

(Aus dem Pathologischen Institut der Hauptstadt Hannover und der Orthopädischen Heil- und Lehranstalt Annastift, Hannover-Kleefeld.)

Tetraperomelie und Zentralnervensystem.

Von

Martin Nordmann und Kurt Lindemann.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 26. Februar 1940.)

Die Mitteilung einer Beobachtung von Tetraperomelie würde durch die Seltenheit der Fälle bereits gerechtfertigt. Insbesondere gilt das heute, wo die Entscheidung fallen muß, ob die Tetraperomelie und mit ihr entsprechende Verstümmelungen der Gliedmaßen zu den sog. amniogenen Mißbildungen zählen, oder ob diese angeborenen Zustände auf Vererbung beruhen.

Zu dieser Frage hat *Gruber* auf der Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft 1938 in einem großen Referat eingehend Stellung genommen. Die besonderen Beobachtungen von Schnürfurchen, Hautleisten und Hautsträngen galten lange Zeit für ziemlich sichere Beweise von pathologischen Vorgängen in der Fruchtblase. Beobachtungen von Peromelien im Zusammenhang mit andersartigen Mißbildungen und die Untersuchung der Stammbäume erschütterten diese Ansicht und gewann die Mehrzahl der Ärzte für die erbmäßige Ursache der Mißbildung. *Gruber* hat auf seinem Referat die Angelegenheit weder nach der einen noch nach der anderen Seite als völlig bewiesen hinstellen müssen. Es bedarf daher neuer Untersuchungen.

Wenn der vorliegende Fall also an sich schon eine Seltenheit darstellt, so gewinnt er an Interesse, weil er gerade zu der angeschnittenen Streitfrage herangezogen werden kann. Denn die näheren Umstände, die pathologischen Befunde im Rückenmark und die Vorgeschichte des Kindes legen die erbliche Natur des Leidens nahe. Darüber hinaus werden aber noch ganz offenbare Beziehungen zwischen den Rückenmarksbefunden und den Mißbildungen der Gliedmaßen beschrieben werden, wie sie in der Literatur nur aus Hinweisen auf einige Beobachtungen *Ostertags* an Klumpfüßen bekannt sind. (Ref. Orthopädische Ges. 1936.)

Die Eltern unseres 5jährigen Knaben, namens *Otto*, waren bei der Geburt 35 bzw. 26 Jahre alt. Der Vater war groß, mager und lungenkrank. Er war frei von Mißbildungen. Die Mutter war klein und schwächlich, hatte aber ebenfalls keine Mißbildungen. 4 Jahre vor der Geburt ihres Sohnes *Otto* hatte sie bereits einem Sohne von normaler Gestalt das Leben geschenkt, allerdings war dieses Kind vor der Ehe geboren und stammte von einem anderen Vater ab. Dieses Kind war zu *Ottos* Tode 10 Jahre alt und litt angeblich an „Brusttrachitis“.

Nach der Entbindung dieses ersten Kindes bis 3 Jahre vor *Ottos* Geburt, also 2 Jahre lang, will die Mutter unter Bauchschmerzen gelitten

haben, bis bei ihr durch ärztliche Behandlung ein nußförmiger Fleischklumpen entfernt wurde. Die Mutter meinte, daß sowohl an ihrer Gebärmutter als auch an ihrem Eierstock eine Verdickung oder Entzündung vorhanden gewesen sei und zwar bis zu der Schwangerschaft mit dem Kinde Otto. Diese Schwangerschaft war von vielen Durchfällen begleitet. Im 8. Monat und noch einmal 24 Stunden vor der künstlichen Beendigung der Geburt sei grünliches Fruchtwasser abgegangen.



Abb. 1. 5jähriger Knabe mit Tetraplegie.
Konisch zulaufende Beinstümpfe.

2 Jahre nach Ottos Geburt hat sie eine erneute Schwangerschaft durchgemacht, aber wie sie glaubt, infolge allgemeiner körperlicher Schwäche nach $4\frac{1}{2}$ Monaten abortiert. *Die Frucht hätte zwar Glieder gehabt, sie seien aber verküppelt gewesen.* Also gab die Mutter von demselben Vater 2 Kindern das Leben, die die gleiche Mißbildung mit auf die Welt brachten.

Die Großeltern von Otto waren keineswegs von gesunder Konstitution. Der Großvater väterlicherseits ist lungenkrank gestorben, die Großmutter väterlicherseits soll an Nervenentzündung gelitten haben. Der Großvater mütterlicherseits lebt noch, er bekommt Anfälle, in denen er bewußtlos wird. Die Großmutter mütterlicherseits starb an Lungenschwindsucht.

Otto befand sich vor seinem ganz akuten Tode an einer Grippe

in der Behandlung der Orthopädischen Heil- und Lehranstalt Annastift in Hannover-Kleefeld, wo er seit einem halben Jahre lebte.

Er wurde am 24. 11. 38 von *Lindemann* in der Medizinischen Gesellschaft zu Göttingen vorgestellt (Abb. 1).

Der Junge zeigte eine Stummelgliedbildung am linken Arm und beiden Beinen und ein scheinbares Fehlen des ganzen rechten Armes, während sich an der Gestalt von Kopf und Rumpf sowie an den inneren Organen kein abnormer Befund vorfand. Vom linken Arm und den beiden Beinen ließen sich noch etwa $\frac{2}{3}$ des Oberarmes bzw. der Oberschenkel erkennen. An der rechten Schulter fühlte man unter einem Hautwulst einen passiv verschiebbaren Knochenwulst von etwa Fingergliedlänge. Die Untersuchung mit Hilfe von Röntgenbildern, von denen die Aufnahme des Brustkorbes beigelegt ist (Abb. 2), zeigte an den unteren Extremitäten und dem Beckengürtel eine völlige Symmetrie

der mißgebildeten Teile, und bestätigte die ungleiche Entwicklung am Schultergürtel. Gegen die linke Seite zeigte sich ein viel kleineres Schulterblatt einschließlich der Pfanne, das sehr viel höher als das linke stand. Der Humeruskopf erscheint im Röntgenbilde auf der rechten Seite allerhöchstens in Kirschgröße, der Stumpf des Humerusschaftes ist etwa $2\frac{1}{2}$ cm lang. Die Epiphysenfugen sind überall abnorm breit.

Die Knochen und Weichteile schlossen an allen Stummeln glatt und narbenfrei ab. Keine Leiste oder Falte war zu erkennen. Als

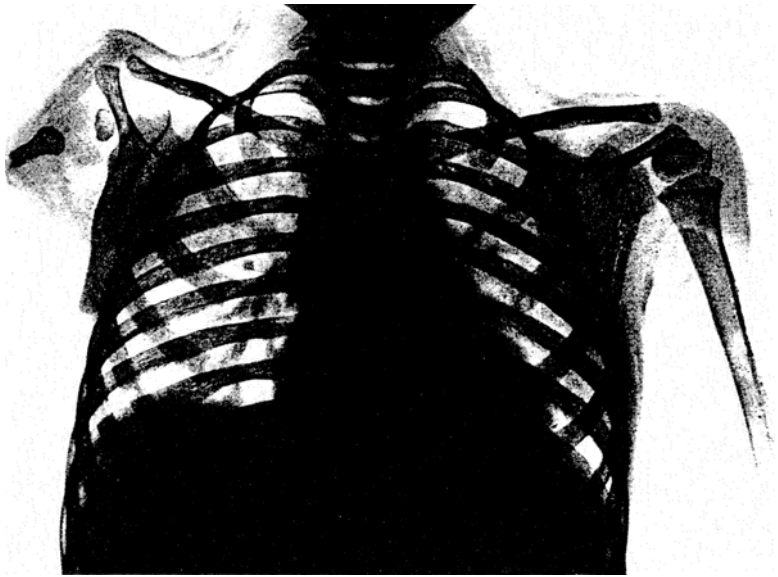


Abb. 2. Röntgenbild der Brust. Linksseitig konisch zulaufender Oberarmstumpf. Rechtsseitig scheinbares Fehlen des Armes, aber hypoplastischer Knochenstumpf des Humerus am verkleinerten Schulterblatt.

einzigster krankhafter Befund der Hautdecke fand sich ein kleines Lipom an einem Oberschenkel. An den inneren Organen war ein pathologischer Befund überhaupt nicht zu erheben, geistig war der Junge aufgeweckt und lernte in kürzester Zeit mit den für ihn angefertigten Prothesen laufen.

Ein Teil der sog. amniogenen Mißbildungen insbesondere die geringfügigeren unter ihnen erinnern an das Bild der Syringomyelie. Die Finger und Zehen können hier wie dort eine eigentümliche Schrumpfung zeigen, so daß eine Untersuchung des Rückenmarks bei derartigen Mißbildungen wünschenswert erschien. In diesem Sinne wurde der vorliegende Fall untersucht. Wie schon angedeutet, machte *Ostertag* darauf aufmerksam, daß er bei Klumpfüßen außer der weitbekannten Rachischisis Erweiterung des Zentralkanales im Lenden- und Kreuzmark gefunden hätte und erinnert in diesem Zusammenhange auch an die Lähmungen derjenigen Tiere, bei denen er eine vererbte Höhlenbildung beobachten konnte.

Die Sektion des Knaben Otto bestätigte den klinisch und röntgenologisch erhobenen Befund. An den inneren Organen fand sich in Bestätigung der klinischen Diagnose einer tödlich verlaufenden Grippe eine sehr schwere Tracheobronchitis.

Das Rückenmark zeigte an 2 Stellen eine bemerkenswerte Auftreibung und auf der Schnittfläche eine zentral gelegene Höhlenbildung beiderseits der Grenze zwischen Hals- und Brustmark und beiderseits der Grenze zwischen Lenden- und Kreuzmark. Jedesmal handelte es sich um lange spindelförmige, recht erhebliche Erweiterungen des Zentralkanales. Diese erreichten im 7. Halssegment und im ersten Kreuzsegment ihre

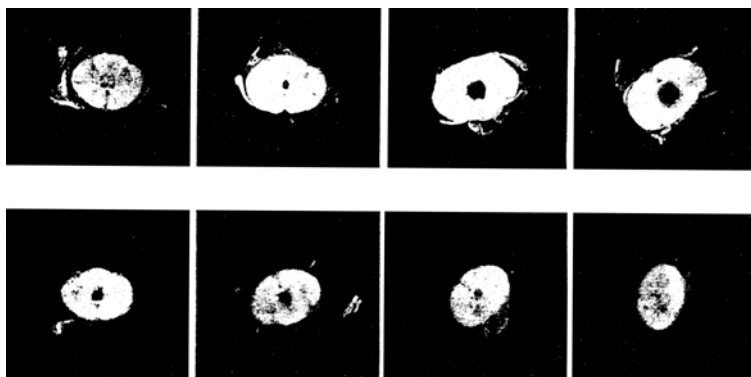


Abb. 3. Schnittfläche des Hals- und Brustmarkes vom 4. Halssegment bis zum 4. Brustsegment. Spindelförmige Hydromyelia mit größtem Durchmesser im 6.—7. Halssegment.

größten Durchmesser. Die austretenden Nerven waren in diesen Gebieten außerordentlich dünn und spärlich, insbesondere die vorderen Wurzeln.

Diese Lokalisation der Hydromyelia verrät direkte Beziehungen zu den Mißbildungen der Extremitäten, denn aus den betroffenen Abschnitten gehen die Nerven für den Großteil der Extremitäten hervor. Es entspringen nämlich die Nerven für den Arm aus den unteren 3—4 Segmenten des Halsmarkes und den beiden oberen Segmenten des Brustmarkes. Die Nerven des Beingeflechtes kommen aus dem letzten Segment des Lendenmarkes und den ersten beiden des Sacralmarkes.

Die makroskopische und mikroskopische Untersuchung des Rückenmarkes konnte die Ausdehnung der Hydromyelia in der Tat genau auf die genannten Segmente festlegen (Abb. 3).

Die mikroskopische Untersuchung zeigte eine enorme Erweiterung des Zentralkanales. Dieser zeigte kleine Buchten und Ausläufer. Der zellige Belag auf der Innenfläche bestand aus einer hohen Zellschicht und war umgeben von einem breiten Saum dichter zellarmer Glia, der mit der Erweiterung des Kanales ab- und zunahm (Abb. 4). Auch im mikroskopischen Bilde trat die Spärlichkeit der austretenden Nerven klar hervor.

Jedoch war dieser Befund nicht eindrucksvoller als der makroskopische und wechselte mit der Dicke der Schnitte.

Das galt noch mehr von der Entwicklung der Vorderhörner und ihrer Ganglienzellen. Auch diese zeigten bemerkenswerte lockere Anordnung und geringe Zahl.

Mit diesen Feststellungen war die Zusammengehörigkeit der Befunde am Zentralnervensystem und den peripheren Mißbildungen offenbar. Von der Höhlenbildung im Rückenmark wäre noch hinzuzufügen, daß jeder Hinweis auf im Leben erworbene Veränderungen fehlte. Im übrigen wird es kaum einen Widerspruch auslösen, wenn die beschriebenen Befunde als Mißbildungen gedeutet werden. Einmal liegen sie in der Mittellinie des Körpers, wo sich die Mißbildungen an allen Orten häufen.



Abb. 4. Lupenvergrößerung des 7. Halssegmentes. Erweiterung des Zentralkanales, Hyperplasie des Ependyms, kollagener und glüser Faserraum. Kerbe zur Markierung der rechten Seite.

Andererseits ist durch *Ostertag* durch Tierbeobachtungen der Beweis des Erbganges gelungen.

Auch an den Extremitäten war von einer spät erworbenen Verstümmelung keine Rede. Die untersuchte Muskulatur an den Weichteilen der rechten Schulter, die ganz offenbar gegen links zurückgeblieben war, erwies sich als völlig normal. Es kann sich also bei den Mißbildungen der Arme und Beine nicht in dem Sinne um eine Folgeerscheinung einer Höhlenbildung im Rückenmark handeln, wie wir es von der Syringomyelie gewöhnt sind. Diese Mißbildungen im Rückenmark und an den Extremitäten gehören trotzdem eng zusammen, wie wir noch erörtern wollen.

Die Beobachtungen bei unserem Jungen Otto waren aber noch nicht erschöpft. Die ungleichmäßige Ausbildung der Mißbildung im Bereich des rechten Schultergürtels und des rechten Armes forderte dazu heraus, auch im Zentralnervensystem eine entsprechende Asymmetrie aufzusuchen. Daher war von vornherein die rechte Seite des Rückenmarkes durch einen Einschnitt in der Gegend der Vorderhörner markiert. Dieser

Schönheitsfehler mußte für die histologischen Bilder in Kauf genommen werden, da ein schonenderes und sichereres Mittel nicht zur Verfügung stand (vgl. Abb. 4).

Die Untersuchung der Schnitte ergab an bestimmten Stellen eine deutliche Verminderung der Zahl der Ganglienzellen und zwar im 4. und 6. Halssegment und im 1. und 2. Brustsegment (Abb. 5 und 6).

Auch dieser Befund ist in enge Beziehung zu bringen zu der Asymmetrie der Mißbildung im Bereich des Schultergürtels. Man bedenke, daß



Abb. 5. Rechtes Vorderhorn des 4. Halssegmentes. Weniger Ganglienzellen als links. (Abb. 6).

im 4. Halssegment der Nervus suprascapularis entspringt, daß im 6. Halssegment der Großteil der Schulternerven überhaupt seinen Ursprung hat und endlich, daß im 1. und 2. Brustsegment der Ursprung für die Hautnerven des Armes und der Schulter liegen, also überall, woher das Armnervengeflecht Nerven für die Schulter erhält, findet man im Rückenmark auf der rechten Seite weniger Ganglienzellen als links. Es sei noch bemerkt, daß sich dieser Zellenmangel auf alle Qualitäten und Orte bezieht und daß man bei der Betrachtung des Rückenmarkes dem Eindruck unterliegt, daß die entsprechenden Segmente überhaupt nur dem großen Hohlraum des Zentralkanales mit seinem mächtigen Faserwall ihre ungewöhnliche Breite verdanken.

Die genaue Untersuchung des Rückenmarkes hat also ergeben, daß der Mißbildung der Extremitäten einschließlich gewisser Asymmetrien nach der Lokalisation und Eigenart Mißbildungen im Rückenmark entsprechen. Weiter oben wurde bereits angedeutet, daß die gegenseitigen

Beziehungen der Befunde nicht in dem Sinne aufzufassen sei, daß die Befunde im Zentralnervensystem eine nachträgliche Verstümmelung zunächst normal angelegter Extremitäten bedingen. Beide Befunde sind vielmehr so zu verstehen, daß sich die Extremitäten nicht ausbilden können, weil für ihre nervöse Versorgung, der sie bei ihrer Entwicklung nicht entraten können, die anatomischen Grundlagen fehlen.

Das geht besonders deutlich daraus hervor, daß solche Mißbildungen in einer überraschend genauen Symmetrie ausgebildet werden und, wo

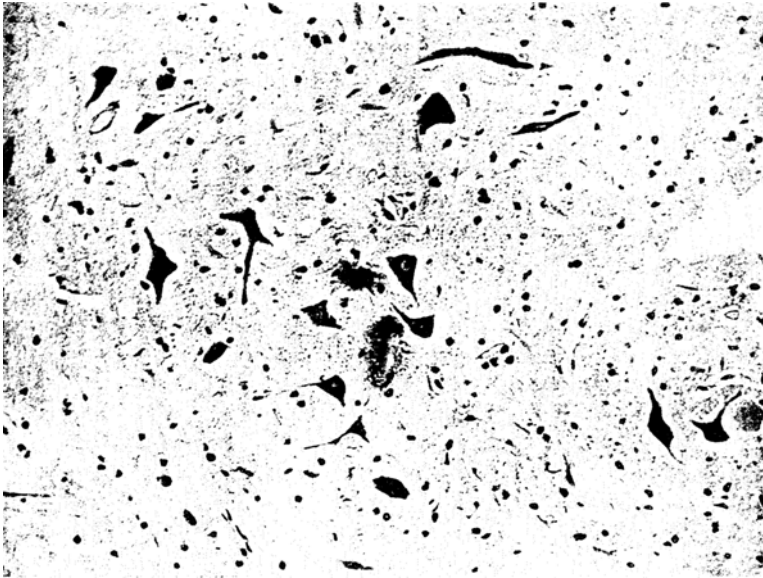


Abb. 6. Linkes Vorderhorn im 4. Halssegment. Zahlreichere Ganglienzellen als rechts (Abb. 5).

von dieser Regel Abweichungen vorkommen, entsprechende Abweichungen auch im Zentralnervensystem aufgezeigt werden können.

Es muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, ob diese Befunde im Rückenmark bei der Paromelie konstant sind und ob die Mißbildungen der Gliedmaßen in Wahrheit auf dysraphischen Störungen in der Entwicklung des Zentralnervensystem beruhen.

Wenn wir den vorliegenden Fall zu der Streitfrage prüfen, ob es intrauterin erworbene Paromelien gibt oder nicht, dann kann er nur im negativen Sinne wirken. Zwar hat die Mutter im Anschluß an ihre erste Geburt an einem Placentarrest gelitten, der angeblich über 2 Jahre Beschwerden verursacht hat und sie selbst meint, das Unglück der Mißgeburt auf diese Erkrankung zurückführen zu müssen, aber Narben nach Abschnürungen waren nicht vorhanden und es ist nicht ersichtlich, wie man den Befund im Rückenmark etwa als sekundär oder belanglos im

Rahmen dieser Mißbildung deuten sollte. Andererseits ist es leichter verständlich, daß diese Mißbildung im Erbgang aufgetreten ist, zumal von den gleichen Eltern eine gleiche Mißgeburt gezeugt wurde. Insbesondere spricht hier die Kombination der Rückenmarkbefunde und die Verbildungen der Extremitäten als zwei Befunde, die durch zahlreiche Studien als vererbbar wahrscheinlich gemacht worden sind, für die Vererbbarkeit des Leidens.

Indem wir zu diesem Kapitel auf die bereits herangezogenen Schriften von *Gruber* und von *Ostertag* verweisen, erwähnen wir noch die eigenen Beobachtungen von *Lindemann* über 3 Kinder gesunder Eltern, von denen das erste einen offenen Wirbelspalt, das zweite eine Spina bifida der Lendenwirbelsäule und eine Meningocele, das dritte eine Peromelie des Unterarmes zeigten. Aus einer anderen Sippe wurde ein dreijähriger Knabe mit einem angeborenen Unterarmstumpf beobachtet. Die Schwester des Vaters verlor 3 Kinder kurz nach der Geburt oder als Totgeburt. Das erste hatte einen Hydrocephalus, kurze Arme ohne Finger, kurze Beine ohne Zehen, einen vorderen Bauchwandbruch und einen Afterverschluß. Die beiden anderen Kinder zeigten Strahlmangel sämtlicher 4 Gliedmaßen.

Aus diesen Sippenbefunden ergeben sich die engen genetischen Beziehungen zwischen Peromelie und Rachischisis bzw. Ektromelie. In diesen Zusammenhang gehören auch die von *Verbeek* und *v. Verschuer* mitgeteilten Befunde bei einer Familie mit erbbedingten Entwicklungsmangel der Gliedmaßen. Hier fanden sich bei 5 von 8 Kindern offenbar gesunder Eltern gradweise abgestufte Gliedmaßenfehler, und zwar teils Spalthand und Spaltfuß oder Fehlen von Hand oder Fuß, teils Fehlen von Röhrenknochen am Unterarm und Unterschenkel oder konisch zulaufende Stummelbildung des Oberarmes.

Zusammenfassung.

Ein 5jähriger Junge mit Tetra-peromelie, der einen Bruder mit derselben Mißbildung und einen Stiefbruder normaler Gestalt hat, zeigt im Rückenmark Höhlenbildung und eine Verminderung von Ganglienzellen und Nervenbahnen in Segmenten, die genau den mißgebildeten Versorgungsgebieten entsprechen und zwar einschließlich gewisser Asymmetrien. Der Befund spricht im Hinblick auf andere Beobachtung im Schrifttum für die Vererbung der Peromelie in gesetzmäßiger Abhängigkeit von Mißbildungen des Zentralnervensystems.

Literatur.

Gruber: Verh. dtsch. path. Ges. 1938 (dort Literatur). — *Lindemann*: Z. Orthop. 66, 328. — *Ostertag*: Verh. dtsch. orthop. Ges. 1936, 30. — *Verschuer, v.*: Erbarzt 1938, 57.
