

(Aus dem pathologischen Institut des Stubenrauch-Kreiskrankenhauses Berlin-Lichterfelde [Dr. E. Walkhoff] und dem pathologischen Institut der Universität Breslau [Prof. Dr. F. Henke].)

## Systemgebundene mesenchymale Erschöpfung. Eine neue Begriffsfassung der Osteogenesis imperfecta.

Von  
Dr. Ernst Jeckeln.

Mit 10 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 19. September 1930.)

Die Frage nach dem Wesen der Osteogenesis imperfecta ist noch immer umstritten. Zahlreiche, zum Teil sich widersprechende Veröffentlichungen der letzten Jahre beweisen das. Die mehr oder weniger starke Abkehr vom Morphologisch-Genetischen und die fehlerhafte Deutung morphologischer Befunde mögen die Verwirrung in dieser gewiß nicht leicht zu lösenden Frage vergrößert haben. Eine neuerliche Untersuchung unter besonderer Beachtung entstehungsgeschichtlicher Gesichtspunkte erscheint daher angebracht.

*Vorgeschichte.* Das untersuchte Neugeborene ist das erste Kind gesunder, in guten Verhältnissen lebender Eltern. Wa.R. und MTR. bei beiden Eltern negativ. In der Familie keine Knochenbrüchigkeit oder sonstigen Leiden. Bei der Mutter keinerlei Schwangerschaftsstörungen; ausreichende Ernährung der Mutter mit reichlichem Genuß von frischem Obst und Gemüse. — Am 23. 2. 29 Wehen und Aufnahme in die Klinik. Steißgeburt, Extraktion des Kindes. Das Kind macht mehrfach Atembewegungen; um 5<sup>45</sup> Uhr ist kein Herzschlag mehr festzustellen.

*Auszug aus dem Sektionsbericht.* 35 cm lange weibliche Kindesleiche; starkes allgemeines Ödem und sehr kurze Ausbildung der Gliedmaßen. Kopf gegenüber den Extremitäten auffallend groß; kugelig. Kopfumfang 33 cm. Gesicht blaß-grau. Nase klein, Nasenknorpel nicht durchzufühlen. Ein Fingerdruck auf die Weichteile des Gesichtes läßt leicht dellenförmigen Eindruck zurück. Augenlider gequollen; Skleren weiß. Weichteile am Schädeldach auffallend dick, schwammig-ödematös. Kopfhare schwärzlich, 1—1,5 cm lang. Ohren groß und breit, durch ödematöse Weichteile Ohrknorpel nicht durchföhlbar. Hals kurz, teigig. Schulterbreite 11 cm. Beckenbreite 10 cm. Weichteile der Brust und des Bauches erheblich ödematös. Bauch etwas aufgetrieben. Äußere Geschlechtsteile (große und kleine Schamlippe) stark ödematös. Beide Arme haben bis zu den Fingerspitzen eine Länge von 10 cm, die Beine eine solche von 9 cm. Haut an ihnen stark geschwollen, rötlich-blau. Durch die starke Schwellung der Haut erscheinen die normal gestalteten Füße und Hände wie durch eine tiefe Furche abgesetzt.

*Schädelhöhle:* Unterhautbindegewebe am Schädeldach stark sulzig-ödematös. Vorne über dem rechten Scheitelbein blutiges Ödem. Eigentliches Schädeldach

fehlt; nach Abziehen der Weichteile kommt man auf eine oberflächlich glatte, prall gespannte, weißliche, bindegewebige Platte, in der man vorne an beiden Ossa parietalia und in der Hinterhauptsgegend harte, unregelmäßige Massen von glatter Gestaltung fühlt. Hirnhäute normal, Hirnwindungen etwas abgeflacht. Hirnräume mäßig weit; sonst ganzes Gehirn o. B.

An *Brust und Bauch* Unterhautbindegewebe sehr ödematös dick. Brustmuskulatur feinfaserig, die einzelnen Bündel durch Flüssigkeit auseinander gedrängt.

Unterhautfettgewebe hellgelb, feinkörnig. Im Bauchraum ungefähr 160 ccm seröser Flüssigkeit. Dünndarmschlingen zusammengesunken; im Dickdarm schwärzliche Meconiummassen durchschimmernd. Gekröse mäßig fettreich. Nabelvene und -arterie o. B. Innere Organe ziemlich ausnahmslos o. B., nur Milz, Leber, Nieren auffallend feucht. Die innersekretorischen Organe ebenfalls normal, nur Schilddrüse auffallend fest: Thymus klein (4 g), Nebennieren sehr groß, wie es aber dem Alter des Fetus entspricht.

Innere *Halsorgane* normal.

Das *Skelet* ist weitgehend verändert (vgl. Röntgenbild). Nur mit Mühe sind die Röhrenknochen freizulegen, da sie bei dem geringsten Druck einbrechen. Sie sind unförmig gestaltet, stark verbogen und ungleichmäßig aufgetrieben. Knorpelknochengrenzen normal. Rippen sind ungleichmäßige, schlauchförmige Gebilde, bei denen stellenweise gar kein knöchernes Gerüst vorzuliegen scheint. Sie sehen dunkelrot aus, als wenn der bloße Markraum vorläge. Am auffallendsten ist ihr perlschnurartiges Aussehen, das dadurch zustande kommt, daß in dem dünnen Schlauch der Rippe zahlreiche, dichtgelagerte, reihenförmige Verdickungen vorhanden sind, die ein mehr graues Aussehen haben. Eine Freilegung der kurzen Röhrenknochen der Hände und Füße gelingt kaum; diese sind, wie auch die gesamten Extremitäten und die Rippen, abnorm weich und beweglich. Auch die Beckenknochen und die Wirbelsäule zeigen diese Weichheit und Beweglichkeit.



Abb. 1.

Aus dem vorliegenden makroskopischen Gesamtbild läßt sich ohne Schwierigkeit die *Diagnose Osteogenesis imperfecta* (O. i.) stellen.

#### *Mikroskopische Untersuchung.*

*Haut* ist an mehreren untersuchten Stellen normal, Unterhaut ödematös. Muskulaturfasern durch Flüssigkeit etwas auseinander gedrängt, im übrigen o. B.

*Zunge, Herzmuskel, Lungen, Milz, Nieren* o. B. In der *Leber* reichlich Blutbildungsherde dem Alter des Fetus entsprechend.

*Hypophysis*: In der Verteilung der drei Zellarten des Vorderlappens nichts Auffallendes. Keine Kolloideystenbildung an der hinteren Grenze des Vorder-

lappens. An keiner Stelle der Hypophysis Pigmentanhäufung. Berliner-Blau-Reaktion völlig negativ.

*Schilddrüse:* Bläschen zumeist leicht entfaltet, so daß schon die drüsige Struktur klar zu erkennen ist. Epithelien flach-kubisch mit dunklen, kleinen Kernen. Nirgends Kolloidentwicklung. Sehr zartes gefäßführendes interlobuläres Bindegewebe.

*Thymus:* Mark- und Rindensubstanz der Menge nach etwa gleich entwickelt, Hassalsche Körperchen in gewöhnlicher Menge vorhanden, stellenweise feine Kalkbestäubung aufweisend. Eosinophile Zellen nicht nachweisbar. Interlobuläres Bindegewebe zart, frei von Fett.

*Nebennieren:* Die Rinde überwiegt stark über die ganz zurücktretende Marksubstanz. Zona glomerulosa schmal, fasciculata breit, reticularis noch in Entwicklung. Ganz geringe Fetttröpfcheneinlagerungen in den Zellen der Zona fasciculata. Um den feinen zentralen gefäßführenden Bindegewebsstreifen lagern sich ganz kleine Häufchen von Markzellen; an großen Strecken fehlen solche aber völlig.

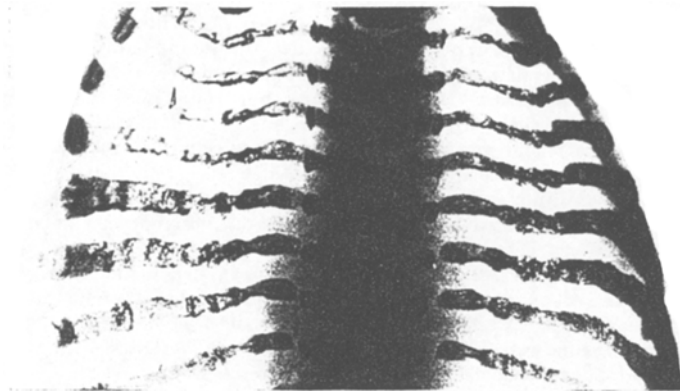


Abb. 2.

*Eierstock:* Das Ovarium bietet das bei Neugeborenen gewöhnlich zu findende Bild: dichtstehende Primordialfollikel in großer Zahl, auch hie und da reifende Follikel. Ausgebildete Graafsche Follikel nicht sichtbar; keine atretischen Follikel.

Die untersuchten endokrinen Organe zeigen also im allgemeinen normale Befunde.

*Placenta und Nabelschnur:* o. B.

*Längsschnitt durch die rechte Tibia:* In der Übersicht ist eine spitzwinklige Abknickung im Verlauf der Diaphysenlängsachse deutlich. Die Öffnung des Winkels zeigt nach medial. Die Metaphysen verlaufen aber nicht vollständig in der Richtung der Schenkel des Winkels weiter, sondern biegen wieder in der der Diaphysenbiegung entgegengesetzten Richtung, also lateralwärts, um. Die zweite Biegung ist jedoch nicht so stark, daß eine annähernde Parallelstellung der Epiphysenlinien erreicht würde; die Stärke ihrer Neigung beträgt immer noch 50–60 Grad.

Ruhender Epiphysenknorpel normal. Knorpelzellen regelrecht umkapselt, rundlich bis eiförmig. Bisweilen mehr längliche, an Spindelzellen erinnernde Zellformen; in größerer Zahl in den äußeren, an das Perichondrium angrenzenden Knorpelteilen. Knorpelwucherungszone ebenfalls normal. Veränderungen erst in der Zone der Zellsäulen. Diese zwar nicht auffallend verschmälert, Knorpelzellsäulen zwar als solche wohl vorhanden, doch mit erheblichen Abweichungen

von der Regelmäßigkeit der Säulenbildung und Säulenrichtung. Die Knorpelzellen wechseln in der Größe und haben da, wo sie groß und blasig sind, schmale Knorpelgrundsubstanzstreifen zwischen sich. Es gelingt dann manchmal kaum, das Säulenmäßige ihrer Anordnung zu erkennen. An anderen Stellen die Interkolumnarsubstanz breit, die Zellen kleiner und schmal, von der Grundsubstanz förmlich erdrückt. Die Unregelmäßigkeit des Bildes noch erhöht durch die fehlende Richtungsgleichheit. Im ganzen weichen die Richtungslinien der Knorpelsäulen metaphysenwärts auseinander; im einzelnen aber treten auch Richtungsverschiedenheiten benachbarter Säulen auf, deren Prinzip zunächst nicht zu erkennen ist.

Provisorische Verkalkung an den in 5%iger Salpetersäure kurz entkalkten Präparaten nicht deutlich; am unentkalkten Schnitt normal.

Entsprechend der nicht ganz regelmäßigen Anordnung der Knorpelsäulen weicht auch die Eröffnung der Knorpelzellen durch die Markgefäße stellenweise vom gewöhnlichen ab. Bei einem Teil der Knorpelzellen treffen die Markgefäße in der Längsachse auf die senkrecht gerichteten Säulen und ihre Eröffnung kann regelrecht stattfinden. Wo aber die Zellsäulen im Winkel zur Längsachse liegen und besonders da, wo nur sehr schmale Interkolumnarsubstanzbrücken die einzelnen Säulen trennen, eröffnet das Mark eine recht erhebliche Anzahl von Kapseln, indem die schmalen Grundsubstanzstreifen völlig dem Schwunde verfallen. Daraus ergibt sich eine gewisse Unregelmäßigkeit der Epiphysenlinie. Auch die subchondrale Zone verändert. Abgesehen von sekundären Veränderungen wie Frakturen, Markveränderungen, ist als Folge der fehlerhaften Knorpelentwicklung und -eröffnung das Stehenbleiben sehr langer, verschieden breiter und in ganz ungleichmäßigen Abständen liegender verkalkter Knorpelgrundsubstanzpfeiler zu beobachten. Diese eine beträchtliche Strecke hinab frei von jeglicher Knochenanlagerung. Ihre Oberfläche grubig-zackig; in den Gruben viele große, protoplasmareiche, oft mehrkernige Zellen. Osteoblastenbesatz fehlt hier vollkommen. Diese Bälkchen werden sehr rasch dünner und bekommen einen feinen, häutendünnen Saum osteoider Substanz, der aber nicht stark genug ist, die grubigen Vertiefungen auszugleichen. Auch hier keine Osteoblasten; vereinzelte Markzellen legen sich als schmale Zellen den Bälkchen an. Sehr bald verschwinden diese Knorpelbälkchen völlig, machen einem ganz bestimmten Bälkentypus Platz. Es treten nämlich diaphysenwärts unregelmäßig und in großen Abständen gelagerte Teilchen im Marke verstreut auf, die nur noch sehr entfernt an normale Knochenbälkchen erinnern. Sie sind unregelmäßig höckerig gestaltete, meist kurze, plumpe Gebilde und enthalten nur ausnahmsweise Reste verkalkter Knorpelgrundsubstanz. In einem unregelmäßigen Netz von Grundsubstanz liegen sehr viel dichter als normal Zellen von blasigem Aussehen, die weit mehr an Knorpel- als an Knochenzellen erinnern, rundlich bis eiförmig sind und deren Ausläufer fehlen ihnen gänzlich. Ihre Verteilung innerhalb eines Bälkchens und in den untereinander verglichenen Bälkchen wechselt erheblich; zumeist ist die Grundsubstanz zwischen ihnen bald als breiterer, bald als schmalere Streifen gut erkennbar. Hier wird in der rechten Tibiadiaphyse ein Grad „zelliger Osteoporose“ erreicht, den ich als „rein zellige Bälkchenanlage“ bezeichnen möchte. Es treten nämlich stellenweise Bezirke in einigen Bälkchen auf, in denen Zelle an Zelle liegt, ohne daß eine Spur von Grundsubstanz zwischen den einzelnen Zellen zu erkennen wäre. Daß es sich dabei wirklich um Bälkchen- und nicht um Markteile handelt, beweist die Tatsache, daß diese Bezirke bisweilen markwärts einen feinen Kalksaum aufweisen. Bei diesen Markbälkchen die Grundsubstanz an den Stellen, wo sie überhaupt stärker hervortritt, eigentümlich scheckig gezeichnet. Es färben sich nämlich mit Hämatoxylin-Eosin verschiedene Teile eines Bälkchens in anscheinend ganz willkürlicher Begrenzung bald mehr, bald weniger dunkel mit

Hämatoxylin, ja, manche Stellen haben das Hämatoxylin gar nicht angenommen und zeigen die hellrote Eosinfärbung der osteoiden Substanz.

Eigentliche Osteoblasten fehlen den Markbälkchen völlig; bisweilen ein Saum weit auseinander liegender, schmaler, endothelartiger Zellen. Aber auch das wechselt. Es kommen Stellen vor, wo der Zellbelag Grunds substanz bildender Zellen etwas dichter wird und die Zellen flach-kubische Gestalt annehmen. An anderen Stellen scheint der Knochen völlig bloß im Marke zu liegen. Osteoklasten nur sehr spärlich.

Perichondrium und Periost normal. Ein besonderer Zellreichtum, besonders „eigenartige, kurzfasrige, gewellte und krause Struktur der Fibrillen“, so daß der

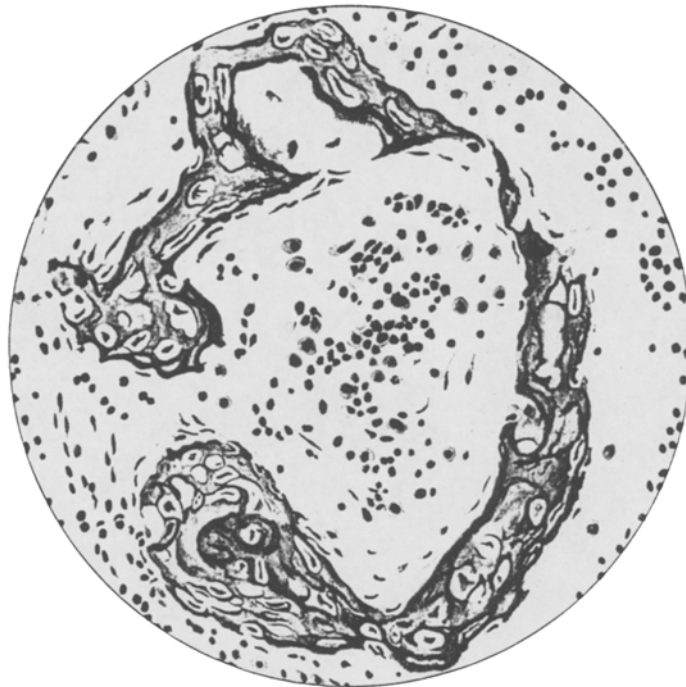


Abb. 3. Stark vergrößertes Markbälkchen aus Femurdiaphyse.

Vergleich „Schlichthaar zu Kraushaar“ (*Bauer*) zwischen gewöhnlichem und dem vorliegenden Periost zulässig wäre, nicht zu erkennen. Fibrillenfärbung (nach *Studnicka*) lieferte hier sehr schöne und deutliche Bilder. Die Periostfibrillen zeigen zwar an manchen Stellen welligen Verlauf, doch ist dies Verhalten nur eine natürliche Folge ihrer Elastizität. Da, wo dem Periost die Straffung durch gerade verlaufende Knochenunterlage fehlt, wo es infolge konkaver Biegung der Rinde „entspannt“ ist, müssen naturgemäß die Fibrillen gekraust und wellig aussehen. Alles „gespannte“, d. h. gerade verlaufender oder konvex gekrümmter Rinde aufliegende Periost mit straffen Fasern und normaler Zelldichte.

Die Rinde der Tibia sehr dünn, von einem vielfach unterbrochenen Balkenwerk gebildet, dessen einzelne schwächliche Bälkchen zumeist in der Richtung der Knochenlängsachse verlaufen. Sie bestehen größtenteils aus der der Diaphysen-Markbälkchen sehr ähnelnden Knochensubstanz. Auch hier der Knochen dadurch „wurmstichig“,

daß die Knochenkörperchen sehr dicht liegen, wenig Grundsubstanz zwischen sich haben. Ebenso die ungleichmäßige Dichte und wechselnde Färbbarkeit der Grundsubstanz deutlich. Die Bälkchen tragen schmalste osteoide Säume, und haben einen Belag weit auseinander liegender, endothelartig-flacher Osteoblasten — Osteoclasten nur sehr spärlich.

Somit haben enchondrale wie periostale Verknöcherung zur Bildung eines ganz bestimmten, geflechtartigen Knochens geführt, der kurz als „O. i.-Knochen“ bezeichnet sei.

Um so auffallender ist ein Befund an der Tibiarinde im oberen metaphysären lateralen Abschnitt. Hier besteht die Rinde aus einem System dünner, in der

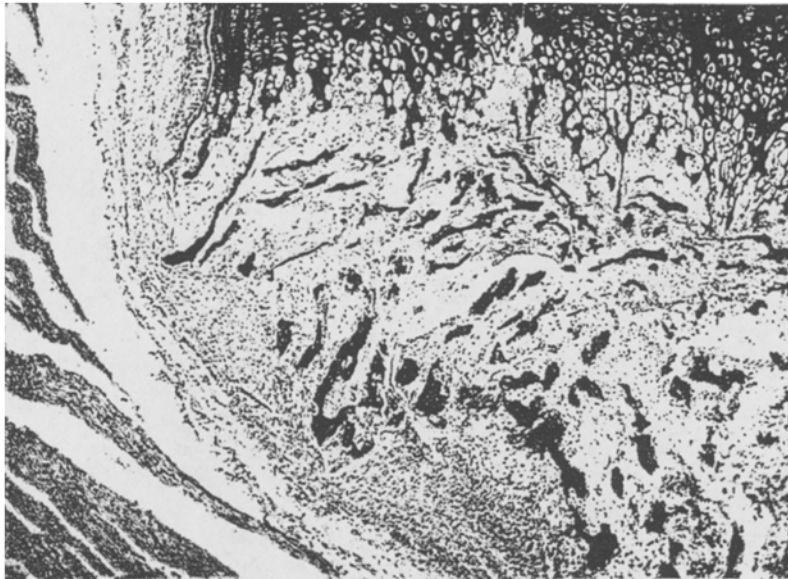


Abb. 4. Subchondrale Frakturen. Linkes unteres Tibiaende.

Längsachse des Knochens verlaufender *lamellärer* Züge von normalem Zellgehalt. Diese Bälkchen grenzen unmittelbar an das Mark an; ihre Oberfläche zumeist grubig gestaltet, doch völlig ohne Osteoclasten. Größere Massen neuen O. i.-Knochens fehlen; in geringer Ausdehnung ist O. i.-Knochen angelagert. Der lamelläre Knochen geht an der proximalen und distalen Grenze unvermittelt in O. i.-Knochen über.

Das Knochenmark zeigt in verschiedenen Abschnitten der Tibia wechselndes Aussehen. Es besteht ein so offener Zusammenhang zwischen dem Verhalten des Markes und dem Auftreten von Knochenbrüchen, daß es angezeigt ist, diese Erscheinungen in der Schilderung nicht zu trennen.

Die subchondralen Gegenden beider Epiphysen sind von zahlreichen Brüchen betroffen. Die stehengebliebenen verkalkten Knorpelgrundsubstanzbälkchen vielfach dicht unterhalb der Eröffnungslinie gebrochen und stumpfwinkelig bis rechtwinkelig zu ihrer bisherigen Verlaufsrichtung liegend. Ganz besonders auffällig hier das Verhalten der dünnen Rindenschale. Diese biegt subchondral becherförmig nach außen um und ist, nachdem die Umbiegung etwa einen Viertelkreis mit sehr

kleinem Radius beschrieben hat, eingebrochen. Die Rinde verläuft dann annähernd in der Längsachse der Tibia weiter.

Das Mark in dieser Zone der subchondralen Frakturen charakteristisch, stellt ein sehr zellarmes, von dünnwandigen, weiten Capillaren durchzogenes Retikularmark dar, dessen feine Fasern durch Wasser auseinander gedrängt sind. In unmittelbarer Nähe einer großen Anzahl gebrochener Knochenbälkchen eine gewisse Kernvermehrung mit Auftreten vermehrter und verstärkter Bindegewebsfasern zu beobachten. Meist verlaufen diese tangential an den Bruchstücken vorbei; doch bilden sie auch stellenweise regelrechte Brücken zwischen ihnen. An den subchondralen Bruchstellen vereinzelt und in geringer Ausdehnung, hyaline,

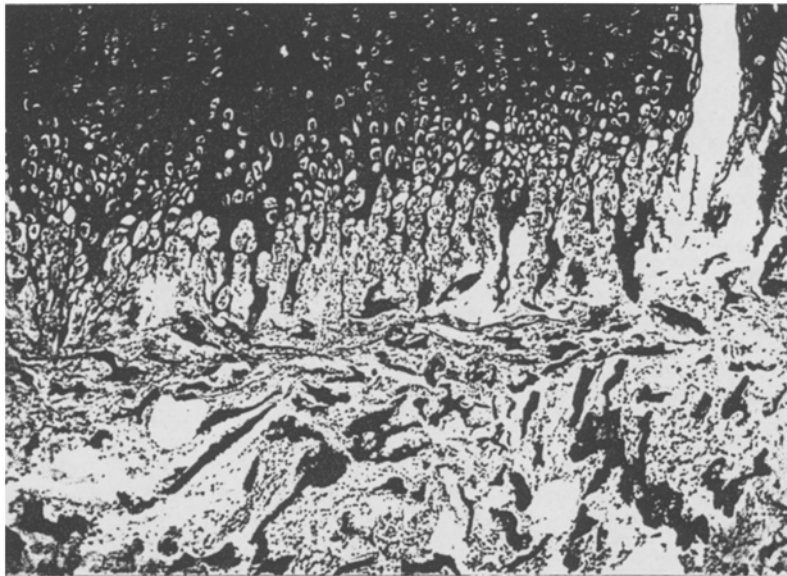


Abb. 5. (Seitl. Fortsetzung von Abb. 4.) Subchondrale Brüchen. Linkes unteres Tibiaende. („Subchondrale Abschlussplatte“.)

mit Eosin blaßrot gefärbte Massen, bisweilen in die Bindegewebswucherung eingeschlossen.

Die Markstruktur verändert sich unterhalb dieser Zone recht schnell. Es tritt unvermittelt ein sehr dichtes Lymphoidmark auf, welches noch dadurch besonders hervortritt, daß durch das Zurücktreten der kümmerlichen, verstreut liegenden O. i.-Knochenbälkchen eine Art weiter Markraum schon in der Metaphyse vorzuliegen scheint, in welchem die Knochenbälkchen nur wie zufällig hineingewischt beeindruckten. Brüche spielen hier naturgemäß keine Rolle.

Zwischen den dünnen Rindenbälkchen überall ein zellarmes, etwas ödematöses Retikularmark gelagert. Im übrigen wird das Bild durch die Brüche der Rinde beherrscht. Solche treten besonders im Bereiche der Diaphyse gehäuft auf und liefern ganz charakteristische Befunde. Zumeist ist es an einer Bruchstelle zur Einlagerung reichlicher homogener, mit Eosin schwach rot gefärbter Massen gekommen, wie sie auch bei den subchondralen Frakturen in geringer Ausdehnung schon auffielen. Am Rande solcher Bezirke fast regelmäßig Riesenzellen in wechselnder Zahl und Größe. Nicht selten hat sich in diesen Bezirken, besonders an

der Peripherie, Kalk niedergeschlagen; wo dieser in Form eines dunklen, regelmäßigen Saumes hervortritt, sind stets durch Wucherung und osteoblastenähnliche Anordnung von Markzellen Randsäume entstanden und die Einlagerung einiger solcher Zellen in diese Kalkschicht zeigt die Bildung neuer Knochenbälkchen aus diesen Bruchresten.

Daneben spielt die periostale Tätigkeit eine gewisse Rolle. Die spindeligen Zellen der Cambiumschicht gewuchert, markwärts mehr und mehr abgerundet mit einer durch Hämatoxylin leicht bläulich gefärbten Grundsubstanz. Schließlich tritt typisches, sehr zeldichtes Knorpelgewebe auf, aus dem metaplastisch Knochengewebe mit stark und gleichmäßig verkalkter Grundsubstanz sich entwickelt. Vereinzelt auch Knochenbildung durch Umbau des Knorpels nach enchondraler Art zu beobachten. Im ganzen die Callusbildung ziemlich gering und reicht bei weitem nicht an das heran, was beim normalen Knochen die Bruchheilung leistet.

*Längsschnitt durch die linke Tibia:* Im wesentlichen mit der rechten übereinstimmend. Nur einige Besonderheiten seien erwähnt. An der unteren Epiphyse haben die subchondralen Frakturen einen besonders hohen Grad erreicht. Hier bilden die gebrochenen verkalkten Knorpelstützen eine breite Lage quer zur Längsachse des Knochens liegender Teilchen, die im ganzen wie eine subchondrale Abschlußplatte die Metaphyse von der Epiphyse trennen. Diese Platte etwas breiter als die Epiphysenlinie, an beiden Rindenschnittpunkten das Periost im spitzen Winkel nach außen vortreibend. An diesen Stellen keine Rindenbälkchen. Das subchondrale Mark stellenweise ödematös und ein von den schon anderorts erwähnten homogenen Einlagerungen vielfach durchsetztes Retikulärmark. An der oberen Epiphyse treten die subchondralen Brüche etwas mehr zurück. Der periostale Knochen zeigt vielfache Brüche mit ausgedehnter Knorpelcallusbildung. An keiner Stelle der Knochen lamellär.

*Rechte und linke untere Femurepiphyse:* Hier sehr klare Beziehungen zwischen Bruchveränderungen und Mark. Die subchondralen Zonen, ebenso wie die entsprechenden Gebiete der Tibien, sehr reich an Frakturen und dadurch bedingten Exsudat- und Nekroseresten, als welche die geschilderten homogenen Massen allgemein aufgefaßt werden. Mark hier äußerst arm an Zellen, fast reines Retikulärmark. Sehr auffällig eine ganz umschriebene ödematöse Aufquellung des Markes mit sehr weiten Gefäßen an einer Stelle besonders dicht liegender Brüche und Trümmerreste, die mit scharfer Grenze sich gegen das metaphysäre Lymphoidmark abhebt. Die gleiche Erscheinung bei beiden Oberschenkeln am Übergang von Metaphyse zu Diaphyse; die dünne Rinde hier durch mächtige, vom Marke her enchondral verknöchernde Knorpelmassen ersetzt. In ihrer Umgebung Frakturtrümmer sowie schollig-homogene Massen vorhanden, so daß sie als Callusbildungen anzusehen sind. Genau in der Höhe des Auftretens des Callus verschwinden die lymphoiden Zellen des Markraumes in scharfer Grenzlinie; wie unter dem Schatten des Callus — um ein Bild zu gebrauchen — ist das Mark bis fast zur Mitte des Markraumes völlig verödet und durch ödematöses Retikulärmark ersetzt. Die übrigen Verhältnisse entsprechen dem oben Geschilderten ganz und gar; lamellär angelegter Knochen tritt nirgends auf.

*Rippen:* Wesentlich neues lehren die Präparate nicht; die Rindenbrüche liegen dicht nebeneinander, alle an Schienbein und Oberschenkeln beobachtete Befunde hier sehr stark und reichlich vorhanden. Der Wechsel von Lymphoidmark und Retikulärmark entspricht mit großer Regelmäßigkeit dem Auftreten von Brüchen derart, daß stets „unter dem Schatten“ von Frakturen der Rinde Retikulärmark entwickelt ist.

*1. Metatarsus der rechten großen Zehe:* Hier abweichende Befunde. Knorpelzellsäulen der Epiphysen in der Knochenlängsachse geordnet und in gerader Linie



von den Markgefäßen eröffnet. Primordiale Markräume im Gegensatz zu den langen Röhrenknochen mit *lymphoidem* Mark versehen. Die stehengebliebenen verkalkten Knorpelstützen erfahren so gut wie gar keine Anlagerung von Knochensubstanz; nur hie und da feine Spangen dicht- und großzelligen Knochens in der Metaphyse. In der Diaphyse fehlen sie gänzlich. An den vorhandenen Bälkchen lagern vereinzelte weit auseinander liegende spindelige Zellen; eigentlicher Osteoblastenbelag nirgends zu sehen. Mark überall zellreich.

Die Rinde an der Außenseite des Metatarsus schmal, typischer O. i.-Knochen; subchondral an der proximalen Metaphyse eingebrochen. Distales Bruchende wie bei den langen Röhrenknochen nach außen abgebogen. An der Innenseite

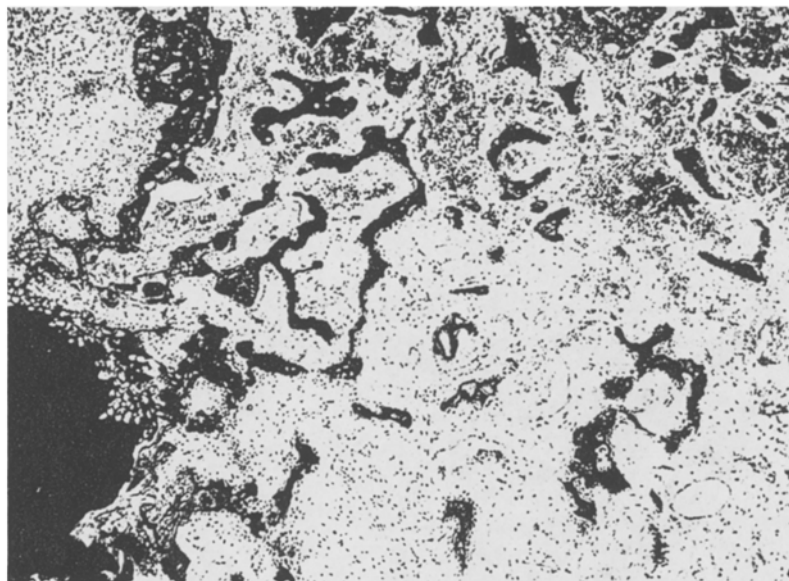


Abb. 6. Retikularkmark „unter dem Schatten“ des Callus. Femur.

des Metatarsus Rinde etwa doppelt so breit wie an der Außenseite, zeigt an beiden Metaphysen Brüche mit Abbiegung des epiphysären Endes nach außen. Im Gegensatz zu der gerade verlaufenden äußeren Rindenlinie die innere stark bogenförmig mit der Konvexität zum Marke hin abgebogen. Frakturen treten dabei nicht auf.

*Mittelfalange der 3. und 4. Zehe:* Knorpel, enchondrale Verknöcherung und Mark wie beim Metatarsus. Auch hier starke, bogenförmige Einbiegung der Rinde bei völligem Fehlen von Brüchen.

*Sagittalschnitt durch einige Brustwirbel:* Wucherung des Knorpels, Säulenordnung provisorische Verkalkung und Eröffnung durch das Mark normal. Bälkchen der Markräume sehr kümmerlich, bestehen aus einem Kern verkalkter Knorpelgrundsubstanz, die einen wechselnd breiten, im allgemeinen aber sehr schmalen Saum groß- und dichtzelligen Knochens um sich hat. Keine Osteoblasten; bisweilen durch eine Lage platter endothelartiger Zellen vertreten. Das Mark fast durchweg zellreiches Lymphoidmark; an der Stelle eines kleinen subchondralen Bruchs Retikularkmark. Im übrigen spielen Frakturen an den Wirbelkörpern keine nennenswerte Rolle. Während die Wirbelkörper im allgemeinen

noch einen knorpeligen Mantel haben, ist an ihrer Vorderfläche der Knorpel fast völlig geschwunden. Hier bildet eine zusammenhängende aber nur sehr dünne Lage großzelligen Knochens eine Art Rinde. Diese Lage spitzwinkelig abgebogen, wie die Biegung einer Haarnadel weit in das Mark hineinreichend. Das hier recht zellreiche Periost liegt wie eine Sehne über diesem Bogen.

*Schädelkapsel:* Die Schädelkapsel stellt eine zellreiche bindegewebige Membran dar, in der in wechselndem Abstände und in wechselnder Menge Knochenbälkchen eingelagert sind. Oft diese Bälkchen nur kleinste Teilchen eines sehr zellichten

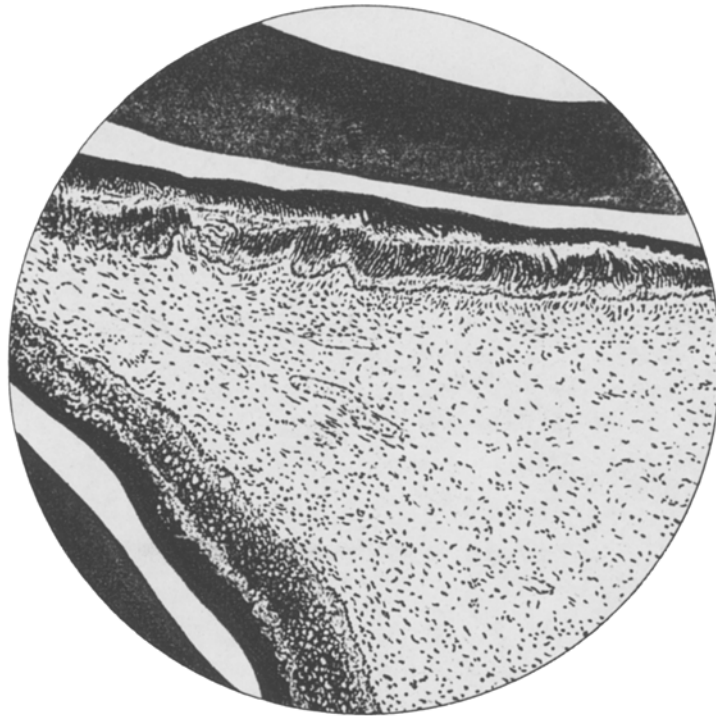


Abb. 7. Schneidezahnanlage. Übersicht.

Knochengewebes; bestenfalls bilden sie eine auf eine kurze Strecke zusammenhängende Lage von sehr zierlichem Aufbau; bisweilen mit einem Besatz vollsaftiger, flachkubischer Osteoblasten, wie sie an keiner anderen Stelle des Knochensystems zu finden waren.

*Unterkiefer mit Zahnanlagen*<sup>1</sup>.

*Schneidezahnanlage:* Epithelialer Anteil der Zahnanlage o. B.; Schmelz völlig normal.

Pulpa locker, an der Zahns Spitze etwas ödematös, Zellgehalt nicht auffallend groß, spitzenwärts etwas zunehmend, von vielen weiten, dünnwandigen Gefäßen durchzogen. Pulpazellen meist spindelig; neben ihnen vereinzelte Rundzellen mit dunkeltem, kreisrunden, bisweilen pyknotischen Kern. Am Pulparand und zwar

<sup>1</sup> Herr Prof. Dr. O. Walkhoff hatte die große Freundlichkeit, die Zahnbefunde zu bestätigen, wofür ich ihm auch an dieser Stelle verbindlichsten Dank sage.

nur in der Nähe der Spitze, ganz wenige gelapptkernige, vereinzelt bis in die Zone der Odontoblasten vorgedrungene Leukocyten. Die Odontoblasten an der Basis der Zahnanlage epithelartig gestaltet und angeordnet; ihre Ordnung nimmt spitzwärts immer mehr ab und weicht schließlich einem Gewirr von nur durch ihren mehr bläschenförmigen Kern und größeren Protoplasmaleib von den Pulpazellen sich unterscheidenden Zellen. Stellenweise scheinen mehrere Zellen ganz ausgefallen zu sein.

Der Dentinmantel gliedert sich in der oberen Hälfte der Zahnanlage deutlich in vier, nach der Basis zu ineinander übergehende Schichten. Die äußerste auf dem Querschnitt ein durchschnittlich 30–40  $\mu$  breiter, sich mit Hämatoxylin tiefblau färbender und ziemlich gut verkalkter Streifen. Seine Substanz leicht

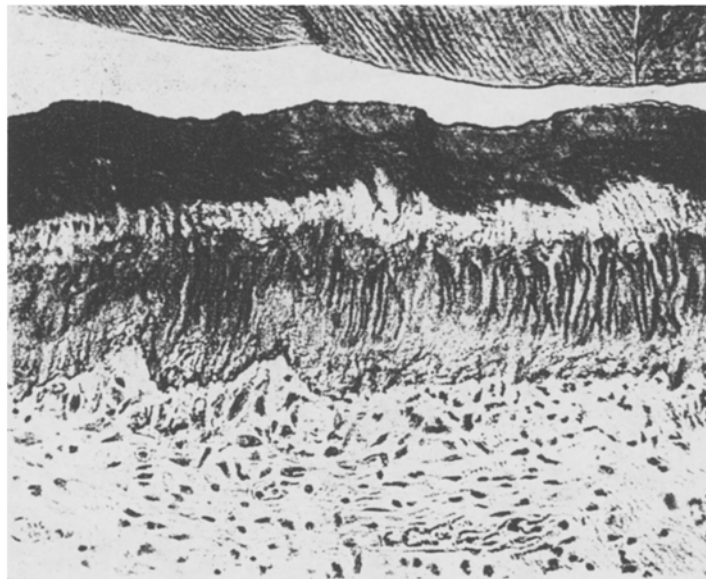


Abb. 8. Dentinstruktur in Schneidezahnanlage.

wolzig, bei stärkeren Vergrößerungen, besonders pulpawärts, mehrfache bogenförmige konzentrische Schichtungen andeutend; ebenso eine geringe, durch Dentinkanälchen hervorgerufene, strahlige Zeichnung erkennbar. Schmelzwärts zeigt diese Zone eine leicht buckelig verlaufende Grenzlinie; pulpawärts geht sie ziemlich unvermittelt in leicht unregelmäßiger Linie in eine etwa 20–30  $\mu$  breite Zone schlecht, teils amorph, teils globulär verkalkten Dentins über. Radiäre, durch Dentinkanälchen hervorgerufene Streifung auch hier angedeutet. Während in dieser zweiten Zone nur ganz vereinzelte und kleine Kalkablagerungen in der Dentinegrundsubstanz zu beobachten sind, ist die folgende dritte wieder durch eine bedeutend stärkere und gleichmäßigere Verkalkung der Dentinegrundsubstanz ausgezeichnet. Vor allem treten die Dentinkanälchen durch stärkere Durchtränkung ihrer Wände, besonders an der Lippenseite der Zahnanlage, deutlicher hervor und zwar so, daß Bezirke von verkalkter Grundsubstanz und verkalkte Dentinröhrchen zwischen Bezirken von Grundsubstanz und Kanälchen ohne stärkere Verkalkung liegen. Ferner größere Bündel von Korffscher Fasern stärker mit

Kalksalzen durchtränkt. Große Gebiete dieser Zone, vor allem auf der Zungen-  
seite der Zahnanlage, bilden eine poröse Masse, in der verkalkten Gerüstwerk  
helle, maschige, ganz unregelmäßig begrenzte Lücken auftreten. Kerne oder  
Kerntrümmer, die diese Lücken als Zelleinschlüsse oder deren Reste kenntlich  
gemacht hätten, nicht auffindbar. Nach innen folgt noch ein schmaler Streifen  
unverkalkter dentinbildender Substanz mit sehr weiten Dentinkanälchen. An der  
Pulpaseite zeigt diese Zone unregelmäßig-zackige Begrenzung; gegen die Schneide  
zu bildet die Dentinpulpagrenze größere Bogen.

Im ganzen das Dentin an entsprechenden Stellen nur etwa halb so breit wie  
beim normalen Neugeborenen. Seine nach *Studnicka* dargestellten von *Korff*schen  
Fasern liegen verschieden weit auseinander und sind verschieden stark ausgebildet.



Abb. 9. Dentinstruktur in Schneidezahnanlage.

Neben zarten, fadenähnlichen Gebilden finden sich in der Überzahl solche von  
plumpem und dickem Aussehen, die sich im einzelnen wie der vielfach verästelte,  
knorrige Stamm eines Baumes ausnehmen. Die Verästelung erfolgt dabei besonders  
in der Höhe des Überganges zweier Dentinzonen, indem an solchen Stellen viel-  
fache Anastomosen mit benachbarten Fasern zu bestehen scheinen. Bisweilen  
fehlt dann der mehr oder weniger gerade Weiterverlauf einer Faser gänzlich und  
man gewinnt den Eindruck, daß der Faserstamm sich tangential an der Zonen-  
grenze umgebogen hat. In der äußersten Zone nur ganz geringe faserige Bestand-  
teile festzustellen.

*Molaranlage:* Hier fehlen diese Veränderungen. Es ist erst ein ganz schmaler  
Prädentin- und Dentinsaum gebildet. Odontoblasten gut entwickelt und zeigen  
schöne Anordnung. Pulpa o. B.

Die Abweichungen von der normalen Knochen- und Zahnbildung  
stellen sich aus diesen Befunden folgendermaßen dar:

Der ruhende Knorpel ist normal gebildet. *Bauer* hat in seiner ersten Abhandlung über O. i. das Vorkommen mehr spindeligter Knorpelzellen mit „verschwommener Kapselbildung“ als auffallenden Befund beschrieben und es zum Grundpfeiler seiner Theorie gemacht, über die weiter unten zu sprechen sein wird. Auch ich habe solche Zellformen gefunden und erwähnt, kann sie jedoch nicht als Zeichen einer besonderen, krankhaften Bildung ansprechen. Derartige Knorpelkörperchen sind doch auch beim normalen Neugeborenen häufig zu finden. Wie aus *Bauers* Schilderung hervorgeht und wie ich es bestätigen kann, haben diese Knorpelzellen eine durchaus reichliche und normale Grundsubstanz gebildet, sind also offenbar funktionell durchaus auf der Höhe.

Veränderungen treten erst in der Zone der Knorpelsäulen auf. Diese bestehen einmal in einer Abweichung von der normalen Längsrichtung der Säulen, sodann in einer durch die Wechselbeziehung zwischen Zellgröße und vorhandener Interkolumnarsubstanz gekennzeichneten Verschiebung des Bildes. Diese Veränderungen verlangen eine gesonderte Betrachtung, da sie, wie ich weiter unten dartun möchte, nicht dem primären Krankheitsgeschehen zugehören, sondern eine Folge der veränderten Mechanik des fehlerhaften Knochens sind.

Mit der mangelhaften Anlagerung von Knochensubstanz an die stehengebliebenen Knorpelstützen kommen wir zum Kern der Erkrankung. Subepiphysär fehlt jegliche Apposition; die verkalkten Knorpelreste liegen eine weite Strecke, jedenfalls sehr viel weiter als normal, frei im Marke. Eine osteoblastische Tätigkeit beginnt erst im Übergang von Metaphyse zu Diaphyse, vielfach auch erst in dieser. Sie ist höchst unvollkommen. — Aus den untersuchten Skeletteilen lassen sich zwanglos drei Stadien der Osteblastenausbildung erkennen, die im engen Zusammenhang mit der Bildung der Knochenbälkchen stehen.

Zunächst besteht ein Stadium, in dem die Osteoblasten als vollsaftige Zellen dichte, perlschnurartige Reihen bilden. Dieser Zustand ist nur

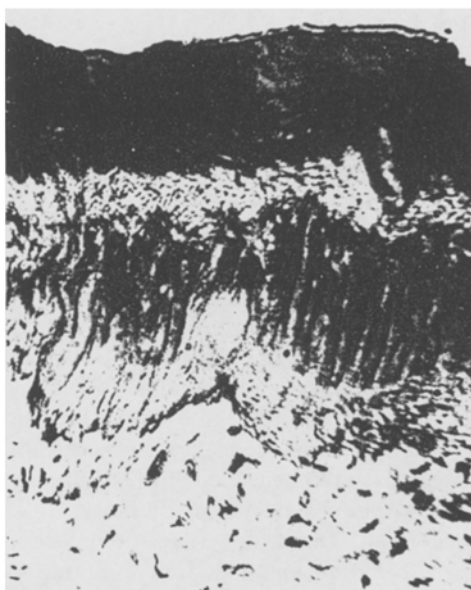


Abb. 10. Dentin. Stärkere Vergrößerung eines Teiles von Abb. 8.

bei den kurzen knöchernen Einlagerungen der häutigen Schädelkapsel erreicht. — An den Röhrenknochen ist bisweilen ein zweites Stadium zu beobachten. Die Osteoblasten bilden, allerdings selten, noch eine zusammenhängende Zellage; die einzelnen Zellen sind hingegen flachspindelig, endothelzellartig; das Vollsäftige wird in ihrem Aussehen vermißt. — Schließlich, und dieser Zustand ist am häufigsten, fehlen auch zusammenhängende Reihen von Osteoblasten und nur hie und da liegt, oft weite Strecken freilassend, der Oberfläche des Knochens eine Zelle auf.

Die knochenbildende Fähigkeit des Zellbesatzes ist in allen drei Stadien der Ausbildung in zweierlei Hinsicht gestört. Schon im ersten Stadium sind die Zellen nicht mehr imstande, sich regelrecht weiterzuentwickeln und genügende Mengen von Grundsubstanz auszuschcheiden. Die in unvollkommene Knochenkörperchen umgewandelten Osteoblasten liegen infolgedessen sehr viel dichter in der Grundsubstanz als normal. Der Dichtigkeitsgrad wechselt sehr erheblich; der höchste Grad ist in den rein zellig gebildeten Bälkchen erreicht. Bei diesen ist also die Osteoblastenfunktion fast völlig erloschen. Bei den schweren Graden von Leistungsstörung besteht fast ausnahmslos das zweite und besonders das dritte Stadium der Osteoblastenbildung. Wenn bei dem letzteren die weit auseinanderliegenden Besatzzellen beginnen, sich in Knochenzellen umzuwandeln und Grundsubstanz in geringer Menge auszuschcheiden, müssen buckelig sich vorwölbende, kleine Vorsprünge an den Bälkchen entstehen, die dem neugebildeten Bezirke mit zentral gelegener Zelle entsprechen; diese Bildungen bedingen in der Hauptsache den höckerigen Umriß der Diaphysenmarkbälkchen.

Neben der mangelhaften Bildung der Grundsubstanz besteht eine Störung in der Verkalkung. Die Bälkchen haben eine wolkig-scheckige Zeichnung, die durch verschieden starke Färbung mit Hämatoxylin hervortritt. Stellenweise treten, wie hervorgehoben, trotz vorsichtigster und kürzester Entkalkung rein blaßrot mit Eosin gefärbte, also offenbar kalklose Bezirke in ihnen auf. Diese scheckige Zeichnung bedeutet also einen wechselnden Kalkgehalt der Bälkchen, der hervorgerufen sein muß durch zeitliche Schwankungen, sei es in der Kalkaufnahme oder auch einer Kalkentziehung. *Harbitz* nimmt das letztere an, eine Deutung, die nicht recht befriedigt. *Eiken* betont die Verkalkungsfehler des Knochens nachdrücklich, indem er in ihnen einen osteomalazischen Vorgang sieht. Diese Annahme scheint mir insofern richtig, als es sehr nahe fliegt, der Unfähigkeit der Osteoblasten in *quantitativer* eine solche in *qualitativer* Hinsicht an die Seite zu stellen. Es besteht, wie bei der Besprechung der Zahnbildungsvorgänge erörtert werden wird, bei der Odontoblastendegeneration eine Erlahmung der Fähigkeit, der gebildeten organischen Grundsubstanz genügend Kalk zuzuführen. Ob diesem bekannten Vorgang ein ähnliches Verhalten

der Osteoblasten entspricht, ist aus dem beim Knochen durch Anlagerung und Abbau entstandenen, viel unklarerem Bilde nicht ohne weiteres, wie bei den Zähnen, abzulesen; die Rolle der Osteoblasten bei diesen Vorgängen bezüglich der Kalkablagerung muß also dahingestellt bleiben.

Gegenüber der stark gestörten Anlagerung ist die Resorption — wenigstens soweit sie osteoklastisch vor sich geht — nicht auffallend verändert. Die Zahl der Osteoklasten ist an keiner Stelle gegenüber dem Normalen so vermehrt, daß man ihr besondere Bedeutung beilegen könnte. Immerhin ist die Resorption der verkalkten Knorpelstützen lebhaft, wie aus dem raschen Verschwinden der Knorpelreste in den metaphysären Bälkchen abzuleiten ist.

Die Störung der periostalen Verknöcherung ist gleichsinnig. Sie hat das Zustandekommen eines auch nur angedeutet lamellären Baues der Rinde verhindert — das beschriebene lamelläre Rindenstückchen sei zunächst ausgenommen —; eine höchst lückenhafte, schmalste Rinde geflechtartigen Knochens ist gebildet worden.

Von besonderer Bedeutung ist die Beeinflussung des Bildes durch die Brüche. Diese haben ganz charakteristische Lokalisation: einmal sind die subchondralen Zonen der langen Röhrenknochen und sodann ihre Rinde besonders betroffen. Die Erklärung hierfür liegt in mechanischen Einflüssen. Die Abweichungen der stärksten Druck- oder Zugrichtung von dem im Fruchtwasser herrschenden Druck unterliegen keinen bestimmten Regeln; sie fallen vermutungsweise mit der Längsachse der langen Röhrenknochen mehr zusammen, als mit irgendeiner anderen Richtung. Praktisch spielt das bei O. i. keine Rolle. Der porotische Knochen wird eben da brechen, wo er brechen *kann*, unbeschadet der etwas mehr oder weniger großen Kraftkomponente einer Richtung. Die Fragestellung lautet also: wo sind die Vorbedingungen für einen Bruch gegeben?

1. Der atrophisch-porotische Knochen muß der auf ihn einwirkenden Kraft einen gewissen Widerstand entgegensetzen. Locker im Marke wie in eine weiche Masse eingebettete Bröckel weichen dem Druck aus, besonders, wenn sie so klein sind wie die geschilderten Markbälkchen. Dazu kommt, daß die, wenn auch mangelhafte, Rinde ihnen einen gewissen Schutz gewährt. Betroffen wird von den einfließenden Kräften zunächst stets die Rinde werden; sie hat noch halbwegs zusammenhängende Bälkchen von genügender Längenausdehnung, gemäß ihrer Entstehungsweise.

2. Brüche können an der Knorpelknochengrenze eintreten. Zunächst müssen bei Einwirken von Druck und besonders von scherenenden Kräften die verkalkten Knorpelstützen, denen jede Festigung durch Knochenanlagerung fehlt und die zackenartig in den Markraum vorragen, abbrechen. Sodann bieten die an sich widerstandslosen, im

weichen Markpolster eingebetteten metaphysären Bälkchen einer angreifenden Kraft einen Widerstand, sobald sie an das fest-elastische Knorpellager gepreßt werden. Diese Vorgänge haben an den langen Röhrenknochen regelmäßig stattgefunden, wie die Bilder der subchondralen Brüche lehren. Sie sind deshalb so wichtig, weil durch sie die Veränderungen am Knorpel auch ihre Erklärung finden. Es ist *nachdrücklich* zu betonen, daß diese Veränderungen keine Bedeutung als primäre Krankheitsvorgänge im Sinne der Formentstehung haben; die Scheidung zwischen primären Vorgängen und Folgeveränderungen ist zur klaren Erkennung der Entstehung unbedingt notwendig.

Aus den Knorpelzellsäulenveränderungen ergibt sich nämlich folgendes: Die Abweichung der Säulen aus der Richtung der Knochenlängsachse läßt sich im Verein mit der seitlichen Ausbiegung der äußeren Schicht leicht als Folge eines Druckes in der Achsenrichtung erkennen. Mit ihr verbindet sich eine Beeinflussung der Knorpelzellen selbst; diese werden sich den neuen mechanischen Verhältnissen anpassen müssen. Wo sie dicht zusammengepreßt werden, fehlt ihnen förmlich der Platz zur Grundsubstanzbildung; da, wo sie auseinandergedrängt werden, bilden sie reichlich Grundsubstanz. Von der Menge der sie einschließenden Grundsubstanz ist dann wieder ihre Größe und Form abhängig.

Die kurzen Röhrenknochen des Fußes sind von Brüchen fast völlig verschont geblieben. Die auf sie einwirkenden Kräfte sind grundsätzlich die gleichen und es müssen sich, wenn die Annahme richtig ist, daß es weniger auf die Richtung der Kräfte als auf die im Knochenbau liegenden Möglichkeiten der Fraktur-entstehung ankommt, entsprechende Zeichen der Kräfteeinwirkung finden. Ein kurzer Knochen bietet nun einer ansetzenden Kraft geringere Auswirkungsmöglichkeit. Entsprechend finden wir die Rinde im großen und ganzen unversehrt; sie ist lediglich subepiphysär eingebrochen, und zwar ist das distale Bruchende zwischen das ausgebogene proximale und das Mark eingekellt. Das ist offenbar Wirkung einer Zusammenpressung des Knochens in der Längsachse. Aber auch diese Pressung kann nicht allzu stark gewesen sein: die subchondralen Markzonen sind unversehrt und die Knorpelzellsäulen verlaufen in senkrechter Richtung und sind regelmäßig gestaltet. Besondere Beachtung verdient noch die Ausbiegung der Rinde an der Innenseite der kurzen Röhrenknochen des Fußes. Sie ist ein Zeichen für eine doch recht erhebliche Weichheit und Biegsamkeit der Knochengrundsubstanz, die allerdings verständlich ist, wenn man die geringe Grundsubstanzmenge im Verhältnis zum Zellgehalt auf der einen Seite, die mangelhafte Verkalkung auf der anderen Seite berücksichtigt. Die Entstehung der Verbiegungen, die ja auch an den Wirbelkörpern festzustellen waren, ist nach dem Gesagten wohl ohne weiteres verständlich.



Das Mark ist als normales, zellreiches Lymphoidmark angelegt. Als solches besteht es in allen Teilen, die nicht unter veränderten mechanischen Bedingungen stehen. Das Verschwinden der freien Markzellen und der Ersatz durch Retikularkmark an den Bruchstellen ist so auffallend, daß ich den Vergleich des Schattens gebrauchen konnte, der, von einer gebrochenen und durch Callus heilenden Rindenstelle in das Mark geworfen, das durch Umwandlung in Retikularkmark betroffene Gebiet kennzeichnet. Entsprechend ist die Markverödung auch in den subchondralen Zonen der langen Röhrenknochen vorhanden.

Die Störungen der Zahnentwicklung setzen an den Odontoblasten an. Die jüngst gebildeten Odontoblasten, nämlich die an der Basis der Schneidezahnanlagen und die in den Molaranlagen gelegenen Odontoblasten lassen Veränderungen noch nicht erkennen: sie sind wohlgebildet und zeigen schöne Reihenbildung. Die schmale von ihnen gelieferte Dentinzone ist regelrecht angelegt und verkalkt. Mit zunehmendem Alter der Odontoblasten ist ihre Gestalt verändert; sie treten als verhältnismäßig kleine und unregelmäßig gestaltete und schließlich völlig unregelmäßig gelagerte Grenzzellen der Pulpa hervor. Wir müssen also nach unserer Kenntnis von der einmaligen Bildung der Odontoblasten eine frühzeitige rückläufige Veränderung der Odontoblasten in bezug auf ihre Zellgestaltung und -lagerung annehmen. Die Untersuchung des Dentins gibt dem Verständnis weitere Hinweise.

Die hier beschriebenen schweren Veränderungen bestehen in zweierlei: einmal ist die organische Grundlage des Zahnbeins nicht in voller Ausdehnung ausgebildet und sodann ist ein sehr stark wechselnder Grad der Verkalkung vorhanden. Beides steht in engem Zusammenhange. Die Verkalkungsanomalien beherrschen dabei das Bild. Es besteht kein Zweifel, daß derartige Veränderungen, wenn man von Kalkstoffwechselerkrankungen absieht, eng an die Tätigkeit der Odontoblasten gebunden sind. „Die Dentinverkalkung ist durchaus abhängig von der mehr oder minder guten Funktion der Odontoblasten und ihrer Dentinfortsätze“ (*O. Walkhoff*). *O. Walkhoff* betont im Zusammenhang mit den Zahnveränderungen beim experimentellen Skorbut die große Rolle, welche die pathologische Degeneration der Odontoblasten für die Verkalkung der organischen Substanz und das Verhalten der Dentinkanälchen spielt und weist auf die Ähnlichkeit der Veränderungen an den Zähnen mit denen der menschlichen O. i. hin, wie es *Schmorl* schon früher für die Knochen getan hat. Das tertium comparationis ist die Dysfunktion der Odontoblasten, über deren Ursache bei der O. i. weiter unten zu reden sein wird. Die Bildung und Verkalkung des Dentins ist somit in der Weise vor sich gegangen, daß die Odontoblasten zunächst eine verhältnismäßig ausreichende organische Grundsubstanz gebildet haben, in deren Verkalkung jedoch schon deutliche Störungen auftreten. Die äußerste Zone des Dentins läßt diese in Gestalt von Schichtungen

erkennen. Die Bildung der weiteren Zonen mit teils besserer, teils schlechterer Grundsubstanzbildung, mit außerordentlicher wechselnder Verkalkung bald in Form von Interglobulardentinbildung, bald in abwechselnd erfolgter Schichtbildung zeigt die fortschreitende Funktionschwäche der Odontoblasten, die zeitweilig nochmals zu stärkerer funktioneller Tätigkeit sich aufraffend, diese für eine kürzere Zeit in Gestalt besserer Verkalkung der organischen Grundsubstanzbildung dartun, um dann wieder zu erschaffen, in ihrer Funktion auszusetzen und schließlich völlig erlahmt der Atrophie zu verfallen.

In der Pulpa sind leichte reaktive Erscheinungen bei den Zahnanlagen festzustellen, deren Odontoblasten am schwersten in Ausbildung und Tätigkeit darniederliegen. Eine Beziehung zu den Teilen schlechterer Dentinbildung, also besonders zur Spitze der Schneidezahnanlagen, ist vorhanden. Man wird nicht umhin können, dieser Beziehung grundsätzliche Bedeutung insofern zuzusprechen, als die vorhandenen kleinen Infiltrate eine *Folge* der minderwertigen Dentinbildung darstellen. *Biebl* faßt die von ihm als Entzündung gedeuteten Veränderungen als eine Reaktion der Pulpa auf das kranke Dentin auf und betont das Abhängigkeitsverhältnis: „An ein und derselben Pulpa finden sich diese Veränderungen der Zellvermehrung und Entzündung oft sogar abgestuft nach den lokalen Dentinveränderungen, indem nicht gleich die ganze Pulpa an Zellen reicher und von Lymphocyten und Plasmazellen durchsetzt wird, sondern etwa nur in der Zahnspitze und soweit basalwärts, als schlechtes Dentin gebildet ist.“

Die Betrachtung über die Formbildung scheint erschöpft. Sie wird noch durch die eine oder andere Einzelheit in anderem Zusammenhange zu ergänzen sein.

Wenn bisher im Hinblick auf zahlreiche frühere, vergleichende und zusammenfassende Besprechungen des Schrifttums der O. i. fremde Befunde und Deutungen vernachlässigt werden konnten, so erfordert die Auseinandersetzung über die Entstehungsursache die Berücksichtigung der im letzten Jahrzehnt stark ausgeprägten Richtungen.

*Fahr* griff 1926 die Annahme einer endokrinen Störung als Ursache für die O. i., wie sie früher von *Dietrich* und *Niklas* dargetan wurde, erneut auf und suchte ihr durch auf Frühreife endokriner Organe hindeutende Befunde eine bestimmte Richtung zu geben. Der Ablehnung, die *Kraus* in weiteren Untersuchungen endokriner Organe von O. i.-Erkrankung dieser Annahme zuteil werden ließ, kann ich das völlig normale Ergebnis meiner Befunde anschließen.

*Biebl* trat 1925, rückgreifend auf *Hildebrands* schon 1899 aufgestellte Annahme einer toxischen Schädigung der Osteoblasten erneut für eine Vergiftungstheorie ein, „die eine periodische, speziell auf die Schädigung der gesund angelegten knochenbildenden Elemente abgestimmte Wirkung mit der sekundären Veränderung anderer Körperelemente annimmt“. Diese Anschauung stützt sich auf eingehende Untersuchungen am Zahnsystem. — Meine Befunde an den Zahnanlagen zeigen in wesentlichen Punkten Übereinstimmung mit denen *Biebls*. Ihre gleiche Deutung muß ich aus denselben Gründen wie *Adloff* ablehnen, der an Hand der *Biebls*chen

Präparate, die periodischen Schwankungen der Odontoblastentätigkeit anerkennend, aus diesen noch keine periodische Schädigung ableiten zu dürfen glaubte. „Die Schichtung des Dentins beweist nicht, daß die Schädigung periodisch stattgefunden hat, sondern nur, daß die Ablagerung des Dentins periodenweise erfolgt ist, weil eben die Odontoblasten sich bald erschöpften, um dann nach einer Ruhepause wieder zu arbeiten. Eine derartige schichtweise Ablagerung findet doch auch normalerweise statt.“ *Adloff* verneint dabei das Vorkommen von Verkalkungsstörungen.

Auf Grund der Untersuchungen von Zähnen bei Vater und Sohn, die beide an Osteogenesis imperfecta tarda litten, kommt *Adloff* zu dem Schluß, daß es sich um eine primäre angeborene vererbliche Systemerkrankung handelt. Das Sekret der Grundsubstanz liefernden Zellen sei giftig und greife das Gewebe an. Die allgemein anerkannte Gleichheit der beiden Erscheinungsformen der O. i., der angeborenen und der während des extrauterinen Lebens zutage tretenden, ist hierbei vorausgesetzt. *Adloff* kommt demgemäß zu der Folgerung: „Eine Schwangerschaftsvergiftung, wie *Biehl* sie annimmt, erscheint nicht wahrscheinlich. Dagegen spricht die Erblichkeit, die hier offenbar vorliegt, und die auf ein konstitutionelles Moment hinweist. Dagegen spricht vor allem auch die Tatsache, daß bei den bleibenden Zähnen die Dentinbildung ja zum größten Teil nach der Geburt erfolgt, somit eine Schwangerschaftsvergiftung gar nicht in Frage kommt.“

Das konstitutionelle Moment der Erkrankung erstmalig in den Vordergrund gerückt zu haben, ist das entschiedene Verdienst *Bauers*. Er ist auch der erste, der das Zahnsystem einer mikroskopischen Untersuchung unterzog und damit eine wichtige Grundlage für die Weiterarbeit an der O. i.-Frage schuf. 1920 erschienen zwei Arbeiten *Bauers* über O. i. In der ersten kommt er auf Grund teils morphologischer Untersuchungen, teils schon spekulativer Momente zu dem Schluß: „Die O. i. ist ... eine in einer Dysfunktion aller Grundsubstanz liefernden Zellelemente sich äußernde Systemerkrankung sämtlicher Stützgewebe.“ Die zweite Arbeit fußt auf der ersten und weiteren klinischen Untersuchungen. Ihre Richtung ist stark spekulativ. Nach dieser Arbeit *Bauers* ist „die Osteogenesis imperfecta und tarda .... anatomisch und klinisch eine das betreffende Individuum im voraus in Habitus, Konstitution und Temperament weitgehend gesetzmäßig determinierende vererbare, konstitutionelle Anomalie sämtlicher Derivate des Mesenchyms“.

Eine derartig weitgehende Auffassung verlangt natürlich klarste und zurückhaltendste Deutung der Einzelbefunde. Jede Spekulation ist nur dann erlaubt, wenn sie das vorläufig nicht auffindbare Glied einer sonst völlig geschlossenen Kette ersetzt, oder, anders ausgedrückt, wenn sie unbedingt zwingend ist. — Wie steht es damit bei den *Bauer*-schen Ausführungen und wie halten die vorhandenen Glieder seiner Beweiskette der Kritik stand?

Die „Dysfunktion aller Grundsubstanz liefernden Zellelemente“ sieht *Bauer*, wenn zunächst von den Knochen und Zahnanlagen abgesehen wird, in einer Zellvermehrung und mangelhaften Fibrillenbildung. Die keimes- und stammesgeschichtlich am weitesten ent-

wickelten Mesenchymabkömmlinge seien am schwersten betroffen, nach der Seite der Abwärtsentwicklung hin sei der Grad des Betroffenseins vermindert. Am Bindegewebe der Nabelschnur sind sichtbare Veränderungen nicht festgestellt; dies Glied der Kette dürfte also wohl ausfallen. Im Bindegewebe der Haut fand *Bauer* Veränderungen „nur bei genauerem Zusehen“: Zellvermehrung und geringere Ausbildung von Fasern. Für das Beweiglied einer sehr wichtigen Kette möchte ich doch größte Vorsicht bei der Beurteilung derartiger Bilder anraten. Der Zellgehalt wie die Ausbildung (?) der Fasern wechselt ja doch auch in der normalen Unterhaut; es spielt da sicher der Spannungszustand der Haut eine Rolle. — Ich fand in meinem Falle die Haut normal.

Am Periost und Perichondrium seien Veränderungen „ohne weiteres“ zu erkennen. Gewiß, Veränderungen sind da, aber sie sind, wie ich oben dargetan habe, eine natürliche Folge der Knochenverbiegungen und -verkrümmungen. Auch *Biebl* erkennt diesen Punkt als Stütze der *Bauerschen* Theorie nicht an, indem er darauf hinweist, daß die „pathologischen“ Fibrillen überall da auftreten, wo das Periost keine Knochenunterlage hat.

Die von *Bauer* beschriebenen Veränderungen am Knorpel, über die schon oben ein Wort gesagt ist, sind ganz sicher nicht beweisend für eine Minderwertigkeit der Chondroblasten; derartige Bilder findet man normalerweise auch und ich kann nicht umhin, zu vermuten, daß sie durch wechselnde statische Belastung des elastischen Knorpels hervorgerufen werden. Jedenfalls ist die Tätigkeit der Knorpelzellen durchaus nicht beweisbar gestört.

*Bauer* behauptet weiterhin, die Zahnpulpa sei primär minderwertig gebildet, und stützt diese Auffassung auf den Befund besonders merkwürdiger Fibrillenordnung und vor allem auf die starke Zellvermehrung in der Pulpa. Weder aus seiner Beschreibung noch aus der beigegebenen Zeichnung geht deutlich hervor, welcher Art die Zellvermehrung ist. Eine Zellanhäufung in der Pulpa ist auch von *Biebl* beschrieben; er führt sie auf eine bald mehr, bald weniger schwere Entzündung zurück. Sie entspreche der Ausdehnung nach den Stellen mangelhaftester Dentinbekleidung. *Biebl* bezeichnet die gehäuften Zellen in der Hauptsache als Lymph- und Plasmazellen, daneben bestehe eine gewisse Vermehrung der „durchwegs plumperen Pulpazellen“. Ich fand eine geringe Durchsetzung mit Rundzellen sowie in den peripheren Teilen durch ganz vereinzelte gelapptkernige Leukocyten. — Eine primäre Erkrankung der Pulpa, die in einer Dysfunktion ihrer Zellen besteht, vermag ich aus alledem nicht zu erkennen.

Über die Möglichkeit einer derartigen Erkrankung der Odontoblasten und Osteoblasten wird noch zu reden sein.

Wenn *Bauer* in seiner zweiten Arbeit, die sich vorwiegend mit der O. i. tarda befaßt, auf der durch seine histologischen Befunde gegründeten

Basis weiterbaut, so muß zumindest das Fundament des Baues als nicht sehr sicher bezeichnet werden. Seine klinischen Untersuchungen führen ihn zu der Auffassung von der konstitutionell bedingten Minderwertigkeit des *gesamten* Mesenchyms, die sich auch in Gestaltung des Habitus und des Temperamentes ausdrückt. Diese Dinge entziehen sich meiner Beurteilung, da sie wohl ausschließlich bei der *O. i. tarda* zu beobachten sind. Ihre Beweiskraft als Stützen einer Theorie, deren wichtigste anatomische Unterlagen ich nicht bestätigen kann, muß ich dahingestellt sein lassen. Man wird weiteren Untersuchungen, die gerade auf die Ausbildung des Mesenchyms, besonders auch unter morphologischen Gesichtspunkten sich richten, mit größter Spannung entgegensehen müssen.

Der Auffassung der *Knochenerkrankung* als eines *Vitium primae formationis*, wie sie *Kaufmann* erstmalig dartat und wie sie ja auch *Bauer* zu einem Hauptgedanken seiner Lehre machte, wird man unbedingt beipflichten. Ebenso einwandfrei ist die Deutung der *Odontogenese* im gleichen Sinne. Die Angriffspunkte der Erkrankung liegen in Osteo- und Odontoblasten. Bei beiden tritt eine fehlerhafte Bildung ein; bei den Odontoblasten ist sie als frühzeitige Degeneration förmlich abzulesen. Offenbar ist die Minderwertigkeit der *Zellbildung* nicht stets vorhanden, denn bekanntlich schwanken die Angaben über die Entwicklung der Osteoblasten erheblich. Fand sie doch *Buday* in einem Falle in übermäßiger Zahl und normaler Ausbildung.

Stets ist hingegen die *grundsubstanzbildende* Fähigkeit gestört. An den Zahnanlagen hat sich der Ablauf der Ereignisse deutlich ablesen lassen: wir gelangten zur Feststellung einer nach normalen Anfängen frühzeitig einsetzenden ungenügenden Grundsubstanzbildung mit mangelhafter Verkalkung, die fortschreitend sich verschlechterte und die der Odontoblastentätigkeit physiologisch eigenen Schwankungen pathologisch verstärkt zeigte. Dem Wesen nach ist dieser Vorgang also eine *Erschöpfung*.

Am Knochen deuten die wechselnde Zelldichtigkeit der Bälkchen sowie der vielfache Wechsel der Verkalkungsstärke ebenfalls auf einen schubweisen Verlauf der Erkrankung. Das Hin und Her von Anlagerung und Abbau verhindert indes weitere Erkenntnis. Um so erfreulicher ist die bisher einzigartige Entdeckung von Resten *lamellären* Knochens, wie er nur bei *ungestörter* osteoblastischer Tätigkeit gebildet werden kann. Die Annahme, daß an einer bestimmten Stelle des Skeletes die Knochenbildung, etwa durch besonders günstige mechanische oder Ernährungsbedingungen, normal vor sich geht, während *gleichzeitig* überall die gestörte Knochenbildung herrscht, ist ebenso unbiologisch wie unvereinbar mit dem Befunde, daß sich diesen lamellären Zügen krankhafte geflechtartige Teile, wenn auch in geringer Ausdehnung, appositionell anfügen. Dieser lamelläre Knochen ist vielmehr der Rest,

ich möchte fast sagen das Denkmal einer früheren ungestörten osteoblastischen Tätigkeit! — von *Recklinghausen* beschreibt bei einem 1 Jahr und 10 Monate alten Kinde mit O.i. unvollkommen lamellären Knochen. Diesem Befunde muß meiner Meinung nach eine andere Bedeutung beigemessen werden, da es sich hier um ein der Heilung zustrebendes, an einer interkurrenten Erkrankung verstorbenes Kind handelte.

Ich glaube also berechtigt zu sein festzustellen: Auch beim Knochen liegt bei O. i. eine im Fetalleben einsetzende osteoblastische *Erschöpfung* vor, welche zur Bildung einer mangelhaften Grundsubstanz in Hinsicht der Menge wie des Vermögens zu verkalken führt. Diese Ansicht wird unterstützt durch die Befunde *Fischers* am Gehörorgan, nach denen die Störung nach dem 6. Fetalmonat entstanden ist.

Der Charakter der mesenchymalen Minderwertigkeit, soweit die hartschubstanzbildenden Osteoblasten und Odontoblasten in Betracht kommen, wird dadurch nicht in Zweifel gezogen. Das erbkonstitutionelle Moment der Erkrankung, das sicher mit Recht in den letzten Jahren in den Vordergrund gerückt wurde, dürfte letzte Zweifel beseitigen.

Alle weiteren Veränderungen im Körper sind sekundär, wie dies schon zum großen Teil gezeigt worden ist. Es bleiben noch kurz die Ödeme zu erwähnen. Sie sind im Schrifttum mehrmals beschrieben (z. B. *Bamberg* und *Huldschinsky*, *Frangenheim*, *Kusnezoff*, *Stilling*, *Sumita*), wenn auch nicht in der Stärke wie bei meinem Fall. So nahe es vielleicht im Interesse der Theorie von der allgemeinen mesenchymalen Minderwertigkeit liegen könnte, eine primäre Gefäßwandminderwertigkeit anzunehmen — für die allerdings morphologische Unterlagen fehlen — so wenig zwingend ist eine solche Annahme bei Berücksichtigung der Tatsache, daß Ödem eine häufige Begleiterscheinung kindlicher Erkrankungen besonders des Knochensystems darstellen. So wenig Sicheres uns über die Natur dieser Ödeme bekannt ist, bleibt wohl doch die Einreihung der Ödeme bei O. i. in der Gruppe der sog. dystrophischen Ödeme die zwangloseste.

Ein Wort bleibt noch zu sagen über die mehrfach betonte anatomische Ähnlichkeit zwischen O. i. und Skorbut. Beiden Krankheiten ist eine Erlahmung osteo- und odontoblastischer Zellen mit allen Folgeerscheinungen gemeinsam. Beim Skorbut der Feten kommt es aber stets gleichzeitig zu einer primären Markschädigung mit Verschwinden des lymphoiden Markes aus dem Inneren der Knochen, während bei O. i. die Erkrankung die Markzellen primär verschont und nur allein an grundsubstanzbildenden Osteo- und Odontoblasten einsetzt. Die zu beobachtenden Markveränderungen sind, wie eingehend besprochen, rein sekundärer Natur.

Die Auffassung von der primären Minderwertigkeit der mesenchymalen hartschubstanzbildenden Zellen als einer nach anfänglich normaler Aus-

bildung und Tätigkeit einsetzenden Erschöpfung dürfte vielleicht auch für das Verständnis der wesensgleichen O. i. tarda einen neuen Gesichtspunkt bringen.

#### Ergebnisse.

1. Die O. i. ist eine auf mesenchymaler Minderwertigkeit beruhende, nach zunächst normaler Knochen- und Zahnbildung einsetzende Störung der Osteo- und Odontoblastenausbildung und -tätigkeit.
2. Die Funktionsstörung führt an Knochen wie an Zähnen zur Bildung einer einmal der Menge nach zu geringen, sodann aber auch mangelhaft verkalkten Grundsubstanz. Sie ist ihrem Wesen nach eine Erschöpfung in Schüben.
3. Die Minderwertigkeit weiterer mesenchymaler Gebilde bei O. i. ist als nicht erwiesen zu erachten. Die weiteren bei O. i. auftretenden Erscheinungen sind sekundärer Natur.

#### Neueres Schrifttum.

(Siehe auch frühere Zusammenstellungen.)

*Adloff*: Dentinstruktur bei Osteogenesis imperfecta. Vjschr. Zahnheilk. 44 (1928). — *Bauer*: Über Osteogenesis imperfecta. Zugleich ein Beitrag zur Frage einer allgemeinen Erkrankung sämtlicher Stützgewebe. Dtsch. Z. Chir. 154 (1920). Über Identität und Wesen der sog. Osteopsathyrosis idiopath. und Osteogenesis imperfecta. Dtsch. Z. Chir. 160 (1920). — *Biebl*: Beitrag zur Frage der Osteogenesis imperfecta durch Untersuchungen am Zahnsystem. Virchows Arch. 255 (1925). *Dietrich*: Angeborene Knochenbrüchigkeit (Osteogenesis imperfecta) mit Besserung (durch Vigantol?). Virchows Arch. 275 (1930). — *Fahr*: Über Osteogenesis imperfecta. Virchows Arch. 261 (1926). — *Fischer*: Die histologischen Veränderungen bei Osteogenesis imperfecta mit besonderer Berücksichtigung des Gehörorgans. Dtsch. Z. Ohrenheilk. 81 (1921). — *Haubach*: Über das Verhalten und die Ausbildung der Zähne bei Osteogenesis imperfecta. Inaug.-Diss. Marburg 1921. — *Kratzeisen*: Beitrag zur Frage der Osteogenesis imperfecta. Virchows Arch. 247 (1923). — *Kraus*: Osteogenesis imperfecta und endokrines System. Virchows Arch. 274 (1929). — *Reyher, E. Walkhoff u. O. Walkhoff*: Studien über die Wirkung C-hypovitaminotischer Nahrung auf Schwangere, Feten und Neugeborene. Münch. med. Wschr. 1928, Nr 49. — *Walkhoff, O.*: Die Vitamine in ihrer Bedeutung für die Entwicklung, Struktur und Widerstandsfähigkeit der Zähne gegen Erkrankungen. Berlin 1929.