

(Aus der Landesanstalt Görschen bei Brandenburg-Havel  
[Direktor: Prov.-Obermed.-Rat Dozent Dr. med. habil. *Hans Heinze*.])

## Degenerative Dysostose mit erworbenem Schwachsinn.

Von

**Dr. Hermann Tröster,**

Hilfsarzt am Gesundheitsamt der Stadt Brandenburg-Havel.

Mit 9 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 5. November 1941.)

Als degenerative Dysostosen werden eigenartige Skeletveränderungen bezeichnet, die mit anderen Anomalien vereint vorkommen. Sie werden nach *Pfaundler* in hyperplastische und hypoplastische Formen als Mehrungs- und Minderungstypen der pathologischen Ossifikation unterteilt. Als hypoplastische Form ist die Dysostosis cleidocranialis nach *Scheuthauer* bekannt, bei der sich Mängel und Defekte vor allem an Schädel und Clavicula finden. Es wird ein dominanter Erbgang vermutet, da eine Anzahl von entsprechenden Stammbäumen bekannt ist. Zur Gruppe der hyperplastischen Formen gehören die Dysostosis multiplex vom Typ *Hurler*, die Dystrophia periostalis hyperplastica familiaris (*Dzierzynski*), die Dysostosis craniofacialis hereditaria nach *Crouzon* und die Hypertrophie cranienne simple familiare von *Klippel* und *Feilstein* (nach *Pfaundler-Schloßmann*). Die drei letzteren Abartungen sind ausgesprochen familiär, während die Frage der Erblichkeit bei der *Hurlerschen* Krankheit noch nicht restlos geklärt ist.

In der obigen Anstalt war ein Kind zur Aufnahme gekommen, bei dem neben einer Idiotie schwere Skeletveränderungen und eine beiderseitige Hornhauttrübung festzustellen waren. Der Fall läßt sich in keiner der vorhandenen Einzelrubriken vollständig unterbringen, wenn er auch mit der Dysostosis multiplex von *Hurler* viel Ähnlichkeit zeigt. Seine Veröffentlichung mag deshalb einiges Interesse erwecken.

Die Krankengeschichte soll nun zuerst dargestellt werden:

Hannelore St., geboren am 10.3.37, war bei der Aufnahme in der L.A.G. am 6.5.39 2 Jahre 2 Monate alt.

*Familienanamnese.* 3 gesunde Geschwister. Die Mutter hatte im 6. Schwangerschaftsmonat eine schwere Lungen- und Rippenfellentzündung. Über Erbkrankheiten ist in der Familie nichts bekannt.

*Eigene Anamnese.* Normale Geburt. Einige Tage nach der Geburt sollen Krämpfe aufgetreten sein, im Anschluß daran wurde eine spastische Lähmung beider Beine bemerkt. Im Aug.-Sept. 1937 wurde das Kind im Krankenhaus als *Littlesche* Krankheit mit ansteigenden heißen Bädern behandelt. Während einer 6wöchigen Beobachtung auf einer orthopädischen Abteilung im Dez.-Jan. 1937/38

konnte der klinische Verdacht einer Hüftgelenksluxation nicht bestätigt werden. Diagnose: „Mikrocephalus, Little. Beide Beine hochgradig spastisch“.

*Status* (Landesanstalt G. am 8. 5. 39): Länge 72 cm (Sollänge 86 cm); Gewicht 8,5 kg (Sollgewicht 12,7 kg); Kopfumfang 45 cm; Höhe von Nasenwurzel bis Scheitel 8 cm.

Körperlich zurückgebliebenes Kleinkind, mit kurzem Hals und großem Kopf. Muskulatur der Extremitäten unterentwickelt. Flache Nase, eingesunkene Nasenwurzel. Haut und Schleimhäute wenig durchblutet. Keine Ödeme. Die Ohren sitzen etwas tief, sonst äußerlich o. B. Augen: Bewegungen, soweit zu prüfen, frei. Nach vorgehaltenen Gegenständen wird nicht gegriffen, dieselben werden auch nicht fixiert. Beiderseitige Hornhauttrübung, links dichter als rechts. Augenhintergrund nicht erkennbar. Im Ober- und Unterkiefer je 4 Schneidezähne. Schilddrüse nicht vergrößert. Halslymphknoten o. B.

Brustkorb: Symmetrisch. An Herz und Lunge kein krankhafter Befund. Leib: weich, gut eindrückbar. Leber und Milz nicht vergrößert. Genitalien: äußerlich o. B.

Die oberen Gliedmaßen werden vorwiegend in Beugestellung im Ellbogengelenk gehalten. Mit ihnen werden gelegentlich aktive zielgerichtete Bewegungen in der Richtung des Mundes ausgeführt. Eine passive Streckung in den Ellbogengelenken ist beiderseits nur bis zum Winkel von 135° möglich. Hände etwas plump, Fingerkontraktionen besonders links. Tonus der Muskulatur der oberen Extremitäten etwas gesteigert.

Die unteren Gliedmaßen werden bei horizontaler Rückenlage in maximaler Streck- und Außenrotationsstellung gehalten, so daß der laterale Fußrand die Unterlage berührt. Knie- und Hüftgelenke sind beiderseits nur in sehr beschränktem Ausmaße zu bewegen, besonders die Kniegelenke sind weitgehend ankylosiert. Die Fußgelenke sind völlig frei beweglich. Tonussteigerung der Beinmuskulatur ist nicht nachzuweisen.

Zentralnervensystem: Pupillen reagieren prompt auf Lichteinfall. Facialisreflex: re. = li. pos. Bauchdeckenreflexe: re. = li. in allen 3 Etagen schwach pos. Patellarsehnenreflexe: re. = li. schwach pos. Achillessehnenreflexe: re. schwach auszulösen, li. negativ. Adductorenreflexe: re. = li. pos. Fußsohlenreflexe: bds. pos. Radiusperiost-, Biceps- und Tricepsreflexe: bds. pos. Babinski, Gordon, Oppenheim und Rossolimo neg. Langsam eintretender, strichförmiger, heller Dermographismus.

Percutanreaktion nach *Hamburger* neg. Wassermann, Kahn, Meinicke im Blut neg. Wassermann, Mastix, Meinicke Klärung II. Takata Ara im Liquor neg.

*Encephalogramm* am 12. 10. 39. Alter: 2 Jahre 7 Monate. Regelmäßige Tropfenfolge, Liquor klar.  $\frac{1}{3}$  Zellen.

Gute Luftfüllung des Ventrikelsystems. Auf der ant.-post. Aufnahme ist das Ventrikelsystem von rechts oben nach links unten verkantet, auch das Septum



Abb. 1.

ist schräggestellt. Es besteht anscheinend ein linksseitiger Narbenzug. Die Ventrikel selbst sind leicht erweitert, die Schmetterlingsfigur ist erhalten. Der 3. Ventrikel ist kolbenförmig dargestellt. In der Orbita bds. ist ein strichförmiger Luftschatz gelegen (*Suleus infraorbitalis?*). Über der Konvexität links sind mehr in der Tiefe gelegene Luftansammlungen klein- bis mittelfleckig erkennbar, die sich auf den seitlichen Aufnahmen als in der mittleren Schädelgrube gelegen erweisen. Reichliche flächenhafte Luftansammlungen in der hinteren Schädelgrube. Die Seitenventrikel sind in ihrer Gesamtheit dargestellt und leicht erweitert. Die Schädelknochen sind teilweise auffallend verstärkt, stellenweise besonders dünn. Sella o. B.

#### Stellungsanomalien der Zähne.

Encephalographische Diagnose: Hirnnarbe links. Mäßige Erweiterung des Ventrikelsystems. Hyperplasie des Schäeldaches.

*Verlauf.* Völlig pflegebedürftiges, tiefstehendes Kind, das keinerlei Fortschritte macht. Motorisch ist das Kind völlig unbeholfen, es liegt immer ruhig im Bett, abgesehen von primitiven Bewegungen der oberen Gliedmaßen. Es vermag sich nicht aufzurichten oder den Kopf zu heben und bleibt auch in einer unbequemen Haltung liegen. Das Kind muß gefüttert werden, näßt und kotet dauernd ein. Schluckstörungen wurden nicht beobachtet. Ein Sprachansatz ist nicht vorhanden, nur selten werden weinende, wimmernde Laute ausgestoßen. Es reagiert auf Schallreize, steht aber sonst seiner Um-



Abb. 2.

gebung völlig reaktionslos gegenüber. Einen Personalwechsel erfaßt es in keiner Weise. Während des Anstalsaufenthaltes erfolgt ein weiterer Rückgang des körperlichen Allgemeinzustandes. Die Längenzunahme hat in  $1\frac{1}{2}$  Jahren 3 cm betragen. Gesamtlänge mit  $3\frac{1}{2}$  Jahren 75 cm. Das Gewicht war auf 7 kg zurückgegangen, das Unterhautfettgewebe fast völlig verschwunden, so daß Knochenrelief und Muskelansätze unter der Haut deutlich sichtbar wurden. Haut und Schleimhäute wurden äußerst anämisch. Unter völliger Apathie und Nahrungsverweigerung starb es am 31.10.40. Psychisch und motorisch bis zum Tode keine Änderung.

*Sektionsprotokoll.* Leiche eines  $3\frac{1}{2}$ -jährigen, körperlich nicht dem Alter entsprechend entwickelten Mädchens. Haut recht blaß, etwas glänzend über den großen Gelenken. Beide Beine befinden sich in beträchtlicher Außenrotationsstellung. Die Knochen der Ober- und Unterschenkel sind säbelscheidenförmig wie bei Rachitis. Druckstellen über dem Kreuzbein; sehr schlechter Allgemeinzustand.

*Kopfhöhle:* Rundliche, ziemlich symmetrische Calotte von durchschnittlich 16 mm Wandstärke. Das Knochengewebe ist frischrot gefärbt, macht einen

schwammigen Eindruck und lässt sich ziemlich leicht mit dem Messer schneiden. Dura etwas gespannt. Äußerer Liquor beträchtlich vermehrt. Meningen zart und durchscheinend bis auf ein umschriebenes Gebiet in der Mitte der Konvexität des linken Occipitallappens. Hier sowie im gleichen Gebiet der rechten Seite besteht ein kinderhandtellergroßer Bezirk von Ulegyrien, die bereits in den Parietalbereichen ihren Anfang nehmen, links mehr als rechts. Die Differenzierung der Windungen im linken Frontallappen ist größer als rechts. Im ganzen erscheint das Großhirn recht atrophisch. Schädelbasis o. B. Beide Stirnhöhlen sind verschlossen, völlig von dem schwammigen Knochengewebe ausgefüllt. Die übrigen Nebenhöhlen sind frei. Brusthöhle: Lymphatischer Rachenring o. B. Mäßige Vergrößerung der Halslymphknoten. Lunge wenig luftreich, ohne nennenswerte Verdickungen. Herzmuskel allseitig fast völlig erschlafft und sehr blaß. Klappapparat o. B. Aorta zart und glatt. Bauchhöhle: Leber recht anämisch. Milz weich, Follikel- und Trabekelzeichnung verwaschen. Nebennieren ausreichend pigmentiert. Nieren etwas embryonal gelappt, im ganzen ziemlich blaß, Rindenzeichnung schmal. Beckenorgane normal entwickelt. Magendarmkanal o. B.

Die Präparierung der Extremitätenknochen ergibt makroskopisch keinen pathologischen Befund. Auf den Schnittflächen der Röhrenknochen findet sich überall frischrotes Mark. Die Epiphysenlinien sind schmal, die Gelenke sind normal angelegt. Es findet sich lediglich eine Luxatio pubica beider Femurköpfe. Die Gelenkpflanze der Hüftgelenke sind verhältnismäßig klein, die Gelenkflächen sind aber durchweg glatt.

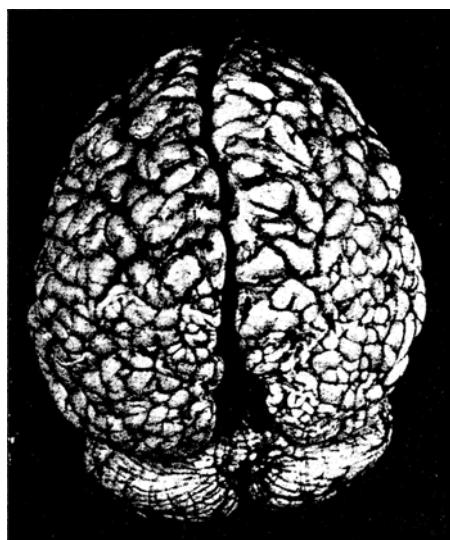


Abb. 3.

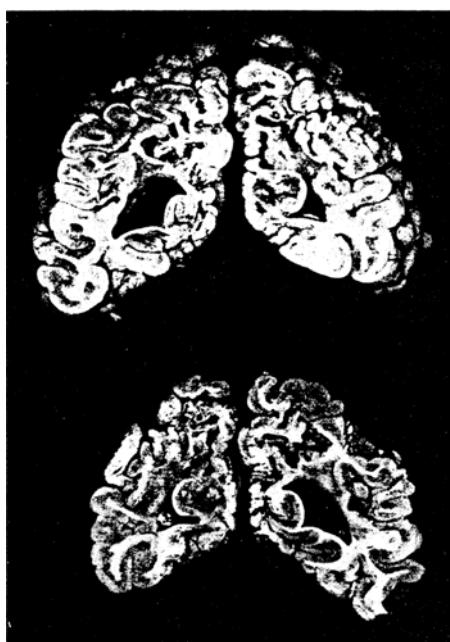


Abb. 4.

Todesursache: Herzmuskelschwäche.

Hauptleiden: Siehe Klinik, spätere Gehirnsektion und histologische Untersuchung des Knochensystems.

Die histologische Untersuchung des Gehirns wurde in liebenswürdiger Weise von Herrn Prof. *Hallerorden*, Berlin-Buch, vorgenommen. Der Bericht lautet:

Das kleine Gehirn wiegt 520 g. Die Verkleinerung betrifft hauptsächlich das Großhirn, während das Kleinhirn die dem Alter entsprechende Größe hat, so daß ein beträchtliches Mißverhältnis besteht zu Ungunsten des Großhirns. Im Großhirn sind die Windungen stark geschrumpft und narbig eingezogen, annähernd symmetrisch auf beiden Seiten, und zwar besonders in den hinteren Teilen des Scheitel- und Occipitallappens, während die Stirnwindungen keine Besonderheiten zeigen. Diese Veränderungen sind auf die Konvexität beschränkt, während die Basis des Gehirns völlig normal aussieht. Auf Frontalschnitten sieht man eine beträchtliche Erweiterung der Ventrikel, links eine Spur mehr als rechts. Auf

einem Schnitt auf der Höhe der vorderen Commissur eine narbige Schrumpfung der Windungen bereits im Bereich von F 2. Die wesentlichen Veränderungen beginnen auf einem Schnitt durch das hintere Balkenende, sie sind hier bereits in voller Ausdehnung vorhanden. Während die basalen Windungen und auch die des Schläfenlappens an der Konvexität normal aussehen, sind die oberen Windungen auf der Scheitelhöhe erheblich geschrumpft: es fällt auf, daß die Kuppen der Windungen im allgemeinen viel besser erhalten sind als die Täler, in denen die Rinde und zum Teil auch die Marksubstanz fast völlig zugrunde gegangen sind. Das Mark-

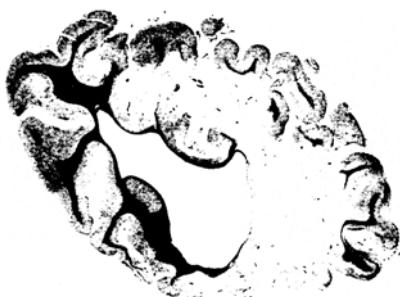


Abb. 5. Frontalschnitt durch den Occipitallappen; Verödung eines großen Teiles des Marklagers und der anliegenden Teile der Hirnwindungen. Markscheidenfärbung, 1:1.

lager der Hemisphären ist deutlich reduziert. In gleicher Verteilung, aber noch ausgesprochener sind diese Schädigungen im Occipitallappen.

*Histologische Untersuchung.* Bei Betrachtung eines Schnittes durch das *Infundibulum* sieht man mit bloßem Auge die starke Erweiterung des Seitenventrikels und eine beträchtliche Verschmälerung des Marklagers. Die Furchen schneiden infolgedessen im Stirnhirn tief in die Hirnsubstanz ein und reichen bis dicht an die Ventrikel heran. Die Stammganglien erscheinen relativ groß. Die zweite und dritte Stirnwindung zeigt eine starke Verschmälerung ihres unteren Teils und einen guten Erhaltungszustand der Kuppen, so daß diese Windungen wie Pilze dem Marklager aufsitzen. Es ist nämlich nicht nur der Markkegel atrophisch, sondern auch die Rinde in der Tiefe der Furchen sowie an den Seiten des Windungstales ist in dünnes Narbengewebe umgewandelt. Auch in der ersten Stirnwindung ist ein Teil der Rinde an den Abhängen des Furchentales stark verschmäler: daneben sieht der Gyrus eunguli relativ groß aus.

Während die Windungen an ihren Kuppen eine normale Architektonik und ihren gewöhnlichen Zellbestand besitzen, ist die Rinde an den Seiten der Windungstaler völlig verödet. Sie besteht nur aus einem schmalen Gliastreifen, in dem hier und da noch einzelne kleine Ganglionzellgruppen erhalten sind, mitunter auch kleine Haufen von Körnchenzellen im Narbengewebe eingeschlossen. Meist ist auch die Marksubstanz in diese Verödungszone ganz oder zum Teil mit einbezogen.

Nicht überall ist das Narbengewebe kompakt, es finden sich auch spongiöse Veränderungen und Bildung kleiner Cysten. Anschließend an diese Narben, aber auch unabhängig davon gibt es Narbenzüge in der erhaltenen Hirnrinde, die teils schräg, teils senkrecht die Rinde durchziehen, aber auch der Oberfläche parallel laufend ganze Schichten von Ganglienzellen ersetzen (laminäre und pseudolaminäre Ausfälle). Stammganglien, Schläfenlappen mit Ammonshorn und die unteren Windungen der Konvexität sind im wesentlichen unversehrt geblieben.

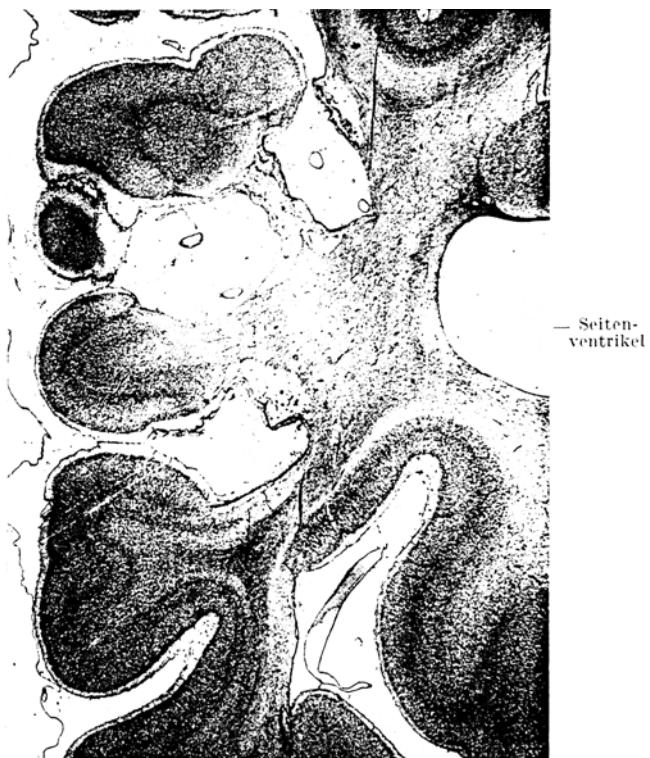


Abb. 6. Zweite Stirnwundung. Vergr. 5mal. Thioninfärbung.

Ein Schnitt durch einen *Occipitullappen* (s. Abb. 5) gibt ein besonders anschauliches Bild von der Schwere der Veränderungen. Hier fällt, abgesehen von der enormen Erweiterung des Hinterhorns des Seitenventrikels, die fast völlige Verödung des Marklagers in die Augen, nur die unteren Windungen sind gut erhalten, die der Konvexität und der Mittellinie dagegen sind wieder an ihrer Basis schwer geschädigt, die Kuppen erhalten. Die histologische Untersuchung ergibt prinzipiell die gleichen Veränderungen von gliösem Narbengewebe mit eingeschlossenen Körnchenzellgruppen, weitgehendem Untergang von Ganglienzellen und Markfasern. In den betroffenen Gebieten sind auch die weichen Hämpe etwas verdickt und die *Gefäße in den Meningen* (s. Abb. 7) zeigen bemerkenswerte Veränderungen; fibröse Verdickung der Wand, Intimawucherung und mitunter Kalkeinlagerungen. In einigen Gefäßen hat sich eine Elastica gebildet und zwischen ihr und der alten ein feinmaschiges Füllgewebe. Auch innerhalb der Narben sind die Gefäße verdickt,

oft enthalten sie auch im erweiterten Adventitialraum Körnchenzellen, die noch Fett enthalten. Entzündliche Erscheinungen fehlen überall. Im Hinterhorn des Seitenventrikels findet sich eine Ependymitis granularis.

Die ausgedehnten Narben in Mark und Rinde, die schichtförmigen Verödungen und die herdförmigen Ausfälle in der Rinde sind die Folge alter gefäßabhängiger Erweichungen, deren Abbaureste noch in Körnchenzellen erhalten sind. Die Veränderungen der Gefäße in den weichen Häuten sind auf eine Entzündung der Gefäßwände (Panarteriitis) zurückzuführen, wie sie bei langdauernden Meningitiden einzutreten pflegt. Für eine früher durchgemachte Meningitis spricht ferner die Verdickung



Abb. 7. Gefäß aus den weichen Häuten. Vergr. 70mal. v. Gieson-Färbung.

der Meningen und die Ependymitis granularis, welche regelmäßig die Gehirnhautentzündungen begleitet. Die Erweichungen sind zustande gekommen durch das Zusammenwirken der entzündlichen Erscheinungen, der Gefäßveränderungen und des die Meningitis stets begleitenden Hirnödems. Nachdem die Meningitis abgeheilt war, sind auch die entzündlichen Infiltrate verschwunden und schließlich auch die Erweichungsherde vernarbt. Durch diese schweren Schädigungen ist das Gehirn in seinem weiteren Wachstum behindert gewesen. Wenn in der Anamnese angegeben ist, daß das Kind in den ersten Tagen nach der Geburt Krämpfe hatte, nach welchen die Lähmung der Beine zurückblieb, so dürfte die vermutete Meningitis in diese Zeit fallen. Die schwere Lungen- und Rippenfellentzündung der Mutter während des 6. Schwangerschaftsmonats kommt ursächlich nicht in Betracht, da bei dem Entwicklungsstadium des fetalen Gehirns in dieser Zeit schwerere Störungen und Anzeichen von Entwicklungshemmungen zu erwarten wären.

Zellveränderungen im Sinne einer amaurotischen Idiotie sind nicht vorhanden.

Die Röntgenuntersuchung des Knochensystems deckte erhebliche Störungen des Knochenwachstums auf, die auf den ersten Blick an eine Rachitis denken lassen.

*Schädel.* Die encephalographischen Aufnahmen zeigen deutlich eine Hyperplasie der Belegknochen. Auf den Originalnegativen imponiert das verdickte Schädeldach als „Heiligenschein“, der auf den Kopien nicht zur Geltung kommen kann. Die Wandstärke der Calotte überschreitet mit 16 mm weitgehend die üblichen Maße in diesem Kindesalter. Die Sella ist normal gestaltet.

*Obere Gliedmaßen.* Die Oberarmknochen erscheinen relativ plump, mit periostalen Auflagerungen auf dem Schaft. Das obere Ende ist deformiert und abgeflacht, mit beginnender Kamentwicklung des Kopfes. Die Knochenstruktur im unteren Ende zeigt Rarefizierung, die Epicondylen sind breit angelegt. Die distalen Epiphysen der Unterarmknochen sind becherförmig mit Verdichtungen der Struktur, die Handwurzelkerne sind in Zahl vermindert. Die Mittelhandknochen weisen Unregelmäßigkeiten der Knochenzeichnung auf. Einige Knochen der vorderen Phalangen deuten eine Zuckerhutform an.

*Untere Gliedmaßen.* Am Becken finden sich flache, wenig entwickelte Gelenkpfannen. Die Oberschenkelknochen stehen beiderseits erheblich luxiert, die oberen Enden sind stark unterentwickelt und verunstaltet. Der Schaft ist beiderseits säbelförmig gebogen, mit periostalen Applikationen. An den distalen Enden breite becherförmige Epiphysen. Die Becherform findet sich auch an den Unterschenkelknochen. [Die Röntgenaufnahmen der Extremitäten (s. Abb. 8 und 9) wurden am 30. 10. 40 gemacht, das Kind war  $3\frac{1}{2}$  Jahre alt.]



Abb. 8.

Der genaue histologische Befund eines Femurkopfes wurde in liebenswürdiger Weise von Herrn Geheimrat *M. B. Schmidt*, Würzburg, durch die gütige Vermittlung von Herrn Prof. *Apitz*, Berlin, erhoben. Der Bericht lautet:

Drei gefärbte Längsschnitte vom Femur, umfassend einen großen Teil der Diaphyse, die Meta- und Epiphyse. Nach der Beschaffenheit der beiden letzteren handelt es sich um den *oberen* Teil des Femur, denn die Metaphyse erhebt sich

dachfirstartig und auf jeder ihrer beiden verschiedenen langen Flächen liegt eine flach-halbkugelige knorpelige Epiphyse, beide durch eine dünne Knorpelbrücke miteinander verbunden; die Kopfepiphysen besitzen auf zwei der drei Schnitte einen dürftigen Knochenkern, die Trochantere-epiphysen keinen. Auch im Verhalten der Knorpelwucherung stimmen die Verhältnisse mit denjenigen des normalen oberen Femurendes darin überein, daß die Wucherungszone im Kopfteil wesentlich höher ist als im Trochanterteil. Ich halte also das Endstück nicht für die mißgestaltete untere, sondern für die auf früher Entwicklungsstufe stehengebliebene obere Epiphyse des Oberschenkelknorpels, ein Schenkelhals ist noch nicht abgesetzt, der Kopf noch sehr flach. Auch die grobe Architektur der



Abb. 9.

Metaphyse stimmt mit der des oberen Femurendes überein insofern, als der Spitzbogen vorhanden ist, die mit der Halsentwicklung auftretenden vertikalen Knochenpfiler fehlen aber noch fast ganz und auch sonst weichen Anordnung und Gestalt der Knochenbalken weit von dem normalen Bau ab (s. unten).

*Knorpel-Knochengrenze.* Im trochanteren Teil zeigt die Knorpelzellwucherung im allgemeinen das gewöhnliche Bild; die provisorische Verkalkung ist an manchen Stellen deutlich zu erkennen, ob sie vollständig ist, läßt sich wegen der starken künstlichen Entkalkung nicht sicher sagen. Pathologisch ist die Abdeckung des Knorpels gegen das Knochenmark zu durch flach aufgelagerte Knocheneschichten in großer Ausdehnung, infolgedessen ist die Markraumbildung in der hypertrophischen Knorpelschicht auf wenige Stellen beschränkt. In der dem Femurkopf angehörenden Wucherungszone existieren stärkere Abweichungen: Vielfach ist die Reihenfolge der Schichten verworfen insofern, als die Zellen nach dem Knochen zu nicht zunehmend größer werden, sondern auf die hypertrophische Schicht wieder Bezirke mit kleineren und weiter auseinanderliegenden Zellen vorkommen,

ferner Reihen hypertrophischer Zellen, die quer-, anstatt längsgestellt sind. Ungewöhnlich ist es ferner, daß häufig die Knochenbalken der Metaphyse tief in den Knorpel eindringende Fortsätze haben. Da die Kernfärbung (wohl infolge der Säurewirkung) schwach ist, läßt sich die feinere Struktur nicht vollkommen übersehen, aber so viel ist festzustellen, daß es sich dabei um Knochenbildung in den Knorpelmarkkanälen handelt und stellenweise das Bindegewebe desselben in Knochengewebe übergeht; ferner, daß vielfach Globuli ossei vorliegen, also die einzelnen Knorpelzellhöhlen mit Knochengewebe ausgefüllt sind — wahrscheinlich von eingedrungenen Osteoblasten ausgehend —, ohne miteinander zu konfluieren; solche Globuli ossei liegen oft in dem an den fertigen Knochen anstoßenden Knorpelgewebe. Alle diese dem Knorpel angehörenden Veränderungen haben meiner Meinung nach mit Rachitis nichts zu tun.

*Knochengewebe.* Auf der Metaphyse und dem angrenzenden Teil der Diaphyse, nach deren Mitte hin aufhörend, am stärksten an der Innenseite, flächenhafte periostale Knochenauflagerungen in fortlaufender Schicht. Ihre jüngste oberflächliche Schicht besteht aus Bindegewebesknochen, nach der Knochenrinde zu ist vielfach ein Umbau in lamellären Knochen eingetreten, welcher in die oberflächliche Rindeuschicht eingreift und zwischen beiden die Grenze verwischt hat. Das Knochengewebe besitzt, soweit es sich erkennen läßt, normalen Kalkgehalt, ab und zu hebt sich unter der Osteoblastenschicht eine osteoide Lage ab, sie überschreitet aber nie den normalen Umfang. Die *Rinde* zeigt keine auffälligen Strukturabweichungen, ist nur dünn und porotisch, in ihrer subperiostalen Schicht ist meist der ursprüngliche Bindegewebesknochen durch Osteone ersetzt. Auf der der Markhöhle zugekehrten Fläche liegen, teils mit ihr zusammenhängend, teils lose, Spongiosagruppen in für das Alter von  $3\frac{1}{2}$  Jahren zu großer Ausdehnung, die aus Bindegewebesknochen bestehen; soweit sie frei im Mark liegen, sind sie oft durch derbfaseriges Bindegewebe eingehüllt; ich glaube, daß es sich um nichtresorbierte Teile der ursprünglichen Markspongiosa, also eine unvollkommene Markhöhlenbildung handelt, nicht um eine Neubildung von Bälkchen aus dem fibrösen Mark. Am unteren Ende des Schnittes ist die Markhöhle durch eine feinere, locker gebaute Spongiosa ausgefüllt; obwohl — nach dem Verhalten der Rinde zu urteilen — die Schnittführung hier etwas von der Längsachse abweicht, scheint mir auch diese nicht an diese Stelle gehörig zu sein, nur wage ich über ihre Entstehungsweise kein Urteil, weil sich über ihr Verhältnis zur unteren Femurmetaphyse nichts aussagen läßt.

Die *Metaphyse* ist plump und dicht gebaut, besteht teils aus einzelnen Bälkchen, vielfach aber auch aus kompakten Bezirken mit engen Gefäß- und Markräumen, und die aus beiden Formen gebildeten Netze haben nur zum Teil die der Lokalität zukommende, zur Epiphyse aufsteigende Anordnung, vielfach eine ganz indifferente. Das Knochengewebe in ihnen besitzt nur in geringer Ausdehnung lamellären Bau, und zwar vorwiegend in den an die Markräume grenzenden Schichten. Osteoblasten sind an den Oberflächen reichlich vorhanden, und zwar gerade auf den lamellären Abschnitten, aber daneben sind auffallend große Strecken der Balkenoberfläche frei davon. Osteoclasten fehlen fast vollständig, auch an solchen Stellen, wo offensbare Resorptionsgruben und sogar richtige Auskehlungen bestehen. Nirgends findet sich etwas von Mosaikstruktur am Knochengewebe, sogar die Kittlinien sind spärlicher als es dem Alter entspricht. Wie schon erwähnt wurde, liegt die Spongiosa der Metaphyse fast überall dem Epiphysenknoorpel in breiter Fläche an und deckt die Wucherungszone desselben gegen die Markräume ab; auch dort, wo dies nicht geschieht, ist selten das Einwachsen von Gefäßsprossen in die gewucherten Knorpelzellen nachweisbar. Das Bild gleicht in dieser Beziehung demjenigen, welches man bei der Chondrodystrophie häufig findet, und bedeutet Stillstand des Längenwachstums.

*Knochenmark.* Der Markzyylinder der Diaphyse besteht aus blutbildendem Zellmark, nur sind die in ihm liegenden und aus der Rinde in ihn hineinragenden

Spongiosabezirke, wie erwähnt, meist von einer breiten Faserschicht umgeben. In den Markräumen der Metaphyse herrscht das Fasermark vor als zartes Reticulum oder als dicht fibrilläres Bindegewebe; Zellmark ist hier nur spärlich vorhanden.

Geblähte oder schaumige Zellen, welche auf Lipoidablagerung hinweisen könnten, sind in den Geweben nirgends nachweisbar.

Geh.-Rat *M. B. Schmidt* faßt den Befund folgendermaßen zusammen: „In dem geschilderten Bau des Femur scheint mir das Vorherrschende ein Zurückbleiben der Ossifikations- und Wachstumsorgänge zu sein, welches sich ausspricht in der Kleinheit der knorpeligen Epiphysen und der verzögerten Knochenkernbildung in ihnen, der geringen Markraumentwicklung innerhalb der Knorpelwucherungsschicht, der Rückständigkeit der Markhöhlenbildung im Innern der Diaphyse und der Verzögerung des Umbaus des embryonalen Bindegewebesknochens in lamelläres Knochengewebe, wozu auch der Osteoclastenmangel gehört. Qualitative Strukturveränderungen sind am Knorpel das Eindringen von Knochen in die Wucherungszone und die Verwerfung der Wucherungsschichten, am Knochen die periostale Knochenauflagerung, welche nicht eine etwa übertriebene Wachstumsverdickung darstellt, sondern Osteophytcharakter hat. Rachitis ist meines Erachtens bei allen diesen Störungen nicht im Spiel, dagegen gleichen sie in einigen Punkten, wie erwähnt, den bei Chondrodystrophie vorkommenden.“

Die hochgradige Idiotie des Kindes ist pathologisch-anatomisch durch die Mikrencephalie und die Zerstörung von Hirnsubstanz geklärt. Das normale Hirngewicht beträgt nach *Marchand* im 3. Jahr bei Mädchen 1099 g gegenüber 520 g in unserem Falle. Die totale Blindheit beruhte auf einer Zerstörung des Sehzentrums und auch die spastischen Symptome der Extremitätenmuskulatur finden in Rindendestruktionen ihre Erklärung.

Die Störungen des Knochenwachstums sowie die beiderseitigen Hornhauttrübungen lassen sich aber nicht ohne weiteres auf die Hirnveränderungen zurückführen.

1919 wurde von *Gertrud Hurler* ein Krankheitsbild unter dem Namen „Dysostosis multiplex“ beschrieben, dessen Hauptsymptome neben einem verunstaltenden Zwergwuchs besonders Hornhauttrübungen, mangelnde Streckbarkeit der Gelenke (meist der Ellbogen- und Finger-gelenke), Kyphose, großer Bauch mit Milz- und Lebervergrößerung sowie affenartiger, plumper Gesichtsausdruck sind. Daneben werden noch tatzenförmige Hände, Neigung zu Hernienbildung und Imbezillität beobachtet.

Von *Ellis, Sheldon* und *Capon* war 1935 für das Syndrom der Name „Gargoylism“ vorgeschlagen worden (von franz. gargouilles — Trauf-röhren, Wasserspeier an alten Kathedralen) wegen des Gesichtsausdrucks der Erkrankten. Im in- und ausländischen Schrifttum konnten 47 Fälle der Dysostosis multiplex gesammelt werden.

Doppelseitige Hornhauttrübung wird bei 44 Fällen erwähnt, so daß sie als Hauptsymptom angesehen werden kann. Eine spitzwinklige

Kyphose findet sich bei 36 Fällen, Bewegungseinschränkung der Gelenke bei 33, Leber- und Milzvergrößerung bei 30, Hernien bei 27, typischer Zwergwuchs bei 20 Fällen. Imbezillität oder geistige Rückständigkeit wurde bei 31 Kindern beobachtet gegenüber 4 geistig normalen (*Liebenam, Tombleson, Thoenes, Meyer-Okner*); bei den restlichen 12 Fällen wurde auf den Geisteszustand nicht näher eingegangen. Das Höchstalter der Erkrankten wird in einer Veröffentlichung von *Ellis, Sheldon* und *Capon* mit 18 Jahren angegeben, dem je ein Fall von *Liebenam* und *Ruggles* mit 13 Jahren am nächsten kommt. Bei den übrigen Kindern war das Alter unter 10 Jahren. Die Lebenserwartung ist gering.

Wir glauben nun, daß unser Fall mit dieser Dysostosis multiplex vom Typ *Hurler* erscheinungsbildlich viel Ähnlichkeit zeigt, wenn auch nicht alle Symptome ausgeprägt sind. Dem Zwergwuchs, der besonders auf den Bildern der Fälle von *Liebenam* und *Ruggles* am deutlichsten ausgesprochen ist, steht bei unserem Fall ein verlangsamtes Wachstum mit einer Längenzunahme von nur 3 cm in  $1\frac{1}{2}$  Jahren gegenüber. Die Ursache wurde histopathologisch in einem Zurückbleiben der Ossifikations- und Wachstumsvorgänge gefunden. Die Bewegungseinschränkung der Gelenke, besonders der Ellbogen- und Kniegelenke, sowie die Fingerkontrakturen der linken Hand ließen sich in unserem Fall nicht durch ankylotische Veränderungen an den Gelenkflächen erklären. Eine Kyphose wurde nicht beobachtet, doch ist das Kind nicht zum Sitzen gekommen, während eine Verkrümmung meist erst nach Belastung der Wirbelsäule manifest zu werden pflegt. Eine Röntgenaufnahme der Wirbelsäule ist nicht gemacht worden, so daß Wirbelkörperdeformitäten der Lendenwirbelsäule, wie sie in 31 Veröffentlichungen beschrieben werden, nicht ausgeschlossen werden konnten. Leber- und Milzvergrößerung wurde *in vivo* und autopsisch nicht diagnostiziert. Nabel- oder Leistenhernien konnten nicht festgestellt werden. Die beiderseitige Hornhauttrübung wurde bereits angeführt, eine Augensektion ist leider nicht vorgenommen worden.

Die Hyperplasie des Schädeldaches war bei keinem der 47 Fälle der Literatur, nach den Röntgenbildern zu urteilen, so ausgesprochen wie in unserem Falle, wenn auch bei einigen die Knochenentwicklung über die Norm hinausging (*Ilse Besdziek, Nordmann, Ellis, Sheldon* und *Capon*). Bei den 2 Originalfällen von *Hurler* wird von Hyperostosen am Schädeldach gesprochen, doch sind Röntgenbilder nicht gezeigt worden.

Dieser erscheinungsbildlichen Ähnlichkeit steht jedoch die Abweichung der Gehirnbefunde gegenüber. Histologische Gehirnuntersuchungen wurden bisher von 4 Untersuchern veröffentlicht: 1 Fall von *Tuthill*, 2 Mitteilungen von *Ashby, Stewart* und *Watkin* sowie ein ausführlicher Bericht von *Kressler* und *Aegerter*. Bei allen 4 Sektionen wurde eine amaurotische Idiotie gefunden, dazu konnten *Kressler* und *Aegerter* noch Lipoidinfiltrationen in Leber, Milz, Lymphknoten, Herzmuskulatur und

Hypophysenvorderlappen nachweisen, so daß die *Hurlersche* Krankheit bisweilen schon als 5. Lipoidose bezeichnet wird. 1939 hat *Berliner* mitgeteilt, daß er bei der Sektion eines *Hurler*-Falles die Hornhaut zur Untersuchung erhielt und in den lamellären Schichten der Cornea granuläre Ablagerungen des Lipoids finden konnte. Er erwähnt auch, daß bei der Untersuchung der Organe dieses Falles eine Lipoidspeicherung nachgewiesen wurde. Die Milz- und Lebervergrößerung, die in 30 Veröffentlichungen als Symptom der Dysostosis multiplex vorkommt, findet damit ihre Erklärung.

Im Untersuchungsbericht unseres Falles hat Herr Prof. *Hallervorden* eine amaurotische Idiotie ausschließen können und die Narbendefekte der Hirnrinde als Folgezustand einer wahrscheinlich durchgemachten Meningitis aufgefaßt. Der Schwangerschaftserkrankung der Mutter wird keine ursächliche Bedeutung zuerkannt. Über Rindendefekte finden sich in der Literatur nur Angaben bei *Ellis*, der sie im Encephalogramm, besonders am Stirnhirn, zusammen mit Hydrocephalus internus beobachtete. Bei den anderen Fällen muß angenommen werden, daß encephalographische Untersuchungen nicht angestellt worden sind, da Angaben darüber fehlen.

Auch über histologische Untersuchungen des Knochensystems findet sich im Schrifttum nur eine Mitteilung. Geheimrat *M. B. Schmidt* untersuchte 1939 einen operativ entnommenen Knochenspan aus dem Radius eines Falles von *Häfner*, es zeigten sich aber weder im Knochen-, noch im Markgewebe wesentliche Abweichungen von der Norm. Bei den oben erwähnten 4 Sektionen wird von Knochenuntersuchungen nicht gesprochen, so daß die Kenntnisse über das histologische Verhalten des Skelets bei der Dysostosis multiplex noch äußerst mangelhaft sind.

Für unseren Fall ist der Beweis der Zugehörigkeit zur *Hurlerschen* Krankheit nicht gelungen. Es wurden narbige Rindendestruktionen nach Meningitis gefunden, während bei den früheren Sektionen eine amaurotische Idiotie festgestellt worden war. Unser Fall läßt sich also nur unter den Sammelbegriff der degenerativen Dysostosen einreihen. Beim Eingehen auf die Differentialdiagnose kann gezeigt werden, daß bei der Vielzahl der mehr oder weniger ähnlichen Krankheitsbilder deutliche Unterscheidungen möglich sind.

Die erbliche *Dysostosis cleidocranialis* kann ausgeschlossen werden, da bei ihr eine Verdünnung und Lückenbildung der Schädeldachknochen neben Unterentwicklung bis zu völligem Fehlen der Schlüsselbeine imponiert.

Bei der *Dysostosis periostalis hyperplastica* wird neben normalem Wuchs, Trichterbrust und starker Nasenentwicklung eine Hyperplasie der Schädelknochen und Schlüsselbeine mit oxy- oder akrocephaler Kopfform infolge prämaturen Fontanellenschlusses gefunden und als osteogene Hyperfunktion des Periosts aufgefaßt. Diese generalisierte Knochenerkrankung zeigt ausgesprochen familiären Charakter.

Bei der *Dysostosis craniofacialis* ist die Entwicklungsstörung des Knochensystems nur am Schädel und im Gesicht manifestiert. Dabei verknöchert vorzeitig die Kranznaht, seltener die Pfeilnaht. Es besteht ein Prognathismus des Unterkiefers. Das Leiden ist familiär, ebenso wie die *Hypertrophie cranienne simple familiale*, die offenbar Beziehungen zu den beiden vorgenannten Erkrankungstypen hat. Eine Hornhauttrübung wird bei den vorher angeführten Dysostosen nie beschrieben.

Die Differenzierung von den verschiedenen Zwergwuchstypen bietet keine Schwierigkeit. Die Kinder mit *primordialem Zwergwuchs* (*Nanosomia vera*) zeigen die abnorme Kleinheit des ganzen Körpers schon bei der Geburt. Sie werden als Zwerge ohne Mißbildungen des Skeletsystems geboren.

Der *hypophysäre Zwergwuchs* zeichnet sich durch einen gracilen Knochenbau ohne Deformierungen aus, im Gegensatz zu dem mehr plumpen Knochenbau in unserem Falle.

Der *Hanhartsche Zwergwuchs* ist familiär, die recessive Erblichkeit wurde von *Hanhart* bei 3 Sippen beobachtet. Verunstaltungen des Skeletsystems fehlen. Die Kinder, deren Wachstumshemmung im 1.—3. Lebensjahr bemerkt wird, zeigen den charakteristischen Typ der *Dystrophia adiposogenitalis*.

Beim *Infantilismus* handelt es sich um ein bekanntes Krankheitsbild ohne Deformierungen des Knochensystems.

Die Annahme von Störungen der inneren Sekretion im Sinne des *Myxödems* oder des *Kretinismus* reicht in unserem Falle zur Erklärung der Skeletveränderungen, der Beweglichkeitseinschränkungen der Gelenke und der Hornhauttrübungen nicht aus, wenn auch bei den Hypothyreosen das Zurückbleiben des Wachstums, der kurze, plumpen Knochenbau und die Verzögerung der Knochenkernentwicklung im Vordergrund stehen.

Die Abgrenzung von der *Chondrodystrophie* ist leicht möglich, da diese Zwergwuchsform meist familiär auftritt und schon bei der Geburt ein typisches Bild bietet. Die Ursache liegt in einer fetalen Knorpelwachstumsstörung, so daß die Kinder als Zwerge geboren werden, während in unserem Falle die Ossifikationsstörung erst nach der Geburt einzusteht und der Wachstumsstillstand im 2.—3. Lebensjahr deutlich wurde.

Die *Morquiosche Krankheit* ist durch einen disproportionierten Zwergwuchs ausgezeichnet. Die bei der Geburt normalen Kinder zeigen zur Zeit des Laufenlernens deformierende Veränderungen des Skeletsystems, so daß die vorher normal langen Extremitäten kurz werden. Die Erkrankung befällt besonders die Knochen der Epiphysengegend, das Bild wird daher dem achondroplastischen Zwergwuchs sehr ähnlich. Schädel und Gesicht bleiben frei. Als weitere Symptome werden Deformierungen des Thorax und der Wirbelsäule, Beugekontrakturen der Hüften und rückständige Knochenkernentwicklung erwähnt. Die Erkrankung ist deutlich familiär, Hornhauttrübungen werden nicht beschrieben und die sexuelle und geistige Entwicklung ist nicht gestört.

Eine *Rachitis* konnte durch die histologische Untersuchung des Knochens ausgeschlossen werden. Auf den Röntgenbildern unseres Falles zeigt sich zwar eine angedeutete Becherform der distalen Enden der Röhrenknochen, doch werden Infektionen und *Loosersche Umbauzonen* vermißt. Bei dem *Hurler-Fall* von *Gillespie* und *Siegling* werden ebenfalls Becherform der distalen Enden von Radius und Ulna sowie periostale Verdickungen beschrieben und als Kombination von Rachitis und primärer kongenitaler Krankheit gedeutet. Im Gegensatz zur Hyperflexibilität der Rachitiker steht ferner die Beweglichkeitseinschränkung der Gelenke. Eine *renale Rachitis* tritt nach *Gjörgy* nicht vor dem 7. Lebensjahr auf.

Die Frage nach Ätiologie und Pathogenese der Mißbildungen und krankhaften Veränderungen unseres Falles kann nach allem nur teilweise beantwortet werden. Die Idiotie wird durch den Befund der narbigen Hirndestruktionen als Folgezustand einer wahrscheinlich durchgemachten Meningitis erklärt, doch bleiben die Knochenveränderungen und die Hornhauttrübung unberücksichtigt. Bei der *Hurlerschen* Krankheit werden unter den 47 Schriftumsfällen 8 Geschwisterpaare sowie 2 Fälle (*Binswanger-Ullrich* und *Jacobi-Waardenburg*) mit Blutsverwandtschaft der Eltern angeführt, so daß ein recessives Erbleiden vermutet wird; in der Familienanamnese unseres Falles finden sich für die Annahme eines erblichen Leidens allerdings keine entsprechenden Angaben.

Von einigen Autoren wird auf *Aschner* und *Engelmann* verwiesen, die annehmen, daß „der normale Gentypus ein Gen bzw. einen zusammengehörigen Genkomplex enthält, welcher die Aufgabe hat, für regelrechte Verknöcherung speziell der bindegewebig angelegten Knochen zu sorgen. Störungen innerhalb dieses Genkomplexes können eine mangelhafte Verknöcherung der betreffenden Skeletabschnitte hervorrufen.“

Durch Versuche am „Krüperbuhn“ hat *Landauer* beobachtet, daß neben chondrodystrophischen Veränderungen an den Extremitäten degenerative Hornhauttrübungen aufgetreten sind. Er folgert daraus, daß beiden Mißbildungen ein und dasselbe Erbfaktorenpaar zugrunde liegen müsse und daß die Wachstumsstörung an den Knochen mit der eigenartigen Augenmißbildung in einem Genkomplex festgekoppelt sei. Es muß ein Gen allgemeiner Wirkung auf Embryonalentwicklung sein, da Abkömmlinge zweier verschiedener Keimblätter, Ektoderm und Mesoderm, betroffen sind.

Diese Hypothesen der Erbpathologie werden, da andere kausale Zusammenhänge fehlen, auch für unseren Fall in Erwägung gezogen werden müssen.

Wir haben uns darauf beschränkt, die erscheinungsbildliche Ähnlichkeit unseres Falles mit der *Hurlerschen* Dysostosis multiplex aufzuzeigen, ohne ihn jedoch ganz diesem Symptomenkomplex zuzurechnen, und wir erwarten von späteren Sektionen ähnlicher Fälle, daß die histologische

Untersuchung des Knochensystems weitere Einblicke in die Pathogenese dieser multiplen Abartungen tun lassen wird.

### Zusammenfassung.

Es wird ein Fall von degenerativer Dysostose bei einem 3 $\frac{1}{2}$ -jährigen Kind beschrieben. Neben schweren Skeletveränderungen wurden eine hochgradige Idiotie sowie Hornhauttrübungen beobachtet. Diese Symptome lassen an eine Dysostosis multiplex vom Typ *Hurler* denken, doch ergab der histologische Untersuchungsbefund des Gehirns narbige Rinden- und Markveränderungen nach Meningitis im Gegensatz zu 4 früheren Sektionsfällen, bei denen eine amaurotische Idiotie festgestellt wurde. Eine intrauterine Schädigung des Gehirns durch die Lungen- und Rippenfellentzündung der Mutter wird von Prof. *Hallerworden* abgelehnt. Bei der histologischen Knochenuntersuchung durch Geheimrat *M. B. Schmidt* wurden chondrodystrophieartige Ossifikationsstörungen nachgewiesen, die einen Wachstumsstillstand bedingten. Im Schrifttum konnten Angaben über die Histopathologie des Knochens nicht gefunden werden, so daß in Zukunft von der Knochensektion bei ähnlichen Fällen besonders wichtige Ergebnisse erwartet werden.

### Literaturverzeichnis.

- Aschner u. Engelmann:* Konstitutionspathologie in der Orthopädie. Berlin: Springer 1928. — *Ashby, Stewart and Watkin:* Brain **60**, 149 (1937). — *Bauer u. Bode:* Erbpathologie der Stützgewebe beim Menschen. In Handbuch der Erbpathologie des Menschen, Bd. I. Berlin: Springer 1940. — *Berliner:* Arch. f. Ophthalm. **22**, 97 (1939). — *Besdziek:* Mschr. Kinderheilk. **76**, 305 (1938). — *Bindeschneider:* Bull. Soc. Pédiatr. Paris **36**, 571 (1938). — *Bindeschneider, Rodier et Bertsch:* Rev. franç. Pédiatr. **14**, 116 (1938). — *Binswanger u. Ullrich:* Z. Kinderheilk. **54**, 699 (1933). — *Cockayne:* Proc. roy. Soc. Med. **30**, 104 (1936). — *Eckhardt:* Körperliche Mißbildung. In Handbuch der Erbkrankheiten, Bd. 6. Leipzig: Georg Thieme 1940. — *Ellis:* Proc. roy. Soc. Med. **30**, 158 (1936); **31**, 60 (1938). — *Ellis, Sheldon and Couston:* Quart. J. Med., N. s. **5**, 119 (1936). — *Engel:* Arch. Dis. Childh. **14**, 217 (1939). — *Gasteiger u. Liebenam:* Klin. Mbl. Augenheilk. **99**, 433 (1937). — *Gillespie and Siegling:* J. Bone Surg. **22**, 171 (1940). — *Häßler:* Dtsc. Z. Verdgs- u. Stoffwkrkh. **4**, 124 (1940). — *Mschr. Kinderheilk.* **86**, 96 (1941). — *Helmholz and Harrington:* Amer. J. Dis. Childr. **41**, 793 (1931). — *Hurler:* Z. Kinderheilk. **24**, 220 (1919). — *Husler:* Multiple Abartungen. In Pfeiffer-Schloßmanns Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. I/IV. Leipzig: F. C. W. Vogel 1931. — *Jacobi u. Waardenburg:* Mschr. Kindergeneesk. **9**, 175 (1940). — *Jewesbury and Spence:* Proc. roy. Soc. Med. **14**, 27 (1921). — *Kressler and Aegester:* J. of Pediatr. **12**, 579 (1938). — *Liebenam:* Z. Kinderheilk. **59**, 91 (1937). — *Meyer and Okner:* Amer. J. Ophthalm. **22**, 713 (1939). — *Nipfler:* Mschr. Kinderheilk. **80**, 271 (1939). — *Nordmann:* Bull. Soc. Ophthalm. Paris **49**, 256 (1939). — *Putnam and Pelkan:* Amer. J. Dis. Childr. **29**, 51 (1925). — *Ruggles:* Amer. J. Roentgenol. **25**, 91 (1931). — *Slot and Burgess:* Proc. roy. Soc. Med. **31**, 1113 (1938). — *Stoeckel:* Mschr. Kinderheilk. **86**, 348 (1941). — *Ten Bokkel Huinink:* Mschr. Kindergeneesk. **6**, 449 (1937). — *Tombleson:* Proc. roy. Soc. Med. **30**, 1070 (1937). — *Tuthill:* Arch. of Neur. **32**, 198 (1934). — *Ullrich:* Z. Kinderheilk. **55**, 470 (1933).