

(Aus dem Pathologischen Institut Göttingen. — Direktor: Geh.-Rat Prof. *E. Kaufmann.*)

Beitrag zur Frage der Osteogenesis imperfecta durch Untersuchungen am Zahnsystem.

Von
Dr. **M. Biebl,**
Assistent.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. September 1924.)

Hatte *Vrolik* schon 1845 die Osteogenesis imperfecta als eine besondere Krankheit erkannt und durch die Namengebung ihre Abtrennung von der allgemeinen Krankheitsgruppe der „fötalen Rachitis“ angestrebt, so bedurfte es doch nach Jahrzehnten erst vor allem noch der bekannten Monographie von *E. Kaufmann* (1892), die aus dem noch immer weiter herrschenden Sammelnamen der fötalen Rachitis eine andere, von ihm als *Chondrodystrophia foetalis* bezeichnete Krankheitsgruppe scharf abtrennen konnte, neben der dann die O. i. von *Vrolik* als die andere Krankheitsgruppe aus dem Sammelbegriff „fötale Rachitis“ bestehen blieb. Nur das Haften der Beobachtung an dem äußeren Bild der Kleingliedrigkeit in früherer Zeit erklärt es, wie die beiden wesensverschiedenen, nach *Sumitas* Arbeit aus dem hiesigen pathologischen Institut geradezu gegensätzlichen fötalen Knochenerkrankungen, O. i. und Ch. f., mit dem *einen* Begriff der fötalen Rachitis zusammengefaßt werden konnten.

Der neue Dualismus, der sich so aus der alten Einheitslehre von der sog. fötalen Rachitis entwickelt hat, hat allen weiteren Untersuchungen Stand gehalten. In seiner krankhaften Gestaltung und Erscheinung ist das Bild sowohl der O. i. als auch der Ch. f. genügend charakterisiert. Die formale Genese ist für beide noch mit Fragestellungen erfüllt. Und erst die kausale Genese ist für beide Krankheitsgruppen heute eigentlich noch ebenso dunkel wie vor 50 Jahren.

Bei der O. i. findet sich nach der übereinstimmenden Angabe der meisten Untersucher alter und neuer Zeit eine mangelhafte Anbildung von Knochensubstanz, die erklärt wird durch eine Minderwertigkeit der knochenbildenden Elemente, d. i. der Osteoblasten. Besonders *Kaufmanns* Schüler, *Dieterle* und *Sumita*, sind für diese Auffassung einer qualitativen Mißbildung der Osteoblasten eingetreten.

In der letzten Zeit hat diese Auffassung eine Erweiterung erfahren durch *K. H. Bauer*, der am *Aschoffschen* Institut einen Fall von O. i. in Vergleich mit einem gleichaltrigen gesunden Föten eingehend untersuchen konnte. *Bauer* erblickt das Wesen der Krankheit nicht bloß in einer Dysfunktion der Osteoblasten, sondern in einer qualitativen Mißbildung des ganzen Stützgewebes in der Weise, daß eine Systemerkrankung sämtlicher Stützgewebe vorliege, die sich in einer Dysfunktion aller Zellelemente, welche Grundsubstanz liefern, äußert, wobei die letzte Ursache dieser Systemerkrankung noch nicht geklärt sei, vielleicht auf Stoffwechselstörungen beruhe, aber wahrscheinlich in die früheste Entwicklungszeit zurückreiche. Diese seine Auffassung stützt *Bauer* durch Befunde an einer Reihe von Stützgewebsarten, und zwar des fibrillären Bindegewebes, des hyalinen, faserigen und bindegewebigen Knorpels und vor allem durch Befunde an der bindegewebigen Zahnanlage, die im Gegensatz zu den epithelialen Zahngebilden schwere Veränderungen aufweist.

Mit dieser Theorie von *Bauer* befaßten sich in der Folgezeit nur zwei Arbeiten, eine Dissertation von *Haubach* und eine jüngste Veröffentlichung von *Kratzeisen*. *Haubach* untersuchte am Pathologischen Institut Gießen Zahnanlagen von 2 Fällen von O. i. Bei dem einen Fall konnte er ähnlichen Zahnbefund wie *Bauer* erheben und erkennt in einer Dysfunktion der Odontoblasten das Wesen der Zahnveränderungen, ohne aber damit sich zur allgemeinen Auffassung von *Bauer* zu bekennen. In seinem 2. Fall, auf den wir noch zurückkommen, nimmt er nicht bestimmt Stellung zur Theorie von *Bauer*. Meines Erachtens kann dieser Fall, da noch kein Knochen ausgebildet war, überhaupt nicht als O. i. gelten. *Kratzeisen* lehnt, da bei seinen untersuchten 2 Föten von O. i. all die auffallenden Befunde, die *Bauer* schildert, regelmäßig fehlten, obwohl seine Untersuchungen besonders auch auf die Vorgänge bei der Zahnbildung achteten, die Annahme von *Bauer*, daß die O. i. der Ausdruck einer Entwicklungsstörung der Stützsubstanz ganz allgemein sei, ab.

Auf Anregung von Geh.-Rat *Kaufmann* habe ich an den in der Sammlung unseres Instituts verwahrten Föten von O. i. untersucht, inwieweit sich an ihnen die von *Bauer* erhobenen Befunde — speziell am Zahnsystem, das ja einen besonders wertvollen Prüfstein der Theorie von *Bauer* zu bieten schien — nachweisen ließen.

Als Vergleichsobjekte für meine Untersuchungen wählte ich einmal Zahnanlagen von normalen ausgetragenen Föten und von syphilitischen Neu- und Frühgeborenen, andererseits die von Ch. f. aus der Sammlung des Instituts; letztere vor allem deswegen, weil sie als ältere Sammlungspräparate denselben Einflüssen ausgesetzt gewesen waren wie die beiden Föten von O. i. Sämtliche Sammlungspräparate erwiesen sich in ihrer morphologischen und färberischen Ausdrucksweise als vollkommen geeignet für unsere Zwecke. Dies sei besonders betont, um dem evtl. Einwand zu begegnen, daß die alten, in Alkohol bzw. Formol aufbewahrten Präparate feinere Veränderungen nicht mehr in der nötigen Deutlichkeit oder gar unter falscher Verkleidung zeigen. Zur Untersuchung wurden Teile von Ober- und Unterkiefer mit ihren Zahnanlagegebilden in 5 proz. Salpeter-

säure entkalkt, mit Paraffin- und Celloidineinbettung behandelt und die Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin, nach *van Gieson* und *Mallory* und auf Fibrin gefärbt.

Es sind alles dieselben Föten von Ch. f. und O. i., an denen *Sumita* in den Jahren 1910 und 1911 am hiesigen Institut die anatomische und klinische Diffe-

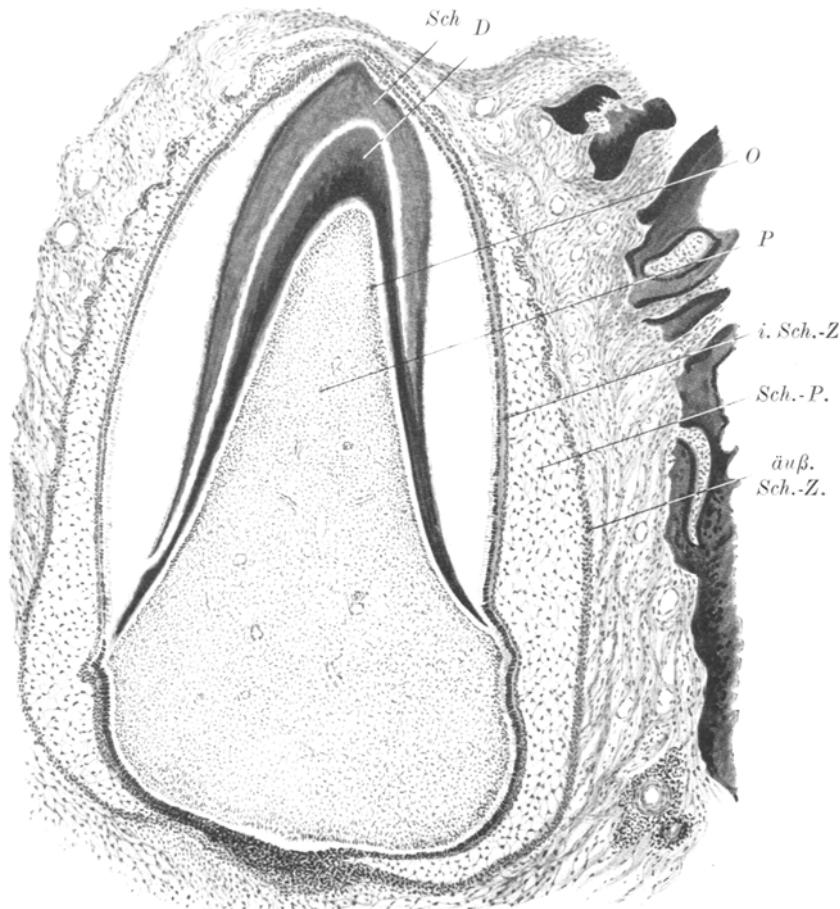


Abb. 1. Oberer Schneidezahn, stammt von einem Fall von Chondrochostrophy foet., normales Bild. Sch. = Schmelz; D = Dentin; i. Sch.-Z. = innere Schmelzellen; äuß. Sch.-Z. = äußere Schmelzellen; Sch.-P. = Schmelzmark; P = Zahnpulpa, O = Odontoblasten.

rentialdiagnose zwischen diesen beiden fötalen Skeletterkrankungen näher erörterte und die Bedeutung von Schilddrüsenveränderungen für die Ch. f. und die O. i. ablehnte, so daß sich hier eine anatomische Erörterung des einzelnen Falles ohne weiteres erübrigt und die Untersuchung gleich auf die eigentliche, oben erwähnte Fragestellung, das Verhalten des Zahnsystems, eingehen kann. Nur die notwendigen Angaben über Alter und Größe der Föten seien kurz erwähnt: die 3 Fälle von Ch. f. weisen alle Reifezeichen auf und haben eine Länge von 38—39,5 cm.

Der eine Fall von O. i. (Nr. 125) ist ein 28 cm langer, weiblicher, 8 monatiger Föt; der andere (Nr. 187) ein 31 cm langes, reifes, ♀ Kind.

Die hier unter Erklärung beigegebene Abb. 1, die einen normalen Schneidezahn in seiner Entwicklung darstellt und zugleich von einem Fall von Ch. f. stammt, wird die normale Anatomie des Zahnes ins Gedächtnis rufen und soll den folgenden Ausführungen und Zeichnungen, welche die O. i. betreffen, zum Vergleich dienen.

Makroskopisch fällt besonders bei dem nicht ausgetragenen Föt (Nr. 125) eine gewisse Kleinheit der Zahnanlagen auf. Soweit ein Dentin-Schmelzmantel gebildet ist, ist seine Oberfläche glatt. Die Entwicklung der festen Zahnhüllen scheint zu der für die einzelnen Zähne geltenden Fötalzeit erfolgt zu sein; dafür sprechen die später zu erörternden histologischen Bilder. Statt der dunkelbraunen Farbe hat die Schmelzoberfläche eine mehr bräunlich-graue bis graugelbe Farbe und ist oft wenig durchscheinend. Dies läßt bei der glatten Zahnoberfläche auf Veränderungen in der tieferen Dentinschicht schließen.

Bei der Betrachtung der mikroskopischen Schnittpräparate ergibt sich einerseits, daß die pathologischen Bilder der gleichlautenden Zähne bei beiden Föten einander sehr ähnlich sind und daß andererseits bei ein und demselben Föt von O. i. von den Schneidezähnen zu den Prämolaren und Molaren ein Unterschied besteht insofern, als die vorderen Zähne schwere krankhafte Befunde aufweisen und die in ihrer Schmelz-Dentinbildung noch nicht soweit vorgeschrittenen Backenzähne ähnliche Veränderungen nur in ihrem ersten Beginn zeigen oder nahe an der Grenze des Normalen stehen. Von den Vergleichszähnen boten die der Ch. f. und der Syphilis keinerlei Veränderungen dar und konnten wie die Zähne der gesunden Föten betrachtet werden.

Die Befunde an den Schneide- und Eckzähnen stehen viel im Einklang mit den von *Bauer* und den von *Haubach* im Fall I erhobenen Befunden. Einen hohen Grad von schwersten Veränderungen an Pulpa und besonders am Zahnbein bietet ein auf dem Schnitt etwas schräg getroffener vorderer Unterkieferzahn von Fall 187. Die epithelialen Anteile der ganzen Zahnanlage lassen nichts Pathologisches erkennen. An der Pulpa ist die Entzündung, am Dentin eine ungeordnete und völlig unvollkommene Verkalkung das Auffallende. Die Zahnbeinmasse, die bei ihrer Nachgiebigkeit an mehreren Stellen sich grob faltet (nicht künstlich), ist von verschiedenem Aufbau und entspricht in ihrer ganzen Breite dem Verhältnis, in dem Schmelz und Dentin am normalen Zahn in der letzten Fötalzeit gefunden werden. Ein äußerer Mantel von ca. 50—80 μ Breite, von der Spitze bis zur Basis im allgemeinen seine gleiche Dicke bewahrend, stellt normales Dentin dar mit guter Verkalkung und deutlichen, parallel verlaufenden, radiär strahlenden Kanälchen und Dentinbalken. Dieser Streifen normalen Dentins verschmälert sich nach der Basis des Zahnes hin immer mehr und mehr und verliert sich ganz allmählich in die ersten Anfänge der Dentin- und Prädentinbildung. Streckenweise und zwar an den seitlichen Wänden erkennt man, daß auch dieser ganze Mantel gut ausgebildeten Zahnbeins nicht einheitlich aufgebaut ist, sondern aus einzelnen längeren Streifen, die sich teilweise überlagern, zusammengesetzt ist.

Diese Streifung ist bei den mikroskopischen Schnitten so regelmäßig, daß sie nicht als Kunstprodukt gedeutet werden kann. Die einzelnen tieferen Streifen wachsen von oben nach unten ganz allmählich aus der schlechten Dentinmasse heraus, nehmen an Breite zu und verlaufen sich jeweils an der Oberfläche. Die

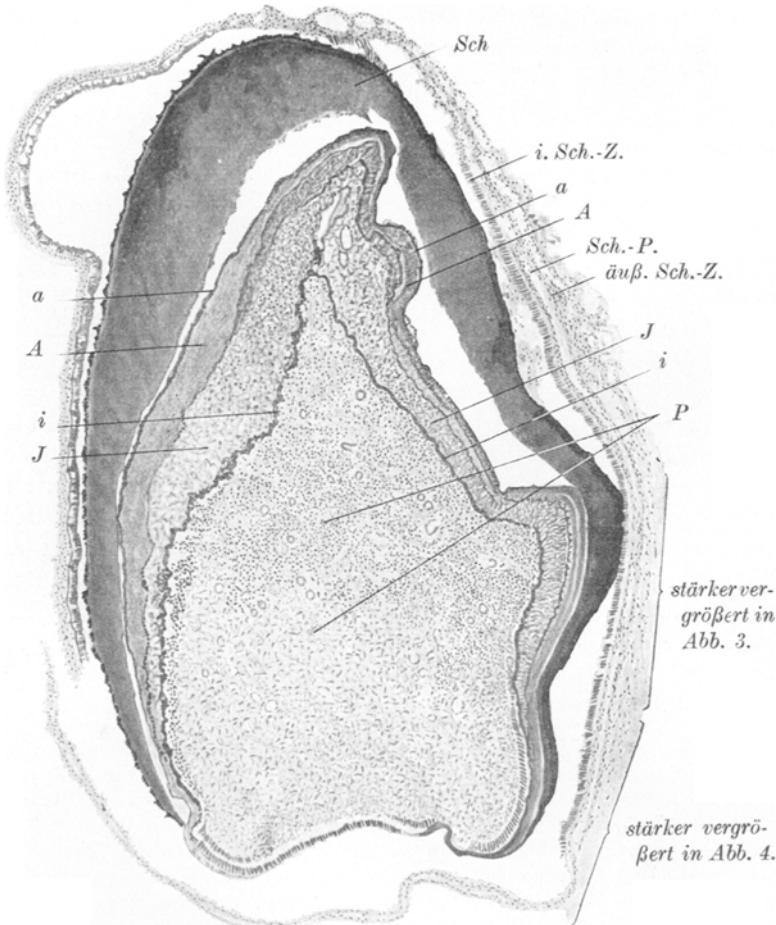


Abb. 2. Osteogenesis imperfecta Nr. 127, oberer Schneidezahn. *i.* Sch. Z. = innere Schmelzzellen; Sch. P = Schmelzpulpa; *äuß. Sch. Z.* = äußere Schmelzzellen; Sch = Schmelz; *a* = äußere Dentingrenze; *i* = innere Dentingrenze; *A* = äußeres gutes Dentin; an einem seitl. unten gelegenen Vorsprung ist der geschichtete Aufbau des guten Dentins sehr deutlich; *I* = innere schlechte Dentinmasse mit Zelleinschlüssen; *P* = Zahnpulpa, an der Baris annähernd normal, sonst diffus kleinzelig infiltriert.

Grenze zwischen je 2 Streifen ist eine scharfe dunkle Linie oder eine feine Aufhellung. Färberisch und in ihrem Aufbau werden die einzelnen Dentinquerbälkchen in jedem Streifen von der Spitze nach der Basis zu jeweils immer deutlicher. Die Kanälchen setzen sich fortlaufend von einem Streifen in den anderen fort, selten sind sie völlig unterbrochen, oft aber hat ihre Verlaufsrichtung eine kleine

Abknickung erfahren. Die Zahnspitze ist nur einheitlich aus einem Streifen guten Dentins aufgebaut. Nach innen von der ganzen Außenschicht guten Dentins liegt zwischen ihr und der Pulpa eine Gewebsmasse, die in keiner Weise mehr den Namen Dentin verdient. Nach der Basis des Zahnes zu wird sie immer schmäler, bis sie schließlich ganz verschwunden ist, so daß auf eine kurze, am weitesten basal gelegene Strecke hin das oben geschilderte gute Dentin an die Zahnpulpa unmittelbar angrenzt. Diese erwähnte Gewebsmasse ist von schollig-körnigem bis feinmaschig-krümeligem Bau und enthält besonders im spitzen Teil des Zahnes zahlreiche Zellkerne und Kerntrümmer, sogar vereinzelte erythrocytenhaltige Blutcapillaren mit hyaliner Wand eingeschlossen. Die Fibrinfärbung nach *Weigert* ist negativ. Riesenzellen sind in ihr und in ihrer Umgebung nicht vorhanden. Bei *van Gieson* färbt sich diese Masse schmutzig graugelb, im Gegensatz zu dem gleichmäßig rot gefärbten guten Dentin. Der Übergang des äußeren guten Zahndeins in die krümelige Schichtmasse erfolgt z. T. fließend, z. T. unter scharfer Grenze, in Form eines dunklen schmutzigen Saumes zwischen beiden Schichten. Gegen die Pulpa hingegen ist sie immer durch einen unregelmäßigen, welligen, feingeckten Saum von dunkler Farbe sehr scharf abgesetzt.

Die Pulpa dieses Zahnes weist gegenüber einer normalen Pulpa weitgehende Unterschiede auf. Sie ist entsprechend reich an kleinen und capillaren Blutgefäßen, während die größeren Blutgefäße mehr zurücktreten. An manchen Stellen der Pulpa, besonders im basalen Gebiet, kann die Pulpa kaum als zellreicher wie normal angesprochen werden; doch ist die Form der Zellen bzw. der meist sich nur darstellenden Zellkerne oft eine plumpere. Die Zwischensubstanz, die sich bei *van Gieson* graugelb färbt, zeigt bei allen Färbungen, selbst bei der nach *Mallory*, die Ausbildung zu feinen Fasern nicht in dem fortgeschrittenen Maß wie an einer gesunden Pulpa und nur die Gefäße sind von stärkeren Bindegewebsgeflechten umspolten. In den weit größeren Teilen aber ist die Pulpa sehr viel zellreicher als normal, indem einerseits die durchwegs plumperen Pulpa-Zellen eine gewisse Vermehrung aufweisen, andererseits kleine Rundzellen in diffuser Weise das Gewebe durchsetzen. Unter diesen letzteren machen kleine Lymphocyten und Plasmazellen den Hauptbestandteil aus. Ganz vereinzelt sind polynucleäre Leukocyten vertreten. Eine perivaskuläre und herdförmige Anordnung der Rundzellen ist nicht sehr ausgesprochen. Die Pulpa grenzt unmittelbar, ohne daß die übliche Odontoblastenreihe sich regelrecht dazwischen stellt, an die scharf gezeichnete innere Seite der schlechten Dentinmasse. Von den Grenzzellen der Pulpa im spitzen Teil des Zahnes sind nur vereinzelte Zellen als Odontoblasten

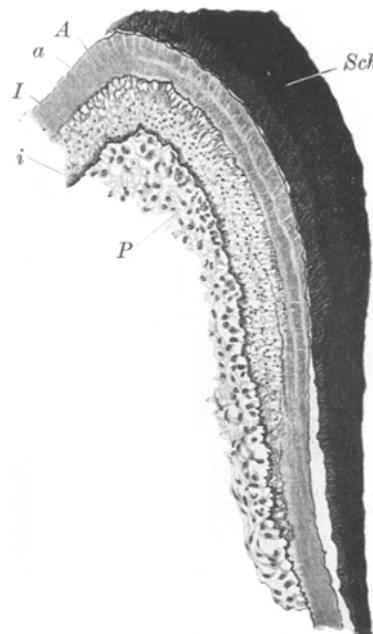


Abb. 3. Stärkere Vergrößerung der bezeichneten Stelle von Abb. 2. *Sch* = Schmelz; *a* u. *i* = äußere und innere Dentingrenze; *A* = äußeres gutes Dentin (geschichteter Aufbau, geknickter Verlauf von Dentinkanächen); *I* = innere schlechte Dentinmasse mit zahlreich eingeschlossenen Zellkernen; *P* = Pulpa mit wenigen noch erhaltenen Odontoblasten.

anzusprechen. Sie sind dann oft von einem tiefer gefärbten Fasergeflecht umspannen, das einerseits in die Pulpa, andererseits in die schlechte Dentinmasse sich verliert. Je weiter wurzelwärts man jedoch die Dentinpulpagrenze verfolgt, desto zahlreicher erscheinen die Odontoblasten, desto einheitlicher wird ihre Gestalt und desto geordneter ihre Lagerung, bis sie endlich im Bereich der Dentin- und Prädentinzone, die noch nichts Krankhaftes aufweist, in Zahl, Form und palissadenförmiger Lagerung ganz einem Normalbild entsprechen. Auch die fadenförmigen Fortsätze, die sogenannten Tomesschen Fasern, die meist paarig von jedem Odontoblasten in das Dentin ziehen, sind deutlich zu erkennen, während die von Korffschen Fasern sich hier nicht ausdrucksvoll darstellen. Eine kurze Strecke läuft die Odontoblastenreihe noch weiter, ohne daß bereits Prädentin abgeschieden ist.

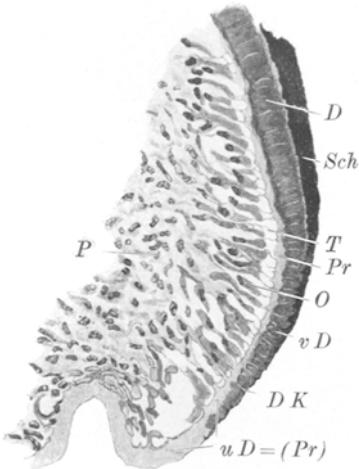


Abb. 4. Stärkere Vergrößerung der bezeichneten Stelle von Abb. 2. Sch = Schmelz; D = Dentin (einheitlich aufgebaut); v D = verkalktes Dentin; u D (Pr) = unverkalktes Dentin (Prädentin); T = Tomessche Fasern der Odontoblasten (O); die in geschlossener Reihe vorhanden sind; DK = Dentinkanälchen, in denen die Tomesschen Fasern weiterverlaufen; P = Pulpa (normal).

vorigen Fall. Wo die Odontoblasten im Bereich des schlechten Dentins zahlreicher vertreten sind, ist keine Ordnung in ihrer Lagerung. Die Pulpa ist in entsprechender Weise von Gefäßen durchzogen. Die Pulpazellen im Wurzelteil des Zahnes sind schlank und zierlich, im Spitzenteil sind sie etwas größer und zahlreicher. Kleine Rundzellen durchsetzen das Zahnmärk der Spitze in geringer Zahl und in diffuser Weise, aber lange nicht so ausgesprochen wie im 1. Fall.

In der Nachbarschaft dieses Zahnes findet sich als Zufallsbefund, noch unscheidet vom Schmelzorgan, eine im ganzen abgestorbene, sequestrierte kleine Zahnanlage, die eine fein- bis grobschollige Trümmermasse ohne jede Struktur und ohne Zelleinschlüsse, auch ohne Riesenzellen darstellt und sich nicht spezifisch färbt.

Einen im ganzen histologischen Aufbau sehr ähnlichen Befund, wie er eben abgehandelt wurde, gibt ein vorderer Unterkieferzahn des 2. Falles von O. i. (Nr. 125): Auch hier sind an einwandfrei guten Schnittstellen äußere und innere Schmelzzellen mit Schmelzpulpa ohne Besonderheit und findet sich guter Schmelz reichlich abgelagert. Das Zahnbein ist wieder aufgebaut aus einer äußeren Schicht normalen guten Dentins und aus einer inneren schlechten Dentinschicht, die in diesem Fall ein dichteres Kalkgittergeflecht und weniger Zelleinschlüsse aufweist wie die in dem zuerst geschilderten. In Form von groben Zacken und feinen Spießen geht sie unter scharfer Grenze in die Pulpa über und mit einem scharfen dunklen Saum setzt sie sich vom guten äußeren Zahnbein ab. Nur die am weitesten basal gelegene, zuletzt abgelagerte unvollkommene Dentinmasse läßt fließende Übergänge vom guten zum schlechten Dentin erkennen. Der äußere Mantel guten Dentins erscheint bei diesem Zahn wie aus einem Guß geformt und läßt den geschichteten Aufbau aus einzelnen Längsstreifen vermissen oder nur in feinster Andeutung gelegentlich erkennen. Das Bild der Odontoblasten ist das gleiche wie beim

Auch andere vordere Zähne beider Fälle von O. i., die geschnitten wurden, boten immer das gleiche Bild so wie es in zwei typischen Beispielen eben beschrieben wurde.

Die Zähne, die in der späteren Zeit des Fötallebens zur Reife sich entwickeln, zur Zeit der Geburt also noch einen schmalen Dentinmantel haben, zeigen weniger schwere Veränderungen; es ergeben sich sogar Bilder, die kaum mehr besondere Unterschiede von einer normalen Zahnanlage aufweisen.

An einem Prämolaren des Falles 187 hat man folgenden Befund: Die Anlage der beiden harten Zahnhüllen ihrer Masse nach und in dem Breitenverhältnis

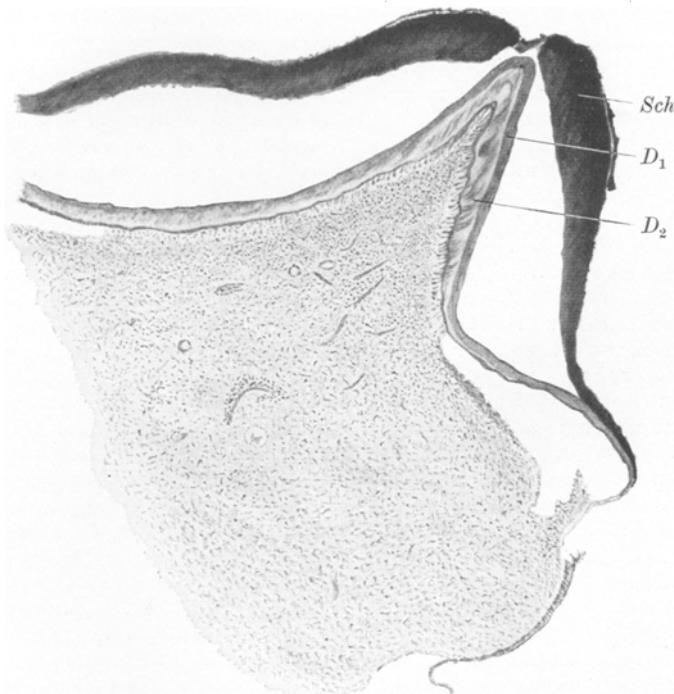


Abb. 5. O. i. Nr. 187. Der große Höcker eines Prämolarzahnes. *Sch* = Schmelz; *D₁* = vollkommenes äußerer Dentinstreifen; *D₂* = weniger vollkommenes inneres Dentin. Meist sehr scharfe Grenze zwischen *D₁* u. *D₂*. Diffuse kleinzelige Infiltration der Pulpa im apikalen Teil. Schmelz ist künstlich vom Zahnbein abgehoben. Die Lücke zwischen Zahnbein und Pulpa seitlich unten ist ebenfalls Kunstprodukt.

zueinander entspricht etwa der Norm. Der Schmelz ist in jeder Weise vollkommen, ebenso Schmelzellen und Schmelzpulpa. Die Dentinentwicklung hat überall normal begonnen, bald aber versagt. Am schmalsten ist der äußere Mantel guten Dentins an der Spitze des großen Höckers; etwas breiter ist er an einer tiefer basalen Strecke und über dem kleinen Höcker, wo sich herdförmige und längsgestreifte feine Aufhellungen, aber keine eigentlichen Unterbrechungen innerhalb dieses normalen Dentins zeigen. An der Basis des Zahnes ist wieder nur ein gutes Dentin bzw. Prädentin in seiner ersten Entstehung zu sehen. Am kleinen Höcker liegt unter dem guten Dentin eine schmale Lage homogen und unvollkommen verkalkter Substanz, die nicht mehr die Zeichnung der Zahnbeinkanälchen

erkennen läßt. Am großen spitzen Höcker grenzt sich das gute, in jeder Weise vollkommen ausgebildete äußere Dentin mit scharfer Linie nach innen ab; es folgt ein sehr blasser, gleichmäßig gefärbter, schmaler Streifen, aus dem heraus nach der Pulpa zu allmählich sich wieder Zahnbeinfasern entwickeln, die an der Zahnspitze eine breite innerste Schicht der ganzen Dentinmasse ausmachen. Aber diesen Zahnbeinfasern fehlt das feste Gefüge und die regelmäßige Aneinanderlagerung. Gegen die Pulpa ist die Dentinmasse abgesetzt durch einen dunklen, geraden bis feinwelligen bis feingezackten Saum, dem sich die Odontoblasten anlegen. Diese liegen an den Stellen, an welchen der innere Dentinsaum gezackt ist, in den von diesen Kalkzacken gebildeten Nischen. Die feinen Zacken selber kann man oft bei einer höher gelegenen, odontoblastenähnlichen Zelle enden sehen. Die Odontoblasten sind überall da, wo der Dentinmantel in toto noch gut aus- und durchgebildet ist, also an den basalen seitlichen Wänden und am kleinen Höcker, ein- bzw. mehrreihig und in guter Anordnung vorhanden; am großen spitzen Höcker ist ihre Reihe sehr gelichtet. In schöner Weise prägt es sich an diesem Zahn aus, wie reaktiv die Pulpa zu den fortschreitenden Veränderungen am Dentin sich verhält, indem nur die Pulpa der großen Prämolaren spitze diffus in ganz ansehnlicher Weise von Rundzellen durchsetzt ist, die außer ganz einzelnen polynukleären Zellen lauter kleine Lymphocyten sind, während die ganze übrige Zahnpulpa, also die Pulpa an der Basis und an der kleinen Prämolarenzacke frei von jeder Rundzellendurchsetzung ist. Von einem vermehrten Zellreichtum der Pulpa an Pulpazellen selbst kann nicht gesprochen werden. Nur erscheinen vielleicht die meisten Zellen wiederum etwas plumper und die Zwischensubstanz ist öfter weniger faserig durchgebildet wie an einem normalen Vergleichszahn.

In einem noch früheren und ganz unbehelligten Stadium ihrer Entwicklung werden die hinteren Zähne des Osteogenesisfalles 125 angetroffen. Obwohl dieser Föt nicht ausgetragen war, unterscheidet sich die Pulpa in Gestalt und Zahl ihrer zelligen Elemente und in der Ausbildung ihrer Zwischensubstanz wie in den zahlreich vorhandenen oder eben entstehenden Odontoblasten in histologisch-morphologischer Weise nicht vom Normalen. Rundzellen fehlen in der Pulpa ganz. In ihrer Leistungsfähigkeit sind die Odontoblasten, nach der Beschaffenheit des vorhandenen Dentins zu urteilen, noch nicht geschädigt: Dentin, das bis zu $50\text{ }\mu$ Breite den einen Prämolarhöcker bedeckt, ist in jeder Weise vollkommen; ein schmaler Saum von Prädentin zeichnet sich sehr deutlich. Schmelz und Dentin sind in den gleichen Massenverhältnissen entwickelt. Die gereiften Odontoblasten sind alle in Tätigkeit oder umgekehrt ist überall da, wo die randständigen Pulpazellen noch nicht zu den großen, langen Odontoblasten umgebildet sind, auch noch kein Dentin bzw. Prädentin vorhanden.

Die Zahnanlagen der späteren Ersatzzähne wurden in beiden Fällen auf Schnitten angetroffen. Es ist noch kein Schmelz und kein Dentin gebildet. Die Pulpa weist keinerlei Veränderungen auf und zeigt nichts von einem besonderen Reichtum an Zellen und nichts von Entzündung.

Wie dürfen und müssen nun all die Veränderungen, wie sie am Zahnsystem von zwei Föten, die als einwandfreie Fälle von O. i. zu gelten haben, gefunden sind, gedeutet werden?

Eins muß gleich festgehalten werden, nämlich die Tatsache, daß die Zahnpulpa immer da normal erscheint, wo Dentin noch überhaupt fehlt oder in seinen Anfängen regelrecht sich bildet. Jedenfalls gestattet das morphologische Bild und das färberische Verhalten nicht, auf Grund

von gelegentlichen kleinen und kleinsten Abweichungen schon gleich von einer krank veranlagten Pulpa zu sprechen, wenn anders wir den Boden der wahren Betrachtungsweise nicht verlieren wollen. In diesem Stadium der Zahnentwicklung sind auch die äußersten Pulpazellen als Odontoblasten in tadelloser Reihe aufgestellt; die Odontoblasten sind entsprechend zahlreich angelegt, d. h. von der Basis zur Spitze immer dichter, selbst mehrzeilig werdend; die Form der Odontoblastenzellen ist zylindrisch, langgestreckt, der Kern sitzt pulpawärts, die Tomes-schen Fasern kommen oft zur Darstellung. Die Odontoblastenbildung an der randständigen Pulpa hält mit der Dentinbildung annähernd gleichen Schritt, indem sie der letzteren immer nur um ein Geringes vorausseilt. Ich möchte also schließen, wir haben von Anfang an immer eine normale Pulpa mit gesunden zahnbeinbildenden Zellen vor uns.

Dementsprechend ist auch das erste Erzeugnis der Odontoblasten, die äußerste Dentinschicht, in wechselnder Dicke normal. Dann aber scheinen die Odontoblasten bald von einer für sie spezifischen Schädlichkeit betroffen zu werden. Ihre geordnete Tätigkeit versagt mehr oder weniger, oft geradezu abrupt. Je nach dem Grad der einwirkenden Schädlichkeit bleiben die Odontoblasten dauernd völlig bis beschränkt leistungsfähig, oder erholen sich wieder teilweise; die jüngsten Odontoblasten können vielleicht sogar durch neue, gesunde wieder ersetzt werden. Und soweit sich die Odontoblasten nach diesem Zeitraum der Schädigung überhaupt erst neu bilden, werden sie in ihrer Leistung gar nicht beeinträchtigt sein, also gesundes Prädentin und Dentin bilden. So bilden nun die Odontoblasten in einem noxefreien Zeitraum wieder Dentin, das in seiner Weise mehr oder minder vollkommen sein muß, bis nach einiger Zeit die gleiche Schädlichkeit sie wieder trifft. Dieses Spiel wird sich verschieden oft wiederholen. Auf diese Weise entstehen Bilder von einem geschichteten Aufbau des Dentins, wie ich es besonders an dem einen Zahn beschrieben habe (s. Abb. 3). Bei einer wiederholt auftretenden periodischen Schädigung der Odontoblasten wird natürlich die Zahnspitze am meisten in Mitleidenschaft gezogen werden; denn ihre Odontoblasten sind zuerst gebildet und werden durch die wiederholten zeitweisen Gifteinwirkungen bis zur völligen Vernichtung ihrer spezifischen Funktion geschädigt. Es ergeben sich die schweren Veränderungen am Zahnbein entsprechend den eingehenden Schilderungen (Abb. 2 u. 5). Bemerkenswert ist, daß die Massenproduktion einer Dentinersatzmasse ungehindert der Schädigung oder völligen Vernichtung der Odontoblasten weiter fortschreitet, so unvollkommen der Dentinersatz schließlich auch werden mag. Ein Rest von Odontoblasten, die sich erhalten, wird noch ein lockeres Gefüge von ungeordneten Dentinfasern bilden. Für den Ausfall von Odontoblasten treten auch Pulpazellen ein und führen mit dem Rest der Odontoblasten den

Prozeß einer Dentinbildung weiter, aber ohne daß es zu einem regelrechten Zahndein kommt. Denn diese Ersatzmasse zeigt nur wenig Anläufe zur Verkalkung in Form von Dentinbalken. Ein Neuuntstehen von leistungsfähigen Odontoblasten an Stelle der tödlich erkrankten erscheint unwahrscheinlich. Es wird ja auch angenommen, daß die Odontoblasten an jeder einzelnen Randstelle der Pulpas sich nur einmal und zwar in unmittelbarer Berührung mit den inneren Schmelzzellen bilden. Die in die Dentinersatzmasse eingeschlossenen Kerne und Kerntrümmer röhren von Odontoblasten und Pulpazellen her und können ihrer Form und Größe nach nicht als zugewanderte Entzündungszellen oder gar als Aufräumungszellen aufgefaßt werden.

Die Pulpas, die mit der Lichtung der Odontoblastenreihe in unmittelbare Beziehung zum Dentin tritt, reagiert auf die krankhaften Vorgänge am Dentin mit einer gewissen Vermehrung ihrer Zellen; denn sie hat ja jetzt auch mehr zu sein als bloß das ernährende Mark des sich bildenden Zahnes; sie wird bis zu einem gewissen Grad auch für den Ausfall an Odontoblasten aufkommen. Und die Pulpas reagiert auch in einem anderen Sinn auf das kranke Dentin, indem wenige oder sehr zahlreiche Entzündungszellen aus den Blutgefäßen in sie einwandern. An ein und derselben Pulpas finden sich diese Veränderungen der Zellvermehrung und der Entzündung oft sogar abgestuft nach den lokalen Dentinveränderungen, indem nicht gleich die ganze Pulpas an Zellen reicher und von Lymphocyten und Plasmazellen durchsetzt wird, sondern etwa nur in der Zahnspitze und so weit basalwärts, als schlechtes Dentin gebildet ist (s. Abb. 5).

Die Befunde von normalen Zahnpulpen an noch hüllenlosen oder von nur wenig, aber gutem Dentin bekleideten Zahnanlagen, gegenübergestellt den deutlich und schrittweise das kranke Dentin begleitenden Pulpaveränderungen, veranlassen mich, diese letzteren immer als sekundär anzusprechen und nicht etwa eine von vornherein schon minderwertige Zahnpulpa als den Boden anzusehen, aus dem nur minderleistungsfähige Odontoblasten hervorgehen können, die ihrerseits wiederum nur ungleichmäßiges und minderwertiges Zahndein zu bilden imstande sind.

Bauer fand in seinem Fall von O. i., daß am Zahndein von einer Tomesschen Dentinstreifung keine Spur vorhanden war, daß das Dentin eine undurchsichtige, mehrere *konzentrische* Schichten aufweisende, krümmelig-schollige, z. T. auch unregelmäßige grobfaserige, fleckförmig gefärbte Masse, mit nach der Spitze zu sehr reichlichen, eingeschlossenen, plumpen, dicken, fortsetzlosen Zellen darstellt und daß die Verkalkung am Zahndein eine gute ist. Er erwähnt nicht das Vorhandensein eines äußersten, wenn auch nur schmalsten guten Dentinstreifens. Ich möchte darum annehmen, daß an dem von ihm unter-

suchten Zahn die Odontoblasten sofort, nachdem sie gebildet waren, und noch bevor sie richtig Zahndein zu bilden begonnen hatten, von der spezifischen, unbekannten Schädlichkeit betroffen worden sind. Die konzentrischen Schichtungen, die *Bauer* erwähnt, lassen wieder an die periodische Wirkung einer Noxe denken. Wenn es auch von Seiten der später entstandenen basalen Odontoblasten zu keinem Anlauf einer normalen Dentinbildung gekommen ist, so mußten in diesem Fall die Perioden der toxischen Wirkungen auf die Odontoblasten sehr rasch aufeinander gefolgt sein.

Der erste Fall, den *Haubach* in seiner Dissertation schildert, ist geradezu ein Vergleichsfall zu unseren Befunden, während der zweite wohl überhaupt nicht als Osteogenesis imperfecta aufzufassen ist. *Haubach* beweist mit dem ersten Fall nur, daß „entsprechend der Dysfunktion der Osteoblasten bei der Knochenbildung die Dysfunktion der Odontoblasten bei der Zahndeinbildung in den Vordergrund der Erscheinungen tritt“, schildert die Pulpas als leicht ödematos und aufgebaut aus „im ganzen weniger rundlichen und etwas sternförmig gestalteten Zellen“, spricht sich sogar für die Annahme aus, daß die erste Entwicklung des Dentins und der Odontoblasten eine normale gewesen sei und daß die *Odontoblasten* bzw. die Zahnpulpa erst später von einer starken, periodisch wechselnden Schädigung getroffen wurde, die zur Bildung eines völlig ungeordneten, die Odontoblasten einschließenden Dentins geführt hatte. Er erbringt damit jedenfalls nur eine sehr zweifelhafte Stütze für die Auffassung von *Bauer*, nach der doch ein minderwertiges, geschädigtes Pulpakeimgewebe schon den Keim für die Odontoblastendysfunktion in sich tragen muß, weil es ja der Mutterboden der Odontoblasten ist. Den zweiten Fall will *Haubach* mit Recht für die von *Bauer* geäußerte Auffassung, daß die O. i. eine in einer Dysfunktion aller Grundsubstanz liefernden Zellelemente sich äußernde Systemerkrankung sämtlicher Stützgewebe ist, überhaupt nicht verwerten.

Kratzeisen konnte am Zahnsystem seiner beiden untersuchten Fälle keinen krankhaften Befund erheben. Nach unserer Auffassung ist das ebenso gut denkbar, wie das Gegenteil von gefundenen und geschilderten allerschwersten Veränderungen, wenn die periodisch auftretende Schädlichkeit in großen Pausen oder ungenügend stark gewirkt hat.

Jedenfalls muß der unbekannten Schädlichkeit, wenn man alles, was mit unseren Untersuchungen an Zahnbefunden bei O. i. bis jetzt vorliegt, eine Wirkung zugesprochen werden, die in ausgewählt spezifischer Weise nur die Zahndein- und entsprechend auch die knochenbildenden Zellen trifft. Die bislang unbeachtet gebliebenen Zähne erscheinen infolge ihrer höheren Knochenstruktur geradezu als das gegebene Organ, um an ihnen den Krankheitsprozeß der O. i. in seinem formalgenetischen Ablauf zu verfolgen und zu entwickeln.

Gegen die Annahme einer primären Odonto- wie Osteoblastenminderwertigkeit im Sinn einer Mißbildung (*Dieterle*) spricht von seiten des Zahnsystems der Befund von Dentinstreifen, die in ihrem Aufbau völlig klar und eindeutig wie an einem normalen Zahn sind und vor allem die scharfe Abgrenzung von gesundem und krankem Dentin, als ob die erst normale Odontoblastentätigkeit mit einem Mal versagt hat. Eine Minderwertigkeit der Odontoblasten an sich als der Ausdruck eines Vitium primae formationis oder einer Mißbildung müßte sich von Anfang ihrer Tätigkeit an in einem wenigstens da und dort unvollkommenen und ungleichmäßigen Dentin ausdrücken und müßte wohl immer einen allmählichen fließenden Übergang von vollkommenem zu unvollkommenem bis zu völlig ungeordnetem Zahnbett zeigen.

Mit der Ablehnung einer primären Mißbildung der knochenbildenden Zellelemente, sei es am eigentlichen Knochensystem oder am Zahnsystem — die Osteoblasten dürfen wohl ohne weiteres den Odontoblasten gleichgestellt werden —, fällt auch die Theorie von *Bauer*. Denn wenn in der Kette seiner Schlüsse sich einer als nicht zwingend erweist, müssen auch die übrigen angezweifelt werden. Meine Untersuchungen am Zahnsystem beweisen, daß gerade an ihm, das ja auch in der Beweisführung von *Bauer* eine hervorragende Stellung einnimmt, sich seine Auffassung, daß eine kranke Pulpa, eine schon in frühester Zeit erworbene Dysfunktion des ganzen Pulpagewebes, den Grund für die später bei der Dentinbildung sich zeigenden Veränderungen in sich trägt, nicht beweisen läßt. Da *Bauer* einen sehr schweren Fall von O. i. zur Untersuchung vor sich hatte und da ihm noch keinerlei frühere Untersuchungen über das Zahnsystem bei O. i. vorlagen, war ihm die Deutung der Zahnpulpabilder sehr erschwert. Ich habe übrigens auch an Präparaten, die noch von den Untersuchungen *Sumitas* im hiesigen Institut stammten und mir von Geh. Rat *Kaufmann* zur Verfügung gestellt wurden, sehen können, wie das Periost stellenweise einen großen Reichtum an Zellen und eine „kurzfaserige und krause Struktur seiner Fibrillen“ aufweist, während es an anderen Stellen wieder von ganz normalem, „straffen, parallelfaserigen“ Aufbau ist. Erstere Beschaffenheit hat es immer da, wo es bei fehlender periostaler Knochenhülle an das Knochenmark und die spärlichen enchondralen Knochenbälkchen unmittelbar angrenzt; die letztere normale Beschaffenheit weist es dagegen meist da auf, wo es zu mehr geordneter und dichter periostaler Knochenbildung gekommen ist und da, wo es sich als Perichondrium auf dem Knorpel fortsetzt. Bei seinen veränderten Periostbefunden erwähnt ja auch *Bauer* ausdrücklich, daß das Periost überall mit dem Knochenmark in direkter Berührung steht. Ich möchte also auch die Periostveränderungen als sekundär bedingt, als eine Reaktion auf die unvollkommene Knochenbildung und auf das allzu benachbarte Knochenmark bei O. i. ansehen.

Am Knorpel konnte ich keine einwandfreien pathologischen Bilder, wie *Bauer* sie schildert, feststellen. Diese Knorpelveränderungen sind das Einzige von den *Bauerschen* neuen Befunden, das ich nicht ohne weiteres, so wie oben die übrigen Veränderungen, zu deuten und zu erklären vermag.

Das häufige Vorkommen von Lymphoidmark des Knochens bei O. i. (*Fuchs, Niklas* u. a.) kann ebenfalls von dem Gesichtspunkt einer lokalen Reaktion des Knochenmarkes auf die Osteoblastenschädigung und die geringe, vielleicht chemisch abweichende Knochenbildung betrachtet werden, ebenso wie wir das Zahnmark auf die schlechte Dentinausbildung hin sich verändert sahen. Verschiedenheiten werden immer durch die Reaktionsfähigkeit des Körpers allgemein und lokal sich bedingen.

Vorderhand läßt sich noch nicht ahnen, woher die anzunehmende Schädlichkeit stammt. Gerade der Umstand, daß nach unserer Auffassung eine Schädlichkeit periodisch auftreten und wirken soll, verwickelt noch weiter die ursächliche Forschung. *Eiken* vertritt auf Grund eines untersuchten Falles von O. i., der ein Alter von zwei Jahren erreicht hatte und bei dem er am Knochen schwache Eisenreaktion erzielte und eine besondere Eisenaffinität des Knochens in den Ossificationsgebieten und am jungen kalklosen und kalkarmen Knochengewebe zahlreicher Frakturstellen feststellen konnte, bei dem die chemische Untersuchung des Knochens Kohlensäure, Phosphorsäure und Kalk in reichlicher Menge nachwies, aber einen auffälligen Mangel an Kalkgehalt im Knochengewebe feststellte, die Auffassung, daß es sich entschieden nicht nur um Grad-, sondern in wesentlichen Umfang um Wesensveränderungen der enchondralen und periostalen Verknöcherung handelt. Daß diese qualitativen Veränderungen, sobald sie eine gewisse Schwelle überschritten haben, wie ein leichter chronischer Entzündungsreiz auf alles umgebende Gewebe zu wirken imstande sind, ist denkbar.

Eine Hypothese, daß irgendeine Schädlichkeit, die im Blute kreist, die Einschmelzung des Knorpels verzögert und die Bildung von Knochensubstanz verhindert, stellte schon *Hildebrandt* 1899 auf. Aber wir können bestimmter sagen, daß, nach den Zahnbefunden zu schließen, die zahnbein- und ebenso die knochenbildenden Zellen immer gesund angelegt werden, daß sie aber früher oder später unter der zeitweise auftretenden Einwirkung einer auf dem Blutweg überallhin verbreiteten unbekannten Schädlichkeit erkranken und daß diese spätestens am Ende des vierten Fötalmonats, wo das erste Dentin sich bildet, schon auftritt und von da an jedenfalls bis zur Geburt immer wiederkehrt, da auch die späteren Zähne noch Dentinveränderungen aufweisen.

Nach den Befunden am Felsenbein in einem Fall von O. i. vermutet *Joseph Fischer*, daß die Erkrankung nicht vor dem siebenten Fötalmonat auftritt. Wenn ich von den insgesamt vorliegenden Zahnbefunden auf

den Beginn und Verlauf der O. i. schließe, so muß von Fall zu Fall jedenfalls ein großer Spielraum angenommen werden, in dem erstes Auftreten und Häufigkeit der periodischen Wiederkehr einer unbekannten Schädigung des kindlichen Organismus und Stärke der Wirkung der vermutlichen Schädlichkeit sich auswirken.

Vergleichsschlüsse von den Zahnbefunden auf das Knochensystem halte ich für berechtigt, weshalb ich im Vorhergehenden schon öfter Odontoblasten und Osteoblasten, wie Zahnbein und Knochen in einem Zuge genannt habe: Sind beide doch schwesterliche Gewebe, und handelt es sich bei der Bildung von Zahnbein doch nur um einen höher entwickelten Vorgang der Knochenbildung. Eine Erklärung für das Fehlen von Knochenmassen, die den unvollkommenen Dentinmassen gleichzusetzen wären, finde ich darin, daß die Odontoblastenreihe nach einer allgemeinen Annahme sich nur einmal bilden kann, während die Osteoblastenreihe in der Knochenwachstumszeit sich fortwährend erneuert. Man müßte denn die von allen Untersuchern besonders an Knochenbruchstellen beobachteten scholligen-homogenen Massen in Vergleich mit den schlechten Dentinmassen bringen wollen und dann ihr Vorhandensein nicht als die Folge, sondern als die Ursache der Knochenbrüche ansehen.

So ganz normal, wie von den Beschreibern der O. i. dargestellt, finde ich übrigens den Aufbau der vorhandenen Knochenbälkchen nicht immer. Neben der Dichtigkeit der gelagerten Knochenkörperchen fallen an guten Schnitten und besonders bei H.E.-Färbung doch an vielen Knochenbälkchen gewisse Unregelmäßigkeiten, streifige klecksige Verdichtungen ebenso wie Aufhellungen auf, die einem Stillstand der Knochenbildung unter der Gifteinwirkung auf die Osteoblasten entsprechen können.

Eine neueste Arbeit des Innsbrucker Anatomen *Greil* über „Entstehung angeborener Knochenbrüchigkeit“ mißt in Anlehnung an die von *E. Haeckel* geforderte glatte Ablehnung der Keimplasmatheorie, der Mosaik- und Determinantenlehre *W. Roux's*, der Entwicklungsdynamik für den konstruktiv-synthetischen Aufbau endogener Krankheitsbilder die größte Bedeutung bei und glaubt, daß sie der gesamten klinischen Biologie neue Ziele und Wege weisen wird. Er betrachtet im Rahmen dieser Auffassung gerade das Krankheitsbild der O. i. und kommt auf geistreich-theoretischem und klinisch entwickelndem Gedankenweg zu derselben Auffassung, zu der uns spezielle pathologisch-anatomische Untersuchungen hinführen, nämlich das Wesen der O. i. sicher in einer Schwangerschaftsvergiftung zu erkennen.

Von der Erkrankung innersekretorischer Drüsen des Kindes als Pol, von dem aus eine Insuffizienz der knochenbildenden Elemente beherrscht werde und von einer Erkrankung des mütterlichen Körpers als Ort,

von dem aus eine Vergiftung des kindlichen Organismus mit der speziellen Folge einer mangelhaften Knochenbildung statthabe, lenkt *Greil* die Aufmerksamkeit ganz weg und sieht für Einlinge in einem erkrankten Keimplasmaepithel oder erkrankten ganzem Trophoblastensystem unter zeitlicher oder dauernder Blasen- oder Hämomolenbildung den Grund für eine Vergiftung des fötalen Körpers mit der Folge einer fehlerhaften Knochenbildung und denkt bei Zwillingen an eine Superfötation, d. i. die Befruchtung einer Eizelle in den ersten Wochen und Monaten einer bestehenden Schwangerschaft, mit allen Folgen einer Gleichgewichtsstörung im kindlichen, jüngeren Körperhaushalt und dem gleichen Ergebnis eines minderwertigen Knochensystems. Eine erste aber auch einzige pathologisch-anatomische Stütze dieser Auffassung sehen wir aus der Literatur in einer Beobachtung *Kusnezoffs*, der männliche, nicht ganz ausgetragene zweieiige Zwillinge schildert, von denen der eine völlig gesund war, während der andere eine O. i. zeigte und seine zugehörige Placenta Kalkeinlagerungen und fibröse Schwarten, die in der Placenta des gesunden Kindes fehlten, aufwies, mikroskopisch allerdings nicht näher untersucht.

Jedenfalls glauben wir, daß für eine nur angeborene auftretende Krankheit, wie die O. i., nur die betrachtende Untersuchung des Föten im Zusammenhang mit den kindlichen wie mütterlichen geburtlichen Anhangsgebilden, der ganzen Placenta, die bisher so gut wie immer außer acht gelassen worden ist, das Krankheitsbild erschöpfend behandeln kann. Dann wird vielleicht auch einmal die tiefere Ursache sich erkennen lassen.

So bietet, wenn ich heute für die O. i. die Auffassung *Dieterles* als einer primären Minderwertigkeit der knochenbildenden Elemente und die Theorie von *Bauer* als einer Erkrankung des Stützgewebes allgemein, mit spekulativ-konstitutionspathologischen Zielen, ablehne und für eine Intoxikationstheorie, die eine periodische, speziell auf die Schädigung der gesund angelegten knochenbildenden Elemente abgestimmte Wirkung mit der sekundären Veränderung anderer Körperteile annimmt, eintrete, das kuriose Krankheitsbild der O. i. dennoch der pathologischen Anatomie, der biologischen Forschung und der experimentellen Untersuchung neue Ziele.

Literaturverzeichnis.

¹⁾ *Bauer, K. H.*, Über Osteogenesis imperfecta. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **154**. 1920. — Über Identität und Wesen der sog. Osteopsathyrosis idiopathica und O. i. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **160**. 1920. — ²⁾ *Dieterle, Th.*, Die Athyrosis unter besonderer Berücksichtigung der dabei auftretenden Veränderungen sowie der differentialdiagnostisch vornehmlich in Betracht kommenden Störungen des Knochenwachstums. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **184**. 1906. — ³⁾ *Eiken, Th.*, Über O. i. und ihre Beziehung zur genuinen Osteomalacie. Beitr.

z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **65**. 1919. — ⁴⁾ *Fischer, J.*, Die histologischen Veränderungen bei O. i. mit besonderer Berücksichtigung des Gehörorgans. Zeitschr. f. Ohrenheilk. **81**. 1921. — ⁵⁾ *Greil, A.*, Entstehung krankhafter Knochenbrüchigkeit (O. i., Osteopetrosathyrosis idiopathica). Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **64**. 1923. — ⁶⁾ *Haubach, K.*, Über das Verhalten und die Ausbildung der Zähne bei O. i. Inaug.-Diss. Marburg 1921. — ⁷⁾ *Hildebrandt, H.*, Über O. i. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **158**. 1899. — ⁸⁾ *Kaufmann, E.*, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 7. u. 8. Aufl. 1922. — ⁹⁾ *Kratzeisen, E.*, Beitrag zur Frage der O. i. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **247**. 1924. — ¹⁰⁾ *Kusnezoff, J.*, Über O. i. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **16**. 1915. — ¹¹⁾ *Suzita, E.*, Beitrag zur Lehre von der Chondrodystrophia foetalis (*Kaufmann*) und O. i. (*Vrolik*) mit besonderer Berücksichtigung der anatomischen und klinischen Differentialdiagnose. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **107**. 1910. — Über die angebliche Bedeutung der Schilddrüsenveränderungen bei Ch. f. und O. i. Jahrb. f. Kinderheilk. u. physische Erziehung **73**. 1911.
