

Virchows Archiv
für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medicin.

Bd. 173. (Siebzehnte Folge Bd. III.) Hft. 1.

I.

Osteogenesis imperfecta.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg.)

Von

Dr. F. Michel,

II. Assistenten des Instituts.

(Hierzu Tafel I.)

Bei der geringen Anzahl histologisch untersuchter Fälle von Osteogenesis imperfecta dürfte die Mitteilung eines weiteren Falles von Interesse sein, insbesondere weil das Wesen jener Erkrankung des fötalen Knochensystems doch noch nicht nach allen Richtungen hin geklärt zu sein scheint, und die Ätiologie ja noch gänzlich unklar ist.

Im Mai 1902 erhielt das pathologische Institut zu Marburg durch Vermittlung des Herrn Sanitätsrates Dr. Schneider in Fulda die Leiche eines neugeborenen Kindes übersandt. Herr Professor Ribbert übertrug mir den Fall zur Bearbeitung, und sage ich ihm hiermit für die freundliche Überlassung und die Unterstützung bei der Arbeit meinen verbindlichsten Dank.

Der beiliegende Bericht gab folgende Aufschlüsse:

Vater Epileptiker; Mutter gesund, 33 J. alt, hat in 12 Jahren 6 Kinder (Mädchen) geboren, die alle am Leben sind. Die Kinder sind schwächlich, litten bezw. leiden an leichter Rhachitis und Skrofulose. Syphilis der Eltern ist ausgeschlossen. Die letzte Periode war am 15. 8. 01, die Geburt

am 23. 5. 02. In der Schwangerschaft befand sich die Frau wohl, spürte aber nie deutliche Kindsbewegungen. Am 23. 5. ging ohne Wehen das Fruchtwasser ab und es trat schwere Blutung ein. Bei der Untersuchung lag ein kleiner Fuß und die pulslose Nabelschnur vor. Nach Tamponade erfolgte die Geburt leicht in Fußlage. Die Nachgeburt folgte prompt, war von gewöhnlicher Größe. Die Nabelschnur war stark und sulzig, exzentrisch inseriert, Placenta und Eihäute waren völlig normal.

Der Sektionsbefund ergab:

Kleine kindliche Leiche, männlichen Geschlechts, mit auffallend kurzen Extremitäten. Die Haut ist leicht livid. Sie erscheint ödematos gedunsen, besonders am Penis und Scrotum. Der Kopf ist kugelig. Die Stirn wölbt sich über die Augen etwas vor. Beim Betasten fühlt man eine fluktuierende Weichheit des ganzen Schädeldaches. Nur über dem unteren Teile des Os frontale spürt man ein weiches Knistern. Der Kopf ist mit ca. 2 cm langem braunen Haar bewachsen. Die Nase ist von gewöhnlicher Größe, an ihrer Wurzel etwas eingezogen. Daselbst bildet die Haut einige quer verlaufende Falten. Die Augenlider sind etwas ödematos, die Stirnhöhe beträgt 5 cm, die Länge der Nase 1,5 cm, der Augenabstand 1,8 cm. Der Mund ist wohlgebildet, etwas geöffnet. Die leicht vergrößerte Zunge blickt heraus. Das Kinn tritt stark zurück und ist nur an einer leichten Hauteinziehung erkennbar. Die Ohren sind groß, 3,3 cm lang. Die Knochen des Gesichtes sind nicht durchzufühlen. Man hat überall das Gefühl einer weichen Resistenz. Nur an Nasenrücken und -Wurzel fühlt man einen stärkeren Widerstand. Beim Betasten der Schläfen- und Hinterhauptsgegend verspürt man deutliches Krepitieren, ebenso bei starkem Druck auf den Unterkiefer. Der Hals ist kurz und gewulstet, der Rumpf jedoch von annähernd gewöhnlicher Beschaffenheit. Der Bauch ist stark vorgewölbt. Von den Achseln ziehen über die Brust einige tiefe Falten. Bei Druck auf Brustkorb, Clavicula und Scapula fühlt man weiche Resistenz, stellenweise Krepitieren. Wirbelsäule und Becken sind fester, doch auch noch nachgiebig, ohne zu krepitieren. Die Extremitäten sind auffallend kurz. Die Arme sind dick und gewulstet, im Ellbogen flektiert. Die Mittelhand ist dick, die Finger sind wohlgebildet. Die Nägel schneiden mit der Fingerkuppe ab. An den Beinen fällt eine starke Varusstellung der ganzen Extremität auf. Die Fußsohlen sind nach hinten oben gekehrt. Die Beine sind wurstförmig, ohne Andeutung eines Kniees. Über den Fußgelenken ist die Haut, ebenso wie über den Handgelenken, stark eingezogen. Die Füße sind etwas dick, doch sonst wohlgebildet.

Die Maße betragen:

	cm
Körperlänge	37,0
Rumpflänge	29,0
Entfernung von Hals bis Nabel	14,0
" " Nabel bis Symphyse	3,0

	cm
Umfang des Kopfes	etwa 29,0
Brustumfang	21,0
Beckenumfang	19,0
Länge der Arme von den Axillen	9,5
Abstand von den Axillen bis Ellbogen	3,0
" Ellbogen bis Handgelenk	3,5
" Handgelenk bis Fingerspitzen	3,0
Umfang des Oberarmes	8,0
" Unterarmes im oberen Teil	7,3
" " " unteren Teil	7,0
Länge der Beine von den Weichen bis Zehenspitzen .	9,0
Abstand von den Weichen bis Fußgelenk	6,0
" " " Kniegelenk	4,0
" " " Kniegelenk bis Fußgelenk	2,0
Umfang des Oberschenkels	11,5
" " Kniees	8,0
" " Unterschenkels im oberen Teil	6,5
" " " " unteren "	5,5
Länge der ersten Zehe	1,1

Der ganze knöcherne Schädel ist in einen häutigen Sack verwandelt. Auf der Innenfläche desselben befindet sich eine etwa 1 mm dicke Schicht geronnenen Blutes. Statt des unteren Teiles des Stirnbeines und der Hinterhauptsschuppe befinden sich in diesem Sacke einige sehr dünne Knochenplättchen, die vielfach miteinander zusammenhängen und wegen ihrer Zartheit sehr brüchig sind. Ihre Dicke entspricht etwa der Schädeldecke eines dreimonatigen Embryos. Das Gehirn ist von gewöhnlicher Größe. Die Gefäße der Pia sind sehr bluthaltig. Die Hirnsubstanz ist weich, beinahe zerfließend. Die beiden Seitenventrikel sind mäßig erweitert, ihre Wandung ist erweicht. Ebenso zeigen III. und IV. Ventrikel eine Erweiterung mäßigen Grades.

Die Richtung des wenig verknöcherten, leicht schneidbaren Fundamentalknochens ist eine äußerst flache. Auffallend ist das Verhältnis des Sattel- zum Nasenwinkel. Die Synchondrosis sphenooccipitalis ist 3 mm breit und hängt kontinuierlich mit dem knorpeligen Dorsum ephippii zusammen. In jedem Keilbein, wie im Basalteile des Hinterhauptbeines befindet sich ein kleiner, etwas unregelmäßiger Verknöcherungskern von etwa 3—5 mm Länge. Er besteht aus einem weichen, krümeligen Gewebe. Das Foramen magnum hat einen Durchmesser von 7 mm. Die Breite der Synchondrosis intersphenoidalis beträgt 3 mm. Während die Squamae oss. temporal. noch bindegewebig sind, zeigen Os petros. und die Partes condyloid., sowie der Proc. mastoid. ausgedehnte Bildung von Knochensubstanz, die allerdings mit dem Messer leicht zu schneiden ist. Os palatin., Vomer und Ethmoidale sind knorpelig.

Einige Maße der sagittalen Medianschnitte (nach Kauffmann):

1. Vom vorderen Umfange des Foram. occipital. magnum bis zum Tubercul. ephippii	2,4 cm
2. Desgl. bis zum hinteren Umfang der Fossa pituitaria	1,9 "
3. Desgl. bis zum Ansatz der Spina nasal. ant.	5,3 "
4. Desgl. bis zum Ansatz der Nasenbeine	5,0 "
5. Nasenwurzel bis Synchondrosis spheno-occipital.	3,5 "
6. " " Tubercul. ephippii	2,5 "
7. Länge des Tribasilare	3,0 "
8. Entfernung der Nasenwurzel vom Oberkieferboden	1,8 "
9. Sattelwinkel	158°
10. Nasenwinkel	90°
11. Oberkieferwinkel	88°
12. Winkel des Clivus zum Hinterhaupt	140°
13. Winkel am Hinterhauptsloch	30°
14. Zungenlänge	3,5 cm

Die Lungen sind atelektatisch. Das Herz ist von entsprechender Größe, ohne Veränderungen. Die Thymus misst 13:9:7 cm. Die Glandula thyreoidea liegt an gewöhnlicher Stelle und ist nicht vergrößert. Auch die mikroskopische Untersuchung beider Organe läßt keine Veränderungen erkennen. Die Milz ist von gewöhnlicher Größe. Nebennieren und Nieren sind unverändert. Die Leber ist groß, von gewöhnlicher Farbe und Konsistenz. Der mikroskopische Befund auch dieser Organe zeigt nichts auffallendes. Magen, Darm und Genitalien sind normal.

Das Brustbein ist 4,0 cm lang und enthält keinen Knochenkern. Die Wirbelsäule ist beweglich. In den Wirbelkörper und Bögen sind je 2 kleine Verknöcherungskerne. Die Rippen sind sehr dünn und schmal, in ihrem knöchernen Teile überaus beweglich. Der Knorpel ist ebenso wie der des Brustbeines fest. Im Verlaufe der Diaphyse zeigen viele Rippen stellenweise kleine, kaum bemerkbare Aufreibungen. Auf dem Längsschnitte ist die Epiphysenlinie äußerst schmal ($\frac{1}{3}$ der normalen Breite) und mehr oder weniger gebogen. Das Mark ist sehr blutreich. Die Diaphyse besteht aus einem körnigen Brei, in dem man makroskopisch keine Knochensubstanz entdecken kann. Die leicht verdickt erscheinenden Stellen sind etwas fester und unter Knirschen leicht schneidbar.

Das Becken ist ziemlich weich. Die Beckenschaufeln lassen sich leicht zusammendrücken. Der Abstand der Spinae il. ant. sup. beträgt etwa 6 cm. Im Innern des Os il. ist ein ausgedehnter Knochenkern, dessen Substanz weich und krümelig ist. Das Promontorium springt nur wenig vor.

Die Herausnahme der Extremitätenknochen ist wegen der enormen Brüchigkeit recht schwierig, so daß sie nicht ohne Infraktionen und Risse, besonders des linken Humerus, gelingt.

Linker Humerus: Die Epiphysen erscheinen von gewöhnlichem Aussehen. Die Diaphyse ist sehr verkürzt und plump. Sie ist mehrmals in der Länge und Quere frakturiert. Doch sind diese bedeutenden Frakturen anscheinend erst bei der Präparation entstanden. Ein sub- oder periostaler Bluterguß ist nicht nachweisbar. Die Diaphyse ist stark gekrümmmt und zwar mit der Konvexität nach vorn. Diese Krümmung entspricht etwa dem Quadranten eines Kreises vom Radius 1,8 cm. Der Umfang der Humerusdiaphyse beträgt 2,2 cm, die Länge des Humerus 3,7 cm, die der Diaphyse an der konvexen Seite 2,4 cm, an der konkaven 1,8 cm. Die obere Epiphysenlinie besteht aus hartem Knorpel ohne Verknöcherungskern; die Epiphysenlinie ist leicht gewellt, der Epiphysenknorpel besitzt etwa 1 mm oberhalb desselben eine leichte Einschnürung. Die Länge der Epiphysenlinie beträgt 1,2 cm, ihre Breite an der Epiphysenlinie 0,9 cm. Die Diaphyse besteht aus einer dünnen, mit dem Messer leicht zu durchschneidenden Periostschale mit einem braunroten, breiig-bröckligen, reichlich mit kleinsten Knochenpartikelchen durchsetzten Inhalte. Die distale Epiphysenlinie beschreibt einen nach oben geöffneten stumpfen Winkel von 142° . Die Breite der Epiphysenlinie beträgt 14 mm, ihre Höhe 5 mm. Die Epiphysen sind beide gut konturiert.

Die l. Ulna ist 3,5 cm lang, etwa 1,7 cm oberhalb des Proc. styloid. besitzt sie eine nach vorn konkave Knickung. Die obere Epiphysenlinie ist 6,0 mm, die untere 5 mm lang. Der Knorpel ist hart und ohne Knochenkern. Die Diaphyse besitzt einen äußerst dünnen, periostalen Knochenmantel und ist im Bereich der Knickung ganz, im übrigen nur wenig verknöchert.

Der l. Radius ist 2,7 cm lang. 1 cm oberhalb der unteren Epiphysenlinie ist er in einem nach vorn offenen Winkel von etwa 132° geknickt und an der Knickungsstelle leicht verdickt. Die Länge der oberen Epiphysenlinie beträgt 4 mm, die der unteren 2 mm. Sonst verhält er sich wie die Ulna.

Der l. Femur hat eine Länge von 4,5 cm. Davon nimmt die Diaphyse 2,3 cm in Anspruch. Dieselbe ist plump, dick und ungefähr in der Mitte stumpfwinklig (mit der Konvexität nach hinten) geknickt. An dieser Stelle beträgt ihr Umfang 3,5 cm, darüber 3,4 cm, darunter 3,3 cm. Sie ist an der Knickungsstelle frakturiert und abnorm beweglich. Im ganzen ist die Diaphyse wenig fest und gibt bei leichtem Druck mit dem Nagel nach. Auf dem Durchschnitt besteht sie aus einem festen, häutigen Periostsack, gefüllt mit einer rotbraunen, in der Gegend der Knickung härteren, sonst weichen Masse, die von kleinsten, harten Knochenkrümeln durchsetzt ist. An der Knickungsstelle geht quer durch das Mark ein Riß. Die obere Epiphysenlinie hat keinen, die untere einen kleinen Knochenkern von 1 mm Durchmesser. Die untere Epiphysenlinie ist leicht gebogen, die obere etwas stärker, beide mit der Konvexität diaphysenwärts. Die Länge der unteren Epiphysenlinie beträgt 1,2 cm, die der oberen 1,5 cm und die der Dia-

physe 1,8 cm. Die Breite der oberen Epiphysenlinie ist 1,6 cm, die der unteren 1,2 cm. Die untere Epiphyse zeigt 1 mm oberhalb der Epiphysenlinie eine kleine Einschnürung. Der quere Durchmesser der Diaphysenmitte ist 1,1 cm.

Die l. Kniestiebe besteht aus festem Knorpel ohne Verknöcherungskern.

Die l. Tibia hat eine Länge von 3,1 cm, die Fibula eine solche von 2,5 cm. Beide Unterschenkelknochen sind in der Mitte unter einem nach hinten offenen Winkel von 110° geknickt. Die Knickungsstelle ist gering verdickt. Der Umfang der Tibia beträgt daselbst 2,7 cm. Der Knochen verhält sich auf dem Durchschnitt wie der Femur. Nur an der Knickungsstelle befindet sich etwas festere Knochensubstanz. Die obere Epiphysenlinie ist annähernd gerade, die untere ist leicht gezackt. Die Länge der oberen Epiphyse beträgt 0,75 cm, die der unteren 0,5 cm, ihre Breite an der Epiphysenlinie 1,0 cm, bzw. 0,9 cm. Die Epiphysen bestehen aus hartem Knorpel ohne Knochenkern. Die obere zeigt an der mehrwähnten Stelle eine leichte Einschnürung.

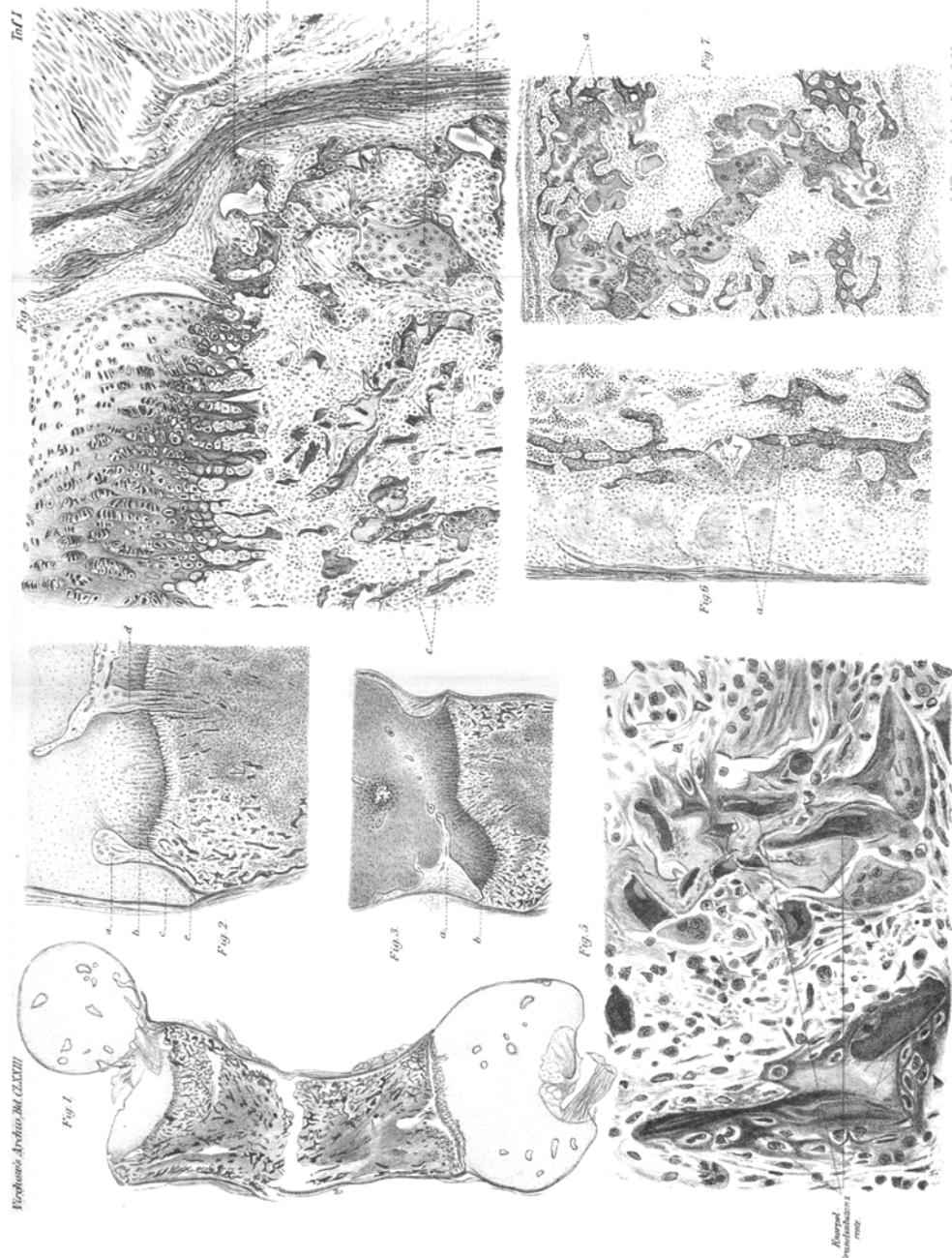
Allen Extremitätenknochen gemeinsam ist ein äußerst plumper Bau. Sie sind in der Mitte kaum verschmälert, kurz, gedrungen, walzenförmig.

Mikroskopischer Befund.

Zur mikroskopischen Untersuchung gelangten beide Ober- und Unterschenkel, die linken Unterarmknochen, der rechte Fuß, mehrere Rippen und Wirbel, Schädeldecke, Schädelbasis, Ober- und Unterkiefer, sowie das Felsenbein. Sie wurden zum Teil in Alkohol, zum Teil in Zenkersche Flüssigkeit gelegt. Soweit sie nicht durch letztere genügend entkalkt waren — was meist der Fall war — wurden sie noch mit Hauchscher Entkalkungsflüssigkeit behandelt. Einige wurden unentkalkt geschnitten. Die Einbettung geschah in Celloidin. Abgesehen von spezifischen Färbungsmethoden kam hauptsächlich die Färbung mit Hämalaun und van Gieson in Anwendung. Zur genaueren Untersuchung wurden Teile der unteren Femur- und der oberen Tibiaepiphyse, sowie mehrere Rippen in Serien geschnitten.

Bei der nun folgenden Beschreibung der Befunde an den großen Röhrenknochen behandle ich zunächst die Vorgänge im Epiphysenknorpel, sodann die endochondrale und periostale Knochenbildung und schließlich die Veränderungen an den bereits bei der makroskopischen Beschreibung erwähnten Knickungs- und Frakturstellen.

An gegebener Stelle verweise ich auf die beigefügten, von mir selbst angefertigten Zeichnungen.



Die Epiphyse besteht durchweg aus hyalinem Knorpel von ziemlicher Härte. Sie ist allseitig vom Perichondrium umgeben. Die Wucherung und Vergrößerung der Knorpelzellen, die Zonen der gerichteten Knorpelzellensäulen, sowie der hypertrophischen Knorpelzellen sind überall regelrecht ausgebildet. Auch die Breite dieser Schichten stimmt mit der normaler Knochen überein.

Die Knorpelzellensäulen sind besonders im Centrum der Epiphyse schön gebaut und enthalten oft bis 20 Zellen. Nach der Peripherie zu werden sie entsprechend der dort eintretenden Verschmälerung auch der übrigen Zonen kürzer und zellärmer (s. Fig. 4, Taf. I). Ihre Richtung ist im allgemeinen der Längsachse des Knochens parallel, doch erleidet sie vielfach in der Peripherie durch noch zu besprechende Umstände eine Abweichung. Das Gebiet der hypertrophischen Zellen ist am unteren Femurrande etwas verbreitert. Die Verkalkung geschieht ausgiebig und regelmäßig.

Die Blutversorgung des Knorpels ist besonders am unteren Femur- und oberen Tibiaende eine reichliche. Die Gefäße sind teils vom Perichondrium aus, teils von der Markhöhle eingedrungen. Mit ihnen zugleich ist sehr feinfaseriges, zellarmes Gewebe mit langen, spindelförmigen und ovalen Kernen und einigen Rundzellen in den Knorpel gelangt. Die vom Marke aus kommenden Gefäße sind in solchem Maße damit umgeben, daß sie an einzelnen Stellen bis 0,5 mm breite Zapfen vorstellen (s. Fig. 2d, Taf. I). Dieselben enthalten dann meist mehrere Gefäße. Der Verlauf dieser Gefäße — der sich an Serienschnitten gut verfolgen ließ — ist ein bogenförmiger, indem sie in der Höhe der beginnenden Knorpelzellenwucherung umzubiegen und mit anderen, ebenfalls aus der Markhöhle, seltener dem Perichondrium, kommenden Gefäßen anastomosieren.

An der vorderen Fläche der oberen Epiphyse beider Tibien ist ganz am peripherischen Rande vom Marke aus ein solcher breiter, gefäßreicher Zapfen in den Knorpel gedrungen, um ebenfalls in der Zone der beginnenden Knorpelzellenwucherung umzubiegen und sich mit einem anderen Gefäß zu verbinden. Während nun centralwärts von diesem Zapfen der Epiphysenknorpel die gewöhnlichen Umwandlungen zeigt, ist der peripherwärts davon befindliche schmale Knorpelstreifen gänzlich

unverändert. Seine Zellen weisen nicht die geringste Wucherung auf. Dies kommt noch besonders dadurch zum Ausdruck, daß mit dem Markgewebe auch ein Teil des Periostes eingedrungen ist und an der inneren Seite dieses Knorpelteiles schmale Knochenbalkchen gebildet hat (Fig. 2, Taf. I).

Wie schon bei der makroskopischen Untersuchung erwähnt, besitzen besonders die untere Femur- und obere Tibiaepiphyse gleich oberhalb der Knorpelzellensäulen eine mehr oder weniger tiefe Einschnürung. Dieselbe besteht darin, daß ein vom Perichondrium keilförmig vordringender Gewebsstreifen zwischen der Zone der ruhenden und wuchernden Knorpelzellen eingelagert ist. Derselbe reicht in einzelnen Präparaten bis in die Mitte des Epiphysenknorpels (s. Fig. 3a, Taf. I). Er besteht aus einem feinfaserigen Gewebe mit spindelförmigen und runden Kernen, dem sich vom Perichondrium zahlreiche Bindegewebefasern zugesellt haben, wie dies besonders bei Färbung nach Ribbert-Mallory sehr deutlich ist. Mittels der Orceinfärbung sind nur spärliche elastische Fasern in ihm nachweisbar. In diesem Periostfortsatz — wenn wir ihn so nennen wollen — verlaufen zahlreiche Gefäße. An einem Präparate der unteren Femurepiphyse sieht man, wie sich eine kleine Arterie in dem dem Perichondrium angrenzenden Gewebe in der Höhe der beginnenden Knorpelzellenwucherung teilt. Ein Ast dringt gleich unterhalb der Epiphysenlinie schräg in den Knochen, der andere durchbricht das Perichondrium und verläuft senkrecht zum Knorpel in gerader Richtung in dem erwähnten Periostfortsatz, um sich etwa im Centrum der Epiphyse mit einem vom Marke kommenden Gefäß zu verbinden.

Diese durch den Periostfortsatz bedingte Einschnürung des Knorpels wird noch dadurch vermehrt, daß das Periost in der Höhe der Epiphysenlinie dem Knorpel nicht unmittelbar anliegt, sondern gleichsam von demselben abgezogen erscheint (s. Fig. 3b u. 4a, Taf. I). Infolgedessen sind die am weitesten peripherwärts gelegenen Knorpelgrundsubstanzreste nicht der Knochenlängsachse parallel gerichtet, sondern ihre distalen Enden erscheinen mit dem Perioste zugleich abduziert zu sein, sodaß sie senkrecht zu demselben stehen, bisweilen sogar noch etwas nach oben gebogen sind. Die Entfernung ihres Zusammenhangs mit

dem Perioste einerseits und dem Epiphysenknorpel andererseits, bezüglich die Entfernung des Periostes vom Epiphysenknorpel, beträgt dabei oft 0,5 mm. Auf diesen Knochengrundsubstanzbälkchen ist meist vom Perioststreifen eine dünne Knochenlamelle aufgelagert. Bisweilen ist auch diese nur noch vorhanden, während einige Riesenzellen den letzten Resten der Knorpelgrundsubstanzbälkchen anliegen.

Dieser Periostfortsatz ist sehr verschieden ausgebildet. Bald ist er nur angedeutet, bald reicht er tief bis in die Mitte des Knorpels. In der Regel ist er auf einer Seite stärker, als auf der anderen, bzw. dort gar nicht vorhanden. In gleichem Verhältnisse zu seiner Ausbildung steht die mehr oder minder weite Entfernung des Periostes vom Knorpel in der Höhe der Epiphysenlinie. Wo ein Perioststreifen ist, erleidet die Richtung der Knorpelzellensäulen insofern eine Abänderung, als sie — besonders ganz in der Peripherie — annähernd parallel zu demselben verlaufen. Der Knorpel erscheint dadurch eingeschnürt und zusammengepreßt. An der unteren Epiphyse der rechten Tibia, die hier gegen die Knorpelachse nach vorn abgeknickt ist, findet sich an der hinteren Seite ein kleiner, kaum 0,5 mm langer Periostfortsatz. Ebenso ist hier das Periost in der Höhe der Epiphysenlinie etwas vom Knorpel abgehoben. Dagegen liegt dasselbe der vorderen Seite der Epiphyse fest an. Der Knorpel selbst erscheint dort innerhalb der Zone der wuchernenden Zellen, also oberhalb der Knorpelzellensäulen — da, wo sich gewöhnlich der Periostfortsatz befindet — merklich zusammengedrückt. Seine Zellen liegen in jener Zone sehr enge nebeneinander, in einer ihr parallelen Richtung. Wo Gefäße in den Knorpel eindringen, weist derselbe die gewöhnlichen Veränderungen auf: an entkalkten Präparaten sieht man bei Hämalaun-*van Gieson*-Färbung inmitten des blaugefärbten Knorpels zunächst einen kleinen roten Fleck rings um eine ebenso gefärbte Knorpelzelle. Nunmehr findet man an deren Stelle nur noch deren schlecht gefärbten Reste liegen, einige ganz hell gefärbte Kerne mit Andeutung einer Kapsel, umgeben von körnigen und fädigen Trümmern ungefärbter Zwischensubstanz. Weiterhin treten rote Blutkörperchen in dem sich erweiternden Raum auf. Der ursprünglich rosa gefärbte Saum desselben

wird an seinem innersten Rande körnig und dunkelblau gefärbt — er verkälkt. In etwas größeren derartig gebildeten Höhlen haben sich parallel zu deren Wandung Zellen mit ovalem Kerne und langem, fadenförmigem Protoplasmaleibe aneinandergelagert. Um sie herum bildet sich eine homogene, leuchtend rot sich färbende Zwischensubstanz, während sich der Zellleib zwar verkleinert, doch von ersterer deutlich geschieden ist. Es wird also Knochen der Wand aufgelagert.

Die Verknöcherungskerne der unteren Femur- und oberen Tibiaepiphyse zeigen eine Vergrößerung und Verkalkung der Knorpelzellen und des Zwischengewebes, sowie einen siebartigen Schwund des Knorpels, da die Zwischensubstanz am längsten bestehen bleibt. In deren Räumen sieht man Gefäßschlingen mit faserigem Gewebe. Eine Knochenbildung hat nur ganz spärlich stattgefunden.

Die Beschaffenheit und Richtung der primären Markräume ist regelrecht. Das Erbrechen der Kapseln der hypertrofischen Knorpelzellen geschieht in normaler Weise und in ungefähr derselben Höhe, bisweilen mit Hilfe von Riesenzellen (s. Fig. 3b, Taf. I). Nur dort, wo Gefäße in den Knorpel eindringen, erleidet die Epiphysenlinie Richtungsänderungen, indem sie hier mit einem nach der Markhöhle offenen Winkel weiter in den Knorpel hineinragt. Auch sind die das Gefäß begrenzenden Knorpelgrundsubstanzreste länger als die übrigen und an der Innenseite meist mit einem schmalen Knochensaume bedeckt (s. Abb. 2d).

Die endochondrale Knochenbildung erfolgt sehr man- gelhaft. In nächster Nähe der Epiphyse fehlt ein Osteoblasten- belag auf den Knorpelgrundsubstanzresten vollkommen. Nur hier und da sind einige osteoblastenähnliche Markzellen — durchweg aber von geringerer Größe — um Knorpelreste gelagert, doch ist der von ihnen gebildete Knochen äußerst spärlich. Von den anfangs langen, schmalen, parallel zur Knochenlängsachse gerichteten Knorpelgrundsubstanzresten sind in kurzer Entfernung von der Epiphyse nur noch kleine, nach allen Richtungen durcheinander gelagerte Bruchstücke vorhanden, denen bisweilen Riesenzellen anliegen. In einer Entfernung von 2,0 mm von der Epiphysenlinie sind sie vielfach gänzlich geschwunden. Die

Knochenhöhle ist dann nur noch von gefäßreichem lymphoiden Marke ausgefüllt. In der Peripherie des Knochens hat meist eine geringe Knochenbildung stattgefunden. In dem dort vorhandenen faserreichen Gewebe sind die Knorpelgrundsubstanzreste oft von spindelförmigen, parallel zu ihnen gelagerten oder auch großen, osteoblastenähnlichen Zellen in reichlicher Zahl und guter Anordnung umgeben. In etwas größerer Entfernung von der Epiphyse finden sich dann um sie schmale, sehr kernreiche Knochenbälkchen von grobfaseriger Grundsubstanz. Die selben liegen richtungslos durcheinander, meist netzförmig miteinander verbunden. Bisweilen, aber auch fast nur auf einer Seite des Präparates, sind die Bälkchen länger und breiter; dann ist der Kernreichtum geringer, die Grundsubstanz homogener, doch ohne deutliche Lamellenbildung. Solche endochondral gebildeten Knochenbälkchen findet man vorzugsweise in der Nähe des Periostes. Hie und da sind sie auch in weiterer Entfernung von der Epiphyse anzutreffen und können dann bei mangelnder periostaler Knochenbildung einen dünnen Knochenmantel bilden (s. Figg. 1, 2, 3, 4, Taf. I).

Den auffallendsten Befund bei der endochondralen Knochenbildung bilden aber zahlreiche umschriebene, kernlose Gewebspartien von bald mehr scholliger und körniger, bald mehr streifiger Struktur. Sie färben sich mit van Gieson intensiv gelb, mit Eosin und Säurefuchsin leuchtend rot. Eisenhaltiges Blutpigment war in ihnen nicht vorhanden. Auch blieb die Weigertsche Fibrinfärbung negativ. Dieselben beginnen bereits in einer Entfernung von 0,2 mm von der Epiphysenlinie (s. Fig. 4, Taf. I). Sie sind fast nur in der Peripherie des Knochens und auch auf der einen Seite meist etwas reichlicher als auf der anderen lokalisiert. So sind sie am oberen Tibiaende vorzugsweise auf der hinteren Seite des Knochens vorhanden. Sie liegen immer an und zwischen Knorpelgrundsubstanzresten. Wo sie anscheinend frei im Gewebe lagern, ist ihr Zusammenhang mit Knorpelgrundsubstanz in der Serie immer nachweisbar. Die näheren Beziehungen zwischen beiden sind folgender Art: bald erscheint eine längere Spange blaugefärberter Knorpelgrundsubstanz an einer oder mehreren Stellen durch eine meist etwas breitere Zone dieser gelben Masse unterbrochen, bald sind

mehrere kleine, regellos durcheinanderliegende Knorpelgrundsubstanzreste mit derselben verbacken. Ringsherum, bisweilen auch noch innerhalb der scholligen Massen finden sich schmale, spindelförmige Zellen in parallel zu ihnen gerichteten Zügen, oder auch größere von der Gestalt und Anordnung von Osteoblasten. Die Grundsubstanz zwischen den Zellen hat eine etwas homogene Beschaffenheit und rötliche Farbe angenommen, und in etwas weiterer Entfernung von der Epiphyse sind um diese Massen und die Knorpelgrundsubstanzreste Säume von grobfaserigem, kernreichen Knochen gebildet. Besonders an der Tibia sind diesen gelben Massen sowohl, wie den Knorpelgrundsubstanzresten und auch den beide umgebenden Knochensäumen Riesenzellen angelagert, welche z. T. in lakunenartigen Räumen liegen (s. Fig. V, Taf. I). Das Markgewebe ist in diesen ganzen Partien sehr faserreich. Die gelben Massen zeigen in weiterem Abstand von der Epiphyse eine mehr körnige Beschaffenheit. Auch färben sie sich alsdann mehr gelb-violett. In einer Entfernung von etwa 2 mm von der Epiphysenlinie sind sie vollständig geschwunden.

Ebenso wie die endochondrale ist auch die Knochenbildung von Seiten des Periostes eine sehr mangelhafte. Die beiden Schichten desselben sind gut ausgebildet und reichlich bluthaltig. Die äußere besteht durchweg aus derbem Bindegewebe und elastischen Fasern und gibt, wie erwähnt, einen Teil ihrer Fasern an den Periostfortsatz ab. Die Cambiumschicht ist zwar zellenreich, auch lagern sich die Zellen osteoblastenähnlich aneinander, doch findet sich nur ein etwa 0,3 mm breites System von schmalen, sehr kernreichen Bälkchen von grobfaseriger Grundsubstanz gebildet. Stellenweise sind die Bälkchen etwas breiter, ihre Grundsubstanz kernärmer und homogener. In der Epiphysennähe geht die Cambiumschicht unmittelbar in das dort in der Knochenperipherie vorhandene Fasermark über (s. Fig. 4, Taf. I).

Längere Knochenspangen sind nirgends gebildet. Vor allem fehlt jegliche Knochenbildung in der Höhe der Epiphysenlinie. In unmittelbarer Nachbarschaft der letzteren liegen vielfach Inseln großzelligen hyalinen Knorpels, dessen Bildung von Seiten des Periostes unzweifelhaft ist (Fig. IVd, Taf. I). Innerhalb

oder an denselben sieht man ausnahmslos mehr oder minder große Teilchen jener gelb gefärbten körnigen Massen, meist noch in Verbindung mit schmalen Knochenbälkchen oder mit einem feinen Knochensaum. Stellenweise haben die Zellen des umgebenden faserreichen Gewebes das Aussehen von Fibroblasten angenommen. Sie liegen in einem gewissen Abstand voneinander, der von einer leicht rosa oder hellblau gefärbten Zwischensubstanz ausgefüllt ist. Letztere ist von dem Protoplasmaleib der Zelle durch einen schmalen, ungefärbten Saum geschieden. An anderen Stellen liegt typischer hyaliner Knorpel mit großen, bläschenförmigen Zellen, die bisweilen durch ihre tiefdunkle Färbung und Körnung stattgehabte Verkalkung andeuten. Dieser blaue Knorpel geht allmählich in eine rosa gefärbte, homogene Zwischensubstanz über, in der die Zellen noch das Aussehen von Knorpelzellen, mitunter noch eine tiefblaue Kapsel besitzen. Häufig aber ist nur noch eine Andeutung einer Kapsel, sowie eines Zellkernes vorhanden, ja letzterer kann völlig fehlen. Weiter gegen die Peripherie der Knorpelinsel hin verliert entweder die Grundsubstanz ihre rosa Farbe, während ihre Zellen den Osteoblasten der Cambiumschicht gleichen, oder sie nimmt eine dunkelrote Farbe an, ist streifig, und ihre Zellen sind klein und polygonal. Es ist somit dort Knochen aufgelagert, der mit den Knochenbälkchen der Umgebung in Verbindung steht (Fig. 7 a, Taf. I). Auch ohne Übergang stoßen diese Knochenbälkchen oft direkt an den Knorpel. Bisweilen findet sich innerhalb des Knorpels oder an demselben bluthaltiges Markgewebe, wobei dann häufig die ganzen Knorpelzellen geschwunden sind und nur ein Netz dunkelblauer Knorpelgrundsubstanz noch steht. An anderen Stellen geschieht diese Zerstörung des Knorpels durch Riesenzellen.

Auch weiter in der Diaphyse begegnet man diesen periostalen Knorpelinseln, immer in Verbindung mit Knochenbälkchen, welche an jenen Stellen Unterbrechungen aufweisen, die mit den erwähnten gelben körnigen Massen ausgefüllt sind. Ihre Verteilung ist eine sehr unregelmäßige (s. Fig. 6 a, Taf. I).

An den Knickungs- und Biegungsstellen der Röhrenknochen ändert sich dieses Bild erheblich. Während sonst nur in der Epiphysennähe, und da auch nur in der Peripherie das Mark

faserreich ist, findet sich hier durchweg ein kernarmes, feinfaseriges Gewebe (Fig. 1, Taf. I). An kleinen, äußerlich kaum wahrnehmbaren Knickungsstellen in der Epiphysennähe liegen in der Cambiumschicht des Periostes umschriebene Herde jener gelben Massen, von Knochenbälkchen und neugebildetem Knorpel umgeben (Fig. 4e, Taf. I). Vom Periost aus ziehen dort vielfach schräg in das mit lymphoidem Marke gefüllte Knocheninnere Züge von faserigem, zellarmem Gewebe mit zahlreich eingelagerten schmalen Knochenbälkchen. An den bedeutenderen Knickungsstellen finden sich in der Nähe des Periostes diese körnigen Massen in größerer Ausdehnung und Zahl, besonders an der konvexen Seite der Krümmung. Ihre Farbe ist vielfach nicht mehr gelb, sondern leicht hell-violett. Sie sind meist von einem großen Herde größtenteils verkalkten Knorpels oder grobfaserigem kernreichen Knochen umgeben. Auch stoßen sie bisweilen an Markgewebe, oder es findet sich solches in ihrer Mitte. Doch kann man in der Serie immer den Zusammenhang dieses anscheinend innerhalb eines solchen Herdes gelegenen Markes mit dem übrigen Markgewebe nachweisen. Sonst zeigen diese Knorpelinseln dasselbe Verhalten zum umgebenden Gewebe, wie die oben beschriebenen. Da, wo sie vom Markgewebe so durchzogen sind, daß nur noch ein Gitterwerk von Knorpelgrundsubstanz stehen geblieben ist, finden sich letzterer bald Riesenzellen, bald ein mehr oder weniger breiter Knochensaum angelagert. In den mehr centralen Teilen ist die Diaphyse an solchen Knickungsstellen von zahlreichen regel- und richtungslos durcheinanderliegenden schmäleren und breiteren Knochenbälkchen durchzogen, die eine grobfaserige, bisweilen auch eine mehr homogene Beschaffenheit zeigen. Auch ihre Farbe ist sehr verschieden. Sie wechselt zwischen leuchtend-rot und blau-rot.

Das Knochenmark ist sehr blut- und kernreich und von zahlreichen Myeloplaxen durchsetzt. In der Peripherie des Knochens, besonders an der Epiphysengrenze und den erwähnten Knickungsstellen ist es dagegen blutarm und besteht aus einem sehr feinfaserigen Gewebe mit spärlichen ovalen oder spindeligen Kernen, das vielfach in vom Perioste ausgehenden Zügen angeordnet ist.

An den Rippen sind ähnliche Veränderungen wie an den Extremitätenknochen.. Die präparatorischen Knochenbildungs-

prozesse und die Breite der einzelnen Zonen sind annähernd normal. Ein Periostfortsatz fehlt. Die Epiphysenlinie, deren Querdurchmesser 2 mm beträgt, ist leicht gewellt. Das Vordringen der Markräume geschieht etwas unregelmäßig, doch annähernd in derselben Höhe. Die Knorpelgrundsubstanzreste sind breit. Die endochondrale Verknöcherung ist eine sehr mangelhafte. Etwas besser ist die periostale. An der Epiphysenlinie erscheint das Periost häufig nach außen und bisweilen auch noch epiphysenwärts weit vorgewölbt. Mit ihm sind auch die peripherischen Knorpelgrundsubstanzreste entsprechend verlagert.

Das Mark ist entweder sehr kernreich und von lymphoidem Charakter. Dann sind in ihm nur ganz vereinzelt spärliche Knochenbälkchen vorhanden. Oder es ist feinfaserig und reichlich von ungeordnet durcheinander liegenden Knochenbälkchen durchsetzt. Der Blutreichtum ist bedeutend. Zwischen den beiden Schichten des Periostes sind stellenweise ausgedehnte frische Blutergüsse.

In der Nähe der Epiphyse sind die Veränderungen die gleichen, wie an den Röhrenknochen. Dagegen sind die nur an den Knickungsstellen der letzteren vorhandenen hier über die ganze Diaphyse verteilt. Quer durch die Rippe ziehen breite, leicht körnige und schollige Massen von gelber bis hellvioletter Farbe, umgeben von großblasigem hyalinen Knorpel, der meist in großer Ausdehnung verkalkt ist. An diesen grenzen netzartig miteinander verbundene schmale, grobfaserige Knochenbälkchen. Im Innern erscheinen die scholligen Massen z. T. stark zerfallen. Da, wo Markgewebe an sie anstößt, sind dessen Zellen oft vergrößert und gequollen. Dabei zeigen die Massen in der Randzone vielfach eine streifige Struktur und verlieren sich unbestimmt in das Nachbargewebe. Ebenso wie in den Röhrenknochen sind innerhalb dieser scholligen Massen und der Knorpelinseln sowohl einzelne Markzellen, wie Züge bluthaltigen, faserigen Markgewebes zu sehen (s. Fig. 7, Taf. I).

Erwähnen will ich noch eine Veränderung, die sich sowohl an einer Stelle der am Oberschenkel befindlichen Knickung, wie in einer Rippe findet. Daselbst liegen kümmerliche Knochenbälkchen regellos in kleinen Stückchen durcheinander. Zwischen ihnen ist das Mark sehr zellreich. Es finden sich dort Haufen

von Rundzellen. Zwischen ihnen sieht man in der Rippe diffus helle, ganz fein gekörnte, leicht bläulich gefärbte Massen, in denen sich ganz feine, blaue, stellenweise etwas verdickte Fäden befinden. Im Oberschenkel sind an dieser Stelle außerdem breitere, grobfaserige, homogene Gebilde von bläulicher Farbe mit runden, von roten Blutkörperchen und Lymphocyten aus gefüllten Lücken, die hie und da ohne Übergang sich in Knochenbälkchen fortsetzen.

Schnitte durch die dünnen Knochenplättchen des Schädeldaches aus dem Os frontale ergeben folgenden Befund: Innerhalb eines faserigen, kernarmen Bindegewebes liegen in einer Linie Kernhaufen und inmitten derselben dünne Knochenbälkchen, die stellenweise schon verkalkt sind und dann einen schmalen, hellroten Saum haben, an welchem dichtgedrängt Zellen mit großen, runden und ovalen Kernen liegen. An andern Stellen fehlt noch jegliche Knochenbildung, oder der Knochen ist in der ersten Bildung begriffen. Die Knochenbälkchen haben eine durchschnittliche Dicke von 0,05 mm. Das Bindegewebe ist, besonders in der Nähe der neugebildeten Knochenbälkchen, sehr blutreich. Dort, wie an der Innenseite der Dura sind frische Blutungen im Gewebe vorhanden. Riesenzellen sind nirgends. An einer Stelle finden sich zwei Knochenbälkchen giebelförmig gegeneinander gestellt, von denen das eine an seinem Ende eine Veränderung zeigt. Die Knochengrundsubstanz ist ganz hell, fein gekörnt und zieht verschwommen zum Ende des anderen Bälkchens. Außerdem enthält das Bälkchen noch eine circumskripte, ungefärbte, homogene Stelle.

An den kleinen Röhrenknochen, sowie den Knochenkernen von knorpelig vorgebildeten Knochen fehlt die endochondrale Verknöcherung vollkommen. Der Knorpel zeigt zwar die gewöhnlichen Wucherungsvorgänge; auch die provisorische Verkalkung und das Erbrechen der Knorpelzellen von Seiten des Markgewebes ist regelrecht. Doch fehlt auf den Knorpelgrundsubstanzresten jeglicher Knochenbelag. In kurzer Entfernung von der Epiphyse sind sie verschwunden, teilweise mit Hilfe von Osteoklasten. Die periostale Knochenbildung ist etwas besser. An den kleinen Röhrenknochen, wie Endphalangen und Metatarsalknochen, ist ein dünner Knochenmantel gebildet, der

allerdings wenig zusammenhängend ist. Ebenso zeigen die Kieferknochen, sowie die Knochenkerne der Schädelbasis und der Wirbelbogen da, wo sie von Bindegewebe begrenzt werden, ein Netz von zusammenhängenden dünnen, kernreichen und grobfaserigen Knochenbälkchen.

Jene scholligen, gelb gefärbten Massen mit Knorpel und Knochenbälkchen in der Umgebung finden sich auch in den Verknöcherungskernen der Bögen von Hals- und Lendenwirbeln, in der Höhe der Rippenartikulation und der Fortsätze, ferner sehr zahlreich im Unterkiefer, besonders an dessen Winkelstelle, und am distalen Ende eines Metatarsalknochens. Überall liegen sie in unmittelbarer Nachbarschaft des Periostes, bezüglich des umgebenden Bindegewebes. Gänzlich fehlten sie in der großen Zehe, der Schädelbasis, dem Felsenbein und den Verknöcherungskernen der Wirbelkörper und Epiphysen der Extremitätenknochen.

Es handelt sich also in vorliegendem Falle um ein ausgeprägtes, aber tot geborenes Kind mit abnorm kurzen, äußerst plumpen, brüchigen Extremitäten und einem noch häufigen Schädeldach. Die histologische Untersuchung ergibt eine über das ganze Skeletsystem ausgedehnte hochgradige Verminderung der endochondralen und periostalen Knochenbildung. Der Knorpel ist überall von guter Konsistenz. Die präparatorischen Vorgänge in ihm sind annähernd normal, seine Vaskularisation ist an der unteren Femur- und oberen Tibiaepiphyse ausnehmend reichlich. Eine endochondrale Knochenbildung existiert kaum. Auf den Knorpelgrundsubstanzresten sind von schlecht ausgebildeten Osteoblasten nur spärliche, bzw. keine Knochensäume gebildet. Die periostale Knochenbildung ist etwas besser, aber auch noch gering, wie dies besonders deutlich die Verhältnisse am Schädeldach zeigen. Das Knochenmark ist gut kern- und bluthaltig. In der Nähe der Epiphyse von Rippen und Extremitätenknochen, sowie an Knickungsstellen derselben ist es faserig und kernarm. Die Osteoblasten sind stellenweise dürftig gebildet.

Die Skeletknochen bestehen demnach aus einem äußerst dünnen Mantel von größtenteils verkalkten Knochenbälkchen.

Ihre abnorme Beschaffenheit mußte bereits in *utero* zu zahlreichen Knickungen und Frakturen führen, die sich vorzugsweise in den abnorm dünnen Rippen, den Diaphysen der langen Röhrenknochen, den dünnwandigen Verknöcherungskernen der Wirbelbögen und merkwürdigerweise im Unterkiefer lokalisierten.

An jenen Frakturstellen wurde das Periost zu einer oft bedeutenden Wucherung angeregt, die zu reichlicher Bildung von allerdings meist kümmerlichen, grobfaserigen Knochenbälkchen geführt hat. Doch verleihen diese immerhin dem Knochen an diesen Stellen eine gewisse Festigkeit.

Wie im postembryonalen Leben, so gingen auch hier diese Frakturen zunächst mit Entzündungsscheinungen einher. An zwei umschriebenen Stellen fanden sich noch solche, bestehend in Gewebstrümmern mit flüssigem Exsudat, Blutung und reichlicher Ansammlung von Rundzellen. Alle übrigen Stellen wiesen jene gelben, scholligen Massen auf, die nach ihrem ganzen Verhalten als mit Blut verbackene Gewebstrümmer aufzufassen sind. Ihre Reaktion auf die verschiedenen Farbflüssigkeiten und ihre Lage zwischen oder an Knorpelgrundsubstanzresten und Knochenbälkchen sprechen schon dafür. Nirgends liegen sie frei im Gewebe. Vor allem aber sind sie nirgends dort anzutreffen, wo die Entstehung von Frakturen so gut wie ausgeschlossen ist, in den Verknöcherungskernen der Wirbelkörper, der Schädelbasis und dem Felsenbein. Ihre Anwesenheit ist vielmehr einzige und allein auf die Knickungsstellen beschränkt. Diese Frakturreste werden entweder von Riesenzellen oder durch eindringendes Markgewebe aufgelöst — oder sie werden von Knochenbälkchen umgeben und schwinden allmählich. Ferner sehen wir auch gewucherte Periostzellen in Gestalt von Fibroblasten in sie eindringen.

Auch die übrigen Befunde entsprechen ganz den Vorgängen bei Knochenbrüchen. An den Frakturstellen bildet sich aus dem Perioste ein zunächst indifferentes Bindegewebe, das sich weiterhin in osteoides und chondroides Gewebe bzw. Knochen und Knorpel umwandelt. Letzterer liegt meist in Inseln dem Perioste an den Knickungsstellen unmittelbar an. Er ist mehr oder weniger verkalkt und wird selten durch Riesenzellen, gewöhnlich durch eindringendes gefäßhaltiges Markgewebe wieder

zum Schwinden gebracht. Bisweilen bleibt dann seine Grundsubstanz noch bestehen, auf die dann analog dem Vorgange bei der endochondralen Verknöcherung Knochentapeten abgelagert werden. Eine Metaplasie von Knorpel in Knochen habe ich nirgends entdecken können, wohl eine Auflagerung von letzterem auf Knorpel. Eine Auffaserung von Knochen findet sich nur an den erwähnten früheren Frakturstellen.

Das Markgewebe an den Frakturstellen ist sehr faserreich, kernarm und vielfach in vom Perioste kommenden Zügen angeordnet, so daß es als eine Wucherung des letzteren imponiert.

In ihm findet sich ein Netzwerk von meist schmalen, grobfaserigen Knochenbalkchen.

Diese Knickungen und Frakturen entstanden entweder durch äußeren Druck, durch Anstemmen gegen die Wand des Fruchthalters, Anpressen der Beine gegen den Rumpf, oder durch Muskelzug. Beide Momente mögen sich hierbei vielfach unterstützt haben. Die Frakturen des Unterkiefers sind wohl auf direkten Druck, Anpressen des Kopfes gegen die Brust — vielleicht aber auch auf Muskelzug (?) — zurückzuführen.

Dieselben mechanischen Momente, sowie die reichliche Vaskularisation des Knorpels gaben wohl auch die Gründe ab zur Entstehung des zwischen ruhendem und wucherndem Knorpel eingelagerten Periost- bzw. Perichondriumfortsatzes. Der Knorpel ist an jener Stelle von zahlreichen Gefäßen durchzogen, die teils vom Perichondrium stammen und zur Markhöhle ziehen, teils von letzterer kommen und sich mit ebenfalls daher stammenden guirlandenartig verbinden. Schon dadurch muß die Konsistenz des Knorpels an jener Stelle eine verminderte sein, während nach der Gelenkfläche zu der Knorpel sehr hart, an der Epiphyse ja verkalkt ist. Der Knorpel muß also bei Biegungen der Diaphyse dort nachgeben können. So zeigten seine Elemente an einer Stelle der unteren rechten Tibiaepiphyse eine deutliche Kompression in jener Zone. Infolgedessen sistiert hier das Wachstum, während es ober- und unterhalb weiter fortschreitet. Dadurch wird notwendig ein Teil des Periostes zwischen die sich weiter ausdehnenden Knorpelabschnitte verlagert, um so tiefer, je früher diese Knickung eintrat.

Dazu kommt noch ein weiterer Umstand. Überall, wo der

Periostfortsatz stark ausgebildet ist, erscheint das Periost in der Höhe der Epiphysenlinie vom Knorpel abgezogen, während es diesem in der Zone des ruhenden Knorpels noch fest anliegt. Am Zustandekommen dieses Vorganges scheint vorzugsweise der Muskelzug schuld zu sein. Diese Adduktion des Periostes kann so stark sein, daß es mit einer \sim förmigen Ausbuchtung gleichsam am Knorpel heraufgezogen erscheint. Dadurch sind die peripherischen Knorpelgrundsubstanzreste ebenfalls mitverlagert. Die ganze Peripherie des Knorpels an seiner Berührungsfläche mit dem Marke ist so nach der horizontalen Richtung hin mehr oder weniger stark ausgezogen. Dieser Vorgang mußte natürlich eine Einklemmung des Periostes und seiner am unteren Rande des Epiphysenknorpels haftenden inneren Fasern begünstigen, bezw. zur Folge haben. Diese, nur durch die fast häutige Beschaffenheit des Periostes erklärbare Lageveränderung desselben ist natürlich mit Strukturen von Knorpelgrundsubstanzresten und entsprechenden Heilungsvorgängen einhergegangen (s. Fig. 3a, Taf. I).

An der Radiusepiphyse, wo die Vaskularisation des Knorpels normal ist und keine Dislokation des Periostes stattgefunden hat, ist darum trotz der Krümmung der Diaphyse kein Perioststreifen vorhanden. Ebenso an den Rippen, wo zwar stellenweise das Periost nach oben gezogen erscheint, doch dann mehr diaphysenwärts.

Die obere Epiphyse der Tibien zeigt an ihrer vorderen Seite eine andere eigentümliche Erscheinung. Die Diaphysen sind stark nach hinten gebogen. Vorn liegt das Periost, bezw. Perichondrium dem Knorpel straff an, während sich auf der hinteren Seite ein Periostfortsatz befindet — eine Folge der Knorpelkompression und Abduktion des Periostes. Vorn konnte infolge der Spannung des Perichondriums kein Gefäß aus diesem in den Knorpel eindringen. Hingegen ist ganz in der Peripherie desselben vom Marke aus ein breiter, gefäßhaltiger Gewebszapfen bis in die Zone zwischen ruhendem und wucherndem Knorpel vorgedrungen. Ihm haben sich vom Perioste Fasern angeschlossen, sodaß sich so zwischen Periostfasern ein Knorpelstreifen befindet, der peripheriewärts von dem Gewebszapfen liegt und bis in die Höhe der Epiphysenlinie reicht. Seine

Zellen zeigen aber nicht die geringsten Wucherungsvorgänge, weil er ja vom Marke durch jene Periostfasern getrennt ist. Er überwallt gleichsam den ganzen übrigen Knorpel. Dieser Vorgang scheint darauf hinzudeuten, daß das Zustandekommen des Periostfortsatzes noch durch aktive Wucherung des Gewebes begünstigt wird (Fig. 2, Taf. I).

Die plumpen Form der Extremitätenknochen endlich ist einerseits auf die mangelhafte periostale Knochenbildung zurückzuführen, da der schlaffe Periostmantel jedem Zuge nachgeben mußte. Andererseits liegen ja auch erhebliche Störungen der Appositions- und Resorptionsvorgänge vor. Sodann mag auch die Abweichung nicht ohne Einfluß gewesen sein, welche die Richtung der peripherischen Knorpelzellensäulen durch die erwähnten Verschiebungen von der Radialen zum Wachstumszentrum erlitt.

Das in vorliegendem Falle geschilderte Krankheitsbild ist bereits grob anatomisch beschrieben worden von Bordenave 1763¹, Henckel 1772², Sandifort 1793³, Chaussier 1813⁴, Meckel 1822⁵, Sartorius 1826⁶, Otto 1841⁷, Schütze 1842⁸ und Vrolik 1849⁹. Letzterer trennte diese Erkrankung von der Rachitis foetalis und nannte sie nach ihrem hervorstechendsten Symptom Osteogenesis imperfecta. Doch erst eine genauere histologische Untersuchung vermochte die Eigentümlichkeiten derselben nachzuweisen. Nur solche eingehender beschriebene Fälle können daher in folgendem berücksichtigt werden. Es sind dies die von J. Schmidt 1859¹⁰, Bidder 1866¹¹, Stilling 1889¹², Scholz 1892¹³, S. Müller 1893¹⁴, Buday 1895¹⁵, Gräfin v. Geldern-Egmond 1897¹⁶, Hildebrand 1899¹⁷, Scheib 1900¹⁸ und Harbitz 1901¹⁹. Paltauf²⁰ teilt nur kurz zwei Fälle mit, doch gibt er später (S. 58) eine Schilderung des Krankheitsbildes. Weiterhin finden sich noch Angaben, die jedoch wegen ihrer Mangelhaftigkeit nicht in Betracht kommen können bei Graefe 1875²¹, Bury 1884²², Blau 1889²³, Klebs²⁴, Railton²⁵ und Klemm²⁶. Einen anscheinend hierher gehörigen Fall von Margarucci²⁷ konnte ich nur im Referate einsehen und deswegen nicht verwerten.

Im ganzen sind es also nur 12 genauere Beobachtungen, denen sich die meine als dreizehnte anschließt. Der Liebenswürdigkeit meines verehrten Herrn Chefs, sowie der des Herrn

Professor Dr. Hildebrand hierselbst verdanke ich ferner Einsicht in Präparate der Fälle Geldern-Egmond und Hildebrand.

Der Ähnlichkeit in all diesen Fällen sind so viele und spezifische, daß ihre Darstellung ein gut charakterisiertes Bild der Erkrankung gibt.

Die Kinder, meist weiblichen Geschlechts, erreichten alle nur ein geringes Alter. Zwei waren tot geboren, fünf starben kurze Zeit nach der Geburt, drei wurden bis 6 Wochen alt, und das von Scheib beschriebene sogar 3 Monate. Als Todesursache führt Müller, der eine detaillierte Krankengeschichte seines 5 Wochen alt gewordenen Falles gibt, Bronchopneumonie an. Die Kinder waren von kleiner Gestalt, der Bauch war meist aufgetrieben, die Haut, mit Ausnahme des Scheibschen Falles, dick, ödematos. Über den Gelenken zeigte sie mehrfach Wulste und Falten. Der Kopf war groß, die Nase nicht auffallend eingezogen, die Zunge in 2 Fällen vergrößert. Der Schädel gab bei Druck meist unter Krepitieren und pergamentartigem Knistern nach. In fast allen Fällen bestand eine bedeutende Verkürzung der Extremitäten. Nur Müller und Buday heben hervor, daß in den ihren dieselben normal gewesen seien. Doch waren alle plump, stellenweise aufgetrieben und verdickt, sowie mehr oder weniger stark verbogen. Im Falle Geldern-Egmond und dem meinen standen die Füße in ausgesprochener Varusstellung. Allen Extremitäten und den Rippen gemeinsam war deren leichte Brüchigkeit, die sich schon bei derberem Anfassen oder Druck äußerte. (Ich verweise hier besonders auf die von Hildebrand seinem Falle beigegebene ausgezeichnete Röntgentype.) Alle wiesen frische und ältere Frakturen auf. Diese Brüche traten auch im postembryonalen Leben nach Müllers Angaben spontan auf und heilten schnell unter Callusbildung. Die Wirbelsäule zeigte in den von Stilling und Buday veröffentlichten Fällen eine mäßige Verkrümmung.

Die Sektion ergab eine normale Beschaffenheit der inneren Organe. Insbesondere wiesen die großen Drüsen keine Veränderungen auf. Harbitz vermißte bei der chemischen Untersuchung des Glandul. thyreoid. Jodgehalt. Doch fand er diesen Mangel auch bei normalen Neugeborenen. In den von Bidder,

Stilling und mir beschriebenen Fällen bestand eine mäßige Erweiterung der Hirnventrikel.

Das Schädeldach wurde durch einen bindegewebigen Sack repräsentiert, der in dem Stillingschen so dünn war, daß er bei der Geburt einriß. In ihm fanden sich bald nur die Pars frontale des Hirnbeins, Schläfenschuppe und ein Teil der Hinterhauptsschuppe eben knöchern angelegt, bald waren auch noch sonstige Belagknochen in Gestalt kleiner, durch Dura verbundener dünner Knochenplättchen vorhanden. Im Falle Geldern-Egmond und Scheib war die Verknöcherung eine bessere. Doch werden Fontanellen und Nähte als sehr weit beschrieben. In ihnen lagerten Spaltknochen, bezw. es bestanden die Schädelknochen aus vielen einzelnen Stücken. Die Schädelbasis erwies sich besser verknöchert. Die intersphenoidale Synchondrose bestand in allen Fällen. Stilling gibt dieselbe als breit an. Die Gesichtsknochen waren normal, oder doch annähernd normal verknöchert. Nur in dem Budayschen Falle waren Oberkiefer und Jochbein pergamentartig dünn, in dem Scholzschen und dem meinen Ober- und Unterkiefer weich.

Die Knochen des Schädeldaches bestanden aus netzförmig miteinander verbundenen dünnen Plättchen mit regelmäßigem Osteoblastenbelag. Stilling erwähnt außerdem das sporadische Vorkommen von Osteoklasten an der Innenfläche.

Der Knorpel war fast in allen Fällen von guter Konsistenz, seine Vaskularisation regelrecht. Gräfin v. Geldern-Egmond und ich beobachteten an einigen Knochen eine übermäßige Breite der vom Marke aus in den Knorpel eindringenden gefäßhaltigen Gewebszapfen, wodurch sich in meinem Falle die geschilderten Abweichungen ergaben. Auch fand sich in letzterem in der Höhe der beginnenden Knorpelzellenwucherung der erwähnte Periostfortsatz. Ähnliche Veränderungen fand ich auch in dem von Hildebrand veröffentlichten Falle in Präparaten der unteren Femurepiphysse. Harbitz sah am Übergange von Knorpel zu Knochen eine Verdickung des Periostes, „welches als ein zellenreiches Granulationsgewebe keilförmig zwischen Epi- und Diaphyse hineinwächst“. Stilling fand im Knorpel der unteren Tibiaeepiphysse einen mit Rundzellen gefüllten, anscheinend von einer frischen Fraktur herrührenden Spalt. Die

Zone der Knorpelwucherung war in einigen Fällen etwas verweitert, in anderen verschmälert, so in dem Budayschen auf ein Drittel der Norm. Doch waren diese Unregelmäßigkeiten niemals rhachitischen Prozessen ähnlich. Die Knorpelverkalkung war überall ausgiebig und regelmäßig. Harbitz fand sie etwas spärlich. In dem Hildebrandschen Falle imponiert sie geradezu durch ihre Regelmäßigkeit.

Die endochondrale Verknöcherung wird durchweg als eine verminderte angegeben. Bidder vermißte eine Ablagerung von Knochensubstanz vollständig. Stilling sah um den breiten Knorpelresten nur ganz feine, noch kalklose Knochensäume, mangelhaft besetzt mit kleinen Osteoblasten. Paltauf beschreibt die gebildeten Spangen und Bälkchen als sehr dünn, bei Müller waren sie etwas besser ausgebildet. Buday beobachtete eine teilweise Resorption der Knorpelgrundsubstanzreste durch Osteoklasten. Erst in einiger Entfernung von der Epiphyse lagen spärliche Osteoblasten um die richtungslos durcheinander liegenden Knorpelreste. Ebenso trat auch in dem Falle Geldern-Egmond und Hildebrand erst in einiger Entfernung ein Osteoblastenbelag auf den in ersterem durch Riesenzellen teilweise resorbierten Knorpelgrundsubstanzresten auf. Auch hier war der gebildete Knochen sehr kümmerlich. Die Bälkchen waren schmal und kurz. Hildebrand fand außerdem zahlreiche Läkunen mit Osteoklasten. Scholz und Scheib vermißten einen Osteoblastenbelag vollständig. Letzterer nimmt außerdem eine in einem früheren Stadium verlaufene gesteigerte lakunenartige Resorption an, da er eine Vermehrung der Osteoklasten vermißte. Außerdem fand er stellenweise Halisterese. Denselben Vorgang bildet Harbitz in seinem Falle ab. In diesem war die Zahl der Osteoblasten sehr vermindert. Bald waren sie normal, bald klein und verkrüppelt. An den ungeordnet liegenden schmalen kurzen Knochenbälkchen lagen zuweilen Riesenzellen.

Die Verkalkung der gebildeten Knochenbälkchen geschah regelrecht. Scheib und Harbitz nur beobachteten osteoide Säume. Die Bälkchen waren meist von grobfaseriger Struktur und reich an rundlichen Kernen.

Die periostale Knochenbildung zeigte ebenfalls eine

bedeutende Herabsetzung. Müller sah nur an der oberen Epiphyse des linken Humerus ein schmales Knochenbälkchen gebildet und bezeichnetet darum auch seinen Fall: periostale Aplasie. Scholz und Paltauf beschreiben den Periostknochen als sehr gering. Ebenso ist er in dem Hildebrandschen Falle. Die übrigen fanden die periostale Knochenbildung etwas besser als die endochondrale. Doch war die periostale Knochenschale von unregelmäßiger Breite, die Haversschen Kanäle waren sehr weit, die Compacta gering. Bidder konstatierte eine Verringerung der elastischen Fasern, Buday eine an der Innenseite gesteigerte, an der Außenseite verminderte Resorption. Gräfin Geldern-Egmond fand auch in den Fasern des Periostes Riesenzellen. Während in dem Stillingsschen Falle die schmalen Bälkchen in regelmäßiger Weise von gut ausgebildeten Osteoblasten besetzt waren, fehlten diese in dem Scheibsschen vollständig. Harbitz fand die Osteoblastenentwicklung gering, die Resorption bedeutend.

Die Extremitätenknochen, besonders aber die Rippen wiesen in allen Fällen mehr oder weniger erhebliche Verkrümmungen und Frakturen auf. Ferner wurden solche am Schädeldach, den Claviculae, dem Schambein u. s. w. beobachtet. Je nachdem diese älteren oder jüngeren Datums waren, fand man an jenen Stellen einer normalen Callusbildung analoge Vorgänge. Das umgebende Periost war in dem Stillingsschen Falle dort verdickt. In seiner Nähe sowohl, wie im Knochencentrum beobachtete Harbitz frische Blutungen. Stilling fand eine Knorpelfissur ausgefüllt mit Rundzellen. Buday sah stellenweise teils schollige, teils dickfädige Massen, die sich mit Eosin rot, nach Weigert blau färbten. Ähnliche Massen fanden in ausgedehnterem Maße v. Geldern-Egmond und Hildebrand. In ihnen beobachteten erstere und Buday bisweilen scheinbar isolierte Knorpelzellen, die nach des letzteren Ansicht hineingewachsen waren. Hildebrand sah in ihnen Knorpel- und Knochenstückchen und am Rande der Massen Riesenzellen, ebenso wie v. Geldern-Egmond. Daneben fanden sich regelmäßig umschriebene Herde hyalinen Knorpels, der nach Bidder, Müller, Buday, Scheib und Harbitz durchweg von Zellen des Periostes gebildet wurde. „Wir sehen die Körperchen des Periostes rasch größer werden,

die zuerst scharf geschnittene Spindelform geht in eine ovale und dann rundliche über, und wir haben dann große runde, mit einem ansehnlichen Kerne versehene, ziemlich dicht stehende Zellen. Gleichzeitig verliert die Grundsubstanz ihr streifiges Aussehen . . . sodaß wir als Produkt dieses Prozesses das schönste Knorpelgewebe vor uns haben“ — so beschreibt Bidder sehr treffend diesen Vorgang (S. 144). Paltauf hielt die Provenienz dieses Knorpels für unklar, und Stilling glaubte, daß er in den centralen Teilen der Rippe auch vom Markgewebe produziert werde. Auch an Stellen, an denen makroskopisch keine Knickungen nachweisbar waren, fanden sich solche vom Perioste gebildeten Knorpelinseln, sodaß Bidder daselbst eine eigenartige Tendenz des Periostgewebes zu Knorpelbildung annahm. Doch Stilling stellte die Vermutung auf, daß auch diese Herde auf Knickungen u. dgl. zurückzuführen seien, und Buday wies auch an jenen Stellen das Vorkommen fibrinartiger Massen nach, womit er den traumatischen Ursprung als bewiesen erachtete. Dieser Callusknorpel verkalkt und geht entweder auf metaplastischem Wege in Knochengewebe über (Bidder, Müller, Buday, Hildebrand, Scheib, Harbitz) — wobei Bidder eine kümmerliche Ausbildung der umgewandelten Knochenkörper feststellte — oder er wird durch gefäßhaltiges Markgewebe resorbiert, und so auf neoplastischem Wege Knochen gebildet (Bidder, Buday, Harbitz). Dann diente seine Grundsubstanz vielfach als Richtungsbalken für die Anlagerung von Osteoblasten, bezw. neuer Knochensubstanz (Buday). Letzteren Modus sah ich in meinem Falle ausschließlich. Auch beobachtete ich mit Scheib und v. Geldern-Egmond eine Resorption der Callusmassen durch Riesenzellen.

Das Knochenmark wird von Stilling, v. Geldern-Egmond und Harbitz als gut bluthaltig, zellreich und ohne Veränderungen beschrieben. Nur an den erwähnten Frakturstellen änderte sich seine Beschaffenheit in dem Geldernschen und Harbitzschen Falle, insofern es dort zellenärmer und faserig, stellenweise feinstreifig und gelatinös wurde. In ihm fanden sich, netzartig verbunden, zahlreiche schmale Knochenbälkchen, sodaß der Knochen hierselbst eine festere Konsistenz gewann. Buday erklärte die Bildung dieses verhältnismäßig

reichlichen Callus damit, daß „die so zu sagen schlummernde knochenbildende Tätigkeit des Periostes und des Knochenmarkes erst durch den Reiz der traumatischen Einwirkung wachgerufen wird.“ Auffallend ist immerhin, daß nur da, wo faseriges Mark vorhanden ist, etwas reichlicher Knochen gebildet wird. Müller sah in einem Falle Fettzellen im Marke, sonst die beschriebenen Veränderungen. Dagegen war in den Budayschen Fällen das Knochenmark blutarm, besonders an der Ossifikationsgrenze — ohne die großen, weiten Gefäße. An vielen Stellen sah er eine fibröse Umwandlung des Markes mit ödematösem, zellarmem Grundgewebe. Auch in dem Hildebrandschen Falle ist das Mark auffallend faserig.

Mit den genannten Fällen stimmt der meine im großen ganzen überein, bis auf einige Einzelheiten, auf die ich bereits hingewiesen habe. Vor allem glaube ich die Ätiologie jener scholligen Massen dargetan zu haben, die Hildebrand noch als Nekrosen entzündlichen Ursprungs beschrieb.

Bei Durchsicht der mir von Herrn Prof. Dr. Hildebrand zur Verfügung gestellten Präparate vom Oberschenkel und der Rippe seines Falles fanden sich besonders in Diaphyse, aber auch stellenweise und in geringerer Ausdehnung in der Epiphysennähe, sowohl körnige, als auch streifige, glänzende Massen, die sich mit van Gieson hellgelb, mit Eosin intensiv rot gefärbt hatten. In der Diaphyse lagen sie meist in der Nähe des Periostes, bald zwischen oder an Knochenbälkchen, bald innerhalb chondroiden Gewebes, oder von solchem durchsetzt. In letzterem Falle erschienen einzelne oder Komplexe der hell-blau gefärbten blasigen Zellen jenes Gewebes durch gelbe, bezw. rote, grobfaserige, homogene Massen gleichsam geschieden. An einer Stelle der Femurdiaphyse sah ich ein Gewirr regellos durcheinander liegender Knochenbälkchenreste in gelbe, schollige Massen verbacken. Dazwischen liegt reichlich frisch ergossenes Blut, durchzogen von breiten, homogenen, gelben Fasern, die sich vielfach direkt in Knochenbälkchen fortsetzen. Daselbst sind auch zahlreiche Riesenzellen. Jene gelben Massen sind allerdings auch frei im Markgewebe zu sehen. Da mir jedoch keine Serien zu Gebote standen, so ließ sich ihr Zusammenhang nicht ermitteln.

Vergleicht man diesen Befund mit dem in meinem Falle ermittelten, so wird man kaum an der Identität derselben zweifeln können. Ich halte daher auch die beschriebenen Veränderungen im Hildebrandschen Falle nicht für Nekrosen, verursacht durch ein im Blute kreisendes schädliches Organ, sondern für einfache Folgen von Frakturen der Knochen.

Es handelt sich also im Wesentlichen um eine über das ganze Skelettsystem ausgedehnte mangelhafte Bildung von Knochen bei annähernd normalem Verhalten der vorbereitenden Prozesse im Knorpel, um eine Osteodysplasie, wie der Effekt dieser Veränderung am besten zu bezeichnen wäre. Eine Folge dieserspärlichen Knochenbildung ist eine enorme Knochenbrüchigkeit, die wiederum ihrerseits die besprochenen Knickungen und Frakturen mit ihren sekundären Veränderungen im Gefolge hat. Nach diesen hauptsächlichen Symptomen nannte sie daher Klebs: Osteopsathyrosis oder besser Fragilitas ossium.

Sie nimmt auch unter den Erkrankungen des Knochen-systems eine gut abgegrenzte Stellung ein. Von der Osteomalacie, der sie Marchand als am nächsten stehend bezeichnete²⁸, trennt sie der Umstand, daß die Knochenbälkchen durchweg gut verkalkt sind. Nur in zwei Fällen wurden schmale osteoide Räume beobachtet. Wenn sich auch stellenweise, wie in den Fällen Buday, Geldern-Egmond und Scheib, eine erhöhte Resorption geltend machte, so war dieselbe doch zu unbedeutend, um an dem Gesamtbilde, der verminderten Knochenbildung, etwas ändern zu können. Bestand doch in dem Müllerschen Falle eine fast völlige Aplasie des Periostes. Im übrigen ist das Vorhandensein einer infantilen Osteomalacie durchaus nicht sichergestellt²⁹.

Von der Rachitis scheidet sie die annähernd normale Knorpelwucherung, sowie das erwähnte Fehlen von osteoidem Gewebe. Von der Osteochondritis syphilitica die durchweg normale, jedenfalls nicht gesteigerte Verkalkung und der Mangel an Granulationsherden. Harbitz fand zwar an einer Stelle ein keilförmig zwischen Epi- und Diaphyse vorgeschoenes zellreiches Granulationsgewebe, doch kann dies nach der Beschreibung ebenso gut eine Periostwucherung infolge traumatischer Einwirkung oder dergleichen sein.

Eine große Ähnlichkeit dagegen bezüglich der Knochenbildung besteht mit dem Schmorlschen Falle von Barlow-scher Krankheit, nur daß in diesem noch die spezifischen Symptome derselben, ausgedehnte Blutungen, hinzukommen³⁰.

Von der sogen. fötalen Rachitis ist die Osteogenesis imperfecta nicht zu trennen, so lange wir noch über deren ursächlichen Momente gänzlich im Unklaren sind. Bereits Paltauf unterschied nach den Hauptmerkmalen eine Osteoporosis congenita und eine Osteosklerosis. Erstere mit dicken, plumpen, unförmigen, brüchigen Diaphysen und normalen Epiphysen, letztere mit auffallend verdickten, kurzen, sklerotischen Diaphysen und veränderten Epiphysen.

Auch Virchow³¹ definiert so das Wesen der fötalen Rachitis, bezw. der Osteosclerosis. Er bezeichnete den Prozeß im Gegensatz zur extrauterinen Rachitis — über deren Vorkommen beim Foetus ja noch gestritten wird — nicht als „eine Knorpelwucherung mit verlangsamter Verknöcherung, sondern eine beschleunigte Verknöcherung mit geringer Knorpelwucherung“. So sehen wir denn auch in fast allen Fällen dieser sogenannten fötalen Rhachitis eine oft enorm gesteigerte Knochenbildung von Seiten des Periostes. Auch das Schädeldach ist bisweilen außergewöhnlich fest, während die Schädelbasis in vielen Fällen die bekannte Verschmelzung des Os tribasilare aufweist. Die wenigen, endochondral gebildeten Bälkchen sind schon in unmittelbarer Nähe der Epiphyse von außergewöhnlicher Dicke. Diese Störung der endochondralen Knochenbildung beruht allerdings zum Teil auf einer mehr oder minder bedeutenden Veränderung des Epiphysenknorpels, vor allem im Sinne einer Verminderung der präparatorischen Wucherungsprozesse. Außerdem wird sie auch durch den in den meisten Fällen vorhandenen Perioststreifen in hohem Grade beeinflußt. Denn bei einer solch mangelhaften oder gar fehlenden Knorpelzellenwuchung muß derselbe mitunter zu einer Trennung von Epi- und Diaphyse führen. Er schiebt sich zwar auch hier zwischen der Zone der ruhenden und wuchernden Knorpelzellen ein. Doch letztere ist ja des öfteren nicht vorhanden oder so spärlich, daß Collmann³² diesen diaphysenwärts vom Perioststreifen gelagerten Knorpel für eine Bildung dieses Streifens hält. Bezuglich der Ätiologie

dieses Streifens betont Kaufmann, daß er eine Folge der periostalen Hyperplasie sei, verbunden mit aktiver Wucherung, welche Ansicht ich nach Untersuchung mehrerer hierher gehörigen Fälle nur teilen kann. Diesen Perioststreifen fand übrigens Tschistowitsch³³ auch bei luetischen Affektionen, Kassowitz beschreibt ihn bei Rachitis³⁴. Indem aber nun Kaufmann, wie Virchow sich ausdrückte, — „das Hauptgewicht auf die Veränderungen des Knorpels verlegte und somit eine einzige Lokalaffektion ungebührlich in den Vordergrund stellte und selbst das mechanische Moment derselben zu einseitig auf eine Ernährungsstörung zurückführte“³⁵, belegte er diese Form der fötalen Rachitis mit dem Namen Chondrodystrophie³⁶). Doch faßte er den Begriff Dystrophie nicht in dem weiteren Sinne einer „Entwicklungsstörung“ auf, sondern in dem ursprünglichen einer gestörten Ernährung, sodaß er in seinem Falle XIII zur Erklärung eines vermeintlichen Zustandes von Dystrophie des Knorpels trotz reichlicher Blutversorgung sich noch zur Annahme eines im Blute kreisenden schädlichen Agens genötigt sah. Dieses habe auf die Knorpelwucherung in hemmendem Sinne gewirkt, wogegen das Periost kompensatorisch hypertrophiert sei (!). Ich glaube, daß dieser Name verfehlt ist, so lange wir nichts Genaueres über den Krankheitsprozeß selbst kennen. Die Namen Osteogenesis imperfecta, Micromelia chondromalacica (Marchand), Osteosclerosis congenita und Osteopsathyrosis sind eben den augenfälligsten Erscheinungen entnommen und präjudizieren nichts, wie der Begriff Chondrodystrophie.

Bezüglich der Ätiologie vermag auch mein Fall keine neuen Anhaltspunkte zu geben. Während bei der Osteosclerosis congenita gleichzeitig Mißbildungen des Skeletsystems wiederholt beobachtet wurden, wie z. B. Gaumenspalte (Kirchberg-Marchand³⁷) und Hyperdactylie (Schwarzäller³⁸, Lampe³⁹ und Kaufmann) fand sich bei den Fällen von Osteogenesis imperfecta nichts derartiges. Wohl war in 3 Fällen mäßiger Hydrocephalus vorhanden, doch kann derselbe ebenso gut der Ausdruck eines entzündlichen Vorganges sein. An eine Mißbildung im engeren Sinne ist also wohl kaum zu denken, abgesehen davon, daß auch diese schließlich durch eine Entwicklungsstörung erklärt werden müßte. Für Vererbung bietet die Ana-

mnese auch keine Anhaltspunkte. In 6 Fällen wird die Mutter gesund genannt, in 4 hatte sie außerdem vorher gesunde Kinder geboren, im Müllerschen Falle sogar gleichzeitig ein gesundes Zwillingsskind. Lues der Eltern war in 4 Fällen bestimmt nicht vorhanden. Im Falle Scheib war die Mutter blöde, der Vater Idiot, in meinem der Vater Epileptiker. Die Nachgeburt war in dem Falle Harbitz und dem meinen normal.

Wegen der stellenweise veränderten Form der Knochenkörperchen hielt Schmidt den Prozeß für eine nicht syphilitische chronische parenchymatöse Ostitis. Buday leitete die ganze Veränderung aus der abnormen Beschaffenheit des Markes her. Dieses vermöge keine regelrechten Osteoblasten zu bilden, und ein Teil dieser erleide dann infolge Nichtverwendung eine Umwandlung seiner physiologischen Funktionen und bilde sich in Osteoblasten um. Doch die ursächlichen Momente für diese Markveränderung weiß er ebenso wenig anzugeben, wie Gräfin v. Geldern-Egmond, welche eine übermäßige Wucherung des Markes im Sinne eines entzündlichen Vorganges als Grund annahm. Auch Scheib und Harbitz konnten für die von ihnen gefundene mangelhafte Knochenbildung und gesteigerte Resorption keine Ursache angeben. Hildebrand endlich sah sich durch die vermeintlichen Nekrosen zur Annahme eines entzündlichen Agens veranlaßt, das im Blute kreise, die Resorption des Knorpels verzögere, die des Knochens steigere und an umschriebenen Stellen durch stärkere Einwirkung Nekrosen hervorrufe. Doch das Fehlen dieser Nekrosen in den übrigen Fällen spricht schon — wie bereits Schmorl betonte — zur Genüge dafür, daß es sich dabei um accidentelle Prozesse handeln müsse, die mit der Grunderkrankung nichts zu tun hätten.

Hingegen läßt die auffallende Übereinstimmung, welche sich zwischen den anatomischen Befunden bei Osteogenesis imperfecta und den Angaben Stoeltzners⁴⁰ über die Veränderung des Knochenskelettes bei Verfütterung mit kalkarmer Nahrung an junge Tiere, die er pseudorhachitische Osteoporose nennt, finden, an eine ähnliche Ätiologie denken. Stoeltzner erklärt den eigentümlichen Befund damit, daß die Osteoblasten bei kalkarmer Fütterung nur soviel Knochensubstanz apponierten, als sie mit dem zur Verfügung stehenden Kalke imprägnieren

könnten. Doch weist er selbst bereits darauf hin, daß andere Schädlichkeiten denselben Effekt haben könnten. Welcher Natur dieselben aber sind, ist vorderhand noch unklar. Daß sie nicht im mütterlichen Organismus zu suchen sind, beweist der Müller-sche Fall mit dem gesunden Zwillingsbruder. Sie müssen also im kindlichen Körper selbst produziert werden. Wenngleich die histiologische Untersuchung keine Anhaltspunkte bietet, sind trotzdem funktionelle Störungen wichtiger Organe, wie Schilddrüse, Nebenniere u. dergl. nicht auszuschließen.

Die Osteogenesis imperfecta ist demnach ein anatomisch und klinisch gut abgegrenztes Bild einer fötalen Erkrankung. Sie besteht in einer über das gesamte Skeletsystem ausgedehnten mangelhaften Bildung von Knochen bei annähernd normalem Verhalten der vorbereitenden Prozesse im Knorpel. Eine Folge dieser mangelhaften Knochenentwicklung sind zahlreiche Frakturen mit dem normalen Heilungsvorgange entsprechenden Veränderungen. Die Ätiologie der Erkrankung ist unklar, doch handelt es sich wohl nicht um eine Mißbildung im engeren Sinne.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. I.

Fig. 1. Linkes Femur. Längsschnitt (Lupenvergrößerung).

Quer durch die Diaphyse zieht ein bei der Präparation entstandener Riß. Die Diaphyse ist in der Mitte leicht geknickt und verdickt. Die helleren Partien entsprechen denen des faserigen, kernarmen Markes. An den schwarz hervorgehobenen Stellen sind gelb tingierte schollige Massen lokalisiert.

Fig. 2. Obere rechte Tibia-Epiphyse (Lupenvergrößerung).

Bei a und d dringen breite, gefäßhaltige Gewebszapfen vom Marke aus in den Knorpel ein. Ersterer haben sich auch Periostfasern angeschlossen (e). Infolgedessen zeigt der peripherische Rand des Körpers (c) keinerlei Wucherungsvorgänge. Die Knochenbälkchen liegen innerhalb eines faserigen Markes.

Fig. 3. Untere rechte Femur-Epiphyse (Lupenvergrößerung).

Bei a der Periostfortsatz. Das Periost ist bei b vom Knorpel abgehoben, mit ihm eine Spange von Knorpelgrundsubstanz. In der Epiphyse ein Verknöcherungskern.

Fig. 4. Rechte obere Tibia-Epiphyse (Leitz, Okul. 1, Obj. 3).

Man sieht oben den Epiphysenknorpel, unten die spärlich gebildeten Knochenbälkchen in einem faserigen Markgewebe. Bei

c liegen zwischen den Bälkchen gelb gefärbte schollige Massen, ebenso bei a und e. Das Periost ist bei a vom Knorpel abgehoben. Mit ihm sind Knochenbälkchen und Knorpelgrundsubstanzreste disloziert. Bei d findet sich chondroides Gewebe. Bei b einige Riesenzellen.

Fig. 5. Aus der rechten Tibiadiaphyse (Leitz, $\frac{1}{2}$ Ölimmersion). Hämalaun-van Gieson-Färbung.

Zwischen frakturierten Knorpelgrundsubstanzresten liegen gelbe, schollige Massen. Links ist beider Knochen aufgelagert, rechts werden sie von Riesenzellen zerstört.

Fig. 6. Rippendiaphyse. (Leitz, Okul. 0, Obj. 3.)

Schmale Knochenbälkchen des Periostes sind bei a frakturiert und durch gelbe, homogene Massen unterbrochen. Von Seiten des Periostes ist peripherwärts chondroides Gewebe gebildet. In der Cambiumschicht reichlich frisch ergossenes Blut.

Fig. 7. Rippendiaphyse. (Leitz, Ok. 0, Obj. 3.)

Quer durch die Rippe verläuft eine mit scholligen Massen ausgefüllte Fissur. In ihnen vereinzelt Knorpelzellen. Um sie ist stellenweise chondroides und osteoides Gewebe gebildet. Bei a stoßen an sie unmittelbar Knochenbälkchen.

Literatur.

1. Bordenave: *Déscriptions d'un fétus mal conformé etc.* Mém. prés. de mathémat. et de phys. Bd. 4, cit. nach Scharlau, *Monatsschr. f. Geburtshilfe und Frauenkrankheiten*, 30, 401.
2. Henckel: *Neue med. und chirurg. Anmerk.* Berlin 1772. Cit. nach demselben.
3. Sandifort: *Museum anat. Lugd. Bat. IV, Tab. 46.* Cit. nach Stilling.
4. Chaussier: *Sur les fractures et les luxations observées chez de fétus etc.* Cit. nach Feldmann, *Über Wachstumsanomalien der Knochen.* Zieglers Beitr. XIX, S. 56.
5. Meckel: *Anatom.-physiolog. Beobachtungen.* Halle 1822. Cit. nach Scharlau (Fall 2).
6. Sartorius: *Christ. Friedr. Rachitidis congenitae observationes.* Inaug.-Diss. Leipzig 1826 (mit sehr schönen Kupfern!). Fall 1.
7. Otto: *Monstrorum sexcentorum descriptio anatomica.* Cit. nach Feldmann.
8. Schütze: *Diss. symbolae ad ossium rerum recens natorum morbos.* Berolini 1842 (Fall 3). Cit. nach Scharlau.
9. Vrolik: *Die Frucht des Menschen und der Säugetiere.* Cit. nach Stilling.
10. Schmidt: *Angeborene Knochenbrüchigkeit bei einem neugeborenen Kinde.* *Monatsschr. f. Geburtshilfe u. Frauenkrankheiten*, 1859, Bd. 14, S. 426.

11. Bidder, E.: Eine Osteogenesis imperfecta. Monatsschrift für Geburtskunde und Frauenkrankheiten. Bd. 28, 2, S. 136.
12. Stilling, H.: Osteogenesis imperfecta. Dieses Archiv Bd. 115, 3, S. 357.
13. Scholz, S.: Über fötale Rachitis. Inaug.-Diss. Göttingen 1892.
14. Müller, S.: Periostale Aplasie mit Osteopsathyrosis unter dem Bilde der sogen. fötalen Rhachitis. Münchener Med. Abhandlungen, 40. Heft, 2. Reihe. 7. Heft.
15. Buday, V.: Beiträge zur Lehre von der Osteogenesis imperfecta. Sitzungsberichte der kaiserl. Akademie der Wissenschaften. Mathemat. naturwissenschaftl. Klasse. Bd. 104, S. 61.
16. Geldern-Egmond, Gräfin v.: Beitrag zur Kasuistik der sogen. fötalen Rachitis. Inaug.-Diss. Zürich 1897.
17. Hildebrand: Über Osteogenesis imperfecta. Dieses Archiv Bd. 158, Jahrg. 1899. S. 426.
18. Scheib: Über Osteogenesis imperfecta. Bruns Beiträge z. klin. Chirurgie. Bd. 26, 1900, S. 93.
19. Harbitz, Francis: Über Osteogenesis imperfecta. Zieglers Beitr. Bd. 30, S. 605. 1901.
20. Paltauf, A.: Über den Zwergwuchs in anatomischer und gerichtsärztlicher Beziehung. Wien 1891.
21. Graefe, R.: Zwei fötal rachitische Becken. Archiv für Gynäkologie. 8. S. 500. 1875.
22. Bury: The Brit. med. Journ. 1884. A case of osteomalacie in a child. Cit. nach Buday.
23. Blau, Otto: Über sogen. fötale Rhachitis. Inaug.-Diss. Berlin 1889.
24. Klebs, E.: Allgemeine pathologische Morphologie. S. 340.
25. Railton: The Brit. Medic. Journal. 16. 6. 1894. (Cit. nach Harbitz.)
26. Klemm: Chondrodystrophia foetalis? Norsk Magazin f. Laegevid. 1889. (Cit. nach demselben.)
27. Margarucci, O.: Referat von Sacerdotti, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und patholog. Histologie. 5. Jahrg. 1898. S. 873.
28. Marchand, F.: Mißbildungen. Real-Encyklopädie von Eulenburg. 1897. S. 7.
29. M. B. Schmidt: Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Knochen. Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. IV. Jahrg. 1897.
30. Schmorl, G.: Zur patholog. Anatomie der Barlowschen Krankheit. Zieglers Beitr. Bd. 30, 1901, S. 215.
31. Virchow, Rud.: Foetale Rachitis, Cretinismus und Zwergwuchs. Dieses Archiv Bd. 94. 1883. S. 184.
32. Collmann, Bruno: Beitrag zur Kenntnis der Chondrodystrophia foetalis. Dieses Archiv Bd. 166.
33. Tschistowitsch: Zur Frage der angeborenen Rachitis. Dieses Archiv Bd. 148, S. 140.

34. Kassowitz: Die normale Ossifikation u. s. w. Wien 1882—85.
 35. Virchow, Rud.: Rachitis foetalis, Phocomelie und Chondrodystrophia. Dieses Archiv Bd. 166.
 36. Kaufmann, Ed.: Untersuchungen über die sogen. fötale Rachitis. Berlin 1892.
 37. Marchand, F. und Kirchberg, A.: Über die sogen. fötale Rachitis (Mikromelia chondromalacica). Zieglers Beitr. V. 1889.
 38. Schwarzwäller: Über sogen. fötale Rhachitis. Zeitschr. f. Geburts-
 hilfe und Gynäkologie. XXIV. 1892. S. 90.
 39. Lampe, R.: Über zwei Fälle von sogen. foetaler Rachitis. Inaug.-
 Diss. Marburg 1895.
 40. Stoeltzner und Salge: Beiträge zur Pathologie des Knochenwachstums. Berlin 1901.
-

II.

Über die Bedeutung der Blutkörperchen für die Blutgerinnung und die Entzündung einiger Arthropoden und über mechanische Einwirkungen auf das Protoplasma dieser Zellen.

(Aus dem Marine Biological Laboratory, Woods Holl, Mass, und dem pathologischen Laboratorium der McGill University, Montreal Canada.)

Von
 Leo Loeb.

Im folgenden sollen einige Beobachtungen und Versuche über die Blutgerinnung und das Verhalten der Blutkörperchen bei der Entzündung einiger Arthropoden mitgeteilt werden.¹⁾ Diese Versuche wurden an *Limulus polyphemus*, *Homarus americanus*, *Platyonychus ocellatus* und einigen anderen Tieren ausgeführt. Bei diesen Tieren liegen drei verschiedene Typen der Blutcoagulation vor. Zuerst soll die makroskopische und mikroskopische Erscheinungsweise der normalen Koagulation, sodann

¹⁾ Die Versuche wurden Ende Sommer 1901 im Biologischen Laboratorium zu Woods Holl, Mass. begonnen und diesen Sommer (1902) dort weitergeführt und im pathologischen Laboratorium der McGill University abgeschlossen.