

(Aus dem Pathologischen Institut der deutschen Universität zu Prag.
Vorstand: Prof. Dr. A. Ghon.)

Osteogenesis imperfecta und endokrines System.

Von

Erik Johannes Kraus.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Juni 1929.)

In einer Arbeit, betitelt „Über Osteogenesis imperfecta“, berichtet *Th. Fahr* (Virchows Arch. **261**) über das Ergebnis der morphologischen Untersuchung der endokrinen Organe in 2 Fällen der genannten Erkrankung. — Der an den endokrinen Organen von *Fahr* erhobene histologische Befund, auf den ich später noch eingehend zu sprechen komme, veranlaßt ihn zu der Vorstellung, daß das Vitium primae formationis, das der Osteogenesis imperfecta zugrunde liegt, nicht im Stützgewebe, sondern in den endokrinen Organen gesucht werden muß, „die wenigstens zum Teil eine abnorm schnelle Reifung durchgemacht haben und sich infolgedessen in einem Zustand befinden, der zu dem übrigen Entwicklungsstande des Neugeborenen nicht paßt.“ Die daraus sich ergebende Störung findet nach *Fahr* ihren sichersten Ausdruck am Knochensystem in dem pathologischen Vorgang, den man als Osteogenesis imperfecta bezeichnet.

Es braucht nicht ausdrücklich betont zu werden, daß eine neue, auf morphologisch faßbaren Veränderungen im endokrinen System aufgebaute Lehre von der Entstehung der Osteogenesis imperfecta besondere Aufmerksamkeit verdient und daß, solange die Richtigkeit dieser Theorie nicht an einem großen Material erhärtet ist, die genaue morphologische Untersuchung jedes einzelnen Falles in endokrinologischer Richtung von größter Wichtigkeit erscheint.

Da ich in der Zeit, als die Arbeit von *Fahr* erschien, gerade mit der Verarbeitung zweier Fälle von typischer Osteogenesis imperfecta beschäftigt war, habe ich unter dem Eindruck der Fahr'schen Veröffentlichung das endokrine System meiner Fälle besonders sorgfältig anatomisch und histologisch untersucht, um gegebenenfalls durch eine Bestätigung der Fahr'schen Befunde der neuen Theorie, die die Erforschung der Osteogenesis imperfecta in neue Bahnen zu lenken schien, eine weitere Stütze zu verleihen.

Fall 1. V., Anna, $9\frac{1}{2}$ Monate alt, gestorben in der deutschen Kinderklinik des Herrn Prof. *Fischl* am 9. X. 1926. Sektion am 10. X. durch Prof. *Ghon* und *E. J. Kraus*.

Auszug aus dem Leichenbefundbericht (nur das für den Fall wesentliche angeführt).

Weibliche Kindesleiche von 4050 g Körpergewicht und 53 cm Kopf-Fußlänge. Länge vom Scheitel bis zur Symphyse 36 cm, vom Scheitel zum Nabel 29 cm,



Abb. 1. $9\frac{1}{2}$ Monate altes Mädchen mit Osteogenesis imperfecta. (Röntgenogramm.)

vom Nabel zur Fußsohle 24 cm. Kopfhaar spärlich, blond. Conjunctiven blutarm. Kiefer zahnlos. Ohren etwas abstehend. Hals und Brust kurz, letztere 36 cm im Umfang. Bauch mächtig aufgetrieben. Arme kurz, bis zur Leistenbeuge reichend (Abb. 1). Die unteren Gliedmaßen stark gekrümmt, sowohl im Oberschenkel, als auch im Unterschenkel (Abb. 2). Kopfumfang 39 cm, Schädelumfang 37,5 cm, Schädelkapsel bis 1,5 mm dick mit papierdünner Tela und deutlicher Diploe, Sagittal- und Frontaldurchmesser 12 cm. Platte Schädelknochen teils dunkelblaurot und von geschlängelten Gefäßen durchzogen, teils blaßgelblichweiß und stark durchscheinend. In der linken Hälfte der Hinterhauptschuppe ein unregel-

mäßiger zwanzighellerstückgroßer, membranöser Defekt. In der rechten Hälfte der Hinterhauptschuppe an entsprechender Stelle eine besonders starke Verdünnung des Knochens. Periost und Dura o. B. *Hypophyse* makroskopisch o. B. Gehirn 860 g mit blutreicher Pia. Gehirnschubstanz sehr weich, stark durchfeuchtet. Zirbeldrüse hanfkorngrößer. Zwerchfellstand auf beiden Seiten am untern Rand der 4. Rippe. Axillare Lymphknoten bis kleinhanfkorngrößer, stark gerötet. Die



Abb. 2. 9½ Monate altes Mädchen mit Osteogenesis imperfecta.
(Röntgenogramm.)

oberen cervicalen Lymphknoten bis erbsengroß, stark gerötet. Die inneren und äußeren Leistenlymphknoten bis bohnergroß. Zunge von der Spitze bis zum Foramen coecum 5 cm, vom Foramen coecum bis zu den Valleculae 1,5 cm, ohne besondere Veränderungen. Tonsillen grauweißlich, kaum kleinbohnergroß. Zungengrundknötchen und die des Rachens klein, vielfach kaum erkennbar. Tracheobronchiale Lymphknoten bis kleinbohnergroß, blaurötlich. Herz, Aorta und Pulmonalis o. B. In den Bronchien eitriges Exsudat; Lungen z. T. atelektatisch. Leber 16:8:4 cm, 193 g schwer; Kapsel zart, gespannt, Oberfläche glatt, Schnittfläche rötlich-graubraun, Zeichnung ungleich. Gallenblase o. B.

Milz 8 g, 5,5:3:1,5 cm, der Vorderrand mehrfach gekerbt, Kapsel gespannt, Knötchen sehr klein, aber dicht, Pulpa dunkelbraun, nicht abstreifbar. Nieren o. B. Schleimhaut des Darmschlauchs weiß, blutleer. Appendix 7,5 cm lang, leicht geschlängelt. Gekröse-Lymphknoten o. B.

Pathologisch-anatomische Diagnose: *Osteogenesis imperfecta* (Abb. 3).

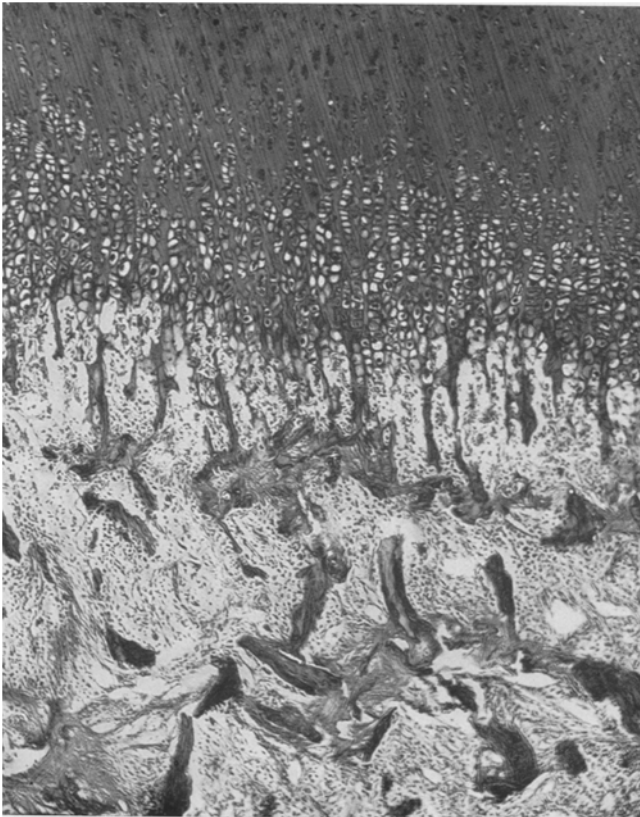


Abb. 3. Femur. Knorpelknochengrenze.

Untersuchung des endokrinen Systems.

Hypophyse: 0,15 g schwer, von normaler Form. Eosinophile weniger reichlich als normal, nichtsdestoweniger der Menge nach an ersterer Stelle; Basophile entsprechend reichlich, Hauptzellen vielleicht auf Kosten der Eosinophilen ein wenig vermehrt. Die Rathkesche Cyste bildet einen durchgehenden, schmalen, nach vorn konvexen, scheinbar leeren Spalt. Keine Umwandlung in Sekundärcysten nachweisbar. Im Hinterlappen sehr spärlich basophile Zellen, jedoch kein Pigment.

Zirbeldrüse histologisch nicht untersucht, makroskopisch unverändert.

Schilddrüse: 3,85 g schwer. Allergrößter Teil der Bläschen nicht entfaltet, so daß das Organ vorwiegend einen solidalveolären Bau zeigt. Die entfalteten Bläschen verschieden groß und vorwiegend mit dünnem, schwachfärbbarem

Kolloid erfüllt. Das Drüsenepithel sehr protoplasmaarm, Zellkerne durchweg klein und wenig durchsichtig. Interlobuläres Bindegewebe zeigt deutliche Verdickung. Im Sudanpräparat keine lipoiden Stoffe nachweisbar.

4 Epithelkörperchen, teils mit diffus angeordnetem, ungegliedertem Parenchym, teils von mehr retikulärem Bau, bestehen nur aus Hauptzellen, unter denen der helle Typus mit dem dunkeln Typus abwechselt. Oxyphile Zellen nicht nachweisbar, ebenso keine Fettgewebszellen.

Thymus: 5,8 g schwer. Rinde und Mark gut entwickelt, nicht überall ganz scharf voneinander abgrenzbar. Hassalsche Körperchen entsprechend reichlich, hier und da in Verkalkung begriffen. Zwischengewebe durchweg zart ohne Fettgewebe. Eosinophile Zellen scheinen nicht vorhanden zu sein.

Nebennieren: Zusammen 2,5 g schwer. Zona glomerulosa und fasciculata deutlich, Zona reticularis teils im Werden begriffen, teils schon ausgebildet. Rinde diffus verfettet und zwar stark im Bereich der Glomerulosa und Fasciculata, etwas schwächer in der Reticularis. Der ziemlich stark entwickelte, zentrale Bindegewebsstreifen hyperämisch, zeigt vielfach frische Blutungen. Marksubstanz stellenweise recht reichlich vorhanden, an anderer Stelle wiederum vollständig fehlend.

Pankreas: 8 g schwer, enthält, wie dies die Regel ist, im Vergleich zum Pankreas des Erwachsenen pro Flächeneinheit auffallend viele Inseln von sehr verschiedener Größe. Abnorme Veränderungen an den Inseln nicht nachweisbar.

Eierstöcke: Zusammen 0,63 g schwer. Primordialfollikel sehr reichlich und dichtstehend; reifende Follikel sind verhältnismäßig wenig und vorwiegend noch klein. Außerdem findet sich 1 großer Graafscher Follikel mit Cumulus oophorus und reichlichem Liquor; das Ei selbst scheint in den Schnitten nicht getroffen. Ziemlich reichlich atretische Follikel mit einem Saum verfetteter Thekazellen und vielfach mit einer hyalinen Membran.

Fall 2. Ludmilla D., 9 Monate alt, gestorben in der deutschen Kinderklinik (Prof. Fischl) am 8. V. 1927. Sektion am 9. V. (Sekant E. J. Kraus).

Pathologisch-anatomischer Befund.

Osteogenesis imperfecta: Starke Verdünnung der Schädelknochen, namentlich des Schädeldaches mit weit offener großer Fontanelle. Multiple ausgeheilte Frakturen, und zwar in der linken und rechten 6. Rippe, beiden Oberarmen, in den Knochen beider Unterarme und beider Unterschenkel mit Verkrümmung sämtlicher langer Röhrenknochen, insbesondere der Unterschenkel. Mächtige zusammenfließende Lobulärpneumonie in allen Lappen der rechten Lunge mit fibrinös-eitriger Pleuritis, vorwiegend über dem rechten Unterlappen. Degeneration und Anämie des Myokards. Starke Erweiterung der linken Herzkammer. Geringe Degeneration und Anämie der Nieren. Geringer schleimiger Magenkatarrh. Hyperplasie der Gekröselymphknoten. Abnorm gekerbte Milz von $7,5 \times 4,5 \times 1,5$ cm.

Beschreibung des Skeletts.

Schädel 38 cm im Umfang, namentlich in der hinteren Hälfte auffallend dünn und biegsam. Kleine Fontanelle verschlossen, große 6,5 cm sagittal, 8 cm frontal messend. Nicht nur im Bereich der ehemaligen Knochenfrakturen, sondern im Bereiche der Metaphysen aller langen Röhrenknochen eine mehr oder weniger reichliche Wucherung einer ziemlich dichten, vorwiegend osteoiden Spongiosa. Im übrigen, besonders im Bereiche der Diaphyse, soweit keine Callusbildung vorliegt, ist die Spongiosa fast ganz geschwunden, die Rinde papierdünn und die Markhöhle ausgefüllt von reichlichen Mengen grauroten Lymphoidmarkes. Callusbildung hat

zum Teil zu Auftreibungen der Knochen geführt, so vor allem an den Rippen, etwas geringer an den Humeri, noch geringer an den Tibiae. Sämtliche lange Röhrenknochen stark verkrümmt, am stärksten und geradezu winklig geknickt die beiden Tibiae und Fibulae. Im Bereiche der Fußwurzel und Mittelfußknochen ist das Fehlen von spongiösem Knochen am stärksten auffallend. Viel reicher an spongiösem Knochen erscheint das Becken und die Wirbelkörper (Abb. 4).



Abb. 4. 9 Monate altes Mädchen mit Osteogenesis imperfecta.
Röhrenknochen im Längsschnitt.

Die Untersuchung des endokrinen Systems.

Hypophyse: 0,2 g schwer, zeigt sehr reichlich schöne Eosinophile und Basophile und verhältnismäßig wenige Hauptzellen. Rathkesche Cyste zum größten Teil, namentlich in der unteren Hälfte der Hypophyse erhalten, enthält einen schwachfärbbaren, dünnen, geronnenen Inhalt und mißt bis 2 mm im Sagittaldurchmesser. Nach oben zu erscheint der primäre Hohlraum zwischen den 2 Lappen offenbar durch Sprossung des Wandepithels in mehrere kleine Cysten von gleicher Beschaffenheit zergliedert. Im Hinterlappen finden sich spärlich basophile Zellen und anscheinend kein Pigment.

Zirbeldrüse: Von normaler Größe, besitzt ein sehr zartes Stroma und zeigt kaum eine Andeutung eines Läppchenbaues. An den Kernen der Pinealzellen keine Zeichen von „Kernexkretion“; nirgend Corpora arenacea nachweisbar.

Schilddrüse: 2,25 g schwer. Bläschen durchweg entfaltet, von sehr ungleicher Größe, meist unregelmäßig geformt, mit einem mit Eosin blaßrosa gefärbten, nach E. J. Kraus vorwiegend gerbsäurefesten, zum weit geringeren Teil fuchsinophilen Kolloid gefüllt. Bläschenepithel niedrig, sehr protoplasmaarm; Zwischengewebe deutlich, wenngleich nicht stark verdickt. Kein Lipoid in den Schilddrüsenzellen.

Epithelkörperchen: Mohn- bis hirsekorn groß, von ungegliederter Struktur, bestehen ausschließlich aus Hauptzellen vom lichten Typus.

Thymus: 2,8 g schwer, mit Zeichen hochgradiger sklerotischer Atrophie. An der Peripherie der stark verkleinerten Läppchen findet sich spärliches Fettgewebe. Die Zellen des epithelialen Reticulums ziemlich reichlich verfettet, ebenso die Bindegewebszellen des groben Zwischengewebes. In den Hassalschen Körperchen teilweise Leukocyten und nekrobiotische Veränderungen.

Nebennieren: Zusammen 2,58 g schwer, mit deutlicher Zona glomerulosa und fasciculata; Zona reticularis im Werden begriffen. Die Verfettung der Rinde sehr gering und fast nur auf die Glomerulosa beschränkt. Zentral findet sich eine breite Bindegewebschicht, zum Teil mit Hyperämie und frischen Blutungen. Das Mark sehr ungleich verteilt, stellenweise ziemlich reichlich.

Pankreas: 10,8 g. Dem Alter des Kindes entsprechend sehr viele Inseln pro Flächeneinheit, o. B.

Eierstöcke: Zusammen 0,6 g. Rinde von Primordialfollikeln dicht durchsetzt; in den inneren Lagen der Rinde ziemlich viele reifende Follikel von mittlerer Größe. Mäßig viele Corpora atretica mit und ohne Glashaut. Vereinzelt kleine, offenbar cystisch degenerierte Follikel. Größere reifende Follikel und reife Graafsche Follikel fehlen.

Die Erörterung der Frage, ob bei der Osteogenesis imperfecta eine Frühreife der endokrinen Organe die Ursache des Leidens darstellt, rechtfertigt vor einer kritischen Besprechung der Fahrnschen Befunde die kurze Erwähnung all der Merkmale, aus denen mit einiger Sicherheit auf den Grad der Reife bei endokrinen Drüsen geschlossen werden darf.

Bei der kindlichen *Hypophyse* kann, abgesehen von der Größe und dem Gewicht des Organs, die zunehmende Reife an der Menge der chromophilen Zellen im Vorderlappen, an dem Einwachsen der basophilen Zellen aus der Marksubstanz des Vorderlappens in den Hinterlappen, an der Umwandlung der einheitlichen Rathkeschen Cyste in zahlreiche kleinere Cysten bzw. Follikel, am Auftreten eines dickeren, stärker färbbaren Kolloids in der Marksubstanz und endlich an dem Grad der Pigmentierung des Hinterlappens gemessen werden, wenngleich hinzugefügt werden muß, daß es bei allen diesen Reifezeichen auch genügend „Versager“ gibt. — Histologische Zeichen vorgeschrittener Reife des *Corpus pineale* sind die Kernexkretion, die Corpora arenacea, das Auftreten stärkerer Bindegewebszüge und die Vermehrung der Glia. — Für die *Schilddrüse* sind es die zunehmende Entfaltung und Vergrößerung der Bläschen und das Auftreten eines dickeren, stärker färbbaren Kolloids. — Was die *Epithelkörperchen* anbelangt, so darf im Auftreten der oxyphilen Zellen von *Welsh* und im Auftreten von Fettgewebszellen ein Zeichen zunehmenden Alters erblickt werden. — Beim *Thymus* wird man im postnatalen Leben morphologisch kaum sichere Zeichen zunehmender Reife erkennen¹. Vom *Pankreas* wissen wir, daß die Zahl der Inseln von der Geburt bis

¹ Die physiologischen Rückbildungsvorgänge, die überdies im kindlichen Alter nicht in Frage kommen, darf man nicht schlechtweg dem Begriffe der Reife gleichstellen.

zum 5. Lebensjahr ständig sinkt, um von dieser Zeit an auf der für normale Erwachsene durchschnittlichen Zahl von 130 Inseln pro 50 qmm stehenzubleiben, sodaß der Reichtum an Inseln beim Kinde bis zu einem gewissen Grade als Merkmal für die Reife des ganzen Organs angesehen werden kann. — Was die *Nebennieren* anbelangt, so ist ihr Umbau, der sich nach der Geburt einstellt und über das erste Lebensjahr hinausreicht, für die Beurteilung der Reife des Organs von Bedeutung, da die einzelnen Phasen dieser eigenartigen Umwandlung, die der Schaffung einer möglichst großen Berührungsfläche zwischen Rinde und Mark zu dienen scheint, einen ziemlich verlässlichen Gradmesser der Reife der Nebennieren in der ersten Lebenszeit darstellen. Ferner läßt sich die Reife der kindlichen Nebennieren zum Teil auch nach der Menge und Chromaffinität der Marksubstanz beurteilen. Selbstredend erscheinen außer dem histologischen Bild auch die makroskopische Gestaltung und die Größenverhältnisse der Nebennieren bezeichnend für deren Reifegrad. — In den *Eierstöcken* spricht im Kindesalter die Zunahme reifender Follikel für eine höhere Reife des Organs bzw. des Individuums, wobei daran erinnert sei, daß Follikel in allen Stadien der Reifung schon kurze Zeit nach der Geburt (3 Tage, 5 Tage usw.) gefunden werden können.

Bei der auf die Reife gerichteten Prüfung der endokrinen Organe meiner 2 Fälle von Osteogenesis imperfecta ergibt sich, daß die *Hypophyse* in keinem der Fälle Zeichen von Frühreife aufweist, ebensowenig die *Zirbeldrüse*, die allerdings nur in dem zweiten Falle histologisch untersucht worden war. Auch an den *Epithelkörperchen* findet sich nichts, was auf ihre vorzeitige Reifung schließen lassen könnte. — Die *Schilddrüse* zeigt im ersten Falle auffallend wenig entfaltete Bläschen, der größte Teil des Gewebes setzt sich vielmehr aus soliden Zellennestern zusammen, so daß hier *eher von einer mangelnden Reifung* gesprochen werden könnte, während im zweiten Falle die Schilddrüse mit ihren durchweg entfalteten Bläschen ein dem Alter des Kindes entsprechendes Bild erkennen läßt. — Der *Thymus* erscheint in meinem ersten Falle verkleinert, histologisch jedoch nicht wesentlich verändert, während er im zweiten Falle Zeichen hochgradiger sklerotischer Atrophie aufweist. — Im *Pankreas* erinnert die auffallend große Menge der Langerhansschen Inseln unbedingt an den embryonalen Typus, während nichts für eine frühzeitige Reifung spricht.

In den *Nebennieren* beider Fälle ist das Stadium der Degeneration der inneren Rindenschicht bereits abgelaufen, und wir finden nur noch einen verschieden breiten Bindegewebsstreifen mit Hyperämie und Blutung (ohne untergehende Rindenzellen) und ein dem Alter der Kinder entsprechend reichliches Einwachsen chromaffinen Gewebes. — An den Stellen, wo das Markgewebe reichlich entwickelt ist, erscheint die fibröse „Markkapsel“ auf einen schmalen Streifen verringert. —

Der Vergleich von Nebennieren gleichaltriger Säuglinge mit den Nebennieren meiner 2 Fälle von Osteogenesis imperfecta ergibt keinen nennenswerten Unterschied, vor allem keinen Anhaltspunkt für eine Frühreife. — In den *Eierstöcken* meines ersten Falles findet sich ein großer Graafscher Follikel mit reichlichem Liquor und einem deutlichen Cumulus oophorus, im zweiten Falle nur kleinere, reifende Follikel, so daß hier *eher von einer gewissen Hemmung in der Entwicklung des Ovariums* gesprochen werden könnte, da bei einem 9 Monate alten Säugling auch schon große, reifende Follikel vorkommen.

Kurz zusammengefaßt konnten somit in meinen 2 Fällen von typischer Osteogenesis imperfecta bei zwei 9 bzw. 9 $\frac{1}{2}$ Monate alten Säuglingen weiblichen Geschlechts an den endokrinen Organen keine Zeichen einer vorzeitigen oder überstürzten Reifung nachgewiesen werden. Aber auch sonst finden sich im endokrinen System keine Veränderungen, die in ursächlichen Zusammenhang mit dem angeborenen Knochenleiden gebracht werden könnten, so daß ich es auf Grund der allerdings nur morphologischen Untersuchung zweier Fälle nicht für berechtigt halte, die Osteogenesis imperfecta als eine Folge bestimmter, morphologisch faßbarer Veränderungen im endokrinen System anzusehen.

Im Gegensatz zu mir findet *Fahr* in seinen 2 Fällen eine Reihe von Veränderungen an den endokrinen Drüsen, in denen er — wie ich bereits erwähnt habe — den Ausdruck einer gewissen Frühreife dieser Organe erblickt und die er für die Entstehung der Osteogenesis imperfecta verantwortlich macht. So beobachtete *Fahr* in der *Hypophyse* des 40 Tage alten Säuglings im hinteren Teil des Vorderlappens, in der Pars intermedia am Übergang in die Neurohypophyse eine mächtige Anhäufung körnig-scholligen, goldgelben Pigments, das eine stark positive Eisenreaktion gab, während sich in geringerer Menge das Pigment auch noch in dem an den Vorderlappen zunächst angrenzenden Teil des Hinterlappens nachweisen ließ. Im Bereich der hauptsächlichlichen Pigmentanhäufung fanden sich nur Reste von Hypophysenzellen, wobei die Grundsubstanz hier in der Hauptsache aus locker angeordneten, fibroblastenartigen Zellen bestand und das erwähnte Pigment zum Teil zwischen den Fibroblasten, zum Teil in den Zellen selbst gelegen war.

In seinem zweiten Falle findet *Fahr* anscheinend kein Zeichen von Frühreife in der Hypophyse.

Die *Schilddrüse* zeigt bei dem 40 Tage alten Kinde *Fahrs* (Fall 1) im Zentrum den fetalen Charakter der Bläschen in großer Ausdehnung, dagegen eine vorgeschrittenere Entwicklung in den Randteilen der Drüse. Hier findet sich vielfach schon Kolloid, das Epithel ist kubisch und stellenweise erinnert das Bild durch das Auftreten von Papillen an die Bilder beim Morbus Basedowi.

Bei dem neugeborenen Kinde (Fall 2) findet *Fahr* die Reife der Schilddrüse gleichfalls vorgeschrittener, als dies der Regel entspricht, indem die Bläschen allenthalben ein ausgebildetes Lumen und ein wandständiges Epithel erkennen lassen. — Die *Epithelkörperchen*, die nur in dem ersten Falle untersucht worden waren, wiesen keine Zeichen ungewöhnlicher Reifung auf. — Beim *Thymus* spricht *Fahr* von einer ungewöhnlich vorgeschrittenen Entwicklung in beiden Fällen, was er aus dem Überwiegen der Marksubstanz über die Rinde schließen zu können glaubt. — In den *Nebennieren* seines ersten Falles beschreibt *Fahr* die physiologische Degenerationszone und betont besonders die auffallend gute Entwicklung der Marksubstanz, während er in seinem zweiten Falle nur von einer „deutlichen“ Markschiicht spricht.

Aus dem Vorhandensein eines ausgebildeten Graafschen Follikels mit Theca folliculi, Glashaut, Stratum granulosum und Cumulus oophorus schließt *Fahr* auf eine besonders fortgeschrittene Reife der *Eierstöcke* seines ersten Falles, während in dem zweiten Falle der histologische Befund nicht mitgeteilt ist.

Wenn ich die von *Fahr* mitgeteilten Befunde am endokrinen System seiner 2 Fälle von Osteogenesis imperfecta und vor allem die ihnen gegebene Deutung einer kritischen Betrachtung unterziehen darf, so glaube ich, die von *Fahr* erhobenen und als Ausdruck einer besonderen Frühreife angesehenen Befunde an den endokrinen Organen seiner 2 Fälle vielfach doch anders auffassen zu müssen, als dies von ihm geschieht.

So möchte ich im Falle 1 der Meinung Ausdruck geben, daß die Veränderung in dem hinteren Teil des Vorderlappens der *Hypophyse*, die der Hauptsache nach in einer größeren Anhäufung von eisenhaltigem Pigment und einer Fibroblastenwucherung besteht, dem Rest einer Blutung entspricht, zumal gerade in diesem Teil der Hypophyse, wie ich es selbst gesehen und beschrieben habe, Blutaustritte nicht gar zu selten vorkommen. — Ich glaube nicht, daß dieses Pigment mit dem normalen Hinterlappenpigment, das zum allergrößten Teil eisenfrei ist, identisch ist, und daß der Befund, den *Fahr* in diesen Fällen von Osteogenesis imperfecta in der Hypophyse erheben konnte, mit der Reife des Organs irgend etwas zu tun hat. — Mit dieser meiner Auffassung stimmt es gut überein, daß sowohl in *Fahrs* zweitem Falle, als auch in meinen 2 Fällen keine derartige Veränderung in der Hypophyse nachzuweisen war.

Der in der *Schilddrüse* in den 2 Fällen von *Fahr* erhobene Befund stellt bei dem 40 Tage alten Kinde meiner Erfahrung nach nichts Außergewöhnliches dar, während es bei dem Neugeborenen vielleicht auffallend erscheinen muß, daß alle Follikel bereits eine Lichtung aufweisen. — Allerdings wechseln die Bilder in der Schilddrüse der ersten Lebenszeit nicht unbeträchtlich, wobei allerdings unter normalen Be-

dingungen mit zunehmendem Alter des Säuglings auch die Zahl der voll entfalteten Schilddrüsenbläschen zunimmt.

Bei einigen ad hoc gemachten Vergleichsuntersuchungen fand ich bei einem gesunden Neugeborenen zum Teil gut entfaltete Bläschen, bei einem 14 Tage alten Kinde mit mehrfachen Mißbildungen reichlich entfaltete Bläschen, bei einem 18tägigen Kinde mit Pneumonie teils entfaltete, teils geschlossene Bläschen, bei einem 2 Monate alten Säugling mit chronischem Darmkatarrh die allermeisten Bläschen entfaltet, bei einem 3 Monate alten Säugling mit demselben Leiden gleichfalls die allermeisten Bläschen entfaltet. Bei einem 3 $\frac{1}{2}$ Monate alten Säugling mit citriger Meningitis waren die meisten Bläschen entfaltet, bei einem 6 Monate alten Kinde mit chronischer Gastroenteritis der größte Teil, bei einem 6 $\frac{1}{2}$ Monate alten Kinde so gut wie alle. Dagegen zeigte ein hochgradig abgemagertes, 1jähriges Kind mit allgemeiner Tuberkulose fast alle Bläschen solid und ohne Lichtung.

Obzwar entfaltete Bläschen auch schon bei Neugeborenen oft recht reichlich anzutreffen sind, sei immerhin zugegeben, daß die Schilddrüse eines Neugeborenen mit durchweg entfalteten Bläschen nicht zur Regel gehört und gewissermaßen auf eine vorzeitige Reifung hinweist, während der Befund in der Schilddrüse bei dem 40tägigen Säugling (bei *Fahr* Fall 1), wie aus meinen oben angeführten Vergleichsuntersuchungen hervorgeht, nichts Abnormes darstellt. — Wenn *Fahr* in diesem Falle stellenweise an die Bilder beim Morbus Basedowi erinnert wird, so erscheint dies damit erklärt, daß im Kindesalter bei der Teilung der Bläschen Leisten und Falten entstehen, die mit hohem Zylinderepithel bekleidet sind und in das Lumen papillenähnlich hineinragen.

Der Schlußfolgerung, die *Fahr* aus dem histologischen Bild des *Thymus* seiner 2 Fälle zieht, kann ich mich auch nicht ganz anschließen. Allerdings wird die Beurteilung der Thymusveränderungen in den Fällen von *Fahr* dadurch erschwert, daß das Gewicht des Organs nicht angegeben ist, daß keine Mitteilung über die Beschaffenheit des Zwischengewebes gemacht wird und die Abbildung auf Seite 739 leider nur einen Teil eines einzigen Lappchens ohne interlobuläres Bindegewebe zeigt. Nichtsdestoweniger glaube ich aber den mitgeteilten Befund am Thymus, nämlich das Überwiegen der Marksubstanz über die Rinde, doch wohl eher als den Ausdruck von Rückbildung, bei der bekanntlich die kleinen Thymuszellen in der Rinde schwinden und so die Marksubstanz das Übergewicht erhält, ansehen zu dürfen, zumal auch in einem meiner Fälle offensichtliche Zeichen von akzidenteller Rückbildung des Thymus vorhanden waren. Dies erscheint um so weniger verwunderlich, als es sich sowohl bei meinen 2 Fällen, als auch im ersten Falle von *Fahr* um schlecht genährte und in der Entwicklung zurückgebliebene Säuglinge gehandelt hat. Aber auch das neugeborene Kind

(*Fahrs* 2. Fall) war mit seinen 1900 g bei einer Körperlänge von 40 cm entschieden untergewichtig und nicht entsprechend entwickelt, so daß auch hier der am Thymus erhobene Befund nicht weiter auffallend erscheint.

Die physiologische Degenerationszone in der *Nebenniere*, die *Fahr* bei seinem 40 Tage alten Kind beschreibt, entspricht durchaus der Norm, da vom Ende des ersten Monats an die zunehmende Degeneration der inneren Rindenschichten voll in Erscheinung tritt. Es bleibt in diesem Falle also nur die auffallend gut entwickelte Marksubstanz übrig, ein Befund, der vielleicht im Sinne einer vorzeitigen Reife gedeutet werden kann, während eine derartige Veränderung der Nebennieren in *Fahrs* 2. Falle allerdings fehlt. — Ich kann mich auch nicht ganz der Ansicht *Fahrs* anschließen, daß beim Neugeborenen die Zellkerne der Marksubstanz ausschließlich dicht und homogen sind (Bau der Sympathicusbildungszellen) und daß „lockere“ und größere Kerne für ungewöhnliche Reife sprechen, da ich wiederholt lichte, wabige Zellen mit größeren, licht gezeichneten Kernen im Mark neugeborener Kinder als den vorwiegenden Zelltypus gesehen habe.

Auch die von *Fahr* mitgeteilten *Eierstockbefunde* glaube ich etwas anders beurteilen zu müssen. Übrigens gibt *Fahr* im Nachtrage bei der Korrektur selbst zu, daß er auf Grund von vergleichenden Untersuchungen und den Angaben anderer Untersucher zu der Überzeugung gekommen ist, daß die Anwesenheit Graafscher Follikel im Eierstock des Neugeborenen¹ nicht als ein Zeichen ungewöhnlicher Reifung anzusprechen ist, sondern nur dann, wenn die Zahl der reifen Graafschen Follikel besonders groß ist. — Im zweiten Fall teilt *Fahr* den histologischen Befund der Eierstöcke nicht mit, so daß hier wohl keine besondere Veränderung, somit auch keine abnorme Reifung des Organs vorgelegen sein dürfte.

Ich kann somit bei kritischer Durchsicht der Befunde von *Fahr* in seinen 2 Fällen von Osteogenesis imperfecta nicht die Überzeugung gewinnen, daß das endokrine System bei dieser Erkrankung eine morphologisch erkennbare Frühreife aufweist und werde in der Ablehnung dieser Annahme durch das in dieser Richtung ganz negative Ergebnis der Untersuchung zweier eigener, typischer Fälle bestärkt.

Trotzdem ich meine Untersuchungen auch noch auf die Zirbeldrüse und den Inselapparat des Pankreas erstreckt habe, konnte ich nirgends im endokrinen System meiner 2 Fälle morphologische Zeichen von Frühreife feststellen. Wohl ist man vielleicht berechtigt, in dem einen Falle von *Fahr* die reichliche Entwicklung des Nebennierenmarks und in dem anderen Falle die allenthalben nachweisbare Entfaltung der Schilddrüsenbläschen als den Ausdruck einer größeren Reife, als sie dem Alter der Kinder entspricht, anzusehen, doch erscheint es fraglich, ob man der geringen Frühreife eines einzigen endokrinen Organs bei einem Neu-

¹ Noch weniger natürlich im Eierstock von Säuglingen (Anmerkung des Autors).

geborenen oder Säugling — besonders wenn es sich jedesmal um ein *anderes* Organ handelt — eine so große Bedeutung zuschreiben darf, zumal diese Befunde, wie es meine 2, durchaus negativen Fälle lehren, nicht als beständig bezeichnet werden können.

Leider sind wir durch die histologische Untersuchung des endokrinen Systems in 4 Fällen von Osteogenesis imperfecta (2 Fälle von *Fahr* und 2 eigene Fälle) in der Erkenntnis der Entstehungsweise dieser seltenen Erkrankung nicht weiter gekommen und die Hoffnung, daß die Fahr'sche Lehre von der Frühreife des endokrinen Systems als Ursache der Osteogenesis imperfecta hier einen Wandel schaffen wird, hat sich als trügerisch erwiesen. — Wir haben derzeit keine Veranlassung die *Kaufmann'sche* Auffassung, derzufolge die Osteogenesis imperfecta eine Entwicklungsstörung des knochenbildenden Gewebes im Sinne eines Vitium primae formationis darstellt, zu verlassen und die Osteogenesis imperfecta um jeden Preis zu einem endokrinen Leiden zu stempeln. — Ich für meine Person möchte mich der eben genannten Anschauung *Kaufmann's* anschließen, und meine Auffassung von der Osteogenesis imperfecta vielleicht nur noch dahin erweitern, daß ich in dieser Erkrankung gewissermaßen das *Gegenstück* zu der Osteosclerosis congenita oder der Marmorknochenkrankheit — die dasselbe wie die Osteosclerosis congenita identisch sein dürfte — erblicke.

Diese Auffassung gründet sich auf die Tatsache, daß bei den zwei erwiesenermaßen angeborenen Erkrankungen bezüglich der Veränderungen im Knochenapparat ein durchaus gegensätzliches Verhalten festzustellen ist: bei der Osteogenesis imperfecta eine Verminderung der Osteoblastentätigkeit, Zartheit und Brüchigkeit der Knochen, eine weite Markhöhle und überaus reichliches Knochenmark (s. Abb. 4); bei der Osteosclerosis congenita ein Zuviel an Knochenneubildung, daher Verdickung und Verdichtung der Knochen mit Vermauerung der Markhöhle und Verdrängung des Markgewebes. Bei keiner der beiden Erkrankungen liefert die morphologische Forschung einen verwertbaren Anhaltspunkt dafür, daß in der Tat ein endokrines Leiden vorliegt; und wenn dennoch immer wieder angeborene Knochenveränderungen, wie die Osteogenesis imperfecta, die Osteosclerosis congenita und die Chondrodystrophia foetalis in ursächlichen Zusammenhang mit Störungen im endokrinen System gebracht werden, so ist dies zwar angesichts der großen Bedeutung gewisser endokriner Organe für das Knochenwachstum durchaus verständlich, ein solcher Zusammenhang aber durch die morphologische Untersuchung allein nicht zu beweisen.

Schrifttum.

Fahr, Th., Über Osteogenesis imperfecta. Virchows Arch. **261** (1926). — *Kraus, E. J.*, und *A. Walter*, Zur Kenntnis der Albers-Schönberg'schen Krankheit. Med. Klin. **1925**, Nr 1.