

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Leipzig [derzeitiger Direktor: Prof. Dr. *Bessau*]
und dem Pathologischen Institut der Universität Leipzig [Direktor: Prof. Dr. *Hueck*].)

Beobachtungen über generalisierte Knochenerkrankungen des Kindes.

Von

Dr. Erich Häbler und Prof. Dr. Krauspe.

Mit 31 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 20. April 1933.)

I. Teil.

**Klinische und röntgenologische Untersuchungen bei allgemeiner
Osteosklerose, Ostitis fibrosa cystica generalisata (Osteodystrophia fibrosa)
und allgemeiner Sarkomatose des Skeletes.**

Von **Dr. Erich Häbler**,
Oberarzt.

Im Jahre 1879 beschrieb *Heuck* als erster einen Fall von Osteosklerose mit Leukämie. Seitdem wurden nach der Zusammenstellung von *Wolf* 37 Erkrankungen von Osteosklerose in der Literatur mitgeteilt. Die meisten Veröffentlichungen betreffen indessen die von *Albers-Schönberg* als Marmorknochen charakterisierte Krankheit, die ein ziemlich gleichbleibendes klinisches Bild aufweist. *Clairmont* und *Schinz* fassen diese Form unter der Bezeichnung „idiopathische Osteosklerose“ als gewebliche Mißbildung auf, der sie die „reaktiven Osteosklerosen“ gegenüberstellen. Diese sind in ihrem klinischen Verlaufe recht mannigfaltig, in ihrer Ätiologie und Pathogenese noch unklar. Die bisher in der Literatur vorliegenden ziemlich spärlichen Beobachtungen lassen nur gewisse Beziehungen zu den Blutkrankheiten erkennen, deren Ätiologie ja ebenfalls noch im dunkeln liegt. Je nach der hämatologischen Verlaufsform der begleitenden Blutkrankheit hat man daher eine Unterteilung in 4 Gruppen versucht:

1. Osteosklerose mit myeloischer Leukämie.
2. Osteosklerose mit myeloischer oder lymphatischer Pseudoleukämie.
3. Osteosklerose mit Anämie.
4. Osteosklerose mit Panmyelophthise und Marklipomatose.

Trotz der geringen Zahl der bisher mitgeteilten Fälle ist eine strenge Eingliederung derselben in diese Untergruppen unsicher und eine Abgrenzung gegenüber anderen generalisierten Knochenerkrankungen, besonders intra vitam, schwierig oder nicht durchführbar. *Wolf* betont daher, daß bei der Seltenheit osteosklerotischer Knochenerkrankungen die Veröffentlichung aller Fälle gerechtfertigt erscheint, um so möglicherweise doch einmal zu einem Ergebnis über die inneren biologischen Zusammenhänge der räumlichen Verbindung von Knochengewebe, endostalem Gerüst und blutbildendem Parenchym zu gelangen. Insbesondere besteht zur Zeit noch keine Klarheit darüber, ob im pathologischen Geschehen dieser Krankheiten die osteosklerotische Veränderung Folge der leukämischen Knochenmarkerkrankung ist und als Vernarbungsvorgang aufgefaßt werden muß (*v. Baumgarten*) oder ob die Blutkrankheit sekundär ausgelöst wird oder der Osteosklerose nur nebengeordnet ist (*Heuck*). Wir hatten an der Leipziger Kinderklinik Gelegenheit, die Entstehung osteosklerotischer Veränderungen im Verlaufe einer aleukämischen Myelose beobachten, durch histologische und röntgenologische Kontrollen in ihrem Ablauf verfolgen und mit dem Blutbefunde vergleichen zu können. Es handelt sich hierbei um ein Mädchen, das im Alter von 2 Jahren, 3 Monaten zur Aufnahme kam.

Fall 1. Charlotte P. Familienanamnese o. B. Röntgenaufnahmen der Eltern und Geschwister ohne pathologischen Befund. Sie ist das 2. von 3 Geschwistern, wurde 13 Monate gestillt, erhielt dann gemischte Kost, reichlich Obst und Gemüse. Zeigte normale Entwicklung.

4 Wochen vor der Aufnahme erkrankte sie plötzlich mit Fieber und Lähmung der rechten Körperhälfte. Die Lähmung dürfte eine scheinbare Schmerzlähmung gewesen sein, die Gelenke waren etwas geschwollen und fühlten sich heiß an. Es bestand große Berührungsempfindlichkeit, Kind schrie beim Anfassen. Nach 8 Tagen Besserung, doch bald darauf traten die gleichen Erscheinungen auf der linken Körperhälfte auf, die nach weiteren 8 Tagen im wesentlichen ebenfalls wieder abklangen. In den letzten 4 Tagen erneute Verschlechterung, Patientin war sehr weinerlich, aß und schlief schlecht, wollte nicht mehr stehen und gehen.

Befund bei der Krankenhausaufnahme am 31. 5. 29. Graziles, etwas blaß aussehendes Mädchen in weinerlicher Stimmung, zeigt Bewegungsarmut, doch keine Lähmungen, Sensorium frei, sehr berührungsempfindlich. Temperatur 38°. Haut o. B., keine pathologischen Drüsenschwellungen. Rachen blaß. Herz, Lunge o. B. Milz nicht palpabel. Leber 1 Querfinger. Passive Bewegungen der Beine schmerzhaft, leichte Gelenkschwellungen, Bewegungen in der linken Hüfte etwas eingeschränkt, Pupillenreaktion prompt, Sehnenreflexe auslösbar, fraglicher Babinski, keine meningitischen Zeichen.

Blutbild (siehe Blutbildkurve): Leichte Anämie vom pseudochlorotischen Typ, etwas Lymphocytose, einige kernhaltige Erythrocyten. Blutsenkung beschleunigt, 44 mm in der 1. Stunde. Urin frei von krankhaften Veränderungen.

Therapie: Kind erhält im Verlaufe der etwa $\frac{1}{2}$ jährigen Krankenhausbehandlung: Novacyl-Novatophan, Leukotropintabletten, Pyramidon, Schmierkur mit Silbersalbe, Ferrum red. As-Hepartrat, Vigantol, Lebertran, Höhensonne und mehrere große Bluttransfusionen.

Verlauf: Sehr wechselndes Allgemeinbefinden, Besserungen wechseln mit schubweisen Verschlechterungen. Am 4. 6. unter Anstieg des Fiebers auf 40°

schwere Stomatitis aphthosa, die nach 4 Tagen abklingt, im Bläscheninhalt werden bakteriell schwach hämolytische Streptokokken nachgewiesen. Im späteren Verlaufe



Abb. 1. Fall 1. Röntgenbefund am 2. 10. 29 (4 Monate nach der Krankenhausaufnahme).
← Stelle der Probexzision.

häufig Eiterbläschen auf der Haut, Temperaturen wechselnd, zeitweise normal, meist erhöht. Allmähliches Entstehen einer schweren Aleukie bis auf 1,06 Erythrocyten, 1800 Leukocyten und 10 000 Thrombocyten im August, die nur durch

Blutbildkurve Fall 1.

	3. 6. 29	↓	18. 6.	11. 7.	20. 7.	2. 8.	↓↓	9. 8.
Hämoglobin . . .	10,4 g	100 ccm Bluttransfusion	11,2 g	9,2 g	10,2 g	7,2 g	290 ccm Bluttransfusion	6,8 g
	Oxy-		Oxy-	Oxy-	Oxy-	Oxy-		Oxy-
Erythrocyten . .	4,82		3,98	2,68	3,26	2,44		1,98
	Mill.		Mill.	Mill.	Mill.	Mill.		Mill.
Leukocyten . . .	7200		5600	4100	6100	4800		1800
Kleine Lymphocyten	54 %		68 %	71 %	67 %	70 %		49 %
Große Lymphocyten	7 %		4 %	4 %	2 %	8 %		22 %
Monocyten	8 %		2 %	—	1 %	1 %		—
Myelocyten	—		—	—	—	—		1 %
Jugendformen . . .	1 %		2 %	3 %	4 %	—		6 %
Stabformen	4 %		6 %	12 %	10 %	2 %		5 %
Segmentformen . .	25 %		18 %	8 %	14 %	18 %		14 %
Eosinophile	1 %		—	—	—	—		—
Basophile	—		—	1 %	—	1 %		—
Plasmazellen . . .	—		—	—	1 %	—		—
Pathologische Lymphocyten	—		—	—	—	—		1 %
Normoblasten . . .	$\frac{1}{100}$		—	$\frac{1}{100}$	$\frac{2}{100}$	—		1 %
Thrombocyten . . .	—		—	—	—	—		—
Reticulocyten . . .	—		—	—	—	—		—
Blutsenkung	44 mm		85 mm	53 mm	75 mm	80 mm		—
Höchste Temperatur	37,8°		37,5°	37,2°	37,2°	37,9°		37,2°
Blutungszeit	—		—	—	—	—		—
Gerinnungszeit . . .	—		—	—	—	—		—

große Bluttransfusionen hintangehalten werden kann. Mehrere Blutkulturen und Gelenkpunktat erweisen sich als steril, bis am 17. 10. im Blute erstmalig hämolytische Streptokokken nachgewiesen werden; am 21. 10. erfolgt der Tod unter septischen Erscheinungen (Pyothorax). Aus dem Pleuraeiter und dem Herzpunktat post mortem werden ebenfalls hämolytische Streptokokken gezüchtet.

Äußerst bemerkenswert waren die röntgenologischen Veränderungen an dem gesamten Skeletsystem. Erstmalig wurde am 30. 5. wegen der Hüftgelenksercheinungen eine Beckenaufnahme angefertigt, diese wies kaum einen krankhaften Befund auf. Nachträglich erscheint vielleicht die Struktur der Spongiosa etwas aufgelockert. Am 24. 6. wurden wegen erneuter Knieschwellungen die Kniegelenke geröntgt, und hierbei zeigte sich außer einer Auflockerung des Knochengewebes eine Periostitis, die Veranlassung gab, am 26. 6. alle Röhrenknochen zu röntgen. Die Aufnahmen ließen an *allen* Knochen nunmehr krankhafte Veränderungen erkennen, die im Laufe der Erkrankung immer deutlicher wurden und teilweise schwerste Verunstaltungen der ganzen Knochenform bedingten. Dieselben traten später klinisch deutlich in Erscheinung. Anfänglich zeigte sich die Knochenstruktur überall faserig aufgelockert, an allen Knochen war eine zunächst sehr feine Periostitis erkennbar.

Blutbefunde bei Charlotte P.

22. 8.	↓↓↓	30. 8.	↓↓	18. 9.	27. 9.	↓↓	14. 10.	↓↓	20. 10.	21. 10.
5,0 g Oxy- häm. 1,06 Mill. 3800	400 cem Bluttransfusion	10,8 g Oxy- häm. 3,19 Mill. 3000	340 cem Bluttransfusion	12,6 g Oxy- häm. 3,92 Mill.	7,6 g Oxy- häm. 2,4 Mill. 3500	180 cem Bluttransfusion	5,4 g Oxy- häm. 1,48 Mill. 2600	270 cem Bluttransfusion	8,8 g Oxy- häm. 2,52 Mill.	†
44 %		82 %			86 %		62 %			
14 %		2 %			1 %		5 %			
—		—			—		—			
9 %		—			—		—			
8 %		2 %			2 %		5 %			
22 %		10 %			8 %		26 %			
2 %		2 %			1 %		2 %			
—		—			1 %		—			
—		—			—		—			
1 %		2 %			—		—			
—		1 %			—		—			
28 000		73 400			28 800		24 000			
—		—			17 ⁰ / ₁₀₀		—			
—		—			—		—			
37,4 ⁰ 11 ⁷ / ₁₁ Uhr- schälchen		38 ⁰		37,6 ⁰	37,9 ⁰		39,4 ⁰			

Besonders an den Phalangen der Hände und Füße war der Knochen kalkarm und ließ eine wabige Struktur mit multiplen kleinen cystenartigen Aufhellungen erkennen, so daß das Gewebe wie von „Mottenfraß“ durchsetzt erschien. Allmählich wurde der periostitische Begleitschatten, besonders an den langen Röhrenknochen, immer breiter und dichter und erreichte an den unteren Extremitäten fast die Dicke des ursprünglichen Knochens. Die Knochenstruktur wurde immer verwaschener und homogener und näherte sich so immer mehr dem röntgenologischen Aussehen, welches Marmorknochen zu geben pflegen. Es mußte unentschieden bleiben, ob diese Umwandlung den ursprünglichen Knochen selbst betraf oder nur durch den dichten Mantel periostitischer Auflagerungen überlagert und vorgetäuscht wurde. Doch trat die Homogenisierung der Knochenstruktur auch dort auf, wo nur ganz geringe Periostitis festgestellt wurde.

Um zu einer Klärung der Diagnose zu kommen, wurde am 7. 8. mit Einwilligung der Eltern in Avertinnarkose von Herrn Prof. *Sievers* eine Probeexcision am linken Femur ausgeführt, die histologisch untersucht noch keine sichere Diagnose ermöglichte. Es fand sich eine fibröse

Umwandlung des Knochenmarkes und eine starke Knochenneubildung von seiten des Periosts. Bakteriologisch konnten keine Keime aus dem Knochenmark gezüchtet werden; ein Stück Knochen, welches einem Kaninchen intraossal eingepflanzt wurde, stieß sich nach einiger Zeit ab, ohne daß das Tier erkrankte.

Die starken Verunstaltungen der Knochen traten gegen Ende der Krankheit klinisch immer stärker in Erscheinung. Bei der Magerkeit der Patientin waren die plumpen Röhrenknochen deutlich durchzutasten. Besonders auffällig waren die Veränderungen am Schädel, der eine plumpe, grobe Form annahm. Durch das pathologische Knochenwachstum traten raumbeengende Veränderungen an den Schädelhöhlen auf, so daß die Nasengänge allmählich immer enger und die Nasenatmung immer schwieriger wurden. Die Augen traten stärker hervor, es entwickelte sich beiderseits ein Exophthalmus, doch waren die subjektiven Beschwerden des Kindes hierdurch verhältnismäßig gering.

Von Interesse erscheinen die blutchemischen Bestimmungen von Phosphor und Kalk. Der Phosphorspiegel lag schon im Anfang mit 4,4 mg-% ziemlich niedrig und sank trotz täglicher Verabfolgung von 3mal 15 gtt. Vigantol auf 3,08 mg-% ab, während der Kalkgehalt zwischen 9,024—9,118 mg-% schwankte, also ebenfalls niedrige Werte aufwies.

Wir müssen gestehen, daß wir während des Lebens trotz aller modernen diagnostischen Hilfsmittel nicht zu einer klaren Diagnosestellung kamen. Folgende differentialdiagnostischen Möglichkeiten mußten in Erwägung gezogen werden:

I. Polyarthrits rheumatica. Sie wurde anfangs von uns vermutet, da flüchtige, schmerzhafte Gelenkschwellungen bestanden, die mit Fieber, einer leichten Anämie, geringer Leukocytose und starker Beschleunigung der Sinkgeschwindigkeit der Erythrocyten einhergingen. Bis zu einem gewissen Grade sprach das jugendliche Alter gegen echten Gelenkrheumatismus, durch den weiteren Verlauf, insbesondere durch die bald auftretenden Knochenveränderungen, konnte derselbe ausgeschlossen werden.

II. Lues und Tuberkulose. Es ist bekannt, daß die Lues zu schweren Erkrankungen des Skeletes führen kann, auch bei der Tuberkulose sind generalisierte Erkrankungen der Knochen mitgeteilt worden (*Jüngling, Rückhold*). Abgesehen von den klinischen Erscheinungen scheiden sie in unserem Falle aus, da die serologischen Untersuchungen (Wassermann, Meinicke) bei Kind und Eltern negativ ausfielen und die Tuberkulinreaktion bei der Patientin intracutan bis 1:100 ebenfalls sich als negativ erwies.

III. Diffuse Osteomyelitis. Eine Osteomyelitis kann, wie wir selbst mehrfach beobachteten, im Kindesalter mitunter generalisiert auftreten und trotzdem relativ blande verlaufen. Von *Sielmann* wurde eine

Periostitis sämtlicher Extremitätenknochen bei Empyem nach Schußverletzung beschrieben. Die Gelenkschwellungen und die reaktive Periostitis mußten an eine entzündliche Knochenerkrankung denken lassen, zumal septisch-pyämische Haut- und Schleimhauterscheinungen auftraten. Es fehlt allerdings eine stärkere leukocytaire Reaktion im Blutbilde, diese wird jedoch mitunter gerade bei schweren septischen Erkrankungen wiederum vermißt. Hingegen hätten wohl allmählich periostale Abscesse auftreten müssen. Das histologische Ergebnis der Probeexcision und die bakteriologisch erwiesene Keimfreiheit des extirpierten Knochenstückchens lassen diese Möglichkeit mit ziemlicher Sicherheit ausschließen.

IV. Chlorome, Myelome, Sarkome. Die Multiplizität der Knochenerkrankung läßt differentialdiagnostisch alle multipel im Knochen-system auftretenden Neoplasmen und die ihnen sehr nahestehenden Myelome und Chlorome in Erwägung ziehen.

Es ist bekannt, daß bei Leukämien Periostose und Osteosklerose auftreten können. *Krauspe* bringt im anatomischen Teil dieser Arbeit zusammenfassend die Befunde von 10 Sektionen, die er bei Leukämietodesfällen an unserer Klinik erheben konnte und kommt dabei zu dem Schlusse, daß sich anatomisch Knochenveränderungen bei Leukämien im Kindesalter fast regelmäßig nachweisen lassen. Sie erreichen allerdings nur selten eine solche Ausdehnung, daß sie im Röntgenbilde sichtbar werden. Einen solchen Fall hat z. B. *Feer* beschrieben; es finden sich in seiner Arbeit Röntgenbilder von einem 4jährigen Patienten mit myeloischer Chloroleukämie beigelegt, die an den langen Röhrenknochen ausgedehnte periostale Auflagerungen erkennen lassen.

Wir beobachteten röntgenologisch die gleichen Veränderungen bei Chloroleukämie an dem 3jährigen Patienten *Manfred J.* Das Kind wurde im März des Jahres 1931 nur 5 Tage im Kinderkrankenhaus behandelt und war bei der Aufnahme seit etwa 5 Monaten kränklich. Es wies Tumorbildungen am Schädel in der Nähe der Schläfen und am lateralen rechten Augenwinkel auf, die ziemlich akut entstanden waren. Des weiteren bestand Blutungsneigung, Milz und Leberschwellung. Das Blutbild ergab zu dieser Zeit: Hämoglobin 28%, Erythrocyten 1 400 000, Leukocyten 4600. Im Ausstriche fanden sich unter anderem 5% Myelocyten, 13% Mikrolymphocyten, 8% große pathologische Lymphocyten, ferner Anisocytose, Poikilocytose und Normoblasten. Thrombocyten wurden 70 000 gezählt, die Blutsenkung betrug 155 mm in der 1. Stunde. Aus der angelegten Blutkultur wurden hämolytische Streptokokken gezüchtet, ein Befund, den wir im Spätstadium von Leukämien sehr häufig erheben konnten. Das Kind ist dann am 31. 5. 31 zu Hause verstorben.

Ein leukämisches Blutbild, das bei einem Chlorom Voraussetzung wäre, wurde jedoch zu keiner Zeit bei *Charlotte P.* beobachtet; der *Bence-Jonessche* Eiweißkörper, der bei einem Chlorom fast regelmäßig nachgewiesen werden kann, wurde stets vermißt. Bei Myelomen zeigen sich nach *Aßmann* röntgenologisch scharf umschriebene, meist kreisrunde Aufhellungen, also ganz andere Veränderungen als wir sie hier

beobachteten. Diese Krankheiten zeichnen sich im allgemeinen durch osteoklastische Veränderungen aus, ebenso die meisten echten Neoplasmen. Eine osteoplastische Carcinose dürfte im Kindesalter auszuschließen sein, Sarkome sind im ganzen häufiger, generalisierte Sarkomatose freilich ist als seltenes Krankheitsbild anzusprechen. Auch bei den Sarkomen handelt es sich fast immer um osteoklastische Veränderungen, doch sollen hierbei osteoplastische Neubildungen immerhin vorkommen (*Heineke, Zahn*). Wir selbst beobachteten eine Sarkomatose bei einem 8 Monate alten Kinde, das anfangs mit septischen Erscheinungen erkrankte und auch sonst in seinem klinischen Verlaufe viele Parallelen

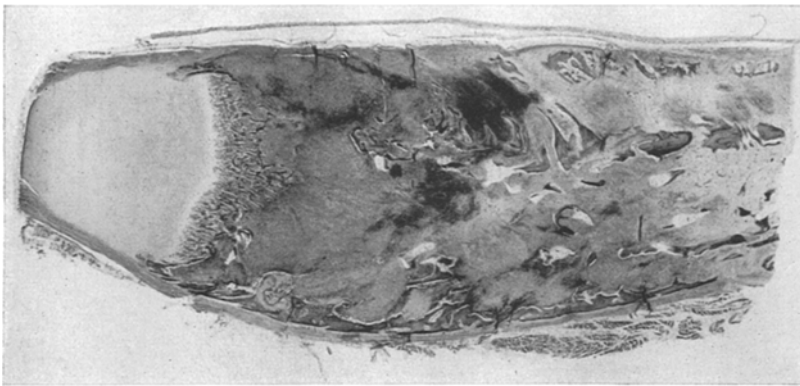


Abb. 2. Allgemeine Sarkomatose. Tumorwucherung in einer Rippe.

zu dem ersten Fall aufwies. Deshalb sei die Krankengeschichte im Auszuge mitgeteilt:

Fall 2. Roland R., einziges Kind gesunder Eltern. Familienanamnese o. B. Wurde 6 Monate gestillt, dann mit gemischter Kost, reichlich Obst und Gemüse ernährt.

Der bis dahin gut gediehene Säugling erkrankte 14 Tage vor der Krankenhausaufnahme im Anschluß an eine Angina der Eltern ebenfalls mit einer Angina. Es bestand hohes Fieber, vom Arzt wurden die Mandeln geritzt. In den letzten Tagen Fieber bis 40°.

Befund bei der Aufnahme: Kräftig entwickeltes, schwerkrankes Kind, äußerst berührungsempfindlich. Am ganzen Körper petechiale Blutungen. Font. 4: 4 Querfinger, keine Zeichen von Rachitis. Herz, Lunge o. B. Milz palpabel. Leber 2—3 Querfinger. Urin, außer Spuren Eiweiß, frei von pathologischen Bestandteilen. Wa.R. — Blutbild siehe Kurve. Aus einer Blutkultur werden schwach-hämolytische Streptokokken gezüchtet.

Therapie. Cuprocollargol intravenös Antipyretica, Bluttransfusionen. Verlauf: Temperatur dauernd erhöht, meist über 38°. Kind wird in seinem Allgemeinbefinden nur wenig gebessert, ebenso in seinem Blutbilde, welches eine schwere Anämie aufweist. Die Berührungsempfindlichkeit bleibt eine sehr erhebliche, ebenso die Blutungsneigung; an einem unstillbaren Nasenbluten erliegt schließlich der Patient nach 8 Wochen Krankenhausaufenthalt. Spätere Blutkulturen sind steril geblieben. Sektionsbefund (Prof. *Krauspe*).

Patient R. R. Sektionsbericht 569/30. Obduktionsbefund: Allgemeine Sarkomatose des Knochenmarkes, besonders der Schädelknochen mit Durchwucherung der Hirnhäute und der Nase und größerer Blutung aus der zerfallenen Geschwulst in den Nasen-Rachenraum. Größere Blutmengen (200 ccm) in Speiseröhre und Magen. Ausgedehnte Blutung unter die weiche Hirnhaut (Hämatoccephalus externus, fast $\frac{1}{2}$ Liter). Zerstörung des Markes der größeren Röhrenknochen, besonders auch der Rippen durch die Geschwulstbildung. Geschwulstwucherung von teilweise knotigem, teilweise mehr diffusem Charakter in Leber, Nieren, Pleura, Herzbeutel, Gehirn, Rückenmark und Milz (vgl. Abb. 2).

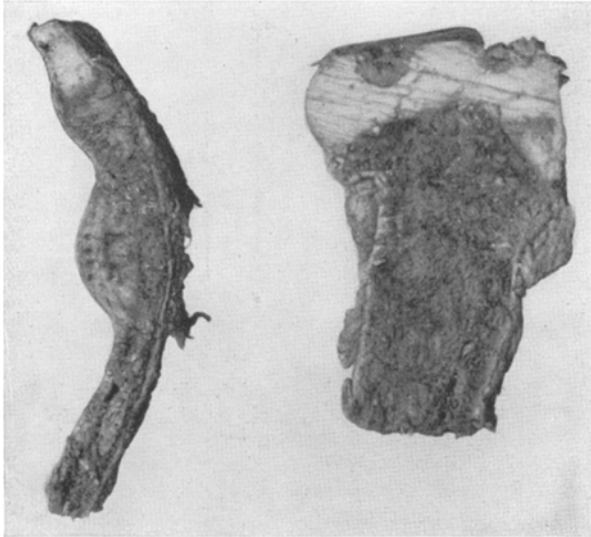


Abb. 3. Allgemeine Sarkomatose. Diffuse und knotenförmige Durchsetzung einer Rippe und eines Oberschenkelknochens.

Mikroskopischer Befund: Die Veränderungen sind allenthalben sehr ähnlich. Es handelt sich um eine diffuse und knotige Wucherung mesenchymalen Gewebes. Dieses ist teils von ganz unreifem polymorphem oder mehr spindeligem Charakter, teils finden sich Sprossen und Kanalbildungen, die an Gefäßneubildungen erinnern, zum Teil aus fertigen Gefäßen bestehen. Im Inneren dieser Gefäßlichtungen liegen hin und wieder große runde Zellen, die nach Kernform und Aussehen an Blutstammzellen denken lassen, meist aber ein ganz unreifes Mesenchym darstellen. Sie geben keine Oxydasereaktion. Im allgemeinen ist das ganze Mark von derartigen Tumorzuständen, die auch alte und frische, unter Umständen sehr ausgedehnte Blutungen enthalten, durchsetzt (Abb. 3).

Die Verknöcherungszone an der Epiphysengrenze zeigt weniger hochgradige Störungen des Wachstums, sie ist im großen ganzen gut ausgebildet. Dagegen ist fast der ganze übrige Knochen durch das Tumorzustand zerstört und bis auf geringe Reste verschwunden. Ähnlich ist auch das blutbildende Mark nur an wenigen Stellen noch erkennbar, meist sieht man fibröses Knochenmark, das ohne scharfe Grenze in die Geschwulstmassen übergeht. Reichliche extramedulläre Blutneubildung in den Gefäßen, z. B. der Leber. Zusammenfassend kann man also sagen: Es handelt sich um einen mesenchymalen Tumor des Knochenmarkes mit Bildung von Blutgefäßen und einer Art unreifer Blutstammzellen. Der Knochen ist im

Blutbildkurve Fall 2.

	2. 2.	7. 2.	8. 2.	9. 2.	14. 2.	16. 2.	22. 2.
Hämoglobin	55 %	40 %	100 cem Bluttransfusion	48 %	130 cem Bluttransfusion	60 %	54 %
Erythrocyten	3	2,6		2,4		3,5	2,3
	Mill.	Mill.		Mill.		Mill.	Mill.
Leukocyten	29 200	9200		9300		9200	6000
Kleine Lymphocyten . .	74 %	69 %		76 %		80 %	79 %
Große Lymphocyten . .	6 %	3 %		8 %		7 %	10 %
Monocyten	2 %	6 %		—		2 %	—
Myelocyten	—	—		—		—	—
Jugendformen	2 %	2 %		2 %		1 %	—
Stabformen	7 %	8 %		8 %		3 %	5 %
Segmentformen	9 %	5 %		5 %		5 %	5 %
Eosinophile	—	1 %		1 %		2 %	1 %
Basophile	—	—		—		—	—
Plasmazellen	—	—		—		—	—
Pathologische Lymphocyten	—	—		—		—	—
Normoblasten	—	—		3 %		5 %	—
Thrombocyten	—	—		—		—	—
Blutsenkung	—	—		—		—	—
Höchste Temperatur . .	39,7°	39,6°		38,7°		38,1°	37,9°
Blutungszeit	—	—		—		—	—
Gerinnungszeit	—	—		—		—	—

allgemeinen an dem Vorgang nur passiv beteiligt. Er wird durch die Geschwulst zerstört, ist atrophisch, das Wachstum in nächster Nähe der Epiphysenlinie weist zunächst nur weniger hochgradige Störungen auf.

Der Rindenknochen wird durch die Geschwulst, soweit er überhaupt noch vorhanden ist, durchsetzt und besonders auch durch Gewebzüge, die an seiner Oberfläche vordringen, vom Periost abgedrängt. Hier finden sich an einzelnen Stellen unregelmäßige neugebildete Knochenbälkchen mit starker Osteoblastentätigkeit. Nur an diesen Stellen wird auch ein Knochenumbau und -abbau durch Riesenzellen nachweisbar.

Klinisch war die Krankheit unter dem Bilde einen schweren Sepsis nach Angina verlaufen, wichtig für die Differentialdiagnose sind jedoch die Ergebnisse der Röntgenuntersuchung. Während auf einer Aufnahme im Beginn der Erkrankung verhältnismäßig nur geringfügige Veränderungen an den Metaphysen erkennbar sind, entwickelten sich rasch schwerste Veränderungen am ganzen Skeletsystem. Es finden sich cystische Entartungen, Auffaserungen und Auflockerungen der ganzen Knochenstruktur, die Metaphysen erscheinen wie angenagt; ein breiter Periostschatten zeigt ebenfalls Unregelmäßigkeiten und Aufhellungen, Veränderungen, die auf starken Knochenabbau schließen lassen. Im weiteren Verlaufe entstehen erhebliche Verbiegungen besonders des Thorax und der Schlüsselbeine. Das Krankheitsgeschehen läßt in diesem Falle im Röntgenbilde gerade umgekehrte Veränderungen wie bei Charlotte P. entstehen.

Ostitis fibrosa cystica. In den Bereich unserer differentialdiagnostischen Erwägungen muß auch die *Ostitis fibrosa cystica generalisata* ein-

Blutbefunde bei Roland R.

24. 2.	26. 2.	1. u. 2. 3.	4. 3.	7. 3.	11. u. 12. 3.	14. 3.	16. b. 18. 3.	20. 3.	27. 3.
150 cem Bluttransfusion	60 % 2,6 Mill. 5900 77 % 5 % — — 1 % 7 % 9 % 1 % — — — 5 % 15 000 — 38,6° — —	200 cem Bluttransfusion	72 % 4,3 Mill. 8200 80 % 2 % — — 1 % 6 % 10 % — — — — 2 % 0 — 37,1° — —	66 % 3,3 Mill. 6900 84 % 3 % 1 % — — 4 % 6 % 2 % — — — 3 % 0 — 37,1° — —	175 cem Bluttransfusion	73 % 3,7 Mill. 6000 62 % 12 % 16 % — — 4 % 4 % 6 % 2 % — — — 4 % 0 — 37° — —	240 cem Bluttransfusion	68 % 3,8 Mill. 5600 72 % 6 % — — 2 % 4 % 16 % — — — — — 2 % — — 37,4° — —	46 % 2,9 Mill. 8900 68 % 9 % 3 % — — 2 % 4 % 12 % 2 % — — — 12 % 6000 — 37,3° — —

bezogen werden, zumal bei der Probeexcision aus dem Femur vom pathologischen Anatomen fibröse Umwandlung des Knochenmarkes und starke Knochenneubildung von seiten des Periostes festgestellt worden waren, die ihm eine beginnende Ostitis als möglich erscheinen ließen, allerdings fehlte ein überstürzter Knochenabbau vollständig. Aus Mitteilungen der Literatur erhellt, daß diese Krankheit im frühen Kindesalter nur sehr selten beobachtet wird (Fälle von *Haberer*, *Tobler*, *Gottstein* u. a.). *Tobler* betont dabei, daß in den Anamnesen vieler erst später erkannter Erkrankungsfälle sich häufig eine Rückdatierung des Beginnes bis in die Kindheit finde. Der Verlauf der Ostitis fibrosa oder Osteodystrophia fibrosa ist ein allmählich schleichender, nach *Kienböck* handelt es sich um eine im ganzen gutartige Skeleterkrankung. *Kienböck* und *Markovits* führen als charakteristische Symptome auf: 1. Fibrose und diffuse Osteoporose. 2. Cysten an allen langen Röhrenknochen, und zwar vor allem an den Schaftteilen. Bei zentralem Sitz vielfach starke Verdickung, Blähung, Expansion des Knochen, wabiges Aussehen durch Septen. 3. Querfrakturen und Deformation. 4. Osteomalacische Deformation. 5. Rachitische Veränderungen. 6. Gelenkveränderungen. 7. Sklerose, Heilung durch Hyperostose, Paget-ähnlich. 8. Wachstumshemmung, auf der bei allgemeiner Ausdehnung die auffallende Kleinheit des Patienten beruht. Da wir dieses Krankheitsbild nur differentialdiagnostisch abhandeln wollen, können wir auf ein Eingehen der noch offenen Fragen der Pathogenese verzichten und verweisen auf die kürzlich erschienenen

Abhandlungen von *Duken* wie von *Priesel* und *Wagner*. Wir konnten selbst einen Erkrankungsfall im frühen Kindesalter beobachten, dessen Beginn bereits im Säuglingsalter liegt:

Fall 3a. Werner H.¹, geboren am 16. 6. 24, Eltern gesund; 3 gesunde Geschwister, Mutter hatte außerdem 7 Fehlgeburten. Mutter und Großmutter der Mutter an Carcinom gestorben. Mutter hatte als Kind schwere Rachitis. Röntgenaufnahmen der Eltern ohne pathologischen Befund.



Abb. 4. Fall 2. Rechter Unterschenkel. 54 Tage nach der Krankenhausaufnahme.

Patient war die 8. Geburt der damals 25jährigen Mutter. Die Geburt erfolgte in Steißlage, das Kind kam asphyktisch zur Welt. Geburtsgewicht 4,5 kg (?); es wurde 4 Wochen gestillt, bekam 4 weitere Wochen Halbmilch, dann $\frac{2}{3}$ Milch, seit dem 4. Monat 4mal täglich 10–15 Strich Vollmilch mit 5% Zucker, ab und zu Zwieback. Im Alter von 7 Monaten erfolgte am 28. 1. 25 die erste Klinikaufnahme wegen Bronchitis und Rachitis. Es fanden sich Craniotabes, Rosenkranz, Epiphysenverdickungen. Gewicht 6500 g. Blutbild o. B. Die Röntgenaufnahmen lassen damals eine floride Rachitis erkennen. Außerdem zeigen sich jedoch an den Diaphysenenden schon deutlich osteoporotische Veränderungen und wabige Aufhellungen.

Therapie: Höhensonne, Phosphorlebertran. Nach Abklingen der Lungenerscheinungen am 11. 2. 25 entlassen, am 17. 2. jedoch mit Bronchopneumonie erneut aufgenommen. Weiterbehandlung mit Lebertran; gute Heilung, so daß Patient am 26. 2. 25 wiederum entlassen werden konnte.

Im Alter von fast 4 Jahren, am 21. 5. 28, wurde das Kind wegen Verkrümmung des rechten Unterschenkels und Verdacht auf Tuberkulose erneut aufgenommen. Es bestand weiter eine vermehrte Katarrhneigung. Durch den negativen Ausfall der intracutanen Tuberkulinproben konnte eine Tuberkulose bald ausgeschlossen werden. Das Allgemeinbefinden des Kindes war völlig ungestört; seine Körperlänge betrug 95 cm (3 cm unter der Solllänge), sein Gewicht 14,7 kg. Am Skeletsystem fand sich ein Caput quadratum, eine erhebliche Thoraxdeformität im Sinne einer Hühnerbrust, ferner eine erhebliche mediale Abknickung des rechten Unterschenkels unterhalb des Kniegelenkes; der Knochen erschien hier plump und verdickt. Hieraus ergab sich eine Verkürzung des rechten Beines um 4,5 cm. Innere Organe und Nervensystem wiesen keinen pathologischen Befund auf.

Die Röntgenaufnahmen der Knochen ergaben jetzt das typische Bild einer *Engel-Recklinghausenschen* Erkrankung. Rarefaktion der Bälchenstruktur und cystische Aufhellungen besonders in den proximalen und distalen Partien der langen Röhrenknochen im Bereiche der Dia- und Epiphyse, größere randständige, aufgeblasene Cyste am distalen, lateralen Femurende rechts; weitere Cystenbildung besonders im Becken, hier vor allem am rechten Darmbeinkamm, ferner an den Phalangen.

¹ Vorgestellt von *Schönfeld* auf der Leipziger medizinischen Gesellschaft. 10. 7. 28.

Blutbild: Hämoglobin 81 %, Erythrocyten 4 Mill., Leukocyten 12 700, Qualitatives Blutbild o. B. Blutwerte von Phosphor 4,73 mg. %, von Kalk bei 11,1 mg. %; also etwa normal bzw. leicht erhöht. Intensive antirachitische Behandlung mit Vigantol, Lebertran und Höhensonne über 3 Monate ließ nur sehr breite Schattenbänder der distalen Diaphysenenden im Röntgenbilde erkennen, hingegen keine Besserung der Krankheit.

Im November 1928 wurde das Kind mit einer lobären Pneumonie nochmals aufgenommen, die es ebenfalls wieder gut überstand. Eine zu dieser Zeit bestehende leichte Anämie von 63 % Hämoglobin und 3 340 000 Erythrocyten war wohl durch den Infekt bedingt.

Ein weiterer Fall von generalisierter Osteodystrophia fibrosa im frühen Kindesalter wurde wegen Oberschenkelfraktur auf der chirurgischen Abteilung des Kinderkrankenhauses behandelt, für die Überlassung des Krankenblattes bin ich Herrn Prof. *Sievers* zu besonderem Danke verpflichtet.

Fall 3b. Das am 18. 12. 29 geborene Kind Günther Sch. kam im Alter von 1 Jahr, 7 Monaten zur Aufnahme. Die Familienanamnese ergibt nach den Aufzeichnungen nichts Besonderes. Das Kind war die 2. Geburt, rechtzeitig, spontan. Es erhielt 3 Monate Brust, dann Vollmilch, mit 4 Monaten Gemüsebeikost. Die ersten Zähne kamen mit 10 Monaten, erstes Laufen erfolgte vor 4 Wochen mit 18 Monaten.

Beim Laufen war es auf dem Fußboden hingefallen, konnte nicht allein wieder aufstehen, vom hinzugezogenen Arzte wurde eine Oberschenkelfraktur festgestellt und Krankenhausaufnahme angeordnet.

Es war der rechte Oberschenkel im oberen Drittel gebrochen; das Kind konnte nach 4 Wochen entlassen werden, wurde jedoch 1 Jahr später wegen Oberschenkelbruch links erneut aufgenommen und im Oktober 1932 erfolgte die dritte stationäre Behandlung wegen erneuter Verbiegung des rechten Oberschenkels in der Gegend der alten Frakturstelle.

Die Röntgenbilder zeigen bei im ganzen dünn-schaligen und kalkarmen Knochen die typischen Veränderungen der Ostitis fibrosa cystica generalisata. Besonders die Fibula erscheint beiderseits wie aufgeblasen (siehe die Abb. 5); an den Frakturstellen finden sich schwere cystische Veränderungen der Knochenstruktur.

Vergleichen wir das Krankheitsgeschehen mit unserem ersten Falle, so ist der Unterschied ein sinnfälliger. Das Leiden ist nur langsam fortschreitend, im ganzen gutartig. Schwere Beeinträchtigung des Knochenmarkes ist nicht nachweisbar; auch fehlt jede Entzündung, insbesondere entzündliche Gelenkschwellung, ferner die schwere Periostitis



Abb. 5. Fall 3b. Linker Unterschenkel bei der ersten Aufnahme im Alter von 1 $\frac{7}{12}$ Jahren.

und röntgenologisch die gleichmäßige Homogenisierung der Knochenstruktur. Eine Ostitis fibrosa scheidet demnach klinisch, röntgenologisch und histologisch für Charlotte P. aus.

V. Multiple Enchondrome. Die klinische und röntgenologische Abgrenzung multipler Enchondrome von der Ostitis fibrosa cystica kann erhebliche Schwierigkeiten bereiten. *Fernbach* hat kürzlich in dieser Zeitschrift einen in unserer Klinik beobachteten Fall mitgeteilt und die Differentialdiagnose besprochen, worauf hierdurch verwiesen wird. Die Erkrankung scheidet für Fall 1 demnach aus ähnlichen Gründen aus wie die Ostitis fibrosa cystica generalisata.

VI. Marmorknochen. Die Homogenisierung der Knochenstruktur ergibt, wie ausgeführt wurde, bei Charlotte P. gegen Ende der Erkrankung das röntgenologische Bild einer systematischen Osteosklerose mit besonders starker Wucherung des Periostes. Diese Veränderung war jedoch erst im Verlaufe der Krankheit in Erscheinung getreten; eine *Albers-Schönbergsche* Erkrankung kommt demnach ebenfalls nicht in Frage, da es sich hierbei um Störungen des Knochenwachstums handelt, die von Geburt an bestehen. Sekundär kann es beim Albers-Schönberg zu Anämien und zu leukämischen Blutbildern kommen, meist wird jedoch die Krankheit durch die pathologischen Knochenbrüchigkeit klinisch erkannt. Wir möchten eine eigene Beobachtung hierhin einreihen, doch war das Krankheitsbild durch Rachitis und schweren Möller-Barlow kompliziert und so schwer deutbar.

Fall 4. Christa Fr., geboren am 31. 5. 26.

Anamnese. Vater 25 Jahre, Mutter 20 Jahre alt, beide gesund, nicht blutsverwandt. Röntgenaufnahmen: Kein pathologischer Befund. Familienanamnese ohne Besonderheiten. Das Kind wurde 8 Wochen lang gestillt, erhielt dann Halbmilch-Grieß, nahm bisher keine Breie, keinerlei Vegetabilien. Die Milch wurde 4—5 Min. gekocht. Es entwickelte sich im ersten Vierteljahr befriedigend. Dann trat ein „großer Bauch“ auf, vom behandelnden Arzte wurde Rachitis und ein Milz- und Lebertumor festgestellt, deshalb Lebertran verordnet. Die weitere Entwicklung war ungenügend, es lernte nicht den Kopf halten und nicht sitzen, der Bauch wurde immer größer. Außerdem bemerkten die Eltern seit der Geburt des Kindes ein Zittern der Augen. Da sich der Zustand nicht besserte, erfolgte im Alter von 12 Monaten am 22. 6. 27 die Einweisung ins Krankenhaus.

Status praesens. Gewicht 5500 g, Länge 60 cm. Äußerst dürrtiger Allgemeinzustand, blasses Aussehen. Petechien am Rumpfe, braungelbe Pigmentierung der Haut, blaßbrotes, grobfleckiges, unscharf begrenztes nichterhabenes Exanthem an den Unterarmen, Spur Ödem der Unterschenkel, schwitzt stark. Sehr schlaffer Muskeltonus. Fontanelle $1\frac{1}{2}$ Querfinger breit, Pfeilnaht etwas erweitert, Schädel fest. Rosenkranz ++, Epiphysenaufreibung, Perlschnurfinger, Verkrümmung der Femura nach vorn, der Tibiae nach hinten. Kopfumfang 43 cm. Lunge und Herz o. B. Leber bis zur Nabelhöhe, scharfrandig, Milz bis unter Nabelhöhe, außerordentlich hart und scharfrandig. Sehr viel linsen- bis erbsengroße Drüsen am Halse und in den Achselhöhlen, bohngroße Inguinaldrüsen und Bicipitaldrüsen. Nervensystem: Dauernder Nystagmus horizontalis, Pupillenreaktion prompt, angedeuteter Babinski, große Berührungsempfindlichkeit, sonst kein pathologischer Befund. Fac. —, Per. —.

Die *Blutuntersuchung* ergibt, Hämoglobin 47,9% korr. Erythrocyten 3,7 Mill., Leukocyten 60 600. Differenzierung: Segmentkernige 20%, Stabkernige 6,5%, Jugendformen 8%, Monocyten 0,5%, Übergangszellen 2%, Eosinophyle 0,5%, große Lymphocyten 30%, kleine Lymphocyten 26%, Basophyle 0,5%, Myelocyten 1,5%, Myeloblasten 4,5%, Normoblasten 26,5%, Megaloblasten 11,5%.

Die im Pathologischen Institut der Universität Leipzig ausgeführte Oxydase-reaktion ergibt folgenden Befund: Oxydasepositiv sind die polymorphkernigen Leukocyten und Myelocyten, die an Zahl überwiegenden kleinen und größeren, einkernigen Rundzellen enthalten keine Oxydasegranula.

Blutsenkung 47 Min. (*Linzenmeier*). Blutungszeit 10 Min. Gerinnung und Retraktion normal. Thromboeyten 180 000. Lumbalpunktion: Liquor in

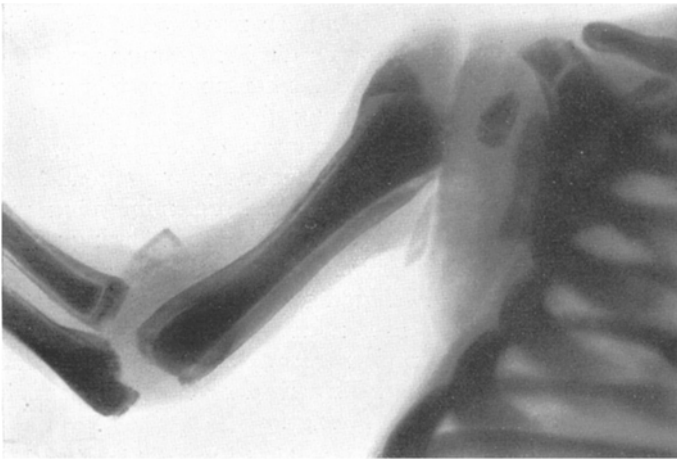


Abb. 6. Fall 4. Rechter Oberarm bei der Krankenhausaufnahme.

vermehrter Tropfenfolge, gelblich. Pandy ++, Nonne ++, Zellen: 56 Erythrocyten, 9 Leukocyten. Fontanellenpunktion ergibt hämorrhagischen Liquor beiderseits. Wa.R. in Blut und Liquor negativ, ebenso Wa.R. der Mutter. Diphtheriebacillen negativ. Diazo im Blute direkt negativ, indirekt schwach +, im Liquor direkt und indirekt negativ.

Urin: E. (+), Z. — Ug. — U. —. Sediment: Leukocyten zahlreiche Erythrocyten.

Ernährung: Reisschleim und mit Larosan angereicherte Frauenmilch, 50 g Tomatensaft, ferner Höhensonne.

Klinischer Verlauf. Stets Fiebertemperaturen bis 40°. Zunehmende Anämie bis 28% Hämoglobin und 2,14 Mill. Erythrocyten. Zunehmende Blutungsneigung. Am Os sacrum entsteht eine pflaumengroße Periostauftreibung. Eine Punktion dieses Knochentumors ergibt einzelne typische polymorphkernige Leukocyten und Myelocyten, doch überwiegen auch hier die nichtgranulierten kleinen und größeren lymphatischen Zellen. Außerdem finden sich ziemlich zahlreich große, vielgestaltige Zellformen mit rundem oder ovalem Kern und vakuolisiertem Plasma (Retikuloendothelien). Die meisten Zellen enthalten keine Oxydasegranula.

Nach etwa 4 Wochen erfolgt ziemlich plötzlich Verschlechterung und Tod.

Wichtige Befunde ergaben die *Röntgenaufnahmen* der Knochen. Das ganze Skelet zeigt schwerste pathologische Veränderungen. Der ursprüngliche Knochen

ist völlig strukturlos und verwaschen. Er ergibt einen sehr dichten, fast homogenen Schatten und liegt in einem dicken, periostalen Mantelschatten wie in einer Totenlade. Die Epiphysen sind größtenteils verschoben, teilweise findet sich vollständige Epiphysenlösung. Die Epiphysenlinie ist becherförmig verbreitert und zeigt unscharfe Begrenzung; es findet sich ferner eine ausgeprägte Trümmerfeldzone. Im ganzen bieten die Röntgenaufnahmen das Bild eines schweren Möller-Barlow dabei ist aber der Knochen anscheinend äußerst dicht und kalkreich.

Epikrise zu Fall 4 und 1.

Es handelt sich im letzten Falle um ein 1jähriges Kind mit einem Gewichte von 5500 g, das sehr frühzeitig eine krankhafte Anlage erkennen läßt (Nystagmus). Bereits mit 3 Monaten wird Rachitis und großer Bauch mit Milz- und Lebertumor festgestellt. Das Kind war 8 Wochen gestillt worden, später war die Ernährung unzureichend; es erhielt jedoch Lebertran. Bei der Einlieferung besteht noch immer floride Rachitis und Blutungsneigung (Möller-Barlow). Die Pachymeningitis ist hier¹ wohl nur als Symptom des allgemeinen Blutungsübels aufzufassen. Das Blutbild ist das einer Anaemia pseudoleucaemica infant. (60 600 Leukocyten mit viel unreifen Formen im weißen und roten System). Die Anämie verschlechtert sich trotz Ernährung mit Frauenmilch und ausreichender Zufuhr von Vitamin C. Die Blutungsneigung wird nicht gebessert. Die hochgradige Eburnisation der Knochen ist wohl nicht als Folge der Rachitis noch des Möller-Barlow deutbar, da diese noch florid sind und ebensowenig ist sie als Folge der Blutkrankheit anzusehen. Sie ist vielleicht eher Ursache der schweren Insuffizienz des Knochenmarkes und kongenital bedingt.

Hingegen trifft im Falle 1 ein bis dahin gesundes 2jähriges Mädchen, das 13 Monate gestillt und dann zweckmäßig ernährt wurde, eine infektiös-toxische Noxe. Als Folge hiervon treten schwere pathologische Veränderungen der Knochen, in Gestalt einer Osteosklerose, und des Knochenmarkes (klinisch schwere fortschreitende aplastische Anämie) auf.

In beiden Fällen besteht beim Tode eine allgemeine Osteosklerose und eine schwere Blutkrankheit (fortschreitende Anämie). Aus dem geschilderten klinischen Verlaufe geht eindeutig hervor, daß beide in ihrer Ätiologie und Pathogenese zwei völlig verschiedene Krankheiten darstellen. Während im ersten Falle nach dem ganzen Krankheitsgeschehen eine sog. reaktive Osteosklerose angenommen werden muß, liegt im Fall 4 ein Marmorskelet zugrunde, das sich in seiner ganzen Anlage, wahrscheinlich von Geburt an, in seinem biologischen Verhalten als krankhaft erweist. Eine Klärung und genaue Diagnosestellung mußte jedoch in beiden Fällen dem Pathologen vorbehalten bleiben.

¹ Vgl. *Liebenam*: Zur Frage der Pachymeningitis haemorrhagica interna im Säuglings- und Kleinkindesalter. Fall 18. Jb. Kinderheilk.

II. Teil.

Anatomische Untersuchungen bei generalisierten Osteosklerosen des Kindesalters.

Von Prof. Dr. Krauspe.

Das Schrifttum über allgemeine Osteosklerosen ist zwar verhältnismäßig umfangreich, doch gibt es nur wenig Fälle, die nicht nur klinisch, sondern auch anatomisch genau durchuntersucht sind. Die Zahl dieser Fälle wird noch kleiner, wenn man die in das Kindesalter fallenden, sorgfältig beschriebenen Beobachtungen allein berücksichtigt. Die generalisierten Osteosklerosen werden, wie bereits durch *Häßler* geschildert, von *Askanazy* in 3 Hauptgruppen eingeteilt. Und zwar 1. in Myelosen und Lymphadenosen mit sekundären Knochenveränderungen, 2. schwere primäre myelogene Anämien mit nachfolgender Osteosklerose und 3. die familiären Osteosklerosen vom Typus der Marmorknochenkrankheit mit sekundären Veränderungen des Blutbildes. Wenn wir unter den oben gemachten Einschränkungen zunächst an dieser Einteilung, die von der Mehrzahl der Forscher befolgt wird, festhalten, so scheidet die zweite Gruppe für das Kindesalter so gut wie aus und wir hätten uns demnach in erster Linie mit den beiden anderen großen Krankheitskreisen zu beschäftigen. Zu beiden glauben wir im folgenden einen Beitrag liefern zu können, der für die Gesamtauffassung der Veränderungen und besonders auch für ihre formale Genese von gewissem Interesse erscheint.

1. Knochenveränderungen bei leukämischen Erkrankungen des Kindesalters.

Verhältnismäßig einfach liegen die Dinge scheinbar bei der Kombination einer primären leukämischen oder aleukämischen Erkrankung des Knochenmarks mit einer sekundären Osteosklerose. Die Knochenerkrankung wäre dabei als einfach reaktiv aufzufassen und es liegt dann die Frage nahe, ob nicht stets atypische Wucherungen des Skelettsystems bei systematisierten Erkrankungen des kindlichen Knochenmarks beobachtet werden können. Man weiß zwar, daß solche Veränderungen in geringem Grade bei Leukämie vorkommen, wenn auch Fälle, in denen die Knochenwucherungen bereits röntgenologisch diagnostiziert werden konnten, im allgemeinen zu den Seltenheiten gehören. Ich erinnere z. B. an den Fall von *Taylor* bei einem fast 3jährigen Knaben mit lymphatischer Leukämie, in dem sich außerordentlich heftige Periostwucherungen röntgenologisch nachweisen ließen, sowie an die Beobachtungen von *Feer* bei Chloroleukämie. Aber abgesehen von diesen wenigen Einzelbeobachtungen ist gerade über das Verhalten kindlicher Knochen bei leukämischen und aleukämischen Erkrankungen anatomisch auffällig wenig bekannt. Ich habe an dem Sektionsmaterial der letzten

Jahre regelmäßig auf den Zustand des Skeletsystems bei Knochenmarkserkrankungen geachtet und möchte daher ganz kurz die Beobachtungen an 10 Fällen zusammenfassend schildern, da es sich sehr bald herausstellte, daß *im Kindesalter Knochenveränderungen bei Leukämie*, soweit sich das aus dem natürlich geringen Material beurteilen läßt, *fast einen regelmäßigen Befund darstellen*. Am leichtesten sieht man die in Frage kommenden Prozesse an der Innenfläche der Schädeldeckknochen, an der auch bei älteren Kindern, eine besonders deutliche Osteophytbildung beobachtet wird, die gewisse Ähnlichkeit mit der

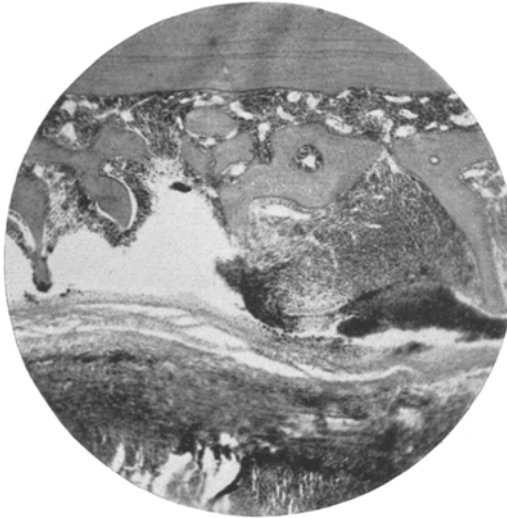


Abb. 7. Osteophytbildung an der Innenfläche der Schädeldeckknochen bei lymphatischer Leukämie.

Knochenneubildung im Verlauf einer Gravidität aufweist. Meist ist sie verbunden mit einer schon makroskopisch sichtbaren leukämischen Infiltration der harten Hirnhaut und mit einer Pachymeningitis haemorrhagica interna. Besonders eindrucksvoll sind die Befunde bei leukämischen Myelosen, vornehmlich bei stärkerer hämorrhagischer Diathese. An den Röhrenknochen beschränkt sich der Befund meist auf die Feststellung subperiostaler und im Mark gelegener Blutungen und Infiltrate mit unregel-

mäßigen Verdickungen und Verdünnungen der äußeren Knochenschalen.

Daß das Knochensystem in seinem mechanischen Gefüge durch die Markwucherungen sehr weitgehend beeinflusst wird, zeigt erst die mikroskopische Untersuchung.

Als Unterlage für diese Behauptungen füge ich drei einschlägige Beobachtungen bei.

Fall 1. Sektionsnummer 142/30. 3 Jahre alter Knabe. Klinisch lymphatische Leukämie, Dauer der Erkrankung etwa 4 Monate.

Makroskopischer Befund: Lymphatische Hyperplasie des gesamten lymphadenoiden Gewebes, besonders der Lymphknoten des Halses, sowie der Gaumen- und Rachenmandeln. Lymphatische Zellneubildungen in der Leber, der Milz, den Nieren und in der Hirnsubstanz. Allgemeine Blutungsneigung mit Blutaustritten in den serösen Häuten, in der Schleimhaut der Nierenbecken, in der Hirnsubstanz und einzelnen Lymphknoten. Lymphoides Knochenmark in den langen Röhrenknochen. Osteophytbildung an der Innenfläche der Schädeldeckknochen mit Pachymeningitis haemorrhagica interna.

Um Wiederholungen zu vermeiden schildere ich von diesem Fall nur den mikroskopischen Befund der Schädeldeckenknochen (vgl. Abb. 7). Bei Lupenvergrößerung erkennt man eine gute Ausbildung der drei Knochenschichten. Die Markräume enthalten lymphatische Zellwucherungen. Diese sind besonders im Bereich der Tabula interna sehr ausgedehnt, so daß der Knochen im Gegensatz zur Tabula externa stark aufgelockert erscheint. Die Zellwucherungen durchsetzen die an ihrer Unterfläche unregelmäßig geformte Knochentafel und dringen bis in die harte Hirnhaut hinein, hier findet sich eine Pachymeningitis haemorrhagica interna mit Neubildung von Bindegewebe und Gefäßen und frischen Blutungen. An der Innenfläche der Tabula interna liegen zahlreiche bereits verkalkte unregelmäßig geformte Osteophyten, zwischen denen sich lymphatische Zellwucherungen befinden. An der Grenze zur harten Hirnhaut in Zügen angeordnetes Mesenchym mit Neubildung von noch unverkalktem Geflechtknochen.

Fall 2. Sektionsnummer 308/31. Klinisch lymphatische Leukämie. 9½ Jahre alter Knabe. Dauer der Erkrankung etwa 6½ Monate.

Sektionsbefund: Allgemeine Hyperplasie der Lymphdrüsen besonders auch der Tonsillen mit vereinzelten Blutungen. Lymphatische Zellinfiltrate in Leber, Milz und Nieren. Verhältnismäßig kleine lymphatische Apparate in der Darmschleimhaut. Allgemeine Blutungsneigung. Serosablutungen in Herz- und Lungenfell. Kleine Blutungen in der Darmschleimhaut und in der Milzpulpa. Cystisches Lymphangiom in der Schleimhaut des oberen Dünndarms, abgeheilte Tuberkulose der Mesenteriallymphdrüsen.

Die mikroskopische Untersuchung bestätigte den Befund einer lymphatischen Leukämie mit Infiltraten aus großen lymphatischen Zellen in allen parenchymatösen Organen, z. B. auch in den Hoden und Nebenhoden. Aus der Untersuchung der Skelettknochen sei folgendes herausgehoben.

Längsschnitt durch die 5. rechte Rippe. Bei der Lupenbetrachtung hebt sich besonders eine Osteoporose der spongiösen Anteile des Knochens hervor. Diese erscheint bewirkt durch die außerordentlich hochgradige Zellwucherung im Knochenmark. Eine Betrachtung des Rindenknochens zeigt, daß die lymphatische Wucherung die Knochenlamellen vollständig durchsetzt, so daß der Knochen wie zersprengt erscheint. An diesen Stellen sieht man ausgedehnte lymphatische subperiostale Zellwucherungen. Die Knochenschale ist an der Oberfläche zum Teil durch Knochenabbau angenagt, stellenweise durch neugebildete Knochen verdickt und zum großen Teil vollständig zersprengt (vgl. Abb. 8). Schließlich wäre noch zu erwähnen, daß die lymphatische Markwucherung in der Nähe der Knorpel-Knochengrenze besonders hochgradig erscheint. Die Bildung von Reihenknorpel, sowie die



Abb. 8. Subperiostale lymphatisch-leukämische Wucherungen an einer Rippe. Teilweise Zerstörung der Compacta und periostale Osteophytenbildung.

Verkalkung der intermediären Schichten ist normal. Dagegen kann man nur eine geringfügige Anlagerung von Knochensubstanz an die verkalkte Knorpelgrundsubstanz beobachten. Man hat den Eindruck, als ob die Knochenneubildung durch die lymphatische Markwucherung erheblich gestört wird.

Längsschnitt durch das proximale Ende des rechten Oberarms: Auch an diesem Knochen ist die Porose des Knochenmarkes in der Nähe der Knorpelwucherungszone besonders hochgradig. Auch hier hat man den Eindruck, daß die Knochenneubildung an der Knorpel-Knochengrenze durch lymphatische Zellwucherung des Knochenmarkes leidet. Wie bei der Rippe beschrieben ist auch an diesem Knochen

eine zum Teil recht hochgradige Auflockerung der Corticalis mit Ausbildung subperiostaler lymphatischer Infiltrate zu beobachten.

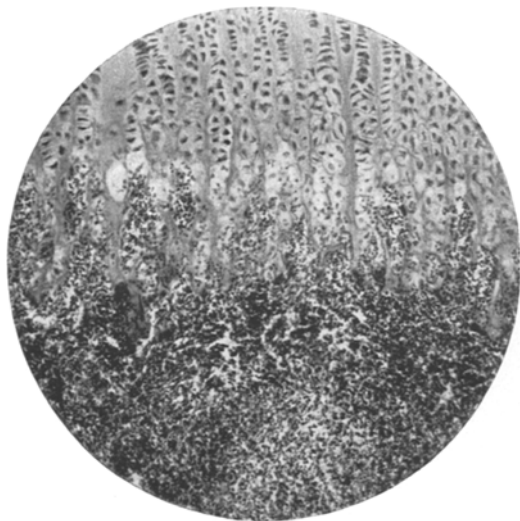


Abb. 9. Knorpel-Knochengrenze der proximalen Tibia-epiphyse bei myeloischer Leukämie. Störung der enchondralen Verknöcherung durch die Markwucherungen.

Fall 3. Sektionsnummer 1675/30. 2 Jahre und 4 Monate alter Knabe. Klinisch myeloische Leukämie mit Auftreten von zahlreichen oxydasenegativen Stammformen im Blut. Dauer etwa 3 Monate.

Sektionsbefund: Myeloische Metaplasie der lymphatischen Apparate des Rachens und der gesamten Körperlymphknoten. Myeloische Zellinfiltrate in der Milz, in der Leber und Nieren mit Vergrößerung der Organe. Blutungsneigung. Ausgedehnte subperiostale Blutungen an Rippen- und Röhrenknochen. Blutungen in der Gluteal- und

Psoasmuskulatur, sowie in den nervösen Beckenplexus und den Ischiasnerven. Ausgedehnte Blutungen im Parenchym beider Nieren, im Serosaüberzug des Herzens und der Lungen, sowie in der Magen- und Darmschleimhaut.

Die mikroskopische Untersuchung bestätigte die allgemeine Hyperplasie des myeloischen Gewebes auch im Knochenmark. Die Untersuchung des Knochen-systems zeigte folgendes:

Längsschnitt durch den Oberschenkelkopf: In diesem, wie in allen folgenden Präparaten der verschiedenartigsten Knochen hochgradige myeloische Hyperplasie der Marksubstanz mit ausgedehnten subperiostalen Blutungen und Infiltraten. Starke Aufsplitterung der Knochenrindenschicht. Erhebliche Verdünnung und teilweise Zerstörung der Lamellen. Während von innen her eine weitgehende Resorption des Knochens durch Osteoklasten beobachtet werden kann, findet in den äußeren periostalen Schichten gleichzeitig ein rascher periostaler Neubau statt. Auf diese Weise entsteht ein ungeordnetes Knochenbild. Es überwiegt allerdings der Abbau.

Längsschnitt durch den Oberschenkelchaft in der Nähe der Epiphyse: Osteoporose des Knochens wie beschrieben, besonders hochgradig in der Nähe der Knorpel-Knochengrenze, in deren Nähe kaum eine nennenswerte Knochen-

neubildung stattfindet. Auflockerung der Knochenrindenschichten mit subperiostalen myeloischen Infiltraten und Blutungen.

Längsschnitt durch einen unteren Brustwirbelkörper: Osteoporose, Störung der Knochenneubildung an der Knorpel-Knochengrenze wie beschrieben. Aufsplitterung der Corticalis mit nur geringfügigen subperiostalen myeloischen Infiltraten und kleinen Osteophytbildungen vom Periost aus.

Querschnitt durch eine Rippe: Unter dem Einfluß von subperiostalen Infiltraten und Blutungen erscheint die Oberfläche des Knorpels durch Knochenabbau wie angenagt und durch periostale Bindegewebsknochenneubildung verdickt. Im übrigen ähnliche Vorgänge wie an den beschriebenen Knochen.

Längsschnitt durch das proximale Ende der Tibia: Dieser Knochen zeigt eine hochgradige myeloische Wucherung an der Knorpel-Knochengrenze mit Blutungen. Infolgedessen findet sich eine besonders mangelhafte Knochenneubildung (vgl. Abb. 9). Auch die Auflockerung des Schalenknochens ist an dieser Stelle außergewöhnlich stark, mit sehr ausgedehnten subperiostalen myeloischen Wucherungen und periostaler Osteophytbildung (Abb. 10). In der Nähe der Epiphysenlinie ist der mangelhaft angebildete Knochen des Schaftes zum Teil zertrümmert, man sieht lebhaften Abbau durch Osteoklasten, Blutungen und Neubildung von periostalem Bindegewebsknochen, so daß die Veränderungen insgesamt an dieser Stelle direkt an eine frische Trümmerfeldbildung wie bei *Barlowscher* Erkrankung erinnern (vgl. Abb. 11). Andere Stellen vom Tibiaschaft und aus der Mitte des Oberschenkels zeigten ähnliche Veränderungen.



Abb. 10. Markwucherungen und periostale Osteophytbildung an der Tibia bei myeloischer Leukämie.

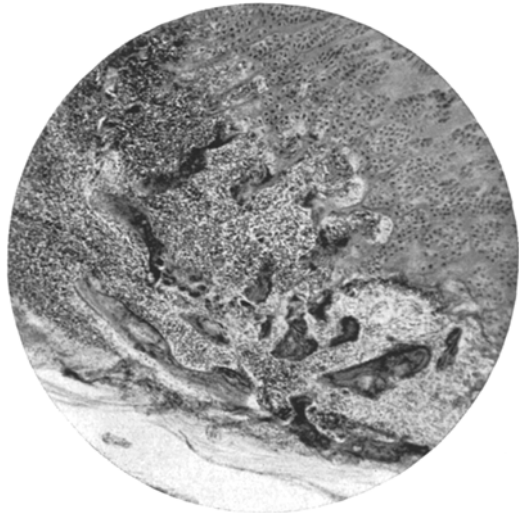


Abb. 11. Blutungen und frakturierte Knochenzungen an der proximalen Epiphyse der Tibia bei myeloischer Leukämie.

Zusammenfassung: Auf Grund der mitgeteilten mikroskopischen Befunde kann also gesagt werden, daß bei den von uns beobachteten Fällen von Leukämie des Kindesalters fast mit Regelmäßigkeit Veränderungen am Knochensystem gefunden werden konnten. Diese fanden sich sowohl bei lymphatischer wie bei myeloischer Markwucherung. Die letztere Form der Erkrankung konnte allerdings nur einmal genauer untersucht werden, doch bestanden gerade in diesem Falle die schwersten Veränderungen. Sowohl bei lymphatischer wie bei myeloischer Leukämie zeigte sich der Einfluß der Knochenmarkszellhyperplasie auf das Knochenstützgerüst in folgender Weise: Die Wucherung des Knochenmarkes ist meist sehr hochgradig in der Nähe der Knorpel-Knochengrenze. Es wird dadurch die Knochenneubildung im Anschluß an die an sich regelmäßig gestaltete Verkalkungszone mehr oder weniger behindert, in der Weise, daß hier nur verhältnismäßig wenig neues Knochengewebe angelegt wird. Die Wucherung führt im Bereich des spongiösen Knochens meist zu einer Osteoporose, sie durchsetzt den Schalenknochen der Rinde. Dieser wird durch die Zellwucherungen aufgesplittert und geht zum Teil durch Druckatrophie zugrunde. Stellenweise sehen die Lamellen wie durch den Druck zerbrochen aus. Neben einem einfachen Knochenschwund ist in manchen Fällen ein Abbau des Knochens durch Osteoklastentätigkeit festzustellen. Durch die subperiostalen Zellwucherungen und Blutungen wird schließlich die periostale Knochenneubildung in besonderer Weise gestört. Es kommt dabei nicht nur zu einer Aufrauhung des Knochens durch Abbau, sondern es ließ sich besonders bei der myeloischen Leukämie eine hochgradige ungeordnete periostale Knochenneubildung feststellen. An der Innenfläche der Schädeldeckknochen bildet diese Osteophytenbildung bei der kindlichen Leukämie sogar einen recht charakteristischen Sektionsbefund. In der Nähe der Epiphysenlinien können bei ausgesprochener Blutungsneigung Barlow-artige Veränderungen zustande kommen.

Aus den eben mitgeteilten Beobachtungen geht demnach hervor, daß bei den leukämischen und aleukämischen Erkrankungen des Kindesalters im allgemeinen eher eine Auflockerung des Knochengerüsts, besonders der Spongiosa, als eine sklerotische Verdichtung festgestellt werden kann. Atypische Knochenneubildungen kommen dabei nur in Form eines periostalen Osteophyts vor. Nach den in der Literatur niedergelegten Schilderungen ist aber das Charakteristische bei den mit Osteosklerose verbundenen leukämischen Erkrankungen gerade eine starke Knochenneubildung von seiten des Endosts, also eine Sklerosierung der Spongiosa. Das Studium der Literatur ergibt weiterhin, daß die Kombination einer einwandfreien leukämischen Erkrankung mit allgemeiner Osteosklerose im Kindesalter zu den größten Seltenheiten gehört.

2. *Anatomische Befunde bei einem Fall von aleukämischer Myelose mit systematisierter Osteosklerose im Kindesalter (Fall I von Häföler).*

Wenn wir von der nicht recht verwertbaren Mitteilung von Goodall absehen, der eine akute Myelocytämie mit Osteosklerose bei einem 1 Woche alten Mädchen beschrieb und von einer Mitteilung Oesterlins, auf die wir späterhin zurückkommen, so ist wohl der eingangs von Häföler klinisch mitgeteilte Fall I der erste, bei dem es wirklich gelungen ist im Kindesalter im Anschluß an eine aleukämische Myelose die Entstehung einer allgemeinen Osteosklerose zu beobachten. Der erhobene anatomische Befund soll in folgendem daher etwas ausführlicher geschildert werden. Wie gesagt handelt es sich nach dem anatomischen Befund schulmäßig um eine akut verlaufene aleukämische Myelose. Das Sektionsergebnis läßt sich in unserem Falle kurz wie folgt zusammenstellen:

Sektionsnummer 1811/29. Charlotte P. Alter 2 Jahre, 8 Monate.

Befund bei der Leichenöffnung: Allgemeine Sklerose des ganzen Knochensystems mit Verunstaltung des Schädels, der langen Röhrenknochen, der Mittelhand- und Handwurzelknochen, der Knochen der inneren Nase. Einengung der Knochenmarkräume bis auf feine Kanäle mit grauem Knochenmark. Allgemeine periostale Osteophytbildung. Hyperämie und myeloische Hyperplasie der Lymphknoten. Zum Teil geschwulstartige myeloische Hyperplasie der Milz und Leber mit Hämosiderose. Pachymeningitis haemorrhagica interna. Aussehen und Gewicht der Drüsen mit innerer Sekretion ohne auffällige Veränderungen. Akut septischer Zustand der Organe mit frischen septischen Metastasen in den Lungen und im Kleinhirn. Frische fibrinöse Pleuritis beiderseits, kleine Serosablutungen im Herzbeutel, Brust und Bauchfell.

Die makroskopische Untersuchung der Knochen (vgl. Abb. 12) ergab durchweg plumpe vergrößerte Formen. Die Nasenhöhle war z. B. durch die verdickten Nasenmuscheln und das Septum fast vollständig verlegt. Auf dem Schnitt konnte an sämtlichen untersuchten Knochen eine dicke schalenförmige periostale Osteophytbildung festgestellt werden. Eine eigentliche Markhöhle war infolge der Verdichtung der Spongiosa in keinem der untersuchten Knochen nachweisbar. An den Rippen befanden sich unter dem Periost zum Teil tumorartige zellige Knochenmarkswucherungen. Auch in der Leber waren die Infiltrate aus myeloischen Zellen besonders im Bereich des Ligamentum teres und falciforme schon makroskopisch deutlich sichtbar, von tumorartiger

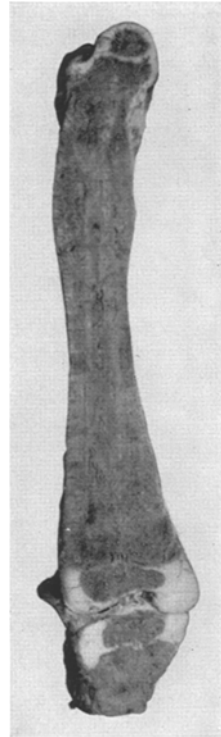


Abb. 12. Aleukämische Myelose mit Osteosklerose, Oberschenkel.

Ausdehnung. Die mikroskopische Untersuchung ergab als wesentlichen Befund neben den später zu beschreibenden Knochenveränderungen eine ausgedehnte *Wucherung myeloischer unreifer Zellformen* in allen Organen. Dabei handelt es sich im allgemeinen um große myeloblastenartige Zellen mit meist neutrophilen vereinzelt eosinophilen Granulationen, die eine deutliche Oxydase- und Peroxydasereaktion gaben. Der Kern der Zellen war rund, oft etwas eingedellt, mit schöner Chromatinstruktur. Die Zellen fanden sich in sämtlichen Organen innerhalb der Gefäße zum Teil angehäuft. Sie bildeten ausgedehntere Infiltrate in den Organen.

Im besonderen ist folgendes hervorzuheben: Herzmuskel: Im lockeren Bindegewebe des Epikards ausgedehnte Infiltrate aus den beschriebenen unreifen myeloischen Zellen. Ovarium: Myeloische Zellinfiltrate im Stromagewebe. Thymus: Ziemlich ausgedehnte myeloische Infiltrate in der Rindensubstanz. Nieren: Herdförmige myeloische Infiltrate in der Rinde, besonders in der Umgebung der größeren Blutgefäße. Ziemlich ausgedehnte Infiltrate auch unter der Schleimhaut des Nierenbeckens. Parotis: Ausgedehnte myeloische Zellansammlungen im Bindegewebe zwischen den Drüsenläppchen. Nebennieren: Vereinzelte myeloische Zellen in der Marksubstanz hin und wieder mit eosinophilen Granulationen und Austritt von roten Blutkörperchen aus den Gefäßen. Lymphknoten: Keimzentren im allgemeinen klein mit Lymphoblasten, in einzelnen Drüsen durch die stark gewucherten myeloischen Zellen fast vollständig verdrängt. Myeloische Zellen finden sich nicht nur in den Sinus der Lymphknoten, sondern sie durchsetzen auch die Markstränge. Ihre Wucherung nimmt teilweise fast tumorartigen Charakter an.

Milz: Unregelmäßige Hyperämie der Milzpulpa mit Bevorzugung der perifollikulären Räume. Lymphfollikel im allgemeinen ziemlich klein, zum großen Teil im Zustand der epitheloidzelligen Umwandlung. In der Pulpa reichlich Blutbildungszellen, Megaloblasten, Erythroblasten sowie alle Vorstufen der Myelocyten. Die bereits mehrfach beschriebenen unreifen myeloischen Zellformen finden sich besonders innerhalb der Milzsinus.

Leber: Knotenförmige Herde myeloischer Zellformen, teils zwischen, teils innerhalb der Läppchen gelegen. In den Lebercapillaren neben myeloischen jugendlichen Blutzellen auch kernhaltige rote. In der Nähe des Leberhilus und der Aufhängebänder besonders hochgradige myeloische Zellinfiltrate.

Harte Hirnhaut: An der Außenfläche herdförmige Infiltrate jugendlicher myeloischer Zellen.

Besondere mikroskopische Veränderungen fehlten in der Hypophyse, den 4 Epithelkörperchen, dem Pankreas, der Schilddrüse, dem Darm und den großen Blutgefäßen.

Wenige Tage vor dem Tod war eine allgemeine Streptokokkeninfektion nachweisbar. Diese fand ihren Ausdruck in frischen septischen Metastasen im Anschluß an Kokkenembolien der Gefäße in einzelnen Lymphknoten, den Lungen, dem Kleinhirn und vereinzelt Knochen. Es handelte sich dabei durchweg um frische, anscheinend innerhalb der letzten Tage entstandene Nekrosen.

An den Knochen fand sich, zusammengefaßt als allgemeiner Befund, eine ganz außerordentliche Wucherung des Knochenmarks, die aus den schon beschriebenen unreifen myeloischen Zellformen mit deutlicher Oxydasereaktion bestand. Stellenweise ließen sich aber auch Blutbildungsherde mit jugendlichen roten Blutformen auffinden. Im Gegensatz zu der makroskopischen Betrachtung nimmt dieses gewucherte Knochenmark doch einen viel größeren Raum ein, so daß der Knochen

durch die Markwucherung stark aufgelockert wird. Gleichzeitig besteht eine allgemeine endostale und periostale Knochenneubildung, die die Ausbildung größerer, schon makroskopisch sichtbar werdender Markräume verhindert. Im einzelnen gestaltet sich der Befund an den Knochen wie folgt:

Brustbein. Die enorme myeloische Wucherung drängt die einzelnen Knochenbälkchen, besonders auch die Schalen der Knochenrinde, auseinander und breitet sich auch unter dem Periost aus. Die gut entwickelten enchondralen Verknöcherungszonen zeigen folgendes: In den Knorpel einwachsende Markkanäle werden durch die myeloische Wucherung verbreitert und unregelmäßig gestaltet. Die Knorpel-Knochengrenze erscheint dadurch unscharf begrenzt. An den Stellen mit Abhebung

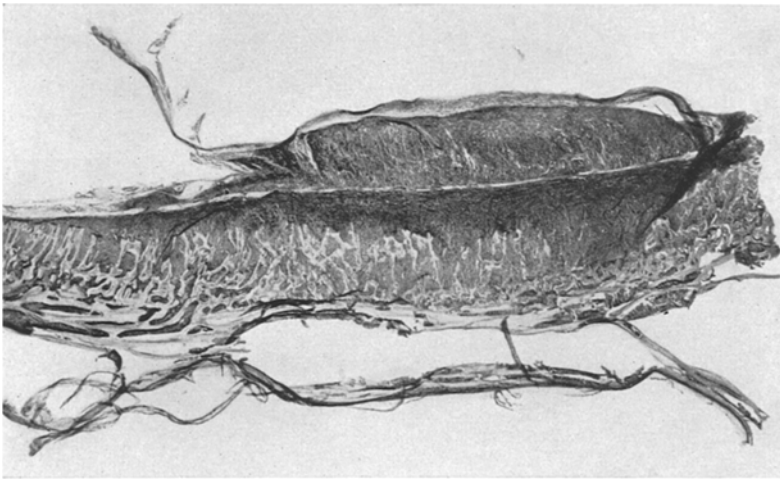


Abb. 13. 6. Rippe. Tumorartige Wucherung der myeloischen Zellen.

des Periosts findet eine überstürzte periostale Knochenneubildung statt. Der neu gebildete Faserknochen ist sehr zellreich. Auch an den alten Knochenbälkchen der ursprünglichen Rinde und der Markspongiosa sind frische neugebildete Knochen-schichten aufgelagert, doch hat es den Anschein als ob diese Knochenbildung an vielen Stellen zu einer Art Abschluß gekommen ist, da an den neugebildeten Knochenschichten keine gut entwickelten hohen Osteoblasten, sondern nur stark abgeflachte, meist bindegewebige Zellen gefunden werden können. Stellenweise entstehen neue Knochenbälkchen durch Metaplasie aus dem faserigen Markgerüst.

6. linke Rippe. Die myeloblastische Markwucherung durchbricht weitgehend die Rindenschicht und setzt sich selbst durch das Periost bis in die Muskulatur fort. Die periostale Knochenneubildung ist hier nicht überall besonders stark, so daß das Periost stellenweise durch die myeloischen Infiltrate tumorartig abgehoben ist (vgl. Abb. 13). Der spongiöse Knochen in der Markhöhle ist ebenso wie der Rindenknochen in der beschriebenen Weise durch die Markwucherung auseinanderge-drängt, durch frisch gebildete Knochenbalken und Apposition neuer Schichten an die alten verdichtet. An der Knorpel-Knochengrenze finden sich stellenweise sehr eigenartige Veränderungen (vgl. Abb. 14). Die Grenze ist unregelmäßig. Man sieht herdförmig eine lebhaft Neubildung mangelhaft verkalkten zellreichen

Knochens gleichzeitig mit dem Auftreten von Osteoklasten. Das Knochenmark hat an diesen Stellen teilweise das Aussehen des faserigen Gerüstmarks. Dieses dringt in Gestalt unregelmäßiger Ausläufer in den Knorpel ein. Starke Zellmarkwucherungen beobachtet man besonders im Bereich der sehr unregelmäßigen großen Knorpelmarkkanäle.

Oberschenkelknochen. Neben der schon an den anderen Knochen beschriebenen Auflockerung und Verdichtung der ganzen Knochensubstanz ist hier eine ganz enorme periostale Knochenneubildung erwähnenswert. In dieser liegt zwischen den neugebildeten Knochenspannen, die zu der alten Knochenoberfläche meist senkrecht orientiert sind, zwar größtenteils myeloisches Gewebe, es finden sich aber auch Strecken, die vorwiegend faseriges Mark enthalten. Im Zentrum des Knochens

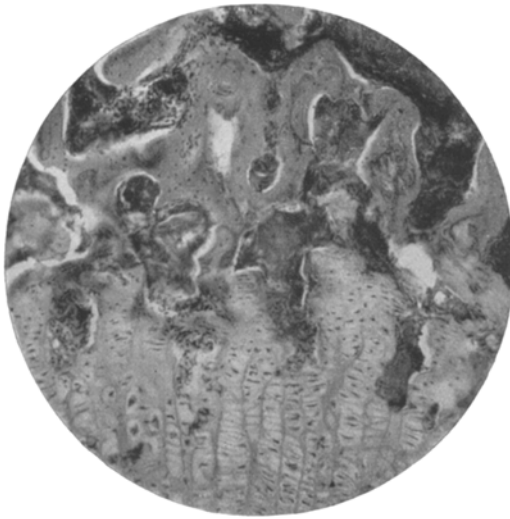


Abb. 14. 6. Rippe. Knorpel-Knochengrenze.

liegt eine frische, von fibrösem Gewebe umgebene Nekrose. In der Peripherie dieses Herdes treten an den bereits verdickten Spongiosabälkchen gut entwickelte Osteoblasten auf, die neue Knochenbälkchen anlagern, oder die Verbindung zwischen zwei getrennten Balkensystemen herstellen (vgl. Abb. 15). Die Knochenneubildung an den Epiphysenknorpeln zeigt keine so schweren Veränderungen wie an den Rippen, ist aber ebenfalls unregelmäßig.

Wirbelkörper. Neben den bereits beim Brustbein beschriebenen Veränderungen finden sich auch hier einzelne kleine Nekrosen wie sie eben für den Oberschenkelknochen genauer geschildert wurden.

Ganz vereinzelt in der Nähe des Periosts Knochenabbau durch Osteoklasten. Stellenweise kleine Herdchen mit jugendlichen roten Blutzellen und atypisch geformten Knochenmarksriesenzellen. Enchondrale Verknöcherung an den Epiphysenlinien spärlich, durch Markwucherungen behindert.

Mittelhandknochen: Übersichtsschnitte geben einen sehr guten Gesamteindruck aller an dem Skelet zu beobachtenden Wachstumsstörungen (vgl. Abb. 16). An den Epiphysenkernen fällt das plumpe Gefüge der kalkarmen Knochenbälkchen auf. Diese sind zellreich. Die Epiphysenlinie selbst wird durch die in den Knorpel eindringenden atypischen Markwucherungen unregelmäßig gestaltet. Diese begleiten besonders die größeren Knorpelmarkgefäße. Der neugebildete Knochen ist plump, kalkarm und zellreich. Er entsteht anscheinend zum Teil direkt aus dem unregelmäßig gewucherten Knorpel durch Metaplasie (vgl. Abb. 17). An Schaft und Periost dieselben bereits an den anderen Knochen geschilderten Wachstumsstörungen.

Schädeldach: Man hat an diesem Knochen besonders den Eindruck, daß das wuchernde Markgewebe den Knochen auseinanderdrängt. Eine stärkere Knochenneubildung findet nur noch an der Schädelinnenfläche in Gestalt sehr ausgedehnter plumper Osteophyten statt.

Vomer: Das unentkalkt geschnittene Präparat offenbart den Kalkgehalt des Knochens in einer sehr schönen Weise. Nur die peripher gelagerten Knochenbalken zeigen stärkere osteoide Säume und Knochenneubildung durch Osteoblasten

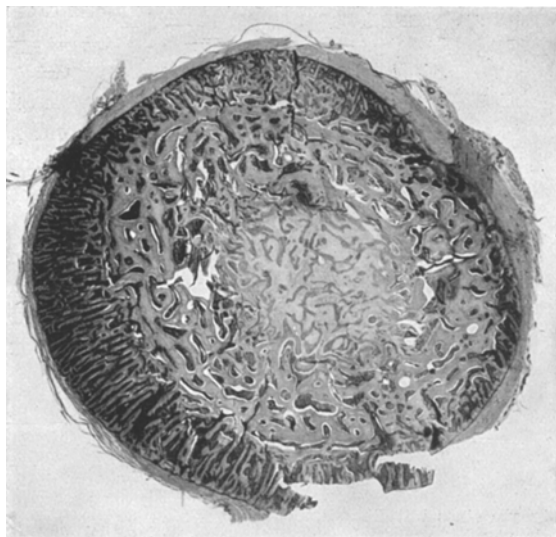


Abb. 15. Querschnitt durch den Femur.

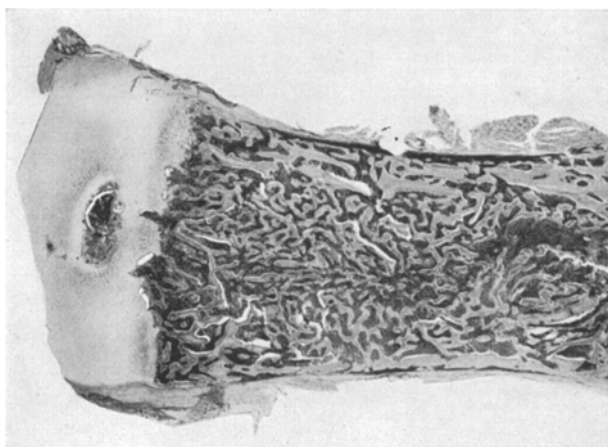


Abb. 16. Längsschnitt durch einen Mittelhandknochen.

von mehr kubischer Gestalt. Man hat überhaupt auch im Bereich aller anderen Knochen den Eindruck, daß die unverkalkten osteoiden Säume durchaus nicht besonders breit sind, etwa wie bei Rachitis (Abb. 18).

Weitere Schnitte vom Hüftbein, Schulterblatt, Schlüsselbein, Oberarm und mehreren Rippen zeigten keine den Rahmen der beschriebenen Veränderungen verlassende Befunde.

Das Ergebnis der gesamten anatomischen Untersuchung des Falles läßt sich auf Grund der mitgeteilten Befunde wie folgt zusammenfassen:



Abb. 17. Epiphyse eines Mittelhandknochens.
Metaplasie von Knorpel in Knochen.



Abb. 18. Schnitt durch den unentkalkten Vomer.

Wir finden bei einer akut verlaufenden tumorartigen aleukämischen Myelose neben der myeloischen Systemerkrankung des blutbildenden Gewebes eine eigenartige sklerosierende Wachstumsstörung des ganzen Knochensystems. Diese ist zwar klinisch erst im Verlauf der letzten Wochen in Erscheinung getreten, dürfte in ihren Anfängen aber ebenso wie die Schädigung des blutbildenden Mesenchyms älteren Datums und auf eine uns unbekannte Veranlagung zurückzuführen sein. Trotzdem steht die imponierende Wucherung des blutbildenden Markes im Vordergrund des Geschehens. Sie hat im wesentlichen die bizarre Form der Knochenwucherung bestimmt. Besonders schön geht das aus mace-rierten Sägeschnitten der Knochen nach *Schmorl* hervor (vgl. Abb. 19 und 20). Man sieht an diesen Präparaten noch deutlich die alten Rindenschalen, die aber in atypischer Weise aufgelockert sind und ebenso die alten groben Spongiosabalken. Es ist anzunehmen, daß diese schon frühzeitig in aty-

pischer plumper Form angelegt wurden. Die alten Röntgenbilder zeigen ja auch eine verhältnismäßig grobmaschige Struktur des Knochens.

Zugleich mit der akut einsetzenden Markwucherung sind endostale und durch Abhebung des Periosts besonders periostale Osteophyten entstanden, deren feinere Struktur die Macerationspräparate zeigen. So klärt sich der Fall scheinbar in der Weise, daß die Knochenneubildung weitgehend als Folge der Knochenmarkwucherung aufzufassen ist, aber

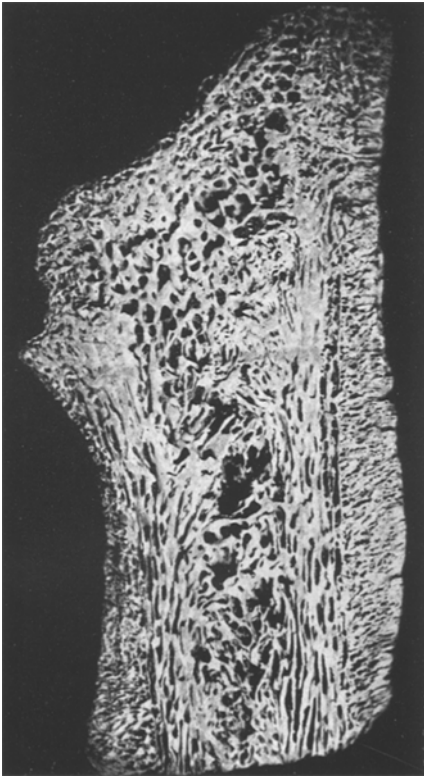


Abb. 19. Macerationspräparat nach Schmorl. Teil eines Längsschnittes durch das Darmbein.

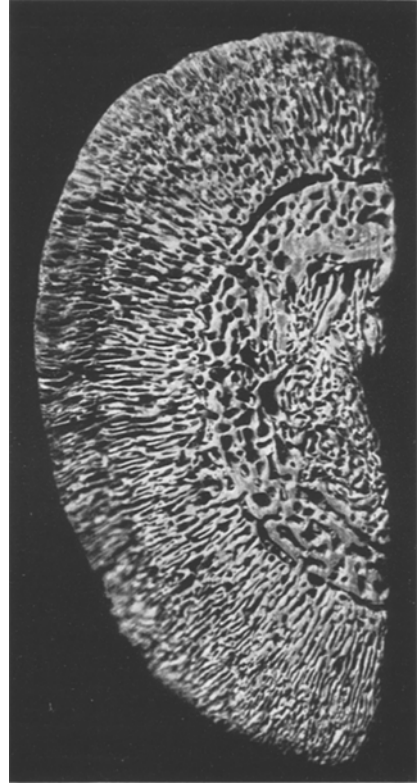


Abb. 20. Macerationspräparat nach Schmorl. Halber Querschnitt durch den Femur.

es ist zu bedenken, daß diese Knochenmarkwucherung einen atypischen Knochen zur Neubildung anregte. Daß es sich um ein besonders reaktionsfähiges Knochengewebe gehandelt haben muß, geht meiner Ansicht nach aus dem Verhalten des beschriebenen Gewebes im Vergleich mit den Knochenwucherungen bei leukämischen Erkrankungen, wie ich sie eingangs habe schildern können, hervor. Im Gegensatz zu diesen Veränderungen finden wir hier besonders plumpe endostale, nicht nur periostale Knochenwucherung, und Störungen des Knochenwachstums lassen sich vor allem auch an den Epiphysenlinien nachweisen. Hier sind es z. B.

die unregelmäßigen Wucherungen der Markkanalgefäße mit den begleitenden myeloischen Zellwucherungen und die beschriebenen eigenartigen Metaplasien des Wachstumsknorpels. Von einer einfachen reaktiven Wucherung kann in diesem Falle also gar nicht die Rede sein. Aber auch die Wucherung des Markgewebes zeigt Besonderheiten. Einmal sind die hauptsächlich gewucherten myeloischen Zellen besonders unreif hinsichtlich Kernstruktur und Zustand der oxydasepositiven Granulationen, und zweitens besitzen die Zellwucherungen, wie man



Abb. 21. Probeexcoision aus dem Unterschenkel.

das allerdings auch sonst bei Leukämien sehen kann, einen stellenweise direkt tumorartigen Charakter, so an einzelnen Rippen und in der Nähe der Ligamente in der Leber. Es wäre also durchaus berechtigt den vorliegenden Fall, ähnlich wie das jetzt z.B. von *Aschoff* und *Fischer-Wasels* für die tumorartigen Myelosen vertreten wird, als akute Geschwulst aufzufassen, und es geht also meiner Ansicht nach keinesfalls an, das beschriebene Krankheitsbild einfach als reaktive Osteosklerose oder gar als Heilungsvorgang der aleukämischen Myelose zu deuten, sondern es erscheint sehr viel naheliegender neben der besonders eindrucksvollen Schädigung des blutbildenden Mesenchyms auch ein besonderes Verhalten des knochenbildenden Mesenchyms anzunehmen. Die Störung geht hier weit über die Veränderungen hinaus, die wir bei einfachen leukämischen Erkrankungen im Kindesalter sehen können. Für den Pathologen ergibt sich aus der Krankengeschichte noch eine diagnostisch wichtige Beobachtung. Wie gesagt findet sich an einzelnen Stellen innerhalb

des periostalen Osteophyts der langen Röhrenknochen Fasermark. In unserem Falle wurde eine Probeexcision gemacht, sie traf unglücklicherweise gerade eine solche Stelle (vgl. Abb. 21). Es ist klar, das ein derartiges Präparat nur die Diagnose ossifizierende Periostitis unbekannter Ursache gestattet und nichts über das wirklich bestehende Leiden aussagen kann. Man wird in ähnlichen Fällen derartige Möglichkeiten beachten und bei der Deutung unklarer Fälle berücksichtigen müssen.

3. Primäre Osteosklerose mit sekundärer Veränderung des blutbildenden Gewebes (Gruppe Albers-Schönberg).

Die sog. *Albers-Schönbergsche* Erkrankung gehört zu denjenigen Krankheitsbildern, die nicht nur ätiologisch, sondern auch formalgenetisch völlig unklar sind. Es verbergen sich unter dem Namen zweifellos alle möglichen, vielleicht ätiologisch ganz verschiedenen Krankheitsbilder, wie immer, wenn die Abgrenzung einer Krankheit nach rein äußerlichen klinischen Erscheinungen erfolgt. Es ist daher nur zu begrüßen, wenn ein auf dem Gebiet der Knochenpathologie so erfahrener Pathologe wie *M. B. Schmidt* sich über die unter dem genannten Namen in der Literatur beschriebenen Krankheitsfälle nur sehr vorsichtig äußert und in erster Linie ihre Verschiedenartigkeit betont. Unserer Ansicht nach geht es keinesfalls schon jetzt an, nur auf Grund der wenigen schriftlichen Überlieferungen Zusammengehörigkeiten mit apodiktischer Sicherheit zu äußern, die doch wohl nur auf Grund eines sehr eingehenden Studiums der Originalfälle festgestellt werden können. Ganz abgesehen davon sind im Kindesalter genaue anatomische Beobachtungen aus dieser Krankheitsgruppe nur in verschwindender Zahl bekannt. Als nächstes Ziel erscheint daher eine rein kasuistische Erweiterung unserer Kenntnis geboten, besonders, da die ätiologische Forschung in den meisten Fällen unbefriedigende Ergebnisse zeitigt. Es bedarf keiner Erwägung, daß gerade die Untersuchung von Erkrankungen im Kindesalter, in deren Verlauf die Entstehung des Leidens naturgemäß sehr viel einfacher am Knochen verfolgt werden kann, ein erhöhtes Interesse verdient.

Schrifttumübersicht.

Das Schrifttum enthält, soweit sich das überhaupt überblicken läßt, noch nicht 10 einschlägige Fälle, in denen Veränderungen bei kindlicher Osteosklerose überhaupt gründlicher untersucht worden sind. Es erscheint daher von Vorteil, die Ergebnisse ganz kurz zusammenzustellen. Über angeborene Osteosklerosen bei Neugeborenen berichten *M. B. Schmidt* und *Aßmann* (Fall 4). Ersterer glaubt in seinem Fall eine Störung der inneren Sekretion, deren Beweis nicht recht überzeugt, und eine atypische Bildung des ganzen Knochengewebes, besonders der Knochengefäße, annehmen zu können, während *Aßmann* in seinem Fall eine primäre Osteosklerose zwar in Erwägung zieht, aber unter dem Eindruck seiner bei Erwachsenen gewonnenen Ergebnisse zugunsten einer primären intrauterin abgelaufenen Knochenmarksschädigung ablehnt. Diese Ansicht wird allerdings mit außerordentlicher Vorsicht geäußert. Nur sehr bedingt verwertbar sind die Beobachtungen von

Lorey und *Reye*, über die Schädelsektion eines 3jährigen Knaben, ferner die sehr gründliche Untersuchung von Probeexcisionen aus dem Kieferknochen eines 14jährigen Mädchens durch *Edel*, und schließlich die Untersuchung des Kniegelenks eines 14jährigen Mädchens durch *Pirie*. Vollständige Sektionen liegen meiner oberflächlichen Kenntnis nach etwa 5 vor, über sie berichten die Arbeiten von *Goodall* (10 Wochen altes Kind), *Nadolny* (4 Monate alter Knabe), *Oesterlin* (2 Jahre altes Kind), *Kraus* und *Walter* (3 Jahre altes Mädchen) und *Schultze* (11 Jahre alter Knabe). Über die Beziehung dieser Krankheitsfälle zu unseren eigenen Beobachtungen soll am Schluß der Arbeit ausführlicher berichtet werden.

Eigene Beobachtungen über einen Fall von systematisierter Osteosklerose mit avitaminotischen Knochenveränderungen und Veränderungen des Blutbildes und der Organe im Sinn einer Jacksch-Hayemischen Anämie.

Es handelt sich um den von *Häbeler* als Fall 4 beschriebenen Krankheitsfall. Die Leichenöffnung (Sektionsnummer 1162/27) ergab folgenden Befund:

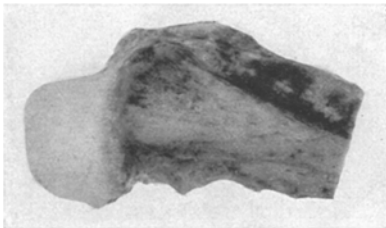


Abb. 22. Schnitt durch den Oberschenkel. Eburnisation der Markhöhle, subperiostale Blutungen und Osteophytbildung. Alte Epiphysenlösung.

Allgemeine Osteosklerose des gesamten Knochensystems mit ausgedehnten Möller-Barlow-artigen subperiostalen Blutungen und Osteophytbildung an den Rippen und langen Röhrenknochen. Alte Blutungen im Bereich der Epiphysen mit Epiphysenlösung und Ausbildung von Trümmerfeldzonen an den langen Röhrenknochen. Rosenkranzartige Auftreibung der Knorpel-Knochengrenze an den Rippen, an Rachitis erinnernde unregelmäßige Epiphysenlinien der Röhrenknochen. Myeloische Metaplasie der Leber, Milz, Nieren und Lymphdrüsen. Allgemeine Blutungsneigung mit Pachymeningitis

haemorrhagica interna. Blutungen in den serösen Häuten des Brustfells und Herzbeutels, sowie in der Harnblasenschleimhaut. Kleine, offene Incisionswunde über dem Kreuzbein.

Im einzelnen wäre aus dem ausführlichen Protokoll noch folgendes hervorzuheben: Vor Anlegung der Sägeschnitte hatte man den Eindruck einer schweren *Möller-Barlowschen* Erkrankung. Im Gegensatz zu den typischen Veränderungen bei diesem Leiden ließen sich aber die von einem weichen periostalen Osteophyt umgebenen Knochen nur mit großen Schwierigkeiten aufsagen. Alle Knochen zeigten dann eine gleichmäßige Sklerose, so daß auch an den langen Röhrenknochen nirgends eine eigentliche Markhöhle festgestellt werden konnte (vgl. Abb. 22). Auffällig war weiterhin die unregelmäßige Begrenzung der Wachstumslinien an den Rippen und langen Röhrenknochen, die an Rachitis erinnerte. Leber, Milz und Lymphknoten zeigten keine besonders hochgradige Vergrößerung. An den Drüsen mit innerer Sekretion waren besondere Veränderungen makroskopisch nicht nachweisbar.

Einen Aufschluß über die außerordentlich komplizierten anatomischen Veränderungen ergab erst die mikroskopische Untersuchung. An sämtlichen untersuchten Knochen kann man die Veränderungen am spon-

giösen Gewebe, am periostalen Knochen und an den Epiphysenlinien unter gemeinsamen Gesichtspunkten vergleichen. Ich gebe zunächst das Bild der Veränderungen an den verschiedenen Knochen.

6. *linke Rippe*. Im Vordergrund des Bildes steht eine gewaltige Sklerose des spongiösen Knochens. Diese fehlt nur in unmittelbarer Nähe der Epiphysenlinie. Ein Querschnitt und ein Längsschnitt durch den Rippenkörper (vgl. Abb. 23) gibt ein besonders eindrucksvolles Bild der Verhältnisse wieder. Es handelt sich um eine fortschreitende Anlagerung neuer Knochenschichten an das im allgemeinen noch deutlich erkennbare ursprüngliche Gerüst aus verkalkter Grundsubstanz. Man hat den Eindruck, daß ein ausreichender Umbau des Knochens überhaupt nicht stattgefunden hat, sondern daß bei im allgemeinen fehlenden Resorptionsprozessen eine dauernde

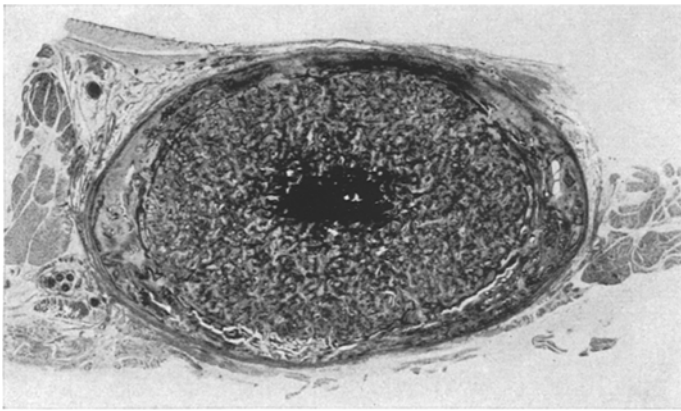


Abb. 23. 6. linke Rippe. Querschnitt durch den Schaft.

Anlagerung von kleinen Knochenschichten aus der vorwiegend faserigen Marksubstanz unter Osteoblastentätigkeit stattfindet. Die neugebildeten Knochenschichten sind bis auf die jüngsten außerordentlich stark verkalkt. Das Markgewebe ist hauptsächlich faserig, an einzelnen Stellen aber auch mehr zelliger Natur. Die Einengung der Markkanäle ist im Zentrum des Organs besonders hochgradig. Sie sind hier zum Teil durch ganz unregelmäßige Kalkablagerungen vollständig verschlossen, so daß teilweise eine aus Knochen und Kalk gebildete solide Masse entstanden ist. In den peripheren Abschnitten sind die Markräume weiter und enthalten hier die gewöhnlichen Bestandteile des Zellmarks mit Ausnahme der Knochenmarkriesenzellen. Besonders reichlich finden sich Formen der myeloischen Reihe. Die außerordentlich kompakte Spongiosa geht in der Peripherie in eine nicht besonders stark entwickelte Schicht aus Schalenknochen über. Nur an einzelnen Stellen ist die Rindenschicht etwas besser entwickelt. Unter dem Periost sieht man frische und ältere Blutungen, ein wenig zelliges Mark, und verhältnismäßig geringfügige, meist frische Osteophytbildungen aus Bindegewebsknochen. Einer besonderen Besprechung bedürfen die Verhältnisse an der Knorpel-Knochengrenze. Hier erinnert auch das mikroskopische Bild zunächst an eine Rachitis. Auf eine Schicht aus gut verkalktem regelmäßigem Säulenknorpel (vgl. Abb. 24) folgt ein unregelmäßiges zungenförmiges Vordringen verkalkter blasiger Knorpelzellreihen gegen den Knochen. Diese unregelmäßige Begrenzung hat ihre Ursache in dem Vordringen von weiten Knorpelmarkgefäßen, die zwischen

den beschriebenen Knorpelzungen liegen. Auf den beschriebenen verkalkten Knorpel folgt nämlich nach dem Knochen zu eine ganz unregelmäßig gestaltete Schicht aus chondrosteoidem Gewebe, von dem einzelne Knorpelinseln abgesprengt werden. Im Bereich der mit weiten Gefäßen ausgestatteten Knorpelmarkskanäle und an der Grenze des beschriebenen Chondrosteoids findet die Neubildung von kalkarmem osteoidem Gewebe statt. Erst in einiger Entfernung wird der Knochen

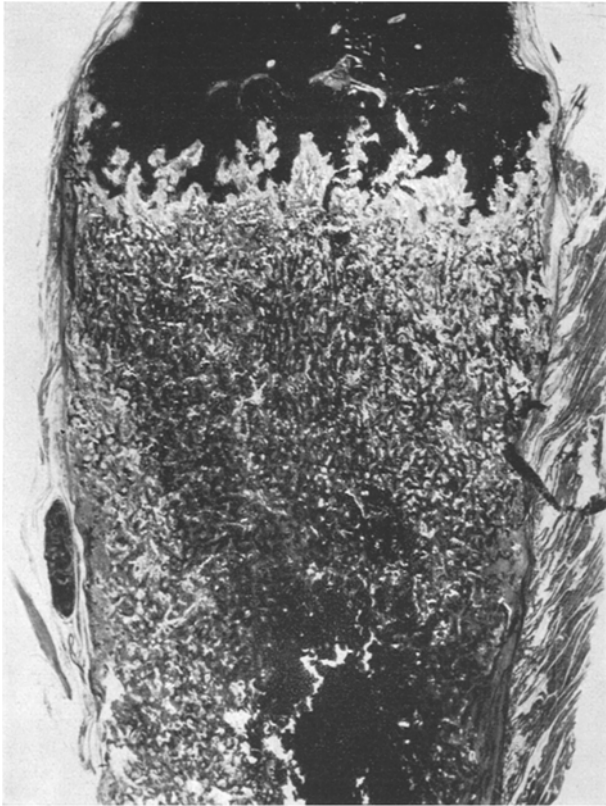


Abb. 24. Knorpel-Knochengrenze der 6. linken Rippe. Längsschnitt.

immer stärker kalkhaltig, die Knochenbälkchen enthalten in immer steigendem Maße die vom Knorpel herrührende verkalkte Grundsubstanz als Gerüst, ohne daß Aussichten für einen Umbau vorliegen.

Wirbelsäule (Sagittalschnitt durch den Körper des 10. Brustwirbels. Vgl. Abb. 25). Auch an den Wirbelkörpern überrascht schon bei schwacher Vergrößerung die außerordentlich hochgradige, aus kleinen Bausteinen zusammengesetzte Sklerose des spongiösen Knochens. Hier ist das ursprüngliche Gerüstwerk, das noch von der verkalkten Knorpelgrundsubstanz her stammt, allenthalben besonders deutlich zu erkennen (vgl. Abb. 26). Auch an der Knorpelwachstumsgrenze findet die Bildung eines außerordentlich dichten spongiösen Knochens statt, indem die ursprüngliche Gerüstsubstanz in ganz besonders ausgedehnter Weise erhalten bleibt (vgl. Abb. 27).



Abb. 25. 10. Brustwirbel. Ein sagittaler Übersichtsschnitt zeigt die hochgradige allgemeine Sklerose und den plumpen Knochen in der Umgebung der eindringenden großen Gefäße bei a und b.

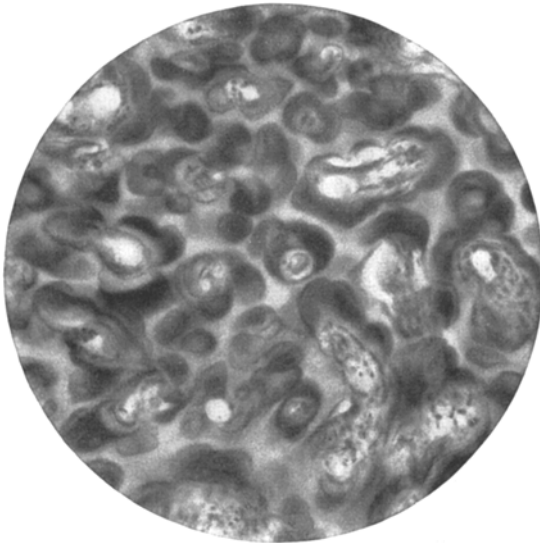


Abb. 26. (Vgl. die beiliegende Farbenplatte.) 10. Brustwirbel. Sklerotischer Knochen bei starker Vergrößerung. Die erhaltene Gerüstsubstanz erscheint hell und kernfrei. Sie ist umgeben von unregelmäßigen Schichten kernhaltigen, verkalkten Knochens, die von den Osteoblasten des faserigen Markes immer neu gebildet werden.

Man hat den Eindruck, als ob Züge dieses sklerotischen Knochens von allen Seiten der Peripherie radiär gerichtet nach dem Zentrum des Wirbelkörpers zusammenströmen, in dem sich auch in diesem Organ der Ort der ausgeprägtesten Sklerose finden läßt. Das Knochenmark ist durch immer neue Ablagerung von Knochenlamellen bis auf ein Minimum reduziert, im allgemeinen von faserigem Gefüge. Unter dem Periost und in unmittelbarer Umgebung der eindringenden Blutgefäße ist ein plumper periostaler Schalenknochen von annähernd normaler Struktur gebildet. In unmittelbarer Nachbarschaft der eindringenden Gefäße sind in dem Knochen zum Teil Höhlenbildungen feststellbar, die aus blutbildendem Zellmark bestehen. In der Nähe der Epiphysenlinie sind an einzelnen Wirbeln

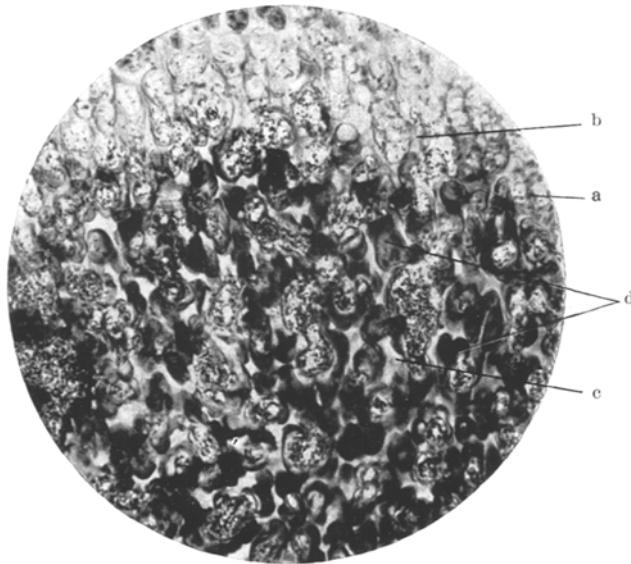


Abb. 27. 10. Brustwirbel, stärkere Vergrößerung. Knorpel-Knochengrenze. Man sieht dunklen kalkhaltigen Knochen, dessen Zellen in der Photographie nicht deutlich erkennbar sind um die helle (entkalkte) Grundsubstanz herum gelagert. Diese hängt mit der ursprünglichen vom Knorpel stammenden Gerüstsubstanz zusammen. Auf dem dunklen Knochen stellenweise frische heller erscheinende Säume, die durch die Osteoblastentätigkeit des Markes neugebildet worden sind. a Knorpel-Knochengrenze, b Knorpelgrundsubstanz, c erhaltene Knorpelgrundsubstanz im Knochen zellfrei, d zellhaltiger schichtförmig durch Osteoblasten gebildeter Knochen.

frische und ältere Blutungen Möller-Barlow-artiger Natur mit Ausbildung geringfügiger Trümmerfeldzonen und callusartiger Knochenneubildung zu beobachten. In ihrer Umgebung sieht man einen mäßigen Umbau des Knochens durch Osteoklasten.

Rechter Oberschenkel (proximale Epiphyse, vgl. Abb. 28). Ein Übersichtsschnitt zeigt, daß auch an den langen Röhrenknochen in noch verstärktem Maße wie an den Rippen unregelmäßige Begrenzungen der Epiphysenlinien beobachtet werden. Auch hier folgt auf eine Schicht regelmäßigen gut verkalkten Säulenknorpels eine an Rachitis erinnernde zungenförmige Vorbuchtung verkalkter Knorpelmassen gegen den Knochen hin (vgl. Abb. 29). Auch hier sind diese Bildungen im wesentlichen durch die atypische Wucherung weiter Knorpelmarkgefäße in den Wachstumsknorpel hinein entstanden. Es folgt ein allerdings nicht sehr mächtiges chondrosteoides Gewebe. Man hat den Eindruck, als ob die Knochenbildung hier bereits

etwas besser und kalkreicher erfolgt, als an der beschriebenen Rippe. Doch hat der neugebildete Knochen zunächst ein mehr callusartiges Aussehen. Er geht allmählich ohne scharfe Grenze in eine typische Trümmerfeldzone mit alten und frischen Blutungen wie bei *Möller-Barlowscher* Erkrankung über (vgl. Abb. 30). Der folgende alte, spongiöse Knochen ist nun aber nicht etwa, wie man das bei einer *Möller-Barlowschen* Erkrankung erwarten müßte, porotisch, es findet sich vielmehr ein außerordentlich sklerotischer, sehr kalkreicher und brüchiger

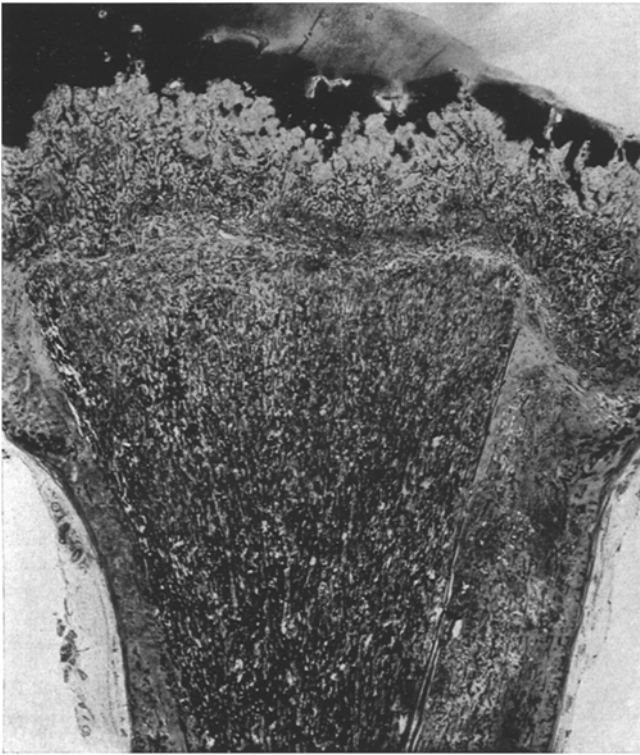


Abb. 28. Rechter Oberschenkel. Proximale Epiphyse.

spongiöser Knochen. Im Bereich der Trümmerfeldzone ist er zeitweise wie Glas in feinste Splitterchen zerbrochen. In diesem sehr dichten Knochen sind die Reste der ursprünglichen verkalkten Knorpelgrundsubstanz in sehr ausgedehnter Weise als Gerüst enthalten. Es wird gegen den Schaft hin fortschreitend von dem überwiegend faserigen Zellmark dauernd neue Knochensubstanz durch Osteoblastentätigkeit an die alten Schichten abgelagert. Stellenweise findet überdies eine Verkalkung des bindegewebigen Marks statt, so daß vollkommen kompakte Bezirke aus Kalk und Knochenmassen entstanden sind. Von einem wirksamen Umbau oder Abbau kann überhaupt nicht die Rede sein. An einzelnen Stellen sieht man zwar an den alten Knochenbalken angelagert zahlreiche Osteoklasten (vgl. Abb. 31), doch fehlen *Howshipsche* Lacunen und man hat überhaupt nicht den Eindruck von einer erfolgreichen Tätigkeit dieser Zellen. Neben dieser gewaltigen Spongiosa treten die an die Verhältnisse im normalen Knochen gemahnenden vergleichsweise

ziemlich dünnen Schichten aus Rindenknochen nicht besonders in Erscheinung. In ihrer Umgebung, besonders auch unter dem Periost, sind stärkere Ansammlungen

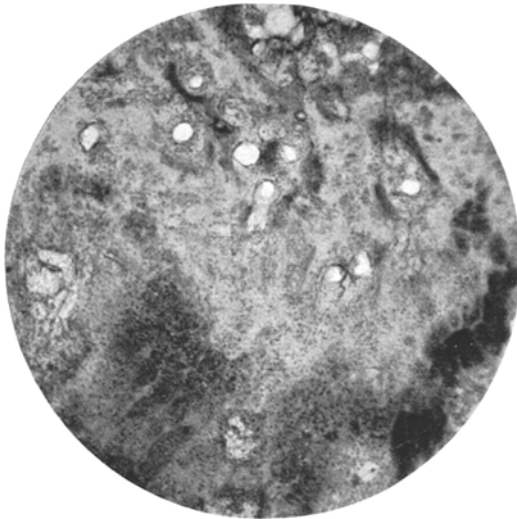


Abb. 29. Rechter Oberschenkel. Epiphyse. Chondrosteoides Gewebe.

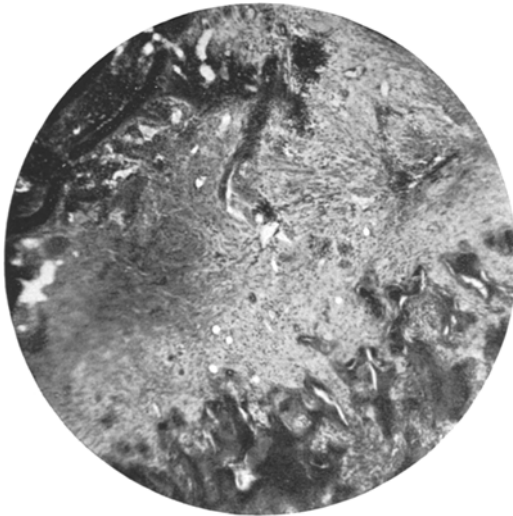


Abb. 30. Rechter Oberschenkel. Trümmerfeldzone an der Epiphyse.

von blutbildendem Zellmark, in dem nur die Knochenmarksriesenzellen fehlen, zu beobachten. Das Periost selbst zeigt ausgedehnte alte und frische Blutungen, sowie meist frische Osteophytbildungen aus Bindegewebsknochen. Es wäre noch zu erwähnen, daß im Bereich der Trümmerfeldzone an der Epiphyse eine jetzt in Ausheilung befindliche Lösung der Epiphyse stattgefunden haben muß. Die callöse Knochenwucherung unter dem Periost dieser Gegend findet damit ihre Erklärung.

Oberschenkelkopf rechts.

Auffällig ist an der Epiphysenlinie die primäre Bildung eines sehr dichten kalkreichen enchondralen Knochens, in dem die Gerüstsubstanz zum Teil als zusammenhängendes Gitter sehr weitgehend erhalten geblieben ist. Nur im Bereich einzelner kleiner Knorpelmarkgefäße findet sich eine mangelhafte Verkalkung der Knorpelwucherungszone. Vereinzelt sind im Bereich der sklerotischen Spongiosa alte Trümmerfeldzonen mit Callusbildung nachweisbar. In den Markräumen findet sich teils zelliges, teils bindegewebiges Knochenmark. Das zellige Knochenmark ist besonders in der Peripherie gut entwickelt. Unter dem Periost alte Blutungen und geringfügige Osteophytbildung wie bereits beschrieben.

Für die Oberarmknochen und die untere Femurepiphyse erübrigt sich eine

besondere Beschreibung, da die Veränderungen sich im allgemeinen ähnlich gestalten wie an dem Oberschenkel. Hervorzuheben wäre, daß im Bereich der Epiphysen teils rachitisartige Chondrosteoidbildungen, teils alte Trümmerfeldzonen festgestellt werden konnten. Vor allem aber, daß an einzelnen Stellen aus dem

Knorpel auch wieder die Neubildung einer außerordentlich kalkreichen sklerotischen Spongiosa wie am Oberschenkelkopf stattgefunden hat.

Schädeldach. Auch der Schädeldeckenknochen zeigt eine sehr hochgradige Sklerose durch dauernde endostale Knochenneubildung, sowie durch Ausbildung eines an der Innenfläche der Schädelkapsel gelegenen bindegewebigen Osteophyts. Die Markräume enthalten überwiegend zelliges Knochenmark. Sie sind stellenweise von Blutungen durchsetzt. Zelliges Mark findet sich besonders auch zwischen dem Osteophyt an der Innenfläche und bildet außerdem ausgedehnte Infiltrate im Bereich der harten Hirnhaut, die überdies von alten, zum Teil in Organisation befindlichen Blutungen durchsetzt ist (Pachymeningitis haemorrhagica interna).

Unterkieferknochen. Sklerose durch dauernde endostale Knochenneubildung vom fibrösen Knochenmark aus. An ein paar kleinen Stellen Abbau durch Osteoklasten. Die betroffenen Zahnkeime zeigen keine auffälligen Veränderungen.

Die Drüsen mit innerer Sekretion zeigten weder makroskopisch noch mikroskopisch irgendwie auffällige Befunde.

Leber. Allgemeine Hyperämie. In den erweiterten Blutgefäßcapillaren und im periportalen Bindegewebe an fetale Verhältnisse gemahnende Blutbildungsherde. Diese bestehen überwiegend aus oxydasepositiven Zellformen. Nur vereinzelt Erythroblasten und eosinophil granulierten Myelocyten.

Milz. Blutbildungsherde aus vorwiegend myeloischen Zellen, einzelnen Eosinophilen und Erythroblasten in der Pulpa gelegen. Stellenweise sehr hochgradige myeloische Metaplasie auf Kosten des lymphatischen Gewebes.

Lymphknoten. Meist gut entwickelte Markstränge und lymphoblastenreiche Keimzentren. In den Sinus reichlich jugendliche myeloische Zellformen, daneben Riesenzellen vom Typus der Knochenmarksriesenzellen. Diese finden sich auch innerhalb der Markstränge.

Nieren. Ausgedehnte, an die embryonalen Verhältnisse erinnernde Blutbildungsherde in der Rinde, vorwiegend aus myeloischen Zellformen zusammengesetzt.

Darm. Im Verfolg der ganzen Darmschleimhaut finden sich sehr kräftig entwickelte lymphatische Apparate mit lymphoblastenreichen Keimzentren. In den Blutgefäßcapillaren der Nebennieren, der großen Mundspeicheldrüsen, des Herzmuskels und des Gehirns Anhäufungen jugendlicher myeloischer Zellen und einzelner Erythroblasten.



Abb. 31. Rechter Oberschenkel. Sklerose der Spongiose im Schaft. Im Markgewebe vereinzelt Osteoklasten.

Zusammenfassung des anatomischen Befundes.

Auf Grund der beschriebenen mikroskopischen Veränderungen läßt sich abschließend folgendes sagen: In dem vorliegenden Krankheitsfall

besteht eine eigenartige Störung der enchondralen Verknöcherung. Diese hat zur Ausbildung einer sklerotischen Spongiosa geführt, so daß eine eigentliche Markraumbildung unterblieben ist. Das Charakteristische dieser Sklerose ist, daß ein Umbau des primitiven Knochens durch Resorption überschüssigen Materials überhaupt nicht zustande gekommen ist. Wir sehen daher in den meisten Knochen in sonst nicht denkbarer Weise ein Erhaltenbleiben des ursprünglichen Baugerüstes aus verkalkter Grundsubstanz. Über diese atypische enchondrale Verknöcherung hinaus erfolgt eine dauernde Ablagerung neuer Knochen-schichten von den gefäßreichen, vorwiegend aus fibrösem Gewebe bestehenden Markhöhlen aus. Schließlich kann mörtelartige Ablagerung von Kalk in die Marksubstanz selbst eine vollständige Verfestigung des Gewebes herbeiführen. Diese finden wir z. B. in den zentralen Teilen der Wirbel, der Rippen und in gewissen Abschnitten des Schaftes der langen Röhrenknochen. Zelliges Knochenmark ist besonders in den peripheren Schichten der Knochen enthalten, so auch im Bereich der normal gebildeten oder sogar etwas verdünnten Rindenschalen. Diese sind nach außen hin durch Osteophytbildungen verstärkt. Osteophytbildungen, die meist aus jugendlichem, mangelhaft verkalktem Knochen-gewebe bestehen, und ihren Ursprung wahrscheinlich zum allergrößten Teile Möller-Barlow-artigen subperiostalen Blutungen verdanken. Im Bereich der Epiphysenlinien ist zum Teil wie gesagt die Bildung eines sklerotischen spongiösen Knochens erfolgt, zum Teil finden wir aber auch schwere Störungen, wie sie sonst nur im Verlauf eines Möller-Barlow oder einer Rachitis sichtbar werden. Beide Erkrankungen sind nach der klinischen Anamnese durchaus zu berücksichtigen. Es besteht wohl ganz sicher eine Kombination mit *Möller-Barlowscher* Erkrankung. Das geht aus den Trümmerfeldzonen mit Epiphysenlösungen und alten und frischen Blutungen hervor. Die Chondrosteoidbildung und atypische Wucherung der Knorpelmarkkanäle geht aber über das beim Möller-Barlow gewöhnlich zu beobachtende Maß hinaus und erinnert an die Kombination von Möller-Barlow mit leichter Rachitis. Die beginnende Neubildung verkalkten Knochens und die Ausbildung einer gut verkalkten allerdings höher gelegenen Reihknorpelzone wären als eben beginnende Heilung der avitaminotischen Störungen aufzufassen. Kurz gesagt bietet also der vorliegende Krankheitsfall die sehr bemerkenswerte Kombination einer eigenartigen, formalgenetisch auf eine Störung der enchondralen Verknöcherung zurückzuführenden Osteosklerose mit einer *Möller-Barlow-schen* Erkrankung und leichten rachitischen Wachstumsstörungen. *Kennzeichnend für die enchondrale sklerotische Wachstumsstörung ist der starke auf die Osteoblastentätigkeit ausgeübte Wachstumsreiz, das Fehlen jeder ausgesprochenen Resorption am primitiven Knochen und damit jedes eigentlichen Knochenumbaus.* Schwierig ist die Lösung der Frage, wie die Veränderungen des Blutbildes und der blutbildenden Organe aufzufassen

sind. Es bieten sich uns da zwei Möglichkeiten. Man könnte einmal an eine *Jacksch-Hayemsche* Anämie im Verfolg der avitaminotischen Schädigung denken. Nun wissen wir aber, daß derartige Metaplasien bei systematisierten Osteosklerosen verhältnismäßig häufig auftreten und man neigt heute sehr vielmehr dazu, sie mit *Askanazy* und *Zadeck* als Ausdruck einer extramedullären Myelopoese unter dem Einfluß der das Knochenmark schädigenden Osteosklerose aufzufassen. Diese Erklärung ist nach dem anatomischen Befund auch in dem vorliegenden Fall zum mindesten sehr naheliegend. Aller Wahrscheinlichkeit nach werden beide Annahmen zutreffen, obwohl die Bedeutung jeder einzelnen allein auf Grund des anatomischen Befundes keinesfalls sicher abgeleitet werden kann.

Allgemeinere Ergebnisse: Auch die in der vorliegenden Mitteilung geschilderten Krankheitsfälle liefern einen weiteren Beitrag zu der Feststellung, daß die Erkrankungen des knochenbildenden und blutbildenden Mesenchyms weitgehend miteinander zusammenhängen können. Ja, es scheint so, wenigstens auf Grund der eingangs geschilderten Befunde bei den leukämischen Erkrankungen des Kindesalters, als ob diese Koppelung immer vorhanden ist. Das zeigt sich gerade an dem noch besonders reaktionsfähigen kindlichen Gewebe sehr eindrucksvoll. Selbstverständlich kann dabei entweder die Erkrankung des blutbildenden Mesenchyms oder die des knochenbildenden Gewebes mehr in den Vordergrund rücken, oder sie können auch ziemlich gleichmäßig verlaufen, wie das etwa in dem Krankheitsfall von aleukämischer Myelose mit systematisierter Osteosklerose der Fall ist. Worin die Ursache dieser eigenartigen Wucherungsbereitschaft liegt, wird voraussichtlich ein Rätsel bleiben, solange wir nicht überhaupt etwas Bestimmteres über die Ursache der leukämischen und aleukämischen Erkrankungen wissen werden. Wichtiger erscheint mir der zweite mitgeteilte Krankheitsfall, da er uns zum formalgenetischen Verständnis der Osteosklerosen neue Beiträge liefert. Sehen wir einmal von der unwillkommenen Komplikation durch die avitaminotischen Schädigungen ab, so zeigt dieser Fall doch ganz eindrucksvoll, daß es eine Form der systematisierten Osteosklerosen des Kindesalters gibt, die sich scharf herausheben läßt. Sie besteht in einer eigenartigen Störung der enchondralen Knochenbildung. Der primitive Knochen an den Wachstumszonen wird nicht nur von vornherein sehr dicht angelegt, sondern bleibt auch in dieser primitiven Form weitgehend erhalten. Besonders kennzeichnend ist dabei das Fortbestehen des ursprünglichen Gerüsts aus verkalkter Grundsubstanz. Dieses kann in manchen Knochen, z. B. bei unserer Beobachtung, in den Wirbelkörpern und im Hals des Oberschenkelknochens direkt zusammenhängende Gitter bilden. Besonders schön sieht man diese Grundsubstanzreste in Präparaten, die mit einer modifizierten *Giemsa*-Lösung gefärbt wurden. Der auf die Osteoblastentätigkeit ausgeübte Reiz äußert sich überdies in einer dauernden Anlagerung neuer Knochenschichten, die Mark-

räume schwinden schließlich vollständig oder werden durch Kalkablagerungen ausgefüllt. Es entsteht so ein außerordentlich charakteristisches Bild, dessen Zustandekommen eben nur so erklärt werden kann, daß jede gesteigerte Knochenresorption und jede einflußreiche Osteoklastentätigkeit unterblieben ist. Untersucht man die bereits vorliegenden mikroskopischen Befunde ähnlicher Fälle, so sind im Vergleich mit dem vorliegenden in erster Linie die Mitteilungen von *Kraus*, *Nadolny*, *Schultze* und *Pirie* zu berücksichtigen. In zweiter Linie die Berichte von *M. B. Schmidt* und *Aßmann*. Es bestehen auf Grund der mir zugänglichen Schilderungen besonders große Ähnlichkeiten mit der Mitteilung von *Pirie*, aber ich glaube, daß sich auch sehr enge Beziehungen zu den Fällen von *Schultze* und besonders von *Nadolny* und *Kraus* auffinden lassen, obwohl von diesen Untersuchern eine Störung der enchondralen Verknöcherung zum Teil abgelehnt oder durchaus nicht so in den Vordergrund gestellt wird, wie ich das für den vorliegenden Fall wohl zum erstenmal tun kann. Mir erscheint diese Feststellung von besonderer Bedeutung. Man muß nämlich auf Grund der Literaturberichte auch den hier beschriebenen Fall unter die Gruppe der Marmorknochenerkrankungen nach *Albers-Schönberg* einreihen. Verfolgt man die sehr ausgedehnte klinische Literatur auf diesem Gebiet, besonders die sehr zahlreichen röntgenologischen Mitteilungen, so wird man zu der Überzeugung gedrängt, daß es sich bei einer großen Zahl, vielleicht bei allen diesen mitgeteilten Fällen in erster Linie auch um eine Störung der Knochenbildung an den Knorpelwachstumszonen handeln muß. Ich erinnere an die Verdichtungsschichten im Bereich der Epiphysen, die Verdichtung der Knochenkerne, die hin und wieder beobachteten Aufhellungen in den Diaphysen und ähnliches mehr. Es war daher ein Hinweis von *Lehnerdt* anlässlich einer Demonstration meiner Präparate für mich von großem Interesse. *Lehnerdt*, bekanntlich der Entdecker der Strontiumsklerose des wachsenden Knochens, wies mich auf gewisse Ähnlichkeiten zwischen der von mir für den Menschen erstmalig beobachteten enchondralen Knochenwachstumsstörung und bestimmten Sklerosen des wachsenden Knochens nach Strontiumfütterung hin. Diese Ähnlichkeiten bestehen besonders hinsichtlich der Bildung eines sklerotischen enchondralen Knochens und der mangelhaften Umformung des primitiven Knochengerstes. Sie bestärkten mich in der bereits ausgesprochenen Ansicht, daß es sich in der Tat um eine besondere, auf allgemeinen Ursachen beruhende Störung der enchondralen Knochenbildung handeln mußte. Es würde zu weit führen, hier auf die Veränderungen bei der Strontiumsklerose, ähnliches gilt nebenbei bemerkt auch für die Phosphorsklerose, genauer einzugehen. Es handelt sich eben nur um Ähnlichkeiten, die auf eine gemeinsame abnorme Reaktionsfähigkeit oder Schädigung hindeuten. Von einer Identität der durch *Lehnerdt* experimentell erzeugten histologischen Veränderungen und der von mir

erhobenen Befunde kann nicht die Rede sein. Eine gründliche Nachprüfung der Vorgeschichte macht es auch nicht wahrscheinlich, daß exogene, besonders durch Nahrungsstoffe wirksame Faktoren beim Zustandekommen des von uns geschilderten sklerotischen Krankheitsbildes eine irgendwie bedeutsame Rolle spielen. Es hat vielmehr mehr Wahrscheinlichkeit, eine abnorme Reaktionsfähigkeit des knochenbildenden Gewebes selbst anzunehmen, vielleicht unter dem Einfluß bestimmter uns jetzt noch unbekannter Stoffwechselprodukte. Etwa in ähnlicher Weise, wie wir uns das Zustandekommen bestimmter leukämieartiger Erkrankungen erklären.

Einer ausführlichen Erörterung bedarf zweifellos noch die sehr merkwürdige Vereinigung der Osteosklerose mit den avitaminotischen Veränderungen des Knochenwachstums. Sie kompliziert sicherlich das Krankheitsbild. Trotzdem erklärt uns die klinische Anamnese bei der gänzlich unzureichenden Form der Ernährung das Zustandekommen der avitaminotischen Prozesse und es liegt kein Grund vor, sie zunächst mit der Osteosklerose in irgendeinen innigeren Zusammenhang zu bringen. Überdies handelt es sich anatomisch um Veränderungen, wie wir sie eben in Verfolg einer *Möller-Barlowschen* Erkrankung mit leichter Rachitis zu sehen gewohnt sind. Andererseits könnte mir der Einwand gemacht werden, daß die eigenartige Osteosklerose ebenfalls als Folge der Avitaminose gedeutet werden müßte, etwa in dem Sinne einer besonders hyperplastischen Form der Rachitis. Ich glaube mich hier kurz fassen zu können. Im Gegensatz zu *Schultz*, der ja seinen Fall, es handelt sich um einen 11jährigen Knaben, als atypische rachitisartige Erkrankung auffaßt, möchte ich auf Grund der sehr gründlichen histologischen Untersuchungen diese Deutung für den von mir beschriebenen Fall ablehnen. Obwohl eine genügend lange antirachitische Behandlung in keiner Weise stattgefunden hat, ist die Verkalkung des Knochens und über dies hinaus die Kalkablagerung in der Grundsubstanz des Knochenmarkes eine so außerordentlich hochgradige, daß, ganz abgesehen von der merkwürdigen anatomischen Form der Sklerose der Gedanke an eine hyperplastische Rachitis fallengelassen werden muß. Man könnte stellenweise an eine generalisierte Ostitis fibrosa denken. Besondere da hin und wieder eine sehr deutliche Mosaikstruktur des Knochens beobachtet werden kann. Aber auch diesen Gedanken wird man fallenlassen, sobald man sich mit der Schilderung des Gesamtbefundes, wie ich sie gegeben habe, vertraut gemacht hat.

Der vorliegende Krankheitsfall zeigt uns also, daß es auf Grund formalgenetischer Betrachtungsweisen möglich ist, aus der klinischen Gruppe der *Albers-Schönbergschen* Erkrankung eine besondere Form, die sich durch die geschilderte Störung der enchondralen Bildung des spongiosen Knochens und mangelhaften Knochenumbau auszeichnet, schärfer hervorzuheben. Sie lehrt uns weiter, daß sich auch Osteosklerosen mit avitaminotischen Schädigungen des Knochens kombinieren können,

so daß so außerordentlich verwickelte Kombinationsformen von Osteosklerose mit Möller-Barlow und Rachitis entstehen können, wie wir sie eben schildern konnten.

Zusammenfassung.

1. Untersuchungen des Knochensystems bei 10 Fällen von leukämischen Erkrankungen des Kindesalters ergaben eine regelmäßige sehr starke Beteiligung des knochenbildenden Gewebes, besonders in Gestalt von subperiostalen Osteophytenbildungen.

2. Mitteilung eines Falles von tumorartiger aleukämischer Myelose mit systematisierter Osteosklerose und ausgedehnter periostaler Osteophytenbildung. Aller Wahrscheinlichkeit nach handelt es sich nicht um den Ausgang einer aleukämischen Myelose in Osteosklerose, sondern um eine gleichzeitige Schädigung des blutbildenden und knochenbildenden Mesenchyms.

3. Schilderung eines Krankheitsfalles von Osteosklerose mit Möller-Barlow, Rachitis leichten Grades und extramedullärer Hämatopoese in Gestalt einer *Jacksch-Hayemschen* Anämie. Die formalgenetische Analyse gestattet die Heraushebung einer besonderen Krankheitsgruppe aus der Gruppe der Marmorknochenkrankheiten. Das Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch eine atypische enchondrale Bildung sklerotischen Knochens bei mangelhaftem Knochenumbau und starker endostaler Osteoblastentätigkeit.

Schrifttum.

Albers-Schönberg: Fortschr. Röntgenstr. **11**, 261 (1907). — *Askanazy*: Handbuch der speziellen path. Anatomie von *Lubarsch* und *Henke*, Bd. I, 2, S. 891. Lit. 1927. *Aßmann*: Beitr. path. Anat. **41**, 564 (1907). — *Baumgarten*, v.: Arb. path.-anat. Inst. Tübingen 1899/1902. — *Clairmont* u. *Schinz*: Arch. klin. Chir. **132**, 346. Lit. — *Davis*, *George*: Arch. Surg. **5**, 449 (1922). — *Duken*: Z. Kinderheilk. **46**, 114. Lit. — *Edel*: Beitr. Anat. usw. Ohr usw. **21**, 325 (1924). — *Feer*: Jb. Kinderheilk. **116**, 155 (1927). — *Fernbach*: Mschr. Kinderheilk. **55**, 1 (1932). — *Ghormley*: Bull. Hopkins Hosp. **1922**, 444. — *Goodall*: Edinburgh med. J. **1**, 500 (1912). — *Gottstein*: Schles. Ges. Breslau. — *Haberer*, v.: Arch. klin. Chir. **76**. — *Haenisch* u. *Querner*: Z. klin. Med. **88**, 28 (1919). — *Helly*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie von *Lubarsch* und *Henke*, Bd. I, 1. Lit. — *Heuck*: Virchows Arch. **78**, 475 (1879). — *Jüngling*: Fortschr. Röntgenstr. **27**, 375. — *Karshner*: Amer. J. Roentgenol. **16**, 405 (1926). — *Kienböck* u. *Markovits*: Fortschr. Röntgenstr. **41**, 904 (1930). — *Kohlmann*: Fortschr. Röntgenstr. **28**, 26. Lit. — *Kraus* u. *Walter*: Med. Klin. **1925**, 19. — *Kudrjawtsewa*, N.: Arch. klin. Chir. **159**, 658. — *Lehnerdt*: Beitr. path. Anat. **46**, 47 (1909); Z. exper. Med. **1**, H. 3/4 (1913). — *Lièvre*, J. A.: Bull. méd. **2** (1929). — *Lorey* u. *Reye*: Fortschr. Röntgenstr. **30**, 35 (1922). — *Moser*: Rev. méd. Suisse rom. **47** Lit. (1927). — *Nadolny*: Jb. Kinderheilk. **105**, 212 (1924). — *Oesterlin*: Virchows Arch. **277**, 589. — *Pirie*: Amer. J. Roentgenol. **24**, 147 (1930). — *Priesel* u. *Wagner*: Z. Kinderheilk. **53**, 146. Lit. — *Rückholdt*: Fortschr. Röntgenstr. **26**, 1220. — *Schmidt*, M. B.: Verh. dtsch. path. Ges. **1907**, 288; Zbl. Path. **1907**, 817; Beitr. path. Anat. **77**, 158 (1927). — *Schmorl*: Beitr. path. Anat. **87** (1932). — *Schulze*: Arch. klin. Chir. **118**, 411 (1921). — *Sear*, *Sydney*: Brit. J. Surg. **14**, Nr 56, 657. — *Sielmann*: Fortschr. Röntgenstr. **25**, 21. — *Taylor*: Radiology **6**, 523 (1926 I). — *Tobler*: Z. Kinderheilk. **41**, 334. — *Windholz*: Z. Kinderheilk. **51**, 708 Lit. (1931). — *Wolf*: Beitr. path. Anat. **1932**, 151. Lit.