

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Hamburg.)

Über Osteogenesis imperfecta.

Von

Th. Fahr.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 19. März 1926.)

Die Osteogenesis imperfecta gehört zu den krankhaften Vorgängen, deren Ursache uns noch dunkel ist. Übereinstimmung herrscht über die Morphologie der dabei auftretenden Knochenveränderung, über ihr Wesen dagegen, über die Art, wie sie zustande kommt, gehen die Ansichten stark auseinander. Manche, wie *Kaufmann* und seine Schüler, *Dieterle*, *Sumita* denken an eine Mißbildung, ein Vitium primae formationis, eine angeborene Unterwertigkeit der Osteoblasten. *Bauer* hat diesen Gedanken noch weiter ausgeführt, nach ihm ist die Osteogenesis imperfecta eine als Mißbildung zu deutende Systemerkrankung sämtlicher Stützgewebe in Form einer Dysfunktion aller Zellen, die Grundsubstanz liefern, andere, *Niclas*, *Dietrich*, rechnen mit endokrinen Störungen, während *Hart*, der allerdings keinen ganz einwandfreien Fall in der Hand gehabt zu haben scheint, unter ausdrücklicher Ablehnung endokriner Ursachen Störungen des intermediären Stoffwechsels in Analogie zum Diabetes, zur Fettsucht usw. vermutet. Bei den endokrinen Störungen denkt *Niclas* speziell an die Schilddrüse. Er fand in seinem Fall eine adenomatöse Struma, deren mikroskopische Untersuchung Verhältnisse ergab, die an die Basedowstruma erinnerten, er rechnet mit einer Hyperfunktion resp. Dysfunktion der Schilddrüse, hat aber mit dieser Ansicht entschiedenen Widerspruch bei der Kaufmannschen Schule gefunden. Schon früher hatte *Dieterle* die Osteogenesis imperfecta scharf von den Knochenveränderungen getrennt, die auf Schilddrüsenerkrankungen zurückgehen, und später hat *Sumita* den Zusammenhang der Osteogenesis imperfecta mit Schilddrüsenstörungen noch einmal ausdrücklich in Abrede gestellt, *Bauer* fand wohl auch eine Struma congenita, mikroskopisch aber bei seinem Falle, einem im 7. Monat der Entwicklung stehenden Fetus, die gleichen Verhältnisse wie auch sonst in der Fetalzeit. Er erinnert daran, daß bei der Schilddrüse eine in der Fetalzeit schon vorhandene Funktion zweifel-

haft sei, im Gegensatz zu den anderen endokrinen Drüsen, denen *Biedl* u. a. schon eine Wirksamkeit im Embryonalleben bei der Formung des Körpers zuerkennen.

Ein selbstbeobachteter Fall gibt mir Veranlassung, zu der Frage Stellung zu nehmen. Ich werde mich dabei weniger mit den Knochenveränderungen beschäftigen, die seit *Vrolik*, *Stilling* (*von Recklinghausen*) usw. in der Literatur häufig genug in erschöpfender Weise geschildert sind und über die das Kaufmannsche Lehrbuch eine so klare und den Verhältnissen entsprechende Darstellung gibt, daß ich allgemein Bekanntes nicht breit wiederholen, sondern mich nur insoweit damit beschäftigen will, als es zur Sicherung der Diagnose nötig erscheint. Dagegen glaube ich auf Grund von Untersuchungen, die ich am endokrinen System vorgenommen habe, ein neues Moment zur Erörterung stellen zu können.

Was zunächst den Fall selbst angeht, so handelt es sich um ein neugeborenes Mädchen, das uns von der Universitäts-Frauenklinik (Prof. *Heynemann*), dem ich auch die Krankengeschichte verdanke, überwiesen wurde. Es war ein reifes Kind weiblichen Geschlechtes, das bei der Geburt 47 cm maß und 2750 g wog. Die Anamnese der Eltern bietet nichts Besonderes. Die Geburt erfolgte in Steißlage von selbst. Beginn der Wehen 16. IX. 25 8 Uhr a. m. Blasensprung kurz nach 12 Uhr mittags. Geburt 2 Uhr p. m., also zwei Stunden nach dem Blasensprung.

Bei der Geburt fiel sofort der große Kopf auf, bei näherem Zusehen ließ sich feststellen, daß die Schädelknochen nur in Form kleiner Rudimente vorhanden waren, während sich der Schädel als eine mehr häutige Masse von gummiartiger Konsistenz zeigte. Die Gliedmaßen waren verkrümmt und verkürzt, vielfach fühlte man hier knotige Verdickungen.

Die Röntgenuntersuchung (Prof. *Lorey*) ergab ausgedehnte Brüche an den langen Röhrenknochen: Infektionen an beiden Humeris und am rechten Radius; mehrfache Brüche an beiden Oberschenkeln, Femur dadurch ganz verunstaltet und wohl so ziemlich auf die Hälfte verkürzt, mehrfache Brüche und Verbiegungen an den Unterschenkeln. Die Knochen machen einen ziemlich zarten Eindruck und sind sehr leicht zu durchleuchten. Die Rinde ist auffallend dünn, die Spongiosa ungemein zart, die Fibula verschwindet beiderseits fast ganz im Weichtisschatten, am rechten Oberschenkel und beiden Schienbeinen sieht man deut-



Abb. 1. Skelettubersicht des Falls von Osteogenesis imperfecta. Man erkennt vielfach an den Extremitäten Brüche und knotenförmige Callusbildung.



Abb. 2. Röntgenbild des Falls. Die Frakturen und Callusbildungen sind noch besser erkennbar wie bei Abb. 1.

liche Callusbildung. Veränderungen an den Knorpel-Knochengrenzen sind nicht wahrzunehmen. Die Diagnose wurde demzufolge vom Kliniker ebenso wie vom Röntgenologen auf Osteogenesis imperfecta gestellt.

Das Kind trinkt sehr schlecht, sieht blaß aus. Hämoglobingehalt, der am 3. X. 72% betrug, sinkt bis zum 20. X. auf 42%; Wa.R. negativ. Nahrungsaufnahme nach wie vor unbefriedigend, Gewicht steigt nicht, sondern sinkt auf 2500 g. Am 26. X. 1925, also 40 Tage nach der Geburt, erfolgt der Tod, ohne daß eine besondere Komplikation hinzugekommen wäre. Bei der Sektion fand sich am Knochensystem der bereits geschilderte Befund, der durch die beigegebenen Abbildungen veranschaulicht wird (Abb. 1 u. 2).

An den *inneren Organen* fand sich bei der *makroskopischen* Besichtigung nichts Bemerkenswertes, besonders war die Schilddrüse im Gegensatz zu den Fällen von *Niclas* und *Bauer* nicht vergrößert. Dagegen lieferte die *mikroskopische* Untersuchung ein sehr bemerkenswertes Ergebnis.

Was zunächst die Untersuchung des Skeletts anlangt, so hat sie nichts wesentlich Neues zutage gefördert. Grundsätzlich jedenfalls decken sich die Befunde mit den in der Literatur niedergelegten, lassen nur vielleicht in quantitativer Hinsicht wie schließlich ja wohl jeder Einzelfall gewisse Abweichungen erkennen. So war die präparatorische Verkalkungszone hier besonders gut ausgeprägt. Die Knorpel-Knochengrenze ist völlig scharf, die Zone der hyperplastischen Zellen sehr gut ausgebildet, das Eindringen der Markräume in die präparatorische Verkalkungszone erfolgt ganz regelmäßig, die Verknöcherung der verkalkten Knorpelgrundsubstanz bleibt aber aus. Wie zerbrockelte Kalkscherben liegen die Stücke verkalkter aber nicht verknöchterter Knorpelgrundsubstanz in die Diaphyse hinein, und zwar in ganz unregelmäßiger Anordnung, teils in Form dicht beisammenliegender, ganz unregelmäßig gestalteter Schollen, teils in ganz sporadischer Verteilung, wobei die einzelnen Schollen durch breite Zonen vom faserigen Mark getrennt und in allen möglichen Phasen der Resorption und Auflösung begriffen sind. Man sieht gelegentlich unregelmäßig geformte, ganz kleine blasses Bröckchen mit zerfressenen Rändern, die mit Osteoklasten besetzt sind. Der Kalkgehalt ist manchmal bis auf kleinste Reste geschwunden. Es besteht ausgesprochenes Fasermark (s. dazu die Abb. 3).

Besondere Beachtung beansprucht die mikroskopische Untersuchung des *endokrinen Systems*. Die *Nebennieren* erscheinen schon makroskopisch schmäler und weniger feucht, wie sonst die Nebennieren der Neugeborenen es in der Regel zu sein pflegen. Mikroskopisch erweisen sich die Zellstränge in der Rinde als schmal, die *Zona glomerulosa* tritt in der Form ihrer Zellenanordnung schon ebenso deutlich hervor wie beim Erwachsenen. Zwischen Rinde und Mark findet sich eine teils schmale, teils ziemlich breite Bindegewebslage mit sehr zahlreichen Capillaren, die ein breites, ausgedehntes Anastomosennetz, an manchen Stellen auch degenerierende Rindenzellen in wechselnder Zahl erkennen lassen. Die Marksubstanz ist auffallend gut entwickelt, an manchen Stellen etwa so breit, wie die Rindenzone an ihrer Seite, die Chromreaktion ist sehr deutlich.

Vergleichen wir diesen Befund mit dem, wie wir ihn gewöhnlich beim Neugeborenen antreffen, so zeigt sich ohne weiteres, daß wir es

hier mit einem Stadium *ungewöhnlich weit fortgeschritten*er Reife des Organs zu tun haben. Die Nebenniere des Neugeborenen besteht nach den Untersuchungen von *Biedl, Thomas* u. a., die ich auf Grund eigener Erfahrung durchaus bestätigen kann, zum ganz überwiegenden Teil aus Rinde, an der sich 2 Schichten, eine äußere, Pars fasciculata, und eine innere, Pars reticularis, unterscheiden lassen. Marksubstanz findet sich nur in Form kleiner, um die Venen herumgelagerter Komplexe. Im Laufe des 1. Lebensjahres gehen dann die zentral gelegenen Rindenteile zugrunde. Die Rückbildung des Parenchyms geht mit einer starken



Abb. 3. Knorpelknochengrenze an der Tibia. Gute Entwicklung der gewucherten Knorpelzellen, reichliche präparatorische Verkalkung. Fehlende Knochenbildung an der verkalkten Knorpelgrundsubstanz, Fasermark.

Blutzufuhr zu den Capillaren einher, an die Stelle der zugrunde gehenden Rindensubstanz tritt eine Mark und Rinde trennende Bindegewebszone, die allmählich von der jetzt wuchernden Marksubstanz ersetzt wird. Am Ende des 1. Lebensjahres, manchmal erst im 2. oder 3., schließt dieser Prozeß ab und die Marksubstanz erscheint dann als der verhältnismäßig am besten entwickelte Teil der kindlichen Nebenniere.

Kern unterscheidet bei dieser Entwicklung zur fertigen Nebenniere 4 Perioden:

1. Im 1. Lebensmonat: starke Capillarhyperämie der innersten Rindenschicht;

2. 2. Monat bis fast zum Ende des 1. Jahres: deutliches Hervortreten der fettigen vacuolären und kolloiden Degeneration der Rindschicht;

3. Ende des 1. Lebensjahres: Neben Degenerationserscheinungen Zunahme des interstitiellen Bindegewebes, das in Form einer Kapsel die Marksubstanz umgibt;

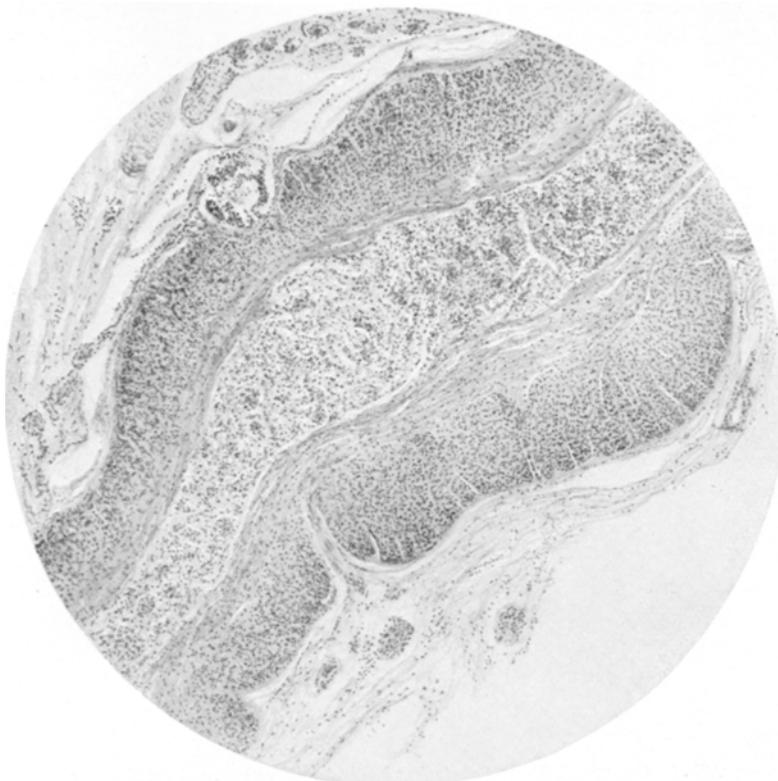


Abb. 4. Nebenniere mit guter Entwicklung und starker Chromreaktion der Marksubstanz. Rinde und Mark durch eine Bindegewebszone getrennt. (Hier ist diese Zone arm, an anderen Stellen dagegen auffallend reich an Capillaren.)

4. Ende des 1. Lebensjahres bis zum Aufhören des Wachstums: allmähliches Verschwinden der bindegewebigen Kapsel, stärkere Entwicklung der Marksubstanz, die mit der Rinde in unmittelbare Berührung tritt.

In unserem Falle ist also in knapp 6 Wochen schon ein Entwicklungsstadium erreicht, das gewöhnlich erst am Ende des 1. Lebensjahres angetroffen wird (Abb. 4). Diese *Friihreife* bemerkt man nun auch an anderen endokrinen Drüsen. Am *Ovarium* findet sich im großen und ganzen

das gewöhnliche Bild mit den zahlreichen dicht gedrängt beisammenliegenden primordialen Eibläschen, dazwischen sieht man aber, wie die beigegebene Abb. 5 zeigt, völlig ausgebildete Graafsche Follikel, man erkennt deutlich die Theca folliculi mit Tunica externa und interna, die Glashaut, das Stratum granulosum mit dem Cumulus oophorus und dem darin eingeschlossenen ovulum mit seiner Zona pellucida.

Auch die *Thymusdrüse* scheint mir Zeichen von Frühreife zu bieten. Nach einer von *Hammar* (zit. bei *Biedl*) aufgestellten Tabelle überwiegt beim Neugeborenen die Rinde über das Mark um das Vierfache und

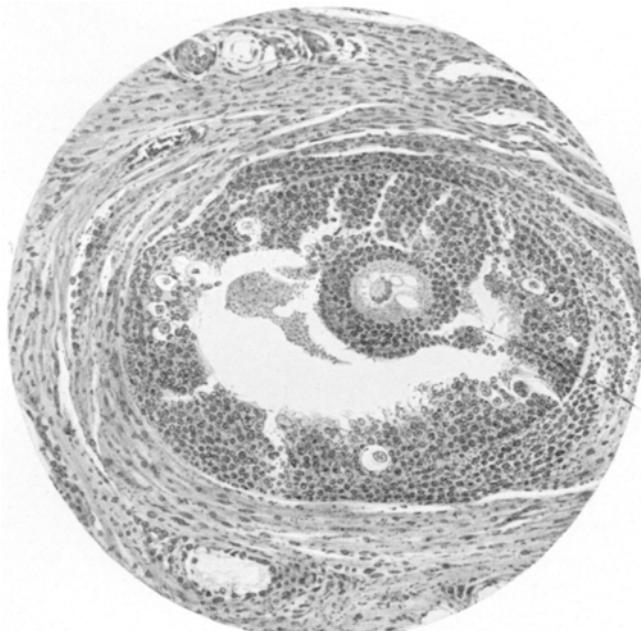


Abb. 5. Gut ausgebildeter Graaf'scher Follikel im Ovarium, gut entwickelter Cumulus oophorus mit Ovulum und zona pellucida.

noch bis zum 5. Lebensjahr beträgt die Rindensubstanz mehr wie das Doppelte der Marksubstanz, um sich dann mehr und mehr zugunsten des Marks zu vermindern, bis in der Rückbildungsperiode das Mark völlig das Übergewicht erlangt hat. In unserm Fall ist nun das Mark meist ebensogut, vielfach sogar besser entwickelt wie die Rinde; es verhält sich freilich nicht ein Läppchen genau wie das andere — im großen und ganzen wird man aber — siehe auch die beigegebene Abb. 6 — beim Vergleich mit den von *Hammar* gegebenen Normalzahlen von einer ungewöhnlich fortgeschrittenen Entwicklung der Thymusdrüse sprechen dürfen.

Etwas schwieriger sind die Verhältnisse bei der *Schilddrüse* zu beurteilen. Eine Vergrößerung, die man als *Struma* hätte bezeichnen können, wie bei *Niclas*, war, wie ich schon erwähnt habe, nicht vorhanden. Mikroskopisch schien mir die Entwicklung des Parenchyms auch schon weiter gediehen, wie dies gewöhnlich in dem entsprechenden Lebensabschnitt der Fall zu sein pflegt, doch schien mir hier der Unterschied beim Vergleich mit den Kontrollen nicht *so* deutlich, wie bei den bislang besprochenen Organen. Während der Fetalzeit bis zur Geburt findet sich an den Schilddrüsensäckchen in der Regel noch keine deutliche, um ein zentrales Lumen herum angeordnete epitheliale Auskleidung, das Lumen ist vielmehr ausgefüllt mit einer lockeren Zellmasse aus rundlichen Zellen bestehend, die vielfach kleinere und größere Lücken zwischen sich erkennen lassen. Das Protoplasma der Einzelzelle ist locker, hell, die Kerne teils klein, dunkel, teils größer mit aufgehelltem Chromatin. Die Capillaren meist strotzend gefüllt. Allmählich werden die Zellen dann kubisch, rücken an den Rand und lassen ein Lumen frei, in dem Kolloid anfängt aufzutreten.

In unserem Falle ist nun diese kubische Umwandlung der spezifischen Zellen schon recht weit gediehen, stellenweise erinnert das Bild, wie *Niclas* sagt, tatsächlich etwas an die Bilder beim Morb. Basedow, auch durch das Auftreten von Papillen, ferner findet sich vielfach schon Kolloid, wenn auch im ganzen spärlich, blaß gefärbt, die Follikel nicht völlig ausfüllend. Diese fortgeschrittene Entwicklung findet sich ausgesprochen in den Randteilen der Drüse, im Zentrum ist der fetale Charakter der Bläschen noch in großer Ausdehnung erhalten. Auch in den Kontrollen habe ich nun gelegentlich, ebenso wie *Sumita*, hohe Zellen und kolloiden Inhalt in den Randteilen der Drüse gefunden, Mengenunterschiede scheinen mir aber doch hinsichtlich dieser Veränderung des Epithels zu bestehen — wenn es natürlich auch nicht so leicht ist, sie in ihrem Umfang abzuschätzen, und immerhin möchte ich, namentlich im Rahmen des Gesamtbildes, auch bezüglich der Schilddrüse glauben, daß ein höherer Grad von Reife vorliegt wie in der Norm.

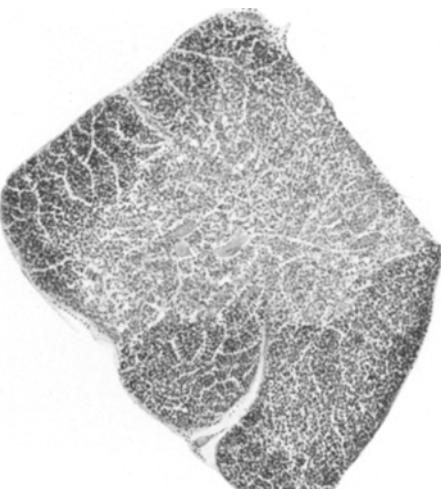


Abb. 6. Thymus mit auffallend reichlich entwickelter Marksustanz (s. Text).

An einer Stelle ist es in der Schilddrüse zu regressiven Metamorphosen gekommen (s. Abb. 7). An Follikeln, deren Epithelien schon ihre kubische Form angenommen haben und an denen es schon zu einer Lumenbildung gekommen ist, sieht man, manchmal an einzelnen Zellen, manchmal an der ganzen Circumferenz, eine tropfig-körnige Degeneration mit fortschreitender Auflösung des Protoplasmas, die Kerne sind im Bereich dieser Veränderung zum großen Teil schon verschwunden, dort, wo sie noch vorhanden sind, abgeblaßt oder pyknotisch.

An einem *Epithelkörperchen* finden sich zahlreiche kleine Blutungen.

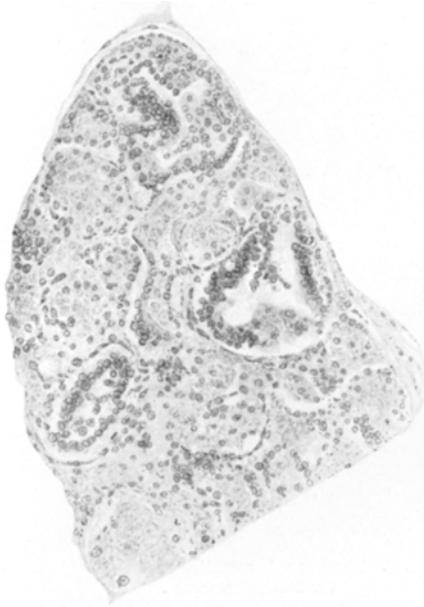


Abb. 7. Circumsripte regressive Metamorphose in der Schilddrüse. Epithelien körnig-körnig degeneriert. Kerne im Untergang begriffen.

teren Teil des Vorderlappens an der Pars intermedia am Übergang in die Neurohypophyse eine mächtige Anhäufung körnigen, scholligen goldgelben Pigments, *das sehr stark positive Eisenreaktion gibt* (Abb. 8). In geringer Menge läßt sich das Pigment auch noch in der dem Vorderlappen zunächst angrenzenden Partie des Hinterlappens nachweisen.

Im Bereich der hauptsächlichen Pigmentanhäufung finden sich nur Reste — in Inseln angeordnet — von Hypophysenzellen. Die Grundsubstanz besteht hier in der Hauptsache aus locker angeordneten fibroblastenartigen Zellen, deren Kerne sich durch ihre längliche Gestalt deutlich von den rundlichen Gliakernen der Neurohypophyse unterschieden, wobei die Pigmentschollen und -körner zum Teil zwischen den

Die Blutungen sind zwischen die drüsigen Gebilde erfolgt, und an manchen Stellen ist es dadurch zur Bildung kleiner Blutcystchen gekommen, an deren Begrenzung die Epithelien sich palissadenförmig gestellt haben. Im übrigen besteht das Epithelkörperchen ausschließlich aus Hauptzellen, eosinophile Zellen habe ich vermißt. In diesem Sinne konnte ich also eine ungewöhnliche Reifung nicht feststellen. Eine Vergrößerung der Epithelkörperchen bestand nicht.

Am schwierigsten zu beurteilen sind die Veränderungen, die ich an der *Hypophyse* gefunden habe, obwohl sie am meisten in die Augen springen.

Wie die beigegebenen Abbildungen zeigen, fand sich im hin-

Fibroblasten, zum Teil in den Zellen selbst gelegen sind. Rundzellen sind hier nur sehr spärlich anzutreffen, dagegen finden sich in nächster Umgebung des Pigmentherdes zungenförmig ins drüsige Gewebe hineinragend 3 Herde, von denen 2 auch noch fast ausschließlich aus Fibroblasten sich zusammensetzen, der 3. aber vorwiegend aus Rundzellen meist vom Polyblastencharakter besteht. Auch in der Neurohypophyse findet sich ein kleinstes Rundzellenherdchen und an einer der Pars intermedia unmittelbar angrenzenden Stelle fällt der große Reichtum an gliösen Kernen auf. Pigment findet sich hier nicht, dagegen sieht man es

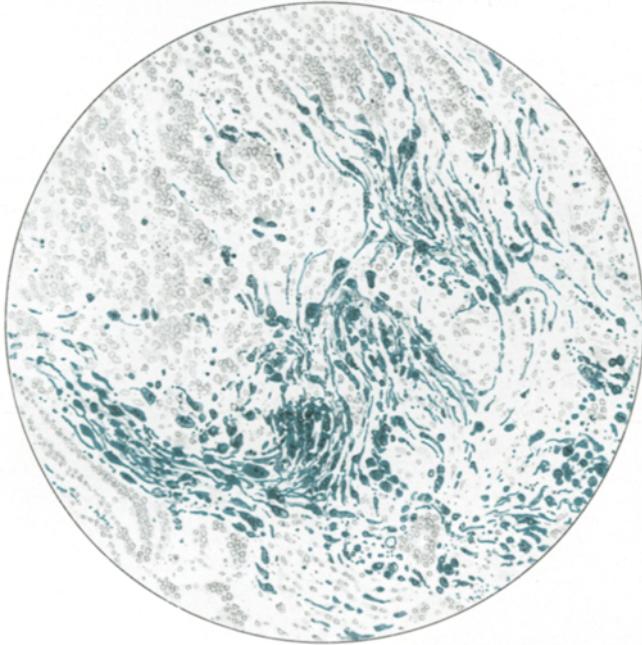


Abb. 8. Starke Pigmentanhäufung im hinteren Teil des Hypophysenvorderlappens mit stark positiver Eisenreaktion.

an der Grenze des erst beschriebenen Herdes, auch zwischen den Zellen des Vorderlappens (Abb. 9), ob auch in den Zellen selbst oder nur in den zwischen ihnen liegenden mesodermalen Gebilden, ist schwer zu sagen. Das Pigment steht oft mit pyknotischen Kernen in Verbindung. Es könnte sich hier um Pigment in absterbenden Zellen handeln, in unverehrten Vorderlappenzellen habe ich das Pigment vermißt. Im übrigen besteht die Hypophyse, d. h. der Vorderlappen, ganz vorwiegend aus dunkeln in sehr dichten Verbänden zusammenliegenden Zellen, die manchmal adenomartig angeordnet sind, und wohl als basophile Zellen angesprochen werden müssen, wenn auch ihr Protoplasmagehalt geringer

ist, als wir ihn gewöhnlich beim Erwachsenen sehen; an manchen Stellen finden sich dazwischen auch ziemlich reichlich eosinophile Zellen und überall eingestreut die für sich liegenden Hauptzellen. Hier und da sieht man etwas Kolloid.

Gelegentlich findet man die Angabe, daß beim Fetus und Neugeborenen die Hypophyse nur Hauptzellen, aber noch keine chromophilen Zellen enthalte; das kann ich auf Grund der von mir vorgenommenen Vergleichsuntersuchungen nicht bestätigen, ich habe auch sonst beim Neugeborenen schon reichlich chromophile Zellen, speziell auch eosinophile, gefunden, so daß dieser Befund nicht mit Bestimmtheit im

im Sinne ungewöhnlich weit fortgeschritten Gewebsreife zu deuten wäre. In der Fetalzeit, wie bei dem Falle von *Bauer*, mag der Gehalt an Eosinophilen aber schon als abnormale Reife zu deuten sein. Weiterhin fragt es sich aber nun, wie die anderen Veränderungen, besonders die Pigmentanhäufungen, zu erklären sind.

Über das Auftreten von Pigment in der Hypophyse sind wir durch die Arbeiten zahlreicher Autoren (*Kohn, Stumpf, Vogel, Lubarsch, Kiyono u. a.*) unterrichtet. In der Neurohypophyse findet sich nach *Kohn* beim

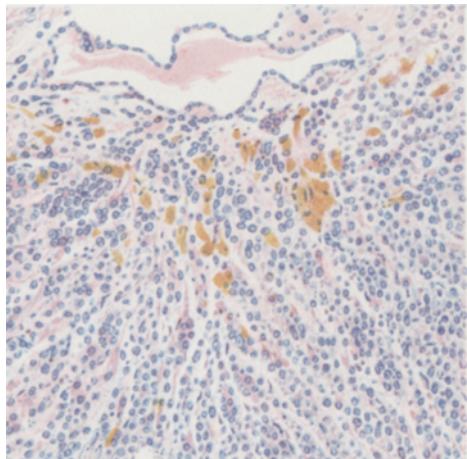


Abb. 9. Pigmentanhäufung in Form bräunlicher Schollen im hinteren Teil des Vorderlappens der Hypophyse an der Pars intermedia. Pigment zwischen den Zellen gelegen.

Erwachsenen regelmäßig Pigment, das er als Abbauprodukt der Glia oder als Produkt des Vorderlappens deutet, das mit dem Sekretstrom in den Hinterlappen gekommen sei. Nach *Stumpf* liegt das Pigment zum allerkleinsten Teil in der Glia selbst, es ist nicht an eine bestimmte Zellart gebunden, es liegt auch im Bindegewebe, in Bindegewebsmassen und in Zellen des Vorderlappens, die in den Hinterlappen eindringen. Lieblingsstelle ist nach *Stumpf* die Grenze zum Vorderlappen; die Menge des Pigments steht in genauer Parallelle zur Menge der Vorderlappenzellen, die in den Hinterlappen einzudringen pflegen. Das Pigment liegt angeblich mit besonderer Vorliebe gerade dort, wo die Vorderlappenzellen ihr Ende finden, d. h. wo sich eingedrungene Gruppen in einzelne isolierte Zellen aufzulösen beginnen oder auch inmitten dieser Zellkomplexe. *Stumpf* erwägt die Möglichkeit, daß das Pigment sich

aus zugrundgegehenden Vorderlappenzellen bildet, in der Weise, daß die Kerne verschwinden, das Protoplasma durch Pigment ganz und gar ersetzt wird, worauf die Zelle zerfällt und das freigewordene Pigment im Sekretstrom weitergeführt wird. Auch *Vogel* hält die Pigmentkörner für Umwandlungsprodukte der eingewanderten Vorderlappenzellen.

Nach *Stumpf* ist das Pigment eisen- und fettfrei. *Lubarsch* dagegen, der an einem großen Material die Hypophysenpigmentierung untersucht hat, gibt an, daß die Eisenreaktion fast stets positiv sei, unter 362 Fällen von Erwachsenen hat er sie nur 12mal negativ gefunden. *Lubarsch* unterscheidet bei dem Pigment der Hypophyse 4 Möglichkeiten: 1. ausschließlich eisenhaltige Pigmentzellen, 2. neben Zellen mit eisenhaltigem Pigment solche, die nur eisenfreies enthalten, 3. neben rein eisenhaltigen und rein eisenfreien solche, die beide Arten von Pigment enthalten (gemischtes Pigment), 4. eisenhaltiges, eisenfreies und gemischtes Pigment nebeneinander. 10mal fand er ausschließlich eisenfreies, 46mal ausschließlich eisenhaltiges Pigment. Im allgemeinen fand *Lubarsch* keine Beziehungen des Pigments zu bestimmten Krankheiten, das eisenhaltige Pigment kann auch bei Gesunden (Verunglückten, Selbstmördern) reichlich vorhanden sein. Gewisse Beziehungen bestehen aber zum Blutzerfall. Es besteht ferner eine Parallele zu dem Gehalt von eisenhaltigem Pigment im Streifenhügel und der Substantia nigra. *Lubarsch* vermutet, daß die Hypophyse am Eisenstoffwechsel beteiligt sei — analoge Stoffwechselvorgänge vermutet er auch an den beiden anderen erwähnten Stellen — und wenn man keine zerfallenden roten Blutkörperchen in der Hypophyse findet, so weist *Lubarsch* darauf hin, daß auch in der Milz, die als Organ des Eisenstoffwechsels ja allgemein anerkannt ist, der Gehalt an Eisen nicht mit dem Gehalt blutkörperchenhaltiger Zellen einherzugehen braucht.

Kiyono fand in den meisten seiner Fälle die Eisenreaktion schwach. Er bringt das Pigment in Beziehungen zur Funktion des Hinterlappens; trotz häufiger nachweisbarem Eisengehalt ist das Pigment seiner Ansicht nach in der Hauptsache proteinogen und als Stoffwechselprodukt des Hinterlappens anzusprechen. Er vermutet, daß beim Auftreten des Pigments vielleicht Beziehungen zur Tätigkeit anderer endokriner Drüsen, und zwar der Keimdrüsen, bestehen. Mit der Reife und dem Altern vermehrt sich das Pigment, während es sich in der Schwangerschaft, d. h. bei Unterbrechung resp. Umstellung der Keimdrüsenvfunktion, vermindert. Die Folge davon ist, daß das Pigment im allgemeinen — auch die anderen Untersucher geben das an — bei Frauen in geringerer Menge gefunden wird wie bei Männern.

Alle Untersucher betonen übereinstimmend, daß das Pigment sich erst im postuterinen Leben entwickelt. Wie *Kiyono* betont, sind die kindlichen Hypophysen fast frei von Pigment, auch aus der Schilderung

von *Lubarsch* geht das hervor (*Lubarsch* hat allerdings bei einem 15 Tage alten Kinde schon eisenhaltiges Pigment angetroffen), und ebenso geben *Kohn* und *Stumpf* an, daß man beim Neugeborenen nur ganz wenige oder keine Pigmentzellen antrifft.

Es fragt sich nun zunächst, ob das in unserem Fall angetroffene Pigment mit dem seither besprochenen ohne weiteres gleichgestellt werden darf. Die Lagerung ist ja eine etwas andere, es findet sich mehr nach dem Vorderlappen zu lokalisiert, während für gewöhnlich das Hypophysenpigment den Hinterlappen bevorzugt. Aber mit Ausnahme von *Kiyono* betonen doch die Autoren (*Stumpf, Vogel, Lubarsch*), daß die Pigmentbildung mit der Tätigkeit des Vorderlappens in Beziehung steht. Das Pigment soll entweder mit Vorderlappenzellen oder mit dem vom Vorder- zum Hinterlappen gehenden Sekretstrom dorthin eingeschwemmt werden. Es wäre bei dieser Vorstellung keineswegs befremdlich, wenn einmal in einem Falle die Hauptmasse des Pigments noch diesseits der durch die Pars intermedia gebildeten Grenze zu finden wäre. Ich halte es demnach für das am nächsten liegende, das gefundene Pigment grundsätzlich mit dem gewöhnlichen Hypophysenpigment in eine Linie zu stellen und sein reichliches Vorkommen bei dem nur 40 Tage alten Kinde ebenfalls als Zeichen *abnorm vorgeschrittener Hypophysenreifung* aufzufassen. Bemerkenswert erscheint mir dabei der starke Eisengehalt, der eine Bestätigung der von *Lubarsch* erhobenen Befunde bildet, bemerkenswert scheint mir ferner eine Gegenüberstellung des reichlichen Pigmentgehaltes mit den stark sinkenden Hämoglobinwerten, die in 17 Tagen von 72 auf 42% zurückgingen¹⁾. Wie ich oben schon erwähnte, bringt *Lubarsch* das Auftreten von Pigment in der Hypophyse mit dem Eisenstoffwechsel in Beziehung und die in unserem Falle gefundene Parallelie zwischen sinkendem Hämoglobingehalt und dem Auftreten des Pigments in der Hypophyse läßt ja in der Tat an Beziehungen der Hypophyse zum Eisenstoffwechsel resp. zu Störungen desselben denken. Zunächst aber müssen wir feststellen, daß wir in mehreren endokrinen Drüsen, am eindeutigsten in den Nebennieren, Zeichen abnorm weit vorgeschrittener Organreife gefunden haben. Auch *Niclas* erwähnt übrigens, daß in seinem Fall die Ovarien einen erstaunlichen Grad von Reife geboten hätten. Die Kerne der zahlreichen Eizellen sind, wie er schreibt, sehr chromatinreich mit viel Vakuolen, es finden sich mehrere völlig entwickelte Graafsche Follikel mit wohl ausgebildeten Cumulus oophorus. Vielleicht ist auch die ausgesprochene Eosinophilie der drü-

¹⁾) Gegen den möglichen Einwand, daß es sich bei dem Pigment um Blutungsreste im Anschluß an ein Geburtstrauma handeln könnte, möchte ich bemerken, daß in der Schädelhöhle keinerlei Anhaltspunkte für ein solches Trauma gefunden worden sind. Es sei auch noch einmal daran erinnert, daß die Geburt spontan in Steißlage erfolgte.

sigen Zellen an der Hypophyse, die *Bauer* erwähnt, im Sinne ungewöhnlicher Reife zu deuten¹⁾). Auch eine Angabe von *Hart* ist bei dieser Gelegenheit zu erwähnen. *Hart* hat bei seinem Fall, einem 9 jährigen Knaben, dessen Knochenveränderungen er als Osteogenesis imperfecta tarda deutete, eine weitgehende Rückbildung des Thymus festgestellt. *Niclas* rechnet ja bei der Ursache der Osteogenesis imperfecta mit einer Hyper- resp. Dysfunktion der Thyreoidea, aber er hat auch schon an eine pluriglanduläre Affektion, an Störungen des gesamten Stoffwechsels gedacht, und er weist in diesem Zusammenhang auf die vorgeschrittene Reife des Ovars hin (s. auch *Dietrich*).

Eine thyreogene Ursache für die Entstehung der Osteogenesis imperfecta resp. für eine hier vermutete pluriglanduläre Störung muß ich ja nun wie *Dieterle*, *Sumita* und *Bauer* ablehnen. Eine Abweichung von den normalen Verhältnissen im endokrinen Apparat scheint mir aber in meinem Fall vorzuliegen und vielleicht sind die vorliegenden Befunde doch geeignet, das Wesen der Osteogenesis imperfecta unserm Verständnis um etwas näher zu bringen. Auf eine Störung im feineren Mechanismus des Stoffwechsels weist bei den Kindern mit Osteogenesis imperfecta schon die Tatsache, daß sie in der Regel nicht lebensfähig sind, daß sie schon bei der Geburt oder bald darauf sterben, die Knochenveränderung an sich kann daran natürlich nicht Schuld sein und auch eine sonstige makroskopische oder mikroskopische Organveränderung läßt sich als Todesursache zunächst nicht aufdecken. *Kaufmann* und seine Schüler, ebenso *Hagenbach*, haben die Osteogenesis imperfecta als Vitium primae formationis, als angeborene Minderwertigkeit der Osteoblasten, *Bauer* als Dysfunktion des gesamten Stützgewebes aufgefaßt; aber auch wenn man sich bei dieser Erklärung beruhigen wollte, so hätte man damit noch keine rechte Erklärung für die Tatsache, daß die Kinder nicht lebensfähig sind. Eine solche Erklärung hätten wir dagegen mit der Annahme, daß das endokrine Zusammenspiel in einer für den Organismus nicht tragbaren Weise gestört ist, und es fragt sich nun, ob wir an der Hand der erhobenen Befunde eine solche Störung annehmen dürfen und in welcher Weise wir uns das Wesen dieser Störung deuten können.

Wir haben in unserem Falle mehrere endokrine Drüsen in einem Zustand ungewöhnlich weit vorgeschrittener Gewebsreife gefunden. Wir dürfen daraus, ganz allgemein gesagt, wohl auch auf eine veränderte

¹⁾ *Bauer* erwähnt außerdem, ebenso wie *Dietrich*, besonders gute Entwicklung der Epithelkörperchen, die er aber als sekundär entstanden deutet, in dem Sinne, daß die als Regulatoren des Kalkstoffwechsels aufgefaßten Epithelkörperchen bei der Störung im Kalkhaushalt stärkeren Anforderungen unterworfen sind. In unserem Fall war von einer Vergroßerung der Epithelkörperchen nichts festzustellen.

Funktion schließen. Die endokrinen Drüsen machen ja alle im postuterinen Leben noch einen für jedes Organ wohl charakterisierten Entwicklungsgang durch, und wir dürfen doch wohl annehmen, daß mit der Änderung der morphologischen Struktur auch die Funktion sich ändert, mit anderen Worten, daß das von den endokrinen Drüsen gelieferte Hormon nicht in allen Lebensabschnitten das gleiche ist. Aus der Gesetzmäßigkeit dieser Entwicklung dürfen wir aber meines Erachtens weiterhin den Schluß ziehen, daß der Organismus in *verschiedenen* Lebensperioden *verschiedene* Hormone braucht — die physiologische Rückbildung des Thymus spricht ja eindringlich in diesem Sinne —, und es ergibt sich aus dieser Überlegung der weitere Schluß, daß Störungen eintreten müssen, wenn sich die endokrinen Drüsen in einem bestimmten Lebensabschnitt, also hier im Säuglingsalter, in einer Entwicklungs- und damit Funktions(?) periode befinden, wie sie für das betreffende Lebensalter nicht paßt. Gerade für das Wachstum, speziell für das Knochenwachstum, sind *verschiedene* endokrine Einflüsse in *verschiedenen* Entwicklungsperioden ja unverkennbar und wenn die endokrinen Drüsen in der Fetalzeit der übrigen Entwicklung *vorauseilen*, wenn sie sich hier schon in einer morphologischen und damit wohl auch funktionalen Verfassung befinden, die sie in der Regel erst wesentlich später erreichen, also zum Zustandekommen eines normalen Entwicklungsganges und normaler Stoffwechselvorgänge doch wohl erst wesentlich später erreichen dürfen, so könnte man sich meines Erachtens doch recht gut vorstellen, daß damit eine wesentliche, den Stoffwechsel und das Wachstum treffende Störung gegeben sein könnte.

Das Vitium primae formationis, das *Kaufmann* und seine Schüler in einer Minderwertigkeit der Osteoblasten, *Bauer* in der Dysfunktion des Stützgewebes, suchen, wäre damit an eine andere Stelle verlegt und es erhebt sich nun die weitere Frage: gibt es eine Möglichkeit, von einem Punkte aus, durch die Erkrankung einer bestimmten endokrinen Drüse mit anschließender Korrelationsstörung die pluriglanduläre Affektion zu erklären, oder sollen wir bei der Veränderung an den endokrinen Drüsen eine gleichzeitig und gleichsinnig an verschiedenen Stellen auftretende Störung annehmen und weiterhin, sollen wir den pathologischen Vorgänge auf äußere oder innere Ursachen — im Sinne der Mißbildungslehre gesprochen — zurückführen? Eine Möglichkeit, neben der vorzeitigen Reife noch einen andersartigen pathologischen Prozeß anzunehmen, hätten wir einmal bei der Hypophyse, wo ich das Rundzellenvorkommen in der Gegend der Pigmentanhäufung in Vorder- und Hinterlappen und die Gliakernvermehrung im Hinterlappen erwähnt habe. Ich möchte aber hier in der Deutung sehr vorsichtig sein. Man könnte ja hier an eine fetale Entzündung denken, notwendig ist es aber keineswegs, man könnte doch auch damit rechnen, daß gleichsinnig mit den anderen

abnormen Reifungsvorgängen auch die Pigmentbildung in der Hypophyse aufgetreten ist, daß sie nur ausnahmsweise stark war und deshalb reaktive Prozesse in ihrer Umgebung ausgelöst hat.

Bleibt außerdem die kleine regressive Metamorphose in der Schilddrüse und die kleinen Blutungen im Epithelkörperchen. Sie lassen sich mit den Veränderungen in der Hypophyse schwer unter einen Hut bringen, und ich beschränke mich darauf, die Veränderungen als solche anzumerken und sie einstweilen nur ganz allgemein als Maßstab für Störungen im endokrinen Mechanismus zu werten. Beziiglich der Blutung im Epithelkörperchen möchte ich noch bemerken, daß von Tetanie nichts bekannt geworden ist, und ich möchte den Blutungen im Epithelkörperchen auch deshalb keine besondere Bedeutung beilegen, weil *Auerbach* sie bei Säuglingen ohne Tetanie in 36% der Fälle, *Grosser* und *Betke* in 10 von 25 Fällen gefunden haben (s. *Biedl*).

Ein Punkt bedarf noch der Besprechung, weshalb nämlich die von mir gefundene ungewöhnliche Reifung der endokrinen Drüsen früheren Untersuchern nicht aufgefallen ist. Die endokrinen Drüsen sind ja schon häufig untersucht worden, und der Befund wird dabei entweder als negativ bezeichnet, wie bei *Stilling*, *Harbitz*, *Hildebrandt*, *Michel* u. a., oder es finden sich nur Andeutungen einer abnorm weit vorgesetzten Reifung, wie bei *Niclas* und *Bauer*. Die Erklärung dieses Widerspruches könnte nun darin liegen, daß bei meinem Falle die pathologische Reifung deshalb besonders hervortrat, weil das Kind noch 6 Wochen nach der Geburt gelebt hat und die Veränderung infolgedessen Zeit hatte, sich deutlicher zu entwickeln, wie bei den früher beobachteten Fällen, die aus früheren Entwicklungsperioden stammten und wo infolgedessen die Abweichung von der normalen Entwicklung morphologisch noch nicht deutlich genug hervortrat, um den betr. Untersuchern aufzufallen. Vielleicht sind wegen der längeren Dauer des Zustandes auch die anderen Veränderungen im endokrinen System, an Schilddrüse, Hypophyse und Epithelkörperchen (?) besser zum Ausdruck gekommen. Worauf sie zurückzuführen sind, ist eine Frage, die ich, wie gesagt, einstweilen offen lassen möchte.

Mit Rücksicht auf den noch vereinzelt dastehenden Befund muß ich mich einstweilen natürlich mit großer Vorsicht aussprechen, immerhin glaube ich, die mitgeteilten Befunde und Überlegungen zusammenfassend, folgende Möglichkeit zur Erörterung stellen zu dürfen: man kann bei der Osteogenesis imperfecta ein Vitium formationis annehmen; dieses Vitium primae formationis braucht aber nicht am Stützgewebe, es muß vielmehr an den endokrinen Drüsen gesucht werden, die wenigstens zum Teil eine abnorm schnelle Reifung durchgemacht haben und sich infolgedessen in einem Zustand befinden, der zu dem übrigen Entwicklungsstand des Neugeborenen nicht paßt. Die daraus sich ergebende

Störung findet ihren sichtbarsten Ausdruck in den pathologischen Vorgängen am Knochensystem, die wir als Osteogenesis imperfecta bezeichnen, wir haben aber mit diesem Prozeß am Knochen nur ein Symptom einer tiefergehenden Stoffwechselstörung, die in unserem Falle ihren Ausdruck auch in der fortschreitenden Anämie findet und deren Schwere ja am besten dadurch zum Ausdruck kommt, daß die Kinder nicht lebensfähig sind.

Ob den Anstoß zu diesem Vitium primae formationis an den endokrinen Drüsen eine fetale Entzündung (Hypophyse) gibt, welche Rolle die Anämie dabei spielt, ob als Ursache der ungewöhnlichen Reifung im endokrinen System lediglich innere Ursachen anzuschuldigen sind oder nicht, müssen weitere Untersuchungen lehren. Generell scheint mir bei künftigen Untersuchungen bei Neugeborenen und Säuglingen, die an Stoffwechselstörungen unbekannter Art sterben, der Gedanke erörterungswert, daß es sich dabei manchmal um endokrine Störungen ähnlicher Art handelt, wie ich sie hier vermutet habe; mit anderen Worten, es wird sich in derartigen Fällen vielleicht lohnen, den Entwicklungszustand der endokrinen Drüsen zu beachten und nachzusehen, ob und inwieweit er zu dem betreffenden Entwicklungsabschnitt des Gesamtorganismus paßt.

Nachtrag bei der Korrektur.

Durch einen glücklichen Zufall hatte ich Gelegenheit, während der Drucklegung dieser Arbeit noch einen zweiten Fall von Osteogenesis imperfecta zu beobachten.

Die klinischen Daten (Prof. Heynemann) sind, im Telegrammstil, folgende: Spontangeburt in 1. Schädellage. Dauer der Geburt 4 St. 40 Min. Geschlecht männlich. Länge 40 cm, Gewicht 1900 g. Tod 30 Min. nach erfolgter Geburt. Die Diagnose Osteogenesis imperfecta war, wie im vorigen Fall, ohne weiteres zu stellen, auch der histologische Befund am Knochensystem war ebenso eindeutig wie dort.

Ich habe hier die Lungen auch im Gefrierschnitt untersucht, um nachzusehen, ob vielleicht wegen der auch hier vorliegenden vielfachen Brüche eine Embolie von der Knochenmarksschädigung aus in die Lunge erfolgt sei, ich habe aber in den Lungencapillaren nichts finden können, was in diesem Sinne hätte gedeutet werden können — in den Alveolen lagen zahlreiche Fetttröpfchen, auf deren Entstehung ich hier nicht eingehen will, die aber jedenfalls für den Tod nicht verantwortlich gemacht werden können. Bei der Untersuchung der endokrinen Drüsen schien mir eine *abnorme Reifung* an Nebennieren, Thymus und Schilddrüse wieder unverkennbar. An der Nebenniere war — bei der 40 cm langen Frucht eine deutliche Markschicht mit großen chromaffinen Zellen vorhanden, besonders möchte ich auch das Verhalten der Kerne

für eine ungewöhnliche Reifung anführen. Während ich bei den bisher untersuchten Neugeborenen in Übereinstimmung mit *Kern* die Kerne des schon vorhandenen Markgewebes dicht und homogen fand (Bau der Sympathicusbildungszellen) waren sie hier, wie bei den schon etwas älteren Kindern, ausgesprochen locker und größer wie die Sympathicusbildungszellen, vor allem ist aber die Chromaffinität der Zellen zu betonen.

Die Schilddrüse war größer wie in dem ersten Fall, die Reifung der einzelnen Bläschen entschieden weiter fortgeschritten, als dies der Regel entspricht, allenthalben zeigen die Bläschen schon wandständige Epithelien und ausgebildetes Lumen; am Thymus ist die Marksubstanz an Masse der Rinde vielfach überlegen, an der Hypophyse sind eosinophile und basophile Zellen gut ausgebildet, Pigment fand ich diesem Falle *nicht*, trotz genauer Untersuchung in Stufenschnitten. An den übrigen endokrinen Drüsen fiel nichts Besonderes auf.

Ich habe in der Zwischenzeit auch die Vergleichsuntersuchungen an den endokrinen Drüsen von Säuglingen noch weiter fortgesetzt, die Untersuchungen sollen noch weitergeführt und später darüber berichtet werden, denn ich habe in Bestätigung der Angaben von *Kern* bis jetzt schon die Ansicht gewonnen, daß die Verhältnisse ziemlich schwankende sind, so möchte ich auf die gute Ausbildung eosinophilier Zellen in der Hypophyse des Neugeborenen keinen besonderen Wert legen, da ich dieses Verhalten mehrfach bei den Vergleichsuntersuchungen auch gesehen habe. Auch konnte ich kürzlich bei einem $2\frac{1}{2}$ monatigen Mädchen schon sehr gut entwickelte Graafsche Follikel beobachten. Auch *Consoli* (ref. Zentralbl. f. Gynäkol. 50, 1925; italienisch) erwähnt bei einem Neugeborenen in dem einen Ovarium (das andere war normal) mit einer Cyste Follikel in den verschiedensten Stadien der Entwicklung. Noch wichtiger aber in diesem Punkt sind die neuesten Angaben von *Hartmann* (Arch. f. Gynäkol. 128, Heft 1), der bei entsprechend eingehender Durchmusterung, entgegen den älteren Angaben von *Waldeyer* und der gynäkologischen Handbücher, bei ca. 60 Fällen von älteren Feten und von Kindern, mit einer Ausnahme, stets ausgebildete Graafsche Follikel gefunden hat. Selbst wenn sich die Angaben von *Hartmann* nicht in vollem Umfang bestätigen sollten, so wird man jedenfalls die Anwesenheit Graafscher Follikel an sich im Ovarium des Neugeborenen nicht als Zeichen ungewöhnlicher Reifung ansprechen, sondern davon nur reden können, wenn die Zahl der reifen Graafschen Follikel besonders groß ist.

Doch scheint mir immerhin auch für den zweiten Fall auf Grund der vorstehenden Angaben der Gedanke der Erörterung wert, daß eine abnorme Reifung der enkokrinen Drüsen vorliegen könnte; freilich möchte ich auch jetzt wieder bei der Schwierigkeit der Sachlage meine

Schlüsse nur mit größter Vorsicht ziehen. Daß bei der Osteogenesis imperfecta eine schwere Stoffwechselstörung vorliegt, ist ja wohl sicher; wie aus dem frühen Absterben der Kinder geschlossen werden muß, daß diese Stoffwechselstörung auf krankhafte Veränderungen im endokrinen System zurückgeht, erscheint einleuchtend, ob und inwieweit die von mir vermutete ungewöhnliche Reifung der endokrinen Drüsen eine Erklärung für die Entwicklung der Osteogenesis imperfecta in dem von mir vermuteten Sinne (s. o.) bietet, müssen weitere Untersuchungen lehren.

Literaturverzeichnis.

- Bauer*, Über Osteogenesis imperfecta. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **154**. — *Biedl*, Innere Sekretion. Berlin-Wien, bei Urban & Schwarzenberg. — *Dieterle*, Die Athyreosis unter besonderer Berücksichtigung der dabei auftretenden Skeleterveränderungen usw. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **184**. — *Dietrich*, Vergleichende Untersuchungen über Chondrodystrophie und Osteogenesis imperfecta. Festschr. d. Akad. f. prakt. Med., Köln 1915. — *Hagenbach*, Osteogenesis imperfecta tarda. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **6**. — *Harbitz*, Über Osteogenesis imperfecta. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **30**. — *Hart*, Über die anatomische Grundlage der Osteopsathyrosis idiopathica, insbesondere der Osteogenesis imperfecta. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **59**. — *Hart*, Thymusstudien. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **207** u. **210**. — *Hildebrandt*, Über Osteogenesis imperfecta. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **158**. — *Kaufmann*, Lehrbuch der spez. pathologischen Anatomie. — *Kern*, Über den Umbau der Nebenniere im extrauterinen Leben. Dtsch. med. Wochenschr. 1911/21. — *Kiyono*, Die Histopathologie der Hypophyse. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **259**. — *Lübarsch*, Zur Kenntnis der im Gehirnanhang vorkommenden Farbstoffablagerungen. Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 3. — *Michel*, Osteogenesis imperfecta. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **173**. — *Niclas*, Osteogenesis imperfecta. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **61**. — *Stilling*, Osteogenesis imperfecta. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. allg. Pathol. **155**. — *Stumpf*, Zur Histopathologie der Neurohypophyse. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **206**. — *Sumita*, Über die angebliche Bedeutung der Schilddrüsenveränderungen bei Chondrodystrophia foetalis und Osteogenesis imperfecta. Jahrb. f. Kinderheilk. **73**.
-