

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen.)

Angeborene Knochenbrüchigkeit (Osteogenesis imperfecta) mit Besserung (durch Vigantol?).

Von

Prof. Dr. A. Dietrich.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. September 1929.)

In der Lehre der angeborenen Knochenbrüchigkeit (Osteogenesis imperfecta) spielt die Unterscheidung von Früh- und Spätformen (Ost. imp. tarda oder Osteopsathyrosis idiopathica) eine große Rolle. Stellte *Lobstein* (1825) letztere als besonderes Krankheitsbild auf, wurde bereits von *M. B. Schmidt* (1891) die Übereinstimmung der späten bis über das Kindesalter hinausgehenden Erkrankung mit der intrauterin auftretenden Knochenbildungsstörung betont. Heut ist diese Auffassung auf Grund des morphologischen Verhaltens, besonders seit *Loosers* Untersuchungen allgemein angenommen, ganz abgesehen von der Feststellung zeitlicher Zwischenformen, nach denen man sogar Unterformen (fetale, Kindheits- und Jünglingsform, *Knaggs*) zu bilden suchte, sowie des familiären Vorkommens und des Erbganges.

Es erhebt sich aber die Schwierigkeit, das verschiedene Einsetzen der Erkrankung mit einer einheitlichen Auffassung ihres Wesens in Einklang zu bringen. Als Mißbildung, wie die fetale Ost. imp. durch die Verkürzung der Gliedmaßen erscheint, kann sie im gewöhnlichen Sinne des Wortes nicht gelten, trotzdem vielfach noch in letzter Zeit von „*Vitium primae formationis*“ gesprochen wurde (*Fahr*). Auch der Begriff Systemmißbildung (*Bauer, Aschoff*) vermag nicht zu befriedigen, da keine Abhängigkeit von einer bestimmten Entwicklungsstufe besteht und der Beginn der Erkrankung, ebenso wie der Grad schwankt und vielfach ein schubweiser Verlauf zu erkennen ist. Es bleibt daher nur übrig von Minderwertigkeit der Knochenbildung zu sprechen, obwohl dieser Begriff nicht mehr als den tatsächlichen Befund ausdrückt. *Bauer* dehnt diese Minderwertigkeit auf das gesamte Mesenchym aus unter Hinweis auf die Beteiligung der Sklera und anderer Teile des Bindegewebssystems. Mit dem Begriff der Minderwertigkeit verbündet sich aber auch die Beziehung zu anderen Bedingungen der Knochenbildung,

hemmenden und fördernden, in zeitlicher Hinsicht und gradweiser Abstufung; ebenso ermöglicht er das Verständnis für das ineinander greifen genotypischer und phänotypischer Einflüsse.

Für die Frage derartiger Beziehungen der angeborenen Knochenbrüchigkeit sind nun Beobachtungen von Stillstand und Besserung der Knochenveränderungen von großer Bedeutung. Klinisch ist schon lange bekannt, daß Zeiten der Ruhe bestehen und dann unerwartet wieder Knochenbrüche auftreten. Auch an den Zähnen hat *Biedl* auf wechselnde Unregelmäßigkeit der Dentinbildung, deren Mangel zuerst *Bauer* hervorgehoben hat, hingewiesen, auch *Haubach* erklärt die Schichtenbildung, die man am Dentin erkennen kann, aus periodischen Schädigungen der Zahnbildung. Auf gleiche schubweise Veränderungen am Knochensystem, vor allem in ihrem genaueren histologischen Verhalten ist aber meines Wissens noch nicht in gleichem Maße geachtet worden.

Das veranlaßt mich die folgende Beobachtung eingehender zu beschreiben, obwohl sie nicht mit der wünschenswerten Vollständigkeit durchgeführt werden konnte. Es wird bei ihr aber noch zu erörtern sein, ob die Erscheinungen einer Besserung in Beziehung zu Einflüssen auf die Zahnbildung stehen, denen in neuer Zeit viel Aufmerksamkeit zugewendet wird, zu der Behandlung mit aktiviertem Cholesterin (Vigantol).

Nach der mir von der Kinderklinik (Prof. Dr. *Birk*) freundlichst überlassenen Krankengeschichte wurde das Kind J. S. am 14. IV. mit den Erscheinungen der Mikromelie zur Welt gebracht. Von irgendwelchen familiären Beziehungen ist nichts bekannt. 10 Tage alt kam es in ein Säuglingsheim und wurde dort mit Vigantol 2 × 5, später 3 × 5 Tropfen behandelt. Bei der Aufnahme bestand eine bereits intrauterin geheilte Oberschenkelfraktur, am 3. VII. kam eine Fraktur des Oberarmes dazu. Am 16. XI. (mit 7 Monaten) wurde das Kind in die Kinderklinik aufgenommen. Es bot eine Verkürzung der Gliedmaßen, besonders der Beine mit Klumpfußstellung, das linke Knie war Schlottergelenk. Am Rumpf fiel eine Trichterbrust auf mit Rosenkranz und Flankeneinziehung. Der Schädel erschien von vorn nach hinten zusammengedrückt, die Fontanellen waren sehr groß, die Schädelnähte federten, der Hinterkopf war weich und eindrückbar. Die Iris war braun mit graublauem Skleralrand. Die Untersuchung der inneren Organe bot keinen bemerkenswerten Befund.

Röntgenaufnahmen ließen eine mangelhafte Zahnbildung an allen Gliedmaßen, sowie an den Rippen erkennen. Die vorbereitenden Verkalkungszonen sind etwas breit, Aushöhlungen im Sinne einer Rachitis bestehen nicht. Knochenkerne sind in normaler Anzahl und Größe vorhanden. Im Bereich der rechten 8. Rippe findet sich ein Bruch mit guter Callusbildung, im rechten Oberarm Umbauzonen als Folgeerscheinungen eines Bruches, ebenso in dem linken Schienbein mit starken periostalen Anlagerungen.

Das Kind wurde zunächst mit Höhensonnen behandelt, im Dezember wurde wiederum Vigantol 3 × tägl. 5 Tropfen gereicht. Die Krankengeschichte vermerkt am 30. XII., daß die Beschaffenheit der Schädelknochen unfraglich eine kräftigere geworden ist. Es bedarf an dem vorher pergamentartigen Hinterhaupt eines ausgesprochenen Druckes um die Weichheit festzustellen. Der Calcium-

und Phosphorspiegel des Blutes hatte sich allerdings nicht wesentlich geändert: Vor dem Vigantol P. 3,35, Ca. 9,0, nach 14 Tagen P. 4,68, Ca. 10,0.

Am 8. I. wird die Weichheit des Schädels noch festgestellt, aber langsame Besserung vermerkt. Die Vigantolbehandlung wird fortgesetzt. Am 9. II. reicht die Weichheit der Schädelknochen nicht soweit in die Schlafengegend wie anfangs, ebenso sind in der ganzen Zeit keine neuen Knochenbrüche aufgetreten.

Das Kind machte im Rahmen einer Grippeepidemie eine fieberrhafte Bronchitis durch und starb am 9. III. an Bronchopneumonie.

Bei der Obduktion (Dr. *Katz*) hatte das $10\frac{1}{2}$ Monate alte Kind eine Größe von 61 cm und ein Gewicht von 6,4 kg. Es ließ einen guten Ernährungsstand bei etwas pastösem Aussehen erkennen. Die Gliedmaßen erscheinen verkürzt, die Beine gekrümmmt, besonders die Oberschenkelknochen, aber auch die Unterschenkel, die Fußsohlen nach einwärts gebogen. Eine besondere Weichheit oder Brüchigkeit der Knochen ist nicht zu bemerken.

Der Brustkorb ist breit und etwas platt mit einer leichten Einsenkung am unteren Ende des Brustbeins (Trichterbrust). Die Rippen sind fest, nicht brüchig, die Verknöcherungslinie ist nur wenig verdickt.

Der Schädel ist gleichsam von vorn nach hinten zusammengedrückt, so daß der Breitendurchmesser größer als der Längsdurchmesser ist. Das Hinterhaupt ist abgeplattet. Das Hinterhauptbein ist pergamentartig weich und läßt bei Betasten keine größeren Knochenplatten erkennen. Auf dem Sägeschnitt dagegen zeigen sich kleine Knochenherdchen in die lederartige Schädeldecke eingebettet. Die Scheitelbeine sind fest, von auffallend spröder Beschaffenheit. Sie zeigen eine Durchsetzung von feingezackten Linien, an denen aber der Knochen nicht unterbrochen ist. Eine Hinterhauptsnaht, sowie Pfeilnaht ist nur undeutlich erkennbar, ebenso eine Schläfennaht. Die Stirnbeine bestehen ebenfalls aus fester spröder Knochensubstanz. Die Kranznaht verläuft unregelmäßig zackig und schwer erkennbar. Die große Fontanelle ist breit offen mit einem größten Querdurchmesser von 5 und Längsdurchmesser von 4 cm. Daran schließt sich noch eine klaffende Stirnnaht bis zur Schädelbasis. Die Fontanelle wird umrahmt von einem helleren Knochenraum als der blaurot durchschimmernde feste Knochen des Stirnbeins. In einem großen Teil geht dieser hellere Saum noch in eine feine weiße Linie über, die weicher und biegsamer erscheint und sich stumpf in den häutigen Teil der Fontanelle verliert.

Die Untersuchung der inneren Organe ergab keinen wesentlichen Befund. Die Lungen waren nicht verwachsen, ihr Überzug glatt, auf dem Durchschnitt waren Teile der Lunge, besonders der linke Oberlappen und Unterlappen fester und dunkelrot. Das Herz war regelrecht gebaut, die Klappen zart. Thymus klein, 7 g; Schilddrüse klein.

Auch an den Bauchorganen ließen sich keine krankhaften Veränderungen feststellen.

Das Gehirn war entsprechend der Schädelform zusammengerückt; die Hirnhäute blaß und glatt. Auf Durchschnitten keine Veränderung. Vor allem fanden sich keine Reste einer Geburtsschädigung. Hypophyse klein.

Das im Alter von $10\frac{1}{2}$ Monate verstorbene Kind bot nach dem klinischen Bericht bei seiner Geburt den typischen Befund einer angeborenen Knochenbrüchigkeit, mit geheilten Brüchen, Weichheit des Schädels und Verkürzung der Glieder, vor allem mit Klumpfußstellung der Füße. Auch blaue Skleren fehlten nicht zum Bild. Die Veränderungen erfuhren jedoch eine Besserung, die vor allem an der zunehmenden Festigkeit des Schädels, auch an dem Ausbleiben weiterer Knochen-

brüche zu erkennen war. Die Röntgenbilder gaben die Zartheit der Knochenrinde und mangelnde Bälkchenbildung, wie sie der Erkrankung entspricht.

Im Vergleich zum klinischen Befund war das Ergebnis der Obduktion insofern bemerkenswert, als sich die Knochen der Gliedmaßen durch große Festigkeit auszeichneten, auch die Rippen fest verknöchert waren. Nur das Schädeldach ließ die Merkmale der Osteogenesis imperfecta deutlicher erkennen, aber auch hier bestand ein Gegensatz zwischen den verknöcherten Stirn- und Scheitelbeinen, die nur das Zusammenfließen aus zahlreichen Knochenplatten verrieten, und dem pergamentartigen Hinterhaupt mit vielen kleinen Verknöcherungs-herden. An der großen Fontanelle ließ sich ein deutlicher Saum neuer Knochenbildung erkennen.

Die mikroskopische Untersuchung gewährte in diese Verhältnisse weiteren Einblick.

a) *Gliedmaßen*. Überrascht ist man trotz der großen Festigkeit der Diaphyse noch an den Epiphysengrenzen die Anzeichen der Ost. imp. ausgebildet zu sehen. An der *Fibula* z. B. ist der Knorpel der oberen Epiphyse regelmäßig; er bildet eine Wucherungszone mit gleichmäßigen Säulen von mittlerer Höhe, an die sich die primäre Knorpelverkalkung in guter Ausbildung anschließt. Das Eindringen der Markräume und die Eröffnung der Knorpelkapseln erfolgt auf der ganzen Breite der Epiphyse in einer nur leicht gebogenen Linie, dagegen bleibt die Anlagerung von Knochensubstanz an die Richtungsbälkchen überwiegend aus. Man vermißt entweder eine Ablagerung von Osteoblasten oder sieht nur einzelne Zellen dem lange erhaltenen Knorpelrest anliegen. Nur in größeren Abständen wird eine zarte Knochenspange gebildet, die sich spießförmig gegen die Diaphyse erstreckt. In diesem Bereich fehlt aber auch die periostale Knochenbildung fast ganz. Das Periost setzt sich vom Perichondrium als dichter Streifen fort, ohne Auflockerung und Osteoblastenbildung an der Innenschicht. Erst in einiger Entfernung wird das Periost dicker, eine hellere, zellreiche Innenschicht (Cambiumschicht) tritt auf und an sie legt sich eine zarte Rindenschicht. Aber gegen die Diaphyse wird die Knochenbildung immer mächtiger und in den mittleren Teilen zeichnet sich die Knochenrinde durch eine dichte Beschaffenheit aus.

Reste von Brüchen sind dabei nicht festzustellen. Das Knochenmark ist im mittleren Teil ein zellreiches rotes Mark, gegen die Epiphyse wird es dagegen ein lockeres gefäßreiches Fasermark, dem myeloische Zellen nur spärlich beigemischt sind.

Die untere Epiphyse der Fibula bildet ganz das gleiche Bild einer regelmäßigen Knorpelvorbereitung und eines gleichmäßigen Vordringens der Marksprossen; Knochenspangen werden aber nur ganz spärlich ab-

gelagert. Der periostale Knochen tritt erst in einiger Entfernung auf und nimmt rasch an Dicke zu. Man erkennt an einzelnen Stellen zwei Schichten, eine zusammenhängende dichte Rinde und darüber eine schmale Spange, die dunkler gefärbt ist und größere ungleichmäßige Knochenkörperchen darbietet. Man kann darin wohl eine jüngere Ablagerung von Knochen erblicken und auf einen frischeren Schub des Wachstums schließen.

Der *Oberschenkel* lässt im ganzen das gleiche Verhalten erkennen. Auf der ganzen Breite der Epiphyse sind nur spärliche, spitze Knochen-spangen gebildet mit wenig Osteoblasten; dagegen nimmt die Knochen-rinde gegen die Diaphyse rasch an Breite und Dichte zu. Nahe der Knorpelgrenze der unteren Epiphyse verläuft eine Bruchlinie mit knor-pligem Callus, der in der Mitte noch unorganisierte Fibrinreste einschließt. Auch an der oberen Epiphyse lassen kleine Fibrineinlagerungen und unregelmäßige Bälkchen die Reste einer Infraktion erkennen.

b) *Rumpfknochen*. An den *Rippen* sind die Veränderungen über-sichtlicher. Die Zone der Knorpelwucherung bildet keine stärkere Auf-treibung, als man sie beim normalen kindlichen Knochen sieht. Die Säulenbildung ist eine regelmäßige von mittlerer Höhe, die Verkalkung des Knorpels tritt als gleichmäßiger Streifen auf. Auch hier geht die Auf-schließung der Knorpelzellen durch die Markräume in einer geraden Linie vor sich. An den Richtungsbalken vermißt man großenteils Osteoblasten bis auf einzelne Knochen-spangen, die in größeren Abständen stehen.

Periostaler Knochenansatz fehlt in Knorpelnähe ganz, sodaß einzelne enchondral gebildete spitze Spangen gegen das Periost stehen. Dieses wird hier von dichten Faserzügen gebildet mit nur schmalem zelligen Saum ohne ausgesprochenen Osteoblastenbesatz. In einiger Entfernung dagegen wird die innere Periotschicht zellreicher und locker, auch ge-fäßreicher und es tritt eine regelmäßig geschichtete Rinde auf.

An einer untersuchten Rippe findet sich nahe der Knorpelgrenze, noch im Bereich der spärlichen Rinde eine Bruchlinie mit einem knor-pligen Callus, der noch einen Fibrinrest umschließt. In seiner Nachbar-schaft ist das Periost verdickt, aber ohne stärkere Knochenbildung.

Das Knochenmark der Rippen ist wie in der Fibula im Bereich der Epiphyse aufgelockert, faserreich und blutreich, weiterhin wird es zell-reiches myeloisches Mark.

Das *Sternum* enthält große Knochenkerne von Knorpel umrahmt. Sie bestehen aber nur aus einer dünnen, leicht eindrückbaren Rinden-schicht mit einem weichen, dunklen Mark. Mikroskopisch ist die Kno-chenanbildung am Knorpel sehr gering. Nur vereinzelte kurze Spangen gehen von der schmalen verkalkten Knorpelschicht aus. Dagegen ist an der Vorder- und Rückseite, wo Knochenbildung am Periost erfolgt, eine zusammenhängende Rinde gebildet.

c) *Schädelknochen.* Am Schäeldach sind die Verhältnisse wiederum am schärfsten ausgeprägt. Die festen, sogar sehr spröden Knochenplatten der Scheitelbeine und Stirnbeine lassen ein breites äußeres und schmales inneres Blatt mit rotem Mark erkennen, das nur von spärlichen Knochenbalkchen durchzogen wird. Man erkennt stellenweise Knochenbalken verschiedener Dicke und Färbbarkeit, vor allem in den äußeren Lagen dunklere Bälkchen, die zum Teil unmittelbar aus dem Periost hervorgehen nach Art der direkten Knochenbildung, stellen-



Abb. 1. Junger Knochensaum am Stirnbein. Osteog. imperf.

weise aber auch einen Osteoblastensaum mit einem feinen rötlichen (osteoiden) Streifen erkennen lassen.

Am vorderen Rand des Stirnbeins, gegen die klaffende Stirnnaht, ist wohl makroskopisch kein so ausgesprochener junger Knochensaum vorhanden, wie weiter oben an der Fontanelle, aber doch eine schmale hellere Schicht sichtbar. Hier vollzieht sich Anbildung von Knochen nach dem Typus der primären Knochenbildung, wie auch sonst an den Schädeldeckknochen. Man sieht unter Zellvermehrung die fibrilläre Zwischensubstanz des Bindegewebes homogen werden und durch Kalkeinlagerung in Knochensubstanz übergehen, dessen Knochenkörperchen zunächst noch rund oder unregelmäßig gestaltet sind. Der Übergang von Fibrillen (*Sharpeyschen Fasern*) lässt sich dabei verfolgen. Von innen aber schiebt sich sofort ein lockeres faseriges Markgewebe gegen

den Knochen vor und führt so zur Bildung schmaler Bälkchen, an die sich eine Reihe hoher Osteoblasten anlegt (Abb. 1). Osteoklasten sind nicht zu erkennen. Diese neuen Knochenbälkchen unterscheiden sich durch ihre dunklere Färbung, die undeutliche Schichtung und unregelmäßige Knochenkörperchen von den weiter abliegenden älteren Teilen mit hellerer Grundsubstanz, regelmäßiger Schichtung und fein auslaufenden Knochenzellen.



Abb. 2. Junge Knochenbälkchen und Markräume am Hinterhaupt, angelagert an älteren Knochen.

Am Hinterkopf kommt es teilweise zur Ablagerung neuer Knochenschichten an ältere Knochenplatten. Auch hier unterscheiden sich die jungen Bälkchen durch dunklere Farbe und unregelmäßigeren Bau (Abb. 2). Sie gehen unmittelbar aus dem faserigen Periost hervor, stellenweise besteht auch ein Osteoblastenbelag mit feinem rötlichen Saum. Andererseits kommt an den Rändern eine Anbildung von Knochen aus dem angrenzenden Bindegewebe zustande, wie eben am Stirnbein beschrieben. Man sieht stellenweise Ausläufer homogener Substanz vom Knochenrand ausgehen, in denen sich feinkrümeliger Kalk abgeschieden hat als Vorstufe junger Knochenbälkchen.

Zwischen zwei Knochenplättchen wird aber auch mitten im Bindegewebe ein solcher homogener Kern gebildet, in dem sich Kalk abscheidet. Zugleich bildet sich um ein kleines Gefäß eine lockere Marksschicht, an der Zellreihen (Osteoblasten) die Knochenbälkchen ein-

säumen (Abb. 3). Allenthalben ist bemerkenswert, daß die jungen Knochenteile nicht einfach Ablagerungen an die älteren Schichten darstellen, sondern mit der Bildung zarter Spangen einhergehen, die alsbald ein zellreiches lockeres Mark einschließen.

An einem Präparat vom Hinterkopf ist die Bruchstelle eines älteren Knochenplättchens getroffen, die sich durch schroffe Unterbrechung und Verschiebung von Knochenbälkchen kennzeichnet. An dieser Stelle ist das periostale Gewebe durch Verbreiterung und Zellreichtum

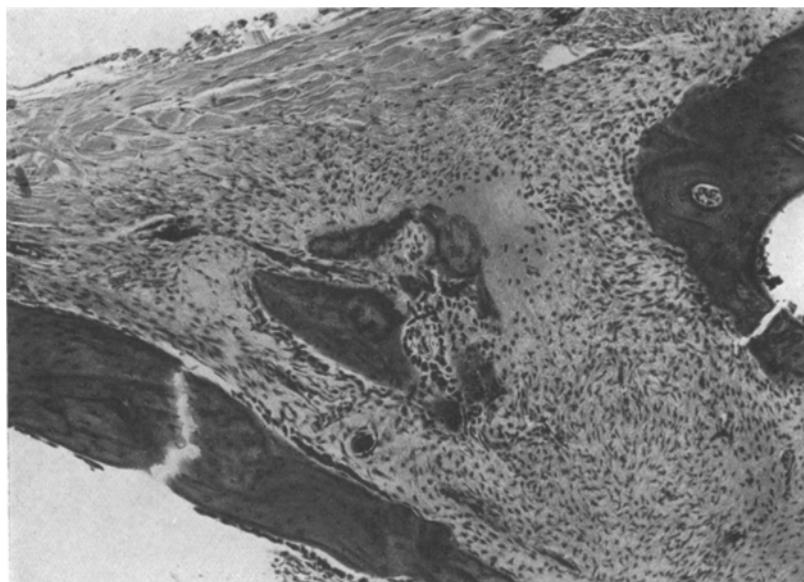


Abb. 3. Neues Knochenbälkchen zwischen 2 älteren Knochenplatten, entstanden aus homogener, verkalkter Zwischensubstanz,

ausgezeichnet, die Lücke aber hauptsächlich von homogen zusammengeschmolzenen Fasern ausgefüllt. Auch hier geschieht die Anbildung von Knochensubstanz zunächst durch feine krümelige Einlagerung von Kalk bis zur Bildung dunkler Bälkchen mit unregelmäßigen Knochenkörperchen. Als bald aber formt von innen her lockeres Markgewebe die Bälkchen. Der neugebildete Knochen hebt sich scharf von den unterbrochenen älteren Bälkchen ab.

An allen diesen Einzelbefunden erkennen wir auch im mikroskopischen Verhalten die gleichen Gegensätzlichkeiten, wie sie der klinische Bericht und der makroskopische Obduktionsbefund unseres Falles darbieten. Einerseits sind die Erscheinungen der mangelhaften Knochenbildung ausgeprägt, vor allem in der enchondralen Verknöcherung, die

bei regelmäßiger Knorpelvorbereitung und Knorpelabbau durch die Markräume nur recht spärliche und kümmerliche Knochenbälkchen liefert. Auch die periostale Verknöcherung ist in Epiphysennähe sehr gering. Die Bilder der Verknöcherungsgrenze sind an den Rippen, namentlich an der Stelle der mit Callusbildung abheilenden Infraktion von typischer Osteogenesis imperfecta nicht zu unterscheiden. Anders verhält sich die periostale Knochenbildung gegen die Diaphysenmitte. Sie erreicht hier eine Mächtigkeit und Festigkeit, die normalem Knochen des gleichen Alters nicht nachsteht. An der Außenschicht läßt sich die Anlagerung junger Knochenspangen erkennen. Diese gesteigerte periostale Knochenbildung wird sonst wohl in der Nähe von Brüchen beobachtet, hier ist sie auch ohne Zusammenhang mit solchen voll ausgebildet.

Der Gegensatz von mangelhafter enchondraler und verhältnismäßig guter periostaler Knochenbildung ist am Brustbein besonders anschaulich. Die periostale Schicht ist allerdings dünn und sehr spröde. Daraus geht hervor, daß die Verkalkung, wie an allen übrigen Knochen in keiner Weise vermindert ist. Besonders ausgesprochen ist aber die fortschreitende Knochenbildung am Schädeldach, wo sich klinisch auch die Besserung zuerst und am deutlichsten offenbarte. Die Neubildung geht zum Teil durch periostale Anlagerung vor sich, aber vorwiegend durch direkte Knochenbildung am Rande der größeren und kleineren Knochenplatten, wobei weitmaschige Knochenvorsprünge gebildet werden, deren zarte, mangelhafte Bälkchen sich wohl erst weiterhin durch Resorption und Anlagerung zu dichterem, lamellären Knochen umformen.

Wesentlich und beachtenswert scheint aus all diesem die Feststellung, daß die Besserung der mangelhaften Knochenbildung in erster Linie die primäre Knochenbildung der platten Schädelknochen betrifft, die bei der Erkrankung meist die größte Unvollkommenheit darzubieten pflegen, teils überhaupt nur einen bindegewebigen Sack darstellen, teils aus vielen unvollkommenen Plättchen (zerbrochene Eierschalen) bestehen. Sodann erweist sich die periostale Knochenanbildung sowohl an den Rumpfknochen, wie Gliedmaßen weitgehend hergestellt und im Fortschreiten, nur in Epiphysennähe noch mangelhaft, so daß frischere (klinisch nicht bemerkte) Knocheneinbrüche (Infraktionen) hier noch vorkommen konnten. Die enchondrale Knochenbildung ist trotz regelmäßiger Knorpelverkalkung noch am weitesten zurückgeblieben.

Wir können in diesem Verhalten wohl keinen zufälligen Befund, sondern eine innere Beziehung zu dem Wesen der Knochenbildungsstörung erblicken. Hier kommt die Frage des Einflusses der *Vigantolbehandlung* dazu. Diese Besserung unter Vigantol ist um so beachtenswerter, als in letzter Zeit durch Vigantoldarreichung an Ratten Knochen-

veränderungen der Jungen erzielt wurden, die in ihrem ganzen Verhalten der angeborenen Knochenbrüchigkeit gleichen (*Schmidtmann, Selye*).

Wir können auf das umfangreiche Schrifttum über Vigantol und seine Einwirkung auf die Knochenbildung nicht eingehen. In der morphologischen Auswirkung ist bisher das schädigende Verhalten über großer Gaben mehr bekannt als die feinere Beeinflussung der Knochenbildungsvorgänge unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Nun werden aber bei übermäßiger Darreichung Verkalkungen nach Art der Kalkmetastase gerade in den Organen und Geweben erzielt, die auch unter anderen Einflüssen begünstigte Orte der Kalkabscheidung sind (*Herzenberg, Selye u. a.*). Die Bildung von Verkalkungspunkten ist aber für die primäre Knochenbildung aus Bindegewebe von Bedeutung, indem von ihnen der Anstoß zur weiteren Anbildungs- und Umbildungsvorgängen ausgeht. Es wäre also sehr wohl denkbar, daß eine Förderung der Kalkablagerung der darniederliegenden Knochenbildung einen neuen Antrieb gibt und die Mangelhaftigkeit überwinden hilft. Das läßt die Bilder, die wir an den platten Schädelknochen beschrieben haben, gut verstehen. Ebenso ist aber auch für die periostale Knochenanbildung die Abscheidung von Kalk in der Osteoblastenschicht als Bildungsreiz nicht abzuweisen.

Freilich bleibt dies eine bloße Vorstellung, es müßten noch andere Einwirkungen der Behandlung, z. B. auf den gesamten Stoffwechsel und auf den Blutkreislauf berücksichtigt werden. Die inneren Organe unseres Falles boten übrigens keine Spur von Kalkmetastase. Auch hatte die klinische Untersuchung nach 14 tägiger Vigantoldarreichung keine wesentliche Änderung des P.- und Ca-Stoffwechsels festzustellen vermocht. Der Erfolg einer Vigantolbehandlung wäre aber bei einer Erkrankung beachtenswert, die in einem gewissen Gegensatz zur Rachitis steht, insofern als bei Ost. imp. die Knochenbildungsvorgänge vermindert, die Verkalkungsvorgänge nicht herabgesetzt sind, während bei Rachitis gerade alle Wucherungsvorgänge gesteigert, die Verkalkungen aber vermindert sind.

In der Einleitung wurde bereits darauf hingewiesen, daß auch sonst aus dem Schrifttum Stillstand und Besserung der angeborenen Knochenbrüchigkeit bekannt sind. Erfahrungsgemäß pflegt sogar bei der jugendlichen Spätform nach Abschluß des Wachstums die Neigung zu Knochenbrüchen nachzulassen. So ist auch in unserem Fall ein Stillstand ohne bestimmte Wirkung der Behandlung nicht auszuschließen. Die Einzelbeobachtung kann eine Entscheidung nicht bringen, sie soll nur als Anregung für weitere Beobachtungen aufgezeichnet werden. Immerhin ist im Schrifttum noch kein Fall verzeichnet, in dem die Besserungsvorgänge der angeborenen Knochenbrüchigkeit in ihrem histologischen Verhalten genauer untersucht und beschrieben wurden.

Für das Wesen der Osteogen. imp. ist aber der Fall noch insofern beachtenswert, als wir die Möglichkeit von Einflüssen des Lebens auf die bestehende fehlerhafte Anlage ersehen können. In unserem Fall haben allgemeine Einwirkungen oder vielleicht eine besondere Behandlung die Mangelhaftigkeit der Knochenanbildung zu einer Besserung gebracht. In gleicher Weise ist natürlich auch das umgekehrte Verhalten möglich und für das Auftreten von Spätformen heranzuziehen. Die Erscheinungsform der Ost. imp. ist also nicht schlechthin die Verwirklichung eines genotypischen Faktors, sondern es liegt ihr eine Anlage zugrunde, die in wechselnder Weise durch äußere und innere Einflüsse (phänotypisch) bestimmt werden kann. Daraus erklärt sich das gradweise, zeitlich und im Verlauf verschiedene Verhalten jedes Falles, auch eintretende Besserungen.

Zusammenfassung.

Bei einem Kind mit angeborener Knochenbrüchigkeit (Ost. imp.), das klinisch alle typischen Veränderungen darbot, war eine Besserung der Knochenbeschaffenheit festzustellen, vor allem waren Knochenbrüche ausgeblieben und das Schädeldach fester geworden.

Das Kind hatte gleich nach der Geburt Vigantol erhalten und später eine längere Vigantolbehandlung durchgemacht, allerdings ohne wesentliche Beeinflussung des P.- und Ca-Spiegels im Blut.

Nachdem es $10\frac{1}{2}$ Monate alt an Bronchopneumonie gestorben war, ergab die pathologisch-anatomische Untersuchung noch die Kennzeichen der Ost. imp. Mangelhaft war die enchondrale Verknöcherung an den Gliedmaßen und Rippen, weitgehend vorgeschritten aber die periostale Knochenbildung mit Zeichen frischer Anbildung. Vor allem ließen aber die Schädelknochen lebhafte frische Knochenanbildung nach dem Typus der primären Knochenbildung erkennen.

Ob diese Besserungserscheinungen als Vigantolwirkung aufzufassen sind, muß dahingestellt bleiben.

Schrifttum.

Dietrich, A., Die Entwicklungsstörungen der Knochen. Handbuch der pathologischen Anatomie von Henke-Lubarsch **9**, Teil 1 (1929). — *Herzenberg, H.*, Studien über die Wirkungsweise des bestrahlten Ergosterins. Beitr. path. Anat. **82** (1929). — *Schmidmann, M.*, Vigantolversuche. Verh. dtsch. path. Ges. **24** (1929). — *Selye, H.*, Morphologische Studien über die Veränderungen nach Verfütterung von bestrahltem Ergosterin. Krkh.forschg **7**, H. 4 (1929).
