

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen  
(Vorstand: Prof. Dr. E. RANDEKATH).

## **Zur Kenntnis und Kritik der Osteogenesis imperfecta congenitalis\*.**

Von

**GEORG B. GRUBER**, Göttingen.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. März 1948.)

Es ist gelegentlich gesagt worden, der Knochenbrüchigkeit bei Neugeborenen und Säuglingen lägen stark auseinandergehende pathologische Vorgänge der Skelettbildung zugrunde. Wenn dieser Eindruck sich an einer größeren Reihe von Beobachtungen bestätigte, dann wäre es nicht richtig, in der unvollständigen Osteogenesis den Ausdruck einer dysontogenetischen Einheit zu ersehen. Vielmehr müßte dann auf den älteren Standpunkt zurückgegriffen werden, die Fragilitas ossium lediglich als ein Zeichen verschiedener pathogenetischer Umstände anzusehen.

Das Zweifelhafte der Fragestellung ist mir schon bei früherer Bearbeitung dieses Themas gekommen. Nun wuchs der Zweifel bei Durchmusterung der Verhältnisse einer Kindesleiche, die als Frühgeburt mit der klinischen Diagnose „Hypoplasie; intrauterine Unterschenkelfraktur“ der pathologisch-anatomischen Schau zugänglich gemacht worden war. Auf diese Einzelbeobachtung sei zunächst eingegangen. Die Ergebnisse früherer Untersuchungen in meinem eigenen Arbeitskreis sollen dann angeführt, überblickt und ausgewertet werden.

*Fall 1.* Pathol. Institut Göttingen, Sekt.-Nr. 380/45. Knabe, 2 Tage alt. 40 cm langer Knabe, 1800 g schwer, der angeblich als Frucht einer ausgetragenen Schwangerschaft gelten sollte.

Besonders klein erschien der Schädel des zierlichen Kindes, an dem folgende Maße genommen worden sind: Schädel: Frontalumfang 30 cm, Mento-Occipitalumfang 34 cm, Frontooecipitalumfang 30 cm, Schulterumfang 29,5 cm, Brustumfang 25,5 cm, Becken: Dist. spin. ant. sup. 25,5 cm.

Der rechte Oberarm war mit 7 cm etwas kürzer als der linke mit 7,5 cm. Beide Unterschenkel waren zwischen mittlerem und unterem Drittel nach einwärts geknickt, d. h. so geknickt, daß sich die Fußsohlen der Mittellinie des Körpers zuwendeten. Die Knickstellen erschienen nicht beweglich, sondern ließen schwierige Knochenverdickung durchfühlen. Durch diese Knicke machten die beiden

\* Die vorliegende Arbeit wurde Herrn Prof. Dr. ALEXANDER SCHMINCKE (Heidelberg) zum 70. Geburtstag (19. 9. 1947) gewidmet.

unteren Extremitäten annähernd den Eindruck der Beine bei der orientalischen Art zu sitzen, nur daß die Winkelung nicht im Kniegelenk, sondern an den genannten, callusartig veränderten Stellen im beiderseitigen Unterschenkelbereich gegeben war.

Thorax des Kindes sehr schmal, zierlich. Rechter Oberarmknochen in seinem Schaft gebrochen, der untere Teil dieses Knochens abnorm beweglich gegenüber dem oberen, längeren Teil des Schaftes.

Nabelrest schwarzrot, krustig, enthält drei Gefäße.

Schädelschwarte äußerst stark behaart. Augenschlitze nicht auffällig, geschlossen. Dahinter ordentlich gebildete Bulbi mit leicht gelblich gefärbten Lederhäuten.

Haut der Körperdecken äußerst dünn, und zwar sowohl im Bereich der Oberhaut, wie der Lederhaut. Der Fettkörper geradezu schwächig. Muskulatur schwach und sehr blaß.

Zwerchfellstand beiderseits im 3. Zwischenrippenraum.

Organe des Mundes und Halses ordentlich angelegt. Auffällig die Länge der Thymushörner, von denen das rechte bis zum oberen Rand der Schilddrüse reichte, während das linke am unteren Rand der Schilddrüse begann. Thymusgewicht 12 g. Thymusdrüse dehnte sich über den Herzbeutel hinaus nahezu bis ans Zwerchfell aus. Schilddrüse gewöhnlich groß, braunrot.

Die Sektion der inneren Organe bot sonst nichts Ungewöhnliches, mit der einen Ausnahme des rechten Lungenunterlappens, der pneumonisch verdichtet erschien. Beide Hoden lagen im Leistenkanal.

Die Präparation des rechten Oberarmes ergab Blutaustritte in der nachbarlichen Muskulatur und im Periost. Der unterste Teil des Knochenschaftes ließ einen Bruch erkennen. An der linken Thoraxseite zeigten die 5., 6., 7., 8. und 9. Rippe verheilte Bruchstellen, die durch verdickte, etwas geknickte weißgelbliche Callusbildung ausgezeichnet waren. Im übrigen fielen die Rippen durch ihre Zartheit auf. Ihre Knochenrinde soweit man davon überhaupt sprechen konnte, erwies sich als sehr dünn. Die Unterschenkel wurden einstweilen nicht seziiert, sondern für histologische Untersuchung zurückgelegt.

Die Wirbelsäule war gewöhnlich gestaltet, frei von Brüchen, aber nur in einem sehr zierlichen Knochengerüst verknöchert, so daß man sie unschwer der Länge nach mit dem Messer aufschneiden konnte. Auffallend dünn und zerreißlich wurde auch die Schädelschwarte befunden. Ihre große Fontanelle war ungewöhnlich weit ausgedehnt. Deckknochen des Schädels sehr dünn, mit der Schere leicht zu zerschneiden, etwa wie Packpapier.

Die Spinnwebenhaut des Rückenmarkes zeigte mehrfache Blutaustritte und darum herum ein Ödem. Ebenso fanden sich Blutaustritte in den inneren Leptomeninxlagen beider Großhirnpole. Unterhalb des Kleinhirnzeltens war das Kleinhirn und das verlängerte Mark von blutigem Liquor umflossen. Eine Verletzung des Kleinhirnzeltens lag nicht vor.

Nach Härtung in Formalin wurden die frakturierten Gliedmaßenknochen präpariert. Dabei fand sich rechts eine etwas verdickte Bruchstelle von Tibia und Fibula. Eine solche lag auch links vor, wo die Frakturteile gut gegeneinanderbeweglich erschienen. Namentlich im Fibulagebiet waren die Bruchenden voneinander stark abgewichen. Zwischen den Bruchenden wurde eine gelbliche, fettähnliche Masse gefunden. Die Muskulatur in der Umgebung der Bruchstellen war nicht auffällig blutig durchsetzt.

*Histologisch* ergab sich folgendes: Die *Haut* zeichnete sich durch sehr dünne Epidermis aus, die vielfach nur aus drei bis vier Zellagen bestand. Das Stratum spinosum war als solches kaum zu erkennen. Ebenso war das granulierte Stratum nicht deutlich ausgeprägt, sondern setzte sich ziemlich unvermittelt nach außen

hin leuchtend gefärbt in die rote Vorverhornungs- und Verhornungsschichte fort. Sehr locker gebaut erschien die Lederhaut, in der eine kümmerliche Differenzierung elastischer Elemente soeben begonnen hatte. Schweißdrüsen waren vorhanden, auch einige Haarbälge wurden festgestellt. Die ganze Lederhaut erschien sehr dünn. Sie entsprach etwa der 10fachen Dicke der kümmerlichen Epidermis, wobei die Haut von außen her bis zum angrenzenden Rand des Unterhautfettgewebes gemessen wurde. Auch die Schädelschwarte erwies sich entsprechend hypoplastisch.

An den Rippen zeigte eine vollkommen durchgehende Frakturstelle im Bruchspalt nach Hämatoxylin-Eosinfärbung eine leuchtend rote strukturlose Masse, offenbar verändertes Blut, das bei Färbung nach VAN GIESON einen gelbgrünen Farbton annahm. Außen unter dem Periost entwickelte sich ein reichlich osteoider Knochencallus, der viele Osteoplasten erkennen ließ. Im intermediären Teil dieser Frakturzone fiel die geringe Markraumbildung ohne Zeichen erheblicher Blutbildung auf. Eigenartig war, daß die Rippe nicht den Eindruck eines Röhrenknochens mit dichterem Rinden- und lockerem Spongiosaabschnitt machte, sondern im ganzen mehr einem geflechtartigen, faserreichen Knochen mit noch sehr mangelhaftem Umbau in Haverssche Systeme glich. So resultierte das Bild eines zwar verkalkten, aber wenig geschichteten, bzw. geordneten Osteoids. Weiterhin ließen sich diese ungeordneten Zonen deutlich abgrenzen von regelrecht lamellierten, physiologischen Knochen, zwischen dessen Zügen und Streben diese ungeordneten, manchmal wie schollig erscheinenden Bildungen inselartig und keilartig eingebaut zu sein schienen. Nach außen setzten sie sich ohne scharfe Grenze in die Faserung des Periostes fort. Osteoplasten fehlten ganz. Die Gefäße des spärlichen Knochenmarkes waren hyperämisch.

Eine andere Rippenbruchstelle wurde als Infraktion erkannt. Hier lag vom Periost ausgehend bis in die Mitte der Knochendicke ein einstmals blutiger Herd von Zerfallsmasse. Im Anschluß daran sah man unfertige, meist kalkarme, im wesentlichen geflechtartige Knochenbildungen mit Osteoplasten. Auch an der Knorpel-Knochengrenze wurden solche Infraktionsstellen gesehen. Die angrenzende Muskulatur bot nichts Auffälliges. Auf Querschnitten durch mehrere Rippen fiel eine ziemlich beträchtliche Corticalis auf, welche entsprechend der konvexen Seite der Rippenbiegung sich durch Auflagerung eines geflechtartigen jungen Knochens auszeichnete. Der Markraum war hier ohne Besonderheiten, mit Ausnahme seines geringen Umfanges. So erschien die Rippe jeweils plumper, ähnelte bis zu einem gewissen Grad den Verhältnissen bei sog. Marmorknochen. Von einer Abbautätigkeit — etwa gekennzeichnet durch Osteoclasten — war nichts zu sehen. Also auch abseits der Frakturstellen entbehrte die abgebildete Knochenmasse der bezeichnenden Lamellierung und Anordnung nach Haversscher Art.

Ein Stück des Oberarmes mit der Frakturstelle ließ an der Epiphysenfuge irgendwelche krankhaften Veränderungen nicht erkennen. Das epiphysennahe, kraniale Bruchstück zeigte die gewöhnliche Art der Knochenbildung, einen ziemlich spongiösen Aufbau im Inneren des Knochens mit reichlicher Blutfüllung der Gefäße. Aber auch hier war vom Periost ausgehend auf die lamellär gebaute Rinde ein unregelmäßiger, geflechtartiger Knochen aufgelagert zu erkennen, der sich sehr zellreich erwies. Man sah in ihrem Gebiet einen ganz mäßigen Knochenabbau des Humerusschaftes. Das distale Frakturstück, das vom proximalen stark abwich, war durch geflechtartige Callusbildung ausgezeichnet, die von außen auf die ziemlich zierlichen, lamellär gebauten Knochenanteile aufgesetzt erschien. Im untersuchten Gebiet waren die Markabschnitte sehr eng. Sie boten in ihrem Bereich das Bild geringer Osteoclastik am lamellären Knochen. Kein übermäßiger Zellgehalt des Knochenmarkes.

Die linke *Tibia* und *Fibula* hatten sich im Frakturbereich etwas übereinander geschoben. Hier fand sich im Spaltgebiet ein ziemlich ergiebiger Erguß, der sich stark mit Eosin gefärbt hatte. Er bestand aus Blut, einem faserigen Anteil und krümeligen, verkalkten Massen. Vom Periost, zum Teil auch vom Endost her, ist dieser Erguß bereits durch fibröses Gewebe abgekapselt worden. Zellreiche Gewebszungen drangen von mehreren Seiten in das Lager des Ergusses ein, offenbar, um ihn aufzusaugen. Das angrenzende Knochengewebe der Bruchstücke verhielt sich verschieden: Zum Teil war ein intermediärer, knorpelig bis knöchern gebauter Callus vorhanden. Dieser Knorpel wurde aber bereits teilweise durch Knochen ersetzt. Das Mark war ganz locker fibrös, nicht sehr zellreich. Vom alten lamellären Knochen blieb in der Nähe der Fraktur wenig zu sehen. Dagegen sehr viel unreifer, geflechtartiger, zum Teil unvollständig verkalkter Knochen, der sich noch nicht in Haversschen Systemen ordnete. Solcher geflechtartiger Knochen war als Callusbrücke zwischen den beiden Frakturstellen erkennbar. Das distale Frakturstück zeigte ziemlich weite Knochenmarksräume und mehr lamellären Knochen als geflechtartige Auflagerung, die aber auch hier nicht ganz fehlte. Ein besonderer Reichtum an abbauenden Zellelementen konnte nicht wahrgenommen werden. Auf einem Querstück der Fibula in der Nähe der Fraktur fand sich die aufgelagerte, gegen das Periost ziemlich offen apponierte geflechtartige Knochenschicht sehr deutlich. Hier sah man im Frakturbereich eine schöne Entwicklung von Knorpelcallus zwischen den beiden Portionen des gebrochenen Knochens. Der Knorpel erwies sich teils hyalin, teils geflechtartig. Ein Frakturspalt bestand nurmehr in geringstem Maß, erfüllt von einer zellosen, eosinfärbbaren Masse. Dort waren noch Trümmer des älteren spongiösen Aufbaues eingemauert in fibrös bis fibrösknorpelige Anteile des Callus zu sehen.

Rechte *Tibia* und *Fibula* im Bereich der Fraktur: Im Gebiet des Bruches ist eine Pseudarthrose entstanden. Sie zeigte einen ganz schmalen Gelenkspalt, bekleidet von einem faserigen bis hyalinen Knorpel, der als intermediärer, zum Teil auch als äußerer Callus entstanden, erschien und die Frakturstücke bzw. ihren Markraum verschließend abgrenzte. Auch an diesen Teilen konnte man, vom Periost her entstanden, einen geflechtartigen, sehr dichten Knochen auf der früheren spongiösen Struktur aufsitzen sehen. Dieser aufsitzende Knochen entbehrte vollkommen der Lamellierung, die den älteren Knochen eigentümlich war. Die Markräume waren hier ziemlich weit, nicht übermäßig zellreich. Sie ließen keine Osteoclastentätigkeit erkennen. Wesentlich erschien, daß die Rindenschicht des Röhrenknochens hier gut gebaut war. Weitere Präparate zeigten einseitig an die Pseudarthrose angelehnt noch Reste der Frakturzerstörung. Auch hier eine eosingefärbte Masse, die unter dem Periost in Randpartien der Frakturstücke lag und dieselbe Eigentümlichkeit der Zusammensetzung zeigte, wie sie oben beschrieben wurde. Die angrenzenden Partien der Bruchstücke waren durch reichliche Abbaulacunen ausgezeichnet. Hier konnte man auch noch gelegentlich Osteoclasten sehen. Die eben beschriebene Stelle befand sich im Bereich der Konvexität der Fraktur, während gegen die Konkavität hin die pseudarthrotische Erscheinung ausgebildet war, wie sie vorhin schon beschrieben wurde.

Das *Schädeldach* war an der untersuchten Stelle zum Teil nur häutig, d. h. bindegewebig beschaffen, zum Teil durch flache Spangen eines absolut geflechtartigen, lamellenlosen Knochens gebildet. Seine Spongiosaräume waren kaum nennenswert. Mangewann den Eindruck, daß seine Gefäße innerhalb der Knochenmasse von dem angebildeten Knochen förmlich erdrückt wurden. Von einer Andeutung der Glastafel und einer Diploeausbildung, wenn auch nur in ersten Anfängen, konnte keine Rede sein. Vielmehr handelte es sich um Platten und Inseln eines noch recht engmaschigen und ungeordneten osteoiden, zu rascher Verkalkung neigenden Knochengeflechtes.

*Epikritisch* betrachtend ist zu sagen, es habe sich hier um ein Vorkommnis angeborener Knochenbrüchigkeit gehandelt an einem Skelet, das an und für sich dürtig, unvollkommen zu nennen war, wie beispielsweise der Anblick des Hirnschädels lehrte. Aber nicht nur eine ungenügende physiologische Verknöcherung lag hier vor, sondern auch eine abartige, ungünstige, also pathologische Verknöcherung — zum mindesten an den Frakturstellen und am Schädel — eine Ossifikation, die in ihrem osteoplastischen Ausmaß rasch in übermäßiger Weise zu einer Art von Sklerosierung und Unelastizität des Skelets führen konnte. Es erscheint mir bezeichnend, daß diese Sklerosierung des an sich mangelhaft und dürtig angelegten Knochens auch am Schädel vorhanden war, wo keine Fraktur ersehen wurde. Ich nehme an, daß jene auffällige geflechtartige Knochenbildung mit Einengung der Markräume nicht überall erst nach dem Erlebnis der Frakturen eingetreten war, wenn auch an Humerus, als an Tibien und Fibula sich entfernt von den Frakturstellen die zierliche Struktur lamellären Knochens fand.

Eine primäre Hypoplasie des Knochengerüsts ist zweifellos sichergestellt worden — Wirbelsäule, Schädeldach! — Möglicherweise traten die Frakturen dort ein, wo sich dieser primären Hypoplasie bei weiterer Entwicklung eine pathologische Ossifikation zugesellt hatte. Denn die ganz abnorme Art der Deckknochenbildung des Schädels kann nicht als eine reaktive Erscheinung auf die Bruchbildung bezogen werden. Unbedingt im Sinn primärer Hypoplasie ist der charakteristische Hautbefund zu deuten. Man hat ihn auch früher schon als Begleiterscheinung des Bildes der Osteogenesis imperfecta fetalis festgestellt (STILLING, GRUBER und MYLIUS, FUCHS).

Noch einmal sei ein Blick auf die eigenartig hypoplastische, sodann aber auch pathologische Knochenbildung an den Schädeldeckknochen dieses Kindes geworfen. Die hier gebildeten Schalen oder Scherben der Deckknochen waren ganz anders anzusehen, als in der Norm. Bei SYDNEY A. BERNSTEIN lesen wir über das Schädeldach des Fetus und Säuglings, es übersteige nicht die Dicke von 1 mm und sei nur am Scheitelbeinhöcker einigermaßen ähnlich wie beim Erwachsenen, aus einer inneren und äußeren Tafel und einer Diploe aufgebaut, wobei diese sozusagen nur einen einzigen, parallel-randigen Markraum mit einigen von der einen zur anderen Tafel senkrecht ziehenden Spreizbälkchen umfasse. Näher dem Nahtrand bestehe das Scheitelbein aus Bälkchen, die zwar zueinander etwa parallel lägen, aber nicht genau parallel zum Schädeldach, sondern, wie das schon L. SIEBER hervorgehoben habe, etwas schräg gegen die Naht und das Pericranium ansteigend und derartig dachziegelförmig übereinander gelegt, daß das dem Pericranium nächstliegende Bälkchen nahtwärts am frühesten

ende. An eigenen Normalpräparaten habe ich mich von diesen Dingen überzeugt und dabei die Neigung zur lamellären Ordnung im Feinbau der Knochenschichtung, entlang gehörig weiten Markräumen oder breiten Fasermerckstreifen, auch am Nahtrand bemerkt. Dies Bild ist ganz anders als das der Knochenschuppen im oben beschriebenen Fall; dort imponierten die jungen Knochenbälkchen wie ein engstverflochtenes, unordentliches, knorriges Wurzelwerk ohne regelrechte Schichtung und in einer so dichten Anordnung, daß wohl kleinste Lücken zwischen den knorrigten Bälkchen, aber keine eigentlichen Markräume zu erkennen waren. Und dabei ist noch wesentlich, daß an der dicksten Stelle dieser unregelmäßig geflochtene, zu rascher Verkalkung neigende Knochen höchstens  $\frac{1}{3}$  mm stark war.

So fällt also diese Beobachtung durch die ungewöhnliche Art jener knorrigten und geflechtartigen, sklerosierenden Verknöcherung aus dem Bild der Eindrücke heraus, das man sonst in Fällen von Osteogenesis imperfecta allgemein und an ihren Frakturstellen im besonderen zu bekommen pflegt.

Ich lasse im folgenden die anderen Fälle in kürzerer Schau sich anreihen, in denen ganz zweifellose Osteogenesis imperfecta vorlag.

*Fall 2.* 1 Monat altes Mädchen von 48 cm Länge aus Mainz, 1923 bearbeitet von KRATZEISEN.

Frakturen der Rippen, der Schlüsselbeine, der Oberschenkel und Unterschenkel. Unvollkommene Knochenbildung des Schädeldaches. Mangelhafte Knochenanbildung jenseits der Epiphysenfuge und im periostalen und endostalen Gebiet. Reichliche Osteoplastentätigkeit. Keine erkennbare Veränderung an Drüsen innerer Sekretion.

*Fall 3.* Weibliches, nicht ausgetragenes frühgeborenes Kind aus der zweiten Schwangerschaftshälfte, 26 cm lang, aus Mainz, bearbeitet von KRATZEISEN.

Knochen weich, biegsam. An allen Röhrenknochen Frakturen mit älteren und frischeren Callusbildungen, vor allem an Extremitäten und Rippen. Gesichtsknochen des Schädels ordentlich entwickelt. Von den Deckknochen des Schädels fehlten alle Knochenanlagen. Der Hirnschädel war gummiartig weich. Mangelhafte Ossifikation an der Knorpelfuge der Röhrenknochen, ebenso dürftige periostale Knochenbildung. Osteoplasten klein und kümmerlich.

*Fall 4.* Neugeborenes Mädchen (I. Linzer Fall), bearbeitet von GRUBER und MYLIUS<sup>1</sup>.

Sehr eindrucksvoll erwies sich bei dieser unvollständigen Osteogenese die Mannigfaltigkeit des Knochenwebungsbildes selbst an verschiedenen Knochen derselben Frucht. Der Epiphysenknorpel war dabei fast stets regelrecht. Auffällig war nur, daß im Oberschenkelgebiet die Richtungsbälkchen der Verknöcherung zu seiten der Epiphysen mehr oder weniger stark diaphysenwärts nach außen abgelenkt erschienen. Ja vereinzelt zeigten die Seitenteile dieser Zonen

<sup>1</sup> GRUBER, Gg. B. u. G. MYLIUS: In E. SCHWALBE u. Gg. B. GRUBER, Die Morphologie der Mißbildungen der Menschen und Tiere, S. 373, Teil 3, 1. Abt., 7. Kap. 1937.

ein recht ungeordnetes Bild. So sah man förmliche Einkerbungen im Epiphysenteil knapp außerhalb der Zone des Säulenknorpels, während diaphysenwärts die Richtungsbälkchen nach außen zu stehen schienen. Diese Anordnung brachte eine eigentümliche Einwulstung lockeren periostalen Gewebes gegen die Epiphyse mit sich. Oder sie war verbunden mit einer stärkeren Markkanalgewebsentwicklung, die einerseits in der Epiphyse selbst Platz griff, anderseits mit dem periostalen Gewebe in Verbindung trat (vgl. die WINKELMANNsche Krallenbildung des Periostes in Gegend des Epiphysenfugenrandes!). In geringer Entfernung von der Knorpelgrenze fanden GRUBER und MYLIUS in diesem und in dem nächsten, unter Nr. 5 gemeldeten Fall, unregelmäßige Knochenbildungen im Bereich des Markes, d. h. Scherben des früheren Knochengerüsts, das teilweise von Osteoclasten wieder abgebaut war. Wahrscheinlich handelte es sich dabei um Folgen von Infraktionen in Epiphysennähe, eventuell auch um Folgen partieller Epiphysenlösung. Reste verkalkter Knochengrundsubstanz reichten bis weit in die Diaphysen hinein. Erst in ziemlicher Entfernung war an einzelnen Bälkchen Knochensubstanz zu beobachten. Eine normale Spongiosa fehlte völlig. Nirgends verbanden sich die hier so unregelmäßig verstreuten Knochenbälkchen zu einem gehörigen Maschenwerk. Der Osteoplastenbesatz wechselte selbst an ein und demselben Knochen sehr stark. Auch das Vorkommen von Osteoclasten zeigte Schwankungen. Das Mark war überwiegend lymphoid, zellreich. Eine normale Corticalis konnte man nirgends erkennen, nur stellenweise lag eine sehr dünne, zusammenhängende Lamelle vor. Meist fanden sich Knochenplättchen ziemlich zusammenhanglo in schräger oder senkrechter Richtung zur Oberfläche angeordnet. Das Periost erschien normal breit, in seiner äußeren Schichte zogen reichlich parallel geordnete, oft wellig verlaufende Fasern hin. Die innere Schicht wies wechselnden Zellreichtum auf. Die platten *Schädelknochen* fanden sich meist nur durch spärliche und regellos verstreute Knochenbälkchen angedeutet. Sie wiesen schmale Säume neu angebildeter Knochensubstanz und guten Osteoplastenbesatz auf. Dagegen zeigten die Knochen der Schädelbasis eine recht gute Entwicklung.

Die Befunde an *Wirbelkörpern* und *Rippen* fügten sich in das eben geschilderte Bild. Auch da herrschte völliger Mangel einer Spongiosastruktur und das reichliche Hervortreten von Knochensubstanz vor.

Im ganzen stand also bei gutem Verhalten der Epiphysen — insbesondere bei physiologischer Ausprägung ihrer Knorpelverhältnisse und des Knorpelwandels zunächst der Wachstumsfuge eine erhebliche Unfähigkeit der Osteoplasten zu geordneter und normaler Knochenausbildung im Vordergrund. Auffallend war neben den Frakturen der Röhrenknochen auch eine Verkürzung derselben, die wohl nicht stets nur auf Knochenbrüche zurückzuführen war. Und hinzuweisen ist noch darauf, daß die Haut dieses Mädchens sich schon bei der Präparation als ungemein zerreißlich erwiesen hat, ein Umstand, der bereits dem Geburtshelfer aufgefallen war.

Die soeben gegebene Schilderung trifft auch zu für den folgenden, von GRUBER und MYLIUS bearbeiteten Fall:

*Fall 5.* Neugeborenes Mädchen (2. Linzer Fall). Auffällige Mikromelie und Verbiegung der Beine nach Art der türkischen Sitzhaltung.

*Fall 6.* Frühgeborener Knabe von 31 cm Länge der Landeshebammenlehranstalt Salzburg, den ich in Abb. 103 des Kapitels über die angeborene Knochenbrüchigkeit in der Morphologie der Mißbildungen abgebildet habe<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Vgl. auch GRUBER, Gg. B.: Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math. phys. Kl. 2, Nr. 8 (1936).

Das Neugeborene war absolut kurzgliedrig. Sein Gesicht war rund, durch beträchtliche Unterhautfettgewebsentwicklung im Bereich der Wangen und der submental en Gegend bis zum Hals- und Brustansatz ausgezeichnet. Auch die Rumpfhaut und die Haut der Gliedmaßen war sehr gut mit Fettgewebe unterpolstert. Das Näschen war kurz und klein, aber seine Wurzel gegenüber dem Stirnbeinansatz nicht stark eingezogen. So sah die Frucht äußerlich wie ein Chondrodysplastischer aus<sup>1</sup>. Aber auffallend war die Weichheit der Schädelknochen, insbesondere im Parietalbereich. Und überraschend bot sich das Röntgenbild dar. In ganzer Länge der Wirbelsäule fehlten ausgeprägte Verknöcherungskerne der Wirbelkörper, während einschließlich der Lendenwirbel beiderseits die Wirbelbögen schöne Schatten der Verknöcherungsanlagen erkennen ließen. Noch mangelhafter war es um die Verknöcherungskerne des Kreuzbeines bestellt. Im Gegensatz dazu fielen die Schatten der Röhrenknochendiaphysen als kurze, plumpe, an den Enden becherförmig aufgetriebene Bildungen auf (vgl. Abb. 109 und 107 des Kapitels der Osteogenesis imperfecta von GRUBER und MYLIUS!). Die gegebenen Feststellungen veranlaßten folgende Überlegung: Hier lag eine chondrodysplastische Frucht mit weitgehender Unvollständigkeit der Wirbelverknöcherung vom Atlas bis zum Steiß vor. In dieser außerordentlichen Hemmung der Knochenbildung war eine mangelnde Osteogenese bei Chondrodysplasie trotz HEKTOEN und DENCKS noch nicht beschrieben worden. Hier fanden sich in den Rippen, die außerordentlich zierlich und kalkarm waren, mehrfache Infraktionen, deutliche Bruchlinien und auch Callusbildungen, d. h. ein Verhalten, wie es für die Osteogenesis imperfecta typisch ist. Aber daneben ließen sich am Übergang der Knochenrippen in dem knorpeligen Abschnitt jene Auftreibungen ersehen, die für Chondrodysplasie recht gewöhnlich sind. Diese Verdickungen nannte man rosenkranzähnlich. Neben anderen Zeichen gaben sie früher Anlaß, die Gesamtveränderung als rhachitisch zu erklären. Bei Würdigung des Gesamtbefundes wird man zugestehen müssen, daß hier Zeichen der Chondrodysplasie mit Zeichen der Osteogenesis imperfecta am Rippenkorb, am Schädel und an der Wirbelsäule gegeben waren. Erachtet man mit K. H. BAUER und mit LUDWIG ASCHOFF die fetale Chondrodysplasie und anderseits die Osteogenesis imperfecta als systemisierte Mißbildungen des Stützgewebes, dann würden sich hier zwei verschiedene Kreise überschneiden, für welche beide die Vererbbarkeit des dysontogenetischen Geschehens aufgeworfen ist, eine Frage, die für das untersuchte Einzelwesen der obigen Beschreibung leider mangels aller weiteren Daten nicht erledigt werden konnte.

*Fall 7.* Frühgeborenes Mädchen aus dem 8. Schwangerschaftsmonat (Pathol. Institut Göttingen, Sekt.-Nr. 269/36).

34 cm lang, mit vollkommen häutiger Schädelkapsel und zahlreichen Frakturen der Rippen und der Gliedmaßenknochen. Thymus, Thyreoidea und Eierstock auch histologisch ohne jede Veränderung. Die Haut des Halses und Rumpfes zeigte eine sehr dürrtige Cutis und darüber eine Epidermis, die nur aus wenigen Zellagen bestand. Diese waren nicht dicker als das außen aufliegende zarte Hornblatt selbst. Im Bereich des Stirnschädels waren Knochenschuppen nicht angelegt. An den Knorpelfugen fanden sich eigenartige Abweichungen von Knorpelzellsäulen aus der axialen Richtung hinweg nach außen gegen das Periost hin. Im übrigen war der epiphysäre Knorpelbau völlig in Ordnung. Allerdings

<sup>1</sup> GEORG B. GRUBER hält es für richtig, die Bezeichnung „Chondrodystrophia fetalis“ abzuändern in „Chondrodysplasia fetalis“, da es sich um eine primäre Bildungsstörung handelt. Vgl. SCHWALBE u. GRUBER: Die Morphologie der Mißbildungen der Menschen und Tiere, 3. Teil, S. 334, 1937.



fiel sein reicher Gehalt an Knorpelmarkgefäßen auf, die sich zum Teil von bindegewebsreicher Adventitia umgeben bis an die Scheibe der Knorpel-Knochengrenze hinzogen. Dies wurde an den Femora festgestellt. Die Markraumbildung war sehr gut vonstatten gegangen, aber die Verknöcherung der Knorpelreste im Schaftgebiet blieb ganz unvollkommen. Überall lagen Scherben und Sparren verkalkten Knorpels innerhalb des zellreichen Markes. An Osteoplasten fehlte es, auch an osteoider Substanz. Das Knochenmark bildete in weiten Räumen Blutzellen reichlichen Maßes. An einer Infraktionsstelle lag im Bruchspalt eine homogene, eosinfarbene Masse. Zu einer Callusbildung war es hier nicht gekommen. An anderer Stelle des Femurs konnte minimale Osteoidbildung mit schlechter Verkalkungstendenz gesehen werden. Das traf auch für gebrochene Rippen zu, die an den Frakturstellen mit Bildung eines dürtigen Knorpelcallusgewebes reagierten.

Die Frucht 269/36 ist von GEORG WEBER speziell auf ihre Kiefer- und Zahnverhältnisse histologisch untersucht worden. Der Kieferknochen zeigte an und für sich eine recht dürtige Massenentwicklung. Sie bestand in einer sehr unvollkommenen geflechtartigen Struktur der Knochenbälkchen. An der Peripherie, wo neue Bälkchen an die alten angebaut zu werden pflegen, fanden sich viele vom Periost herrührende Osteoplasten, welche feine, gleichmäßig gebaute osteoide Pfeiler erzeugten. An den bereits verkalkten Bälkchen im inneren Kieferbereich sah man ziemlich seltene Osteoplastenbeläge. Die Neubildung der Knochenbildungszellen ließ also zu wünschen übrig. Wo sie vorhanden waren, fand man einen in der Breite stark wechselnden Vorknochen. Die gut verkalkten, zuletzt angebauten Randzonen der Knochenbälkchen fielen ebenfalls durch recht verschiedene Stärke auf. Es schienen also die Knochenbildungszellen eine ungleichmäßige Tätigkeit zu entfalten, so als ob abwechselnde Ermüdungs- und Erholungszustände im Spiel gewesen wären. Zwischen den älteren Bälkchen wurden öfter Knochenbildungen größerer Ausdehnung beobachtet, einem verkalkten Knorpelgewebe nicht unähnlich, Bildungen, die direkt aus dem Bindegewebe gekommen zu sein schienen, ohne daß vorher in genügender Ordnung und Zahl Osteoplasten die spätere Form bestimmt hätten. Sie stellten meist Verbindungsmassen zwischen mehreren schwachen Gerüstbälkchen dar. WEBER hielt diese Massen für vorübergehende Erscheinungen zur Versteifung und Erhöhung der Knochenfestigkeit.

Die von WEBER erhobenen Befunde der Zahngewebsentwicklung werden im Anschluß an die nächste Beobachtung notiert.

*Fall 8.* Pathol. Institut Göttingen. Einl.-Nr. 1987/36. Es handelt sich um dieselbe Frucht, die THEODOR FAHR 1926 beschrieben hat.

Dem Göttinger Pathologischen Institut wurde das feuchte Skeletpräparat des im Alter von 1 Jahr verstorbenen Kindes für Untersuchungszwecke von Herrn Prof. VALENTIN, dem damaligen Direktor der Heilanstalt für Krüppelhafte in Hannover freundlichst überlassen. WEBER untersuchte daran nur Kieferknochen- und Zahnverhältnisse.

Bei FAHR finden sich ausgezeichnete Abbildungen dieser Frucht, deren endokrine Drüsen er mit dem vorsichtig gewerteten Ergebnis einer vorgeschrittenen Reifung beurteilt hat, einem Ergebnis, das aber durch weitere, nachfolgende Untersuchungen FAHRS anderer Säuglinge an Zusammenhangswert mit der Osteogenesis imperfecta verlor. Vom Skelet sagte FAHR, es sei die Knorpel-Knochengrenze völlig scharf gewesen. Die präparatorische Verkalkungszone habe sich besonders gut ausgeprägt gezeigt. Auch die Zone der hyperplastischen Knorpelzellen war schön ausgebildet, der Einbruch der Markräume in die präparatorische Verkalkungszone erfolgte ganz regelmäßig, aber die Verknöcherung

der verkalkten Knorpelgrundsubstanz sei ausgeblieben. Wie zerbröckelte Kalkscherben seien Stücke verkalkter, aber nicht verknöcherter Knorpelgrundsubstanz in die Diaphyse einragend angetroffen worden, und zwar in ganz unregelmäßiger Anordnung, teils in Form dicht beisammenliegender, unregelmäßig gestalteter Schollen, teils in sporadischer Verteilung, wobei die einzelnen Stückchen durch breite Zonen faserigen Markes getrennt und in allen möglichen Phasen der Auflösung und Resorption begriffen erschienen. Man sah gelegentlich unregelmäßig geformte, ganz kleine blasse Bröckelchen mit zerfressenen Rändern, die von Osteoclasten besetzt waren. Der Kalkgehalt sei manchmal bis auf kleinste Reste geschwunden. Es habe ausgesprochenes Fasermark bestanden.

WEBERS Untersuchung am Unterkiefer desselben Säuglings tat eine spärliche Knochenbildung im Vergleich zum Normalfall mit seiner viel dickeren Compacta dar. Im Querschnitt erschien er als eine schmale, hufeisenförmige Knochenspange mit wenigen schlanken, oft nicht zusammenhängenden Knochenbälkchen in dem basalen, von ihr umschriebenen Gebiet, das hauptsächlich von weiten Markräumen ausgefüllt war. Deutlicher offenbarten sich die Verhältnisse mikroskopisch. Der neu angebaute Knochen, der mit dem alten, vielfach fleckig und grobfaserig bezeichneten und infolge zahlloser, dicht angeordneter, weiter Knochenhöhlen wie wurmstichig aussehenden in buntem Durcheinander wechselte, zeigte eine gute, gleichmäßige Verkalkung und deutliche lamelläre Streifung. Es waren zahlreiche, senkrecht zu den Lamellen verlaufende Fasern in der Grundsubstanz zu sehen. Bemerkenswerte Abweichungen in Zelldichte und -größe konnte man nicht feststellen. An den Knochenrändern der Anbaugebiete fanden sich fast überall sehr viel zahlreicher als beim Vergleichskiefer, mehr oder weniger angeordnete Reihen von ovalen und kubischen Osteoplasten und von spineligen Zellen. Schmale osteoide Säume waren oft vorhanden, oft fehlten sie. Häufig waren Osteoclasten anzutreffen. Das Knochenmark stellte sich als ein ziemlich zellreiches Lymphoidmark dar, nicht immer sehr gefäßreich, manchmal mit etwas Fettgewebe durchsetzt.

Die histologischen Befunde an Zähnen der unter Nr. 7 und 8 gebrachten Fälle hat WEBER kurz zusammengefaßt so geschildert: „Das schmelzbildende, ektodermale Gewebe ist bei beiden Kindern ohne Veränderung. Der Schmelz ist mit Hämatoxylin-Eosin lilarot gefärbt, also kalkärmer als der durchweg dunkelblau aussehende Schmelz der normalen, gleich lange und in demselben Medium entkalkten Zähne. Das Zahnbein weist eine nur sehr geringe Dicke auf, im Vergleich zu dem normal stark gebildeten Schmelzmantel. Bei dem 1jährigen Kind, dessen Schneidezahndurchbruch noch nicht erfolgt ist, läßt das Dentin im oberen Bereich 3 markante Zonen erkennen, nämlich eine besonders durch Hämatoxylin dunkelblau gefärbte, mit einem sehr schmalen, fast normalen Randstreifen und einem breiten, zentralen Gebiet von grobfaseriger oder wolkiger Struktur, das zahlreiche konzentrische Schichten aufweist. Eine mittlere, von geringer Breite, die mit Eosin rot gefärbt und durch spärliche, schollige Verkalkung dunkel getüpfelt ist. Eine innere, die dem zentralen Gebiet der äußeren Zone ähnlich ist. — In allen drei Zonen finden sich Spuren von eingeschlossenen Odontoplasten. Dentinkanälchen sind viel spärlicher vorhanden als normalerweise. Die Prädentinzone ist meist sehr schmal und unregelmäßig. Die Odontoplasten zeigen nur basal in geringer Ausdehnung ihre typische Form und Anordnung. Im übrigen weichen sie in Gestalt und Lagerung durchweg von der Norm ab. Bei fortschreitendem Dentinanbau rücken einzelne oder kleine Gruppen von ihnen häufig nicht mit ihrem Zellverband in zentraler Richtung zurück. Das Pulpagewebe ist ödematös. An der Spitze und hart am Rand erscheinen prall gefüllte Gefäße.“

Speziell die Achtmonatsfrucht (Nr. 7) zeigte in ihrem Zahnbein „außen ein ganz schmales Randgebiet von fast regulärem Bau. Nach innen hin traf man auf

eine Fasermasse, die bei einem Oberkieferschneidezahn bereits etwa 7 konzentrische Schichten aufwies. Auf eine dunkle, besser verkalkte Schicht folgte jeweils eine hellere, schlechter verkalkte. Odontoplasteneinschlüsse waren hier nicht deutlich zu sehen, aber wahrscheinlich auch schon öfter vorhanden. Typische Zeichnung von Dentinkanälchen wurde vermißt. Es kann sein, daß sie in verhältnismäßig geringer Anzahl und in verändertem Zustand als ziemlich dicke, verquollene Gebilde mit kleinen Krümmungen vorkamen. KORFFsche Fasern herrschten im Zahnbein vor. Man sah sie zahlreich in verschiedenen Abständen durch die Prädentinzone, die kein einheitlicher, regelmäßiger Streifen war, bis zwischen die Odontoplasten und in die Pulpa laufen. Die Odontoplasten verhielten sich wie bei der ersten Beobachtung. Die Pulpa zeigte außerdem bei der ersten Beobachtung genannten Besonderheiten oft größeren Zellreichtum und Lymphocytenansammlungen, aber nur im Bereich von bereits stärkeren Dentinmassen. In ihrem basalen Teil und bei den Backenzähnen mit noch fehlender oder geringer Dentinbildung waren keine Veränderungen anzutreffen“.

Die von WEBER festgestellten Zahnbefunde ließen ihn der Deutung von JECKELN beistimmen, daß „die Odontoplasten im Anfang ihres Daseins vorübergehend zu normaler Arbeitsleistung befähigt sind, daß sie aber nach kurzer Tätigkeit erschöpft sind und nur noch unvollkommen an der Dentinbildung teilnehmen. Dabei raffen sie sich nach einer mehr oder minder langen Ruhepause wieder zu besserer Produktion auf, um bald wieder zu ermüden“.

*Fall 9.* Pathol. Institut Göttingen. Sekt.-Nr. 709/37. Zu früh geborenes Mädchen, 14 Tage alt, 38 cm lang.

Weicher Schädel. Zahlreiche, zum Teil durch Callusbildung und Heilung ausgezeichnete Frakturen der Rippen und aller langen Röhrenknochen. Bei Öffnung des Schädels fließt viel braunrote Flüssigkeit aus. Subdural auf der rechten Seite des Großhirns ausgedehnte Blutansammlung. Auch die ganze rechte hintere Schädelgrube nach Herausnahme des Gehirns mit Blutmassen erfüllt. — Histologisch zeigt das Schädeldach eine sehr geringgradige, im ganzen spongiös geordnete Knochenausbildung mit reichlichen Osteoplasten, aber nur kümmerlichen osteoiden Säumen. Das spärliche Knochengewebe erwies sich gut verkalkt. Keine Anzeichen des Umbaus. Keine Osteoclasten. Auch manche geringe Strecken abseits der Nahtstellen zeigten das Schädeldach nur bindegewebig beschaffen. Das Tentorium der rechten Seite ließ ziemlich dichte, perivaskuläre Infiltratbildung mit Lymphocytenwällen, sowie mit entzündlichen Granulationen erkennen, die dichtest von Hämosiderin durchsetzt waren. — Extremitätenknochen usw. nicht mehr untersucht.

*Fall 10.* Pathol. Institut Göttingen. Sekt.-Nr. 246/41. Männliche Frühgeburt von 35 cm Länge, bearbeitet von MARGARETE FUCHS.

Die *Vorgeschichte* ist hier besonders bemerkenswert. Der einsendende Arzt, Herr Dr. FENKNER in Sprottau, schrieb: „Bei der Mutter des Kindes handelt es sich um eine 27jährige Erstgebärende. Seit 3 Tagen ging Fruchtwasser ab. Heute kam es zur Steißgeburt, bei der ich das Kind am herabgeschlagenen Bein extrahieren wollte. Sobald ich den Fuß fest anfaßte, löste er sich vom Bein, und ich hatte ihn in der Hand. Am Unterschenkel löste sich das Fleisch von den Knochen. Mit dem Finger in der Leistenbeuge, drückte ich den ganzen Schenkel ab. Als ich die Wirbelsäule mit der Kornzange fassen wollte, riß der ganze Bauch ab. Schließlich habe ich nur noch ganz vorsichtigen Zug an den Schultern anwenden können, wobei auch hier noch Risse eintraten, und so das Kind von oben in das kleine Becken hineingedrückt. So konnte ich das Kind lösen, aber nur deshalb,

weil dem Kopfe praktisch jeder Knochen fehlte. Auch die Nachgeburt erwies sich als überaus spröde, brüchig und weich, so daß sie nicht im ganzen entwickelt werden konnte und eine Nachcurette nötig wurde. Das Kind war völlig am Leben. Nicht nur waren die Herztöne bis zuletzt sehr gut, auch schnappte das Kind nach der Entwicklung noch.“

Das Sektionsprotokoll besagte folgendes: „Die linke untere Extremität, sowie ein Teil der linken Seite des Beckens fehlten und waren in einzelnen Teilen der Einsendung beigelegt. Teile der Haut waren aus ihrem Zusammenhang gelöst. Die Bauchdecken waren zum großen Teil nicht mehr vorhanden, die Flankengegend (links mehr als rechts) fetzig zerrissen. Ein größerer Hautfetzen hing unterhalb des Sternums fest und stellte einen losgerissenen zirkulären Hautstreifen im Bereich der Taille dar. Der Nabelschnurrest war nicht mehr vorhanden. Von den inneren Organen fanden sich in der Bauchhöhle und im Becken nur noch Blase, Rectum und rechter Hoden, der noch zweiquerfingerbreit unter dem Zwerchfellansatz in der hinteren Axillarlinie in die Bauchwand eingebettet lag. Im Zusammenhang wurde mitgeschickt: Magen, Zwölffingerdarm, übriger Dünn- und Dickdarm und damit durch dünne Gewebsbrücken verbunden Leber, linke Niere und Nebenniere und Milz. Ohne jeden Zusammenhang waren der Einsendung rechte Niere und Nebenniere, Pankreas und linker Hoden beigelegt. Bei der äußeren Betrachtung fällt besonders die Kürze der Extremitäten, ihre Verformung und Verformbarkeit auf, ebenso die Weichheit des Schädels. Der Kopf ist schwappend und im Bereich des Hirnschädels so verformbar, daß er sich auf Grund seines eigenen Gewichtes seiner Unterlage anpaßt. Schädelknochen sind nicht tastbar. Die Arme erscheinen stark verkürzt und sind bogenförmig gekrümmt, Knochen nur im Bereich der Gelenke durchtastbar. Ähnliche Verhältnisse finden sich an der erhaltenen rechten unteren Extremität. Der Unterschenkel ist nach vorne konvex gebogen, so daß er vorn 3,5 cm, hinten dagegen nur 2 cm mißt. Vom linken Bein wurden nur Teile mitgeschickt: Fuß, Kniegelenk, Femurkondylen, Patella, oberer Teil von Tibia und Fibula, Femurkopf“.

Die Haut erscheint besonders brüchig und zerreißlich und leicht von der Unterlage abhebbar. Sie ist faltig. Die Weichteile sind verdickt, was die Glieder im Verhältnis zu ihrer Kürze besonders plump erscheinen läßt. Skleren der Augen bläulich-durchscheinend, Hornhaut leicht getrübt. Unterhautfettgewebe nur spärlich entwickelt. Rippen nicht deutlich durchtastbar; sie sind bei Herausnahme des Brustbeins sehr leicht schneidbar und erst im Querschnitt gut abzugrenzen. Nur im Manubrium sterni läßt sich ein Knochenkern feststellen, sonst ist es überall knorpelig.

Bei Eröffnung des weichen Schädels lassen sich an manchen Sulci des Großhirns Spuren flacher Blutaustritte in den Meningen feststellen.

Nebennieren relativ groß, zeigen eine breite gelbe Rinde. Ihr Mark postmortal zerfallen. Lungen auf dem Schnitt leberähnlich, fest und luftleer. An den übrigen Organen ist nichts Besonderes erwähnenswert. Die beigelegte Placenta ist sehr brüchig, die Eihäute zerreißen leicht. In der Nabelschnur, die sulzig-gallertig ist, sind auf dem Schnitt 3 Gefäße zu sehen.

Beachtlich war das Röntgenbild (Fig. 1). Im Bereich der Röhrenknochen als auch an den Rippen ergaben sich zahlreiche Unregelmäßigkeiten des Knochenkonturs, Unregelmäßigkeiten, die durch Callusbildung nach Frakturen entstanden waren. Dabei fiel die außerordentlich geringe Dichte der Knochenstruktur auf. Dies galt auch für die Wirbel und für das Becken. Ebenso ließ der Schädel nur höchst dürftige Ossifikation seiner Deckknochen erkennen, die im übrigen lückenhaft und inselförmig war.

Histologisch ergab sich folgendes: *Knochen*. „Als Beispiel sei der Befund des Unterschenkels angeführt, der mit den Verhältnissen im Gewebe der anderen

angefertigten Schnitte von Arm, Rippe und einer Großzehe übereinstimmt. Die Ossifikationslinien verlaufen etwas wellig, zum Teil nach außen, epiphysenwärts gewendet, so daß die verkalkten Streben der Knorpelsubstanz von der Achse des Knochens hinweg nach außen abweichen. Der Knorpel in der Epiphyse ist wohlgeordnet. Chondroclasten sind im Gebiet der Markknospen gelegentlich zu sehen. Die Knochenanbildung, Osteoidbildung, ist im unmittelbaren Nachbarbereich

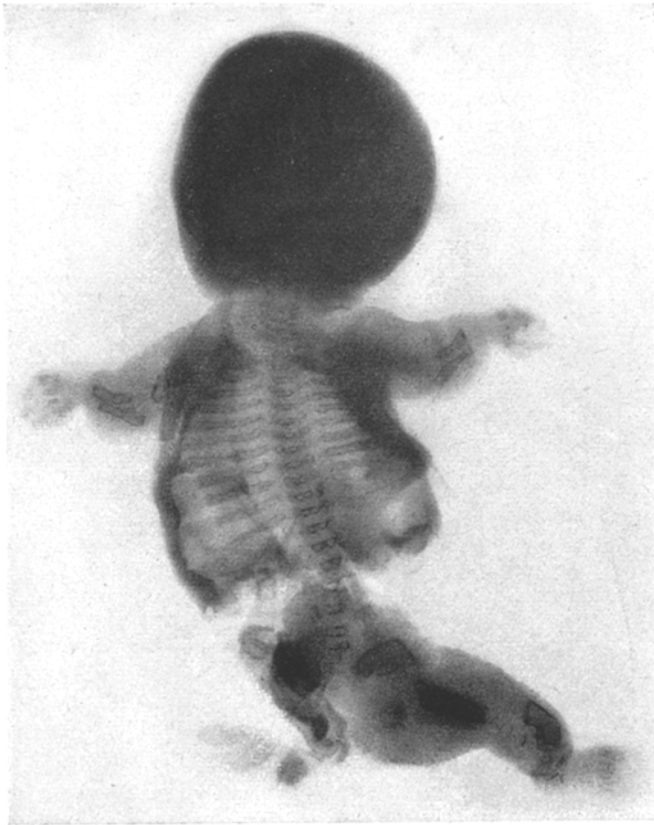


Abb. 1. Osteogenesis imperfecta mit undichten, leicht schneidbaren Knochen.

der Epiphyse ziemlich geringfügig. Schöne Osteoplastenreihen sind nur unvollkommen vorhanden. Auch sind sie mit Osteoclasten durchsetzt. Eine gute Spongiosa ist kaum ausgebildet. Wo man Knochenbälkchen sieht, tauchen sie wie Inseln auf und tragen zumeist noch die Reste unvollkommen abgebauter Knorpelgrundsubstanz in sich. Eine Knochenrinde in geschlossener Weise existiert nicht. Die Andeutung einer Knochenrinde mit sehr ungleichmäßiger, fleckiger Verkalkung und ohne schöne Ausprägung von Lamellensystemen zeigt die konkave Einbiegung des Knochenschaftes. Die sehr weiten Markräume beherbergen ein ungemein hyperämisches Mark mit verschiedenen Markzellen, die zum Teil durch größere Kerne auffallen. Eosinophile Myelocyten befinden sich reichlich darunter. Man erkennt auch Normoblasten und Knochenmarksrriesenzellen. An der Verwerfung von Bälkchen im Bereich der stärksten Krümmung kann man den Effekt

einer Infraktion erkennen. Eine eigentliche, zwingenartige Callusbildung ist nicht zu sehen, wohl aber auf der konkaven Seite kleine Fragmente verkalkter Knochenteilchen, die stellenweise von neuem Osteoid umgeben sind. — Die Wirbel zeigen sehr dürrtigen Verknöcherungsbeginn. Der größte Teil besteht noch aus epiphysärem Knorpel. Die Randpartien sind in Knochenbildung begriffen, die aber nur sehr dürrtig ist und kein kräftiges Spongiosawerk erzielt. Für das Knochenmark gilt das, was bei dem des Unterschenkels beschrieben wurde.“

Sehr wesentlich erschien auch hier die Untersuchung der Haut. Man entnahm Stücke von verschiedenen Stellen der Körperoberfläche, fertigte zugleich mit der Haut eines ebenso langen normalen Fetus Paraffinschnitte an und färbte sie nach der gewöhnlichen Art, wie auch mit der WEIGERTSchen Elasticafarbe. Dabei ließ sich das Corium der schon äußerlich sehr dünnen Haut als eine parallelfibrilläre Textur nicht erkennen. An ihrer Stelle fand sich ein äußerst dünnfädiges, netziges, lockeres Gewebe von weiten, dünnwandigen Gefäßen und unregelmäßigen Saftspalten durchsetzt. Es war wie ein lockeres, zellreiches, ödematöses Syncytium, dessen Zellen sich wie Sterne oder Spinnen ansahen. Auch die Epidermis war überaus dürrtig; sie bestand nur aus einer drei- bis vierschichtigen, ja da und dort nur aus einer ein- bis zweischichtigen Zellage, über der eine nicht sehr üppige Hornschicht zu finden war. Dagegen waren Haarbälge und Schweißdrüsen ihrem Kaliber nach gut geraten; die Drüsen mit innerer Sekretion boten keinen abweichenden Gewebsbefund.

*Fall 11.* Pathol. Institut Göttingen. Sekt.-Nr. 251/41. Neugeborener Knabe von 43 cm Länge, lebte nur  $2\frac{1}{2}$  Stunden. Eingesandt von Frl. Dr. CORINTH (Göttingen, bearbeitet von MARGARETE FUCHS).

Es handelte sich um ein verhältnismäßig kräftiges Kind mit eigenartiger „Hampelmannhaltung“ der Arme und Beine, die sowohl im Oberarm- und Vorderarmgebiet, als an Oberschenkeln und Unterschenkeln nach innen hin, d. h. mit der Konkavität gegen die Beugeseite geknickt waren. Im Röntgenbild sah man bei im allgemeinen guter Ossifikation an sämtlichen langen Röhrenknochen Frakturen und Einknickungen, zum Teil mit Callusbildung (Abb. 2). Dadurch waren die Gliedmaßen gewinkelt, verbogen und verkürzt. Auch an den Rippen konnte man ganze Reihen von Bruchstellen sehen, die namentlich in Gegend der rückwärts gelegenen, nach der Seite übergreifenden Krümmung angeordnet waren. Die Schattengebung aller Knochen erwies sich als gleichmäßig und nicht gering. Wirbelsäule, Becken und Schädel gut ossifiziert, ohne Zeichen pathologischer Verhältnisse im Röntgenbild.

Aus der Dissertation von MARGARETE FUCHS entnehme ich folgende Daten des Sektionsprotokolls: 43 cm lange, 2110 g schwere männliche Frucht mit auffallend üppiger Kopfbehaarung. Finger- und Zehennägel erreichen die Digitalkuppen. Beide Oberarme „sind in der Mitte und nach vorn, der rechte Unterarm beinahe rechtwinkelig nach innen, beide Oberschenkel in der Mitte stumpfwinkelig nach innen, beide Oberschenkel in der Mitte stumpfwinkelig nach innen und die Unterschenkel beiderseits im unteren Drittel beinahe rechtwinkelig nach innen abgelenkt. Der rechte Unterschenkel ist an der Knickungsstelle gering beweglich. Die Oberschenkel sind an den Bruchstellen knollig verdickt. Der Thorax erscheint in frontaler Richtung stark abgeflacht. Nach seiner Eröffnung und Ausräumung zeigt er verknorpelte Bruchlinien, die beiderseits zweifuerfingerbreit neben der Wirbelsäule an allen Rippen gelegen sind. Das Schädeldach läßt nur einzelne, aber dicht beisammenliegende scherbenartige Knochenstücke durchtasten und ist sonst weich und eindrückbar. Die Skleren sind bläulich, zart und durchscheinend. Die Lungenschwimmprobe ist positiv, die Lungenränder sind

hellrot, sonst ist die Lunge von braunvioletter Farbe, ihre Oberfläche glatt und spiegelnd. Im übrigen zeigen die inneren Organe keinen pathologischen Befund.

Histologisch ergab sich folgendes: Es wurden zahlreiche Knochenschnitte angefertigt und untersucht. Als Beispiel sei der Befund eines Schnittes von einer Rippe im Bereich der Knorpel-Knochengrenze wiedergegeben. Die Knorpelverhältnisse an der Grenze zwischen Knorpel- und Knochenrippe zeigen die

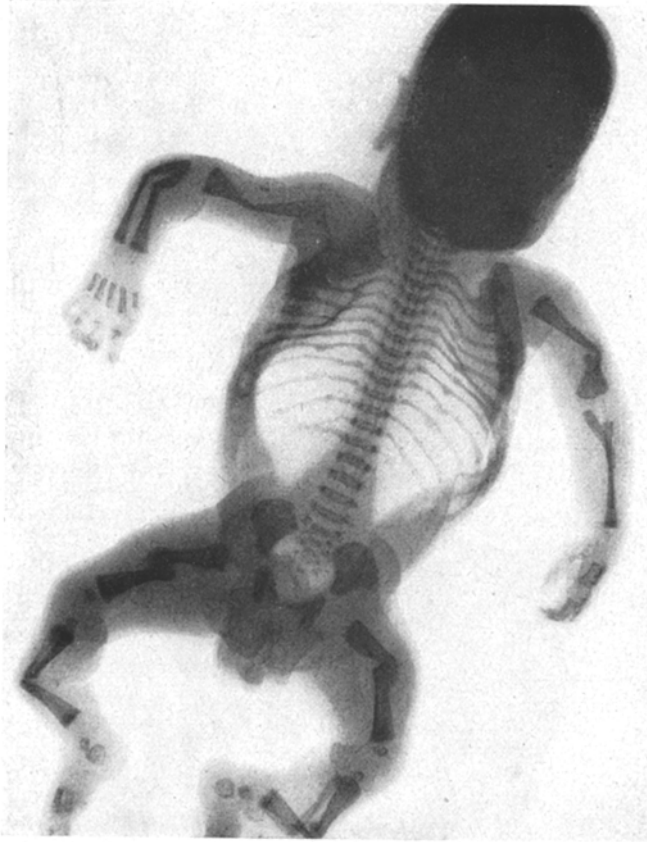


Abb. 2. Osteogenesis imperfecta mit dichten, harten Knochen.

gewöhnliche Anordnung. Hohe Knorpelzellsäulen sind hier vorbereitet. Die Ossifikation geschieht zwar in üblicher Weise, aber mit verhältnismäßig wenig Osteoidsubstanz, so daß die spongiöse Struktur der Rippe noch weithin Reste von Knorpelstücken enthält. Die Rinde der Knochenrippe ist sehr dünn, sie ist stellenweise von Osteoplasten besetzt. Die spongiösen Anteile sind durch Osteoclasten zu einzelnen Scherbechen und Inseln abgebaut. Man sieht dies deutlich an den unterbrochenen Schichtlinien. Der Reichtum an knochenbildenden Zellen ist nicht groß. In den Knochenmarksräumen findet sich viel blutbildendes Mark.

Andere Knochen wurden im Bereich einer Fraktur untersucht. Als Beispiel werden angeführt Humerus und Femur, da sie gewisse Verschiedenheiten an den Frakturstellen aufweisen. *Humerus*: Im Bereich der Epiphysenfuge ordentliche

Knorpelverhältnisse. Dagegen ist der Knochen spärlich ausgebildet. Die Knochenrinde erscheint schwach ausgebildet, die Spongiosa im ganzen reichlich und oft recht dicht. Diese Dichte wird im wesentlichen von unverkalkter oder gering verkalkter osteoider Substanz bestritten. Im Bereich der Fraktur ein Callus, teils knorpeliger, teils osteoider bis knöcherner Natur. Hier ist der Reichtum an Osteoplasten größer. In den Räumen des Knochenmarkes viel blutbildendes Mark. *Femur*: Im wesentlichen trifft die Beschreibung des Humerus auch hier zu. Es handelt sich auch hier um eine Frakturstelle mit Callusbildung, die hauptsächlich knorpelige Massen erkennen läßt. Am Osteoid des Callus waren nicht allzu viele Osteoplasten am Werk. Wie die übrigen Knochen, zeichnet sich das Femur durch eine schwache Knochenrinde aus, in der noch reichlich Reste verkalkten Knorpels zu sehen sind. Reichliche Osteoidsäume in schwach verkalkter oder unverkalkter Art sind vorhanden. Knochenmarksräume weit. Reichliches Zellmark zu erkennen.

Der Befund der Haut weicht nicht wesentlich von dem der Haut eines gesunden Neugeborenen ab. Nur scheint die Lederhaut etwas dünner zu sein. Die Epidermis zeigt regelrechte Schichtung mit oberflächlicher Verhornung. Das kollagene Bindegewebe der Cutis ist straff angeordnet. Bei entsprechender Färbung lassen sich elastische Elemente in der üblichen Menge zur Darstellung bringen“ (nach MARGARETER FUCHS).

*Fall 12.* Pathol. Institut Göttingen. Sek.-Nr. 385/43. Zu früh geborener Knabe von 37 cm Länge.

Totgeburt, eingesandt von Herrn Prof. DIETRICH (Landesfrauenklinik Hannover). Die Mutter soll 3 vorausliegende Fehlgeburten gehabt haben. Welcher Art diese im 3. und 4. Schwangerschaftsmonat erfolgten Fehlgeburten waren, ließ sich nicht feststellen. Diesmal handelte es sich um ein in den Weichteilen gut entwickeltes Kind mit den für Osteogenesis imperfecta charakteristischen, kurzen und nach den Beugeseiten hin abgebogenen Gliedmaßen. Finger- und Zehennägel erreichten die Kuppen der Fingerbeeren bzw. Zehenenden. Der Schädel fühlte sich weich an. Schädelknochen waren nur im Bereich des Gesichtes durchtastbar. Unterhautfettgewebe nicht übermäßig entwickelt. Innere Organe ohne alle Abweichungen von gewöhnlichen Verhältnissen.

Die Haut erwies sich hypoplastisch. Das Corium war aber doch in fibrillärer Struktur festzustellen, wenn auch dürtiger als sonst. Die Epidermis zeigte jeweils 5—6 Zellschichten unter dem Hornblatt. Die Anhangsdrüsen waren wenig stark und zahlreich ausgebildet.

An einer untersuchten *Rippe* fehlte die geschlossene Corticalis. Aus dem Cambium des Periostes erhoben sich dünne, spongiöse Bälkchen und zogen schief in die Rippe hinein, die in weiten Markräumen ein außerordentlich zellreiches, blutbildendes Mark aufwies. Gelegentlich fand sich entsprechend einer Infraktionsstelle ein schräger Zug zerbrochener Spongiosa, umgeben von stark eosin-farbenem Zerfallsgut. Kleine Knorpelzellherde schlossen sich nahe der Rindengrenze solchen Stellen callusartig an. — Eine untersuchte *Tibia* zeigte beträchtlichen, hohen Säulenknorpel an der Epiphysenfuge. Die enchondrale Verknöcherung, soweit sie den Knorpelwandel betraf, erschien in Ordnung. An der Knickstelle des Schaftes fand sich nach außen hin ein Knorpelcallus, sowie eine spongiöse Verdickung des Rindenkonturs; doch fehlte eine geschlossene Knochenrinde. Die ganze Tibia war aus einem lockeren, spongiösen Knochengestell aufgebaut, in dessen weiten Hohlräumen sich ein zum Teil sehr lockeres, ödematöses, zum Teil zellreiches Knochenmark feststellen ließ. Keine auffallende Häufigkeit von Osteoclasten oder Osteoplasten. — Für das *Femur* gilt dasselbe. Eine geschlossene Knochenrinde ist zwar einseitig angedeutet, aber nicht durchkonstruiert, nicht



ausgereift. Im wesentlichen liegt ein spongiöser, dürttiger Filigranbau des Knochens vor. Wenig Osteoclasten! Dagegen reichlicher knochenbildende Zellen! An Knickstellen erkennt man die Entwicklung eines äußeren Knorpelcallus. Gelegentlich im callös verdickten, einstigen Frakturgebiet eine eigenartige, homogene, meist kernlose, hyaline Masse, in welche Knorpelreste eingesprengt erscheinen. Nach dem Mark hin finden sich Stützgewebfasern mit solcher Masse verfilzt. — Auch ein untersuchter *Wirbel* zeigte eine nur höchst lückenhafte, fadenscheinige Corticalis, im übrigen einen recht dürttigen, spongiösen Bau, während die Bogenteile eine deutliche, starke Balkenstruktur aufwiesen.

Die Musterung von 12 Vorkommnissen angeborener Knochenbrüchigkeit läßt manche umstrittene Seite am Wesen dieser Mißbildung besser beleuchten, als es in den Mitteilungen von Einzelvorkommnissen bisher geschehen konnte. Leider war es nicht möglich gewesen, bei diesen 12 Fällen auch die Augäpfel und die knöcherne Kapsel des Innenohres zu untersuchen. Darin liegt ein Mangel dieser ganzen Forschungsreihe, ebenso wie es unmöglich war, Familienanamnesen zu erheben, so daß die sehr betonte Frage nach der Erblichkeit des Komplexes der Osteogenesis imperfecta in Verbindung oder losgelöst von blauen Skleren und Innenohrveränderungen, die von englischer Seite im *Treasury of Human-Heritance* (London 1913) sehr aufschlußreich bearbeitet worden ist, hier nicht ventiliert werden kann.

Zunächst mag auffallen, daß die Knochenbrüchigkeit nach Stärke und Ausdehnung variabel ist. Neben Früchten mit nur vereinzelten Brüchen der dann meist dicht gewebten Knochen kommen andere mit unerhörter Vielzahl der Frakturen oder Infraktionen vor, deren Röhrenknochen und Rippen wie aneinander gereihte Abschnitte einer Handharmonika imponieren. Das sind offenbar jene recht früh gestörten Feten mit so mangelnder Ossifikation, daß auch der Schädel jeweils ganz weich oder gummiartig anzufühlen ist, als fehlten ihm alle Ansätze der Knochenbildung überhaupt, was indes nicht ganz zutrifft. Das sind dann natürlich auch die kleinsten, d. h. die kürzesten Früchte; denn verkürzt sind sie alle, wohl nicht nur durch die Frakturen im Bereich der Beine, sondern durch die Ossifikationsstörung ihrer Diaphysen generell, wenn auch die Epiphysenanteile kaum gestört sind und die Tätigkeit der Epiphysenfugen für das Wachstum einleitend gehörig sorgen mag. Denn, wenn die Verknöcherung der Spongiosa ausbleibt und wenn die periostal-endostale Ossifikation der Schäfte so gering ist, daß eine gerichtete Längenstruktur Störungen der Lage erfährt, dann muß die Gliedmaße kürzer ausfallen, als es der Regel entspricht. Neben der Kümmerlichkeit der Beinchen fällt zugleich als typisch ihre gekrümmte Haltung auf, welche an die orientalische Sitzweise oder an eine sog. Hampelmannstellung erinnern kann.

Alle Träger der angeborenen Knochenbrüchigkeit bleiben also an Länge hinter den normalen Massen zurück. Ihre Körpergröße kann nicht für die Bestimmung des Fetalalters herangezogen werden.

Sonstige Zeichen der Reife finden sich in diesem Betrachtungsfeld bei Früchten, die um ein Viertel zu kurz geraten erscheinen gegenüber der normalen Körperlänge am Endtermin der Schwangerschaft.

Den Weichteilen nach sind die osteogenetisch unvollkommenen Kinder meistens gut im Stande, rundlich und drall; sie zeichnen sich gelegentlich durch recht gute Entwicklung des Unterhautfettgewebes aus (STILLING, JECKELN, GRUBER und MYLIUS). Aber solche Früchte können andererseits auch einmal dem Auge den äußeren Eindruck der Dürrigkeit ganz allgemein machen; dies ist seltener der Fall. Dagegen überzeugt mitunter die Betastung, daß eine Unterbildung des Integuments vorliegt. Die Dünne der Haut kann sehr gefährlich sein, wenn zugreifende Hände den Körper des Kindes kräftig anfassen. Man bedenke noch einmal die sehr lehrreiche Geburtsgeschichte des oben mitgeteilten Falles 10! Dem die Frucht entwickelnden Geburtshelfer blieben nach Zug an kleinen Teilen die abgerissenen Gliedmaßen in der Hand, und auch sonst erwies sich da die Zähigkeit des Bindegewebes stärkst herabgesetzt. MARGARETE FUCHS hat auf die besondere Seite der dünnen Haut geachtet, GRUBER und MYLIUS konnten schon früher unter Hinweis auf STILLING und ERTL dartun, wie peinlich die Zerreißlichkeit der Haut solcher Neugeborenen sein kann, die unter Umständen zur gerichtsarztlichen Begutachtung Anlaß gibt. Ebenso ist das weiche Verhalten des Hirnschädels absolut ungeeignet, das kindliche Gehirn gegen Zerrung während des Geburtsdurchtrittes durch das mütterliche Becken zu schützen. Meningeale Blutungen sind mehrfach beobachtet worden (Fälle 1 und 9).

Die Unterwertigkeit im Skeletsystem wird sofort bei Verwendung der Röntgendiagnostik offenbar. Aber es ist sehr merkwürdig, daß dabei neben ungemein strahlendurchlässigen, also struktur- und kalkarmen Knochenverhältnissen gelegentlich auch robustere Früchte getroffen werden, die eine recht geschlossene und doch annähernd physiologische Dichte der Skelettschatten ergeben; und dennoch sind sie vielfach frakturiert. Zur besseren Illustration dessen füge ich hier die Röntgenbilder der Fälle 10 und 11 bei, die sich wie zwei gegensätzliche Typen unterscheiden. Abb. 1, gewonnen von Fall 10, zeigt neben der Hypoplasie eine gedrungene Form der Rippen und der Röhrenknochen, sowie einen Strukturmangel der Wirbelkörper. Abb. 2 von Fall 11 läßt schlanke Rippen und lange, grazile Gliedmaßenknochen erkennen. Die beiden Bilder müssen geradezu den Schluß veranlassen, hier lägen ganz verschiedene Veranlassungen der Knochenfrakturen vor. Und doch gehören sie beide in denselben Kreis der angeborenen Knochenbrüchigkeit.

Beachtlich erscheint auch folgendes: Wir haben es erlebt, daß ein Neugeborenes mit dem diagnostischen Hinweis auf beiderseitig ange-

borene Unterschenkelfraktur und Pseudarthrose uns übergeben wurde in stärkstem Vertrauen auf eine klinische Diagnostik, die solch isolierte Erscheinung im Unterschenkelbereich als Beispiel eines ganz besonderen, aber höchst dunklen Krankheitsbildes, nämlich der angeborenen Unterschenkelpseudarthrose für viele allein führte. Solche unerklärliche Pseudarthrosen kommen auch post partum im frühkindlichen Alter aus unbekannten Gründen zustande. Bei der Durchleuchtung des oben beschriebenen Kindes (Beobachtung 1) war nicht aufgefallen, daß auch im Oberarmgebiet und an den Rippen Frakturen vorlagen, die dann erst bei der Sektion augenfällig wurden. Die relativ gute Dichte der Knochenschatten solcher Fälle kann bei der Schwierigkeit der Durchleuchtung oder der Röntgenaufnahme so kleiner Patienten entsprechende Fehlschlüsse wohl verständlich machen.

Höchst bemerkenswert ist oftmals das Verhalten des Schädels. Manchmal fiel er durch seine Kleinheit auf. Vor allem aber pflegt er der vorsichtig tastenden Hand den Befund entweder einer vielfältig insulären und scherbenartigen Deckknochenbildung von höchster Unregelmäßigkeit nach Zahl und Abgrenzung zu bieten, oder gar das Gefühl des Mangels einer jeden Ossifikation. Es wurde in solchem Fall notiert, der Schädel habe sich weich wie eine Gummikapsel angefühlt. Die Annahme des Mangels jeder Knochenanbildung ist aber in solchem Fall doch nicht zutreffend. Kleinste und feinste Inseln einer Verknöcherung sind auch dann gegeben. Sie werden dem tastenden Finger manchmal gar nicht offenbar, und sie können dem Nachweis mit Röntgenlicht entgehen. Daß die mechanischen Umstände des Geburtsvorganges in solchem Fall zu Läsionen des Schädelinneren, zu Meningealrissen und Blutungen führen können, dafür ist unser Fall 9 ein sprechender Beleg.

Oft untersucht ist die *histo-pathogenetische Frage* der Osteogenesis imperfecta. Man wird sagen müssen, daß nicht ein Versagen der Knorpelentwicklung und des Knorpelwandels der Epiphysen das Wesentliche ist. Haben einzelne Untersucher, wie K. H. BAUER, W. HOF und SIEVERS eine spitzspindelige Form von Knorpelzellen gesehen, so mag dies ein Zeichen der langsamen Entwicklung, der Persistenz eines früheren Entwicklungsgrades — nahe der Fibroblastenstufe — der Mesenchymzellen sein (WINKELMANN). Jedenfalls ist dieser Befund nicht generell zu machen. Daß Verlangsamung der Reifung auch im enchondralen Verknöcherungsgebiet vorliegen kann, beweist im übrigen das auch von mir wiederholt gesehene Vorkommen von Knorpelmarkskanälen nahe der Epiphysenfuge, umgeben von einer adventitiell-perichondralen Bindegewebsscheide. Die von WINKELMANN gewürdigten Unregelmäßigkeiten am Außenkontur in der Grenzgegend von Epiphyse und Diaphyse, wo periostales Gewebe wie ein

Sporn in die Fuge etwas hineingelagert sein kann, wo außerdem Knorpelsäulen in Abänderung ihrer Wachstumsrichtung nach außen krallenartig herumgebogen sein können, diesen Befund kann ich bestätigen; er ist von GRUBER und MYLIUS zudem im Bild festgehalten worden. Da liegt eine Veränderung vor, die nicht allgemein bei Osteogenesis imperfecta gefunden wird (vgl. oben die Fälle 5 und 7). Dasselbe gilt für die Meldung über Befunde sog. Perioststreifen im Randgebiet von Epiphysen der von HARBITZ und von MICHEL beschriebenen Früchte. Es bedarf der Überlegung, ob all diese Veränderungen am Rand der Epiphysenfuge nicht dazu zwingen, solche Vorkommnisse in die „Gruppe der multiplen Epiphysenstörungen“ einzubeziehen, eine Frage, die ich durchaus bejahen muß, wenn nicht eine einzelne Gliedmaße, sondern alle Röhrenknochen davon befallen sind (vgl. W. MÜLLER, GREBE). Jedenfalls wurde es bereits zur Sicherheit, daß ein gleichzeitiger Befall von Osteogenesis imperfecta und Chondrodysplasia foetalis an derselben Frucht vorkommen kann (HEKTOEN, DENKS, G. B. GRUBER, auch GRUBER und MYLIUS), wofür der obengenannte Fall 6 das entscheidende Beispiel bot.

Das Wesentliche bei der Osteogenesis imperfecta ist eine *Verzögerung der eigentlichen Verknöcherungsvorgänge*, d. h. der osteoplastischen Tätigkeit, der Osteoidbildung, ihrer Verkalkung und des Umbaus der primären Ossifikationsprodukte. Das ist also eine mangelhafte Entwicklung periostaler und endostaler Ossifikationsvorgänge. Dem entspricht der oft gemeldete Mangel an Osteoplasten oder die Feststellung sehr dürrtiger Osteoplasten, der Mangel oder die kümmerliche Bildung von Osteoid; die sehr weiten Markräume mit ausgedehnten Blutgefäßen, mit mehr oder weniger zellreichem Knochenmark illustrieren das ebenso wie die zahlreichen, oft wie Scherbenchen liegengeliebenen Reste der nicht ganz abgebauten verkalkten Knorpelreste im Metaphysen- und Diaphysengebiet, die des notwendigen Osteoidanbaues entbehren. Nicht das reichliche Knochenmark als solches ist hier pathognomonisch, sondern der Mangel an Osteoid, an Knochenanbildung, an Osteoidverkalkung. Solcher Knochen genügt natürlich den Ansprüchen auf Zug und Druck nicht, er wird leicht brüchig sein. Er ist der Beanspruchung der fetalen Muskelbewegung nicht gewachsen, bricht leicht ein oder zerbricht ganz an Stellen starker Beanspruchung. Demgemäß kann aber auch die Callusbildung recht mangelhaft bleiben so daß strukturelose Massen in der Frakturzone relativ lange zwischen den Bruchenden im Bruchspalt und zu seiten desselben angetroffen werden können.

Auf der anderen Seite sollte man die in Einzelmitteilungen oft stark betonte Minderzahl von Osteoplasten oder den als auffällig benannten Befund reichlicher vorhandener oder ebenfalls mangelnder

Osteoclasten nicht überschätzen. Die Osteogenesis imperfecta ist nun einmal das Resultat eines zusammengesetzten Vorganges, der nicht momentan ablaufen kann. Was wir schließlich histologisch finden, ist nur der Gesamteffekt eines länger hingezogenen, fehlerhaften Geschehens, ist das letzte Momentbild, dessen Einzelheiten cellularer Art keinen sicheren Schluß über das Rollenausmaß dieser Zellen im Gesamtablauf des pathologischen Geschehens gestatten. Man kann sich also nur an den Gesamteindruck der mangelhaften Osteogenetik halten, deren zeitlicher Beginn mit dem Einsatz der periostal-endostalen Verknöcherungsvorgänge zusammenfällt.

Es ist nicht undenkbar, daß gelegentlich solch mangelhafte Verknöcherung auch nur eine gewisse, umschriebene Zeit lang im fetalen Leben zur Geltung kommt. Solche Periode könnte wirksam genug werden, die Voraussetzung für multiple Frakturen zu schaffen. Eine Erholung der Osteogenese scheint dann möglich zu sein bis zum Ausgleich dessen, was vorher mangelhaft war. Dann käme es also zu einem sekundären, relativ dichten Knochengefüge, reich an Osteoid, zu Zeichen guter, kräftiger Callusbildung, zu Vorgängen tätigen Knochenumbaus mit all den Zellelementen, die dabei beschäftigt zu sein pflegen. Dafür könnte der oben geschilderte Fall 11 einigermaßen als Beispiel dienen.

Da die Verknöcherung der Schuppenbeine des Schädels aus einer bindegewebigen Vorstufe heraus erfolgt, und da sie später als das übrige Skelet zu einem Ganzen zusammentritt, ist der Befund am Hirnschädel von Früchten mit Osteogenesis imperfecta besonders eindrucksvoll. Dafür sind mehrere Beispiele unter den oben mitgeteilten Fällen gegeben (1, 2, 3, 7, 9, zum Teil auch 12). Gerade die Betrachtung dieser Verknöcherungseigenart aus einer bindegewebigen Vorform heraus, ließ nun aber für den Fall 1 noch etwas anderes erkennen. Hier handelte es sich um eine Komplikation der zunächst verzögerten und unvollkommenen Ossifikation, die zu Brüchen am Oberarm, den Oberschenkeln und den Rippen geführt hatte, um eine Komplikation, die aus der Struktur der Schädeldeckknochenansätze am besten ersehen wurde, die aber auch im Fraktur-Callusgebiet und im Anschluß daran an den Bruchstücken der Röhrenknochen und Rippen in Erscheinung trat. Hier wurde ein eigenartiges, reichliches, die Markräume übermäßig ausfüllendes, ungeordnetes Osteoid ohne Tendenz der Lamellenbildung mit frühzeitiger, vielleicht überstürzter Verkalkung gebildet, eine Erscheinung, die so sehr an marmorartige Sklerosierung der fraglichen Knochenbruchstellen und der noch sehr dürttig ausgebildeten Knochenschuppen des Schädels gemahnte, daß man geradezu von einer angeborenen Marmorknochenkrankheit hätte sprechen können. Ob im Fall jenes Kindes, das nur 2 Tage alt geworden ist und das den behandelnden Ärzten seiner allgemeinen Dürftigkeit

wegen als „hypoplastisch“ aufgefallen war, irgendwelche Besonderheiten des Blutbildes vorlagen (vgl. ASSMANNs osteosklerotische Veränderungen bei einem anämischen Neugeborenen, sodann die Mitteilung von MARTIN B. SCHMIDT, der über Osteosklerose bei einem Neugeborenen mit Oberarmfraktur während der Geburt berichtet hat!), ist nicht bekannt.

Über die *kausalen Umstände der Osteogenesis imperfecta*, bzw. der Stoffwechselstörung, die zum Versagen der periostalen und endostalen Verknöcherung führen, läßt sich an Hand auch einer größeren Reihe von Einzelbeobachtungen positives nicht sagen.

Man kann natürlich mit JECKELN jene Verlangsamung des Verknöcherungsprozesses oder diese Auswirkung einer Stillstandsperiode kollagener Textur oder den Faktor zu bestimmen, der die Steuerung der maßvoll zügigen Bildung, vor allem der Ossificatio endostalis und periostalis, während jede andere Entwicklung weitergeht, als eine einseitige Schwäche innerhalb der organisatorischen Entfaltung solchen Lebewesens benennen. Leider ist auch damit nicht viel gedient. Es bleibt die von ÅKE WILTON sehr richtig erfüllte Aufgabe nach wie vor bestehen, das Moment, das die Ossifikation für längere oder kürzere Zeit lahmlegt, zu ergründen und zu zeigen, in welcher Art dieser Umstand mit dem Spiel der Erbfaktoren verbunden ist. Vorläufig läßt sich dies mit morphologischen Mitteln nicht klären. Auch experimentell ist man meines Wissens dem Problem nicht nähergekommen. Die Annahme endokriner Störungen als Voraussetzung der Knochenbrüchigkeit ist einstweilen noch nicht gestützt. Auch der Gedanke einer primären nervösen Störung hängt ganz in der Luft. Hereditäre Lues scheidet vollkommen aus. Eine Avitaminose anzuschuldigen, besteht kein stichhaltiger Grund. Und BIEBLs Annahme, es handele sich um eine Giftwirkung im Fetus, kann nicht zutreffen, zumal gemeldet ist, daß im Fall zweieiiger Zwillingsschwangerschaft die eine Frucht knochenbrüchig war, die andere nicht (KUSNEZOFF).

Es bleibt der Gedanke einer endogenen Entwicklungsstörung, also einer Mißbildung, und zwar doch wohl in dem Sinn, wie ihn KARL HEINZ BAUER dargetan hat. Er spricht von den Folgen einer mutativen Störung im mesenchymalen Gewebe, dessen Ausreifung zu derbfaserigem Bindegewebe (hier Haut) zu leistungsfähigen Knochen (dort endostale und periostale Ossifikation) zu wünschen übrig läßt, ein Mangel, der bei der Zahnbildung und bei der Textur der Augensklera ebenfalls beobachtet ist. Daß diese Störung familiär vorkommt, ist anderweitig mit reichhaltigen Hinweisen belegt worden<sup>1</sup>. So ist die Annahme des mutativen Charakters einschlägiger Genstörung auch

<sup>1</sup> Vgl. den in London erschienenen *Treasury of Human Inheritance*, Parts VII and VIII, Section XV, Dwarfism 1913.

für die Osteogenesis imperfecta höchst wahrscheinlich geworden. Betrifft sie die Phase, bzw. den Ort der periostal-endostalen Ossifikation, dann erfolgt daraus die angeborene Knochenbrüchigkeit, betrifft sie die enchondralen Vorbereitungen der Ossifikation im Gebiet der Epiphyse und ihrer Fugen, dann kann es zur Chondrodysplasie kommen; greift die Mutation in beiden Richtungen ein, dann ist der Effekt jene hypoplastische Form der Chondrodysplasia foetalis, die auch durch Knochenbrüchigkeit ausgezeichnet ist. Die Faktoren solcher Mutation sind uns aber bisher durchaus dunkel geblieben.

### Ergebnis.

Die eingangs gestellte Frage, ob man in der *Osteogenesis imperfecta* eine einheitliche Krankheitserscheinung oder nur eine symptomatische Fragilität der Knochen zu ersehen habe, dürfte für die angeborenen und die Säuglingsfälle im Sinn einer Entität zu beantworten sein. Mit rein morphologischen Untersuchungsmitteln am Skelet läßt sich die Zusammengehörigkeit der tardiven Formen mit den fetalen und frühkindlichen nicht erweisen. Das ist Sache der klinisch-anamnestischen Feststellungen und der ärztlich-anthropologischen Familienerfassung. Deren Ergebnisse sprechen aber ebenfalls für die Zugehörigkeit der multipel osteopsathyrotischen Vorkommnisse zum größeren Kreis der oben geschilderten Osteogenesis imperfecta. Da der Knochen auch im späteren Leben einem ständigen Abbau und Wiederaufbau unterliegt, ist die Möglichkeit des ungeeigneten oder statisch unzulänglichen Aufbaues aus übergeordneten Gründen wie der congenitalen Osteogenesis imperfecta gewiß zu verstehen. Freilich ist weiterhin auch daran zu denken, daß gelegentlich aus anderen Gründen — etwa der Marmorknochenbildung oder einer präsenilen Osteoporose — gehäufte Frakturen auftreten können, Frakturen, die auch aus dem pathologisch-anatomischen Bild der unfertigen Osteogenese absolut herausfallen. Man wird also unter Aufwendung eingehender persönlicher und Familienanamnese, einer vollständigen klinischen Untersuchung, einschließlich Röntgendiagnostik, und eventuell der histologischen Sicherstellung am frakturierten Knochen den letzten Entscheid über die Natur solcher Vorkommnisse zu treffen haben.

### Literatur.

ASCHOFF, LUDWIG: Roux' Arch. 112, 411 (1927). — ASSMANN, H.: Beitr. path. Anat. 41 (1907). — BAUER, K. H.: Dtsch. Z. Chir. 154, 166; 160 (1920). — Konstitutions- und Individualpathologie. In BRUGSCH u. LEWY, Die Pathologie der Person, III. Liefg, Bd. 9. 1927. — BERNSTEIN, SYDNEY A.: Z. Anat. u. Entw.-gesch. 101, 652 (1933). — BIEBL: Virchows Arch. 255, 4 (1925). — DECKWITZ, MARIA: Untersuchungen zur angeborenen Unterschenkel-Pseudarthrose. Diss. Göttingen 1947. — DENCKS, G.: Dtsch. Z. Chir. 118, 302 (1912). — DIETRICH:

Virchows Arch. **275**, 397 (1930). — ERTL: Zit. nach GRUBER u. MYLIUS, S. 373. — FAHR, THEODOR: Virchows Arch. **261**, 732 (1926). — FUCHS, MARGARETE: Osteogenesis imperfecta mit Hypoplasie der Haut. Diss. Göttingen 1943. — GREBE: Forsch. u. Fsch. **21/23**, Nr 7, 8, 9 (1947). — GRUBER, GG. B. u. G. MYLIUS: Angeborene Knochenbrüchigkeit. In E. SCHWALBE u. GG. B. GRUBER, Die Morphologie der Mißbildungen der Menschen und der Tiere, Teil 3, I. Abteil., 7. Kap., I. Hälfte. 1937. — Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.; physik. Kl., N.F. **2**, 135 (1936). — HARBITZ: Beitr. path. Anat. **30**, 605 (1901). — HART: Beitr. path. Anat. **59**, 207 (1914). — HEKTOEN: Amer. J. med. Sci. **125** (1903). — HOF, WALTER: Frankf. Z. Path. **41**, 306 (1931). — JECKELN, ERNST: Virchows Arch. **280**, 351 (1931). — KRATZEISEN, ERNST: Virchows Arch. **247**, 580 (1924). — KUSNEZOFF: Frankf. Z. Path. **16**, 97 (1915). — LOOSER: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **15**, H. 1/2 (1905). — MICHEL, F.: Virchows Arch. **173**, 1 (1903). — MÜLLER, WALTER: Z. Orthop. **1939**, 257. — SCHMIDT, MARTIN B.: Verh. dtsch. path. Ges. **11**, 288 (1907). — SIEBER, LYDIA: Frankf. Z. Path. **25**, (1921). — SIEVERS: Über Osteogenesis imperfecta. Inaug.-Diss. Gießen 1921. — STILLING: Virchows Arch. **115**, 357 (1889). — WEBER, GEORG: Zur Kenntnis und Wertung der Osteogenesis imperfecta mit besonderer Betonung des Zahnsystems. Diss. Göttingen 1937. — WILTON, ÅKE: Acta path. et microbiol. scand (Dän.) Suppl. **15** (1933). — WINKELMANN, KARL-LUDWIG: Z. Kinderhk. **58**, 1 (1937).

---