

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
[Direktor: Prof. Dr. R. Rössle].)

Zur Pathogenese des hypophysären Kleinwuchses¹.

Von

Dozent Dr. K. Apitz,
Oberarzt am Institut.

Mit 11 Abbildungen im Text und 3 Tabellen.

(Eingegangen am 18. Mai 1938.)

Für jeden Pathologen, der sich allgemeinbiologischen Fragestellungen nicht verschließt, hat die Beschäftigung mit dem hypophysären Zwergwuchs etwas Fesselndes. Dies Leiden gibt über eine endokrine Steuerung des Wachstums und der Entwicklung Aufschluß, die ohne seine Kenntnis nicht geahnt worden wäre. Seine Analyse muß notwendig zur Erhellung der noch so dunklen Wachstumsvorgänge während der Entwicklung beitragen.

Außerdem lehren die bisherigen Erfahrungen, daß die Wachstumssteuerung durch die Hypophyse nicht ohne Mitwirkung gewisser Hirnteile erfolgt. Ob dabei das Zentralnervensystem mehr eine vermittelnde oder eine übergeordnete Rolle spielt, ist bisher unklar. Jedoch scheint das Gehirn — und vor allem das Zwischenhirn — auf dem einen oder anderen Wege einen Einfluß auf Formbildung und Stoffwechsel auszuüben, der für den pathologischen Morphologen zunächst wenig deutlich ist, während der Kliniker und der experimentelle Physiologe hier schon weitgehende Schlüsse gezogen haben. An Hand geeigneter Fälle muß nun erst eine solide anatomische Basis erarbeitet werden, auf Grund deren die Beziehung des Zwischenhirns zur Hypophyse ohne allzu kühne Spekulation erörtert werden kann.

Der hier mitgeteilte Fall hypophysären Kleinwuchses hat in den beiden angedeuteten Forschungsrichtungen bemerkenswerte Befunde ergeben. Als Ursache der Störung war nicht ein direkter Ausfall des Vorderlappengewebes nachzuweisen, sondern es lag eine *Zusammenhangstrennung im Hypophysen-Zwischenhirnsystem* vor, welche in die Art der Zusammenarbeit seiner Teile einen Einblick gewährt. Die Folgen der Erkrankung am Skelet nötigen zu einer bisher nicht durchgeführten Trennung zwischen produktiven und involutiven Vorgängen, deren relative Unabhängigkeit durch die hier herrschenden Verhältnisse offenbar wird.

Klinische Vorgesichte. 3 Tage vor seinem Tode wurde ein 45jähriger Kaufmann in die Psychiatrische und Nervenklinik der Charité² aufgenommen, über

¹ Im Auszug auf der Tagung Westdeutscher Pathologen zu Göttingen (15. 5. 35) vorgetragen.

² Herrn Geh.-Rat Bonhoeffer bin ich für die freundliche Überlassung der Krankengeschichte zu großem Dank verpflichtet.

dessen Vorgeschichte von seiner Mutter folgende Angaben zu erlangen waren: Seine Eltern sind gesund, beide 72 Jahre alt. Ein Bruder starb mit 21 Jahren an Lungentuberkulose, der andere Bruder ist 43 Jahre alt und gesund.

Als Kind hat sich der Patient zunächst normal entwickelt, rechtzeitig das Sprechen und Laufen gelernt. An Kinderkrankheiten machte er Diphtherie und Masern durch. Er besuchte die Volksschule mit gutem Erfolg, ohne sitzen zu bleiben.

Vom 10. Lebensjahr an blieb er in der Entwicklung zurück, indem das Körpewachstum aufhörte und die Pubertät ausblieb. Dabei war er sonst bis in die letzten Jahre gesund. Lediglich stellten sich öfter Schwellungen der Kniegelenke ein, die sich beim Stehen nach hinten durchbogen. Nach der Volksschule ging der Patient zu einem Rechtsanwalt in die Lehre. Anschließend kam er in eine große Fabrik, in welcher er 20 Jahre, bis zu seinem Tode, gearbeitet hat. Zuletzt bekleidete er die Stelle eines Hauptbuchhalters. Nach Feierabend war er noch im Parteigericht und im Sparkassenausschuß der Stadt tätig. In seinen Ferien ist er viel gereist, auch ins Ausland.

Mit Frauen hat sich Pat. nie abgegeben. Er war als hilfsbereiter Mann beliebt und hatte viele Freunde. Wegen seiner vielfachen Tätigkeit kam er nur wenig zum Schlafen. Er rauchte viel Zigaretten und kam hin und wieder einmal betrunknen nach Hause. Vom Arzt wurde er mit Thyreoidintabletten behandelt, vermutlich weil er abzunehmen wünschte und der Arzt eine Schilddrüseninsuffizienz annahm.

Seit einem Vierteljahr ist eine langsame Änderung im Wesen des Patienten eingetreten. Er wurde gereizt und einsilbig, hat aber bis zuletzt bei seiner Fabrik gearbeitet. Er war sehr verärgert, wenn jemand auf der Straße wegen seiner Kleinheit Bemerkungen über ihn machte. Im Benehmen zu den Eltern wurde er patzig, einige Male gab es Streit. In der letzten Zeit hat er keinen Alkohol mehr vertragen. 2 Wochen vor der Krankenhausaufnahme erlitt er einen „Schlaganfall“, wie er sich selber ausdrückte. Er legte sich zu Bett, erbrach, schlief sehr unruhig, fiel mehrmals aus dem Bett. Kein Fieber. Er sprach wenig, klagte über Kopf- und Nackenschmerzen, wollte nichts mehr zu sich nehmen und ließ unter sich. Den herbeigerufenen Arzt lehnte er ab. Schließlich hatte er mit geschlossenen Augen dagelegen, sich kaum mehr bewegt und auf Ansprache kaum reagiert, nur hin und wieder mit dem Kopf geschüttelt und unverständlich gebrummt. Vom Arzt wurde nun die Überweisung in die psychiatrische Klinik veranlaßt.

Klinischer Bejund. Pat. wird in schwer benommenem Zustand gebracht. Auf Anruf reagiert er mit einem unverständlichen Wortschwall in kindlicher Tonhöhe. Er schlägt die Augen kaum auf, macht Abwehrbewegungen bei der Untersuchung und schlafst sofort wieder ein.

Zwerghafter Wuchs, femininer Habitus, kindlich-hypoplastisches Genitale. Hoden nicht palpabel, Haut trocken.

Herzgrenzen regelrecht, Puls stark beschleunigt, Blutdruck 120/70. Oberflächliche Atmung mit langen Intervallen, Keine sichere Dämpfung über den Lungen. Milz und Leber nicht zu fühlen. Genua recurvata. Läßt während der Untersuchung unter sich.

Neurologisch: Links abgeschwächter Cornealreflex, Tiefstand des linken Mundwinkels, vorübergehend rechts positiver Babinski. Sehnenreflexe der unteren Extremitäten links schwerer auszulösen als rechts. Klonische Nachzuckungen beim Achillessehnenreflex. Keine sicheren Paresen.

Röntgenaufnahme des Schädels: Hydrocephale Form, Schädelbasis, insbesondere die Sella, normal konfiguriert. Dicht unter dem Sellaeingang „schmale Verkalkungen, bei denen es sich wohl um verkalkte Gefäße handelt“. Im Urin kein Zucker oder Eiweiß. Im Blut 13 060 Leukocyten mit geringer Linksverschiebung, keine Anämie. Im Liquor, der sich unter Druck entleert, keine Zellvermehrung, keine pathologischen Elemente, leichte Gelbfärbung, Reaktionen auf Lues negativ, Gesamteiweiß im Bereich des Normalen.

Klinischer Verlauf. Vorübergehender Verdacht auf Rachendiphtherie, kulturell nicht bestätigt. Kein Fieber. Behandlung mit Traubenzucker, Campher und Coffein. Zunächst keine Veränderung des Zustandes. Nach 3 Tagen wird der Puls immer kleiner und die Atmung unregelmäßig. Trotz Herzmittelgaben tritt der Tod ein.

Das gesamte, zum Tode führende Krankheitsbild erweckte den Verdacht auf Encephalitis oder Thyreoidinvergiftung. Die Wachstumshemmung wurde als hypophysär angesprochen.

Der klinische Verlauf läßt also zwei Krankheitsphasen erkennen: Zunächst eine Wachstumsstörung, die mit dem 10. Jahre einsetzt und mit subjektivem Wohlbefinden einhergeht. Die Pubertät blieb aus. Psychisch fehlte sexueller Antrieb; die Intelligenz war gut, wenn nicht sogar überdurchschnittlich. Sodann im letzten Vierteljahr eine Reihe, auch psychischer, Krankheitssymptome, die unter schnell fortschreitender Verschlechterung bis zum Tode zunahmen und auf eine schwere Schädigung des Zentralnervensystems schließen ließen.

Sektionsbefund: Die tödliche Erkrankung. Als Ursache des tödlichen Leidens ergab die Sektion (1607/37 des Pathol. Instituts der Universität Berlin) eine ausgedehnte Melanosarkomatose. Am stärksten war die Metastasierung in das Gehirn, von dem alle Teile betroffen waren. In der rechten Hemisphäre war eine große Metastase apoplektiform erweicht. Ödem und Hyperämie des Gehirns mit Abplattung der Windungen und Trockenheit der Durainnenfläche; Hämatomephalus internus. Auf zentralen Tod deuteten der Mangel an Leichengerinneln sowie eine Cyanose der inneren Organe. Weitere, meist kleinknotige Metastasen fanden sich in Leber, Milz, Nieren und Nebennieren, Schilddrüse, Lymphdrüsen verschiedener Regionen, Pankreas, Knochenmark und Darm-schleimhaut. Der Herzmuskel war trüb und schlaff, die rechte Kammer fettdurchwachsen. Akutes Ödem und chronisches Emphysem der Lungen. Die Suche nach einem Primärtumor war vergeblich. Die Augen waren frei von Tumor. An der Haut des Rumpfes und der Oberarme zahlreiche Epheliden; in der linken Leistenbeuge ein zottiges Geschwülstchen, das sich histologisch als gutartiger papillärer Naevus erwies. Auch aus anamnestischen Angaben ging nichts hervor, was etwa für frühere Entfernung eines Naevus sprechen würde.

Die Leichenöffnung ergibt also zunächst, daß die letzte, zum Tode führende Phase des Krankheitsverlaufes keinen direkten Zusammenhang mit der seit langem bestehenden Wachstumsstörung besitzt. Vielmehr ist ihr tödlicher Ausgang durch eine Melanosarkomatose mit besonders schwerer Metastasierung in das Gehirn bedingt. Nunmehr kann dazu übergegangen werden, eine genauere Beschreibung der hier vorhandenen Kleinwüchsigkeit zu geben. Zunächst soll das Äußere des Verstorbenen geschildert werden, dann auf den Befund an den Blutdrüsen eingegangen werden. Nach der Erörterung desselben werden die Skeletveränderungen des Falles beschrieben und gewürdigt.

Äußerer Habitus. Der 146,7 cm große und 44 kg schwere Mensch zeigt einen Körperbau, dessen wichtigste Züge durch Abb. I gut wiedergegeben werden. Der Rumpf ist lang und gedrungen, die Extremitäten sind eher kurz und feingliedrig. Das Fettpolster recht kräftig entwickelt, so daß vor allem am Rumpf, aber auch an den Extremitäten, die Konturen sanft verstrichen sind. Die Fettverteilung ist von weiblichem Typ. Das Gesicht hat eine rundliche Form, ähnlich wie beim Kinde. Das kleine Kinn flieht etwas zurück. Der Gesichtsausdruck ist schlaff, fast senil.



Abb. 1. Leiche des 46jährigen Kleinwüchsigen.

Die Behaarung des Kopfes dicht, hellblond, lang und schlicht. Farbe der Iris blaugrau. Keine Behaarung des Rumpfes, Fehlen der Bartbehaarung. Die Mamillengegend tritt nicht besonders hervor; auf dem Einschnitt keine Drüsengefäße erkennbar. Der Thorax recht stark gewölbt, der epigastrische Winkel etwa 90°. Am Bauch keine Striae. Das Membrum absolut kindlich, 3 cm lang. Zu beiden Seiten desselben erheben sich fettreiche Hautwülste, die in das flache Scrotum auslaufen. Die Gestalt der Kniegelenke ist abnorm. Wie Abb. I erkennen läßt, bestehen Genua recurvata. Die proximalen Tibiaenden sind nach dorsal verlagert, so daß die Patella zur vorderen Schienbeinkante einen ungewöhnlich steilen Winkel bildet.

Die in Tabelle 1 wiedergegebenen genauen Körpermaße bestätigen zahlenmäßig das Vorliegen kindlicher Proportionen. Die Oberlänge

Tabelle 1. Zusammenstellung der Körpermaße des 46jährigen Kleinwüchsigen.

Länge	146,7 cm	Bauchumfang	76,5 cm
Gewicht	44,0 kg	Kopflänge	18,0 ..
Sympyse-Fußsohle	77,4 cm	Kopfbreite	15,0 ..
Spannweite	143,7 ..	Größte Jochbogenbreite .	12,7 ..
Akromion-Mittelfingerspitze .	68,7 ..	Unterkieferwinkelbreite .	10,0 ..
Trochanter-Fußsohle	75,6 ..	Gesichtslänge	11,6 ..
Darmbeinkammbreite	26,5 ..	Fettpolsterdicken:	
Darmbeinstachelbreite	24,7 ..	Oberschenkelaußenseite	4,0 ..
Trochanterenbreite	28,0 ..	Bauch	3,5 ..
Transversaler Brustdurchmesser	24,8 ..	Nacken	2,5 ..
Sagittaler Brustdurchmesser .	15,3 ..	Sternum	1,8 ..
Kopfumfang	56,0 ..	Oberarmrückfläche .	2,8 ..
Brustumfang	77,0 ..		

überwiegt über die Unterlänge. Die Spannweite ist relativ zu klein. Von einer Wiedergabe der Organgewichte in der Zusammenstellung wurde abgesehen, weil ihre Gewichte durch die ausgebreitete Metastasierung des Melanosarkoms, vielleicht auch durch eine hinzugekommene Geschwulstkachexie in unübersehbarer Weise sekundär verändert sind.

Es liegt also eine Kleinwüchsigkeit infantilistischer Prägung vor, welche mit dem Fehlen sekundärer Geschlechtsmerkmale und mäßiger Fettsucht einhergeht. Das Wachstum ist nur in mäßigem Grade gehemmt; immerhin überschreitet die Körperlänge (146,7 cm) nur um weniges diejenige anderer eingehend beschriebener Fälle (*Berblinger* 143,5 cm; *Erdheim* 142,0 cm).

Hypophysenzwischenhirnsystem. Mit freiem Auge waren an der Hypophyse nur wenig Veränderungen zu erkennen. Die Gestalt des Türkensattels wichen weder röntgenologisch noch am macerierten Präparat von der Norm ab. Hypophyse und Zwischenhirn wurden zunächst in einem Stück aus der Leiche entnommen, doch ließ sich der Zusammenhang nicht erhalten, weil das deutlich verbreiterte Verbindungsstück zwischen beiden brüchig und zum Teil kalkhart war. Die Auslösung des Türkensattelinhaltes gelang vollständig; durch diesen Teil wurde eine vollständige Schnittserie in sagittaler Richtung angelegt. Er war etwa um die Hälfte größer als eine normale Hypophyse. Die Dura ließ sich nicht ablösen, ein Operculum war nicht zu erkennen. An Stelle des Stieles sah man die untere Hälfte des erwähnten breiten Verbindungsstückes, von dem sich mehrere strebenartige kalkharte Ausläufer strahlenartig auf dem Diaphragma sellae ausbreiteten.

Als zweites Präparat wurde der Boden des 3. Ventrikels mit Chiasma usw. untersucht, gleichfalls in sagittalen Serienschnitten. Beim Blick in den 3. Ventrikel von oben sah man ganz normale Verhältnisse. Blickte man von unten auf das Präparat, so sah man an Stelle des Infundibulum einen breitbasigen stumpfen Kegel, anscheinend aus dem gleichen Material wie das untere Stielende an der Hypophyse.

Zur Beschreibung der histologischen Verhältnisse wird je ein Schnitt der beiden Serien herausgegriffen, der etwa in der Medianebene liegt. Annähernd die Hälfte des Türkensattelinhaltes besteht aus Vorderlappengewebe (*HVL*, Abb. 2). Durch die Entkalkung des Materials ist die Färbbarkeit der Zellen zwar beeinträchtigt, doch kann man gut erkennen, daß die 3 Zellarten in gewöhnlicher Verteilung und typischer Differenzierung vorliegen. Nur in einigen mehr lateralen Schnitten der Serie findet man unsehrarf begrenzte, adenomatige Strukturen, die aus undifferenzierten Epithelien bestehen, sog. *fetale Adenome*.

Während das Vorderlappengewebe an seiner Unterfläche der Dura in gewöhnlicher Weise anliegt, wird es oben und seitlich durch ein mächtiges, zum Teil hyalinisiertes Narbengewebe (Abb. 2, *N*) umkapselt und zum Teil auch in inselförmige Bezirke (Abb. 2, *a.HVL*) zersprengt. Die Grenze gegen das Vorderlappengewebe ist dabei meist scharf, eine Trennung von der fest verschmolzenen Dura läßt sich auch histologisch nicht durchführen. Im Narbengewebe kommt es zu zackig begrenzten Kalkinlagerungen (*Ka*) und zu inselförmiger Knochenbildung (*Kn*).

Der Knochen ist lamellär gebaut und umschließt ein fettriches lymphoides Mark. Er lagert sich am Rand von Verkalkungen ab, besonders häufig aber in der Nachbarschaft verkalkter nekrotischer Plattenepithelien. Dieselben findet man hauptsächlich in den duranahen Teilen; sie gleichen ganz denjenigen, die schon verschiedentlich bei Hypophysengangsgeschwülsten beschrieben und abgebildet (Erdheim, Kon, Altmann) wurden. Als weiteres Zeichen, daß die ganze Veränderung ein rückgebildetes Craniopharyngeom darstellt, findet man auf dem Diaphragma große Wandstücke von Cysten (C). Dieselben zeigen meist einen einreihigen flachen Zellbelag. An vielen Stellen verdickt sich derselbe jedoch zu einem

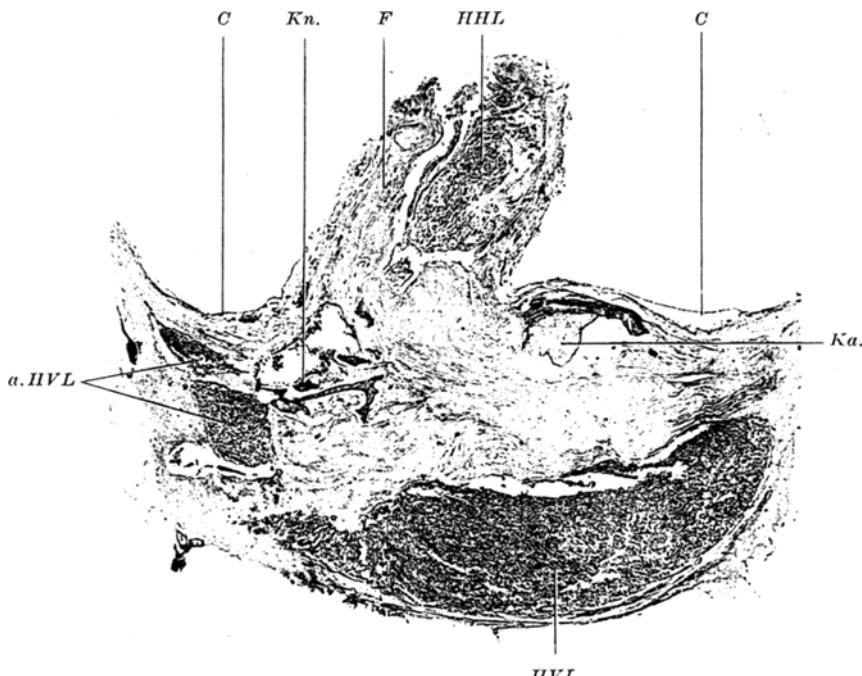


Abb. 2. Türkensattelinhalt, median-sagittal. *HVL* Hypophysenvorderlappen, *a. HVL* davon abgesprengte Teile, *HHL* unteres Ende der dystopischen Neurohypophyse, *F* extrasellärer Fortsatz des verschwielten Kraniohypophysen, *Kn.* Knochenherde, *Ka.* Kalkabscheidung im Schwielengewebe, *C* Wandstücke von Plattenepithelcysten. (Vergr. etwa 1:10).

mehrreihigen Zellbett, welches dann den typischen Bau des Plattenepithels hat. Regressive Veränderungen sind nicht zu erkennen. Die dünnwandigen Cysten müssen während des Lebens den Raum zwischen Hirn und Türkensattel ausgefüllt haben; denn man findet Reste von ihnen auch am Tuber cinereum.

Für das Verbindungsstück des Türkensattelinhaltes mit dem Tuber läßt sich die Bezeichnung „Stiel“ nicht rechtfertigen. Es besteht einerseits aus dem nach oben bis an das Chiasma ragenden keulenförmigen Fortsatz (*F* in Abb. 2 und 3) des Schwielengewebes. Auch hier enthält dasselbe Knochen und verkalkte Plattenepithelreste; es setzt sich mit scharfer Grenze gegen ein vom Zwischenhirn herabkommendes Gewebe ab, welches nun näher betrachtet werden soll. Zunächst ist nachzutragen, daß innerhalb des Türkensattels keine Spur von Hinterlappengewebe nachzuweisen war. Dagegen findet man nun solches typisches Gewebe in reichlicher Menge an der Stelle, welche sonst dem Hypophysenstiel vorbehalten

ist (HHL, Abb. 2 und 3). Vom eigentlichen Stiel ist nur eine längsgefasertere Struktur nachzuweisen, die sich schon wenig unterhalb des Infundibulum im Hinterlappengewebe verliert. Nach dem Tuber zu grenzt sich die Neurohypophyse nicht scharf ab; an der Randzone lösen sich geradezu ganze Ballen der in typischer Weise angeordneten Gliafasern ab. Ein schmaler Streifen solchen Gewebes zieht sich weit nach occipital (S, Abb. 3) und ist mit einer feinen gewellten Linie vom eigentlichen

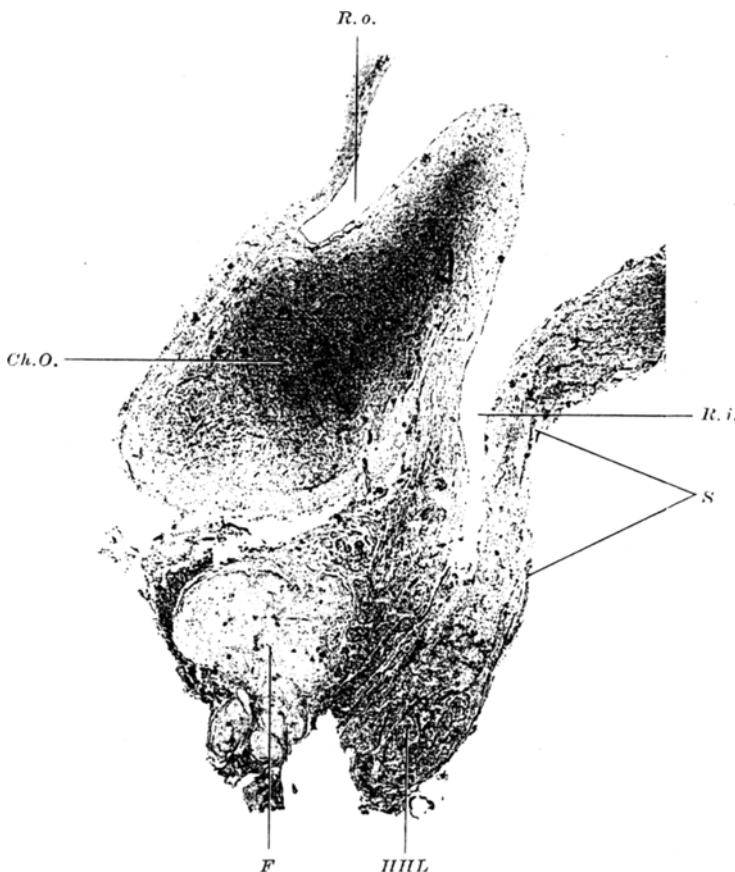


Abb. 3. Boden des 3. Ventrikels, median-sagittal. *F* extrasellarer Fortsatz des verschwielten Kraniopharyngeoms. *IIIH* dystopische Neurohypophyse, *S* deren schmaler streifenförmiger Fortsatz nach occipital. *Ch. O.* Chiasma nervi optici, *R. o.* Recessus opticus, *R. i.* Recessus infundibularis des 3. Ventrikels. (Vergr. etwa 1:10).

Hirngewebe abgesetzt. Die frontale Grenze der Neurohypophyse wird vom Chiasma gebildet. Wo diese beiden Teile zusammenstoßen, entsteht ein spitzer Winkel, in welchem eine kleine Gruppe epithelialer Zellen liegt, die eindringlich Bau und Anordnung der Pars tuberalis (*p. t.*, Abb. 4) haben. Weitere solche Zellgruppen findet man verstreut als Belag der Neurohypophyse in anderen Schnitten, vornehmlich an der Vorderseite. Nach unten zu reicht das Hinterlappengewebe fast bis in die Höhe des Diaphragma sellae und endigt hier blind im Schwielen Gewebe. Eine Verbindung desselben mit Vorderlappengewebe ist nirgends nachzuweisen.

Wie das Schema der Abb. 4 zeigt, ist die Veränderung des Hypophysenzwischenhirnsystems also doppelter Natur. Zunächst ist schon früh im embryonalen Leben die Zusammenlagerung von Neuro- und Adenohypophyse nicht in richtiger Weise erfolgt. Die so entstehende Mißbildung ist von *Priesel* als Dystopie der Neurohypophyse bezeichnet worden. An verschiedenen Fällen wurden die dabei vorkommenden



Abb. 4. Schematische Darstellung der Veränderungen am Hypophysenzwischenhirnsystem. VL Vorderlappen, HL Hinterlappen der Hypophyse, v. CR verschwieltes Kraniohypophysen-Geom., pt. o. Anhäufung von Zellen der Pars tuberalis, Ch. o. Chiasma nervi optici, R. o. Recessus opticus, R. i. Recessus infundibularis des 3. Ventrikels.

Hypophysengangstumor bestanden hat, deren Neigung zu spontanen Rückbildungsvorgängen, Verknöcherung usw. bekannt ist. Die Geschwulst dürfte niemals erhebliche Größe oder wesentliche Druckwirkung gehabt haben; denn der Türkensattel zeigt keine Ausweitung und eine wesentliche Verminderung an Vorderlappengewebe ist nicht eingetreten. Sowohl der Menge als der Zusammensetzung nach darf die Adenohypophyse als funktionell genügend bezeichnet werden.

Rein gestaltlich betrachtet, liegt also eine *Dystopia infundibularis der Neurohypophyse* vor, bei gleichzeitiger Trennung ihres Zusammenhangs mit der Adenohypophyse durch ein verschwieltes Kraniohypophysen-Geom.

Spielarten suprasellarer Lagerung beschrieben; die hier beobachtete Abweichung wäre nach *Priesel* als *Dystopia infundibularis* zu bezeichnen. In den bisher beschriebenen Fällen (*Priesel, Hampel, Ratzenhofer, Kraus*) waren die beiden Hypophysenteile immer durch eine mehr oder weniger breite Brücke aus Vorderlappengewebe verbunden. Auch im vorliegenden Fall muß eine solche Verbindung einst bestanden haben, wie aus dem Befund von Resten des Processus tuberalis an der Vorderfläche der Neurohypophyse hervorgeht.

Die zweite Veränderung, welche vorwiegend die Hypophyse selbst betrifft, besteht in der Entwicklung eines Schwielengewebes oberhalb der Adenohypophyse, welches die vollständige Trennung dieser von der Neurohypophyse bewirkt. Durch den Nachweis suprasellar gelegener Plattenepithelzysten und verkalkter Plattenepithelreste innerhalb des Schwielengewebes wird genügend deutlich dargetan, daß vormals ein

Auf die funktionelle Bedeutung dieser Veränderung, mithin auf ihren Zusammenhang mit der Wachstumsstörung, wird in der abschließenden Besprechung eingegangen werden.

Hoden und inneres Genitale. Das Gewicht der Hoden beträgt 1,58 bzw. 1,70 g (ohne Nebenhoden) und bewegt sich damit in der Größenordnung kindlicher Hoden im 1. Lebensjahr (Rössle und Roulet). Die Schnittfläche war gelbbräun und glatt, Hodenkanälchen nicht ausziebar.

Im histologischen Bild fällt zunächst die starke Entwicklung eines interstitiellen Fasergewebes auf, welche relativ spärliche Fibroblasten enthält und die Kanälchen weit auseinander drängt (Abb. 5). Anhäufungen von Zwischenzellen



Abb. 5. Histologisches Bild des Hodens. (Färbung nach Masson, Vergr. 1:70).

oder auch einzeln liegende, pigmentierte Zellen sind nicht aufzufinden. Die Samenkanälchen sind schmal und haben meist einen gestreckten Verlauf in Richtung auf den Nebenhoden; parallel dazu ordnen sich auch die zwischen ihnen liegenden kollagenen Fasern in leicht gewellten Faserzügen. Im allgemeinen sind die Basalmembranen nicht verdickt. Meist ist wohl eine kleine Lichtung in den Zellschlüchen vorhanden; doch wird sie häufig von lockeren queren Zellzügen überbrückt oder durch Eiweißgerinnsel ausgefüllt. An Zellen findet man Sertoli-Zellen und Spermatogonien in recht wechselnder Häufigkeit, manchmal fast nur die ersteren in einer einreihigen Zelllage. Spermatocyten sind äußerst selten, gelegentlich liegen Riesenformen von ihnen in der Lichtung. Spermatiden und Spermien fehlen vollständig, auch Mitosen sind nicht zu beobachten. In einigen kleinen, scharf begrenzten Bezirken findet man hier über die beschriebenen Veränderungen hinaus das Bild der gemeinen Atrophie mit zum Teil beträchtlicher Quellung der Basalmembran und großer Zellarmut der Schlüche. Auch in diesen Teilen keine Zwischenzellen erkennbar.

Die Nebenhoden sind kindlich gebaut und enthalten keine Samenfäden in den Lichtungen. Die Samenblasen waren makroskopisch nicht zu erkennen; erst im Schüttpräparat erkennt man sie als kleinste blindsackförmige Anhängsel des Samenstranges, deren Lichtung nicht entfaltet ist. Die Prostata ist ein kleines plattes Gebilde, das nur wenige Drüsenschläuche enthält, die mit einem einfachen Epithel ausgekleidet sind. Nahe dem Colliculus liegen viele Konkremente in der Lichtung der Ausführungsgänge.

Die Hoden und das innere Genitale haben sich also offenbar seit dem Säuglingsalter nicht weiter entwickelt; am Hoden bestehen außerdem Zeichen der Hypoplasie. Von *Berblinger* ist hervorgehoben worden, daß bei den hypophysär bedingten Unterentwicklungen und Atrophien des Hodens nachweisbare Zwischenzellen gewöhnlich fehlen, was sich auch am vorliegenden Fall bestätigt.

Der Eintritt der genitalen Entwicklungsstörung ist hier etwa im 1. Lebensjahr anzusetzen; dagegen hat das Körperwachstum nach den anamnestischen Angaben etwa im 10. Lebensjahr aufgehört. *Berblinger* hat bereits bei der Schilderung eines einschlägigen Falles darauf hingewiesen, daß die Störung des Längenwachstums und der Hypogenitalismus sich in ihrer Entwicklung ungleich verhalten. Eine solche Diskrepanz nötigt aber nicht dazu, die Entwicklungshemmung des Hodens als selbständige aufzufassen, wie das *Sternberg* für viele Fälle getan hat. Die somatische und die genitale Reifung werden von verschiedenen Inkreten, möglicherweise auch von verschiedenen Zellarten der Hypophyse gelenkt. Durch die gleiche Schädlichkeit kann zuerst die eine, dann die andere Zellart bzw. Funktion der Hypophyse betroffen werden, von der Möglichkeit verschiedener Abflußwege der Inkrete und damit verbundener verschiedener Beeinflußbarkeit ganz abgesehen. Unter solchen Umständen läßt es sich kaum rechtfertigen, die Einheitlichkeit des Krankheitsbildes — Hypogenitalismus mit Kleinwüchsigkeit — anzuzweifeln, nur weil zeitliche Unterschiede in der Manifestation der Erscheinungen bestehen.

Die Veränderungen der sonstigen, insbesondere der endokrinen Organe. Die Schilddrüse wiegt 8,5 g (mit kleinen Melanommetastasen). Makroskopisch zeigt sie außer den schwarz pigmentierten Tumorknoten eine gleichmäßig gebaute Schnittfläche ohne fibröse Bezirke. Auch histologisch ist das Zwischengewebe nicht vermehrt. Die Follikel sind wechselnd groß, das Epithel flach, das Kolloid zum Teil stark eingedickt, zum Teil aber von der gewöhnlichen Beschaffenheit.

Im Thymusfettkörper findet man erst histologisch spärliche schmale Parenchymstränge, die sich aus Rindengewebe mit wenigen verkalkten Hassalschen Körperchen aufbauen.

Die Nebennieren wiegen 3,56 bzw. 14,0 g (mit kleiner bzw. großer Metastase). Die Rinde ist gut lipothaltig, die pigmentierte Zone normal breit. Histologisch der gewöhnliche Aufbau von Mark und Rinde. Der Insellapparat des Pankreas ist regelrecht entwickelt, die Zirbeldrüse nach Größe und histologischer Beschaffenheit ohne abweichenden Befund.

Das Herz ist frei von Metastasen und wiegt 205 g. Leber, Milz und Nieren enthalten Melanomknoten. Außerdem besteht in der Leber braune Atrophie; in Milz und Nieren keine weiteren erwähnenswerten, histologischen Veränderungen.

Die Untersuchung des übrigen endokrinen Apparates und der parenchymatösen Organe ergibt also keinen Befund, der als Teilerscheinung der hypophysären Störung aufgefaßt werden könnte.

Skeletveränderungen. Das Knochensystem stellt das wichtigste Erfolgsorgan des Wachstumshormons dar, an dem wir eine Störung der Inkretwirkung mit großer Deutlichkeit ablesen können. Daher muß

eingehender über die Untersuchung des Skelets berichtet werden, welche an frischen und macerierten Präparaten mit Hilfe von Röntgenaufnahmen und histologischen Übersichtsschnitten zahlreicher Knochen durchgeführt wurde. Wie weit die so gewonnenen Ergebnisse zu einer biologischen Altersbestimmung des kleinwüchsigen Menschen berechtigen, soll abschließend besprochen werden.

Der rundliche und kurze *Schädel* ist im ganzen recht schwer (Maße s. Tabelle 1). Das Schädeldach hat eine Dicke von 2–4 mm, die Diploe ist kleinporig, oft ganz verschwunden. An der Lambdanaht findet man 4 Ossa interparietalia, sonst keine groben Gestaltabweichungen. Die Nähte sind überall deutlich offen. An der macerierten Calotte lösten sich sowohl das Hinterhauptsbein wie die Schläfen- schuppen vom Scheitelbein ab. Die übrigen Nähte sind zwar zum Teil noch etwas beweglich, aber meist doch schon durch erste provisorische Knochenbrücken befestigt. Die Pyramidenspitze ist medianwärts ohne knöcherne Verbindung, da die Fissura sphenopetrosa und petro-occipitalis klaffen. Der Türkensattel nicht erweitert, kein persistenter Canalis eranio-pharyngeus. Die Synchondrosis sphenoo-occipitalis klafft an der Unterseite, beim Blick in das Schädelinnere erscheint sie aber vollständig geschlossen; der Schluß erfolgt nach *Stoccuda* gewöhnlich zwischen dem 18. und 20. Lebensjahr.

Die Brust- und Lendenwirbelsäule ist nicht in der physiologischen Weise gekrümmt, so daß sie die gleiche gestreckte Stabform wie beim Säugling hat. Auf einem median-sagittalen Sägeschnitt sieht man fast an allen Wirbeln einen stufenförmigen Knochendefekt, der an den vorderen Ecken deutlich, meist auch an den hinteren zu erkennen ist. Der so entstehende — an jugendlichen Knochen normale — ringförmige Defekt wird in typischer Weise durch eine Randleiste ausgeglichen, die auch am Macerationspräparat erhalten ist, aber meist nicht aus Knochen, sondern aus verkalkter Knorpelgrundsubstanz besteht. Am Röntgenbild einer sagittal entnommenen Scheibe aus der Wirbelsäule erkennt man diese Bildungen als stark verschattete Wirbelrandleisten (Abb. 6, *Wrl*), die meist ziemlich breit mit den Wirbelkörpern verbunden sind.

Sieht man von dieser Veränderung ab, so sind die Wirbel der Hals- und oberen Brustwirbelsäule von recht regelmäßiger Rechteckform. Von der Mitte der Brustwirbelsäule wird nach abwärts zu ihre Gestalt immer unregelmäßiger. Dies ist einmal bedingt durch eine muldenförmige Eindellung der Wirbelkörper an der

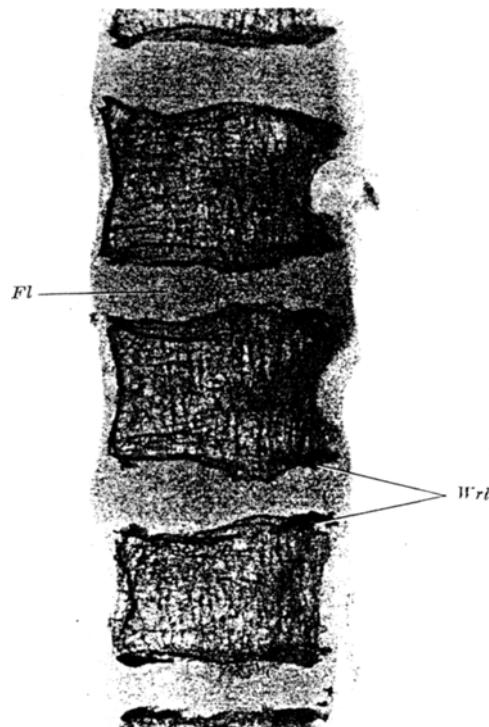


Abb. 6. Röntgenbild einer median-sagittalen Knochenscheibe aus den beiden letzten Brust- und dem 1. Lendenwirbel. *Wrl* Wirbelrandleisten aus verkalktem Knorpel, unvollständig mit dem Wirbelkörper verbunden, *Fl* flaschenförmige Gestalt der Zwischenwirbelscheiben.

Stelle, wo sie dem Nucleus pulposus anliegen. Dadurch kommt es zur „Flaschenform der Zwischenwirbelscheibe“ (Böhmg), in Abb. 6 mit *Fl* bezeichnet. Weiterhin sind an den oberen 3 Lendenwirbeln besonders große *Schmorlsche Knötchen* vorhanden.

Der dicken knorpeligen Kappe, welche allen Dornfortsätzen aufsitzt, fehlt der apophysäre Knochenkern stets. Zwischen Dens und Corpus epistrophei ist noch ein schmaler Knorpelspalt vorhanden. Die sog. Wirbelbogenepiphyse (Zwischenknorpel *Schmorls*) ist fast überall noch vorhanden. Zwischen Bandscheibe und Wirbelpfannen erkennt man immer einen — nicht ganz kontinuierlichen — Belag glasig gequollenen Knorpels von Aussehen der Knorpelwucherungszone. Oft greift dieser Belag kappenförmig über die Ränder der Schlußplatten hinaus.

Auch an den *Rippen* erkennt man eine grauglasige Knorpelzone an der Knochenknorpelgrenze. Am Brustbein ist neben der altersgemäß zu erwartenden Synchondrose zwischen Corpus und Manubrium eine quere Knorpellinie in Höhe des 4. und eine größtenteils zurückgebildete in Höhe des 3. Rippenknorpelansatzes zu sehen.

Der normal gestaltete linke *Humerus* hat eine *Compacta* von entsprechender Dicke. In der *Spongiosa* ist eine größere osteoporotische Lückenbildung unterhalb der proximalen Fuge zu erkennen (Abb. 7). Das Mark ist ganz

Abb. 7. Übersichtsbild der proximalen Humerusepiphysse (Hämatoxilin-Eosin, Vergr. 1:1,5).

vorwiegend Fettmark. Der Fugenknorpel ist erhalten bis auf etwa $\frac{1}{6}$ seiner Länge, in welchem Teil er knöchern ersetzt ist; er ist 1—2 mm dick und zeigt eine diaphysenwärts gelegene glasige Zone. Von der distalen Epiphysenfuge ist weder am frischen Sägeschnitt noch auf Röntgenbildern etwas zu erkennen.

Elle und *Speiche* äußerlich normal. Fugen röntgenologisch und makroskopisch am proximalen Ende vollständig geschlossen, distal noch offen ohne Zeichen von Rückbildung.

Am *Kreuzbein* ist durch die erwähnte Anomalie der Bandscheiben die Oberfläche des 1. Wirbels muldenförmig eingepreßt. Sonst ist die grobe Gestalt normal. Die knöcherne Verbindung zwischen 1. und 2. Sacralwirbel ist im Beginne der Entstehung, die übrigen Wirbel schon fest miteinander verbunden. Die *Massae laterales* sind links zwischen 1. und 2., rechts zwischen 4. und 5. Sacralwirbel knöchern verbunden, sonst noch durch breite Knorpelräume getrennt. Die seitlichen Epiphysenplatten an den *Massae laterales* sind nicht aufgetreten.

Das *Hüftbein* ist klein und von kindlicher Gestalt (Abb. 8). Die apophysären Knochenkerne des Darmbeinkamms, des unteren Darmbeinstachels sowie an der Symphysenfläche des Schambeins fehlen vollständig. Lediglich von der Knorpelplatte am Sitzhöcker ist eine zum Teil lückenhafte Knochenlage gebildet worden, welche etwa die Hälfte der Oberfläche des *Tuber ischiadicum* bedeckt und zum Teil bereits knöchern mit ihm verbunden ist. An den sonstigen Stellen ist der Knochen von Knorpel bedeckt und auch röntgenologisch kein Knochengehalt nachzuweisen.



Nach der Maceration sieht man an diesen Teilen die bekannte grobe Furchung der Oberfläche, welche bei normalem Fortschreiten der Knochenbildung durch die Apophyse bedeckt und geglättet würde. Das Os acetabuli ist in typischer Weise entwickelt (Abb. 8); es ist mit dem Darmbein fast vollständig, mit dem Schambein nur wenig verschmolzen.

Die Junctura ischio-pubica ist vollständig geschlossen. Von der Y-förmigen Fuge ist nur der Spalt zwischen Sitz- und Darmbein vollständig verschwunden, der zwischen Schambein und übrigen Pfannenknöchen ist noch größtenteils offen. Die Verhältnisse sind beiderseits vollständig symmetrisch. Auch bei den Knochen der unteren Extremitäten findet man diese Symmetrie. Obwohl beide Seiten getrennt untersucht wurden, wird im folgenden auf die Seitenangabe daher kein Gewicht gelegt.

Der Femur ist wohlproportioniert, auf dem Schnitt keine Rarefizierung der Spongiosa, die Compacta von gehöriger Dichte (Abb. 9). Der Sägeschnitt durch das frische Präparat zeigt proximal nur 2 kleinste Knorpelinseln am Trochanter major, sonst keine Fugenreste. Röntgenologisch eine zarte Epiphysennarbe am Ort der Trochanter- und Schenkelkopffuge. Auch der Trochanter minor ist zum großen Teil knöchern mit dem Schaft verbunden. Dagegen ist am distalen Ende die flach W-förmige Fuge noch in einer Dicke von 1—1,5 mm vorhanden, ohne makroskopisch erkennbare Unterbrechungen. Im Röntgenbild der Abb. 9 ist sie deutlich sichtbar.

Die Patella ist ohne Abnormitäten, die Fugen der Fibula sind an beiden Enden offen, ebenso klappt die distale Tibia-

fuge weit. Das proximale Ende der Tibia ist in auffälliger Weise verändert. Die Gelenkfläche ist erheblich nach außen gewölbt und fällt stark nach vorne zu ab. Auf der so entstandenen schiefen Ebene sind die normal gebildeten Femurcondylen offenbar nach vorne abgeglitten und haben so zu dem in Abb. 1 erkennbaren Zustand der *Genua recurvata* geführt. Auf sagittalen Sägeschnitten durch dies Gebiet erkennt man schon mit freiem Auge, daß die Fuge im hinteren Teile erhalten, vorne aber in einer abnormen Knochenstruktur aufgegangen ist. Diese veränderte Beschaffenheit der Spongiosa erkennt man gut auf dem Röntgenbild einer Knochenscheibe, die in der Sagittalebene in Höhe der *Eminentia intercondyloidea* entnommen wurde. Wie Abb. 10 zeigt, ist hier der hintere (im Bilde rechte) Teil der Tibia annähernd normal gebildet, abgesehen von

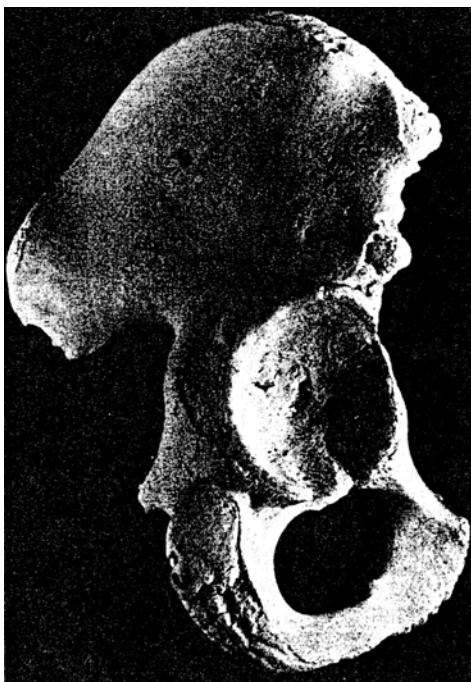


Abb. 8. Macerationspräparat des rechten Hüftbeins. Fehlen der apophysären Knochenkerne am Darmbeinkamm, am unteren Darmbeinstachel, an der Symphyse, unvollständiger solcher am Sitzhöcker. Teilweise geschlossene Y-förmige Fuge, deutliches Os acetabuli.

den groben horizontal verlaufenden Knochenzügen in der diaphysären Spongiosa. Das Zentrum der schweren Strukturveränderung, die im vorderen (im Bild linken) Teil besteht, dürfte etwa im Gebiet des schnabelförmigen, nach der Tuberositas ziehenden Fortsatzes der proximalen Epiphyse zu suchen sein. Hier sieht man eine Verschattung, die fast so dicht wie kompakter Knochen ist und in breiten Zügen zum Kniegelenk ausstrahlt. Nach abwärts ist sie mit der Tuberositas durch einen breiten Zug sehr dichten Knochens verbunden. Die gleiche Scheibe zeigt bei mikroskopischer Untersuchung (Abb. 10) die Knochenarchitektur weniger deutlich. Dafür ist hier das Verhalten der Epiphysenfuge klarer. Sie ist in der vorderen Hälfte bis auf 3 große Knorpelinseln, auf Schnitten, die weiter lateral angelegt sind, vollständig geschwunden. Aus den stehengebliebenen Resten kann man

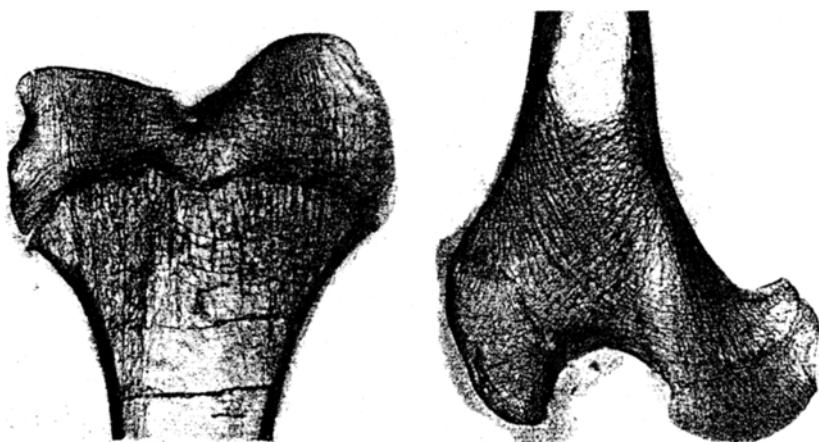


Abb. 9. Röntgenbilder flacher Knochenscheiben aus dem linken Femur. Offene Fugen am distalen Ende Epiphysenarben proximal.

folgern, daß die Fuge schon im hinteren Teil zu stark nach vorne geneigt war, im vorderen durch einen übertrieben stark entwickelten schnabelförmigen Fortsatz verdrängt wurde.

Das ganze Bild läßt sich nicht durch den gewöhnlichen Vorgang des Fugeschlusses erklären. Viel eher sieht es so aus, als habe vor langer Zeit ein knochenzerstörender Prozeß sowohl die abnorme Gestalt der Gelenkfläche und der Knochenstruktur wie die Zersprengung und Verlagerung der Fuge herbeigeführt. Wegen der Symmetrie des Leidens, des Geschlechtes des Kranken und der Lokalisation wäre am ehesten an eine abgeseilte *Schlatter-Osgoodsche* Erkrankung (partielle Ablösung der Tuberositas und des schnabelförmigen Epiphysenfortsatzes) zu denken. Damit soll nicht mehr als eine Möglichkeit für das Verständnis der eigenartigen Knochenverbildung angezeigt werden, die jedenfalls nicht in den engeren Kreis der hypophysär bedingten Knochenveränderungen hineingehört.

Folgende Gebiete des Skelets wurden *histologisch* in großen Übersichtsschnitten untersucht: die unteren Epiphysenfugen der Tibia und des Femurs, das proximale Ende der Tibia und des Humerus, der Schenkelkopf, 2 Lendenwirbel und die Knorpelknochengrenzen von 2 Rippen. Die Ergebnisse decken sich weitgehend mit dem ausführlich wiedergegebenen Befund von *Erdheim*, so daß darüber zusammenfassend berichtet werden kann.

Rippen und Wirbel sind dem jugendlichen Zustand am nächsten. Bei beiden besteht eine ausgesprochene Knorpelwucherungszone an der Grenze des Rippen-

knorpels bzw. der Bandscheibe gegen den Knochen. Während dieselbe an der Rippe ganz kontinuierlich und frei von Degenerationen ist, zeigt sie an den Wirbeln kurze Unterbrechungen. An diesen Stellen liegt die knöcherne Schlußplatte wie beim Erwachsenen direkt an ruhenden Knorpel. Außerdem sieht man einzelne Degenerationsherde der Wucherungszone, die knöchern ersetzt werden. Im Gebiet der Wirbelrandleisten sind keine Knochenkerne nachzuweisen. Die intensive Röntgenverschattung dieser Gebiete (Abb. 6) muß also durch verkalkte Knorpelgrundsubstanz hervorgerufen worden sein. Die Knorpelwucherungszone erstreckt sich nicht nur auf den Raum zwischen Bandscheibe und Wirbel, sondern geht

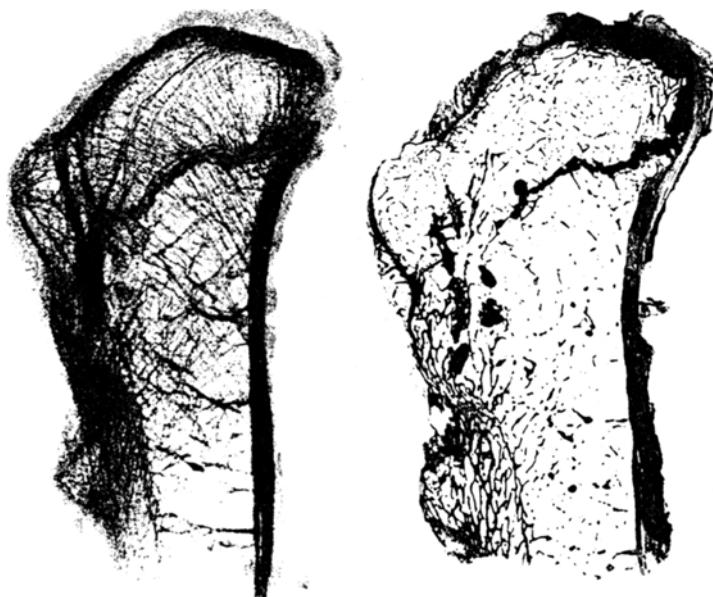


Abb. 10. Links das Röntgenbild, rechts ein histologisches Übersichtsbild in natürlicher Größe von einer sagittalen Scheibe aus dem proximalen Ende der rechten Tibia, in Höhe der Eminentia intercondyloidea entnommen.

auch noch kappenförmig über den Wirbelrand, wobei allerdings der größte Teil der Außenfläche periostal und nicht knorpelig abgedeckt ist.

Auch die distale Fuge der Tibia ist noch mit einer breiten, der Diaphyse zugewandten Wucherungszone ziemlich im ursprünglichen Zustand erhalten. Hier wie an den anderen langen Röhrenknochen isoliert eine kräftige Knochenplatte den Knorpel von der Epiphyse. Dagegen sind zwischen Diaphyse und Fugenknorpel nur schmale und sehr lückenhafte Knochenplättchen eingeschaltet. Daher liegt der Knorpel oft dem Fettmark direkt an. Zeichen einer Eröffnung durch primitive Markräume sind an solchen Stellen nicht wahrzunehmen. Von einer direkten Überführung des gewucherten Knorpels in Knochen, also echter endostaler Ossifikation, ist nichts zu bemerken.

Wo der Fugenschluß eintritt, wird er durch Entartungsvorgänge im Knorpel eingeleitet. Man findet sie besonders reichlich an der distalen Femur- und der proximalen Humerusfuge, welche schon bei Lupenvergrößerung durch vielfach eingeschnürten oder gezackten Verlauf und kleine Unterbrechungen auffallen.

Solche Unregelmäßigkeiten sind durch fleckig verteilte, meist vom ruhenden Knorpel ausgeschiedene Degenerationsherde bedingt. Die Natur der Knorpelentartung gleicht der Altersveränderung der Rippenknorpel (asbestartige Auffaserung, Erweichung, verkalkende Nekrose usw.) und ist bei *Erdheim* des Näheren beschrieben. In Abb. 11 ist zu erkennen, wie durch Resorption und Knochenablagerung der abgestorbene Knorpel einer stillen Ossifikation verfällt.

Der zunächst gebildete knöcherne Ersatz der Epiphysenfuge verfällt seinerseits wieder dem Umbau. So ist z. B. am Schenkelkopf röntgenologisch (Abb. 9) noch eine zarte Epiphysennarbe zu erkennen, während dieselbe Stelle histologisch

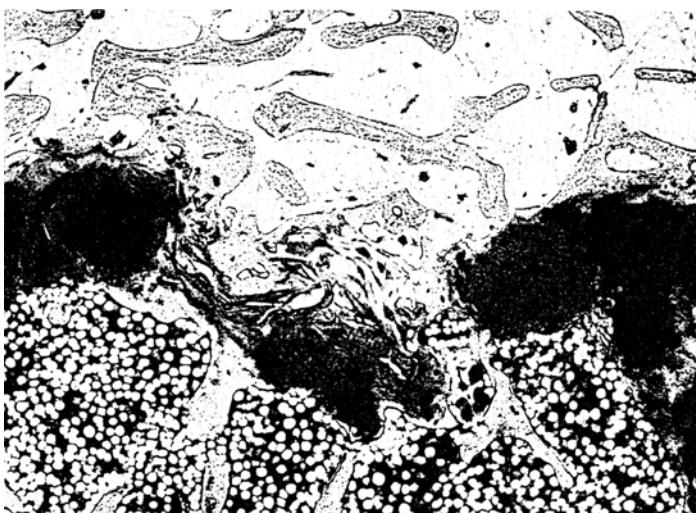


Abb. 11. Ausschnitt aus Abb. 7 bei stärkerer (1 : 21) Vergrößerung: Rückbildung und Ossifikation der Knorpelfuge.

als einzigen Rest der Fuge einige kleinste, von Knochen umschlossene Knorpelinseln zeigt.

Die histologische Untersuchung ergibt also, daß an den noch offenen Fugen sowie an der Knorpelknochengrenze der Rippen und an der Grenze der Wirbel gegen die Bandscheiben noch eine typische Knorpelwucherungszone besteht. Dieselbe ist an den langen Röhrenknochen gegen die Epiphyse vollständig, gegen die Diaphyse nur teilweise von einer Knochenlamelle abgedeckt. Der Verschluß der Fugen erfolgt auf dem Weg über ausgebreitete Knorpeldegeneration, welcher sich eine stille Ossifikation anschließt. Die so als Epiphysennarben entstandenen Knochenplatten werden im weiteren Verlauf fast vollständig resorbiert.

Im folgenden soll das Ergebnis der Skeletuntersuchung daraufhin betrachtet werden, welchem Alter die Knochen hinsichtlich ihres Reifegrades entsprechen. In den Tabellen 2 und 3 wurden die Angaben, welche das Auftreten von Knochenkernen und den Fugenschluß betreffen, übersichtlich zusammengestellt. Es galt nun diese Daten mit dem

Ablauf der normalen Skeletentwicklung zu vergleichen. Bekanntlich schwankt der Zeitpunkt, an dem ein Kern auftreten oder eine Fuge sich schließen kann, individuell beträchtlich, im zweiten Lebensjahrzehnt oft um 5 Jahre und mehr. Da es hier jedoch weniger auf die Beurteilung des Verhaltens einzelner Fugen als vielmehr auf den zeitlichen Ablauf am Gesamtskelet ankommt, wurden aus den Kurven *Ruckensteiners* die Jahre zusammengestellt, in welchen das Auftreten von Kernen oder der Schluß von Fugen am häufigsten erfolgt. Man erhält so eine über das zweite Lebensjahrzehnt ausgedehnte Reihe „osteologischer Ereignisse“, deren Verlauf im großen und ganzen als gesetzmäßig gelten kann, wenn auch der eine Knochen dem anderen gelegentlich in der Kernbildung oder dem Fugenschluß vorausseilt.

Die Tabelle 2 zeigt nun, daß das Auftreten derjenigen Kerne unterblieben ist, die zum Teil noch im 14., im übrigen im 15. und 17. Lebensjahr am häufigsten erscheinen. Besonders am Hüftknochen ist dieser Entwicklungsgrad einwandfrei festzustellen (s. Abb. 8). Nach dem Verhalten der Knochenkerne würde man also auf einen Reifegrade des Skelets von etwa 14 Jahre schließen. Die anamnestische Angabe, daß im 10. Lebensjahr eine Wachstumsstörung aufgetreten ist, braucht damit nicht in Widerspruch zu stehen; denn es kann von diesem Zeitpunkt ab ein stark verzögertes, aber doch bis zur Reife des 14jährigen führendes Wachstum innerhalb eines Jahrzehntes oder noch längerer Zeit stattgefunden haben.

Tabelle 2. Das Verhalten einiger Knochenkerne beim 46jährigen Kleinwüchsigen mit Angabe des häufigsten Zeitpunktes ihres normalen Auftretens nach *Ruckensteiner*.

Knochenkern	Verhalten	häufigster Zeitpunkt des normalen Auftretens (Lebensjahr)
Olecranon	Vorhanden	10.
Trochlea des Humerus	„	10.
Trochanter minor	„	10.
Os acetabuli	„	12.
Tuberositas tibiae	„	13.
Knöcherne Wirbelrandleiste	Vorwiegend verkalkter Knorpel	14.
Apophyse des Tuber ischiadicum	Zum Teil vorhanden	15.
Apophyse des Darmbeinkammes	Fehlt	14.
Apophyse des unteren Darmbeinstachels	„	15.
Kerne an der Facies symphyseos ossis pubis	Fehlen	15.
Apophysen der Dornfortsätze	„	17.

Die Körperlänge kann als eine Kontrolle des an Hand der Knochenkerne abgeschätzten Reifegrades herangezogen werden. Im Durchschnitt entspricht eine Körpergröße von 147 cm einem Alter von 13 Jahren 4 Monaten bei Knaben. Bei der relativ weiten Fehlerngrenze solcher

Zahlenangaben ist die Übereinstimmung mit dem Skeletbefund befriedigend. Man kann also dabei bleiben, nach Größe und Entwicklungsgrad das Skelet etwa dem Alter von 14 Jahren zuzuordnen. Dabei ist nicht auszuschließen, daß eine Ungenauigkeit von einem Lebensjahr mehr oder weniger bei einer solchen Abschätzung vorkommt.

Tabelle 3. Das Verhalten der Knorpelfugen beim 46jährigen Kleinwüchsigen mit Angabe des häufigsten Zeitpunktes des normalen Fugenschlusses nach *Ruckenstein*.

Fuge	Verhalten	Häufigster Zeitpunkt des normalen Schlusses (Jahr)
Vereinigung der Corpusabschnitte des Brustbeins	Außer einer vollständigen und einer unvollständigen Fuge geschlossen	11.
Y-förmiger Knorpel der Hüftgelenkspfanne	Zum Teil noch offen	14.
Humerus distal	Geschlossen	16.
Verschmelzung der Kreuzbeinwirbel	Zum Teil unverschmolzen	17.
Radius proximal	Geschlossen	17.
Trochanter minor	Großenteils geschlossen	17.
Trochanter major	Geschlossen	17.
Schenkelkopf	"	17.
Ulna proximal	"	18.
Fibula distal	Offen	19.
Tibia distal	"	19.
Tibia proximal	"	20.
Femur distal	"	20.
Humerus proximal	Großenteils offen	20.
Fibula proximal	Offen	21.
Ulna distal	"	21.
Radius distal	"	22.

Die Auswertung des Fugenschlusses nach dem gleichen Verfahren führt zu den in der Tabelle 3 niedergelegten Werten. Alle Fugen, die sich gewöhnlich bis zum 18. Lebensjahr schließen, sind im vorliegenden Fall ganz oder teilweise geschlossen. Andererseits sind diejenigen Fugen, welche sich am häufigsten im oder nach dem 19. Lebensjahr schließen, noch offen. Damit folgt das untersuchte Skelet auch der allgemeinen Regel, daß die kniefernen und die ellenbogennahen Fugen sich als erste zu schließen pflegen. Nach dem Verhalten der Fugen müßte man also dazu kommen, das Skelet dem eines 18jährigen Menschen gleichzustellen, wobei man sich auch hier bewußt bleiben muß, daß die Genauigkeit der Bestimmung begrenzt und ein Fehler von einem Jahr nicht ausgeschlossen ist. Tatsache bleibt aber, daß das Skelet sich in einem Zustand befindet, der in der normalen Entwicklung nicht vorzukommen pflegt. Würde von diesem Falle nur das Skelet zur Beurteilung

vorliegen, so würde man es auch ohne Kenntnis des übrigen Befundes als ein pathologisches Wachstumsprodukt erkennen; denn ein Zustand, bei dem verschiedene der angeführten Knochenkerne des Beckens usw. noch nicht entwickelt sind, während sich die Fugen mancher langer Röhrenknochen schon geschlossen haben, kommt im Laufe der normalen Entwicklung nicht vor.

Besprechung.

Die Beziehung der produktiven zur involutiven Skeletentwicklung. Die gesonderte Betrachtung der Knorpelfugen und Knochenkerne führte also zu dem Ergebnis, daß sich das untersuchte Skelet hinsichtlich der Wachstumsleistung und Knochenkernbildung etwa wie bei einem 14jährigen, nach der Involution seiner Wachstumszonen etwa wie bei einem 18jährigen verhält. Der Unterschied ist zu erheblich, um vernachlässigt werden zu können. Man könnte nun annehmen, daß der Fugenschluß bei einem 46jährigen einen degenerativen Vorgang darstellt, der sich mit dem aktiven Verknöcherungsvorgang junger Menschen nicht vergleichen läßt. Dem ist zunächst entgegenzuhalten, daß auch der normale Fugenschluß einen Absterbevorgang des Knorpels voraussetzt, der allerdings schleichend vor sich geht. Man wäre durchaus berechtigt, dies Ereignis beim Menschen etwa dem ausgebreiteten Gewebsuntergang bei der Metamorphose der Kaulquappe zu vergleichen und ihn als „physiologische Degeneration“ zu bezeichnen.

Daß der Fugenschluß hier unter dem Bilde der Knorpeldegeneration erfolgt, schließt also nicht aus, daß es sich dabei um den verzögerten Eintritt eines *normalen* Rückbildungsvorganges handelt. Dafür lassen sich noch zwei weitere Umstände anführen. Einmal ist die Beschaffenheit der Fugen absolut symmetrisch; würde der Fugenknorpel lediglich auf Grund örtlicher Störungen entarten, so wäre diese Symmetrie nicht zu erwarten. Dann aber erfolgt auch die Verknöcherung der Fugen, wie gezeigt wurde, nicht in beliebigem Durcheinander, sondern folgt im großen und ganzen den gleichen Regeln, die für den gesunden jugendlichen Menschen gelten.

Es kann also als gesichert gelten, daß bei der hier untersuchten Kleinwüchsigkeit die produktiven und involutiven Vorgänge am Skelet unabhängig voneinander verlaufen. Daraus ergibt sich zunächst, daß die übliche Darstellung unhaltbar ist, wonach das Längenwachstum erst durch den Fugenschluß zum Stillstand gebracht werden soll. Es ist nicht einmal wahrscheinlich, daß beide Ereignisse die gleiche, z. B. hormonale, Ursache haben; denn bei manchen Tierarten, z. B. der Ratte, hört das Längenwachstum auf, ohne daß die Knorpelfugen je verschwinden. Umgekehrt schreitet bei dem hier untersuchten Menschen die Involution des Fugenknorpels fort, obwohl seine Wachstumsfähigkeit noch längst nicht erschöpft worden ist. Beim *Prieselschen*, sicher hypophysären

Zwerg waren im Alter von 91 Jahren alle Fugen verschlossen. Zweifellos wäre die Entwicklung auch im vorliegenden Falle in dieser Richtung fortgeschritten, wenn nicht das tödliche Geschwulstleiden aufgetreten wäre.

Die Unmöglichkeit der Bestimmung eines „biologischen Alters“. Neben dieser mehr allgemeinen Folgerung ergibt sich auch für das Verständnis der hier vorliegenden Kleinwüchsigkeit aus dem Skeletbefund eine bemerkenswerte Tatsache. Schon bei der Schilderung des Hoden- und Genitalbefundes, welcher dem eines Säuglings entsprach, war die starke Diskrepanz gegenüber der sonstigen Entwicklung aufgefallen. Einer ähnlichen Uneinheitlichkeit begegnet man nun bei der Betrachtung des Skelets, welches die Entwicklung eines 14-, die Rückbildung eines 18-jährigen zeigt. Unter solchen Umständen läßt sich ein biologisches Alter, also der Reifegrad, bei dem die Gesamtentwicklung haltgemacht hat, nicht bestimmen. Denn es ist ja weiterhin zu bedenken, daß der Intellekt dieses Menschen der eines normalen Erwachsenen war. Schließlich läßt sich anführen, daß der senile Gesichtsausdruck, die herdförmige Osteoporose und die Atrophie innerer Organe sogar die Annahme nahelegen, daß in mancher Hinsicht ein vorzeitiges Altern des Patienten eingesetzt hat. Wir haben also eine 46jährige Person, die nach Keimdrüsen und Genitale wie ein Säugling, nach Knochenwachstum und Proportionen wie ein 14jähriger, nach der Skeletinvolution wie ein 18jähriger, nach dem Intellekt wie ein Erwachsener und nach manchen Organveränderungen vielleicht präsenil beschaffen war.

Die Bezeichnung „*Infantilismus*“ rechtfertigt sich gewiß auf Grund der groben somatischen Beschaffenheit solcher Patienten. Näher betrachtet handelt es sich aber um einen *Infantilismus* besonderer Art. Er entspricht nicht dem harmonischen Bild eines bestimmten Alters, sondern einem Durcheinander verschiedener Entwicklungsstufen. Darauf beruht auch der unnatürliche, zuweilen monströse Eindruck, den die Betrachtung eines solchen Patienten hinterläßt. Um die Besonderheit eines derartigen Zurückbleibens in der Entwicklung zu kennzeichnen, ist die Bezeichnung „*disharmonischer Infantilismus*“ angebracht.

Die Natur der vorhandenen Kleinwüchsigkeit. Wie sich aus den Darlegungen Rössles ergibt, findet man bei hypophysärer Nanosomie folgende Störungen vereinigt:

1. Wachstumshemmung mit langem Offenbleiben der Epiphysenfugen,
2. genereller *Infantilismus*, dabei aber dem Alter entsprechende geistige Entwicklung,
3. *Dysgenitalismus*, evtl. mit pathologisch gesteigertem Fettansatz.

Die Beschreibung des hier betrachteten Kleinwüchsigen hat ergeben, daß all diese Züge bei ihm vorhanden sind, mithin das reine Bild einer hypophysären Kleinwüchsigkeit vorliegt.

Wendet man sich nun der Hypophyse zu, um die Ursache ihres Versagens zu erkennen, so muß zunächst die Tatsache in Erstaunung

versetzen, daß der Vorderlappen in typischer Differenzierung vorhanden ist. Zwar dürfte er mengenmäßig etwa auf die Hälfte des Normalen reduziert sein. Häufig genug wird ebensoviel Vorderlappengewebe durch Cysten oder andere verdrängende Prozesse zum Schwund gebracht, ohne daß die Funktion des Vorderlappens wahrnehmbar leidet. Die hier vorhandene Substanzverminderung kann demnach die Wachstumshemmung nicht oder jedenfalls nicht allein begründen.

Andererseits ist auch eine Dystopie der Neurohypophyse oft genug beobachtet worden, ohne daß inkretorische Störungen auftraten, so daß *Priesel* der Verlagerung jede funktionelle Bedeutung abspricht. Lediglich *Kraus* sah mit dieser Mißbildung in einem Falle Kleinwüchsigkeit einhergehen, gegen deren hypophysäre Genese aber die Vollständigkeit des Fugenschlusses im Alter von 26 Jahren und das Fehlen sonstiger hypophysärer Störungen sprechen. Dystopische Neurohypophysen waren in den bisherigen Beobachtungen immer durch einen breiten Stiel mit dem drüsigen Teil verbunden, so daß ihre funktionelle Vollwertigkeit gesichert war.

Schließlich ist auch am Zwischenhirn keine Veränderung festgestellt worden, die man als Ursache einer dort lokalisierten Störung ansehen könnte. Insbesondere hat der vernarbte Tumor nicht auf den Boden des 3. Ventrikels übergegriffen, sondern vor der Neurohypophyse und dem Chiasma halt gemacht.

So kommt als Ursache der Wachstumshemmung eine grobe Zerstörung von Hypophysen- oder Hirnteilen nicht in Betracht. Dann müßte aber die Vorderlappengfunktion durch die besondere Lage des vernarbten Kraniopharyngeoms beeinträchtigt worden sein. Das Schwielengebebe schiebt sich wie ein Querbalken zwischen die hochgelegene Neurohypophyse und den am Sattelboden gelegenen Vorderlappen. So werden durch ein merkwürdiges Naturexperiment die beiden Hypophysenteile getrennt, und zwar in einer so vollständigen und doch schonenden Weise, wie man es mit einem künstlichen Eingriff nicht zustande brächte.

Es fragt sich nun, ob eine solche Zusammenhangstrennung nach unseren bisherigen Kenntnissen als ausreichende Ursache hypophysären Zwergwuchses angesehen werden kann, oder ob sie vielleicht sogar geeignet ist, über die Beziehung zwischen Hirn und Hirnanhang neue Aufschlüsse zu geben.

Die Art des Zusammenwirkens von Hypophyse und Zwischenhirn bei der Wachstumsregulation. Der Begriff des hypophysären Zwergwuchses ist unter dem Eindruck solcher Fälle entstanden, bei denen ausschließlich oder vorwiegend ein Mangel von Hypophysengewebe als Ursache des Symptomenbildes gefunden wurde. Derartige Fälle beschrieben¹:

Erdheim: Fast völliger Druckschwund der Hypophyse durch ein intrasellares Kraniopharyngeom;

¹ Ausführliche Würdigung der Kasuistik bei *Rössle* und *Berblinger*.

Simmonds: Fibröse Atrophie des Vorderlappens, intakte Neurohypophyse;

Koch: Cystische Atrophie des Vorderlappens. Die Erblichkeit in diesem Falle kann, entgegen *Sternbergs* Meinung, keinen Einwand gegen seine hypophysäre Natur bilden, da die Hypophysenveränderung schwer, und echte erbliche, hypophysäre Nanosomie z. B. auch bei Mäusen (*Smith* und *McDowell*) bekannt ist.

Priesel: Cystische Atrophie der mißbildeten Adenohypophyse, gleichzeitige Dystopie der Neurohypophyse.

Nonne: Schwere Druckatrophie der Hypophyse bei intrasellarem Kranio-pharyngeom.

Bei diesen 5 Fällen kann sowohl der hypophysäre Charakter der Nanosomie wie der grobe Defekt an Vorderlappengewebe als gesichert gelten. Ihnen stehen andere Beobachtungen gegenüber, wo bei einer gleichartigen Zwergwüchsigkeit die Adenohypophyse erhalten, aber Teile des Gehirns zerstört waren:

Berblinger: Zerstörung der Pars infundibularis, der Tuberregion und des Stiels sowie Druckatrophie des Chiasmas durch ein Kranio-pharyngeom. Hypophyse erhalten und „nicht pathologisch“.

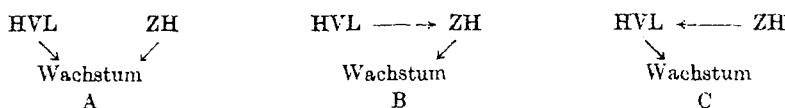
Foerster: Großes Kranio-pharyngeom des 3. Ventrikels mit Zerstörung des Hypothalamus und des Ventrikeldobens. Hypophyse „völlig normal.“

Goldstein: Suprasellares Kranio-pharyngeom „bei makroskopisch und mikroskopisch intakter Hypophyse“.

In einer Gruppe weiterer Fälle waren sowohl Hypophyse wie Zwischenhirn beschädigt, ohne daß im einzelnen genau zu beurteilen ist, welches von beiden vorwiegend oder vollständig ausfiel (Fälle von *Zöllner*, *Benda*, *Kon* und *Altmann*). Auch Fälle, bei denen der dyscerebrale Einschlag anscheinend überwiegend ist (*Katzenstein*, *Prüsener*) können hier außer Betracht bleiben.

Man kann also dem Schrifttum die Tatsache entnehmen, daß das klassische Bild des hypophysären Zwergwuchses einerseits durch Vorderlappenausfall, andererseits auch durch eine Schädigung des Hypothalamus hervorgerufen werden kann. Beide Orte müssen also einen bedeutenden Anteil an der Leitung der Wachstumsvorgänge im Körper haben.

Es gibt nun verschiedene Möglichkeiten, sich das Zusammenspiel von Hypophysenvorderlappen (HVL) und Zwischenhirn (ZH) vorzustellen, wie das folgende Schema veranschaulichen soll:



Das Schema ist so zu verstehen, daß im Falle A Hypophyse und Zwischenhirn auf getrennten Wegen zusammenwirken, um das Wachstum gleichsinnig zu beeinflussen; also ein „*bizentrischer Synergismus*“.

Im Falle B würden von der Hypophyse aus die vegetativen Zentren des Gehirns angeregt werden, die dann erst auf noch unbekannten Wegen das Körperwachstum fördern würden. Die Hypophyse würde dann zur *Hirndrüse* (*Rössle*), der Wachstumsstoff würde kein echtes Bluthormon, sondern eine Art Sickerhormon sein. Ähnliche Vorstellungen sind für andere Hypophyseninkrete häufig entwickelt worden.

Im Falle C schließlich würde der Vorderlappen, um Wachstumshormon in der richtigen Weise bilden oder abgeben zu können, eines Impulses vom Zwischenhirn bedürfen, der vielleicht auf dem Weg über den Hypophysenstiel zu ihm gelangen würde. Das Wachstumshormon würde dann als echtes Bluthormon direkt auf die wachsenden Gewebe wirken. Es läge also eine *zentrale Steuerung* der Hypophysenfunktion vor.

Die nachgewiesene Tatsache, daß sowohl Zwischenhirn- wie Hypophysenausfall zu Zwergwuchs führen kann, ist natürlich mit allen drei angeführten Möglichkeiten in Einklang zu bringen. Dagegen trifft das nicht für die Verhältnisse bei der hier geschilderten Kleinwüchsigkeit zu. Die Unterbrechung der Verbindung zwischen Hirn und Hirnanhang würde nämlich im Fall A für das Wachstum belanglos sein. So kann man eine Kleinwüchsigkeit bei den hier gefundenen Verhältnissen nur befriedigend erklären, wenn man eine gegenseitige Einwirkung im Sinne von B oder C annimmt. Es wäre vielleicht etwas gewagt, auf Grund der Analyse eines einzigen Falles eine derartige Entscheidung treffen zu wollen. Jedoch liegen auch experimentelle Befunde vor, die in Analogie zu dieser Beobachtung am Menschen stehen. *Foerster, Gagel und Mahoney* haben nach der sorgfältig vorgenommenen Unterbindung des Hypophysenstiels beim Hunde erhebliche Wachstumshemmung (mit oder ohne Fettansatz) erzielt. Man muß annehmen, daß auch bei einem solchen Eingriff jene Bahnen zerstört werden, welche für die gegenseitige Beeinflussung von Vorderlappen und Zwischenhirn im Sinne von B oder C erforderlich sind.

Damit ist das Problem des Hypophysen-Zwischenhirnsystems auf die Frage eingegangen, welchem der beiden Teile die führende Rolle zu kommt, ob also B oder C den wirklichen Verhältnissen entspricht. Hier vermag nun die Kenntnis von der Wirkungsweise des *Evans*schen Wachstumshormons weiterzuhelfen. Seit *Evans* durch parenterale Zufuhr dieses Stoffes riesenwüchsige Ratten erzeugt hat, ist durch viele therapeutische und experimentelle Erfahrungen klar geworden, daß seine Wirksamkeit sich wie bei einem echten Hormon vom Blute aus entfaltet. Es ist keine Rede davon, daß man den Stoff in den Liquor einspritzen müßte, um die Hypophysenfunktion zu ersetzen. Wenn aber das Wachstumshormon nicht durch Absicken in das Gehirn, sondern durch direktes Angreifen am Erfolgsgewebe wirkt, kann in dieser Beziehung die Hypophyse nicht als Hirndrüse, sondern nur als echte Blutdrüse wirken. Und die Zentren des Hypothalamus können dann nicht Mittler, sondern müssen die Anreger der Hypophysenwirkung sein.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die im Schema C dargestellten Etappen Schritt für Schritt durch entsprechende experimentelle und klinische Erfahrungen belegt werden können: Die Rolle des Zwischenhirns geht aus der Wachstumsstörung bei seinem

Ausfall hervor. Die Trennung seines Zusammenhangs mit dem Hirnanhang führt (im hier mitgeteilten Fall und im Tierversuch) ebenfalls zu Wachstumshemmung. Der Ausfall des Vorderlappens ergibt das klassische Bild der pituitären Nanosomie. Der Übertritt des Hormons in die allgemeine Blutbahn folgt aus der wirksamen Substitution des Hypophysenvorderlappens, wenn das Hormon parenteral zugeführt wird.

So gelangt man durch Verwertung experimenteller und autoptischer Erfahrungen zu der Anschauung, daß die Abgabe des Wachstumshormons durch den Vorderlappen zentral gesteuert wird. Eine solche Auffassung kommt derjenigen *Berblingers* nahe, welcher sagt: „daß wir einen direkten Übertritt des *Evansschen* Wachstumshormons in das Blut annehmen müssen, daß aber die Tätigkeit des Vorderlappens von der *Tubergegend* aus einem Einfluß unterliegt“. Sie harmoniert auch mit der Anschauung *Rössles*, welcher dem Gehirn bei der Wachstumsregelung durch die Aufstellung eines dyscerebralen Zwergwuchses eine beherrschende Rolle zugeschrieben hat.

Die hier entwickelten Vorstellungen sind gewiß von sehr vorläufigem Charakter, und es wird viel mühsamer Kleinarbeit und manchen glücklichen Zufalls bedürfen, um Einblick in die Wege und Mechanismen zu bekommen, mit deren Hilfe die hier nur indirekt erschlossenen Vorgänge ablaufen. Doch darf man das bis jetzt Erreichte schon als einen Fortschritt ansehen. In der Anregung des Wachstums wenigstens erscheint die innere Drüse nicht mehr so sehr als selbständiger Anreger von Lebensvorgängen wie als Mittler zentraler Impulse für die gestaltliche Entwicklung.

Zusammenfassung.

Bei einem 46jährigen Kleinwüchsigen wurden folgende Befunde erhoben: Die Körperproportionen, das Längenwachstum und das Auftreten von Knochenkernen verhielten sich etwa wie bei einem 14jährigen; unabhängig davon war der Schluß der Epiphysenfugen etwa bis zum Zustand eines 18jährigen fortgeschritten; die Unterentwicklung der Keimdrüsen und des inneren und äußeren Genitales entsprach etwa dem Befund bei einem Säugling, bei vollständigem Fehlen sekundärer Geschlechtsmerkmale; der Intellekt war dem Alter entsprechend entwickelt; als Zeichen vorzeitigen Alterns waren Atrophien innerer Organe und eine fleckförmige Osteoporose anzusehen. Die hier vorhandene infantilistische Entwicklungshemmung entspricht also einem mißstimmigen Durcheinander verschiedener Lebensstufen und läßt sich kurz als „disharmonischer Infantilismus“ bezeichnen.

Als Ursache dieses Bildes hypophysärer Kleinwüchsigkeit fand sich eine vollständige Trennung des drüsigen vom nervösen Teil der Hypophyse, die durch zwei Veränderungen zustande kam. Durch eine Dystopia infundibularis war die Neurohypophyse suprasellar verlagert; ein kleines

verschwieltes Kraniopharyngeum trennte sie von dem am Sattelboden befindlichen Vorderlappen, der noch als funktionell vollwertig angesehen wurde. Die Würdigung dieses Falles und des Schrifttums führt zu der Auffassung, daß die Abgabe des Wachstumshormons durch den Vorderlappen eines zentralen Impulses bedarf, der wahrscheinlich vom Zwischenhirn auf dem Wege über den Hypophysenstiel zum Vorderlappen gelangt. Daher kann sowohl der Ausfall des Zwischenhirns oder des Vorderlappens wie auch die Unterbrechung der Verbindung zwischen beiden zum Bilde der hypophysären Nanosomie führen.

Schrifttum.

- Altmann*: Beitr. path. Anat. **85**, 205 (1930). — *Benda*: Berl. klin. Wschr. **1900** II, 1205. — *Berblinger*: Beitr. path. Anat. **87**, 233 (1931). — Pathologie und pathologische Morphologie der Hypophyse. *Hirsch* Handbuch der inneren Sekretion. Leipzig: Curt Kabiszsch 1932. — *Erdheim*: Beitr. path. Anat. **62**, 302 (1916). — *Foerster, Gagel u. Mahoney*: Verh. Ges. inn. Med., 49. Kongr. 1937, 165. — *Goldstein*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **103**, 225 (1928). — *Hamperl*: Zbl. Path. **41**, 97 (1927). — *Katzenstein*: Virchows Arch. **289**, 223 (1933). — *Koch*: Verh. dtsch. path. Ges. **21**, 274 (1926). — *Kon*: Beitr. path. Anat. **44**, 233 (1908). — *Kraus*: Virchows Arch. **286**, 656 (1932). — *Nonne*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **55**, 29 (1916). — *Paltau*: Über den Zwergwuchs. Wien 1891. — *Priesel*: Beitr. path. Anat. **67**, 220 (1920). — Virchows Arch. **266**, 407 (1927). — *Prüsener*: Konstit. lehre **17**, 215 (1933). — *Ratzenhofer*: Virchows Arch. **301**, 17 (1938). — *Rössle*: Erg. Path. **20** II, 369 (1923). — *Rössle u. Roulet*: Maß und Zahl. Berlin: Julius Springer 1932. — *Ruckenstein*: Die normale Entwicklung des Knochensystems im Röntgenbild. Radiolische Praktika, Bd. 15. Leipzig: Georg Thieme 1931. — *Schmorl*: Die gesunde und kranke Wirbelsäule im Röntgenbild. Leipzig: Georg Thieme 1932. — *Simmonds*: Dtsch. med. Wschr. **1919** I, 487. — *Smith and McDowell*: Anat. Rec. **46**, 249 (1930). — *Sternberg*: Beitr. path. Anat. **67**, 274 (1920). — *Stoccarda*: Beitr. path. Anat. **61**, 450 (1916). — *Zöllner*: Arch. f. Psychiatr. **44**, 815 (1908).
-