

(Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Zürich
[Direktor: Prof. Dr. H. von Meyenburg].)

Hyperostosis generalisata mit Pachydermie.

(Idiopathische familiäre generalisierte Osteophytose
Friedreich-Erb-Arnold.)

Von
E. Uehlinger.

Mit 22 Abbildungen (24 Einzelbildern) im Text.

(Eingegangen am 1. Oktober 1941.)

Wir bezeichnen als *Hyperostose* die Vermehrung des Knochengewebes über das normale Maß hinaus, als *Osteosklerose* die außergewöhnliche Härte der Knochensubstanz. *Hyperostose ist ein quantitativer, Osteosklerose ein qualitativer Begriff*. Die endostale Hyperostose oder *Endostose* ist bedingt durch Zunahme der *Tela ossea* ausschließlich auf Kosten des Knochenmarkes unter vollständiger Wahrung der äußeren Gestalt. Sie wird klinisch und röntgenologisch häufig der Osteosklerose gleichgesetzt. Die periostale Hyperostose oder *Periostose* entsteht durch Anlagerung neuer Knochenschichten an die Knochenrinde. Der neu gebildete Knochen kann mit der alten *Corticalis* zu einer einheitlichen Schale verschmelzen und der Markraum durch exzentrischen Abbau der letzteren ausgeweitet werden. Das Ergebnis ist eine Volumenzunahme des Knochens und des Knochenmarkes. Die *Gesamthyperostose* stellt die Verbindung von periostaler und endostaler Hyperostose dar. Auch sie führt zu einer Volumenzunahme des Knochens, oft auch des Knochenmarkes. Wir haben demnach morphologisch zu unterscheiden:

1. endostale Hyperostose oder Endostose,
2. periostale Hyperostose oder Periostose,
3. endostale und periostale Hyperostose oder Gesamthyperostose.

Der endostalen Sklerose kommt naturgemäß auf Grund der großen Mannigfaltigkeit der Spongiosaarchitekturen ein wesentlich größerer Formenreichtum zu als der Periostose. Wir finden einfache Verstärkung des vorbestehenden Spongiosagerüstes, Verminderung der Zahl und Verdickung der restlichen Knochenbalkchen, tubuläre Sklerose (*Apitz*), knotige und streifige Endostose (Osteopoikilie), Totalsklerose. Eine weitere Gliederung der Hyperostosen ergibt sich aus der Ausbreitung der Prozesse in bezug auf das Skeletsystem und den einzelnen Knochen (generalisierte, systematisierte, polyostische, monostische, epi-, meta- und diaphysäre Hyperostose), aus der chemischen Zusammensetzung und der feingeweblichen Struktur des neugebildeten Knochens (Faserknochen, lamellärer Knochen, Osteonen-, Mosaik-, Achatstrukturen).

M. B. Schmidt hat im Handbuch von *Henke-Lubarsch-Rössle* die Knochenprozesse mit Vermehrung der Knochensubstanz in Hypertrophie und Osteosklerose gegliedert. „Hypertrophie bedeutet Vermehrung des funktionsfähigen Gewebes... Am Skelet macht sich die echte und reine Arbeitshypertrophie gewöhnlich nicht in einer Vergrößerung der äußeren Form, sondern in einer Veränderung der inneren Architektur geltend.“ Die äußerlich sichtbaren Knochenverdickungen, die Hyperostosen, bei denen die Vermehrung der Knochensubstanz auf entzündliche Vorgänge oder andere Ursachen zurückgeht, fallen nach *M. B. Schmidt* zunächst nicht unter den Begriff Hypertrophie, da der neugebildete Knochen entweder unvollkommen, funktionell minderwertig oder in seiner Architektur nicht auf die mechanischen Aufgaben abgestimmt ist. In manchen dieser Fälle kann aber der neugebildete Knochen erhalten bleiben bzw. einen Umbau nach funktionellen Prinzipien erfahren und der „bodenständigen Struktur“ einverleibt werden. *M. B. Schmidt* bezeichnet diese Hyperostosen als *sekundäre Hypertrophien*. Den Knochenhypertrophien werden die Osteosklerosen gegenübergestellt, welche „in einer Vermehrung des Knochengewebes mit Verdichtung der ursprünglichen Struktur und Einengung der Markräume“ bestehen. Diese Einteilung ist meines Erachtens nicht ganz glücklich, da ihr *zwei verschiedene Gliederungsprinzipien* zugrunde liegen, ein funktionelles und ein rein morphologisches. So ist *M. B. Schmidt* gezwungen, unter dem Begriff der Hypertrophie Erscheinungen wie die Hyperostosis frontalis abzuhandeln, wo von einer funktionellen Auslösung wohl nicht gesprochen werden kann. Andererseits wird aber die Fluorsklerose den Osteosklerosen zugerechnet, obgleich neben der endostalen Sklerose eine starke periostale Knochenneubildung besteht und das Schlußbild einer sekundären Hypertrophie entspricht. Aus diesem Grunde scheint mir die rein morphologische Gliederung dieser Vorgänge klarer zu sein.

Grundsätzlich bedeutungsvoll in den Ausführungen von *M. B. Schmidt* ist die *Trennung in primäre, pathologische Strukturen und sekundäre, funktionell geordnete Endstrukturen*. Wohl bei jeder in größeren Zeiträumen sich abspielenden Knochenkrankheit ist mit diesem *zweizeitigen Geschehen* zu rechnen und ist bis dahin der Baugeschichte bzw. der Bauphase bei Erhebung der Befunde oft nicht genügend Rechnung getragen worden.

Zum *Formenkreis der Hyperostosen* gehören:

- Ostitis deformans *Pagei*,
- die Hyperostosis generalisata mit Pachydermie.

Die Prüfung der Vorgesichte, des klinischen Verlaufs, des makroskopischen und histologischen Sektionsbefundes einer *generalisierten Hyperostose* bei einem im 55. Lebensjahr verstorbenen Manne, wie der Vergleich mit Beobachtungen von *Marie-Bamberger*scher Osteoarthropathie ohne intrathorakale Grundkrankheit haben mich zur Überzeugung geführt, daß ein selbständiges Krankheitsbild vorliegt. Dieses ist sowohl von der Ostitis deformans *Pagei* wie von der Osteoarthropathie hypertrophiante *Marie-Bamberger* klar und scharf abzugrenzen.

B., Julius, geb. 1885, gest. 14. 10. 40 im Alter von 55 Jahren, S.-Nr. 1146/40.

Familievorgeschichte: Vater an unbekannter Krankheit gestorben. Mutter 71 Jahre alt, gallensteinleidend. Von 11 Geschwistern 7 im Alter von 1—4 Jahren gestorben. Keine Skeletterkrankungen in der Familie. *Persönliche Vorgesichte*: Als Schulknabe gutes Gehör und normale Bewegungsorgane. Mit 20 Jahren wegen Minderwuchs militärdienstuntauglich, soll nachträglich noch 10 cm gewachsen sein.

1926, mit 41 Jahren, im Anschluß an eine Fußverletzung Osteomyelitis der Nagelphalanx der linken Kleinzehe.

Mit 40 Jahren setzen die *ersten subjektiven Erscheinungen der generalisierten Skeletterkrankung ein*; Gehbeschwerden auf unebenem Boden, vorzeitige Ermüdung bei der Arbeit, ohne aber Arbeitsunfähigkeit als Landwirt zu bedingen. Die Untersuchung im Krankenhaus Uznach (Chefarzt Dr. Mäder) vom 9. 8. bis 19. 10. 26 ergibt vorgesetzte Schwerhörigkeit, normale innere Organe und eine *generalisierte Skeletterkrankung, die als Ostitis deformans Paget angesprochen wird*. Zur Vornahme einer eingehenden klinischen Untersuchung und Probeexcision in der linken Tibia tritt B. vom 24. 4. 28 bis 17. 9. 28 in das Kantonsspital Winterthur über.

Die von Prof. Looser am 21. 3. 28 durchgeführte Untersuchung der *Bewegungsorgane* sei in extenso angeführt, ergänzt durch Angaben aus dem Krankenhaus Uznach: Pykniker von mittlerer Größe, kräftig, 75,5 kg schwer, macht aber wegen seiner Langgliedrigkeit den Eindruck von groß. Gesamtlänge 169 cm, Unterlänge 93 cm, Kopflänge 22 cm, Körperlänge $7\frac{1}{2}$ — $7\frac{3}{4}$ Kopflängen. Oberschenkel schlank, Unterschenkel breit, plump, säulenförmig. Keine Einschnürung im Knöchelgebiet. Vorderarme plump, verdickt, spitz auslaufend. Trommelschlegelfinger, ausgesprochene Uhrglasnägel.

	rechts	links
Oberarmumfang handbreit oberhalb Ellbogen	29 cm	29 cm
Vorderarmumfang handbreit unterhalb Ellbogen	28,5 cm	28,5 cm
Größter Unterschenkelumfang	39 cm	40 cm
Knöchelumfang	30 cm	30 cm

Keine Verbiegungen der Gliedmaßen. Ober- und Unterschenkel, Oberarme vollkommen gerade, nur die Vorderarme zeigen leichte Verkrümmung mit dorsaler Konvexität. Thorax breit, tief, kastenförmig, starr, auf das Becken hinabgesunken. Der Abstand vom Beckenkamm beträgt noch $2\frac{1}{2}$ cm. Epigastrischer Winkel größer als ein rechter. Geringer Schulterhochstand links. Leichte Totalskoliose der Wirbelsäule nach links. Untere Brust- und Lendenwirbelsäule flach. Andeutung eines runden Rückens im Gebiet der oberen Brustwirbelsäule.

Schädel rundlich, nicht auffällig verdickt, kein abnormer Klopfschall. Alle tastbaren Rumpf- und Gliedknochen sind verdickt. Die Schlüsselbeine sind $2\frac{1}{2}$ cm breit, springen wulstig vor, ohne abnorm gekrümmt zu sein. Die Oberarmknochen haben oberhalb dem Ellbogengelenk dorsoventral eine Hartbreite von $7\frac{1}{2}$ cm, der Radius oberhalb dem Handgelenk von $4\frac{1}{2}$ cm. Mittelhandknochen und Phalangen sind ausgesprochen verdickt. Grund- und Mittelphalangen 1,8 cm breit. Die Hartbreite der Oberschenkelknochen beträgt oberhalb dem Kniegelenk 9 cm. Die starke Verdickung beider Unterschenkel, die bei einfacher Betrachtung durch ein chronisches Unterschenkelödem mit nässendem Ekzem bedingt erscheint, beruht fast ausschließlich auf einer ganz ungewöhnlichen Massenzunahme von Tibia und Fibula. Vordere Tibiakanten stumpf, abgerundet. Fußrücken plump.

Die Prüfung der *Gelenke* ergibt eine Versteifung der unteren Brust- und Lendenwirbelsäule. Beim Bücken bleibt die Wirbelsäule in den unteren Abschnitten gerade, seitliche Bewegungen und Seitwärtsbewegungen des Kopfes sind stark eingeschränkt. Drehung und Nicken des Kopfes ziemlich frei. Thoraxexkursionsbreite: 86/88,5 cm. Die Elevation der Oberarme im Schultergelenk ist um 20—10° vermindert, Beugung und Streckung im Ellbogengelenk leicht eingeschränkt. Die Exkursionsbreite beträgt 160—170°. Die Oberschenkel lassen sich im Hüftgelenk nur bis zum < von 90° beugen. Streckung im Kniegelenk vollständig, Beugung bis zu 50° möglich. Hand- und Fingerbewegungen normal. Alle Bewegungen erfolgen langsam, bedächtig, etwas schwerfällig. Gang unbeholfen, steif, nach beiden Seiten wackelnd.

Muskulatur am ganzen Körper mäßig entwickelt, bildet über den stark verdickten Knochen eine verhältnismäßig dünne, ziemlich straff gespannte Schicht.

Ohrläppchen, Nase, sekundäre Geschlechtsbehaarung normal. Tonsillen zerklüftet. Zunge mittelgroß, feucht, sauber. Schwere Alveolarpyorrhöe. Mäßige Struma diffusa. Herz in normalen Grenzen. Aktion regelmäßig 80:85, keine Geräusche. Lungen und Bauchorgane intakt.

Nervensystem. Sensibilität mit Ausnahme der Unterschenkel, wo infolge des schweren nässenden Ekzems eine Prüfung nicht durchgeführt werden kann, intakt. Die willkürlichen Bewegungen können, soweit es die Skeletveränderungen zulassen, ohne Mühe ausgeführt werden. Pupillenreaktion auf L. und C. normal. PSR lebhaft, kein Klonus. Übrige Sehnen- und Peristostreflexe normal. Ausgesprochene Schwerhörigkeit. Beide Gehörgänge zu Beginn des knöchernen Anteils auf einen schmalen Spalt eingeengt. Rechtes Trommelfell nicht, vom linken nur ein kleiner Teil zu sehen, der verdickt erscheint. Obere Tongrenze bds. unter C⁵. Die auf den Scheitel aufgesetzte Stimmgabel a¹ wird nicht gehört. Rinne für a¹ bds. minus 12 Sek. (27. 9. 38). *Augen:* Katarakt bds. Glaskörperchentrübungen. Im Fundus bds. abgelaufene Chorioretinitis disseminata. Keine Stauungsscheinungen (22. 9. 38). *Temp.* 36,8. *Urin* (mehrfach geprüft): E neg., Z neg. Wa.R. neg. *Chemische Blutuntersuchung:* Blutcalcium 10,9 mg-% am 28. 9. 36, 11 mg-% am 10. 9. 38; anorganische Serumphosphate: 3,1 mg-% am 1. 1. 37; Rest-N im Blut 30,1 mg-% am 10. 9. 38.

Blutbefind:

Datum	Rote Blutk.	Hb.	Weiße Blutk.	Neutro.	Eos.	Baso.	Mono.	Ly.
9. 8. 26	4472000	—	5600	73,5	2,0	0,5	4,5	19,5
24. 4. 28	4216000	76	6200	74,0	0,7	0,0	7,3	18,0

Am 27. 4. 28 wird aus der linken *Tibia* ein 13 cm langer Span entnommen (Prof. Looser). Die tieferen Schichten des Unterhautzellgewebes sind derb fibrös und mit dem Periost ziemlich fest verbacken. Das Tibiamark ist weich, zerfließlich, keimfrei. Die Operationswunde schließt sich nur sehr langsam, die Wundränder weichen immer wieder auseinander, es stoßen sich mehrmals nekrotische Stücke ab. Vollständiger Wundschluß erst nach 5 Monaten.

Verlauf. 4 Jahre später, am 20. 3. 32, im Alter von 47 Jahren, bricht sich B. bei einem Raufhandel das rechte Schlüsselbein. Die Fraktur heilt in 2 Monaten unter geringer Verschiebung der Fragmente. Der Zustand der Skeleterkrankung hat sich in der Zwischenzeit nicht wesentlich verändert.

Im Jahre 1935 treten erstmals über den Tibiakanten bis 5 cm im Durchmesser haltende, trophische Hautgeschwüre auf, die sich nur sehr langsam im Verlauf von 4 Monaten wieder schließen. Am 24. 8. 36 tritt B. zum letztenmal in das Krankenhaus Uznach ein und bleibt dort 1080 Tage bis zu seinem Tode am 14. 10. 40. 1936 kann B. mühsam noch mit Stöcken herumgehen. In der Folge entwickeln sich ausgedehnte trophische Hautgeschwüre über Kreuzbein, Rollhügel, Kniegelenken und Fersen, die nie mehr zum Verschluß gebracht werden können. An-dauernd ziehende Kreuz-, Bauch- und Beinschmerzen, Miktionsbeschwerden, die auf eine Kompression der unteren thorakalen und lumbalen Rückenmarkssegmente schließen lassen. Die leicht vorgebeugte Haltung, zunehmende Versteifung mit runder Buckelbildung, die langen hängenden Arme, die bis an die Grenze von mittlerem und unterem Oberschenkeldrittel reichen, der Kugelbauch, die eingedrückten Fußgewölbe und die starke Venenzeichnung an Vorderarmen und Unterschenkeln bringen äußerlich eine weitgehende Ähnlichkeit mit Körperform und Haltung bei einer vorgeschrittenen polyostischen Ostitis deformans *Paget* (Siehe z. B. Abb. 1 *Haslhofer, Handbuch Henke-Lubarsch-Rössle* Bd. IX/3, S. 554.) Im April 1936 entwickeln sich Beinkontrakturen, die sich immer mehr versteifen.

Aus den Sacralgeschwüren stoßen sich Teile des Schwanzbeines ab. Es besteht Inkontinenz und Infektion der Harnwege. Eine am 16. 9. 38 durchgeführte Gesamtuntersuchung ergibt, daß die Skeletterkrankung seit 10 Jahren, d. h. seit 1928, nur unbedeutende Fortschritte gemacht hat, die sich auf eine Zunahme periostaler Knochenauflagerungen an den Stammknochen, insbesondere am Becken und im Wirbelkanal, beschränken. Eine weitere Dickenzunahme der Knochen der Gliedmaßen ist nicht nachzuweisen. B. nimmt eine Zwangslage in halbsitzender Stellung mit angezogenen Beinen ein. Es gelingt nur mit größter Mühe, die Beine zu strecken und eine geringe Abduktion zu erzwingen, dagegen sind die Armbewegungen völlig frei.

Sensibilität im Gebiet von Kopf und Rumpf normal, an den Beinen infolge einer schweren chronischen Dermatitis stark gestört. Gutes Lagegefühl. PSR und ASR bds. schwach auslösbar. Spontanbabinski. Bauchdeckenreflexe fehlen.

In den letzten Monaten Miktionssstörungen und Inkontinenz, Hautabscesse und erysipelartige Entzündungen an beiden Unterschenkeln. Die gesamten Gesäßweichteile verwandeln sich in schwarze, nekrotische Massen. Terminal entwickelt sich von den zahlreichen Hautgeschwüren aus eine Sepsis mit wiederholten Schüttelfröstern, der B. am 14. 10. 40 erliegt. *Gesamtkrankheitsdauer 15 Jahre.*

Klinische Diagnose. Polyostische Ostitis deformans Paget mit Kompression des Rückenmarks. Decubitalgeschwüre. Terminale Sepsis.

Sektionsbefund (S.-Nr. 1146/40). *Generalisierte Hyperostose mit ausgedehnter Osteophytenbildung, Osteosklerose der Felsenbeine (Otosklerose), Synostose der Wirbelpforten, der Articulatio sacro-iliaca und Fußwurzelknochen. Verknöcherung der Wirbelsäulenbänder, der Membrana interossea zwischen Tibia und Fibula. Eingang des Wirbelkanals mit Kompression des Rückenmarks und der spinalen Nervenwurzeln durch Wirbelosteophyten. Spastische Kontraktur und lipomatöse Atrophie der unteren Extremitätenmuskulatur. Ausgedehnte Decubitalgeschwüre über mittlerem Rücken, Kreuzbein und Fersen. Chronisch entzündliche Unterschenkelödeme mit hyperkeratotischer Dermatitis. Dilatatio cordis. Lungenödem. Stauungsorgane. Entzündliche Milzschwellung. Arteriosklerotische Nierennarben. Prostatitis interstitialis chronica. Cystitis chronica. Gehirnatrophie. Struma nodosa microfollicularis. Vermehrung der basophilen Zellen im Hypophysenvorlappengewebe.*

Aus dem *Sektionsprotokoll* seien nur Äußeres, Nieren, endokrine Organe und Skeletsystem wiedergegeben:

Leiche eines eher kleinen Mannes, hochgradige Kontraktur beider Beine. Beide Unterschenkel ganz außerordentlich stark säulenartig verdickt, fast so dick wie die Oberschenkel, lassen jede Modellierung vermissen. Fußgewölbe eingedrückt, über dem Fußrücken kissenartiges Weichteilödem. Die Verdickung der Unterschenkel beruht in der proximalen Hälfte vorwiegend auf der Zunahme der Knochenmasse, in den distalen Abschnitten teils auf Zunahme der Knochenmasse, teils auf Weichteilödem. Haut über der unteren Unterschenkelhälfte lederhart, durch Auflagerung dicker Hornkrusten und zahlreiche nässende Risse engmaschig gefeldert, ähnlich einem Krokodilpanzer. Vorderarme plump, schwer, Hände pratenartig, mit ausgeprägter Venenzeichnung.

Über beiden Fersen, über dem Kreuzbein und der Brustwirbelsäule ausgedehnte, tiefgreifende Decubitalgeschwüre.

Schädelsektion. Gehirn klein, hat in der Schädelhöhle reichlich Raum.

Brust- und Bauchsektion. Bauch- und Brustmuskulatur mittelkräftig. Ober- und Unterschenkelmuskulatur blaßrot, fast vollständig durch Fettgewebe ersetzt. Oberarmmuskulatur im Verhältnis zur Beinmuskulatur kräftig. Nieren messen 11:6:2½ cm und 13½:7:4 cm, wiegen zusammen 230 g. Glomeruli im allgemeinen gut entwickelt, blutreich, ausnahmsweise in kleinen Gruppen hyalin verödet. Intima der zugeordneten Arteriolen verdickt und verfettet. Nirgends Kalkablagerungen.

Hypophyse von normaler Größe. In den Randabschnitten des VL. eosinophile Follikel und geschlossene basophile Zellgruppen. In der Zwischenzone vorwiegend eosinophile Zellen, locker vermischt mit Hauptzellen. In der Kernzone eine größere, nicht ganz scharf abgetrennte Gruppe basophiler Follikel. Gegen den HL. Anreicherung von Hauptzellen ohne infiltratives Vordringen in denselben. HL. o. B. *Schildrüsenlappen* messen $7\frac{1}{2} : 3\frac{1}{2} : 3\frac{1}{2}$ cm und $5 : 3 : 2$ cm, enthalten zahlreiche bis walnußgroße, kleinfollikuläre Knoten mit Verbreiterung des hyalinen Zwischen gewebes. *Epithelkörperchen* von normaler Größe. Hauptzellstränge durch Fett gewebe mäßig aufgelockert. *Nebennieren*: fleckige Fettverarmung der Rindenschicht. *Hoden*: Spermienogenese gut, Basalmembran teilweise verstärkt, Zwischenzellen nicht vermehrt.

Die *röntgenologischen und pathologisch-anatomischen Skeletbefunde* sollen gemeinsam wiedergegeben werden. Die Röntgenbilder geben eine klare Einsicht in die Spongiosastrukturen und eine Übersicht über die Ausdehnung der Skeletterkrankung, da Hand- und Schädelbasisknochen aus äußeren Gründen nicht in die pathologisch-anatomische Untersuchung einbezogen werden konnten.

1. *Röntgenbefunde*¹. Zur Verfügung stehen Röntgenbilder aus dem Beginn der Krankheit im Jahre 1926, als B. im Alter von 41 Jahren stand, zahlreiche Aufnahmen aus dem Jahre 1928 (Kantonsspital Winterthur, Prof. *Looser*), Kontrollbilder aus den Jahren 1938/39 (Krankenhaus Uznach) und der Sektionspräparate aus dem Jahre 1940 (Kantonsspital Zürich, Prof. *Schinz*). Die Röntgenbefunde aus den Jahren 1926/28 und 1938/40 lassen sich fast überall zur Deckung bringen. Ein wesentlicher Fortschritt der Krankheit hat in dieser Zeitspanne von 10 Jahren nicht stattgefunden, weder in bezug auf die Ausbreitung im Gesamtskelet noch in bezug auf die einzelnen Knochen. Schon im Jahre 1926 ist das ganze Skelet ergriffen, sind die Extremitätenknochen stark verdickt und die Spongiosa umgebaut. Später kommen nur noch geringe periostale Knochenappositionen am Stammknochen hinzu, die wohl für den Verlauf der Krankheit infolge Vermauerung des Wirbelkanals entscheidend werden, aber dem Grundprozeß nichts grundsätzlich Neues hinzufügen. Die Beschreibung der Röntgenbefunde stützt sich daher in erster Linie auf die Aufnahmen aus dem Jahre 1928 (Kantonsspital Winterthur). Frühere und spätere Bilder werden nur insofern berücksichtigt, als neue Befunde zu verzeichnen sind.

Für die ganze Beurteilung der Entwicklung des Skeletprozesses ist das am 5. 3. 26 wegen einer Osteomyelitis der Nagelphalanx V aufgenommene Röntgenbild des linken Fußes entscheidend. Außer einer verwaschenen Spongiosastruktur mit seitlicher Usur der Nagelphalanx der Kleinzeh und einer rechtwinkligen Flexion der Nagelphalanx der dritten Zehe ist das Strukturbild vollkommen normal (Abb. 20a).

¹ Für die Überlassung der Röntgenbilder und der Krankengeschichte bin ich Herrn Privatdoz. Dr. *Schürch*, Chefarzt der chirurg. Abt., Kantonsspital Winterthur, und Herrn Dr. *Schönenberger*, Chefarzt des Krankenhauses Uznach, zu besonderem Dank verpflichtet.

Zwei Jahre später, in einer Aufnahme vom 14. 3. 28, ist das Fußskelet vollständig umgebaut und der neue Zustand erreicht (Abb. 20 b).

Schädel (a.-p. und seitliche Aufnahmen vom 3. 8. 26 (Krankenhaus Uznach) und seitliche Aufnahme vom 14. 3. 28 (Kantonsspital Winterthur). Abb. 1. Form



Abb. 1. Julius B., 43 Jahre. Geueralisierte Hyperostose. Seitliche Schädelaufnahme vom 14. 3. 28 (Privatdoz. Dr. Schürch, Chir. Abt. Kantonsspital Winterthur). Vollständige Sklerose des Felsenbeines. Strähnig-fleckige Hyperostose des Unterkiefers. Türkensattel nicht ausgeweitet. Nebenhöhlen intakt.

normal. Frontooccipitaler Durchmesser 22,3 cm. Schädeldachknochen fast vollständig kompakt, 8–13 mm dick. Keine Gliederung in *Tabula interna* und *externa*. Gleichmäßige kleinrundporige Feinstruktur mit Verdichtung nach innen. Stufenbildung der Schädelbasis normal. Türkensattel 13:11 mm, Sattellehne plump. Schwerste Sklerose der Felsenbeine. Vollständige Vermauerung der pneumatischen Höhlen des Warzenfortsatzes. Stirnhöhle und Keilbeinhöhle mittelweit. Proc. alveolaris des Oberkiefers nicht sicher beurteilbar. Unterkiefer verdickt, breit-

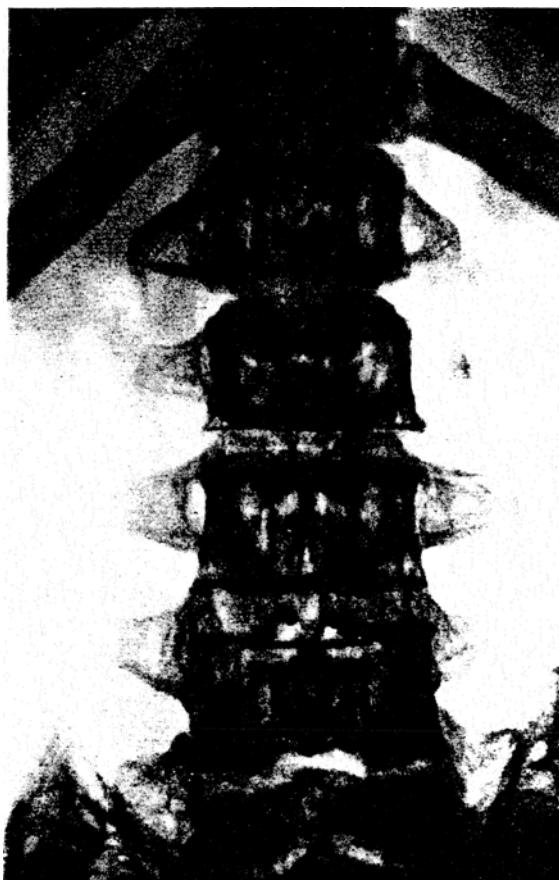


Abb. 2. Julius B., 43 Jahre. Generalisierte Hyperostose. a.p.-Aufnahme der Lendenwirbelsäule vom 14.3.28 (Privatdoz. Dr. Schürch, Chir. Abt. Kantonsspital Winterthur). Vertikale strähnige Sklerose der Wirbelkörper.



Abb. 3. Julius B., 55 Jahre. Generalisierte Hyperostose. Frontalschnitt durch einen Lendenwirbelkörper mit sklerotischer Spongiosatrophie.

strähnig sklerosiert. Zähne, soweit vorhanden, gut entwickelt. Am Unterkiefer vollständiger Verlust der Backenzähne. Kontrollbilder 10, 11 und 14 Jahre nach der ersten Aufnahme ergeben einen unveränderten Zustand, nur die Kiefer sind in der Zwischenzeit zahnlos geworden.

Leidenswirbelsäule (a.-p. und seitliche Aufnahme vom 14.3.28). Abb. 2,3. Wirbel normal geformt. Breite Zwischenscheiben. Umbau der feinporigen Spongiosa in wenige, axial verlaufende, bis 3 mm dicke Spongiosabalkchen. Verdichtung des Spongiosagerüstes entlang den Zwischenscheiben. Geringe Randosteophyten.



Abb. 4. Julius B., 43 Jahre. Generalisierte Hyperostose. a.-p.-Aufnahme des Beckens vom 14. 3. 28 (Privatdoz. Dr. Schärch, Chir. Abt. Kantonsspital Winterthur). Osteophyose der Beckenschaufeln. Sklerotische Spongiosatrophie. Die Spongiosabalken liegen in den Zug- und Drucklinien.

12 Jahre später, am 7. 8. 39, sind die Zwischenscheiben hochgradig verschmälert, teils verschwunden, und die Wirbelkörper durch Verknöcherung des vorderen und hinteren Längsbandes zu einem einheitlichen starren Block verschmolzen. Verknöcherte Längsbänder und vertikale Spongiosapfeiler der Wirbelkörper zeichnen sich im Röntgenbild als einheitliches, in crano-caudaler Richtung verlaufendes Strähnenbild ab. *Rippen* durch Verknöcherung der costovertebralen Gelenkkapseln starr mit den Wirbelsäule verbunden, 1,8 cm breit, *Corticalis* bis 3 mm dick, mit glatten äußeren und inneren Konturen. Spongiosa strähnig-streifig umgebaut. *Schlüsselbeine* sehr plump, Oberfläche glatt. *Corticalis* bis 1 cm dick. *Schulterblatt*, besonders im Gelenkpflanzengebiet, verdickt, Spongiosastruktur grobsträhnig mit Verdichtung im Gebiet der Schultergelenkspfanne. Das *Thoraxröntgenbild* vom 27. 6. 26 und vom 10. 3. 37 zeigt außerordentlich dicke, plumpen Rippen und entsprechende Verschmälerung der Zwischenrippenräume.

Becken (Aufnahme vom 13. 9. 36 und 14. 3. 28). Abb. 4/5. Gesamtform normal, keine Deformitäten. Kreuzbein mit vorgesetzter sklerotischer Atrophie. Breite

Spongiosabalken entspringen in Büscheln von der kranialen und caudalen Ecke der Pars lateralis, teilen sich fächerförmig auf und kreuzen sich in der Mittellinie spitzwinklig mit den Spongiosabalken der Gegenseite. Foramina intervertebralia eingeengt. Entlang dem Beckenkamm wenige Osteophyten. Die ganze Beckenschaufel scheint in ein System von Zug- und Drucklinien aufgelöst. In flachen Bogen und fächerförmig sich auflösenden Büscheln durchkreuzen die wenigen schnurdicken Spongiosazüge die Beckenschaufel, verlaufen teils parallel dem Schaufelkamm und den Konturen der Schambeine, überkreuzen sich gegen den



Abb. 5. Julius B., 55 Jahre. Generalisierte Hyperostose. Hochgradige Osteophyose des Beckens mit Überhöhung der Pfannenränder des Hüftgelenks.

Pfannenboden und verschmelzen über dem Femurkopf zu einer fast kompakten Knochenschale. Hüftgelenkspalt glatt, normal breit. 9 Jahre später, am 6. 3. 37. Befund unverändert.

Obere Gliedmaßen (Aufnahme vom 15. 3. 28). Abb. 6 7. *Humerus* vollkommen gerade, 37,5 cm lang, in der proximalen Metaphyse und Schaftmitte 4,7 cm, in der distalen Metaphyse 5 cm breit, bildet einen dicken, fast drehrunden Stab. Außenkonturen flachwellig, glatt. *Compacta* in der proximalen Hälfte 1-1,5 cm dick, ziemlich geschlossen, gegen die distale Metaphyse sich in Lamellen aufblätternd und in eine den ganzen Knochenquerschnitt einnehmende, strähnig-fleckige Sklerose übergehend. Innerhalb der Maschen feinwabige Spongiosazeichnung. Im Humeruskopf und in der distalen Epiphyse großfeldrige, breitbalkige Sklerose. Konturen der Gelenkkörper regelrecht, glatt. *Ulna*, vorwiegend proximal. *Radius*, vorwiegend distal, außerordentlich stark bis auf Femurschaftdicke verbreitert (Abb. 8). Distale Ulnagelenkfläche gegenüber der radialen um 6 mm verkürzt. *Ulna* 26,7 cm lang, proximal 3,9 cm dick. *Radius* 25,5 cm lang, distal 3,2 cm dick. Am 14. 3. 38, 10 Jahre später, sind die Längen unverändert, dagegen hat die *Ulna* in der Breite proximal auf 4,5 cm, der *Radius* distal auf 4,0 cm



Abb. 6.

Abb. 6, Julius B., 43 Jahre. Generalisierte Hyperostose. Aufnahme des rechten Schultergelenks und Oberarmkuochens vom 15. 3. 28 (Privatdoz. Dr. Schirch, Chir. Abt. Kantonsspital Winterthur). Hochgradige Verdickung des Humeruschaftes. Sklerotische Atrophie der Schultergelenkpfanne. Kompakte Corticalisverdickung des Schlüsselbeins.

Abb. 7. Julius B., 55 Jahre. Generalisierte Hyperostose. Frontalschnitt durch den linken Humerus. Verbreiterung des Schaftes mit Ausweitung des Markraumes. Lamelläre Aufspaltung der Corticalis gegen die distale Epiphyse. Sklerotische Atrophie der Epiphysenspongiosa.



Abb. 7.

zugenommen. Die *Compacta* beider Vorderarmknochen ist verdickt, feinlamellär aufgesplittert, ohne scharfe Grenze in die feinporige *Markraumspongiosa* übergehend. Gegen die Epiphysen differenzieren sich aus der schwammigen Schaft-



Abb. 8.

Abb. 8. Julius B., 43 Jahre. Generalisierte Hyperostose. Vorderarmaufnahme vom 14.3.28 (Privatdoz. Dr. Schürch, Chir. Abt. des Kantonsspitals Winterthur). Strähnige Hyperostose von Radius und Ulna.

Abb. 9. Julius B., 43 Jahre. Generalisierte Hyperostose. Rechte Hand. Aufnahme vom 14.3.28 (Privatdoz. Dr. Schürch, Chir. Abt. des Kantonsspitals Winterthur). Hyperostose mit Schaftverdickung aller Phalangen und Metacarpalia. Sklerose der Handwurzelknochen.

verschiedenen Bildern vom 14. 3. 28 und 15. 5. 37 unverändert. Handwurzelknochen normal geformt, mit stark verdichteter, feinporiger Spongiosastruktur. Mittelhandknochen, Grund- und Mittelphalangen alle infolge Verdickung des

Schaftes auf Epiphysenbreite walzenförmig, plump. In Schaftmitte fast vollständige Sklerose, die sich gegen die Knochenenden zunächst in schlanke, dann dicke Knochenbalkchen auflöst. Die stärkste Verbreiterung zeigen die 1.-3. Mittelhandknochen. Endphalangen fast normal. Gelenkkonturen intakt. Die Knochenmaße decken sich links und rechts und betragen:

Metacarpus	I	4,2	1,6	cm
	II	6,7	1,6	cm
	III	6,7	1,6	cm
	IV	5,7	1,3	cm
	V	5,4	1,3	cm

Grundphalange III 4,5 1,4 cm

Mittelphalange III 2,9 1,0 cm

Nagelphalange III 1,7 0,7 cm



Abb. 10. Julius B., 43 Jahre. Generalisierte Hyperostose. A.-p.-Aufnahme beider Kniegelenke vom 14. 3. 28 (Privatdoz. Dr. Schärch, Kantonsspital Winterthur). Hochgradige Schaftverdickung von Femur und Tibia. Strähnige Sklerose der epiphysären Spongiosa in vertikalen Trabekeln.

Strähnige Sklerose der epiphysären Spongiosa in vertikalen Trabekeln, die gegen die distale Metaphyse tabakbeutelartig zusammengerafft erscheinen und subchondral zu einer Abschlußplatte verschmelzen. Kopf, Schenkelhals und Trochanter major zeigen ebenfalls ein in den Druck- und Zuglinien angeordnetes, auf wenige dicke Spongiosabalken verminderter Spongiosagefüge. Die Knochenspangen strahlen vom Schenkelkopf fächerförmig in Trochantergebiet und proximale Metaphyse aus. Keine Spontanfrakturen. 9 Jahre später, in einer Aufnahme vom 6. 3. 37. Befund unverändert.

Die *unteren Gliedmaßen* zeigen grundsätzlich den gleichen Befund (Aufnahme vom 14. 3. 28). *Femur* (Abb. 10) 52 cm lang, gerade, fast auf das zweifache verdickt, in der proximalen Metaphyse und in der Diaphyse 7,5 cm, in der distalen Metaphyse 9,3 cm breit. Der Schaft ist, besonders medianwärts, stark verbreitert, der Hals in seiner ganzen Breite in den Schaft aufgenommen, so daß der Schenkelkopf als Rundhöcker der kranial-medialen Ecke des Schaftes kappenförmig aufsitzt. Konturen flachwellig, glatt. Der ganze Schaft ist streifigfleckig sklerotisch, die *Compacta* gegen die distale Metaphyse vollkommen aufgeblättert. Auch in der proximalen Hälfte läßt sich eine rundporige Auflockerung erkennen. In Schaftmitte hat die Knochenzunahme im Röntgenbild zu einer solchen Verdichtung geführt, daß man den Eindruck einer Markraumvermauerung hat; gegen die Epiphysen differenzieren sich aus dem dichten Spongiosageflecht bindfadendicke Spongiosabalken, die gegen die distale Metaphyse tabakbeutelartig zusammengerafft

erscheinen und subchondral zu einer Abschlußplatte verschmelzen. Kopf, Schenkelhals und Trochanter major zeigen ebenfalls ein in den Druck- und Zuglinien angeordnetes, auf wenige dicke Spongiosabalken verminderter Spongiosagefüge. Die Knochenspangen strahlen vom Schenkelkopf fächerförmig in Trochantergebiet und proximale Metaphyse aus. Keine Spontanfrakturen. 9 Jahre später, in einer Aufnahme vom 6. 3. 37. Befund unverändert.

Unterschenkelknochen (Aufnahme vom 14. 3. 28 und 13. 9. 36). Tibia 42 cm lang, im a.-p. Bild proximal 7 cm, distal 5 cm breit (Abb. 11). Compacta stark verbreitert, in der Achse aufgeblättert, besonders gegen das Lig. interosseum.

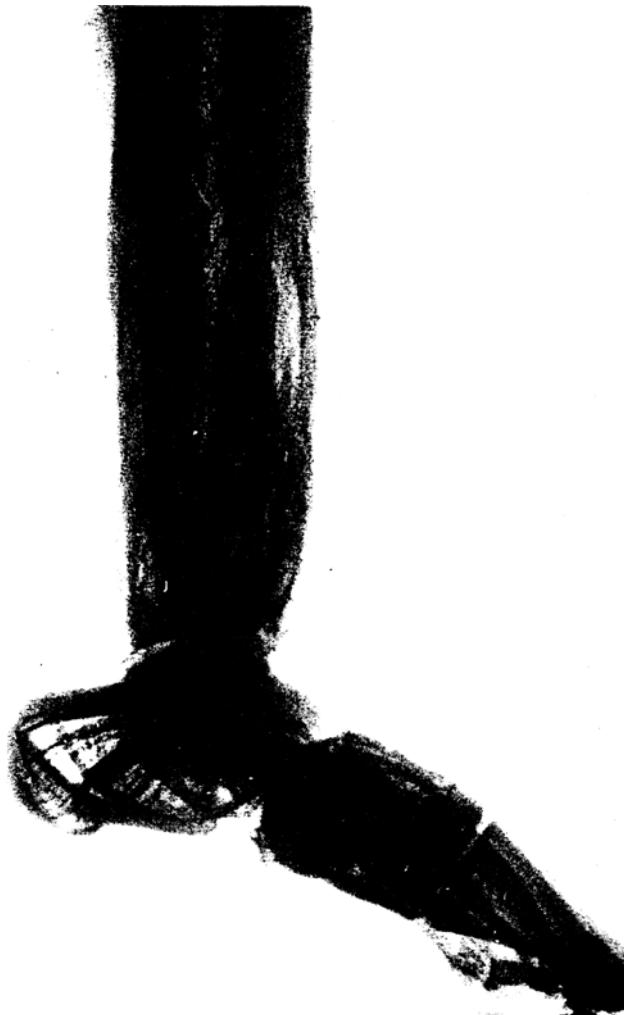


Abb. 11. Julius B., 41 Jahre. Generalisierte Hyperostose. Seitliche Aufnahme des Fußes vom 13. 9. 26 (Dr. Schönenberger, kantonale Krankenanstalt Uznach). Blockbildung der Fußwurzelknochen mit sklerotischer Spongiosatrophie. Die wenigen, plumpen Knochenbalken folgen streng den Zug- und Drucklinien.

Außenkonturen: glatt. Im Schaftmittelstück Verdichtung mit Verschluß des Markraumes, gegen die Metaphysen Auflösung in bindfadendicke Knochenzüge, die leicht gebogen und spiraling gegen die Gelenkflächen konvergieren. Fibula ebenfalls hochgradig verdickt, kürzer als die Tibia, 39,5 cm lang. Fibula und Tibia

sind durch das verknöcherte *Lig. interosseum* bis auf den proximalen Drittels mit einander verschmolzen. Breite periostale Knochenaufklagerungen.

Fuß (Aufnahme vom 14. 3. 28, (Abb. 20 b/c). Fußwurzelknochen teilweise zu einem Block verschmolzen. Gelenkspalt der *Articulatio talo-navicularis* verschmälert, die *Articulationes talo-metatarsae* durch schlanke und breite Knochenspangen überbrückt und der Gelenkspalt stellenweise verschlossen. Alle Mittelfußknochen stark verbreitert, die medialen stärker als die lateralen. Stärkste *Compactaverdickung* im *Metatarsus I* mit längslamellärer Aufsplitterung. Phalangen, wie an den Händen, besonders in Schaftmitte verbreitert. Grund- und Mittelphalangen verdickt, ihre *Compacta lamellär* aufgelockert. Endphalangen unverändert. Interphalangealgelenke durch feine Knochenspangen überbrückt. *Metatarso-Phalangealgelenke* frei. Alle kurzen Röhrenknochen zeigen eine feinsträhnige Knochenstruktur, aus der sich gegen die distalen Gelenkenden wenige plumpe Balken ausdifferenzieren. Im Kontrollbild des Sektionspräparates 12 Jahre später ist die Blockbildung der Fußknochen wesentlich fortgeschritten, verbunden mit einer hochgradigen sklerotischen *Spongiosatrophie*. *Calcaneus*, Fußwurzel- und Mittelfußknochen sind zu einer einheitlichen Masse verschmolzen, die bindfadendicken, doppelkonturierten *Spongiosazüge* auf wenige Leisten vermindert, welche von *Calcaneus* und *Talus* ihren Ausgang nehmen, den Zug- und Drucklinien folgen, fächerförmig gegen den Mittelfuß ausstrahlen unter spitzwinkliger Überkreuzung in den proximalen Enden der *Metatarsalia* (Abb. 20c). Die Maße der *Metatarsalia* sind folgende:

	14. 3. 28	14. 10. 40
Metatarsus I	5,6, 2,1 cm	2,1 cm
II	6,0/1,3 cm	1,0 cm
III	6,5, 1,3 cm	1,3 cm
IV	1,2 cm	1,2 cm
V	1,1 cm	1,1 cm

2. *Makroskopischer Skeletbefund*. Größe, Form und Strukturverhältnisse sind in den Röntgenbefunden ausführlich dargelegt, so daß bei der makroskopischen Beschreibung der Skeletveränderungen nur Besonderheiten und Veränderungen, welche in den Röntgenbildern nicht zur Darstellung gekommen sind, berücksichtigt werden sollen. Einen guten Einblick in die Knochenarchitektur geben die macerierten Präparate, eine Vorstellung von der Volumenzunahme die Breitenmaße der Röhrenknochen und die Gesamtansicht des Skelets (Abb. 12). In der Tabelle 1 sind die wichtigsten Maße des Falles Hagner 1 (*Arnold*), der eigenen Beobachtung und eines gleich langen, normalen Individuums zusammengestellt.

Schädel. Form, Größe, Gestaltung der Basisfläche und der *Sella turcica* normal. Schäeldach symmetrisch, ovalär. Nähte deutlich. Außenfläche glatt, Innenfläche im Gebiet der Stirnbeinschuppen flachwulstig verdickt. Gefäßfurchen mitteltief. Knochen sehr schwer. *Tabula int.* und *ext.* gleichmäßig auf 3 mm verbreitert, *Diploe* überall noch als schmales, grauviolette Band erkennbar. Nirgends vollständige Vermauerung der Zwischenschicht. Stirnbeinschuppe 13 mm, Scheitelbeine 8 mm, Hinterhauptschuppe 7 mm breit. Kiefer s. Röntgenbefund. Vollständige Zahnlösigkeit.

Brustkorb symmetrisch, starr, im Horizontalschnitt fast viereckig. Epigastrischer Winkel größer als ein rechter. Brustbein 18,5 cm lang. Die *Brustwirbelsäule* bildet einen breiten, flachen, runden Buckel mit Scheitel im Gebiet der mittleren Brustwirbel. Keine Seitenabweichungen. Wirbel von normaler Größe und Form.

Zwischenwirbelscheiben verschmälert, vorn und seitlich vorquellend. Corticalis der Wirbelkörper gelockert und auf einige schnurdicke, in der Achse verlaufende Knochenbalken vermindert. Vorder- und Seitenflächen der Hals- und oberen Brustwirbelkörper sind von einer teils mehr bandartigen, teils mehr strähnigen Knochenmasse übergossen, welche die vorquellenden Zwischenwirbelscheiben in Form segmentär angeordneter Wülste überbrückt und den cranialen Wirbelsäulenabschnitt in einen starren, leicht nach hinten gebogenen Stab verwandelt. Randleisten der Lendenwirbel durch Knochenwülste und seitliche Klammern verstärkt. An den Wirbelquerfortsätzen, besonders entlang ihrem unteren Rande, zahlreiche kegelförmige und dornenartige Osteophyten. Lig. flavum, Lig. interspinale und streckenweise auch Lig. supraspinale verknöchert (Abb. 13). Foramina intervertebralia und Wirbelkanal durch flächenhafte, bimssteinartige Osteophyten ungleichmäßig, stellenweise bis auf die Hälfte der normalen Querschnittslichtung vermauert. Die stärksten osteophytären Auflagerungen finden sich im Kreuz- und Lendenwirbelabschnitt. Auf Schnitt Wirbelkörperspongiosa ersetzt durch wenige drehrunde, oft kegelförmige, 2-3 mm dicke, in der Achse verlaufende, bald etwas dichter, bald weiter auseinanderstehende, die beiden Schlußplatten miteinander verbindende Pfeiler (Abb. 3). Querverbindungen aufgelöst. In den Markräumen rotes Mark. Zwischenwirbelscheiben zusammengepreßt, stark verschmälert, gelb verfärbt, bröckelig, von Spalten zerschlossen. 5. Lendenwirbel durch Knochenleisten fest mit dem Kreuzbein verbunden.

Becken - Gesamtform erhalten. Alle Beckenknochen stark verdickt, plump (Abb. 5). Beckenschaufeln in normaler Stellung. Pfannenboden nicht eingedrückt. Beckeneingang kartenherzförmig. Beckenschaufellinienfläche glatt, Außenfläche von dicken, moosartigen, porösen Osteophyten überwuchert. Entlang den Beckenkämmen mehrere Reihen gezähneter Osteophyten. Hütpfanne durch zackige Randwülste, die den nach außen aufgeworfenen Ausläufern der



Abb. 12. Julius B., 55 Jahre. Generalisierte Hyperostose mit besonders ausgeprägter Verdickung der langen Röhrenknochen.

periostalen Osteophyten entsprechen, vertieft. Fossa acetabuli durch Knorpelschwund ausgeweitet. Schambeine stark verdickt, rauh. Foramen obturatum durch mächtige, dornenartige und hakenförmig gekrümmte Exostosen weitgehend eingeengt. Beckenschaufel im Gebiet der Pfanne bis 5 cm dick, im Gebiet der Schaufel

Tabelle 1.

Skelettlänge von	Fall Arnold	Fall Uehlinger	Normal
Körperlänge	167,5	169	180
Rumpflänge (Jugulum sterni—Symphysis) . . .	später 160	44,5 (Kyprose)	59
Armspannweite		198	186
Armlänge		80	76,5
Beinlänge: Trochanter—Fußsohle		90	89,0
Schädelumfang		53,5	54
Schädel: Glabella-Occipitale	18,0	18,0	18,0
bitemporaler Durchmesser	15,2	15,3	16,0
Humerus: Länge	33,0	36,7	34,0
Diaphysendicke	3,1	5,0	2,8
Diaphysenumfang	9,3	16,5	8,6
Radius: Länge	23,8	26,0	25,3
distale Metaphysenbreite	5,0	3,8	1,8/1,4
distaler Metaphysenumfang		12,5	6,0
Ulna: Länge	26,4	26,7	27,5
proximale Metaphysenbreite	4,3	4,3	1,9/1,4
proximaler Metaphysenumfang		14,0	6,0
Handlänge		19,5	20,0
Metacarpalia und Phalangen		s. Röntgen- befund	
Femur: Länge	43,0	51,5	50,0
Diaphysendicke	3,6	6,7/8,0	3,2
Diaphysenumfang	11,5	22,0	10,5
Tibia: Länge	35,8	41,7	38,5
Diaphysendicke	3,6/4,1	6,5	3,4/2,8
Fibula: Länge	38,0	38,0	38,0
Diaphysendicke	2,5/3,0	1,3/2,3	1,5
Sohlenlänge des Fußes	22		
Becken: Größte Entfernung zwischen den Cristae iliacae		27,5	30,0
Größte Entfernung zwischen den Spinae iliacae ant. sup.		24,0	24,5
Größte Entfernung zwischen den Tubera ischii		13,0	
Beckeneingang: Querdurchmesser	12,3	8,8	14,0
gerader Durchmesser	11,6	11,4	11,5
1. schräger Durchmesser		11,0	12,5
2. schräger Durchmesser		9,0	13,0
Conjugata vera	9,1	9,5	12,0

2,5 cm dick. Beckenspongiosa auf Schnitt weitmaschig, grobbalkig. In den Markräumen feuchtes, rotes Mark. Maße siehe Tabelle 1.

Rippen außerordentlich plump, glatt, 1,8 cm breit. Zwischenrippenräume auf schmale Spalträume von $1\frac{1}{2}$ —1 cm eingeengt. Kapseln der Costovertebralegelenke teils gleichmäßig, teils in fächerförmig auseinanderweichenden, schnurdicken Strängen verknöchert, so daß die Rippen in Inspirationsstellung fest mit Wirbelsäulen und -bogen verbunden sind (Abb. 13).

Brustbein 18,5 cm lang, Manubrium 5 cm, Corpus 13 cm lang. Mittlere Dicke $1\frac{1}{2}$ cm. Manubrium dreieckig, wobei die Basis von der Incisura jugularis gebildet wird. Auf der Innenseite Corticalis fleckig aufgelöst und die breitsträhnige Spongiosa freigelegt. Schulterblätter verdickt, besonders Spina scapulae. Pfannenboden trotzdem in der Form wohlerhalten. Entlang dem Margo lateralis zackige, auf der Spina scapulae und in der Fossa supraspinata flächenhafte, moosartige Osteophyten. Muskelrinnen auf der Blattinnenseite vertieft. Beide Schlüsselbeine



Abb. 13. Julius B., 55 Jahre. Generalisierte Hyperostose. Blockbildung der Wirbelsäule durch Verknöcherung des Lig. supraspinale, des Lig. intraspinale und der Lig. flava. Verknöcherung der Costo-Vertebralgelenke.

sehr stark verdickt, bilden auf Querschnitten runde, glatte Stäbe von 2,6:1,9 cm. Corticalis bis 9 mm breit. Infolge dieser gewaltigen Verdickung ist die Incisura clavicularis des Manubriums sterni zu klein, was zwischen dem Brustbein und den sternalen Enden der Schlüsselbeine eine 1 cm hohe Stufenbildung zur Folge hat.

Oberarmknochen 36,5 cm lang, plump, schwer, in Schaftmitte leicht nach vorn gebogen (Abb. 7). Der Schaft bildet auf Querschnitt einen fünfeckigen Stab, dem proximal der Gelenkkopf seitlich aufsitzt und der sich gegen die distale Epiphyse schaufelartig verbreitert unter gleichzeitiger Verminderung des dorsoventralen Durchmessers. Proximale Metaphyse 4,3 cm, Diaphyse 4,7 cm, distale Metaphyse 6,2 cm breit. Corticalis baumrindenartig rauh. Gegen die distale Metaphyse modellieren sich, entsprechend den Sehnenansätzen, breite, spiralförmig verlaufende

Knochenwülste heraus, die sich an der Humerushinterfläche spitzwinklig überkreuzen. Zwischen den Leisten tiefe Muskelrinnen. *Tuberculum majus* und *minus* überhöht, knorrig, rauh. Im Knorpelüberzug des Humeruskopfes einige flache Usuren. Distaler Epiphysenknorpel glatt. Gelenkflächen von den Osteophyten wallartig umschlossen. Auf Schnitt nimmt die *Compacta* distalwärts gleichmäßig an Dicke zu, ist proximal 5 mm, distal 10 mm dick, gegen den Markraum hin lamellär aufgesplittet und geht teils unmittelbar, teils unter zunehmendem Schwund der *Tela ossea*, in durchbrochene Lamellen und Trabekel über, welche in Form eines zierlichen Gerüstwerkes vor allem die distale Metaphyse ausfüllen. Gegen die Epiphysen vereinigen sich spongiosierte *Compacta* und feintrabekuläre *Mark-spongiosa* zu bis 3 cm dicken Knochenleisten und -platten, die sich subchondral zu einer Abschlußlamelle vereinigen und den epiphysären Raum in ein System bis 1 cm großer Kammern aufteilen. Schaftmarkraum ausgeweitet, mit Fettmark gefüllt.

Speiche und *Elle* bilden zwei eng aneinandergefügte, entgegengesetzt gerichtete, runde Keile, wobei die *Ulna* distal, der *Radius* proximal spitz ausläuft. Die proximale Radiushälfte liegt in einer flachen, von zackigen Randwülsten begrenzten Rinne der *Ulna*. *Ulna* 26,7 cm lang, erreicht proximal eine maximale Breite von 3,7 cm. *Radius* 26,0 cm lang, erreicht distal eine Höchstbreite von 3,8 cm. Oberfläche teils geglättet, teils rauh, porös. Auf der *Facies dorsalis*, entsprechend den Extensoransätzen, breite Knochenleiste. Auf der *Radiushinterfläche* mehrere spiraling verlaufende, flache Knochenwülste, dazwischen Halbkanäle für den *Musculus extensor pollicis brevis* und *abductor pollicis longus*. Starke Ausweitung der proximalen ulnaren Gelenkflächen mit geringer Randwulstbildung. *Meniscus radii* verknöchert, mit dem Köpfchen verschmolzen. In Schaftmitte *Compacta* der *Ulna* außerordentlich stark verdickt, wobei alter und neugebildeter Knochen nicht mehr voneinander zu trennen sind. Im Querschnitt wechseln kompakte mit rundporig durchbrochenen Abschnitten und bilden mit der kräftigen, den Markraum fast vollständig ausfüllenden, dichten *Spongiosa* ein einheitliches Strukturgefüge. In den Markräumen Fettmark, in den Poren der *Corticalis* grauröthliches Mark.

Oberschenkelknochen 51,5 cm lang proximale Metaphyse 7,3 cm, Diaphyse 6,7 cm, distale Metaphyse 7,5 cm, Hals 4,9 cm dick. Schaft und Schenkelhals sind in einen oberarmdicken, distal keulenförmig anschwellenden, geraden Stab von der Stärke eines Rinderfemurs verwandelt. Oberfläche durch zahlreiche, teils poröse, teils kammin- und leistenartige Osteophyten eichenrindenartig rauh. Vom Schenkelhals entspringt eine stark verästelte, korallenstockähnliche, hakenförmige, trochanterwärts abgebogene Exostose. Gelenkflächen glatt. Geringe perichondrale Randwulstbildung. Auf Schütt *Schaftcompacta* 1—1 $\frac{1}{2}$ cm dick, in der Achse aufgeblättert. Gesamter Markraum mit feintrabekulärer *Spongiosa* und Fettmark ausgefüllt. Schenkelkopf, großer Trochanter und distale Epiphysenspongiosa durch wenige, bis 3 mm dicke, in den Zug- und Drucklinien liegende Knochenbalkchen und -platten grob gekammert.

Kniescheibe plump, auf das Doppelte verdickt. Gelenkflächen glatt, von zackigen, überbordenden Osteophyten umschlossen. *Tibia* und *Fibula* sehr stark verdickt, trotz Volumenzunahme auffallend leicht und in den distalen $\frac{2}{3}$ durch die verknöcherte *Membrana interossea* breit miteinander verwachsen (Abb. 14). Vordere *Tibiakante* abgerundet. *Compacta* außenfläche baumrindenartig rauh, porös. Auf Schnitt sind die gut 1 cm dicke *Tibiacorticalis* und die etwas schmälere *Fibulacompacta* teils rundporig, teils längslamellär aufgelockert, die äußere Grundlamelle aber meistens noch als geschlossenes Blatt von etwa 1 mm Dicke deutlich zu erkennen. Die stärkste *Compacta*-Auflockerung zeigen beide Unterschenkelknochen im Gebiet der *Crista interossea*. Die spongiosierten *Compacta*-Abschnitte bilden mit der gut 5 mm dicken, verknöcherten *Membrana interossea* ein strukturell ein-

heitliches Gefüge mit durchgehenden Spongiosazügen. Markräume mit feintrabekulärer Spongiosa gefüllt, aus der sich gegen die Epiphysen wieder eine breitbalkige Spongiosa ausdifferenziert. Im Schaftmarkraum Fettmark, in der gelockerten Corticalis grauröthliches Mark.

Calcanus, Talus, Fußwurzel- und Mittelfußknochen sind zu einem einheitlichen Block mit eingedrücktem Fußgewölbe verschmolzen. Articulatio talonavicularis durch eine Knochenspange unvollkommen verschlossen, restlicher Gelenkspalt verschmälert. Alle Interphalangealgelenke knöchern versteift. Nur die Metatarsophalangealgelenke sind noch beweglich. Grund- und Mittelphalangen plump, Endphalangen normal. Auf Schnitt Corticalis aller Fußknochen stark spongiosiert, Spongiosa auf ein



Abb. 14. Julius B., 55 Jahre. Generalisierte Hyperostose. Frontalschnitt der Unterschenkelknochen. Verknöcherung der Membrana interossea. Füllung des Markraumes mit feintrabekulärer Spongiosa.



Abb. 15. Julius B., 55 Jahre. Generalisierte Hyperostose. Blockbildung der Fußwurzel- und Mittelfußknochen. Synostose der Phalangen. Verdickung der Mittelfußknochen.

weitmaschiges, trabekelarmes Gerüst reduziert. Alle Fußknochen auffallend leicht. In den Markräumen ausschließlich Fettmark (Abb. 15).

3. *Mikroskopischer Befund.* Zur Verfügung stehen Schnitte aus Schädeldach, Schlüsselbeinen, den langen Röhrenknochen, den Metacarpalia, die den Endzustand eines Krankheitsfalles von außergewöhnlicher Schwere wiedergeben. Dazu kommen noch von Prof. Looser † *Schnitte der Probeexcision* aus der linken Tibia im Jahre 1927, 13 Jahre vor dem Tode, mit Übergangsstrukturen, die für die Rekonstruktion des Entwicklungsganges der Hyperostose von wesentlicher Bedeutung sind.



Abb. 16. Julius B., 55 Jahre. Generalisierte Hyperostose. Schlüsselbeinschnitt. Auflagerung plattenförmiger Osteonen auf die alte Corticalis. Vergr. 180:1.

Mikroskopische Untersuchungen der Felsenbeine aus äußeren Gründen noch nicht abgeschlossen.

Schädeldach. Trennung von Tabula int. und ext. verwaschen, indem einerseits die Haversschen Kanäle ausgeweitet und andererseits die Spongiosabalken der Diploe stark verbreitert sind. Tabula int. und ext. sind durch schichtförmige Auflagerungen oberflächenparalleler, durch blaue Kittlinien deutlich voneinander getrennter Knochenlamellen verbreitert. Die inneren Lamellen sind etwas breiter und ungleichmäßiger als die äußeren. In der Regel können 8—10 Tafeln gezählt werden. Volkmannsche Kanäle wechselnd weit. Diploe ausgesprochen grobalkig. Die Markräume nehmen knapp $\frac{1}{4}$ der Schnittfläche ein. Die Knochenbalkchen enthalten als Grundelement konzentrisch geschichtete Osteonen, die durch tafelförmige Schaltosteonen zu Geflechten verbunden sind. Durch zusätzliche, dem Grundgefüge sich glatt anschmiegende Lamellen werden die Markfelder noch weiter eingeengt. Es entsteht so ein Knochen, der aus vielen Einzelstücken zusammengesetzt ist, wobei diese teils durch runde, teils durch langgezogene, geschweifte Kittlinien miteinander verbunden sind, aber nirgends kleinfeldrigen Mosaikstrukturen der Ostitis deformans *Page* entsprechen. Die Markräume enthalten ein ziemlich capillarreiches Fettmark, in der Tabula int. gelegentlich auch spindelzellreiches Fasermark mit vereinzelten Osteoklasten.

Clavicula. Die stark verdickte, bis 9 mm breite Corticalis besteht aus den beiden Generallamellen und einer Zwischenschicht. Die äußere Generallamelle setzt sich aus bis 12, die innere aus bis 8 der Oberfläche parallel gelagerten Tafeln zusammen, die durch blane Kittlinien zu breiten Schalen verbunden werden. Äußere Generallamelle durch perforierende Gefäßkanäle in regelmäßige Segmente unterteilt (Abb. 16). Die Zwischenschicht besteht aus engporigen, konzentrisch geschichteten Osteonen und kurzen Schaltstücken. *Haverssche* Kanäle meist rundlich, seltener vielbuchtig, vereinzelt mit schmalen, osteoiden Säumen ausgekleidet.

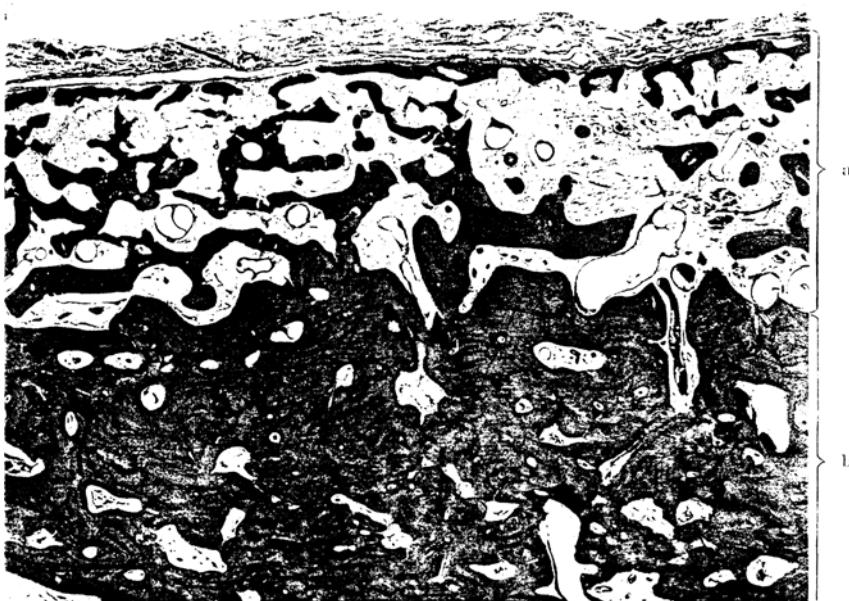


Abb. 17. Julius B., 43 Jahre. Generalisierte Hyperostose. Probschnitt aus der Tibia 13 Jahre vor dem Tode. Beginnende Osteophytenbildung durch periostale Ausdifferenzierung radiärer und tangentialer Knochenlamellen. Ausweitung der Volkmannschen Kanäle. Weite Capillarschlingen im Mark des Osteophyten. a Neugebildeter periostaler Knochen; b Alte Corticalis. Vergr. 18:1.

In den Markräumen lockeres, capillarreiches Fasermark und wenige junge Blutzellen. Im zentralen Markraum Fettmark.

Tibiaschaft. Rinde aus alter *Compacta* und periostalen Osteophyten bis $1\frac{1}{2}$ cm breit, durchwegs weitgehend spongiosiert, wobei Abschnitte mit außerordentlich weitmaschigem, schlanktrabekulärem Spongiosanetz im Wechsel stehen mit etwas dichteren Abschnitten mit mehr Knochensubstanz. Die dichtesten Abschnitte liegen in der Regel in der Zwischenschicht und entsprechen den äußeren Abschnitten der alten Corticalis. Das Spongiosageflecht bildet ein durchaus einheitliches Gefüge, das fließend in das spongiosierte *Lig. interosseum* übergeht. Grenze zwischen ursprünglichem Knochen und Membran nicht mehr erkennbar. Spongiosalücken rundlich. Die schlanken Trabekel bestehen ausschließlich aus gefäßfreien Lamellen, die plumperen aus *Haversschen* Osteonen und Schaltlamellen, verbunden durch langgezogene, oft etwas geschweifte Kittlinien. Seltener werden die Markräume durch sichelförmige Schaltlamellen noch ausgeglättet. In den corticalen Markräumen mittelcapillarreiches Fasermark, im zentralen Markraum Fett- und blut-

bildendes Mark. *Tibiaschnitte aus dem Jahre 1927* (Abb. 17): An der verdickten *Corticalis* kann man eine äußere, eher schmale und lockere Schicht, die dem periostalen *Osteophyt* entspricht, und eine innere breite, fast noch geschlossene Schicht unterscheiden. Letztere stellt die ursprüngliche *Compacta* dar. Äußere Grundlamelle von zahlreichen gefäßführenden, ausgeweiteten *Volkmannschen Kanälen* und grubigen Defekten unterbrochen. Etwa in einem Abstand von 2—3 mm ist im *Osteophyt* eine neue, ebenfalls vielfach unterbrochene, schlanke Grenzlamelle ausdifferenziert, die zum Teil durch schräge und radiäre Knochenbälkchen mit der äußeren Grundlamelle verbunden ist. Die Dichte dieses verbindenden Knochengeflechts ist sehr wechselnd, streckenweise fehlen verbindende Trabekel vollständig.

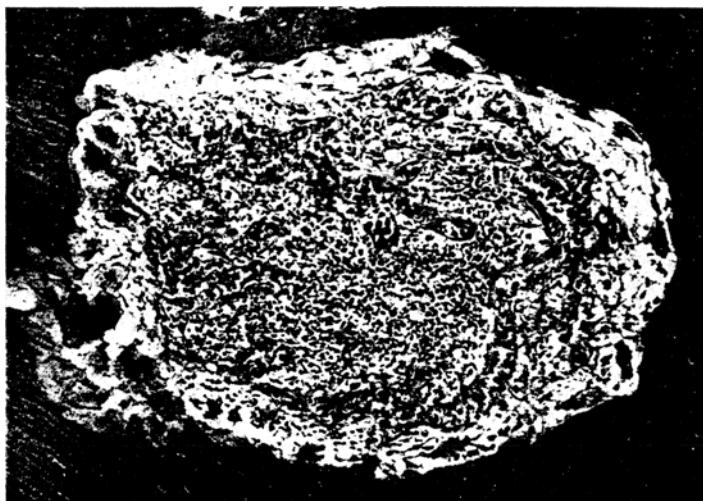


Abb. 18. Julius B., 43 Jahre. Generalisierte Hyperostose. Probeschnitt aus der Tibia, 13 Jahre vor dem Tode. Ausweitung eines *Volkmannschen Kanals* durch Osteoklastenketten. Vergr. 180:1.

oder erreichen die Grenzlamelle nicht. Die *alte Compacta* ist aus *Haversschen Osteonen*, *Schaltstücken*, äußerer und innerer Generallamelle zusammengesetzt. Alle *Haversschen Kanäle*, besonders die der subendostalen und subperiostalen Schichten, sind ausgeweitet, mit einem ödematisch erscheinenden Fettgewebe und zahlreichen Capillaren oder mit einem lockeren Fasermark ausgefüllt und mit schmalen osteoiden Säumen ausgekleidet. Die perforierenden Kanäle sind ebenfalls vielbürtig ausgeweitet, die Buchten selbst mit mehrkernigen Osteoklasten oder mit Capillarschlingen, die sich den halbrunden Buchten in der Knochenkontur unmittelbar anlegen, ausgefüllt (Abb. 18). Der *Osteophyt* besteht vorwiegend aus Faserknochen, der auch auf kurze Strecken mit kubischen Osteoblasten überzogen ist. Der äußeren Grenzlamelle ist knochenwärts ein schmaler osteoider Saum angelagert. Die periostalen Markräume, d. h. die Räume zwischen den radiär zur Grenzlamelle verlaufenden Verbindungsstücken, enthalten sehr feinfaseriges, achsengerecht verlaufendes, infiltratfreies, reticuläres Bindegewebe und zahlreiche, oft seenartig ausgeweitete Capillarschlingen. Trotz dem lebhaften Knochenumbau und -anbau sind sowohl Osteoklastengruppen in den ausgeweiteten *Haversschen* und *Volkmannschen Kanälen* wie Osteoblastenketten im neugebildeten periostalen *Osteophyt* selten.

Femur. Befund ähnlich Tibia. *Corticalis* fast vollständig in eine ziemlich weitmaschige Spongiosa aufgelöst. In den äußersten, noch etwas geschlosseneren Schichten radiäre Knochenbälkchen durch breitere, tangentiale Grenzlamellen gruppenweise verbunden. Diese brückenartigen Osteophyten werden segmentär von breiten, perforierenden *Volkmannschen* Kanälen unterbrochen. Die ausgeweiteten *Haversschen* Kanäle sind zum Teil mit einer stark luziden, carminroten Lamelle ausgekleidet.

Humerrusschaft. Unterscheidung von altem porotischem und neugebildetem periostalen Knochen nicht mehr durchführbar. Innere und äußere *Corticalis* sehr locker. Die Mittelschicht, die dem äußeren Teil der alten *Corticalis* entspricht, etwas dichter. Die äußere Schicht besteht aus vielgestaltigen, knorrigen, mit kurzen Seitensprossen versehenen, radiär angeordneten Balken, die subperiostal gelegentlich durch Querlamellen zu Arkaden verbunden sind. Diese Tangentialbalken werden durch zahlreiche weite, perforierende Kanäle, in deren Grund dickwandige Gefäße mit Mediavarkalkung liegen, immer wieder unterbrochen. Sie bestehen aus konzentrisch geschichteten Osteonen und kurzen und längeren Schaltstücken, Kittlinien überall sehr deutlich. In der dichteren Mittelschicht sind die ausgeweiteten *Haversschen* Kanäle auf Querschnitt teils rund, teils langgezogen, teils S-förmig geschlungen, größtenteils vielbuchtig. Die Markräume enthalten Fettmark und ein sehr spindelzellarmes Fasermark, in das ganz locker junge Blutzellen eingestreut sind. Periost nicht verdickt, nicht entzündlich infiltriert.

Humeruskopf. Die subchondrale epiphysäre Spongiosa besteht aus dicht gefügten, stark eosinophilen Osteonen und Schaltlamellen. Markräume vielbuchtig, capillarreich, spindelzellig, nicht entzündlich infiltriert. Einzelne Marksprossen dringen in den Gelenkknorpel vor. Gegenüber der metaphysären Spongiosa ist die epiphysäre vorwiegend aus kleinen Teilstückchen zusammengesetzt mit unregelmäßig gezeichneten Kittlinien, so daß man stellenweise den Eindruck von echten kleinfeldrigen Mosaikstrukturen hat. Ohne scharfe Grenze geht dieser fast kompakte Knochen in breite Trabekel über, die sich aus größeren, mehr tafelförmigen Schaltstücken und größeren Osteonen mit langgezogenen Kittlinien zusammensetzen. An mehreren Stellen inselartige Einschlüsse oder breite, bandartige Auflagerungen von eosinopilem Faserknochen.

Ulna (Abb. 22). *Corticalis* ungefähr bis 13 mm dick, wechselnd stark spongiert. Weitmaschige Abschnitte mit schmal-trabekulärem Spongiosagefüge wechseln mit dichteren Abschnitten, in denen die Knochensubstanz vorherrscht. Die äußere Grundlamelle ist durch schmale und breite *Volkmannsche* Kanäle immer wieder unterbrochen. Im Grunde der *Volkmannschen* Kanäle dickwandige Gefäße mit verkalkter Membrana elastica. Markräume vielfach mit osteoiden Säumen ausgekleidet. Nirgends Osteoblasten, nirgends Osteoklasten. Vorwiegend Fettmark.

Epidose. Bei einem in bezug auf Skeleterkrankungen aus unbelasteter Familie stammenden Manne entwickelt sich um das 40. Lebensjahr ohne jeden äußeren Anlaß, ohne Schmerzen, eine generalisierte Skeleterkrankung, die in wenigen Jahren zu starker Verdickung der Vorderarme und Unterschenkel und zunehmender Schwerhörigkeit führt. Die enorme Verdickung der Röhrenknochen hat Einschränkung der Beweglichkeit, Unsicherheit im Gehen, rasche Ermüdbarkeit zur Folge. Die zweite Phase der Krankheit zwischen 40 und 50 Jahren ist durch eine fortschreitende Bänderverknöcherung und knöcherne Versteifung der kleinen Intervertebral-, der Costovertebralgelenke und zahlreicher Fußgelenke charakterisiert, durch Zunahme der Stammosteophytose,

insbesondere der Knochenaufflagerungen im Wirbelkanal. Die Wirbelsäule versteift in flacher Totalkyphose, die Wirbelosteophyten beherrschen durch Kompression der spinalen Nervenwurzeln und des Rückenmarks mit Anfällen von Wurzelschmerzen, spastischer Paraplegie der Beine und schwersten trophischen Störungen der Gesäß- und Unterschenkelhaut das terminale, über 4 Jahre vollständiger Hilflosigkeit sich erstreckende Krankheitsgeschehen. Das äußere Erscheinungsbild der vorgeschrittenen Krankheit ist sehr typisch: leicht vorgebeugte Haltung, runder, starrer Rücken, hochgradige Schwellung der Vorderarme mit starker Venenzeichnung, säulenartige Verdickung der Unterschenkel, Aufreibung der Knöchel, succulente Schwellung der Unterschenkelhaut mit panzerartiger Hyperkeratose, Trommelschlegelfinger und -zehen, rissige, geriffelte Uhrglasnägel. Der Intellekt ist bis zum Ende wohl erhalten. Irgendwelche Erscheinungen einer hypophysären Störung können nie beobachtet werden. Innere und endokrine Organe bis auf eine terminale Cystopyelonephritis intakt. In vorgeschrittenen Krankheitsstadien sind Calcium- und Phosphorspiegel im Serum normal. *Klinisch und pathologisch-anatomisch liegt ein scharf umschriebenes, selbständiges Krankheitsbild vor*, gekennzeichnet durch:

1. *Langgliedrigkeit*,
2. *Hyperostose*, besonders der kurzen und langen Röhrenknochen und des Beckens,
3. *Verknöcherung der interossalen Membranen, der Wirbelsäulenbänder, der kleinen Gelenke*,
4. *Pachydermie*, besonders der Vorderarme und Unterschenkel, gelegentlich auch der Schädel- und Stirnhaut,
5. *Trommelschlegelfinger und -zehen*,
6. *Uhrglasnägel*.

Die gleiche Skeleterkrankung ist klinisch erstmals von *Friedreich* und später von *Erb* bei den *Gebrüdern Hagner* beobachtet worden und hat zu einer lebhaften Auseinandersetzung mit *Marie* über die Zugehörigkeit der generalisierten Hyperostose zur *Ostéoarthropathie hypertrophante pneumique* (O.h.p.) oder *Akromegalie* Veranlassung gegeben.

Die beiden Brüder Hagner erkrankten mit 17 und 18 Jahren an rasch zunehmender Schwellung der Sprung-, Knie- und Handgelenke, später der Unterschenkel und Füße. Nach 3jähriger Entwicklungsdauer trat ein Stillstand der Wachstumsvorgänge ein, der beim älteren Hagner zwischen 40—50 durch eine zweite Phase des Fortschreitens und Bildung eines runden, steifen Buckels abgelöst wurde. Hagner I starb mit 48 Jahren unter den Erscheinungen der chronischen Bronchitis, chronisch indurativen und frischen Herdpneumonie. Sein Sektionsbefund hat 1897 durch *Arnold* eine ausgezeichnete und erschöpfende Darstellung erfahren mit prachtvollen Zeichnungen der Skeletveränderungen, die in ihrer Großartigkeit nur noch von der vorliegenden Beobachtung übertroffen werden (Abb. 19). Die Sektion ergab eine gewaltige Dickenzunahme aller Röhrenknochen, der Rippen und Schlüsselbeine, moosartige osteophytäre Auflagerungen der Beckenknochen, Umbau und Verstärkung der Spongiosa, knöcherne Synostose der Tarsometatarsal-,

der Carpal- und Carpometacarpalgelenke und der Interphalangealgelenke der Finger, der Symphysis ossium pubis, der Articulatio sacro-iliaca, ausgedehnte Verknöcherung der vorderen und seitlichen Längsbänder der Wirbelsäule und der Membrana interossea zwischen Tibia und Fibula, Verdickung der Weichteile um die Processus alveolares der Kiefer, der Weichteile der Unterschenkel und Füße, verdickte Ohr- und Tarsalknorpel, plumpe Augenlider, Trommelschlegelfinger und -zehen mit breiten, geriffelten Uhrglasnägeln.

Weitere pathologisch-anatomische Untersuchungen über das seltene Krankheitsbild liegen nicht vor, dagegen besteht ein ziemlich ausgedehntes klinisches Beobachtungsgut von *familiären* und *sporadischen*

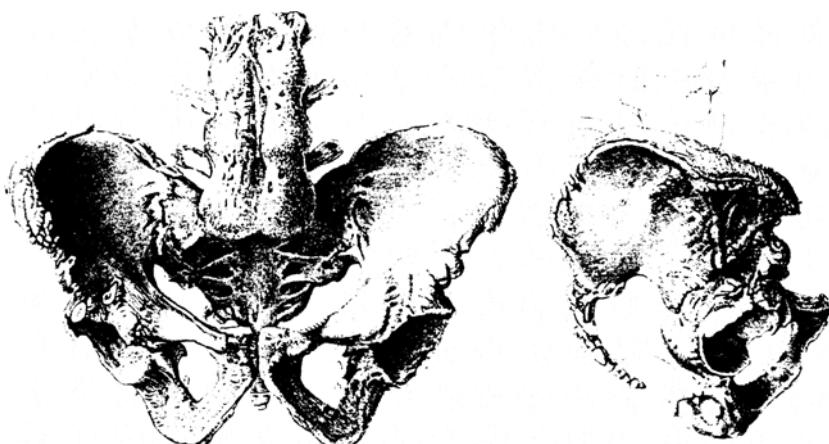


Abb. 19. Fall Hagner 1. Generalisierte Hyperostose. Beckenosteophyose. Verknöcherung der Wirbelsäulenlängsbänder. [Aus der Arbeit von Arnold: Beitr. path. Anat. 10, 1 (1891).]

Hyperostosen. Eine vorzügliche Darstellung der röntgenologischen Skeletveränderungen verdanken wir *Freund*.

Die bis heute vorliegende Kasuistik erlaubt eine gute pathologisch-anatomische und klinische Darstellung des Krankheitsbildes, wie seine differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber anderen polyostischen Skeleterkrankungen. Die *Skeletprozesse* sind charakterisiert durch:

1. *symmetrische Erkrankung des gesamten Skelets* (Generalisation);
2. *Verdickung aller Röhrenknochen*, besonders der langen Röhrenknochen, Verdickung der kurzen und flachen Knochen (Becken, Rippen, Schulterblatt, Schlüsselbein). Alle Rumpf- und Gliedknochen erfahren eine Volumenzunahme ohne Längenzunahme;
3. ausschließlich endostale Hyperostose des Schädeldaches und der Schädelbasis mit Erhaltung einer normalen Sella turcica und normaler Nebenhöhlen;
4. vollständigen *Umbau der Spongiosa*, Ausbildung von breiten Spongiosazügen in den Zug- und Drucklinien (sklerosierende Atrophie);

5. Verschmelzung der periostalen Auflagerungen mit der aufgelockerten alten Corticalis zu einem einheitlichen Baugefüge, wobei die Oberflächen durch Sehnenansätze und Muskelhalbkanäle geformt werden:

6. reichlich großfelderigen, lamellären Osteonenknochen, Fett- und wenig Lymphoidmark, Fehlen kleinfelderiger Mosaikstrukturen und von fibrösem Mark;

7. ausgedehnte *Bänderverknöcherung* an Wirbelsäule, Vorderarmen und Unterschenkeln;

8. ausgedehnte *knöcherne Synostose* der Fuß- und Handwurzelgelenke, der Tarsometatarsal-, Carpometacarpal-, Interphalangealgelenke, der Schambeinsymphyse, der Articulatio sacro-iliaca, der Costovertebralgelenke, nicht aber der Metatarsophalangealgelenke bzw. der Metacarpophalangealgelenke;

9. Fehlen von Spontanfrakturen und Deformitäten.

Die *periostale Knochenanlagerung* übertrifft an Maß alles, was bei der O.h.p. *Marie-Bamberger* bekannt ist. Die *langen Röhrenknochen* zeigen eine *Schaftverdickung auf das Doppelte, ohne Verbiegung, ohne gleichzeitige Längenzunahme* (*Arnold, Uehlinger*). Die Knochen erscheinen groß und schwer. Die Schäfte sind breiter als die Epiphysen, so daß die Abbruchflächen der verdickten Corticalis an den Übergängen zur knorpeligen Gelenkfläche als überbordende „Randwülste“ in Erscheinung treten, Gelenkflächen mehr oder weniger normal, selten unbedeutend verbreitert und usuriert. Die Schaftaußenfläche ist baumrindenartig rauh, zeigt kammartige Leistenbildung entsprechend den Sehnen- und Bänderansätzen und halbrunde Kanäle für knochennahe Sehnen und Muskeln. Innerhalb der verdickten Compacta lassen sich oft noch ausgeprägtere lineare Verdichtungen in den Zug- und Drucklinien erkennen, die aus vollkommen kompaktem Knochen bestehen, während die Füllmasse dazwischen einem bimssteinartigen, porösen Knochen entspricht. Auf Schaftquerschnitten erkennt man eine vollständige Verschmelzung der neugebildeten mit der alten Corticalis zu einem einheitlichen Knochenmantel. Die alte Compacta ist mehr oder weniger stark atrophisch. In einzelnen Röhrenknochen besteht lediglich eine Ausweitung der *Haversschen Kanäle*, in anderen eine weitgehende Spongiosierung bis zum vollständigen Knochenschwund. Die ausgeweiteten *Haversschen Kanäle* sind auf Querschnitt rund, auf Längsschnitt oval, achsengerecht. Die Spongiosierung nimmt von proximal nach distal und von innen nach außen zu, ist an den Unterschenkelknochen, wahrscheinlich infolge Inaktivität und Stase (*Phlegmasie Pommer*), viel weiter vorgeschritten als an den oberen Extremitäten und am Oberschenkelknochen. Nur die äußere Generallamelle bleibt in der Regel noch als unterbrochener Mantel erhalten. Auf Schaftquerschnitt ist die Spongiosierung der Compacta ungleich. Dichtere Gebiete in den Zug- und Drucklinien wechseln mit stärker spongiosierten Abschnitten. Der Schaftmarkraum

ist mit einer feintrabekulären, schwammartigen Spongiosa ausgefüllt, die zusammen mit der spongiosierten Compacta eine funktionelle Einheit bildet. In den Vorderarmknochen ist die Markhöhle streckenweise durch bimssteinartig verdichtete Spongiosa mehr oder weniger vollständig vermauert. In den Epiphysen reduziert sich die feinporige Markraumspongiosa auf wenige, 2—3 mm dicke, in den Zug- und Drucklinien angeordnete Knochenbalken, die durch eine subchondrale Querplatte miteinander verbunden sind, so daß daraus eine grobe Kammerung der gelenknahen Hälften der Epiphysen hervorgeht.

Die zentralen Markräume der langen Röhrenknochen enthalten Fettmark, in der spongiosierten alten Compacta graurötliches Mark (Arnold, Uehlinger). Periost zart. Die kurzen Röhrenknochen zeigen grundsätzlich die gleichen Veränderungen wie die langen (Abb. 9).

Außerlich weniger ausgesprochen sind die Veränderungen an den *Rumpfknochen* und werden beherrscht durch den Spongiosaumbau im Sinne der sklerotischen Spongiosatrophie. Die Spongiosageflechte sind durch wenige bindfadendicke, in den Zug- und Drucklinien angeordnete Trabekel ersetzt. Die Wirbel behalten in Frühfällen vollkommen normale Form (Müller, Benken, Grönberg) und gute Trennung durch mitteldicke Zwischenscheiben. In vorgeschrittenen Stadien besteht eine mehr oder weniger ausgedehnte Versteifung in runder Totalkyphose. Die Zwischenscheiben sinken zusammen, die Seiten- und vorderen Längsbänder verknöchern, große Abschnitte der Wirbelsäule verschmelzen durch Spangen zu festen Blöcken (Arnold, Bogaert, Freund, Uehlinger). Im gleichen Sinne wirkt sich auch die Verknöcherung der Lig. flava, interspinalia und des Lig. supraspinale aus. In unserer Beobachtung bestehen Blockbildung im Gebiet der Hals- und oberen Brustwirbelsäule einerseits, im Gebiet der unteren Brustwirbelsäule andererseits. Arnold und Bogaert beschreiben ausgedehnte Verschmelzung der unteren Brust- und Lendenwirbel. In wechselndem Grad erfolgt gleichzeitig eine Vermauerung der Foramina intervertebralia und des Rückenmarkkanals durch flächenhafte, moosartige Osteophyten mit schwersten Kompressionserscheinungen an Rückenmark und spinalen Nervenwurzeln (Bogaert, Freund, Uehlinger). Die Wirbelspongiosa wird auf wenige, achsengerecht verlaufende Stützpfiler reduziert. Alle queren Sicherungsstrukturen werden aufgelöst (Abb. 3 u. 13).

Die platten Rumpfknochen sind stark verdickt, Rippen und Schlüsselbeine durch schalige Auflagerung glatter, kompakter Knochenlamellen, Beckenknochen, Schulterblätter und Brustbein durch moosartige, rauhe Osteophyten. Besonders eindrücklich ist die außergewöhnlich starke Verdickung der Schlüsselbeine, die sogar äußerlich in Erscheinung tritt (z. B. sehr deutlich auf dem Außenlichtbild in Beobachtung Müller, Fall 2). Mehrere Reihen kammartig gezackter Osteophyten auf der Crista iliaca, knorrig, das Foramen obturatum umgrenzende Osteophyten und Über-

höhung der Pfaunenränder durch Osteophyten verleihen dem Becken das charakteristische Gepräge (Abb. 4/5, *Arnold, Freund*). Hand- und Fußwurzelknochen sind in der Regel nicht vergrößert, zeigen aber ebenfalls einen Spongiosaumbau mit Verstärkung der Knochenzüge in den Zug- und Drucklinien, wie er besonders in den Röntgenbildern klar zur Darstellung kommt (Abb. 11 u. 20c). *Freund* beschreibt Verdickung der Sesambeine.

Die außerordentlich breiten periostalen Knochenuflagerungen und der innere Spongiosaumbau haben *keine statische Schwächung oder außergewöhnliche Sprödigkeit* der Knochenmasse zur Folge. Es entwickeln sich bei der generalisierten Hyperostose *weder Deformitäten noch besteht Anfälligkeit zu Spontanfrakturen*. Beide Merkmale bilden wichtige Unterscheidungszeichen gegenüber der Ostitis deformans *Paget*.

Ebenso typisch wie die gewaltigen periostalen Knochenumbildungen an Rumpf- und Extremitätenskelet ist das scheinbare *Unberührbleiben des Schädels* mit Ausnahme der Kieferknochen. Diese zeigen meist nur mäßige Verdickung, besonders der Processus alveolares, und strähnigen Spongiosaumbau. Die Schädelform ist dagegen in keiner Weise verändert, die Modellierung der Schädelbasis normal, die Sella nicht ausgeweitet, die Knochen des Schädelgewölbes und der Schädelbasis nicht verdickt, ihre Konturen glatt. Histologisch findet sich eine ausgesprochene Verstärkung der Diploe durch Anlagerung neuer Lamellen an das bestehende Gerüst. Die erstmals bei unserem Fall beobachtete, progressive Innenohrschwerhörigkeit dürfte zweifellos auf die der Diploesklerosierung gleichgeordnete Vermauerung des Innenohrraumes, wie sie schon in den Schädelröntgenbildern der Felsenbeine im Jahre 1928 zum Ausdruck kommt, und die knöcherne Verschmelzung der Gehörknöchelchen zurückzuführen sein. Die *Zähne* sind an sich intakt, in den älteren Fällen cariös, doch steht die Zahncaries mit der Grundkrankheit wahrscheinlich nicht in unmittelbarem Zusammenhang, eher die Abstoßung der Zähne.

Bänderverknöcherung. Zusätzlich der Verknöcherung der Wirbelsäulenbänder ist die Ossifikation der Membrana interossea des Unterschenkels besonders eindrucksvoll. Tibia und Fibula sind zu $\frac{2}{3}$ durch eine bis $\frac{1}{2}$ cm dicke, weitmaschige Spongiosaplatte zu einem einheitlichen Block verschmolzen (Abb. 14). Auf Querschnitten durch die beiden Unterschenkelknochen sind die Gebiete um die Crista interossea weitgehend spongiosiert und die erhalten gebliebenen Knochenreste bilden mit dem spongiosierten, ossifizierten Lig. interosseum eine baulich-strukturelle Einheit. Den gleichen Befund, nur nicht so schwer, zeigt Fall Hagner 1. *Freund* beschreibt eine partielle Ossifikation der Membrana interossea antibrachii, zwischen Tibia und Fibula und des Lig. patellae mit Verschmelzung von Schienbein und Kniescheibe.

Gelenke. Die großen Gelenke besitzen übereinstimmend glatte Gelenkflächen. Die Einschränkung der Gelenkexkursionen, die initialen Gehbeschwerden und die Gehunsicherheit sind durch die auf die Epiphysen-corticalis ausgedehnte Osteophytose, die hart bis an den Gelenkknorpel reicht und eine Vertiefung der Gelenkpfannen und eine Verbreiterung der Gelenkköpfe zur Folge hat, bedingt. Es handelt sich nicht um Randwülste im Sinne einer Arthronosis deformans, sondern einfach um die Abbruchfläche der periostalen Osteophyten auf Gelenk niveau. Es fehlen Knorpelusuren. Die pilzartige Umgestaltung des Schenkelkopfes in Fall 2 (Müller) stellt einen Ausnahmebefund dar. Der Krankheitsbeginn ist ferner gekennzeichnet durch Schwellung und Schmerzen der Kniegelenke, gelegentlich unter dem Bild des intermittierenden Hydrops. Es handelt sich um die Erscheinungen einer nichteitrigen, unspezifischen, chronischen Synovitis (Müller, Fall 1). Histogenetisch sind die Gelenkossifikationen der periostalen Knochenneubildung gleichgeordnet. Sie betreffen Menisken (Discus radii, Uehlinger) und Gelenkknorpel, führen zur knöchernen Ankylose und sind auf bestimmte, vorwiegend kleine Gelenke beschränkt. Wir finden übereinstimmend sowohl bei Fall Hagner 1 als auch in unserer Beobachtung, d. h. in Endstadien des Krankheitsgeschehens, im Becken eine Verknöcherung der ventralen Abschnitte der Articulatio sacro-iliaca, der Symphysis ossium pubis, aller Costovertebralgelenke (vorwiegend der Lig. radiata), der Fußwurzel- und Interphalangealgelenke. Röntgenbild und maceriertes Fußskelet unseres Falles zeigen eine einheitliche Blockbildung zwischen Calcaneus, Talus, kleinen Fußwurzelknochen und Metatarsalia. Nur im unteren Sprunggelenk ist der Gelenkspalt noch angedeutet (Abb. 15). Im Röntgenbild kommt der damit verbundene, weitgehende Spongiosaumbau besonders deutlich zur Darstellung: vollständiger Schwund der Spongiosa und Bildung weniger, durchgehender, doppeltkonturierter, breiter Knochenzüge, die fächerförmig von der Calcaneus-Apophyse in die Metatarsale ausstrahlen (Abb. 20c). Auch die Interphalangealgelenke der Zehen sind vollständig, teilweise in Subluxationsstellung, knöchern ankylosiert. Nur die Metatarsophalangealgelenke und das obere Sprunggelenk sind noch wohl erhalten. Fall Freund und Arnold (Hagner 1) zeigen geringe Verschmelzung einzelner Fußwurzelknochen unter sich und mit den Metatarsalia. Arnold fand außerdem an den Händen Blockbildung der Handwurzelknochen und der Phalangen. Die Röntgenbilder der Brüder Bredner, die Müller untersuchen konnte, zeigen ebenfalls eine knöcherne Ankylose der 4. und 3. Finger und der 3.—5. Zehe. Die ossale Ankylose der Hand- und Fußknochen mit dem charakteristischen Freibleiben der Metacarpophalangealgelenke bzw. der Metatarsophalangealgelenke gehört mit zu den typischen Späterscheinungen der generalisierten Hyperostose. Sie demonstriert in sinnfälliger Weise, daß die Tendenz zur Verknöcherung offenbar anlagenmäßig genau umschrieben und nicht auf das Periost beschränkt ist, sondern

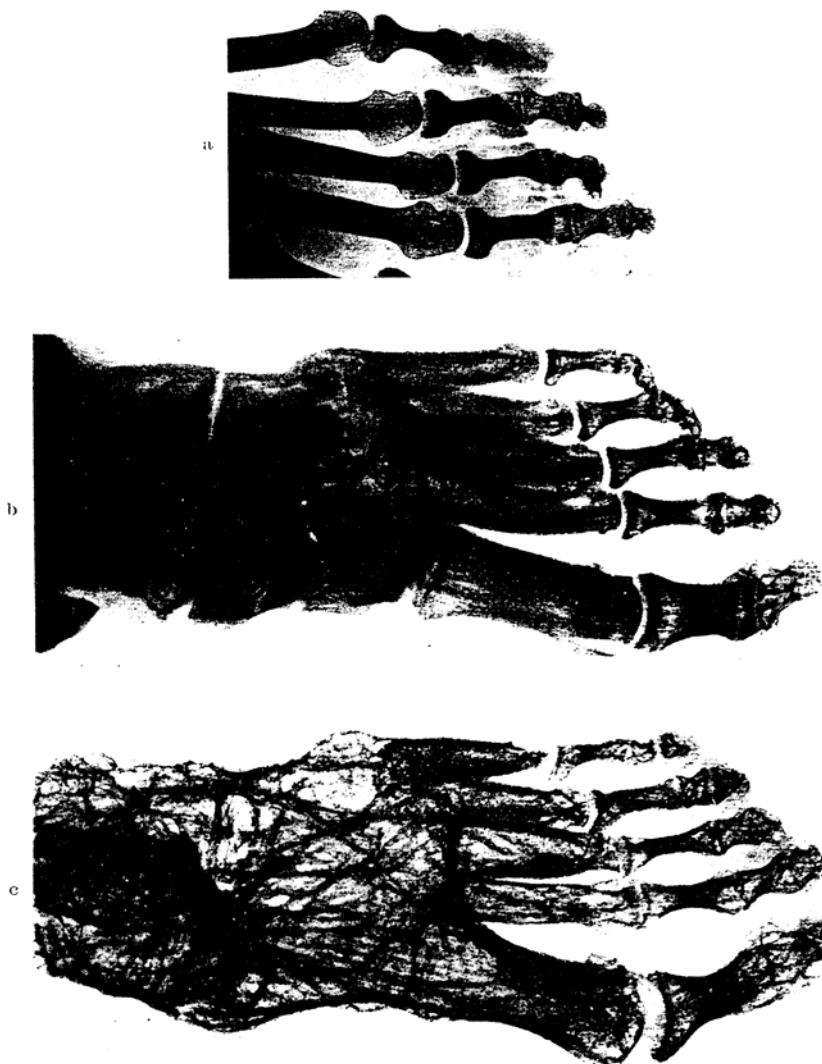


Abb. 20. Julius B., 55 Jahre. Generalisierte Hyperostose. Fußaufnahmen. a vom 5. 3. 26, mit 41 Jahren (Dr. Schönenberger, Krankenhaus Uznach). Osteomyelitische Zerstörung der Nagelphalanx der linken Kleinzehe. Übrige Zehenknochen normal. b vom 14. 3. 28, mit 43 Jahren (Privatdoz. Dr. Schürch, Kantonsspital Winterthur). Knochenumbau in 2 Jahren vollzogen. Blockbildung der Fußwurzel- und Mittelfußknochen. Schaftverdickung der Mittelfußknochen und Phalangen. c vom 14. 10. 40, mit 55 Jahren. Hochgradige sklerosierende Spongiosatrophie mit Reduktion der Spongiosabalken auf die Zug- und Drucklinien.

auch Bänder und Gelenkkorpel umfaßt. Die Tendenz ist aber keine allgemeine, sondern weitgehend topographisch determiniert (Spezifität der Prozesse).

Die *klinische Verfolgung* des Krankheitsverlaufes der Brüder Hagner durch *Erb* und *Friedreich*, die zahlreichen Röntgenbilder über eine Zeitspanne von 14 Jahren in unserer eigenen Beobachtung, besonders aber auch ein Vergleich des Probeschnittes aus der Tibia 13 Jahre vor dem Tode mit den Befunden bei der Sektion lassen ziemlich klar die *Baugeschichte* der generalisierten Osteophytose erkennen. Die *Um- und Neugestaltung des Skelets vollzieht sich außerordentlich rasch, in Monaten, in wenigen Jahren*. Zwei Vergleichsaufnahmen aus den Jahren 1926 und 1928 seien als Belege wiedergegeben (Abb. 20a u. b). Die erste Aufnahme vom 5. 3. 26, die anlässlich einer Nagelphalanx-Osteomyelitis der linken Kleinzehe im Alter von 40 Jahren ausgeführt worden war, zeigt vollständig normale Knochenformen und Spongiosastrukturen. 2 Jahre später, am 14. 3. 28, ist der Skeletumbau schon vollständig abgeschlossen und zahlreiche Gelenke sind knöchern ankylosiert. Die letzte Aufnahme, nach einem Intervall von 12 Jahren, zeigt nur noch fortschreitende Lockerung der Corticalis, aber keinen Mehranbau von Knochen (Abb. 20c). Bei Hagner I hatte sich der Skeletumbau in 3 Jahren, in der Beobachtung von *Roy* und *Yutras* in 4 Jahren, bei dem von *Müller* beobachteten Brüderpaar in 4—5 Jahren, im Fall *Freund* in 7 Jahren vollzogen. Unsere Vorstellungen bezüglich Zeitspanne von Skeletumbauten müssen wohl auf Grund dieser Beobachtungen geändert werden. Ich möchte immerhin darauf hinweisen, daß *Fraenkel* die Entwicklung einer sehr ausgedehnten *Periostitis ossificans pneumatica* bei einem 32jährigen Manne im Verlauf von wenigen Monaten, bei einem 45jährigen Manne schon nach 10wöchiger Gesamtkrankheitsdauer beobachtet hat.

Periostaler Knochenanbau, endostaler Spongiosaumbau und Auflockierung der Corticalis setzen gleichzeitig ein. Die erste Krankheitsperiode, die sich über 2—5 Jahre erstreckt, dient insbesondere dem periostalen Knochenanbau und dem endostalen Knochenumbau. Sie wird von der *Spongiosierung der alten Corticalis und der Ossifikation von Bändern und Gelenken überdauert*. Diese Prozesse schreiten schubweise weiter fort mit Beschleunigung im höheren Alter.

Der periostale Knochenanbau erfolgt nach zwei verschiedenen Typen, an Schlüsselbeinen und Rippen durch Aufschichtung neuer Lamellen mit glatter Oberfläche auf die alte Corticalis. Es lassen sich bis 10 durch Kittlinien miteinander verbundene Mantellamellen zählen. An allen übrigen Knochen vollzieht sich die periostale Knochenbildung durch Ausdifferenzierung eines spongiosen Osteophyten. Der Tibiaschnitt aus dem Jahre 1927, 13 Jahre vor dem Tode, zeigt diesen Zustand in voller Entwicklung. Senkrecht zur Knochenoberfläche scheidet das Periost kürzere und längere, gestreckte und mehr knorrige Knochenbälkchen aus, die auf der äußeren Generallamelle fußen und die in einer gewissen Distanz von dieser durch neue Tangentiallamellen brückenartig miteinander verbunden werden. Ob zuerst Faserknochen gebildet wird und dieser

sekundär in lamellären Knochen umgebaut wird, ist unsicher. Jedenfalls ist schon in diesem Schnitt der Anteil des Faserknochens außerordentlich gering, so daß man den Eindruck hat, als würde gleich von Anfang an reichlich lamellärer Knochen gebildet. In einer zweiten Phase wird der Osteophyt verstärkt, wobei *funktionelle Einflüsse* *richtunggebend* sind. Die periostalen Knochenbälkchen werden durch Anbau neuer Lamellensysteme verdickt und durch achsengerechte Knochenbälkchen zu Geflechten verbunden, der kammartige Primärosteophyt in einen spongiisierten Sekundärosteophyten übergeführt. Gleichzeitig weiten sich die *Haversschen* Kanäle und die *Volkmannschen* Kanäle der älteren *Corticalis* aus. Die Auflockerung erfolgt in erster Linie durch Osteoklasten, die Lacunen ausnagen, vielleicht aber auch durch Capillarschlingen, die unmittelbar der *Tela ossea* anliegen. Die runden Knochenlücken werden später durch sichelförmige Knochenlamellen geglättet und die Kanäle in runde Poren übergeführt. Beide Vorgänge, Verstärkung des periostalen Osteophyten, fortschreitende rundporige Auflockerung der *Corticalis*, bringen eine zunehmende Gleichschaltung der Strukturen des alten und neuen Knochens, bis sie sich schließlich baulich einander vollkommen angleichen, ein einheitliches Geflecht bilden, wobei nur die achsengerechten Kittlinien der alten äußeren Grundlamelle die Grenze des ursprünglichen Knochens erkennen lassen. *Es findet im Sinne von M. B. Schmidt „ein vollständiger Einbau des Osteophyten in die alte, bodenständige Struktur“ statt* (Abb. 22).

Nach dem gleichen Prinzip, Auflösung der Spongiosabälkchen, Anbau und Einbau neuer Lamellensysteme, erfolgt wohl auch der Umbau der meta- und epiphysären Spongiosa. Die breiten Trabekel in den Epiphysen setzen sich aus zahlreichen, unregelmäßig geformten Osteonen und Schaltstücken zusammen, die aber — im Gegensatz zum *Paget-Knochen* — durch glatte Kittlinien miteinander verbunden sind. Osteoid und mit Eosin sich leuchtend rot färbende Knochengrundsubstanz sind außerordentlich selten. Man findet sie gelegentlich als schmalbändrige Auskleidung der *Haversschen* Kanäle, als Belag oder Einschluß der epiphysären Spongiosa, selten als bandartige Auflagerung im Osteophyten.

Verstärkung des neuen Knochens, Lockerung der *Corticalis* und Spongiosaumbau sind ungleichmäßig. Die Verdichtung des Knochengerüsts entspricht, wie die Röntgenbilder zeigen, den Zug- und Drucklinien. Die fortschreitende Porosierung ist auf die nichtbeanspruchten Zwischengebiete beschränkt. *Zug und Druck sind also von maßgebendem Einfluß auf die endgültige Gestaltung des hyperostotischen Knochens.* Die funktionelle Architektonik des endgültigen Zustandes und der Aufbau aus hochwertigen Osteonen erklären die gute Tragfähigkeit des hyperostotischen Skelets, das Fehlen von Deformitäten und Spontanfrakturen. Die Frakturheilung ist nicht gestört (*Uehlinger*).

Die Bänderverknöcherung führt, wie die histologische Untersuchung der Membrana interossea des Unterschenkels zeigt, ebenfalls zur Ausdifferenzierung lamellär aufgebauter Spongiosa, wohl im Sinne einer prosoplastischen Metaplasie des fascialen Bindegewebes. Die knöcherne Ankylose dürfte auf dem Wege enchondraler Ossifikation der Gelenkknorpel und Ossifikation der Gelenkkapseln (z. B. Lig. radiata der Costovertebralgelenke) zustande kommen. Letztere besitzen stärkere Ossifikationstendenz als die Gelenkknorpel.

Der Vergleich der Baugeschichte der generalisierten Hyperostose und der Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique *Marie-Bamberger* ist nicht nur reizvoll, sondern bringt auch die klare Bestätigung des klinischen Eindruckes, daß es sich um zwei grundsätzlich verschiedene Krankheitsbilder handelt. Wie aus den Mitteilungen *Crumps* und den Untersuchungen *Toblers* an einem Früh- und einem Spätfall von O.h.p. hervorgeht, erfolgt der Aufbau des Osteophyten in Schüben. Knochenmantel wird auf Knochenmantel gelegt, ähnlich den Jahrringen eines Baumes, so daß die von innen nach außen aufeinanderfolgenden Schichten verschiedenen Altersstufen entsprechen. Die älteste Schicht liegt paracortical, die jüngste subperiostal. Der Neubau ist immer mit einem Umbau der älteren Schichten verbunden. Die subperiostale Jungschicht entsteht jeweils durch Ausdifferenzierung radiärer Faserknochenbälkchen, die in der nächsttieferen Zone durch Tangentiallamellen zu Arkaden vereinigt werden. Gleichzeitig wird in den ältesten, unmittelbar an die alte Corticalis angrenzenden Schichten der Faserknochen stückweise durch lamellären Knochen ersetzt. Die radiären Trabekel werden weitgehend abgebaut, die Tangentiallamellen verstärkt und ihre Teilstücke zu einem mehr oder weniger geschlossenen Mantel vereinigt. Zwischen Tangentialosteophyt und alter Corticalis entwickelt sich auf diese Weise wieder ein knochenfreier Spaltraum, der röntgenologisch als paracorticales, liches Band in Erscheinung tritt (Abb. 21).

Bei der generalisierten Hyperostose stellt der Osteophyt das Ergebnis eines einmaligen Schubes periostaler Knochenneubildung dar. Es werden keine wesentlichen radiären Zwischenstrukturen aus Faserknochen gebildet, es findet kein Umbau des Radiärosteophyten in einem Tangentialosteophyten statt. Die Ausdifferenzierung der periostalen Trabekel erfolgt von Anfang an vorwiegend in lamellären Knochen und im Sinne der endgültigen, rundporigen Spongiosa mit Verstärkung in den Zug- und Drucklinien. Der Osteophyt verschmilzt mit der spongiosierten alten Corticalis zu einem strukturell einheitlichen Gefüge, im Gegensatz zur zunehmenden Scheidung von Osteophyt und alter Corticalis durch einen weichteilgefüllten Spalt bei der O.h.p. Die periostale Knochenneubildung ist von einem vollständigen Umbau der gesamten Spongiosa begleitet. Es liegt nicht eine Periostose, sondern eine Hyperostose vor (Abb. 22).

Freund bezeichnet die generalisierte Hyperostose im Sinne von *Crump* nur als Untergruppe der Periostose und will gegenüber der Ostéoarthropathie pneumique nur graduelle, nicht aber prinzipielle Unterschiede anerkennen, da es auch typische Fälle von *Marie-Bamberger*scher Krankheit ohne thorakales Grundleiden gebe.

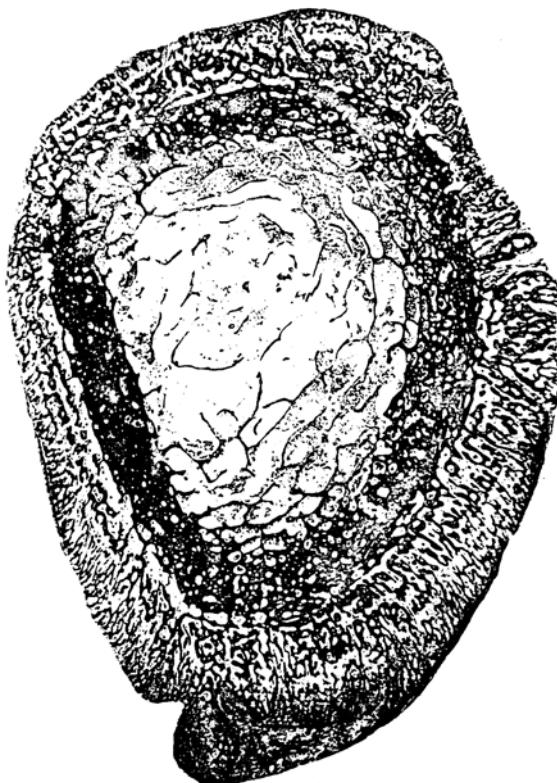


Abb. 21. Hermine G., 56 Jahre. Ostéoarthropathie hypertrophante pneumique. (S.-Nr. 549 37.) Tibiaquerschnitt. Ausgesprochener Schichtbau des Osteophyten, rechts Radiär-osteophyt, links Umbau in Tangentialosteophyt. Scharfe Trennung von Osteophyt und alter Corticalis. Vergr. 7:1.

"There is only the question as to whether a difference in degree is an adequate reason for separate classification of a disease. We do not think so, . . ., we see only in the case reported here a special group of generalised osteophytosis." Dieser Auffassung kann ich mich keineswegs anschließen. Die generalisierte Hyperostose stellt ein absolut klar umschriebenes, selbständiges, sich in vollkommener Gesetzmäßigkeit wiederholendes Krankheitsbild dar, das durch keine Zwischenstufen mit den Periostosen verbunden ist. Unklarheiten im Schrifttum beruhen auf ungenügender Unterscheidung von Periostose und Hyperostose, wobei die Gleichstellung beider Krankheitsbilder Ausdruck einer „oberflächlichen“ Betrachtung ist mit ausschließlicher Berücksichtigung der periostalen Knochenauflagerungen, Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel, nicht dagegen des endostalen Umbaues, der Besonderheiten der Baugeschichte und des klinischen Verlaufes.

Die auffallendste Erscheinung neben der Hyperostose ist die *Pachydermie* an Vorderarmen, Händen, Unterschenkeln und Füßen. Sie bedingt die initiale Schwellung der Hand- und Kniegelenke, die pratzenartige Verdickung der Hände, die Trommelschlegelfinger, die säulenförmige Verdickung der Unterschenkel, die Schwellung der Sprunggelenke. Histologisch beruht die Weichteilverdickung vorwiegend auf einer Vermehrung des subepithelialen Bindegewebes und der Talgdrüsen.



Abb. 22. Julius B., 55 Jahre. Generalisierte Hyperostose. Ulnaschaftquerschnitt. Vollständiger Einbau des Osteophyten in die spongiöse Corticalis. Vergr. 3,5:1.

Im eigenen Fall hatte in den letzten Lebensmonaten eine ödematöse Durchtränkung von Lederhaut und subeutanem Fettgewebe, verbunden mit einer Hyperkeratose, zu ausgedehnter Rißbildung in der gesamten Unterschenkelhaut geführt, die der terminalen Infektion als Eintrittspforte diente. *Die Pachydermie ist ein der Hyperostose zeitlich und pathogenetisch gleichgeordneter Vorgang.*

Unter der Diagnose „Pachydermie plicaturée avec pachypériostoses des extrémités“ hat Golé 1935 eine Reihe von Beobachtungen unter Beifügung eines eigenen Falles (*Solente-Touraine-Golé*) zusammengestellt, die zusätzlich der generalisierten Hyperostose der langen und kurzen Röhrenknochen und der Weichteilverdickung der distalen Glieder-

abschnitte, eine *Cutis verticis gyrata* aufweisen. Die Stirnhaut ist in breite, ölig-fettig sich anfühlende und nicht verstreichbare Quer- und Längsfalten gelegt. Die Poren der Talgdrüsen sind vermehrt und ausgeweitet. Die keloidartig verdickten Oberlider stehen in Ptose und geben dem Gesicht, zusammen mit den breiten Stirnrunzeln, einen ernst-schlaftrigen Ausdruck. Häufig zeigt auch die behaarte Kopfhaut eine Reihe sagittal verlaufender Falten, so daß die Aufsicht des geschorenen Schädels einem frisch gepflügten Kartoffelfeld nicht unähnlich sieht. Kopfhaare kräftig, oft braun. Die mehr oder weniger schwere Periostose der langen und kurzen Röhrenknochen unterscheidet sich in nichts von den Skeletveränderungen bei Hyperostosis generalisata ohne *Cutis verticis gyrata*. Auch im Verlauf besteht zwischen beiden Krankheitsbildern eine weitgehende Ähnlichkeit, indem sich die Faltung der Stirn- und Schädelhaut gleichzeitig mit der Verdickung der Vorderarme und Unterschenkel und der Periostose im Nachpubertätsalter, ohne äußeren Anlaß, in wenigen Jahren entwickelt. Das histologische Bild der *Cutis verticis gyrata* ist charakterisiert durch eine Verdickung der Lederhaut, sehr starke Vermehrung der Talgdrüsen, weniger der Haarfollikel, Epidermis oft intakt, selten geringe Akanthose und Parakeratose. Die wechselnd reichlichen, chronisch-entzündlichen Infiltrate dürften als Sekundärerscheinung gewertet werden. Auf Grund des übereinstimmenden klinischen Verlaufes, des übereinstimmenden röntgenologischen Skeletbefundes, des übereinstimmenden histologischen Weichteil(Haut)befundes ist es wohl gerechtfertigt, auch diesen Fall dem Krankheitsbild der generalisierten Hyperostose mit Pachydermie zuzurechnen, so daß wir mit zwei Erscheinungsformen (Phänotypen), solchen mit und solchen ohne *Cutis verticis gyrata*, zu rechnen haben. Typische Fälle der ersteren haben *Apert*, *Bussalai*, *Grönberg*, *Labbé*, *Leva*, *Naumann*, *Olivier*, *Pannewitz*, *Ramond*, *Roy Yutras*, *Sisson*, *Touraine-Solente-Golé*, *Tournier* veröffentlicht. Fall Hagner 1 mit verdickten Ohr- und Tarsalknorpeln und Fall Oehme 1 mit auffallend dicker Stirnhaut können als Übergangsformen bezeichnet werden. Einschlägige pathologisch-anatomische Skeletuntersuchungen liegen keine vor. Ich beschränke mich auf die kurze Wiedergabe von 3 Beobachtungen.

Fall *Grönberg* (1927): 27jähriger Mann, 4 gesunde Geschwister. Keine Skeletterkrankungen in der Familie. Entwicklung von Hyperostose und Pachydermie vom 16.—19. Altersjahr. Mit 27 Jahren ausgesprochene *Cutis verticis gyrata*, die mehrmals als Lepra angesprochen und verkannt wurde. Geringe Bart- und Achselhöhle behaarung, normale Schambehaarung. Trommelschlegelfinger und -zehen. Uhrglasnägel. Hyperostose der langen und kurzen Röhrenknochen und der Schlüsselbeine. Kopfskelet normal. Gebiß gut.

Fall *Touraine-Solente-Golé* (1935). 28jähriger Mann. Krankheitsbeginn im 18. Jahre mit Verdickung der Hände und Füße, die über der Basis des 2.—5. Fingers eine Breite von 11 cm erreichen. Trommelschlegelfinger, Uhrglasnägel, schlanke Oberschenkel, plumpe Unterschenkel. Breite Faltung der Stirn- und der behaarten Schädelhaut, Schlitzäugen infolge Verdickung der Oberlider, Maskengesicht, schlaf-

tiger Gesichtsausdruck. Daumenballen verdickt, mit Vertiefung des normalen Faltenreliefs. Periostose der langen und kurzen Röhrenknochen, Verschmelzung des neugebildeten Knochens mit der alten Corticalis, Konturen teils wellig, teils zackig. Kein Spongiosaumbau (jedenfalls in den schlechten Abbildungen keine Strukturänderungen erkennbar), Schädel- und Gesichtsknochen normal. Sella nicht ausgeweitet. Keine Synostosen. Keine Einschränkung der Gelenkfunktionen, so daß Pat. seinem Beruf als geschickter Mechaniker nachgehen kann. Innere Organe normal. Blutzucker 104 mg.-%. Serumcalcium 9 mg.-%, Grundumsatz + 12 %. Bestrahlung der Hypophyse ohne Effekt. Subjektiv beschwerdefrei.

Fall *Roy und Yutras* (1938). 55jähriger Mann. Mit 15 Jahren Schwellung der Hände und Füße, mit 18 Jahren starke Verdickung der Stirnhaut mit Runzelbildung (*Cutis gyrata*), mit 20½ Jahren Verdickung und Versteifung der Lider, mit 22 Jahren Stillstand des Knochen-, mit 25 Jahren des Lidwachstums. Seit dieser Zeit stationärer Zustand. Die klinische Untersuchung mit 55 Jahren ergibt breite Stirnfalten, beträchtliche Verdickung der Oberlider bis auf 1,5 cm, mäßige Verdickung der Unterlider, symmetrische Verbreiterung aller Extremitäten mit Zunahme der Verdickung gegen die Peripherie, Trommelschlegelfinger und -zehen, Uhrglasnägel. Blutcalcium 10,6 mg.-%, Blutphosphor 2,0 mg.-%. Röntgenologisch breite periostale Auflagerungen an Schlüsselbein, Humerus, Radius, Ulna, Metacarpalia, Fingerphalangen, Femur, Fibula, Tibia, Patella, Cuneiforme I, Talus. Zentralkanal der Röhrenknochen ausgeweitet, Corticalis bald dicht, bald aufgeblättert. Die Auflagerungen erreichen stellenweise eine Dicke von 7--8 mm. Gelenke frei. Türkensattel nicht ausgeweitet.

Das Krankheitsbild der generalisierten Hyperostose ist ferner ausgezeichnet durch die *schlanke, langgliedrige Körperform*. Sie bedingt die zu große Armspannweite im Verhältnis zur Körper- und Rumpflänge (s. Tabelle 1). Ich verweise auch auf die ausgezeichneten Außenbilder in den Arbeiten von *Becken*, *Bénard-Koracs*, *Müller* und *Stephan*. Besonders auffällig ist der Gegensatz der schlanken Arme und Oberschenkel zu den pratzentartig verdickten Vorderarmen und säulenförmig verdickten Unterschenkeln, den kugelig angeschwollenen Kniegelenken und den stark vorspringenden Kniescheiben. Die *sekundäre Geschlechtsbehaarung* kann unterentwickelt sein (*Grönberg*, *Mankowsky-Heinismann-Czerny*, *Müller*), muß dies aber nicht.

Die generalisierte Hyperostose ist eine Krankheit des *männlichen Geschlechts*. Von den Formen ohne *Cutis verticis gyrata* entfallen auf das männliche Geschlecht 16, auf das weibliche 2 Beobachtungen. Rechnet man dazu noch die 13 Fälle mit *Cutis verticis gyrata* (s. S. 432), so ergibt sich ein Geschlechtsverhältnis männlich : weiblich von 29 : 2.

Im *klinischen Verlauf* können *drei Entwicklungsphasen* unterschieden werden:

1. die *Initialphase* der Hyperostose und Pachydermie (Weichteilverdickung der distalen Körperabschnitte, Faltung der Stirn- und Schädelhaut);
2. die *Zwischenphase* der Bänder- und Gelenkverknöcherung;
3. die *Schlussphase* der Druckerscheinungen auf Rückenmark und spinale Nervenwurzeln.

Die *Initialphase* dauert 2—7 Jahre. Sie beginnt in der Regel im *Pubertätsalter* zwischen 14 und 18 Jahren, nur ausnahmsweise später, mit 28 Jahren (*Bogaert*) oder erst mit 40 Jahren (*Uehlinger*). Die ersten Symptome sind die intermittierende Schwellung der Hand- und Fußgelenke, häufig auch der Kniegelenke mit Neigung zu Rezidiven im Frühjahr und Herbst. In der Folge verdicken Vorderarme und Unterschenkel, die Hände schwollen pratzenartig an. Es entwickeln sich schwerste Trommelschlegelfinger, die Unterschenkel werden säulenartig dick, die Konturen der Sprunggelenke verstreichen, die Nägel wachsen in die Breite und wölben sich uhrglasartig, Stirn- und Schädelhaut legen sich in breite Falten, die Lider verdicken und versteifen in Ptose. Subjektiv besteht Spannungsgefühl und Un geschicklichkeit der Hände, Geh schwierigkeit auf unebenem Boden mit rascher Ermüdbarkeit. Die Beine sind so schwer wie Blei (*Freund*). Gelegentlich klagen die Kranken über rheumatoide Gelenkschmerzen (*Oehme*). Die Erscheinungen zwingen oft zum Berufswechsel. Die Röntgenuntersuchung ergibt in diesem Zeitpunkt schon eine generalisierte Hyperostose ohne wesentliche Einschränkung der Gelenksexkursionen. Die verdickten Knochen lassen sich an Vorderarmen und Unterschenkeln gut durchtasten, ebenso die Osteophyten auf Beckenkamm und Kniestiebe.

Nach einem Intervall von mehreren Jahren oder Jahrzehnten verknöchern in der *zweiten Phase* Bänder und Gelenke. Es versteifen die Metacarpalgelenke, Metacarpophalangeal- und Interphalangealgelenke an den Händen, die entsprechenden Gelenke an den Füßen. Auffallend sowohl in der eigenen Beobachtung wie bei dem älteren Hagner ist das Freibleiben der Metatarsophalangealgelenke bzw. der Metacarpophalangealgelenke. Die Ossifikation der Costovertebralgelenke führt zur Thoraxstarre mit Reduktion der Exkursionsbreite, die Ossifikation der Wirbelsäulenbänder zur runden Kyphose.

In der *Schlußphase* kommen insbesondere die Druckerscheinungen der Osteophyten innerhalb des Wirbelkanals auf das Rückenmark und auf die spinalen Nervenwurzeln zur Auswirkung. Sie haben Kontrakturen der unteren Extremitäten (*Bogaert, Freund, Uehlinger*), seltener der Hände und Finger (*Freund*), hartnäckige Wurzelschmerzen, rectale und vesicale Inkontinenz, trophische Hautgeschwüre an Gesäß und Beinen zur Folge. Letztere können zum Ausgangspunkt tödlicher Blut infektionen werden. Die in meinem Fall schon frühzeitig einsetzende Innenohrschwerhörigkeit ist bis jetzt noch nie beobachtet worden.

Die Untersuchung der *inneren Organe* ergibt vollkommen normale Verhältnisse, insbesondere fehlt eine intrathorakale Grundkrankheit, wie sie für die Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique *Marie-Bamberger* charakteristisch ist.

Die bis heute veröffentlichten Fälle von O.h.p. ohne intrathorakale Grundkrankheit (*Becken, Bénard-Kovacs, Stephan* u. a.) haben mit der

Marie-Bambergerschen Krankheit weder ätiologisch noch pathogenetisch irgendwelche Beziehungen und sind nach Verlauf und klinischem Befund als Hyperostosen mit Pachydermie zu bezeichnen.

Die zwei von *Becken* mitgeteilten Fälle stellen Frühformen dar. In der ersten Beobachtung handelt es sich um einen 19jährigen, 169 cm langen und 69 kg schweren Mann, der seit $1\frac{1}{2}$ Jahr ohne äußeren Anlaß eine starke Vergrößerung der Vorderarme, der Fuß- und Kniegelenke beobachtet. Die Untersuchung ergibt knochen-harte Schwellung an beiden Unterarmen und der Hände, Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel, starke Verdickung der Unterschenkel, besonders im Bereich der Knöchel, Trommelschlegelzehen, Erguß im Kniegelenk. Röntgenologisch periostale Auflagerungen auf den Mittel- und Grundphalangen der Finger und Zehen, der Metacarpalia und Metatarsalia, breite osteophytäre Auflagerungen auf Radius und Ulna mit rheumatischen Schmerzen in Armen und Beinen und rezidivierender Schwellung des linken Kniegelenks. Die Untersuchung des 25jährigen Mannes ergibt athletische Konstitution, Trommelschlegelfinger und -zehen, Uhrglasnägel, in den Röntgenbildern reichlich periostale Auflagerungen an den Vorderarmknochen und an der Fibula.

Bénard und *Korau* beobachteten die typischen periostalen Knochenaufklagerungen an den Diaphysen der langen und kurzen Röhrenknochen und beginnende Verknöcherung der Membranae interosseae antibrachii bei einem 25jährigen Manne, einzigem Kind gesunder Eltern. Die Krankheit hatte ohne äußeren Anlaß mit einer starken Finger- und Zehenschwellung mit 16 Jahren eingesetzt und schließlich zu gewaltiger Verdickung von Hand-, Knie- und Fußgelenken geführt. Mit 19 Jahren, 3 Jahre nach Krankheitsbeginn, Polyarthritis und nachfolgende Endocarditis mit Übergang in Aorteninsuffizienz. Tibia um das Doppelte, Fibula um die Hälfte verbreitert. Metaphysäre Spongiosa noch nicht umgebaut. Nebenbefunde: Trichterbrust, vorzeitige Synostose der Schädelhäute mit Ausnahme der Lambdanaht, lumbale Lordose.

Stephan sah das Krankheitsbild bei einem 35jährigen Mann, der in den ersten Lebensjahren eine Rachitis durchgemacht hatte und wegen Versteifung der Fußgelenke in Spitz-Klaufenfußstellung zur Vornahme der Achillessehnen-Tenotomie in das Spital eingewiesen worden war. Krankheitsbeginn im 12. Lebensjahr mit Verdickung der Fingerendglieder. Im 35. Lebensjahr starke Verdickung der Vorderarme und Unterschenkel, Uhrglasnägel, Trommelschlegelfinger und -zehen, Überstreckbarkeit der Nagelglieder. Große Ohrläppchen, große Nase. Haut von Stirn, Nase und Lidern auffallend dick und grobporig, Kielbrust. Im Röntgenbild typische diaphysäre, teils bänderartige, teils mehr zackige, periostale Knochenaufklagerungen der langen und kurzen Röhrenknochen, Verdickung der Schlüsselbeine, besonders des rechten. Aufreibung der sternalen Rippenenden, Lockrung der metaphysären Spongiosa. Keine Grundkrankheit.

Vielleicht ist auch die 1869 von *Lombroso* beschriebene Makrosomie bei einem 37jährigen Mann diesen Beobachtungen anzugliedern.

Chemische Blutuntersuchungen. Bilanzversuche mit Calcium sind bis heute keine durchgeführt worden. Störungen im Calcium-Phosphor-verhältnis sind nicht zu erwarten, da ein vollkommen reifer Knochen gebildet wird. Die bis heute festgestellten Serum Ca- und P-Werte liegen innerhalb normaler Grenzen (Tabelle 2).

Die Phosphatase ist bis heute noch nie bestimmt worden. Sie ist in der Knochenanbauperiode wahrscheinlich vermehrt, nach Erreichung des stationären Zustandes normal.

Tabelle 2.

Autor	Calcium Case in mg-%	Anorganische Phosphatasen P in mg-%
Becken (Fall 1)	9,6	4,2
Becken (Fall 2)	9,2	
Freund	10,9—9,75	2,9—3,96
Mankowsky-Heinismann-Czerny (Fall 1)	11,0	3,3
Stephan	11,5	
Uehlinger	10,9—11,0	3,1

Die morphologische Blutuntersuchung ergibt normale Verhältnisse. Es liegt eine Erkrankung der Tela ossea, aber nicht des Knochenmarks vor. Im Sternalpunktat ist vorwiegend Fettmark zu erwarten.

Die Ätiologie hat bis heute keine befriedigende Abklärung gefunden. Bei Fehlen einer intrathorakalen Grundkrankheit und entzündlicher Erscheinungen im neugebildeten periostalen Knochen ist grundsätzlich nach anderen Zusammenhängen zu suchen, als sie für die ossifizierende Periostitis bei der *Marie-Bamberger*schen Krankheit verantwortlich gemacht werden müssen. Im Hinblick auf den Beginn der Wachstumsvorgänge im Pubertätsalter und die oft mangelhafte Ausbildung der sekundären Geschlechtsbehaarung ist mit großer Eindringlichkeit nach Veränderungen der endokrinen Organe gefahndet worden (*Müller, Roy-Yutras*). Die Volumenzunahme der distalen Gliedmaßenabschnitte und die dadurch bedingte oberflächliche Ähnlichkeit mit Akromegalie haben immer wieder zu Versuchen geführt, eine Hypophysendys- oder -unterfunktion für die Krankheitsscheinungen verantwortlich zu machen (*Arnold, Becken, Bénard-Kovacs, Müller*). Alle klinisch-funktionellen Prüfungen der endokrinen Organe, mit Einschluß der Hypophyse, haben aber bis heute weder eindeutige noch konstante Abweichungen von der Norm ergeben. *Freund* erwähnt ausdrücklich intakte endokrine Organe. Der Türkensattel wird übereinstimmend von allen Untersuchern als normal groß bezeichnet. Der Grundumsatz ist normal (*Becken, Mankowsky-Heinismann-Czerny*) oder leicht erhöht (*Stephan*). *Becken* fand in zwei Frühfällen Aufhebung des spezifischen dynamischen Eiweißeffektes und macht diese HVL-Ausfallserscheinung auch für die Hyperostose verantwortlich. *Bénard-Kovacs* und *Grönberg* fanden im Zuckerverlastungsversuch einen beschleunigten Anstieg und Abfall des Blutzuckerspiegels als Folge einer ungenügenden Ausschüttung des kontrainsulären HVL-Hormons, *Becken* und *Grönberg* verminderte bzw. fehlende Ansprechbarkeit von Blutzucker, Blutdruck und Puls auf Suprarenin. Zu diesen Befunden ist folgendes zu bemerken: Man muß sich klar sein, daß der einmalige Nachweis der Störung einer HVL-Teilfunktion nicht genügt, um den hypophysären Ursprung der Hyperostose sicherzustellen. Die Störung einer hypophysär kontrollierten Stoffwechselfunktion ist

nie ein Beweis für gleichzeitige osteogene Hypophysenwirkung. Es ist ferner damit zu rechnen, daß die Störung einer Hypophysenteilfunktion der Skeletterkrankung gleichgeschaltet sein kann und ihr nicht unbedingt übergeordnet sein muß. Gerade die Verschiedenheit im Ausfall funktioneller Prüfungen (Kohlenhydrat-Belastung, Adrenalinversuch, dynamischer Eiweißeffekt) sprechen bei kritischer Wertung dafür, daß die in den einzelnen Fällen gefundenen Abweichungen etwas Zufälliges oder für das Krankheitsbild nicht Ausschlaggebendes darstellen. Wir sind daher zur Zeit in keiner Weise berechtigt, die generalisierte Hyperostose mit Pachydermie als Folge einer Hypophysendys- oder Vorderlappenunterfunktion anzusprechen. Hypophyse und Mittelhirn dürfen nicht dadurch in Mißkredit gebracht werden, daß sie für jeden ungeklärten Krankheitsprozeß verantwortlich gemacht werden sollen.

Die zeitliche Beschränkung der ossären und cutanen Wachstumsvorgänge auf die Pubertäts- und Nachpubertätsperiode macht an sich einen dauernden Umbau eines endokrinen Organs sehr unwahrscheinlich, was in den Sektionsbefunden seine Bestätigung findet. Die Darstellung der endokrinen Organe ist allerdings bei *Arnold* sehr kurz gehalten. Die Hypophyse von *Hagner* 1 war makroskopisch nicht vergrößert. Eine mikroskopische Untersuchung ist wahrscheinlich nicht durchgeführt worden. Im Fall *Selva* 2 beschreibt *Jores* eine Vermehrung der eos. HVL-Zellen. Ich habe in meinem Fall der Untersuchung der Drüsen mit innerer Sekretion besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Weder makroskopisch noch mikroskopisch konnte ein Befund erhoben werden, der mit Sicherheit für die Hyperostose hätte verantwortlich gemacht werden können. Ich fand im HVL ziemlich reichlich, teils diffus verstreut, teils in Gruppen zusammengelagert, basophile Zellen, deren Zahl mir über den normalen Bestand hinauszugehen schien. Die Bedeutung der Hypophysenbefunde von *Jores* und mir ist schwer einzuschätzen. Handelt es sich um primäre Verschiebungen im HVL-Zellbestand, um sekundäre Angleichungsvorgänge oder um einen Zufallsbefund?

Erstmals sind auch die *Epithelkörperchen* bei generalisierter Hyperostose in die Untersuchung mit einbezogen worden. Sie waren makroskopisch und mikroskopisch vollkommen normal.

Trotz aller Bemühungen ist bis heute weder klinisch noch pathologisch-anatomisch der eindeutige Beweis für den endokrinen Ursprung der generalisierten Hyperostose erbracht. Das schließt allerdings nicht aus, daß die mit dem Pubertätsalter eng verbundenen Wachstums- und Umbauvorgänge von Skelet und Haut durch zeitlich begrenzte Überfunktion eines endokrinen Organs gesteuert werden.

Alle Untersuchungen über die generalisierte Hyperostose mit Pachydermie haben davon auszugehen, daß die *Hyperostose familiär und sporadisch auftreten kann*. Beide Formen zeigen in Symptomatologie und Ablauf volle Übereinstimmung. Die Zahl der sporadischen Fälle

beträgt 17, der familiären 14. *Es lässt sich eine gleitende Reihe vom Einzelfall bis zur Erkrankung der ganzen Generation aufstellen (Oehme, Mankowsky-Heinismann-Czerny, Bogaert).* Die familiären Beobachtungen seien kurz wiedergegeben:

Oehme (1919): Erkrankt ist die ganze Generation von 3 Brüdern und 1 Schwester. Beginn mit Dickenzunahme von Händen und Füßen im 14. Lebensjahr, Trommelschlegelfinger, Uhrglasnägel. Bemerkenswert ist bei einem der 3 Brüder die „schüchterne“ Ausbildung der sekundären Geschlechtsbehaarung und die starke Verdickung der Gesichts- und Lidhaut beim jüngeren Bruder. Stillstand nach 7jähriger Entwicklungsdauer.

Mankowsky-Heinismann-Czerny (1934). Familiäre Frühform bei zwei Geschwistern, einem 15jährigen Jüngling und seiner 16jährigen Schwester. Eltern gesund. Die Krankheit soll schon in der Kindheit begonnen haben. Stärkere subjektive Erscheinungen zeigen sich beim Bruder aber erst mit 15 Jahren, bei der Schwester mit 12—13 Jahren. Der Bruder weist die typische langgliedrige Konstitution auf mit schüchterner sekundärer Geschlechtsbehaarung, leicht erhöhtem Blutzucker von 120 mg-%, normalem Grundumsatz. Bei der Schwester Menes mit 13 Jahren, Klinodaktylie des Kleinfingers. Röntgenologisch sind die lanzzähnlichen Formen der Nagelphalangen infolge Schwund der Processi unguiculares und eine ausgesprochene Begleitosteoporose außergewöhnlich.

Bogaert (1928). Von 4 Geschwistern zeigen 2 Brüder sehr vorgesetzte Krankheitsstadien mit Kyphose, Spangenbildung und Kompressionserscheinungen. Ob die spondylotischen Veränderungen bei den beiden Schwestern als Teilerscheinung einer generalisierten Hyperostose anzusprechen sind, lässt sich aus den spärlichen Angaben über das Skelet nicht mit Sicherheit entscheiden.

Friedreich-Arnold-Erb (1891). Erkrankt sind von 6 Geschwistern 2 Brüder (s. S. 420).
Müller (1930). Von 4 Geschwistern sind 2 Brüder erkrankt. Die Eltern, ein im Weltkrieg 1914—18 gefallener Bruder, die Schwester und deren Kind zeigen keine Skeletveränderungen. Beginn im Nachpubertätsalter, im 17. und 18. Altersjahr, mit intermittierendem Hydrops der Kniegelenke, rascher Dickenzunahme der Füße und Vorderarme. Aufflackern der Gliederschwellungen im Frühjahr und Herbst. Krankheitsstillstand nach 4jähriger Entwicklungsdauer mit 22 Jahren. Röntgenologisch zeigen alle langen und kurzen Röhrenknochen wechselnd starke, feinzackige, periostale Auflagerungen, die nächtigsten von 1 cm Dicke die Knie scheibe. Trennung von Corticalis und Osteophyt fast überall verschwunden. Beim älteren Bruder Randwülste um die Hüftpfanne, beim jüngeren Bruder Verödung der Interphalangealgelenke des 3. und 4. Fingers und der 3.—5. Zehe.

In den Kreis der familiären Fälle gehört auch die interessante Beobachtung von *Leva*, der die Hyperostosis generalisata mit Pachydermie und Cutis verticis gyrata bei zwei Vetttern im 1. Grade von 26 und 28 Jahren beobachtete. Die Mütter sind Schwestern, die Väter sind Vetttern. Die Urgroßmütter väter- und mütterlicherseits sind wiederum Schwestern.

Das örtlich vollkommen unabhängige Auftreten der generalisierten Hyperostose im Deutschen Reich, in der Schweiz, in Frankreich, Schweden, den UdSSR., den USA., in Kanada, das *säkulare Unverändertbleiben* des Krankheitsbildes (Fall von *Friedreich-Erb-Arnold* 1868, unsere Beobachtung 1941), das sporadische Auftreten wie das Befallensein ganzer Generationen in bis dahin erbgesunden Familien, der Beginn im Pubertätsalter ohne jeden äußeren Anlaß, der durch keine Behandlung zu beeinflussende Verlauf, die Konstanz des Krankheitsbildes, die geringe

Variabilität der Symptome, das Fehlen von Übergangsformen, das Fehlen endokriner und cerebraler Veränderungen (*Arnold, Uehlinger*), sprechen dafür, daß dem Skeletumbau eine innere Anlage im Sinne einer *mesenchymalen Mutation* zugrunde liegt. Es besteht symptomatologisch eine gewisse Verwandtschaft zur *Myositis ossificans progressiva*. Ich verweise auf die gleichartige Verknöcherung der Wirbelsäulenbänder, die knöcherne Ankylose der Intervertebral-, Costovertebral- und Interphalangealgelenke, die Klinodaktylie des Kleinfingers, die sich ausnahmsweise auch bei der generalisierten Hyperostose wieder findet (*Mankowsky-Heinismann-Czerny*).

Überraschend groß ist die Ähnlichkeit in der Ossifikation der Wirbelsäulenbänder. Man vergleiche nur Abb. 13 dieser Arbeit mit dem Wirbelsäulenbild einer *Myositis ossificans* in den Ergebnissen für Strahlenforschung Bd. 7, S. 201, Abb. 28. *Bei beiden Krankheiten ist die extraossäre Knochenbildung nicht auf Periost und fasciales Bindegewebe beschränkt, sondern eine viel umfassendere und betrifft auch die Gelenkkapseln, die interossalen Membranen, den Knorpel zahlreicher kleiner Gelenke*, wie das für die mesenchymalen Mutationen charakteristisch ist: „Die Einheitlichkeit des Stützgewebes äußert sich auch in der gesetzmäßigen Korrelation aller Stützgewebsart betroffen wird, so werden die andern, graduell zwar oft sehr verschieden, stets aber doch mitbetroffen“ (*K. M. Bauer*). *Der Unterschied besteht nur darin, daß bei der Myositis ossificans progressiva die Knochenneubildung vorwiegend vom fascialen Bindegewebe, bei der generalisierten Hyperostose vom Periost und Endost ausgeht.*

Es stimmt ferner mit der allgemeinen Erfahrung überein, daß bei mesenchymalen Mutationen die *Ausgestaltung der Knochenneubildung auf funktionelle Einflüsse abgestimmt und durch diese geordnet wird* (*Bauer-Bode*). Nur Zeitpunkt und Tendenz zur periostalen und endostalen Knochenneubildung sind durch die Genmutation festgelegt, die Form aber wird durch die gestaltende Kraft der Funktion, durch die statisch-dynamischen Anforderungen bestimmt. In diesem Zusammenhang sei nochmals auf die Reduktion der Spongiosabalken auf die Zug- und Drucklinien hingewiesen, wie sie besonders in den Röntgenbildern des Fußes (Abb. 11, 20c) mit außergewöhnlicher Klarheit zur Darstellung kommt.

Über den *Erbgang* der Hyperostose ist bis heute nichts bekannt. Die im Schrifttum niedergelegten, familiären Erkrankungsfälle sind alle auf eine einzige Generation beschränkt und die Nachkommen haben das Manifestationsalter noch nicht erreicht.

Bei der genischen Anlage der Krankheit ist eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nicht möglich und eine Behandlung unnötig, da die erste Phase nach 4—5jähriger Entwicklungszeit spontan zum Stillstand kommt. Bestrahlung und endokrine Ersatzbehandlung dürften vollkommen nutzlos sein.

Die *Prognose* ist für die Lebenserwartung nicht schlecht. Die Knochenverdickungen, Bänderverknöcherungen, Gelenkversteifungen sind lange Zeit mit voller Leistungs- und Arbeitsfähigkeit vereinbar. Insbesondere bleiben die geistigen Fähigkeiten durch die Krankheit unbeeinflußt. Nur in wenigen Spätfällen entwickelt sich infolge Druck auf Rückenmark und spinale Nervenwurzeln ein volles Siechtum.

Die *Namengebung* ist nicht befriedigend. Die ungenügend scharfe Abgrenzung gegenüber Akromegalie bringt Unklarheiten mit sich. Müller und Oehme sprechen von einer familiären, akromegalieähnlichen Erkrankung des Skelets, Arnold von Akromegalie oder Pachyakrie als selbständigem Krankheitsbild, ohne einen sicheren Entscheid zu fällen, Bénard-Kovacs und Stephan von O.h.p. mit Veränderungen des endokrinen Systems, Becken von O.h. ohne erkennbare Grundkrankheit, Freund von idiopathischer generalisierter Hyperostose. Grönberg tritt erstmals entscheidend für die Selbständigkeit des Krankheitsbildes ein und schlägt die Bezeichnung Megalia (Hyperplasia) ossium et cutis vor. Schinz-Baensch-Friedl sprechen von *akromegaloider Osteose*. Mit Golé scheint mir die Bezeichnung *generalisierte Hyperostose mit Pachydermie* die beste. Sie stellt die wichtigsten Symptome in den Vordergrund und schafft auch eine klare Sonderung von Akromegalie und O.h.

Differentialdiagnostisch hat man sich zunächst zu entscheiden, ob eine Endostose, Periostose oder Hyperostose vorliegt (s. S. 396). Die klinische Diagnose der generalisierten Hyperostose stützt sich auf das typische Erkrankungsalter, den langgliedrigen Konstitutionstypus, die Erscheinungen der generalisierten Knochenverdickung ohne Verlängerung, Trommelschlegelfinger und -zehen, Uhrglasnägel, intakte innere und endokrine Organe. Deformierungen und Spontanfrakturen gehören nicht zum Symptomenbild. *Entscheidend ist der Röntgenbefund*. Typisch für die generalisierte Hyperostose ist die ungewöhnlich starke Breitenzunahme aller Rumpf- und Gliedknochen ohne gleichzeitige Verlängerung. Durch periostale Knochenauflagerungen sind besonders die langen und kurzen Röhrenknochen mit Ausnahme der Nagelphalangen verdickt. Die Osteophyten sind in Frühstadien zackig, spornartig, oft zu Kämmen aneinandergereiht (Stephan, Müller), wie das mit dem Probeschnitt aus dem Jahre 1927 unserer Beobachtung vollständig übereinstimmt, der noch einen vollkommen offenen periostalen Knochenmantel ergibt mit radiären, zu Arkaden geschlossenen Spiculae. Erst in Spätstadien verschmelzen die periostalen Auflagerungen zu achsengerecht verlaufenden Knochenlamellen, die mit der längslamellär aufgesplitteten, alten Corticalis eine untrennbare Einheit bilden. In den distalen Abschnitten der langen Röhrenknochen geht die Auflockerung der Corticalis gelegentlich so weit, daß eine Differenzierung von Rinde und Markraum kaum mehr möglich ist und der ganze Knochenquerschnitt strähnig-fleckig erscheint. Ungewöhnlich ist der von Mankowsky-

Heinismann-Czerny beobachtete Schwund des Proc. unguicularis der Nagelphalanx. Schlüsselbeine und Rippen zeigen eine gleichmäßige, glatt begrenzte, kompakte Verdickung der Corticalis. Die übrigen Rumpfknochen, Hand- und Fußwurzelknochen weisen eine mäßige Dickenzunahme auf, begleitet von einem vollständigen *Spongiosaumbau* im Sinne einer sklerosierenden Atrophie, wobei die wenigen plumpen Knochenbälkchen ausgesprochen in den Zug- und Drucklinien angeordnet sind. *Gelenke* in den *Frühstadien* intakt, in den *Spätstadien* ausgedehnte knöcherne Ankylose der kleinen Fuß-, Hand- und Costovertebralgelenke unter Verschmelzung der Spongiosabalken zu durchgehenden Trägern. Die *Bänderverknöcherung* ist auf Wirbelsäule und Membranae interosseae der Vorderarm- und Unterschenkelknochen beschränkt. Sie nimmt mit dem Alter an Ausdehnung zu.

In auffallendem Gegensatz zu den Befunden an Rumpf- und Gliederknochen stehen die geringfügigen Veränderungen an den Schädelknochen. Die Kieferknochen erscheinen nur mäßig verdickt, strähnig-sklerotisch, ebenso die übrigen Gesichtsknochen; Schädeldach- und -basisknochen sind dagegen nicht verdickt. Nebenhöhlen und *Sella* sind vollkommen normal. In einzelnen Beobachtungen besteht eine Verdichtung der Diploe, im vorliegenden Fall eine vollständige Sklerose der Felsenbeine und des Warzenfortsatzes mit Vermauerung der pneumatischen Höhlen.

In *Differentialdiagnose* stehen die Ostéoarthropathie hypertrophiante *Marie-Bamberger*, Akromegalie, Ostitis deformans *Paget*, Spätstadien generalisierter Osteomyelitis, generalisierte osteoplastische Knochenkarzinose.

Eine Verwechslung mit *Ostitis deformans Paget* lässt sich, in Berücksichtigung des Erkrankungsalters, des Röntgen- und klinischen Befundes, leicht vermeiden. Die Generalisation und die absolute Symmetrie der hyperostotischen Vorgänge, die Zunahme der Periostose gegen die Peripherie, insbesondere die schwere Periostose der Grund- und Mittelphalanx, die Verknöcherung der Bänder, die ossale Ankylose der Hand- und Fußwurzelgelenke und die Hautverdickungen gehören nicht zum Krankheitsbild der Ostitis deformans *Paget*. Das jugendliche Erkrankungsalter (*Kienböck*), das fast unveränderte Schädelsskelet, das Fehlen von Deformierungen, das raschere Entwicklungstempo bilden weitere Unterscheidungsmerkmale. Histologisch lässt sich auf Grund der Mosaikstrukturen und entzündlichen Markfibrosen eine Entscheidung leicht treffen.

Die gründlichen Untersuchungen des Skelets von *Hagner* 1 durch *Arnold* haben diesen bewogen, die Diagnose O.h.p. für seinen Fall abzulehnen. Eine Gegenüberstellung der Symptomatologie von generalisierter Hyperostose und O.h.p. ergibt ohne weiteres die Verschiedenheit beider Erkrankungen und lässt einen differentialdiagnostischen Entscheid leicht fällen (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3.

	Generalisierte Hyperostose mit Pachydermie	Osteoarthropathie hypertrophiante <i>Marie-Bamberger</i>
Alter im Krankheitsbeginn . . .	14—18 Jahre	Jedes Alter, meist ältere Erwachsene
Geschlecht . . .	♂ > ♀	♂ = ♀
Krankheitserscheinungen	Verdickung der Vorderarme und Unterschenkel, Trommelschlegelfinger, Uhrglasnägel. Gelenkschwellung. Innere und endokrine Organe intakt	Intrathorakale pleuropulmonale oder kardiale Grundkrankheit, Knochen- und Gelenkschmerzen, Trommelschlegelfinger, Uhrglasnägel
Verlauf . . .	Stillstand nach 1—5 Jahren	Progredient in Schüben
Lokalisation . . .	Gesamtes Skelet, besonders aber alle Röhrenknochen und Becken (Generalisation). Starke Verdickung im Bereich der Diaphysen. Sella turcica normal	Phalangen, Metacarpalia. Diaphysen und distale Metaphysen der Vorderarm- und Unterschenkelknochen; Stammknochen frei. Sella turcica normal
Bänder . . .	Ausgedehnte Bänder- und Membranenverknöcherung	—
Gelenke . . .	Knöcherne Ankylose der Interphalangeal-, Hand- und Fußwurzel-, Costovertebralgelenke	Entzündliche, unspezifische, chronische Synovitis. Keine Ankylosen
Haut . . .	Pachydermie an den Unterschenkeln und Vorderarmen, manchmal auch des behaarten Kopfes und der Stirn	Nur Verdickung der Finger- und Zehenweichteile
Lider . . .	Lid- und Ohrknorpelverdickung	Keine Knorpelverdickungen
Serum-Calcium . . .	Normal	Normal
Serum-Phosphor	Normal	Normal
Ätiologie . . .	Mesenchymale Mutation, oft familiär	Entzündliche Periostitis, nicht familiär
Path.-anat. . .	Geschlossener Anbau des periostalen Osteophyten an alte Corticalis	Trennender Weichteilspalt zwischen Osteophyt und alter Corticalis
Probeexcision . . .	Einheitlicher spongiöser Osteophyt aus lamellärem Knochen mit Fettmark	Geschichteter, Radiär- und Tangential-Osteophyt mit Fasermark und entzündlichen Infiltraten
Röntgenbefund . . .	Hyperostose: Verdickung der Röhrenknochen. Einheitliche Compacta. Nagelphalangen intakt. Breitbalkiger Spongiosaumbau	Periostale Schalenbildung, nach distal zunehmend. Nagelphalangen mitergriffen. Stammknochen intakt. Kein Spongiosaumbau

Auch die Zuteilung der generalisierten Hyperostose zum *Akromegaliesyndrom* möchte ich entschieden ablehnen. Die generalisierte Hyperostose hat nichts mit Akromegalie zu tun, es fehlt die Vergrößerung des Unterkiefers, der Zunge, es fehlt der chondrotrrophe Effekt mit Wucherungen der Rippenknorpel usw. Der Begriff der *akromegaloiden O.h.* ist von

Marie im Wesentlichen auf Grund der Symptomatologie der Brüder Hagner geschaffen worden. Es dürfte sich um einen aussterbenden Krankheitsbegriff handeln, da zweifellos die Mehrzahl der im Schrifttum niedergelegten Beobachtungen von akromegaloider O.h. ohne Grundkrankheit in die Gruppe der generalisierten Hyperostose mit Pachydermie einzuordnen ist.

Zusammenfassung.

1. Die Hyperostosen sind morphologisch in Endostose („Osteosklerose“), Periostose und Gesamthyperostose zu gliedern.
2. Die *generalisierte Hyperostose mit Pachydermie (akromegaloider Osteose)* ist ein scharf umrissenes Krankheitsbild und gekennzeichnet durch:
 1. Langgliedrigkeit;
 2. Hyperostose, besonders der kurzen und langen Röhrenknochen und des Beckens;
 3. Verknöcherung der interossalen Membranen, der Wirbelsäulenbänder, der kleinen Gelenke (Intervertebral-, Costovertebral-, Interphalangeal-, Fuß- und Handwurzelgelenke);
 4. Pachydermie, besonders der Unterarme und Unterschenkel, gelegentlich auch der Schädel- und Stirnhaut (*Cutis verticis gyrata*);
 5. Trommelschlegelfinger und -zehen, gelegentlich Verdickung der Lid- und Ohrknorpel;
 6. Uhrglasnägel.

Die Skeletprozesse sind gekennzeichnet durch Anbau breiter periostaler Osteophyten, die mit der alten *Corticalis* zu einem einheitlichen Mantel verschmelzen, durch mäßige Sklerose der Schäeldachknochen und Umbau der gesamten *Spongiosa* im Sinne der sklerotischen Atrophie. Alle Knochenveränderungen sind in ihrer Architektur auf statisch-dynamische Anforderungen abgestimmt. Die Krankheit beginnt, ohne äußeren Anlaß, im Pubertätsalter und kommt nach 3—7 Jahren spontan zum Stillstand. In der ersten Phase entwickeln sich Hyperostose und Pachydermie. In einer zweiten Phase, manchmal erst nach einem mehrjährigen Intervall, verknöchern Bänder und Gelenke. Das terminale Krankheitsgeschehen wird durch Druckerscheinungen der Wirbelosteophyten auf Rückenmark und Nervenwurzeln bestimmt (Wurzelschmerzen, spastische Kontrakturen der Glieder, trophische Hautgeschwüre). Serumcalcium, Serumphosphor, innere und endokrine Organe intakt. Das männliche Geschlecht ist wesentlich häufiger befallen als das weibliche.

3. Die generalisierte Hyperostose tritt teils familiär, teils sporadisch auf.

4. Ätiologisch liegt der generalisierten Hyperostose eine mesenchymale Mutation zugrunde, die alle Abkömmlinge des Stützgewebes umfaßt und in der extraossären Knochenneubildung weitgehende Ähnlichkeit

mit der Myositis ossificans progressiva aufweist. Über den Erbgang ist bis heute nichts bekannt.

5. Die generalisierte Hyperostose ist durch Baugeschichte und Form streng von der Ostéoarthropathie hypertrophiante *Marie-Bamberger*, der Akromegalie und der Ostitis deformans *Page* zu trennen. Sie stellt keine Steigerung des *Marie-Bambergerschen* Syndroms dar.

6. Ausführliche Mitteilung der Krankengeschichte, des Sektions- und histologischen Befundes eines 55jährigen Mannes mit generalisierter Hyperostose, Pachydermie der Vorderarme und Unterschenkel und zusätzlicher Otosklerose.

Schrifttum.

- Arnold, J.*: Beitr. path. Anat. **10**, 1 (1891). — *Apert et Bigot*: Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris **1921**, 1715. — *Apitz, K.*: Virchows Arch. **305**, 216 (1940). — *Bauer, K. H. u. W. Bode*: Erbpathologie des Stützgewebes beim Menschen. In Handbuch der Erbpathologie des Menschen, Bd. III, S. 105ff. Berlin: Springer 1940. — *Becken, S.*: Dtsch. Arch. klin. Med. **187**, 117 (1941). — *Bénard, M. u. A. Kovacs*: Fortschr. Röntgenstr. **62**, 316 (1940). — *Bogaert, L. van*: J. de Neur. **28**, 502 (1928). — *Crump, C.*: Virchows Arch. **261**, 467 (1929). — *Dzierzynsky, W.*: Z. Neur. **20**, 547 (1913). — *Erb, W.*: Dtsch. Arch. klin. Med. **42**, 295 (1887/88). — *Fraenkel, E.*: Fortschr. Röntgenstr. **25**, 401 (1917/18). — *Freund, E.*: Amer. J. Roentgenol. **39**, 216 (1938). — *Friedreich, N.*: Virchows Arch. **43**, 83 (1868). — *Golé, L.*: Pachydermie plicaturée avec pachypériostose des extrémités. Thèse de Paris. Vigot frères édit. 1935. — *Grönberg, A.*: Acta med. scand. (Stockh.) **67**, 24 (1927). — *Kienböck, R.*: Röntgendiagnostik der Knochen- und Gelenkkrankheiten. *Pagetsche Knochenkrankheit*. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1940. — *Labbé, M. et P. Renault*: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1926**, 1065. — *Lambroso*: Virchows Arch. **46**, 253 (1869). — *Leva, J.*: Med. Klin. **1915 II**, 1266. — *Marie, P.*: Rev. de Méd. **1886**, 297; **1890**, 1. — *Mankowsky, B. N., J. I. Heinismann u. L. I. Czerny*: Fortschr. Röntgenstr. **50**, 542 (1934). — *Müller, W.*: Beitr. klin. Chir. **150**, 616 (1930). — *Naumann*: Arch. Dermat. **154**, 595 (1927). — *Oehme, C.*: Dtsch. med. Wschr. **1919 I**, 207. — *Pannowitz, B. v.*: Röntgenprax. **7**, 682 (1935). — *Ramond, L. et M. Bascourret*: Bull. méd. Hôp. Paris **1926**, 1015. — *Roy, J. N.*: Canad. med. Assoc. J. **34**, 861 (1936). — *Roy, J. N. et A. Yutras*: J. Radiol. et Électrol. **22**, 538 (1938). — *Sisson, J. R.*: J. amer. med. Assoc. **1926**, 1126. — *Stephan, E.*: Dtsch. Arch. klin. Med. **182**, 183 (1938). — *Schmidt, M. B.*: Atrophie und Hypertrophie des Knochens einschließlich der Osteosklerose. In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie *Henke-Lubarsch-Rössle*, Bd. IX/3. Berlin: Springer 1937. — *Tobler, H.*: Über Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique (*Bamberger-Pierre Marie*). Inaug.-Diss. Zürich 1939. — *Tournier, C.*: Province Méd. **1891**. — *Touraine, A., G. Solente et L. Golé*: Presse méd. **1935**, 1820. — *Uehlinger, E.*: Osteopathia hypertrophicans toxica. In Lehrbuch der Röntgendiagnostik von *H. R. Schinz, W. Baensch u. E. Friedl.* S. 139. Leipzig: Georg Thieme 1939. — Myositis ossificans progressiva. Erg. Strahlenforsch. **7**, 175 (1936). — *Schweiz. med. Wschr.* **1942**.