

Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. W. KELLER)

## **Crouzon-Syndrom kombiniert mit arthromyogrypotischen Veränderungen und partiellem Riesenwuchs**

**Pathogenetische und differentialdiagnostische Erörterungen**

Von

**ROBERT BECKMANN und BERNHARDINE JAKOBFEUERBORN**

Mit 3 Textabbildungen in 13 Einzeldarstellungen

(Eingegangen am 21. Februar 1958)

Menschliche Schädelformen fanden seit jeher besondere Beachtung, stellen sie doch eine der auffälligsten individuellen Merkmale des Menschen dar und variieren normalerweise stark. Je nach Art und Dimensionen wird von brachy-, dolicho- und turriccephalen Schädeln gesprochen, wobei gewisse Rasseeigentümlichkeiten nicht außer acht gelassen werden dürfen. Sind die Proportionen so verschoben, daß es sich nicht mehr um physiologische Varianten handeln kann und eine Einstufung erschwert ist, muß man Folgen von pathologischen Prozessen annehmen, wie angeborene, schon keimplasmatisch bedingte oder im Mesenchymstadium wirksam gewesene Störungen.

Zu den auffälligen Schädeldeformierungen gehört die Dysostosis craniofacialis, die erstmals im Jahre 1912 von CROUZON als besonderes Krankheitsbild dargestellt wurde und seither unter der Bezeichnung „Morbus Crouzon“ (Crouzonsche Krankheit, Dysostosis craniofacialis hereditaria, Dystosis cranio-orbito-facialis, craniofacial dysostosis, maladie de Crouzon, Dysostose cranio-faciale héréditaire) bekannt ist. In den folgenden Jahrzehnten konnten dann z. T. von CROUZON selbst, jedoch ebenso von anderen Autoren, zahlreiche solcher Beobachtungen beschrieben und die ersten Erkenntnisse durch wesentliche Gesichtspunkte ergänzt und erweitert werden. Motive der Mode und der Konvention haben im Laufe der letzten Jahre zu der Benennung „Crouzon-Syndrom“ geführt. Dieser Begriff findet u. E. jedoch nur dann Berechtigung, wenn das Wort „Morbus“ als Ausgangspunkt dient und hierunter ein Krankheitsbild mit einheitlicher Symptomatik, welche Folge einer einheitlichen, allein bekannten Ätiologie und Pathogenese ist, verstanden wird.

Das Crouzon-Syndrom hat nach den bisherigen Beobachtungen einen einfach *dominanten Erbgang*, wobei die schwache Anlage allerdings oft nicht deutlich in

Erscheinung tritt (v. VERSCHUER), bei typischer Ausbildung aber durch folgende Merkmale gekennzeichnet ist: Der Schädel ist brachycephal und in Höhe der großen Fontanelle durch Schaltknochenbildung vorgebuchtet. Gelegentlich reicht die in der Regel erst nach der Geburt sich ausbildende Vorbuchtung bis zur Nasenwurzel herab, die selbst regelmäßig verbreitert ist. Der Oberkiefer ist gegenüber dem Unterkiefer wesentlich verkürzt, wodurch eine relative Prognathie des Unterkiefers (sog. Froschgesicht) entsteht. Der hervortretende Unterkiefer gibt dem Gesicht ein breites Aussehen. Meistens bestehen noch Hypertelorismus, Exophthalmus, Strabismus divergens und am *Augenhintergrund* in späteren Entwicklungsstadien Stauungspapille und Opticusatrophie. Nach Statistiken soll bereits im 3.—4. Lebensjahr in 7—10% der Fälle eine totale Amaurose eintreten. Eine Diagnose im 1. Lebensjahr ist daher von besonderer Wichtigkeit, um ein frühzeitiges chirurgisches Eingreifen, wie z. B. die Kranznahtresektion nach WANKE, zu ermöglichen. Im Röntgenbild weist die allgemein verdünnte Schädelkalotte vertiefte und vermehrte Impressiones digitatae auf, vor allem im Bereich der Stirnbeine. Die Nähte, bevorzugt Lambda- und Kranznaht, sind in der überwiegenden Mehrzahl synostotisiert, und im Bereich der großen Fontanelle zeigt sich die schon erwähnte buckelige Vorwölbung. Auffällig sind weiterhin die hochgradige Hypoplasie des Keilbeins mit weiter, tiefer Sella sowie eine ausgesprochene Hypoplasie, Steilstellung und Verkürzung der vorderen Schädelgrube, ebenso eine Hypoplasie von Orbita, Nasenbein und Oberkiefer, wodurch Exophthalmus, Hypertelorismus und Mikrognathie erklärt werden. Das *Pneumoencephalogramm* läßt vielfach einen Hydrocephalus internus erkennen. *Otologisch* wurden wiederholt Verengerungen des Gehörgangs durch Exostosen und Trommelfellveränderungen beobachtet sowie Gehörsabnahmen beschrieben (NAGER u. DE REYNIER). WIEGAND berichtete über einen Patienten mit beidseitiger Gehörgangsatresie und vermutet ein häufigeres Vergesellschaftetsein dieser Atresie mit der Dysostosis craniofacialis als der Zufallserwartung entspricht. Die Erscheinungen sind jedoch inkonstant und ergeben kein einheitliches klinisches Bild; sie können deshalb kaum verwertet werden. In der Reihe der Dyscephalien hat die Dysostosis craniofacialis enge Beziehungen zum Acrocephalus, zur Acrocephalosyndactylie und anderen Kopfmißbildungen, unterscheidet sich von diesen jedoch in einigen wesentlichen noch zu besprechenden Merkmalen. Für die *Entwicklung* der Erkrankung nahm CROUZON 3 Phasen an. Im 1. Stadium soll es durch Entzündung (in der 5.—7. Embryonalwoche) zu einer frühzeitigen Nahtsynostose kommen. Im 2. Stadium entstehe eine kompensatorische Erweiterung der Schädelhöhle, während die 3. Phase durch Hirndrucksteigerung gekennzeichnet sei.

In dieser Arbeit soll über ein jetzt 1½ Jahre altes Mädchen berichtet werden, das kurz nach der Geburt wegen eines Pylorospasmus in die Universitäts-Kinderklinik in Freiburg kam und bereits in eindrucksvoller Weise wesentliche Merkmale des Morbus Crouzon aufwies. Außerdem zeigten sich typische arthromyogrypotische Veränderungen im Bereich der oberen Gliedmaßen und ein symmetrischer partieller Riesenwuchs der Großzehen. Das Kind konnte seitdem klinisch und röntgenologisch beobachtet werden und erlaubt einen wohl nicht allzu häufigen Einblick in die weitere Entwicklung der angeborenen Schädelmißbildungen in der ersten Lebenszeit, die infolge ihrer symptomatologischen Variabilität und des Vergesellschaftetseins mit weiteren Abartigkeiten oft, wie auch im vorliegenden Fall, beachtliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten. Eine eingehendere, ordnende Besprechung un-

ter Einbeziehung jüngster Erkenntnisse der normalen und gestörten Cephalogenese erscheint deshalb angebracht.

Die Dysostosis craniofacialis gilt als eine *seltene* Mißbildung, deren Häufigkeit 0,1% betragen soll (GÜNTHER). Nach einer Mitteilung von WIEGAND aus der Freiburger Neurochirurgischen Universitätsklinik (1954) dürften schätzungsweise höchstens 200—250 Patienten mit Dysostosis craniofacialis in der Weltliteratur beschrieben sein.

Einer Zusammenfassung der bekannten Fälle von CROUZON u. GANTIER ist zu entnehmen, daß Frauen offenbar häufiger betroffen werden als Männer. Von NAGER wird mitgeteilt (1948), daß der jüngste beschriebene Patient 5½ Monate, der älteste 53 Jahre alt war. NAGER selbst berichtet in seiner 1948 erschienenen Arbeit über 3 Beobachtungen von Morbus Crouzon unter 19 Patienten mit Dyscephalie. Die Crouzon-Kranken wiesen als charakteristische Merkmale eine Vorbuchtung des Stirnbeins, Abflachung der Occipitalgegend und Synostosierung der Kranz- und Lambdaanath sowie vertiefte Impressiones digitae auf. Kopfschmerzen sind als häufiges Begleitsymptom angeführt. Krämpfe wurden weder beobachtet noch anamnestisch angegeben. Dabei weist NAGER noch auf 2 weitere eigene Fälle von Morbus CROUZON hin, die schon in einer früheren Veröffentlichung „L'oreille dans la maladie de Crouzon“ von ihm beschrieben wurden. Ätiologisch glauben NAGER und sein Mitarbeiter REYNIER, sowohl die Hypothese einer vererbbaaren Genschädigung als auch der erworbenen Keimschädigung an Hand ihrer Beobachtungen stützen zu können. Im Jahre 1957 berichtet SCHÖNENBERG über 7 Beobachtungen von Dysostosis craniofacialis im Alter zwischen 1 und 10 Jahren. Als besonders bemerkenswert hebt dieser Autor röntgenologische Befunde am Schädel hervor, welche durch eine hochgradige Hypoplasie, Steilstellung und Verkürzung der vorderen Schädelgrube und Wabenbildung im frontalen Bereich gekennzeichnet sind. Auf Grund der Lokalisation dieser Anomalien im Vorderkopf-Gesichtsbereich hält es SCHÖNENBERG in Anlehnung an neuere experimentalgenetische Untersuchungsbefunde von KELLER und v. GRUBER für wahrscheinlich, daß die Ursache der Dyscephalie in einer Störung des Determinationsgeschehens im Bereich des vorderen, prosencephalen Kopforganisations liegt.

Zum Verständnis der pathologischen Kopfmißbildungen ist jedoch die Kenntnis der *normalen Cephalogenese* Voraussetzung.

Der Schädel setzt sich entwicklungsgeschichtlich zusammen aus:

1. Primordialcranium, das in der 5.—6. Embryonalwoche als undifferenzierte mesenchymale Masse angelegt wird, Im 2.—3. Monat setzt die Ossifikation auf chondraler Grundlage ein. Der wesentlichste Anteil des Primordialcraniums ist die Schädelbasis.

2. Schädelkapsel, die auf desmaler Grundlage entsteht und das Schädeldach und die Gesichtsknochen umfaßt.

3. Derivate des 1. und 2. Visceralbogens, wobei der 1. Visceralbogen Hammer, Amboß, Gaumenbein, Oberkiefer und Jochbein, der 2. Visceralbogen Stapes, Processus Styloides, Ligamentum stylohyoideum und kurze Zungenbeinhörner hervorbringt.

In der 7. Embryonalwoche werden Occipital- und Sphenoidalregion knorpelig angelegt. Im 2.—3. Monat setzt allgemein die Ossifikation ein, wobei zu vermerken ist, daß das Os occipitale sich von 4 Ossifikationszentren aus bildet. Die Synostose erfolgt normalerweise erst nach dem

30. Lebensjahr und zwar physiologisch in der Reihenfolge: Pfeilnaht — Kranznaht — Lambdanaht. Jedoch können auch Variationen eintreten und je nach der Verknöcherungsfolge einen Pseudoturmschädel, Dolicho- (Langschädel), Trigono- (Dreieckschädel, durch kielartiges Vorspringen der Stirne), Plagio- (Schiefschädel) oder Scaphocephalus (Kahnschädel) hervorbringen. Bei *Störungen der Cephalogenese* treten Mißbildungen verschiedener Form und verschiedenen Ausmaßes in Erscheinung. Gegenstand wissenschaftlicher Forschung sind Kopfmißbildungen aber erst seit dem Anfang des 19. Jahrhunderts. Da man hierbei auf immer wiederkehrende Formen menschlicher Kopfmißbildungen stieß, wurde bald der Versuch einer Einteilung in bestimmte Grundtypen unternommen; v. GRUBER kam zu folgender Dreiteilung:

1. Mißbildungen mit Störungen des Nasenapparates einschließlich konstantem Defekt der Riechhirne, Arhinencephalie genannt (SCHWALBE).

2. Mißbildungen mit einfacher Orbita in der Nasengegend, wobei meist beide Bulbi mehr oder weniger verschmolzen sind, seit altersher als Cyclopie bekannt.

*In diese Gruppe von Mißbildungen muß wohl die Dysostosis craniofacialis eingeordnet werden.* Analog der Zusammenhänge zwischen der Dysostosis mandibulofacialis sowie ähnlichen Mißbildungen und der Otocephalie, die den Gesetzmäßigkeiten einer teratologischen Reihe entsprechen, wie von HÖVELS sehr einleuchtend ausgeführt wurde, dürfen auch für die Mißbildungen des Vorderkopf- und oberen Gesichtsbereiches ähnliche Zusammenhänge angenommen werden. Eine Zuordnung zur Reihe der Cyclopie erscheint somit gerechtfertigt.

3. Mißbildungen, bei denen die Ohren die Tendenz zeigen, sich in der Kinngegend zu vereinigen, wobei der Unterkiefer rudimentär ist oder fehlt, sind unter der Bezeichnung Otocephalie bekannt.

Die Untersuchungsbefunde und Beschreibungen der Formen dieser Mißbildungen befriedigten aber nicht. Durch verschiedenste Theorien hat man deshalb die immer wieder zu beobachtenden Erscheinungen zu deuten und ihre Ursachen aufzuklären versucht.

Die *älteste Theorie* des pathologischen Turmschädels stammt von VIRCHOW (zit. SCHÖNENBERG), der als Ursache eine *vorzeitige knöcherne Verschmelzung der Schädelnähte* annahm. Ebenso wurden *mechanische* Einwirkungen, speziell Druckwirkungen von Uterus und Amnion verantwortlich gemacht. Jedoch dürften derartige Ursachen wohl deswegen nicht in Frage kommen, weil sie kaum jemals instande sind, so typische symmetrische Mißbildungen hervorzubringen und ihre Einwirkung zu so früher Zeit der Entwicklung unwahrscheinlich ist (KELLER). Andererseits wird eine sub partu entstandene Kopfform noch in den ersten Lebenswochen ausgeglichen und der ererbten Kopfform Platz gemacht (LECOURTOIS). Von DOERR wird eine weitere mögliche Ursache einer abweichenden Schädelform in einer zu *langen Geburtsdauer* gesehen. Dagegen hält SCHÖNENBERG es für wahrscheinlicher, daß umgekehrt der dyscephale Schädel eine lange Geburtsdauer durch unzureichende Konfigurationsmöglichkeit verursacht. SCHÖNENBERG konnte bei seinem eigenen großen Beobach-

tungsgut von kindlichen Patienten mit Turricephalie und Morbus Crouzon weder Hinweise auf eine lange Geburtsdauer noch eine Anomalie des mütterlichen Beckens finden. DOERR zieht außerdem einen durch *geburtstraumatische Hirnschädigung* formgebenden Einfluß in Erwägung. Demgegenüber ist festzustellen, daß nach der täglichen Erfahrung dyscephale Schädel als Folge geburtstraumatischer Hirnschädigung unwahrscheinlich sind. Viel wahrscheinlicher dürfte sein, daß dyscephale Schädel in besonderem Maße zu geburtstraumatischen Hirnschäden prädestiniert sind.

Eine häufige Koinzidenz von prämaturer Synostose und Dyscephalie läßt sich freilich nicht leugnen; sie ist aber nicht obligatorisch. So konnte DOERR an Hand eigener Untersuchungen feststellen: „Es ist erwiesen, daß die gleichen Deformitäten, die am synostotischen Schädel beschrieben worden sind, auch bei offenen Nähten vorkommen. Aus diesen Gründen geht hervor, daß die prämatüre Synostose für Wachstumsstörung und Schädeldeformität keine ursächliche Bedeutung haben kann.“ Für die Ausbildung prämaturer Synostosen macht DOERR einmal entzündliche Prozesse und Rachitis, zum anderen langdauernde einmalige und wiederholte kleine Traumen verantwortlich. SCHÖNENBERG weist noch auf die Tatsache hin, daß häufig prämatüre Synostosen beobachtet werden können, ohne daß dabei eine Dyscephalie vorliegen muß. Aus diesem Grunde will RHEYER unter der Bezeichnung prämatursynostotische Stenocephalie nur jene Fälle von prämaturer Synostose zusammengefaßt wissen, die zu krankhaften Erscheinungen führen. Demnach kann man also sagen, daß die *Ursache* der Dyscephalien *nicht allein* in *prämaturen Synostosen* bestehen kann.

MORGAGNI und DEUTSCHMANN (zit. W. KELLER) dachten an fetale Krankheiten, die zu einer direkten Gewebszerstörung führen könnten und an die Folge einer Druckwirkung von krankheitsbedingten Flüssigkeitsansammlungen. Diskutiert wurden auch mütterlicher Diabetes mellitus, mit Ikterus einhergehende Krankheiten, Nephritis (WEBER 1915, zit. n. KELLER) und abnorme Temperaturen. Schon früher hatte MALL auf fehlerhafter Implantation des Eies selbst beruhende Ernährungsstörungen in Erwägung gezogen. Heute stehen unter dem Eindruck der Ergebnisse der Entwicklungsmechanik (SPEMANN, VOGT) und der Beobachtungen beim Versuchstier (BUCHNER, RUBSAAMEN, INGALLS, STOCKARD) exogene Faktoren im Mittelpunkt der Betrachtung angeborener Krankheiten und Mißbildungen. So konnten STOCKARD (1921) am Fischkeim und BÜCHNER und RUBSAAMEN am Tritonkeim und Hühnerembryo durch einen bis zum Ende der Gastrulation einwirkenden Sauerstoffmangel Cyclopie erzeugen. Ebenso kommt es bekanntlich zu Mißbildungen im Anschluß an Virusinfektionen (Rötelnepidemie in Australien, GREGG). TÖNDURY konnte die gleichen Veränderungen wie nach Rötelninfektionen auch nach Poliomyelitis, Parotitis und Hepatitis epidemica der Mutter in der Frühschwangerschaft beobachten. Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl intrauteriner Entwicklungsstörungen, die nach heutiger Kenntnis gleichfalls auf exogene, weit vor der Geburt auf den werdenden Organismus einwirkende Schäden zurückzuführen sind. Das Erscheinungsbild solcher umweltbedingten Fehlbildungen ist dem der erbbedingten völlig gleich, und schon SCHWALBE und JOSEPHY (zit. W. KELLER) hatten die Möglichkeit diskutiert, daß spontan entstehende Mißbildungen durch bisher nicht erblich manifeste, genetische Schädigungen bedingt sein könnten.

Zur Erklärung der Dyscephalie wurde — was keinesfalls überrascht — schließlich die Bonnevie-Ullrichsche *Liquorblasen-Theorie* herangezogen.

BONNEVIE stellte fest, daß auch bei durch Röntgenstrahlen geschädigten Bagg-Little-Mäusen eine ungewöhnlich große Liquormenge aus dem Medullarrohr unter die Epidermis gepreßt wird. Die sich zunächst im Nackenbereich ansammelnden Hautliquorblasen sollen von da nach physikalischen Gesetzen in den Bereich des Gesichtes, auf den Rumpf und die Gliedmaßenanlagen wandern. Während sensibler Phasen könne dabei der formative Entwicklungsprozeß einzelner Organbezirke gestört werden und bleibende Anomalien ausprägen. Die Anordnung und Art dieser Fehlbildungen stehen nach BONNEVIE in Bezug auf die teratogenetische Terminationsphase mit dem Wanderungsweg, dem zeitlichen Eintreffen und der Auswirkung der Hautliquorblasen in Übereinstimmung (zit. n. ULLRICH).

Es lag also nahe, diese Liquorblasen-Theorie auf die Pathogenese menschlicher Kopfmißbildungen zu übertragen, wie ULLRICH es getan hat. ULLRICH selbst möchte allerdings die Oxycephalie, die Dysostosis craniofacialis und die Acrocephalosyndactylie wegen der „ausgesprochenen Symmetrie und Merkmalkonstanz“ — *wohl nur diese allein (!)* — vom Status Bonnevie-Ullrich ausgeschlossen wissen, dessen Zustandsbild gerade durch die Vielgestaltigkeit und den bunten Wechsel der Merkmalkombinationen“, d. h. eine ausgesprochene Polyphänie charakterisiert ist.

*Unser Kind* zeigt aber neben dem eindeutigen Befund der Dysostosis craniofacialis noch zusätzlich eine arthromyogrypotische Veränderung an den Armen und partiellen Riesenwuchs der Großzehen, also ein *polyphänes, allerdings symmetrisches Bild. Eine Zuordnung zu bekannten Krankheitsbildern wird hierdurch erschwert.*

Hinsichtlich des Turmschädels sind nun grundsätzlich 2 Typen zu unterscheiden:

1. Der *normale* Hochkopf (*Pseudoturmschädel*). Er ist eine Eigentümlichkeit der dinarischen Rasse und der vorderasiatischen Völker (Perser, Armenier).
2. Der *pathologische* Turmschädel: a) einfach, ohne weitere Veränderungen am übrigen Skeletsystem, b) Dysostosis craniofacialis (Morbus Crouzon), c) Acrocephalosyndactylie (Morbus Apert), d) Mischformen und abortive Formen.

Bei allen diesen Schädelveränderungen sind das bindegewebig angelegte Visceralcranium und das knorpelig präformierte Primordialcranium betroffen. Nach HÖVELS soll diese Tatsache zu der Annahme berechtigen, daß die Gebiete unterschiedlicher Herkunft zu einem übergeordneten Organisationszentrum gehören und daß auf dessen Schädigung die Mißbildungen zurückzuführen sind.

SPEMANN hat nun in der Tat, nachdem VOGT durch vitale Farbmarkierungen das Schicksal einzelner Zellgruppen der Blastula verfolgen und einen topographischen Plan der präsumptiven Organanlagen entwerfen konnte, nachgewiesen, daß das Gebiet der dorsalen Urmundlippe, welches nach STARCK im wesentlichen dem präsumptiven Mesoderm entspricht, besonders früh determiniert ist und die Anlage und Entwicklung anderer Teile bestimmt. SPEMANN und MANGOLD (1924) bezeichnen dieses Gebiet als „*Organisator*“. Durch Exogastrulationsversuche von HOLTFRETER (1933) (zit. BAUTZMANN) konnte gleichfalls gezeigt werden, daß es sich um ein Gewebe handelt, das für die Ausbildung eines intakten Nerven-

systems und regelrecht entwickelten Organismus von entscheidender Bedeutung ist und daß die Größe der gebildeten Neuralplatte von der Masse der Entomesoderm-Unterlagerung abhängt. Es besteht also eine quantitative Abhängigkeit des induzierten Gewebes von der Masse des Organisators. Außerdem führten die Versuche zu der Feststellung (HÖVELS), daß schon vor der Gastrulation eine rostro-caudale Gliederung (2 Blastemfelder) im Organisatorbezirk besteht:

1. eine *prosencephale Zone*, die Vorder- und Zwischenhirn, Nase und Augen umfaßt, unterlagert von den rostralen Teilen des Urdarmdaches und der prächordalen Platte;
2. ein rhombencephaler Bereich, der Rhombencephalon, Labyrinth und Kiemendarm hervorbringt, unterlagert vom hinteren Teil der prächordalen Platte.

STARCK läßt es dahingestellt, ob die Sonderstellung des Rautenhirngebietes durch Wirkung eines rhombencephalen Induktors oder durch Überlagerung der Wirkungsfelder vom prosencephalen und spino-caudalen Induktor im Grenzbereich bedingt ist. Die *Wirkungsweise der Induktion* ist letztlich aber noch ungeklärt. Auf Grund der Tatsache, daß für organische Anregungen überhaupt ein Kontakt des Induktors mit der Reaktionsbasis Voraussetzung ist, hält BAUTZMANN (Referat) eine chemische Wirkung durch Diffusion von Zelle zu Zelle für wahrscheinlich.

Entsprechend der bedeutenden Rolle, die dem Organisationsgewebe für die physiologische Entwicklung des Keimes zukommt, würde der experimentelle Nachweis einer Störung gerade dieses Gebietes der *Annahme eines Organisatorschadens als Ursache der Kopfmißbildungen* eine kräftige Stütze verleihen (HÖVELS). In der Tat kam man auf verschiedenen Wegen zu beweisenden Ergebnissen:

1. durch operative Defektsetzung (LEHMANN; zit. KELLER),
2. durch Behinderung der normalen Gastrulation und damit der Unterlagerung (HOLTFRETER),
3. durch selektiv chemische Beeinflussung der Zellen des Organisators (ADELMANN, LEHMANN, TÖNDURY),
4. durch Veränderungen der Zellkonstitution (BALTZER),
5. durch gezielte Röntgenbestrahlung (WOLFF),
6. durch die bekannten Sauerstoff-Mangel-Versuche von BÜCHNER und seiner Schule (RÜBSAAMEN, DUSPIVA), WERTHEMANN, INGALLS und neuerdings DEGENHARDT. In diesem Zusammenhang weist RÜBSAAMEN darauf hin, daß die Organ-differenzierung mit einer sauerstoffabhängigen, gesteigerten Synthese morphogenetisch wichtiger Nucleinsäuren und Nucleotide einhergeht und der Sauerstoffbedarf durch die zunehmende aerobe Glycolyse eine ständige Steigerung erfährt. Die Synthese dieser energiereichen Nucleinsäuren und Nucleotide ist also von einem intakten energieliefernden Stoffwechsel abhängig. Liegen dagegen Sauerstoffmangelverhältnisse (Blutungen während der Schwangerschaft, Störungen der Nidation, ovarielle Insuffizienz) vor und eine daraus resultierende, verminderte Bildung von Ribonucleinsäuren, so darf nach den Anschauungen BÜCHNERS, insbesondere von RÜBSAAMEN, angenommen werden, daß bei der Entstehung von Mißbildungen der Sauerstoffmangel eine wichtige, wenngleich hinsichtlich der Pathogenese der von uns beschriebenen Mißbildung im einzelnen noch ungenügend geklärte Rolle spielt.

Bei diesen Experimenten konnten 2 Typenreihen von Kopfmißbildungen erzeugt werden, die cyclopen und die otocephalen Mißbildungen.

Die cyclophen Veränderungen sind durch mangelhafte Ausbildung des prächordalen Schädelabschnittes gekennzeichnet, während das prosencephale bei otocephalen Mißbildungen normal ist. Dabei stellten sich allerdings erhebliche Manifestationsschwankungen heraus, die sich zwar nicht in einer geschlossenen teratologischen Folge, wohl aber in Stufenreihen anordnen lassen, die im Prinzip den Gesetzmäßigkeiten einer teratologischen Reihe entsprechen. Sie stellen nach v. GRUBER und DEGENHARDT nur graduelle Differenzierungen des gleichen morphogenetischen Geschehens dar.

Kausal-genetisch gesehen berechtigen die Ergebnisse dieser Experimente, die morphologisch mit den spontan auftretenden Kopfmißbildungen beim Menschen übereinstimmen, zu der Annahme, daß auch bei Säugetier und Mensch Induktoren wirken, die während kritischer Phasen gegen Schädigungen empfindlich sind. Nach DEGENHARDT haben die Experimente erwiesen, daß hierbei für die graduell verschiedene Ausbildung und Ausdehnung des Defektes eine quantitativ unterschiedliche Verkleinerung des Organismormaterials verantwortlich ist.

Nach STARCK kommen für die Pathogenese phänotypisch gleicher Mißbildungen sowohl endogene wie exogene Faktoren in Betracht. Entscheidender als die Natur des schädigenden Agens selbst ist aber der Zeitpunkt der Schädigung embryonaler Entwicklungsstufen und des daraus resultierenden Mißbildungstypes.

An exogenen Faktoren sind die z. T. schon genannten Infektionskrankheiten der Mutter zu Beginn der Schwangerschaft, Sauerstoffmangel infolge von Insertionsanomalien der Placenta (Blutungen in der frühen Schwangerschaft u. a.) zu nennen und nach KELLER ganz allgemein ein abnormer Chemismus der Zellen zu diskutieren. KELLER vermutet außerdem, daß die Lokalisation der Schädigung durch die Konstitution des Keimes bedingt ist und hält den Kopforganisator wegen seiner hohen induktiven Leistung für besonders anfällig gegenüber schädigenden Einflüssen.

Schließlich ist die Frage nach der Übertragung durch Gene, also endogene Faktoren zu stellen. KELLER führt die Beobachtungen von WRIGHT und WAGNER an und kommt zu dem Schluß, „daß neben erworbenen Keimdefekten als Entstehungsursache typischer Mißbildungen besonders eine konstitutionelle (vererbare) Minderwertigkeit der Keime eines oder beider Eltern verantwortlich zu machen ist. Dafür sprechen folgende Tatsachen: Das gelegentlich beobachtete familiäre Auftreten, die Häufung von Degenerationerscheinungen in Familien mit einer Mißbildung, die Koppelung mit sicher vererbaren akzidentellen Abnormitäten und die große Variation in der Erscheinungsform der Mißbildungen.“

Wie HÖVELS für die Dysostosis mandibulofacialis und andere Manifestationen der otocephalen Reihe eine Störung der Determinierungsvorgänge im Bereich des rhombencephalen Kopforganisators verantwortlich macht, so müssen nach TÖNDURY, KELLER und v. GRUBER für die cyclope und arhinencephale Reihe Schädigungen im prosencephalen Organisationszentrum als Ursache angenommen werden.

*Überhaupt manifestieren sich die craniofacialen Dysplasien des „Menschen in einer großen Mannigfaltigkeit der verschiedenen Kombinationen von Rückbildungserscheinungen, wobei“ — und das scheint für unsere späteren Betrachtungen bemerkenswert — „einzelne Bausteine des*



*Skelettbereiches ein relativ selbständiges Verhalten zeigen können.*“ (DEGENHARDT).

Zu einem ähnlichen Schluß kam auch LANDAUER (zit. NACHTSHEIM) durch seine Untersuchungen beim Krüperhuhn. Danach können auch Gene bei menschlichen Leiden (z. B. Dysostosis cleidocranialis, Acrocephalosyndactylie) eine spezifische Wirkung auf die Entwicklungsgeschwindigkeiten im Organismus ausüben und ohne Rücksicht auf ihre entwicklungsgeschichtliche Herkunft gleichzeitig weit auseinanderliegende morphologische Strukturen beeinflussen.

### Eigene Beobachtung

Krankenblatt-Nr. 11/408 und 11/1607. Iris B., geb. 26. 5. 1956. Klinikaufenthalt in der Universitäts-Kinderklinik in Freiburg i. Br. vom 19. 6. 1956 bis 19. 10. 1956 und vom 9. 1. 1957 bis 13. 2. 1957.

**Familienanamnese.** Beide Eltern (nicht verheiratet) sind gesund. Vater 58 Jahre alt, Kaufmann. Er soll einen „großen Schädel, kurzen Hals und etwas vorstehende, aber kleine Augen haben.“ Mutter 38 Jahre alt, ist Rentenempfängerin als Kriegerwitwe. Sie hatte keine Fehl- und Frühgeburten, vor 13 Jahren eine normale Geburt. Periode immer regelmäßig. Bei der letzten Schwangerschaft sei nach 5 Wochen nochmals eine Blutung eingetreten. Bis zum 6. Monat habe sie einen sehr engen Gürtel getragen und zu Beginn der Gravidität täglich 2 Flaschen Coca-Cola getrunken.

Der uns vorgestellte 13jährige Bruder der Patientin ist, bis auf asthmatoide Bronchitiden, gesund. Die Großeltern mütterlicherseits leben und sind gesund, während die Großeltern väterlicherseits an Altersschwäche verstorben sind.

Mißbildungen oder Erbleiden, speziell Augenkrankheiten, Nervenkrankheiten, Blutungsübel, venerische Infektionen in der Familie, fieberhafte oder gar exanthematische Erkrankungen der Mutter während der Schwangerschaft sind nicht bekannt. Für Toxoplasmose, Tuberkulose, Rh-Inkompatibilität besteht kein Anhalt. Außer dem Vater (wie oben erwähnt) sollen die übrigen Sippschaftsangehörigen keine Abwegigkeiten im Kopfbereich aufweisen, die an Abortivformen des von uns beschriebenen Anomaliekomplexes denken lassen könnten.

**Eigenanamnese.** Das Kind wurde am 26. 5. 1956 nach regelrecht verlaufener Schwangerschaft aus Schädellage zu Hause und ohne Komplikationen geboren. Gleich nach der Geburt habe es ganz blau ausgesehen, nicht recht durchgeatmet und „Herzspritzen“ erhalten. Auffällig wäre von Anfang an das starke Hervortreten der Augen und eine Vorbuchtung auf dem Kopf gewesen, so daß sie, die Mutter, sich erschrocken habe. Wörtlich wird angegeben: „Der große Schädel mit dem kurzen Hals ist ausgesprochen von ihm, wie überhaupt das meiste rein äußerlich von ihm ist.“ Nach der Geburt einige Tage lang reichliches Erbrechen von Fruchtwasser, Schleim und Pech. Der Säugling wurde von Anfang an künstlich ernährt mit Pelargon und bald zusätzlich Haferschleim. Anfang Juni 1956 häufiges Erbrechen nach den Mahlzeiten. Sehr schlechtes Gedeihen des Kindes. Deshalb erfolgte am 19. 6. 1956 Einweisung in die Universitäts-Kinderklinik in Freiburg. Hier wurde am 19. 6. 1956 folgender Befund erhoben:

3 Wochen alter Säugling in schlechtem Ernährungs- und Allgemeinzustand. Gewicht 2900 g (—700 g), Länge von 52 cm entspricht der Solllänge. Kopfumfang mit 36 cm normal, auch die Schäeldurchmesser entsprechen der Norm. Steil ansteigende Stirn, flaches, nur mangelhaft entwickeltes Hinterhaupt, keine Craniotabes; große Fontanelle in einer Erstreckung von  $3 \times 2\frac{1}{2}$  cm offen, deutlich eingesunken; hinterer Anteil der Sagittalnaht noch übereinandergeschoben. Abnormer Weistand der Augen (*Hypertelorismus*), deutliche *Protrusio Bulbi*, Lidspalten-

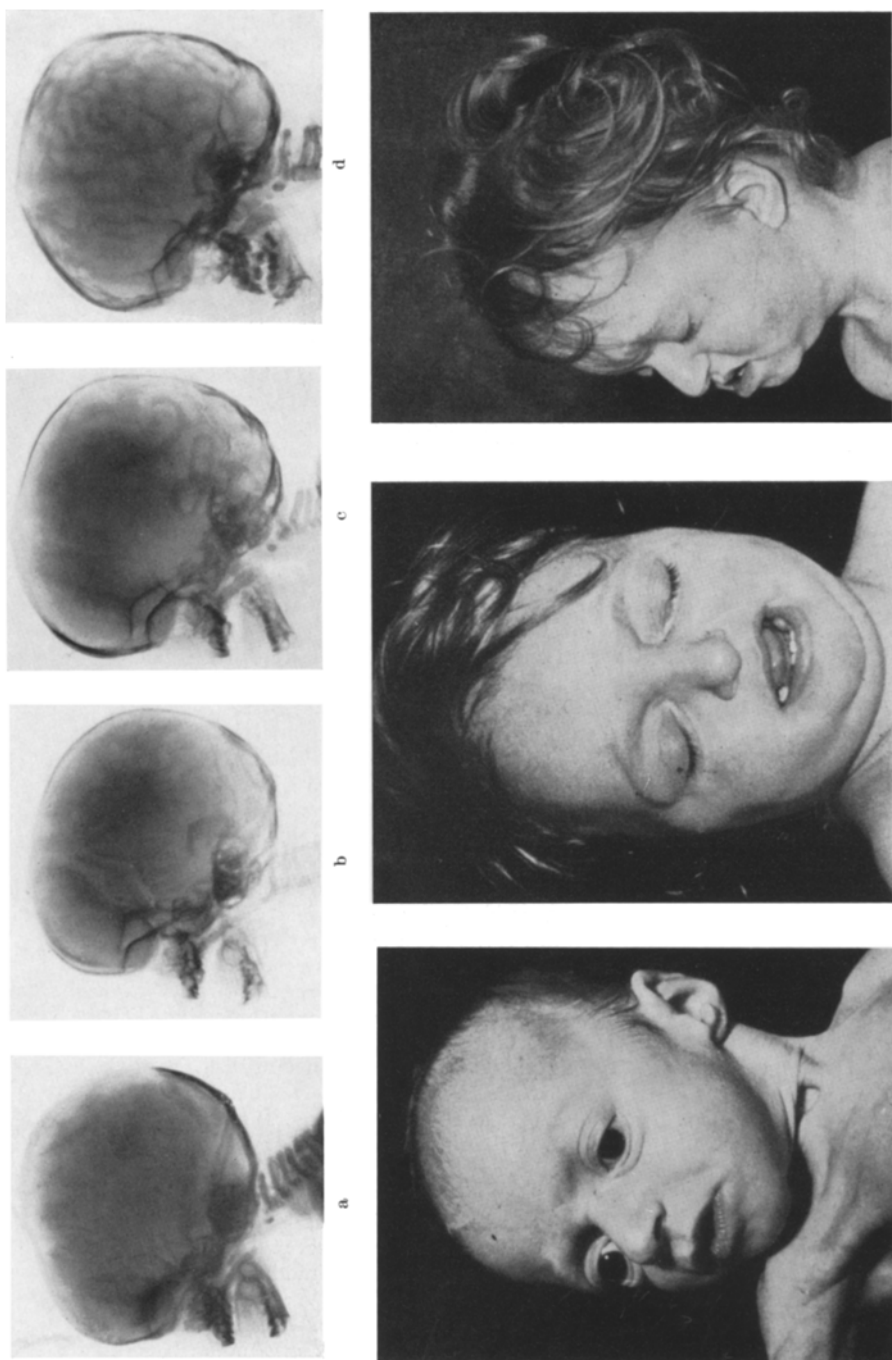


Abb. 1 a—h. Entwicklung des knochernen Schädels zum Turricephalus und Ausbildung des typischen Crouzon-Gesichtes bei der Patientin Iris B., geb. 26. 5. 1956: a Schädelskelet am 16. 7. 1956, b am 19. 9. 1956, c am 17. 1. 1957, d am 24. 1. 1958; e Porträts am 16. 7. 1956 sowie f und g am 24. 1. 1958

achse schräg nach außen unten verlaufend. Lider ödematös geschwollen (Abb. 1e). Zeitweise sind, dem Alter entsprechend, unkoordinierte Augenbewegungen festzustellen. Am Augenhintergrund finden sich keine Mißbildungen (ophthalmologischer Fachbefund<sup>1</sup>).

Die *Ohrmuscheln* sind etwas deformiert; bei Druck auf den Tragus keine Schmerzäußerung.

Der *Unterkiefer* steht deutlich vor, Mundhöhle und Rachen sind unauffällig; Zunge nicht vergrößert. Haut blaß und warm, besonders am Rumpf fleckig marmoriert mit unregelmäßig verstreuten Erythemflecken. Subcutanes Fettgewebe schlecht entwickelt. Lymphdrüenschwellungen sind nicht vorhanden, ebenso keine Schilddrüsenvergrößerung. Herz perkutorisch normal konfiguriert. Herzaktion regelmäßig, Töne rein. Die Lungen sind physikalisch und röntgenologisch unauffällig. Abdomen weich. Die Leber überragt den unteren Rippenbogen, ist glattrandig und von normaler Konsistenz. Milz nicht zu tasten. Deutlich nachweisbarer Pylorustumor, peristaltische Wellen, bis oberhalb des Nabels reichend, sichtbar. Nabel vernarbt, reizlos. Keine Hernien. Genitale äußerlich o. B.

Extremitäten: Bewegungen insgesamt etwas langsam steif. *Erhebliche Streckbehinderung der in den Ellenbogengelenken mäßig gebeugten Arme, sowohl passiv als auch aktiv. Muskulatur der Arme derb und hart*, im übrigen ohne pathologischen Befund. Grübchenförmige Hauteinziehungen über den Streckseiten der Ellenbogengelenke, sog. „*Fossettes cutanées*“. *Großzehen* seit der Geburt nach außen (tibial) stehend und *deutlich vergrößert*. Sensorium, soweit prüfbar, frei. Eigen- und Fremdreflexe normal auslösbar, keine Seitendifferenz. Keine pathologischen Reflexe. Tetanische Zeichen fehlen.

*Sonderuntersuchungen.* Röntgenaufnahmen des Schädels: Sehr dünne Corticalis, vermehrte Impressiones digitatae im Bereich des Hinterhauptes. Pfeilnaht und Fontanelle weit offen, angedeutete Turmschädelform. Vordere Schädelgrube verläuft sehr steil. Orbitae weit auseinander. Nebenhöhlen altersgemäß, noch nicht ausgebildet. Deutliche Hypoplasie des Oberkiefers (Abb. 1a u. b). Extremitäten: Gelenkspalt der Ellenbogengelenke deutlich eingeengt. Metaphysenlinien etwas betont. In der Beckenübersichtsaufnahme im Bereich der Hüftgelenke beiderseits sehr steil verlaufendes Pfannendach, breite distale Femurmetaphysen, sonst Knochenstruktur o. B. Auffällig ist eine Abweichung der Endphalanx I nach lateral (Abb. 3a).

Das Blutbild zeigt bis auf eine schwache Leukocytose und geringe Linksverschiebung normale Werte. Die chemische Blutuntersuchung ergab keinen pathologischen Befund.

Stuhl und Urin ließen keine Abweichungen von der Norm erkennen.

Laische Infektion und Tuberkulose werden durch entsprechende Untersuchungen ausgeschlossen.

**Verlauf.** Wegen typischen pylorospastischen Erbrechens mit zunehmender Verschlechterung des Zustandes wird das Kind am 29. 6. 1956 pylorotomiert. Glatter Operationsverlauf, postoperativ keine Komplikationen. Das Kind erholt sich zuerst mäßig, später jedoch recht gut. Vorübergehend auftretende Pyodermien mit inguinalen und axillaren Drüenschwellungen sprechen auf antibiotische und Bäderbehandlung gut an. Die Lidödeme gehen zurück, wodurch Protrusio Bulbi und Prognathie des Unterkiefers noch deutlicher in Erscheinung treten. Nach wie vor fällt die erhebliche Bewegungseinschränkung der Arme mit der Derbheit ihrer Muskulatur und die Vergrößerung der in tibialer Deviation stehenden Großzehen auf.

<sup>1</sup> Herrn Prof. Dr. W. WEGNER, Direktor der Universitäts-Augenklinik Freiburg, sei an dieser Stelle für die lebenswürdige Überlassung der ophthalmologischen Fachbefunde nochmals herzlich gedankt.

Am 5. 9. 1956 wird bei wiederholter augenfachärztlicher Kontrolluntersuchung folgender Befund erhoben: Myopie von 10—11 D am rechten und von 12 D am linken Auge. Um beide Papillen ein schwarz-grauer, temporal etwas dichter

Pigmentsaum, links etwas deutlicher als rechts. In befriedigendem Allgemeinzustand wird das Kind am 19. 10. 1956 in hausärztliche Behandlung entlassen.

Vom 9. 1. bis 13. 2. 1957 erneute klinische Kontrolluntersuchung: Das Gewicht liegt mit 7350 g 700—800 g unter dem Sollgewicht. Die Länge von 70 cm entspricht der Solllänge. Der Kopfumfang ist mit 42,5 cm nicht wesentlich verringert. Die Laboruntersuchungen ergeben gegenüber früher kein abweichendes Ergebnis, das für uns von Bedeutung wäre.

*Röntgenologisch* sind am Schädel im Vergleich zu früheren Aufnahmen die Impressiones digitatae deutlich vermindert. Pfeilnaht und Fontanelle noch sehr weit. Vordere Schädelgrube verläuft sehr steil. Oberkiefer ist merklich verkürzt (Abb. 1 c). An den Armen zeigen die Ellenbogengelenke einen sehr stark eingeengten Gelenkspalt (Abb. 2 a).

Ophthalmologisch wird bei ambulanter Untersuchung am 1. 7. 1957 folgender Befund erhoben: Bulbus äußerlich reizfrei. Am linken Auge konjunktivale Injektion, zeitweise *Divergenzstellung*. Pupillen längs-oval, Reaktion auf

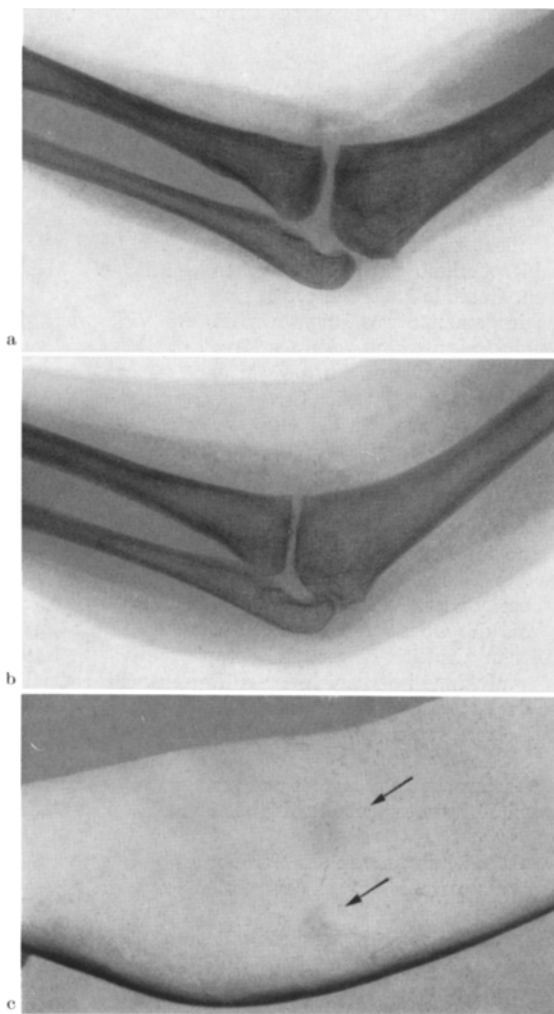


Abb. 2 a—c. Arthromyogrypotische Veränderungen im Bereich der Ellenbogengelenke: a stark eingeengter Gelenkspalt am 17. 1. 1957, b Ankylose im Ellenbogengelenk am 24. 1. 1958, c typische Fossettes cutanées (Pfeile) am 24. 1. 1958

Licht und Konvergenz normal. Hypertelorismus von 60 mm Pupillenabstand. Mäßiger Exophthalmus beiderseits (HERTEL: 18/18 mm an der Basis) sowie Veränderungen am Nervus opticus. Die rechte Papille ist gegenüber links etwas blaß. Stauungszeichen nicht nachweisbar. Linke Papille annähernd nierenförmig defor-

miert, leidlich gefärbt und ebenfalls gut begrenzt. Gegenstände und Licht werden prompt fixiert.

27. 1. 1958 letzte (ambulante) Kontrolluntersuchung: Der Ernährungszustand des Kindes ist befriedigend. Gewicht (11 kg, Länge 85 cm), Kopfumfang (47,5 cm) liegen im Bereich der Norm. Der Kopf ist brachycephal, die große Fontanelle noch offen, Augen und Unterkiefer treten stark hervor (Abb. 1 f u. g). Deutlicher Strabismus divergens. Die Dentition ist altersentsprechend, die Zahnstellung jedoch anormal.

An den inneren Organen wird kein pathologischer Befund erhoben.

Die Ärmchen werden unverändert steif angewinkelt bzw. fixiert gehalten, ihre Muskulatur fühlt sich derb bis hart an. Fossettes cutanées (Pfeile) treten deutlich in Erscheinung (Abb. 2 c). Die Beinchen sind frei beweglich, die hyperplastischen Großzehen stehen nach außen (Abb. 3 c). Im Sitzen und Stehen hält sich das Kind gut. Gehversuche macht es jedoch nur bei entsprechender Unterstützung. Psychisch macht das Kind einen debilen, wenig interessierten Eindruck; die Aufmerksamkeit läßt sich schwer fixieren. Sprachlich ist es im Rückstand (nur Laute wie „ma, la“ usw.).

**Röntgenaufnahmen:** Die Schädelaufnahme zeigt einen deutlichen Turmschädel mit Fontanellembuckel und Nahtsynostosen sowie Hypoplasie, Steilstellung und Verkürzung der vorderen Schädelgrube. Das Hinterhaupt ist stark abgeflacht, die hintere Schädelgrube vertieft. Verkürztes, hypoplastisches Keilbein mit tiefer Sella. Stark vermehrte Impressiones digitatae. Nasenbein und Oberkiefer hypoplastisch, wodurch eine Pseudoprognathie erkennbar wird. Die Orbitae sind jetzt (a.p.-Aufnahme) etwa normal weit voneinander entfernt, die Kieferhöhlen



Abb. 3 a—c. Sog. partielle Verriesung der in tibialer Deviation stehenden Großzehen (c, am 24. 1. 1958), deren Grundphalanxepiphysen doppelt angelegt sind (b). Röntgenskelet am 12. 9. 1956 (a) und am 24. 1. 1958 (b)

sind angelegt (Abb. 1d). Deutliche Verengerung des Gelenkspaltes im Ellenbogengelenk (Ankylose) (Abb. 2b.). Die Knochen des Fußes zeigen eine Abweichung der Endphalanx I nach tibial, die Epiphyse der Grundphalanx I ist doppelt angelegt (Abb. 3b).

**Epikrise.** Bei einem unehelichen, normal geborenen, aus väterlicherseits offenbar erblich belasteten, sonst gesunden Verhältnissen stammenden, wegen Pylorospasmus operierten 3 Wochen alten Säugling wurde ein Crouzon-Syndrom, kombiniert mit arthromyogrypotischen Veränderungen an den Armen und partiellem Riesenwuchs der Großzehen, festgestellt.

Neben einer deutlich ausgeprägten Protrusio Bulbi und Prognathie des Unterkiefers sind die wesentlichen röntgenologischen Charakteristika nachweisbar: Hypoplasie der vorderen Schädelgrube, des Keilbeines, der Stirnbeine und des Oberkiefers. Prämatüre Synostosen fehlen.

Die Gliederstarre hat sich in den Ellenbogen der Arme deutlich ausgebildet, während die Großzehen eindrucksvoll vergrößert sind und in tibialer Deviation stehen.

Das Kind konnte über einen Zeitraum von 1½ Jahren eingehend beobachtet werden. Die Merkmale der Mißbildungen kamen während dieser Zeit zunehmend deutlich zur Ausprägung.

**Differentialdiagnostisch** sind verschiedene, der Dysostosis craniofacialis ähnliche Krankheitsbilder in Betracht zu ziehen.

Zunächst ist der bald als Turricephalus (zylindrisch), bald als Oxycephalus (konisch-getürmt) in Erscheinung tretende *pathologische Turmschädel* gegen die Dysostosis craniofacialis abzugrenzen. Dieser ist in gleicher Weise gekennzeichnet durch einen pathologischen Rundschädel mit abnormer Höhenentwicklung der Schädelkalotte sowie die steil ansteigende Stirn, Steilstellung und Verkürzung der vorderen Schädelgrube, Hypoplasie von Keilbein und Orbita sowie vermehrte Impressiones digitatae. Die Coronarnaht ist nur in einigen Fällen gut darstellbar, während Lambda- und Sagittalnaht meist gut zu erkennen sind. Dieser Form des Turmschädels fehlen aber die Mißbildungen des Gesichtsschädels, wie sie für die Dysostosis craniofacialis so charakteristisch sind.

Schon eher kann an die *Acrocranio-Dysphalangie* oder *Acrocephalosyndactylie* (APERT) gedacht werden. Auch hierbei besteht eine Dysmorphie des Gesichtsschädels mit breiter Nasenwurzel, flacher Orbita, Exophthalmus und Hypertelorismus. Daneben sind regelmäßig aber acrale Mißbildungen, d. h. häutige oder ossäre Syndaktylien an Händen oder Füßen, ausgebildet. Die schon auf den ersten Blick an der typischen „Fischmaulphysiognomie“ oder dem „Vogelgesicht“ (wegen des in sagittaler Richtung stark zurücktretenden Kinnes) erkennbare *Dysostosis mandibulofacialis* (FRANCESCHETTI-ZWAHLEN) dürfte ebenso ausscheiden. Hierbei handelt es sich um eine Hypoplasie des Unterkiefers

mit anormaler Implantation der Zähne und hohem Gaumen, Hypoplasie der Jochbögen und damit einhergehendem antimongoloidem Lidspaltenverlauf, Kolobombildung an Ober- und Unterlid sowie schweren Verbildungen der Ohrmuscheln mit weit vor das Ohr hinunterreichendem Fortsatz der Kopfbehaarung. Meistens ist auch eine Atresie des Gehörgangs mit partieller oder vollständiger Taubheit vorhanden. Bei der Dysostosis mandibulofacialis liegt eine — von sporadischem Auftreten abgesehen — dominant-erbliche, in der 4.—5. Embryonalwoche sich ausbildende Fehlentwicklung im Bereich des ersten Kiemenbogens vor.

Differentialdiagnostisch ist auch eine Abgrenzung von der *Dyscephalie mit Cataracta congenita und Hypotrichose* (FREMERY-DOHNA-ULLRICH) erforderlich. Obligate Stigmata dieses Anomalienkomplexes sind aber ein Trigonocephalus mit dehiszenten Nähten, Mikrognathie des Unterkiefers mit konsekutivem Sperrbiß, multiple Augenmißbildungen (u. a. Cataracta congenita, Mikrophthalmie, Refraktionsanomalien) sowie sklerotisch-atrophische Hautveränderungen im Bereich des zentralen Kopfsegmentes, und Hypotrichose (suturale Alopecie, Alopecia areata). Wesentliche Veränderungen dieser multiplen Abartung wie Katarakt und Hypotrichose sind bei unserer Patientin mit Dysostosis craniofacialis jedoch zu vermissen.

Desgleichen ist die *Dysostosis acrofacialis* (WEYERS) oder *Dysmorphia acrofaciale* (NAGER u. DE REYNIER) auszuschließen, deren konstantes Merkmalsbild durch Hexadactylie, Unterkieferspalt und Oligodontie gekennzeichnet ist. Auf dem Boden einer entwicklungsgehemmten Unterkiefersymphyse werden typische Dentitionsanomalien im Milch- und Ersatzgebiß ausgebildet. Die Hyperdaktylie mit obligater Verschmelzung randständiger Hand- und Fußwurzelknochenabschnitte kann isoliert und halbseitig in Erscheinung treten.

Eher muß schon an die *Dysostosis cleidocranialis* (SCHEUTAUER und MARIE u. SAINTON) gedacht werden, weil nämlich der Schädelanomalienkomplex einige gemeinsame Merkmale mit der Dysostosis craniofacialis aufweist. Der Schädel ist bei dieser Mißbildung kurz, breit und unproportioniert groß. Die mittlere Schädelgrube ist infolge des kurzen Keilbeinkörpers verkürzt. Die Nasenwurzel ist eingesunken, da die Ossifikation der Nasenbeine ausbleibt. Außerdem bestehen Hypertelorismus und Anomalien in Zahl, Stellung und Form der Zähne. Ein wesentliches Kernstück der Dysostosis cleidocranialis ist der Schlüsselbeindefekt, der die abfallenden Schultern bedingt und nie bei der Dysostosis craniofacialis vorkommt.

Zur *Dysostosis multiplex* (Pfaundler-Hurlersche Erkrankung) würden durch Lipoidspeicherung verursachte cerebrale und andere Symptome (z. B. Corneatrübungen, Hepatomegalie), unproportioniert verunstalteter Zwergwuchs, sehr großer unförmiger Kopf mit frätzenähnlichen

Gesichtszügen, gedrunken gebauter Rumpf sowie verdickte Gelenke und tatzenförmige Hände gehören, also Veränderungen, die bei unserer Patientin nicht vorhanden sind.

Das Vorliegen einer *Chondrodystrophia foetalis* (ELLIS u. VAN CRE-FELD) mit Tribasilarsynostose und steilgestellter, kurzer Schädelbasis (infolge vorzeitigen Fugenschlusses an den Knochen der Schädelbasis), mit eingezogener Nasenwurzel und ausladender Stirn bei allgemein kräftiger Schädelentwicklung kann deshalb ausgeschlossen werden, weil sonstige Skeletveränderungen mit Störungen des Längenwachstums sowie die Hyperplasie der Nägel und ein — allerdings nicht obligates — Vitium cordis congenitum bei unserem Kinde fehlen.

Keine Schwierigkeit bereitet eine Abgrenzung gegen die *Arachnodactylie* (MARFAN), die durch einen sehr graziilen Skeletbau mit abnorm langen Gliedmaßen („Spinnenfinger“), inbegriffen einen langen und schmalen Schädel, Muskelhypoplasie, ferner schlaaffe Gelenkkapseln und -bänder gekennzeichnet ist. Daneben bestehen oft ein kongenitaler Herzfehler, Myopie, Irisschlottern, Syndaktylie und andere Abartigkeiten. Die Schädelanomalien treten ganz in den Hintergrund.

Zwergwuchs, Osteoporose, Wirbelabflachungen und Greisengesicht, wie sie in Verbindung mit Exophthalmus, Einschränkung der Gliedmaßenbeweglichkeit infolge bindegewebiger oder knöcherner Kontrakturen für die *Progerie* (GILFORD u. HUTCHINSON) charakteristisch sind, können ebenfalls bei der kleinen Patientin nicht festgestellt werden.

Bei der *Rachitis* sind die Schädelveränderungen extrem selten so gestaltet, daß sie an den Anomalienkomplex, wie er für die Dysostosis craniofacialis typisch ist, denken lassen. Abgesehen davon sind bei unserer Patientin am übrigen Skelet keinerlei Rachitiszeichen festzustellen, was schon in Anbetracht der regelrechten Rachitisprophylaxe bei unserem Kinde nicht zu erwarten war. Damit rückt dieses Krankheitsbild von vornherein aus dem Betrachtungsfeld.

Eine *hämolytische Konstitution* (MINKOWSKI, CHAUFFARD, GÄNSSLEN), die gleichfalls mit vielfältigen und wechselnd vorhandenen Abartigkeiten vergesellschaftet sein kann, war bei dem Kinde nicht nachweisbar. Resistenzverminderungen der Erythrocyten und Anisocytosen im roten Blutbild bestanden nicht.

Schließlich könnte man zur Abrundung der differentialdiagnostischen Erörterungen u. a. noch die mit einigen Anomalien (vorspringende Ossa nasalia, mediale Hyperplasie der Augenbrauen, isolierte weiße Haarsträhne) einhergehende, von v. WAARDENBURG beschriebene *erbliche Form der congenitalen Taubheit* anführen, außerdem den *Typus degenerativus Amstelodamensis* nach DE LANGE (Brachycephalie, Hypertelorismus, kurze kleine Nase mit nach vorn offenen Foramina, Unterkieferhypoplasie, Kleinheit von Füßen und Händen, charakteristischer, nach



proximal verschobener Daumenansatz, partielle Syndaktylien der Zehen, Beugekontrakturen in den Ellenbogen, Oligophrenie), die familiäre *Dystrophia periostalis hyperplastica* (DZIERZYNSKY) (vorzeitige Synostose der Schädelnähte, pathologische Turmschädelbildung, Verdickung und Induration von Gesichtsknochen, Clavicula, Sternum und Phalangen, gegebenenfalls mit Brachyphalangie) und die *mongoloide Dysplasie*, bei welcher beispielsweise ja unter anderem der typische Lidspaltenverlauf, eine vergrößerte und verdickte Zunge, allgemeine Bänderschlaffheit sowie Klinodaktylie und Vierfingerfurchen zu erwarten wären.

Extrem selten und differentialdiagnostisch ohne große Bedeutung für uns ist schließlich die *Cranio-carpotarsal-Dystrophie* (FREEMAN, SHELTON). Zu dieser Abnormität gehören neben der Mißbildung des Gesichtsschädels mit charakteristischer Physiognomie (langes Nasenfiltrum bei sehr kleinem Mund, flache Gesichtsebene, Hypertelorismus, tiefliegende Augen mit Strabismus) Kontrakturen der Hände und durch Spitzklump- oder Knickhackenfuß verunstaltete Füße.

Natürlich kommt auch das eigentliche *arthromyodysplastische Syndrom* (GUÉRIN) nicht in Betracht, bestünden in einem solchen Falle doch neben den angeborenen Gelenksankylosen die charakteristischen Stellungsanomalien wie die Palmarflexion, leichte Beugung der Finger und Opposition von Thenar und Antithenar oder die Fixation der Füße in Equino varus-Stellung. Bei unserem Kinde fehlen des weiteren die multiplen Muskelhypo- und -aplasien. Daß neben dem partiell-symmetrischen arthromyogrypotischen Bild der beiden Arme im Ellenbogengelenkbereich weitere, beim Guérin-Syndrom häufig anzutreffende Mißbildungen des Gesichtsschädels vorhanden sind, berechtigt schon deshalb nicht zu dieser Diagnose, weil das Bild des Morbus Crouzon in absolut typischer Ausprägung vorliegt.

### Diskussion

Bei der mitgeteilten Beobachtung wurden klinisch und röntgenologisch wesentliche Merkmale der Dysostosis craniofacialis im Sinne von CROUZON festgestellt. Von den bisherigen Beschreibungen unterscheidet sie sich durch das gleichzeitige Vorhandensein eines arthromyogrypotischen Syndroms an den Armen und durch den partiellen Riesenwuchs der Großzehen. Die Diskussion erfordert deshalb genetische und noch einige ergänzende klinisch-symptomatologische Erörterungen.

In den Ausführungen über die Pathogenese konnte auf aufschlußreiche Untersuchungsbefunde der Entwicklungsmechanik hingewiesen werden. Diese führten zu der Erkenntnis, daß in der Genese des Kopfskelets wichtige morphologische Unterschiede zwischen Vorder- und Hinterkopfgebiet bestehen und dementsprechend 2 Induktionszentren, Vorder- und Hinterkopforganisator, vorhanden sind. Durch experimentelle

Schädigung dieser Induktionsgewebe können Mißbildungen der cyclophen und otocephalen Reihe erzeugt werden. Sie entsprechen den bei Säugetier und Mensch spontan auftretenden Schädelmißbildungen und lassen die Schlußfolgerung zu, daß es sich bei den Dyscephalien des Menschen hauptsächlich um Schädigungen des Organisatormaterials handelt, seien sie nun genetischer oder peristatischer Natur.

Bei den differentialdiagnostischen Erörterungen wurde das Augenmerk auf die große klinisch-symptomatologische Vielfalt von Mißbildungen und Mißbildungskombinationen gelenkt, wobei es *offenbar unbegrenzte Variationsmöglichkeiten* gibt. Die Art der Fehlbildung hängt weniger, wie schon erwähnt, vom Störungsfaktor selbst ab, sondern vielmehr vom *Zeitpunkt* seiner Einwirkung und der Reaktionsbereitschaft des Gewebes, dessen „speziellen Organdifferenzierungen sensible und störungslabile Determinationsphasen vorangehen, die zeitlich in die frühembryonalen Entwicklungsvorgänge der Neurulation bzw. ersten Segregationsstufen der Organanlagen einzuordnen sind“ (DEGENHARDT). So führt beispielsweise die nach DEGENHARDT zeitlich mit der kritischen Differenzierungsphase des Skeletblastems der Extremitätenacren zusammenfallende Entwicklungsphase kritischer Schädelentwicklung infolge einer pathologischen Reizeinwirkung zum Mißbildungstyp der Acrocephalosyndaktylie. Dagegen wird das Bild der Crouzon-Erkrankung zu einer Zeit determiniert, in der die Extremitätenacren *bereits weitgehend stabil* angelegt und daher kaum mehr beeinflussbar sind. Wir möchten deshalb annehmen, daß die neben den Kopfmißbildungen festzustellende arthromyogrypotische Veränderung an den Armen und der partielle Riesenwuchs der Großzehen bei unserer Patientin so ihre Erklärung finden, zumal wenn man diese als Übergangsformen deutet. Es ist nämlich bekannt, daß Crouzon-Veränderungen mit Gelenksankylosen einhergehen können (WEIL). Die Mißbildungen an den Armen unserer Patientin sind von einer Ankylose jedoch sicher abzugrenzen, steht bei ihnen doch die Muskelhärte und -derbheit mit den typischen „Fossettes cutanées“ durchaus im Vordergrund des klinischen Erscheinungsbildes, so daß wir es in der Tat mit einer bisher offenbar nicht bekannten neuen Variationsform zu tun haben dürften.

Bei unserer kleinen Patientin liegt nun eine Schädelmißbildung vor, wie sie für die Dysostosis craniofacialis typisch ist. Würde deshalb allein berücksichtigt werden, daß der Vater des unehelichen Kindes nach den Beschreibungen der Mutter — auf die wir uns ausschließlich beschränken mußten — auch Crouzon-Merkmale aufweist, die bei ihm vermutlich infolge einer „schwachen Anlage“ (v. VERSCHUER) vielleicht nur abortiv zum Durchbruch gekommen sind, so ist natürlich primär an eine genetische Übertragung des Leidens zu denken. Hiergegen, zumindest gegen das *alleinige* Vorliegen einer Erbbedingtheit, spricht aber das Vergesell-

schaftetsein des betrachteten Crouzon-Syndroms mit arthromyogrypotischen Veränderungen an den Armen und partiellem Riesenwuchs der Großzehen. Die Annahme einer *zusätzlichen* Schädigung in der entscheidenden sensiblen und störungslabilen Determinationsphase scheint daher berechtigt. Dies um so mehr, da auch verschiedene weitere anamnestiche Angaben der Mutter an eine solche Möglichkeit denken lassen.

Zunächst dürfte das *relativ hohe Alter der Mutter*, die zudem 11 Jahre nicht mehr geboren hatte und zur Zeit der Schwangerschaft 36 Jahre alt war, sowie des Vaters (56 Jahre), ähnlich wie es für die Genese der mongoloiden Dysplasie immer wieder diskutiert wird, nicht ohne jede Bedeutung sein. Bekannt ist außerdem, daß von älteren Frauen gehäuft Kinder mit Mißbildungen geboren werden, was u. a. auf eine minderwertige Decidua zurückgeführt wird. Bei den vorliegenden Gegebenheiten können jedenfalls solche Faktoren als Ursache *nicht sicher* ausgeschlossen werden. Bemerkenswerter erscheint nach den anamnestiche Angaben freilich, daß in der frühen Schwangerschaft, und zwar *in der 5. Woche, nochmals* — wenngleich geringe — *Blutungen* auftraten, ist doch nach den Untersuchungen von BÜCHNER und RÜBSAAMEN bekannt, daß gerade durch Blutverluste und den damit einhergehenden Sauerstoffmangel Mißbildungen der verschiedensten Art, darunter Dyscephalien, zustande kommen.

Erwähnt sei auch ein spontanes und unsererseits durch nichts veranlaßtes Bekenntnis der Mutter, sie habe keinen *Abtreibungsversuch* unternommen, obwohl Gelegenheit dazu bestanden hätte. Sie sei froh, daß sie sich „endlich“ einmal über diesen Punkt aussprechen könne. Wenn man daher bedenkt, daß das Kind *unehelich* geboren wurde und die Mutter bis zum Ende der Schwangerschaft bemüht war, diese zu *verheimlichen*, so könnte man doch fast geneigt sein, den Versuch einer Interruptio gravidarum zu vermuten. Für die Ätiologie der Mißbildungen bei unserer Patientin dürften also bei Berücksichtigung unserer derzeitigen Kenntnisse über die Morphogenese und der vorliegenden Umstände offensichtlich genetische wie auch zusätzliche, umweltbedingte Störungen angenommen werden.

### Zusammenfassung

Die klinischen und röntgenologischen Befunde einer Beobachtung von Dysostosis craniofacialis, kombiniert mit typischen arthromyogrypotischen Veränderungen an den Armen und partiellem Riesenwuchs der Großzehen bei einem 1 ½-jährigen Mädchen werden beschrieben.

Ausführungen über die normale und gestörte Cephalogenese lassen als Ätiologie der diskutierten Dyscephalie Störungen im prosencephalen Kopforganisator als wahrscheinlich erkennen, die bei unserer Patientin möglicherweise genetischer Natur sind. Wegen der gleichzeitig vor-

handenen Extremitätenmißbildungen werden außerdem jedoch peristatische Schädigungen angenommen, so daß das Zusammenwirken beider Faktoren zu der angeführten, nur schwer einzuordnenden Mißbildungskombination geführt haben dürfte, deren Differentialdiagnose eingehende Erörterung findet.

### Literatur

- APERT, E.: Acrocephalosyndactylie. Soc. med. Gaz. hôp. 1758 (1906). — BAUTZMANN, H.: Die Problemlage des Spemannschen Organisators. Naturwissenschaften **42**, 286 (1955). — BÜCHNER, F.: (1) Zur Biologie und Pathologie der Entwicklung. Med. Klin. **1952**, 605. — (2) Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie. München-Berlin: Urban & Schwarzenberg 1956. — CANDREVIOTIS, N.: Zur Entstehung des Lückenschädels. Frankfurt. Z. Path. **66**, 449 (1955). — CATEL, W.: Differentialdiagnostische Symptomatologie von Krankheiten des Kindesalters. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme 1951. — CHAUFFARD, A.: Les ictères hémolytiques. Sem. méd. (Paris) **28**, 49 (1908). — CROUZON, O.: Dysostose cranio-fasciale héréditaire. Bull. Soc. méd. Hôp. (Paris) **33**, 545 (1912). — DEGENHARDT, K. H.: (1) Zum entwicklungsmechanischen Problem der Acrocephalosyndactylie. Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre **29**, 791 (1950). — (2) Experimenteller Beitrag zur Ätiologie und Pathogenese cranio-facialer Dysplasien. Vortrag vor der naturw.-med. Gesellschaft. Münster, 15. 1. 1958. — DOERR, W.: Über die geburts-traumatische Nahtsynostose des kindlichen Schädeldaches. Z. Kinderheilk. **67**, 96 (1949). — (2) Kyemathopathien und perinatale Krankheiten. Ärztl. Wschr. **1957**, 721. — DZIERZYNSKY, W.: Dystrophia periostalis hyperplastica. Zbl. ges. Neurol. Psychiat. **20**, 547 (1913). — ELLIS, R. W. B., and S. VAN CREFELD: A syndrome characterised by ectodermal dysplasia, polydactyly, chondrodysplasia and congenital morbus cordis. Arch. Dis. Childh. **15**, 65 (1940). — ENSLIN, H.: Die Augenveränderungen beim Turmschädel, bes. die Sehnervenerkrankung. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **58**, 151 (1904). — FRANCESCHETTI, A., and D. KLEIN: The Mandibulo-Facial-Dysostosis. A New Hereditary Syndrome. Acta ophthal. (Kbh.) **27** Fasc. 2, 144 (1949). — GÄNSSLEN, M.: Über haemolytischen Ikterus. Dtsch. Arch. klin. Med. **140**, 210 (1922). — GILFORD, H.: Zit. n. H. R. WIEDEMANN: Über Greisenhaftigkeit im Kindesalter, insbesondere die Giffordsche Progerie. Z. Kinderheilk. **65**, 670 (1948). — GRUBER, J. v.: Versuch einer entwicklungsmechanischen Analyse menschlicher Kopfmißbildungen. Arch. Klaus-Stift. Vererb.-Forsch. **23**, 233 (1948). — GUDDEN, B. v.: Experimentaluntersuchungen über das Schädelwachstum. München 1874, zit. SCHÖNENBERG — GUÉRIN, J. R.: Recherches sur les difformités congenitales chez les monstres. Paris 1880. — GÜNTHER, H.: Der Turmschädel als Konstitutionsanomalie und als klinisches Symptom. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **40**, 40 (1931). — HALLERMANN, W.: Vogelgesicht und Cataracta congenita. Klin. Mbl. Augenheilk. **113**, 315 (1948). — HEMPEL, J.: Ein Beitrag zur Frage der praematur-synostotischen Stenoccephalie mit Augenveränderungen (Enslinsche Trias). Z. Kinderheilk. **52**, 679 (1932). — HÖVELS, O.: (1) Zur Pathogenese der Mißbildungen des ersten Visceralbogens. Z. Kinderheilk. **73**, 568 (1953). — (2) Zur Systematik der Mißbildungen des ersten Visceralbogens unter besonderer Berücksichtigung der Dysostosis mandibulo-fascialis. Z. Kinderheilk. **73**, 532 (1953). — KEHRER, F. A.: Die konstitutionellen Vergrößerungen umschriebener Körperabschnitte. Stuttgart: Thieme 1948. — KELLER, W.: Beitrag zur kausalen Genese der Kopfmißbildungen bei Säugetier und Mensch unter Berücksichtigung der neuen entwicklungsmechanischen Experimente. Dissertation Zürich 1941. — KREBS, H.: Hirnmißbildungen und Lücken(-leisten)-

Schädel bei Spina bifida. *Z. Kinderheilk.* **77**, 586 (1956). — MARFAN, B.: Un cas de déformation congenitale des quatres membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par allongement des os un certain degré damincissement. *Bull. Soc. med. Hôp. (Paris)* **13**, 220 (1896). — MARIE, P., et R. SAINTON: *Zit. n. H. WEYERS: Bull. Hôp. (Paris)* **14**, 706 (1897). — MINKOWSKI, O.: Eine hereditäre, unter dem Bilde eines chron. Ikterus mit Urobilinurie, Splenomegalie und Nierensiderosis verlaufende Affektion. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **316** (1900). — NAGER, F. R., u. J. P. REYNIER: Das Gehörorgan bei den angeborenen Kopfmißbildungen. *Pract. oto-rhino-laryng. (Basel)* **10** (1948). — OTTO, F. M. G.: Die cranio-carpotarsal-Dystrophie. *Z. Kinderheilk.* **73**, 240 (1953). — PRESTHUS, J.: Arthrogryposis Multiplex Congenita. *Nord. Med.* **58**, 1580 (1957). — REYHER, P.: Über prämaturn-synostotische Stenocephalie beim Kinde (zugleich ein Beitrag zur Indikationsstellung für die Entlastungstrepantation). *Z. Kinderheilk.* **37**, 283 (1924). — RÜBSAAMEN, H.: Mißbildungen durch Sauerstoffmangel im Experiment und in der menschlichen Pathologie. *Naturwissenschaften* **42**, 319 (1955). — SCHERER, F. W., u. K. F. SCHLEGEL: Arthrogryposis multiplex congenita. *Arch. orthop. Unfall-Chir.* **48**, 676 (1957). — SCHEUTAUBER, G.: Kombination rudimentärer Schlüsselbeine mit Anomalien des Schädels bei erwachsenen Menschen. *Allg. Wien. med. Ztg.* **16**, 293 (1871). — SCHINZ, H. R., W. BAENSCH, E. FRIEDL u. E. UEHLLINGER: *Lehrbuch der Röntgendiagnostik*. 5. Aufl. S. 786. Stuttgart: Thieme 1952. — SCHMIDT, F., u. O. WEBER: *Röntgendiagnostik im Kindesalter*. München: J. F. Bergmann 1955. — SCHÖNENBERG, H.: (1) Zur Diagnose und Differentialdiagnose des Status Bonnevie-Ullrich. *Z. Kinderheilk.* **70**, 399 (1952). — (2) Über die Kombination von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten mit Extremitätenmißbildungen. *Z. Kinderheilk.* **76**, 79 (1955). — (3) Zur Frage des Hydrocephalus und des Lückenschädels bei der Spina bifida. *M Schr. Kinderheilk.* **103**, 514 (1955). — (4) Zur Pathogenese des Turmschädels, der Dysostosis craniofacialis sowie der Acrocephalosyndactylie. *Z. Kinderheilk.* **79**, 355 (1957). — SEIDEL, F.: Geschichtliche Linien und Problematik der Entwicklungsphysiologie. *Naturwissenschaften* **42**, 275 (1955). — STARCK, D.: *Embryologie, ein Lehrbuch auf allgemein biologischer Grundlage*. Stuttgart: Thieme 1955. — STELZNER, F.: Über Entwicklungsstörungen bei Turmschädeln und ihre praktische Bedeutung. *Langenbecks Archiv u. Dtsch. Z. Chir.* **263**, 523 (1950). — THALHAMMER, O.: (1) Pränatale Pathologie. *Wien. klin. Wschr.* **1953**, 1001. — (2) Pränatale Erkrankungen an 4 Beispielen demonstriert. *Wien. klin. Wschr.* **1955**, 68. — TÖNDURY, G.: Entwicklungsstörungen durch chemische Faktoren und Viren. *Naturwissenschaften* **42**, 312 (1955). — (2) Mißbildungen, ein entwicklungsphysiologisches Problem. *Münch. med. Wschr.* **1955**, 1009. — UHLIG, H.: Die Entstehung des Lücken- und Leistenschädels bei Mensch und Tier. *Ärzt. Wschr.* **1957**, 676. — ULLRICH, O.: Der Status Bonnevie-Ullrich im Rahmen anderer Dyscranio-Dysphalangien. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* **2**, 412 (1951). — VERSCHUER, O. v.: (1) Die Vererbungsbiologische Zwillingsforschung. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* **31**, 35 (1927). — (2) Erbpathologie. 3. Aufl., Seite 81. Dresden u. Leipzig: Steinkopf 1945. — (3) Humangenetik (körperliche Erbkrankheiten). *Münch. med. Wschr.* **1951**, 2484. — WAARDENBURG, P. J. v.: A new syndrome of importance for oculists and ear-specialists. *Ophthalmologica (Basel)* **123**, 184 (1952). — WEIL, S.: Die angeborenen Skelettsystemerkrankungen. *Handbuch der Orthopädie*. Bd. I (Allgemeine Orthopädie). Stuttgart: Thieme 1957. — WEYERS, H.: (1) Über eine korrelative Mißbildung der Kiefer- und Extremitätenacren (Dysostosis acrofacialis). *Fortschr. Röntgenstr.* **77**, 562 (1952). — (2) Zur Dyscephalie mit Cataracta congenita und Hypotrichose (Ullrich-Fremerey-Dohna). *Z. Kinderheilk.* **74**, 468 (1954). — WIEGAND, R.: Dysostosis craniofacialis (Morbus Crouzon 1912) mit beidseitiger (häutiger) Gehörangsatresie. *Arch. Ohr-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk.* **166**, 129 (1954).

*Weitere Literatur bei:* DUSPIVA, F.: Zur Biochemie der normalen Wirbeltierentwicklung. *Naturwissenschaften* **42**, 305 (1955). — FREEMAN, A. A., and J. H. SHELDON: Cranio-carpo-tarsal dystrophy. An undescribed congenital malformation. *Arch. Dis. Childh.* **13**, 277 (1938). — LANGE, C. DE: Nouvelle observation du „typus amstelodamensis“ et examen anatomo-pathologique de ce type. *Arch. Méd. Enf. (Paris)* **41**, 193 (1938). — NACHTSHEIM, H.: Erbpathologie des Stützgewebes der Säugetiere. In *Handbuch der Erbpathologie des Menschen*, herausgegeben von G. JUST, Bd. 3, 1940. — Häufigkeit und Verbreitung krankhafter Gene in menschlichen Populationen. *Münch. med. Wschr.* **1955**, 197. — SCHWALBE, E.: Allgemeine Mißbildungslehre (Teratologie). Bd. 1, Teil III, Abt. 3. Jena 1906. — SPEMANN, H.: Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung. Berlin: Springer 1936. — *Naturwissenschaften* **15**, 946 (1927). — WANKE, R.: Synostosis der Schädelnähte, Kraniosinostosis und Kranznaht-Resektion (vertikale Kraniotomie). *Dtsch. med. Wschr.* **1957**, 797.

Privat-Dozent Dr. med. ROBERT BECKMANN, Freiburg i. Br., Mathildenstraße 1,  
Universitäts-Kinderklinik