

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
[Direktor: Geheimrat Prof Dr. Max Borst].)

Familiäre chondrodystrophieartige Erkrankung des Kleinkindes.

Von

Dr. Julius Höra, München.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 19. September 1939.)

An den folgenden Fall, ein 15 Monate altes Mädchen, knüpfen sich theoretische und praktische Fragen: Einmal interessiert die eigenartige Störung des Knochenwachstums wegen der ungewöhnlichen histologischen Befunde und der klinischen Zeichen, die keinem bekannten Krankheitsbild eingereiht werden konnten. Und zweitens verlangten die Eltern dringenden Rat, ob weitere Nachkommenschaft überhaupt wünschenswert sei, denn der Fall ist das jüngere Geschwister eines an einem völlig gleichen und ebenso unerklärlichen Leiden zugrunde gegangenen Brüderchens.

Dieser Knabe, der im Alter von 8 Monaten auswärts starb und leider nicht zur Sektion kam, hatte in allen Knochen röntgenologisch schwerste Veränderungen dargeboten, die nicht mit den bekannten Krankheitsbildern in Einklang gebracht werden konnten. Und bei dem nach dem Tod des Knaben geborenen Mädchen entwickelten sich die gleichen Knochenveränderungen höchst eindrucksvoll in gleicher Weise. Insbesondere sind die Schädelaufnahmen, die uns dank dem Entgegenkommen der Eltern in Kopien zur Verfügung stehen, zum Verwechseln ähnlich.

Über das Mädchen sei kurz folgendes berichtet: Das sehr untergewichtige Kind zeigte noch $\frac{1}{2}$ Jahr vor dem Tod enorme Verkalkungsdefekte in allen Skeletteilen, insbesondere in den Metaphysen der langen Röhrenknochen. Die Nähte des Schädels klafften weit bis zu Fingerbreite, vielleicht infolge mangelhafter Anlage der Schädelknochen. Die große Fontanelle war sehr weit, gespannt und wölbte sich allmählich immer mehr vor, so daß eine Ventrikelpunktion zur Druckentlastung vorgenommen werden mußte. Dabei bestanden hohe unregelmäßige Temperaturen bis zu 40.0, ohne daß eine organische Ursache nachgewiesen werden konnte. Auch in den anderen platten Knochen bestanden Kalkdefekte, die Rippen waren dünn und schmal¹.

Das Kind befand sich im letzten Lebensvierteljahr nicht mehr in klinischer Behandlung und starb, als es eben in die Münchener Universitätskinderklinik aufgenommen werden sollte.

Das Vorhandensein einer Rachitis war von klinischer Seite noch $\frac{1}{2}$ Jahr vor dem Tod abgelehnt worden im Hinblick auf das damalige Fehlen der charakteristischen Schädelveränderungen. Ebenso wurden Osteogenesis imperfecta, Chondrodystrophie, Schüller-Christian, Marfan-Knochenkrankheit, Ostitis fibrosa erwogen und verworfen. Eine D-Hypervitaminose, die man bei dem Brüderchen eine Zeitlang

¹ Eine ausführliche Darstellung des klinischen Bildes gibt H. Kubatsch: Mschr. Kinderheilk. 1938.

angenommen hatte, wurde abgelehnt. Der Bruder hatte wohl über verhältnismäßig lange Zeit Detavit erhalten, aber beim Mädchen waren kaum nennenswerte Mengen von Vitamin D gegeben worden. Eine Einordnung aber der Krankheit in eine bekannte Krankheitsgruppe war unmöglich, obwohl zu den Röntgenbildern auch des Brüderchens zahlreiche pädiatrische und röntgenologische Fachleute Stellung genommen hatten.

Das Auffallendste bei der äußereren Besichtigung der Leiche ist die weit frontalwärts ausgeladene Gegend der großen Fontanelle. Diese selbst ist vergrößert tastbar und dabei weich. Die Nähte klaffen nur in unmittelbarer Nachbarschaft der Fontanelle. In ihrem weiteren Verlauf sind sie nicht mehr tastbar. Dies Verhalten wird nach Abnahme der Kopfhaut bestätigt. Abb. 1 zeigt die auffallende Vorwölbung der Stirnregion, so daß die Gegend der großen Fontanelle bei Betrachtung von oben kegelförmig ausgezogen erscheint. Dabei sind aber alle anderen Schädelnähte verschlossen, zum Teil sogar verknöchert. Insbesondere ist die Hinterhauptsfontanelle nicht mehr vorhanden. Nach Abnahme der Schädelkalotte zeigt sich deutlich die formale Anpassung des Hirns an die Schädelform: Teile der Stirn- und Scheitellappen ahnen getreulich die spitze Ausziehung der großen Fontanelle nach (Abb. 2). Auch die Temporallappen sind deformiert. Auffallend stark ausgebildet sind die *Impressiones digitatae*, die in der vorderen und mittleren Schädelgrube ein ganz eindrucksvolles Relief darbieten.

Im übrigen bietet die Körpersektion nichts Auffälliges. Bei der Hirnsektion ergibt sich außer einer formalen Anpassung des Hirns an die eigenartige Schädelform und Abflachung der Gyri makroskopisch nichts vom Normalen Abweichendes. Die Ventrikel sind nicht erweitert, insbesondere läßt sich die encephalographisch festgestellte Asymmetrie der Ventrikel nicht bestätigen.

Auch mikroskopisch sind keine Veränderungen im Aufbau des Hirns nachzuweisen.

Die Knochen boten makroskopisch keinen eindeutigen Befund. Mangels anderer Befunde muß die an der Abflachung der Hirnwindungen erkennbare Erhöhung des Hirndruckes als Todesursache angesprochen werden.



Abb. 1. Kegelartige Schädeldeformität (Stirnpol). Seitenansicht nach Abziehen der Kopfhaut.



Abb. 2. Formale Anpassung des Stirnhirns an die Schädelform.

Von den Schädelknochen wurden untersucht: Stücke aus dem Os parietale, Os occipitale, außerdem die Sutura parieto-frontalis sowie die Sutura parieto-occipitalis.

Die Nähte sind immer als bindegewebige Streifen nachzuweisen; Nahtsynostosen sind nicht vorhanden. An den Schädelknochen finden sich ausgedehnte Osteophytbildungen, die die einzelnen Knochen stellenweise bis zu 6 mm verdicken. Tabula externa, Diploe, Tabula interna sind nicht klar zu unterscheiden, sondern es ist durch starke end- und periostale Neubildung zu einer fast völligen Verwischung dieser Schichtenstruktur gekommen. Durch endostal gebildeten Knochen und Osteoid sind die Markräume der Diploe weitgehend eingeengt. Außerhalb der Tabula externa finden sich mindestens zwei Schichten neugebildeter Knochensubstanz bzw. Osteoids. Die innere dieser Schichten (I) zeigt Knochenbälkchen mit osteoidem Saum, die deutlich abgegrenzte äußere (II) besteht aus gefäßreichem Osteoid. Das Gewebe der Schicht II lässt sich an einer Stelle, die etwa einem Tuber occipitale entspricht, quer durch die ganze Breite des Knochens verfolgen, sie steht mit einer ebenso gebauten knöchern-osteoiden Auflagerung der Tabula interna in enger Beziehung. Möglicherweise liegt hier eine Ausheilung eines früheren kraniotabischen Erweichungsbezirkes vor.

An der Knorpelknochengrenze der Rippen findet sich mäßige Störung der periorstalen, stärkste der endochondralen Ossifikation. Die Knorpelknochengrenze ist stark verdickt. Das periostal gebildete Osteoid schiebt sich muffartig über die gesamte Knorpelwucherungszone hinweg. Neugebildetes Osteoid füllt die Markräume der Spongiosa weitgehend aus. Diaphysenwärts folgt dann eine ziemlich schmale Zone osteoiden Gewebes, von der aus breite Zungen gefäßreichen Gewebes knorpelwärts vordringen. Der gewucherte Knorpel zeigt nur Andeutung einer Reihenbildung. Insbesondere in der Zone der provisorischen Verkalkung fehlt die Bildung exakter Knorpelsäulen. Hier liegen in einer sehr reichlichen Grundsubstanz die Knorpelzellen stellenweise ganz regellos. Weiter epiphysenwärts führt eine eigenartig veränderte Knorpelwucherungszone hinüber zum wuchernden Knorpel (s. unten).

An anderen untersuchten Knorpelknochengrenzen ist ein gleicher Befund zu erheben. Auch hier starke Entwicklung von Osteoid, stellenweise äußerst mangelhafte provisorische Verkalkung, die mit anderen, gut verkalkten Knorpelpartien abwechselt. In der Knorpelwucherungszone ebenfalls eigenartige Veränderungen (s. unten).

In den Wirbelkörpern sind gleichartige Befunde zu erheben. Bemerkenswert ist die an einigen unserer Präparate vorgefundene Verdoppelung der Zone der provisorischen Verkalkung.

Die beschriebenen Veränderungen sind mit Sicherheit als Rachitis zu deuten. Das gewaltige Osteophyt des Schädeldaches, die Osteobildung am Periost der Rippen und die charakteristische Störung der endochondralen Ossifikation lassen darüber keinen Zweifel. Wir können sogar sagen, daß die Krankheit in Schüben verlaufen ist, dafür spricht die deutliche Mehrschichtigkeit des Osteophyts am Schädeldach. Die Neubildung der Knorpelverkalkungszone in den Wirbeln deutet auf Ausheilungsprozesse, wie sie z. B. von *Schmorl*, *M. B. Schmidt*, *Strauß* geschildert worden sind.

Die Veränderungen im Knorpel erfordern gesonderte Besprechung, sie sind auch der Befund, der die Besonderheit des vorliegenden Falles darstellt und zur Mitteilung Anlaß gibt.

Knorpelzone an der Epidiaphysengrenze des Humerus: Die Schicht des wuchernden, des Säulenknorpels und des provisorisch verkalkenden Knorpels ist

enorm verbreitert, im ganzen auf 4—6 mm. Auch seitlich wölben sich die Konturen des Knorpels über die Umrisse des Knochens heraus. In der Zone der Knorpelwucherung ist nicht viel Pathologisches erkennbar. Zwar liegen die Knorpelzellen nicht in exakten, parallel laufenden Reihen, aber das ist wohl nur die Vorstufe der großen Veränderungen, die sich in der Zone des Säulenknorpels abspielen. Diese Zone zeichnet sich aus durch große Unregelmäßigkeiten in Menge und Verteilung der Grundsubstanz sowie durch schwere Veränderungen an den Knorpelzellen selbst. Die sehr vielgestaltigen Knorpelzellen liegen wohl in Längsreihen (Abb. 3). Aber die Reihen sind weit auseinander gedrängt durch die stark vermehrte Grundsubstanz. Stellenweise sind die Knorpelzellen sehr klein, Kapseln sind dann kaum erkennbar.



Abb. 3. Femur. Wachstumszone. Gallertartige Erweichung des Knorpels, Cystenbildung.

Häufig erscheinen die Kerne überhaupt nicht mehr in der normalen Weise; es finden sich vielmehr intensiv mit Hämatoxylin blau sich färbende unscharf begrenzte, ganz verwaschenen aussehende Gebilde, die wohl an Stelle der Knorpelkapseln liegen, aber deren Struktur und Kernfärbung nicht mehr erkennen lassen (Abb. 4). Mitunter und offenbar ganz wahllos nimmt auch die ganze Knorpelkapsel samt dem eben noch erkennbaren Kern eine sehr starke Blaufärbung an. Wahrscheinlich handelt es sich in diesen Bezirken um Verkalkung zugrundegehender Knorpelzellen. Die Grundsubstanz ist hier sehr vermehrt; sie schiebt sich in Gestalt von breiten bandartigen Flächen zwischen die verkalkten Zellreihen.

Die Grundsubstanz ist um so weniger gefärbt, in je breiterer Ausdehnung sie sich zwischen den Knorpelreihen findet. Manchmal liegen in ihr einzelne verkalkte Knorpelzellen, mitunter aber ist die Grundsubstanz eine eben bläulich gefärbte völlig homogene Masse, die den Eindruck einer Erweichung macht und sich zu Cystchen von wechselnder Größe umwandelt (Abb. 5). Solche Cysten sind übrigens an einzelnen Knochendurchschnitten auch makroskopisch erkennbar.

Es ist zu bemerken, daß sich diese Befunde am Säulenknorpel nicht in allen Skeletteilen in gleicher Weise auffinden lassen. Sie sind sehr ausgeprägt am Humerus, an den Rippen, am Femur; man findet sie aber auch an anderen Knorpelknochengrenzen in minder starkem Ausmaß.

Weiter diaphysenwärts sollte sich nun eine Zone der provisorischen Verkalkung finden. Die Knorpelzellen sind hier groß und blasig, es fehlen aber deutliche Reihen, vielmehr liegt eine mehr netzartige Struktur vor. Die Verkalkung ist nur stellenweise so stark ausgeprägt, wie es für den geordneten Ablauf des Knochenwachstums



Abb. 4. Nekrose und Verkalkung der Knorpelzellen, Vermehrung der Grundsubstanz.



Abb. 5. Cystenbildung im erweichenden Knorpel.

erforderlich ist. Entlang einzelnen Knorpelmarkkanälen ist sie allerdings besonders stark.

Das eigenartige Krankheitsbild findet mit der vorhin geschilderten Rachitis keine vollständige Erklärung. Das gleichzeitige Bestehen rachitischer Störungen bei andersartigen Erkrankungen ist nach Ansicht

v. Pfaundlers nicht ungewöhnlich. Auch die Röntgenbilder zeigten nicht das typische Bild der Rachitis. Eine Feststellung des Serumphosphors war leider unterblieben. Und vor allem gaben der völlig gleiche Krankheitsverlauf des früher verstorbenen Brüderchens und die gleiche Schädeldeformität noch das Rätsel auf, hinter beiden Krankheitsbildern eine gemeinsame, offenbar erbbedingte Ursache zu suchen.

Sie scheint in Veränderungen des Knorpels zu liegen, die sich histologisch an mehreren untersuchten Wachstumszonen auffinden lassen. Die mächtige Wucherung des Knorpels allein würde zum Bild der Rachitis passen. Aber bei der Rachitis liegt nur eine quantitative Vermehrung der Knorpelwucherung vor. Wir haben im vorliegenden Fall ganz schwere Störungen des Knorpelaufbaues. Mangelhafte Reihenbildung, netzartige Strukturen in der Zone der provisorischen Verkalkung, Erweichung und Degeneration des Knorpels bis zur Cystenbildung und Verkalkung sind Veränderungen, deren Ursache im Knorpel selbst gesucht werden muß.

Abbildungen ähnlicher Knorpelveränderungen habe ich in der Literatur nicht gefunden, auch Herr Professor *Gruber*, der histologische Präparate und Mikrophotogramme sah, entsinnt sich nicht. Ähnliches gesehen zu haben. Wegen der nachweisbaren schweren Knorpelveränderungen könnte man die histologischen Befunde am ehesten der Chondrodystrophie zurechnen. Zumindest scheiden andere histologisch klar umschriebene Skeleterkrankungen aus. Osteogenesis imperfecta kann durch die sehr gute Ausbildung von Corticalis und Spongiosa an allen untersuchten Knochen ausgeschlossen werden. Auch die differentialdiagnostisch erwogenen anderen Leiden wie Schüller-Christian, Marmorknochen-erkrankung, D-Hypervitaminose, Ostitis fibrosa scheiden aus. *M. B. Schmidt* erwähnte bei der Durchsicht der Röntgenbilder z. B. die *Kaschin-Becksche* Krankheit (eine zentralasiatische Beobachtung). Nach *Kaufmann-Gruber* liegt dieser Krankheit eine verwickelte Avitaminose vor mit rachitisartigen Störungen, Blutungsherden unter dem Perichondrium und Knorpelzerstörungen. Ein Bild also, das in manchen Zügen dem unseren gleicht.

Die malacische Form der Chondrodystrophie wurde von *E. Kaufmann* aufgestellt im Gegensatz zu der hyperplastischen und hypoplastischen Form. Nach *Kaufmann* u. a. ist die hyperplastische Form durch allseitiges Wachstum und Vergrößerung der Knorpelwucherungszone, die malacische durch gallertartige Erweichung der Knorpelsubstanz ausgezeichnet.

Gallertartige Erweichung und Cystenbildung sind in unserem Fall sehr eindrucksvoll. Zu diesen Zügen der malacischen Form gesellt sich eine Vermehrung der Knorpelsubstanz also eine hyperplastische Komponente. Die klassische Form der Chondrodystrophie hat mit der umfassenden Darstellung *Kaufmanns*, dann weiter durch *M. B. Schmidt* und *Dietrich* eine wohl abgeschlossene Darstellung gefunden. Aber es zeigt sich beim Studium des Schrifttums, daß diese erschöpfende Darstellung eben nur die mikromalen, hypoplastischen Formen umfaßt. *Kaufmanns* andere beiden Formen, die hyperplastische und die malacische, bieten

binsichtlich Erkennung größere Schwierigkeiten, und es sind das im wesentlichen die Fälle, die zusammen mit den partiellen Formen oder den „formes frustes“ wiederholt zu Diskussionen Anlaß gegeben haben, ob ihre Zuordnung zur Chondrodystrophie überhaupt berechtigt ist. Die klinischen Bilder der hyperplastischen und malacischen Formen weichen vom Bild der klassischen Mikromelie erheblich ab.

Nach *Gruber* fehlt z. B. bei den schwersten malacischen Formen die prämature Nahtsynostose der Schädelbasis, und es kommt nicht zu einer Einziehung der Nasenwurzel sondern zu einem im ganzen plattnasigen Relief des Gesichtsschädels. Allerdings scheint es nicht zuzutreffen, daß die malacische Form in allen Fällen mit dem Leben unvereinbar ist, wie das z. B. *Häfler* angibt. Es scheint dies von der Intensität der Störung abzuhängen und insbesondere von dem Grad der Kombination mit der hyper- oder hypoplasticen Form.

Burckhardt bringt einen röntgenologisch äußerst interessanten Fall von Kombination der drei Formen und insbesondere Ersatz der malacischen Knorpelteile durch Kalkdepots. Das Kind lebte bei Abschluß seiner Veröffentlichung, und die Prognose schien keineswegs ungünstig.

Wir können in den malacischen Bezirken unseres Falles ebenfalls Verkalkungen nachweisen, wenn diese auch nicht so eindrucksvoll und röntgenologisch erkennbar sind wie im Fall *Burckhardt* oder in den klinisch-röntgenologisch und histologisch ähnlichen Beobachtungen von *Conradi, Hünermann, Wiskott*.

Was den bekannten sogenannten Perioststreifen der chondrodystrophischen Epiphyse anlangt, so habe ich ihn in den Präparaten nur in Andeutung gesehen, allerdings fanden sich da auch Gefäßverbindungen zur Diaphyse. Nach *Kaufmann* und *Dietrich* ist der Perioststreifen nur bei der hypoplastischen Form der Chondrodystrophie regelmäßig vorhanden, bei der hyperplastischen findet er sich seltener. Wir hatten ihn demnach auch in unserem Fall nicht sehr oft zu erwarten.

Es ist sehr schwierig, die eigenartigen Formveränderungen des Schädels zu erklären, die bei unserem Fall und auch bei dem Bruder sich allmählich entwickelten und neben dem „weichen Schädel“ das auffallendste Krankheitszeichen überhaupt waren. Sicherlich erklärt der rachitische Befund an den Schädelknochen die Vorwölbung der Stirnfontanelle nicht allein. Für die Formveränderung des Chondrodystrophikerschädels wird nach *Virchows* Vorgang die Ossifikationsstörung in der Schädelbasis verantwortlich gemacht. Wir haben leider das Os tribasillare nur makroskopisch nachgesehen und nichts zur Mikroskopie entnommen. Und so sind wir bezüglich der Entstehung der Schädeldeformität nur auf Vermutungen angewiesen.

Es empfiehlt sich in diesem Zusammenhang auf Fälle hinzuweisen, die ebenfalls durch die eigenartige Schädeldeformität auffielen und bei denen eine Chondrodystrophie erst durch die histologische Knochenuntersuchung nachgewiesen werden konnte. Ich erinnere an den akrocephalen Reliefschädel, den *G. B. Gruber* beschrieben hat. Hier gelang der Nachweis einer lokalisierten Chondrodystrophie, die nur im Schädelbereich zur Ausbildung kam, andere untersuchte Knochen waren frei, insbesondere bestand keine Mikromelie. Auch die Veröffentlichung von *Hela Welter* zeigt Ähnliches: eine birnförmige übermäßige Oxycephalie bei auch an den Extremitäten deutlicher Chondrodystrophie; hier und auch bei einer ähnlichen Veröffentlichung *R. Meyers* handelt es sich um Neugeborene, die kurz nach der Geburt starben.

Es bestehen hier Beziehungen zu einer Reihe von Mißbildungen des gesamten Knochensystems, die als Dysostosen beschrieben und in einer ziemlichen Mannigfaltigkeit nach den verschiedensten Untersuchern benannt werden. Dem pathologischen Anatomen entziehen sie sich meist, und so sind auch kaum Sektionsbefunde bekannt.

Ich möchte in diesem Rahmen kurz einen sehr merkwürdigen Fall erwähnen, der von Geh.-Rat v. Pfaundler als Dysostosis multiplex Typus Hurler diagnostiziert wurde. Ich habe die Untersuchung der Knochen gemeinsam mit W. Elsner durchgeführt.

Dieses Neugeborene, Pfaundler nennt es das Kind mit den „Schneckenaugen“, bot neben einer akrocephalen Schädelmißbildung eine symmetrische radioulnäre Synostose, Hypoplasie der Augenlider und Hornhauttrübungen. Pfaundler reichte den Befund einem offenbar recht seltenen Symptomenkomplex an, der äußerst vielgestaltig ist, doch aber immer wieder einige Hauptzüge erkennen läßt, wie Schädelmißbildung und im Laufe der Kindheit sich herausbildenden Kleinwuchs¹, und der von amerikanischer Seite als Gargoylismus bezeichnet wurde. Wir konnten in diesem ersten Sektionsfall von Hurlerscher Dysostose zur Überraschung der Kliniker das Vorliegen einer hypoplastischen Chondrodystrophie histologisch nachweisen. Gerade dieser Fall beweist die recht verschiedenartige Manifestation, die eine einigermaßen gut umschriebene Störung des Knochenwachstums wie die Chondrodystrophie haben kann.

Besonders von orthopädischer Seite wurde versucht, aus den großen Formverschiedenheiten der Chondrodystrophie einzelne klar umschriebene Krankheitsbilder herauszunehmen. So wurde eine Chondrodystrophia adolescentium s. tarda abgegrenzt (Schorr) eine Reihe von Epiphysen-erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen als Silfverskjöldsche Krankheit zusammengefaßt. Murk Jansen, auch Häßler, schlagen vor, diese nicht angeborenen, sondern erst im Kindesalter sich entwickelnden Krankheiten als Dysostosis enchondralis abzutrennen. Man könnte unseren Fall und das Brüderchen diesen anreihen. Freilich ist eine Schädelverunstaltung bei den wenigen als Dysostosis enchondralis beschriebenen Fällen noch nicht bekannt geworden.

Die Frage nach der Vererblichkeit des vorliegenden Leidens haben wir bejahen müssen. Chondrodystrophikerfamilien sind bekannt; so z. B. konnte Jacobsen eine vererbliche „Osteochondrodystrophie“ über 5 Generationen einer Familie verfolgen. Sicher liegt bei unseren beiden Geschwistern eine besonders schwere und dazu vererbliche Störung vor, das beweist das Befallensein von verschiedengeschlechtlichen Geschwistern. Wir haben also den Eltern von weiteren Nachkommen abgeraten.

Literatur.

- Burckhardt, E.: Schweiz. med. Wschr. 1938, Nr. 14. -- Elsner, W.: Diss. München 1938. — Gruber, G. B.: Beitr. path. Anat. 97 (1936). — Gruber-Kaufmann: Lehrbuch, Bd. II, S. 1014 ff., 1938. — Häßler, E.: Msehr. Kinderheilk. 67 (1936). — Jacobsen, W.: J. amer. med. Assoc. 113 (1939). — Jansen, M.: Z. orthop. Chir. 61 (1934). — Schmorl: Verh. dtsch. path. Ges. 1905. — Strauß, H.: Diss. München 1934. — Welter, H.: Beitr. path. Anat. 97 (1936).

¹ Siehe Binswanger u. Ullrich: Z. Kinderheilk. 54 (1933).