

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. W. HUECK).

Über eine rachitisartige „renale“ Skeleterkrankung als familiäres Leiden.

Von

M. EDER und L. BURKHARDT.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. August 1950.)

Seit der Erkenntnis von Zusammenhängen zwischen Skelet- und Nierenpathologie ist es möglich geworden, eine Reihe von bisher ungeklärten Knochenveränderungen zu verstehen. Die folgenden Ausführungen befassen sich mit dem familiären Vorkommen schwerer frühkindlicher, rachitisartiger Skeletschäden in einer Geschwisterreihe, als deren Grundlage eine Dysplasie der mikroskopischen Nierenstruktur von uns angenommen wird. Die Geschwisterreihe, deren jüngstes Glied im Mittelpunkt dieses Berichtes stehen wird, ist sowohl von klinischer wie auch von pathologisch-anatomischer Seite besonders in bezug auf die seinerzeit sehr rätselvolle Knochenerkrankung eingehenden Untersuchungen unterzogen worden. Von beiden Seiten liegen ausführliche Veröffentlichungen über zwei ältere, früher verstorbenen Geschwister der Familie vor (KUBATSCH, HÖRA). Ein Vergleich der in unserem Fall — der jüngsten Schwester — erhobenen klinischen und vor allem auch anatomischen Befunde mit den damaligen Untersuchungsergebnissen erscheint auch im Interesse weiterer Aufklärung dieser letzteren sehr wesentlich.

Vorgeschiede. Beide Eltern, Mutter 39 Jahre, Vater 45 Jahre alt, sind gesund. Beruf des Vaters: Architekt. — Anlässlich der Erkrankung des 2. Kindes sind die Eltern sowie die Großeltern röntgenologisch untersucht worden, ohne jeden pathologischen Befund (KUBATSCH). Seit der damaligen Untersuchung hatte der Vater 1944 eine „Encephalomyelitis“ und verstarb der Großvater mütterlicherseits an Nierenschrumpfung.

Das 1. Kind, J. J. (männlich), starb am 3. 11. 35 mit 7 Monaten an Knochenveränderungen und Lungenentzündung (Klin. Bericht: KUBATSCH).

Das 2. Kind, R. J. (weiblich), starb im April 1938 mit 15 Monaten an Knochenveränderungen (Klin. Bericht: KUBATSCH, path.-anat. Bericht: HÖRA). Dazwischen hatte die Mutter noch einen Abortus im 3. Monat.

Das 3., weibliche Kind, Cl. J., geb. am 2. 11. 48, um dessen Befund es sich hier hauptsächlich handelt, starb am 1. 6. 49. Bereits $2\frac{1}{2}$ Wochen nach der Geburt war es auffällig wegen schlechten Trinkens und Gewichtsstillstandes und wurde deshalb 4 Wochen nach der Geburt in die

Universitätskinderklinik München aufgenommen. Aus dem Krankheitsverlauf¹, dessen ausführliche Darstellung der Klinik vorbehalten bleibt, sei kurz folgendes berichtet:

Im Vordergrund des Krankheitsbildes standen auf der einen Seite ausgeprägte Knochenveränderungen (besonders an den Rippen und den Oberschenkeln). Andererseits waren von der 3. Woche nach der Klinikaufnahme an während des ganzen Verlaufs in wechselnder Stärke immer wieder auftretende pathologische Harnbefunde zu verzeichnen, vorwiegend eine Pyurie, über kurze Zeit hin auch Erythrocyten und granulierte Cylinder. Auf diese Pyurie wurden wechselnd auftretende Fieberschübe bezogen, eine Behandlung mit Antibiotica führte zu keinem Dauererfolg. Ödeme waren nur vorübergehend schwach ausgeprägt, die Rest-N-Werte schwankend und nur zeitweise mäßig erhöht. Die Serum-Ca- und P-Werte wechselten ebenfalls, zeigten jedoch im ganzen vorwiegend das Bild einer Hypercalcämie und Hypophosphatämie (Phosphorwerte im Serum zeitweise bis auf 2,6 mg-% erniedrigt).

Sektionsprotokoll Nr. 426/49 (Obduzent: L. BURKHARDT). Auszug aus dem Sektionsbefund: Leiche eines etwa 7 Monate alten weiblichen Säuglings in mäßigem Ernährungs- und Allgemeinzustand. Die Länge entspricht nicht ganz dem Soll². Haut im ganzen trocken, wenig durchblutet. Die Gliedmaßen erscheinen wohlgebildet, desgleichen das Gesicht, Nase keinesfalls besonders eingezogen, Ohren nicht deformiert. Kopfbedeckung spärlich, rötlich-blond. Umfang des knöchernen Schädels 37 cm. Große Fontanelle zweimarkstückgroß offen, Längsnahnt zwischen den Scheitelbeinen eingesunken, auch kleine Fontanelle noch offen. Der Brustkorb ist stark deformiert. Er ist in ventrodorsaler Richtung abgeflacht, förmlich abgeplattet. Brustbein etwas eingesunken. Kehlkopf- und Trachealschleimhaut distal etwas gerötet. Lungen wenig voluminos, teils atelektatisch-hyperämisch, dazwischen etwas geblähte Bezirke. Bronchien enthalten etwas zähen, trüben Schleim. Pleura glatt und spiegelnd. Die Nieren sind etwas beckewärts abgesunken, es findet sich keine ausgesprochene Lageanomalie. Beide mit abziehbarer Kapsel, Renculusfurchung. Parenchym blutreich, weich, Zeichnung unscharf. Nierenbeckenschleimhaut und Ureter etwas injiziert, Lumen etwas weit, die Harnblase enthält gelbfarbigen, trüben Urin in geringer Menge, Schleimhaut leicht injiziert. Die Dura mater ist mit den Schädelknochen verwachsen, Sinus frei, die Schädelbasis erscheint nicht deformiert, insbesondere nicht verkürzt, das Gehirn ist gut geformt, über die Hinterhauptslappen verläuft eine quere seichte Furche.— Skeletsystem: Die Schäeldachknochen sind an ihren Rändern auffallend weich, biegsam. Die Rippen zeigen im Bereich des Angulus costarum einen Vorsprung in die Pleurahöhle hinein. Sie sind etwa zwischen Mamillar- und vorderer Axillarlinie seitlich von der Knorpel-Knochengrenze fast rechtwinklig abgeknickt, wodurch der Brustkorb abgeflacht ist. Er ist vorne brettartig eben. Die Knorpel-Knochengrenzen sind stark aufgetrieben. Die Wirbel zeigen keine größeren Formabweichungen, auch nicht das Becken. Die Extremitätenknochen erscheinen allenfalls etwas verkürzt, doch zierlich. In der distalen Femurepiphysē findet sich ein etwa haselnußgroßer Knochenkern. Die Epiphysenfuge zeigt überall eine eigenständige Struktur mit anscheinender Verquellung und glasiger Beschaffenheit des Epiphysenknorpels. Eine Verkalkungszone ist nicht ausgeprägt. Die Abgrenzung gegen den Knochen ist nicht scharf. Alle übrigen Organe zeigen keinen von der Norm abweichenden Befund.

¹ Herrn Prof. WISKOTT, Direktor der Univ.-Kinderklinik München danken wir sehr für die Überlassung der Krankengeschichte.

² Länge: 62 cm, Gewicht: 4500 g.

Auszug aus dem histologischen Befund:

Niere (Abb. 1 und 2). Der Befund ist beiderseits annähernd gleich. Die Rinde erscheint mäßig verschmälert. Das interstitielle Gefäßsystem ist großenteils stark hyperämisch. Die Oberfläche ist leicht uneben. Am auffallendsten sind zunächst vielfache Kalkablagerungen, die in der Kossa-(Kalk-)färbung am deutlichsten hervortreten. Hauptsächlich ist die Rinde betroffen. Die Kalkmassen finden sich in Form von Schollen, zum Teil etwas konzentrisch geschichteten Konkrementen

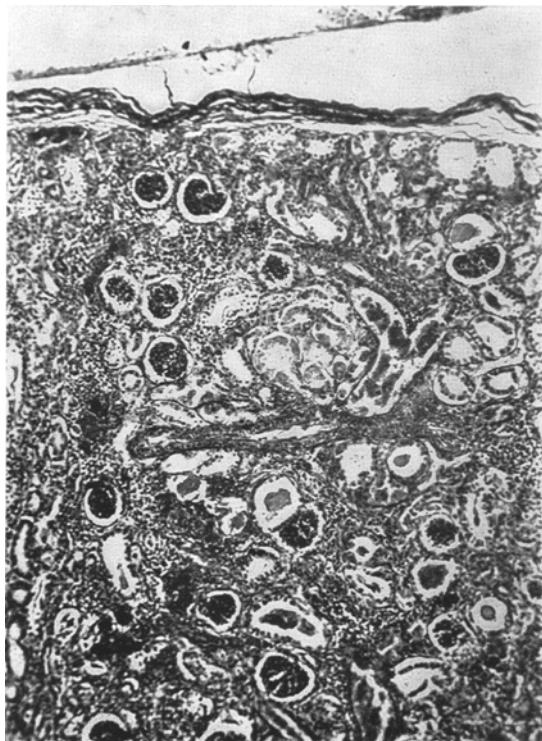


Abb. 1. Kleincystische Entartung der Kanälchen der Nierenrinde, interstitielle zellige Infiltration, intakte Glomeruli (Detailbild). Vergr. 120mal ($\frac{1}{10}$ verkl.).

innerhalb von Kanälchen und insbesondere von Kanälchenüberresten. Teilweise erscheint auch das Epithel kalkig imprägniert, teils sind bindegewebige Vernarbungen in der Umgebung von Kalkablagerungen zu finden. Vereinzelt finden sich hier granulomartige Bildungen, jedoch ohne den Charakter von eigentlichen Fremdkörpergranulomen. Die einzelnen Nephrone befinden sich in einem sehr verschiedenen Zustand: Einzelne zeigen die Merkmale einer Hypertrophie und Schwellung, Bilder der Nephrose, wozu allerdings noch postmortale Veränderungen kommen. Verfettungen, insbesondere degenerative, sind allenfalls sehr gering. Zum großen Teil findet sich ein mehr oder minder ausgeprägt atrophischer Zustand des Tubulusapparates. Er betrifft nicht nur einzelne Nephrone, sondern zum Teil ganze Läppchen und größere Partien. Die Kanälchen sind hier so gut wie ganz geschwunden, teils auch finden sich Erweiterungen des Lumens bis zur Bildung kleiner Cysten, die vielfach mit kolloidalen Massen ausgefüllt sind und von

einem indifferent atrophenischen Epithel ausgekleidet sind. Die Glomeruli erscheinen an Stellen stärkerer Atrophie teils ziemlich dicht gedrängt, als solche jedoch unversehrt, abgesehen davon, daß sie großenteils ziemlich dicht und blutleer erscheinen. Doch sind die Befunde nicht ganz einheitlich. Die interstitiellen Gefäße zeigen abgesehen von der bereits erwähnten ungleichmäßigen Blutverteilung keinen pathologischen Befund. Dies gilt insbesondere für die kleineren Arterien. Das interstitielle Bindegewebe ist bezirksweise — entsprechend den atrophenischen Bezirken — feinnarbig vermehrt, teils auch zellig infiltriert. Insbesondere finden sich ausgedehnte lymphozytoiden Infiltrate, teils mehr herdförmig, teils mehr diffus. Segmentkernige Leukocyten sind nur spärlich vorhanden, teilweise in Form kleiner

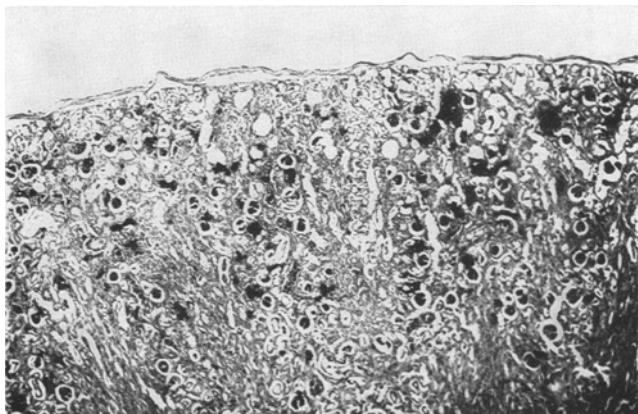


Abb. 2. Nierenrinde: Kalkablagerungen dargestellt durch Kossafärbung (als gestrüppartige Knötchen). Glomeruli im Bild ebenfalls dunkel, jedoch nicht verkalkt.
Vergr. 80mal ($\frac{1}{10}$ verkl.).

intratubulärer Ansammlungen. Das Markgewebe zeigt eine mäßige Fibrosis und stellenweise die erwähnten Kalkablagerungen, sonst nichts auffallendes. Glykogenablagerungen (BESTsche Carminfärbung) finden sich nicht.

Zusammenfassung. Sehr ausgedehnte fibröse, stellenweise auch klein-cystische Atrophie der Nierenrinde mit Veränderungen im Sinne einer chronisch-interstitiellen Nephritis und teils fast diffuser Nephrofibrosis. Daneben frischere nephrotische und nephritische (ascenderende?) Prozesse. Sehr hochgradige Kalkabscheidungen.

Harnblase. Geringe chronische Cystitis (stellenweise kleine Leuko- und Lymphocytenansammlungen, Epithel nur teilweise erhalten).

Herz. Interstitium leicht gequollen, Muskelfasern reich an Lipofuscin, Gefäßumgebung etwas zellreich, doch finden sich keine ausgeprägten entzündlichen Veränderungen. Glykogenablagerung nicht besonders reichlich, Fettfärbung völlig negativ. Epikard o. B.

Lunge. Weitgehende Atelektase und Hyperämie, katarrhalische Bronchitis, teils auch Eiteransammlungen in den kleinen Bronchien. Deren Lumina sind durchwegs angefüllt durch eine mucoide Masse mit abgeschilferten Zellen, Phagozyten und Leukocyten. Auch die Bronchialwandung zeigt die entzündlichen Zellinfiltrate, desgleichen weisen auch die respiratorischen Räume, Alveolen, welche spaltsförmig verengt sind, derartige Zellansammlungen auf. Dystelektatische

Pneumonie. Kalkablagerungen sind nicht nachweisbar. Die Bronchialknorpel zeigen keine auffallenden Veränderungen.

Tonsille. Ziemlich weite Krypten, einzelne mit geschichteten Zellmassen angefüllt. Reichlich entwickelter lymphatischer Apparat aus fast diffus verbreiteten lymphoreticulären Zellformationen bestehend, vereinzelt mit Keimzentren. Einzelne Leukocytenansammlungen im Bereich von kleinen Krypten. Geringe entzündliche Veränderungen.

Jejunum, Ileum und Haut zeigen keinen sicheren pathologischen Befund.

Leber. Die Parenchymzellen sind teils mäßig, teils stärker geschwollt, teilweise enthalten sie kleine Vacuolen, doch finden sich bei der Sudanfärbung nur ganz vereinzelt kleintropfige Lipoideinschlüsse. Glykogen ist reichlich in den Parenchymzellen der Läppchenperipherien nachzuweisen, doch spricht der Befund keinesfalls für ein pathologisches Ausmaß von Glykogenspeicherung. Die KUPFFER-schen Sternzellen enthalten reichlich Eisenpigment (Berliner-Blau-Reaktion). Auch im periportalen Bindegewebe findet sich solches Pigment nebst einzelnen kleinen lymphocytoiden Infiltraten. Auch erscheint dieses Bindegewebe etwas reichlich entwickelt. Die Capillaren in den Läppchenzentren sind teils ziemlich blutreich.

Milz. Mäßig starke Entwicklung des Follikelapparates. Die MALPIGHTSchen Körperchen bestehen aus dem üblichen lymphoreticulären Gewebe ohne Keimzentren, wenn stellenweise auch kleinere Komplexe aus abgerundeten Reticulumzellen darin vorkommen. Pulpa blutreich, Sinusstruktur bei mäßigem Zellreichtum nur stellenweise einigermaßen erkennbar. Sehr reichlich grobschollige Eisenpigmentspeicherung innerhalb von Pulporeticulumzellen. Berliner-Blau-Reaktion stark positiv. Hier tritt Eisenpigment auch in den Follikeln hervor, das perivasculäre Gewebe ist etwas aufgelockert.

Hypophyse. Im Vorderlappen vorwiegend α -Zellen, wenig basophile, stellenweise zahlreichen γ -Zellen. An der Grenze zum Hinterlappen, dem sog. Mittellappen entsprechend, eine stärkere Auflockerung mit Ansammlung einer feinkörnig, fädig geronnenen Substanz, teils innerhalb von Epithelbläschen, teils interstitiell (bei Azanfärbung bläulich darstellbar): Fragile degenerative Veränderung. Das Gewebe des Hinterlappens erscheint ödematos stärker aufgelockert.

Schilddrüse. Dem Alter entsprechender Bau, keine Zeichen innersekretorischer Aktivität, Follikel klein bis mittelgroß, stellenweise ziemlich reichlich fibröses interstitielles Bindegewebe, keine Lymphocyteneinfiltrate.

Thymus. Hochgradiger Schwund des eigentlichen Thymusgewebes, Markparenchym nicht auffindbar, nur einzelne kleine HASSALSche Körperchen. Vorwiegend narbenartiges Bindegewebe und Fettgewebe.

Pankreas. An den untersuchten Stellen kein sicherer pathologischer Befund, abgesehen von einzelnen Erscheinungen, die auf eine mäßige Atrophie bzw. regressive Veränderungen schließen lassen (einzelne cystenähnliche Bilder, zugleich jedoch auch Bilder, die auf eine Umwandlung exkretorischen Parenchyms in Inseln schließen lassen könnten). Im ganzen Inselparenchym ziemlich reichlich.

Nebennieren. Beiderseits ist in der ziemlich schmalen Rinde die Dreischichtung erkennbar, Zona fasciculata allerdings nicht überall deutlich ausgeprägt. Lipoidreich ist im wesentlichen nur die Zona glomerulosa. Im ganzen ist die Rinde in reichlich entwickeltes, gefäßreiches kollagenes Bindegewebe eingebettet. Markparenchym kaum nachweisbar. Die Bilder entsprechen einer mäßigen bis stärkeren Atrophie mit Entspeicherung.

Ovarien. Beiderseits zeigen die Bilder das dem Alter entsprechende Bild. In dem einen Ovarium finden sich zwei größere Cysten, in dem anderen ein Kanälchenkonvolut: Epithel aus kubischen bis cylindrischen Zellen in fibrösem Gewebe, wobei es sich wohl um Urmierenreste handeln dürfte.

Skeletsystem. Es wurden folgende Bestandteile histologisch untersucht: Femur: proximale und distale Epiphysenfuge; Humerus: proximale Epiphysenfuge, Wirbelpörper, Rippe und Schädeldach.

Mit Ausnahme des Befundes am Schädeldach stimmen die histologischen Bilder an allen untersuchten Stellen im wesentlichen überein. Am deutlichsten ausgeprägt sind sie wohl in der distalen Femurepiphyse, die im Mittelpunkt der Beschreibung steht, während die Besonderheiten der übrigen Skeletteile anschließend daran aufgeführt werden sollen.



Abb. 3. Spongioides Gewebe mit fibrösem Mark an der distalen Epiphysenfuge des Femur.
Unregelmäßiges zungenförmiges Erhaltenbleiben einzelner Knorpelsäulen.
Vergr. 30mal ($\frac{9}{10}$ verkl.).

Distale Femurepiphyse (Abb. 3 und 4). Die Epiphyse enthält einen etwa bohnengroßen Knochenkern, ist sonst knorpelig. Gegen die Diaphyse zu geht die leicht basophile Grundsubstanz ziemlich unvermittelt in Säulenknorpel über, dessen Zellen in Richtung Diaphyse mehr und mehr großblasig werden. Die Färbung der Grundsubstanz in diesem Gebiet entspricht einer stärkeren Basophilie, doch wird eine provisorische Verkalkungszone vermißt. Die ganze Säulenknorpelzone ist etwa 2—3 mm stark, was aber nur ungenau feststellbar ist, da die Begrenzung gegen die Diaphyse zu keineswegs glatt, sondern hochgradig gebuchtet ist. Auf beiden Seiten lädt sie etwas gegen das Periost aus. Im epiphysenwärts gelegenen Abschnitt dieser Zone zeigt die Grundsubstanz Bilder, die einer Verquellung der Grundsubstanz entsprechen. Ausgesprochen cystische Erweichungen finden sich nicht, doch finden sich an diesen Stellen mitunter Bilder, die auf eine Degeneration der Knorpelzellen schließen lassen, so daß es hier möglicherweise zu Veränderungen kommen könnte, die den von HÖRA beschriebenen im Fall des Geschwisterkindes entsprechen. Von der Diaphyse her dringt das Markgewebe in Form unregelmäßiger, zungenförmiger Fortsätze, zum Teil verzweigter Kanäle in diesen Säulenknorpel vor. Dieser zeigt seinerseits Ausläufer, teils netzartig verzweigte Bildungen und Inseln gegen die Diaphyse zu. Die Anordnung der Zellsäulen ist stellenweise etwas unregelmäßig, ungeordnet. Die Knorpelgrundsubstanz nimmt

an der Grenze gegen die Marksubstanz zu vielfach unvermittelt eine acidophile Beschaffenheit an, also teilweise fast unmittelbarer Umschlag von Basophilie zu Acidophilie. Hieraus ist auf einen Übergang der Knorpelgrundsubstanz in osteoide Substanz zu schließen, entsprechend den für Rachitis typischen Veränderungen. Das Markgewebe, teils in Form der sog. Knorpelmarkkanäle, ist im Bereich dieser Buchten und Kanäle feinfibrös, sehr gefäßreich, die Gefäße teils sinusartig erweitert.

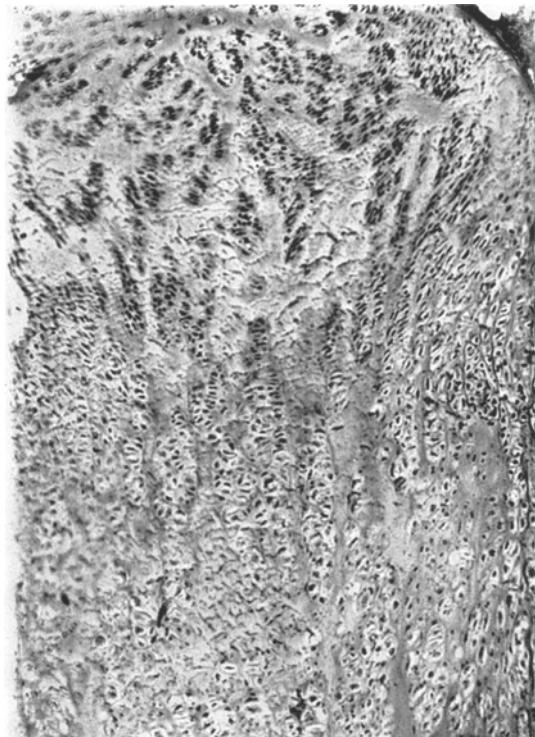


Abb. 4. Degenerative Veränderungen der Knorpelgrundsubstanz mit Verquellung und Knorpelzellnekrosen. Stelle aus dem Säulenknorpel der distalen Femurepiphyse.
Vergr. 80mal (10/10 verkl.).

An Zellen enthält dieses Mark neben Fibroblasten und Gefäßwandzellen vielfach osteoblasten- und osteoclastenartig differenzierte Formen. Offenbar infolge von Tätigkeit der Osteoblasten kommt es um die Chondroosteoidsubstanz herum zur Ausbildung eines stärker eosinophilen Osteoids. An manchen Stellen überwiegen auch die Chondro- bzw. Osteoclasten. Weiter diaphysenwärts geht das fibröse gefäßreiche, osteogene Mark über in blutbildungszellhaltiges Fettmark. Zunächst der Epiphysenfuge findet sich eine sehr dichte grobbalkige spongiosa Struktur, die aus Osteoid bzw. teils geflechtartigem, teils lamellärem Knochen besteht mit knorpeligen Resten in den Zentren der Bälkchen. HAVERSSCHES Kanalsystem und Compacta sind hier nicht vorhanden, doch findet sich diaphysenwärts eine Andeutung einer locker strukturierten Compacta, die einen „*in toto konzentrischen*“ Aufbau zeigt. Was sich zwischen dem Säulenknorpel und der diaphysenwärts gelegenen dicht spongiösen Architekturschicht befindet, lässt sich als spongioide

Schicht ganz analog den für Rachitis typischen Veränderungen bezeichnen. Der genannte Knochenkern in der Epiphyse zeigt ganz ähnlich den geschilderten Bildern eine Umgrenzung durch mehr oder weniger säulenähnlich angeordneten Knorpel, der gegen das Kerninnere zu seine basophile Färbbarkeit verliert, um in Chondroosteoid überzugehen. Es finden sich hier dann ähnliche, wenn auch weniger intensive Umbauprozesse wie dort. Das Mark besteht hier im wesentlichen aus Fettgewebe und Blutbildungsherden. Innerhalb des breitbalkigen, teils lamellär strukturierten Spongiosagerüstes finden sich vielfach größere basophile Knorpelreste mit scharf gezackten, gebuchten Rändern.

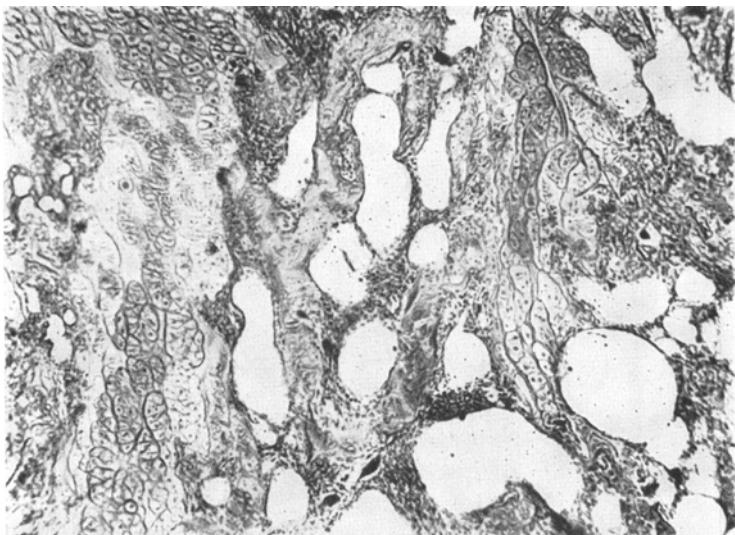


Abb. 5. Detailbild von der proximalen Femurepiphysenfuge mit zahlreichen Chondro- bzw. Osteoclasten, Ostitis fibrosa ähnliches Bild. Vergr. 80mal ($\times 10$ verkl.).

Die Bilder an der *proximalen Femurepiphysen* (Abb. 5) zeigen vielleicht mehr geordnete Verhältnisse im Bereich des Säulenknorpels. Doch finden sich gerade hier besonders intensive Umbauprozesse, besonders zahlreiche Osteoclasten innerhalb der an die spongioide Schicht sich diaphysenwärts anschließenden sehr dichten Spongiosa, deren Maschen vorwiegend durch ein fibroblastisches Mark ausgefüllt sind. Das Bild dieser epiphysennahen Spongioseschicht kommt noch mehr vielleicht als das der entsprechenden distalen Femurepiphysen, den Bildern der Ostitis fibrosa nahe. Ein kleiner im Schnitt getroffener Epiphysenkern enthält reichlich chondroosteoides Gewebe.

Proximale Humerusepiphysen. Der Befund ist dem an der proximalen Femurepiphysen sehr ähnlich. Das Mark im Bereich der sehr dichten subepiphysären Spongiosa ist stellenweise etwas weniger fibrös als dort.

Wirbel. Geringere Intensität der Umbauprozesse.

Rippe. Fast rechtwinkelige Abknickung an der Epiphysenfuge bzw. im Bereich der Metaphyse. Die Veränderungen kommen im übrigen denen einer schweren floriden Rachitis äußerst nahe. Die Spongiosastruktur ist besonders zunächst der Epiphysenfuge sehr dicht und grobbalkig, im letztgenannten Abschnitt ist das Mark fibrös, teils zellarm: Bilder ähnlich wie bei Ostitis fibrosa.

Schädeldach (Frontalnaht-Horizontalschnitt). Das Schädeldach besteht hier ganz vorwiegend, fast ausschließlich aus einem geflechtartigen primitiv strukturierten spongiösen Knochen, dessen Struktur im ganzen einem „in toto konzentrischen“ Bau entspricht. Im Inneren, der Diploe entsprechend, finden sich stellenweise auch HAVERSSCHE Lamellensysteme in der Umgebung breiter Markräume. Doch besteht die innere und äußere Schicht des Knochens ziemlich ausschließlich aus geflechtartigem Knochen mit fibrösem Mark, das osteogenes Blastem enthält. Diese Strukturen sind somit osteophytartig und weisen auf einen erheblich gesteigerten Umbau hin.

Epithelkörperchen. Bei Untersuchung der Schilddrüse in Stufenschnitten ist ein Epithelkörperchen nachweisbar (andere weder makroskopisch noch mikroskopisch zu finden). Das gefundene Epithelkörperchen ist fast völlig in Schilddrüsengewebe eingebettet. Der größte Durchmesser ist etwa 2 mm. Es erscheint nicht vergrößert, ist ziemlich zellreich mit reichlich ausgebildetem, durchblutetem Gefäßnetz. Die Zellen, in typischen Strängen angeordnet, sind im allgemeinen ausgesprochen cytoplasmaarm, stellenweise mit Eosin angefärbte schmale Cytoplasmasäume. Keine „wasserhellen“ Zellen. Keine Zeichen inkretorischer Aktivität. Dagegen finden sich geringgradige Proliferations- bzw. Wachstumserscheinungen. Einzelne Mitosen, chromatinreiche Zellkerne von wenig unterschiedlicher Größe.

Cystin. Völlig negativer Nachweisversuch: Polarisationsoptisch wurden sämtliche obenstehenden Organe auf Cystin untersucht.

Anatomische Diagnose. „Renale Rachitis“ mit schwersten Knochenwachstumsstörungen besonders in den Gebieten enchondraler Ossifikation. Chronische interstitielle „Nephritis“ mit stellenweise fortgeschrittener fibröser Rindenatrophie, teils kleincystischer Entartung, Kalknephrose. Frische diffus entzündliche Zellinfiltrate des Nierenparenchyms.

Hochgradige Deformierung des Thorax mit starker Abflachung. Abknickung der Rippen nach dorsalwärts im Angulus costarum und fast rechtwinkelige Abknickung seitlich von der Knorpel-Knochengrenze. Hochgradige Aufreibung der Knorpel-Knochengrenze der Rippen. Verbreiterung der Ossifikationszone, besonders der Knorpelwucherungszone an den Epiphysen der Röhrenknochen. Degenerative Veränderung des nicht bzw. verzögert abgebauten Epiphysenknorpels. Im ganzen zierliches, mäßig im Wachstum zurückgebliebenes Skelettsystem. Stark verzögerte Ossifikation im Bereich des Schädeldaches mit weit offenen Fontanellen und Nähten (keine deutliche Verkürzung der Schädelbasis). Partielle Atelektase der Lungen (mangelhafte Entfaltung infolge Deformität des Brustkorbs), Hyperämie, geringe pneumonische Infiltration der Lungen. Geringe Deformität des Gehirns mit Bildung einer seichten, queren Druckfurche über den Hinterhauptsappaten. Hochgradige Blähung des Darmes. Narbe im rechten Oberbauch, seitlich etwas oberhalb vom Nabel (nach Operation eines Hautabscesses). Mäßige allgemeine Atrophie. Mäßige Schwellung und Hyperämie der Leber mit ungleichmäßiger Verteilung des Blutes, Schwund des Thymuskörpers. Geringe Cystitis.

Der Sachverhalt, auf den sich die Diagnose „renale Rachitis“ gründet, sei zunächst in folgenden 4 Punkten zusammengefaßt, während einzelne daraus entstehende Fragen im Anschluß daran einer eingehenderen Erörterung bedürfen:

1. Der Nierenbefund entspricht im wesentlichen den Bildern der sog. „interstitiellen Nephritis“ mit vielfacher kleincystischer Entartung im

chronischen Zustand. Man könnte mit Vorbehalt auch von einer (kongenitalen) kleincystischen Fibrose sprechen.

2. Der makroskopische und insbesondere der mikroskopische Skeletbefund zeigt ziemlich alle Merkmale einer floriden frühkindlichen Rachitis.

3. Klinisch ist schon 3 Wochen nach der Aufnahme bzw. $1\frac{1}{2}$ Monate nach der Geburt ein pathologischer Harnbefund vermerkt, der zu einer Streptomycintherapie — ohne jeden nachhaltigen Erfolg — führte. — Auch sonst ist das klinische Bild mit der vorliegenden Diagnose wohl durchaus vereinbar: Einsetzen der Entwicklungsstörungen erst mehrere Wochen nach der Geburt, Typus der Skeletveränderungen u. a. .

4. Es läßt sich kaum ein anderes bekanntes Krankheitsbild finden, das ebensogut, geschweige denn besser, auf die vorliegenden Erscheinungen passen würde. — Insbesondere wurde die Frage des Vorliegens einer Chondrodystrophie (s. den Vergleich mit der Arbeit von HÖRA) oder einer Marmorknochenkrankheit geprüft, doch scheiden diese Bilder nach den (oben geschilderten) anatomischen Befunden aus. Ferner ist hervorzuheben, daß sich weder klinisch noch anatomisch Zeichen einer Speicherungskrankheit gefunden haben, deren Folgen die vorliegenden Wachstumsstörungen sein könnten. Insbesondere konnte eine Cystinspeicherkrankheit sowohl klinisch wie anatomisch ausgeschlossen werden.

Auf die Frage, warum die in anderen als „renale Rachitis“ beschriebenen Fällen als typisch aufgefaßte Hyperphosphatämie hier fehlt, ist alsbald noch näher einzugehen.

Wenn hier die Auffassung einer im wesentlichen renalen Verursachung der Skeletveränderungen näher begründet werden wird, so ist zunächst noch darauf hinzuweisen, daß auch andere Möglichkeiten eines ursächlichen Zusammenhangs in Frage kommen könnten: So ist eine Koordinierung von Nieren- und Knochenveränderungen in bezug auf ein gemeinsames ursächliches Moment (hypothetischer Natur) denkbar (LÖSCHKE, KLUGE), zumal beide Phänomene klinisch etwa gleichzeitig in Erscheinung getreten sind. Irgendein in solche Richtung weisender Anhaltspunkt hat sich jedoch nicht finden lassen. Insbesondere fehlt jeder Hinweis auf eine Speicherkrankheit als übergeordnetes pathogenetisches Prinzip (hierzu: PACHE). Ferner wäre die Möglichkeit denkbar, daß dem Nierenschaden eine primäre Störung der Skeletbildung zugrunde liege. Eine übermäßige Kalkausscheidung mit Niederschlagsbildung könnte zu einer Verstopfung von Harnkanälchen und weiteren Folgen geführt haben. Tatsächlich fallen im histologischen Nierenbefund zahlreiche Kalkkonkretionen auf. Eine Kalknephrose liegt indessen nicht eigentlich vor. Andererseits ist nach den vorliegenden Erfahrungen kaum anzunehmen, daß ein Gewebsbild der Niere, wie es unser Fall bietet, von der Art einer chronischen interstitiellen Nephritis, durch Kalkausfällungen in der Niere hervorgerufen werden kann. Auch würde das Wesen der Skeletveränderungen unter solchen Voraussetzungen so rätselhaft sein wie je zuvor. Die in diesem Absatz angedeuteten Möglichkeiten sind unseres Erachtens so wenig wahrscheinlich, daß sie weiterhin nicht mehr erörtert werden sollen.

Über das Gebiet der renalen Rachitis und des renalen Zwergwuchses liegt bereits eine umfangreiche Literatur vor. Eine umfassende Zusammenstellung der

Literatur bis 1933 findet sich bei HAMPERL und WALLIS, sowie bei LÖSCHKE. Seit diesen Arbeiten sind weitere Beiträge, zum Teil in Form der Veröffentlichung einzelner Fälle (v. TÖRNE, HOTTINGER, MEIER und THÖNES), teilweise in Form experimenteller Untersuchungen (Zusammenstellung bis etwa 1941 bei EGER), zum Teil in Form größerer kasuistischer Bearbeitungen erschienen. Von diesen letzteren ist die Arbeit von KLUGE zu nennen, in der 5 Fälle von Zwergwuchs mit schwerwiegenden Befunden an den Harnorganen beschrieben wurden (chronische Pyelonephritis in 3 Fällen, teils mit einseitiger Nierenhypoplasie bei hochgradiger Erweiterung der Ureteren und der Blase, in 2 Fällen chronische interstitielle Nephritis). Weiter ist hier die Monographie von WELZ zu erwähnen, in der die Kasuistik der bisher veröffentlichten Fälle sowie 2 weitere Beobachtungen dargestellt werden. Ferner sei auf die Arbeit von LIGNAC verwiesen, wo bei 4 Kindern neben den Veränderungen am Skelet (Zwergwuchs und Rachitis) und pathologischen Nierenbefunden Störungen des Cystinstoffwechsels vorhanden waren, sowie auf die Arbeiten von FANCONI, wo Zucker- und Aminosäurenstoffwechsel zusätzlich betroffen waren. In der 1948 erschienenen Monographie von ALBRIGHT und REIFENSTEIN findet sich eine neue und umfassende Darstellung des gesamten Fragenkomplexes und der einschlägigen Literatur. Auf Ergebnisse dieser Arbeiten wird alsbald zurückzukommen sein.

Auf das Vorhandensein einer sog. chronischen interstitiellen Nephritis bei der renalen Rachitis wurde besonders nachdrücklich von HAMPERL und WALLIS hingewiesen. Die Ätiologie dieser eigenartigen Nierenerkrankung ist bislang noch unbekannt. Ein so extrem ausgeprägter und schwer verlaufender Fall wie der unsere scheint eher als andere Fälle die Möglichkeit zu bieten, für solche ungeklärte Fragen die richtige Antwort zu finden. — So erscheint es auffallend, daß wir bei dem erst 7 Monate alten Kind Nierenveränderungen in chronischer Form mit ausgeprägter Fibrose vorfanden (Abb. 1 und 2). Die ausgebreiteten lymphocytoiden Infiltrate der Rinde scheinen eher auf einen reparativen als auf einen primär entzündlichen Prozeß hinzuweisen. Wichtig ist hierbei wohl die Tatsache, daß Streptomycin, Penicillin, Sulfonamide u. a. zur Bekämpfung der Pyurie ohne jeden nachhaltigen Erfolg angewandt wurden (bei Urinkulturen fand sich am Anfang *Bact. coli* anhaemolytic., spätere Kulturen waren negativ). — Daher ist die Frage, ob die Nierenveränderungen eine entzündliche Ursache haben oder aber ob es sich um eine primäre Entwicklungsstörung mit Disposition zu gewissen infektiös-entzündlichen Prozessen handelt, in unserem Fall wohl in letzterem Sinn zu entscheiden. Hierbei ist auch auf die in der Literatur erwähnten Fehlbildungen (Hufeisenniere, Hypospadie, Cystenniere) (HENKEL) in Kombination mit Knochenwachstumsstörungen hinzuweisen.

Auch die Tatsache familiären Auftretens „kongenitaler“, insbesondere auch cystischer Parenchymentartung der Nieren, welche HAMPERL und WALLIS, SCHENKL, SCHUPMANN, VIRCHOW, SINGER, BELL, SHANDS, LIEBEGOTT u. a. erwähnen, ist hier festzustellen. Diese Frage dürfte in unserem Fall eine besondere Rolle spielen, worauf noch einzugehen sein wird.

LÖSCHKE kam bei einem Vergleich der in der Weltliteratur veröffentlichten Fälle von renalem Zwergwuchs bzw. Rachitis zu einer Einteilung in 2 verschiedene Typen von Nierenerkrankungen, welche in gleichartiger Weise zu den Wachstumsstörungen führen sollen. Bei seiner 1. Gruppe besteht eine mit einer Schrumpfniere einhergehende chronische Nephritis (Fälle von HAMPERL-WALLIS) (klinisch hierbei: Schrumpfnierenharn, große Ausscheidungsmengen, niedriges spezifisches Gewicht, geringe Albuminurie, spärliches Sediment). — Gruppe 2 dagegen zeigt eine als chronische Pyurie zur Geltung kommende Nephropyelocystitis auf dem Boden einer Entwicklungsstörung der Harnorgane. LÖSCHKE nennt hier besonders „kongenitale“ hydronephrotische Veränderungen (hierbei klinisch: Eiweiß ziemlich reichlich, Sediment reichlich, Eiterkörperchen und Bakterien). Die hierbei auftretende Pyurie wird als sekundär angesehen, sie kann, muß aber nicht da sein. — Auch in dieser Einteilung kommt die Gegenüberstellung von primär entzündlichen Nierenveränderungen mit Beteiligung der Glomeruli und angeborenen Mißbildungen wie Hydronephrose mit Disposition zu sekundärer Infektion zum Ausdruck. — Versuchen wir unseren Fall in diese Gruppierung einzureihen, so gehört er nach dem klinischen Bild zweifellos mehr der Gruppe 2 an, anatomisch wurde jedoch keine Hydronephrose gefunden. Die Lokalisation der Veränderungen im Interstitium der Nierenrinde entsprach vielmehr den für die Gruppe 1 als typisch angeführten Fällen von HAMPERL-WALLIS. Wodurch sich unser Fall allerdings grundsätzlich von jenen unterscheidet (und wodurch sich wohl auch die klinische Differenz erklärt), ist das Fehlen jeglicher Glomerulusveränderungen in unserem Fall.

Damit möchten wir unseren Fall als zwischen den von LÖSCHKE aufgestellten Gruppen stehend ansehen. Wir schließen daraus, daß es für die 2. Gruppe außer der kongenitalen Hydronephrose eben doch noch eine Reihe anderer, wohl auch als Mißbildungen aufzufassende Ursachen gibt, von denen vielleicht fließende Übergänge zur eigentlichen Gruppe 1 führen. Wir nehmen für unseren Fall eine primäre, anlagemäßig bedingte Abwegigkeit der Differenzierung des tubulären Nierenparenchynms an mit kleincystischen Entartungen, Hypoplasie und Atrophie, deren Folge und andererseits auch wieder deren Ursache in ungenügender Bereitung und Ableitung des Harns bestehen dürfte. Der schließlich vorliegende Parenchymzustand würde dann einer „Nephrohydrose“ entsprechen — um eine von APITZ für intratubuläre Harnstauung infolge von Verstopfung bei Paraproteinose eingeführte Bezeichnung in diesem Zusammenhang anzuwenden. Nun kann für intratubulär retinierten Harn nicht minder als bei Stagnation im erweiterten Nierenbecken eine Disposition zu bakterieller Infektion — auf ascendierendem Weg, insbesondere aber lympho- oder hämatogen, vorausgesetzt werden. So läßt

sich wohl die frühzeitig auftretende Pyurie als Folge intratubulärer Harninfektion mit tubulärer und interstitieller Nephritis — ohne eigentliche Pyelitis und Cystitis und ohne Glomerulusbeteiligung erklären. Doch sind die Veränderungen im Sinn chronischer interstitieller Nephritis und Fibrose mindestens zum Teil auch als unmittelbare Begleit- und Folgeerscheinung der primären Parenchymatartung selbst aufzufassen — analog etwa den Bildern der cystischen Pankreasfibrose.

Diese besondere Lokalisation der Nierenveränderungen bei fast völliger Unversehrtheit der Glomeruli ist nun im Hinblick auf ihre kausale Einordnung in den Gesamtbefund unseres Falles von Bedeutung. Es wurde bereits festgestellt, daß die gemeinhin bei der renalen Rachitis beobachtete Hyperphosphatämie in unserem Fall fehlte, ja sogar von einer Hypophosphatämie gesprochen werden muß. Damit wird das viel diskutierte Gebiet der Serum-Calcium- und -Phosphorwerte angeschnitten. — Immer wieder ist dabei festgestellt worden, daß die blutchemischen Veränderungen bei der renalen Rachitis noch verwickelter sind (HERTZ, DUKEN) als bei der experimentell erzeugten (PARSONS und DUKEN). Die bei chronischer Niereninsuffizienz eintretende Hyperphosphatämie mit Rachitis würde etwa der experimentellen kalkarmen Rachitis der Ratten entsprechen (HAMPERL und WALLIS, SHIPLEY, PARK, McCOLLUM, SIMONDS). — In unserem Fall lag weder eine chronische Niereninsuffizienz im Sinne einer Glomerulus-schädigung noch eine Hyperphosphatämie vor. Ähnlich wie FANCONI stellten ALBRIGHT und REIFENSTEIN, welche die Serumwerte bei Knochenveränderungen sehr genau studierten, neben die mit Phosphor-retention einhergehende chronische (glomeruläre) Niereninsuffizienz noch eine andere Gruppe, die sie „Renal Acidosis resulting from Tubular-Insufficiency“ nennen. Dieser Typ der Nierenveränderungen, der dem unseren hinsichtlich der Schädigung der Tubuli und der Unversehrtheit der Glomeruli ziemlich gut entsprechen würde, zeigt im Serum die Tendenz zu niederen Phosphorwerten. Es erscheint sehr einleuchtend, daß bei den komplizierten Filtrations- und Resorptionsbedingungen in der Niere eine besondere Lokalisation der Nierenveränderungen, wie in unserem Fall mit einer als „interstitielle Nephritis“ beschriebenen Fibrose, auch besondere Ausscheidungsstörungen und damit andersartige Serumwerte zur Folge hat.

Über die Art der Knochenveränderungen ist zu sagen, daß im allgemeinen im deutschen Schrifttum die Ansicht vertreten wird, daß renaler Zwergwuchs und renale Rachitis zusammengehören, wobei die letztere unter besonderen Bedingungen auftritt (wohl abhängig von Art, Intensität und vor allem dem Zeitpunkt des Eintretens der Schädlichkeit). Demgegenüber wird im amerikanischen Schrifttum besonderen hormonalen Bedingungen und Komponenten bei diesen Prozessen sehr

viel mehr Bedeutung zugesprochen (WEINMANN und SICKER, ALBRIGHT und REIFENSTEIN, HOLT und McINTOSH u. a.). — Der Ausdruck „renal rickets“ (renale Rachitis) wird hierbei mehr im historischen Sinn verwandt, da vorwiegend die Ansicht vertreten wird, daß man nach der Art der Knochenprozesse besser von „renal osteitis fibrosa generalisata“ sprechen würde. Dazu ist bemerkenswert, daß z. B. auch PARSONS sowie HAMPERL und WALLIS bei ihren Fällen neben der Rachitis Veränderungen im Sinne der PAGETSchen Erkrankung feststellen. Auf die Zusammenhänge von renaler Ostitis fibrosa und renaler Rachitis bei der experimentellen Erzeugung solcher Zustände wird von EGER hingewiesen. ALBRIGHT und REIFENSTEIN beziehen sich auf ihre Versuche, in denen sie durch parenterale Phosphatzuführung eine Epithelkörperchenhyperplasie erzeugten (welche dann zu den genannten Knochenumbauveränderungen führen würde). Sie glauben, daß die Phosphorretention bei Niereninsuffizienz ebenso wirke und halten damit auch das Zustandekommen solcher Knochenprozesse (Ostitis fibrosa) für sehr einleuchtend.

Ob auch in dem Fall, den FANCONI, v. ALBERTINI und ZELLWEGER unter der Bezeichnung „Osteopathia acidotica pseudorachitica“ geschildert haben, entgegen der Annahme der Verfasser doch tubuläre Nierenveränderungen zugrunde liegen — der klinische Befund weist auf einen tubulären Nierenschaden hin —, läßt sich mangels eines anatomischen Nierenbefundes in ihrem Fall nicht klar beurteilen. Allerdings kann man den an einer Probeexcision am Femur erhobenen Knochenbefund, wie die Verfasser betonen, in ihrem Fall nicht mit rachitischen Veränderungen identifizieren.

Ebenso wie die Verfasser für diesen Fall das „de-Toni-Fanconi-Syndrom“ ablehnen, scheidet in unserm Fall dieses Syndrom aus, wenn auch mancherlei Ähnlichkeiten bestehen mögen (Vorhandensein von Rachitis, Albuminurie und Hypophosphatämie, jedoch Fehlen von Polyurie, Glykosurie, Hyperglykämie und Aminosäureausscheidung sowie Cystin in den Organen). Auch weichen die Autopsiebefunde der 2 „Amindiabetes“-Fälle FANCONIS (vacuolig fettige Degeneration der Tubulusepithelien) von den unseren ab.

Der von BOYD und STEARNS beschriebene Fall scheint dem unseren nahestehen. Bei einem 11jährigen Mädchen bestand klinisch eine Spättrachitis bei einer Acidose unbekannter Ursprungs (Serum - Ca und P normal, Phosphatase erhöht). Das an einem merkwürdigen Schwächezustand verstorbene Kind zeigte histologisch Veränderungen an den Nierentubulusepithelien und eine Erweiterung der Tubuli contorti (!), bei gleichzeitig vorhandenen echten rachitischen Knochenveränderungen.

Nach Würdigung der in der Literatur mitgeteilten Ergebnisse und Auffassungen möchten wir die Bezeichnung „renale Rachitis“ in Fällen wie dem hier geschilderten aufrechterhalten, wofür wir folgendes geltend machen: Gerade hier, wo eine tubuläre Niereninsuffizienz nach ALBRIGHT und REIFENSTEIN angenommen werden muß und Zeichen einer wesentlichen Mitbeteiligung der Epithelkörperchen am Krankheitsbild fehlen, kommen am wachsenden Skelet des frühen Kindesalters ausgesprochen rachitisartige Bilder zur Beobachtung. In der von diesen

Autoren geprägten Bezeichnung „renale Acidose“ kommt dies nicht zum Ausdruck, während anderseits in Fällen von chronischer Glomerulonephritis kaum je in ähnlicher Weise ausgeprägte „Rachitis“-Befunde am Skelet beschrieben wurden.

Übrigens wurden auch in unserem Fall neben eindeutig rachitisartigen Veränderungen an den Knorpel-Knochengrenzen außerhalb derselben auch Bilder wie bei Ostitis fibrosa stellenweise beobachtet (Abb. 5). Wesentlich ist dabei, daß klinisch zu keiner Zeit eine Hyperphosphatämie nachzuweisen war. Das entspricht nach den eben dargelegten Auffassungen dem anatomischen Nierenbefund sowie auch dem Umstand, daß eine „kompensatorische Hyperplasie oder Hypertrophie“ der Epithelkörperchen hier fehlte.

Wie bereits mehrmals erwähnt, ist unser Fall insofern noch besonders bemerkenswert, als bei diesem Kind (es ist das 3. Lebendgeborene), wie auch bei den Geschwistern eine Knochenwachstumsstörung im Mittelpunkt des Krankheitsbildes steht. — Dieses ausgesprochen familiäre Vorkommen der Knochenwachstumsstörungen, denen hier nicht weniger als mindestens drei Geschwister erlegen sind (ein männliches und zwei weibliche), würde vielleicht eher eine generalisierte Skeletmißbildung auf recessiv erblicher Grundlage nahelegen. Solches Vorkommen ist für schwere Formen der Chondrodystrophie beschrieben, während im übrigen allerdings diese Wachstumsstörungen meist dominant erblich auftreten (MØRCH). Es ist dabei wohl wenig wahrscheinlich, daß in der Familie, insbesondere bei den Eltern, keinerlei analoge Wachstumsstörungen, auch nicht in Form von sog. „Mikromanifestationen“ feststellbar sind. Viel wahrscheinlicher ist eine Möglichkeit, die leider nicht mehr geprüft werden konnte, daß nämlich auch bei den anderen Geschwistern entsprechende Nierenveränderungen vorlagen. Über erbliche Disposition zu derartigen Nierenveränderungen scheint wenig bekannt zu sein, doch kommen cystisch-degenerative Nierenveränderungen auf wahrscheinlich erblicher Grundlage in Familien, insbesondere unter Geschwistern gehäuft vor (VIRCHOW, SCHUPMANN, SINGER, BELL, SHANDS, LIEBEGOTT u. a. Letzte Darstellung bei FERGUSSON). — Da es uns nicht mehr möglich war, die Frage der Nierenveränderungen bei den Geschwistern nachträglich zu prüfen, nachdem wir bei unserem Fall zu der Diagnose renale Rachitis gelangt waren, versuchten wir aus den Veröffentlichungen von HÖRA und KUBATSCH Hinweise zu finden und Vergleiche zu ziehen. — Aus der Arbeit von KUBATSCH erschien uns bemerkenswert, daß die Temperaturen des zweiten Geschwisterkindes, auf das diese Arbeit sich hauptsächlich bezieht, in dem ersten Monat seines klinischen Aufenthaltes (4 Monate nach der Geburt) auf eine *Pyurie* (!) bezogen wurden. Später konnte keine Pyurie mehr nachgewiesen werden. Aus der Arbeit von HÖRA über den anatomischen

Befund bei diesem Kind war uns wichtig, daß er mit Sicherheit eine Rachitis feststellen konnte. Die Abweichungen, die ihn, wie er glaubt, zu einer anderen Auffassung des Leidens in jenem Fall der doppelt so alt gewordenen Schwester berechtigen, bestehen in gewissen cystischen Knorpelerweichungen im Epiphysenbereich. Sie finden sich angedeutet auch im vorliegenden Fall (wie beschrieben) (Abb. 4), stehen aber in dieser Form wohl kaum mit unserer Diagnose im Widerspruch. Die von HÖRA vertretene Annahme, daß es sich in dem von ihm beschriebenen Fall um eine besondere Form der Chondrodystrophie handelt, kommt bei unserem Fall nicht in Betracht. Diese Diagnose erscheint auch im Fall des Geschwisterkindes mehr als eine Notlösung, die in Ermangelung einer klärenden Diagnose gestellt wurde.

Abschließend ist die Frage der Erblichkeit für den vorliegenden Fall noch kurz zu erörtern. Bei einfach recessiver Vererbung der Anlage für die vorliegenden Entwicklungsstörungen ist die Zahl der befallenen Geschwister auffallend hoch: $\frac{3}{4}$ fatal erkrankt, $\frac{1}{4}$ Totgeburt. Statistisch zu erwarten wäre unter diesen Voraussetzungen, daß eines von 4 Geschwistern erkranken würde. Doch lassen natürlich Beobachtungen an einer einzelnen Familie keine bindenden Schlüsse zu. FANCONI kann für seine Fälle von de-Toni-Fanconi-Syndrom einen recessiven Erbgang wahrscheinlich machen. Ob epigenetisch bedingte Entwicklungsstörungen etwa analog der Erythroblastose auch bei solchen Zuständen eine Rolle spielen können, wäre weiterhin zu prüfen. Es sei in diesem Zusammenhang auf die Mitteilung von SHANDS über gemeinsames Vorkommen von Erythroblastose und cystischer Nierendegeneration bei 3 Geschwistern hingewiesen.

Die Auffassung, daß die hier erörterten Fälle familiärer frühkindlicher rachitisartiger Skeletterkrankungen ihre gemeinsame Grundlage in einer Entwicklungsstörung der Nieren mit „interstitieller Nephritis“ haben, läßt sich mangels ausreichender Unterlagen nicht mehr beweisen, erscheint uns aber besonders naheliegend.

Zusammenfassung.

Schilderung einer frühkindlichen, letalen, rachitisartigen Systemerkrankung des Skelets, die bei 3 Geschwistern einer sonst gesunden Familie beobachtet wurde. Die vorliegende Arbeit bezieht sich insbesondere auf den anatomischen Befund der jüngsten Schwester, der verglichen wird mit den von anderer Seite (KUBATSCH, HÖRA) mitgeteilten Befunden bei den älteren, früher verstorbenen Geschwistern. Sie kommt auf Grund der Befunde im vorliegenden Fall unter Berücksichtigung der in der Literatur niedergelegten Ergebnisse und Erfahrungen zu der Auffassung, daß die dargestellten Knochenveränderungen im wesentlichen bedingt sind durch eine auf Entwicklungsstörung mit Parenchymatartung beruhenden tubulären Insuffizienz der Nieren, die andererseits mit einer interstitiellen und tubulären Nephritis — teilweise bedingt durch Sekundärinfektion des stagnierenden Harns — einhergeht.

Es wird vorgeschlagen, für derartige Fälle mit ausgesprochen rachitisartigen Zuständen, die unmittelbar auf eine (tubuläre) Niereninsuffizienz — im Sinne der renal acidosis von ALBRIGHT und REIFENSTEIN — ohne Beteiligung der Epithelkörperchen zurückzuführen sind, die Bezeichnung „renale Rachitis“ vorzubehalten. Als gemeinsame Grundlage für das familiäre Auftreten der Skeleterkrankung wird somit eine (erblich bedingte ?) die tubuläre Differenzierung des Nierenparenchys betreffende Entwicklungsstörung angenommen. Trifft diese Annahme zu, so stellt diese Arbeit — abgesehen von FANCONIS Aminadiabetesfall (Nr. 3) — die erste Mitteilung über familiäres Vorkommen renaler Rachitis dar.

Literatur.

- ALBRIGHT, F., and E. C. REIFENSTEIN: The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease. Baltimore: The Williams & Wilkins Company 1948. — APITZ, K.: Klin. Wschr. 1940, 1058. — BELL, E. T.: Amer. J. Path. 11, 373 (1935). — BOYD and STEARNS: Zit. nach FANCONI, v. ALBERTINI u. ZELLWEGER. — DUKEN, J.: Z. Kinderheilk. 46, 136 (1928). — EGER, W.: Klin. Wschr. 1941, 353. — FANCONI, G.: Jb. Kinderheilk. 147, 299 (1936). — FANCONI, G., A. v. ALBERTINI u. H. ZELLWEGER: Helvet. paed. Acta 3, 95 (1948). — FERGUSSON, J. D.: Proc. roy. Soc. Med. 42, 806 (1949). — HAMPERL, H., u. K. WALLIS: Virchows Arch. 288, 119 (1933). — Erg. inn. Med. 45. — HENKEL, H.-G.: Beitr. path. Anat. 110, 450 (1950). — HERTZ, W.: Z. Kinderheilk. 48, 561 (1929). — HOLT and MCINTOSH: HOLTS Disease of Infancy and Childhood. New York-London: Appleton-Century Company. — HÖRA, J.: Virchows Arch. 305, 298 (1940). — HOTTINGER, A.: Schweiz. med. Wschr. 1937, 977. — KLUGE, E.: Virchows Arch. 298, 406 (1936). — KUBATSCH, H.: Mschr. Kinderheilk. 75, 253 (1938). — LIEBEGOTT, G.: Beitr. path. Anat. 101, 606 (1938). — LIGNAC, G. O. E.: Münch. med. Wschr. 1937, 921. — LÖSCHKE, A.: Jb. Kinderheilk. 147, 65 (1936); 143 (1934). — McCOLLUM: Siehe SHIPLEY. — MEIER, R., u. E. THÖNES: Z. klin. Med. 127, 35. — MØRCH, E.: Chondrodystrophie Dwarfs in Denmark with special reference to the inheritance of Chondrodystrophie. Kopenhagen: E. Munksgaard 1941. — Ausführl. ref. in Erbarzt 10, 190 (1942). — PACHE, H.-D.: Z. Kinderheilk. 62, 1 (1940). — PARK: Siehe SHIPLEY. — PARSONS: Arch. Dis. Childh. 2, 1 (1927). — SCHENKL, G.: Virchows Arch. 173, 248 (1903). — SCHUPMANN: Zit. SCHENKL. — SHIPLEY, PARK, McCOLLUM and SIMMONDS: Amer. J. Dis. Childr. 23, 91 (1922). — SIMMONDS: Siehe SHIPLEY. — SINGER: Zit. SCHENKL. — TÖRNE, H. v.: Klin. Wschr. 1939, 1354. — VIRCHOW, R.: Zit. SCHENKL. — WEINMANN, J., and H. SICKER: Bone and Bones. St. Louis: Mosby Company 1947. — WELZ, A.: Veröff. Konstit.- u. Wehrpath. 9, H. 1 (1936).

Dr. M. EDER und Prof. Dr. L. BURKHARDT, München,
Pathologisches Institut der Universität.