

Die Knochen der Basedow-Kranken.

Beitrag zur latenten Osteodystrophia fibrosa.

Von

M. Askanazy und E. Rutishauser in Genf.

Mit 10 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 29. Juli 1933.)

Einleitung.

Als der eine von uns (A.) vor 35 Jahren die Erkrankung der Muskulatur bei Morbus Basedowii, die lipomatöse Muskelatrophie mit der öfters in Kernverschmelzung endigenden Kernwucherung mit Beteiligung der Muskelspindeln beschrieb, konnte eine Gegenüberstellung mit gleichsinnigen regressiven Veränderungen in anderen Organen nicht leicht gefunden werden. Man konnte noch an den gelegentlich bemerkten Schwund der Behaarung und die häufigeren Ausfallserscheinungen (Atrophie) am Genitalsystem denken. Eine Atrophie der Nebennieren, der Leber, von Niere und Pankreas sind in den Protokollen vielfach auch von uns angegeben worden. Von dem Skelet dieser Kranken war damals wenig die Rede, obwohl *v. Recklinghausen* schon mehrere Jahre vorher (1891) unter den Fällen seiner klassischen Abhandlung in der Virchow-Festschrift über einen Fall von Osteomalacie bei *Basedow*-scher Krankheit ziemlich eingehend berichtet hatte. Eine Bestätigung des gelegentlichen Zusammentreffens dieser beiden Krankheitsvorgänge schienen *Revilliod* (1895) und *Haemig* (1897) zu bringen. Solche Beobachtungen standen noch so vereinzelt da, daß Bedenken über den ursächlichen Zusammenhang zwischen dem Schilddrüsenleiden und der mehr oder weniger schweren Knochenerkrankung erhoben werden konnten. Von *Recklinghausen*, der den gesteigerten Blutzufluß bzw. Zirkulationsstörungen in den kausalen Mittelpunkt der vier damals als anatomisch zusammengehörig betrachteten gemeinsam behandelten Knochenprozesse: Osteomalacie, Ostitis fibrosa, Ostitis deformans und osteoplastischer Carcinose stellte, fand in den Kongestionen der *Basedow*-schen Krankheit den gesuchten Vermittlungspunkt zu den anderen Zuständen. Seither hat die Forschung die notwendige Trennung zwischen Ätiologie und Pathogenese dieser Knochenprozesse vorgenommen. Pathogenetisch und morphogenetisch haben sie — das festgestellt zu haben, bleibt ein großes Verdienst des Forschers — manche gemeinsamen Züge. Im klinisch-anatomischen Erscheinungsbilde wie ätiologisch stellen sie aber vier verschiedene Krankheitsvorgänge dar. Die Ostitis fibrosa wird nun erfreulicherweise auch von der Innsbrucker Schule von der Osteomalacie (*Lang*) etwas mehr abgetrennt, da die ätiologische Klarstellung dazu zwang. Innere Bedingtheit durch die Tumoren der

Parathyreoidea, äußere Bedingtheit durch mannigfache zur Acidose führende Ernährungs- und toxische Verhältnisse, mit progressiver Knochenatrophie einsetzend, als solche endend oder sich früher oder später zur Ostitis fibrosa ausgestaltend. Die Osteomalacie wird nun ziemlich allseitig als Sonderkrankheit aufgefaßt, in der reinen Form vornehmlich durch die Osteoidbildung, mehrfach mit Osteoporose oder örtlicher Hyperostose gekennzeichnet. Es ist bemerkenswert, daß schon *v. Recklinghausen* (l. c. S. 64 des Sonderdrucks), gegenüber *Pommer* auf das auffällig seltene Vorkommen der Osteoclasten bei Osteomalacie hinzuweisen für nötig fand, obzwar er selbst keine prinzipielle Grenzlinie zwischen ihr und den anderen in Rede stehenden Knochenkrankheiten zog. In der Ätiologie der Osteomalacie wird heute Karenz in der Nahrung, Mangel an Ca, besonders an Phosphor, an Vitamin D und an ultravioletten Strahlen in Betracht gezogen. Die Ostitis deformans *Paget* wird nach klinischen und anatomischen Erscheinungen besonders Dank den Studien *Schmorls* zunächst als anatomisch-klinische Sonderkrankheit angesehen, wenn auch ihre Ätiologie zur Zeit noch recht dunkel ist. Daß die osteoplastische Carcinose ihrem ätiologischen Wesen nach von den anderen genannten Knochenleiden abzusondern ist, ist zweifellos. Die Parallelstellung dieser Carcinose mit den anderen Knochenkrankheiten ist von *Recklinghausen* wohl namentlich vom Standpunkt des durch Zirkulationsverhältnisse veranlaßten Knochenumbaus erfolgt. Das trifft auch im gewissen Sinne in dem von dem einen von uns (A) und von *Aßmann* geschilderten Befunde zu: in dem durch vermehrte Knochenmassen verdickten krebsigen Knochen stellten wir in vielen Fällen durch krebsigen Gefäßverschluß bedingte Knochennekrose und regenerativen Anbau neuen Knochens fest.

Die kurze Zusammenfassung der Weiterentwicklung der *v. Recklinghausenschen* Beobachtungen und Gedanken erscheint für das Folgende notwendig. Wir haben unsere Aufmerksamkeit nun auf zwei Forschungsgebiete zu lenken, nämlich auf die kurz zu behandelnde Frage: Wie weit ist gemeinsames Vorkommen von Osteomalacie und *Basedowscher* Krankheit mit Sicherheit beobachtet? Und auf die andere, hier eingehender untersuchte: Wie verhält sich überhaupt das Knochensystem bei Hyperthyreosen einschließlich des typischen Morbus Basedow?

I. Osteomalacie und Basedowsche Krankheit.

Wenn man bei medizinischen Schriftstellern klinische oder anatomische Berichte über das gleichzeitige Auftreten von Osteomalacie oder — einige sind im Ausdruck vorsichtiger — von osteomalacieartigen Erkrankungen und Morbus Basedowii findet, so nehmen sie fast immer auf die erste einschlägige Beobachtung *v. Recklinghausens* Bezug. Sie wird also hier zuerst kurz darauf zu prüfen sein, ob sie für uns auch heute noch eine unzweifelhafte bzw. reine Osteomalacie darstellt.

In diesem als Nr. 12 geschilderten Falle handelt es sich um eine 23jährige Frau, die in einer psychiatrischen Klinik seit fünf Jahren wegen *Basedowscher* Krankheit behandelt wurde und seit zwei Jahren die Folgen einer Knochenkrankung darbot, indem sich Knochenschmerzen und Skoliose einstellten. Die Autopsie der 152 cm langen Frau ergab außer der Vergrößerung von Schilddrüse und Herz, einer thymolymphatischen Hyperplasie, engen Arterien, kleinen Genitalien, folgende Veränderungen am Skelet: sämtliche Knochen zeichneten sich durch eine für das Alter ungewöhnliche Röte aus, die auch die Rinde der Röhrenknochen betraf. Daneben bestand Skoliose der ganzen Wirbelsäule, Lordose der Lendengegend, kartenherzförmiges Becken, ein poröser Schädel von 3–6 mm Dicke. Zahlreiche jugendliche Osteophyten saßen am Becken, an den Ansätzen der Bänder. Neben kleinen Exostosen am Rande der Foramina ovalia Anschwellungen der Spitzen der Spinae ischii, Osteophyten an den Tubera ischii, vorne und hinten Knochenbrücken zwischen den Wirbelkörpern, feinporige Enostosen in der oberen Diaphyse der Femora und des rechten Humerus. Die Knochen ließen sich leicht schneiden. Von der längs gestreiften Compacta ließen sich Späne abschneiden. Trotz der Ähnlichkeit der Knochenverkrümmungen mit denen bei puerperaler Osteomalacie lehnte *v. Recklinghausen* diese Diagnose bei der virginalen Person ab, ebenso die Annahme einer Rachitis wegen der Abwesenheit ihrer Zeichen. Die Knochenkrankheit war erst nach der „Nervosität“ aufgetreten. „Gründe genug“ sagt der Forscher, „um diesen Fall bedingungslos als richtige, jugendliche Osteomalacie zu bezeichnen“, ohne die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung in diesem Kapitel zu erwähnen oder zu verwerten. Da diese histologischen Befunde für uns aber heute, 42 Jahre später, von größtem Belang sind, müssen wir in den folgenden Kapiteln der *Recklinghausenschen* Abhandlung nach den auf den Fall 12 bezüglichen mikroskopischen Befunden suchen. Und solche finden sich ziemlich reichlich. Für die Einstellung des Forschers, der in dieser Abhandlung bekanntlich die Ostitis fibrosa als Entdeckung beschrieb, ist bezeichnend, daß in dem Abschnitt von der reinen oder ausgesprochenen Osteomalacie (S. 56) auch ein Fall (Nr. 7) mit einberechnet ist, der mit der Überschrift „Ostitis fibrosa, multiple Osteosarkome“ versehen ist. Dies nur zum Hinweise, daß der Forscher die Grenzen nicht sehr scharf zog. Nachdem er an mehreren Stellen betont hat, daß Osteoclasten bei Osteomalacie selten zu finden sind, sagte er S. 59, daß er unter seinen Fällen von Osteomalacie nur im Falle 12, also im Basedow-Falle, ganzen Nestern von Osteoclasten begegnet ist und zwar innerhalb der Rinde der Diaphysen. Die Bedeutung dieser Angabe wird aus unseren späteren Mitteilungen hervorgehen. Auf S. 63 der Abhandlung heißt es, daß in den Enostosen des Falles 12 richtiges Fasermark vorhanden war, „in großartiger Weise und zwar zellenarm aber lückenreich, in voller Übereinstimmung mit den Strukturverhältnissen bei der Ostitis fibrosa“. Auf der gleichen Seite wird bemerkt, daß als evidentestes Zeichen des Fortbestehens der Knochenneubildung im Falle 12 die reichlichen Osteoblasten gelten und die Jugendlichkeit mancher Bälkchen sowie die deutlich fibröse Beschaffenheit des Marks. Endlich wird von demselben Falle auf den S. 78 und 79 gesprochen; da wird noch folgendes hinzugefügt. „In der Knochenrinde fand ich eine strotzende Fülle der Blutgefäße, selbst eine hämorrhagische Infiltration, besonders in denjenigen Marksäulen *Haversscher* Kanäle, welche mit sehr großen spindelförmigen und polygonalen Zellen, offenbaren Osteoblasten, dicht besetzt waren, auch in denjenigen, welche in *Haversschen* Räumen und oft in den erwähnten großen Osteoclastennestern endigten. Endlich heißt es zusammenfassend: Die Vorgänge des Knochenumbaus in dem schon fertigen Knochengewebe waren unverkennbar gesteigert, der Abbau, auch der lacunäre, so gesteigert, daß der Anbau übertroffen wurde.

In seinem großen nachgelassenen Werke über „Rachitis und Osteomalacie“ kommt *v. Recklinghausen* noch an zwei Stellen (S. 203 und S. 357) auf den gleichen

Fall zu sprechen. Er fügt da noch hinzu, daß die Enostose des Humerus im Gegensatz zu den Enostosen in den Oberschenkeln mehr fibrös beschaffen war und deutet an der anderen Stelle an, daß der Beginn derartiger Knochenkrankheiten schon früher eingesetzt haben kann und erst nach Jahrzehnten erkennbar ist. Ferner wiederholt der Forscher hier (S. 156), daß bei Rachitis und der „reinen, richtigen“ Osteomalacie Riesenzellen an den Stellen der Erweichung (Thrypsis) nahezu fehlen. Bekanntlich läßt sich *v. Recklinghausen* in seinem nachgelassenen Werke von morphologischen Grundgedanken leiten, da ihn die ätiologischen Ergebnisse seiner und anderer Untersuchungen „kein namhaftes Moment, kein aufschlußgebendes Argument entnehmen ließen“. Obwohl unsere Untersuchungen schon mehrere Jahre früher dazu aufforderten, die endokrinen Drüsen, namentlich Schilddrüse und Epithelkörperchen genauer zu untersuchen und wie die Zukunft zeigte, zu weiteren positiven Ergebnissen führten, gibt der Forscher (S. 512) an, daß er an den endokrinen Organen auch mit Verwertung ihrer Messung keine Veränderung aufgefunden hat. Das erklärt sich zum guten Teile dadurch, daß *v. Recklinghausen* (S. 531) ein größeres anatomisches Gebiet untersucht hat und selbst sagt, daß „seine Klassifikation auf morphologischer Basis aufgebaut und deshalb den Spezifiker nicht befriedigen wird, weil das kausale Moment darin nicht zum Ausdruck kommt“.

Es bleibt das große Verdienst *v. Recklinghausens*, die anatomischen namentlich histologischen Beziehungen zwischen mehrfachen Knochenkrankheiten aufgedeckt zu haben, die er allesamt Malacien also Osteomalacien im weiteren Sinne nennt. Das schließt nicht aus, daß er selbst erklärt (S. 527) „jeder Unterart scharfe Grenzen zu geben“. Das müssen wir in unserer Arbeit aber tun, zumal wenn wir hier die Frage verfolgen, ob die bei der *Basedowschen* Krankheit in Erscheinung tretenden Knochenveränderungen zur „richtigen“ Osteomalacie oder zur Ostitis fibrosa gehören. Wir müssen aber sagen, daß alle mikroskopischen Angaben, die *v. Recklinghausen* über seinen Fall 12 gemacht hat, denen entsprechen, die uns von der von ihm entdeckten Ostitis fibrosa geläufig sind. Wir vermögen diese hochinteressante Beobachtung nicht als reine unkomplizierte Osteomalacie anzuerkennen, wofern es sich überhaupt um eine Osteomalacie handelt hat. Es ist übrigens bemerkenswert, daß *Virchow* 1900 in Aachen erklärt hat, daß die *Recklinghausensche* Osteomyelitis fibrosa auf eine besondere Krankheit zu beziehen ist und mit der gewöhnlichen Knochenerweichung nichts weiter zu tun hat, als die Disposition zur Knochenverkrümmung. Indem er diese Worte anführt (S. 527) fügt *v. Recklinghausen* hinzu, daß er gerade das Umgekehrte zu zeigen versuche. Wenn wir die Knochenveränderung in seinem Falle von *Basedowscher* Krankheit als Ostitis fibrosa deuten, so denken wir auch an unsere eigenen zahlreichen Beobachtungen von seniler Osteomalacie in Genf, an unsere Erfahrungen bei der Osteomalacie der Kühe und noch mehr an die Befunde, die wir als oft nur mikroskopische Grade von progressiver Knochenatrophie bzw. von Osteodystrophia fibrosa auf den folgenden Seiten als so gut wie regelmäßige Begleiterscheinung der *Basedowschen* Krankheit beschreiben werden.

Nach der ersten Veröffentlichung *v. Recklinghausens* in der *Virchow-Festschrift* von 1891 hat *Revilliod* vier Jahre später klinische Beobachtungen von Osteo-

malacie bei Morbus Basedowii mitgeteilt. Diese Fälle müssen aber hier außer Betracht bleiben, da sie durch keine anatomische Untersuchung kontrolliert sind. Wir haben uns in der gleichen Stadt Genf mehrfach überzeugen können, wie oft Osteomalacie zu Unrecht diagnostiziert oder klinisch nicht erkannt wird. Ist die genauere Kenntnis der Ostitis fibrosa doch auch erst in den letzten 10 Jahren in das ärztliche Publikum gedrungen, seitdem der therapeutische Erfolg die allgemeine Aufmerksamkeit erregt hat. 1897 schilderte dann *Hämig* einen weiteren durchaus nicht hochgradigen Befund bei der Autopsie einer Frau (Alter?), die an *Basedowscher* Krankheit litt, deren Rippen brüchig, porös, leicht schneidbar waren und weich wie alle Knochen. Mikroskopisch ließen sich kalklose Zonen in Becken, Rippen und Wirbel auffinden. Bei der Beschreibung des Beckens wird gesagt: Auf die Verhältnisse der Osteoclasten und Osteoblasten wird nicht besonders geachtet; von den Wirbeln: Resorptionserscheinungen fallen nicht besonders auf. *Hämig* hält es noch für zweifelhaft, daß diese Knochenveränderung eine spezifische Beziehung zur Glotzaugenkrankheit und damit wohl zur Funktion der Schilddrüse hat. Denkbar wäre es nach ihm, daß die osteomalacische Veränderung bei *Basedowscher* Krankheit in einem Teil der Fälle vielleicht nur indirekte Folge der Zirkulationsstörungen sind, eine im Sinne der *Recklinghausenschen* Auffassung über die Bedeutung der Kongestion und Stasen für die Entstehung der Malacien gemachte Bemerkung. *Hämig* empfiehlt eine Kontrolle an Herzkranken auf malacische Veränderungen, von der wir heute auf Grund eigener Erfahrungen sagen können, daß sie negativ ausfallen würde. So weit wir sehen, sind die Beobachtungen von *v. Recklinghausen* und *Hämig* die einzigen, bei denen die mikroskopische Untersuchung ausgeführt ist. Dann sind Fälle zu erwähnen, bei denen die klinische Diagnose durch die Sektion bewahrt scheint, aber die mikroskopischen Belege mangeln. Hier sind die Mitteilungen von *Cadet* und von *O. Hildebrand* zu erwähnen. *Cadet* schildert in seiner Lyoner Doktor-Arbeit über intrathoracische Kröpfe unter Nr. 32 einen Fall, bei dem die klinische Diagnose goitre plongeant, interstitielle Nephritis und Bronchiopneumonie lautete, und die Sektionsdiagnose zu diesen Veränderungen noch Osteomalacie hinzufügte. Zu Lebzeiten wurde festgestellt, daß die Frau gebeugt war, un tassement analogue à celui que présentent les osteomalaciques. Im Sektionsprotokoll findet sich nur die Bemerkung, daß die Wirbelkörper sich leicht mit dem Messer durchdringen lassen und dabei ein roter Schaum hervorquillt. Der gleiche Fall ist von *Tolot* und *Sarvonat* beschrieben worden. In der ausführlicher geschilderten Beobachtung *Hildebrands*, in der der Verfasser bemerkt, daß Basedow-Fälle in Berlin häufiger vorkommen als in der Schweiz, bestand bei einer 45jährigen Frau abgesehen von dem Morbus Basedowii zu Lebzeiten eine Kyphose der Brustwirbel mit konkaver Einknickung am Manubrium sterni. Bei der Autopsie war das Schädeldach stark verdickt, biegsam, fast mit dem Messer zu schneiden, ohne Diploe, diffus rot und zeigte eine leichte Auflagerung neuen Knochens. Daneben bestand eine schwere „osteomalacische“ Erweichung und Verkrümmung der Wirbelsäule und der Rippen, eine starke Erweichung ohne nennenswerte Verkrümmung der Extremitätenknochen und des Beckens. Der Oberschenkel, nach der Durchsägung biegsam, enthielt keine Spongiosa und unter seiner dünnen Corticalis rotes Mark. Die beiden geschilderten Beobachtungen, die als Osteomalacien gedeutet sind, können mangels jeder mikroskopischen Untersuchung nicht mit Sicherheit als solche hingestellt werden. Sicherlich nicht als reine Formen. Endlich bleiben die Mitteilungen im Schrifttum übrig, bei denen weder eine Sektion noch eine mikroskopische Kontrolle zur Stütze der Diagnose vorliegt. Es sind das die Fälle von *Köppen*, *Möbius* (identisch mit *Runges* Fall) *Hönnicke*, *Latzko*, *Hofmeier*, *Schickele*, *Hirschel* und *H. Bernhardt*. Manche dieser Verfasser drücken Zweifel über die Zugehörigkeit der Knochenkrankung zur wahren Osteomalacie aus. So sagt *Koeppen*, daß man daran denken könne, daß der anatomisch als Osteomalacie charakterisierte Prozeß doch wegen seiner Ätiologie

zu trennen wäre von der gewöhnlichen regionär auftretenden Osteomalacie. Auch *Hildebrand* meint: „Immerhin ist die Zahl doch so klein, daß starke Zweifel über eine innere Beziehung (sc. zwischen Basedow und Osteomalacie) sich geltend machen können.“

Überblicken wir das gesamte hier berichtete Material, so müssen wir sagen, daß der sichere Beweis für das Vorkommen der reinen, typischen Osteomalacie — also nicht der Malacien im weiteren *Recklinghausenschen* Sinne — bei Morbus Basedowii bisher nicht erbracht erscheint. Man kann in dieser Richtung weiter forschen, auch nach Kombinationsfällen suchen; denn einmal sind wir selbst für Kombinationen von Osteomalacie und Ostitis fibrosa eingetreten, wie *M. B. Schmidt* und *Schmorl*, z. B. wenn die gelegentlich bei Osteomalacie auftretende Hypertrophie der Epithelkörperchen über das Maß hinauschießt. Ferner braucht ein Sich-ausschließen zwischen echter Osteomalacie und *Basedowscher* Krankheit nicht zu bestehen. Daß unter den zahlreichen Fällen von seniler Osteomalacie (mehr als fünf Dutzend), die wir in Genf untersucht haben und die so oft gleichzeitig Kröpfe darboten (wie die meisten Leichen in Genf) kein Fall mit Basedow verknüpft war, liegt vielleicht einmal an der relativen Seltenheit der Basedow-Sektionen und dann an der Verschiedenheit des Alters der Kranken.

II. Das typische Verhalten des Knochensystems bei Hyperthyreose und Basedowscher Erkrankung.

Wir werden im folgenden sehen, daß es sich um die Erscheinungen der Knochenveränderungen handelt, die man in den ersten Stadien als progressive Knochenatrophie und dann als latente oder allmählich klinisch hervortretende Formen der Ostitis (Osteodystrophia) fibrosa bezeichnen muß. In historischer Verfolgung der Frage müssen wir auf unsere ersten Arbeiten über progressive Knochenatrophie (1901) und über ätiologisch zuerst als endokrine Störung ins Auge gefaßte Ostitis fibrosa (1904) zurückgreifen. Wir trafen in beiden Fällen eine „epitheliale Form der malignen Struma“ im Sinne des Klassikers dieses Gebietes, von *Th. Langhans* an, der noch 1907 gewisse Parastrumen zu den malignen Strumen rechnete. Für die Beobachtung von Ostitis fibrosa wurde damals sofort ein Epithelkörperchen als Ausgangsquelle der der Schilddrüse angelagerten Geschwulst in Betracht gezogen, während bei dem zuvor veröffentlichten Falle von progressiver Knochenatrophie dieser Punkt nicht weiter erörtert ist, sondern kurzweg von dem Vorliegen einer malignen Neubildung der Schilddrüse die Rede war. Hier wurde damals zugleich in dem äußerst knappen einschlägigen Schrifttum auf den oben erörterten Fall *Recklinghausens* von Osteomalacie bei *Basedowscher* Krankheit als ein gewisses Seitenstück hingewiesen. Ich stellte damals die Forderung auf, in Zukunft bei den Fällen fibröser Ostitis auf die Schilddrüse und die anderen endokrinen

Drüsen zu achten. Was die Epithelkörperchen betrifft, so ist der Zusammenhang der Hyperparathyreose mit der Erkrankung des Skelets jetzt allgemein anerkannt. Wir haben nur auf den einen Punkt des Grades der Hyperparathyreose noch zurückzukommen. Dagegen ist die andere Frage nach der Bedeutung der Hyperthyreose für das Skelet und namentlich nach ihrer Fähigkeit, Knochenatrophie, bzw. fibröse Ostitis zu erzeugen, zunächst offen geblieben. Es ist eines der Verdienste der Studien von *Donald Hunter*, daß er diesem Gegenstand seine besondere Aufmerksamkeit zuwandte und die thyreogene Knochen-schädigung von der parathyreogenen seinerseits abtrennte. Er prüfte die hyperthyreotische Skeleterkrankung indirekt an der Hand des Ca-P-Stoffwechsels, direkt an den klinischen und anatomischen Bildern der Knochen. Schon *Aub* hatte bei Hyperthyreose einen Anstieg der Ca- und P-Ausscheidung in Harn und Kot beobachtet. *Hunter* stellte fest, daß die Verabreichung von Schilddrüsenpräparaten an Tetaniekranke zur Vermehrung des Kalkgehaltes im Blute und in den Ausscheidungen führte. Er hatte zwar in Fällen von Hyperthyreose normale Ca-Mengen im Blute gefunden, erklärte aber gleichwohl den Einfluß der Schilddrüse auf den Stoffwechsel der Knochen für sehr wahrscheinlich, denn bei Zufuhr von Schilddrüsenhormon, bzw. Thyroxin stellte sich bei Mensch und Tier eine Erhöhung der Calciumausscheidung ein. Die sog. Entkalkung der Knochen, meistens eine Art Osteoporose, wurde bei Basedow-Kranken radiologisch von mehreren Ärzten (*R. H. Kummer*, *Bernhard*, *Aub* und Mitarbeiter) festgestellt. Dann beobachteten *Plummer* und *Dunlop* auch bei Autopsien von Fällen mit Hyperthyreose Knochen-schwund am Schädel und an den Rippen, an den letzten mit Brüchen, aber noch fehlte immer die mikroskopische Kontrolle. *Hunter* konnte nicht nur bei der radiologischen Untersuchung seiner Basedow-Kranken in weniger als der Hälfte der Fälle Verminderung der Dichte der Knochen-substanz, zweimal mit Spontanbrüchen, feststellen. Er beschrieb auch in zwei Fällen, bei einer 19- und einer 28jährigen weiblichen Person, die anatomischen und histologischen Veränderungen der Oberschenkelknochen mit Beibringung anschaulicher Abbildungen, insbesondere ansehnliche osteoklastische Resorption mit geringer Osteoidbildung. Im Blute sei zwar Ca und anorganischer P in normaler Menge vorhanden, aber die Phosphatase-Werte seien im Plasma oft sehr hoch gewesen, ohne die Regelmäßigkeit ihrer Zunahme wie bei *Recklinghausens* Ostitis zu erreichen. Nach *Hunter* liegt der Unterschied im Verhalten des Stoffwechsels zwischen Hyperthyreose und Hyperparathyreose darin, daß beim erstgenannten Zustand die Hypercalcämie mangelt. An dieser Stelle mag noch erwähnt werden, daß *Abelin* bei seinen Untersuchungen über Beeinflussung der Stoffwechselsteigerung durch Einnahme von Schilddrüsenpräparaten erkannt hat, daß Calciumzufuhr eine günstige Wirkung ausübt. Er sagt, daß nicht nur zwischen Parathyreoidea und

Ca-Stoffwechsel, sondern auch zwischen Thyreoidea und dem Ca-Haushalt überaus nahe Beziehungen bestehen.

Es ist angezeigt, methodisch makroskopische und histologische Untersuchungen der Knochen in allen Fällen von *Basedowscher* Krankheit vorzunehmen, um ein Urteil darüber zu erhalten ob und wie weit das Skelet bei dieser Krankheit pathologisch beeinflusst wird und ob die als sporadisch erscheinenden Fälle von „Osteomalacie“ bei diesem Leiden nicht etwa nur durch verstärkte Wirkung der gleichen Einflüsse bis zur klinischen Erscheinung gesteigerte Zustände der sonst in geringem Grade entwickelte Knochenprozesse sind. Danach wird ein Bericht über experimentelle Ergebnisse über die gesteigerte Schilddrüsenzufuhr auf das Skelet des normalen Tieres folgen, die bisher im wesentlichen makroskopisch oder genauer nach Knochenbrüchen bei Mensch und Tier untersucht ist. Die Wirkungen des Athyreoidismus (Hypothyreoidismus bzw. Cretinismus) werden hier übergangen.

Wir schildern nun die Knochenveränderungen bei an *Basedowscher* Krankheit Verstorbenen, von denen vier Fälle aus Genf stammen, von dreien hat uns Prof. *Wegelin* liebenswürdigerweise Knochenmaterial von Berner Fällen zur Verfügung gestellt.

1. Genfer Fall (50/21). 38jähriges Fräulein. Klinische Diagnose: *Basedowsche* Krankheit. Unterbindung der beiden Arteriae thyreoidae sup. Einige Stunden später Dyspnoe und außerordentliche Pulsbeschleunigung. Man vermutet als Ursache des am Tage nach der Operation eingetretenen Todes eine Thymuspersistenz oder Dysthyreose. Die Autopsie ergibt bei der 162 cm langen und 35 kg schweren Person einen faustgroßen Kropf, Exophthalmus, Hypertrophie und Erweiterung des Herzens; wenig Fettgewebe unter der Haut. Aorta am Ursprung 55 mm Umfang. Hyperplasia thymolympathica, Thymus 8:4, 5:3 cm, Atrophie des Uterus mit subserösem Myomknoten, Atrophie der Ovarien, lipomatöse Atrophie der Muskulatur. Leichte Leberstauung. Lungenödem, Ekchymosen unter dem Epikard, Schädeldach vorne 6, hinten 7 mm dick. Oberschenkelknochen marmoriert. Oberschenkelmark ausgesprochen rot. Die mikroskopische Untersuchung des Kropfes ergab diffusen typischen Basedow-Bau.

Vom Knochensystem wird der Kopfbereich, Halsabschnitt und Schaft des Femurs untersucht. Zwischen den Veränderungen im proximalen Knochenabschnitt und denen im Diaphysenteil sind nur geringe graduelle Unterschiede vorhanden. An Kopf und Collumschnitten ist an mehreren Orten gefäßreiches, spindelzelliges Bindegewebe mit Osteoclastenbildung vom Markraum aus in die Knochenbälkchen eingedrungen oder man sieht nur Fasergewebe mit Osteoclasie im Innern der Bälkchen. Ebenso hat in den *Haversschen* Kanälchen Lacunenbildung durch Riesenzellen (bis drei in einem Kanälchen) stattgefunden. Auch der Beginn des Vorganges läßt sich beobachten, indem das Endost sich zu einem bis drei Zellreihen bildenden Bindegewebsstreifen verdickt und dann setzt die Osteoclasie ein. Aber auch der Ansatz zum Anbau mangelt nicht. An ziemlich zahlreichen Stellen fallen schmale aber deutliche, leuchtend eosinrote Säume längs der Markräume oder als Umrandung der *Haversschen* Kanäle auf, wobei Osteoblasten an der Oberfläche der jungen Säume oft fehlen, seltener als aktiver Zellbelag vorhanden sind. Die Säume lassen an Osteoid denken aber die Silberbehandlung färbt alles schwarz. Bälkchen ohne Säume, ohne leicht verbreitertes Endost, ohne Osteoclasie sind spärlich. Einige dickere Knochenbälkchen zeigen eine an Mosaikstruktur erinnernde

Felderung, aber die Kittlinien sind nicht tiefblau gefärbt. In den Markräumen herrscht hier Fettmark über blutzellbildendes vor. Im Rindengebiet des Femurschaftes zeigt sich eine deutliche Erweiterung der Markräume, deren Innenwand buchtig gestaltet, mit sehr gefäßreichem, Spindelzellen einschließendem Fasermark und Osteoclasten bedeckt ist. An der Grenze der einmündenden noch nicht erweiterten *Haversschen* Kanäle bricht die blaue innere Grenzschicht dieser Röhren ab (Abb. 1). Dieser Vorgang ist in der äußeren Hälfte der Corticalis stärker entwickelt als in der inneren, wo er aber auch hie und da hervortritt. Bisweilen spielt sich die Osteoclasie an einem Teil des gleichen Markraumes ab, während an einem

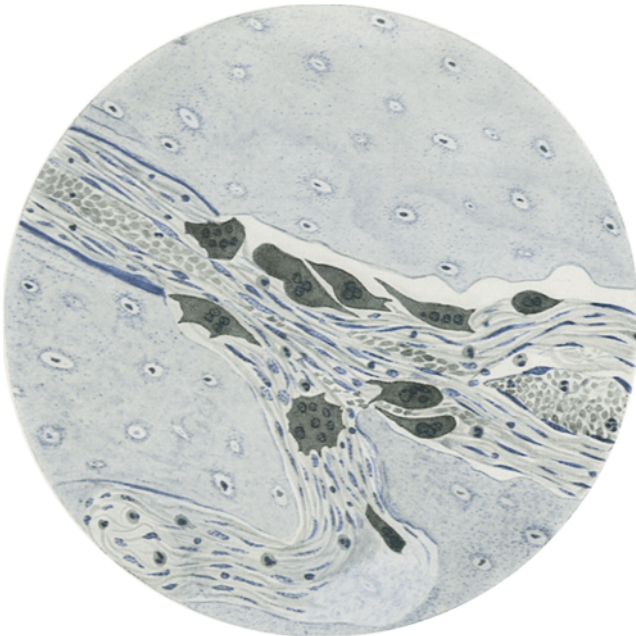


Abb. 1. Von Fall 1. Oberschenkel. Der *Haverssche* Kanal (links) geht unter Verlust der blauen Grenzschicht in den erweiterten Raum mit gefäßreichem Bindegewebe und Osteoclasten über. Hämatoxylin-Eosin. Starke Vergrößerung.

gegenüberliegenden Pol des Markraumes eine Osteoblastenschicht am Werke ist. Auffallend ist die außerordentliche Erweiterung und Blutfüllung der Gefäße, der Arterien und besonders der Venen, die manchmal den ganzen Knochenkanal ausfüllen; sie können sich mit Blutungen im fibrösen Mark verbinden. Gegen die Spongiosa zu und ins Markgebiet setzen sich Hyperämie und Blutungen fort, auch Hämosiderinablagerungen fallen hier auf. Da wird das Blutbildungsgewebe reichlicher, überwiegt über die Fettzellen. Lymphknötchen fehlen. Die Arterien sind bis auf die Erweiterung unverändert, ebenso die Nerven. Auch von den Knochenbälkchen der Spongiosa, die übrigens recht spärlich sind, treten Erscheinungen von leichter Endostproliferation, Osteoclasie, und neuere Knochen-säume mehrfach hervor.

Ergebnis. An den Knochen dieses Basedow-Falles besteht deutlicher Knochenab- und geringer Anbau, der zu deutlicher spongiosaartiger Kanalisierung der Rinde führt und mit Hyperämie und Fasermark-

entwicklung einhergeht. Trotz der noch vornehmlich mikroskopisch ausgesprochenen Erkrankung ist die Ausdehnung des Vorganges, wenn man ihn auf das Gesamtgebiet des Knochens überträgt, nicht unerheblich.

2. Fall (114/32). Die 42jährige Frau, Wirtschaftlerin, ist wegen Morbus Basedowii mit einem Puls von 150 nach einem Gewichtsverlust von 26 kg in zwei Monaten mit einem um 89 % gesteigerten Basalstoffwechsel, in die Medizinische Klinik verbracht worden und da nach einwöchigem Aufenthalt gestorben.

Die Sektion ergibt, außer hochgradiger Abmagerung, einen Kropf mit kleinen Knoten, von 70 g, Status thymo-lymphaticus. Thymus gut erkennbar, Leber von nur 700 g, Milz und Nieren von etwas erniedrigtem Gewicht, Herz 300 g. Die vier Parathyreoideae wiegen 0,12 g, also nicht mehr als in der Norm, die Nebennieren 9,5 g, Atrophie beider Ovarien (5 g beide zusammen). Lipomatöse Muskelatrophie. Mangel der meisten Zähne. Parodontose. In der Corticalis des Femurs fallen schon mit bloßem Auge rosige Flecken auf; auch von den Kieferknochen werden Stückchen zur mikroskopischen Untersuchung entnommen.

Die Schilddrüse zeigt außer einem Knoten vom Bau des tubulären Adenoms das typische Verhalten des Basedow-Kropfes mit vielen Lymphknötchen, das Herz Bündel hypertrophischer Fasern. Die Skelettmuskulatur zeigt lipomatöse Atrophie und mikroskopisch spärliche verschmolzene Kernplatten.

Das Skelet. Es ist kein Knochen ganz normal. Am Wirbel sind die Schlußplatten zwar mehrfach unterbrochen, aber sonst sind Zeichen von Osteoclasie an ihnen nicht vorhanden. Dagegen bestehen in den *Haversschen* Kanälchen und in den Markräumen oft dünne rosarote Säume, bisweilen unter osteoblastisch aktivierte Endostzellen. Am Brustbein wird aber außer diesen Säumen unter dem Periost eine geringe Zahl von Markkanälen von gefäßreichem Bindegewebe eingenommen und ist mit dem Periostgewebe nach lacunärer Einschmelzung der Knochenleiste durch Osteoclasten in Verbindung getreten. Ganz gleiche Vorgänge laufen in der äußersten Knochenlage der Rippen ab, deren Corticalis verdickt, aus Lamellensystem um vier Gefäßetagen aufgebaut ist. Im Oberkieferknochen finden sich Kanäle mit Schwund der blauen Grenzschicht, mit lacunärer Begrenzung der durch gefäßreiches Bindegewebe ausgefüllten und erweiterten Markräume. Osteoclasten liegen hier bis zu fünf in einer ununterbrochenen Reihe; andere haben sich an die Markgrenze der Rinde angelagert. Am Femur zeigt schon der Kopf in Markräumen und Bälkchen hyperämisches Bindegewebe und Osteoclasie, bis sechs Riesenzellen in einem Bälkchen. Andere erweiterte Räume sind durch die lacunäre Umgrenzung gekennzeichnet. Im gleichen Markraum sieht man einerseits Osteoclasie, andererseits junge rote Säume unter verstreuten Osteoblasten. Im Femurschaft fällt die Blutfülle des deutlich porotischen Knochens, die Vergrößerung der gefäßreichen Räume, das Fasermark, der Ersatz der blauen Grenzlinie durch leuchtend rote Säume, mehrfach Osteoclasten in Reihen bis zu sechs, auf. Auch Blutungen sind vorhanden. Dicht an der Rinde ist eine Zone aus einem kleinen Bälkchenwerk gebildet, wo nur einzelne Osteoclasten und viele Osteoblasten auf jungem Knochengewebe sitzen.

Das Knochenmark ist ziemlich reich an Blutbildungsgewebe, enthält keine Lymphfollikel.

Da in diesem Falle wieder Veränderungen des Skelets zu finden sind, die in wesentlichen Punkten den Grundzügen der fibrösen Ostitis, einerseits in den mikroskopischen Knochenbildern, andererseits in der schon makroskopisch sichtbaren Hyperämisierung und Porosierung des Femurs entsprechen, scheint es angezeigt, die Parathyreoideae genauer zu untersuchen. In einem Epithelkörperchen fallen in zahlreichen Inseln

eingelagerte, chromophile Zellen auf, wobei die eosinophilen Zellen einzeln oder in kleinen Gruppen eingesprengt sind. Außerdem bilden sie zahlreiche knötchenartige Haufen, die man zum Teil eosinophile Mikroadenome nennen könnte. Die Hauptzellen dieses Epithelkörperchens sind gut entwickelt, enthalten einen Follikel mit rotem Kolloid. Fettzellen sind nur in den peripheren Abschnitten eingesprengt. Die übrigen Parathyreoideae enthalten eosinophile Zellen in durchschnittlicher Zahl — sie wechseln bekanntlich nach dem Alter der Person — Andeutungen von Schlauchbildungen mit geringer Lichtung im Bereich der Hauptzellen, ohne Kolloid, sind vorhanden. Von den kaum vergrößerten Epithelkörperchen (von 0,12 g, also nicht erhöhtem Gewicht) zeigt mithin eines eine hochgradige Eosinophilie. Auf die Deutung der Veränderung im Verhältnis zur Basedow-Schilddrüse und zum Knochenprozeß gehen wir später ein.

3. Fall (523/32). Bietet insofern eine Besonderheit als er klinisch als *Struma basedowificata* durch Jodgenuß aufgefaßt wurde. Der 46jährigen Frau wurde vor fünf Jahren eine Niere entfernt. Sie hatte wegen ihres Kropfes bis zu 100 Tropfen *Lugolscher* Lösung am Tage genommen und war unter hochgradiger Abmagerung in der Medizinischen Klinik gestorben. Die 164 cm lange und 52 kg schwere Frau zeigte einen Knotenkropf von 105 g Gewicht. Die vier Parathyreoideae wogen nur 0,09 g. Am Oberschenkelknochen fielen in der Rinde wieder feine rote Marmorierungen und kleinste Löchelchen auf, die besonders in der Nähe der Markhöhle sichtbar waren. Das Mark war in der Mitte des Femurs hellrot (es durfte nur eine Teilsektion gemacht werden).

Mikroskopisch enthielt die Schilddrüse stellenweise Knoten vom Bau des Kolloidkropfes, mit rotem oder blauem Kolloid, manchmal Vakuolen mit Mucin-körnchen, andere Stellen mit buchtigen Kanälen, höheren Epithelien und blassem Kolloid, vernarbte Herde mit Hämosiderin, endlich in einem etwa ringförmigen Knoten ein typisches Basedow-Bild ohne oder mit Spuren von Sekret in den drüsigen buchtigen Bildungen aus Cylinderepithel mit Neigung zur Desquamation, ohne Lymphknötchen.

An Schnitten vom Oberschenkelknochen zeigt das Lupenbild Spongiosierung des Knochens durch meist senkrecht gerichtete Bildung von Kanälen. Zunächst fällt bei stärkerer Vergrößerung die hochgradige Blutfüllung und die Zahl der Blutungen in fast allen Markräumen und *Haversschen* Kanälchen auf. Ihr Inhalt ist teils Fett- teils Fasermark, ihr Gebiet oft vergrößert. An mehreren Stellen liegen Osteoclasten vereinzelt oder in Reihen (bis zu 5 und 9 in einem Gesichtsfeld bei starker Vergrößerung) längs der buchtigen Knochenwand. Diese osteoclastische Fibrose betrifft wieder namentlich die periostnahe Gegend. An wenigen Punkten

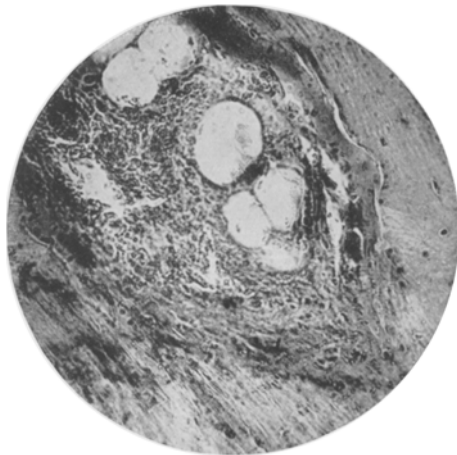


Abb. 2. Fibrose als Randzone im Markraum, im Zentrum noch Fettmarkreste. (Fall 2.)

zeigt sich eine Aktivierung der Osteoblasten an der Knochenoberfläche. Es kommt stellenweise bis zu spongiosaartigen Herden unter dem Periost. An anderen Orten erscheint die Rindenoberfläche durch umschriebene ins Periost vordringende Knochenteile unregelmäßig. Da liegen junge Knochenlagen noch mit einem Osteoblastenmantel bedeckt. Zwischen den jugendlichen Knochenvorsprüngen stehen kernarme faserige Periostbrücken. Auch in den *Haversschen* Kanälchen der Rinde liegen Osteoclasten. An mehreren Stellen sieht man, wie die Fibrose in den *Haversschen* Kanälchen und Markräumen der Corticalis als bindegewebiger Randsaum mit Hyperämie und Riesenzellbildung beginnt (Abb. 2), und das vorher bestehende Gewebe, Fettmark mit Blutbildungsinseln umschließt und einengt. Hyperämie und Blutungen bestehen daneben. In der inneren Rindenzone findet sich auch

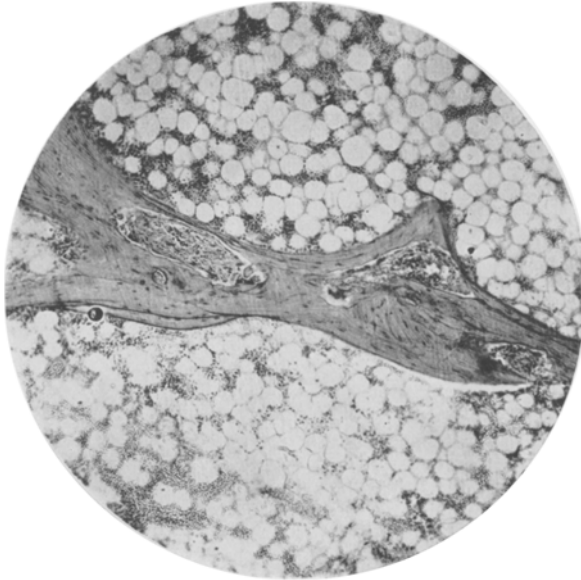


Abb. 3. In einem Spongiosabälkchen des Wirbels durch Fibrose und Osteoclasten ausgedehnte *Haverssche* Kanälchen.

Osteoclasie, aber nicht so reichlich wie in der Peripherie des Schaftes. Hier und da beginnt die Mobilisierung der Osteoblasten in Form von rundlichen mit der ‚Vakuole‘ (Askanazy) versehenen Zellen aber oft noch ohne deutlichen Knochenanbau. Nur in einem Gebiet zeigen sich zarte junge Knochenlagen auf dem lacunär angenagten alten, von Osteoblasten überdeckt. Der Knochen enthält viel Blutbildungsgewebe. Die Spongiosabälkchen des Marks sind vielfach etwas angenagt und ihr Endost ist leicht verbreitert.

Auch in diesem Fall von Jodbasedow, der sich auf dem Boden eines Basedow-Knoten enthaltenden Kropfes entwickelt hat, bestehen die Knochenveränderungen vornehmlich in progressiver Knochenatrophie, aber an einigen Stellen ist es auch schon zu etwas Knochenanbau gekommen.

Wie verhalten sich die Parathyreoidae, deren Gewicht mit 0,09 g angegeben ist? Sie scheinen in ihrem Bau nicht verändert. Ihre Hauptzellen sind gut entwickelt, enthalten selten ein eosinrotes Kolloid-

klümpchen in vereinzeltten Follikeln, die nur einmal kleine Gruppen bilden. Die eingeschlossenen Fettzellen sind spärlich, ausgesprochen eosinophile Epithelien in entsprechender Menge.

4. Fall (177/33). Die 47jährige Frau wurde wegen ihres Kropfes seit vier Jahren mit ziemlich hohen Joddosen behandelt und zeigte seit drei Jahren Basedow-Erscheinungen. Basaltstoffwechsel um 40% vermehrt. Sie starb nach Strumektomie unter Temperatursteigerung. In dem übrig gebliebenen Schilddrüsengewebe fanden sich neben mikrofollikulären Knoten mit ziemlich viel Lymphknötchen Herde mit typischer Basedow-Struktur, ferner Häufchen eosinophilen Epithels und mehrfach Vakuolen mit Mucinkörnchen. Im Oberschenkel zeigte die Rinde erweiterte Höhlen mit fibrösem Mark und bis je 6—8 Osteoclasten im Gesichtsfeld. Seltener sah man



Abb. 4. Osteoclasie und Fibrose an der Grenzlamelle gegen die Zwischenwirbelscheibe.

im Endost Ansätze zu Osteoblasten ohne Knochenneubildung. Nirgends Lymphknötchen im Knochenmark. An Wirbel und Rippen waren die Befunde unbedeutende, doch fanden sich in den Spongiosabälkchen der Wirbel Räume mit Fasermark am Orte der *Haversschen* Kanäle (Abb. 3). Das einzige Epithelkörperchen von 0,024 g Gewicht ohne Besonderheiten, Fettzellen vereinzelt, eosinophile Zellen in kleinen Gruppen.

Ergebnis. Auch in diesem Falle, wo die Operation ein jähes Ende herbeiführte und die Atrophie des Körpers noch nicht bestand, spielten sich im Oberschenkel die Erscheinungen gesteigerten Knochenabbaus ab.

5. Fall. Aus Bern (187/32). Bei der 32jährigen Frau war die Schilddrüse stark vergrößert und zeigte mikroskopisch fast überall Basedow-Bau mit nur wenig Lymphocyteninfiltraten. Vergrößerter Thymus (50 g), Hyperplasie der Lymphdrüsen und Milzfollikel, Epithelkörperchen nicht vergrößert, Skelet makroskopisch ohne Besonderheiten (Prof. *Wegelein*).

Am Wirbel enthält eine größere Zahl von Markräumen reines oder fast reines fibröses Mark, zeigen die Trabekel in der Nachbarschaft Lacunen mit Osteoclasten,

bis sechs im Gesichtsfeld. Solche Herde sitzen mit Vorliebe in der Nähe des Periosts, seltener in der Nachbarschaft der Zwischenwirbelscheiben (Abb. 4). Manchmal ist die Knochenrinde durch einen subperiostalen Faserherd aufgebrochen, und seitlich beginnt eine junge Knochenschicht das Loch zu verkitten. In kleineren Markräumen und *Haversschen* Kanälen äußert sich etwas Knochenanbau in Form rosiger Säume, die man für Osteoid halten möchte, wenn es die AgNO_3 -Reaktion bestätigte. Die Zahl der Räume mit Fasermark wechselt in den Schnitten. An der Rippe sind die Veränderungen weniger ausgesprochen, aber man sieht doch im tieferen Rindengebiet im gleichen Markraum Osteoclasie einerseits, andererseits Ansatz zur Knochenbildung.

Auch in diesem Basedow-Falle aus Bern zeigen die allein zur Untersuchung vorliegenden Knochen des Rumpfes Veränderungen. Am Wirbel ist wieder zu beobachten, daß die subperiostale Gegend stärker von dem osteoclastisch-atrophischen Vorgang am Knochengewebe betroffen ist als die unter den Zwischenwirbelscheiben. Zur Beseitigung dieser Verluste sind nur wenig Anstrengungen, Spuren von Anbau zu bemerken, so daß auch hier die Knochenatrophie mehr ins Auge fällt als ein Umbau.

6. *Basedow-Fall* aus Bern (258/32) betrifft nach den freundlichst zur Verfügung gestellten Mitteilungen Prof. *Wegelin*s eine 37jährige Frau. Man findet eine stark vergrößerte Schilddrüse mit Seitenlappen von $9,5 \times 5 \times 4,5$ und $9 \times 3,5 \times 3,5$ cm Ausdehnung mit 5 cm langem Pyramidalfortsatz. In beiden Seitenlappen, mit wenig transparenten, vergrößerten Läppchen liegt ein 1–1,5 cm messender Knoten rechts graurot, links graugelb, durchscheinend. Mikroskopisch zeigt das Gewebe im allgemeinen mittelgroße Bläschen, in den größeren epitheliale Polster und Papillen. Das Epithel ist meistens zylindrisch, hat ziemlich chromatinreiche Kerne. Der Inhalt der Bläschen sehr spärlich, vielfach bestehend aus dünnem, oft körnigem Kolloid, gelegentlich mit vitaler Epithelabstoßung; verstreute kleine Lymphocyteninfiltrate. In einem Knoten finden sich netzförmig verbunden schmale Epithelstränge. Die vier nicht vergrößerten Epithelkörperchen wiegen 0,34 g. Thymus nicht vergrößert, 24 g. Aber der Lymphknotenapparat im Zustande des Status lymphaticus. Skelet makroskopisch ohne Besonderheiten.

Die mikroskopische Untersuchung des Oberschenkels zeigt in den äußeren Schichten der Compacta Erweiterung der Räume, die mit lockerem Fasergewebe und spindelförmigen oder seltener sternförmigen Zellen und ziemlich zahlreichen zartwandigen Gefäßen ausgefüllt sind. Hyperämie und Blutungen fallen neben spärlich verstreuten lymphoiden Elementen auf. Die glatte blaue Grenzlinie der Knochenkanäle ist geschwunden und die Wand flachbuchtig geworden, selbst mit Seitenbuchten versehen. Bald liegen in den Buchten noch Osteoclasten bis zu 6,7 in einem Gesichtsfeld, bei starker Vergrößerung in steter Folge, bald fehlen solche. Öfters fällt dann am anderen Ende der erweiterten Markräume ein hoher Belag von Osteoblasten auf, die auf dem lacunär angenagten Knochenwall eine zarte Schicht jungen, noch großzelligen Knochens angebaut haben. In ihm sind die etwa kubischen neuen Knochenzellen noch basophil, während die tieferen schon platt, gestreckt erscheinen. In kleineren aber schon erweiterten *Haversschen* Kanälchen finden sich Osteoblasten neben Osteoclasten (bis drei) und noch mehr napfförmig ausgehöhlte Lacunen. Der Wechsel zwischen Osteoclasie auf der einen, Ansätze zu Osteoplasie — meistens ohne Osteoblastenbelag — auf der anderen Seite des Markkanals kehrt wieder, aber oft ist von dem Anbau noch nichts zu sehen. Die Osteoclasie befreit manchmal die Knochenzellen, die dann osteogenetisch mitspielen können. Sie kann so weit gehen, daß zwischen zwei angrenzenden Räumen nur noch ein dünnstes Knochenbälkchen zu sehen ist. Erfolgt die Dehnung des Markraumes auf Kosten der äußersten Knochenlamelle, so kann er mit dem Periost

in offene Verbindung treten. Da kann dann die weitere Höhle auch durch eine schmale Knochenspange mit aktivierten Osteoblasten streckenweise geschlossen sein, während Osteoclasten den Knochen in der Längsrichtung weiter aushöhlen. Mehrfach sieht man direkte Übergänge der normal weiten *Haversschen Kanäle* unter Unterbrechung ihrer geraden blauen Grenzlinie in die erweiterten Räume mit dem geschilderten Kanalumbau. In den inneren Abschnitten der Corticalis enthalten die *Haversschen Kanäle* oft noch Fettmark oder das Endost hat schon dessen peripheren Teil durch Fasermark zu ersetzen begonnen. Dann haben sich auch schnell Osteoclasten gebildet. An anderen Knochenteilen wird die Konfluenz der gedehnten Markräume übrigens mit oft betonter Neigung zur Osteoclasie



Abb. 5. Spongiosierung der Femurrinde.

in der Längsrichtung des Femurs gut beobachtet. Der Periost verhält sich nicht passiv, seine Cambiumschicht ist manchmal verbreitert und schlägt Buchten an der Oberfläche des Knochens aus. Und so kann die Verschmelzung der oberflächlichen Markräume und inneren Periostzone von außen periostal und von innen (endostal) eingeleitet werden. Bezüglich der Ausdehnung der Knochenatrophie ist zu bemerken, daß sie bis zu Bildern der Spongiosierung führen kann, die dann mit bloßem Auge am Schnitt zu erkennen ist (Abb. 5).

An diesem Falle sind die Veränderungen des Basedow-Knochens besonders reichlich und deutlich in den Einzelphasen ausgesprochen. Die Kanalisierung der Corticalis mit Bevorzugung der äußeren Rindenteile und mit Einhaltung der Längsrichtung der weiten Porenbildung, aber auch ihre sich anschließende Zunahme im Querdurchmesser ist ebenso ersichtlich wie der Beginn des Vorganges mit Knochenabbau, dem der stützende Anbau am anderen Kanalpol, oder auf weiterer Kanalstrecke auf dem Fuße folgt oder noch nicht begonnen hat. Das Endost ist aktiver als das Periost im Ausdruck der Basedow-Reaktion.

Denn daß ein Basedow-Fall vorliegt, wird durch die Krankheitsdiagnose belegt und mangelt nicht der anatomischen Stütze, wenn vielleicht auch das Schulbild durch weitere Kropfveränderungen nicht ganz rein zu sein schien.

Den 7. Fall (262/32) verdanken wir wieder Prof. *Wegelin*. Bei der 52jährigen Frau war die Schilddrüse nur 50 g schwer. Die Seitenlappen messen $6 \times 3 \times 2,5$ cm und $6 \times 2,5 \times 2,5$ cm. Der Isthmus 3×2 cm, der Processus pyramidalis $2 \times 0,5$ cm. Im linken Lappen findet sich noch ein graurötlicher Knoten von $1,8 \times 1,2$ cm Durchmesser. Die Follikel sind mikroskopisch vielgestaltig, ihr Epithel kubisch oder kurzzyllindrisch, manchmal mit sehr großen Kernen, zuweilen abgeschilfert. Das Kolloid spärlich, dünnflüssig, nur leicht eosinophil. Im meist zarten Stroma zum Teil sehr große Lymphocytenhaufen, auch einige Plasmazellen. Von den Epithelkörperchen wurden nur die zwei oben gefunden, die nicht vergrößert waren, 0,21 g wogen. Thymus wog 24 g. Es bestand Status lymphaticus im Lymphknotenapparat. Das Skelet makroskopisch ohne Besonderheit. Die mikroskopische Untersuchung des Femurs läßt wieder Osteoclasie (bis acht Osteoclasten in einem Gesichtsfeld) und auch etwas Knochenanbau an gegenüberliegender Markraumseite feststellen. Aber der Vorgang war weniger entwickelt als im vorigen Falle.

So haben wir in allen sieben untersuchten Fällen *Basedowscher* Krankheit Veränderungen im Knochengerüst gefunden. Sie waren in vier Fällen, nämlich Nr. 1, 2, 3 und 6 bei einiger Aufmerksamkeit schon mit bloßem Auge, besonders am Oberschenkel in der Rindensubstanz zu erkennen, indem diese eine rote Marmorierung und Löchelchen oder meistens längsgerichtete Spältchen wahrnehmen ließ. In den anderen Fällen, Nr. 4, 5 und 7 hatten die Veränderungen noch mikroskopische Ausmaße und zeigten die Vorgänge der progressiven Knochenatrophie mit Spuren oder mit etwas stärkerer Entwicklung des Knochenbaus, wodurch dann die mikroskopische Phase der fibrosen Ostitis bzw. Osteodystrophie vertreten war. In keinem der 7 Fälle hatte die Skeleterkrankung klinische Erscheinungen erzeugt oder überhaupt Beachtung gefunden. Sie muß also als latent, leicht übersehbar bezeichnet werden, was ja mit der bisherigen Erfahrung im Einklang steht. Als auf der Pathologentagung von 1926 (Freiburg) die Rede auf die klinisch latent bleibenden und erst autoptisch aufzudeckenden „Ostitis“-Bilder kam, wies *Schmorl* auf solche Befunde bei Ostitis deformans Paget hin, die makroskopisch und histologisch zu erweisen sind; der eine von uns (A.) auf die mikroskopischen Zufallsbefunde der Ostitis fibrosa *Recklinghausen*, die er seit 1914 und 1915 bei Knochenmarkschnitt-Untersuchungen am Oberschenkel machte. Freilich wurde auf dieser Tagung noch keine scharfe Grenze zwischen diesen beiden Skeleterkrankungen gezogen, die aber heute fast allseitig anerkannt wird. Diese latente Ostitis fibrosa hat uns nun weiterhin beschäftigt. Anknüpfend an die Tatsache, daß von unseren ersten fünf Beobachtungen latenter fibröser Ostitis des Menschen zwei Bleivergiftungen betrafen — die eine sicher, die andere wahrscheinlich —, hat *Rutishauser* Tierversuche mit Bleizufuhr unternommen. Wie aus seiner ausführlichen Veröffentlichung (1932) hervorgeht,

führte diese Bleivergiftung zur progressiven Knochenatrophie oder bei genügender Regenerationstätigkeit des Knochens zum Bilde der fibrösen Knochendystrophie, übrigens mit dem beachtenswerten Nebenfund der Parodontose. In allen diesen Beobachtungen an Mensch und Tier kam es noch nicht zu dem weit vorgeschrittenen Umbauprozeß, der das Knochenleiden bei Hyperparathyroidismus kennzeichnet. Aber bald zeigte sich, daß die von uns geschilderten Bilder des latent gesteigerten Abbaus bzw. Umbaus am Skelet aus mannigfachen Umständen zustande kommen. *Katase* sieht die Acidose bzw. acidotische Konstitution, die allen Eingriffen bei seinen Versuchen auf dem Fuße folgten, als pathogenetisch einheitliche und ätiologisch vielfältige Quelle der erzeugten progressiven Knochenatrophie und bei längerem Bestande der fibrösen Ostitis an, indem die Acidose zur Ca-Entnahme aus den Knochenreserven Anlaß gibt. Unter diesen Versuchen, die die japanische Schule ausführte, seien außer der besonderen Ernährung von Kaninchen und Hunden z. B. mit Zucker, den Vergiftungen mit Äther, Chloroform, Blei, hier noch einige Versuche mit operativer Entfernung der inkretorischen Drüsen erwähnt, die auch zur Acidose führten, ebenso die Zufuhr von Insulin und Pituitrin. Wir kommen auf unsere eigenen Versuche mit Schilddrüsenzufuhr zum Schluß zu sprechen.

Aus unseren Beobachtungen folgt, daß bei der *Basedowschen* Erkrankung das Knochensystem regelmäßig — wenn es sich auch weiterhin so erweist — von einer auf osteoclastischer Resorption beruhenden, atrophierenden Erkrankung befallen wird. Daß auch hier der pathologisch gesteigerte Abbau den Beginn des Vorganges darstellt, kann nach der Gesamtheit der histologischen Erscheinungen nicht bezweifelt werden. Versuchen wir den Entstehungsbedingungen nachzugehen, so müssen wir zwei Dinge auseinanderhalten, nämlich die Bedingungen (Pathogenese und Histogenese), die die Auswahl der von den Veränderungen betroffenen Knochen und Knochenteile bestimmen. Dann die Ursachen, (Ätiologie) die zur Schädigung des Knochens den Anstoß geben. In bezug auf den ersten Punkt gelten die von *Pommer* und von *v. Recklinghausen* besonders scharf betonten mechanischen Gesetze, denen zufolge die am meisten funktionell belasteten Stellen des Skelets den Lieblingssitz, oft auch die zuerst erkrankten Orte darstellen. Tierversuche und Befunde aus der menschlichen Pathologie lehren, daß es besonders die Oberschenkelknochen und die durch die Kau- und Beißtätigkeit stark beanspruchten Kiefer sind, die an erster Stelle leiden. Die Parodontose und der bekannte Ausfall der Zähne bei Basedow-Kranken ist von uns in einem Vortrage gewürdigt worden. Es ist in diesem Sinne auch beachtenswert, daß wir die stärksten Resorptionserscheinungen an der Corticalis des Oberschenkelknochens oft gerade in der peripherischen Hälfte der Knochenrinde fanden. Aber die Erscheinungen fehlen auch an anderen Punkten und in den anderen

Skeletteilen nicht völlig. Sie werden mit dem Fortschritt der Erkrankung auch dort deutlicher. Wenn die Knochen noch wenig ergriffen sind, kann der Befund an Rippen und Wirbeln ganz gering sein. So erklären sich die negativen spärlichen Angaben früherer Untersuchungen z. B. *Pettavels*. Daß es über der Knocheneinschmelzung bald zu Anbauvorgängen kommt, erklärt sich einesteils mechanisch aus der Kraftverteilung, die zu kompensatorischen Appositionen und zum Umbau führt. Andererseits gibt es im Verlauf der *Basedowschen* Krankheiten mit oder ohne therapeutische Beeinflussung Schwankungen, die im Falle der Verschlimmerung zur Knochenatrophie, im Falle der Besserung zum appositionellen Ausgleich führen werden. *Katase* hat gezeigt, daß die experimentelle progressive Knochenatrophie beim Tier ausheilt, wenn der schädigende Faktor fortfällt. Die bisher erwähnten allgemeinen Bedingungen der Knochenerkrankung treffen für eine Unzahl von pathologischen Knochenveränderungen, ebenso für die der Basedow-Kranken zu. Die ätiologische Frage verdient nun eine genauere Prüfung. Sie verlangt Berücksichtigung der histologischen Einzelheiten im erkrankten Knochenrevier und ihre ursächliche Erklärung mit Bezug auf die Besonderheiten des Morbus Basedowii, die im Wesen der Krankheit selbst gelegen sein müssen, da sie regelmäßig auftreten, wenn auch in verschiedener Stärke. Im mikroskopischen Bilde steht die Hyperämie, die mehr oder weniger fortgeschrittene Fibrose, die im wesentlichen von Endostproliferation, manchmal auch vom Periost her stammt, die Osteoclasie und als weitere Veränderung die Neubildung von jungen Knochen (eventuell von Osteoid) im Vordergrund. Die strotzende Blutfülle in den Gefäßen, die bis zur Ausfüllung des Markkanals gehen und zu Blutungen, später zu Hämosiderinablagerungen führen kann, ist denn auch von ausgezeichneten Forschern als ursächlicher Faktor aufgestellt worden, indem der dadurch entstehende Gefäß- bzw. Gewebdruck zur Knochenverschmelzung genügen soll. So hat *v. Recklinghausen* wie oben erwähnt, die Kongestion, bzw. Stase als Anstoß zur „Osteomalacie“ in Basedow-Fällen erklärt und *Pommer* diese mechanischen Einflüsse im Verfolg der *Köllikerschen* Gedanken als Anstoß zur Osteoclastenbildung und Resorption hingestellt. Sicherlich ist diese mechanische Einwirkung durch die Menge des zuströmenden Blutes nicht zu vernachlässigen. Aber daneben darf auf Grund der oben geschilderten Erfahrungen des letzten Jahrzehnts die Art des im gesteigerten Maße zufließenden Blutes, der Chemismus bzw. der physikalisch-chemische Zustand des Gefäßinhaltes nicht unbeachtet bleiben. Die Zusammensetzung des Blutes wird aber durch die Tätigkeit aller Körperorgane bestimmt, und bei der vorliegenden Krankheit herrscht an einer krankhaften Beteiligung der Organe wirklich kein Mangel, an dem Vorliegen einer anormalen Konstitution kein Zweifel. Wir brauchen bei der uns beschäftigenden Frage der Ätiologie der Knochenerkrankung der Basedow-

Fälle auf die in der geographischen Verteilung der Krankheit gegebenen ursächlichen Hinweise nicht einzugehen, weil hierbei nicht so große örtliche Unterschiede vorzuliegen scheinen wie bei den endemischen Kröpfen. Eine Rassendisposition zum Morbus Basedowii wurde schon von *Th. Kocher* 1908 in Betracht gezogen und von ihm wie von *Rautmann* (S. 91) in dem besonderen histologischen Bau der Schilddrüse gesucht, von *Rautmann* mehr hypothetisch im Fortbestehen des infantilen Charakters der innersekretorischen Organe. Dieser Punkt würde mehr für die Entstehung der Krankheit als solche denn für die Angriffe auf das Gleichgewicht des Skeletbestandes von Belang sein. Was die individuelle Disposition zur Basedow-Erkrankung angeht, so ist die besondere Erregbarkeit des Nervensystems, das Auftreten der Krankheit nach psychischem Trauma festgestellt, die Rückwirkung des vorhandenen Leidens auf das Nervensystem oft recht sinnfällig, besonders die Beeinflussung des vegetativen Nervenapparates reichlich hervortretend. Man konnte also zunächst fragen, ob von dieser Seite eine Einwirkung auf das Skelet ausgeht, die den Knochenprozeß zustande bringt. Man hat neuerdings gewisse traumatische Knochenatrophien, von denen allerdings wenig anatomische Belege vorhanden sind, auf ihre Abhängigkeit von vasomotorischen Störungen bezogen (*Leriche*) und so könnte man auch bezüglich des Knochenprozesses bei Basedow geneigt sein, ein Fragezeichen zu machen, wenn nicht andere ursächliche Beziehungen sich mehr aufdrängen würden. Übrigens kann dieses Fragezeichen auch noch in dem Sinne wiederholt werden, ob nicht die bisher unbekannte oder umstrittene erste Ursache des Leidens nicht direkt auch auf das Skelet wie auf die endokrinen Drüsen ihren Einfluß ausübe. Aber auch hier zeigt sich alsbald, daß es näher liegt die bestehende Veränderung der innersekretorischen Drüsen als Quelle der Knochenveränderung zu betrachten, schon weil die letzte meist den jüngeren Eindruck macht. Hat man doch auch die klinisch beobachteten „Osteomalacie“-Fälle als Folge der Komplikationen der Basedow-Grundkrankheit gedeutet. Unter den innersekretorischen Drüsen müssen wir auf jede einen Blick werfen, da sie fast alle zu Skeletveränderungen Veranlassung geben können. Dahin könnte man geneigt sein, auch die Thymusdrüse zu rechnen, deren Vergrößerung bei *Basedowscher* Krankheit zu den gewöhnlichen, wenn auch nicht ganz regelmäßigen Vorkommnissen gehört. Um den Gedanken, daß die Knochenveränderung der Basedow-Erkrankung thymischen Ursprungs wäre, abzulehnen, genügt es zu erwähnen, das in dem „Osteomalacie“-Falle *Hildebrands* betont wird, daß trotz des Vorliegens eines Status lymphaticus eine Thymusvergrößerung nicht bestand und ebenso gibt *Wegelin* für den 6. unserer Fälle an, daß der Thymus der 37jährigen Frau nicht vergrößert war, 24 g wog. Das gleiche Gewicht besaß der Thymus der 52jährigen Frau im 7. Falle. Eine Hyperplasie der Lymphknoten wurde stets festgestellt. Dabei sei bemerkt,

daß in keinem unserer 7 Fälle Lymphknötchen im Knochenmark gefunden wurden. Wie wir schon 1915 bei Beschreibung dieser Knötchen hervorhoben, lassen sich Beziehungen zwischen ihrem Auftreten und dem Status lymphaticus nicht erkennen. Nach den Genfer und Berner Feststellungen finden sich Lymphknötchen im Oberschenkelmark etwa bei jeder 3. Person, daher ist ihr Fehlen in 7 Basedow-Fällen beachtenswert, zumal auch *Pettavel* eine gleiche Feststellung machte (S. 747). Mehr werden unsere Gedanken bei der ursächlichen Erwägung der *Basedowschen* Knochenveränderung auf die Epithelkörper gelenkt, wenn man die Epithelkörpergeschwülste in ihrer kausalen Bedeutung für die klassische Ostitis fibrosa und die Hypertrophie dieser Drüsen in manchen Fällen von Osteomalacie sowie in experimentellen Wiedererzeugungen der analogen Knochenveränderung (Bleivergiftungen, zu starker Vigantolzufuhr und ähnlichen) im Auge behält. Auf das Verhalten der Parathyreoideae bei Morbus Basedowii hat man schon ziemlich lange geachtet, aber sie sind selbst in den Fällen, in denen „osteomalacische“ Erscheinungen vorhanden waren, als makroskopisch nach Umfang und Gewicht meistens als unverändert befunden, z. B. auch im Falle *v. Recklinghausens* und *Hildebrands*. *Hohlbaum* beobachtete in einem Epithelkörper bei Basedow eine adenomartige Bildung aus Zellen, die den oxyphilen Elementen sehr ähnlich waren. *Rautmann* fand Drüsenzellen der EK. in Mitose. *MacCallum* sah dagegen eine mäßige Zellatrophie und fibröse Induration. Auch in den 7 Beobachtungen, die wir in dieser Arbeit schildern, sind Vergrößerungen für das unbewaffnete Auge und nach Gewicht nicht nachweisbar gewesen. Dagegen läßt das mikroskopische Verhalten in einzelnen Genfer Fällen an eine leichte Hyperplasie denken wie auch in unseren Parathyreoideae mehrfach ein zu wenig an Fettzellen bemerkt wurde, was übrigens schon früher hie und da verzeichnet wurde, so von *Rautmann* (S. 549). Mehr als Ausnahme kann die „mäßige Lipomatose“ gelten, die *Pettavel* in seiner 6. Beobachtung einem durch Operation gebesserten Fall von Basedow feststellte, der an einer Angina zugrunde ging. Lipomatose sah auch *Landau*. In einer Parathyreoidea haben wir in unserem zweiten Falle eine ins Auge fallende Vermehrung der eosinophilen Epithelien bis zur Bildung von oxyphilen Mikroadenomen hervor gehoben, die an *Hohlbaums* Angabe erinnerten. Auch *Landau* erwähnt Zunahme der oxyphilen Zellen. Im allgemeinen heben die Autoren hervor, daß die eosinophilen Zellen in den Epithelkörpern bei *Basedowscher* Krankheit spärlich oder nicht vermehrt waren. Zunahme der oxyphilen Elemente bei Hyperplasie eines Epithelkörperchens hat schon *Erdheim* erwähnt, wobei er das Fehlen von Osteomalacie betont. Da ist aber von Morbus Basedowii nicht die Rede. Hinzufügen müssen wir noch, daß wir die Parathyreoidea von zwei weiteren Basedow-Fällen, die uns das Basler pathologische Institut freundlichst (ohne Knochen) zur Verfügung stellte, haben untersuchen können, in denen keine

Zunahme der eosinophilen Epithelien wahrzunehmen war. Interessant war, daß eines der Epithelkörperchen ein kleines Lymphknötchen unter der Kapsel enthielt und damit dem öfteren Befunde an der Basedow-Schilddrüse parallel ging. Im zweiten Basler Falle erschienen die Fettzellen wieder spärlich. Sicherlich können wir schließen, daß eine die Skeletveränderung der Basedow-Fälle erklärende anatomische Veränderung der Parathyreoideae in der Mehrzahl der Fälle nicht vorliegt. Wenn wir manchmal eine leichte Hyperplasie dieser Organe mikroskopisch zu treffen glauben, so möchten wir darin die erste Reaktion als Folge der aus anderen Ursachen einsetzenden Steigerung des Skeletabbaues erblicken. Wir müssen an den Epithelkörpern eine epitheliale Geschwulst, die zu schwerer Störung des Knochenbaus, zu erheblichem, mit Fibrose einhergehenden Umbau führt, unterscheiden und Hypertrophien, die als Folge des gestörten Kalkstoffwechsels des Skelets im Sinne einer kompensatorischen Arbeitssteigerung der Parathyreoidea auftreten. Beide Male gehorchen die kleinen Organe ihrer Aufgabe als Regulatoren und Steuerer des Kalkstoffwechsels. Wenn wir weiter nach der Quelle der Knochenerkrankung Umschau halten, werden wir an die im Mittelpunkt des ganzen Leidens stehende pathologisch veränderte *Schilddrüse* selbst gewiesen. Über die älteren Angaben und Befunde, die auf die Beziehungen der Schilddrüsengeschwülste und Basedow-Strumen zum progressiven Schwunde von Knochensubstanz hinweisen, ist oben berichtet worden. Daneben sei daran erinnert, daß (vgl. *Isenschmid*), der durch Schilddrüseninsuffizienz verminderte Calciumstoffwechsel durch Schilddrüsentherapie erhöht, daß durch letzte auch die Calciumretention und die Heilung von Knochenbrüchen begünstigt wird. Wir können nach unseren hier mitgeteilten Knochenbefunden annehmen, daß auch diese, wie die meisten Basedow-Symptome und -Veränderungen von der gesteigerten Schilddrüsentätigkeit abhängig sind, ohne den toxischen Einschlag ganz zu übersehen. Es fragt sich nun, wie man sich den inneren Zusammenhang zwischen Basedow-Kropf und Knochenveränderung zu erklären hat. Man kann drei Dinge in Betracht ziehen: 1. den gesteigerten Stoffwechsel, da man den gesteigerten Grundumsatz doch als diagnostische Grundlage der Krankheit verwertet; 2. eine toxische Rückwirkung auf das Skelet und 3. die Acidose. Bezüglich des außer Frage stehenden erhöhten Stoffwechsels, der mit dem im hohen Fieber und bei angestrenzter Muskelarbeit verglichen wird, könnte man daran denken, daß der festgestellte erhöhte Abbau des Knochengewebes mit anschließenden Anbau wie vieles Pathologische nur eine anormale Steigerung des physiologischen schwächeren und langsameren steten Umbaus des Skelets ist. Morphologisch ist diese Formel durchaus zutreffend, ätiologisch ist sie aber wohl unzureichend. Denn die Atrophien, die man im Laufe des Morbus Basedowii in den Organen (Ovarien, Leber usw.) sich oft entwickeln sieht, sind vielfach einfache Atrophien, der im

Skelet eher eine gewöhnliche Osteoporose ohne die Erscheinungen des gesteigerten Abbaus entsprechen würde. *D. Hunter* hat diese Frage schon ins Auge gefaßt und ebenfalls auf Grund chemischer Argumente verneint. Er sagt (S. 955): ist die hohe Calciumausscheidung von der gesteigerten Schilddrüsensekretion abhängig oder ist sie einfach eine Begleiterscheinung des erhöhten Stoffwechsels? Diese Frage wurde beantwortet, als man die Ca-Ausscheidung in anderen Fällen mit gesteigertem Stoffwechsel bei hohem Fieber und Leukämie prüfte. Drei von vier derartigen Fällen zeigten eine normale Ca-Ausscheidung, trotz der Erhöhung des allgemeinen Stoffwechsels um 21—41% (*Aub, Bauer, Heath und Ropes* 1929). Aber es ist zu bedenken, daß toxische Gewebsveränderungen oft genug im histologischen Bilde z. B. der Leber mitspielen. Auch die häufige Lebercirrhose von Basedow-Kranken könnte man in dem Sinne deuten wollen. Für die Muskelatrophie der Basedow-Kranken ist die von Anfang an von dem Einen von uns (A) gegebene Deutung als toxische Wirkung heute ziemlich allgemein angenommen und so könnte man geneigt sein, sie auch für die Knochenatrophie in Betracht zu ziehen. Da wir im letzten Abschnitt aber sehen werden, daß die alleinige Zufuhr von Schilddrüsen basedowfreier Menschen oder Thyroxineinspritzung den gleichen Knochenprozeß auslöst, brauchen wir für ihn eine besondere giftige Komponente nicht. Dagegen wird die Acidose, die sich mit der Krankheit vergesellschaftet findet, an hervorragendem ätiologischem Platz zu stellen sein, nachdem wir gesehen haben, welchen Rang die Acidose nach dem Ausfall der Experimente in der Entstehung dieser Knochenveränderung einnimmt. Einige Worte sind noch dem Knochenanbau zu widmen. Wir sahen in unseren Beobachtungen, daß auch sie häufiger vom Endost als vom Periost ausgeht, daß sie unter einem Saum von Osteoblasten oder ohne einen solchen bemerkbar ist. Gerade bei dem zögernden Vorgang der Apposition, wie er sich hier mehrfach zeigt, hat man Gelegenheit die Entstehung der Osteoblasten aus Endostzellen zu beobachten, die sich vergrößern, abrunden, mit der „Vakuole“ ausstatten und stark basophiles Protoplasma annehmen, um sich dann zu Mosaiken zusammenzuschließen. Das Knochenwachstum bei Basedow hat besondere Aufmerksamkeit erregt, als ältere Autoren, und besonders *Holmgren* hervorhoben, daß jugendliche Kranke dieses Leidens eine abnorme Körpergröße aufweisen und stärker wachsen als normale Menschen. Ihr Wachstum soll aber auch wegen des frühzeitigen Aufbrauchs der Epiphysenfugen schneller zum Stillstand kommen. *Holmgren* sah radiologisch frühe Verknöcherung der Epiphysenknorpel an den Handknochen. Es kann selten zum Riesenwuchs kommen (*Stern, Ballet*). *E. Bircher* hat auch im Tierversuch durch Schilddrüsenfütterung beschleunigtes Wachstum erzeugt. Das würde dem Klein- und Zwergwuchs bei Hypothyreose gegenüber stehen, wie auch *Wegelin* (S. 399) erwähnt. Dem gegenüber hat *Chvostek* in Zweifel gezogen, daß es sich in *Holmgrens*

Fällen um *Basedowsche* Krankheit handelte. Nach ihm sollen hochgewachsene Rassen überhaupt zu dieser Krankheit mehr Bereitschaft besitzen, weil ihre Schilddrüse stärker beansprucht würde. *Chvostek* rechnet eher mit einer polyglandulären Störung, da Akromegalie und Basedow beim gleichen Kranken beobachtet wurden. Wie Akromegalie klinisch hinter einem ins Auge stechenden Schilddrüsenleiden zurücktreten kann, sahen wir in einem Falle von sicherem Schilddrüsen Sarkom, wo der lange Krankheitsbericht von der autopsisch sichergestellten gleichzeitigen Akromegalie nichts erwähnt. Was die Längenverhältnisse in unseren vier hier geschilderten Genfer Krankheitsfällen betraf, so handelte es sich stets um Frauen von über 30 Jahren (38—47 Jahre), die zwischen 159 und 165 cm Körperlänge maßen und bei der Autopsie zwischen 35 und 52 kg wogen. Da also nicht frühjugendliche Erkrankungsfälle vorliegen, ist dieser Befund durchschnittlicher Zahlen zur Entscheidung der Frage nicht brauchbar, und man wird weitere geeignete Beobachtungen von Hochwuchs abwarten müssen, um das genaue Verhalten aller endokrinen Drüsen und des Skelets in ihnen zu prüfen. Daß das Knochenmarksparenchym als Blutzellbildungsquelle bei Morbus Basedowii im Gegensatze zur Hypothyreose nicht leidet, ist bekannt. Aber unter den Elementen, die Träger der Markfunktionen sind, muß man dem Endost seine an das Schicksal des Knochens gebundene Sonderfunktion zuerkennen.

III. Die Knochen im Tierversuch nach Thyroxineinspritzung und Schilddrüsenfütterung.

Um der Anschauung, daß die Knochenveränderungen bei Morbus Basedowii im wesentlichen auf eine gesteigerte Tätigkeit der Schilddrüse zurückzuführen sind, eine weitere Stütze zu geben, wurden noch einschlägige Versuche an Tieren ausgeführt, in denen hier nur Knochen und Epithelkörper zur genaueren Untersuchung kamen, da andere Rückwirkungen schon mehrfach geprüft sind. Es wird über zwei Versuche an Kaninchen berichtet, die Thyroxineinspritzungen unter die Haut erhielten und über zwei Versuche an Katzen, die mit menschlicher Schilddrüse, der die Kropfknoten entnommen waren, gefüttert wurden.

Das weibliche *Kaninchen 1* erhielt jeden zweiten Tag $\frac{1}{6}$ ccm $10/100$ Thyroxin Roche. Es wog zu Beginn 2100, bei seinem Tode nach 6 Monaten 16 Tagen 1350 g, hatte also 750 g abgenommen. Es warf nach etwa 4 Monaten zwei tote Junge.

In der Rinde des *Oberschenkels* zeigen sich mehrfache, mit fibrösem Gewebe gefüllte Resorptionshöhlen mit Osteoclasten und buchtigen Grenzen. An der Markzone zieht sich am Innensaum der Corticalis eine wellige Grenzlinie hin mit leichter Endostverdickung und eine fortlaufende Reihe von Osteoclasten. Im *Kiefer* bestehen buchtige und erweiterte Markräume, die tiefen Lacunen enthalten hie und da noch aktive Osteoclasten (vgl. Abb. 6). Unter der Zahnwurzel ist im Grunde der Alveole die Knochenwand durch Osteoclasie und fibrösen Ersatz zerstört wie bei Parodontose. In einzelnen Markräumen hat im Kiefer Knochen-

neubildung eingesetzt. Auch im *Schulterblatt* zeigen die erweiterten Markkanäle Fibrose und etwas jungen Knochenanbau. An den *Wirbeln* finden sich in der Rindenschicht



Abb. 6. Kaninchen 1. Oberkiefer nach Thyroxineinspritzung. Osteoclasie.

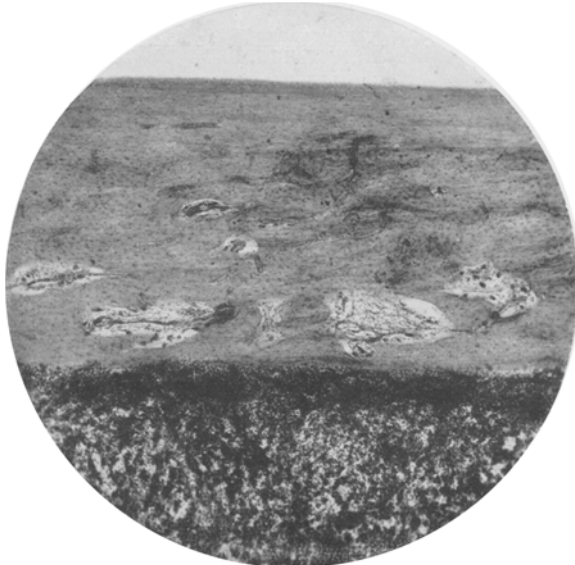


Abb. 7. Kaninchen 2. Nach Thyroxineinspritzung. Die Zone der Osteoclasien befindet sich in der inneren Hälfte der Femurrinde.

zahlreiche buchtig umrandete erweiterte mit gefäßreichen Bindegewebe erfüllte Räume, zum Teil mit sehr großen Osteoclasten. In der Spongiosa wird die schmale

noch stehende Knochenleiste zwischen zwei Räumen von beiden Seiten durch Osteoclasten miniert. Auch an der inneren Rindengrenze der Wirbel haben die Osteoclasten die buchtige Linie hergestellt.

Ergebnis. Das Kaninchen ist nach über halbjähriger Einspritzung mit Thyroxin unter Gewichtsabnahme eingegangen und hat in allen Knochen eine progressive Knochenatrophie mittels osteoclastischer Resorption erfahren, die nur an einigen Punkten von etwas Knochenanbau begleitet ist.

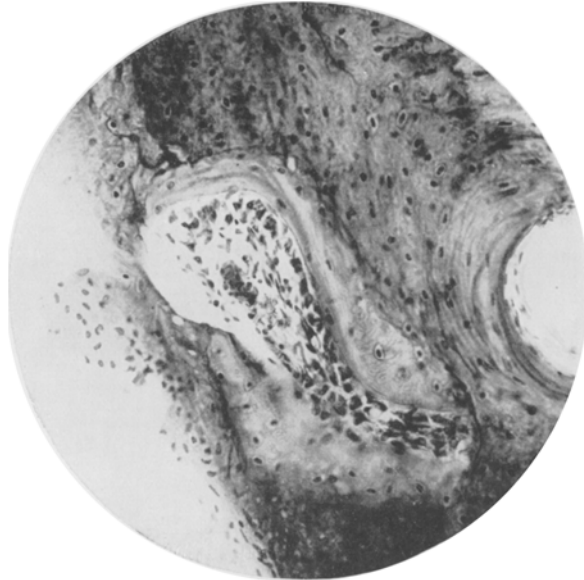


Abb. 8. Kaninchen 2. Thyroxineinspritzung. Unterkiefer. Knochenanbau unter Osteoblastenschicht.

Männliches *Kaninchen 2* erhielt jeden zweiten Tag subcutan $\frac{1}{4}$ ccm $1\frac{0}{100}$ Thyroxin Roche und ging nach 5 Monaten 20 Tagen ein, nachdem sein Anfangsgewicht 2450 g auf 1840 g gefallen war.

Im *Oberschenkel* ist die Innenfläche der Corticalis an mehreren Stellen von Lacunen mit viel Osteoclasten eingesäumt, in der Mitte der Rinde liegen gedehnte Räume mit Fasermark und einzelnen Osteoclasten. Der Prozeß ist wieder progressiv, denn in manchen Kanälchen fängt die Osteoclasie erst eben an, in anderen ist der zunächst erweiterte Raum durch Knochenanbau wieder verengert. Die Zone der Osteoclasie befindet sich hier besonders in der inneren Hälfte der Rinde (vgl. Abb. 7). Auch im Tierversuch schwindet die glatte dunkelblaue Grenzlinie der *Haversschen* Kanäle, wenn endostale Fibrose und Resorption sie ausdehnt. Am *Oberkiefer* hat sich mitten in der Spongiosa und in der Alveolarwand eine Zahl breiter fibröser Räume mit starker Hyperämie gebildet, und Osteoclasten bezeugen den Fortgang. Auch im *Unterkiefer* offenbart sich fast überall sehr gefäßreiches Fasermark mit strotzender Venenfüllung und Osteoclasten, während geringer Anbau mit oder ohne Osteoblastenbelag (Abb. 8) nur hie und da zu sehen ist. An Schnitten des *Beckens* fällt außer der ziemlich reichlichen Osteoclasie am Rande der Markräume unter dem Gelenkknorpel und Periost eine hochgradige Muskelatrophie

mit erheblicher Kernwucherung auf, ein Seitenstück zum gleichen Prozeß der Basedow-Muskeln. An den *Wirbeln* beobachtet man sowohl auf der Innenfläche der Rinde als auch an den Winkelstellen zwischen zwei Spongiosabälkchen eine deutliche, wenn auch nur mäßige Verbreiterung des Endosts mit vielen Riesenzellen in Lacunen.

Ergebnis. Auch dieses Kaninchen erlag der Thyroxineinspritzung in $5\frac{2}{3}$ Monaten unter starker Abmagerung. In den Skeletanteilen war die progressive Knochenatrophie mit Endostproliferation vorhanden und in sichtbarem Fortschreiten, die Beteiligung der Kiefer wieder deutlich

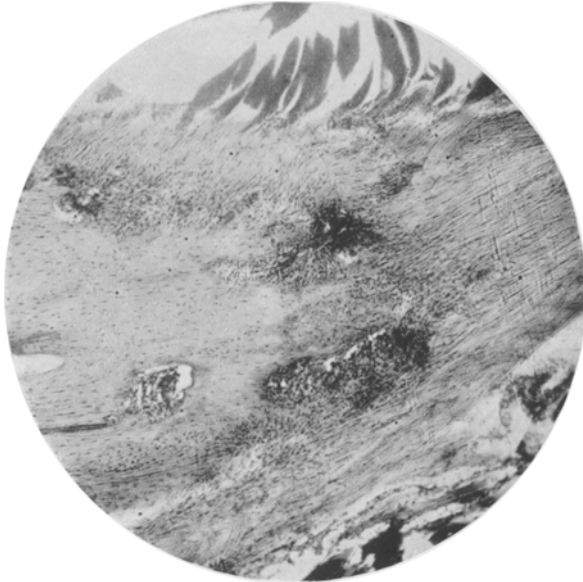


Abb. 9. Kater nach Schilddrüsenfütterung. Osteoclasie an einem Sehnenansatz.

und der Knochenanbau noch so spärlich, daß der zur Diagnose der Osteodystrophia fibrosa erforderliche Umbau noch nicht recht ausgesprochen war. Die Muskelatrophie entsprach den Befunden bei Basedow, aber die interstitielle Lipomatose trat nicht hervor. Am Epithelkörperchenschnitt fehlten Fettzellen und bestand höchstens eine ganz leichte Hyperplasie.

Der erste Kater erhielt täglich 40–50 g menschliche Schilddrüse (Autopsiematerial, Frischgewicht) nachdem die Kropfknoten herausgeschnitten waren. Sein Anfangsgewicht war 3540 g. Er ging nach 5 Monaten und 26 Tagen unter Magenblutungen aus multiplen Magengeschwüren zugrunde, mit einem Endgewicht von 2470 g. Am *Oberschenkelknochen* fiel an der Stelle eines Sehnenansatzes eine ausgesprochene Osteoclasie in den oberflächlichen Randbezirken und in den darunter liegenden Markräumen (Abb. 9) auf. Eine subperiostale Knochenresorption setzte sich längs des Muskelansatzes noch ziemlich weit fort. In anderen fasermarkhaltigen Kanälen zeigte sich ein schöner Osteoblastenbesatz, zuweilen mit schmalem, neuem Knochenaum. Das Femurmark bestand aus einem äußeren Ring blutzellbildenden

Gewebes und einer inneren Schicht mit gallertig atrophischem Fettmark. Im *Oberkiefer* zeichnete sich der gegen die Nase gerichtete Abschnitt durch stattliche Entwicklung von Fasermark und reichliche große Osteoclasten und Lacunen aus. Im *Wirbel* schloß die Rindenschicht mehrfach gefäßreiches Fasermark ein, während Riesenzellen nicht zahlreich waren. An der *Rippe* war die subperiostale Oberfläche in weiter Fläche lacunär angenagt und dadurch waren markerfüllte Räume gegen die Oberfläche eröffnet. Unter dem nekrotischen und von Leukocyten durchsetzten Grunde der Magengeschwüre lagen in der Submucosa Streifen und Häufchen dunkelkerniger kubischer epithelartiger Zellen, die an eine beginnende Neubildung denken ließen.



Abb. 10. Katze II nach Schilddrüsenfütterung. Oberkiefer. Osteoclasie.

Ergebnis. Die alimentäre Hyperthyreose hatte die Katze zur Abmagerung gebracht, die durch verdächtige Magengeschwüre zum Tode führte. Die Knochenerkrankung war wieder allgemein und äußerte sich mehr in Knochenschwund als Anbau, der aber nicht ganz mangelte. Bemerkenswert erschien wieder die Lokalisation der Knochenstörung, an der Stelle mechanischen Zugs durch Muskel- bzw. Sehnenansatz, wie es besonders *v. Recklinghausen* betont hat. Erwähnenswert sind die Befunde an den beiden Epithelkörpern, die verschieden aussahen. Das äußere Epithelkörperchen zeigte überallhin verstreute oxyphile Zellen, wodurch es an die eine Parathyreoidea unseres zweiten Basedow-Falles erinnerte. Das innere Epithelkörperchen des Katers, das ebenso wie das äußere keine Fettzellen einschloß, enthielt viel helle Zellen, aber keine deutlichen eosinophilen Elemente.

Die zweite Katze war weiblich, sie erhielt wie die andere, jeden zweiten Tag 40 bis 50 g menschlicher Schilddrüse. Ihr Anfangsgewicht betrug 2560 g, das auf 1920 g gefallen war, als das Tier getötet wurde.

Das *Femur* zeigte wieder in der äußeren Rindenzone erweiterte Markräume, mit gefäßreichem Fasermark. Dasselbst spielte sich ein mäßiger Knochenabbau neben Anbau unter einer Osteoblastenschicht ab. Auf den Spongiosabälkchen war das Endost ganz leicht verbreitert. Am *Oberkiefer* fanden sich im Grunde der Alveolen die Erscheinungen der Osteoclasie wie bei Parodontose und in den Maschen der Spongiosa steckte mehrfach spindelförmiges und gefäßreiches Fasermark. Manchmal lagen größere Reihen von Osteoclasten in ihren Lacunen (Abb. 10).

In der *Tibia* schloß die Corticalis auch erweiterte Markräume mit fibrillärem Gewebe ein, aber Riesenzellen traf man seltener.

Ergebnis. Auch diese Katze war infolge der Schilddrüsenfütterung abgemagert, aber sie war noch nicht so schwer betroffen wie die anderen drei Tiere und wurde getötet. Trotzdem war die Knochenveränderung überall nachweisbar, auch die Zahnalveolen waren wieder beteiligt. In dem Skelet war die Knochenatrophie wieder ausgesprochener als die Apposition. Das allein untersuchte äußere Epithelkörperchen enthielt vereinzelte Fettzellen, viel helle Zellen, oxyphile bildeten nur an einigen Punkten nahe der Oberfläche kleinere Zellgruppen. In dem hyperämischen Organ fanden sich vereinzelte kleine Bläschen mit eosinophilem Kolloid.

Die Versuche an Kaninchen und Katzen führen zu dem gleichen Ergebnis, daß die Zufuhr von Schilddrüsensubstanz oder Thyroxin Knochenveränderungen nach sich zieht, die in Form und Ausdehnung denen entsprechen, die wir bei Morbus Basedowii feststellten. Beim Tier wurde die ausgesprochene Muskelatrophie einmal deutlich gesehen. Auch bei den Tieren war die Reaktion an den Epithelkörperchen gering, einmal fiel bei der Katze die Zunahme der eosinophilen Zellen in der Parathyreoidea auf, wie sie bei der Basedowschen Krankheit vereinzelt zu Gesicht kommt. Die Tierversuche sprechen in dem Sinne, daß die Knochenveränderungen von der Einwirkung der Schilddrüse selbst abhängig sind.

Zusammenfassung.

Der Beweis, daß es eine mit Morbus Basedowii vergesellschaftete und durch ihn hervorgerufene reine Osteomalacie gibt, liegt bisher nicht vor. Er müßte bei zukünftigen Beobachtungen anatomisch geführt werden. Bis jetzt ist damit zu rechnen, daß die als Osteomalacie oder Osteomalacie-ähnliche Krankheit bei Basedow-Kranken beschriebene Knochenkrankung in das Gebiet der fibrösen Osteodystrophie hineingehört.

Bei allen sieben daraufhin untersuchten Fällen von Morbus Basedowii zeigte sich eine mehr oder weniger vorgeschrittene Veränderung des Skelets, die makroskopisch z. B. an der Femurrinde erkennbar oder erst unter dem Mikroskop zu diagnostizieren ist. Sie entspricht einer progressiven Knochenatrophie oder jüngeren Stadien der fibrösen „Ostitis“. Sie bevorzugt gemäß den v. Kölliker-Pommer-v. Recklinghausenschen Gesetzen die mechanisch besonders stark in Anspruch genommenen Knochen und Knochenteile (Femur, Kiefer, Knochenansätze),

kann aber dann in allen Skeletteilen gefunden werden, wenn sie nicht noch im ersten Beginne steht.

Die Knochenveränderung ist nicht die Folge einer primären Epithelkörperveränderung, da die Parathyroideae entweder unverändert sind oder leichte Hyperplasien darbieten, die wohl als reaktive Folge der Steuerung des Ca-Stoffwechsels aufzufassen sind. Der gesteigerte Skeletabbau ist als direkte Wirkung der Hyperthyreose anzusehen, da sowohl die Analyse der Befunde am Menschen als die Tierversuche in diesem Sinne sprechen.

Die genannten Tatsachen unterstreichen die Bedeutung der latenten Osteodystrophia fibrosa und ihres Vorläufers, der latenten progressiven Knochenatrophie.

Schrifttum.

Askanazy, M.: Pathologisch-anatomische Beiträge zur Kenntnis des Morbus Basedowii. Arch. klin. Med. **61** (1898). — Progr. Knochenatrophie. Jaffé-Festschrift. Braunschweig; F. Vieweg & Sohn 1901. — Ostitis fibrosa ohne osteoides Gewebe. Tübinger Arbeiten auf dem Gebiete der pathologischen Anatomie, Bd. 4, S. 3. 1903. — Ostitis fibrosa und Ostitis deformans. Schweiz. med. J. **1932**. — *Bernhardt, H.*: Dtsch. med. Wschr. **1927**, Nr. 26. — *Cadet, L.*: Contribution à l'étude des goitres intrathoraciques. Thèse de Lyon 1905. — *Erdheim, J.*: Sitzgsber. ksl. Akad. Wiss. Wien **116**, 3. Juni 1907. — *Hämig, G.*: Anatomische Untersuchungen über Morbus Basedowii. Arch. klin. Chir. **55** (1897). Diss. Zürich. — *Hildebrand, O.*: Arch. klin. Chir. **111** (1919). Knochenfall S. 17. — *Hirschl.*: Jb. Psychiatr. **1901**. — *Hönnicke, E.*: Abhandlungen aus dem Gebiete der Nerven- und Geisteskrankheiten von *Hoche*, Bd. 5. 1905. — *Hofmeier*: In *Dauber*, Die Frauenklinik in Würzburg, 1903. — *Hohlbaum*: Beitr. path. Anat. **53** (1912). — *Holmgren*: Zit. bei *Wegelin*. — *Hunter, D.*: Lancet, **1930**, 897, 947, 999. — Quart. J. Med. **24**, Nr. 25 (1931). — Proc. roy. Soc. Med. **24** (1931). — *Isenschmid, R.*: Pathologische Physiologie der Schilddrüse im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16, 1. 1930. — *Katase*: Der Einfluß der Ernährung auf die Konstitution. Wien u. Berlin: Urban u. Schwarzenberg 1931. — *Kocher, A.*: Morbus Basedowii. In *Kraus-Brugsch*: Spezielle Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten, 1917. *Köppen*: Neur. Zbl. **11** (1892). — *Kummer, H.*: Recherches sur le métabolisme minéral dans un cas de Basedow. Thèse de Berne **1917**. — *Langhans, Th.*: Virchows Arch. **189** (1907). — *Latzko*: Ver. Psychiatr. Wien 1901. Ref. in *Schmidts Jb.* **273**, 44 (1902). — *Möbius, F.*: Über Kombination von Osteomalacie mit den Symptomen des Morbus Basedowii und des Myxödems. Diss. Göttingen 1899. — *Pettavel*: Dtsch. Z. Chir. **116** (1912). — Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **27** (1914). — *Pommer, G.*: Untersuchungen über Osteomalacie und Rachitis. Leipzig: F.C.W. Vogel 1885. — Ref. über Osteoporose. Arch. klin. Chir. **136**, Nr. 1, 1 (1925). — *v. Recklinghausen*: Virchow-Festschrift 1891. — Untersuchungen über Rachitis und Osteomalacie. Jena: Gustav Fischer 1910. — *Reveillod, L.*: Rev. méd. Suisse rom. **1895**, No 8. — *Rautmann, H.*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **28** (1914). — *Rutishauser, E.*: Blei-Osteopathie. Arch. Gewerbepath. **3**, H. 3 (1932). — *Schickele*: Wien. klin. Wschr. **1914**, Nr. 26. — Dtsch. med. Wschr. **1916**, Nr. 15. — *Schmidt, M. B.*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 9, 1. — *Schmorl, G.*: Virchows Arch. **283** (1932). — *Tolot u. Sarvonat*: Rev. Méd. **1906**. — *Virchow*: Disk.bemerk. path. Sekt. Naturforsch.verslg Aachen 1900. — *Wegelin, C.*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 8. 1926.