

II.**Die Athyreosis,**

unter besonderer Berücksichtigung der dabei auftretenden Skelettveränderungen, sowie der differential-diagnostisch vornehmlich in Betracht kommenden Störungen des Knochenwachstums.¹⁾

Untersuchungen über Thyreoplasie, Chondrodystrophia foetalis und Osteogenesis imperfecta.

(Aus der pathologisch-anatomischen Anstalt der Universität Basel.)

Von

Theophil Dieterle,

früherem Assistenten des Kinderspitals und der patholog.-anat. Anstalt in Basel.

(Hierzu 5 Textfiguren und Tafeln II, III, IV.)

Einleitung.

Seit der Entdeckung der Tatsache, daß der Ausfall der Schilddrüsenfunktion bei jugendlichen Individuen zu schwerer Hemmung des Wachstums führt, wird eine Anzahl von Entwicklungsanomalien des intra- und extrauterinen Lebens einer mangelnden Tätigkeit der Schilddrüse zugeschrieben. Da nicht nur bei Kindern nach totaler Kropfxstirpation ein Stillstand der körperlichen und geistigen Entwicklung beobachtet wurde, sondern auch bei jungen Tieren durch Thyreoidektomie eine Art Zwergwuchs sich erzeugen ließ, der an das Bild des Kretinismus erinnerte, so hatte man allen Grund, diese Degenerationsform auf eine Insuffizienz der Schilddrüsenfunktion zurückzuführen. Die anatomische Ursache für die Hemmung des Wachstums fand Hofmeister bei seinen Tierexperimenten in gewissen Veränderungen des Knorpels, die er wegen ihrer Ähnlichkeit mit der Chondrodystrophia foetalis (E. Kaufmann) als Chondrodystrophia thyreopriva bezeichnete und geradezu mit jener identifizierte. Es lag dies um so näher, als bereits 40 Jahre früher Virchow, allerdings von ganz

¹⁾ I. Teil einer von der medizin. Fakultät zu Basel preisgekrönten Arbeit.

anderen Erwägungen ausgehend, einen typischen Fall von sog. foetaler Rachitis für Kretinismus erklärt hatte.

Mittlerweile kam aus England die Kenntnis des Myxoedems als einer thyreogenen Erkrankung und Kocher verschaffte durch seine Theorie des endemischen Kretinismus dem Gedanken Eingang, daß auch die Struma oft einen funktionslosen Zustand der Schilddrüse darstelle, was es teilweise erklärliech macht, warum oft etwas leichthin zur Annahme eines „funktionellen Schilddrüsenausfalls“ gegriffen wurde, auch dann, wenn sich anatomisch das Organ wenig oder gar nicht verändert zeigte. So treffen wir auch in der neuesten Literatur noch exquisite Beispiele von foetalen Skeletterkrankungen als „foetalen Kretinismus“ oder „foetales Myxoedem“ (Stöltzner) beschrieben und einzelne Beobachter stehen sogar, gestützt auf ihre Erfolge mit der Organtherapie nicht an, auch andere Wachstumsstörungen, wie echten Zwergwuchs, Infantilismus, Mongolismus, ja sogar echte Rachitis als eine Folge ungenügender Schilddrüsenfunktion aufzufassen, obgleich dabei niemals eine Veränderung der Thyreoidea konstatiert wurde.

Daneben wurden allerdings immer wieder Stimmen laut, welche auf die Unterschiede zwischen den einzelnen Wachstumsanomalien hinwiesen; ganz besonders machten E. Kaufmann (1892) und später unter seiner Leitung Schwendener (1898) auf die Unabhängigkeit der foetalen Skeletterkrankungen von der Schilddrüse aufmerksam; doch beweist das Studium der Literatur, daß diese Stimmen nicht in der wünschenswerten Weise durchgedrungen sind, indem sich gewisse Verwechslungen teils infolge älterer gewissermaßen durch ihr Alter geheiligter Theorien, teils wegen der immer noch nicht einheitlichen Nomenklatur und nicht zuletzt auch wegen der schluderigen Art, in welcher heutzutage viele die Arbeiten anderer zu studieren und zu citieren pflegen, bis in die neuesten Darstellungen dieses Gegenstandes erhalten haben.

Es scheint daher nicht überflüssig, an neuem Material eine vergleichende Untersuchung derjenigen Wachstumsanomalien vorzunehmen, die durch namhafte Forscher von mangelnder Schilddrüsenfunktion abhängig gemacht werden. Bei der immerhin möglichen Annahme einer rein funktionellen Störung müßte

natürlich das Hauptgewicht weniger auf die anatomische oder chemische Untersuchung der Schilddrüse, als auf den im Organismus auftretenden Gesamteffekt, vor allem auf die Veränderungen am Skelett zu legen sein, d. h. die Entscheidung der Frage nach dem Zusammenhang gewisser Entwicklungsstörungen mit gestörter Schilddrüsenfunktion ist Sache der vergleichenden Pathologie des Knochenwachstums.

Den ersten Schritt in dieser Richtung hat Langhans 1897 getan, indem er das Skelett eines Kindes, dem die Thyreoidea vollkommen fehlte, genau beschrieb und sowohl mit Chondrodystrophie als auch mit Kretinismus verglich. Auf diesem Wege weiterzugehen, verlangte offenbar die im Jahre 1904 von der medizinischen Fakultät in Basel auf Antrag von Herrn Prof. E. Kaufmann gestellte Preisaufgabe.

Den Anstoß zu den folgenden Untersuchungen gab ein im Basler Kinderspital von mir beobachteter und von Herrn Prof. Kaufmann sezierter Fall von kongenitalem Myxoedem.

Die klinische und anatomische Beschreibung desselben schien eine geeignete Grundlage zu vergleichenden Untersuchungen über die fraglichen Beziehungen der gestörten Schilddrüsenfunktion zu den früher als foetale Rachitis (resp. foetaler Kretinismus) beschriebenen foetalen Skeletanomalien und somit zur Lösung der gestellten Aufgabe abgeben zu können.

Auf Grund der gewonnenen Resultate versuchte ich sodann auch die eng damit zusammenhängende Lehre vom endemischen Kretinismus zu prüfen, um den gegenwärtigen Stand unseres tatsächlichen Wissens frei von theoretischen Spekulationen darzustellen. Dieser zweite, mehr auf klinischen Untersuchungen gegründete Teil soll an anderer Stelle¹⁾ erscheinen.

Die vorliegenden Untersuchungen werden sich im 1. Kapitel mit der Athyreosis, dem kongenitalen Myxoedem, beschäftigen. Im 2. Kapitel werden wir fötale Skeletterkrankungen und zwar A die Chondrodystrophia foetalis (Kaufmann) und B die Osteogenesis imperfecta (Vrolik) an der Hand neuen Materials mit den durch angeborenen Schilddrüsenmangel bedingten Veränderungen vergleichen.

¹⁾ Jahrbuch der Kinderheilkunde.

I. Kapitel.

Die Athyreosis (kongenitales Myxoedem).

Um ein reines Bild derjenigen Krankheit zu erhalten, welche die alleinige Folge fehlender Schilddrüsentätigkeit ist, muß vor allem in der Wahl der verwertbaren Fälle große Vorsicht angewandt werden. Für unsren Zweck kommen selbstverständlich nur Beobachtungen aus der Wachstumsperiode in Betracht und unter diesen wiederum nur die durch den anatomischen Nachweis des Schilddrüsenmangels sichergestellten Fälle. Nur in nebenschönen Punkten können die Ansichten derjenigen Autoren mitsprechen, welche sich auf den Palpationsbefund oder auf die Ergebnisse der Therapie stützen, und große Zurückhaltung ist bei der Beurteilung der Tierexperimente angezeigt, die auch hier nicht immer zur Klärung der Frage beigetragen haben. Bei einem solchen Vorgehen erfährt zwar die zu verwertende Literatur eine erstaunliche Reduktion, doch gewinnt m. E. die Grundlage unserer Untersuchung dabei an Festigkeit, was sie an Breite verliert.

Da leider bei dem anatomisch am gründlichsten untersuchten Fall von Langhans¹⁾ klinische Daten fehlen und umgekehrt für die ausgezeichneten klinischen Beobachtungen von Kassowitz²⁾ die anatomische Kontrolle mangelt, so läßt sich bei der Beschreibung des folgenden Falles von Athyreosis eine gewisse Ausführlichkeit wohl rechtfertigen, zumal es sich um den jüngsten, mit einiger Vollständigkeit beschriebenen Fall dieser Art handelt.

Ohne auf die wenig ersprießlichen Differenzen in der Namengebung einzugehen, will ich mich der hergebrachten Bezeichnungen in der Weise bedienen, daß ich unter Athyreosis immer nur die anatomische Abwesenheit von normalem Schilddrüsengewebe, unter Myxoedem dagegen die gesamten Folgen der Athyreosis, also das klinische Krankheitsbild, verstehe, ohne damit ausschließlich die ursprüngliche Vorstellung einer schleimigen Durchtränkung der Gewebe zu verbinden.

¹⁾ Langhans, Anat. Beiträge zur Kenntn. d. Kretinen. Dieses Archiv Bd. 149, 1897.

²⁾ Kassowitz, Infant. Myxoedem, Mongolismus und Mikromelie. Wien. med. Woch., 1902, Nr. 22—25.

A. Klinisches.

Krankengeschichte. Kind Frenzel Marie, geb. d. 25. 2. 1903 in Luzern, am 26. 6. 1903 in die Basler Kinderklinik aufgenommen. Beide Eltern sind körperlich und geistig normal, ohne Kropf. Ein Bruder ist wohlgebildet und intelligent, ein Schwesternchen soll in den ersten Lebensmonaten an Darmkatarrh gestorben sein. Patientin zeigte bei der Geburt



Fig. 1.

nach Aussage der Mutter keine Abnormität, Gewicht 4000 g. Vom ersten Tage an ausschließlich künstliche Ernährung mit Kuhmilch und Mehlpulpaaten, in den ersten Wochen fiel die hartnäckige Obstipation auf. Im 2. Monat Bindegautentzündung und schuppender Ausschlag an Kopf und Armen; im 3. Monat wurde wegen häufiger Krämpfe der Arzt zugezogen. Ihm fiel der hochgradige Meteorismus und die eigentlich harten, „ziegenkotähnlichen Stühle“ auf. Ölklystiere besserten kaum, seit 12 Tagen sollen die Krämpfe aufgehört haben und das Kind soll sich seither in

einem apathischen Zustande befinden, bei dem die Ernährung wegen der Schwierigkeit des Schluckens fast unmöglich ist.



Fig. 2.

Status beim Eintritt: Gewicht 3310. Temp. im Rectum $34,8^{\circ}$. Länge 50 cm. Den äußereren Habitus zeigen Textfig. 1 und 2. Haut kühl und trocken, am Abdomen papierdünne und gespannt, sonst überall in

großen Falten abhebbar, am Rücken und an den Armen schuppend. Paniculus adiposus scheint an den Extremitäten völlig zu fehlen; nur in beiden Supraclaviculargruben weiche subcutane Wülste bemerkbar. Augenlider wulstig, bleiben meist geschlossen, leichte Conjunctivitis. Haare borstig, trocken. Mund groß, Zunge breit und dick, drängt sich oft etwas zwischen den Lippen vor. Äußeres Ohr normal, Ohrknorpel von gewöhnlicher Konsistenz. Nasenwurzel erscheint etwas eingezogen, Hals teigig verdickt, Schilddrüse nicht palpabel. Thorax gut gewölbt, Umfang 36 cm, kein Rosenkranz. Musculi pectorales fest und massig, machen, wie auch die übrige Muskulatur, durch ihr plastisches Vortreten einen durchaus unkindlichen, fast athletenhaften Eindruck. Abdomen aufgetrieben, tympanisch. Umfang 41 cm, Nabel hernienartig vorspringend ohne reponiblen Inhalt, keine Bruchpfote fühlbar. Der Nabel liegt 25 cm über der Fußsohle, entspricht also ziemlich genau, wie bei Neugeborenen, dem Halbierungspunkt der gesamten Körperlänge. Das Becken erscheint im Verhältnis zu dem ballonartig aufgetriebenen Abdomen schmal; die äußeren Genitalien sind normal, der Anus springt wegen Mangel des paraanalalen Fettes und wegen der erheblichen Verdickung der Rektalschleimhaut kegelförmig vor, ohne jedoch einen eigentlichen Prolaps zu bilden. Die Extremitäten erscheinen etwas plump, Epiphysen nicht verdickt, Occiput hart, große Fontanelle weit offen mit harten Rändern.

Bei der Röntgenaufnahme der Extremitäten erweisen sich die Röhrenknochen schlank und ohne Verbiegungen. Die Epiphysenkerne der unteren Femurenden und der oberen Tibiaeepiphysen fehlen vollständig. Talus und Calcaneus haben ungefähr die Größe wie bei Neugeborenen. Die Diaphysen geben sehr intensiven Schatten und sind an den Enden scharf konturiert, was ganz besonders im Vergleich mit Röntgenbildern rachitiskranker Kinder auffällt.

An den inneren Organen ist nichts Abnormes nachweisbar, Atmung und Puls sind etwas verlangsamt, aber regelmäßig. Der Urin reagiert sauer, enthält weder Eiweiß noch Zucker.

27. 6. Temp. 33,8°. Kind liegt apathisch da, öffnet selten die Augen, fixiert nicht. Schlucken geht schlecht, Ernährung mit Milch und Schleim. Täglich 1 Thyreoideatablette à 0,05.

28. 6. Temp. 33,4°. Stuhl weicher.

29. 6. Temp. 34,8° morgens, 34,7° abends. Abdomen etwas kleiner. Pat. schluckt besser, Augen werden häufiger geöffnet, leises, heiseres Wimmern.

30. 6. Temp. 34,9° morgens, 34,2° abends. Extremitäten werden besser bewegt, Stühle dünn, Gewicht 3510.

2. 7. Temp. 34,0° morgens, 34,0° abends. Vorstellung in der Klinik durch Herrn Prof. Hagenbach-Burckhardt mit der Diagnose: kongenitales Myxoedem.

3. 7. Temp. 34,1° morgens, 34,0° abends. Trinkt schlechter, Stühle dünn, etwas blutig. Gewicht 3510.

4. 7. 34,0° morgens, 34,0° abends. Zunehmende Kachexie, Brechen von blutig-wässriger Flüssigkeit.

5. 7. Exitus letalis. Bei der Sektion wird das Fehlen der Schilddrüse konstatiert.

Die Symptome sind vollkommen typisch für das Krankheitsbild des sog. kongenitalen Myxoedems von Pineles¹⁾. Das Kind kam zur rechten Zeit und, abgesehen vom Schilddrüsendefekt, wohlentwickelt zur Welt. Die deutlichen Zeichen der Krankheit traten erst im dritten Monat auf: nur die hartnäckige Obstipation erregte schon früh die Besorgnis der Mutter. Dasselbe wird von Erdheim²⁾ berichtet, und bei dem Falle von Maresch³⁾ führte ein großer Rectumprolaps, der die Folge von jahrelanger Obstipation war, das Kind in ärztliche Behandlung.

Eine sehr regelmäßige Erscheinung ist auch die Herabsetzung der Temperatur als Ausdruck der von Magnus-Levy⁴⁾ nachgewiesenen Verlangsamung des Oxydationsprozesses; doch ist sie in unserem Falle gemäß der schweren Kachexie ganz besonders hochgradig. Wie rasch nach der Geburt die Temperaturerniedrigung eingetreten sei, ließ sich nicht eruieren; nach Magnus-Levy erreicht die Verminderung der Oxydation meist erst 2—3 Wochen nach Aussetzen der Schilddrüsenmedikation die frühere niedrige Stufe, eine Zeit, die auffallend übereinstimmt mit der, welche beim kongenitalen Myxoedem von der Geburt bis zum Ausbruch der schweren Symptome verstreicht. Interessant ist die Tatsache, daß die Temperatur durch den Reiz von Infektionen auch ohne spezifische Therapie mächtig gesteigert werden kann. So erreichte z. B. der berühmte „Pacha“ von Bourneville⁵⁾ bei Gelegenheit eines Erysipels Temperaturen von 39 und 40°. Mit der Verminderung des Verbrennungsprozesses hängt wohl auch das Fehlen der

¹⁾ Pineles, Über Thyreoaplasie. Wien. klin. Woch., 1902, Nr. 43.

²⁾ Erdheim, Beitrag z. Kenntnis der branchiogenen Organe. Wien. klin. Woch., 1901, Nr. 41.

³⁾ Maresch, Kongenitaler Defekt der Schilddrüse bei einem 11jährig. Mädchen usw. Zeitschrift f. Heilkunde, Bd. 19, 1898.

⁴⁾ Magnus-Levy, Über Myxoedem. Ztschr. f. klin. Med., Bd. 52.

⁵⁾ Bourneville et Brignon, De l'idiotie compliquée de cachexie pachydermique. Archives de neurologie, XII, 1886.

Schweißsekretion zusammen. Im ganzen zeichnete sich die Haut mehr durch Trockenheit und Faltigkeit aus, als durch myxoedematöse Verdickung; diese fand sich eigentlich nur in den Supraclaviculargruben. Das fast gänzliche Zurücktreten des subcutanen Fettgewebes gegenüber der kräftig entwickelten Muskulatur scheint mir die Hauptache für jene eigentümliche Muskelzeichnung zu sein, die auch Langhans (dieses Archiv 149, 1897) bei seinem 14monatigen „Kretinen“ besonders betonte und die in unserm Fall geradezu an Pseudohypertrophie erinnerte.

Mit der bedeutenden Schwellung der Schleimhäute des Verdauungs- und Respirationstraktus dürfte sowohl die Stuhlträgheit, als auch die Atmungsbehinderung und die den Kindern mit Myxoedem eigentümliche Stimme zusammenhängen.

In bezug auf die Funktionsstörung der Nieren, die von einzelnen Autoren angegeben wird, muß bemerkt werden, daß beim Menschen die reine Athyreosis, ob angeboren oder durch Strumectomy erworben, niemals Albuminurie erzeugt; wenn solche etwa bei ideopathicchem Myxoedem angetroffen wird, so ist sie also nicht die direkte Folge des Funktionsausfalls der Schilddrüse, sondern eine zufällige Komplikation.

Eine sehr schwere Schädigung dagegen erleidet das Blut und das Gefäßsystem. Außer einer bedeutenden, regelmäßig vorhandenen Verminderung der roten Blutkörperchen (de Quervain, Kassowitz u. a.) macht sich nicht selten eine gewisse Neigung zu Blutungen geltend, besonders im Darm, wie in unserem Falle; und v. Eiselsberg¹⁾ sah sogar bei jungen thyreoidektomierten Tieren typische Arteriosklerose entstehen. Auf den noch wenig aufgeklärten Zusammenhang der Schilddrüse mit der Blutbildung werden wir bei der Beschreibung des Knochenmarks zurückkommen.

Noch niemals ist Athyreosis ohne schwere psychische Störungen beobachtet worden; schon bei dem 4monatigen Kinde war eine hochgradige Apathie unverkennbar. Es ist leicht begreiflich, daß eine so schwere Herabsetzung der

¹⁾ v. Eiselsberg, Über vegetative Störungen im Wachstum bei Tieren nach frühzeitiger Schilddrüsenexstirpation. Langenbecks Archiv, 1894, 49. Band.

gesamten Lebensenergie des Organismus sich auch am Zentralnervensystem manifestieren muß, und zwar ist bei jugendlichen Individuen das hervorragendste psychische Symptom das Ausbleiben der Sprache; es wird in allen sicheren Fällen von Athyreosis angegeben. Allerdings ist ja die Entscheidung, ob nur Sprachmangel oder auch Taubstummheit vorgelegen habe, bei der Durchsicht der Literatur nicht immer leicht; nach der Darstellung von Kassowitz¹⁾ und nach einigen eigenen Erfahrungen bei älteren Kindern mit Myxoedem scheint es sich einfach um Entwicklungshemmung der Sprache bei gutem Hörvermögen zu handeln. Taubstummheit kann daher, wie ich beim endemischen Kretinismus noch genauer begründen werde, nicht als eine Folge der mangelnden Schilddrüsentätigkeit angesehen werden.²⁾

Ziemlich inkonstant scheint das Vorkommen von Tetanie zu sein. Im vorliegenden Falle könnte es sich der Anamnese nach wohl um solche gehandelt haben, allein im Spital haben wir keine Anfälle gesehen, was um so bedauerlicher ist, als in neuerer Zeit gerade die Frage nach der Tetanie bei angeborener Athyreosis in den Vordergrund gerückt ist. Durch das Vorhandensein der Epithelkörperchen soll nämlich die Tetanie verhindert werden können und da nun diese Gebilde, wie wir später sehen werden, bei kongenitalem Myxoedem regelmäßig angetroffen werden, so wäre es wichtig, zu wissen, ob jene von der Mutter als „Gichter“ und vom Hausarzt als „Konvulsionen“ bezeichneten Anfälle vor Eintritt des kachektischen Stadiums wirkliche Tetanie gewesen seien. Nachträglich ist die Entscheidung natürlich unmöglich, doch halte ich es auf Grund folgender seither gemachter Beobachtung für sehr wahrscheinlich:

Bei einem 1½ jährigen Mädchen mit ausgesprochenen Zeichen des Myxoedems (Skelett auf der Stufe eines höchstens 4 monatigen Kindes) trat anlässlich der Röntgenuntersuchung als unwillkommene Störung ein Anfall von Tetanie mit Steifigkeit der Extremitäten und hochgradiger Cyanose auf. Nach Aussage der sorglos zusehenden Mutter kamen solche

¹⁾ Kassowitz, a. a. O. 1902. Vgl. auch Diskussion zu seinem Vortrag im Verein für Psych. u. Neurologie in Wien. Wien. klin. Woch., Nr. 27, 1902.

²⁾ Diese Arbeit wird im Jahrb. f. Kinderhkd. erscheinen.

Anfälle seit den ersten Lebenswochen oft mehrmals täglich vor. Gegenüber der Tetanie, wie wir sie bei Rachitis häufig sahen, bestand der Unterschied, daß kein eigentlicher Laryngospasmus vorkam, daß das Chvosteksche und Troussausche Phänomen nicht auslösbar waren und daß die Hände im Anfall gewöhnlich zur Faust geballt wurden. Wenige Wochen nach Beginn der Schilddrüsenmedikation verschwanden die Anfälle vollkommen und das Kind entwickelte sich ordentlich.

Obgleich nun gerade in diesem Falle der Nachweis der Existenz von Epithelkörperchen nicht erbracht werden kann, so ist ihre Anwesenheit nach dem, was man jetzt über ihr Verhalten bei der Thyreoaplasie weiß, ziemlich sicher anzunehmen, und es läßt diese Beobachtung den Zusammenhang zwischen Tetanie und Epithelkörperchen recht zweifelhaft erscheinen; jedenfalls steht für den Menschen der Beweis noch gänzlich aus, und es fehlt somit für solche Theorien, wie sie Lundborg¹⁾ jüngst vorgebracht hat, jegliche wissenschaftliche Begründung.

Die Lebensdauer ist bei Athyreosis sehr beschränkt; das älteste Individuum, das bis jetzt ohne Schilddrüse gefunden wurde, war 36 Jahre alt²⁾. Die von Bernard³⁾ und neuerdings wieder von Bayon beschriebene Barbara Pöhl starb im 31. Jahre, der „Pacha de Bicêtre“ im 24. Dabei ist in diesen Fällen wegen fehlender histologischer Untersuchung die kongenitale Natur und die Vollständigkeit des Schilddrüsendefektes nicht einmal erwiesen. Unter den ganz einwandsfrei untersuchten Fällen ist das von Maresch (a. a. O.) beschriebene Mädchen von 11 Jahren das älteste, dann folgt ein 6jähriges von Muratow⁴⁾, ein 2jähriges von Peucker⁵⁾, ein 15monatisches von Erdheim (Fall 1) und ein 14monatisches von Kocher-Langhans. Unter einem Jahr starben 1 Fall von Aschoff⁶⁾, 2 Fälle von Erdheim⁷⁾ und der vorliegende. Mithin ist die

¹⁾ Lundborg, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., 27. Bd., 1904.

²⁾ Bourneville, Fin de l'histoire d'un idiot myxoedémateux. Archives de neurologie, 1903.

³⁾ Bernard, Die Kretine Pöhl. Inaug.-Diss. Würzburg 1892.

⁴⁾ Muratow, Zur Path. d. Myxoedems. Neurol. Ctrbl. XVIII, S. 930, 1898.

⁵⁾ Peucker, Zeitschr. f. Heilk. 20. Bd. 1899.

⁶⁾ Aschoff, Deutsche med. Wochenschr. V. B. Nr. 33. 1899.

⁷⁾ Erdheim, Über Schilddrüsenaplasie. Zieglers Beitr. Bd. 35, II. Heft. 1904.

Prognose betreffs der Lebensdauer bei kongenitalem Myxoedem recht ungünstig, die Mehrzahl dieser Kinder geht in den ersten Lebensjahren zugrunde, selten wird das dritte oder gar das vierte Decennium erreicht. Auch die Erfolge der Organtherapie sind bei gänzlicher Athyreosis bei weitem nicht so glänzend, wie beim sog. infantilen Myxoedem, das nach Pineles auf geringen Graden von Insuffizienz der Schilddrüse beruhen soll. Es ist auch wohl verständlich, daß tierische Präparate ein so wichtiges Organ wie die Thymoidea niemals völlig ersetzen können, macht man doch auch bei Tierexperimenten häufig die Erfahrung, daß thyreoidektomierte Tiere durch Tabletten nicht am Leben erhalten werden können.

Die geographische Verbreitung der Athyreosis scheint eine ziemlich gleichmäßige zu sein; die obduzierten Fälle verteilen sich nach der mir zugänglichen Literatur auf die einzelnen Länder wie folgt: 5 Fälle in England, 7 in Frankreich, 4 in Deutschland, 2 in der Schweiz und 1 in Rußland (?). Natürlich ist damit ein genaues Bild von der Verbreitung der Athyreosis nicht gegeben, aber es wird doch klar, daß die Affektion nicht, wie etwa der endemische Kretinismus, an bestimmte Bezirke der Erdoberfläche gebunden ist und jedenfalls mit der Verbreitung des Kropfes nichts zu tun hat. Es ist mir auch nicht bekannt, daß das Leiden je bei Geschwistern beobachtet worden wäre. Auffallend und unerklärlich ist noch die Tatsache, daß Mädchen 3- bis 4mal häufiger davon betroffen werden als Knaben.

B. Anatomisches.

1. Sektionsbericht mit Ausnahme der Halsorgane und des Skelettes. (Obduzent: Herr Prof. E. Kaufmann.) Weibliche Kindesleiche von 50 cm Länge. Haut trocken, dünn, läßt sich am Rücken in 3 cm hohen Falten abheben; Fettpolster fehlt an der Brust und am Bauch vollkommen. Kein Oedem der Haut. Muskulatur auffallend blaß. In den Supraclaviculargruben rötliches, weiches, feuchtes Gewebe. Zwerchfellstand beiderseits 5. Rippe. Lungen sehr voluminos, bedecken den Herzbentel vollkommen. Pleurahöhle ohne abnormalen Inhalt. Herz von entsprechender Größe, Gewicht 17 g. Basis 3,4 cm breit, Basis bis Spitze 3,4 cm. Klappen zart, normal. Herzmuskel blaß grauröthlich, etwas trübe. Umfang des Anfangsteils der Aorta 2,4 cm.

Linke Lunge auf Druck knisternd, von rötlicher Farbe, rechte Lunge in allen Lappen von ähnlicher Beschaffenheit. In den Bronchien etwas

trübe, gelbliche, mit Blasen vermischt, schleimige Flüssigkeit. Im Bauch drängen sich die stark aufgetriebenen Dünndarmschlingen vor. Der Wurmfortsatz ist frei beweglich, 6,5 cm lang. Die Milz ist klein, 4,7:2,8:1,0 cm; Gewicht 7 g; auf dem Schnitt von bräunlichroter Farbe, ziemlich glatt, Follikel eben sichtbar; es entleeren sich nur wenige Bluttropfen von der Schnittfläche. Im Dünndarm trüb grauroter, schmutziger Inhalt, im Dickdarm ähnliche Massen. Die Schleimhaut des Jejunums ist sehr blaß, die Peyerischen Haufen klein und flach. Dünndarmlänge bis zum Übergang ins Duodenum 230 cm. Dickdarmschleimhaut blaß, glatt, einzelne Follikel vergrößert, gelblich, nach unten zu dichter gruppiert, hellgrau. Schleimhaut im ganzen grau und gewulstet. Länge des Dickdarms 55 cm. Magenschleimhaut postmortal angedaut. Aus der Papille entleert sich hellgrüne Galle. Pankreas o. B. Leber: Gewicht 87 g, Breite 11 cm, r. L. in vertikaler Richtung 7 cm. Schnittfläche bräunlichrot, mäßiger Blutreichtum. Nieren: Gewicht 28 g, gewöhnliches Aussehen, Kapsel gut abziehbar, Oberfläche mit feinen, injizierten Venensternen. Zeichnung auf dem Schnitt deutlich, Mark und Rinde blaß, letztere kaum 2 mm breit; geringe Fettkapsel. Ureteren normal. Nebennieren o. B. Uterus 3,3 cm lang, Fundus 1 cm breit. Ovarien 2 cm lang, 4 mm breit. Das Gehirn wiegt 438 g, ist ziemlich blutreich, sonst ohne Besonderheiten; die Hypophysis ist von normaler Größe und Beschaffenheit.

2. Beschreibung der Halsorgane. An der Leiche erscheinen der Hals und die Supraclavicularwülste bedeutend weniger verdickt als am Lebenden. Die Wülste bestehen aus einem rötlichen, feuchten, mit feinen Fettläppchen durchsetzten Gewebe. Die Gegend unter dem Kehlkopf ist eingesunken. Nach Durchtrennung der Musculi sternohyoidei und sternothyreoidei liegt die Trachea in auffallender Weise frei, von der Schilddrüse ist nichts zu sehen. Beiderseits zieht sich der Luftröhre entlang ein schmaler Streifen von feinlappigem Fettgewebe, wie es sich gewöhnlich zwischen Trachea und seitlichen Schilddrüsenlappen findet. In der Höhe des 11. Trachealringes liegt fast genau in der Mittellinie ein stecknadelkopfgroßes, lymphdrüsähnliches Knötchen der Vorderfläche der Trachea an, umgeben von feuchtem, rötlichem Fettgewebe. Hier endigt von unten aufsteigend das schmale, mittlere Horn der gering entwickelten Thymus. An dem frischen, in Zusammenhang herausgenommenen Halspräparat lassen sich folgende Maße feststellen:

größte Breite der Zunge 3,5 cm
" Dicke " 2,0 "

Länge von der Spitze bis zum For. coecum . . . 4,8 cm
 Durchmesser der Trachea 1,0 „
 Distanz vom Aditus laryngis bis zur Bifurcation 4,5 „

Zum Zwecke der weiteren Untersuchung wurde das Präparat in Formol fixiert, nachher an der Basis des Zungenbeins quer durchgeschnitten, die beiden Hälften in Celloidin eingebettet und in Serienschnitte zerlegt. Die Durchsuchung derselben nach Schilddrüsengewebe gab ein vollständig negatives Resultat. Dabei ist zu bemerken, daß nicht nur an normaler Stelle und da, wo nach Streckeisen¹⁾ accessoriale Schilddrüsen vorzukommen pflegen, jegliche Spur von solchen fehlte, sondern daß auch nirgends Narbengewebe anzutreffen war, das etwa auf eine Atrophie oder Schrumpfung einer in früherer Entwicklungsperiode einmal vorhandenen Drüse hingedeutet hätte. — Der Gedanke, daß eine Entwicklungsanomalie im Sinne einer eigentlichen Agenesie des Organes vorliegen könnte, mußte zunächst die Aufmerksamkeit auf das Verhalten der Gefäße lenken. Zwar unterliegt, wie aus den Untersuchungen von Streckeisen hervorgeht, die Gefäßverteilung auch bei gut ausgebildeten Schilddrüsen vielfachen Variationen, doch zeigen wenigstens die vier Hauptarterien in bezug auf Ursprung und Verlauf wohl soviel Konstanz, daß eventuelle größere Abweichungen im Einzelfalle zu gewissen Schlüssen berechtigen. Die allerdings etwas komplizierte Rekonstruktion der Gefäße aus einer lückenlosen Schnittserie ergab nun folgendes: Im ganzen Verlauf der rechten Carotis communis findet sich keine Gefäßabzweigung; erst etwa 2 mm oberhalb der Teilungsstelle entspringt aus der Carotis externa eine ganz feine Arterie, steigt dann nach oben und wendet sich direkt gegen die Mittellinie, um sich auf der Vorderfläche des Schildknorpels zu verteilen. Dasselbe Verhalten findet sich rechts. Das Gefäß entspringt also genau an der Stelle, wo in der Regel die Arteria thyreoidea superior aus der Carotis externa abzweigt. Aus seinem geringen Kaliber und aus dem Verlauf ist aber leicht ersichtlich, daß es sich nicht um jene, sondern nur um die Art. laryngea superior handeln kann, die

¹⁾ Streckeisen, A., Beiträge zur Morphologie der Schilddrüse. Dieses Archiv Bd. 103, 1886.

normalerweise den ersten Ast der Art. thyreoidea superior bildet und in diesem Falle wegen Abwesenheit der letzteren selbständig aus der Carotis externa entspringt. Etwa 4 mm höher oben gehen zwei starke Gefäße von der Carotis ext. ab, und zwar entspricht das erste, nach innen oben verlaufende, der Art. lingualis, das zweite, mehr nach vorn ziehende der Art. maxillaris externa. Es wird also beiderseits in dem untersuchten Carotisgebiet eine Arterie zu wenig gefunden, zweifellos sind es die oberen Schilddrüsenarterien, die wir vermissen. Diese Erscheinung erinnert an die Beobachtungen bei Aplasie der Nieren und dürfte mit einer Rechtfertigung sein für die neuerdings von einzelnen Autoren gebrauchte Bezeichnung der „Thyreoaplasie“, denn sie beweist, daß die Schilddrüse als Organ niemals ausgebildet war.

Mit etwas weniger Bestimmtheit müssen wir uns über das Fehlen der unteren Schilddrüsenarterien äußern, denn die Orientierung auf den Schnitten in der Gegend des Truncus thyreocervicalis bot bedeutend mehr Schwierigkeiten. Immerhin konnte auf keiner Seite ein Gefäß entdeckt werden, das an Größe auch nur annähernd einer Art. thyreoidea entsprochen hätte. Ein winziges Gefäßchen, das aus dem Truncus thyreocervic. zu kommen schien, mündete im Hilus des Epithelkörperchens IV. Übrigens ist die Abwesenheit der oberen Schilddrüsenarterien für unsere Auffassung von größerer Beweiskraft als das Fehlen der unteren, weil letztere nicht so konstant vorhanden sind, wie die ersteren; so vermißte Streckeisen bei 56 gut entwickelten Schilddrüsen 4 mal eine Art. thyr. inf., während die oberen regelmäßig vorhanden waren.

Entlang der Trachea und besonders an Stelle der fehlenden Schilddrüse findet ein aus Läppchen zusammengesetztes Gewebe, dessen Zellen ziemlich groß und oft epithelähnlich aussehen, stellenweise aber durch Vacuolenbildung im Protoplasma deutliche Übergänge in Fettzellen erkennen lassen. Im Gegensatz zu dem Fettgewebe, das sich bei normalen Halspräparaten in der Nachbarschaft der Trachea findet, herrscht hier bei der Thyreoaplasie der embryonale Charakter der Zellen in auffallender Weise durchaus vor. In dieses Gewebe sind die Epithelkörperchen eingebettet. Diese Gebilde

wurden schon 1880 von Sandström als „Glandulae parathyreoideae“ beschrieben,¹⁾ erregten aber erst allgemeineres Interesse, als Gley auf Grund von Tierexperimenten dieselben als embryonale Schilddrüsenkeime bezeichnete und ihnen die Fähigkeit zuschrieb, für die Schilddrüse vikariierend zu funktionieren. Seither hat sich eine ansehnliche Literatur über die Glandulae parath. angesammelt, und es wurden eine Menge Namen für sie in Vorschlag gebracht, unter denen die Kohnsche Bezeichnung „Epithelkörperchen“ mit Recht am gebräuchlichsten geworden ist. In Anlehnung an die ausgezeichnete neuere Darstellung von Erdheim²⁾ will ich mich der Abkürzung „Epk.“ bedienen.

Die Frage nach dem genetischen Zusammenhang der Thyreoidea und der Epithelkörperchen verdankt dem Gedanken von Maresch,³⁾ bei Fällen von Thyreoplasmie die Epk zu untersuchen, einen bedeutenden Fortschritt. Trotz gänzlicher Abwesenheit der Schilddrüse fand Maresch in seinem Falle die Epithelkörperchen vor, dasselbe konnte bald darauf Peucker⁴⁾ in einem zweiten Falle und Erdheim⁵⁾ an 3 weiteren Fällen konstatieren. Da Erdheim in vollständigen Serien sehr exakt untersuchte, so sind seine Resultate durchaus einwandfrei, besonders auch in bezug auf die Topographie der Epk., und es kann daher der Gang seiner Untersuchung für alle weiteren Fälle als vorbildlich gelten. Die Durchsicht unserer Serien bestätigt im wesentlichen seine Angaben.

Es findet sich nämlich rechts in der Höhe des dritten Trachealringes in der h. T.E.⁶⁾ 2 mm außerhalb der r. T.E. ein nierenförmiges, mit bindegewebiger Kapsel umgebenes Knötchen, im Fettgewebe eingelagert, von der Größe von 1,9:1,2:1,1 mm. Ein ähnliches, mehr kugelig gestaltetes Gebilde liegt links in der Höhe des zweiten Trachealrings in der l. T.E. 1 mm

¹⁾ Nicht zu verwechseln mit den „Glandulae accessoriae“ von Streckeisen, welche aus echtem Schilddrüsengewebe bestehen.

²⁾ Erdheim, a. a. O. 1904.

³⁾ Maresch, a. a. O. 1898.

⁴⁾ Peucker, a. a. O. 1899.

⁵⁾ Erdheim a. a. O. 1904.

⁶⁾ T.E. = Tangentialebenen, welche man sich vorn, hinten, rechts und links an der Trachea gezogen denkt (vgl. Erdheim, a. a. O. 1904).

hinter der h. T.E. und mißt 1,2:1,0:1,5 mm¹⁾. Diese beiden Epithelkörperchen bezeichnen wir als rechtes und linkes Epk. IV, weil sie, wie aus ihrer Lage ersichtlich ist, aus der 4. Kiementasche abstammen, deren Derivate bekanntlich im Lauf der Entwicklung höher oben liegen bleiben als die der 3. Kiementasche. In der Höhe des elften und zwölften Trachealringes treffen wir 4 mm vor der v. T.E. und 2 mm medianwärts von der r. T.E. ein weiteres, etwas größeres Epk., das 2,6:2,0:1,0 mm mißt. Dieses ist offenbar mit der Thymus aus der 3. Kiementasche entstanden und nach unten gewandert, und wird als r. Epk. III bezeichnet. Ein entsprechendes linkes Epk. III, kann nicht aufgefunden werden, dagegen liegt nahe dem r. Epk. III ein ganz kleines accessorisches Epk. Mehrere andere im peritrachealen Gewebe vorkommende Zellenanhäufungen erweisen sich bei genauem Studium als kleine Lymphknötchen; übereinstimmend epithelialen Charakter zeigen dagegen die beiden oberen, das untere, und das accessorische Epk. Sie sind von einer Bindegewebeskapsel umgeben, von der aus reichliche Septa das Konglomerat von Epithelzellen in größere und kleinere Felder teilen. Besonders deutlich wird der gefelderte Bau bei Färbung nach van Gieson. In den Septen verlaufen kleine Gefäße, die meist an einer hilusartigen Einbuchtung an der medialen oder vorderen Seite der Epk. eindringen; auch die Kapsel enthält Gefäße und sendet solche mit den Septen an mehreren Stellen ins Innere des Körperchens. Im Zentrum des Epk. III fällt ein besonders reichlich entwickeltes Kapillarnetz auf, während im l. Epk. IV ein stark erweitertes Gefäß zu sehen ist. Bei allen 3 Epk. ist das Zentrum dichter von Bindegewebsmaschen durchzogen (Typus II nach Kohn), als die Randpartie, welche eine mehr zusammenhängende Zellmasse darstellt (Typus I) und also mehr embryonalen Charakter²⁾ zeigt, ein Verhalten, das auch bei normalen Neugeborenen häufig gefunden wird. Die einzelnen Epithelzellen sind polyedrisch, durch scharfe, rote

¹⁾ Diese Maße haben nur relativen Wert, weil das Präparat bei der monatlang dauernden Celloidineinbettung etwas geschrumpft ist.

²⁾ Vgl. Schreiber, Beiträge zur Kenntnis der Entwicklung und des Baues der Glandulae parathyreoidae des Menschen. Inaug.-Diss. Königsberg 1898.

Linien (bei Eosinhämalaunfärbung) getrennt, und der dunkelblau tingierte, große runde Kern hebt sich deutlich vom durchsichtigen Protoplasma ab. Die an die Septen angrenzenden Epithelzellen sind regelmäßiger angeordnet und zeigen schönere Kernfärbung, als die übrigen. Es besteht nicht die geringste Ähnlichkeit mit den Epithelien der Schilddrüse, vielmehr läßt sich eine vollkommene Übereinstimmung erkennen mit den Zellen normaler Epithelkörperchen, wie sie in neuerer Zeit von Kürsteiner,¹⁾ Erdheim Petersen²⁾ u. A. ausgebildet worden sind.

Der histologische Bau und die Größe der Epithelkörperchen entsprechen in unserem Falle durchaus der Norm und es liegt kein Grund zu der Annahme vieler Autoren vor, daß die Epithelkörperchen bei mangelnder Schilddrüsenfunktion vikariierend eintreten. Alle bisher in dieser Richtung untersuchten Fälle von Athyreosis bilden eher einen Beweis gegen jene von Gley aufgestellte und von Kishi³⁾ durch erneute Tierversuche wieder verteidigte Hypothese, weil niemals eine Hypertrophie der Epithelkörperchen oder eine Umwandlung in Schilddrüsengewebe stattgefunden hat; selbst die große Zahl von Epithelkörperchen in einer Beobachtung von Erdheim (a. a. O.) kann nicht im Sinne einer kompensatorischen Vermehrung gedeutet werden, weil im vorliegenden Fall die Zahl eher zu klein war und man hieraus nur schließen kann, daß auch bei Thyreoaplasie die Menge der Epithelkörperchen ebenso großen zufälligen Schwankungen unterliege, wie bei ausgebildeter Schilddrüse. Sicher ist somit für den Menschen zurzeit nur, daß sich die Epithelkörperchen unabhängig von der Thyreoidea entwickeln und daß sie weder in Schilddrüsengewebe übergehen, noch irgend eine Folgeerscheinung der Thyreoaplasie verhindern können.

Beiläufig wäre noch zu bemerken, daß auch die von Stieda⁴⁾ früher aus der 4. Kiementasche abgeleiteten Noduli carotici an normaler Stelle

¹⁾ Kürsteiner, Die Epithelkörperchen des Menschen in ihrer Beziehung zur Thyreoidea und Thymus. Anat. Hefte von Merkel u. Bonnet. 1898.

²⁾ a. a. O. 1904.

³⁾ Kishi, dieses Archiv Bd. 176, H. 2. 1904.

⁴⁾ Stieda, Untersuchungen über die Entwicklung der Gland. thymus. Gland. thy. und Gland. carot. Leipzig 1881.

liegen; sie zeigen in ihrem histologischen Bau genau das Aussehen, wie es z. B. von Marchand¹⁾ für die Carotidendrüsen der Neugeborenen beschrieben wird, gleichen also in keiner Weise den Epithelkörperchen.

Ferner verdienen die sogen. Thymusläppchen Beachtung, weil Erdheim in einem Falle von Thyreoplastie das beim Menschen sehr seltene Thymusmetamer IV vorgefunden hat. In unsren Präparaten findet sich bei keinem Epk. Thymusgewebe in der Nachbarschaft, auch bei Epk. III, das ja meistens mit der Thymus in Verbindung steht, finden sich nur einige kleine Häufchen adenoiden Gewebes, das wegen Abwesenheit von Hassalschen Körperchen nicht sicher als Thymus erkannt werden kann. Also auch das Auftreten von Thymusläppchen bei fehlender Schilddrüse ist inkonstant.

Größere Bedeutung kommt zweifellos den Cysten zu, die ziemlich symmetrisch oberhalb des rechten und linken Epk. IV liegen. Links besteht nämlich in der Höhe des ersten Trachealringes 2 mm vor der Carotis communis ein Komplex dünnwandiger kommunizierender Cysten mit homogenem, schwach färbbarem Inhalt. Durchmesser der Hohlräume 0,5 bis 1,5 mm. Das untere Ende des Cystenkomplexes reicht in die Höhe des l. Epk. IV herab und ist noch auf 8 Schnitten neben diesem verfolgbar, ohne daß irgend ein Zusammenhang besteht. Beide Gebilde sind da, wo sie einander am nächsten liegen, noch durch eine 1,2 mm breite Lage von Fett und Bindegewebe getrennt. Die Wand der Cysten ist mit platten, epithelialen Zellen ausgekleidet. Von oben und von der Seite münden kleine tubulöse, mit Zylinderepithel und deutlicher Membrana propria ausgestattete Drüschen in die Cysten ein. Letztere liegen auf den obersten Schnitten getrennt, rücken aber nach unten zu dichter zusammen, um schließlich zu einem gemeinsamen, vielbuchtigen Hohlräum zusammen zu fließen.

Ahnlich sind die Verhältnisse rechts: die Cysten liegen in der Höhe des zweiten Trachealringes 1 mm vor der Carotis, reichen aber nicht ganz bis zum Epk. IV herab, sondern endigen 0,8 mm oberhalb; die folgenden Schnitte zeigen bis zum Erscheinen des r. Epk. IV nur Fett und Bindegewebe an der entsprechenden Stelle. Der Cystenkomplex hat wie links drüsige

¹⁾ Marchand, Internat. Beiträge, Festschrift f. Virchow, 1891, V., Fig. 9.

Anhängsel und ist von einer bindegewebigen, dünnen Kapsel umgeben. In der Nähe des Epk. III sind keine Cysten aufzufinden, auch im übrigen von der Zungenwurzel bis zur Bifurkation durchsuchten Gebiete kommt nichts Ähnliches vor.

Bei der Präparation normaler Halsorgane kleiner Kinder gelang es mir nicht, solche Cysten zu entdecken, wohl aber sind solche bereits in einigen Fällen von Athyreosis beschrieben worden, was natürlich unsere Aufmerksamkeit besonders erregen muß. Zunächst kann ja der histologische Bau der Geblide mit ihren Drüsenanhängen wohl keinen Zweifel darüber aufkommen lassen, daß es sich um Derivate des Entoderms handelt, und zwar spricht die symmetrische Lage in der Nachbarschaft der Epithelkörperchen IV entschieden für die Entstehung aus der 4. Kiementasche. Nun ist bekannt, daß neben jedem Epk. (sogar neben accessorischen) aus dem unverbrauchten Rest der Kiementasche eine Cyste sich bilden kann. Kürsteiner¹⁾ fand solche in den ersten embryonalen Stadien sogar ungemein häufig, sah sie aber im Lauf der Entwicklung sich zurückbilden, so daß sie nach der Geburt nur noch selten anzutreffen waren. Hauptsächlich kommen sie an den untern Epk. vor und zwar am aboralen Pol oder in einer Art Hilus gelegen, was dazu führte, sie als rudimentäre Ausführungsgänge zu deuten. Ich konnte nun ebenfalls bei Neugeborenen solche Cysten an den Epk. finden, überzeugte mich jedoch, daß sie von denen bei Athyreosis gänzlich verschieden sind, denn sie liegen den Epk. viel enger an, sind bedeutend kleiner, einkammerig und mit hohem Zylinderepithel ausgekleidet. Mithin entsprechen die fraglichen Cysten bei Athyreosis nicht einfach jenen Resten der zu Epk. IV gehörigen Bucht der 4. Kiementasche, sondern müssen gemäß ihrer selbständigen Entstehung aus jener besonderen hinteren Bucht der 4. Kiementasche abgeleitet werden, welche unter normalen Verhältnissen die laterale Schilddrüsenanlage bildet.²⁾ Da wir offenbar bei Thyreoplasie eine cystische Umwandlung der lateralen Schilddrüsenanlage vor uns haben, so erhebt sich von selbst die Frage, ob in diesem Verhalten vielleicht eine

¹⁾ Kürsteiner, a. a. O. 1898.

²⁾ Vgl. das Schema von Groschuff bei Erdheim, a. a. O. 1901.

Erklärung für die Aplasie der Schilddrüse zu erblicken sei. Der Gedanke an einen solchen Zusammenhang wird noch verstärkt durch die interessanten Untersuchungen von Erdheim (a. a. O. 1904) an zwei Fällen von halbseitiger Thyreoaplasie. In beiden Fällen waren nämlich auf der Seite der Aplasie die Cysten vorhanden, während sie auf der gesunden Seite fehlten. Bei totaler Aplasie sind sie bis jetzt gesehen worden von Maresch, Pnecker, Aschoff¹⁾ und Erdheim (Fall 1 und 3); vermißt wurden sie bisher nur im Fall 2 von Erdheim. Die Tatsache, daß bei 7 genau untersuchten Fällen 6 mal an Stelle der lateralen Schilddrüsenanlagen Cysten gefunden wurden, die an normalen Halsorganen nie beschrieben worden sind, verdient jedenfalls eine besondere Aufmerksamkeit; vorläufig läßt sich erst sagen, daß zwischen Aplasie der Schilddrüse und cystischer Umwandlung der lateralen Schilddrüsenanlage (des sog. postbranchialen Körpers) ein enger Zusammenhang existiert; welche von beiden Erscheinungen die primäre ist, bleibt zurzeit fraglich, zumal über den Anteil der lateralen Schilddrüsenanlage am Aufbau der Schilddrüse beim Menschen noch keine sicheren Kenntnisse gewonnen wurden.

Wenden wir uns der Untersuchung der medialen Schilddrüsenanlage zu, so finden wir im Zungengrund ausgehend vom Foramen coecum einen kleinen, epithelialen Tumor, der sich etwa 2 mm weit nach hinten in die Muskulatur der Zunge erstreckt; er ist 1 mm breit, 0,5 mm hoch. Die Epithelien liegen stellenweise in konzentrischen Haufen mit zentralem Zerfall; Hornfärbung nach der Methode von Ernst fällt negativ aus. Der Tumor ist scharf abgegrenzt und steht nach hinten mit zahlreichen Schleimdrüsen in Verbindung, die in ihn einmünden; er enthält jedoch kein Lumen, wie beim normalen Kontrollpräparat der etwa gleich große Ductus lingualis. Im einzelnen erinnert das Bild so sehr an die Textfigur 6 bei Erdheim,²⁾ daß der Hinweis auf jene treffliche Darstellung eine weitere Beschreibung überflüssig macht. Von den kavernösen Räumen und den Cysten mit Flimmerzellen usw., wie sie in einigen Fällen Erdheim sah, konnte ich in meinen Prä-

¹⁾ Aschoff, a. a. O. 1899.

²⁾ Vgl. Meixner, D. Zeitschr. f. Chir. 78, 1905.

paraten nichts finden. Da größere Zungengrundtumoren bei Thyreoaplasie von Aschoff und Erdheim beschrieben sind, während im vorliegenden Fall nur eine kleine Andeutung davon vorhanden ist, so gilt, wie für die seitlichen, auch für die mediale Schilddrüsenanlage, daß Cysten- und Tumorbildungen¹⁾ auffallend häufig neben Aplasie der Thyreoidea vorkommen, keineswegs aber konstant sind.

Kurz zusammengefaßt wäre also das Resultat der histologischen Untersuchung der Halsorgane: Totaler Mangel von Schilddrüsengewebe beruhend auf kongenitaler Defektbildung; Vorhandensein der Epithelkörperchen, Cystenbildung an Stelle der lateralen Schilddrüsenanlagen, kleiner, epithelialer tumorartiger Komplex im Zungengrund.

Für die folgende Untersuchung ist vor allem der hiermit gelieferte Nachweis von Bedeutung, daß der Schilddrüsedefekt kongenital ist, und daß also das Kind schon in der frühesten Foetalzeit die eigene Schilddrüse entbehrte.

3. Beschreibung des Skelettes. Es ist zwar hinreichend bekannt, daß die Athyreosis zu schweren Störungen des Knochenwachstums führt; doch scheinen noch sehr widersprechende Meinungen über die Art der Wachstumsanomalie zu herrschen, zumeist darüber, ob das Längenwachstum in höherem Grade gestört sei als das Dickenwachstum der Knochen. Eine Entscheidung dieser Frage kann selbstverständlich nur durch genaue Messungen herbeigeführt werden und zwar scheint es von Wichtigkeit, nicht nur das Skelett von gleichalten, sondern in erster Linie auch von gleichgroßen normalen Kindern zur Vergleichung heranzuziehen.

Da das ausgetragene Kind Frenzel im Alter von 4 Monaten nur 50 cm lang war, so ist ohne weiteres klar, daß das Längenwachstum um etwa 8 bis 10 cm im Rückstand gebieben ist,²⁾ während über die Größe der Verzögerung im Dickenwachstum erst eine genaue Messung der Knochen Aufschluß geben kann. Ich will daher sowohl bei der makroskopischen, als auch bei

¹⁾ Erdheim, a. a. O. 1904, S. 392.

²⁾ Vgl. die Maße von Camerer: Das Gewichts- und Längenmaß des Menschen usw. Jahrb. f. Kinderheilk. 1901, LIII. S. 381 ff.

der mikroskopischen Beschreibung des Skelettes immer Angaben über Vergleichspräparate beifügen, die von einem genau 50 cm langen, wohlentwickelten Mädchen stammen, welches unter der Geburt an Nabelschnurumschlingung starb. Die Maße werden in Klammern neben die der Athyreosis gestellt.

a) Makroskopische Beschreibung: Der Schädel ist dolichocephal gebaut, symmetrisch, Stirn etwas niedrig, Nasenwurzel nicht abnorm. Maße:

horizontaler Umfang	35,0	cm	(34,0)
frontales Maß von Ohr zu Ohr . . .	21,0	"	(20,0)
vorderer Querdurchmesser	9,0	"	(8,0)
hinterer Querdurchmesser	10,0	"	(9,2)
Mento-occipital-Durchmesser	12,5	"	(13,5)
große Fontanelle	3,5:4,"		(3,0:3,5).

Occiput und übrige platte Schädelknochen sehr hart. Auf dem Sagittalschnitt durch die Schädelbasis sind die Knorpellager des Os tribasile erhalten, (vgl. Fig. 3 im Text) es mißt, wie beim Neugeborenen, die Fissura spheno occipitalis 3,0 mm, die Fissura intersphenoidalis 1,5 mm.

Die Wirbelsäule ist gerade; in den oberen Brustwirbelkörpern finden sich scharf umgrenzte, sehr harte Knochenkerne von 5,5 mm Höhe und 9 mm Sagittaldurchmesser, nirgends wird eine Verschmelzung mit den Kernen der Wirbelbögen gefunden (vgl. Fig. 3A., Taf. II). Der Wirbelkanal ist von normaler Weite.

Die Rippen sind fest, zeigen an der Knochenknopfgrenze eine das physiologische Maß nicht überschreitende Anschwellung, auf dem Durchschnitt einen leicht zackigen, gelben Saum. Das Mark ist blutreich. Der Kern in Manubrium sterni ist 10,5 mm hoch, 5,3 mm dick.

Die langen Röhrenknochen sind schlank und gerade; die Diaphysen beim Durchsägen sehr hart; die Epiphysen nicht verdickt; der Knorpel ist von normaler Farbe und Konsistenz, von einer auffallenden Weichheit¹⁾ ist nicht die Rede. Die Epiphysenlinie ist scharf und regelmäßig; das Mark von blaß rötlich-grauer Farbe. Das Periost ist festhaftend. Maße:

¹⁾ Kassowitz (a. a. O. 1902) spricht S. 27 von einer „Erweichung des Knorpels“, welche nach seiner Meinung die Ursache der Gelenkschlaffheit ist; abgesehen davon, daß bei Myxoedem der Knorpel überhaupt nicht erweicht ist, muß diese Vorstellung schon darum

Linkes Femur:

Länge	10,7 cm	(10,6)
Umfang der Diaphysenmitte	2,5 "	(2,5)
(durch umgelegten Seidenfaden gemessen)		
Breite des unteren Epiphysenkorpels . . .	3,2 "	(3,0)
Durchmesser des Femurkopfes	1,7 "	(1,7)

Rechter Humerus:

Länge	9,0 cm	(9,0)
Umfang der Diaphysenmitte	2,0 "	(2,0)
Umfang des Humeruskopfes	5,6 "	(5,5).

Die Messung ergibt also, daß diese Knochen in bezug auf Länge und Dicke genau denen eines normalen Neugeborenen entsprechen, woraus wir jetzt schon schließen können, daß die periostale und die endochondrale Ossifikation in gleichem Maße gehemmt worden sind. Noch anschaulicher als durch obige Zahlen wird dieses Verhalten durch Fig. 1 A, Taf. II. dargestellt. Die von Weichteilen freipräparierten Oberschenkelknochen von Athyreosis (A) und von dem normalen Neugeborenen (N) sind hier gleichzeitig auf die Röntgenplatte projiziert. Die gewöhnlichen Fehlerquellen bei Vergleichungen von Radiogrammen, wie Unterschiede in der Dicke der Weichteile, Schwankungen in der Härte der Röhre sind dabei ausgeschlossen, und so können wir aus diesen Bildern folgendes lesen: Größe und Form von A und N sind genau gleich. Bei A fehlt, wie schon im Leben konstatiert wurde, der untere Epiphysenkern (bei der mikroskopischen Untersuchung fand sich nur ein kleiner Verkalkungspunkt im Knorpel ohne eigentliche Knochen- und Markraumbildung). Der Schatten ist bei A bedeutend dunkler, d. h. der Knochen ist dichter und die Markhöhle enger als bei N. Die Struktur der Diaphysenenden ist bei A grobmaschiger und an der Grenze gegen den Epiphysenkorpel fällt eine dunklere, schmale Linie auf. Diese Merkmale finden sich an allen Röhrenknochen von Athyreosis, an der Tibia ist die Sklerose noch deutlicher ausgesprochen.

wenig einleuchten, weil für die Exkursionsfähigkeit der Gelenke weniger der Knorpel als der Tonus der Muskulatur bestimmend ist. Vgl. hierüber Hagenbach-Burckhardt, Klin. Beob. über die Muskulatur der Rachitischen. Jahrb. f. Kinderh. H. 3, 1904.

Auch das Becken läßt, was die äußere Form angeht, genau die Verhältnisse wie beim Neugeborenen erkennen. Da das kretinische und chondrodystrophische Becken in der Pelikologie eine gewisse Rolle spielen, so scheint es angezeigt, diese Behauptung durch genauere Angaben zu begründen. Dabei will ich der Fehlingschen¹⁾ Darstellung der Beckenform bei Neugeborenen folgen und außer meinem eigenen Vergleichsmaterial auch die Normalmaße jener Fälle berücksichtigen welche in bezug auf die Körperlänge unserer Athyreosis entsprechen (Fall 41 und 113 jener Abhandlung). Den Ossifikationszustand des Beckens zeigt Fig. 5 Taf. II.

Die Höhe des Beckens beträgt 6,5 cm (6,0). Die Darmbeinschaufeln sind 4,8 cm (4,6) lang und tragen einen durchschnittlich 0,7 cm hohen Knorpelsaum. Die Knorpelfuge zwischen Darmbein und horizontalem Schambeinast ist 0,6 cm breit, der Y förmige Knorpel groß und fest, die Hüftgelenkspfanne von normaler Tiefe und Rundung, Durchmesser, 1,7 cm (1,7).

Höhe der Symphyse	1,3 cm	(1,26)
Breite der Symphyse	1,6 "	(1,58)
Breite des 1. Kreuzwirbelkörpers	1,9 "	(1,75)
Breite des 2. Kreuzwirbelkörpers	1,3 "	(1,25)
Höhe des 5. Lendenwirbels an der Vorderseite .	0,6 "	(0,60).

Das Promontorium liegt 0,9 (1,0) cm über der Beckeneingangsebene. Die Längskrümmung und Querstreckung des Os sacrum sind genau ebenso ausgesprochen, wie beim normalen Neugeborenen.

Länge der Pars sacralis ilei	2,1 cm	(2,1)
Länge der Pars pelyna ilei	1,6 "	(1,5)
Distantia spin. il. ant. sup.	7,2 "	(7,2)
Distantia spin. il. post.	2,6 "	(2,6)
Distantia spin. os ischii	2,5 "	(2,5).

Der Umfang des Beckeneingangs beträgt 10,4 cm (11,1); daran beteiligen sich:

das Os sacrum mit 3,2	3,2 cm	(3,5)
jedes Os ileum mit 1,6	3,2 "	(2,8)
jedes Os pubis mit 2,0	4,0 "	(4,8)
	10,4 "	(11,1)

¹⁾ Fehling, Die Form des Beckens beim Foetus und Neugeborenen und ihre Beziehung zu der beim Erwachsenen. Archiv f. Gynäk., X, 1876.

Durchmesser des Beckeneingangs:

Conjugata vera	3,0	(3,25)
Conjugata transversa	3,4	(3,5)

Das Querspannungsverhältnis ist somit 1 : 1,13 (1 : 1,19).

Durchmesser in der Beckenmitte:

Diameter rectus	3,2	(2,9)
Diameter transversus	3,2	(3,0)
Distantia spin. ischii	2,5	(2,5)

Durchmesser des Beckenausgangs:

Diameter rectus	2,7	(2,7)
Dist. tub. ischii	3,1	(2,9).

Die Unterschiede zwischen dem Becken bei Athyreosis und beim normalen Neugeborenen sind so klein, daß sie entweder in die Grenze des Messungsfehlers oder der individuellen physiologischen Schwankung fallen. Das Becken entspricht also, wie auch das übrige Skelett, nach Größe und Form dem eines wohlentwickelten neugeborenen Mädchens, d. h. die Wachstumshemmung hat offenbar zur Zeit der Geburt eingesetzt und sämtliche Teile des Skelettes in gleicher Weise betroffen. Ob nun der erste Beginn der Störung gleich nach der Geburt, oder, wie Langhans¹⁾ annimmt, am Ende des Foetallebens sich bemerkbar macht, kann natürlich auch an diesem Falle nicht mit Sicherheit entschieden werden; denn die Abwesenheit des untern Femurkernes ist ja bei reifen Kindern, wie schon Hartmann²⁾ gefunden hat, keineswegs eine enorme Seltenheit. Auch von der histologischen Untersuchung können wir in unserem Falle eine Entscheidung dieser für die Schilddrüsenphysiologie nicht unwichtigen Frage kaum erwarten, vielmehr bleibt sie demjenigen Forscher vorbehalten, der zuerst in die Lage kommen wird, einen noch jüngeren Fall, womöglich gleich nach der Geburt anatomisch zu untersuchen. Allerdings wird diese Beobachtung bei der ungeheuren Seltenheit von totaler Thyreoaplasie vielleicht noch lange auf sich warten lassen. Immerhin genügt uns für den vorliegenden

1) Langhans, a. a. O. 1897, S. 164.

2) Hartmann, Beiträge zur Osteologie der Neugeborenen. Inaug.-Diss., Tübingen 1869, S. 19.

Zweck die Gewißheit, daß der Beginn der Skelettveränderung unter keinen Umständen in der ersten Foetalperiode zu suchen ist, wie etwa bei der sog. foetalen Rachitis (Chondrodystrophia foetalis, Kaufmann).

b) Mikroskopische Beschreibung. Methode: Die meisten Knochen wurden in alkoholischer Salpetersäure entkalkt und in Celloidin eingebettet. Die Färbung geschah in Hämalaun-Eosin, daneben fanden Verwendung die van Gieson-Färbung, die Versilberungsmethode von Salge und Stöltzner¹⁾ und Sudanfärbung an Gefrierschnitten nach Entkalkung in wässriger Pikrinsäurelösung. Für das Studium der Verkalkungsverhältnisse wurde nach dem von Pommer für die Rachitis empfohlenen Verfahren in Müllerscher Flüssigkeit teilweise entkalkt, da wegen der erheblichen Osteosklerose nicht unentkalkt geschnitten werden konnte. An Stelle von Knochenschliffen dienten Schnitte mit der Präzisionssäge von Arndt,²⁾ dem ich an dieser Stelle für die persönliche Anleitung meinen besten Dank ausspreche. Sie gaben in Glyzerin wertvolle Bilder von der Knochenstruktur. Mit diesen Methoden wurden untersucht: Stücke aus den Epiphysen von Humerus, Femur, Tibia und Rippen, und aus den Diaphysen von Humerus und Femur; von den kurzen Knochen einzelne Wirbelkörper, das Manubrium sterni und das Os tribasilare. In genau gleicher Weise wurden Präparate hergestellt aus korrespondierenden Knochen von Chondrodystrophie, Osteogenesis imperfecta und normalen neugeborenen Kindern; im Lauf der Untersuchung wurde es notwendig, normale Epiphysen aus verschiedenen Altersperioden bis zum Abschluß des Knochenwachstums zu vergleichen.

Beginnen wir mit der Beschreibung des Humerus welcher in (Fig. 1 und 2 Taf. III) dargestellt ist. Der Knorpel zeigt ungefähr normalen Gefäßreichtum, die Zellen sind gut färbar, die hyaline Grundsubstanz ist dicht und homogen, in der Nähe des Perichondriums etwas fibrillär gestreift. Die Zellen im ruhen-

¹⁾ Salge und Stöltzner, Berliner klin. Wochenschr. 1900, Nr. 14.

²⁾ Arndt, Präzisionssäge zur Herstellung mikroskop. Präparate harter Substanzen. Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie 1901, und Beiträge zur Technik und Methodik der mikroskop. Doppelsäge. Ebenda 1905, Bd. XXII, S. 104—113.

den Knorpel sind etwas spärlicher, bei Zählung ungefähr um $\frac{1}{4}$ vermindert und haben häufig mehr rundliche Gestalt als beim normalen Neugeborenen. Die Zellmembran ist deutlich, der Durchmesser der Zelle 10 bis 13 μ , der Kern intensiv gefärbt, ziemlich selten liegen 2 und mehr Zellen in einer Kapsel. Entsprechend der geringeren Zahl von Knorpelzellen erscheint die Grundsubstanz vermehrt.

Die Knorpelwucherungszone ist halb so breit wie in der Norm, die Zellen stehen weniger dicht und lassen seltener Teilungsfiguren erkennen, sie sind meist quer zur Längsachse des Knochens orientiert. Die Richtungszone ist ebenfalls verschmälert, die Kapseln haben mehr rundliche oder elliptische Gestalt und enthalten weniger Zellen als in der normalen Richtungszone. Noch größer ist der Unterschied in der Zone der hyperplastischen Zellen; sie ist nur 70 μ breit (230 μ) und ihre vermehrte Grundsubstanz ist an der Diaphysengrenze intensiv verkalkt. Dieser verkalkte Knorpelsaum setzt sich vom übrigen Knorpel durch eine scharfe, gerade Linie ab, die nur von einzelnen großen Knorpelkapseln unterbrochen wird. (Fig. 2 Taf. III v. K. S.). Die hyperplastischen Zellen sind rundlich, messen durchschnittlich 27 μ (25) und besitzen gut färbbare Kerne. Sie werden nur an wenigen, oft weit auseinander liegenden Stellen von Mark-sprossen aufgebrochen (in Fig. 1 Taf. III nur zweimal), die dann nicht selten durch die ganze Breite des verkalkten Knorpelsaumes vordringen, sich aber niemals in den unverkalkten Knorpel hineinerstrecken. An diese Zone grenzt die Diaphyse mit einem lamellär gebauten Querbalken (Fig. 1 und 2 Taf. III Q), welcher zweifellos jener im Röntgenbild schon bemerkten dunklen Linie am Diaphysenende entspricht (Fig. 1 A, Taf. II) und eigentlich den Querschnitt einer, die ganze Diaphyse gegen den Knorpel abschließenden durch die Markpapillen siebförmig durchbohrten Knochenplatte darstellt. Gegen die Epiphyse hin ist er durch unregelmäßige Zacken, diaphysenwärts durch einen glatten, oft mit Osteoblasten besetzten Saum begrenzt und wird nur in großen Abständen von einzelnen sehr plumpen, primitiven Markräumen durchbrochen. Letztere halten selten eine axiale Richtung inne, sondern verlaufen meist

schräg, oft sogar direkt quer in dem verkalkten Knorpelsaum weiter. Häufig liegen mitten zwischen den hyperplastischen Knorpelzellen innerhalb dieses Saumes einzelne Knochenkörperchen, als ob sie durch Metaplasie aus jenen entstanden wären; verfolgt man aber solche Stellen auf Serien, so läßt sich regelmäßig ein Zusammenhang mit schräg oder quer verlaufenden primitiven Markräumen erkennen, deren meist mit ziemlich dickem Knochenbelag besetzte Kuppen durch den Schnitt gekappt wurden. Auf Grund solcher Bilder muß gefolgert werden, daß bei Athyreosis keine echte Metaplasie vor kommt; wo der endochondrale Ossifikationsprozeß überhaupt noch fortschreitet, vollzieht er sich nach dem neoplastischen Typus.

Die an den Querbalken angrenzenden Markräume sind auffallend weit, sie haben ungefähr die Breite von 4 bis 5 normalen und werden durch dicke Knochenbälkchen getrennt. Diese enthalten im Zentrum Reste verkalkter Knorpelgrundsubstanz und bestehen im übrigen aus schön lamellär gebauter Knochensubstanz. Knorpelreste im Innern der Bälkchen lassen sich, wie beim Neugeborenen bis in die Mitte der Diaphyse verfolgen, aber nur die der Ossifikationsgrenze zunächst gelegenen enthalten ab und zu Einschlüsse von unverbrauchten Knorpelzellen. Die Oberfläche der Knochenbälkchen ist meist glatt, mit spindelförmigen Osteoblasten besetzt, nur sehr selten werden Lakunen mit Osteoklasten angetroffen. In den älteren Teilen der Diaphyse können oft an den Knochenbälkchen zwei Schichten von Knochengewebe unterschieden werden, eine äußere, allseitig glatt begrenzte mit lamellärer Struktur und eine innere, mehr geflechtartige, welche von der äußeren, also jüngern Schicht durch deutliche lakunäre Kettlinien getrennt ist. Es ist dies ein sicherer Beweis, daß in einer früheren Entwicklungszeit eine lebhafte lakunäre Resorption stattgefunden haben muß, die nun in der letzten Wachstumsperiode fast ganz aufgehört hat. Dafür spricht auch der Umstand, daß die verkalkten Knorpelreste bei Athyreosis viel mehr im Zentrum der Knochenbälkchen liegen, als beim normalen Vergleichsobjekt, wo sie oft durch die Tätigkeit der Osteoklasten auf der einen, und die der Osteoblasten auf der

entgegengesetzten Seite ganz an die Peripherie des Knochenbälkchens rücken, um schließlich freigelegt und selbst resorbiert zu werden.

Diese nach ganz bestimmten Gesetzen¹⁾ sich vollziehende Umlagerung des Knochengewebes hat bei Athyreosis fast vollkommen aufgehört, was bei der Vergleichung mit Präparaten eines viermonatigen normalen Kindes besonders in die Augen fällt. Hier finden sich z. B. im Humerus nur innerhalb der vordersten Knochenbälkchen noch Knorpelinschlüsse und schon 5 mm hinter der Ossifikationslinie sind sie verschwunden und durch kompakten, lamellären Knochen ersetzt. Auch die Appositionsvorgänge sind bei Athyreosis verringert, jedoch nicht in demselben Maße wie die Resorption, woraus ein gewisser Grad von Osteosklerose resultiert. Auf Querschnitten durch die Diaphysenmitte (Fig. 3, Taf. III) äußert sich dieselbe durch eine erhebliche Einengung der Markhöhle im Vergleich mit entsprechenden Stellen des normalen, neugeborenen Knochens; offenbar ist die Markhöhle nicht etwa nur von früher her eng geblieben, sondern seit dem Bestehen der Athyreosis infolge der gleichmäßigen Anlagerung neuer Lamellen an die bei der Geburt schon vorhandenen Knochenbälkchen aktiv eingeengt worden, denn die Masse des endochondral gebildeten Knochens ist auf dem Querschnitt breiter als beim normalen Neugeborenen. Auffallend scharf ist sie vom periostalen Knochen abgegrenzt, welcher ebenfalls etwas breiter ist. In der Mitte der Humerusdiaphyse mißt die Corticalis an der dicksten Stelle 2,0 mm (1,3). Das Periost ist durchschnittlich 0,3 mm (0,25) dick, doch macht dabei die Cambiumschicht nur $\frac{1}{5}$ statt der Hälfte der ganzen Dicke aus und ist sehr zellarm gegenüber der Norm. Eine Ausnahme hiervon machen die Muskelansatzstellen, wo sowohl das Periost mit der Cambiumschicht als auch die Corticalis bedeutend breiter sind; trotz der Athyreosis scheint der Reiz des Muskelzuges eine gewisse Tätigkeit des Periosts angeregt zu haben. Daß übrigens auch sonst in der

¹⁾ Vgl. hierüber Matschinsky: Über das normale Wachstum der Röhrenknochen des Menschen, sowie einige Tatsachen betreffend den normalen Bau des Knochengewebes. Archiv f. mikr. Anat. Bd. 39, 1892 S. 182ff.

letzten Zeit noch eine geringfügige periostale Knochenneubildung stattgefunden hat, zeigt eine schmale Knochenschicht von 0,03 mm unter dem Periost, die sich von der älteren Corticalis durch eine wellige Linie absetzt und etwas kompakter aussieht; sie enthält spärlichere und kürzere Sharpeysche Fasern, als die übrige Corticalis und ihre Haversischen Kanäle sind enger; Volkmannsche Kanäle werden nur in der älteren Schicht beobachtet. Die Knochenkörperchen zeigen normale Gestalt und Größe, die Struktur des Knochengewebes ist exquisit lamellär. Mit Ausnahme der äußersten Zone verhält sich also die Corticalis genau, wie beim normalen Neugeborenen; der seit der Geburt neugebildete Periostknochen dagegen ist außerordentlich spärlich und trägt alle Zeichen einer sehr langsamem Entstehung an sich, indem seine Struktur an die der erwachsenen Knochen erinnert.

Das Knochenmark fällt durch seinen reichen Fettgehalt auf. In einem faserigen Maschenwerk liegen massenhaft größere und kleinere Fettkugeln, und zwar häufen sie sich gegen die Ossifikationsgrenze und die Peripherie des Schaftes, während sie gegen die Diaphysenmitte hin einem mehr lymphoiden Mark Platz machen. Beim Neugeborenen finden sich nur in den älteren Markräumen der Diaphyse einzelne Fettkugelchen, in der Nähe der Epiphyse lassen sich auch mit Sudanfärbung keine solche nachweisen, vielmehr sind hier die Markhöhlen so dicht mit Zellen erfüllt, daß nur die dünnsten Schnitte für das Studium des Markes verwendbar sind. Diesen Bildern gegenüber sehen nun die Markräume bei Athyreosis wie verödet aus; neben einzelnen dickwandigen Gefäßen liegen kleine Häufchen von Myelocyten, und den Wänden entlang ziehen oft Züge von zellarmem, fibrillärem Fasermark, so daß der Unterschied zwischen dem eigentlichen „splenoiden“ Mark und dem „Endost“ (inneren Periost), worauf Ziegler¹⁾ gelegentlich aufmerksam gemacht hat, deutlicher wird, als beim normalen Neugeborenen. Die Trennung dieser beiden Anteile des Knochenmarks ist zwar in den Präparaten des viermonatigen Knochens zweifellos deutlicher sichtbar, doch fällt bei Athyreosis die

¹⁾ Ziegler, *Osteotabes infantum*. Zentralblatt f. Allg. Path. Bd. XII.

Zellarmut des splenoiden Markes, das in kleinen oft anastomosierenden Häufchen im fibrillären Gewebe überall verteilt ist, und oft direkt an die Bälkchen anstößt, auf, und viel seltener trifft man darin freie rote Blutkörperchen oder Hämatoblasten. Auch Riesenzellen sind äußerst spärlich und enthalten selten mehr als 5 bis 10 Kerne; sie liegen frei im Mark, und nur an der Peripherie der Diaphysenenden, wo ja gemäß der fortwährenden Verjüngung des Knochens auch unter normalen Verhältnissen die lebhafteste Resorption stattfindet, liegen in eigentlichen Lakunen vielkernige Myeloplaxen. Am meisten sind neben den Myelocyten einkernige Leukocyten und granulierte, eosinophile Zellen mit kleinen gut tingierten Kernen vertreten. Bei gewissen Einstellungen sieht man um den Kern einen hellen Hof, der die gekörnte Zone des Protoplasmas vom Kerne trennt. Die Osteoblasten bilden nirgends epithelähnliche Beläge, sondern zeigen Spindelform; man sieht auch hier, daß Fasermark, wie M. B. Schmidt¹⁾ bei anderer Gelegenheit hervorgehoben hat, unter Umständen ein guter Knochenbildner sein kann. Soviel über die histologischen Verhältnisse des Humerus.

Die übrigen Röhrenknochen bieten ganz ähnliche Bilder. Nur im Femur findet an der distalen Ossifikationszone etwas lebhafftere Wucherung von Marksprossen statt; der Querbalken ist zwar auch ziemlich breit, aber doch etwas häufiger von breiten, meist schräg gestellten primitiven Markräumen unterbrochen. Das Mark ist ebenfalls stark fetthaltig. An Stelle des unteren Epiphysenkernes befindet sich ein Verkalkungspunkt, in dessen Bereich die Knorpelkapseln aufgetrieben sind.

In den Kernen der Wirbelkörper, des Sternum, des Zungenbeins und des Os tribasilare sind die Knochenbälkchen ebenfalls viel plumper als in den Vergleichspräparaten; die Kerne sind von einem intensiv verkalkten Knochensaum umgeben, was auch in den Röntgenbildern (z. B. Taf. II, Fig. 3A.) durch die scharfe Grenzlinie zum Ausdruck kommt.

Das Mark ist viel zellreicher als in den Röhrenknochen, und die Differenzierung einer lamellären, den Bälkchen

¹⁾ M. B. Schmidt, Ref. über Knochenpathologie, Ergebni. der allg. Path. v. Lubarsch und Ostertag 1896, S. 616.

aufliegenden Schicht von Endost gegenüber dem lymphoiden Anteil vielfach deutlicher.

Einige Abweichungen bieten die Rippen dar. Zunächst sieht der Knorpel fast ganz normal aus. Die Knorpelwucherungszone ist deutlich vom ruhenden Knorpel abgesetzt. Die Richtungszone und die Zone der hyperplastischen Zellen bestehen aus fast normal langen Reihen; der Querbalken ist nicht ausgebildet, nur stellenweise lagert sich in den vordersten Kuppen der primitiven Markräume osteoide Substanz und Knochen an, so daß zwischen den ziemlich unregelmäßig vor- dringenden Marksprossen quer- und schräggestellte, gebogene Knochenbälkchen erscheinen. Daneben sind oft ziemlich breite Knorpelmassen samt uneröffneten Knorpelkapseln ausgespart.

Im allgemeinen sind die Knochenbälkchen schlanker als in den langen Röhrenknochen, jedoch immer noch dicker als beim Neugeborenen. Das Mark ist sehr zellreich und ohne Fett tropfen. Dieser Befund erinnert an die Verhältnisse bei Erwachsenen, wo bekanntlich auch Lymphoidmark in den Rippen persistiert, wenn in den Extremitätenknochen längst Fettmark gebildet ist. Besonders im Gegensatz zur Rachitis ist interessant, daß bei Athyreosis die Rippen die geringfügigsten mikroskopischen Veränderungen zeigen.

Während bei der makroskopischen Betrachtung das Skelett genau dem eines gleichgroßen, gesunden Kindes zu entsprechen schien, haben sich bei der mikroskopischen Untersuchung so erhebliche Abweichungen herausgestellt, daß sich daraus vielleicht einige Anhaltspunkte für das Verständnis der myxoedematösen Wachstumsstörung gewinnen lassen.

Über das Zustandekommen dieser Art von Zwergwuchs herrschen zurzeit noch recht verschiedenartige und widersprechende Vorstellungen:

Kassowitz¹⁾ glaubt, daß die „Hemmung nur auf einem langsameren Tempo der normalen Wachstumsvorgänge“ beruhe, weil ihn die Geringfügigkeit der histologischen Veränderungen überraschte. Nach unserer Untersuchung kann es sich aber nicht einfach um eine quantitative Veränderung des physio-

¹⁾ Kassowitz, a. a. O. 1902, S. 23.

logischen Wachstumsprozesses handeln, weil der Knochen eine derartige Umwandlung seiner Struktur erfährt, daß er mit keinem normalen, aus irgend einer Entwicklungsperiode stammenden verwechselt werden kann; (nebenbei bemerkt ein Umstand, der vielleicht auch einmal gerichtsärztliche Bedeutung haben könnte).

v. Eiselsberg¹⁾ spricht von einer „Knochenquellung“ und „Festigkeitsabnahme“, was sich am vorliegenden Falle durchaus nicht bestätigen läßt, der im Gegenteil eine Festigkeitszunahme, eine deutliche Osteosklerose aufweist; auch von einer Quellung des Knorpels kann keine Rede sein.

Bayon²⁾ nimmt eine „Stoffwechselerkrankung“ mit wesentlicher Änderung des Kalkumsatzes“ an; in letzter Zeit haben Hougardy und Langstein³⁾ durch Stoffwechselversuche an einem Fall von infantilem Myxoedem nachgewiesen, daß die Zahl des retinierten Kalkes nur $\frac{1}{3}$ der Norm resp. der Thyreoidinfütterungsperiode beträgt, was also ein „Darniederliegen des Kalkstoffwechsels“ bedeutet. Natürlich kann diese Änderung der Kalkretention nicht als die direkte Ursache der Wachstumshemmung angesehen werden, denn es ist ja bekannt, daß durch kalkarme Fütterung im Gegenteil eine gewisse Osteoporose⁴⁾ zustande kommt; viel eher ist sie eine Folge des verlangsamten Knochenaufbaus und kommt daher auch bei einer Krankheit vor, die dem Myxoedem ihrem ganzen Wesen nach geradezu diametral entgegengesetzt erscheint, nämlich bei der Rachitis. Bei beiden Affektionen ist der Kalkverbrauch herabgesetzt, doch ist der Grund dafür ein gänzlich verschiedener: bei der Rachitis ist es die Unfähigkeit des neuapponierten osteoiden Gewebes, sich mit Kalksalzen zu imprägnieren, bei der Athyreosis dagegen die Verlangsamung des gesamten Ossifikationsprozesses; was bei letzterem an neuem Knochengewebe

¹⁾ v. Eiselsberg, Deutsche Chir. Lief. 38, 1901.

²⁾ Bayon, Erneute Versuche über den Einfluß des Schilddrüsenverlustes auf d. Heilg. v. Knochenbrüchen. Verhandlg. v. Würzburg N. F. 34, 35, 1903.

³⁾ Hougardy und Langstein: Jahrb. f. Kinderh. Bd. 61, H. 4, 1905.

⁴⁾ Miva und Stöltzner, Über die bei jungen Hunden durch kalkarme Fütterung entstehende Knochenerkrankung. Zieglers Beitr. z. path. Anatomie und allg. Pathologie Bd. 24, 1898.

noch gebildet wird, verkalkt sogar sehr vollständig. Die Herabsetzung des Kalkstoffwechsels ist offenbar nur der rohe Ausdruck für irgend eine schwere Hemmung des Knochenwachstums und kann daher kaum zur Erklärung der athyreotischen Wachstumsveränderung herangezogen werden.

Hofmeister¹⁾ konnte bei seinen thyreoidektomierten Tieren Veränderungen in der Zone der hyperplastischen Zellen beobachten, die ihn an die Chondrodystrophia foetalis erinnerten, und er schrieb daher die Verzögerung des Längenwachstums einer mangelhaften Knorpelbildung zu. Seither begegnet man in der Literatur nicht selten der Vorstellung, daß dem Schilddrüsensekret eine besondere Wichtigkeit für die Proliferation des Knorpels zukomme, und daß die Thyreoidea gleichsam die Vorsteherin des endochondralen Ossifikationsprozesses sei.

Zweifel an der Richtigkeit dieser Auffassung muß vor allem die zur Genüge hervorgehobene Tatsache erwecken, daß die periostale Knochenbildung ebenso sehr darniederliegt, wie die endochondrale. Im folgenden Kapitel werden wir außerdem sehen, daß die athyreotische Knorpelveränderung mit der chondrodystrophischen nicht das geringste gemein hat. Weder die blasige Aufreibung der Zellen, die Hofmeister betont, noch die Veränderungen der Knorpelgrundsubstanz, auf die Kassowitz²⁾ das Hauptgewicht legt, können das Anhalten der Marksprossung erklären, weil sie im Beginn der Störung, wie die Rippen zeigen und wie wir noch beim Tierexperiment sehen werden; gar nicht vorhanden sind; man muß sie daher als secundäre Veränderungen infolge des unvollständigen Verbrauchs der zur Ossifikation vorbereiteten Zone ansehen.

Da letztere durch einen „Querbalken“ von der Diaphyse oft weithin abgesperrt ist, so erhebt sich die Frage, ob vielleicht dadurch das Vordringen der Markkapillaren verhindert werde. Auf das regelmäßige Vorkommen desselben bei Kretinismus hat zuerst Langhans³⁾ aufmerksam gemacht und zwar führte er ihn auf die mangelnde Bewegung der Glieder zurück.

¹⁾ Hofmeister, Bruns Beitr. z. klin. Chir. 11. Bd. 1894.

²⁾ Kassowitz a. a. O. 1902; S. 27.

³⁾ a. a. O. S. 158.

Bei thyreoidektomierten Tieren sah Steinlin¹⁾ ebenfalls eine „Knochenplatte an der Epiphysengrenze persistieren“.

Da der Balken im Röntgenbild leicht erkennbar ist, so kann ich nach Durchsicht unseres Plattenmaterials sagen, daß er beim infantilen Myxoedem und bei der Cachexia thyreopriva regelmäßig vorhanden ist, aber auch beim Paltaufschen Zwergwuchs, worauf wir an anderer Stelle zurückkommen werden, sowie mehr oder weniger deutlich auch bei normalen Individuen gegen Ende der Wachstumsperiode beobachtet wird. In den gut reproduzierten Radiogrammen von infantilem Myxoedem der Literatur traf ich ihn ebenfalls an und zwar ist eine Beobachtung aus der Brunsschen Klinik in diesem Punkte von ganz besonderem Interesse, weil sie zeigt, daß dieser Querbalken für die Wiederaufnahme des Längenwachstums durchaus kein Hindernis ist, sondern höchstens als ein Symptom des Wachstumstillstandes angesehen werden kann. In dem Röntgenbild des Falles Marta Mayer²⁾ sieht man nämlich eine dunkle Linie 1 cm hinter der Ossifikationsgrenze quer durch das untere Femurende ziehen; sie ist auch Hofmeister aufgefallen und auf der Originalplatte war offenbar auch am unteren Ende der Tibia eine Andeutung davon vorhanden (a. a. O. S. 6). Der Querbalken liegt in diesem Falle merkwürdigerweise hinter der Epiphysenlinie, was erst erklärlich erscheint, wenn man im Text erfährt, daß die Röntgenaufnahme vier Monate nach Beginn der Schilddrüsentherapie stattgefunden hat, während welcher Zeit das Kind um fast 4 cm gewachsen war. Offenbar braucht also der Knochenbalken gar nicht erst resorbiert zu werden, damit das Längenwachstum wieder einsetzen kann, und folglich kann er ebenso wenig wie die Knorpelveränderung am Stillstand der Marksprossung unmittelbar Schuld sein.

Nun bleibt uns nur noch übrig, im Mark die primäre Störung zu vermuten. Dieses zeigt ja zweifellos sehr auffallende Veränderungen, die wohl nicht zufällig sein können,

¹⁾ Steinlin, Einfluß des Schilddrüsenverlustes auf die Heilung von Knochenbrüchen, Archiv f. klin. Chir. Bd. 60, 1900, S. 257.

²⁾ Hofmeister: Über Störungen des Knochenwachstums bei Cretinismus. Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstr. Bd. 1, 1897.

weil sie bereits von Langhans, Maresch und Aschoff gesehen wurden; die Umwandlung in Fettmark bedeutet ja zunächst nichts anderes, als eine Abnahme der Marktätigkeit; ob dieselbe aber die nächste Folge der Athyreosis sei oder erst durch die mangelhafte Knorpelwucherung bedingt werde, kann vorläufig nicht entschieden werden. Vorausgreifend muß ich nur darauf hinweisen, daß bei Chondrodystrophie, wo die Proliferationszone oft vollständig fehlt oder doch stark verändert ist, das Mark niemals in Verfettung übergeht, sondern vielmehr eine lebhafte Tätigkeit in Form von Resorption und Apposition entfaltet. Es ist daher a priori wahrscheinlich, daß bei Athyreosis das Mark ebenso direkt, vielleicht sogar noch früher unter der allgemeinen Schädlichkeit leidet, als der Knorpel. Selbstverständlich kann diese Frage nur durch das Studium der allerersten Anfänge der thyreopriven Wachstumsstörung erledigt werden, da unser viermonat. congen. Myxoedem bereits in einem zu weit vorgeschrittenen Stadium zur Untersuchung gelangte, um in dieser Frage entscheiden zu können. Da uns also menschliches Material vorläufig fehlt, so suchten wir die Lücke durch das Tierexperiment auszufüllen. Nun konnte ich in der Literatur, obgleich sie schon über mehr als 2000 Thyreoidektomien berichtet, durchaus keine Angaben über die frühesten histologischen Veränderungen des Skelettes auffinden und so scheint es am Platz, über einen eigenen Versuch kurz zu berichten, der zu dem unerwarteten Resultat führte, daß schon in den ersten Tagen nach der Totalexstirpation der Thyreoidea bei der Katze erhebliche Störungen in der Epiphysenlinie sichtbar werden.¹⁾

Tierexperiment.

Weibliche Katze am dritten Lebenstag in Chlороformnarkose thyreoidektomiert (wobei die in der Drüse eingeschlossenen Epithelkörperchen mit entfernt werden). Die exstirpierten Lappen lassen bei der mikroskopischen Untersuchung typisches Schilddrüsengewebe erkennen. Am zweiten Tag nach der Operation deutliche Zeichen der Kachexie, trockene Schleimhäute, struppiges Haar, Abmagerung; zugleich fällt ein eigenartiges Zittern am ganzen Körper auf (Tetanie?). Am fünften Tage ist

¹⁾ Das interessante Ergebnis forderte den Unterzeichneten auf, im Verein mit Prof. Enderlen diese Versuche fortzusetzen, worüber später berichtet werden wird. E. Kaufmann.

der Unterschied gegenüber dem normalen Kontrolltier vom gleichen Wurf unverkennbar. Die Augen sind geschlossen, die Lider durch eitriges Sekret verklebt, die Eckzähne noch nicht durchgestoßen, die Temperatur im Rektum 35° ($36,8^{\circ}$ beim Normalen).

Im Röntgenbild, das am sechsten Tag nach der Thyreoidektomie von beiden Tieren in Chloroformmarkose angefertigt wurde, ist beim normalen Kätzchen bereits ein deutlicher Kern in der oberen Tibiaepiphyse sichtbar, der beim operierten Tier noch fehlt, auch der Kern der unteren Femurepiphyse ist beträchtlich größer. Am siebenten Tag wird das kranke Tierchen, das noch mehr Zuckungen zeigt, von der Alten aus dem Nest verschleppt und tot aufgefunden. Die Untersuchung der Knochen ergab nun folgendes:

Beim Herauspräparieren fällt auf, daß der Epiphysenknorpel sich außerordentlich leicht von der Diaphyse ablöst, was beim Kontrolltier nicht im selben Maße der Fall ist. Die mikroskopische Untersuchung, nach denselben Methoden wie beim Myxoedem durchgeführt, zeigte vollkommen normalem Epiphysenknorpel. Die Zellreihen der Richtungszone sind parallel zur Knochenachse gerichtet, die hyperplastischen Knorpelzellen stehen ebenso dicht und regelmäßig, wie beim normalen Vergleichspräparat. Größe und Gestalt der Zellen, Knorpelgrundsubstanz und präparatorische Verkalkung zeigen nur geringe Abweichungen indem einzelne Knorpelkapseln wie plattgedrückt aussehen. Dabei hat das Vordringen der primitiven Markräume Halt gemacht; an der Ossifikationslinie etabliert sich ein deutlicher querer Streifen von osteoidem, teils schon in echten Knochen übergehendem Gewebe nach Art des oben beschriebenen Querbalkens (Fig. 4 a, Taf. III) der die vordersten Markräume von den vorbereiteten Knorpelkapseln trennt. Die primitiven Markräume sind mit großen knochenähnlichen Zellen ausgekleidet, ja sogar stellenweise ganz verstopft. Man gewinnt den Eindruck, als ob sich die Osteoblasten an der Ossifikationsgrenze anstauten, weil keine neuen Knorpelgebiete eröffnet werden. Weiter rückwärts zeigt das Mark noch keine erheblichen Veränderungen, da und dort finden sich einige Spindelzellen, aber kein Fettmark. Die Verhältnisse in den Enden der Diaphysen kehren an allen langen Röhrenknochen in so charakteristischer Weise wieder, daß es unmöglich wäre, Präparate vom thyreoidektomierten Tier mit denen des gesunden (Fig. 4 b, Taf. III) zu verwechseln.

Kommen wir nun auf die oben gestellte Frage zurück, so läßt sich über das Zustandekommen des thyreopriven Zwergwuchses folgendes sagen: Die ersten Veränderungen am wachsenden Knochen nach Aufhören der Schilddrüsenfunktion treten

¹⁾ Steinlin, a. a. O., 1900.

²⁾ Vgl. Fig. 51 bei Böhm u. Davidoff, Lehrb. d. Histologie des Menschen, Wiesbaden 1898.

an den Enden der Diaphysen in Form eines gegen den Knorpel zu gleichsam den Abschluß bildenden Saumes von Osteoblasten auf, der dann zu einem knöchernen Querbalken sich ausbildet. Dieses erste Symptom des Wachstumsstillstandes erscheint vor jenen Knorpelveränderungen, welche Hofmeister bei seinen Kaninchen als „Chondrodystrophia thyreopriva“ bezeichnet hat, und hängt mit dem Aufhören der Marksprossung zusammen.

Als nächste Ursache dafür kann daher weniger die erst später sichtbare Verschmälerung der hyperplastischen Knorpelzone als eine schwere Schädigung der Markzellen selbst angenommen werden, die sich zuerst in der Unfähigkeit, neue Knorpelkapseln aufzubrechen und in der Längsrichtung vorzudringen, äußert.

Daß sich die allgemeine Herabsetzung der Lebensenergie bei der Athyreoris im Mark früher bemerkbar macht als im Knorpel, hängt vielleicht mit der höheren physiologischen Wertigkeit des ersteren, die wir auch aus den Erfahrungen der Knochentransplantion kennen, zusammen. Übrigens scheinen mir die Beobachtungen von Steinlin¹⁾ über die Frakturheilung bei thyreopriven Tieren ebenfalls dafür zu sprechen, daß die Knorpelproliferation von dem Vorhandensein der Schilddrüse weit weniger abhängig ist, als die Tätigkeit des Markes; denn in den ersten 14 Tagen nach der Knochenverletzung bildete sich beim thyreoidektomierten Tier ein knorpiger Callus wie beim gesunden mit durchaus normalen Knorpelzellen aus, und erst die Rückbildung des Callus, d. h. das Vordringen der Markzellen erlitt eine erhebliche Störung. Also nicht das Substrat des Ossifikationsprozesses, der Knorpel, sondern die aktiven Träger desselben, die sog. osteogenen Zellen, welche ursprünglich mit den Blutgefäßen vom Periost her eingewandert sind²⁾ und als Hauptinhalt der primitiven Markräume sich zu Osteoblasten und Osteoklasten differenzieren, werden hauptsächlich von der athyreotischen Schädlichkeit betroffen. Dabei läßt zuerst die resorbierende Tätigkeit nach, was sich natürlich da, wo sie physiologischerweise den höchsten Grad erreicht, nämlich an den Epiphysenlinien der langen Röhrenknochen, zuerst durch ein Anhalten der Marksprossung bemerkbar machen muß.

Etwas weniger schwer liegt der Appositionsprozeß danieder, woraus bei ungestörter Verkalkung, wie wir sahen, eine gewisse Osteosklerose resultiert. Daß die Verkalkung des neuapponierten Gewebes sich in auffallend vollkommener Weise vollzieht, hängt vielleicht gerade mit der Verlangsamung des Knochenumbauens zusammen, sehen wir doch auch auf andern Gebieten der Pathologie, daß der Verkalkungsprozeß an eine gewisse Abnahme der Lebensenergie der Gewebe gebunden erscheint, ähnlich etwa wie die Verfettung.

Auch diese nimmt ja im athyreotischen Knochenmark einen Umfang an, wie er bei gleich altem normalem Mark niemals angetroffen wird. Diese zuerst von Langhans¹⁾ gemachte Beobachtung spricht wie die Abnahme des Ossifikationsprozesses für eine Herabsetzung der Zelltätigkeit im Knochenmark; ob sich aber hieraus die Anämie der Thyreopriven erklären läßt, wie Langhans glaubt, erscheint schon darum fraglich, weil auch beim physiologischen Wachstumsstillstand eine Umwandlung in Fettmark stattfindet, ohne daß dort eine so schwere Blutveränderung hervorgerufen wird und weil übrigens diese Umwandlung nur in den langen Röhrenknochen stattfindet. Man könnte vielleicht mit ebenso großem Rechte die Fettmarkbilder und damit die Sistierung des Knochenwachstums als eine Folge der myxoedematösen Blutbeschaffenheit ansehen, und letztere nicht erst von der Markveränderung, sondern direkt von der Athyreosis abhängig machen. — Wie dem auch sei — interessant und für weitere Untersuchungen überaus wichtig erscheint jedenfalls die Tatsache, daß sich beim Myxoedem eine sehr nahe Beziehung zwischen Blutbildung und Knochenwachstum offenbart, die vielleicht auch unter physiologischen Verhältnissen eine größere Rolle spielt, als wir vorläufig wissen.

Was endlich die Auffassung des gesamten durch den totalen Schilddrüsenmangel erzeugten Krankheitsbildes betrifft, so stößt man in der Literatur nicht selten (Hertoghe, Bayon u. a.) auf die Definition eines „mit Schwachsinn verbundenen Infantilismus“. Allerdings behält das Skelett infantile Größe

¹⁾ Langhans, a. a. O., 1897.

und Proportionen bei, fassen wir aber das Verhalten der einzelnen Zellen ins Auge, so werden wir viel eher an eine gewisse Senilität der Gewebe erinnert. Vom physiologischen Standpunkt erscheint ja als die wichtigste kindliche Eigenschaft die Fähigkeit der Entwicklung, die in körperlicher Beziehung im Längenwachstum ihren höchsten (auch histologisch an der Epiphysengrenze sichtbaren) Ausdruck findet. Beim Myxoedem vermissen wir aber gerade dieses wichtigste kindliche Merkmal: das Wachstum. Beim echten Infantilismus dagegen, der auf einer Hypoplasie der Keimdrüsen beruht, bleibt die Wachstumsenergie erhalten, ja dehnt sich sogar nicht selten über die normale Zeit aus, so daß der sog. „Hochwachstypus der Kastraten“ entsteht.¹⁾

In solchen Fällen persistiert der Intermediärknorpel allerdings auch über die gewöhnliche Wachstumsperiode hinaus, allein mikroskopisch findet sich dann gegen die Epiphyse zu kein Abschluß durch einen Knochenbalken, wie bei Athyreosis, sondern die Marksprossung ist in normalem, wenn auch quantitativ verminderter Fortschreiten begriffen. Man muß sich daher hüten, den echten Infantilismus mit dem Myxoedem zu verwechseln, wie das neuerdings bei Spiegelberg-Hertoghe²⁾, und Hegar³⁾ geschieht. Will man überhaupt den athyreotischen Symptomenkomplex mit einem bekannten Allgemeinzustand vergleichen, so ist noch eher die vor 30 Jahren schon von Klebs⁴⁾ gebrauchte Bezeichnung einer „prämaturen Senezenz“ am Platze. Zu ähnlicher Auffassung ist auch v. Eiselsberg gelangt, wenn er bei seinen thyroidektomierten Tieren von einem „frühzeitigen senilen Marasmus“ spricht.

Keineswegs soll natürlich damit gesagt werden, daß seniler Marasmus und Athyreosis verwandte Zustände seien, es soll

¹⁾ Vgl. Kaufmann, Lehrb. d. spez. path. Anatomie, 1901, S. 620.

²⁾ Spiegelberg-Hertoghe, Die Rolle der Schilddrüse bei Stillstand und Hemmung d. Wachstums u. d. Entwicklung u. d. chronische gutartige Hypothyreoidismus. München 1900.

³⁾ Hegar, Entwicklungsstörungen, Foetalismus u. Infantilismus, Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 16.

⁴⁾ Klebs, Beobachtungen u. Versuche über Kretinismus. Archiv f. exp. Path. Bd. 2.

eben nur im Gegensatz zum „Infantilismus“ speziell für die Art der Wachstumsstörung angedeutet werden, daß die Hemmung des Knochenwachstums auf einer allgemeinen Abnahme der Lebensenergie sämtlicher Teile beruhe und sich unter ähnlichen histologischen Veränderungen vollziehe, wie etwa beim physiologischen Altern des Organismus.

Damit ist eben auch der wesentliche Gegensatz zu den im folgenden Kapitel zu beschreibenden Wachstumsstörungen gegeben.

Zusammenfassung des I. Kapitels.

1. Die kindliche Schilddrüse ist für die Entwicklung des Skeletts während des Foetallebens entbehrlich.

2. Die Folgen des angeborenen Schilddrüsenmangels für das Knochenwachstum treten ungefähr zur Zeit der Geburt auf und können durch die Anwesenheit der Epithelkörperchen nicht verhindert werden.

3. Die Wachstumsstörung beruht auf einer gleichmäßigen Verzögerung der endochondralen und periostalen Ossifikation und führt zu proportioniertem Zwergwuchs.

4. Die Form- und Größenverhältnisse des Skeletts entsprechen ungefähr denen eines gleich langen, normalen Kindes; die feinere Struktur dagegen nähert sich der des erwachsenen Skeletts.

5. Die Störung des Knochenwachstums ist eine der ersten und regelmäßigesten Teilerscheinungen der athyreotischen Kachexie, d. h. einer dem „senilen Marasmus“ ähnlichen allgemeinen Ernährungsstörung und beruht auf einem Nachlassen der blut- und knochenbildenden Tätigkeit des Markes.

6. Die Knorpelveränderungen sind nicht prävalierend, sondern nur mit ein Ausdruck der Schädigung sämtlicher am Knochenwachstum beteiligter Gewebe; sie spielen also nicht die maßgebende Rolle bei der Wachstumsstörung, die ihnen die Hofmeistersche Theorie zuschreibt.

II. Kapitel.

Die foetalen Skeletterkrankungen.

(Foetale Rachitis, foetaler Kretinismus der Autoren.)

Während die Kinder mit kongenitalem Defekt der Schilddrüse bei der Geburt noch keine Zeichen einer Wachstumsstörung erkennen lassen, kommen die früher allgemein als

„foetale Rachitis“ resp. „foetaler Kretinismus“ bezeichneten Fälle mit ausgesprochenem Zwergwuchs zur Welt, den man wegen der auffallenden Kürze der Extremitäten als Mikromelie bezeichnet.¹⁾ Trotz einer gewissen Gleichförmigkeit des Habitus liegt nicht immer derselbe pathologisch-anatomische Prozeß zugrunde und man unterscheidet danach zwei Hauptgruppen: die Chondrodystrophia foetalis²⁾ (Kaufmann) und die Osteogenesis imperfecta³⁾ (Vrolik). Beide Affektionen sind in den letzten Jahren Gegenstand gründlicher anatomischer Untersuchungen gewesen und es genügt daher kurz diejenigen Merkmale anzuführen und zu vergleichen, die bis in die jüngste Zeit zu Verwechslungen mit Myxoedem und auch Kretinismus Anlaß gegeben haben, also vor allem die histologischen Knochenveränderungen. Eine solche Vergleichung ist nicht nur für die Aufstellung der Differenzialdiagnose wichtig, sondern eröffnet auch manchen Einblick in die physiologische Bedeutung jener komplizierten Vorgänge, als deren Resultat die definitive Form des Skeletts anzusehen ist.

A. Chondrodystrophia foetalis.

Über die klinischen Erscheinungen der Chondrodystrophie in den ersten Lebensmonaten sind die Berichte spärlich, weil die Affektion in der Regel nur in den leichteren Graden mit dem Leben vereinbar ist; die meisten Fälle kommen tot zur Welt. Die wertvollste Krankengeschichte eines durch die Autopsie sichergestellten Falles von Chondrodystrophie verdanken wir Johannessen.⁴⁾ Das Mädchen blieb einen Monat am Leben und wurde mit schwerer Enteritis, Tetanie und

- 1) Beobachtungen über das Vorkommen unproportionierter, kurzgliedriger Zwerge wurden schon im Altertum gemacht, so weist Pernet (*The Antiquity of Achondroplasia*, British Journal of the Diseases of Children, April 1904) wieder darauf hin, daß der egyptische Gott „Phtha“ eine Nachbildung typischer Mikromelie sei, eine Auffassung, der wir in der franz. Literatur übrigens längst begegnen.
- 2) Kaufmann, E., Untersuchungen über die sog. foetale Rachitis (Chondrodystrophia foet.), Berlin 1892 u. Ziegls. Beitr. Bd. 13.
- 3) Vrolik, Tabulae ad illustrandam embryogenesin etc. Amsterdam 1849.
- 4) Johannessen, Chondrodyst. foet. hyperplast. Zieglers Beiträge, Bd. 23 H. 2 1898.

Laryngospasmus in die Klinik gebracht. Der äußere Habitus (a. a. O. Taf. XIV) hat nicht die geringste Ähnlichkeit mit unserer Fig. 1 u. 2 des Textes. Die Temperatur hielt sich meist über 36° und sank nie auf die niedrigen Werte, wie beim Myxoedem; auch das Verhalten der Haut und Schleimhäute ist ein ganz anderes und es fehlt die für das kongenitale Myxoedem so typische, hartnäckige Obstipation. Die Sektion ergab alle Merkmale der Chondrodystrophia hyperplastica; die Schilddrüse war vorhanden, die chemische Untersuchung ließ das Jod vermissen, was aber auch bei normalen Schilddrüsen Neugeborener vorkommt.

Ein anschauliches, klinisches Bild der Mikromelie haben an Hand eines größeren Beobachtungsmaterials Kassowitz¹⁾ und Nathan²⁾ entworfen, und es sind höchstwahrscheinlich alle diese Fälle mit der Chondrodystrophie identisch, obgleich der histologische Nachweis nicht geliefert ist. Dasselbe gilt für die in Frankreich als „Achondroplasie“ durch Parrot, Porak, Marie, Apert, Cestau, Peloquin u. a. beschriebene Form des Zwergwuchses. Aus all diesen Beschreibungen geht übereinstimmend hervor, daß die langen Röhrenknochen viel stärker verkürzt sind als das Rumpfskelett,³⁾ daß die Intelligenz ungestört und das Temperament dieser Zwerge ein lebhaftes ist, und daß die körperliche Entwicklung, abgesehen vom Knochensystem, ihren normalen Gang geht, indem die Geschlechtsreife mit den secundären Sexualcharakteren zur normalen Zeit eintritt. Darin liegt auch der Grund, warum das chondrodystrophische Zwergbecken bei den Geburtshelfern eine Rolle spielt.

Die klinischen Unterschiede gegenüber der Athyreosis sind also groß genug, um den Gedanken an eine Identität beider Prozesse von der Hand zu weisen.

Nach den anatomischen Merkmalen pflegt man seit Kaufmann im Hinblick auf die verschiedenen Knorpelver-

¹⁾ Kassowitz, 1902 a. a. O.

²⁾ Nathan, Chondrodystrophia Foetalis. The American Journal of the Medical Sciences, April 1904.

³⁾ Vgl. die instruktive Fig. 2 bei Swoboda, Ein Fall von chondrodystrophischem Zwergwuchs (Achondroplasie). Wien. klin. Wochenschrift, Nr. 23, 1903.

änderungen eine Chondrodystrophia hypoplastica, malacia und hyperplastica zu unterscheiden. Für die Vergleichung mit Athyreosis kommt jedoch hauptsächlich, wie schon Langhans¹⁾ bemerkte, die hypoplastische Form in Betracht, weil sie weitaus die häufigste ist und jetzt noch von Hofmeister, Stöltzner, Siegert²⁾ u. a. mit dem Myxoedem identifiziert wird. Ich gehe daher zur Beschreibung eines exquisiten Falles von Chondrodystrophia hypoplastica über und will die entsprechenden Befunde bei Athyreosis jeweilen in Klammern beifügen. Die genaue äußere Beschreibung findet sich in der unter E. Kaufmanns Leitung verfaßten Dissertation von Schwendener³⁾ S. 7. Für den mikromelen (Fig. 3 des Textes) Habitus bezeichnend ist vor allem die Angabe, daß der Nabel 7 cm unterhalb des Körpermittelpunktes liegt, während er bei Athyreosis wie beim normalen Neugeborenen mit ihm zusammenfällt.

Die außerordentliche Verkürzung der Röhrenknochen drückt sich in folgenden Maßen aus:

Linkes Femur:

Länge	4,3 cm	(10,7)
Umfang der Mitte der Diaphyse	2,6 "	(2,5)
Durchmesser des Femurkopfes	1,4 "	(1,7)
Breite des distalen Epiphysenknorpels	2,4 "	(3,2)

Rechter Humerus:

Länge	3,9 "	(9,0)
Diaphysenumfang	2,1 "	(2,0)
Umfang des Kopfes	5,2 "	(5,6)

Während also die Dicke der Diaphyse ungefähr normal ist, bleibt das Längenwachstum um mehr als die Hälfte zurück und es resultiert hieraus die plumpé Gestalt der Knochen, die in Fig. 1c Taf. II besonders anschaulich ist. Dieses Röntgen-

¹⁾ Langhans, 1897 a. a. O. S. 170.

²⁾ Siegert, Le prétendu rachitisme dans l'idiotie myxoedémateuse. Archives de Médecine des Enfants, 1900 Nr. 12, pag. 737: „Les lésions osseuses de l'idiotie myxoedémateuse sont de nature spécifique, dues à la chondrodystrophie hypoplastique.“

³⁾ Schwendener, Untersuchungen über Chondrodyst. foet. Inaug.-Diss., Basel 1899.

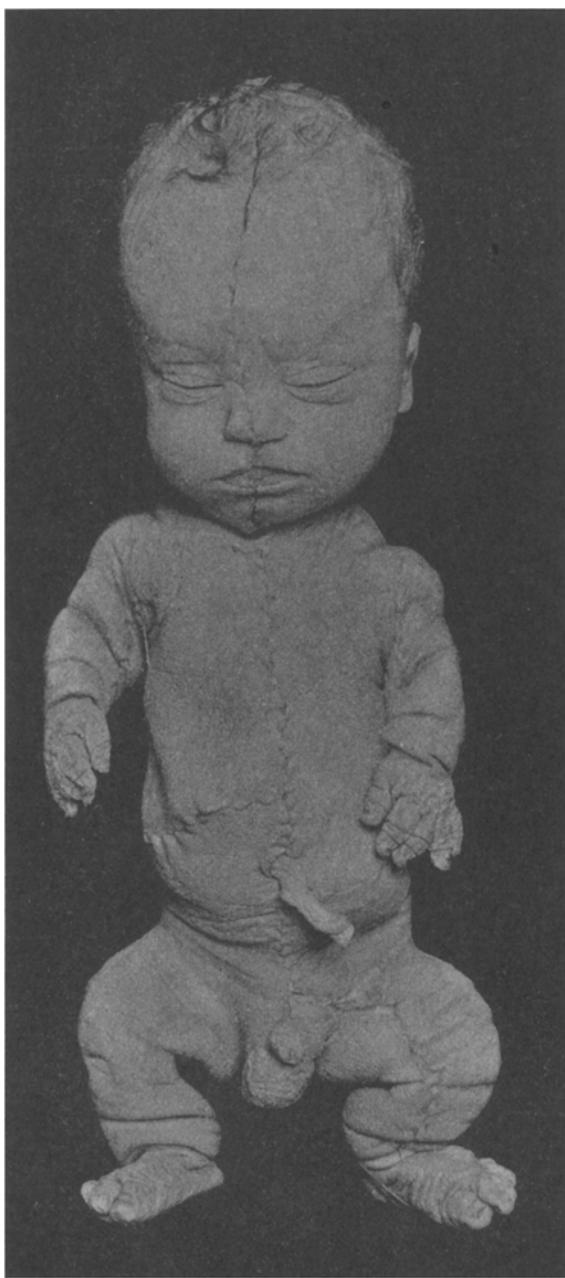


Fig. 3. Chondrodystrophia foetalis. (Samml. d. path.-anat. Anstalt Basel.)

bild zeigt auch das zackenartige Herausragen des Periostknochens, (x) wie es Kaufmann¹⁾ beschreibt; ferner ist die Struktur der Spongiosa bedeutend grobmaschiger als bei A und N; in der distalen Femurepiphysfe fehlt der Knochenkern noch, die Epiphysenlinie ist sehr verwischt, was zum Teil daher röhrt, daß infolge der starken Krümmung der Diaphyse nach hinten die Epiphysenebene schief und nicht wie bei A und N senkrecht zur photographischen Platte zu stehen kam. (Die



Fig. 4.

Einkerbung bei xx auf dem Röntgenbild ist Kunstprodukt, weil zum Zweck der mikroskopischen Untersuchung ein Probestück herausgesägt worden war.)

Die übrigen Röhrenknochen zeigen ähnliche Verkürzungen und Verkrümmungen; nur die Clavica ist gracil und normal geschweift.

Von besonderem Interesse ist die Schädelbasis, denn es findet sich hier die berühmte, von Virchow entdeckte und von ihm mit dem Kretinismus in Beziehung gebrachte prämature Synostose des Os tribasilare. Sie kommt, wie wir jetzt bestimmt wissen, nur bei der Chondrodystrophie vor und ist auch da, wie Kaufmann gezeigt hat, nicht die alleinige Ursache der „kretinistischen“ Einziehung der Nasenwurzel. Ich gebe in Fig. 4 des Textes die Sagittalschnitte durch das Os tribasilare beim normalen Neugeborenen (N), bei

¹⁾ Kaufmann 1892, a. a. O. Fig. D d. P. Taf. VI.

Athyreosis (A) bei Chondrodystrophie (C) und bei Osteogenesis imperfecta (O) in natürlicher Größe wieder. Man sieht bei C die größere Steilheit des Clivus, die sog. Kyphose des Tribasilare und das Fehlen der Fissura spheno-occipitalis; Sphenoid und Occipitale haben einen gemeinsamen, unregelmäßigen Knochenkern.

Breus und Kolisko fanden ein analoges Verhalten in den Wirbeln, wo die Verschmelzung der Kerne des Wirbelbogens und des Wirbelkörpers zu einer bedeutenden Stenose des Rückenmarkkanals führen kann. Dies ist auch im vorliegenden Fall von Chondrodystrophie zu beobachten, nicht aber beim Myxoedem. Fig. 3 Taf. II zeigt die miteinander radiographierten 3. Lendenwirbel vom normalen Neugeborenen, von Athyreosis und von Chondrodystrophie. Die Verengerung des Wirbelkanals durch den geschlossenen knöchernen Ring bei C ist eklatant, während bei A nur die grobmaschigere Struktur und schärfere Umgrenzung der Knochenkerne auffällt. Die sog. Frontalstenose des Wirbelkanals ist aber, wie die Verkürzung der Schädelbasis auch bei Chondrodystrophia nicht immer durch prämature Synostose bedingt, sondern oft durch einfache Hypoplasie des Knorpels. So sieht man z. B. in einem Fall von Lampe¹⁾ eine enorme Stenose des Wirbelkanals mit Abplattung des Rückenmarks, obgleich der Wirbelbogen des Atlas noch ganz knorpelig ist. Es spricht das entschieden für die Annahme, daß die chondrodystrophische Wachstumsstörung schon bei der Bildung der ersten knorpeligen Skelettanlage und nicht erst beim Auftreten des Ossifikationsprozesses eingesetzt habe.

Weitgehende Formveränderungen zeigt auch das Becken; da sich sehr ausführliche Beschreibungen bei Kaufmann,²⁾ Breus und Kolisko³⁾ und Simmonds⁴⁾ finden, so will ich

¹⁾ Lampe, Über zwei Fälle von sog. foetaler Rachitis, Inaug.-Diss. Marburg 1895.

²⁾ Kaufmann, Zieglers Beiträge Bd. XIII, Taf. II Fig. 8.

³⁾ Breus und Kolisko, Die path. Beckenformen, I. Bd. 1900.

⁴⁾ Simmonds, Untersuchungen von Mißbildungen mit Hilfe des Röntgenverfahrens. Fortschr. a. d. Gebiet d. Röntg. Bd. IV 1901.

die Unterschiede gegenüber dem Becken von Athyreosis nur durch die hauptsächlichsten Maße andeuten:

Höhe des chondrodystr. Beckens	4,7	cm (6,5)
Länge der Darmbeinschaufel	3,3	" (4,6)
Durchmesser der Hüftgelenkspfanne . . .	1,6	" (1,7)
Distantia spinarum il. ant.	6,3	" (7,2)
Umfang des Beckeneingangs	6,2	" (10,4)
Conjugata vera	1,0	" (3,0)
" transversa	2,6	" (3,4).

Das Querspannungsverhältnis im Beckeneingang beträgt somit 1 : 2,6 (1 : 1,3). Die zackige Form der Knochenkerne zeigt das Röntgenbild des ausgeschnittenen Beckens. Ein Blick auf Fig. 6 Taf. II lehrt alsbald, daß hier wie auch beim übrigen Skelett eine von der Athyreosis total verschiedene Wachstumsanomalie vorliegt.

Bei der Vergleichung der mikroskopischen Präparate erweist sich der Knorpel bedeutend zellreicher und von mehr Gefäßlücken durchzogen. Die Grundsubstanz ist hyalin, die Zellen des ruhenden Knorpels haben durchweg mehr Spindelform und sind oft in langen Ketten angeordnet. Die Knorpelwucherungszone findet sich nur in den axialen Teilen andeutungswise und ist gegen die Peripherie durch einen Bindegewebsstreifen, die sog. Periostlamelle, ersetzt. An Stellen, wo eine Richtungszone vorhanden ist, sind die Zellkolonnen länger als bei Athyreosis und aus mehr rundlichen Zellen zusammengesetzt. In der Zone der hypertrophischen Knorpelzellen liegen blasige Knorpelkapseln unregelmäßig umher, ihr Durchmesser beträgt durchschnittlich 20 μ (27), doch stehen sie etwas dichter und es erscheint die Zwischensubstanz daher weniger reichlich als bei Athyreosis (vgl. Fig. 5 Taf. IV).

Die präparatorische Verkalkungszone ist schmäler, etwa 50 μ (70) und sehr ungleichmäßig; dicht an der Ossifikationsgrenze sind inselförmig krümelige Kalkeinschlüsse in der Knorpelgrundsubstanz eingestreut. Die Wände der Knorpelkapseln und die Knorpelzellen selbst sind meist stark verkalkt. Stellenweise sieht man ganze Haufen von großblasigen Knorpelzellen mit ausgesprochener präparatorischer Verkalkung durch den vom Periost her eindringenden Bindegewebsstreifen förmlich von der Ossifikationslinie abgedrängt werden.

Das Vorkommen des Bindegewebsstreifens ist längst bekannt und hat zu verschiedenen Erklärungsversuchen Anlaß gegeben. Nach der Einklemmungstheorie von Eberth¹⁾ soll er Periost darstellen, das in einer früheren Entwicklungsperiode durch Vorbeiwachsen des Knochens am Knorpel passiv in die Ossifikationslinie eingezwängt wurde; eine ähnliche Auffassung scheint Nathan²⁾ gewonnen zu haben. Bei Betrachtung der Rippen unseres Falles ließe sich diese Auffassung zwar rechtfertigen, indem hier stellenweise nicht nur Periost, sondern sogar Muskulatur eingeklemmt erscheint, an den Extremitätenknochen dagegen hat man eher den Eindruck, daß eine active Wucherung des Periosts stattfinde, wie sie von Kaufmann auf Grund des Verhaltens der Gefäße angenommen wird. Dafür spricht ferner der Umstand, daß das Bindegewebe ausnahmslos von der Stelle aus in den Knorpel eindringt, die von Ranvier als „*encoche d'ossification*“ bezeichnet wird, und von der ja auch unter normalen Verhältnissen eine active Zellproliferation stattfindet, indem von da aus die Knorpelwucherungszone beständig Zuwachs erhält. Es ist nun bei der Chondrodystrophie auch eine Teilerscheinung der mangelhaften Differenzierung des Knorpels, wenn diese einwuchernden Zellen des Periostperichondriums, statt sich zur Richtungszone auszubilden, ihren bindegewebigen Charakter beibehalten und dann wie eine Barriere das Fortschreiten der enchondralen Ossifikation hindern, wodurch dann secundär nach den interessanten Ausführungen, die bei Kaufmann³⁾ nachzulesen sind, die verschiedenen Verbiegungen zustande kommen.

Bayon⁴⁾, der neuerdings den alten Virchowschen Fall von sog. foetalen Kretinismus histologisch untersucht hat, „gewann den Eindruck, es handle sich um einen abgelaufenen entzündlichen Prozeß an den Synchondrosen“, doch kann ich diese Ansicht schon darum nicht teilen, weil dieser Binde-

¹⁾ Eberth, Die foetale Rachitis und ihre Beziehungen zu dem Kretinismus, Festschr. Leipzig 1878.

²⁾ Nathan, a. a. O. 1904, S. 8.

³⁾ Kaufmann, a. a. O. 1892, S. 57, s. Fig. D.

⁴⁾ Bayon, Über angebl. verfrühte Synostose bei Kretinen. Zieglers Beitr. 1904, Bd. 36, S. 130.

gewebsstreifen durchaus nicht narbenartig aussieht, sondern stellenweise geradezu eine gewisse knochen- und knorpelbildende Tätigkeit entwickelt, wodurch er seine Natur als Periostperichondrium offenbart. Wie dem übrigens auch sei, wichtig ist dabei vor allen Dingen, daß der Bindegewebsstreifen beim Virchowschen „Cretin étonnant“ (wie Kirchberg-Marchand¹⁾ sich ausdrücken), vorhanden ist, wodurch seine Zugehörigkeit zur Chondrodystrophia foetalis fast zum Überfluß noch einmal definitiv festgestellt ist. In meinen Präparaten finde ich den Bindegewebsstreifen in Humerus, Femur, Tibia und Rippen, während er bei der Athyreosis durchweg vermißt wird. Auch Langhans, der auf diesen Punkt seine besondere Aufmerksamkeit richtete, sagt a. a. O. 1897, S. 172: „In meinen Präparaten fehlt er vollständig, sowohl beim Kinde wie bei den Erwachsenen“. Hofmeister selbst konnte ihn auch bei thyreoidektomierten Tieren nicht nachweisen und griff daher zu der Hilfshypothese, daß der „Perioststreifen“ nur bei genügend frühzeitiger Einwirkung der Athyreosis zustande komme. Nun haben wir aber beim congenitalen Myxoedem gerade dieses Postulat, nämlich einen Ausfall der Schilddrüse während des frühesten Foetallebens, erfüllt und dennoch kommt es nicht zur Ausbildung des Perioststreifens, folglich muß auch diese Hilfshypothese fallengelassen werden²⁾. Ja, der Perioststreifen möchte sogar, wie die praemature Tribasilarssynostose, direkt als ein differential diagnostisches Merkmal der Chondrodystrophia hypoplastica gegenüber Myxoedem und Kretinismus verwendet werden können.

Aber nicht nur der Knorpel, sondern auch die feinere Struktur der Diaphysen zeigt bei der Chondrodystrophie ein ganz anderes Verhalten als bei der Athyreosis. Zunächst ist die Ossifikationsgrenze äußerst unregelmäßig (s. Fig. 5, Taf. IV), in den axialen Teilen, wo vorbereitete Knorpelzellen vorhanden sind, dringen die Markräume in großer Zahl vor, die Knochenbalkchen sind zwar plumper, als normalerweise, verlaufen aber

¹⁾ Kirchberg-Marchand, Über die sog. foetale Rachitis (Mikromelia chondromalacica). Zieglers Beitr. Bd. 5, 1889,

²⁾ Vgl. hierzu die durchaus berechtigte Kritik von Bayon a. a. O. 1904, S. 125—126.

doch in der Längsachse des Knochens und strahlen oft geweihartig gegen den Knorpel aus, nur da, wo durch den beschriebenen Perioststreifen das Längenwachstum ganz abgeschnitten ist, aber meist in den peripherischen Teilen der Ossifikationszone, etabliert sich eine Andeutung des Querbalkens¹⁾, indem durch Anlagerung von Osteoblasten vom Mark her lamellärer Knochen gebildet wird, der vom Perioststreifen durch eine schmale Verkalkungszone getrennt ist. Auch hier markiert also ein Querbalken die Sistierung des Längenwachstums, nur kommt er nicht in jener Ausdehnung zustande, wie bei der Athyreosis, weil die Marksprossung bei Chondrodystrophie niemals in der ganzen Epiphysenlinie aufhört.

Die Knochenbälkchen enthalten weniger Einschlüsse verkalkter Knorpelgrundsubstanz und zeigen weniger deutlich lamelläre Struktur als bei Athyreosis; ihre Ränder sind oft dicht mit Resorptionslacunen und Osteoklasten besetzt, in der ganzen Diaphyse scheint ein recht lebhafter Knochenumbau vor sich zu gehen, was am deutlichsten auf Querschnitten durch die Diaphysenmitte zu sehen ist. Diese von Kaufmann als Osteoporosis interna bezeichnete Struktur zeigt Fig. 6, Taf. IV; man vergleiche den Querschnitt des sklerotischen Femur bei Athyreosis (Fig. 3, Taf. III). Durch reichliche Markraumbildung und Neuapposition vom Periost her erhält der Querschnitt des Knochens bei Lupenvergrößerung ein maschenartiges Aussehen, wobei die Grenze zwischen endochondral und periostal gebildetem Knochen ganz verschwindet. Dabei ist aber die Diaphyse bei Chondrodystrophie doch sehr hart, und man darf diese Osteoporosis interna nicht verwechseln mit der Osteoporosis congenita von Kudrat, der darunter die Osteogenesis imperfecta versteht (s. Fig. 8, Taf. IV) und im Gegensatz dazu die Chondrodystrophie als Osteosclerosis congenita bezeichnet. Am besten wird man von diesen verwirrenden Bezeichnungen ganz absehen, indem ja die Vergleichung unserer Strukturbilder deutlich zeigt, daß von einer echten Sklerose eigentlich nur bei der Athyreosis die Rede sein kann.

¹⁾ Derselbe ist auch sehr schön zu sehen in Tafel 3 bei Stöltzner und Salge: Beiträge zur Pathologie des Knochenwachstums, Berlin 1901. Er verläuft dort etwas schräg in der Ecke rechts unten.

Bei starker Vergrößerung erweist sich das Periost sehr viel zellreicher und die Knochenkörperchen, besonders in den jüngsten Lamellen, reichlicher als bei Athyreosis. Die Bildung von Haversischen Kanälen und Volkmannschen Kanälen geht sehr lebhaft vor sich, auch Einschlüsse von Sharpey-schen Fasern sind häufig, lauter Erscheinungen also, die für eine lebhafte periostale Knochenbildung charakteristisch sind.

Endlich ist auch im Mark der Zellreichtum weit größer, als bei Athyreosis; nirgends zeigt sich Fettmark. Riesenzellen werden häufig gesehen, teils frei im Mark, teils in den Resorptionslacunen, die Osteoblasten sind im Allgemeinen normal, bilden schöne, aus kubischen Zellen bestehende, epithel-ähnliche Säume und nehmen selten Spindelform an. Collmann¹⁾ fand ebenfalls gewöhnliches lymphoides Mark und nur an der Oberfläche Fasermark. Appositions- und Resorptionsprozesse spielen sich in solchem Umfange ab, daß es begreiflich erscheint, wenn Kaufmann den Eindruck gewann, daß Periost und Endost zu einer Art kompensatorischen Tätigkeit „in dem wegen der mangelnden Knorpelwucherung eng gebliebenen Gebiet“ angeregt würden.²⁾ Gerade in diesem Verhalten liegt der große Gegensatz der Chondrodystrophie zur Athyreosis, wo ja das Mark, wie wir sahen, geradezu der Atrophie verfällt; und so kommen wir denn durch die vergleichende Knochenhistologie zu dem Resultat, daß die Wachstumsheemmung bei beiden Affektionen auf gänzlich verschiedenen Störungen der knochenbildenden Elemente beruht.

¹⁾ Collmann B., Beitrag zur Kenntnis der Chondrodystrophia foetalis. dieses Archiv Bd. 166, 1901. (Diese Arbeit hat einen äußerst heftigen Angriff Virchows (d. Archiv Bd. 166, 1901) über sich ergehen lassen müssen. Eigentlich hätte ich darauf antworten müssen. Doch verhinderte mich daran einmal die Rücksicht auf den ehrwürdigen Altmeister und eine Aversion gegenüber einem voraussichtlich doch ganz unfruchtbaren Streit — hatte doch Virchow die Arbeit von Schwendener, in welcher ich seine in der Zeitschr. f. Ethnologie 1898 geäußerten Einwände mit Tatsachen widerlegte [vgl. unten Anhang] offenbar ganz übersehen — und schließlich der Vorsatz, bei einer Gelegenheit, die sich nun in vorliegender Arbeit bietet, sachlich auf die Angelegenheit wieder einzugehen. E. Kaufmann).

²⁾ Kaufmann a. a. O., S. 52.

In dem einen Fall tritt eine Verlangsamung des Knochenumbaues (Apposition und Resorption) ein, so daß der Epiphysenknorpel über die normale Zeit hinaus unverbraucht liegen bleibt (Athyreosis); im andern Falle dagegen schreitet der Ossifikationsprozeß fort und verbraucht den Knorpel zu früh, weil dieser nicht fähig ist, durch beständige Regeneration und vorbereitende Wucherung sich zu vermehren (Chondrodystrophie). Im ersten Falle trifft die Schädlichkeit die allgemeine Entwicklungsenergie der Gewebe, von der wir vorläufig nichts wissen, als daß sie an eine gewisse Jugendlichkeit des Organismus gebunden ist; im zweiten Falle dagegen trifft die Störung eine bestimmte Gewebsart, den Knorpel; wahrscheinlich handelt es sich dabei um eine embryonale Mißbildung dieses Gewebes, die sich schon im 2. Foetalmonat (Kaufmann a. a. O) oder noch früher (Lampe a. a. O.) bemerkbar machen kann, und daher auch zu viel hochgradigeren Skelettveränderungen führt, als die Athyreosis.

Faßt man die Chondrodystrophie gleichsam als ein „vitium primae formationis“ des Knorpel auf, dann hat auch die Tatsache nichts Befremdendes, daß dabei nicht selten andere Bildungsanomalien vorkommen, wie Polydactylie, Situs inversus, Septumdefekte, Cystenniere, Sacklunge usw., worauf schon u. a. von Kaufmann hingewiesen wurde. Zu diesen gelegentlichen Begleiterscheinungen möchte ich auch die Struma congenita rechnen, die frühere Autoren zu der irriegen Annahme verleitet hat, daß eine „primäre Vernichtung¹⁾ oder doch hochgradige Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion“ an dieser Wachstumsstörung schuld sei.

Für den eben untersuchten Fall, wie für die übrigen Chondrodystrophien der Basler Sammlung, hat Schwendener²⁾ den mikroskopischen Nachweis der Integrität der Schilddrüse erbracht; unter den französischen Autoren bemerkt neuerdings Peloquin³⁾: „toujours le corps thyroïde est sain“. In der deutschen Literatur geben Kaufmann, Simmonds,

¹⁾ Hofmeister, a. a. O., S. 517.

²⁾ Schwendener, a. a. O.

³⁾ Peloquin, De l'Achondroplasie chez l'homme et les animaux. Thèse de Lyon 1902, S. 6.

Bayon und viele andere makroskopisch und mikroskopisch normales Verhalten der Schilddrüse an, ja bei genauem Zusehen ist auch bei den Fällen, wo Abnormitäten der Thyreоdea beschrieben werden, nicht der geringste Beweis für eine Funktionsstörung erbracht worden. So ist die Abwesenheit von Jod, die im Falle von Johannessen¹⁾ konstatiiert wurde, auch bei normalen Schilddrüsen Neugeborener nichts Seltenes.

Der „desquamative Katarrh“ im Fall von Symington und Thomson²⁾ ist wohl nur eine postmortale Veränderung der Schilddrüse, da das Präparat erst sehr spät in die Hände der Untersucher kam. Noch weniger Gewicht können wir den Argumenten von Stöltzner³⁾ zuerkennen, der bei seinem Fall I eine um das 6fache vergrößerte Thyreoidea fand und daraus den Beweis für die thyreogene Natur der Chondrodystrophie ableitete.

Durch die eben durchgeführte vergleichend-anatomische Untersuchung erweist sich nicht nur dieser Schluß, sondern alle später von Stöltzner darauf gegründeten Anschauungen über die Wichtigkeit der foetalen Schilddrüse⁴⁾ als unrichtig und es hat somit die von ihm eingeführte Bezeichnung „foetales Myxoedem“, die bereits in die Lehrbücher⁵⁾ überzugehen droht, ebensowenig Berechtigung, wie der alte Name „foetale Rachitis“.

Anhang. Nachdem Virchow, durch den bekanntlich die Frage nach den Beziehungen der sog. foetalen Rachitis zum Kretinismus ins Leben gerufen worden war, erkannt hatte, daß bei der Chondrodystrophie eine eigentliche Mißbildung vorliege, stellte er sie in eine Reihe mit der Phokomelie, indem er diese, durch Defektzustände ganzer Extremitäten oder

¹⁾ Johannessen, a. a. O., S. 361.

²⁾ Johnson Symington & H. A. Thomson, A case of Defective Endochondral ossification in a Human Foetus, so called Cretinoid. Proceedings of the royal Society of Edinburg 1891, S. 273.

³⁾ Stöltzner, Jahrb. f. Kinderheilkunde 1899, S. 107.

⁴⁾ Stöltzner u. Salge, 1901, a. a. O., S. 26.

⁵⁾ Hecker u. Trumpp, Atlas u. Grundriß der Kinderheilkunde. München 1905.

einzelner Segmente charakterisierten Mißgeburten als die schwersten Formen von Mikromelie, speziell Chondrodystrophie ansah.¹⁾

Es scheint wenig bekannt geworden zu sein, daß diese Frage in der auf die Anregung und unter der speziellen Leitung von Kaufmann entstandenen Arbeit von Schwendener (a. a. O., S. 46 ff.) durch die histologische Untersuchung zweier Fälle von Phokomelie aus der hiesigen Sammlung erledigt worden ist. Er fand nämlich überall normales Verhalten des Knorpels und des Ossifikationsprozesses. In einem Falle kam die Verkürzung der Extremitäten durch einfaches Kleinbleiben der ersten Anlage ohne pathologische Knochenveränderungen zustande, im andern dagegen durch Fehlen eines Zwischensegmentes, wie es Vrolik schon früher abgebildet²⁾ und als „formatio imperfecta extremitatum“ bezeichnet hatte. Von einem der Chondrodystrophie auch nur ähnlichen Prozeß fand sich aber keine Spur.

Daraus geht wiederum hervor, wie wenig sich aus der Ähnlichkeit des äußern Habitus, auf welche Virchows Argumente sich offenbar beschränkten, auf Gleichheit des pathologisch-anatomischen Verhaltens der Knochen schließen läßt.

Jede Hemmung des Knochenwachstums kann eben einen mikromelen Habitus hervorbringen, falls sie in die früheste Embryonalzeit fällt, wo ja physiologischerweise der Habitus ein mikromeler ist. Auch der allen jenen Fällen gemeinsame, von Virchow, Klebs, Kassowitz usw. als cretinoid bezeichnete Gesichtsausdruck mit der eingezogenen Nasenwurzel erinnert mindestens so sehr an die Physiognomie der Embryonen, als an die der Kretinen.

B. Osteogenesis imperfecta.

(Osteopsathyrosis, Mikromelia annularis, Osteoporosis congenita.)

Eine zweite Gruppe von foetalen Skeletanomalien, die ebenfalls in der älteren Literatur unter dem Namen foetale Rachitis aufgeführt werden, ist durch eine außerordentliche

¹⁾ Verhandlungen d. Berliner Anthropol. Gesellschaft 15, I, 1898.

²⁾ Vrolik a. a. O. 1849, Fig. 1 u. 2, Taf. LXXII.

Brüchigkeit der Knochen ausgezeichnet. Man hat sich glücklicherweise in den letzten Jahren ziemlich allgemein für die Bezeichnung „Osteogenesis imperfecta“ entschieden, welche meines Wissens zuerst bei Vrolik¹⁾ in den „Tabulae ad illustrandam embryogenesin usw.“ vorkommt, wo es von einem in der 91. Tafel abgebildeten Fall von „gebrekkige Beenwording“ heißt: „sine ullo dubio singularis haec sceleti conditio est derivanda ex imperfecta osteogenesi, et quoad formam et quoad contextum osseum“. Ein Zusammenhang mit gestörter Schilddrüsenfunktion ist erst später von solchen Autoren angenommen worden, welche diese Affektion mit der Chondrodystrophie in eine Reihe gestellt und damit in den Bereich der Hofmeisterschen Hypothese gezogen haben. Nachdem wir die Unrichtigkeit derselben oben dargetan haben, kann die Vergleichung mit Athyreosis und Chondrodystrophie ziemlich kurz gefaßt werden.

Klinische Erfahrungen über die Osteogenesis imperfecta sind bis jetzt äußerst spärlich. Buday²⁾ beschrieb einen Fall, der sechs Wochen alt wurde, Scheib³⁾ sah einen, der sogar drei Monate am Leben blieb; aus der Krankengeschichte eines fünf Wochen alten Falles von S. Müller⁴⁾ ist die Angabe interessant, daß die Temperatur sich durchschnittlich auf 36,5 ° hielt; Hohlfeld⁵⁾ beschreibt neuerdings ein sechs Tage altes Kind mit Osteog. imperfecta als zappelig und lebhaft mit rosiger Gesichtsfarbe, lauter Momente, die nicht für eine Störung der Schilddrüsenfunktion sprechen. M. B. Schmidt⁶⁾ machte 1897 die Bemerkung, daß möglicherweise die idiopathische Osteopsathyrosis auf Osteogenesis imperfecta zurückzuführen

¹⁾ Vrolik, a. a. O. 1849.

²⁾ Buday, Beiträge z. Lehre v. d. Osteog. imp. Wiener Sitzungsbl. Bd. 104, 1895.

³⁾ Scheib, Bruns Beiträge, Bd. 26, 1900.

⁴⁾ Sigfried Müller, Peristale Aplasie mit Osteopsathyrosis unter d. Bilde d. sog. foetalen Rachitis. Münch. med. Abt., II. Reihe, 7. Heft 1893.

⁵⁾ Hohlfeld, Münch. med. Woch. Febr. 1905.

⁶⁾ M. B. Schmidt, Allg. Pathologie u. patholog. Anatomie der Knochen. In Lubarsch & Ostertag Ergebnisse 1897, IV. Jahrgang, S. 576.

sei¹⁾; Nathan²⁾ glaubt neuerdings zwei Beobachtungen von Osteopsathyrosis aus dem „Hospital for the Ruptared and Crippled“ in New York zur Osteogenesis imperfecta rechnen zu müssen, weil in beiden Fällen schon bei der Geburt eine gewisse Brüchigkeit der Knochen bestanden hatte. Da jedoch in diesen Fällen weder radiographische, noch anatomische Untersuchungen des Skeletts vorliegen, so können vorläufig keine sicheren Schlüsse über die Beziehungen von Osteopsathyrosis und Osteogenesis imperfecta gezogen werden, zumal durch Enderlen³⁾ nachgewiesen ist, daß Osteopsathyrosis auch ohne sichtbare anatomische Veränderung des Skeletts vorkommen kann.

Die anatomischen Merkmale der Osteogenesis imperfecta sind sehr charakteristisch. Es soll dies an einem exquisiten Falle gezeigt werden, der im Sommer 1904 dem hiesigen Institut von Dr. Giesler in Basel eingeliefert wurde und der mir damals, als ich eben mit der vergleichenden Knochenhistologie beschäftigt war, wie gerufen kam. Ich bin daher Herrn Prof. Kaufmann zu ganz besonderem Dank verpflichtet, daß er mir die Untersuchung auch dieses Falles überließ⁴⁾.

Neugeborenes Mädchen mit Osteogenesis imperfecta.

Anamnese: Das Kind soll etwa 3 Wochen zu früh in Fußlage geboren worden sein. Die Mutter ist 35 Jahr alt und gesund, Vater und sechs Geschwister sind ebenfalls gesund und von normalem Wuchs. Das Kind hat etwa 1 Stunde lang gelebt und starb an Asphyxie.

Beschreibung: Der äußere Habitus läßt auf den ersten Blick den mikromelen Typus erkennen (s. Textfig. 5). Die Haut ist in großen Falten abhebbar; die Nasenwurzel leicht eingezogen, jedoch nicht mehr als gewöhnlich bei Neugeborenen. Die Zunge drängt sich etwas zum Munde heraus. Der äußere Gehörgang ist verschlossen und eingezogen. Der Schädel stellt einen schlaffen Sack vor, der sich der Unterlage wie

¹⁾ Eine nach Abschluß vorliegender Arbeit erschienene Mitteilung von Looser (Mitt. a. d. Grenzgeb. 1905) identifiziert gleichfalls die Osteopsathyrosis und Osteogenesis imperfecta. Auf Einzelheiten dieser Arbeit konnten wir nicht mehr eingehen.

²⁾ Nathan: Osteogenesis imperfecta (so called Fragilitas ossium) The american journal of the medical sciences Jan. 1905.

³⁾ Enderlen dieses Archiv Bd. 131, 1893.

⁴⁾ Ein ähnlicher, kurz vorher von Herrn Prof. Kaufmann beobachteter Fall ist in Fig. 364 der III. Auflage des Lehrbuchs d. spez. path. Anatomie v. Kaufmann 1904 abgebildet.



Fig. 5.

Durchschneiden; der Clivus ist auffallend flach, man könnte fast von einer Lordose des Tribasilare sprechen. In den Wirbelkörpern sind die Knochen-

ein mit Flüssigkeit unvollständig gefüllter Gummiballon anschmiegt. Der Umfang des Kopfes beträgt 28 cm, die übrigen Maße lassen sich bei der wechselnden Form des Schädels nicht bestimmen. Gesamtlänge = 40 cm, der Nabel liegt 5 cm unter dem Mittelpunkt, die Verkürzung der Extremitäten ist also nicht so hochgradig wie bei der Chondrodystrophie (vgl. Fig. 3).

Länge der oberen Extremitäten 10 cm

Länge der unteren

Extremitäten 10 „

Brunstumfang . . . 23 „

Bauchumfang . . . 25 „

Arme und Beine sind sehr schlaff und krepitieren bei jeder Bewegung. Die Sektion der inneren Organe ergab nichts Abnormes, insonderheit war die Schilddrüse an Größe, Lage und mikroskopischem Bau durchaus normal. Die Untersuchung des Skeletts zeigte zunächst, daß der Schädel aus unzähligen papierdünnen Plättchen besteht, die bei jeder Berührung fast wie angebranntes Papier weiter zerfallen. Die Knochenkerne des Os tribasilare sind durch breite Knorpellager getrennt (vgl. Textfigur 40) und zerbröckeln beim

kerne ebenfalls bröckelig, kleiner als normal, zeigen aber nirgends eine Verschmelzung mit den Kernen der Wirbelbögen. Die Rippen sind so biegsam, als ob sie nur aus Knorpel beständen, auch der knorpelige Teil ist bedeutend weicher als bei Neugeborenen. Die langen Röhrenknochen lassen sich trotz aller Vorsicht nicht ohne zahlreiche Infraktionen herauspräparieren; sie sehen plump aus und zeigen in der Diaphyse abwechselnd Aufreibungen und Einschnürungen, wie aus dem Radiogramm des rechten Femur deutlich hervorgeht (vgl. Fig. 2, Taf. II). In der distalen Femurepiphyse ist bereits ein Knochenkern sichtbar. Die Struktur der Diaphyse hat nicht die geringste Ähnlichkeit mit der bei Athyreosis oder Chondrodystrophie (Fig. 1, Taf. II) und auch das Verhältnis zwischen Länge und Umfang der Röhrenknochen ist ein ganz eigenartiges, nämlich:

Femur:	Länge	5,4 cm
	Umfang der Diaphysenmitte	3,8 "
Humerus:	Länge	4,2 cm
	Umfang der Diaphyse	2,5 "

Die Herausnahme des Beckens verlangte wegen der großen Brüchigkeit äußerste Vorsicht, doch gelang es, dasselbe nach längerem Aufenthalt in Formol ohne wesentliche Schädigung seiner Form zu präparieren. Den Ossifikationszustand zeigt das Röntgenbild (Fig. 7, Taf. II). Seinen Halt verdankt das Becken einzig dem Umstand, daß es größtenteils aus Knorpel besteht; so bilden vor allem die knorpeligen Kämme und die beiden Y-förmigen Knorpellager für das weiche, fast fluctuierende Darmbein eine Stütze.

Die Größe des Beckens ist weit hinter der Norm zurück, auch die Form stimmt mit keinem der bisher beschriebenen Becken überein. Die Maße sind im Vergleich zum athyreotischen Becken folgende:

Höhe des Beckens	4,9 (6,5)
Länge der Darmbeinschaufel	3,5 (4,6)
Durchmesser der Hüftgelenkspfanne	1,0 (1,7)
Höhe der Symphyse	0,9 (1,3)
Breite "	1,0 (1,6)
" des 1. Kreuzbeinwirbelkörpers	1,1 (1,9)
Höhe des 5. Lendenwirbelkörpers	0,6 (0,6)
Promontorium über den Beckeneingang	0,5 (0,9)
Längskrümmung des Sacrum	(fehlt)
Länge des Pars sacralis ilei	1,4 (2,1)
" " pelvina	1,3 (1,6)
Distantia spinarum il. ant. sup.	5,6 (7,2)
" " " post.	1,6 (2,6)
" " os. ischii	2,5 (2,5)
Umfang des Beckeneingangs	7,5 (10,4)
Conjug. vera	2,0 (3,0)
" transversa	2,5 (3,4).

Das Querspannungsverhältnis des Beckeneingangs ist somit 1:1,25 (1:1,3). Im Gegensatz zu den Röhrenknochen ist also das Becken sehr schlank gebaut, was auch im Vergleich mit dem chondrodystrophischen auffällt, von welchem es sich außerdem durch das normale Querspannungsverhältnis unterscheidet.

Der mikroskopischen Untersuchung wurden dieselben Teile des Skeletts unterzogen, wie bei den anderen Wachstumsstörungen. Dabei findet sich der ruhende Knorpel bedeutend zellreicher und die einzelnen Zellen mehr spindelförmig als bei Athyreosis. Im Gegensatz zur Chondrodystrophie fehlt der Perioststreifen, die Wucherungszone ist fast normal breit, in der Richtungszone verlaufen parallel der Längsachse dichte Kolonnen mit regelmäßigen Knorpelzellen. Auch die Zone der hyperplastischen Zellen ist gut ausgebildet und läßt in krassem Gegensatz zur Chondrodystrophie die gewöhnlichen Vorbereitungsscheinungen erkennen; die präparatorische Verkalkung ist sogar sehr intensiv vorhanden und die Zellen dieser etwa 180 μ breiten Zone enthalten selbst oft Kalkablagerungen.

Der Einbruch der Markkapillaren in die Knorpelkapseln erfolgt sehr regelmäßig, so daß die Epiphysenlinie fast ganz gerade verläuft, während sie bei Athyreosis leicht, bei Chondrodystrophie stark nach vorn konvex ist (vgl. Fig. 7, Taf. IV).

Die primitiven Markräume stehen dicht beieinander, so daß nur schmale Bälkchen von verkalkter Knorpelgrundsubstanz ausgespart werden, und entsprechend dem regen Fortschreiten der Marksprossung fehlt jede Andeutung eines Querbalkens (s. Fig. 7, Taf. IV).

In der Diaphyse fällt auf, daß an den Wänden der Markräume, also an den Resten verkalkter Knorpelgrundsubstanz die Anbildung von Knochengewebe außerordentlich mangelhaft ist. Auch in den älteren Bezirken d. h. gegen die Mitte der Diaphyse zu treten nur ganz schmale Knochensäume auf ohne ein zusammenhängendes Gerüst von Knochenbälkchen zu bilden (Fig. 8, Taf. IV); die strukturlosen Knorpelreste werden durch schmale Säume von Osteoblasten nur unformlich verdickt, oder verschwinden durch die lebhafte laktäre Resorption oft auf weite Strecken vollständig. Das Verhältnis zwischen Apposition und Resorption ist also in ganz anderem Sinne gestört, als bei Athyreosis; dort fanden wir fast gänzliches Aufhören der Resorption bei noch fortdauernder Apposition, hier Mangel an Appositionsvorgängen bei lebhafter Resorption, woraus eine außerordentliche Porosität und Brüchigkeit entsteht. Dies zeigen am schönsten die Querschnittsbilder (z. B. Fig. 8, Taf. IV).

Bei der Osteogenesis imperfecta wird die Corticalis fast völlig vermißt; stellenweise liegen dicht unter dem Periost knorpelige Massen, die offenbar aus demselben als ein Versuch zur Callusbildung entstanden sind, denn es liegt durchaus kein Grund vor zur Annahme, daß sie etwa als unverbrauchte Reste

des Epiphysenknorpels könnten liegen geblieben sein. In diesen knorpeligen Callus verliert sich sowohl das Mark, als auch das zellreiche Periostgewebe. Doch ist dabei die Knochenanlagerung äußerst mangelhaft; die schmalen Säume von jungem Knochen- gewebe zeigen nur selten lamelläre Struktur und ihre Knochen- körperchen haben wenig typische Gestalt, so daß oft geradezu der Eindruck erweckt wird, als ob sie direkt durch Metaplasie aus Knorpelzellen entstanden seien.

Einige Autoren, wie Scheib und Harbitz¹⁾ schreiben auch der Metaplasie eine besondere Bedeutung bei der Osteogenes imperfecta zu. So glaubt Scheib,²⁾ daß die metaplastische Ossifikation gleichsam kompensatorisch wegen Osteoblastenmangels für die neoplastische eintrete. In der Tat erwecken viele Bilder aus den Diaphysen der Röhrenknochen auch in unserem Falle diesen Eindruck, indem oft unordentliche Haufen von Osteoblasten, Knorpelzellen und osteoidem Gewebe mit Knochenkörperchen auftreten, ohne daß es zu einem lamellären Knochenaufbau käme. Solche oft schwer zu deutende, möglicherweise in Metaplasie begriffene Zellhaufen sieht man jedoch nur an Stellen früherer Frakturen und Infektionen, während man sie in den kurzen Knochen wie z. B. in Wirbelkörpern vollständig vermißt. Wo hier überhaupt eine Neubildung von Knochen stattfindet, treten Osteoblasten von kubischer Gestalt auf und drängen sich in zahnradähnlichen Reihen oder in ganzen Klumpen an die unförmlichen, aber intensiv verkalkten Knorpelreste heran. Da also an den, mechanischen Schädigungen weniger ausgesetzten Teilen des Skeletts metaplastische Vorgänge ganz vermißt werden, so scheint uns das Vorkommen von echter Metaplasie im Schaft der Röhrenknochen eher die Folge einer abnormalen Reizung des osteogenen Gewebes durch die Frakturen, als eine dem Wesen der Osteogenes imperfecta eigentümliche Erscheinung zu sein.

Sehr auffallend ist das Verhalten des Knochenmarks, worin neuerdings Lindemann³⁾ die Ursache der ganzen Affektion sieht. Das Mark ist nämlich außerordentlich zellreich, von

¹⁾ Harbitz, Über Osteogenesis imperfecta. Zieglers Beiträge Bd. 30, 1901.

²⁾ Scheib, a. a. O. S. 116.

³⁾ Lindemann, Über Osteog. imp. Inaug.-Diss., Berlin 1903.

faserigem Charakter und enthält stellenweise Anhäufungen von lymphoiden Zellen; Fettmark, wie Scheib sah, findet sich im vorliegenden Fall nicht; auffallend ist großer Reichtum an Riesenzellen, von denen einzelne bis zu 20 Kernen einschließen. Sie liegen teils in den Buchten der rudimentären unschönen Knochenbälkchen, teils frei im Mark umher. Die Blutgefäße sind spärlicher und zarter als bei Athyreosis, die Myelocyten reichlicher. Die spindelförmigen Zellen des Fasermarks sehen denen bei Athyreosis nicht unähnlich, sind aber viel zahlreicher und werden nicht als Knochenbildner getroffen, sondern scheinen eher sogar am Resorptionsprozeß sich zu beteiligen. Dasselbe ist auch bei den Zellen der Cambiumschicht des Periosts der Fall, welche da, wo die Corticalis ganz fehlt, ohne Grenze in das Fasermark übergehen. Die physiologische Gleichwertigkeit von Periost und Endost (osteogenem Markgewebe), die sich in Entwicklungsgeschichtlicher und morphologischer Beziehung nachweisen läßt, kommt hier auch unter pathologischen Verhältnissen sehr deutlich zum Vorschein, indem bei Osteogenesis imperfecta beide Teile unter teilweiser Einbuße ihrer Knochenbildungsfähigkeit in Wucherung geraten und eine vermehrte Resorption ausüben.

Die wesentliche Störung liegt also bei der Osteogenesis imperfecta in einer gewissen periostalen Dysplasie und setzt daher nicht wie bei der Chondrodystrophie schon bei der Bildung des knorpeligen Skelettes, sondern erst mit dem Auftreten des Ossificationsprozesses, der bekanntlich mit dem Einwachsen von Periostknospen beginnt, ein. Natürlich ist damit über die eigentliche Ursache der Affektion gar nichts gesagt. Es ist am ehesten anzunehmen, daß eine embryonale Mißbildung einer Gewebsart, nämlich des Periots und Endosts vorliege. Beweisen läßt sich dagegen durch die Vergleichung mit der Athyreosis, daß der von Michel¹⁾ jüngst wieder vermutete Zusammenhang mit gestörter Schilddrüsenfunktion nicht besteht.

Die Differentialdiagnose gegenüber Chondrodystrophie macht in der Regel keine Schwierigkeit, denn einerseits erreicht dort die Osteoporose kaum einen solchen Grad, daß Frakturen zustande

¹⁾ Michel, Über Osteogenesis imp., Dieses Archiv Bd. 173, 1903, S. 32.

kommen, anderseits erinnern die geringen Knorpelveränderungen bei Osteogenesis imperfecta durchaus nicht an die für Chondrodystrophie charakteristischen Verhältnisse; es gilt dies für alle drei von Kaufmann unterschiedenen Gruppen:

Bei der hypoplastischen Form ist die Diaphyse immer sehr hart, und in der Epiphysenlinie tritt der vielbesprochene Perioststreifen auf, der bei der Osteogenesis imperfecta gewöhnlich nicht vorkommt. Nur von Harbitz und Michel wurde ein zwischen ruhenden und wuchernden Knorpel eindringender Bindegewebszug beschrieben, doch ist er, wie die Abbildung zeigt, dem bei Chondrodystrophie durchaus unähnlich und auch die übrigen Veränderungen sind gerade in diesen zwei Fällen für Osteogenesis imperfecta so typisch, daß nicht einmal der Gedanke an eine Übergangsform zur Chondrodystrophie sich rechtfertigen ließe.

Die Unterschiede gegenüber der Chondrodystrophia malacica sind ebenfalls sehr bedeutend und finden sich bereits bei S. Müller¹⁾ auf einer schönen Tafel dargestellt.

Nur die in zwei sicheren Fällen (Kaufmann, Johannessen) beobachtete hyperplastische Form, bei der nach Kaufmann der Perioststreifen durchweg fehlt, könnte etwa einmal zu Verwechslung Anlaß geben, doch haben sich bei der Durchsicht der Literatur alle mikroskopisch beschriebenen Fälle leicht von der Osteogenesis imperfecta abtrennen lassen; nur bei dem Fall der Gräfin v. Geldern-Egmond²⁾ kann ich mir wegen fehlender Abbildungen ein sicheres Urteil nicht erlauben, immerhin vermute ich mit Schmorl³⁾, daß er zur Osteogenesis imperfecta gehört; um eine reine Chondrodystrophie, wie Nauwerck anzunehmen scheint, handelt es sich kaum. Übrigens kam auch Harbitz, der Gelegenheit hatte, die histologischen Präparate seiner Osteogenesis imp. mit der Chondrodystrophia hyperplastica von Johannessen zu vergleichen, zu dem Resultat, daß zwei gänzlich voneinander verschiedene pathologische Prozesse vorliegen.

¹⁾ S. Müller, a. a. O. 1893. Fig. 6 u. 9.

²⁾ Geldern-Egmond, Beitrag z. Kenntn. d. sog. foet. Rachitis. Inaug.-Diss., Zürich 1897.

³⁾ Schmorl, zur patholog. Anatomie der Basedowschen Krankheit. Zieglers Beiträge Bd. 30, 1901. S. 263.

Da sich nun alle früher unter dem Namen „foetale Rachitis“ resp. foetaler Kretinismus beschriebenen Formen von foetalen Skeletterkrankungen in irgend einer Gruppe von Chondrodystrophie oder bei der Osteogenesis imperfecta einordnen lassen, so haben wir gar keinen Grund, jene alten Bezeichnungen, die so leicht zu verwirrenden Vorstellungen führen, länger aufrecht zu halten¹⁾.

Echte Rachitis kommt ja, wie Kaufmann (a. a. O 1893 S. 25) ausdrücklich hervorhebt, im foetalen Leben nicht vor; wegen der Knochenbrüchigkeit könnte vielleicht einmal Osteogenesis imperfecta damit verwechselt werden, doch ist anatomisch die Differentialdiagnose einfach. Näher darauf einzugehen, erspart uns eine sehr übersichtliche Tabelle, die Lindemann²⁾ am Schluß seiner Abhandlung zusammengestellt hat. Nur noch eine Frage möchte ich kurz berühren, nämlich die anatomische Ähnlichkeit der Osteogenesis imperfecta mit der bei Basedowscher Krankheit vorkommenden *Osteotabes infantum* (Ziegler), welche darin besteht, daß bei beiden, wie Nägeli³⁾ zuerst hervorgehoben hat, „vor allem die so ungemein schlechte Ausbildung des Trabekularsystems, die Spärlichkeit und Unregelmäßigkeit der Osteoblasten auffällt“. Eine gewisse Übereinstimmung in der Knochenstruktur gibt sich auch darin kund, daß die Frakturen bei beiden Affektionen mit Vorliebe bestimmte

¹⁾ Wenn sich Michel in seiner in Ribberts Institut verfaßten Arbeit (a. a. O. 1903) wieder der Ansicht von Virchow anschließt, der 1901 (d. A. Bd. 166. X) der alten Bezeichnung „foetale Rachitis“ nochmals das Wort geredet und gegen die „Chondrodystrophie“ Stellung genommen hat, weil durch diesen Namen „eine einzige Lokalaffection ungehörlich in den Vordergrund gerückt“ werde, so muß ich dazu bemerken, daß auch dann, wenn die Knorpelveränderungen nur eine Teilerscheinung einer Allgemeinerkrankung wären, dieselben gerade im Gegensatz zu Athyreosis und Osteogenesis imp. so sehr im Vordergrund stehen, daß eine auf exakte anatomische Basis gestellte Namengebung unbedingt auf sie Rücksicht nehmen muß. Wie sehr übrigens die Einbürgerung der „Chondrodystrophie“ die allgemeine Verständigung und somit die ganze Forschung auf diesem Gebiet erleichtert hat, davon hätte sich Herr Michel bei nur einigermaßen gründlichem Studium der Literatur leicht überzeugen können.

²⁾ a. a. O. 1903, S. 25.

³⁾ Nägeli, Centralblatt für allg. Pathologie 1897, S. 694.

Stellen treffen. So sitzt die Bruchlinie bei den sog. Epiphysenlösungen der Basedowschen Krankheit nach Nägeli und Schmorl regelmäßig in den vordersten Teilen der Diaphyse; auch bei Osteogenesis imperfecta sah ich häufig Einbrüche der vordersten Diaphysenabschnitte etwa 1 mm hinter der Ossifikationsgrenze durch die Spongiosa verlaufen, niemals aber, wie bei den Knochen von kongenitaler Lues oder der thyreidektomierten Tiere, genau in der Epiphysenlinie, d. h. zwischen Knorpel und vordersten Markräumen. Es ist das bei beiden Affektionen der Ausdruck mangelhafter osteoplastischer Tätigkeit des osteogenen Gewebes bei fortdauernder Resorption, der sich naturgemäß zuerst an den jüngsten und zartesten Knochenbälkchen durch Festigkeitsabnahme bemerkbar macht. Nun ist aber offenbar die Ätiologie keine gemeinschaftliche, denn bei der Osteotabes infantum tritt die Störung des Osteoblasten als Begleiterscheinung einer schweren Allgemeinerkrankung (hämorragische Diathese?) auf, während bei Osteogenesis imperfecta die Strukturanomalien durch angeborene Dysplasie derselben Gewebelemente zustande kommen und es lehrt diese Beobachtung wieder, wie wenig die äußere Ähnlichkeit von Skelettveränderungen Schlüsse auf ätiologische Verwandtschaft erlaubt.

Zusammenfassung des II. Kapitels.

1. Keine Form von foetaler Skeletterkrankung kann auf Störung der Schilddrüsenfunktion zurückgeführt werden.
2. Die Wachstumshemmung betrifft nicht, wie bei der Athyreosis, alle am Aufbau des Knochensystems beteiligten Gewebe gleichmäßig, sondern es liegt:
 - a) bei der Chondrodystrophie eine primäre Veränderung des Knorpels,
 - b) bei der Osteogenesis imperfecta eine Funktionsstörung des Periosts und Endosts vor.
3. Der aus beiden pathologischen Prozessen (a und b) resultierende Zwergwuchs stellt den mehr oder weniger ausgeprägten Typus der Mikromelie dar.

Zum Schlusse gestatte ich mir auch an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer Herrn Professor E. Kaufmann, in dessen Institut diese Untersuchungen gemacht wurden, für die Anregung zu dieser Arbeit und seinen tatkräftigen Beistand bei der Abfassung derselben herzlichst zu danken. Desgleichen bin ich Herrn Professor E. Hagenbach für die gütige Überlassung der Krankengeschichte des Falles von kongenitalem Myxoedem zu Dank verpflichtet.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. II, III, IV.

Tafel II. Röntgenaufnahmen.

- Fig. 1. Femur: A Fall von Athyreosis, N normales Neugeborenes, C Fall von Chondrodystrophia foetalis.
- Fig. 2. Femur von Osteogenesis imperfecta.
- Fig. 3. Wirbel (3. Lendenwirbel): A Fall von Athyreosis, N normaler Neugeborener, C Fall von Chondrodystrophia foetalis.
- Fig. 4. Becken. Normales Neugeborenes.
- Fig. 5. " Fall von Athyreosis.
- Fig. 6. " " Chondrodystrophia foetalis.
- Fig. 7. " " Osteogenesis imperfecta.

Tafel III.

- Fig. 1. Epiphysengrenze bei Athyreosis. Schwache Vergr.
- Fig. 2. " " " Stärkere Vergr. vKS (soll heißen vKS) verkalkter Knorpelsaum, Q lamellär gebauter Querbalken.
- Fig. 3. Querschnitt durch die Mitte der Femurdiaphyse bei Athyreosis. Lupenvergr.
- Fig. 4. a Epiphysengrenze der thyreoidektomierten Katze,
b " einer gleichalten normalen Katze.

Tafel IV.

- Fig. 5. Epiphysengrenze bei Chondrodystrophia foetalis.
 - Fig. 6. Querschnitt durch die Mitte der Femurdiaphyse bei Chondrodystrophia. Lupenvergr.
 - Fig. 7. Epiphysengrenze bei Osteogenesis imperfecta.
 - Fig. 8. Querschnitt durch die Mitte der Femurdiaphyse bei Osteogenesis imperfecta. Lupenvergr.
-

Fig. II.

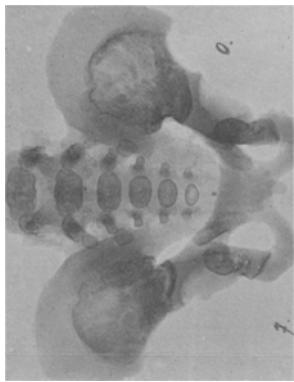


Fig. II.

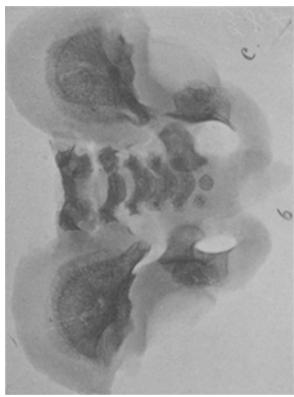
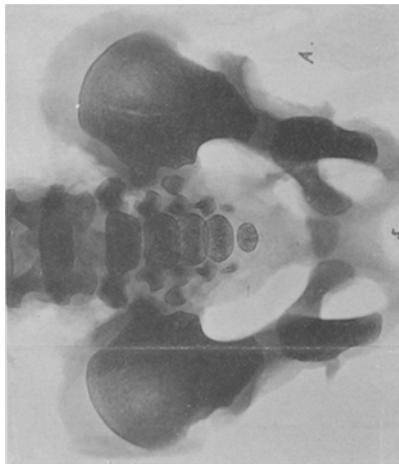
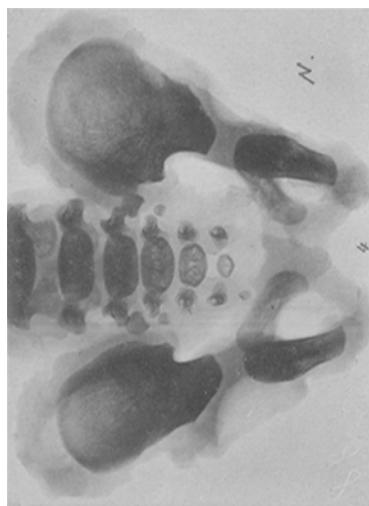


Fig. II.



A.

Fig. II.



N.

Fig. II.

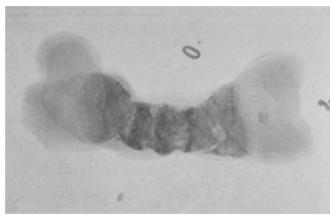
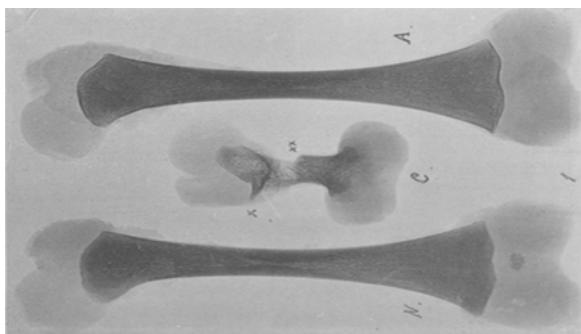


Fig. II.

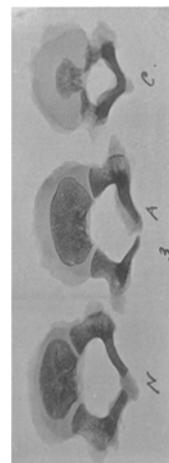


A.

C.

N.

Fig. I.



C.

N.

Fig. III.

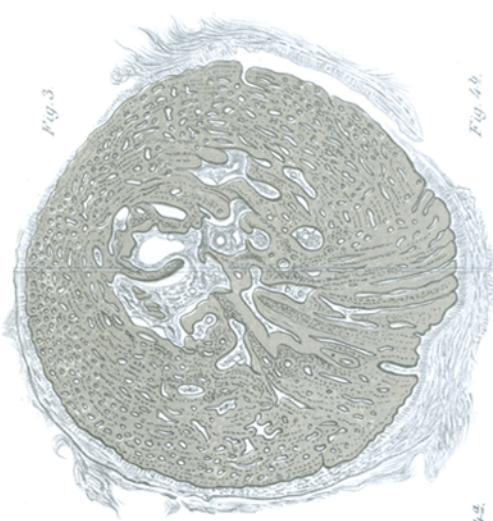


Fig. 3

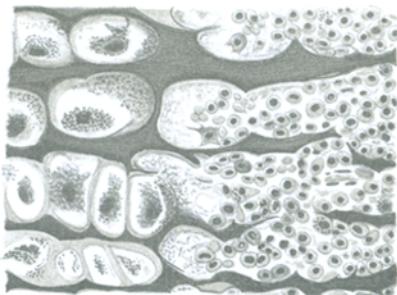


Fig. 4a.

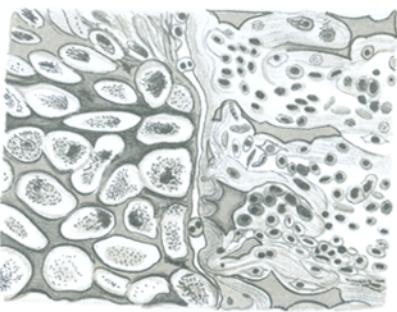


Fig. 4b.

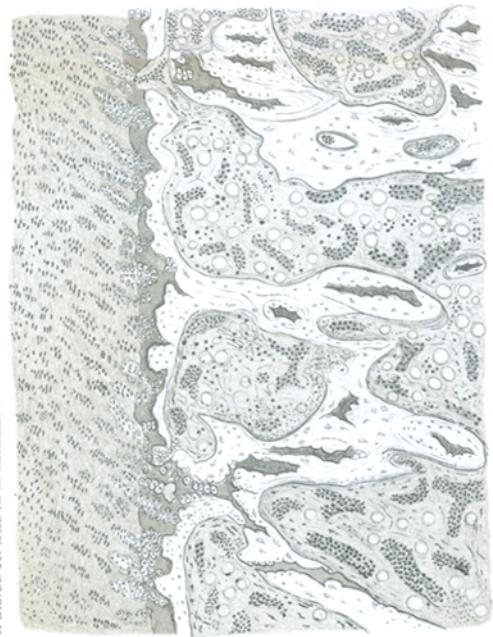


Fig. 1

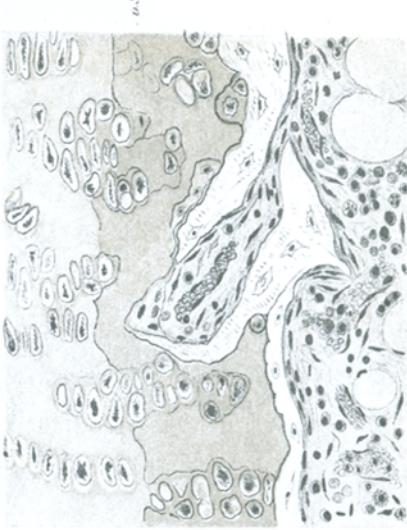


Fig. 2

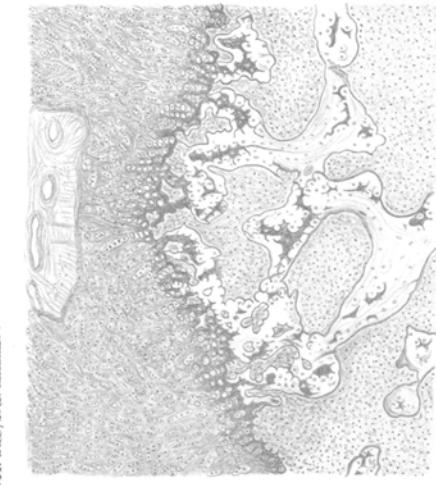


Fig. 5

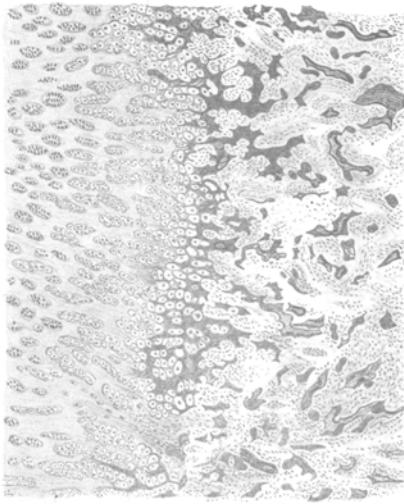


Fig. 7

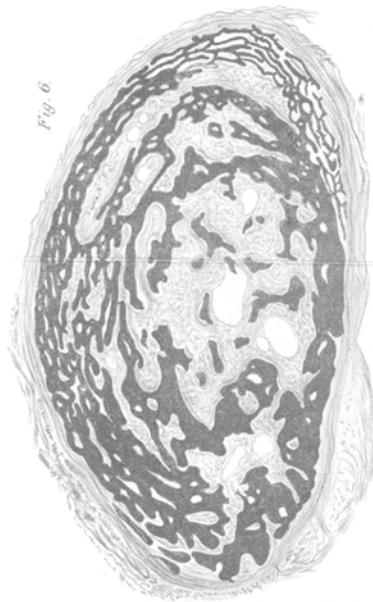


Fig. 6

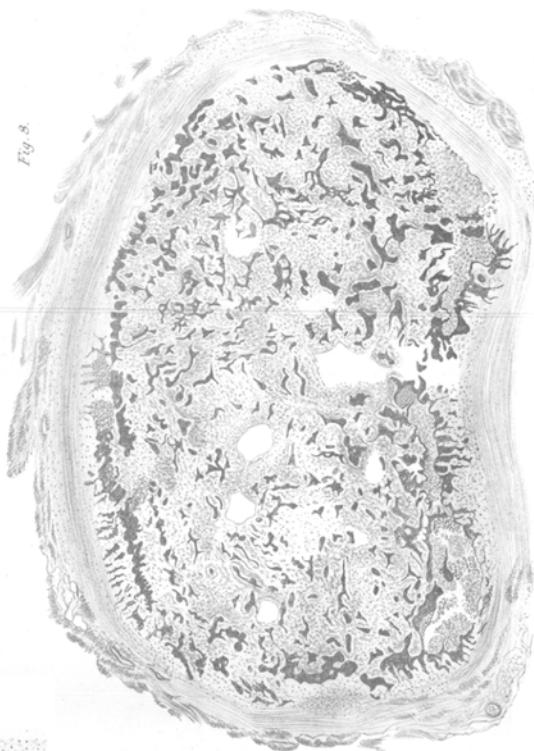


Fig. 8