

(Aus dem Pathologischen Institut der Universitäts-Frauenklinik in Berlin. —
Prof. Robert Meyer.)

Ein Beitrag zur Ätiologie und Anatomie der Chondrodystrophia fetalis.

Von

Dr. med. A. Kahlstorf.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 20. Februar 1927.)

Obwohl durch *Kaufmanns* Untersuchungen die Chondrodystrophie von anderen Wachstumsstörungen des Skeletts, insbesondere von der Rachitis abgegrenzt und als ein besonderes Krankheitsbild aufgestellt worden ist, sind doch noch trotz vieler späterer Arbeiten einzelne Fragen unklar, namentlich die nach ihrer Ursache und die nach der Entstehung und Bedeutung des Perioststreifens.

Auf Veranlassung von Herrn Prof. Robert Meyer habe ich Gelegenheit gehabt, 8 Formalinpräparate von totgeborenen chondrodystrophischen Kindern aus der Sammlung des pathologischen Institutes der hiesigen Universitäts-Frauenklinik zu untersuchen. Diese bieten im großen und ganzen sämtlich das für die Chondrodystrophia fetalis typische Bild*). Sie besitzen den großen und breiten Schädel mit der eingezogenen Nasenwurzel, die entweder durch vorzeitige Synostose des Os tribasillare (*Marchand*) oder durch mangelhaftes Wachstum der davor gelegenen Knorpelteile (*Kaufmann*) bedingt ist. Ferner haben sie den glockenförmigen Thorax, den aufgetriebenen Leib, dann den Tiefstand des Nabels, auf den *Kaufmann* zuerst aufmerksam gemacht hat und der nicht nur durch die Kürze der unteren Gliedmaßen, sondern auch durch die stärker betroffenen und dadurch verhältnismäßig niedriger bleibenden unteren Wirbel hervorgerufen wird. Schließlich weisen sie die oft mit einer Faltenbildung der Haut einhergehende Kürze der Extremitäten auf, wobei namentlich die proximalen Teile (Humerus und Femur) oft besonders verkürzt sind, ein Umstand, auf den *Frangenheim* zuerst hingewiesen hat. Die kurze und breite Hand, von *P. Marie* als „main en trident“ bezeichnet, ist besonders in dreien meiner Fälle deutlich. Auch von Mißbildungen, mit denen die Chondrodystrophie häufiger verbunden ist, besteht in meinen Fällen 2mal ein Hydrocephalus, 2mal eine Gaumenspalte, 1mal eine Polydaktylie und 1mal ein Defekt des rechten Daumens.

Wie oben schon erwähnt, gehen die Meinungen der Forscher über die Ursache noch sehr auseinander. *Wiesermann* nimmt für die Entstehung einen von der hypertrophischen fettreichen Haut ausgeübten

*) Eine nähere Beschreibung der Fälle und genaueres Eingehen auf die Literatur findet sich in meiner Dissertation (Berlin 1926).

Druck auf den Knorpel an. *Rindfleisch* sieht die Ursache in einem Druck des Uterus auf den Fetus bei verminderter Amnionflüssigkeit und *Jansen* ebenfalls in einem Druck, entstanden durch Aufrollung des Fetus infolge eines zu engen Amnions. Gegen diese und ähnliche mechanische Theorien führt *Sumita* an, daß Fruchtwassermangel und Eihautanomalien niemals sicher nachgewiesen sind und daß es sich im Gegensatz zu anderen amniogenen Mißbildungen bei der Chondrodystrophie um eine regelmäßige symmetrische Wachstumshemmung handelt. Daher glaubt er mit *Kaufmann* an ein „vitium primae formationis“ des Knorpels. Auch eine erbliche Infektion oder Intoxikation sind für die Entstehung der Chondrodystrophie angeschuldigt worden, jedoch ohne Anführung stichhaltiger Gründe. *Eberth*, *Moro* und *Finkbeiner* bringen die Chondrodystrophie in gewisse Beziehungen zum Kretinismus, doch sind von *Kaufmann*, *Sumita*, *Lampe*, *Schwendener* u. a. Schilddrüsenveränderungen stets vermißt.

In meinen Fällen ergibt die mikroskopische Untersuchung der *Schilddrüsen* bezüglich des Verhaltens des Bindegewebes in den nach *van Gieson* gefärbten Schnitten wohl Schwankungen in der Menge. Diese sind jedoch so gering und nicht größer als in normalen Vergleichspräparaten, daß eine pathologische Vermehrung oder Verminderung der Bindegewebssubstanzen nicht nachgewiesen werden kann. Für den Nachweis von Strukturunterschieden sind meine Präparate wegen der bei einem Teil wohl infolge der längeren Formalinlagerung nicht mehr ganz deutlichen Kernfärbung nicht voll beweiskräftig. Immerhin lassen sich die einzelnen Drüsenläppchen noch gut voneinander abgrenzen und von einer mangelhaften Entfaltung der Drüsenlumina (*Moro*) ist nichts zu sehen, so daß auch meine Präparate keinen Anlaß für die Annahme einer ursächlichen Beteiligung der Schilddrüse an der Entstehung der Chondrodystrophie geben.

Weiter ist dieses Krankheitsbild in Zusammenhang mit Störungen anderer *inkretorischer Drüsen* gebracht worden. Von *Parhon* und *Marbe* ist es für einen Antagonismus zum Riesenwuchs gehalten worden, also hervorgerufen durch eine Hypersekretion der Keimdrüsen bei gleichzeitiger Unterleistung der Hypophyse, der Thyreoidea und des Thymus. *Dietrich* hat wegen ihrer Beziehungen zum Kalkstoffwechsel in einem Falle auch die Epithelkörperchen untersucht und ebenso wie später *Marum* bei einer chondrodystrophischen Zwergin eine Unterentwicklung dieser Drüsen gefunden. Weiter hat *Dietrich* in seinem Fall auch den Thymus untersucht und dabei in der sonst normalgroßen Drüse neben spärlichen Hassalschen Körperchen so gut wie gar keine eosinophile Zellen gesehen.

Durch diesen etwas eigenartigen Befund veranlaßt, habe ich zunächst mit Benutzung des Kreuztisches bei einer 280fachen Vergrößerung die Hassalschen Körperchen in 50 nebeneinanderliegenden Gesichtsfeldern ausgezählt und auf diese Weise in 4 normalen Vergleichspräparaten zweimal 13, je einmal 30 und 11 Hassalsche Körperchen gezählt, also im Durchschnitt 16,75. Im Thymus der chondrodystrophischen Kinder habe ich zweimal 12, je einmal 13, 7, 6, 5 und 4, also im Durchschnitt nur 8,43 Hassalsche Körperchen gefunden (in einem Fall ist der

Thymus vorher entfernt worden). Daraus ergibt sich, daß sowohl in normalen als auch im chondrodystrophischen Thymus die Zahl der Hassalschen Körperchen Schwankungen unterworfen ist, daß in 3 Fällen ihre Zahl an die der unteren Grenze in normalen Präparaten heranreicht, daß sie jedoch in den anderen 4 Fällen stark herabgesetzt ist. Irgendein Schluß kann aus diesem Ergebnis nicht gezogen werden, da über die Bedeutung der Hassalschen Körperchen noch so gut wie nichts bekannt ist.

Dann habe ich die Thymusdrüsen auf eosinophile Zellen untersucht und zu diesem Zwecke die ca. 3μ dünnen Paraffinschnitte nach *Giemsa*, *Helly* und *Pappenheim* gefärbt. In den so behandelten Schnitten lassen sich in normalen Kontrollpräparaten eosinophile Zellen, besonders in der äußersten Peripherie der Rinde und im Bindegewebe um die Gefäße herum stets gut nachweisen. Dagegen habe ich im Thymus der chondrodystrophischen Kinder in meinen Schnitten eosinophile Zellen so gut wie gar nicht oder doch nur ganz vereinzelt finden können.

Nun hat *Schridde* durch Untersuchung eines großen Materials nachgewiesen, daß die Zahl der eosinophil gekörnten Zellen im Thymus vom 4. bis zum 7. Fetalmonat ansteigt, sich dann bis in die ersten Monate des extrauterinen Lebens hinein auf derselben Höhe hält und nun bis zum Ende des ersten Lebensjahres schnell und weiter langsam absinkt. Da also die Zahl der eosinophilen Zellen mit der physiologischen Funktion des Thymus parallel geht, glaubt *Schridde*, daß sie die Rindensekretionsprodukte aufspeichern.

Danach ist aus dem Mangel an eosinophilen Zellen im Thymus, der von *Dietrich* in seinem Fall zuerst nachgewiesen worden ist und von mir in meinen Fällen bestätigt werden kann, auf eine mangelhafte Anwesenheit von Sekretstoffen und damit wahrscheinlich auf eine verminderte Funktion des Thymus zu schließen.

Nicht minder umstritten ist die Frage nach der Entstehung und Bedeutung des *Perioststreifens*, jenes eigentümlichen Fortsatzes, der vom Periost-Perichondrium aus in der Nähe der Verknöcherungsgrenze zentralwärts vordringt.

Die mikroskopischen Befunde an den Knochen in meinen Fällen bieten ebenfalls sämtlich das typische Bild der Chondrodystrophie: Die schmale, teilweise sehr unebene Verknöcherungszone mit kleinen nur selten zu Säulen angeordneten Knorpelzellen, die nur sehr geringe Neigung zur Verkalkung und Verknöcherung erkennen lassen. Auch der charakteristische Perioststreifen läßt sich stets nachweisen. Deshalb erübrigt sich hier eine genauere Beschreibung der Befunde.

Bei der Entstehung des Perioststreifens handelt es sich nach *Eberth* um eine Einklemmung des Periostes durch Vorbeiwachsen des Knochens am Knorpel, nach *Wiesermann* um ein Vorbeipressen und nach *Kirchberg* und *Marchand* um ein Überwalltwerden des Periostes durch Wachstumsunterschiede. Dagegen schließen *Kaufmann* und *Frangenheim* aus dem Verhalten der Gefäße, die nie eine Faltung oder Einknickung erkennen lassen sollen, auf ein aktives Einwuchern des Periostes.

Ein ganz anderes Licht wird auf diese alte Streitfrage durch eine Arbeit *M. B. Schmidts* geworfen. Danach sollen die gefäßtragenden

Bindegewebszüge der Knorpelmarkkanäle nicht nur in den verkleinerten Epiphysen stark hervortreten — eine Erscheinung, die ich in fast allen meinen Fällen bestätigen kann —, sondern auch an der Verknöcherungsgrenze. Nun soll der Perioststreifen nur ungewöhnlich lange bestehendes Bindegewebe eines solchen Knorpelmarkkanales sein. Dieser Meinung schließt sich auf Grund von eigenen Untersuchungen auch *Dietrich* an.

In einer Reihe meiner Fälle (Abb. 1) sieht man diese Entstehungsweise des Perioststreifens sehr deutlich. Hier liegen die Fortsätze vom Periost-Perichondrium direkt in Knorpelmarkkanälen. In anderen

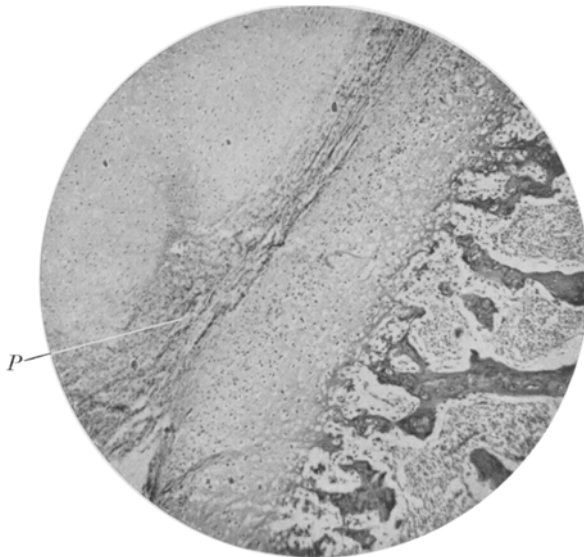


Abb. 1. Perioststreifen = *P* in einem längs getroffenen Knorpelmarkkanal liegend. (Mikrophotogramm. Vergr. 45fach. Hämalaun-Eosin.)

Fällen sieht man diaphysenwärts von diesem Fortsatz an einigen Stellen auch noch Knorpelzellen liegen, doch zeigt bisweilen das Bindegewebe ausgesprochen periostalen Charakter. Ob dies durch nachträgliche Umwandlung des Bindegewebes in periostales Gewebe geschieht, was nach *Robert Meyer* durchaus nicht unmöglich sei, oder ob außerdem nicht doch noch durch ungewöhnliche Verschiebung des Knorpels an der Verknöcherungsgrenze — bewiesen durch die bisweilen sehr erheblichen Höhenunterschiede — periostales bzw. perichondrales Bindegewebe in Knorpelspalten passiv einbezogen wird (*Robert Meyer*), ist mit Sicherheit wohl schwer zu entscheiden.

Über die Folgen, die durch den Perioststreifen für das Längenwachstum des Knochens entstehen, sind sich wenigstens alle älteren

Untersucher einig. An der Seite, wo der Periostfortsatz eindringt, soll nach *Kaufmann*, *Sumita* und *Dieterle* ein Fortschreiten der Verknöcherung auf enchondralem Wege nicht möglich sein.

Jedoch reicht diese Auffassung zur Erklärung der einseitigen Verkürzung der Knochen nicht immer aus. In einigen meiner Fälle ist der Knochen nämlich auch gekrümmt, wenn der Periostfortsatz auf allen Seiten eingedrungen ist. Und in 2 Fällen liegt er sogar auf der längeren Seite des Knochens!

Nun beschreibt *Dietrich* einen Fall, wo in allen untersuchten Knochen der im Knorpelmarkkanal liegende Perioststreifen ausgesprochene Verknöcherungen vom periostalen Typus zeigt. Auch ich habe diaphysenwärts vom Periostfortsatz Osteoblasten als Ausdruck, daß Knochen nach periostaler Weise gebildet werden soll, in dreien meiner Fälle nachweisen können. Und schon *Kaufmann* erwähnt die Tatsache, daß bisweilen die periostale Verknöcherung sich noch eine Strecke weit auf den Perioststreifen fortsetze. Daher schließt *Dietrich*, daß die Bedeutung des Periostfortsatzes in einem ausgleichenden Eintreten für das Aufhören der enchondralen Verknöcherung besteht.

Ob diese kompensatorische Tätigkeit jedoch so stark sein kann, daß daraus eine Verlängerung des Knochens auf seiner Seite wie in zweien meiner Fälle erfolgt, möchte ich bezweifeln. Da weiter auch die Diaphyse im Bereich des periostal gebildeten Knochens gekrümmt und oft dieser Knochen auf der gekrümmten Seite außerordentlich dicht ist, so daß ein einseitiges schwächeres periostales Wachstum für die Erklärung der Krümmung nicht in Frage kommt, so spielen, wie *Robert Meyer* betont, für die Verbiegung der Knochen mechanische Einflüsse, wie beispielsweise Muskelzug, eine vielleicht größere Rolle als der Perioststreifen.

Zusammenfassung.

1. Für die Ätiologie der Chondrodystrophie müssen Störungen der inneren Sekretion verantwortlich gemacht werden, und zwar ist dabei eine Hypofunktion des Thymus äußerst wahrscheinlich.

2. Der Perioststreifen entsteht zweifellos oft aus dem hypertrophischen Bindegewebe eines Knorpelmarkkanals, doch kann bisweilen dieser Entstehungsmodus nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden.

3. Die Bedeutung des Perioststreifens ist darin zu suchen, daß er unter Umständen ausgleichend für das Aufhören der enchondralen Verknöcherung eintreten kann. Zur Erklärung der Knochenverkrümmungen müssen jedoch mechanische Ursachen mit herangezogen werden.

Literaturverzeichnis.

Dieterle, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **184**. 1906. — *Dietrich*, Festschrift der Kölner Akademie. Bonn 1915. — *Dietrich*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Jena 1921. — *Eberth*, Corresp.-Bl. f. Schweiz. Ärzte 1879. — *Finkbeiner*, Med. Klinik 1922, H. 7/8. — *Franzenheim*, Neue dtsh. Chir. **10**. 1913. — *Jansen*, Das Wesen und Werden der Achondroplasie. Stuttgart: Enke 1913. — *Kaufmann, Ed.*, Untersuchungen über die sog. fetale Rachitis. Berlin 1892. — *Kaufmann, Ed.*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **13**. 1893. — *Kirchberg und Marchand*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **5**. 1889. — *Lampe*, Diss. Marburg 1895. — *Marchand*, Naturforscherversammlung Straßburg 1885. — *Marum*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **24**. 1919. — *Meyer, Robert*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **253**. 1924. — *Moro*, Jahrb. f. Kinderheilk. **66**. 1907. — *Parhon und Marbe*, Münch. med. Wochenschr. 1906, H. 31. — *Rindfleisch*, Festschrift d. phys.-med. Ges. Würzburg 1899. — *Schmidt, M. B.*, Corresp.-Bl. f. Schweiz. Ärzte 1910, H. 40. — *Schridde*, Münch. med. Wochenschr. 1911, H. 49. — *Schwendener*, Diss. Basel 1895. — *Sumita*, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **107**. 1910. — *Sumita*, Jahrb. f. Kinderheilk. **73**. 1911. — *Wiesermann*, Diss. Marburg 1908.
