

(Aus der Pathologisch-bakteriologischen Abteilung [Direktor: Dr. Åke Wilton] des Zentralkrankenhauses Umeå [Schweden].)

Die Skeletveränderungen bei einem Spätfalle von Osteogenesis imperfecta nebst Erörterung der Entstehungsweise unter Berücksichtigung anderer Skeletkrankheiten.

Von
Åke Wilton.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 11. November 1931.)

In einer früheren Abhandlung über experimentellen Skorbut bei Meerschweinchen habe ich die Ähnlichkeit zwischen den pathologisch-anatomischen Veränderungen in den Bindesubstanzgeweben bei Skorbut und bei Osteogenesis imperfecta berührt. Da mir während der Ausarbeitung jener Abhandlung kein Fall dieser Krankheit zur Verfügung stand, war ich lediglich auf Schrifttumstudien angewiesen. Später hatte Professor *F. Henschen* die Güte, mir Obduktionsmaterial von einem in der chirurgischen Abteilung des Eugeniaheims (Direktor: Dr. *Asplund*) gepflegten Spätfalle von Osteogenesis imperfecta zur Verfügung zu stellen. Die Kranke war vorher mehr als zwei Jahre in der Kinderheilanstalt der Kronprinzessin *Lovisa* (Direktor: Prof. *W. Wernstedt*) behandelt worden, wo der klinische Verlauf der Krankheit sorgfältig aufgeschrieben wurde. Ich spreche Herrn Professor *Henschen* für die Erlaubnis, das Obduktionsmaterial zu benutzen, durch die es mir ermöglicht wurde, diesen Fall einer pathologisch-anatomischen Untersuchung zu unterziehen, meinen besten Dank aus. Weiter danke ich Herrn Professor *Wernstedt* und Herrn Dr. *Asplund* für die klinischen Angaben. Ehe ich die ermittelten Veränderungen beschreibe, möchte ich erwähnen, daß meine Terminologie wie auch meine Auffassung der Histogenese der Bindesubstanzgewebe auf der sog. *Hansen-Häggqvistschen* Synzytialtheorie fußt, und ich verweise in bezug auf diese Lehre auf meine vorgenannte Arbeit, wo ich sie kurz geschildert habe.

Klinische Angaben (Auszug aus den Krankenblättern der pädiatrischen Abteilung der Kinderheilanstalt der Kronprinzessin Lovisa).

S. H. Ö., geboren am 31. 5. 27. Aufgenommen am 15. 12. 28. In das Eugeniaheim überführt 11. 2. 30. 26jähriger Vater und 21jährige Mutter gesund. Eine 5 Monate alte gesunde Schwester. Zur rechten Zeit geboren. Entbindung normal, 3 Stunden. Gewicht bei der Geburt 2900 g. Kam mit gebrochenen Oberarmen zur Welt. Bekam die ersten 5 Monate Muttermilch, später die Flasche. Bekam mit 6 Monaten den ersten Zahn, konnte mit 12 Monaten Mamma und Pappa sagen. Zustand bei der Einlieferung: 6590 g. Körperlänge 64 cm. Innere Organe nichts Besonderes. Sclerae stark blaugefärbt. Schmerhaftigkeit bei Berührung. Kann mit Stütze sitzen, aber weder stehen noch gehen. Flexion und Auswärtsrotation des Oberschenkels bei rechtwinkliger Beugung des Unterschenkels im Kniegelenk. Hämoglobin 90%, Pirquet, Mantoux und Wa.R. negativ.

Röntgenuntersuchung. Kopf groß, Schädeldecke dünn. Kalkgehalt hier nicht auffallend herabgesetzt. In der Wirbelsäule dagegen herabgesetzter Kalkgehalt. Wirbel niedrig und breit. Begrenzung der Rinde tritt stark hervor. Becken erheblich entkalkt, Seitenteile medial gedrückt. Spongiosazeichnung fein und Rinde dünn. Oberextremitäten: An beiden Oberarmen mehrere Frakturen, kräftige Callusbildung. Rinde dünn, Spongiosa fein. Auf Grund der Frakturen mehrfach fehlerhafte Stellungen. Unterarme ebenso wie die Oberarme. Bis zu den Epiphysen kräftige, querlaufende, verdichtete Zonen. Handskelet ebenso. Ringförmige Verdichtungen in der Handwurzel (*Wimbergsche Ringe*). Untere Gliedmaßen wie die oberen. Röntgendiagnose (*Lysholm*): Osteopsathyrosis in Verbindung mit ausgeheilter *Barlowscher* Krankheit.

Tagesanmerkung 5. 11. 29. Röntgenuntersuchung (*Helmer*). Die Oberarme und die Unterschenkel haben erheblich an Breite zugenommen, während die Zunahme in der Länge verhältnismäßig gering ist. Den 17. 5. 30 Erscheinungen von Fraktur zuerst im linken Arm und später im rechten Arm. Patient trinkt auffallend viel Wasser. Keine Gewichtszunahme während des Aufenthaltes im Krankenhaus. Gewicht bei der Entlassung am 11. 2. 30 6200 g. Patient bekam mehrmals Pyelitis- und Nosokomialbrandinfektionen. Temperatur meist sehr hoch. Mors 27. 5. 30; Obduktion 2. 6. 30.

Auszug aus dem Obduktionsprotokoll (Professor *Henschen*). Klein, Länge 55 cm. Kopfumfang 46 cm. Kopf groß, etwas viereckig, von fester Konsistenz. Breite Naht, offen zwischen den Stirnknochen, mit einem eiförmigen Verbindungsknochen. Das Gesicht sieht alt aus, Sclerae bläulich. Rumpf kurz, Bauch stark aufgetrieben, Angulus sehr stumpf. Die Arme kurz, stark gebogen, die Beine sehr kurz, stark auswärts rotiert und abduziert in den Hüftgelenken, stark gebogen und krumm. Man hat den Eindruck, daß die Haut hier, wie auch in geringem Grade an den Armen, zu weit ist. Der allgemeine Ernährungszustand gut. Herzbeutel, Herz und Brustfell o. B., Lungen unerhebliche Bronchitis. Schilddrüsen makroskopisch o. B., Bauchhöhle o. B., alle übrigen Organe o. B.

Das Skelet dünn, fest und spröde, stellenweise ist die Schädeldecke doch weicher und dicker. Zahlreiche Brüche an den meisten Rippen, mit höckrigen Verdickungen in der Nähe der Verknöcherungszone. Wirbelsäule mit großer Leichtigkeit mit einem Messer schneidbar. Wirbelkörper niedrig, die Scheiben auffallend hoch bikonvex. Beckenknochen mühelos mit dem Messer schneidbar. Die sämtlichen Knochen des linken Beins wie auch das Fußgelenk werden herausgenommen. Das Gehirn sowie Teile von sämtlichen Organen in Formalin und Kaiserling.

Die vorhandenen Skeletteile bestehen aus der Schädeldecke, der linken Beckenhälfte mit Unterextremität (ohne Fuß) sowie Bruchstücken von Rippen und Wirbelsäule (Abb. 1, 2 und 3). (Die Röntgenphotographie

ist in der Röntgenabteilung des Zentralkrankenhauses Umeå [Chefarzt: Dr. S. Junghagen] hergestellt.)

Makroskopische Untersuchung der einzelnen Skeletteile. Schädeldecke mißt in sagittaler Richtung 13 cm und in frontaler 12,5 cm. Ihre Dicke verschieden, an einigen Stellen nur 1 mm, an anderen bis 2 und 2,5 mm. An den dickeren Stellen das Knochengewebe von weicherer Konsistenz, schwammig, porös und von bläulich-violetter Färbung, von dem unveränderten weißlichgelben, dünnen und spröden Knochengewebe grell abstechend. Die Knochenhaut lässt sich von diesen veränderten Teilen, die sich bei der nachherigen Durchleuchtung als dunkle Massen

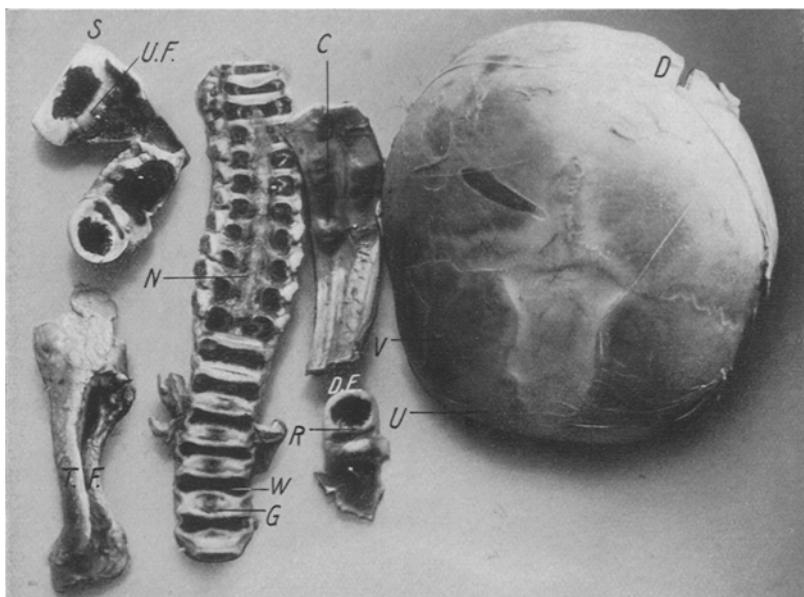


Abb. 1. Die Schädeldecke mit verändertem Knochengewebe (V) (im Tuber frontalis) und unverändertem (U) (in dem peripheren Teil des Os frontalis). Defekt (D) in dem linken Teil der Schädeldecke nach dem zur mikroskopischen Untersuchung ausgeschnittenen Stück (vgl. Abb. 2, S. 781). Zwei Rippen mit Callusgewebe (C). Die Wirbelsäule mit gelatinöser Knorpeldegeneration der Intervertebralscheiben (G), zusammengedrückten, weichen Wirbelkörpern (W) und nekrotischem Ligamentum longitudinale (N). Der deformierte Schenkelknochen (S) mit der großen zackigen Proliferationszone (6 mm) des unteren Fugenknorpels (U. F.) becherartig von dem Knochenmark umgeben. Die obere Epiphysse des Schenkelknochens (O.E.) mit Überresten des oberen Fugenknorpels (R). Die gekrümmten Unterschenkelknochen (T. F.).

erweisen, worin weiße Punkte und eiskristallähnliche Figuren zutaggetreten, nur mit Mühe abtrennen. Die Veränderungen folgen den Gefäßen der verschiedenen Schädelknochen genau und sind an deren mittleren Teilen lokalisiert. Ein Herd findet sich z. B. im oberen Hinterhauptsknochen, einer in der Mitte jedes der beiden Scheitelbeine und einer im Tuber frontalis in beiden Stirnbeinen. Diese Herde entsprechen also mehr oder weniger deutlich denjenigen Teilen des Schädelknochens, wo zuerst Verknöcherungsmittel/punkte auftreten, während das unveränderte Knochengewebe an den zuletzt verknöchernden Stellen des Knochens angetroffen wird.

Die Wirbelsäule. Wirbelkörper, denen es an kompaktem Knochen fehlt, be-

stehen größtenteils aus einer homogenen bräunlichen, breiigen Masse, worin festere Bestandteile enthalten sind. In der Peripherie der Wirbelkörper eine dünne Knorpelzone, deren Bindegewebsbegrenzung in der Brustwirbelsäule gelb und nekrotisch ist. Die Festigkeit der Wirbelsäule im wesentlichen von den verknorpelten Intervertebralscheiben bedingt. In der Lendengegend, wo die zentralen Teile der Intervertebralscheiben gelatinös sind, eine abnorme Beweglichkeit vorhanden. An einem Frontalschnitt der Lendenwirbelsäule sieht man, wie diese gelatinöse Veränderung auf das Zentrum der Intervertebralscheibe lokalisiert ist. Weiter peripher in dem veränderten Knorpel in der Längsrichtung der Wirbelsäule verlaufende Fasern und Balken unterscheidbar. Außerhalb davon normaler Knorpel. Die Mitte der

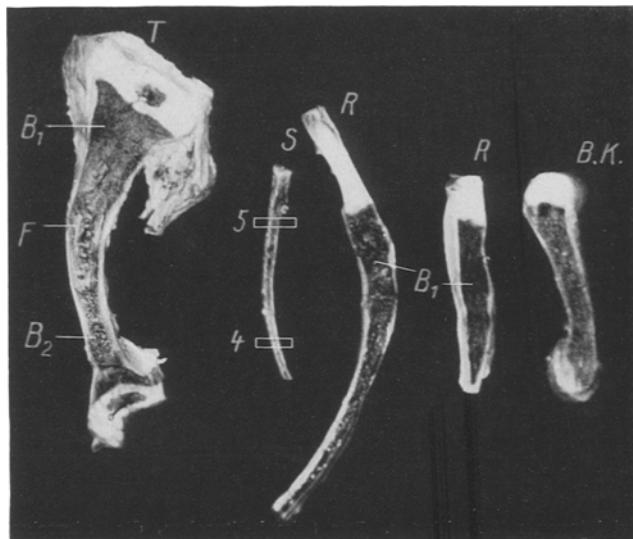


Abb. 2. Ein Stück vom Darmbein (B. K.). Längsschnitte von Rippen (R) mit älteren Blutungen (B₁). Das von dem linken Teil der Schädeldecke ausgeschnittene Stück (S). 4 der Ort, wo das Photo 4 genommen ist. 5 der Ort des Photo 5. Längsschnitt von dem Schienbein (T) mit Fettmark (F) und frischen Blutungen ohne Corticalisfraktur (B₂).

Intervertebralscheibe, die am höchsten ist, wölbt sich bauchartig in den Wirbelkörper hinein, dessen lockere Masse dadurch zusammengedrückt wird. Ligamentum longitudinale sehnig und in der Brustwirbelsäule nekrotisch.

Rippen. In der Nähe der Verknöcherungszone ungewöhnlich breit, dick und weich. Die Verdickung unregelmäßig und ein paar Zentimeter von der Verknöcherungszone entfernt stößt man an der pleuralen Seite von 2 der Rippen auf kugelförmige, erbsengroße, sich bei der Röntgenaufnahme als Frakturcallusgewebe erweisende Vorsprünge. Die Verknöcherungszone tritt auf dem Röntgenbild abnorm schwach zutage. Sie lässt sich nach der Zerlegung in Schnitte als zentimeterbreite grau-gelatinöse Zone mit ebenmäßiger Begrenzung unterscheiden. In der Nähe dieser Zone keine Rinde vorhanden, sondern nur das dunkelbraune, mit alten Blutungen durchsetzte und von einer dünnen faserigen Schicht umgebene Mark. Die Blutungen an den am stärksten verdickbaren Stellen am ausgeprägtesten. Weiter von der Verknöcherungszone entfernte Abnahme der Veränderungen. Rippe wird schmäler und eine nach der Wirbelsäule zu dicker werdende Rinde beginnt (Abb. 2).

Der Beckengürtel. Kreuzbein durch ein mächtiges Promontorium verdickt, welches sich dergestalt nach innen vorwölbt, daß die Beckenhälften die Form einer unregelmäßigen 8 erhält. Vergrößerung von der gelatinösen Veränderung der Intervertebralscheiben bedingt. Wirbelkörper klein und mehr zusammengedrückt als in der Brustwirbelsäule. Beckenknochen wie die Rippen verändert. Rinde fehlt. Nur lockeres Mark mit Knochenhaut. In den peripheren Teilen des Beckenknochens Knorpel und die Verbindung der drei Beckenknochen in der Gelenkpfanne tritt als verknorpelter, dreistrahiger Stern gegen einen bläulichvioletten Hintergrund zutage.

Oberschenkelknochen. Der erheblich verunstaltete Schenkelknochen 6,5 cm lang. Schenkelknochenhals kurz und dick, bildet eine fast gerade Fortsetzung der Diaphyse.

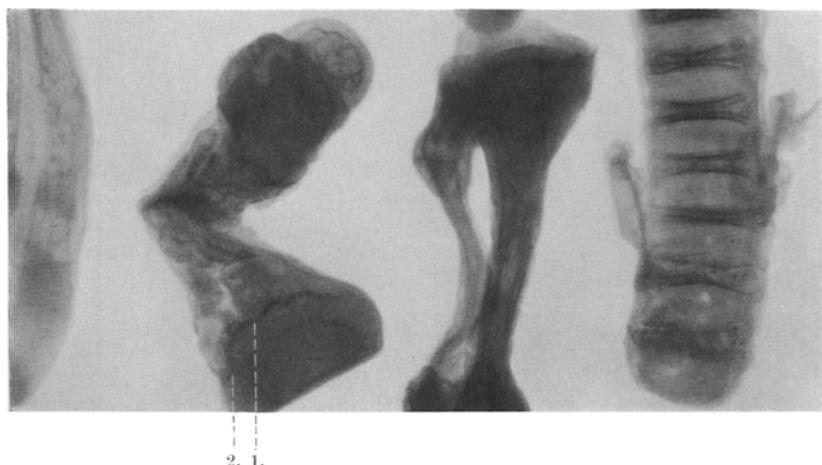


Abb. 3. Zwei Rippen mit Frakturen. Der Schenkelknochen, die Unterschenkelknochen und die Wirbelkörper zeigen Verkalkungszonen, die sich gegen das Knochenmark abnorm scharf markieren. 1. Die Orte, wo Abb. 6 in der Verkalkungslinie genommen ist. 2. Die Orte der Abb. 7.

Die nur mit Mühe von den Weichteilen abtrennbare besteht hauptsächlich aus dunkelbraunem, breiigem, von einer bindegewebigen Hülle umgebenem Mark. Im Mark ältere, als dunkelrote Herde in Erscheinung tretende Blutungen. Mitten auf der Diaphyse auswärts rückwärts ein Knickbruch. Hier das Knochengewebe schwammig, ganz fest und so hart, daß es sich nicht mit einem Messer zerschneiden läßt. Der Verknöcherungskern in der oberen Epiphyse besteht zum größten Teil aus bräunlichem Mark mit porösem Knochengewebe. Der oberste Fugenknorpel fast ganz verschwunden und nur in der Peripherie sind noch Überreste davon vorhanden, so daß der Epiphysenkern mit dem Diaphysenmark vereint ist. Zwischen den Überresten Nekroseherde. Wucherungszone des unteren Fugenknorpels sehr breit, 6 mm lang, erscheint als blaugraue gelatinöse, nach der Diaphyse zu mit einem weißen Streifen abgeschlossene Zone. Dieser Streifen gibt auf dem Röntgenbild einen starken Schatten (vgl. Abb. 3). Begrenzung nach dem Mark zu zackig. Am weitesten peripher reicht das Knochenmark so hoch empor, daß es die Knorpelwucherungszone becherartig umgibt.

Schienbein. Bogenförmig gekrümmmt, und zwar mit der Konvexität nach vorne. Fester als der Oberschenkelknochen und in der Mitte der Diaphyse eine glatte und

gerade verlaufende Rinde. Knochenkern in der oberen Diaphyse reichlich erbsengroß und fettmarkhaltig. Den Knochenkernen am nächsten der Knorpel blaugrau, nach den Rändern zu weißlich. Verknöcherungszone im oberen Fugenknorpel schmal, gleichmäßig verlaufend, gibt kräftigen Röntgenschatten. Diaphysenmark größtenteils in der Nähe der Verknöcherungszone mächtige Blutungen aufweisendes Fettmark. Mitten in der Diaphyse eine knapp erbsengroße frische, den größten Teil des Marks einnehmende Blutung. Knochenkern der unteren Epiphyse oval, reichlich erbsengroß, besteht hauptsächlich aus Fettgewebe ohne festere Bestandteile. Verknöcherungszone des unteren Fugenknorpels etwa 2 mm breit, verläuft etwas unregelmäßiger als die obere und endigt in einem weißen Streifen. An der Stelle in der Diaphyse, wo sich die Blutung befindet, keine Fraktur.

Fibula. Knochen bogenförmig gekrümmmt, und zwar mit der Konvexität nach dem Schienbein zu, weich und biegsam, überall mit einem Messer durchschneidbar. Äußere Beinhaut ohne eigentliche Rinde und an der Innenseite Fettmark.

Mikroskopische Untersuchung.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurde ein Stück der Schädeldecke ausgeschnitten und darin makroskopisch sowohl unverändertes Knochengewebe (aus dem peripheren Teil des Os parietalis) als auch verändertes (aus dem Os occipitalis) angetroffen (s. den Defekt auf der Schädelphotographie). Es wurden ferner ein Wirbelkörper in der Brustwirbelsäule, eine der Rippen mit kugelförmigem Auswuchs, der obere und der untere Teil des Femurs sowie der obere und der untere Teil des Schienbeins untersucht. Diese Stücke wurden mit 5% Trichloressigsäure gering entkalkt, in Paraffin gebettet, in längere und kürzere Reihenschnitte zerlegt und sodann mit Hämatoxylin-Eosin, Hansens Kollagenfarbe und Schmorls Thioninfarbe gefärbt.

a) Schnitt eines makroskopisch unveränderten Knochens in der Schädeldecke (Abb. 4). (Die Abbildungen sind im Hist. Institut Stockholm, hergestellt.)

Das Knochengewebe zeigt eine innere und eine äußere Schicht Grundlamellen und um die Gefäße *Haverssche* Lamellen. Zwischen den Grundlamellen und den *Haversschen* Lamellen embryonales grobfaseriges Knochengewebe mit unregelmäßigen Knochenkörperchen und kalk- und kollagenarmem Exoplasma. Den in diesen grobfaserigen Knochen enthaltenen Gefäßen fehlen die *Haversschen* Lamellen. Im Markraum spärliches gefäßreiches Lymphmark mit roten Blutzellen. Hier und da die Kontinuität des Knochens unterbrochen durch die in der Querrichtung des Knochens verlaufenden faserigen Herde. In den Kollagenbündeln in diesem Bindegewebe die zirkuläre bzw. gerade Struktur der verschiedenen Lamellensysteme deutlich erkennbar, daß die Enden der Knochenlamellen verbunden sind.

b) Schnitt aus dem veränderten Knochengewebe in der Schädeldecke (Os occipitale) (Abb. 5).

Die auf dem vorigen Bilde aus *Haversschen* Lamellen aufgebauten Bezirke bestehen hier lediglich aus Bindegewebe. Die *Haversschen* Kanäle erscheinen nunmehr als weite Hohlräume. Stellenweise die Scheidenwände zum Teil verschwunden; dadurch werden die Hohlräume zu unregelmäßigen Höhlungen, wo die alten Knochen scheidewände noch als Vorsprünge sichtbar. Zwei einander gegenüber befindliche Vorsprünge oft durch kollagene Bindegewebszüge verbunden, und auf die Weise tritt zutage, wie diese Hohlräume aus den *Haversschen* Kanälen entstehen. Das Knochengewebe weist auch noch andere Zeichen der von früheren Verfassern (*Häggqvist, Westin, Bergstrand u. a.*), beschriebenen sog. Osteolyse auf, wobei das Knochengewebe durch die Resorption der Kalksalze und der Kollagenablagerungen

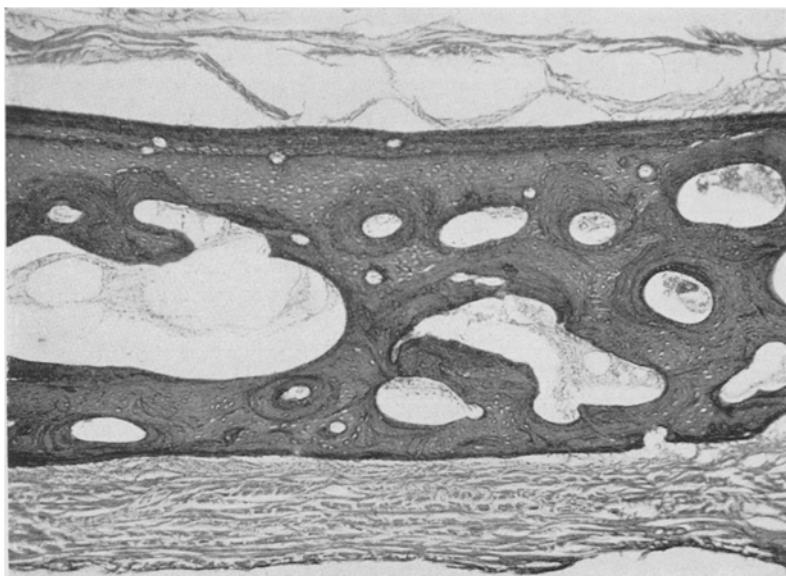


Abb. 4. Schnitt aus dem peripheren Teil des Os parietalis (vgl. Abb. 2, S. 781, Vergr. 70×). Knochen mit *Grund-* und *Haversschen* Lamellen und zwischen diesen embryonales Knochengewebe ohne Lamellen. Färbung: *Hansens Trioxihämatinfärbung*.

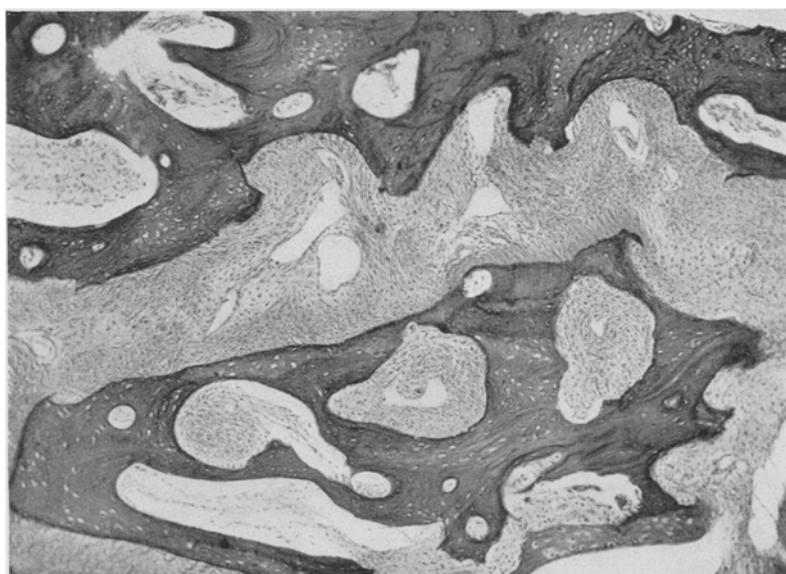


Abb. 5. Schnitt aus dem Hinterhauptknochen (vgl. Abb. 2, S. 781, Vergr. 70×). Osteolys von dem lamellären Knochengewebe mit fibröser Umwandlung und Wucherung. Bei der Demaskierung auch knorpelähnliches Gewebe und vereinzelt sog. Osteoclasten. Färbung: *Hansens Trioxihämatinfärbung*.

in ein faseriges Bindegewebe umgewandelt wird. Diese Resorptionsbilder überaus verschieden. Die Knochenkörperchen üblich von einem weißen „Hof“ umgeben. Mitunter geht die Demaskierung so weit, daß das kollagenhaltige Exoplasma die Endoplasmagebiete wie eine Kapsel umgibt, wodurch Bilder entstehen, die von Knorpel schwer zu unterscheiden sind. Die Resorption während der Bildung sog. Osteoklasten ungemein spärlich, und im ganzen Schnitt nur vereinzelte Osteoklasten zu sehen. Zuweilen laufen mächtige Kollagenbündel vom Knochenbalken aus; in Verbindung mit der Demaskierung zeigen die Endoplasmagebiete eine deutliche Neigung sich zu teilen, und im Resorptionsgebiete hier und da zwei Kerne in ein und derselben Kapsel. Wenn die Kollagenbündel parallellaufen, gruppieren die Endoplasmagebiete sich der Reihe nach zwischen denselben. Hier stößt man auch denn oft auf eine Wucherung, und dadurch entstehen an Knorpelwucherungen erinnernde Gebilde. Weiter von dem Knochenbalken entfernt die Kerne mehr spindelförmig gestreckt, die Endoplasmagebiete verschwinden und das Gewebe besteht lediglich aus groben Fasern. In Verbindung mit der Resorption gewahrt man im Knochenbalken, wie das vorher in Exoplasma umgewandelte Endoplasmagebiet demaskiert wird.

c) *Oberschenkel*. Die untere Epiphyse. Epiphysenknorpel umgeben von einem faserigen Perichondrium, das durch Hyalinisierung der Bündel ununterbrochen in Knorpelgewebe übergeht. Grenze nicht gerade, sondern bogenförmig, und in dem fertiggebildeten Knorpel gewahrt man stellenweise Falten von faserigem Gewebe, wo die Substanz fehlt, und die Grundsubstanz gelatinös mit sternförmigen Endoplasmagebieten. Perichondrium ohne erhöhten Kernreichtum. Die dem Perichondrium am nächsten befindlichen Chondrocyten klein, liegen dünn im Exoplasma. Nach innen zu größer, nehmen gestreckte Spindelform an und liegen hier und da zu zweien und dreien nebeneinander in ein und derselben Kapsel. In der Nähe der Knochenkerne der Epiphyse rundet die Form sich mehr ab, Wucherung nimmt zu. Kerne liegen nunmehr parallel und durch die Teilung entsteht eine unregelmäßige Reihenanordnung. Dem Mark zunächst blasenförmige Degeneration des Knorpels mit Verkalkung des Exoplasmas. Dies verkalkte Gebiet schiebt sich wie Zungen in das Knochenmark hinein. Dieses besteht aus Lymphmark mit älteren Blutungen in Form von zusammengeballten veränderten Erythrocyten. Übrigens ist das Mark reich an intra- und extravassalen roten Blutkörperchen. Im Mark vereinzelte Knochenbalken. Nur an ihren Rändern Osteoblasten mit dünner kollagenreicher Zone. Sonst besteht der Balken aus Knorpel mit Chondrocyten.

Der untere Fugenknorpel. Die Grenze zwischen dem ruhenden und dem wuchernden Knorpel unscharf und ein und dieselbe Kapsel enthält oft 2 oder 3 Kerne. Die eigentliche Wucherung ohne typische Reihenanordnung, sondern regellose Wucherung der Chondrocyten in Form sog. Chondrinbälle. Hier und da doch Reihen, die aber häufig eine radiäre Stellung zu den erweiterten Gefäßen einnehmen, wodurch eine gewisse Unregelmäßigkeit entsteht. Weiter abwärts die Reihenanordnung regelmäßiger, die Reihen aber aus zahlreichen kurzen, nebeneinanderliegenden Chondrinbällen gebildet, worin die Chondrocyten seltener den für die Wucherungszone charakteristischen gestreckt spindelförmigen Typus aufweisen. Dafür sind sie mehr unregelmäßig rund und weisen Vakuolenbildung sowie andere Zeichen von Degeneration auf. Auf die Weise die Grenze zwischen der Wucherungszone und der Zone für die blasenartige Knorpeldegeneration unscharf. *Die makroskopisch wahrnehmbare Vergrößerung der Verknöcherungszone des Fugenknorpels hauptsächlich bedingt von blasenartig degeneriertem Knorpel*, wo das Endoplasma die typische Protoplasmaschrumpfung und die Kernlösung aufweist. In Verbindung damit diaphysenwärts eine Verkalkung des Knorpellexoplasmas, das in denselben Maße zunimmt wie die Vitalität des Knorpelgewebes abnimmt. So verkalkt nicht nur das Exoplasma, sondern auch einige der degenerierten Chondrocyten, eigentliche Richtungssäulen fehlen. Verknöcherungszone endet dafür mit einer Zone

breiter, unregelmäßiger, eine bogenförmig verlaufende Zone bildender Kalkansammlungen (s. das Röntgenbild, wo diese Zone den kräftigen, bogenförmigen epiphysären Schatten bildet). Die Kalkansammlungen in der Regel nicht kompakt,

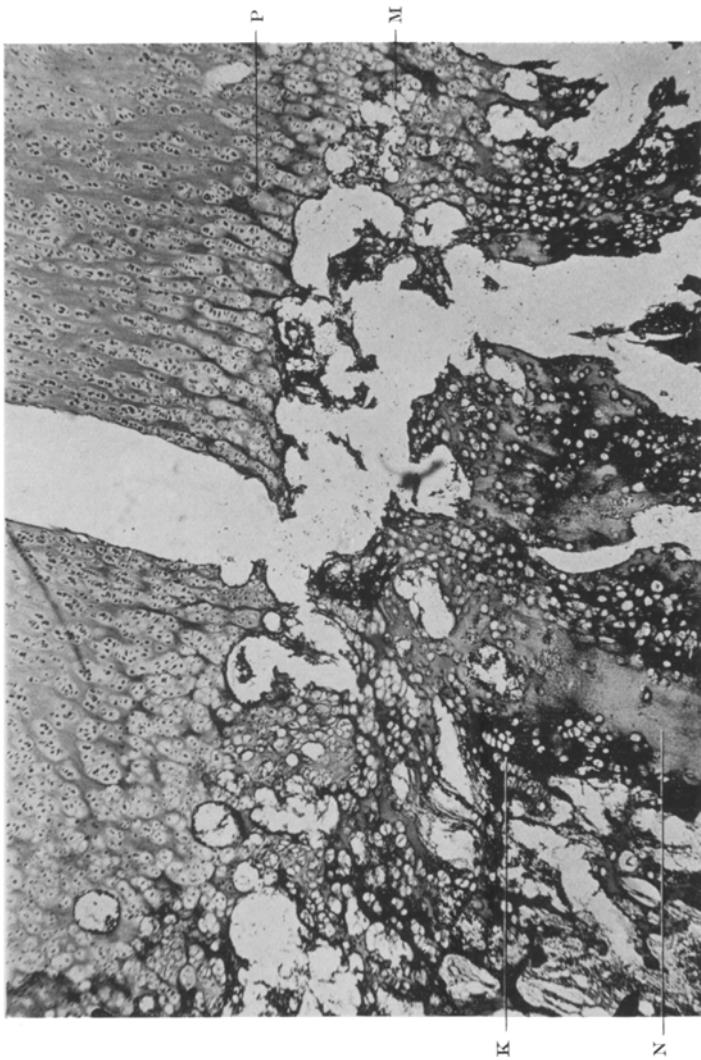


Abb. 6. P Physiologische Degeneration im wachsenden Knorpel. M Primäre Markräume ohne Capillare und Osteoblasten. K Kalkschalen mit Löchern nach den verschwundenen Chondrocyten. N Homogene Nekrose, das Endo- und Exoplasma im Knorpel umfassend.

sondern infolge der verschwundenen Endoplasmagebiete mit Hohlräumen durchsetzt. An anderen Stellen haben diese Hohlräume sich mehr oder weniger unvollständig zusammengefügt. In den axialen Gegenden, wo die geschilderten Veränderungen am ausgeprägtesten sind, gehen diese degenerativen Veränderungen mitunter so weit, daß eine vollständige Nekrose zustandekommt und hyalinisierte Nekrosenmassen entstehen (Abb. 6).

Der Markraum. Die primären Markräume sehr gefäßarm und nur in den Randteilen, d. h. dem Periost am nächsten, im Anschluß an die Eröffnung der Knorpelkapseln mit Capillaren mit roten Blutkörperchen und Osteoblasten gefüllt. Markräume in den tieferen Teilen bestehen lediglich aus einem netzartigen, faserigen Gewebe mit wenigen roten Blutkörperchen sowie einzelnen spindelförmigen, schmalen Endoplasmagebieten. Weiter diaphysenwärts atypischere Osteoblasten, die längs der Innenseite der Kapseln und der Peripherie der Kalkansammlungen kollagenhaltiges Gewebe ablagern. Durch diese Ablagerungen die Kalkansammlungen in eine dünne Zone solch neugebildeten Gewebes eingeschlossen. Das weitere Schicksal der Kalkansammlungen weiter abwärts nach der Diaphyse zu ablesbar, wo die Vakuolisierung der im Zentrum des Knochenbalkens befindlichen Kalkansammlung gleichzeitig damit erfolgt, daß die Überreste von Kernen hervortreten.

Die Diaphyse. Während die endostale Knochenablagerung um die Richtungssäulen unter physiologischen Verhältnissen andauert und die Knochenbalken sich allmählich zusammenfügen und eine plexiforme Struktur erlangen, geschieht das hier nicht. Man beobachtet, wie ein Knochenbalken, der eine Kalkansammlung einschließt, an einer Seite mit hohen Osteoblasten bekleidet sein kann, die in voller Funktion Hartgewebe ablagern, während dicht daneben Resorptionsbilder mit Degeneration der Endoplasmagebiete liegen. Diese Degeneration geht mitunter so schnell vor sich, daß gleichzeitig mit den Resorptionsbildern Nekrose in den neugebildeten Knochengeweben angetroffen wird. Die Knochenbalken im allgemeinen in lockerem, oft embryonalem Bindegewebe mit sternförmigen Endoplasmabezirken in heller, gelatinöser Grundsubstanz gelagert. Die Knochenbalken, ebenso wie in der Schädeldecke, in faseriges Gewebe umgewandelt, und man kann die allmähliche Resorption des Knochenbalkens mit Demaskierung deutlich verfolgen. Zuerst bildet sich faseriges, kollagenhaltiges Bindegewebe, dessen Bündel die ursprüngliche Spongiosastruktur aufweisen. Mit dem Verschwinden des Kollagens wird dies Bindegewebe immer lockerer, die Endoplasmabezirke werden sternförmig und die Grundsubstanz nimmt allmählich den Charakter embryonalen Bindegewebes an. Alle Übergänge zwischen einem Knochenbalken und dem sog. Geléemark vorhanden. Herde derartigen Gewebes nicht nur außerhalb eines kompakten Knochenbalkens, sondern hier und da auch im Inneren eines solchen.

Einwandfreie Osteoblasten fehlen, sie sind in der Regel verunstaltet, mit unregelmäßigen Ausläufern.

Die periostale Knochenbildung weist grundsätzlich die nämlichen Störungen auf wie die endochondrale, obwohl die Auflösung hier oft bei der Bildung sog. Osteoklasten erfolgt. Ganz oben bei der Epiphyse besteht das Periost aus einer breiten Schicht faserigen, kernarmen, kollagenhaltigen Bindegewebes und innerhalb desselben aus einer Schicht lockeren kernhaltigen Gewebes. Im Periost der Verknöcherungszone außer den kleinen Knochenbrücken der peripheren Chondrocytenreihen keine Knochenbalken. Weiter abwärts die lockere innere Bindegewebsschicht breiter und hier und da vereinzelte periostale Knochenbalken. Noch weiter nach unten erfolgt eine Auflösung dieser Balken, die infolgedessen in Bindegewebe eingebettet werden. Diese aus verhältnismäßig gutem Knochengebe bestehenden Knochenbalken bilden diaphysenwärts eine zusammenhängende Schicht, die hier und da von mächtigen Hartgewebsbildungen von geringer Güte, d. h. von Callusbildungen, unterbrochen ist. Diese Callusbildungen oft von knorpelartigem Charakter, mit Endoplasmamaschicht ohne Ausläufer und von Kapseln umgeben. Im Anschluß an die Aufsaugung dieser Herde bisweilen für das Knochengebe typische Osteoklasten sichtbar. Bei diesen Herden eine Unterbrechung im Zusammenhang der äußeren Periotschicht nicht erkennbar. Dagegen die Schicht oft fächerartig aufgefaserst und die verschiedenen Knochenbalken bilden häufig eine direkte Fortsetzung der Fasern dieser inneren Schicht.

An einem Übersichtspräparat kann man beobachten, wie die Knochenbalken des Periosts und des Marks mit dem umgebenden fibrösen Gewebe einen Komplex bilden, der die physiologische Knochenstruktur in vergrößertem Maßstabe aufweist. Das Mark zwischen den faserigen Herden, Lymphmark mit mächtigen frischeren wie älteren Blutungen (Abb. 7).

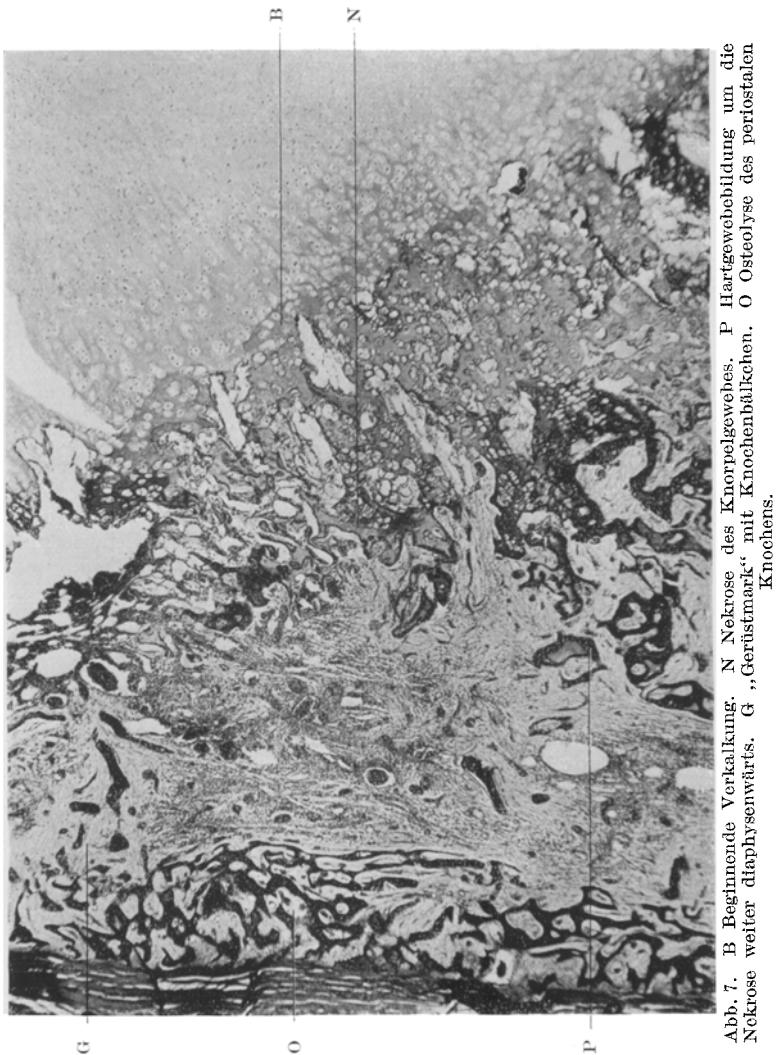


Abb. 7. B Beginnende Verkalkung. N Nekrose des Knorpelgewebes. P Hartgewebebildung um die Nekrose weiter diaphysenwärts. G „Gerüstmark“ mit Knochenhäufchen. O Osteolyse des periostalen Knochens.

Der obere Teil des Oberschenkels. Epiphysenknorpel mit großen, von fibrösem Gewebe mit spindelförmigen Endoplasmagebieten umgebenen Gefäßen durchsetzt. Hier und da, im Anschluß an diese Gefäße Chondrocytenwucherung mit Andeutung von Reihenbildung am weitesten peripher von dem Gefäß. Der Epiphysenkern wie in der unteren Diaphyse, die Knochenbalken aber zahlreicher, von besserer

Beschaffenheit; hier und da Anastomosen. Fugenknorpel fehlt zum größten Teil, der Überrest mit Anastomosen zwischen den diaphysären Knochenmarksgefäßen durchsetzt. An der Stelle des Fugenknorpels Knochenbalken in „Geléemark“. In dem übriggebliebenen Teile des Fugenknorpels sieht man peripheriawärts die Scheidung zwischen den Wucherungszenen der Epiphyse und der Diaphyse. Am weitesten peripher indessen keine diaphysäre Wucherungszone, sondern das Periost buchtet sich nach der Tiefe zu ein und seine periostalen Knochenbalken bilden gleichsam eine Wölbung, auf der die Epiphyse ruht. Die periostalen Knochenbalken gehen ohne scharfe Grenze in die Verkalkungszone des übriggebliebenen Fugenknorpels über. Die darin befindlichen Osteoblasten oft gut entwickelt und die Markräume mit Capillaren angefüllt. Weiter abwärts nach der Diaphyse zu gut ausgebildete ohne eigentliche Rinde.

d) *Schienbein*. Unterer Teil. Epiphyse und die Verknöcherungszone wie in der unteren Femurdiaphyse. Lymphmark reich an Fettzellen. Kerne in dem ruhenden Epiphysenknorpel nicht spindelförmig, sondern die Chondrocyten mehr rundlich. Wucherungszone zeigt außerdem eine typischere Reihenanordnung mit querstellten gestreckten Kernen in Reihen, und zwar sind die Reihen länger als in der Femurepiphyse. Unterhalb der Verknöcherungslinie die periostale Cambiumschicht besonders zellreich, mit Resorptionsbildern, wo noch fibröse Knochenbalkenreste zu sehen sind.

Oberer Teil. Im großen ganzen ähnlicher Befund. Im Epiphysenknorpel doch spindelförmige Kerne. Rinde verhältnismäßig gut entwickelt, reicht bis an die Wucherungszone. Peripher gehen periostale Knochenbalken in die Verkalkungszone des Fugenknorpels über. Diese Zone breiter und viel kalkhaltiger als in der unteren Epiphyse.

e) *Die Rippe*. Perichondrium und Knorpel o. B. Wucherungszone und Zone für die blasenförmige Degeneration ebenso wie in der unteren Tibiadiaphyse. Verkalkungszone mit den Nekroseherden sehr klein. Knochenbalken, „Faser- und Geléemark“, wie vorstehend geschildert. Im Mark mächtige Blutungen. Unmittelbar unterhalb der Verknöcherungszone, wo das Periost sich nach dem Mark zu vorbaucht, eine Infektion. Die Keimschicht setzt sich in die Tiefe fort und endigt in einer querlaufenden, in Resorption begriffenen, innen nekrotischen Knochenbrücke. Im Anschluß an die Infektion ein knorpelartiges, ebenfalls Nekrosen enthaltendes Callusgewebe. Rinde ganz nahe der Wucherungszone gut entwickelt. Zellreiche Cambiumschicht mit Resorptionsbildern und vereinzelten Osteoklasten. Der kugelförmige Vorsprung röhrt von einer Fraktur mit den ganzen Rippenquerschnitt umfassendem Callusgewebe. Außer Knochenbalken in „Geléemark“ periostale, knorpelartige Callusbildungen, hier und da mit Nekrose. Kein Lymphmark im Callusgewebe.

f) *Wirbelkörper aus der Lendenwirbelsäule*. Zu äußerst ein regelmäßiges, ununterbrochen in eine dünne Schicht ruhenden Knorpels übergehendes Perichondrium, wo in ein und derselben Kapsel oft zwei Kerne angetroffen werden. Nach der Tiefe zu vermehrte Wucherung und nach dem Mark zu Reihenbildung wie in den Epiphysenkernen. Verbreiterung der Zone für die blasenartige Knorpeldegeneration wie auch eine abnorm breite und dichte Verkalkungszone. Hauptmasse des Wirbelkörpers besteht aus Lymphmark mit nicht zusammenfließenden, dünnen Knochenbrücken sowie hier und da Überreste von Knorpelgewebe. In der Tiefe hohe Osteoblasten und regelmäßig andeutungsweise Anastomosierung der Knochenbalken. Weiter peripher Knochenbalken umgeben von faserigem Gewebe, mit unregelmäßigen, oft spindelförmigen Osteoblasten. Nirgends Osteoklasten. Im Lymphmark frischere und ältere Blutungen.

g) *Zwischenwirbelscheibe aus der Lendenwirbelsäule*. In der äußersten Peripheri typisch faseriger Knorpel mit kleinem gestreckten Endoplasmagebiet. Nach der Mitte zu gelatinöse Veränderung der Grundsubstanz. Hier und da Überreste von

festerem, durch Bündel miteinander verbundenem Knorpelgewebe. Diese bilden ein großmaschiges Netz, wo die festeren Herde in den Ecken der Maschen liegen. Die Faszikel fasern auf und die dünnen Fasern verlieren sich in der gelatinösen Grundsubstanz in den Maschen des Netzes. In der Grenzschicht zwischen den festen und dem gelatinös veränderten Gewebe oft Anhäufungen von unregelmäßigen Endoplasmagebieten.

Erörterung.

Der vorliegende, mehr als $2\frac{1}{2}$ Jahre im Krankenhouse behandelte Fall von Osteogenesis imperfecta erreichte das für diese Krankheit verhältnismäßig hohe Alter von 3 Jahren. v. Recklinghausens 3 Merkmale für Osteogenesis imperfecta sind doch vorhanden. Die angetroffenen Veränderungen lassen sich folgendermaßen in 7 Punkte zusammenfassen.

1. Fehlen physiologischen Osteoblastens und anstatt dessen sämtliche Übergangsformen bis zu fibroblast- und chondroblastähnlichen Endoplasmagebieten. Im Anschluß an die Verkalkungszone kein Osteoblastem. Erst weiter diaphysenwärts ein solches mangelhaft funktionierendes Osteoblastem.

2. Osteolyse der Knochen der Schädeldecke, die in erster Linie den endgültigen Knochen betrifft und an der Stelle beginnt, wo die Verknöcherungspunkte erst auftreten.

3. In den Röhrenknochen keine zusammenhängende Spongiosastruktur, sondern nur Reste von losen Knochenbalken sowie abnorm wenig oder keine Rinde. Diese am besten in der Diaphysenmitte. In allem Knochengewebe lebhafte Resorption unter Bildung sog. Faser- oder Geléemarks. Spärliche Osteoklasten.

4. Zahlreiche ältere und jüngere Brüche mit Callusbildung. Darin knorpelartiges Gewebe, oft in Nekrose oder Aufsaugung begriffen, wodurch an einzelnen Stellen Osteoklasten entstehen.

5. Störungen in den Verknöcherungszonen. Osteoblastveränderungen: vgl. 1. Knorpelveränderungen: Wucherung in dem ruhenden Knorpel. Verbreiterung der Zone für die blasenartige Entartung. Ungewöhnlich geringe Resorption des Knorpelexoplasmas in der Verkalkungszone. In ihrem diaphysären Teile nekrotische Kalkmassen. Der Fugenknorpel in der oberen Femurdiaphyse größtenteils verschwunden.

6. Veränderungen in den älteren Teilen des endgültig gebildeten Knorpels in Form von Asbestgeneration und gelatinöser Veränderung; Nekrose im Bindegewebe.

7. Frischere und ältere Blutungen im Knochenmark.

1—4. In früher beschriebenen Fällen von Osteogenesis imperfecta kommen die in den vier ersten Punkten genannten Veränderungen regelmäßig vor. Man hat diesen Erscheinungen früher auf Grundlage der alten Auffassung von der Entstehung der Skeletgewebe eine andere Deutung gegeben, auf die ich hier nicht eingehe. Ferner hat man auf Grund der spärlich vorhandenen Osteoklasten bezweifelt, daß eine Zunahme des

Knochenabbaus wirklich erfolgt. Nur mit Hilfe der *Hansen-Häggqvistschen Syncytiallehre* lassen die geschilderten Erscheinungen sich auf natürliche Weise erklären, nämlich durch die frühzeitig erfolgende Entdifferenzierung der Osteoblasten und die damit einhergehende Demaskierung, wodurch die Knochenbalken in sog. Faser- oder Geléemark mit verschwindend geringer Festigkeit des Knochens umgewandelt werden. Von geschichtlichem Interesse ist, was *Scheib* im Jahre 1900 über seinen Fall von Osteogenesis imperfecta schreibt: „*Die Osteoblasten zeigen in unserem Falle, wenn sie überhaupt vorhanden sind, reine Spindelform, offenbar ein weiter fortgeschrittenes Stadium der Inaktivität* ¹. Wir treffen die kleinen glattrandigen Knochenbalken, welche je zu einem gleich breiten bindegewebigen Faserzug werden und sich alsdann in das faserlose gelatinöse Mark verlieren

¹.“

In früheren Arbeiten wird allgemein die Anschauung vertreten, es handle sich bei den infolge von Brüchen entstandenen knorpelartigen Callusgeweben tatsächlich um Knorpel. Morphologisch ist dies Gewebe nicht von Knorpel zu unterscheiden, da bei seiner Resorption aber Osteoklasten angetroffen werden, möchte ich eher glauben, diese Knorpelherde seien ein Produkt undifferenzierter Osteoblasten und somit grundsätzlich von gleichem Ursprung wie der Pulpaknochen des Zahnes bei Skorbut, der von entdifferenzierten Odontoblasten gebildet wird.

5. In bezug auf die Veränderungen in den Verknöcherungszonen weichen die Angaben der Forscher in den verschiedenen Fällen sehr wesentlich voneinander ab. Gewöhnlich werden diese Zonen als normal geschildert. *Hildebrandt* hat eine Beschreibung geliefert, die mit den Veränderungen in dem vorliegenden Falle trefflich in Einklang steht. Nach anderen Verfassern, wie z. B. *Frangenheim*, *Bauer*, ist die Wucherungszone schmäler als normal. Diese verschiedenen Angaben beruhen meines Erachtens lediglich darauf, daß die Veränderungen bei ein und derselben Verknöcherungszone 1. auf dem Grade und Dauer der Krankheit sowie 2. auf dem Alter des Patienten und ferner darauf beruhen, daß die verschiedenen Verknöcherungszonen von den schädlichen Faktoren verschiedenartig betroffen werden. Ehe ich auf diese Fragen eingehe, mögen einige Bemerkungen über die physiologische Verknöcherungszone am Platze sein.

Prochaska schreibt im Jahre 1810: „*Die Verknöcherung geschieht nicht durch eine Verhärtung oder Verwandlung des Knorpels, sondern der Knochen wird von dem in seinem Schoße entstandenen und genährten Knorpel verdrängt und vernichtet.*“ Von grundlegender Bedeutung ist, daß *Langer* im Jahre 1876 die sog. Knorpelmarkkanäle nachwies, und spätere Forscher, vor allem *M. B. Schmidt* und *Schmorl*, haben durch das Studium des Verhaltens dieser Kanäle in pathologisch veränderten Verknöcherungszonen zahlreiche, bis dahin unaufgeklärte Erscheinungen zu deuten vermocht. Man hat diese Kanäle besonders in den langen Röhrenknochen und in den Rippen untersucht. Diese Knochen erhalten ihre Ernährung von kreisförmigen Gefäßen, die in Etagen übereinander verlaufen. Von diesen

¹ Hervorgehoben vom Verfasser.

ringförmigen Etagen gehen nach der Tiefe des Knorpels zu, und zwar im rechten Winkel zur Etage, gefäßführende Kanäle, die weder anastomosieren noch sich begegnen. Sie traten frühestens in unmittelbarer Nähe der Diaphysenmitte auf. Durch diese Kanäle teilt die Knorpelanlage sich in verschiedene Segmente. Man trifft eine solche Etage regelmäßig auf der Grenze zwischen dem ruhenden und dem wuchernden Knorpel an und *M. B. Schmidt* leitet daraus den Rückschluß ab, „daß jedesmal eine zwischen zwei Gefäßetagen liegende Knorpelzone in die Wucherungsschicht umgewandelt wird“. Dies zwischen dem ruhenden und dem wuchernden Knorpel befindliche Kanalsystem wird im folgenden der Kürze halber mit dem Worte „Grenzkanäle“ bezeichnet. Von den Gefäßen in diesen Grenzkanälen aus gehen durch den wuchernden Knorpel, mehr oder weniger winkelrecht zur Verknöcherungslinie, Anastomosen nach den Knochenmarksgefäßen. Auf die Weise gehen nach der Einschmelzung des Knorpels die Gefäße der Knorpelmarkskanäle mit Anastomosen nach den Knochenmarksgefäßen. Nach *Langers* Ansicht sind diese Anastomosen für die reihenartige Struktur der Wucherungszone verantwortlich, und das dürfte stimmen.

Langer gibt ferner an, die Knorpelwucherung komme auf Grund der durch die Knorpelmarkskanäle erfolgenden erhöhten Ernährung zustande. Dies dürfte indessen fraglicher sein, da die beiden physiologischen Erscheinungen, die Bildung der Knorpelmarkskanäle und die Knorpelwucherung alsdann nicht voneinander abzuhängen scheinen. Daß die Wucherung nicht durch die Knorpelmarkskanäle bewirkt wird, geht unter anderem daraus hervor, daß bei Chondrodystrophie, wo diese Knorpelmarkskanäle gut entwickelt und anscheinend vermehrt sind, keine oder nur geringe Wucherung des Knorpels zustandekommt. Ich bin auf Grund der Untersuchung der physiologischen Verknöcherungszonen und deren Vergleichung mit pathologisch veränderten zu der folgenden Anschaauung gelangt, die darauf ruht, daß das Osteoblastem der Verknöcherungszonen von demselben Ursprungsgewebe wie die Capillaren der Knochenmarksgefäße stammen wie *Häggqvist* gezeigt.

Die Knorpelmarkskanäle treten an den nach keimesgeschichtlichen Gesetzen vorherbestimmten Stellen auf, wohingegen die Knorpelwucherung eine Phase in der Entstehung des Knorpelgewebes darstellt. In derselben können wir 4 verschiedene Phasen unterscheiden.

1. *Chondroblast des Perichondriums,*
2. *Chondrocyt des ruhenden Knorpels,*
3. *Chondrocyt der Wucherungszone,*
4. *Chondrocyt des blasenförmigen Knorpels mit verkalktem Exoplasma.*

Diese 4 Phasen entsprechen 4 verschiedenen Zeiträumen im Leben des Knorpelendoplasmas, dessen letzte Phase (d. h. die ältesten Chondrocyten) ist die physiologische Differenzierung der Chondrocyten mit so erheblicher Abnahme ihrer physiologischen Betätigung, daß eine Verkalkung, d. h. eine amorphe Ausfällung von Kalksalzen ohne Verbindung mit Körpereiweiß in dem Exoplasma erfolgt. Das Wachstum der jungen Knorpelanlage geht vom Perichondrium und Knorpelmark aus, so daß die im Inneren der Diaphysenmitte gelegenen Chondrocyten stets am älteren sind. Zu einer gewissen Zeit im Leben des Individuum gelangen diese zentralen Chondrocyten in ihre 4. Phase, wonach das Exoplasma zu verkalken beginnt. *Auf die Weise entstehen die sog. Verkalkungspunkte.*

Zu gleicher Zeit erreichen die älteren Gefäße des Perichondriums wie auch die Gefäße in den älteren Knorpelmarkskanälen ein Stadium der Ausdifferenzierung, welches die Bildung eines Osteoblastems gestattet. Die Gefäße in den jüngeren Teilen der Knorpelanlage, d. h. die den Enden der Knorpelanlage am nächsten gelegenen Gefäße, haben ein solches Ausdifferenzierungsstadium noch nicht erreicht. Während der weiteren Entwicklung erlangen auch diese Gefäße allmählich die Fähigkeit, ein Osteoblastem zu bilden und sämtlichen Knochenmarksgefäße senden

stets von derselben Höhe von der Diaphysemitte die jüngsten osteoblastembildenden Capillaren aus. Die Stelle, wo den Gefäßen diese Fähigkeit jüngst bekommen, befindet sich somit in demselben winkelrecht zur Längsachse stehender Plan. Auf die Weise kommt die sog. Verknöcherungsgrenze zustande, die sich auf

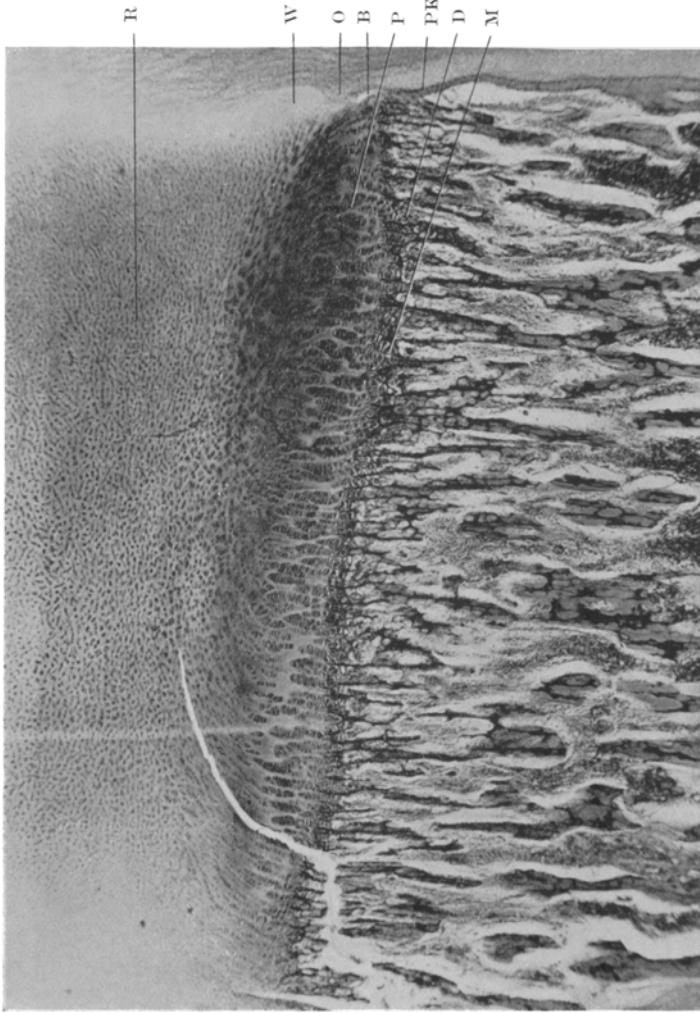


Abb. 8. PK Periostaler Knochen, B Knorpelmarkskanal (Grenzkanal), O Neugebildetes periostales Osteoblasten. W „Verknöcherungsgeschwulst“, bestehend aus neugebildetem undifferenziertem Chondroblasten. Erste Phase der Chondroblastenhistogenese. R Choropel im „ruhenden“ Knorpel (zweite Phase). P Chondrocyten im wuchernden Knorpel (dritte Phase). D Chondrocyten mit physiologischer Degeneration und Verkalkung (vierte Phase). M Primäre Markräume mit osteoblastembildenden Capillaren. Obs. Die verschiedenen Richtungen der Chondrocytenreihen in der Wucherungszone sowie der kuppelförmigen epiphysären Begrenzung dieser Zone.

einem Längsschnitt als gerade quere Linie darstellt. Die Abgrenzung der Knorpelwucherungszone gegen den ruhenden Knorpel wird aber keine gerade, sondern eine bogenförmige Linie, und dadurch erhält sie nach dem ruhenden Knorpel zu die Form einer Kuppel (vgl. Abb. 8). Die den Grenzkanälen am nächsten gelegenen Chondrocytenreihen folgen den primären Kanälen und nehmen deshalb einen bogenförmigeren Verlauf als die gerade verlaufenden mittleren Reihen, die den in der

Längsrichtung verlaufenden Anastomosen folgen. (Diese sind die für Erklärung gewisser rachitischer Erscheinungen in den Verknöcherungszonen von Interesse.) An dem Platz der Grenzkanäle entsteht die sog. Verknöcherungsrinne, die epiphysenwärts die periostale Knochenbildung abgrenzt. Der Verknöcherungswulst wird aus neugebildetem Knorpel gebildet, weil die periostalen Gefäße oberhalb der Grenzkanäle die osteoblastembildende Fähigkeit noch nicht erlangt haben. In der Verknöcherungsgrenze erfolgt durch die Capillaren eine Aufsaugung der amorphen Kalksalze im Knorpelexoplasma und zu gleicher Zeit bewirken die neu entstandenen Osteoblasten längs der sog. Richtungssäulen eine Kollagenablagerung und Kalkbindung, d. h. die Bindung der Kalksalze an das Körpereiweiß. Da die Richtung dieser Säulen von den Anastomosen bestimmt wird, so wird der entstandene spongiöse Bau den Knochenmarksgefäßen entsprechen (d. h. den Gefäßen der ursprünglichen Knorpelmarkskanäle und deren Anastomosen). Mit der fortschreitenden periostalen und endochondralen Verknöcherung geht die Resorption des zuerst entstandenen Knochengewebes Hand in Hand. Es entsteht eine Entdifferenzierung mit Demaskierung und die demaskierten Endoplasmagebiete verschwinden später im Lymphmark. Der Spongiosabau wird dadurch mehr und mehr nach den Enden versetzt.

Unter physiologischen Verhältnissen tritt die 4. Phase des Chondroblastems mit Verkalkung in unmittelbarer Nähe der Stelle ein, wo die Gefäße jüngst bis zu dem Grade ausdifferenziert wurden, daß sich ein Osteoblastem bilden konnte, die Verkalkungszone liegt mit anderen Worten unmittelbar neben der Ossifikationslinie.

Bei C-Hypovitaminose und Osteogenesis imperfecta entstehen Störungen in diesen physiologischen Verhältnissen. Zwar erfolgt die Ausdifferenzierung des Osteoblastems (die Verknöcherungslinie ist bogenförmig und nicht gerade), aber auf Grund der verfrühten physiologischen Entdifferenzierung der Chondrocyten werden diese in ihrer 4. Phase näher bei dem Fugenknorpel liegen als normal. *Auf diese Weise wird die Verkalkungszone als nicht unmittelbar neben der Verknöcherungslinie, sondern mehr epiphysenwärts und dem Fugenknorpel also näher liegen als der Verknöcherungslinie.* (Bei Rachitis wird das Verhalten gerade umgekehrt, und die osteoblastemproduzierenden Capillaren entstehen von den Knorpelgefäßen; darauf soll hier aber nicht eingegangen werden.) Bei C-Hypovitaminose und Osteogenesis imperfecta wird demnach zwischen der Knorpelverkalkungszone und der Verknöcherungslinie eine Zone ohne Capillaren und Osteoblastembildung angetroffen. Aus diesem Grunde kommt die normale Aufsaugung des verkalkten Knorpelexoplasmas und Knochenbildung nicht zustande, sondern die physiologische Entartung mit Knorpelverkalkung schreitet weiter fort, und zwar stellenweise bis zur Nekrose, wodurch das sog. Trümmerfeld (vgl. Abb. 6) entsteht. Die Knorpelverkalkungszonen werden auf diese Weise breiter und kalkreicher als normal, wodurch die charakteristischsten Röntgenbilder entstehen (die dichten epiphysären Begrenzungen usw.)¹. Erst weiter diaphysenwärts liegt die Stelle der Verknöcherungslinie und zuerst hier kommen die

¹ Wernstedt war schon 1914 der Ansicht, das sog. Trümmerfeld sei für die charakteristischen Röntgenbilder verantwortlich, und diese Annahme wird durch den vorliegenden Fall bestätigt.

Aufsaugung des Knorpelexoplasmas und die Knochenneubildung zu-
stande (vgl. Abb. 7).

Die Wucherungszonen sind in diesem Falle von Osteogenesis imperfecta vergrößert, doch zeigt die obere Femurepiphyse ein anderes Verhältnis. Die Vergrößerung dieser Zonen kommt dadurch zustande, daß die Knorpelzellen zu früh und schon in dem ruhenden Knorpel zu wuchern beginnen. Die Röhrenknochen nehmen, wie in diesem Falle röntgenologisch nachgewiesen werden konnte, weniger in der Länge, sondern vor allem in der Breite zu. Dies hängt damit zusammen, daß die Wucherung nicht, wie unter physiologischen Verhältnissen, in der Längsrichtung, sondern mehr unregelmäßig als Chondrinbälle erfolgt und dadurch wird eine Verbreiterung anstatt einer Verlängerung bewirkt. Die Verlängerung wird schon deshalb unerheblich, weil die Chondrocyten frühzeitig entdifferenziert werden. Der ruhende Fugenknorpel wird verbraucht und die Wucherung hört auf. Die Knochenmarksgefäße vereinigen sich mit denen der Epiphyse, der Fugenknorpel wird verknochert, und damit hört jeglicher Längenzuwachs auf. Dies Verhalten finden wir am oberen Epiphysenende des Femurs. Diese Unterschiede zwischen oberem und unterem Epiphysenende erklären sich dadurch, daß der letztgenannte, nach *Broman*, 2 Jahre später verschwindet als der Fugenknorpel in der oberen Femurepiphyse, d. h. im Alter von 20 bzw. 18 Jahren. Das Verschwinden des oberen Fugenknorpels ist in dem vorliegenden Falle also 15 Jahre zu früh erfolgt.

6. Bemerkenswert sind die in diesem Falle ermittelten hochgradigen Veränderungen im Knorpel der Zwischenwirbelscheiben. *K. H. Bauer*, der Dentinveränderungen bei Osteogenesis imperfecta erstmalig nachgewiesen hat, hat auch gewisse Knorpelveränderungen geschildert. Von anderen Verfassern wird allgemein berichtet, der Knorpel sei bei Osteogenesis imperfecta unverändert. Für Osteogenesis imperfecta konnte *Bauer* nachweisen, daß die am höchsten ausdifferenzierten Bindegewebe-Substanzen zuerst ergripen werden und erst später die niedriger differenzierten Knorpel und Bindegewebe. *Bauers* Fall dürfte einen der schwersten Fälle von Osteogenesis imperfecta darstellen, die beschrieben worden sind, und dadurch erklärt sich, daß auch der Knorpel in die Erkrankung einbezogen wurde. Die in dem vorliegenden Falle ermittelten Knorpelveränderungen deute ich hingegen als Folge des von dem Kinde erreichten hohen Alters. Daß das Alter für die Lokalisation pathologisch-anatomischer Veränderungen eine Rolle spielt, geht aus der nachstehenden Erörterung hervor.

Die Skeletveränderungen, die bei Skorbut entstehen, und die, wie vorstehend dargetan wurde, mit den bei Osteogenesis imperfecta ermittelten übereinstimmen, können als Folgen einer Störung in der biochemischen Tätigkeit der verschiedenen Endoplasmagebiete gedeutet werden. *Wilton* ist auf Grundlage experimenteller Untersuchungen zu dem Ergebnis

gekommen, daß C-Vitamine für die Protoplasmaprozesse der Bindegewebesubstanzen benötigt sind, sowie daß in erster Linie diejenigen Bindegewebesubstanzen, die am höchsten ausdifferenziert sind und somit die größte Protoplasmatisitätigkeit ausüben, infolge des besagten Mangels erkranken. Das umgekehrte Verhältnis gilt für die D-Vitamine, wo die Gewebe, die die größte Wachstumsenergie besitzen, d. h. bei denen die Kernvorgänge vorherrschen, zuerst erkranken. Da die Kernteilung in demselben Maße abnimmt, wie die Protoplasmatisitätigkeit zunimmt, wird das Gewebe, welches große Wachstumsenergie besitzt, wenig Protoplasmatisitätigkeit haben, und umgekehrt. Die Wachstumsenergie wechselt aus natürlichen Gründen mit dem Alter. Pathologische Veränderungen, die bei ein und derselben Mangelkrankheit, z. B. bei D-Hypovitaminose, entstehen, werden zu verschiedenen Lebenszeiten des Individuums verschiedene Gewebe ergreifen. Die Erfahrung lehrt ja auch, daß bei frühzeitiger Rachitis, d. h. in Fällen, wo die D-Hypovitaminose ein sehr junges Individuum betroffen hat (*infantile Rachitis*), die Veränderungen vor allem in den Verknöcherungszonen, d. h. in Knorpel und Knochen, lokalisiert sind. Bei der sog. Spätrachitis (*Rachitis tarda*), d. h. in denjenigen Fällen, wo die D-Vitaminose ältere Individuen befällt, erfährt die Verknöcherungszone (je nach dem Alter des Individuums) nur geringe Veränderungen, anstatt dessen aber das Knochengewebe, so daß osteomalacieartige Bilder entstehen. Die Verschiebung der pathologisch-anatomischen Veränderungen ist dadurch bedingt, daß bei zunehmendem Alter eine Verschiebung der Stelle erfolgt, die der Sitz der größten Wachstumsenergie ist. Diese Stelle verschiebt sich mit steigendem Alter *nach der Diaphysenmitte zu*. Hieraus ergibt sich folgerichtig, daß die Veränderungen im frühesten, d. h. im intrauterinen Leben des Individuums, am weitesten von der Diaphysenmitte entfernt, also in Verknöcherungszone und Knorpel, auftreten müssen. (In der Tat weist Chondrodystrophia foetalis Veränderungen auf, die in jeder Beziehung den Merkmalen, die für fetale Rachitis aufgestellt werden können, entsprechen. Daß bei Chondrodystrophia keine osteoiden Säume vorkommen, hängt nach der vorstehenden Erörterung damit zusammen, daß das Knochengewebe wie bei der Rachitis noch nicht beteiligt ist.)

Da zwischen Kern- und Protoplasmatisitätigkeit, wie bereits erwähnt, stets ein gegensätzliches Verhältnis besteht, so müssen die Gesetze für die Lokalisation der pathologischen Vorgänge bei C-Hypovitaminose und Osteogenesis imperfecta umgestoßen werden und ein direkter Gegensatz zur Rachitis und Chondrodystrophia entstehen. Die Erfahrung lehrt ja auch, daß die Veränderung bei Osteogenesis imperfecta und Chondrodystrophia in einem direkten gegensätzlichen Verhältnis stehen, wie schon *Sumita* hervorhebt. Auf einer frühen, d. h. intrauterinen, Entwicklungsstufe wird bei Osteogenesis imperfecta in erster Linie der Knochen betroffen. Bei zunehmendem Alter erfolgen die Veränderungen nicht nur

in dem Knochen, sondern bei Fällen von später Osteogenesis imperfecta auch in den Verknöcherungszonen und dem Knorpel. (Bei experimentellem Skorbut sieht man, wie der Knorpel bei alten Tieren schon früh in den Skorbutprozeß einbezogen wird.)

In einer großen Anzahl der im Schrifttum beschriebenen Fälle von Osteogenesis imperfecta gilt das für die unreife Frucht und so erklärt sich, warum die Verknöcherungszonen und das Knorpelgewebe im allgemeinen so geringfügige Veränderungen aufweisen. Im vorliegenden Falle stehen die hochgradigen Knorpelveränderungen, wie gesagt, mit dem für Osteogenesis imperfecta hohen Alter von 3 Jahren in ursächlichem Zusammenhang.

7. Bleiben schließlich die Blutungen. Dieselben spielen im Schrifttum über Osteogenesis imperfecta eine ganz untergeordnete Rolle. Daß sie tatsächlich vorkommen, geht aus den Berichten der verschiedenen Verfasser hervor, die sie fast immer mit Brüchen in Verbindung setzen. Nicht nur Markblutungen findet man erwähnt, sondern auch subperiostale Blutungen. So erwähnt *Sumita* z. B. 2 Fälle von subperiostalen Blutungen in Femur und Tibia und *Dietrich* eine subperiostale Blutung im Schädel. Eine so ausgeprägte Blutungsneigung wie im vorliegenden Falle habe ich in den früheren Beschreibungen doch nicht angetroffen.

Stellt man die in den 7 Punkten zusammengefaßten Veränderungen nebeneinander und vergleicht sie mit den bei *Möller-Barlows* Krankheit und bei experimentellem Skorbut beobachteten Veränderungen (vgl. *Westins* ausführliche Schrifttumsübersicht), so fällt auf, daß die Veränderungen, oder vielmehr der Komplex von Veränderungen bis in die kleinsten Einzelheiten genau derselbe ist. Aber nicht nur die Natur der Veränderungen, sondern auch die Gesetze ihrer Lokalisation, ist ein und dieselbe. So hat *Wilton* z. B. gezeigt, daß die skorbutischen Veränderungen sich in erster Linie auf die ältesten der am höchsten ausdifferenzierten Bindegewebesubstanzen lokalisieren. Daß dies Gesetz auch bei Osteogenesis imperfecta Gültigkeit hat, läßt sich im vorliegenden Falle unter anderem auch deutlich daraus entnehmen, daß in den Knochen der Schädeldecke das lamellare Knochengewebe (da es höher ausdifferenziert ist als das embryonale) die größten Veränderungen aufweist, sowie ferner daraus, daß die Schädelknochenveränderungen vor allem in den ältesten Teilen der Knochen, den Orten der ersten Verknöcherungspunkte lokalisiert sind. Als Beispiel für die Ähnlichkeit zwischen Skorbut und Osteogenesis imperfecta auch während des Fetalgebens mag erwähnt werden, daß *Ingier* bei den Jungen trächtiger Schweine und Meerschweinchen die besagten Veränderungen experimentell hervorrufen konnte, wenn er die Muttertiere mit Skorbutkost fütterte. *Daß solcher intrauteriner C-Vitaminmangel Fälle von Osteogenesis imperfecta im Sinne v. Recklinghausens hervorrufen kann, dürfte keinem Zweifel unterliegen.*

Hiermit halte ich die Frage nach der Ursache der Osteogenesis imperfecta indessen keineswegs für endgültig gelöst. Im vorliegenden Falle erhielt das Kind während seines 2jährigen Krankenhausaufenthaltes reichlich C-Vitamine, und nach Aussage Wernstedts und anderer Verfasser tritt bei dieser Ernährung in der Möller-Barlowschen Krankheit schnell eine Besserung ein. Wäre C-Hypovitaminose an der Krankheit schuld, so müßten selbst, wenn der C-Vitaminmangel so ernste Folgen gehabt hätte, daß klinische Heilung ausgeschlossen wäre, durch die C-Vitaminzufuhr pathologisch-anatomische Zeichen von Heilung zutagegetreten. Derartige Heilungsbilder wurden in den untersuchten Skeletteilen aber nicht angetroffen.

Es ist indessen eine allbekannte Tatsache, daß selbst, wenn die pathologisch-anatomischen Veränderungen ein und dieselben sind, sich daraus keine Rückschlüsse auf die Gleichheit der schädlichen Einflüsse ableiten lassen. Das wird durch die Versuche Erdheims trefflich beleuchtet, dem es durch Entfernung der Epithelkörperchen gelang, rachitisartige Veränderungen in den Zähnen hervorzurufen. Meines Erachtens ist es deshalb unrichtig, einen ursächlichen Zusammenhang zwischen einer Osteomalaciiform der durch D-Vitaminmangel im späteren Leben des Individuums entstandenen Rachitis und einer puerperalen Osteomalacie, die eine rein innersekretorische Störung darstellt, in Erwägung zu ziehen. *Hormonmangel kann nämlich, wie im vorstehenden dargetan wurde, eben solche pathologisch-anatomische Veränderungen hervorrufen wie Vitaminmangel.*

Damit komme ich zu der bei Osteogenesis imperfecta lebhaft erörterten Frage nach Störungen in der inneren Sekretion. Kaufmann stellt eine solche Ursache in Abrede und glaubt, es liege ein angeborener Fehler im Osteoblastem vor. K. H. Bauer geht noch weiter und meint, dieser angeborene Mangel gelte für alle Bindegewebesubstanzen. Auch Sumita leugnet die Bedeutung der inneren Sekretion, während Dietrich die Sache dahingestellt sein läßt. Fahr, der abnorme Frühreife gewisser innersekretorischer Drüsen sowie Blutungen in denselben nachgewiesen hat, wirft die Frage auf, warum Kinder mit angeborener Osteogenesis imperfecta so selten lebensfähig seien. Er ist der Ansicht, nicht Skeletveränderungen seien daran schuld, sondern es handle sich um eine sekundäre, durch innersekretorische Störungen hervorgerufene tiefgreifende Stoffwechselstörung.

Auf Grund der vorstehenden Ausführungen ist anzunehmen, daß das, was für Skorbut gilt, auch für Osteogenesis imperfecta zutrifft, nämlich, daß die Bindegewebesubstanzen zwar zuerst betroffen werden, daß auf einem späteren Stadium aber auch das Epithel in den Vorgang einbezogen wird; das hat Höjer nachgewiesen, wo es sich um Skorbut handelt. Beachtenswert für diese Frage ist ferner, daß Dietrich bei Akromegalie, also einer rein innersekretorischen Störung, Veränderungen im Knochen-

gewebe nachweisen konnte, die den bei Osteogenesis imperfecta und bei Skorbut beobachteten ähnlich sind.

Als Abschluß dieser Erörterung und dieser Arbeit teile ich eine Arbeitshypothese mit, die ich für meine weiteren experimentellen Untersuchungen aufgestellt habe und mit deren Hilfe ich eine einheitliche Erklärung vieler pathologisch-anatomischer Vorgänge im Skeletsystem zu geben strebe. Die Annahme ist kurz folgende:

Zu dem normalen Verlauf der Lebensvorgänge der Bindegewebesubstanz sind außer Aufbau- und Verbrennungsstoffen zur Beschleunigung der biochemischen Vorgänge auch sog. Biokatalysatoren in kleinen Mengen erforderlich. Diese Stoffe, denen in der Biochemie unter anderem auch Vitamine und Hormone beigezählt werden, können in 2 große Hauptgruppen eingeteilt werden nämlich einerseits solche, die in erster Linie auf die Vorgänge im Protoplasma einwirken (Plasmakatalysatoren), und andererseits solche, die die Kervorgänge beeinflussen (Kernkatalysatoren). Jener Gruppe sind unter anderem das C-Vitamin beizuzählen, während dieser unter anderem das D-Vitamin und das Epithelkörperchenhormon beigezählt werden müssen. *Die Krankheitsbilder, die unter den Namen Osteogenesis imperfecta, Osteogenesis imperfecta tarda und Osteopsathyrosis idiopathica bekannt sind, werden durch das Fehlen eines Plasmakatalysators hervorgerufen.*

Zur richtigen Beurteilung von pathologisch-anatomischen Veränderungen in den Zähnen und Skeletgeweben, muß man fernerhin meiner Meinung nach solche Begriffe wie lacunäre Resorption durch Osteoklasten, Halisterese mit v. Recklinghausens Gitterfiguren, präformierte Verkalkung der Verknöcherungszonen, fibröse Knochenmarksumwandlung, Metaplasie usw. verlassen und statt ihrer die modernen histologischen Erfahrungen über die Entstehung der Skeletgewebe verwerten.

Verschiebungen im physiologischen Verlauf dieser Histogenese, d. h. durch schädliche Einflüsse hervorgerufene Störungen in den physiologischen Lebensvorgängen im Osteoblastem können sich auf 2 verschiedene Arten offenbaren. Auf der einen Seite Bildung von mesenchymalem oder fibrösem Gewebe, Osteid oder schlechtem Knochen, hervorgerufen durch mehr oder weniger verzögerte und ungenügende Ausdifferenzierung der undifferenzierten Endoplasmagebiete, auf der anderen Seite Demaskierung, Wucherung und geringwertige Exoplasmablagerung, hervorgerufen durch zu frühzeitige Entdifferenzierung von ausdifferenzierten Endoplasmagebieten. Weiterhin mag darauf hingewiesen werden, daß Veränderungen, welche durch dieselben allgemeinen, schädlichen Ursachen hervorgerufen sind, sich auf verschiedene Stellen gesetzmäßig zu verschiedenen Zeiten im Leben des Individuums lokalisieren.

Es ist meine Überzeugung, daß, wenn man die Pathologie des Hartgewebes auf diese Weise betrachtet und beleuchtet, man dadurch zu einem

einheitlich entstehungsgeschichtlichen Erklärungsgrund, nicht nur für die jetzt genannten Krankheitsbilder Osteogenesis imperfecta, Chondrodystrophia foetalis, Möller-Barlow und Skorbut, Rachitis, puerperale Osteomalacie, gelangt, sondern auch für eine ganze Reihe pathologisch-anatomischer Vorgänge im Knochensystem mit dunkler Entstehungsweise, wie z. B. v. Recklinghausens generalisierende Ostitis fibrosa, die Alterserkrankungen senile Osteomalacie, Pagets Disease usw., und möglicherweise wird man auch dadurch den gut- und bösartigen Gewächsen des Knochensystems biologisch näher kommen, als dies bisher geschehen ist.

Schrifttum.

- Bauer, H. K.* : Dtsch. Z. Chir. **154**, H. 3/4 (1920). — *Bergstrand, H.*: Acta med. scand. (Stockh.) **76** (1931). — *Broman, J.*: Normale und abnorme Entwicklung des Menschen. München: J. F. Bergmann 1911. — *Dietrich, A.*: Festschrift der Akademie für praktische Medizin in Köln. Bonn: Markus & Weber 1915. — *Eiken, Th.*: Beitr. path. Anat. **65** (1919). — *Erdheim, J.*: Die Lebensvorgänge im normalen Knorpel und seine Wucherung bei Akromegalie. Berlin: Julius Springer 1931. — *Fahr*: Virchows Arch. **126** (1927). — *Henke, F. u. O. Lubarsch*: Handbuch der speziellen und pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 9, Teil 1. Berlin: Julius Springer 1929. — *Hildebrandt, H.*: Virchows Arch. **158** (1899). — *Hof, W.*: Frankf. Z. Path. **1931**, H. 41. — *Kaufmann, E.*: Beitr. path. Anat. **13** (1893). — *Langer, K.*: Denkschriften der kaiserl. Akad. Wiss. Math.-naturwiss. Kl. **1876**. — *Mellanby, E.*: Lancet **15** (1919). — *Scheib*: Beitr. path. Anat. **65** (1919). — *Sumita, M.*: Dtsch. Z. Chir. **107** (1910). — *Wernstedt, W.*: Wien. klin. Wschr. **1914**, H. 9; Sv. Läk. sällsk. Hdl. **24**, 5 (1927). — *Westin, G.*: Über Zahnveränderungen in Fällen von Skorbut bei Homo. Boktryckeri: A. B. Fahlerantz 1931. — *Wilton, Å.*: Acta path. scand. (København) **8** (1931).