

FAMILIENBEFUNDE BEI LETALEN ANOMALIEN DER KÖRPERFORM

von
Hans Grebe

VORBEMERKUNG

Im folgenden soll über die Ergebnisse von systematischen Familienuntersuchungen berichtet werden, die ich bei unausgelesenen totgeborenen und im ersten Lebenshalbjahr verstorbenen Kindern mit letalen Anomalien der Körperform durchführen konnte.

Der Begriff « Anomalien der Körperform » wird dabei im Sinne meines Lehrers v. Verschuer für typische, oft erbliche Missbildungen einschliesslich Kombinationsmissbildungen mit Veränderung der äusseren Körperform gebraucht, die ich als Todesursache unter den in den Jahren 1937-39 im Pathologischen Institut der Universität Frankfurt-Main erfolgten Sektionen finden konnte. Eine statistische Auswertung der Gesamttodesursachen war bereits früher erfolgt (1942).

In einer umfangreichen Monographie « Familienuntersuchungen bei missbildeten Totgeborenen und Frühverstorbenen » sollten die im folgenden zu besprechenden Befunde zusammen mit anderen letalen Missbildungen (Herzmissbildungen, letalen Hernien, Ektopien, Missbildungen des Magen-Darmkanals, der Haut und der blutbildenden Organe sowie auch Mongolismus) Anfang 1945 als Ergänzungsband der Zeitschrift für menschliche Vererbungs- und Konstitutionslehre erscheinen. Leider ist die bereits ausgedruckte, fertige Arbeit am Ende des letzten Krieges der Zerstörung von Würzburg zum Opfer gefallen. Bei den gegenwärtig beschränkten Druckmöglichkeiten in Deutschland habe ich unter dem Titel « Frühletale Missbildungen und Heredität » bisher lediglich ein kurzes Referat der Arbeit geben können. Für das grosszügige Angebot von Herrn Prof. Dr. L. Gedda, einen Teil der Arbeit in die *Acta geneticae medicae et gemellologiae* aufzunehmen, möchte ich deshalb meinen ganz besonderen Dank aussprechen.

Aus raumtechnischen Gründen werden — abgesehen von den vollständigen Sektionsbefunden in jedem Einzelfall — nur diejenigen Familienbefunde wiedergegeben, die einen Beitrag zur Klärung der bei den jeweiligen Anomalien bestehenden Erbfragen zu geben vermögen. Sippentafel- und Lichtbildwiedergaben werden auf einzelne, besonders typische Befunde beschränkt.

EINTEILUNG

Die Einteilung der Anomalien der Körperform erfolgt mit v. Verschuer am besten in solche, bei denen der ganze Körper, und solche, bei denen ein bestimmtes Organ oder Organsystem betroffen sind.

Letale Anomalien der gesamten äusseren Körperform wurden lediglich in 3 Fällen

von Chondrodysplasie (Chondrodystrophia foetalis, Achondroplasia) gefunden, die in eine auslesefreie Untersuchung über die Ursachen dieser typischen Skelettentwicklungsstörung mit einbezogen worden sind.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit möchte ich deshalb in erster Linie über Körperformveränderungen berichten, bei denen ein bestimmtes Organ im Vordergrund der letalen Fehlbildung stand. Vielfach kam es auch zu schweren Kombinationsmissbildungen, die eine einheitliche Einteilung nahezu unmöglich machten. Sie soll unter dem Gesichtspunkt der wahrscheinlichen Todesursache versucht werden. Als solche fanden sich:

1. Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (Kombinationsmissbildungen)

Auslesefreie Untersuchungen (v. B. Fogh-Andersen, Mengele) haben gezeigt, dass Anlagen zu Oberkieferspalten in der Regel entwicklungsstabil sind. Wir dürfen deshalb nur bei einem Teil der Träger der meist dominanten Anlage mit einer sichtbaren Manifestierung rechnen.

Für die vorliegende Arbeit schien mir die Frage von Bedeutung, ob bei letalen Kombinationsmissbildungen die gleiche genetische Situation mit Vorherrschen von unregelmässiger Dominanz vorliegt, oder ob es sich bei unseren vorzeitig zugrunde gegangenen Kindern mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten um etwas Besonderes handelt.

Die Berechtigung dieser Frage ergibt sich aus Feststellungen, die Ströer, v. Verschuer und Gruber als Genetiker und Morphologen über Kombinationsbeobachtungen mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten treffen konnten.

Ströer konnte einen 8jährigen Knaben mit doppelseitiger Lippen-Kiefer-Gaumenspalte beobachten, bei dem ausserdem schwere Gliedmassenentwicklungsstörungen vorlagen wie: Fehlen beider Unterarmknochen, Aplasia der Handwurzel, Hypoplasie der Hände, Beinverkürzung mit Ankylose des Kniegelenks, Fibuladefekt und Fusshypoplasie. Eine Spina bifida lag nicht vor. Ein Herzbefund fehlt. Dieser Knabe stammte aus einer Blutsverwandtenehe. In den Sippenzweigen beider Eltern war Hasenscharte aufgetreten. Die Annahme Ströers, dass es bei dem schwer missbildeten Knaben zu Homozygotie der Anlage zu Hasenscharte bzw. Gaumenspalte gekommen sei, ist deshalb berechtigt.

Von den beiden Sippen mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und Gliedmassenmissbildungen, über die v. Verschuer berichtet hat, war in der ersten ein 35jähriger Mann mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, atypischen Handmissbildungen und sog. Spontanamputation (Peromelie) des linken Unterschenkels « isoliert » vorgekommen. Die Mutter dieses Mannes hatte im 3. Schwangerschaftsmonat einen Unfall erlitten. In der zweiten Sippe litt die ältere von 2 Schwestern an Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, die jüngere an einer Peromelie des linken Unterarms. Gleichzeitig bestand bei dieser eine Anomalie des 2. oberen Schneidezahnes. Mit Recht hält v. Verschuer die Veränderungen bei beiden Schwestern für den Ausdruck einer Erbanlage, die eben — wie aus den Untersuchungen von Mengele deutlich hervorgeht — grossen Manifestationsschwankungen unterworfen ist und sicherlich auch zu Kombination mit anderen Missbildungen führen kann.

v. Verschuer, der sein Augenmerk besonders auf das Zusammentreffen von Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und Gliedmassenfehlern richtete, gab eine Zusammenstellung der wichtigsten bisher bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalte beobachteten Kombinationsmissbildungen, auf die verwiesen wird. Unter Berücksichtigung der höchsten statistischen Werte

errechnete v. Verschuer, dass nur auf rund 12000 der Bevölkerung ein Fall von Kombination einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte mit Gliedmassenmissbildungen kommen dürfe. Diese Erwartung wird jedoch weit übertroffen.

Bei den v. Verschuer zusammengestellten Schrifttumsbeobachtungen handelt es sich fast ausschliesslich um solche am Lebenden. Eine Sonderstellung nimmt eine Beobachtung von Engelhardt und Pischinger ein, die bei einem Feten, der von einer röntgenbestrahlten Mutter ausgestossen wurde, doppelseitige Hasenscharte, Mikromelie und Handhypoplasie fanden. Nach diesem Befund kann mit v. Verschuer gesagt werden, dass der gleiche Effekt, nämlich eine von einer anderen Missbildung begleitete Lippen-Kiefer-Gaumenspalte einmal durch Röntgenbestrahlung, weiter durch eine mechanische Gewaltwirkung, aber auch durch eine krankhafte Erbanlage herbeigeführt werden kann. Die Frage nach der schädigenden Ursache wird weitgehend durch die Anamnese und den Sippenbefund beantwortet werden können.

Einen ergänzenden Beitrag zur Frage der Kombination von Lippen-Kiefer-Gaumenspalte mit anderen Missbildungen hat schliesslich Gruber, der sich unter den lebenden Pathologen am meisten mit der Missbildungslehre beschäftigt hat, durch einem Ueberblick über die von ihm beobachteten Kombinationsformen gegeben. Aus dieser Uebersicht ergibt sich die grosse Mannigfaltigkeit der möglichen Kombinationem. Besonders bemerkenswert ist die Feststellung Grubers, dass am gleichen Individuum endogene und höchstwahrscheinlich exogene Bildungsstörungen zusammen vorkommen können.

Zur Erweiterung unserer Kenntnis über solche Kombinationsmissbildungen betont Gruber, dass « neben der sauberen gestaltlichen Klärung auch die familien- und sippenpathologische Seite für jede vorkommende Beobachtung zu sichern » ist. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung schien der hierzu erforderliche Schritt von der Morphologie zur erbpathologischen Familienforschung in glücklicher Form gegeben zu sein. Es wurden deshalb wie bei allen anderen Missbildungen, auch bei den ermittelten Totgeborenen und Frühverstorbenen mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und Begleitmissbildungen planmässige Sippenuntersuchungen und -erhebungen durchgeführt.

Von den zur Sektion gekommenen Kindern mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, die mit einer anderen Missbildung kombiniert war, sollen zwei Fälle von schwerer Kombinationsmissbildung mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (Sippe 17 und 24) bei Anencephalie, je einer von Lippen-Kiefer-Gaumenspalte bei Spina bifida und bei hochgradiger Mikrocephalie unter den genannten Missbildungen (Sippe 34 und 48) besprochen werden. Das gleiche gilt für einen Fall von Anencephalie mit medianer Gaumenspalte (Sippe 22), was nach Gruber zur Arhinencephalie zu zählen ist. Bei einem Kind mit doppelseitiger Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Klumpfüssen und Lungenhypoplasie sowie bei einem letzten Fall von Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, der mit Hirnmissbildungen einherging, war die Sippe nicht erreichbar. Von den Fällen, in denen schwere doppelseitige Lippen-Kiefer-Gaumenspalten mit anderen Missbildungen verbunden waren, blieben vier Kinder übrig, deren Sippenbefunde nun besprochen werden sollen.

In den beiden ersten Sippen war bei dem Ausgangsprobanden die Verschlussstörung des Oberkiefers mit einem Septumdefekt des Herzens verbunden; in der dritten Sippe hatte das missbildete Kind neben doppelseitiger, breit klaffender Lippen-Kiefer-Gaumenspalte Missbildungen der Herzklappen, Zwerchfellhernie, Entwicklungsstörungen des

Gehirns und Fingermissbildungen; das missbildete Kind der letzten Sippe zeigte neben der Lippen-Kiefer-Gaumenspalte schwere Entwicklungsstörungen der Gliedmassen, des Genitale und eine Atresia ani.

Sippe 1: S. 260/38. Männlich, Länge 46,0 cm, reif. Sektionsbefund: Doppelseitige Lippen-Kiefer-Gaumenspalte; kleiner Defekt des Septum membranaceum des Herzens; offenes Foramen ovale; offener Ductus arteriosus; leichtes Kephalthämatom; das Gehirn ist unverändert. Das Kind kam tot zur Welt. Erste Geburt, ehelich. Ueber Fruchtwassermenge war nichts Genauets zu erfahren. Keine Schwangerschaftsbeschwerden der Mutter, deren Menarche mit 14 Jahren eintrat. Die Menses sind regelmässig und dauern 4 Tage. Bis auf Kinderkrankheiten war die Mutter nie krank. Keine äussere Einwirkung auf das Kind während der Schwangerschaft. Die Mutter wurde nicht geröntgt, nicht innerlich untersucht, nicht mit Medikamenten behandelt. Antikonzeptionelle Mittel wurden nicht gebraucht. Das Kind war gewollt.

Die Untersuchung der Mutter ergab einen schmalen, sehr hohen Gaumen und einen kleinen zweiten oberen Schneidezahn links (auch röntgenologisch verkleinert). Der Vater des Kindes und seine Sippe sind gesund. Die Mutter wurde als 13. unter 14 Geschwistern geboren. Sieben Geschwister sind im Laufe des ersten Lebensjahres gestorben. Zwei klein verstorbene Geschwister der Mutter hatten Hasenscharte, bzw. Wolfsrachen. Eine Schwester der Mutter hatte ein Kind, das mit 7 Monaten an angeborenem Herzfehler starb. Eine Schwester dieses Kindes ist schwachsinnig.

Blutsverwandtschaft der Eltern des Kindes besteht nicht.

Sippe 2: S. 148/39. Männlich, Länge 48,0 cm, reif. Sektionsbefund: Doppelseitige breitklaffende Lippen-Kiefer-Gaumenspalte; Vorhof- und Kammerseptumdefekt des Herzens mit Dilation der Herzhöhlen. Das Kind lebte vier Tage und starb an Blausucht und Bronchopneumonie, die auch bei der Sektion in Form bronchopneumonischer Herde in beiden Lungenlappen nachgewiesen wurde.

Erste, ausserhehliche Geburt der Mutter mit angeblich nicht vermehrter Fruchtwassermenge. Die Mutter, die jetzt verheiratet ist, und von ihrem Ehemann einen gesunden Knaben geboren hat, machte während der Schwangerschaft, die mit dem missbildeten Kind endete, grosse Aufregungen durch. Der Erzeuger unseres Probandenkindes, den die Mutter ursprünglich heiraten wollte, wurde zu Beginn des dritten Schwangerschaftsmonats verhaftet und verbüsst zur Zeit eine mehrjährige Zuchthausstrafe.

Sippe 3: S. 1881/39. Weiblich, 40,0 cm lang, unreif. Sektionsbefund: Doppelseitige Lippen-Kiefer-Gaumenspalte; die Aortenklappe und Pulmonalklappe des Herzens besitzen nur je 2 Taschen; kirschgrosser Prolaps der Leber durch das Zwerchfell in den Herzbeutel; Dilatation des ganzen Herzens; offenes Foramen ovale; Missbildungen der vorderen Schädelhöhle; Persistenz des Hirnfortsatzes ohne Nasenanlage. Das Gehirn ist klein, der Balken sehr schmal, das Riechhirn kaum vorhanden. Die Ventrikel sind weit und mit klarer Flüssigkeit aufgefüllt. Es besteht somit mässige Mikrocephalie und Hydrocephalie. An beiden Händen sind die 5. Finger hypoplastisch. Das Kind lebte 6 Stunden. Es wurde als 7. unter 9 ehelichen Kindern geboren. Im Jahre 1935 hatte die Mutter ausserdem eine Fehlgeburt. Im Jahre 1937 wurde ein Knabe geboren der mit 20 Tagen starb und sezirt wurde (S. 527/37). Die Todesursache war eine Gastro-Entero-Colitis. Ausserdem bestand ein kleiner Defekt im Septum membranaceum des Herzens und ein offenes Foramen ovale. Im Jahre 1938 hatte die Mutter ein weiteres Kind, das

nach 2 Tagen starb und ebenfalls sezirt wurde (S. 1250/38). Es handelte sich hierbei um eine nicht lebensfähige Frühgeburt von 35,0 cm Länge und 1010 g Gewicht ohne äusserlich erkennbare Missbildungen.

Die Schwangerschaft, die zu dem schwer missbildeten Probandenkind führte, verlief ohne Beschwerden und ohne äussere Einwirkung auf die Mutter. Das Kind wurde 3 Wochen zu früh geboren. Die Mutter war nur einmal wegen eines Missfalls in Krankenhausbehandlung. Ihre Menarche trat mit 12 Jahren ein. Die Menses waren regelmässig und dauerten 3—4 Tage. Die Mutter ist klinisch gesund. Am Oberkiefer erscheint der 2. obere Schneidezahn links etwas kleiner als rechts. Im Röntgenbild ist jedoch kein Unterschied zwischen links und rechts nachzuweisen. Die Mutter hat keine Geschwister. Ihre Mutter hatte im Jahre 1938 eine Bauchschwangerschaft mit Tubenruptur im 3. Monat, die zum Tode führte. Der Vater des missbildeten Kindes hatte einen « Herzfehler ». Die Mutter des Vaters und der noch lebende Vater der Mutter sind klinisch unauffällig. Der Vater des Vaters starb im Jahre 1919 an akutem Herztod. Die Geschwister des missbildeten Kindes lassen Mikroformen von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten oder sonstige Anomalien nicht erkennen. Die Eltern der Probandin sind nicht nachweisbar miteinander blutsverwandt.

Sippe 4: S. 1654/37. Männlich, reif, 40,0 cm lang; 8 Tage vor der Geburt abgestorben und bereits etwas maceriert ausgestossen. Sektionsbefund: Doppelseitige Lippen-Kiefer-Gaumenspalte mit fast völligem Fehlen des Nasenseptums; Phokomelie beider Arme (rechts: Unterarm verkürzt, totaler Radiusdefekt, keine Handwurzelknochen angelegt, Hand an der verkürzten Ulna abduziert; links: Oberarm stark verkürzt, kein Zusammenhang des hypoplastischen Humerus mit dem Schultergelenk; beide Unterarmknochen fehlen; die Hand sitzt unmittelbar am Humerus und besteht aus zwei krallenähnlichen Fingern; die Mittelhand- und Handwurzelknochen fehlen); es bestehen ferner doppel-seitige Klumpfüsse, gespaltener Hodensack bei descendiertem Hoden und eine völlige Atresia ani.

Zweite, eheliche Geburt der Mutter. Das Kind wurde 15 Monate nach einer schweren ersten Geburt, die mit grossem Blutverlust der Mutter einhergegangen war, geboren. Die Nachgeburt war bei dem missbildeten Kind angewachsen und musste gelöst werden. Eine spätere dritte Geburt verlief ohne Beschwerden. Bei allen drei Kindern bestanden keine besonderen Schwangerschaftsbeschwerden oder äussere Einwirkungen. Die Menarche der Mutter trat mit 13 Jahren ein. Die Menses waren immer regelmässig und dauerten 5 Tage. Beide Eltern zeigen klinisch keine Veränderungen, insbesondere keine Mikroform von Lippen-Kiefer-Gaumenspalte oder eine Gliedmassenmissbildung.

Das erste Kind der Mutter wurde kurz nach der Geburt zweimal an einem ausgedehnten Muttermal auf der rechten Brustseite operiert. Im Alter von 5 Jahren erfolgte eine Leistenbruchoperation links. Der Gaumen und die Gliedmassen dieses Kindes zeigen keine Missbildungen oder Anomalien. Das 3. und jüngste Kind der Mutter war z. Zt. der Untersuchung 9 Monate alt. Bei normaler Gaumenform waren noch keine Zähne durchgebrochen. Bis auf einen etwa streichholzsachtelgrossen rechteckigen Naevus pigmentosus über der rechten Nierengegend fanden sich keine Anomalien. In der weiteren Sippe wurde die jüngste Schwester des Vaters die neben einer normalen Geburt im Jahre 1937 eine Fehlgeburt durchmachte, wegen eines etwa tellergrossen Naevus (Melanom?) am linken Oberschenkel operiert. Die Mutter des missbildeten Probandenkindes wurde ausserehelich geboren. Sie hat noch eine ältere Schwester, die in Dresden lebt und nicht untersucht werden konnte. Nach dem Bericht des zuständigen

Amtsarztes leidet diese ebenfalls ausserehelich geborene Schwester der Mutter an hochgradiger Kyphoskoliose.

Blutsverwandtschaft der Eltern des Probandenkindes ist möglich. Die drei bekannten Grosseltern stammen aus der gleichen Gegend Sachsens.

Nach den wiedergegebenen Sippenberichten konnten somit in den vier Sippen, in denen jeweils ein nicht lebensfähiges Kind mit doppelseitiger Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und anderen körperlichen Missbildungen vorgekommen ist, folgende Befunde erhoben werden.

In *Sippe 1* sind neben der missbildeten Totgeburt mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und Defekt des Septum membranaceum des Herzens zwei klein vestorbene Geschwister der Mutter mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte-Formen (Hasenscharte, Wolfsrachen) und eine Nichte der Mutter mit angeborenem Herzfehler (eine zweite wahrscheinlich ebenfalls), dessen Natur allerdings nicht durch Sektion sichergestellt werden konnte, aufgetreten. Die Mutter des Ausgangsprobanden ist als Trägerin einer Mikroform von Lippen-Kiefer-Gaumenspalte anzusehen. Neben einer Reihe von klein vestorbenen Kindern in der Sippe, deren Todesursache nicht geklärt werden konnte, fand sich bei einer Nichte der Mutter ein angeborener Schwachsinn.

In *Sippe 2* war ausser dem Ausgangsfall von Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, der mit schwerem Septumdefekt des Herzens verbunden war, kein weiterer Fall von Spaltbildung des Oberkiefers bzw. deren Mikroformen oder von Herzmissbildungen nachzuweisen. Die Todesursachen mehrerer klein vestorbene Geschwister der klinisch bis auf eine sekundäre Anämie gesunden Mutter sind nicht bekannt. Zu Beginn des 3. Monats der Schwangerschaft, die zu dem schwer missbildeten Kind führte, erlitt die Mutter durch die plötzliche Erkenntnis der schweren Kriminalität des zu dieser Zeit verhafteten Kindesvaters einen schweren psychischen Schock, dem eine besonders aufregungsreiche Zeit folgte. Ein in der späteren Ehe geborenes Kind der Mutter ist gesund.

In *Sippe 3* kamen ausser der schwer missbildeten Totgeburt mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Herzklappenmissbildungen, Zwerchfellhernie, Gehirnmissbildung und Hypoplasie der Kleinfinger zwei früh verstorbene Geschwister zur Sektion, von denen eines einen kleinen Defekt im Septum membranaceum des Herzens aufwies. Sonstige körperliche Missbildungen konnten in der Sippe nicht nachgewiesen werden. Ebenso ergab sich kein Anhaltspunkt für Blutsverwandtschaft der Eltern.

In *Sippe 4* bestanden bei dem Probanden neben Lippen-Kiefer-Gaumenspalte schwerste Entwicklungsstörungen der Gliedmassen und Fehlbildungen der Differenzierung von Anus und Genitale. Eine Schwester der ausserehelich geborenen Mutter des Kindes leidet an hochgradiger Kyphoskoliose. Ein Bruder der missbildeten Totgeburt und die mütterliche Grossmutter wurden an Hernien operiert. Mikroformen von Lippen-Kiefer-Gaumenspalte oder Gliedmassenmissbildungen waren in der Sippe nicht nachzuweisen. Blutsverwandtschaft der Eltern der Totgeburt ist nicht ausgeschlossen.

Die Befunde in der ersten Sippe entsprechen denen, die frühere Untersucher, z. B. Mengele, in Sippen mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte ohne Begleitmissbildung erheben konnten. Abgesehen von der Mutter der missbildeten Totgeburt, deren steile Gaumen-

form und Hypoplasie eines zweiten oberen Schneidezahnes als typische Mikroform von Lippen-Kiefer-Gaumenspalte angesehen werden kann, war es bei zwei Geschwistern der Mutter zu Spalten des Oberkiefers oder der Oberlippe gekommen. Dass eine Schwester der Mutter ein Kind mit klinisch festgestelltem angeborenem Herzfehler hatte, und eine zweite ein Kind gebar, das zwar nicht in einer Klinik starb, aber nach Angabe des behandelnden Arztes nach wenigen Lebenswochen an Kreislaufschwäche starb, weist darauf hin, dass die Kombinationsmissbildung des Probanden in Form von Kiefer- und Herzmissbildungen bei anderen Sippenmitgliedern zur Manifestation gekommen ist. Leider war von keinem der Missbildeten in der weiteren Sippe ein Sektionsbefund vorhanden, der die Art der Herzmissbildung — vielleicht auch eine solche bei den Spaltenträgern — hätte klären können. Wegen der Häufigkeit von Septumdefekten bei Frühverstorbenen — auch unter unseren noch später zu besprechenden Ausgangsmisbildungen — liegt es nahe, auch bei den wahrscheinlich an angeborenem Herzfehler verstorbenen Kindern dieser Sippe einen Septumdefekt anzunehmen. Eine sichere Antwort über die Erblichkeit von Septumdefekt des Herzens wird erst dann gegeben werden können, wenn wir Befunde über ganze zur Sektion gekommene Sippen besitzen. Sind wir bis dahin auch auf Hypothesen und Vermutungen angewiesen, so wird man doch geneigt sein, die Verbindung von Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und Septumdefekt bei einem Kind und das Vorkommen (wahrscheinlich) beider Veränderungen jeweils allein bei anderen Sippenangehörigen nicht als zufällig anzusehen.

Durch diese Feststellung gewinnt der kleine Septumdefekt bei einem seziierten Bruder der Probandin in Sippe 3 an Bedeutung. In dieser Sippe fand sich zwar ebensowenig wie in der Sippe 4 ein Anhaltspunkt für eine entsprechende Kombinationsmissbildung wie sie bei dem Ausgangskind in beiden Sippen gefunden wurde. Auch Teilformen der Kombination liessen sich nicht nachweisen. Die Befunde in Sippe 4 mit einer schweren Missbildung bei der einzigen Schwester der Mutter und operierten Hernien bei der mütterlichen Grossmutter und dem erst 5 Jahre alten Bruder der missbildeten Totgeburt verdienen jedoch unsere Beachtung. Entsprechen doch auch diese Befunde den von Mengele u. a. gefundenen Verhältnissen über Häufung von Hernien und das Vorkommen von Wirbelsäulenveränderungen in Lippen-Kiefer-Gaumenspalten-Sippen. Ob die Naevi in Sippe 4 ebenfalls mit der Gesamtmissbildung des Ausgangsprobanden in Zusammenhang gebracht werden können, erscheint dagegen zweifelhaft. Die schwere Kombinationsmissbildung des totgeborenen Kindes in Sippe 4 zeigt manche Aehnlichkeiten mit dem von Ströer beobachteten Knaben, bei dem Homozygotie der Lippen-Kiefer-Gaumenspalte-Anlage wahrscheinlich ist. Blutsverwandtschaft der Eltern unseres Kindes ist nicht ausgeschlossen. Durch die aussereheliche Geburt der Mutter war ihr Nachweis nicht möglich. Es sei noch erwähnt, dass Mengele im Umkreis von Lippen-Kiefer-Gaumenspalte-Trägern überdurchschnittlich viel Schwachsinnige antraf. Der Schwachsinn einer Base der Totgeburt in Sippe 1 verdient deshalb unsere Aufmerksamkeit.

Liessen sich in den Sippen 1, 3 und 4 nach dem Sippenbefund und der Schwangerschaftsgeschichte Unterlagen für die Annahme einer endogenen Entstehung der schweren Kombinationsmissbildungen erbringen, so bleibt in Sippe 2 die Frage einer exogenen Entstehung der kombinierten Missbildung, die bei der Totgeburt in dieser Sippe ange-

troffen wurde, offen. Die Mutter eines von v. Verschuer beschriebenen Mannes mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, atypischen Handmissbildungen und Peromelie des linken Unterschenkels hatte im 3. Schwangerschaftsmonat einen Unfall mit nachfolgenden heftigen Leibschmerzen erlitten. Die Mutter des von Engelhardt und Pischinger beschriebenen Fetus mit Hasenscharte, Mikromelie und Fingerhypoplasie war röntgenbestrahlt worden. Beide exogene Schädigungen waren als Ursache der Missbildungen angesehen worden. Sollte es da nicht vielleicht möglich sein, dass ein schweres « psychisches Trauma », wie es die Mutter des missbildeten Kindes in Sippe 2 zu Anfang des 3. Schwangerschaftsmonats erlitt, die Kombination von Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und schwerem Septumdefekt des Herzens herbeigeführt haben könnte? Auch in diesem Falle fällt die äussere Einwirkung in die teratogenetische Terminationsperiode für Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, die auch der des begleitenden Septumdefektes entspricht.

Die Frage der exogenen Entstehung durch die erheblichen psychischen Erregungen der Mutter ist auf Grund dieser Einzelbeobachtung nicht zu beantworten. Sie wird aber für künftige Untersuchungen an grösserem Material nicht von vornherein abzulehnen, sondern zu prüfen sein.

Bei der grossen Variabilität der Anlage zu Lippen-Kiefer-Gaumenspalte sind alle Uebergänge von leichtesten Mikroformen bis zu schwersten Missbildungskombinationem zu erwarten. Bei zukünftigen Untersuchungen wird deshalb in Lippen-Kiefer-Gaumenspalten-Sippen der Beachtung von totgeborenen und kurz nach der Geburt zugrunde gegangenen Kindern besondere Bedeutung zukommen. Die Schwierigkeit liegt nur darin, dass — wie dies auch Claussen festgestellt hat — die vorzeitig zugrunde gegangenen Kinder nur in allerseltensten Fällen ärztlich erfassbar sind.

Die Befunde v. Verschuers über das häufige Zusammentreffen von Lippen-Kiefer-Gaumenspalte mit Gliedmassenmissbildungen geben ebenso wie die Feststellungen Schröders über die häufige Kombination von Lippen-Kiefer-Gaumenspalte mit Wirbelsäulenanomalien wichtige Unterlagen dafür, dass die Wirkung eines Gens zu Spaltbildungen am Oberkiefer nicht auf diesen beschränkt zu sein braucht. Man wird deshalb in einem Teil der Fälle von Lippen-Kiefer-Gaumenspalte Polyphänie (bzw. Heterophänie) annehmen können. Dies hat vor allem Claussen nach Beobachtungen an erbgleichen Zwillingen betont. Aus den Befunden Claussens verdient in erster Linie das männliche Paar (Fall 2) Erwähnung, bei dem eine Anlage zu Lippen-Kiefer-Gaumenspalte mit Herzmissbildung (Ventrikelseptumdefekt) und Hodenhypoplasie einherging. Während aber die Unterschiede zwischen den beiden Paarlingen in der Ausprägung der Herz- und Hodenveränderung nur gering waren, fand sich am Oberkiefer bei dem einen eine vollständige (operierte) Spalte, beim anderen dagegen nur eine Hypoplasie des 2. oberen Schneidezahns. Diese Beobachtung von Claussen verdient deshalb nicht nur als Beispiel der polyphänen Wirkung des Gens zu Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, sondern auch als Unterlage für die Schwankungen in der Manifestierung einer Anlage zu Lippen-Kiefer-Gaumenspalte unsere besondere Beachtung.

In der Arbeit von Fogh-Andersen, der besonders umfangreiche Familienuntersuchungen zugrunde liegen, wurden zwei verschiedene Gruppen von Spaltbildungen, einmal Hasenscharte (und Kieferspalte), zum anderen Gaumenspalte allein einander gegenüber-

gestellt. Die von Fogh-Andersen vertretene Ansicht, dass es sich hierbei um genetisch verschiedene Gruppen handelt, scheint nach den vorgelegten Unterlagen einer Nachuntersuchung zu bedürfen.

Zusammenfassend können wir sagen:

Es gibt sicher familiäre Sonderformen von Oberkieferspalten, wie es ja auch bei anderen Missbildungen bestimmte Familientypen gibt. Bei einem schwachen Gen, wie es offenbar den verschiedenen Formen von Lippen-Kiefer-Gaumenspalte zugrundeliegt, müssen wir uns um die Kenntnis der Mikroformen wie auch um die der ganz schweren Manifestationsgrade bemühen. Durch Einbeziehung der Totgeborenen und Frühverstorbenen scheint hierfür eine breitere Basis gegeben zu sein. Es wird deshalb auch in absehbarer Zeit möglich sein, Genaueres über die Genwirkung bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalte auf Grund einer weitergehenden Genanalyse auszusagen.

2. Verschlussstörungen des Neuralrohres

Die Verschlussstörungen bei der Entwicklung des Gehirns, des Rückenmarks und des Schädeldachs bzw. der Wirbelsäule aus dem Medullarrohr sollen von den übrigen Missbildungen des Nervensystems abgetrennt und gesondert ausführlicher besprochen werden. Wegen der grossen Zahl unserer Ausgangsfälle von Anencephalie ist es dabei möglich, zur Frage der Erbllichkeit dieser Missbildung und der Befunde im Sippenkreis von Anencephalen einen Beitrag zu liefern.

Die Verschlussstörungen bei der Entwicklung des Medullarrohres aus der Medullarplatte und in späteren Entwicklungsstadien können total oder partiell, cranial oder caudal einsetzen. Vom vollständigen Fehlen des Schädeldaches oder der Wirbelbögen und völliger Aplasie von Gehirn und Rückenmarkssubstanz sind über umschriebene Verschlussstörungen einzelner Wirbelbögen mit oder ohne Hervorquellen leicht geschädigten Nervengewebes oder sackartigen Ausbuchtungen der Meningen bis zu leichtesten Spaltbildungen, die nur im Röntgenbild nachweisbar sind, oder Fistelbildungen alle Uebergänge möglich. Es ist deshalb auch keine scharfe Trennung zwischen Cranio- und Rhachischisis, die sich hauptsächlich in Anencephalie und Spina bifida äussern, durchzuführen. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung erscheint jedoch eine gesonderte Besprechung der Sippenbefunde unserer Ausgangsfälle mit Anencephalie oder Spina bifida berechtigt, da der Frage der genetischen Verwandtschaft oder Verschiedenheit dieser beiden Missbildungen besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden soll.

Unsere Nomenklatur der Verschlussstörungen am Neuralrohr ist nicht einheitlich. Nach den Schrifttumsangaben ist sie es wahrscheinlich auch nie gewesen. So konnte ich schon bei Meckel (1822!) eine Kritik der Bezeichnung Anencephalie finden. Meckel schlug vor, die beiden Begriffe Anencephalie und Akranie in « Schädeldachlose » zu vereinen. Die gleiche Forderung kann auch heute noch erhoben werden.

Im Handbuch von Schwalbe-Gruber haben Ernst und Kermauner die Verschlussstörungen im Bereich des Schädels und der Wirbelsäule bearbeitet. Auf die sehr ausführlichen Darstellungen der morphologischen Veränderungen und ihrer Entwicklungsgeschichte wird verwiesen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist ein Eingehen auf die Auseinandersetzungen bezüglich der Einzelheiten der pathologisch-anatomischen Verän-

derungen und ihrer Namensgebung nicht möglich. Die gefundenen Spaltbildungen bei den Ausgangsprobanden gruppieren sich um solche mit Beteiligung des Kopfes (Craniorhachischis) und solche mit Beschränkung auf die Wirbelsäule. Zur Verdeutlichung des anatomischen Unterschiedes wird für die erste Gruppe die Bezeichnung *Anencephalie*, für die zweite die Bezeichnung *Spina bifida (aperta)* gewählt.

Verschlussstörungen im Bereich des Schädels, die meist auch mit Wirbelsäulenhypoplasie verbunden sind und wegen des Fehlens von Hirnsubstanz nur in vereinzelt Fällen ein nachgeburtliches Leben zulassen, sind häufiger als dies allgemein bekannt ist. Unter den 25519 in den Jahren 1937 bis 1939 in Frankfurt a. M. geborenen Kinder waren 19 Anencephale. Danach kommt ein Fall von Anencephalie auf etwa 1500 Geburten.

Spina bifida ist nach Kermauner mit einem Fall auf 1000 Geburten noch häufiger. Auch Curtius, v. Verschuer und Schinz-Baensch-Friedl nehmen für die offene Wirbelsäule (*Spina bifida aperta*) die gleiche Häufigkeit an. Weit häufiger sind dagegen leichte Verschlussstörungen der Wirbelbögen, die äusserlich bis auf manchmal anzutreffende umschriebene Hypertrichosis oder Warzenbildung keine Veränderung und bei der Palpation höchstens das Fehlen eines oder mehrerer Dornfortsätze erkennen lassen. Diese allgemein als *Spina bifida occulta* bezeichneten Hypoplasien oder Spalten der Wirbelbögen brauchen klinisch keinerlei Symptome zu zeigen. Sie können aber auch mit spastischen Paresen der Beine, Blasen- und Mastdarmstörungen, Fussanomalien (Hohl- und Klumpfuß) einhergehen. Dabei entspricht die Schwere der klinischen nicht immer dem Grad der röntgenologischen Veränderungen.

Die Lokalisation einer *Spina bifida occulta*, die nach Schwarzweiler bei etwa 15 v. H., nach Curtius bei etwa 17—20 v. H. aller Wirbelsäulen angetroffen wird, ist meist auf die Lumbosakralgegend beschränkt. Da alle Uebergänge zwischen wohlgeformten Wirbelbögen und mehr oder weniger ausgesprochenen Spalten möglich sind, so bleibt schliesslich zu erörtern, von welcher Grenze ab mit einer Veränderung ausserhalb der normalen Variationsbreite zu rechnen ist.

Es sei hier eingefügt, dass ich bei nahezu der Hälfte aller von mir früher untersuchten chondrodysplastischen Zwerge Spaltbildungen am 5. Lenden- oder 1. Sakralwirbel habe finden können. Nach Schinz-Baensch-Friedl kommen am 1. Kreuzwirbel Spaltbildungen so häufig vor, dass man « nicht mehr von einer Anomalie, sondern von einer Varietät sprechen muss ». Ich habe deshalb der anscheinend überdurchschnittlichen Häufung von Spaltbildungen in dieser Gegend bei den Chondrodysplastischen keine besondere Bedeutung beigemessen. Auch im Rahmen der vorliegenden Sippenuntersuchungen schien es mir deshalb nötig, in der Beurteilung der leichtesten Grade von *Spina bifida occulta* im Umkreis von Kindern mit Anencephalie oder *Spina bifida aperta* vorsichtig zu sein.

Von Bremer und nach ihm vor allem von Curtius wurde *Spina bifida* als ein Symptom der dysraphischen Störungen erkannt, die zu der Aufstellung des Begriffes « Status dysraphicus » geführt haben. In einer gemeinsamen Veröffentlichung mit I. Lorenz stützte sich Curtius (1933) dabei auf eigene Erhebungen im Umkreis von 35 Kranken mit « Status dysraphicus » und 17 Kranken mit Syringomyelie. Lenz hat es (1936) als nicht glücklich bezeichnet, alle dysraphischen Störungen als Ausdruck eines einheitlichen « Status dysraphicus » anzusehen. In einem ausführlichen Referat « Status dysraphicus und Myelodysplasie » hat dann Curtius (1939) diese beiden Begriffe weiter unterbaut und auch die Existenz eines « Status dysraphicus » korrelationsstatistisch nachgewiesen. Will man alle die von Curtius zum « Status dysraphicus » gezählten klinischen Symptome in dieses

Syndrom mit einbeziehen, so erscheinen in der Tat die von Curtius gefundenen Verhältniszahlen überraschend.

Dies erkennt auch Lenz an, doch betont er, dass die Festlegung des « Status dysraphicus » nicht der bei diesem Syndrom wie bei vielen Erbanomalien vorliegenden Heterogenie entspreche. Im Grunde aber glaubt Lenz ebenso wie Curtius, dass es erbliche dysraphische Störungen gibt.

Da die vorliegenden Untersuchungen geeignet schienen, zur Frage der Einbeziehung von Anencephalie und Spina bifida in den Komplex der dysraphischen Störungen Stellung zu nehmen, so habe ich auf das Vorkommen von Zeichen dysraphischer Störungen im Umkreis unserer Probandenkinder ganz besonders geachtet.

Ehe die Frage des Erbeeinflusses bei Anencephalie und Spina bifida erörtert werden kann, sei noch kurz auf die wichtigsten Daten der Entwicklungsgeschichte dieser Missbildungen eingegangen.

Die sog. teratogenetische Terminationsperiode, in der die mit Verschlussstörungen einhergehenden hypoplastischen Fehlbildungen Anencephalie und Spina bifida entstehen, hat Kermauer in die Mitte der 3. Embryonalwoche verlegt. Die Schwere der Missbildungen entspricht diesem frühen Zeitpunkt.

Anencephalie und Spina bifida sind in ihrer formalen Genese leicht und eindeutig mit einer Fehlbildung in der frühen Embryonalentwicklung zu erklären. Bezüglich ihrer kausalen Genese, für die besser der weitergefasste Begriff Aetiologie gebraucht wird, sind die verschiedensten Erklärungsversuche gegeben worden.

Im älteren Schrifttum wurde vielfach wie auch bei anderen körperlichen Missbildungen das Amnion als Ursache der Neuralrohrspalten angesehen. So schrieb beispielsweise M. Jansen, ein Hauptvertreter der Theorie der amniogenen Entstehung von körperlichen Missbildungen: « Es zeigen sich die Wunder der Anencephalie, der Achondroplasia sowie mancher Formen der Kakomelie als eine chronologische Reihe der Missetaten eines zu engen Amnion ». Andererseits hat man auch, wie beispielsweise Scharlau oder auch Winkler bei der Chondrodysplasie, die Ursache der Entwicklungsstörung auf das bei dieser Missbildung ebenso wie bei Anencephalie häufig anzutreffende Hydramnion zurückgeführt.

In unseren Fällen von Anencephalie gaben die Mütter fast regelmässig an, dass « unheimlich viel » Fruchtwasser vorhanden war. Auch in der von Schade beschriebenen Sippe, in der mehrfach Anencephalie vorkam, war die Missbildung jeweils mit Hydramnion verbunden. Weitere Fälle sind bei Hinselmann angeführt. Es scheint also, dass Anencephalie sehr häufig — wenn nicht immer — mit Hydramnion einhergeht. Diese Tatsache widerlegt die Annahme einer « amniogenen » (bei zu engem Amnion) Entstehung der Missbildung. Es sei denn, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Hydramnion und Anencephalie nachgewiesen und die übermässige Fruchtwasserproduktion als primäre Veränderung sichergestellt wird. Dies ist jedoch heute keineswegs der Fall.

Eine Zusammenfassung der bisherigen Untersuchungen und Befunde über Hydramnion (Polyhydramnion) und Missbildung findet sich bei Hinselmann.

a. Anencephalie

Beobachtungen über *familiär vorkommende Anencephalie* sind spärlich.

Im Jahre 1932 hat Hammer über ein Kind mit Craniorhachischis und völligem Fehlen des Gehirns berichtet. Die Mutter dieses Kindes hatte vorher neben vier normalen Kindern zwei mit Anencephalie und eins mit « Froschkopf » (also ebenfalls Anencephalie) geboren. Im gleichen Jahr hat Floris drei Sippen mitgeteilt, in denen je zwei Anencephale (zweimal Geschwisterkinder, einmal Vetter und Kind einer Base) vorgekommen waren. Nach den Sippentafeln handelte es sich jeweils um ein in der Geschwisterreihe als erstes geborenes Kind. Gruber erwähnte (1934) eine Frau, die einen « Krötenkopf mit offenem Rücken » geboren hat und deren Mutter ein Kind mit Craniorhachischis zur Welt gebracht hatte. Schade gab (1939) einen Sippenbefund wieder, der vier hintereinander geborene anencephale Kinder einer gesunden Mutter und ein weiteres bei dem einzigen Bruder dieser Frau betraf. Als Beispiel des familiären Vorkommens von Anencephalie führte Schade ferner noch eine (mündliche) Mitteilung von Murphy über zweimaliges Auftreten von Anencephalie in einer Sippe an. In den letzten Jahren sind vor allem Giordano und Penrose der Ätiologie der Anencephalie nachgegangen. Ich selbst habe kürzlich erbliche und nichterbliche Ursachen gegenüberstellt.

Aus den bisherigen *Zwillingsbeobachtungen* ist eine sichere Unterlage für die Annahme einer Erbbedingtheit der Anencephalie nicht abzuleiten.

Von Josephson und Waller wurde ein wahrscheinlich eineiiges Zwillingpaar mit Anencephalie bei beiden Paarlingen (9. unter 12 Geburten der Mutter) beschrieben. Der eine Paarling hatte neben der Kopfmissbildung eine ausgedehnte Spina bifida und eine sehr grosse Zwerchfellhernie links. Hinselmann führt eine Beobachtung von Turnbull an, bei der von wahrscheinlich eineiigen Zwillingen der eine Paarling einen Anencephalus, der andere einen Hydrocephalus aufwies. Gruber berichtete (1934) über eine weibliche Zwillingsschwester mit Craniorhachischis, deren Bruder gesund war, und über ein weibliches Zwillingpaar (eineiiges?), von dem ein Paarling Anencephalie (ohne Wirbelsäulenspalte), der andere dagegen neben Anencephalie eine breite WS-Spalte bis zur Lendenwirbelsäule und Klumpfüsse besass¹. Ostertag hat (1940) ein durch Schwangerschaftsunterbrechung gewonnenes eineiiges (?) Zwillingpaar abgebildet, dessen einer Paarling neben Craniorhachischis einen grossen Bauchbruch zeigt, während der andere unverändert ist. Ostertag führt die « rein mediale Schlussstörung » auf die Zwillingsschwangerschaft zurück. Schliesslich hat Rössle (1940) Pärchenzwillinge beschrieben, von welchen der Knabe neben Anencephalie und Hypoplasie der Nebenniere eine Bürzelbildung über dem Kreuzbein, Fehlen der rechten Nabelarterie, Kreuzung des Urachus auf die linke Körperseite, Leistenhoden links mit offenem Leistenkanal, Bauchhoden rechts bei geschlossenem Leistenkanal und das Mädchen neben Hypoplasie der Nebennieren eine Spaltung und Hypoplasie des 2. bis 6. Brustwirbels und Lageanomalien der Lungenlappen und des Herzens aufwies.

Neben diesen Zwillingbefunden verdienen noch drei Beobachtungen über Anencephalie bei Doppelmissbildungen hier erwähnt zu werden. In der einen berichtete Mulari über einen anencephalen Thorakopagus, in den beiden anderen Gruber über Dicephali, von denen jeweils der kleinere (einmal rechts, einmal links) Kopf Anencephalie

¹ Ueber ein diskordantes EZ-Paar, für das ich eine traumatische Genese angenommen habe, konnte ich (1949) berichten.

mit Wirbelsäulenspalte aufwies. Einmal handelt es sich dabei um ein Skelettpräparat, bei dem die andere Fruchthälfte neben der Schädelspalte eine sakrale Spina bifida hatte.

An Unterlagen für die Beteiligung von Erbanlagen bei der Entstehung einer Anencephalie haben wir somit mehrere Beobachtungen über die Missbildung bei Geschwistern (Hammer, Gruber) und bei Geschwisterkindern (Floris, Schade) sowie umfangreichere Befunde von Giordano und von Penrose. Die Verschiedenartigkeit der Veränderungen bei den teils sehr wahrscheinlich erbgleichen, teils erbverschiedenen Zwillingen, sowie bei den Doppelmissbildungen weist auf grosse Manifestationsschwankungen hin, für die nicht unbedeutende Umweltseinflüsse angeschuldigt werden können. Der Befund diskordanter Veränderungen an den beiden Köpfen von Dicephali gibt hierfür eine besonders eindrucksvolle Unterlage.

Was vermögen nun unsere *eigenen Befunde* zur Frage der Beteiligung von Erbanlage und Umwelt für die Entstehung von Anencephalie zu sagen?

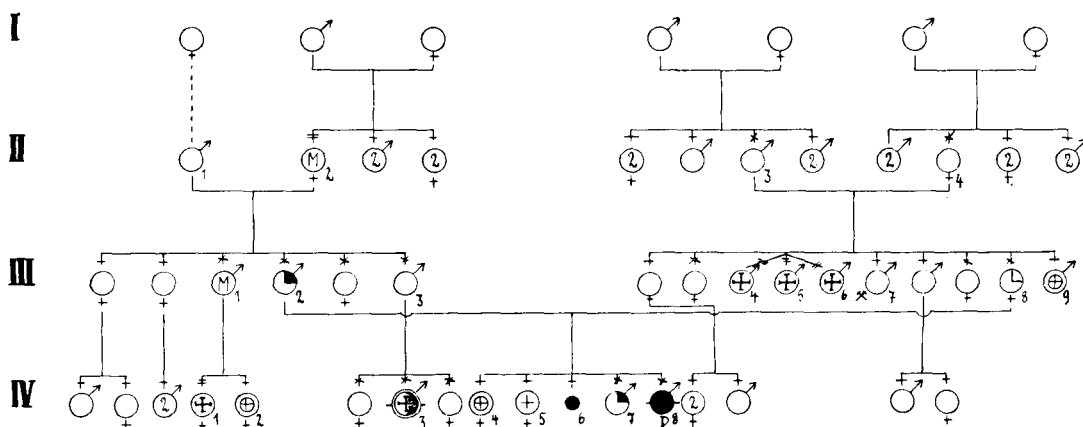
Die Sippenerhebungen bei *insgesamt 20 auslesefreien Fällen von Anencephalie*, die seziiert wurden, erbrachten folgende Befunde.

Sippe 5: S. 1383/38. Männlich, Länge 44,0 cm, reif. Sektionsbefund: Typische Anencephalie, an Stelle des Gehirns rötliche häutige Masse; Foramen ovale und Ductus arteriosus offen; Béclardscher Knochenkern vorhanden.

Erste Geburt, ehelich, Hydramnion. Ein später geborenes Mädchen ist ebenso wie die Eltern klinisch gesund. Die Röntgenuntersuchung der WS. ergab bei Mutter und Schwester keine Andeutung einer Spalte. Der Vater konnte nicht geröntgt werden. Für Blutsverwandtschaft der Eltern des missbildeten Kindes ergab sich kein Anhaltspunkt.

Sippe 6: S. 1010/38. Männlich, Länge 45 cm, reif. Sektionsbefund: Vollständige Anencephalie mit Fehlen des Schädeldaches; an Stelle des Gehirns spärliche, weiche, rötliche Masse; auch im Wirbelkanal nur spärliche faserige Massen; Foramen ovale und Ductus arteriosus offen; Béclardscher Knochenkern vorhanden; Nabelgefässe durchgängig.

Vierte Geburt der Mutter (ausschliesslich einer Fehlgeburt), ehelich, Hydramnion. Das erste Kind der Mutter starb im Alter von fünf Wochen (IV, 4). Nach Angabe des behandelnden Arztes habe es Tag und Nacht geschrien und sei an «Gehirnschlag» zugrunde gegangen. Das zweite Kind der Mutter (IV, 5) starb mit drei Jahren an Diphtherie. Ueber Körperveränderungen war nichts in Erfahrung zu bringen. Danach hatte die Mutter 1929 eine Fehlgeburt im vierten Monat. (IV, 6). Der jetzt noch lebende Bruder der Totgeburt (IV, 7) ist äusserlich unauffällig. Die Röntgenaufnahme der Wirbelsäule deckte eine Spalte des Bogens von S_1 auf. Daneben bestand eine kurzbogige Skoliose der unteren WS. Die Röntgenuntersuchung der beiden klinisch gesunden Eltern der Totgeburt (III, 2 und 8) ergab beim Vater eine Spalte des Bogens von S_1 und bei der Mutter eine kurzbogige Skoliose von L_1 bis L_4 . Unter den Kindern eines äusserlich gesunden Bruders des Vaters, der nicht geröntgt werden konnte (III, 3) kam ein Knabe (IV, 3) tot zur Welt, der seziiert wurde (S. 2002/39, Pathol. Inst. Frankfurt a. M.). Nach dem Sektionsbefund bestanden bei dieser Totgeburt eine Spina bifida mit Meningocele des Kreuzbeins und doppelseitigem Klumpfuss sowie ein kleiner Septumdefekt der Pars membranacea des Herzens. Der älteste Bruder des Vaters, der bis auf eine Magengeschwürsoperation immer gesund war, hatte 2 Töchter, von denen die erste, bei der nach Aussage der Mutter viel Fruchtwasser vorhanden war, im Jahre 1936 totgeboren und die



Sippe 6

zweite mit 4 Monaten verstorben ist (IV, 1 und 2). Ueber Missbildungen konnte bei beiden Kindern ebensowenig ermittelt werden wie über die Todesursachen. Die weitere väterliche Sippe konnte nicht untersucht werden. Der väterliche Grossvater (II, 1) starb vor vielen Jahren an unbekannter Ursache, die Grossmutter im Jahre 1937 angeblich an Magenkrebs (II, 2). In der Sippe der Mutter des Probandenkindes war bis auf totgeborene Drillingsbrüder (III, 4 bis 6) im Jahre 1890 und einem mit drei Wochen an unbekannter Ursache verstorbenen Knaben (III, 9) nichts zu ermitteln. Der mütterliche Grossvater (II, 3) starb vor vielen Jahren an unbekannter Ursache. Die mütterliche Grossmutter (II, 4) lebt und ist gesund. Kein Anhalt für Blutsverwandtschaft der Eltern.

Sippe 7: S. 2042/38. Männlich, unreif, Länge 42 cm. Sektionsbefund: Typische Anencephalie mit Rhachischisis bis zum Rücken; an Stelle des knöchernen Schädeldachs auf der Schädelbasis eine zipfelmützenartiger häutiger Sack; in der Gegend der oberen Halswirbelsäule eine breit klaffende Höhle, die mit dünner Membran bedeckt, mit Flüssigkeit ausgefüllt ist und sich in die verkümmerte Schädelhöhle fortsetzt; an Stelle des Rückenmarks weissliche atrophische Stränge; ausgesprochene Froschkopfbildung ohne Hals; Foramen ovale und Ductus arteriosus offen; Hypoplasie der Nebennieren; Atelektase der Lungen.

Zweites Kind der Mutter, ehelich; nach Angabe der Mutter viel Fruchtwasser. Der ältere Bruder lebt und ist gesund. Der Vater des Kindes und seine Angehörigen sind gesund. Die Mutter zeigt äusserlich eine auffallend flache Wirbelsäule bei nicht tastbarem Dornfortsatz von L₅. Im Röntgenbild besteht eine Spalte der Bögen von L₅ bis S₂. Von den Geschwistern der Mutter starb die älteste Schwester mit 15 Jahren in der Heil- und Pflegeanstalt Heppenheim/Bergstrasse. Nach den Krankenakten wurde sie mit 10 Jahren mit der Körpergrösse eines dreijährigen Kindes aufgenommen. Es bestand Schwachsinn mit schwer verständlicher Sprache. Der obere Teil des Gesichtsschädels war im Verhältnis zum unteren zu klein. Das Mädchen soll erst mit vier Jahren laufen gelernt haben. Nähere Einzelheiten fehlen. Die zweite Schwester der Mutter der missbildeten Totgeburt starb im Jahre 1941 im Städtischen Krankenhaus Darmstadt an Rectumcarcinom. Nach dem Sektionsbefund bestanden bis auf eine leichte Rechtsskoliose der

Brustwirbelsäule keine Veränderungen an Wirbelsäule und Kopf. Die dritte Schwester der Mutter konnte untersucht und geröntgt werden. Aeusserlich fand sich ein doppelseitiger Hohlfluss. Die Röntgenuntersuchung deckte eine Spaltbildung des Bogens von S_1 und S_2 auf. Die jüngste Schwester der Mutter kam im Jahre 1913 tot zur Welt. Ueber Körperveränderungen war nichts in Erfahrung zu bringen. Von den mütterlichen Grosseltern ist die Grossmutter bis auf eine Blutdrucksteigerung und altersbedingte Herzschwäche gesund. Der mütterliche Grossvater konnte untersucht und geröntgt werden. Aeusserlich besteht eine deutliche Trichterbrust und ein ausgesprochener Hohlfluss beiderseits. Das Röntgenbild der Wirbelsäule ergab eine leichte Drehskoliose im unteren Lendenabschnitt und eine nicht vollständige Bildung des Bogens von S_1 . Für Blutsverwandtschaft der Eltern des Probandenkindes ergab sich kein Anhaltspunkt.

Sippe 8: S. 120/39. Weiblich, unreif, Länge 40 cm. Sektionsbefund: Anencephalie mit Cranio-Rhachischisis und Fehlen des Rückenmarks, subcutane Wirbelspalte bis zur oberen B.W.S.; Foramen ovale und Ductus arteriosus offen; fast völliges Fehlen der Nebennieren; Atelektase der Lungen; Nabelgefässe durchgängig.

Drittes Kind der Mutter nach einer ausser-ehelichen Totgeburt im Jahre 1935 sowie einem gesunden Mädchen und einer Fehlgeburt im dritten Monat in der ersten Ehe der Mutter. Nach Angabe der Mutter bestand bei den beiden totgeborenen Kindern, von denen das eine nicht ärztlich untersucht wurde, sehr viel Fruchtwasser. Nach dem missbildeten totgeborenen Mädchen wurde im Jahre 1940 ein äusserlich gesunder Knabe geboren, der nicht geröntgt werden konnte. Die Mutter des Probandenkindes ist adipös und leidet seit Jahren an Gallensteinen. Die Röntgenuntersuchung ihrer W.S. ergab eine Spalte im Bogen von S_1 . Die Geschwister drei Mutter konnten weder untersucht noch geröntgt werden. Der mütterliche Grossvater starb vor 20 Jahren an unbekannter Ursache, die mütterliche Grossmutter starb im Jahre 1937 in der Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt a. M. an schwerer Herzinsuffizienz bei Hochdruck (RR 150/120) und hochgradiger Fettsucht. Die Sektion deckte neben einer starken Herzerweiterung und einem mässigen Fettherz bei Arteriosklerose der Herzkranzgefässe und der Aorta, mehrere Gallensteine und einen Uterusschleimhautpolypen auf. Keine Unterlagen über Wirbelsäulen-anomalien. Von den Geschwistern der mütterlichen Grossmutter starb ein Zwillingpaar im Jahre 1884 einen Tag bzw. 2 Stunden nach der Geburt. Der äusserlich gesunde Vater der missbildeten Totgeburt konnte nicht geröntgt werden.

Sippe 9: S. 458/39. Weiblich, unreif, 42 cm. Sektionsbefund: Typische Anencephalie mit Froschkopf; Hypoplasie der Nebennieren; Foramen ovale und Ductus arteriosus offen; Atelektase der Lungen.

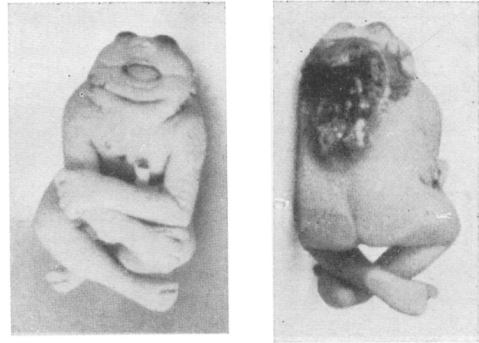


Abb. 1. Typische Anencephalie mit Beteiligung des oberen Wirbelsäulenabschnittes (Cranio-rhachischisis). a Ansicht von vorn. Man beachte den tief in den Schultern sitzenden Froschkopf. b) Ansicht von hinten. Man beachte die hochgradige Hypoplasie von Gehirn- und Rückenmarksubstanz bei breiter Spalte der knöchernen Hülle (Prob. Sippe 8).

Drittes Kind der Mutter zwischen je zwei Brüdern, die gesund sind. Alle Urgrosseltern des Probandenkindes stammen aus dem südlichen Odenwald. Eine Blutsverwandtschaft liess sich jedoch nicht nachweisen.

Sippe 10: S. 895/39. Männlich, reif, Länge 46 cm. Sektionsbefund: Anencephalie mit Fehlen des Halses und Froschkopfbildung; Foramen ovale und Ductus arteriosus offen; Atelektase der Lungen; Fehlen der Nebennieren.

Erstes Kind, ehlich. Ein später geborener Knabe ist klinisch gesund. Die Röntgenuntersuchung der Eltern zeigte keine Besonderheiten. Kein Anhalt für Blutsverwandtschaft.

Sippe 11: S. 1828/39. Weiblich, unreif, Länge 43 cm. Sektionsbefund: Anencephalie; Wirbelsäule und Rückenmark o. p. B. Maceration 3. Grades; Foramen ovale und Ductus arteriosus offen; Atelektase beider Lungen; Nabelgefässe durchgängig.

Einziges, eheliches Kind der gesunden, nicht blutsverwandten Eltern.

Sippe 12: S. 84/40. Männlich, unreif, Länge 42 cm. Sektionsbefund: Anencephalie ohne Wirbelsäulenbeteiligung; Foramen ovale und Ductus arteriosus offen; Atelektase beider Lungen; keine eindeutige Angabe über die Fruchtwassermenge.

Erstes, ausserehelich geborenes Kind der Mutter. In der Ehe mit dem Kindesvater wurde später ein äusserlich gesundes Mädchen geboren. Die ausserehelich geborene Mutter liess ebenso wie ihre Eltern und Geschwister klinisch keine Auffälligkeiten erkennen. Die Röntgenuntersuchung der Mutter ergab eine Verschiebung der Abschnittsgrenzen im thoracolumbalen und lumbosakralen Abschnitt (13. Rippe, Sakralisation des 5. Lendenwirbels) sowie Spalbildungen der mittleren Sakralsegmente. Der Vater ist wie seine Sippe unauffällig. Für Blutsverwandtschaft der Eltern des Probandenkindes ergab sich kein Anhaltspunkt.

Sippe 13: S. 706/40. Männlich, reif, 53 cm (etwas übertragen). Sektionsbefund: Typische Anencephalie mit Fehlen des Halses; Aplasie beider Nebennieren; Pseudohermaphroditismus masculinus; Foramen ovale und Ductus arteriosus offen; Atelektase beider Lungen.

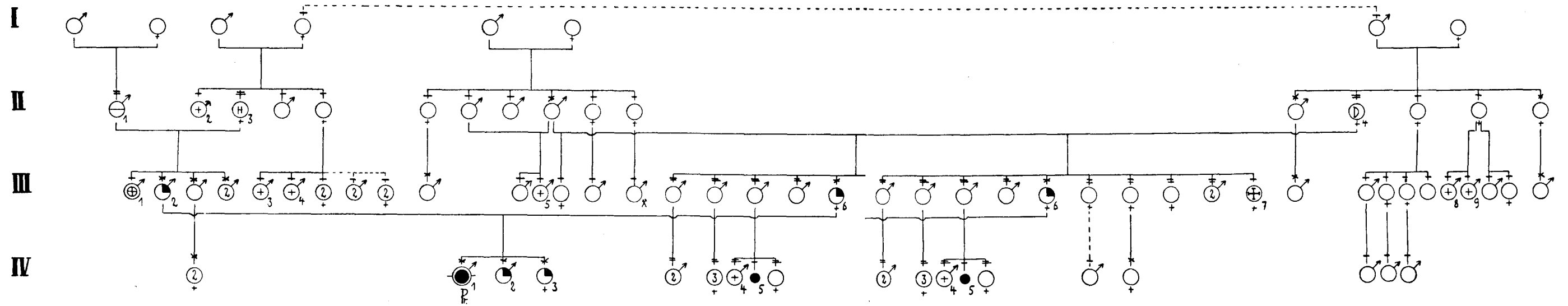
Erstes, eheliches Kind der nicht blutsverwandten Eltern. Die Röntgenaufnahme der Wirbelsäule ergab lediglich bei der Mutter eine kurzbogige Skoliose der Lendenwirbelsäule.

Sippe 14: S. 1357/40. Weiblich, unreif, 42 cm. Sektionsbefund: Anencephalie mit Ausdehnung der Spalte bis zur B.W.S. (Cranio-Rhachischisis); Aplasie der Nebennieren; Foramen ovale und Ductus arteriosus offen; Atelektase der Lungen.

Einziges, aussereheliches Kind der Mutter. Das Kind war vor der Geburt abgestorben und wurde im achten Monat spontan ausgestossen. Nach Auskunft der Mutter habe die Hebamme gesagt, dass soviel Fruchtwasser selten sei. Es bestanden keinerlei Schwangerschaftsbeschwerden. Angeblich wurden Medikamente nicht eingenommen und auch kein Abtreibungsversuch gemacht. Die Menses der Mutter waren immer normal und ohne Beschwerden. Die Menarche trat mit 14 Jahren ein. Die Röntgenuntersuchung der äusserlich unveränderten Mutter deckte eine breite Spalte des Bogens von L₅ und S₁ auf.

Sippe 15: S. 1910/40. Weiblich, Länge 44 cm, unreif. Sektionsbefund: Anencephalie mit typischer Froschkopfbildung. Keine weitere Sektion durchgeführt.

Einziges, aussereheliches Kind der Mutter, die angeblich viel Aufregungen durchgemacht hatte und am Anfang der Schwangerschaft mehrmals geröntgt wurde (Lungenaufnahmen). Die Mutter war damals noch Schülerin und hat die Schwangerschaft bis



H. GREBE

Sippe 17

zuletzt verleugnet. Medikamente usw. wurden aber angeblich nicht eingenommen. Bei der Geburt sei sehr viel Fruchtwasser abgegangen. Die Röntgenuntersuchung ergab eine feine Spaltbildung des Bogens von S₁. Eine jüngere Schwester der Mutter ist gesund.

Sippe 16: S. 1371/37. Weiblich, reif, Länge 43 cm. Sektionsbefund: Hochgradige Cranio-Rhachischisis mit Fehlen des Hinterhaupts- und Stirnbeins und der Bögen der 6 oberen Halswirbel; Kyphose der Halswirbelsäule mit Vergrößerung des 3. Wirbels; überzähliger 8. Halswirbel; Encephalomyelie; Aplasie der Nebennieren; völlige Atelektase beider Lungen; Foramen ovale und Ductus arteriosus offen.

Einziges, eheliches Kind der nicht blutsverwandten Eltern. Die Röntgenuntersuchung der äusserlich gesunden Mutter ergab eine Blockbildung zwischen L₅ und S₁.

Sippe 17: S. 1080/37. Männlich, unreif, Länge 31 cm. Sektionsbefund: Anencephalie mit Meningocele (sackartige Ausbuchtung), Augen vorstehend; Hypoplasie der linken Körperhälfte (starke Asymmetrie); linker Arm dünner und kürzer als der rechte mit Kontrakturstellung im Schulter- und Ellenbogengelenk; linkes Bein ebenfalls dünner und kürzer als das rechte mit linksseitigem Klumpfuß; Aplasie des linken Schulterblattes mit unvollständiger Rippenbildung; Fehlbildung der linken Lunge und Fehlen ihres Bronchus und ihrer Arterie; Cor biloculare mit völligem Fehlen des Septum membranaceum; nicht getrennter Truncus arteriosus, gemeinsames Abgehen der Coronargefässe und der Lungenarterie aus einem breiten Gefässband, das sich an den einzigen vorhandenen Vorhof anschliesst; einlappige rechte Lunge; Hufeisenmilch.

Das Kind wurde als erstes eheliches fast zwei Monate zu früh geboren. Nach Angabe der Mutter bestand erheblich mehr Fruchtwasser als bei zwei späteren, normal geborenen Kindern. Klinisch sind die Eltern und die beiden später geborenen Kinder gesund. Die Röntgenuntersuchung deckte jedoch bei beiden Eltern eine deutliche Spalte des Bogens von S₁ und bei den beiden Geschwistern der missbildeten Totgeburt Spalten an L₅ bzw. S₁ bis S₂ auf. Die Aufnahmen der Kinder konnten dabei nur unscharf hergestellt werden. Unter den Geschwistern der Eltern starb der älteste Bruder des Vaters mit 3 Monaten an unbekannter Ursache. Die im Jahre 1937 an Diabetes verstorbene mütterliche Grossmutter hatte im Jahre 1929 eine totgeborene Tochter, über deren Körperveränderungen nichts zu erfahren war. Der mütterliche Grossvater ist gesund. Der väterliche Grossvater war in den letzten Jahren seines Lebens «sonderlich». Eine ärztliche Diagnose war nicht zu erhalten. Die väterliche Grossmutter starb an einer Herzerkrankung. Eine Grossmutter des Vaters und ein Grossvater der Mutter der missbildeten Totgeburt stammen aus dem gleichen hessischen Dorf und haben den gleichen Geburtsnamen. Leider war trotz mehrfacher Anfragen die Verwandtschaft zwischen beiden nicht einwandfrei zu klären; ich möchte sie jedoch als sicher annehmen.

Sippe 18: S. 352/38. Weiblich, unreif, Länge 40 cm. Sektionsbefund: Anencephalie mit Meningocele am hinteren Ende des Kopfes, unter der ein Hirnrest sichtbar ist; Spina bifida aperta mit Meningocele vom 9. Brustwirbel bis zum 3. Lendenwirbel. Vom 3. L.W. bis zum sacralen Ende des Spinalkanals besteht eine Spalte ohne Hautdefekt (Spina bifida occulta); Foramen ovale und Ductus arteriosus offen; Atelektase beider Lungen; Vagina subsepta.

Einziges, eheliches Kind der Eltern. Die Röntgenuntersuchung der Mutter ergab eine kurzbogige Skoliose der L.W.S. Die Grosseltern des missbildeten Kindes leben in Thüringen und konnten nicht untersucht werden. Bis zu den Urgrosseltern war eine Blutsverwandtschaft der Vorfahren nicht nachzuweisen.

Sippe 19: S. 2085/38. Weiblich, unreif, vollkommen maceriert. Sektionsbefund:

Anencephalie mit Cranio-Rhachischisis und Fehlen beider Schulterblätter, der Schlüsselbeine und des Brustbeines; schwere Herzmissbildung (Cor unatriatum biventriculare), Fehlen des rechten Vorhofes, gegen das übrige Herz blind endender linker Ventrikel; Erweiterung des Ductus arteriosus; enger Aortenbogen; Zwerchfellhernie links mit Magen, Dünndarm, Colon ascendens und Milz als Inhalt, Nabelschnurhernie mit dem linken Leberlappen als Inhalt; Atelektase beider Lungen; Nabelgefäße durchgängig; völliges Fehlen des Rückenmarkskanals.

Das Kind wurde nach einer Fehlgeburt, (1936) die mit 5½ Monaten ausgestossen wurde, geboren. Im dritten Schwangerschaftsmonat sei die Mutter die Keller-
treppe heruntergefallen. Die Geburt war von einer « riesigen » Fruchtwassermenge begleitet.

Sippe 20: S. 954/39. Weiblich, unreif, 38 cm Sektionsbefund: Typische Anencephalie mit breiter Rhachischisis ab Th₁₂. Die ganze untere W.S. ist in 2 Hälften gespalten. Ductus arteriosus und Foramen ovale offen; Atelektase beider Lungen; Aplasie der Nebennieren.

Erstes, eheliches Kind der Eltern. Keine Schwangerschaftsbeschwerden, sehr viel Fruchtwasser. Ein später geborenes Mädchen ist klinisch gesund. Die in einem oberhe-
sischen Dorf lebenden Eltern wurden mehrfach zu einer Röntgenuntersuchung aufge-
fordert, jedoch erfolglos. Sie stammen beide aus demselben Dorf und sind nach Angabe
des Pfarrers sicher miteinander verwandt.

Sippe 21: S. 1275/39. Weiblich, unreif, Länge 36 cm, starke Maceration. Sektions-
befund: Anencephalie (hochgradige Cranio-Rhachischisis) mit breiter Spalte der L.W.S.;
Hypoplasie der Nebennieren; Foramen ovale und Ductus arteriosus offen; Atelektase
der Lungen.

Zweites, eheliches Kind. Die ältere Schwester ist klinisch und röntgenologisch gesund.
Die zweite Geburt war leichter als die erste. Gegen Ende der zweiten Schwangerschaft
bestanden nach Aussage der Mutter unerträgliche Schmerzen im ganzen Oberbau, beson-
ders rechts. Wegen Magenbeschwerden wurde im dritten und vierten Schwangerschafts-
monat mehrfach geröntgt und durchleuchtet. Bei der zweiten Geburt war « unmensch-
lich » viel Fruchtwasser vorhanden, bei der ersten nicht. Die Mutter hat bei der
ersten Geburt eine Eklampsie durchgemacht, bei der zweiten bestanden hochgradige
Beinödeme. Nach der Geburt des Probandenkindes wurde 1940 ein Uterusmyom der
Mutter entfernt. Die Röntgenuntersuchung der klinisch unauffälligen, nicht verwandten
Eltern ergab keine Veränderungen.

Sippe 22: S. 2073/39. Weiblich, reif, Länge 43 cm. Sektionsbefund: Anencephalie
(Cranioschisis), Wirbelkanal geschlossen, erhält jedoch in seiner gesamten Ausdehnung
nur eine gelbgrüne schmierige Masse (vollständige Hypoplasie); mediane Gaumenspalte
von 1½ cm Breite, jedoch ohne Verbindung mit der Nasenhöhle; Hypoplasie beider
Nebennieren; Foramen ovale und Ductus arteriosus offen; völlige Atelektase der Lungen;
geringe subpleurale und subkapsuläre Leberblutungen.

Zweites, eheliches Kind. Die Schwangerschaft verlief bis zum fünften Monat normal.
Dann war die Mutter wegen starker Schmerzen im rechten Oberbauch in Klinikbehand-
lung. Das Kind wurde, nachdem eine grosse Menge von Fruchtwasser und viel Blut
abgegangen waren, durch Sectio entbunden. Die Placenta sass hoch und konnte nur sehr
schwer gelöst werden. Die Eltern und das erstgeborene Kind sind klinisch gesund.
Auch die Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule zeigte keine Veränderungen.

Sippe 23: S. 309/40. Weiblich, reif, 45 cm lang. Sektionsbefund: Anence-

phalie mit breiter Spalte der Wirbelsäule bis zur Lendengegend; völliges Fehlen von Gehirn und Rückenmark; hochgradige Klumpfußbildung beiderseits; keine Sektion der inneren Organe.

Einziges Kind der klinisch und röntgenologisch gesunden Eltern. Für Blutsverwandtschaft ergab sich kein Anhaltspunkt.

Sippe 24: S. 1677/40. Männlich, unreif, 40 cm Länge. Sektionsbefund: Anencephalie mit Rhachischisis der ganzen Wirbelsäule, Aplasie des Rückenmarks; Kyphoskoliose; doppelseitige Lippen-Kiefer-Gaumenspalte; Klumpfüsse beiderseits; weit offenes Foramen ovale, offener Ductus arteriosus; Atelektase beider Lungen; Aplasie der Nebennieren.

Das Kind wurde zwischen zwei äusserlich gesunden Kindern ehelich geboren. Nach Auskunft der Mutter waren bei den beiden gesunden Kindern Schwangerschaft und Fruchtwassermenge normal. Bei der Totgeburt seien «mindestens 10 Liter» Fruchtwasser abgegangen. Für Blutsverwandtschaft der Vorfahren ergab sich keine Unterlage.

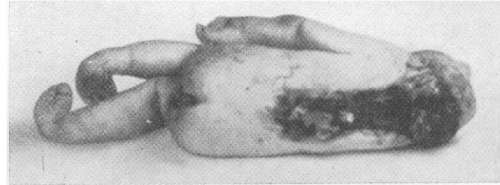


Abb. 2. Anencephalie mit Beteiligung der Wirbelsäule bis zum Lumbalabschnitt (Craniorhachischisis) und doppelseitiger Klumpfußbildung (Prob. *Sippe 23*)

Zur Frage der *Aetiologie* der Anencephalie seien die Befunde in den Sippen 6, 7, 8, 12, 14, 15 und 17, die auf erbliche Bedingtheit hinweisen, noch einmal kurz aufgeführt.

In *Sippe 6* liegt bei dem einzigen lebenden Bruder und dem Vater der Totgeburt eine Spina bifida occulta vor. Die Mutter der Missgeburt, bei der eine leichte Wirbelsäulen-anomalie besteht, hatte ausserdem zwei kleinverstorbene Kinder und eine Fehlgeburt, über deren körperliche Veränderungen nichts bekannt ist. Können die leichten Spaltbildungen des Vaters und des Bruders sowie die leichte Wirbelanomalie der Mutter der Missgeburt vielleicht auch noch als zufällig angesehen werden, so muss der Befund einer schweren Spaltbildung der Wirbelsäule bei einem totgeborenen Sohn eines Bruders des Vaters, dessen Veränderungen zudem durch Sektion sichergestellt werden konnten, zumindest auffällig erscheinen. Ich glaube wohl, dazu berechtigt zu sein, für die Missbildung dieses Kindes das gleiche krankhafte Gen annehmen zu können wie für die Missbildung des Probandenkindes. Ich möchte es dann auch für wahrscheinlich halten, dass bei dem Vater und dem Bruder des Probandenkindes ein leichter Manifestationsgrund des pathologischen Gens vorliegt. Die kleinverstorbenen Geschwister und die Fehlgeburt unter den Geschwistern des Probandenkindes sowie die Totgeburt der Frau eines Bruders des Vaters, die Totgeburt und ein kleinverstorbenes Kind unter den Kindern eines anderen Bruders des Vaters zeigen, dass solchen Befunden in Zukunft ganz besondere Beachtung geschenkt werden muss, da sich hier möglicherweise weitere Träger der Erb-anomalie finden können.

In *Sippe 7* scheint mir der Erbbeweis der Missbildung des Probandenkindes noch eindeutiger geführt zu sein. Die Mutter und auch eine Schwester der Mutter haben eine deutlich im Röntgenbild erkennbare Spina bifida occulta. Bei der Schwester der Mutter besteht ausserdem, ebenso wie bei dem mütterlichen Grossvater, ein ausgesprochener

Hohlfuss. Der mütterliche Grossvater weist zudem noch eine Trichterbrust und im Röntgenbild der Wirbelsäule eine leichte Drehskoliose und eine nicht vollständige Bildung von S_1 auf. Die Anomalien der Mutter, der Geschwister der Mutter und des mütterlichen Grossvaters können eindeutig als dysraphische Störungen aufgefasst werden. Dass die älteste Schwester der Mutter, die ausserdem noch zwergwüchsig war, wegen Schwachsinn in Anstaltsbehandlung war, möchte ich ebenfalls nicht als zufällig ansehen, sondern einen Zusammenhang mit den dysraphischen Störungen der übrigen Personen vermuten. Da man zum Zeitpunkt des Todes dieser Frau dysraphische Störungen nicht beachtet hat, ist es durchaus möglich, dass sie übersehen wurden. Besonders bemerkenswert an dem Befund der Sippe 7 scheint mir noch die Tatsache zu sein, dass das einzige Kind einer Schwester der Mutter, die nicht untersucht werden konnte, ebenso wie auch die jüngste Schwester der Mutter der Missgeburt tot zur Welt kamen. Von beiden Kindern fehlt ein Untersuchungsbefund. Es ist aber ohne weiteres denkbar, dass die Ursache dieser beiden Totgeburten in schweren dysraphischen Störungen zu suchen ist.

In Sippe 8 konnte zwar nur eine Spina bifida occulta bei der Mutter des Probandenkindes nachgewiesen werden. Diese Frau hat aber bereits vor dem Kind mit Anencephalie eine Fehlgeburt und eine Totgeburt zur Welt gebracht, bei welchen ebenfalls dysraphische Störungen angenommen werden könnten. Wenn auch aus diesem Sippenbefund ein weitergehender Schluss nicht abgeleitet werden kann, so ist es doch immerhin bemerkenswert, dass die Mutter, die selbst eine Spina bifida occulta besitzt, eine Fehlgeburt und zwei Totgeburten, von denen eine anencephal war, durchgemacht hat.

In Sippe 12 liegt der Gedanke an eine Erbveranlagung der missbildeten Totgeburt ebenso nahe wie in den Sippen 14 und 15. In allen 3 Fällen zeigte die Mutter im Röntgenbild deutliche, sich bis zu drei Wirbelbögen ausdehnende Spaltbildungen der Wirbelsäule und in Sippe 12 ausserdem eine Abschnittsgrenzenverschiebung nach caudalwärts. Diese Befunde müssen zwar bei der Häufigkeit von Spina bifida occulta in unserer Durchschnittsbevölkerung mit einer gewissen Vorsicht aufgenommen werden. Als Hinweis auf die Wichtigkeit von Wirbelsäulenuntersuchungen bei den Eltern anencephaler Kinder können sie jedoch für zukünftige Untersuchungen ein Anhaltspunkt sein. Die Einordnung dieser Sippen unter diejenigen mit wahrscheinlich erbbedingter Anencephalie ist wohl berechtigt. Bemerkenswert scheint mir noch, dass es sich bei diesen drei ausser-ehelichen Müttern um die jüngsten Mütter handelt, die anencephale Kinder geboren haben. Die Frage des Alters der Mütter und die Stellung der Missbildeten in der Geschwisterreihe wird später noch zu besprechen sein.

Für die Frage der erblichen Entstehung einer Anencephalie ist auch der Befund in Sippe 17 von Bedeutung. In dieser Sippe hatten beide Eltern und die beiden einzigen Schwestern der schwer missbildeten Totgeburt, bei der die Anencephalie mit ganz schweren Missbildungen der gesamten Körperform und auch des Herzens einherging, röntgenologisch nachweisbare Spaltbildungen der Lumbalsakralgegend. Es ist zudem wahrscheinlich, dass die beiden Eltern miteinander blutsverwandt sind. *Die Annahme ist deshalb berechtigt, dass die Spina bifida occulta in dieser Sippe ein heterozygoten und die schwere letale Missbildung ein homozygoten Erscheinungsbild der gleichen Erbanlage darstellt.* Wir hätten damit bei den dysraphischen Störungen ebenso wie bei der bereits

besprochenen Lippen-Kiefer-Gaumenspalte eine Unterlage dafür, dass in homozygotem Zustand eine schwerere Veränderung möglich ist als in heterozygotem. Dies deckt sich mit der von Curtius (1939) aufgestellten Hypothese, dass sich ein Gen zu dysraphischen Störungen vermutlich in homozygotem Zustand schwerer äussert als in heterozygotem.

Im Anschluss an die Sippe 17 sei noch die Sippe 20 erwähnt, in der ebenfalls Blutsverwandtschaft der Eltern der missbildeten Totgeburt angenommen werden kann. Auch bei dem Kind der Sippe 20 ging die Missbildung insofern über eine gewöhnliche Anencephalie hinaus, als die gesamte untere Wirbelsäule vollständig in zwei Hälften gespalten war und somit ein besonders schwerer Manifestationsgrad vorlag.

Bei aller Vorsicht, mit der ich die erhobenen Sippenbefunde im Umkreis der genannten seziierten Kinder mit Anencephalie betrachten möchte, scheinen mir die aufgeführten Sippen, in denen ein Hinweis darauf gegeben ist, dass Anencephalie als Ausdruck einer pathologischen Erbveranlagung entstehen kann, dafür zu sprechen, dass offenbar verschiedene Gene zu diesen schweren letalen Missbildungen führen können, d. h. dass, wie bei vielen anderen Erbanomalien, Heterogenie anzunehmen ist. Diese Heterogenie scheint sich einmal im verschiedenen Erbgang der dysraphischen Störungen und zum anderen in grossen interfamiliären und auch intrafamiliären Manifestationsverschiedenheiten äussern zu können. Es trifft somit für die Anencephalie das gleiche zu, was Curtius für die dysraphischen Störungen im allgemeinen bzw. den « Status dysraphicus », wie er ihn auffasst, fand. Ob eine Verschiebung der Abschnittsgrenzen der Wirbelsäule zu den dysraphischen Störungen gerechnet werden kann, oder ob die Abschnittsgrenzenverschiebung, wie sie beispielsweise die Mutter des Kindes in Sippe 12 zeigte, ein Merkmal für sich darstellt, wird erst nach grösseren zukünftigen Untersuchungen entschieden werden können. Nach den Arbeiten von Kühne wissen wir, dass sich bei der Abschnittsgrenzenverschiebung die craniale Tendenz gegenüber der caudalen dominant verhält. Es findet sich aber in den Arbeiten von Kühne keine Angabe über die Beziehung dieser Abschnittsgrenzenverschiebung zur Spina bifida bzw. zu den dysraphischen Störungen. Die bisherigen Untersuchungen über die Aetiologie der Anencephalie und die Hinweise auf eine erbliche Bedingtheit im manchen Fällen zeigen an, dass Anencephalie und Spina bifida wahrscheinlich ätiologisch ebenso wie formalgenetisch näher miteinander verwandt sind als uns das bisher bis auf einige Befunde von Curtius und von Hindse-Nielsen bekannt war.

b) *Spina bifida*

Die bisherigen Sippenbeobachtungen über familiäres Vorkommen von Spina bifida aperta sind zahlreicher als die bei Anencephalie. Vor allem ist auch schon von einer Reihe von Autoren wie beispielsweise Curtius, Demeler, Hindse-Nielsen sowie von Schamburow und Stilbans zur Vererbungsfrage bei Spina bifida aperta in grösserem Rahmen Stellung genommen worden. So kamen Schamburow und Stilbans im Jahre 1932 auf Grund röntgenologischer Beobachtungen zu der Annahme, dass ein grosser Teil der Träger einer Spina bifida occulta Heterozygote und die Träger einer Spina bifida aperta Homozygote des gleichen Gens seien. Im Jahre 1933 hat Demeler neben einer Klippel-Feil-Sippe eine Beobachtung über familiär gehäufte Spina bifida veröffentlicht und aus

dem Schrifttum 15 Beobachtungen, davon zwei Zwillingsbeobachtungen von Camper und Hohl sowie von D'Outremont zusammengestellt. In den einzelnen Sippenbefunden, die von Bucheri, Demme, Krukenberg, Löffler, Spengler, v. Verschuer und von Winge stammen, waren hauptsächlich Geschwister von meist gesunden Eltern betroffen, woraus Demeler auf wahrscheinlich rezessiven Erbgang der Spina bifida schloss. Die bisher ausgedehnteste Untersuchung über die Erbllichkeit der Spina bifida verdanken wir Hindse-Nielsen (1938). Dieser Verfasser ging von 124 Kindern mit Spina bifida aperta aus, die von durchweg klinisch gesunden Eltern abstammten. Von 29 Eltern, die geröntgt wurden, fanden sich in 23 Fällen Wirbelsäulenanomalien, während nur 6 Eltern «schöne, ganze Bogen» vom 1. Lumbal- bis zum 3. Sacralwirbel hatten. Aus diesem letzten Befund glaubte Hindse-Nielsen ableiten zu können, dass wahrscheinlich Rezessivität bei der Vererbung der Spina bifida vorliege. Als Beweis hierfür sah Hindse-Nielsen auch einen Fall an, in dem eine Frau mit zwei gesunden Männern jeweils ein Kind mit Spina bifida aperta hatte. Wie Curtius mit Recht betont (1939), kann aber gerade dieser Befund ebenso wie die Tatsache, dass in 23 von 29 Fällen leichte Wirbelanomalien bei einem Elternteil vorlagen, als Unterlage für die Annahme eines unregelmässig dominanten Erbgangs angesehen werden. Hiermit ist aber schon zugleich gesagt, dass es bei Spina bifida aperta ebenso wie bei der Anencephalie nicht nur auf die Beachtung der ausgesprochen schweren, fast immer letalen Missbildungen, sondern auch auf die Beobachtung der leichteren Manifestationsgrade, die wir heute als Mikroformen zu bezeichnen pflegen, ankommt. Dass die Manifestationsverschiedenheiten bei Spina bifida von grosser Bedeutung sind, geht auch schon aus den Zwillingsbeobachtungen hervor, die Hindse-Nielsen machen konnte. Von 8 Zwillingspaaren, darunter 6 gleichgeschlechtigen hatten die Paarlinge des Trägers einer vollständigen Spina bifida aperta einmal Spina bifida occulta, Taubstummheit und Gesichtasymmetrie und zweimal Enuresis. Alle diese Symptome können ebenso wie Spina bifida aperta als dysraphische Störungen angesehen werden und auf die gleiche Erbveranlagung, die sich nur phänisch verschieden äussert, zurückgeführt werden. In diesem Zusammenhang ist auch eine Zwillingsbeobachtung von Nitsche und Armknecht aufzuführen, nach der von ZZ mit schwerer Skoliose der eine Paarling eine Hasenscharte und der andere eine Spina bifida aufwies. Ueber Spina bifida bei 4 Schwestern, von denen eine dazu noch Hasenscharte und Hydrocephalus hatte, berichtet Schröder.

Für die Frage, ob *Spina bifida* und *Anencephalie* zum gleichen Krankheitskomplex gehören bzw. auf das gleiche Gen zurückgeführt werden können, scheinen mir die Befunde sehr bemerkenswert, in denen in der gleichen Sippe Spina bifida und Anencephalie nebeinander vorgekommen sind. Aus dem Schrifttum können hier folgende Beobachtungen aufgeführt werden:

In der von Demeler (1933) beschriebenen Sippe hat eine Frau, die bis auf geringe Anomalien (Halsrippe, rudimentäre 12. Brustrippe, Verknöcherung des Ligamentum ileolumbale) keinen Wirbelsäulendefekt aufwies, folgende Kinder geboren: 1. ein Mädchen mit Rückenspalte und Acranie, 2. ein Mädchen mit Rückenspalte, Wasserkopf und Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, 3. ein Mädchen mit Rückenspalte und Acranie, 4. gesundes Kind, 5. und 6. Fehlgeburten, 7. ein Mädchen mit Spina bifida aperta und kleinapfelgrosser Geschwulst der Lendengegend, die im Alter von 1 Jahr erfolgreich operiert wurde, 8. Fehlgeburt.

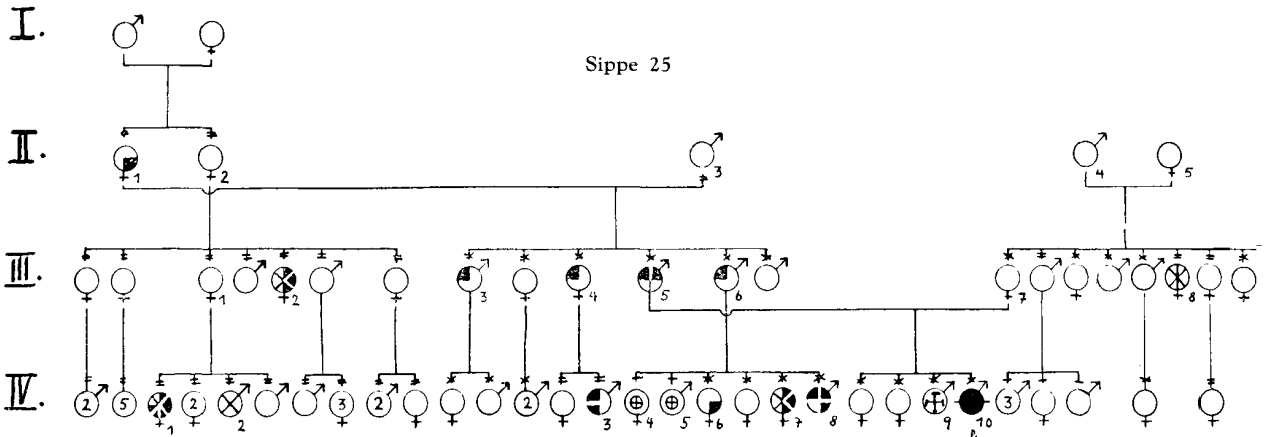
Dabei kamen 1, 2 und 3 tot zur Welt. Unter den 11 Geschwistern (darunter 10 Mäd-

chen!) der Mutter, war eine totgeborene Schwester mit sackartiger Ausstülpung am Hinterhaupt. Wenn auch eine ausführlichere Sippenuntersuchung nicht durchgeführt wurde, so kann das Zusammentreffen der einzelnen Spaltbildungen doch wohl ebenso wenig als zufällig angesprochen werden, wie in der von Demeler wiedergegebenen Sippe, die v. Verschuer untersucht hatte. In dieser Sippe hatte eine Frau nach zwei Fehlgeburten einen Knaben mit Spina bifida aperta der Kreuzbeingegend, eine Fehlgeburt mit faustgrossen Tumor am Hinterhaupt und ein mit 1/2 Jahr gestorbenes Kind mit gleich-grossen Tumor auf dem Rücken.

Aufschlussreich für unsere Fragestellung ist auch ein Sippenbefund von Curtius, bei dem eine Frau mit Spina bifida occulta (S₁), deren Ehemann neben Enuresis bis zum 8. Lebensjahr eine mässige Skoliose der Lendenwirbelsäule und Hypertrichosis aufwies, nach einer Fehlgeburt eine Tochter mit Anencephalie und einen totgeborenen Sohn mit Mikrocephalie und Meningocele occipitalis zur Welt brachte.

In der Arbeit von Hindse-Nielsen ist eine Sippentafel wiedergegeben, nach der 4 Geschwister an Rhachischisis, Spina bifida oder Cranio-Rhachischisis zugrunde gingen. In einer anderen Sippe hatten von drei Geschwistern das erste Spina bifida, das zweite Anencephalie und das dritte neben Spina bifida noch eine Atresia ani. In einer dritten Sippe erwähnt Hindse-Nielsen, dass ein Vetter der Mutter des Probandenkindes mit Spina bifida mit Acranie, Rhachischisis und Cyclopie zur Welt gekommen sei. Die näheren Angaben über die einzelnen Sippenbefunde fehlen, wie überhaupt leider die Unterlagen von Hindse-Nielsen wegen Fehlens genauerer Untersuchungsbefunde in ihrem Wert etwas eingeschränkt werden.

In diesem Zusammenhang sei schliesslich eine Begutachtung wiedergegeben, die v. Verschuer im « Erbarzt » veröffentlicht hat: Von den fünf Kindern eines 30 jährigen Mannes mit Kleinköpfigkeit und Schwachsinn leichten Grades, rechtsseitiger spastischer



Parese, Skoliose der Brustwirbelsäule und röntgenologisch nachweisbarer Spina bifida occulta von L₅—S₃ war das erste eine macerierte Totgeburt mit Klumpfüssen. Das zweite, ein Knabe, kam mit kindskopfgrosser Hydro-Meningo-Encephalocoele, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Klumpfüssen, sowie mit fehlenden Fingern und Zehen zur Welt. Nach zwei unauffälligen Kindern wurde als jüngstes ein Mädchen, das 10 Stunden nach der Geburt starb, mit fehlendem Schädeldach und hypoplastischen Schlüsselbeinen geboren.

Aus allen diesen Schrifttumsbeobachtungen ist die nicht nur formalgenetisch, sondern auch kausalgenetisch enge Verwandtschaft zwischen Anencephalie und Spina bifida zu ersehen. In den selbst untersuchten 12 Sippen, in denen ein Kind mit *Spina bifida aperta* tot zur Welt kam oder kurz nach der Geburt gestorben ist, konnten folgende Befunde erhoben werden:

Sippe 25: S. 1020/37. Männlich, Länge 54 cm, reif, 9 Tage gelebt. Sektionsbefund: Meningomyelocele bei breiter Spina bifida aperta des Kreuzbeins; Erweiterung beider Nierenbecken und der Ureter; Leptomeningitis purulenta.

Vierte, eheliche Geburt der Mutter nach zwei klinisch gesunden Töchtern und einem 1935 totgeborenen Knaben (IV, 9). Bei dem 3. und bei dem 4. Kind war bei der Geburt sehr viel Fruchtwasser vorhanden. Auch bei dem 1. Kind bestand eine reichliche Fruchtwassermenge. Ueber Körperveränderungen bei dem im Jahre 1935 totgeborenen Knaben war nichts mehr in Erfahrung zu bringen. Die klinische und röntgenologische Untersuchung der Mutter (III, 7) ergab keine Besonderheiten. Die Eltern der Mutter leben und sind gesund (II, 4 und 5).

Die klinische Untersuchung des Vaters unseres Probandenkindes (III, 5) zeigte neben einem Berufsekzem und einigen Narben von Weltkriegsverwundungen eine deutliche Trichterbrust. Die Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule ergab eine Spina bifida occulta des 1. Sacralwirbels sowie eine Anomalie des Bogens von L₅, von dem aus eine breite Knochenbrücke zum Dornfortsatz von L₄ führt. Am 2. Lendenwirbel fehlt als Folge einer Verwundung der Querfortsatz; die Zwischenwirbelscheibe zwischen L₂ und L₃ ist erheblich verschmälert. Von den Geschwistern dieses Mannes zeigten III, 3, III, 4 und III, 6 eine deutlich ausgebildete Trichterbrust. Eine Trichterbrust fand sich ferner bei IV, 3 und IV, 8. Die Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule, die bei III, 3 und III, 6 möglich war, ergab keinen sonstigen Anhaltspunkt für dysraphische Störungen. Dagegen fand sich bei IV, 7 und IV, 8 ein schwerer bzw. ein leichterer Wirbelsäulenbefund. Bei IV, 7 besteht bereits eine klinisch erkennbare Spina bifida aperta mit doppelseitigem Hohlklauenfuss neben ausgesprochenem Schwachsinn und Spasmen beider Beine. Bei IV, 8 ergab die Röntgenuntersuchung eine Spaltbildung im Bereich der Bogengebiete sämtlicher Sacralsegmente. Bei diesem Mann bestand ausserdem wie bei seiner ältesten lebenden Schwester (IV, 6) ein ausgesprochener Strabismus convergens mit Myopie. An dysraphischen Störungen in der weiteren Sippe fanden sich bei IV, 1—3 erhebliche Sprachstörungen. Bei III, 2 und IV, 1 und 2 liegt nach einem Bericht des Gesundheitsamtes Wertheim a. M. ein ausgesprochener Schwachsinn vor. Bei III, 2 und IV, 1 besteht ausserdem eine bereits klinisch deutliche Spina bifida mit Spasmen der Beine und Inkontinenz der Blasenmuskulatur. II, 1 ist verstorben. Nach einem Lichtbild bestand ein deutlicher Strabismus convergens. Ob sonstige Störungen vorlagen, die als «dysraphisch» gedeutet werden könnten, liess sich nicht mehr nachweisen. Bemerkenswert ist noch, dass die beiden ältesten Kinder des jüngsten Bruders des Vaters des Probandenkindes IV, 4 und 5 im Alter von 13 bzw. 20 Tagen verstorben sind. Die väterliche Sippe des Kindes, von dem die Sippenerhebung ausging, stammt aus Baden, die mütterliche aus Hessen, Blutsverwandtschaft besteht nicht.

(Fortsetzung folgt)