäkologen bei einem besonders starken Leibesumfang der Mutter vor der Geburt an Zwillinge oder an eine Missbildung, die mit Hydramnion verbunden ist, denken.

Für Schädigungen des mütterlichen Organismus, durch die die schweren Neuralrohrspalten unserer Ausgangsfälle herbeigeführt sein könnten, wie Röntgenschädigungen oder Schädigung der Frucht durch antikonzepationale Mittel, Abtreibungsversuche usw., haben unsere anamnestic Erhebungen keine sicher verwertbaren Unterlagen erbracht.

Als weitere Möglichkeit bleibt noch die Frage, ob nicht solche Neuralrohrspalten etwa durch eine *Störung in der mütterlichen Eizelle* herbeigeführt werden könnten, wie dies Geyer für den Mongolismus angenommen hat. Bei den Familienerhebungen war deshalb auch in der Vorgeschichte der Mütter der Missbildeten ganz besonders nach ovarieller Insuffizienz, Zyklusstörungen usw. gefahndet worden. Ebenso galt unsere besondere Beachtung dem Alter der Mutter zur Zeit der Geburt ihrer missbildeten Kinder, für das ich kürzlich (Med. Klinik 3. 3. 53) eine *Polarität* feststellen konnte.

Alle ätiologischen Bemühungen ergaben, dass *weder für die Annahme einer exogenen Entstehung der schweren Neuralrohrspalten noch für die Annahme der Entstehung durch das Plasma der mütterlichen Eizelle eine beweisende Unterlage gefunden werden konnte.*

Zur weiteren ätiologische Klärung halte ich eine Untersuchung von Ströer und van der Zwan über die Embryologie von Anencephalie und Rhachischisis posterior auf Grund einer eigenen Beobachtung bei einem 18 mm langen menschlichen Embryo sowie die unter Ströers Leitung entstandene Dissertation von van der Zwan für besonders bedeutungsvoll.

Formalgenetisch wurde auf Grund der Befunde bei drei anencephalen Embryonen und bei vierzig ausgewachsenen Anencephalen erkannt, dass die schnell wachsende Medullarplatte bei Neuralrohrspalten fort dauert. Da sich gleichzeitig Chorda- bzw. Wirbelkörperverunstaltungen fanden, so muss die Manifestation einer Anencephalie schon in der frühesten embryonalen Entwicklung, entweder in oder noch vor dem Blastulastadium erfolgen. Es kann deshalb weder eine Encephalo-Meningitis noch eine Amnionveränderung als Ursache einer Anencephalie oder Spina bifida in Frage kommen.

Als Beitrag zur *kausalen* Genese der Anencephalie gibt van der Zwan sechs Sippen tafeln wieder, nach denen Anencephalie einmal bei drei Schwestern und einem Vetter dieser Schwestern, einmal bei je zwei Geschwistern, die weitläufig miteinander verwandt waren, einmal bei Vetter und Base zweiten Grades und zweimal mit je drei Fällen in zwei

Generationen eines grösseren Sippenkreises angetroffen wurden. Im letzten Falle hatte ein Onkel eines anencephalen Mädchens einen Hydrocephalus. Einmal hatte ein Bruder eines anencephalen Mädchens eine Spina bifida occulta und dreimal war unter den Geschwistern anencephaler Kinder eine Fehlgeburt vorgekommen. Diese Befunde von der Zwans sprechen eindeutig für eine Entstehung der Anencephalie auf dem Boden einer Erbveranlagung und stehen durchaus im Einklang mit unseren eigenen Befunden. Wie van der Zwan mit Recht betont, kann die Rolle der Heredität bei Anencephalie recht gross sein. Neben dieser Feststellung sind die embryologischen Untersuchungen von Strör und van der Zwan für die Synthese zwischen formal- und kausalgenetischer Ursachenforschung von ganz besonderer Bedeutung. Auch sei auf die Wichtigkeit der tierexperimentellen Untersuchungen von Büchner w. Mitarb., Ingalls u. Mitarb., Russell, Tondury u. a. hingewiesen.

3. Hydrocephalie, Mikrocephalie und Cyklopie

Unsere heutige Kenntnis über die Erbllichkeit der in diesem Kapitel zu besprechenden Missbildungen ist zum Teil noch recht gering. Die bei unseren Sippenuntersuchungen erhobenen Befunde sollen deshalb trotz der nur beschränkt möglich gewesenen Ausdehnung der Untersuchung vorgelegt werden. Unter unseren Ausgangsfällen, über deren Sippenbefunde im folgenden berichtet werden soll, handelte es sich achtmal um Hydrocephalus internus oder externus bzw. um beides zusammen, viermal um Hypoplasien des Gehirns, die dem Komplex Mikrocephalie zugerechnet werden können, und einmal um eine typische Cyklopie.

a) *Hydrocephalie*. In den 8 Sippen mit je einem Ausgangsfall von Hydrocephalie ohne dysraphische Störungen wurden folgende Befunde erhoben:

Sippe 37: S. 553/39. Männlich, 4 Monate gelebt, Sektionsbefund: Starker Hydrocephalus internus; rechtsseitige eitrige Otitis media; geringe Fettleber, subkapsuläre Leberblutungen. Histologisch: Chronische Meningitis.

Fünftes und letztes Kind klinisch und röntgenologisch gesunder Eltern. Ein Hinweis auf Blutsverwandtschaft der Eltern des missbildeten Kindes ergab sich nicht.

Sippe 38: S. 2187/39. Männlich, 6 Tage gelebt, Länge 50 cm, reif. Sektionsbefund: Hochgradiger Hydrocephalus internus mit Verdünnung der Seitenventrikel bis auf eine dünne Lamelle. Hypoplasie der Nebennieren. Phimose höchsten Grades. Cysto-Urèteropyelitis.

Erstes, unmittelbar nach der Eheschliessung klinisch unauffälliger Eltern geborenes Kind. Blutsverwandtschaft der Eltern konnte nicht nachgewiesen werden.

Sippe 39: S. 2079/39. Männlich, reif, 50 cm lang. Sektionsbefund: Mannskopfgrosser Hydrocephalus internus. Wegen erheblicher Geburtsschwierigkeiten musste der Kopf in utero perforiert werden.

Einziges Kind eines zur Zeit der Untersuchung klinisch und röntgenologisch unauffälligen Mannes und einer 1 Jahr nach der Geburt an Lungenerkrankung verstorbenen Frau. Der Vater stammt aus Niederhessen, die Mutter aus Nassau.

Sippe 40: S. 1675/40. Männlich, 3 Monate gelebt. Sektionsbefund: Hochgradiger Hydrocephalus internus mit fast völligem Schwund der Grosshirnhemisphären; geringe Lungenblähung. Das Kind hatte von Anfang an einen grossen Kopf und wurde mit 5 Wochen in der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt a. M. aufgenommen. Es wurden

dort mehrere Suboccipitalpunktionen durchgeführt, bei denen bis zu 580 ccm Liquor abgezapft wurden. Im Encephalogramm war ein völliger Schwund des Grosshirns festgestellt worden.

Die Geburt des Probandenkindes erfolgte ausserehelich zwischen zwei Kindern in zwei verschiedenen Ehen der Mutter. Es wurde vom zweiten Ehemann anerkannt, der auch angab, der biologische Vater des Kindes zu sein. Die beiden Eltern sind klinisch und röntgenologisch gesund.

Sippe 41: S. 498/39. Weiblich, unreif, Frühgeburt von 42 cm Länge, 1 Tag gelebt. Sektionsbefund: Hydrocephalus externus; Ductus arteriosus und Foramen ovale offen; Knorpelknochengrenze scharf, Knochenkern fehlt.

Jüngstes Kind der Mutter nach drei gesunden Kindern und zwei Fehlgeburten. Die Mutter wurde von ihrem Mann während der Schwangerschaft oft geschlagen. Häufige Schwangerschaftsblutungen, Keine Blutsverwandtschaft der Eltern.

Sippe 42: S. 718/39. Weiblich, reife Totgeburt von 48 cm Länge mit Hydrocephalus internus und externus. Das Kind musste zur Geburt zerstückelt werden. Es wurde als zweites von drei Kindern klinisch und röntgenologisch gesunder Eltern geboren. Schwangerschaftsverlauf und Fruchtwassermenge waren bei allen drei Kindern ohne Besonderheiten. Die Eltern des Kindes stammen ebenso wie die Grosseltern, die nicht untersucht werden konnten, aus der Bayerischen Ostmark. Blutsverwandtschaft besteht angeblich nicht. Ein Anhaltspunkt für dysraphische Störungen in der Sippe fand sich nicht.

Sippe 43: S. 434/40. Weiblich, 4 Monate gelebt. Sektionsbefund: Hochgradiger Hydrocephalus internus; offenes Foramen ovale. Bei dem Kind waren unmittelbar nach der Geburt Zuckungen der Arme und Beine mit Augenverdrehen und Aufschreien aufgetreten. Die Aufnahme in der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt a. M., in der das Kind starb, erfolgte wegen fraglicher Spasmophilie. Die Röntgenuntersuchung und die Encephalographie stellten bald nach der Aufnahme einen ausgedehnten Hydrocephalus internus fest, der trotz Röntgenbestrahlung und mehrfacher Punktion nicht zurückging. Die Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule der Eltern, von denen der Vater bis auf Erfrierungen an Händen und Füßen ebenso klinisch unauffällig ist wie die Mutter, ergab bei der Mutter eine etwas unscharfe Zeichnung von S₁, aber keinen Hinweis auf Spaltbildung an diesem Wirbel. Keine Blutsverwandtschaft.

Sippe 44: S. 622/37. Männlich, reife Totgeburt von 48 cm Länge. Sektionsbefund: Hydrocephalus internus und externus; völlige Atelektase beider Lungen, Nebenlunge; offenes Foramen ovale, offener Ductus arteriosus; Knochenkern vorhanden. Ausserordentlich grosser Kopfumfang (45 cm). Bei der Sektion entleerten sich etwa 1000 ccm Flüssigkeit aus dem Gehirn, das nach Entleerung etwa $\frac{1}{2}$ der Schädelhöhle ausfüllte.

Fünftes und jüngstes Kind der Eltern, von denen der Vater klinisch und röntgenologisch unauffällig ist und die Mutter ein Jahr nach der letzten Geburt an Herzerkrankung starb. Eine Sektion wurde nicht durchgeführt. Die Mutter ist geschwisterlos. Ihre Eltern sind ebenso wie die Mutter des ausserehelich geborenen Vaters klinisch unauffällig. Für Blutsverwandtschaft der Eltern ergab sich kein Anhaltspunkt.

Als Ursache des Hydrocephalus ohne Dysraphien bei unseren Probandenkindern kann lediglich für das Kind in Sippe 37 eine befriedigende Erklärung dadurch gegeben werden, dass die Sektion des Kindes eine chronische *Meningitis* aufdeckte. Meningitis und insbesondere auch Encephalitis, also Entzündungsprozesse im Hirnbereich, werden seit langem als Erklärungsmöglichkeit für die Entstehung eines Hydrocephalus in Be-

tracht gezogen. So konnte Eicke (1944) über ein konkordantes männliches Zwillingspaar berichten, dessen beide Paarlinge an fetaler Encephalitis mit leichter Meningitis und Ependymitis bis zum Verschluss des Zentralkanals vorzeitig zugrunde gegangen waren. Er nahm nach dem Eihautbefund ZZ an. Es sei aber darauf hingewiesen, dass auch dichorische, selbst diplazentare Zwillinge erbgleich (EZ) sein können. In jedem Falle kann der Befund Eickes als eine wichtige Unterlage für die Annahme einer exogenen Verursachung der Hydrocephalie ohne Zeichen dysraphischer Störungen dienen. Hierfür sprechen auch die besonders wertvollen Zwillingsbefunde von Brenner (1951).

Vielfach wird auch die *Lues* ursächlich für die Entstehung eines Hydrocephalus angeschuldigt. Die Bedeutung der *Lues* wird jedoch für Hydrocephalie ebenso wie für andere Entwicklungsstörungen im allgemeinen zweifellos überschätzt. So konnte in der ersten Veröffentlichung, in der die Todesursachen aller in den Jahren 1937—1939 in Frankfurt a. M. zur Sektion gekommenen totgeborenen und kleinverstorbenen Kinder verzeichnet sind, festgestellt werden, dass die *Lues* kaum 1 v. H. ausmachte. Ein Hinweis auf luische Infektionen hat sich in unseren Sippen mit Hydrocephalie ohne Dysraphien nicht ergeben.

Für die Annahme einer *endogenen Entstehung* der Fälle von Hydrocephalus ohne Dysraphien haben unsere Sippenuntersuchungen, soweit sie durchgeführt werden konnten, keine Unterlagen erbracht. Es scheinen also ätiologisch Unterschiede zwischen den Fällen von Hydrocephalus ohne Dysraphische und denen mit Dysraphien, die bei den Neuralrohrspalten besprochen wurden, zu bestehen.

Toxische Schädigungen, die als weiterer ätiologischer Faktor eines Hydrocephalus im Schrifttum angenommen werden, lagen in unseren Fällen offenbar nicht vor.

Zur Frage, ob ein isolierter Hydrocephalus erbbedingt sein kann, sind als wichtigste Unterlagen tiereperimentelle Untersuchungen von Zimmermann und von Klatt zu nennen. Zimmermann hat bei der Hausmaus zwei rezessive, durch nicht identische Gene verursachte klinisch und histologisch gleiche Wasserkopfformen züchten können. Paula Hertwig berichtete 1934 über Untersuchungen von Klatt, nach denen unter den Haubenhühnern, bei denen Heterozygote durch eine stark vorgewölbte vordere Schädelkapsel ausgezeichnet sind, die Homozygoten an einem schon früh bemerkbaren Hydrocephalus der Hirnventrikel zugrunde gehen. Nach diesen Unterlagen gibt es anscheinend Gene, die in homozygotem Zustand lediglich eine schwere Wasserkopfbildung herbeiführen können. In unseren Sippen konnte keinmal Blutsverwandtschaft der Eltern nachgewiesen werden. Es muss somit die Frage, ob für den Menschen die gleichen Verhältnisse zutreffen, wie sie bei der Hausmaus oder auch beim Haubenhuhn bestehen, offen bleiben.

Es sei hier jedoch noch einmal betont, dass die Befunde in Sippen mit *Spina bifida aperta* darauf hingewiesen haben, dass es bei erbbedingten dysraphischen Störungen auch zu Hydrocephalusbildung kommen kann. Diese Formen von Hydrocephalus sind jedoch von den in diesem Kapitel aufgeführten mit Begrenzung auf die Hirnventrikel oder den Subduralraum klinisch und sicher wohl auch ätiologisch scharf abzugrenzen.

b) *Mikrocephalie*. Wie bereits betont, bedeutet die Diagnose Mikrocephalie keineswegs etwas Einheitliches. Eine Kleinköpfigkeit kann einmal durch eine vorzeitige Synostose der Schädelnähte vorkommen, was Virchow als Hauptursache ansah. Es kann ebenso durch eine allgemeine Hypoplasie von Nervensubstanz oder des knöchernen

Schädeldaches ähnlich wie bei den Spalten des Neuralrohres zu mikrocephalen Veränderungen kommen. In jedem Falle bedeutet die Bezeichnung Mikrocephalie nur, dass der Gehirnschädel im Verhältnis zum Gesichtschädel verhältnismässig klein ist.

Stellt schon rein formalgenetisch gesehen das, was wir als Mikrocephalie bezeichnen, einen Komplex von Entwicklungsstörungen und somit etwas nicht auf einen Nenner zu Bringendes dar, so kann das gleiche in erhöhtem Masse bezüglich der kausalen Genese gesagt werden. Etwa gleichzeitig haben zur Frage der Aetiologie der mikrocephalen Schädelveränderungen Jelgersma und Stringaris Stellung genommen. Dabei kamen beide Autoren zu der Auffassung, dass verschiedenartige äussere und innere Ursachen zu Mikrocephalie führen können. An äussere Ursachen glaubte vor allem Probst, der eine Schädigung der Entwicklung durch Alkohol, Infektionskrankheiten oder Veränderung der weiblichen Keimorgane annahm. H. Vogt nahm eine Keimvergiftung und C. Vogt Atavismus als Hauptursache an. Von Zappert wurde eine Röntgenschädigung während der Keimentwicklung für die Entstehung der Missbildung verantwortlich gemacht; eine weitere Unterlage für diese Annahme konnte Hindelsamo beibringen.

Dass aber neben den äusseren Einwirkungen auf die frühe Entwicklung einer Frucht auch krankhafte Gene zu Mikrocephalie führen können, geht aus zahlreichen Sippenbeobachtungen mit gehäuft vorkommender Mikrocephalie hervor. Von Stringaris konnten bereits (1935) aus dem Schrifttum 22 Familienbefunde zusammengetragen werden, in denen mikrocephale Schädelveränderungen vorwiegend bei Geschwistern aufgetreten waren. In einer eigenen Arbeit habe ich früher (1940) zur Frage des familiären Vorkommens von Mikrocephalie an Hand einer Sippenuntersuchung Stellung nehmen können. Für die Frage einer Genbedingtheit und die Frage der Genmanifestierung bei Mikrocephalie können schliesslich Zwillingsbeobachtungen, wie sie Jakob bei einem sehr ähnlichen, konkordanten und einem sehr verschiedenen, diskordanten Paar und ich sie bei einem erbverschiedenen, diskordanten Paar machen konnte, von Bedeutung sein. Bisher fehlt es jedoch an einer grösseren Beobachtungsreihe. Wie aus einer Reihe von Beobachtungen anderer Untersucher (Moody, Bernstein, Zappert, Ilberg) und aus der seinerzeit von mir untersuchten Sippe hervorgeht, finden sich im Umkreis von ausgesprochen Mikrocephalen vielfach neurologische und psychische Erkrankungen und Anomalien sowie Hör- und Sprachstörungen, Kriminalität, Alkoholismus usw. Es hat also den Anschein, als ob eine bestimmte Gengemeinschaft zum Manifestwerden eines Gens oder der Gene zu Mikrocephalie beitragen kann.

Die in vier untersuchten Sippen erhobenen Befunde waren:

Sippe 45: S. 1024/39. Weiblich, 4 Monate gelebt. Sektionsbefund: Auffallendes Missverhältnis zwischen Gehirn- und Gesichtschädel, ausgesprochene Mikrocephalie Keine sonstigen Besonderheiten. Das Kind war mit 2 Monaten wegen cerebraler Krämpfe in die Universitäts-Kinderklinik Frankfurt a. M. aufgenommen worden. Die klinische Diagnose lautete: Mikrocephalie mit fraglicher Porencephalie. Wegen tonisch-klonischer Zuckungen der Arme und Beine war zuletzt in der Universitäts-Ohrenklinik eine Antrotomie vorgenommen worden, die keinen Anhaltspunkt für Meningitis erbrachte. Der Tod war bei zunehmender Krampfneigung an Atemlähmung erfolgt.

Jüngstes Kind der Mutter, die an Trichterbrust, Strabismus convergens und Durchblu-

tungsstörungen der Hände und Füße (Kälte) leidet. Die Mutter hatte vorher im Jahre 1938 eine Fehlgeburt im 3. Monat durchgemacht. Von den beiden älteren lebenden Schwestern zeigte eine hochgradige Skoliose, besonders der unteren Wirbelsäule. Die mütterliche Grossmutter zeigte klinisch einen ausgesprochenen Hohl Fuss. Für Spina bifida occulta fand sich äusserlich kein Anzeichen. Blutsverwandtschaft der Eltern des missbildeten Kindes liess sich nicht nachweisen.

Sippe 46: S. 1793/38. Männlich, 9 Tage gelebt. Sektionsbefund: Partielle Anencephalie (Fehlen der Grosshirnhemisphären, des Diencephalon, sowie der Pyramiden und des N. olfactorius) mit teilweise durch die Haut bedeckter Encephalocele in der Mittellinie über der Glabella; vorzeitiger Schluss der Fontanellen, Verdickung sämtlicher Schädelknochen mit Synostosierung der Nähte; Fehlen von Falx und Tentorium cerebelli; Hypoplasie der Nebennieren; Vorstehen der Augen; grosse Walzenfüsse.

Sippe 47: S. 1548/37. Weiblich, unreif, 31 cm lang, maceriert. Sektionsbefund: Walnussgrosser Gehirnrest vorhanden, der keine Gyri und Sulci zeigt; Schädelknochen hypoplastisch angelegt; Nase kaum vorhanden; Dura stark verdickt; keine Encephalocele; beiderseits Klumpfüsse und Klumphände. Die Finger und Zehen sind kurz und stummelförmig; vollständige Atelektase beider Lungen; offenes Foramen ovale; durchgängige Nabelgefässe.

Einziges Kind der Mutter, die sich der Untersuchung gegenüber sehr ablehnend verhielt. Der Vater ist 1 Jahr nach der Geburt des missbildeten Kindes an einer Magenoperation (Carcinom) gestorben. Die Sektion deckte keine Missbildungen auf. Die Frage nach einer Blutsverwandtschaft zwischen den Eltern wurde von der Mutter mit dem Hinweis abgelehnt, dass sie selbst aus Nürnberg und ihr Ehemann aus der Oberpfalz stamme. Eine Anfrage bei den Standesämtern der Geburtsorte der Eltern ergab jedoch, dass die Mutter der Mutter und die Mutter des Vaters der Missgeburt Geschwister waren, dass also die Eltern Vetter und Base 1. Grades gewesen sind(!). Dies sei als Unterlage für die Brauchbarkeit der Aussagen von Familienangehörigen über erbbiologisch wichtige Fragen besonders betont. Auch die lückenhaftesten Auskünfte des Standes- oder Pfarramtes werden vielfach den Aussagen der Angehörigen selbst vorgezogen werden müssen.

Sippe 48: S. 1172/38. Männlich, unreif, 3 Tage gelebt. Sektionsbefund: Mikrocephalie mit Mikrogyrie beider Hirnhemisphären; Hypoplasie der Augenlider Bronchopneumonie in beiden Lungenunterlappen; an beiden äusseren Lidwinkeln der Augen und an beiden Ohrmuscheln papillomatöse Hautwucherungen.

Erstes Kind klinisch unauffälliger Eltern. Ein später geborenes Mädchen zeigt keine Missbildungen. Die Röntgenuntersuchung der Eltern, die beim Vater eine etwas unscharfe Zeichnung der Lumbosacralgegend ergab, deckte bei der Mutter eine Spina bifida occulta am Bogen von L₅ und S₁ auf. Die väterlichen Grosseltern leben und sind gesund. Die väterliche Grossmutter hatte nach dem Vater des Probandenkindes im Jahre 1917 eine Fehlgeburt im 4. Monat und brachte im Jahre 1919 einen Knaben zur Welt, der nach 17 Tagen an Wolfsrachen zugrunde ging. Genaueres über den Körperbefund bei diesem Knaben liess sich nicht mehr feststellen. Ein Bruder des väterlichen Grossvaters ist Epileptiker. Für Blutsverwandtschaft der Eltern des Probandenkindes ergab die Sippenhebung keinen Anhaltspunkt.

Die aus den wiedergegebenen Sektionsbefunden der missbildeten Kinder, die dem Komplex Mikrocephalie zugerechnet werden können und die aus den Sippenhebungen zu ersiehenden Befunde ergeben ein deutliches Bild von der Vielfalt der Veränderungen,

die sich unter der Diagnose Mikrocephalie verbergen können. Sie seien deshalb im einzelnen besprochen.

In *Sippe 45* weist die Mutter des missbildeten Kindes, die vorher ein Kind mit erheblicher Skoliose und eine Fehlgeburt hatte, Trichterbrust, Augenveränderungen und Durchblutungsstörungen der Gliedmassen auf, die wir nach Bremer und Curtius als dysraphische Störungen auffassen können. Die ausgesprochene Hohlfussbildung der mütterlichen Grossmutter scheint mir darauf hinzuweisen, dass auch bei dieser Frau eine Anlage zu Dysraphien besteht. Leider war es wegen des mangelhaften Entgegenkommens der einzelnen Sippenangehörigen nicht möglich, durch eine Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule die Veränderungen der mütterlichen Grossmutter, der Mutter und auch der älteren Schwester der Missgeburt als Dysraphien zu deuten.

In *Sippe 46* haben die Röntgenuntersuchung der Eltern und die klinische Untersuchung der Grosseltern sowie der Geschwister des Vaters (die Mutter ist geschwisterlos) keinen Anhaltspunkt für Anomalien des Zentralnervensystems ergeben. Da auch ein Hinweis auf Blutsverwandtschaft ebenso wie auf eine Entstehung der Missbildungen des seziierten Kindes fehlt, so muss die Ätiologie der schweren letalen Entwicklungsstörung ungeklärt bleiben.

In *Sippe 47* scheint mir in der nahen Blutsverwandtschaft der Eltern der schwer missbildeten Totgeburt eine wichtige Unterlage für die Ätiologie der Missbildungen gegeben zu sein. Deckt sich doch dieser Befund mit den meisten bisherigen Schrifttumsbeobachtungen, nach denen rezessive Erbanlagen (ein oder mehrere Gene) für schwere Hypoplasie des Gehirns (Mikrocephalie) angenommen werden können. Bemerkenswert scheint bei der Missgeburt dieser Sippe vor allem noch, dass die Missbildung nicht auf den Schädel beschränkt ist, sondern auch die Gliedmassen (Klumpfüsse und -hände, stummelförmige Finger und Zehen) betroffen hat.

In *Sippe 48* schliesslich war die Gehirnmissbildung des Probandenkindes mit Wolfsrachen, Hypoplasie der Augenlider und mit Corneatrübung verbunden. Es zeigt dieser Sippenbefund somit, dass zwischen vielen uns als erblich bekannten Missbildungen Kombinationen vorkommen können. Die Röntgenuntersuchung der Eltern deckte bei der Mutter eine deutliche Spina bifida occulta auf. Auf der anderen Seite hatte der Vater nur einen Bruder, der kurz nach der Geburt an Wolfsrachen starb, und seine Mutter ausserdem noch eine Fehlgeburt. Dies weist darauf hin, dass die schwere Kombinationsmissbildung des Probandenkindes einen besonders schweren Manifestationsgrad einer in der väterlichen Sippe vorhandenen Anlage darstellt. Bei dieser Annahme gewinnt die Fehlgeburt der Mutter ebenso an Bedeutung wie das Auftreten mehrerer kleinverstorbenen Kinder bei einer Schwester des mütterlichen Grossvaters und vielleicht auch die Epilepsie des Bruders des väterlichen Grossvaters. Es könnte aber auch sein, dass aus der mütterlichen Sippe her eine Anlage zu dysraphischen Störungen besteht, die zusammen mit der Lippen-Kiefer-Gaumenspaltenanlage bei dem Probandenkind die besonders schwere, nicht lebensfähige Missbildung herbeigeführt haben könnte. Eine eindeutige Entscheidung ist nach den im ganzen nur geringen Sippenunterlagen nicht möglich.

Bezüglich der Ätiologie von Hirnmissbildungen, die unter der Diagnose Mikroce-

phalie zusammengefasst werden können, scheint offenbar pathologischen Genen für die Entstehung einer Mikrocephalie eine grössere Bedeutung zuzukommen als exogenen Einwirkungen. Wie in der bereits früher (1940) mitgeteilten Sippe, in der Mikrocephalie vorgekommen ist, festgestellt werden konnte, können zahlreiche körperliche und psychische Anomalien in einem Umkreis ausgesprochen Mikrocephaler vorkommen. Es ist deshalb möglich, dass auch ein Gen zu dysraphischen Störungen einmal zu einer mikrocephalen Schädelbildung ebenso wie beispielsweise zu einer Anencephalie führen kann. In Sippen mit solchen Veränderungen könnte deshalb auch der Erbgang der Mikrocephalie als ein unregelmässig dominanter (vielleicht in Sippe 45) aufgefasst werden. Andererseits zeigt der Befund in Sippe 47, in dem klinisch gesunde Eltern ein Kind hatten, das nicht nur an Mikrocephalie, sondern auch an Gliedmassenmissbildungen litt, dass in homozygotem Zustand Gene zu bestimmten körperlichen Missbildungen über den jeweiligen Organbereich hinausgehen und zu schweren Kombinationsmissbildungen führen. Gerade die Sippenuntersuchungen bei solchen homozygoten letalen Missbildungen werden aber unsere Kenntnis über Ursache und Wirkung vieler Gene zu Missbildungen in Zukunft noch wesentlich erweitern können. Eine Unterlage hierfür ist auch aus dem Zusammentreffen von Mikrocephalie und Spaltbildung des Gaumens in Sippe 48 zu sehen.

Wie bei vielen anderen körperlichen Missbildungen und sonstigen Erbkrankheiten können wir somit wohl auch bei dem Komplex Mikrocephalie, der sich zudem in klinisch verschiedene Formen differenzieren lässt, Heterogenie annehmen.

c) *Cyklopie*. Eine gesonderte Besprechung der *Cyklopie* im Rahmen der vorliegenden Untersuchung erscheint mir deshalb angezeigt, weil es sich hierbei einmal um eine besonders seltene Missbildung handelt und weil zum anderen über die Verursachung einer solch schweren letalen Missbildung beim Menschen bisher noch wenig bekannt ist. Auf die Arbeiten von Röhn, Redenz und v. Unterrichter sei verwiesen.

Sippe 49: S. 1945/39. Männlich, unreif, 40 cm lang, totgeboren. Sektionsbefund: Typische *Cyklopie* mit *Ethmocephalie*; ausgedehnter Nabelbruch, der mit Dick- und

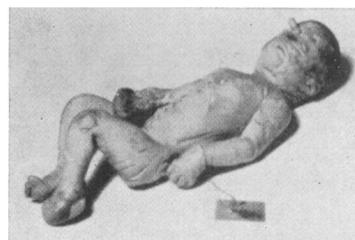
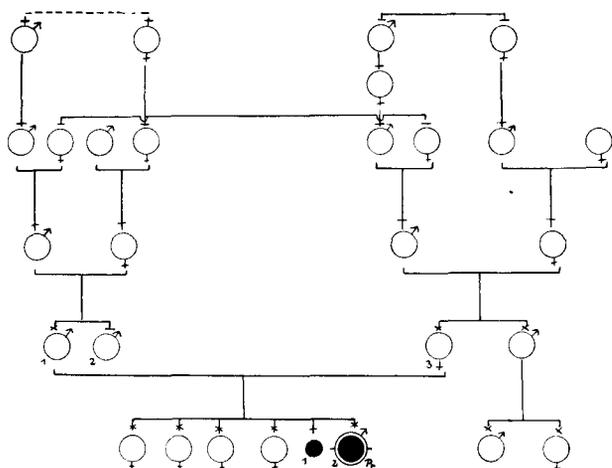


Abb. 6. Typische *Cyklopie* (*Monophthalmie*, *Ethmocephalie*) bei einem totgeborenen Knaben, dessen Eltern blutsverwandt waren (*Sippe 49*). Neben der Schädelmissbildung bestanden: Nabelbruch, doppelseitiger Leistenhoden, Klumphan- und fussbildung (Zustand nach Sektion)

Dünndarm gefüllt ist; doppelseitiger Leistenhoden; Hypoplasie der Gallenblase; Klumpfüsse und Klumpfüsse. Der Schädelbefund ist aus der Abb. 6 zu erschen.

Jüngstes Kind klinisch gesunder Eltern. Die Mutter war zur Zeit der Geburt des missbildeten Kindes 41 Jahre, der Vater 45 Jahre alt. Die ersten vier Schwangerschaften endeten jeweils mit der Geburt eines gesunden Mädchens, dann folgte im Jahre 1926 eine Fehlgeburt und schliesslich nach grossem Abstand im Jahre 1939 die missbildete Totgeburt. Beide Eltern stammen aus dem gleichen Ort aus der Nähe von Hanau. Wie die standesamtlichen Erhebungen ergaben, sind die Eltern Vetter und Base 2. Grades. Auch die Eltern der Mutter sind miteinander blutsverwandt. Bei den Eltern des Vaters ist Blutsverwandtschaft wahrscheinlich (gleiche Namen).

Nach dem Sippenbefund ist es somit am wahrscheinlichsten, dass die Cyklopie bei der missbildeten Totgeburt durch Homozygotie eines im heterozygoten Zustand nicht in Erscheinung tretenden Gens zustande gekommen ist. Diese Annahme scheint mir berechtigter zu sein als die Suche nach der Ursache im etwa geschädigten Plasma der mütterlichen Eizelle (Alter der Mutter) oder auch in einer exogenen Schädigung. Zu erwähnen ist, dass nach Auskunft der Frauenklinik des St. Vinzenz-Krankenhauses Hanau, in der das Kind geboren wurde, ein Hydramnion bestand. Über Anomalien in der Sippe liess sich nichts nachweisen.

Eine Stütze für die Annahme eines rezessiven Erbgangs der Cyklopie gibt ein Sippenbefund, der im Jahre 1919 von Klopstock wiedergegeben wurde. In der Beobachtung von Klopstock wurde in einer Vetter-Basen-Ehe zuerst ein Knabe mit hoher Stirn und flacher Nase, dann eine Fehlgeburt, anschliessend ein Knabe mit Cyklopie und Aplasie der Nebennieren und schliesslich ein Knabe mit Cebocephalie (Arhinencephalie mit Hypospadie und Ren arcuatum) geboren. Von Klopstock wird betont, dass auffällig viel Fruchtwasser bestand. Im Jahre 1882 berichtete bereits Aalfeld über ein Zwillingenpaar, das von Ellis und van Densje untersucht wurde. Der eine Paarling hatte eine Cyklopie mit typischer Rüsselbildung, ein kolobomatöses Auge mit einfachem Opticus und ausserdem Hypospadie, der zweite eine Cyklopie mit zwei Corneae und zwei Pupillen. Die Mutter dieser Zwillinge hatte ausserdem noch vier Fehlgeburten, zwei kurz nach der Geburt verstorbene Kinder mit Hasenscharten und eine gesunde Tochter. Ueber Blutsverwandtschaft der Eltern dieser Kinder ist nichts bekannt. Auch in den Fällen von Arhinencephalie, die v. Unterrichter wiedergegeben hat, verlief die Suche nach Blutsverwandtschaft der Eltern ergebnislos. Ueber eine eigene Beobachtung mit familiärer Arhinencephalie, habe ich (1944) berichtet.

Wenn die bisherigen Beobachtungen über eine erbliche Bedingtheit von Cyklopie auch noch sehr spärlich sind, so zeigt dies doch gerade, dass bei zukünftigen Untersuchungen jeder Fall einer solch schweren letalen Missbildung zu beachten ist und dass der Frage nach der Aetiologie insbesondere der Sippenerhebung und der Suche nach blutsverwandten Eltern ganz besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden sein wird. Wie aus dem eigenen wiedergegebenen Fall zu ersehen ist, wird die Suche nach Blutsverwandtschaft der Eltern und damit einer den Erbpathologen befriedigenden Erklärung der Ursache nicht immer ergebnislos verlaufen.

Zusammenfassung

Es wird über die Ergebnisse der Familienuntersuchungen bei 49 totgeborenen oder im 1. Lebenshalbjahr verstorbenen, seziierten Kindern mit letalen Anomalien der Körperform berichtet.

1. In zwei von 4 Sippen, deren Probanden an Lippen-Kiefer-Gaumenspalten zugrunde gegangen waren, die mit anderen Missbildungen verbunden waren, wird wie bei LKG allein, ein entwicklungslabiles dominantes Gen als Missbildungsursache angenommen.

Bei einer ganz schweren Kombinationsmissbildung ist (bei wahrscheinlich blutsverwandten Eltern) Homozygotie möglich.

Im vierten Fall kann die Frage der Abhängigkeit der Kombinationsmissbildung von einem "psychischen Trauma" der Mutter aufgeworfen werden.

2. In 32 Sippen war die Todesursache des Probanden eine letale Verschlussstörung der Neuralrohre.

a) In 7 von 20 Sippen mit einem Ausgangsfall mit Anencephalie fanden sich Zeichen von «Dysraphien» und anderen Entwicklungsfehlern, die auf pathologische Gene zurückzuführen sind. In einem Falle können die wahrscheinlich blutsverwandten Eltern eines (homozygoten?) Anencephalus mit Herz- und Gliedmassenmissbildungen als Heterozygote (*Spina bifida occulta*) gedeutet werden.

b) In 5 von 12 Sippen mit einem an *Spina bifida aperta* zugrunde gegangenen Kind ist ein entwicklungslabiles, unregelmässig dominantes Gen als Missbildungsursache anzusehen. In zwei weiteren ist dies wahrscheinlich.

Anencephalie und *Spina bifida* können in der gleichen Sippe nebeneinander vorkommen. Für beide ist Heterogenie anzunehmen.

3a. Hydrocephalie ohne Begleitmissbildungen war in 8 Sippen nichtsterblich.

3b. 4 Sippen mit Mikrocephalie boten kein einheitliches Bild. Dominante Gene zu Dysraphien und rezessive Gene können Mikrocephalie herbeiführen.

3c. Blutsverwandtschaft der Eltern eines Probanden mit Cyklopie weist auf Recessivität dieser letalen Entwicklungsstörung.

RIASSUNTO

Si riferisce intorno ai risultati di ricerche nelle famiglie di 49 bambini, dei quali si era praticata l'autopsia, nati morti o morti entro il primo semestre di vita, a causa di anomalie somatiche letali.

1. In due famiglie su quattro, di cui gli esaminati erano periti per fessura labio-palato-mascel-

re (cheiloschisi e palatoschisi), collegata ad altre deformità, si suppone — come per il caso della sola fessura suddetta — come causa delle deformità un gene dominante di sviluppo labiale.

In un caso di gravissima deformità combinata (probabilmente da genitori consanguinei) è possibile che si tratti di una omozigotia.

In un quarto caso si potrebbe porre la domanda, se la deformità non dipenda da un «trauma psichico» della madre.

2. In 32 famiglie la causa di morte dell'esaminato era un'occlusione letale del canale neurale (tubo midollare).

a) In 7 famiglie su 20 con un caso di partenza di anencefalia, si trovarono sintomi di «disrafie» e altri difetti di sviluppo causati da un gene patolo-

gico. In un caso di un anencefalo (omozigotico) con deformità del cuore e degli arti si possono considerare i genitori probabilmente consanguinei, come eterozigotici (spina bifida occulta).

b) In 5 famiglie su 12, dove un bambino è perito in conseguenza a spina bifida aperta, si deve considerare quale causa

della deformità, un gene irregolarmente dominante e labile di sviluppo. Ciò è probabile in altri due casi.

Si trovano simultaneamente nella stessa famiglia anencefalia e spina bifida. Per entrambi c'è da supporre eterogenia.

3. a) L'idrocefalia senza altre deformità in 8 famiglie non era

ereditaria.

b) Quattro famiglie con microcefalia non davano un quadro uniforme. Un gene dominante di disrafia nonché gene recessivo possono portare a microcefalia.

c) La consanguineità dei genitori in un caso di ciclopia indica la recessività di tale disturbo letale dello sviluppo.

RESUMÉ

Résultats de recherches effectuées au sein de familles de 49 enfants, dont on avait pratiqué l'autopsie, morts-nés ou décédés au cours des six premiers mois de leur existence, à cause d'anomalies somatiques létales.

1) Dans deux familles sur quatre, où les sujets examinés étaient décédés par suite d'une fente labio - palatino - maxillaire (chéilosquise et palatosquise), jointe à d'autres déformités, on suppose — comme dans le cas de la seule fente susdite — que la cause de ces déformités soit un gène dominant de développement labile.

Dans un cas de très grave déformité combinée (probable chez des parents consanguins) une homozygotie est possible.

SUMMARY

Report of the result of familial examinations on 49 still-born or before half year of life died and dissected children with lethal anomalies.

1. In two of 4 families, whose probands suffered from harelip and cleft palate combined with other deformities, is supposed, that—just like harelip and cleft palate without other malformations—an unstable dominant gen being origin of the mistake of development.

In one case with a special severe combination and probable consanguinity of the parents is to think of homozygoty.

Dans le quatrième cas, la question suivante pourrait se poser, à savoir si la déformité combinée serait la conséquence d'un « trouble psychique » de la mère.

2) Dans 32 familles, la cause du décès du sujet examiné doit être recherchée dans une occlusion léthifère du canal central de la moelle (tube médullaire).

a) Dans 7 familles sur 20 avec un cas d'anencéphalie, on constate des symptômes de « dysraphie » et d'autres défauts de développement occasionnés par un gène pathologique. Dans un cas on peut considérer les parents probablement consanguins d'un anencéphale (homozygotes) (épine bifide occulte).

b) Dans 5 familles sur 12, où un enfant est décédé à cause d'une épine bifide ouverte, on

doit considérer comme cause de la déformité, un gène irrégulièrement dominant et de développement labile. Ceci est probable dans deux autres cas.

On trouve simultanément dans une même famille, anencéphalie et épine bifide. Pour toutes deux on peut supposer une hétéro-génie.

3. a) Hydrocéphalie sans autres déformités, dans 8 familles, n'était pas héréditaire.

b) Quatre familles atteintes de microcéphalie ne présentaient pas un cadre uniforme. Un gène dominant de dysraphie ainsi qu'un gène récessif peuvent conduire à la microcéphalie.

c) Consanguinité des parents dans un cas examiné de cyclopie indique la récessivité de ce trouble létal du développement.

In a fourth case the question of the origin of the combined deformities by « psychical trauma » may be discussed.

2. In 32 families the cause of death of the probands is to be seen in a lethal closing mistake of the vertebral column.

a) In seven of 20 families with an anencephalus signs of « Dysraphies » and other anomalies were found which may be caused by pathological gens. One time both parents of a (homozygote?) anencephalus who showed deformities of heart and limbs had Spina bifida occulta.

b) In 5 of 12 families with Spina bifida aperta was the cause

of deformation an unstable irregular dominant gen. In two other families is this probable.

Anencephalie and Spina bifida aperta may be found together in the same family. Heterogenia ist probable for both.

3. a) Hydrocephalie without other deformities was in 8 families not inherited.

b) 4 families with microcephaly showed differences. Dominant gens for « Dysraphies » and recessive gens may bring about microcephaly.

c) Consanguinity of the parents in a case of cyclopy is seen to be sign of recessive inheritance.