

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

Über Strukturumbau des Skelets, besonders des Schädeldachs und Schlüsselbeins, beim Erwachsenen und seine Beziehungen zur Hypophyse, nach Maßgabe des spezifischen Gewichts und histologischen Befundes.

Von

F. HARTL und L. BURKHARDT.

Mit 7 Textabbildungen.

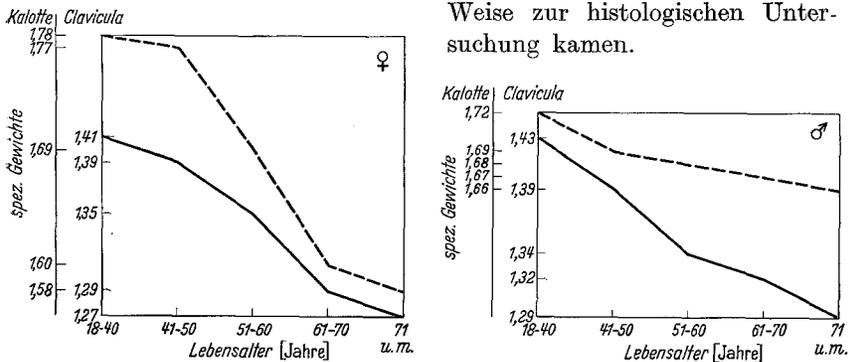
(Eingegangen am 27. März 1952.)

In einer vorausgegangenen Mitteilung (1950) wurde über den Versuch berichtet, das spezifische Gewicht des Schädeldaches, mit dem sich früher und in anderem Zusammenhang bereits REICHARDT befaßt hatte, nutzbar zu machen für die Strukturanalyse des Knochens und seiner Umbauprozesse, als Ausdruck konstitutioneller Besonderheiten. Der Hypophysenvorderlappen wurde als Exponent des endokrinen Drüsensystems auf Grund seiner besonderen, von anderer Seite schon hervorgehobenen Bedeutung für die in Betracht kommenden Umbauvorgänge von Anfang an in die histologische Untersuchung einbezogen. Es waren damals 500 Fälle, in denen jeweils das spezifische Gewicht der Schädelkalotte nebst anderen Maßen bestimmt worden war. Schädeldach und Hypophyse wurden in solchen Fällen dann histologisch untersucht, in denen das spezifische Gewicht extrem hohe oder niedrige Werte ergeben hatte.

Diese Arbeit haben wir nach dem gleichen Prinzip fortgeführt und erweitert, indem wir neben dem Schädeldach regelmäßig auch das linke Schlüsselbein in die Untersuchung mit einschlossen. Die Methodik unserer Untersuchung geht aus der erwähnten Mitteilung hervor. Sie wurde in ganz analoger Weise nun auch auf das Schlüsselbein angewendet. Nicht nur in Fällen extremer Werte für das spezifische Gewicht des Schädeldaches, sondern auch bei entsprechendem Befund am Schlüsselbein wurden nebst der Hypophyse sowohl aus dem Schädeldach, frontal links und occipital rechts, je eine Gewebsprobe entnommen, wie auch Querschnitte vom Schlüsselbein, und zwar je einer aus der Nähe des sternalen und des akromialen Endes und aus der Mitte. Als Grenzwerte des spezifischen Gewichtes, unterhalb bzw. oberhalb welcher sowohl Schädeldach, wie Schlüsselbein und Hypophyse zu histologischer Bearbeitung kamen, wurden festgelegt für die Kalotte: über 1,85 und unter 1,45, für die Clavicula: über 1,40 und unter 1,20. Auf diese Weise haben wir insgesamt 1400 im Seziersaal des Institutes zur Obduktion kommende Fälle in der Zeit von Februar 1949 bis April 1951 bearbeitet. Eine

Auswahl der Fälle wurde nur insofern vorgenommen, als das Kindes- und Wachstumsalter zunächst ausgeschlossen blieb. Auch bei offensichtlicher Zerstörung der Skeletteile durch Blastometastasen haben wir von weiterer Untersuchung abgesehen. Im übrigen entspricht die Altersschichtung der von uns erfaßten Fälle, sowie die prozentuale Verteilung der pathologischen Hauptbefunde annähernd den Verhältnissen einer allgemeinen Sektionsstatistik (hierzu BURKHARDT, 1942). Es handelt sich um insgesamt 744 männliche und 656 weibliche erwachsene Individuen, von denen 30 männliche und 69 weibliche Fälle in der genannten

Weise zur histologischen Untersuchung kamen.



a Schädelkalotte: — — —, Clavicula: ———. b Schädelkalotte: — — —, Clavicula: ———.

Sehr charakteristisch sind die durchschnittlichen Altersveränderungen des spezifischen Gewichtes und ihre geschlechtstypischen Besonderheiten. Zunächst die Verhältnisse bei den weiblichen Fällen (Abb. 1 a u. 1 b): Sie zeigen ein ganz klares Absinken der Durchschnittswerte vom jugendlichen bis zum späten Alter. Für das Schädeldach ergibt sich in graphischer Darstellung etwa die gleiche Verlaufskurve, wie sie bereits in der I. Mitteilung gezeigt werden konnte. Nun stellt sich heraus, daß für das Schlüsselbein, das wegen seines relativ größeren Markraumes spezifisch leichter ist, sehr ähnliche Verhältnisse gelten.

Tabelle 1a. Weiblich: Spezifische und absolute Gewichte von Schädeldach und Clavicula in Beziehung zum Lebensalter unter Berücksichtigung der Schädelstärke (links vorne und rechts hinten).

Alter Jahre	Gewicht der Kalotte		Gewicht der Clavicula		Schädelstärke		Einzelfälle	
	absolut	spezifisch	absolut	spezifisch	links vorn	rechts hinten	Kalotte	Clavicula
18—40	404,1	1,776	32,8	1,41	0,46	0,47	98	37
41—50	413,4	1,766	36,9	1,39	0,56	0,53	121	49
51—60	388,1	1,689	33,4	1,35	0,54	0,51	142	74
61—70	395,3	1,609	34,4	1,29	0,57	0,51	139	60
71 und mehr	371,7	1,583	33,4	1,27	0,62	0,52	148	60

Tabelle 1b. *Männlich: Spezifische und absolute Gewichte von Schädeldach und Clavicula in Beziehung zum Lebensalter unter Berücksichtigung der Schädeldicke (links vorne und rechts hinten).*

Alter Jahre	Gewicht der Kalotte		Gewicht der Clavicula		Schädeldicke		Einzelfälle	
	absolut	spezifisch	absolut	spezifisch	links vorne	rechts hinten	Kalotte	Clavicula
18—40	393,5	1,720	46,8	1,43	0,45	0,51	83	36
41—50	397,1	1,687	50,3	1,39	0,45	0,45	137	63
51—60	400,6	1,678	46,9	1,34	0,47	0,49	213	113
61—70	387,4	1,674	50,1	1,32	0,47	0,50	156	68
70 und mehr	397,5	1,663	48,0	1,29	0,47	0,52	135	63

Das trifft auch bei einem Vergleich von Einzelheiten der beiden Kurven zu. Im ganzen ist der Kurvenabfall für das Schlüsselbein weniger steil. Am steilsten aber ist der Kurvenverlauf für beide Skeletteile während des klimakterischen und postklimakterischen Alters, im Bereich etwa des 5. und 6. Jahrzehntes. Dieser Befund weist bereits auf eine allgemeine Gesetzmäßigkeit des Knochenumbaus hin: Strukturänderungen des weiblichen Skeletes (durchschnittlich gesehen) während dieser Altersspanne im Sinn eines Rückganges des spezifischen Gewichtes. — Während die entsprechende männliche Alterskurve für das Schädeldach nach der Darstellung unserer ersten Mitteilung keine eindeutig fallende Tendenz erkennen ließ, zeigt sich jetzt am erweiterten Material (Abb. 1b) ebenfalls ein sehr deutlicher Rückgang des durchschnittlichen spezifischen Gewichtes, wenn hier auch der Verlauf weniger gesetzmäßig erscheint als bei den weiblichen Fällen. Noch deutlicher erkennbar ist das gleichsinnige Verhalten des männlichen Schlüsselbeins.

Die durchschnittliche Tendenz des Skeletumbaues ergibt hier also für beide Geschlechter die gleiche Richtung: Abnahme des spezifischen Gewichtes mit den Jahren. Beim weiblichen Geschlecht aber erscheinen diese Beziehungen enger und schärfer definiert. Besonderheiten der maßgebenden Strukturänderungen während des mittleren Lebensabschnittes treten hier entschieden deutlicher hervor. Auch läßt beim weiblichen Geschlecht das Schädeldach eine stärkere Beteiligung daran erkennen als das Schlüsselbein, während beim männlichen die Kurve für das Schlüsselbein sogar etwas steiler fällt¹.

Über die für die einzelnen Altersdurchschnitte der beiden Geschlechter berechneten Daten geben die beiden diesen graphischen Figuren beigefügten Tabellen Aufschluß (Tabelle 1a und b). Die Durchschnittswerte für das absolute Gewicht der beiden Skeletteile lassen danach — entgegen den Ergebnissen früherer Studien über das Gewicht der Schädelkalotte (1949) — ausgeprägte Altersveränderungen vermissen. Es finden

¹ Inzwischen bereits fortgeschrittene Untersuchungen an der Wirbelsäule (Wirbelkörper) mit gleicher Methode scheinen zu ähnlichen Ergebnissen zu führen.

Tabelle 2 a. *Weiblich: Hohe und niedrige spezifische Gewichte. Über 1,80 und unter 1,56.*

Alter Jahre	Körpermaße		Indexwerte				Schädeldicke		Spezifische Gewichte		Anzahl der Einzelfälle
	Größe cm	Brust- um- fang	Bobbit	Brugsch	Pignet	Schä- del	links vorne mm	rechts hinten mm	Kalotte	Clavi- cula	
44	156	86,6	71,6	55,7	18	83,8	5	4,8	1,864	1,42	130
68	152,6	83,8	73,1	56,1	15	83,7	7	6	1,508	1,257	123

Tabelle 2 b. *Männlich: Hohe und niedrige spezifische Gewichte. Über 1,76 und unter 1,60.*

Alter Jahre	Körpermaße		Indexwerte				Schädeldicke		Spezifische Gewichte		Anzahl der Einzelfälle
	Größe cm	Brust- um- fang	Bobbit	Brugsch	Pignet	Schä- del	links vorne mm	rechts hinten mm	Kalotte	Clavi- cula	
53,7	165,2	90,3	80,9	54,7	17	83,9	4,6	4,9	1,804	1,38	144
60,3	163	88,7	76	56,9	11	82,9	5	4	1,531	1,29	114

sich verhältnismäßig nur geringe Schwankungen, die keine Regel deutlich werden lassen. Dies gilt auch für das Schlüsselbein. Anders verhält es sich mit der Dicke des Schädeldaches, gemessen am vorderen Umfang links von der Medianlinie: Die weiblichen Daten zeigen hier eine sichere und erhebliche, die männlichen eine geringere durchschnittliche Alterszunahme der Dicke.

In den bisher erwähnten Verschiebungen der Durchschnittswerte kommen konstitutionelle und altersmäßige Besonderheiten von Skeletstrukturen zum Ausdruck, die in Fortsetzung und Erweiterung der früheren Arbeit nun näher ins Auge gefaßt werden. Das geschieht auf Grund einer Gegenüberstellung unserer Messungsergebnisse und histologischen Befunde in 2 Gruppen, deren eine alle Fälle mit besonders hohem spezifischem Gewicht von Schädeldach und Schlüsselbein vereinigt, während die andere im Gegensatz dazu die Fälle mit besonders niedrigerem spezifischem Gewicht der gleichen Skeletteile umfaßt.

Die Prüfung zahlenmäßig auszudrückender Verschiedenheiten zwischen derart gebildeten Gruppen geschieht zunächst an Hand einer tabellarischen Gegenüberstellung von Durchschnittswerten (Tabelle 2). Als Kriterium für die Einteilung in dieser Tabelle (a: weiblich, b: männlich) dient lediglich das spezifische Gewicht des Schädeldaches. Die eine Gruppe enthält alle Fälle mit einem spezifischen Kalottengewicht von mehr als 1,80 (weiblich) bzw. 1,76 (männlich), die andere alle Fälle mit einem spezifischen Kalottengewicht von weniger als 1,56 (weiblich) bzw. 1,60 (männlich). Für die männlichen Gruppen sind die kritischen Grenzen nach unten und nach oben etwas weiter gezogen, da hier Extremwerte seltener vorkommen als bei den weiblichen Fällen.

Von den einander gegenübergestellten Durchschnittszahlen zeigen die für das spezifische Gewicht des Schlüsselbeines gleichsinniges Verhalten: zu den Fällen mit hohem spezifischem Kalottengewicht gehört ein verhältnismäßig hoher Durchschnittswert für das spezifische Gewicht des Schlüsselbeins und umgekehrt. Der durchschnittliche Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen ist für die weiblichen Fälle zwar nicht mehr ganz so groß wie in der früheren Aufstellung, macht aber doch fast 25 Jahre aus: bei hohem spezifischem Gewicht ist hier das Durchschnittsalter 44, bei niedrigerem 68 Jahre. Für die männlichen Fälle beträgt der übrigens gleichsinnige Altersunterschied nur den 3. Teil davon. Beide Gruppen gehören hier durchschnittlich dem 6. Jahrzehnt an und sind darin wenig verschieden von den Verhältnissen einer allgemeinen Sektionsstatistik. Die maßgebenden Verschiedenheiten der Skeletstruktur hängen demnach bei der Frau im allgemeinen viel enger mit Altersveränderungen — im weiten Sinn — zusammen als beim Mann.

Korrelationen zu Merkmalen der körperlichen Wuchsform sind aus den in der Tabelle zusammengefaßten Zahlen nicht sicher zu entnehmen. Geringe Differenzen der Durchschnittswerte für Körpergröße und Brustindex können auf Altersveränderungen bezogen werden. Bei den weiblichen Fällen machen sich auch hier Beziehungen geltend zwischen spezifischem Gewicht und Dicke des Schädeldaches: Zu den Fällen mit niederem spezifischem Gewicht gehört wieder eine durchschnittlich größere Dicke an den beiden gemessenen Stellen des Schädeldaches als zur entgegengesetzten Gruppe.

Stellt man die hohen und die niedrigen Werte für die spezifischen Gewichte von Schädeldach und Schlüsselbein nach Altersgruppen zusammen, so läßt sich damit das gleichsinnige Verhalten der Skeletteile besonders deutlich hervorheben. Überall, wo eines von beiden einen — nach Maßgabe der Definition für die Auswahl der histologisch untersuchten Fälle — extremen Wert für das spezifische Gewicht in der einen oder der anderen Richtung aufweist, zeigt auch das andere eine aus dem Durchschnitt, und zwar in gleicher Richtung herausfallende Maßzahl. Das macht die graphische Figur (Abb. 2) anschaulich, wobei zunächst nur die jeweils ersten beiden Säulen in Betracht kommen, die dritte, die den Hypophysenbefund betrifft, einstweilen vernachlässigt wird. In ganz charakteristischer Weise kommen wieder Geschlechtsverschiedenheiten zum Ausdruck. Die weiblichen Verhältnisse stellen sich viel gesetzmäßiger dar (Abb. 2a). Hohe Extremwerte kommen hier ganz einseitig den jüngeren Altersklassen zu — die Säulen oberhalb der horizontalen Mittellinie auf der linken Seite der Figur —, niedere Extremwerte den höheren Altersklassen — die Säulen unterhalb dieser Mittellinie auf der rechten Seite. Nur für die 6. Dekade ergibt sich ein Nebeneinander von hohen und von niederen Werten. Die Beziehungen dieser Extremwerte und ihres Grades zu bestimmten Altersgruppen lassen vorzugsweise für das Schädeldach einen geradezu streng gesetzmäßigen

Charakter hervortreten: von der jüngsten Altersgruppe mit den höchsten Extremwerten führt eine fast gleichmäßig abfallende Skala zur Gruppe

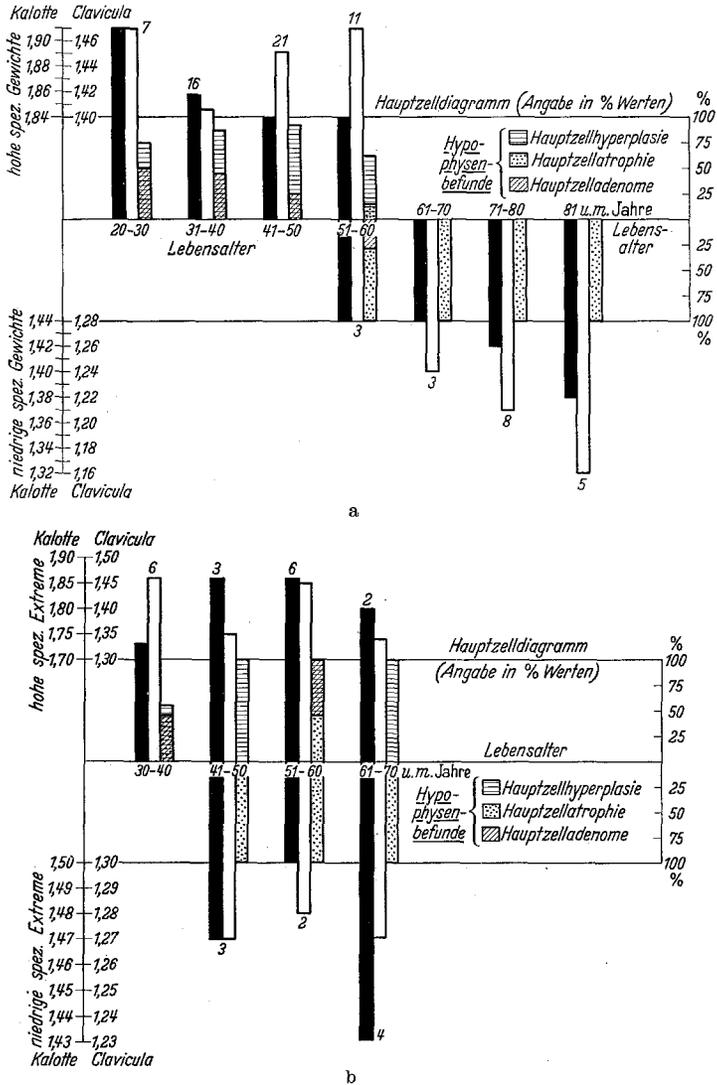


Abb. 2 a u. b. a Hohe und niedrige spezifische Extremwerte im Verhältnis zum Lebensalter und histologischen Hypophysenbefund beim weiblichen Geschlecht. b Hohe und niedrige spezifische Extremwerte im Verhältnis zum Lebensalter und histologischen Hypophysenbefund beim männlichen Geschlecht.

der ältesten Individuen mit den niedrigsten Extremwerten. Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß in der Darstellung nur Extremfälle — beiderlei Richtung — erfaßt sind. Viel weniger übersichtlich und

geordnet erscheinen die entsprechenden Altersrelationen beim Mann (Abb. 2b), wenn auch im ganzen eine gleichartige Tendenz anzunehmen ist. Nur das 4. Lebensjahrzehnt weist hier eine einseitige Auswahl von Extremwerten für Schädeldach und Schlüsselbein auf, nämlich — und zwar wohl erwartungsgemäß — solche, die über dem Durchschnitt liegen. Auffallend ist vielleicht im allgemeinen ein gewisses Übergewicht hoher Extremwerte gegenüber niedrigen bei den männlichen Fällen.

Die histologische Strukturanalyse des Knochens in allen diesen Extremfällen hat im wesentlichen die bereits mitgeteilten Befunde am Schädeldach bestätigt und zu übereinstimmenden Ergebnissen für entsprechende Strukturmerkmale des Schlüsselbeins geführt. Sie hat darüber hinaus bedeutende Ergänzungen und Erweiterungen gebracht. Hier sei zunächst verwiesen auf die grundlegenden histologischen Untersuchungen von PETERSEN über Skeletstruktur und -umbau im allgemeinen — der eine von uns (BURKHARDT) durfte daran selbst beteiligten Anteil nehmen —, von BERNSTEIN, MAIR, ERDHEIM über diesbezügliche Besonderheiten des Schädel skelets. Auf diesen Arbeiten, die ihrerseits anknüpfen an das Erbe v. KOELLIKERS, v. EBNERs — es seien hier nur einige der wichtigsten Namen angeführt — fußen unsere histologischen Studien, deren Ergebnisse hier vorliegen. Sie sind insbesondere darauf gerichtet, das Ausmaß der Umbauvorgänge an den entnommenen Stellen der bearbeiteten Skeletteile festzustellen, vor allem auch das jeweilige Verhältnis zwischen An- und Abbau zu erfassen und zu unterscheiden zwischen aktivem Umbau mit Anwesenheit von Osteoplasten und -klasten, und Folgezuständen abgelaufener Umbauvorgängen, wobei vor allem auf Unterschiede zwischen den in der definierten Weise durch das spezifische Gewicht gekennzeichneten Gruppen geachtet wurde.

Unsere Ergebnisse in den eben genannten Punkten werden im folgenden für jede Gruppe gesondert zusammengestellt. Zugrunde liegt dabei, was für jeden Fall einzeln an Hand der histologischen Präparate (H.-E.-Färbung, Eisenhämatoxylin nach WEIGERT, Polarisationsbild, nach Fixierung in 10%igem Formalin und Entkalkung in 8%iger Salpetersäure, Celloidineinbettung) protokolliert wurde. Die Protokolle für jeden Fall und alle dabei untersuchten Knochenstellen für sich sind zusammen mit den jeweiligen Messungsergebnissen, sowie pathologisch-anatomischen Befundangaben, geschlechtsweise getrennt, in je 2 Tabellen (für hohe und für niedrige spezifische Gewichte) vereinigt.

Zunächst werden die histologischen Knochenbefunde in den Fällen mit hohem spezifischem Gewicht zusammengefaßt. Schädeldach und Schlüsselbein wurden in 12 männlichen und 32 weiblichen Fällen dieser Gruppe an den beschriebenen Stellen histologisch untersucht. Besonders charakteristisch sind die histologischen Strukturmerkmale des Schädeldachs. Entsprechend der bereits erörterten Altersgruppierung finden sich zunächst vorwiegend Kennzeichen der jüngeren Lebensjahre, wie

sie namentlich ERDHEIM beschrieben hat: Die äußere Tafel besteht an ihrer perikraniellen Oberfläche in den meisten Fällen großenteils noch aus Schichten von „Primärknochen“ in Form von Generallamellen, wenn auch vielfach durchsetzt von Speziallamellensystemen („Sekundärknochen“). Nur bei älteren Individuen sind diese in toto konzentrischen Lamellensysteme an der Außenfläche bereits vollkommen vom äußeren Periost aus resorbiert. Aber auch in den jüngeren Fällen ist die äußere

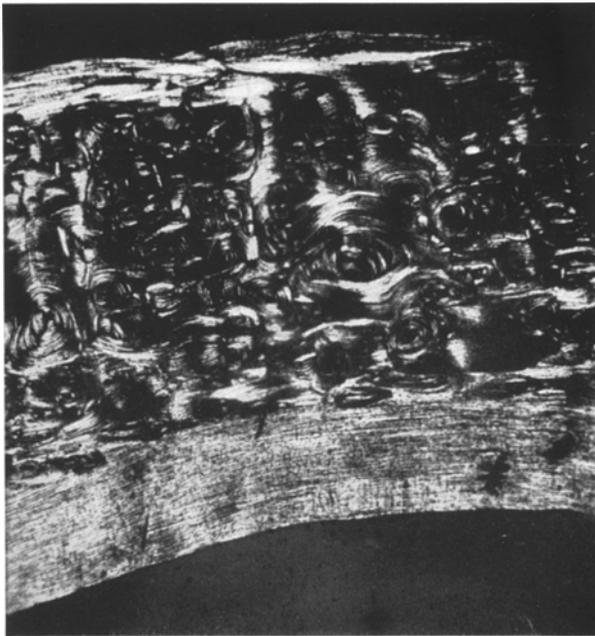


Abb. 3. Polarisationsbild einer Schädelkalotte mit hohem spezifischem Gewicht (1,853), Stirnbein (414/49, 20jähr. weibl. Miliartuberkulose). Vergr. etwa 8fach.

Begrenzung vorzugsweise als Resorptionsfläche mit Lacunen ausgebildet. Die Innentafel besteht meist in erheblicher Dicke aus in toto konzentrischen Lamellenschichten mit Halte- bzw. Kittlinien in verschiedenen Abständen dazwischen, vielfach nur wenig von HAVERSSchen Systemen unterbrochen. Einen guten Überblick über den in diesen Fällen wohl häufigsten Strukturtypus des Schädeldaches und seiner 3 Schichten vermittelt die Aufnahme eines Polarisationsbildes (Abb. 3). Hier kommt die in toto konzentrische, an der Innenseite großenteils noch wenig durchbrochene Elementarstruktur der beiden Tafeln und zugleich der komplexe, breccienartige Bau der Diploe sehr deutlich zum Ausdruck. Das Strukturbild der Diploe wird im wesentlichen bestimmt durch Lamellensysteme, die konzentrisch und exzentrisch, vielfach von Kittlinien in verschiedenen Abständen durchsetzt, um die Markräume herum

angeordnet sind. Es entsteht so, wie in der früheren Mitteilung schon beschrieben, der Eindruck einer Zumauerung der Diploeräume durch verschiedenartig ineinander geschachtelte, teils konzentrische, teils exzentrische, teils leistenförmige Lamellensysteme, so daß im äußersten Fall die Diploe als solche nur sehr andeutungsweise gekennzeichnet ist durch wenige, kleine Reste des Markraumsystems.

Aus dieser Schilderung geht bereits hervor, daß wir hier Folgezustände eines Appositionsvorganges annehmen, der in Schüben (Halte-
linien!) mit mannigfachen örtlichen Variationen sich abspielend, vorwiegend auf Kosten des Markraumsystems vor sich gegangen ist. Dabei ist es nicht zu einer nennenswerten Verdickung des Schädeldaches gekommen. Vielmehr zeigen unsere Messungen, daß es sich hier im allgemeinen eher um verhältnismäßig dünne Kalotten handelt. Übrigens sind die Verhältnisse an den beiden untersuchten Stellen, frontal und occipital, durchwegs ziemlich gleich, mindestens gleichförmig. Häufig zeigt die occipital entnommene Stelle einen noch höheren Grad von „Zumauerung“ der Diploe. Wir bezeichnen die hier offenbar zugrunde liegenden Umbauvorgänge als Enostose mit hochgradiger Verdichtung, Sklerosierung des Gefüges im ganzen: *sklerosierende Enostose*.

Gleichsinnig verhält sich die Struktur der zugehörigen Schlüsselbeine subperiostal ein System in toto konzentrischer Generallamellen, im übrigen Ausprägung breccienartigen Gefüges, Ausbildung HAVERSScher Systeme mit Einschaltung konzentrisch und exzentrisch angeordneter Kittlinien — in Form von „Schachtelsystemen“ — an Stelle größerer Markräume, Verdichtung der Spongiosa.

Es ist bemerkenswert, daß Osteoplastensäume und Osteoklasten, als Zeichen aktiven, in Gang befindlichen Umbaues, in diesen Fällen meist nur spärlich angetroffen werden. Das gilt besonders für den Schädelbefund. In der Regel liegt also eine gegenwärtig inaktive Enostose vor. Ab- und Anbauflächen sind — zum Zeichen ruhender Bautätigkeit — durch basophile Kittsubstanz überzogen. Dem entspricht die bereits von ERDHELM früher vertretene Auffassung, daß diesen Umbauvorgängen im allgemeinen ein sehr langsames Tempo eigen ist. Um so wertvoller erschien uns daher der Fund aktiver osteoplastischer Prozesse in 2 Fällen dieser Gruppe (11/50, 38jähr. weibl.: Uterusruptur bei Gravidität, und 396/50, 38jähr. weibl.: metastasierendes Mammacarcinom). Eine Übersicht über die Verteilung der An- und Abbaufächen in dem an 2. Stelle genannten Fall geben die Abb. 4 und 5a, die in halbschematischer Darstellung je einen Schnitt vom Frontalbereich der Schädelkalotte¹ und vom Schlüsselbein¹ dieses Falles zeigen. Die Zeichnung vom

¹ Es sei betont, daß in diesen beiden Skeletteilen weder makro- noch mikroskopisch Knochenmetastasen nachweisbar waren. Dagegen fanden sich in verschiedenen Wirbelkörpern bei der makroskopischen Untersuchung osteoplastische Carcinommetastasen.

Schädeldach läßt erkennen, daß die an sich schon durch konzentrische und mehr noch exzentrische Lamellensysteme (grau getönt) stark eingemauerten Diploeräume vielfach ausgekleidet sind durch Appositionsflächen mit Osteoplastensäumen, während vereinzelt auch Osteoklasten-tätigkeit anzutreffen ist. Diese Aktivität beschränkt sich aber ganz auf die Diploe, ist also durchaus von enostotischem Charakter. Es ist zu betonen, daß für die aus dem rechten Hinterhaupt entnommene Probe ein ganz analoger histologischer Befund vorliegt. Somit ist ein die

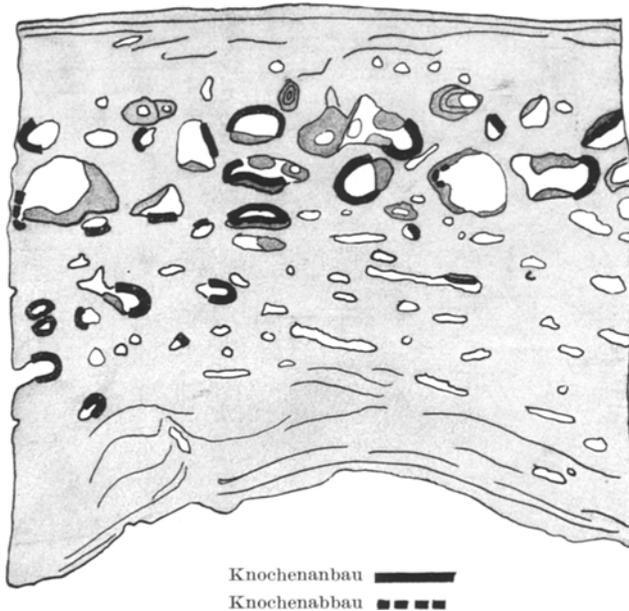
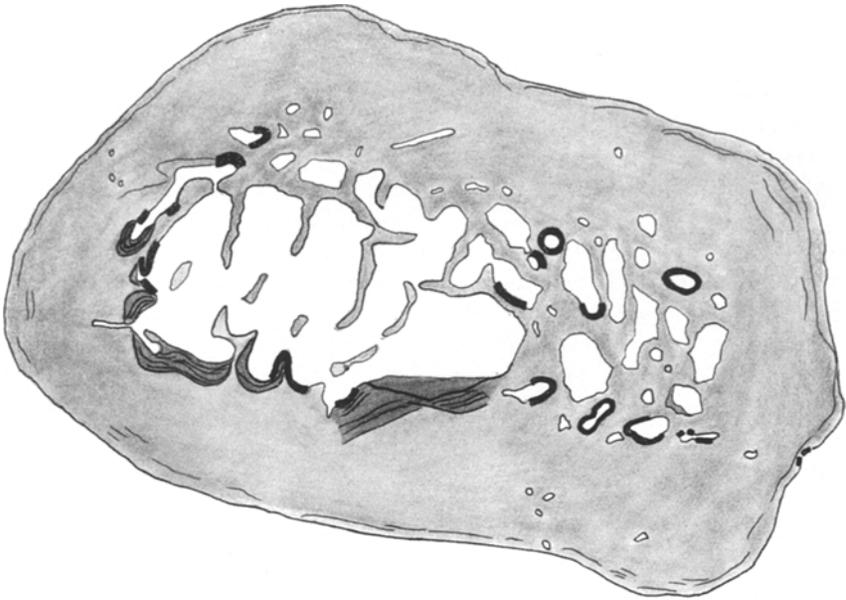


Abb. 4. 38jährige Frau mit aktiver sklerosierender Enostose. Spezifisches Gewicht der Kalotte 1,885. Spezifisches Gewicht der Clavicula 1,44. Sekt.-Nr. 396/50.

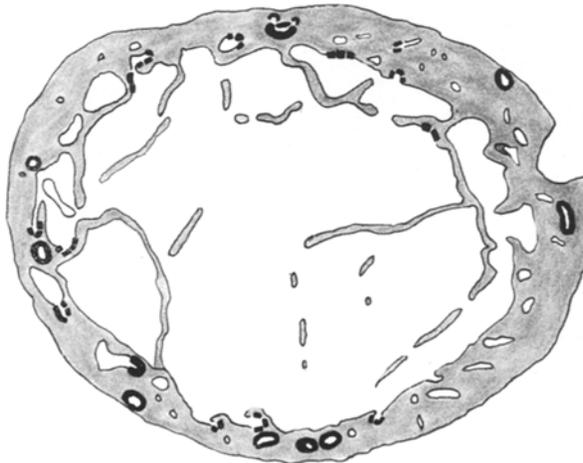
Kalotte ganz oder doch in großer Ausdehnung erfassender Prozeß anzunehmen. Einigermaßen analoge Zustandsbilder zeigt der Querschnitt durch die Mitte des Schlüsselbeins.

In anderen Fällen war gelegentlich an seltenen Stellen osteoide Saumbildung anzutreffen. Ob es sich dabei um junge, noch nicht vollends verkalkte, kürzlich apponierte Knochensubstanz handelt oder um intravitale Entkalkungsvorgänge (Halisterese), mußte von Fall zu Fall geprüft werden. Auf die Möglichkeit einer Mitwirkung nephropathischer Knochenveränderungen bei diesen Zustandsbildern wird noch einzugehen sein.

Nun zur histologischen Kennzeichnung der entsprechenden Knochenarchitekturen in den durch niedriges spezifisches Gewicht herausgehobenen Fällen: Zugrunde liegt hier der histologische Befund in 8 männlichen und 18 weiblichen Fällen. Wieder nimmt die Schädelkalotte das Hauptinteresse in Anspruch. Im Gegensatz zur vorigen



a



b

Abb. 5 a u. b. a Clavicula. Aktive sklerosierende Enostose. 38jährige Frau (Sekt.-Nr. 396/50). Mammacarcinom rechts. Leber- und Knochenmetastasen. Spezifisches Gewicht: 1,45. Spezifisches Gewicht der Kalotte: 1,85 (Aktive sklerosierende Enostose). Knochenanbau: ■■■■■, Knochenabbau: ■■■■. b Clavicula. Aktive zum Teil in Ruhe übergehende rarefizierende Hyperostose. 84jährige Frau (Sekt.-Nr. 864/1950). Seniler Marasmus. Arteriosklerose. Osteoporose. Spezifisches Gewicht: 1,16. Spezifisches Gewicht der Kalotte 1,45 (Rarefizierende Hyperostose). Knochenanbau: ■■■■■, Knochenabbau: ■■■■.

Gruppe sind es hier zunächst Altersveränderungen, die im histologischen Bild vielfach hervortreten. Der in toto konzentrische Primär(„Achat“-)knochen ist nun an der Außenfläche der Tabula externa meist gänzlich geschwunden. Der Sekundärknochen mit seinen Spezial(und Schalt-)lamellen liegt unmittelbar unter dem Periost, durch eine buchtige Resorptionsfläche angenagt, doch im allgemeinen ohne Nachweis aktiven Abbaues. Dagegen weist die Innentafel mitunter noch Primärknochen oder Reste von solchen auf mit Haltelinien in wechselnder Zahl und in verschiedenen Abständen. Entscheidendes Merkmal dieser Gruppe ist eine meist ausgebreitete Spongiosierung des Knochens mit Ausbildung einer weiträumigen, oft mehr von Fettgewebe als von blutbildendem Mark ausgefüllten Diploe, die oft förmlich auf Kosten der Tabula interna über ihren eigentlichen und ursprünglichen Bereich als mittlere Schicht hinausentwickelt scheint. Das Schädeldach ist dabei im ganzen mehr oder minder verdickt, jedenfalls meist dicker als dem Durchschnitt entspricht, wie sich aus den Messungen bereits ergeben hat. Diese Verdickung — wir dürfen hier von einem Vorgang sprechen — ist also verbunden mit einer Spongiosierung, mit einer Erweiterung des Markraumsystems. Beides, Verdickung und Spongiosierung, erscheint im Frontalbereich stärker ausgeprägt als im Hinterhaupt. Doch sind die Veränderungen dort stets von gleichartigem Charakter. Mikronekrosen des Knochens und sekundäre Pneumatisation — beides von CALAME in seinen histologisch untersuchten Fällen von Hyperostosis frontalis interna gelegentlich am Stirnbein beobachtet, konnten wir in unseren Fällen nicht nachweisen. — In diese Gruppe zählen alle in unserem Material vorkommenden Fälle von Hyperostosis des Schädeldaches, wobei die in neuer Zeit viel studierte Hyperostosis frontalis interna (Literatur insbesondere HENSCHEN, CALAME) nach unserer Auffassung nur einen gesteigerten, lokalen Ausprägungsgrad einer allgemeinen Umbautendenz darstellt. Wir kommen auf diese Frage zurück.

Was diese Gruppe vor allem charakterisiert, bezeichnen wir als *rarefizierende Hyperostose* und stellen diesen Begriff der für die andere Gruppe typischen sklerosierenden Enostose gegenüber. Wie dort, handelt es sich auch hier meist nicht um aktive Prozesse, sondern der Umbau ruht größtenteils, soweit sich das histologisch nachweisen läßt. Doch ist zweifellos häufiger als dort ein Fortgang des Umbauprozesses mit Anwesenheit von Osteoplasten und -klasten zu beobachten, wohl als Ausdruck dafür, daß dieser Modus der Umgestaltung eine gesteigerte, weniger durch Ruhepausen unterbrochene Aktivität mit sich bringt. Sitz dieser Bautätigkeit ist dann hauptsächlich die der Dura mater nächste Schicht des Schädeldaches, die Tabula interna oder deren Reste, und was an ihre Stelle getreten ist. Meist sind es kleinere, von feinfibrösem Mark — zum Unterschied von dem in diesen Fällen oft vor-

wiegenden Fettmark — ausgefüllte Räume, die einerseits von Osteoplastensäumen ausgekleidet sind, andererseits Osteoklasten in Lacunen enthalten, so daß diese Bauplätze (PETERSEN) im Zustand des Wanderns betroffen werden (Rolle wandernder Bauplätze beim Knochenumbau: PETERSEN-BURKHARDT, 1928). Diese Lokalisation aktiven Umbaues wurde besonders typisch und ausgebreitet in 2 Fällen ausgeprägter rareifizierender Hyperostose bei einem 59jährigen (485/49) und einem 72jährigen (465/49) weiblichen Individuum beobachtet. Von den dazu angefertigten beiden Diagrammen ist das zu dem erstgenannten Fall gehörige in der vorausgegangenen Mitteilung veröffentlicht, worauf wir hier verweisen. Die Bauplätze wandern dabei vorwiegend diploewärts. Dem entspricht der von ERDHEIM, sowie von HENSCHEN gezeigte Hergang bei der frontalen Hyperostose, wobei sich der Umbau von der duralen Oberfläche aus vollzieht, indem der dort neugebildete Knochen alsbald in die Diploe einbezogen wird. Es scheint also, daß dieser noch junge Knochen sogleich von Bauplätzen, ausgehend von der duralen Oberfläche, durchsetzt wird, die, vorwiegend gegen die Diploe zu sich bewegend, zu deren Erweiterung und Ausbau gegen das Schädelinnere hin beitragen. Wesentlich ist aber, daß in solchen Fällen ein gleichartiger aktiver Umbau wie im Frontalbereich sich auch am Hinterhaupt nachweisen läßt. Es handelt sich da wohl nur um Unterschiede des Grades, wobei es im Frontalbereich zur stärksten hyperostotischen Verdickung kommt.

Den geschilderten Verhältnissen am Schädeldach entspricht der histologische Befund an den Querschnitten durch das Schlüsselbein in den Fällen dieser Gruppe. Doch treten hier Veränderungen im Sinn einer Hyperostose weniger hervor. Das Gesamtbild kommt oft im wesentlichen auf eine Osteoporose hinaus: mehr Rareifikation als Hyperostose (Abb. 5b).

Die dargestellten Beziehungen eines minimalen spezifischen Skeletgewichtes zu den Bildern rareifizierender Hyperostose, eines maximalen spezifischen Gewichtes zu solchen der sklerosierenden Enostose machen es sehr wahrscheinlich, daß die hier in Rede stehenden Verschiedenheiten des spezifischen Gewichtes im wesentlichen bedingt sind durch die Variabilität des quantitativen Verhältnisses zwischen Markraumsystem und Knochensubstanz. Zunächst ist aber noch die Möglichkeit zu berücksichtigen, daß Unterschiede der Dichte der Knochensubstanz, ihres Mineralisationsgrades eine Rolle spielen könnten. Schon RÖSSLES frühere Untersuchungen über das spezifische Knochengewicht sprechen allerdings viel eher dagegen als dafür. Wir sind dieser Frage aber doch besonders nachgegangen und haben zunächst in einer Serie von 41 Fällen an herausgesägten Knochenstücken vom Schädeldach das spezifische Gewicht nach deren Entkalkung bestimmt. Durch Division des dabei erhaltenen Wertes mit der am intakten, nicht entkalkten Schädel

ermittelten Zahl für das spezifische Gewicht wurde ein Index gebildet, der im umgekehrten Verhältnis steht zu der durch den Entkalkungsvorgang entzogenen Mineralmenge. Der Index ist in Fällen, in denen das spezifische Gewicht vor Entkalkung hoch war, durchschnittlich kleiner als in jenen mit ursprünglich niedrigem spezifischem Gewicht. Für die vorliegende Frage ist dieses Ergebnis indessen nicht entscheidend, da die darin zum Ausdruck kommenden Verschiedenheiten des Mineralgehaltes durch das Gesamtvolumen des Markraumsystems im Knochen mindestens mitbestimmt werden. Daß wirklich die Ausdehnung der Markräume das entscheidende, ja zur Erklärung allein ausreichende Moment ist, konnte auf andere Weise gezeigt werden: Aus Umrißzeichnungen von Knochenschnitten (bei 50facher Vergrößerung) wurden die Markräume bis hinunter zu den HAVERSSCHEN Kanälen herausgeschnitten und die Ausschnitte insgesamt gewogen. Die Gewichts-differenzen in bezug auf Markraumsystem und Knochensubstanz entsprechen vollkommen dem Unterschied des spezifischen Gewichtes in 2 Extremfällen, in denen dies Verfahren als Stichprobe durchgeführt worden war (Tabelle 3).

Tabelle 3.

Sekt.-Nr. Alter Ge- schlecht	Ab- solut Gewicht g	Spezifi- sches Gewicht	Gesamt- gewicht		Hohlräume ohne Knochen		Knochen ohne Hohlräume		Histologische Struktur
			mg	%	mg	%	mg	%	
168/50 47 J., ♂	536,5	1,532	1298,6	100	396,0	31	904,0	69	rarefizie- rende Hyper- ostose
339/50 74 J., ♂	380,7	1,804	970,8	100	64,4	6,5	907,8	93,5	sklerosieren- de Encostose

Damit ist indessen nicht ausgeschlossen, daß unter besonderen Umständen auch Art und Grad der Mineralisation des Knochens selbst von wesentlicher Bedeutung sein können für Abweichungen des spezifischen Gewichtes. Dies trifft sogar sehr wahrscheinlich zu in einem Fall von Blei-Osteosklerose, dessen hohes spezifisches Kalottengewicht besonders stark aus der Reihe fiel (785/49, 56jähr. männl.: spezifisches Kalottengewicht: 2,34). Mittels der Methode nach TIMM konnte das Blei in der Knochensubstanz selbst histochemisch in feiner Verteilung nachgewiesen werden. — Umgekehrt kann bei PAGETS Knochenerkrankung und bei RECKLINGHAUSENS generalisierter fibröser Osteodystrophie ein so erhebliches Mineraldefizit der Knochensubstanz vorliegen, daß damit extrem niedere Werte für das spezifische Gewicht der Skeletteile erklärbar sind. Dies gilt für unsere Fälle: 489/50, 47jähr. männl.: Osteodystrophia fibrosa generalisata; 957/49, 67jähr. männl. und 536/50, 73jähr. männl.: PAGETS Osteopathie, besonders des Schädels. Die sehr niederen Werte für das spezifische Kalottengewicht (1,22—1,32) sind hier zum Teil der Entmineralisierung zuzuschreiben. Aber auch in diesen besonderen Fällen ist das abnorme Verhältnis zwischen Markraumvolumen und Knochensubstanzmenge für die abnormen Werte wahrscheinlich von wesentlicher Bedeutung gewesen.

Daß in den erörterten, durch das spezifische Gewicht angezeigten Umbauvorgängen des Knochens und ihren Folgezuständen Gesetzmäßigkeiten, ursächliche Zusammenhänge allgemeiner Art, zum Ausdruck kommen, ergibt sich bereits aus den recht weitgehenden Übereinstimmungen zweier so verschiedener Skeletteile wie Schlüsselbein und Schädeldach, sowie aus den ebenfalls bereits erörterten Beziehungen zum Lebensalter. Hier liegt vor allem die Frage nahe, ob sich hormonale Einflüsse näher erfassen und definieren lassen.

Unter den Hormondrüsen, die in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse sind, steht die Hypophyse wohl fraglos an erster Stelle. Mit ihrer Bedeutung im Rahmen von Knochenumbauprozessen nach Art der Hyperostosis frontalis interna haben sich neuere Untersuchungen vorzugsweise befaßt (HENSCHEN, CALAME u. a.)¹. Die Ergebnisse dieser Arbeiten sind allerdings nicht ganz eindeutig und einstimmig gewesen. Woran das unseres Erachtens liegt, werden wir noch feststellen. Von anderen Komponenten des inkretorischen Systems haben in Hinblick auf das Problem der Hyperostosis frontalis interna besonders die Keimdrüsen (CALAME, WARTER, MOISE und BLOCH) und die Nebennierenrinde (CALAME) eingehende Beachtung gefunden. Auch hier sind die vorliegenden Ergebnisse, betreffend mögliche kausale Zusammenhänge, vorerst noch nicht ganz überzeugend. Daß bei allen Untersuchungen über Strukturänderungen des Knochens dem System Epithelkörperchen-Nieren sorgsame Berücksichtigung gebührt, sei hier zunächst nur erwähnt. Wir werden auf diese Fragen, soweit sie die Deutung unserer Befunde näher berühren, im Rahmen einer zusammenfassenden Erörterung am Schluß zurückkommen. Anatomisch-histologische Untersuchungen geben bekanntlich, sofern nicht spezifische histochemische Nachweismethoden anwendbar sind, meist nur sehr beschränkten Aufschluß über den Funktionszustand der betreffenden Organe. Rückschlüsse auf hormonale Besonderheiten und Anomalien, soweit sie für die ätiologische Deutung der vorliegenden Umbauprozesse in Betracht kommen, lassen sich aus dem morphologischen Befund allein daher nur mit größter Zurückhaltung ziehen. Nicht selten kommt aber hier das pathologische Zustandsbild auf Grund der pathologisch-anatomischen Diagnose und der klinischen Angaben für die Beurteilung zu Hilfe. Alle diese Unterlagen wurden deshalb für jeden unserer Fälle eingehend in Betracht gezogen. Auf wesentliche Punkte, die sich daraus für die Beurteilung unserer Extremfälle ergeben haben, wird noch hinzuweisen sein.

Hier sei zunächst berichtet über die Ergebnisse einer regelmäßigen und eingehenden histologischen Untersuchung der Hypophyse in nahezu allen Fällen unserer beiden einander gegenübergestellten Gruppen. Aus

¹ Von klinischer Seite besonders BARTELHEIMER, H.: Fortschr. Röntgenstr. 71, 118 (1949).

unseren Ausführungen geht bereits hervor, warum wir den histologischen Befund der Hypophyse für besonders wesentlich gehalten haben. Dazu kommt, daß sich dieses Organ für histologische vergleichende Serienuntersuchungen sehr gut eignet, weil sich ohne Schwierigkeit Totaldurchschnitte, regelmäßig der Medianebene annähernd entsprechend, als einigermaßen konstante Vergleichsgrundlage gewinnen lassen. Als Nachteil ist allerdings anzuführen, daß auf das Zellbild der Hypophyse postmortale Veränderungen schon in verhältnismäßig kurzer Zeit einen ungünstigen Einfluß haben, weswegen sich, wie ROMEIS erwähnt, Sektionsmaterial für genauere cytologische Differenzierungen wenig eignet (Zeit zwischen Tod und Fixierung des Organs im allgemeinen 6—24, zuweilen bis 48 Stunden). In einigen unserer Fälle ist dadurch die Beurteilung des Zellbildes unmöglich geworden. In den meisten Fällen aber haben sich doch vergleichbare Angaben über die zellige Zusammensetzung des Vorderlappens festlegen lassen. Für die Beurteilung der zelligen Zusammensetzung unserer Präparate (Fixierung in 10%igem Formol, Hämatoxylin-Eosinfärbung nach Paraffineinbettung) waren die von ROMEIS aufgestellten Kriterien maßgebend. Schwierigkeiten bereitete oft die Unterscheidung der beiden chromophilen Zellsorten. Der genaue Anteil der basophilen ist hier vielfach nicht sicher auszumachen. Wir haben vor allem auch das Mengenverhältnis zwischen chromophilen und chromophoben Elementen und den Zustand der letzteren: den Grad ihrer Hypertrophie (etwa als Schwangerschaftszellen), ihrer Hyperplasie (etwa in Gestalt kleiner adenomähnlicher Konglomerate) oder ihrer Atrophie beachtet.

Unsere diesbezüglichen Befunde weisen auf enge Beziehungen zu den geschilderten Knochenveränderungen hin. Die beiden graphischen Figuren (Abb. 2a und b), die in anderer Hinsicht bereits betrachtet wurden, versuchen diese Beziehungen zur Anschauung zu bringen. Es hat sich gezeigt — in Bestätigung und Erweiterung des früher veröffentlichten Ergebnisses —, daß zu den Fällen unserer sklerosierenden Enostose besonders häufig eine ausgeprägte Hypertrophie und Hyperplasie der chromophoben Zellelemente in der Hypophyse gehört, während den Fällen unserer rarefizierenden Hyperostose wesentlich häufiger ein fortgeschrittener Hauptzellschwund zugeordnet ist. In diesen Fällen zeigt der Vorderlappen kleine, cytoplasmaarme γ -Zellen, die im Zellbild zurücktreten neben den oft üppig ausgebildeten Chromophilen, insbesondere den α -Zellen, sowie den vielfach mit vacuolisiertem Cytoplasma ausgestatteten Basophilen. In jenen Fällen dagegen treten die Hauptzellen meist reich an hellerem, lockerem Cytoplasma, mitunter in Form adenomähnlicher Strukturen hervor. Die beiden Figuren bringen nur die in einem dieser Punkte vom Unauffälligen deutlich abweichenden Hypophysenbefunde zur Darstellung. Der eindrucksvolle Hinweis auf

derartige Relationen zwischen dem Zellbild des Hypophysenvorderlappens (der Hinterlappen bot meist keine sicher faßbaren Besonderheiten) und den hier gezeigten Eigenarten der Knochenstruktur gibt zur Frage Anlaß, ob dafür gemeinsame, aber vielleicht voneinander unabhängige Altersveränderungen der Hypophyse sowohl, wie der Knochenstruktur maßgebend sein könnten. Der in unseren Befunden da und dort vermerkte Hauptzellschwund kann mindestens in vielen Fällen als Altersveränderung gelten. Das gleiche trifft für die Zustandsbilder der „rarefizierenden Hyperostose“ zu. Ein unmittelbares Abhängigkeitsverhältnis zwischen diesen Befunden ist damit noch nicht erwiesen. Wir halten uns indessen aus verschiedenen Gründen für berechtigt zur Annahme, daß in den hier festgestellten Zellbildern des Hypophysenvorderlappens endokrine Funktionszustände des Organs zum Ausdruck kommen, die für den in Rede stehenden Knochenumbau von entscheidender Bedeutung sind.

Zunächst sei nur nebenbei vermerkt, daß weder die beobachteten Zellbilder der Hypophyse, noch die ihnen entsprechenden Zustandsbilder der untersuchten Skeletteile bestimmten Alterungsstadien gesetzmäßig zugehören. Insbesondere trifft das für die männlichen Fälle nicht zu, wie schon die graphische Figur (Abb. 2 b) zeigt. Die erwähnten Korrelationen zwischen Hypophysen- und Skeletbefund treten hier anscheinend ziemlich unabhängig vom Lebensalter hervor. Wesentlich sind in diesem Zusammenhang vor allem Hinweise auf eine außergewöhnliche hormonale Aktivität der Hypophyse, die sich aus dem klinischen und anatomischen Gesamtbefund unserer Extremfälle ergeben.

In unserer Statistik finden sich insgesamt 9 Todesfälle im Zustand oder unmittelbar nach Unterbrechung bzw. Beendigung einer Gravidität:

281/49, 41jähr.: nekrotisierende Endometritis und Allgemeininfektion bei Abortus; 322/49, 42jähr.: metastasierende pyogene Allgemeininfektion nach Abortus, Mitralendokarditis; 379/49, 24jähr.: metastasierende pyogene Allgemeininfektion nach Abortus, Mitralendokarditis; 944/49, 38jähr.: Eklampsie post partum, Gestationsapoplexie; 11/50, 38jähr.: Ruptur des graviden Uterus; 485/50, 40jähr.: Interruption einer Gravidität mens. III bei chronischer Polyarthritits und maligner Nephrosklerose; 898/50, 36jähr.: Sectio caesarea wegen Placenta praevia, Ileus; 58/51, 34jähr.: eitrige Pyelonephritis und toxisch-infektiöser Allgemeinzustand nach Partus vor 6 Tagen — und schließlich als Besonderheit: 56/51, 25jähr.: frische Laparotomie wegen Extrauteringravität, *Postpartum-Nekrose der Hypophyse!* (hierzu: SHEEHAN).

Alle diese 9 Individuen gehören in die durch extrem hohes spezifisches Knochengewicht mit sklerosierender Enostose charakterisierte Gruppe. Das Zellbild der Hypophyse zeigt dabei durchwegs eine ausgeprägte „Hauptzellhyperplasie“. Daß bei der Gravidität Skeletveränderungen vorkommen, ist bekannt. Gemeint ist damit gewöhnlich das sogenannte Graviditätsosteophyt besonders an der Schädelkalotte, das auf Auswirkungen von seiten der Hypophyse zurückgeführt wird. Derartige

Schwangerschaftsveränderungen konnten wir nur in einem der genannten 9 Fälle (58/51) deutlich nachweisen. Unsere Messungen haben dagegen in allen diesen Fällen enostotische, strukturverdichtende Knochenveränderungen am Schädel und — soweit histologisch untersucht — auch am Schlüsselbein aufgedeckt. Fall 11/50 ergab, wie erwähnt, sogar einen noch aktiven Zumaerungsprozeß. Wir halten die Annahme für sehr wahrscheinlich, daß sich die führende Rolle hypophysärer Hormone bei den gesamten körperlichen Zustandsänderungen während der Gravidität auch auf die von uns festgestellten Änderungen von Skeletstrukturen erstreckt.

Da gonadotrope Hormone der Hypophyse — zum Teil gleichfalls als Produkte der chromophoben Drüsenzellen — auch für die Wachsförderung von Genital- und Mammacarcinomen in Betracht kommen, haben wir auf das Vorkommen solcher Fälle unter diesem Gesichtspunkt besonders geachtet und eine bemerkenswerte Häufung in der Gruppe der hohen Extreme des spezifischen Gewichtes gefunden. Unter den 52 weiblichen Individuen dieser Gruppe sind verzeichnet 3mal Collumcarcinom des Uterus (S.-Nr. 111/50, 43jähr.; 334/50, 41jähr.; 934/50, 24jähr.), 1mal Ovarialcarcinom (734/50, 50jähr.), 3mal Mammacarcinom (396/50, 38jähr.; 523/50, 48jähr.; 649/50, 54jähr.); die beiden letzteren mit osteoplastischen, die 38jährige aber mit einzelnen osteoklastischen Skeletmetastasen; ferner 1mal Endometriose des Uterus und der Parametrien (361/50, 37jähr.). Die 14 Individuen umfassende weibliche Gruppe mit niederen Extremwerten weist ein „Isthmuscarcinom“ des Uterus (?) auf (448/49, 51jähr.). — Männliche Genitalcarcinome kommen in unseren Gruppen nicht vor.

Von besonderem Interesse ist zweifellos auch der Nachweis chromophober Adenome und adenomähnlicher Hauptzellhyperplasie des Hypophysenvorderlappens in einer größeren Reihe von Fällen der hohen Extremgruppe (Abb. 6). Von den insgesamt 63 Individuen (11 männl., 52 weibl.) weisen 17 (5 männl., 12 weibl.) solche Befunde auf, die im histologischen Protokoll als solche ausdrücklich gekennzeichnet sind (männl.: 539/50, 38jähr.; 716/50, 38jähr.; 725/50, 29jähr.; 782/50, 46jähr.; 786/50, 60jähr.; weibl.: 229/49, 46jähr.; 450/49, 47jähr.; 721/49, 43jähr.; 751/49, 51jähr.; 921/49, 18jähr.; 396/50 38jähr.; 508/50, 45jähr.; 523/50, 48jähr.; 898/50, 36jähr.; 934/50 24jähr.; 49/51, 30jähr.; 71/51, 43jähr.). — Daß alle diese Bildungen inkretorisch aktiv gewesen sind und auf das hormonale Gleichgewicht wesentlichen Einfluß gehabt haben, läßt sich nicht beweisen. Auf den Einzelfall kommt es hier weniger an als auf den Hinweis der auffallenden Häufung dieser Befunde, die im ganzen doch wohl mehr für die Annahme eines funktionellen Überwiegens des chromophoben Drüsenanteils der Hypophyse ins Gewicht fallen. — Von wesentlicher Bedeutung ist die Angabe REICHARDTS, wonach ein hohes spezifisches Kalottengewicht bei Schizophrenen gehäuft vorkommt.

Das umgekehrte gilt dann aber doch wohl für die Befunde bei der niederen Extremgruppe. Doch wird hier nicht nur der Hauptzellschwund zu beachten sein, der in dieser Gruppe so häufig für die Hypophyse ver-

merkt ist. Sondern es kommt zugleich ein Überwiegen der chromophilen Elemente, der α - und β -Zellen insbesondere, zur Geltung. Allerdings ist in 8 von den 13 in dieser Gruppe vorliegenden histologischen Befunden der weiblichen Hypophyse allgemeine Parenchymatrophie bzw. Involutionsveränderungen vermerkt. Einmal kommt dabei sogar eine kleine adenomähnliche Zellansammlung im Hinterlappen vor, bei der es sich vielleicht um Hauptzellen handeln könnte (siehe 368/49, 60jähr. weibl.). Im übrigen — und zum Teil auch in den Fällen mit „Atrophie“ — wird

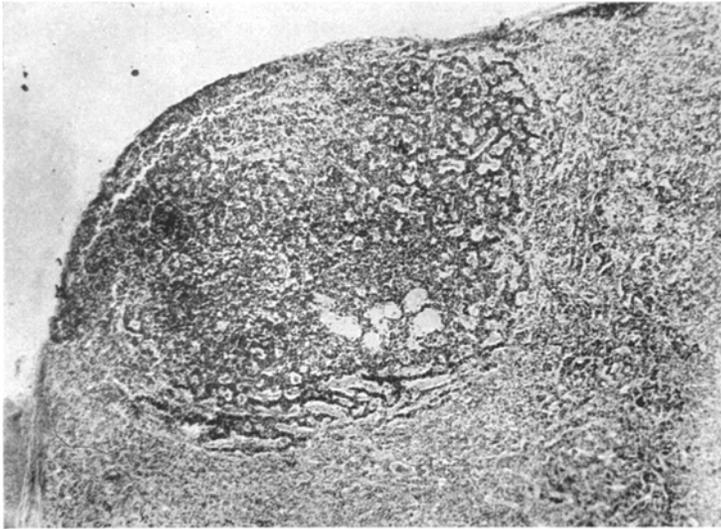


Abb. 6. Hypophyse mit Hauptzelladenom in einem Fall von Enostose. Spezifisches Gewicht des Schädeldachs: 1,877 (450/49, 47jähr. weibl.: Pleuraempyem). Verg. etwa 8fach.

das Zellbild dieser Gruppen vorwiegend von den chromophilen, von den β -Zellen sowohl wie von den α -Zellen, beherrscht.

Von den weiteren pathologisch-anatomischen Befunden, die in unserem Zusammenhang Bedeutung haben könnten, ist für die 26 Fälle dieser Gruppe (8 männl., 18 weibl.) folgendes anzuführen: *Allgemeine Osteoporose*: 875/49, 73jähr. weibl.; 485/49*, 78jähr. weibl.; 204/49*, 81jähr. weibl.; 864/50, 84jähr. weibl.; 411/49, 75jähr. männl. 596/50, 78jähr. männl. (mit Spondylosis deformans); *Hyperostosis frontalis interna* (geringeren oder höheren Grades) — außer den mit * bereits markierten Fällen: 448/49, 51jähr. weibl.; 368/49, 60jähr. weibl.; 465/49, 73jähr. weibl.; 388/49, 82jähr. weibl.; 797/49, 84jähr. weibl. — *Hochgradige Kyphoskoliose*: 1032/49, 52jähr. männl. *Morbus Paget* (besonders am Schädel): 957/49, 67jähr. männl. 536/50, 73jähr. männl. *Osteodystrophia fibrosa generalisata*: 489/50, 47jähr. männl. *Tumoren im Skelet*: *Fibroplastisches Sarkom* im linken Femur: 368/49, 60jähr. weibl. *Osteoklastische Wirbelmetastasen* bei *Magencarcinom*: 388/49, 82jähr. weibl. Ein *lipoidspeicherndes Nebennierenrindenadenom*: 965/49, 82jähr. weibl. — Mehrfach ist in den weiblichen Fällen dieser Gruppe eine übergroße *Kolloidstruma* verzeichnet.

Wieweit sich aus diesen Angaben etwa mehr folgern läßt, als daß Involutionsveränderungen der Hypophyse für den Zustand der Skeletteile in der niederen Extremgruppe eine ursächliche Rolle spielen könnten, soll im folgenden unter Zusammenfassung allgemeinerer Gesichtspunkte zur Sprache kommen. Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß unsere niedere Extremgruppe mit rarefizierender Hyperostose (und Osteoporose) auch die mehr oder minder ausgeprägten Fälle von Hyperostosis frontalis interna (Hfi.) unseres Materials sämtlich umfaßt. Wir folgern aus unseren Ergebnissen, daß dies eigenartige, viel untersuchte Zustandsbild in den gleichen Rahmen mit hineingehört und daß die vielseitigen ätiologischen Überlegungen, die sich damit befaßt haben, auch auf unsere Fragestellung unmittelbar Bezug nehmen. Wesentliche Punkte sind dabei, das Problem der Sonderstellung der Hfi. — als Teilsymptom des Morgagni-Henschen-Syndroms — innerhalb des Formenkreises der Hyperostosen des Schädeldaches, wozu nebst der Graviditätshyperostose noch die Hyperostosis calvariae diffusa und fronto-parietalis (MOORE) gehören, und die ursächliche Rolle hormonaler Faktoren bei diesen Knochenveränderungen.

Wir wenden uns zunächst dem letztgenannten Punkt zu: HENSCHEN hat bereits angegeben (1937), daß sich mit der Hfi. ein Überwiegen der chromophilen Elemente im Zellbild der Hypophyse häufig vergesellschaftet findet. Wenn aber neuerdings CALAME in seiner Monographie über das „Morgagni-Morel-Syndrom“ eindeutig charakteristische Veränderungen des Zellbildes der Hypophyse dabei auf Grund eigener Untersuchungen und anderer Arbeiten vermißt, so liegt das nach unserem Urteil vor allem daran, daß erst vermittels der Bestimmung des spezifischen Gewichtes das Gegenstück zur Hfi., die „Enostose“, aufgedeckt werden konnte. Erst damit war es möglich, den Befund der Hypophyse bei Hfi. zu vergleichen mit den gegenteiligen Zustandsbildern. Unsere Untersuchungen bestätigen die Angaben von HENSCHEN über die Histologie der Hypophyse bei der Hfi. und vermögen sie erst recht zu kennzeichnen durch die Herausstellung ihres Gegenstückes. CALAME hat aus seinen Befunden geschlossen, daß andere hormonale Faktoren ausschlaggebend seien, und die Nebennierenrinde nebst Gonaden und Zwischenhirn in den Mittelpunkt gerückt. Daß die Nebenniere in diesem Zusammenhang bedeutungslos sei, kann man gewiß nicht behaupten, allein schon in Hinblick auf den Virilismus als Teilerscheinung des Morgagni-Henschen-Syndrom. Doch muß bedacht werden, daß wesentliche, wenn nicht überhaupt die wichtigsten Funktionen dieses Organes, unter dem steuernden Einfluß der Hypophyse stehen. Eine unmittelbare Wirkung hypophysärer Inkrete auf die beschriebenen Merkmale der Knochenarchitektur wird auch von uns nicht als das einzig mögliche hingestellt. Zur Frage, welche anderen Hormondrüsen hier etwa dazwischen ge-

schaltet sein könnten und in welcher Weise, vermögen wir keine Stellung zu nehmen. Das gilt für die Nebennierenrinde, nicht weniger aber auch für die Keimdrüsen. Umgekehrt ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß von diesen und anderen Organen ausgehende Hormone auf die betreffenden Funktionen der Hypophyse Einfluß haben. Das ist sogar sehr wahrscheinlich. Unsere Untersuchungen erlauben jedoch kein Urteil darüber. Aber auch CALAME kommt hier zugegebenermaßen noch nicht über Hypothesen hinaus.

Das gilt erst recht für eine Studie von WARTER, MOISE und BLOCH, in der die Auffassung vertreten wird, daß die weiblichen Keimdrüsen, insbesondere das Follikelhormon das *primum movens* bei der Entstehung der Hfi. seien. Diese sollen zunächst unmittelbar den Umbau des Schädeldaches bewirken, der in dieser typischen Form ja zweifellos ganz vorwiegend bei Frauen, und zwar im mittleren und vorgerückten Alter vorkommt. Sie legen vor allem Gewicht auf ihre Beobachtungen in Fällen, in denen bei jüngeren Frauen mit Zeichen gesteigerter Follikulinproduktion der Ovarien die typische frontale Hyperostose im Röntgenbild auftrat. Diese Funktionsstörung der Ovarien soll dann erst über eine Alteration der Hypophyse zur Entwicklung weiterer Merkmale des Morgagni-Syndroms geführt haben. Damit ist gewiß die Auffassung nicht widerlegt, daß dem Funktionszustand der Hypophyse eine entscheidende Rolle bei diesen Veränderungen in der Regel zukommt. Zugunsten einer ausschlaggebenden Bedeutung der Hypophyse vor anderen Inkretdrüsen sprechen weitere Argumente, die sogar auf die spezielle Funktionsanomalie dieser Drüse im Sinne unserer Annahme schließen lassen.

Das große, von HENSCHEN gesichtete Material von Hfi. liefert Hinweise auf ursächliche Zusammenhänge mit akromegalieartigen bzw. akromegaloiden Umbauveränderungen des Skeletes, mit Erscheinungen ferner im Rahmen des Cushing-Syndroms: Hypertonie, Osteoporose, Anomalien des Fettansatzes. Auch das Fröhlich-Syndrom (*Dystrophia adiposo-genitalis*) wird von HENSCHEN in diesem Zusammenhang angeführt. Sehr bedeutungsvoll erscheint ferner eine auffallende Häufung von Kombinationen zwischen Hfi. und ausgeprägt hypophysärem, „extrainsulärem“ Diabetes. HENSCHEN hat auf diesen Punkt hingewiesen; APPEL hat ihn näher beleuchtet in einer speziell darauf gerichteten klinisch-röntgenologischen Studie. Es handelt sich um Röntgen-Reihenuntersuchungen bei Diabeteskranken im Vergleich mit Ergebnissen bei gleichaltrigen Nicht-Zuckerkranken. Hfi. fand sich in der Diabetesgruppe bedeutend häufiger: bei den männlichen Diabetikern 5mal so häufig wie unter den männlichen Kontrollen. Betont wird dabei, daß bei den mit Hfi. behafteten ganz vorzugsweise die hypophysäre Form des Diabetes vorgelegen habe. Alle diese Befunde stehen im Einklang mit der Annahme, daß die Produzenten der wachstumsfördernden, der pankreatotropen und corticotropen Hormone — wohl die chromophilen Drüsenzellen des Hypophysenvorderlappens, mittel- oder unmittelbar mit dem Knochenumbau nach Art der Hfi. zu tun haben.

Es ist nun noch auf die weitere, für uns entscheidende Frage einzugehen, auf die bereits hingewiesen wurde: Bildet die Hfi. eine ätiologische Einheit, die von anderen Hyperostosen (*Hyperostosis calvariae frontoparietalis* und *diffusa*, MOORE) durchaus zu sondern ist? Unsere Ergebnisse haben uns, wie bereits bemerkt, zu der Auffassung geführt, daß die Hfi. nur eine besondere Ausprägungsform rarefizierender Hyperostose im allgemeinen darstellt. Alle unsere Hfi.-Fälle gehören in diese Gruppe,

wobei jedesmal die ganze Kalotte, insbesondere die aus dem Occiput entnommene histologische Probe, gleichsinnige, wenn auch verschieden-gradige Umbauveränderungen aufweist. Gerade diese Fälle zeigen übrigens vielfach ein verhältnismäßig sehr hohes absolutes Kalottengewicht — in Bestätigung von Ergebnissen der erwähnten früheren Arbeit über das Kalottengewicht (1949), wonach besonders hohe absolute Gewichtswerte ganz vorwiegend bei älteren weiblichen Individuen vorkommen, als Ausdruck einer exzessiven Hyperostose. Es sind das Fälle, in denen oft eine Hfi. mehr oder minder deutlich ausgeprägt ist.

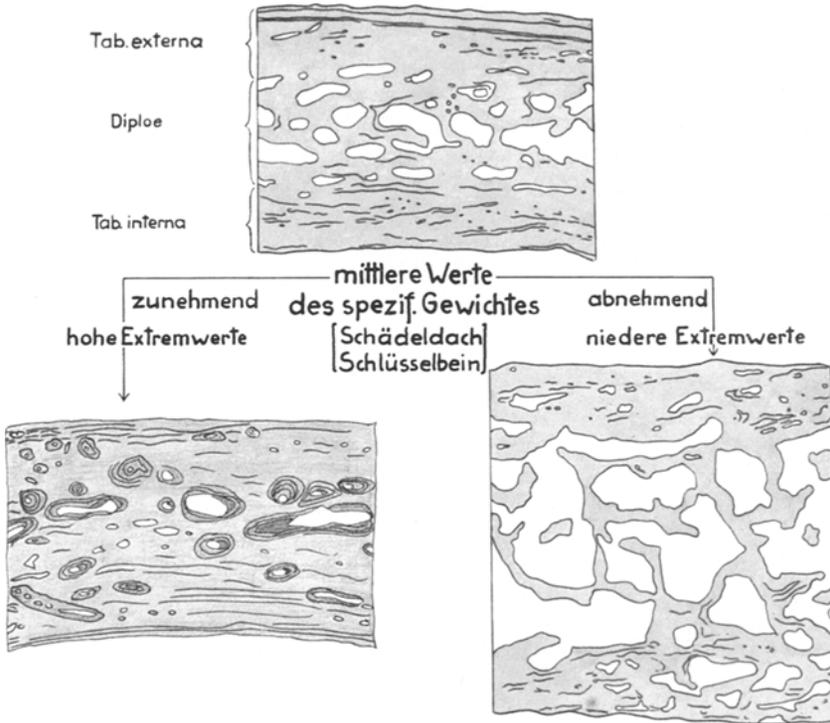
Unsere Auffassung deckt sich im wesentlichen mit HENSCHENS Konzeption über das Wesen der Schädelhyperostosen, der auch darin zu ganz den unseren ähnlichen Schlußfolgerungen kommt, daß er die Schädelveränderungen im Rahmen seines „Pregnancy-Syndroms“, mit Graviditätshyperostose, von den anderen Schädelhyperostosen isoliert und diesen als entgegengesetzt gegenüberstellt. Wir haben diese Gegenüberstellung durch das Merkmalspaar „Hyperostose“ — „Enostose“ besonders charakterisiert und zugleich verallgemeinert.

Wenn andere, wie APPEL, wohl auch CALAME u. a., der Hfi. gegenüber mehr diffusen Hyperostosen eine prinzipielle Sonderstellung einräumen wollen, so sind ihre Argumente in diesem Punkt unrerer Erachtens nicht ganz überzeugend. APPEL selbst findet bei seinen Diabetikern mit Hfi. — und nur bei diesen! — im Röntgenbild auch eine allgemeine Verdickung des Schädeldaches. Selbstverständlich ist für die Hfi. nach besonderen örtlichen Entstehungsbedingungen zu fragen. CALAME hat das in seiner Monographie neuerdings nochmals eingehend getan. Es ist klar, daß für die besondere, typische Lokalisation der Hauptveränderungen nicht hormonale Einflüsse maßgebend sein können, sondern nur besondere örtliche Faktoren, wobei nach CALAME vor allem auch die Eigenart der Blutversorgung des betroffenen Bereiches (A. meningea anterior) in Betracht kommt — im übrigen aber, nach unserer Meinung, doch wohl auch Beziehungen zum Stirnhirn eine freilich umstrittene Rolle spielen dürften.

Wir brauchen hier auf diese speziellen Fragen nicht weiter einzugehen, zumal unsere Untersuchungen zu ihrer Entscheidung keinen Beitrag liefern, und stellen fest, daß lokale Bedingungen einen Knochenumbauprozeß zu örtlich gesteigerter, typischer Ausprägung bringen, dem im übrigen eine besondere inkretorische Konstellation ursächlich zugrunde liegt. Diese gilt — und das ist für uns das entscheidende — allgemein, oder doch größtenteils für die Umbauveränderungen, die wir rarefizierende Hyperostose nennen, als ein wesentlicher ursächlicher Faktorenkomplex. Wir schließen daraus, daß die auf die Hfi. sich beziehenden allgemein-ätiologischen Überlegungen, die vor allem näher definierbare funktionelle Besonderheiten der Hypophyse hervortreten lassen, auf die Fälle unserer Gruppe mit rarefizierender Hyperostose anwendbar sind.

Zum Schluß legen wir den Versuch einer schematischen Zusammenfassung unserer Ergebnisse und daran sich knüpfender, teils noch hypo-

thetischer Vorstellungen über gewisse hier zugrunde liegende Gesetzmäßigkeiten vor. Unser Schema (Abb. 7) soll besonders auch der anschaulichen Darstellung der von uns angenommenen Beziehungen



Sklerosierende Enostose, Skeletumbau mit eburnisierender Tendenz.

Skelet, insbesondere Schädel

Rarefizierende Hyperostose, Hyperostosis frontalis int. und verwandte Zustände. Morgagni-Henschen Syndrom, Osteoporose, akromegaloider Umbau.

Hyperplasie der γ -Zellen (gonadotrope Hormone).

Hypophyse

Atrophie der γ -Zellen, Hypertrophie der chromophilen Zellen (Wachstumshormon, ACTH u. a.).

Vorwiegend jüngere Individuen, Zustände nach Gravidität. Bei Carcinom: Disposition zu osteoplastischen Metastasen (Bleisklerose).

Weitere Befunde

Vorwiegend ältere Individuen, $\varphi > \delta$, besonders im Postklimakterium. Bei Carcinom: Disposition zu osteoklastischen Metastasen, Disposition zu Skelettuberkulose.

Abb. 7.

zwischen den durch das spezifische Gewicht aufgedeckten und histologisch analysierten Extremen des Knochenumbaus und der Funktion der Hypophyse dienen. Diesen Punkt betreffend, besagt es, daß mit einer durch hohes spezifisches Gewicht ausgezeichneten sklerosierenden Enostose ein funktionelles Übergewicht der Hauptzellen des

Hypophysenvorderlappen — mit einer durch niedriges spezifisches Gewicht gekennzeichneten rarefizierenden Hyperostose dagegen ein Überwiegen der chromophilen Elemente und damit wohl der von ihnen produzierten Hormone — häufig — oder in der Regel — zusammengeht. Es weist auf altersmäßige Beziehungen dieser Umbauvorgänge und damit ihres Steuerungsmechanismus hin, sowie auf Zusammenhänge mit, die hormonale Regulation so eingreifend ändernden Ereignissen, wie Gravidität und Klimakterium im weiblichen Leben. Daß bei diesen Ereignissen besonders die Hypophyse und ihre, auch morphologisch zum Ausdruck kommende Funktionsänderung eine führende Rolle spielt, ist bekannt. — Hypothetisch ist zunächst die Annahme, daß diese Zusammenhänge in gleichsinniger Weise von Bedeutung sind für das Verhalten des osteogenen Blastems bei Carcinometastasen im Skelet, indem der osteoplastische Typus der sklerosierenden Enostose entspricht, der osteoklastische (osteolytische) dagegen der rarefizierenden Hyperostose. Pathologisch-anatomische Befunde und Erfahrungen scheinen uns für diese Auffassung zu sprechen. Das gilt besonders für den vorwiegend osteoplastischen Metastasierungstypus der häufig mit gonadotroper Aktivität einhergehenden Mamma- und Prostatacarcinome. Im Rahmen unseres Themas kann auf diese Frage nur hingewiesen werden. Auch die im Schema angedeuteten Beziehungen zwischen rarefizierender Hyperostose und gewissen Formen tuberkulöser Knochenprozesse sind zunächst nur hypothetisch. Es ist dabei besonders an das Vorkommen derartiger Skelettuberkulosen bei Patientinnen mit Anzeichen hyperostotischer, akromegaloider Umbauveränderungen des Skelets gedacht. Hierzu sei auf eigene konstitutionspathologische Tuberkulosestudien verwiesen (1951).

Den hier zusammengefaßt dargestellten, teils bereits gesicherten, teils noch hypothetischen Beziehungen zwischen Hypophyse und gegensinnig zueinander ablaufenden Umbauvorgängen von Skeletteilen soll im einzelnen auf experimentellem Weg weiter nachgegangen werden. Eine entsprechend geplante Arbeit ist in Vorbereitung¹. — Es bedarf schließlich kaum mehr eines Hinweises darauf, daß unser Schema einige der für den Zustand des Skeletes wichtigsten Faktoren nicht berücksichtigt. Ausdrücklich erwähnt sei deshalb am Ende noch die Rolle der Epithelkörperchen einerseits, des Ausscheidungssystems, besonders der Nieren andererseits für die Pathologie des Skeletes. Wir haben in allen histologisch untersuchten Fällen auf Zeichen nephropathischer Störungen des Mineralhaushaltes der Knochensubstanz geachtet, besonders da, wo ein pathologischer Nierenbefund vorlag. Nur in einem einzigen Fall ergab der histologische Skeletbefund entsprechende Anhaltspunkte in Gestalt einzelner osteoider Säume („aplastisches Osteoid“) an der Begrenzung von Markräumen (636/50, 51jähr. männl.: maligne Nephrosklerose). Wir haben diese Veränderungen hier auf den Nierenbefund bezogen. Im übrigen gehört dieser Fall in die Gruppe mit hohem spezifischem Skeletgewicht (Schädeldach: 1,83,

¹ Maßgebende experimentelle Studien über Beziehungen zwischen Hypophyse und Skelet: H. M. EVANS, M. E. SIMPSON u. Mitarbeiter [Growth 13, 151, (1949)].

Schlüsselbein: 1,45). Das gilt merkwürdigerweise auch für die übrigen unserer Fälle, in denen ein krankhafter Nierenbefund für den Gesamtzustand des Patienten wesentlich erschien. Es sind folgende (spezifisches Gewicht von Schädeldach und Schlüsselbein in Klammern beigefügt): 385/50, 56jähr. weibl.: chronische Nephritis bei Diabetes (1,85/1,53); 485/50, 40jähr. weibl.: maligne Nephrosklerose bei Gravidität (1,73/1,35); 707/50, 38jähr. weibl.: maligne Nephrosklerose (1,78/1,48); 875/50, 45jähr. weibl.: chronische Glomerulonephritis (1,89/1,45). In allen diesen Fällen sahen wir aber keine auf die Nierenerkrankung zu beziehenden Knochenveränderungen.

Zusammenhänge zwischen Skelet- und Nieren-(sowie Epithelkörperchen-)Pathologie sind in neuer Zeit viel beobachtet und studiert worden. Es sei insbesondere auch auf die zusammenfassende Monographie von ALBRIGHT und REIFFENSTEIN verwiesen¹. Wir sind zur Auffassung gekommen, daß Anomalien der Nieren für die von uns untersuchten Umbauprozesse des Skeletes in keinem unserer Fälle eine entscheidende Rolle gespielt haben. Nur bei ausgeprägter, renal bedingter Osteopathie (-malacie) in seltenen Fällen ist eine ausschlaggebende Beeinflussung des spezifischen Gewichtes der untersuchten Skeletteile, und zwar im Sinne niederer Extremwerte, zu erwarten. Was die Epithelkörperchen angeht, so können wir — nebst 2 Fällen von Morbus Paget — einen Fall von Osteodystrophia fibrosa generalisata aufweisen, der niedere Extremwerte gezeigt hat. Diese Befunde wurden bereits aufgeführt. — Zu diesen hier mehr angedeuteten als erörterten Fragen über Beziehungen des Skeletzustandes zur Pathologie der Nieren und Epithelkörperchen wurden weitere, systematische Untersuchungen von uns in Angriff genommen.

Zusammenfassung.

Es werden Ergebnisse von Messungen und histologischen Untersuchungen vorgelegt, deren Kriterium im wesentlichen das spezifische Gewicht des Schädeldaches und des linken Schlüsselbeins ist. Das Material umfaßt insgesamt 1400 Fälle von Erwachsenen, in verschiedenem Alter zur Sektion gekommenen Personen (744 männliche, 656 weibliche). Die histologische Untersuchung des Schädeldaches, des Schlüsselbeines und der Hypophyse wurde nach Maßgabe des spezifischen Gewichtes durchgeführt.

Das spezifische Gewicht der untersuchten Skeletteile sinkt durchschnittlich mit zunehmendem Alter. Besonders beim weiblichen Geschlecht ist die Beziehung zum Lebensalter ausgeprägt und tritt am deutlichsten in den Jahren nach dem Klimakterium — in offenbarem Zusammenhang mit Verschiebungen des inkretorischen Gleichgewichtes — hervor.

¹ Zur Diskussion dieser Fragen ferner EDER, M., u. L. BURKHARDT: Virchows Arch. 319, 373 (1951).

Ist das spezifische Gewicht der Schädelkalotte hoch, so gilt das so gut wie stets auch für das Schlüsselbein, und ebenso umgekehrt.

Hohes spezifisches Gewicht ist im allgemeinen bedingt durch Skeletveränderungen, die als *sklerosierende Enostose* gekennzeichnet werden, niederes spezifisches Gewicht durch eine gegensinnige Metamorphose der Knochenstruktur, charakterisiert als *rarefizierende Hyperostose* — besonders am Schädeldach und hier zum Teil als mehr oder minder typisches Bild der *Hyperostosis frontalis interna*.

Beide zueinander gegensinnige Extremvarianten finden sich vorwiegend bei weiblichen Individuen, erstere mehr bei jüngeren, namentlich auch bei graviden Frauen, letztere mehr bei älteren, wobei ein ähnlicher Komplex ursächlicher Faktoren maßgebend zu sein scheint wie speziell für die *Hyperostosis frontalis interna*.

Als Exponent der inkretorischen Konstellation wird die Hypophyse betrachtet: der sklerosierenden Enostose entspricht häufig eine Hauptzellhyperplasie bzw. -hypertrophie, während die rarefizierende Hyperostose oft mit einem — relativen — Übergewicht der chromophilen Drüsenelemente des Vorderlappens einhergeht. Diese Beziehungen werden an Hand von Literaturangaben besonders im Hinblick auf Zusammenhänge mit dem MORGAGNI-HENSCHEN-Syndrom analysiert.

Die Ergebnisse führen zu einer klareren Erfassung konstitutionsbiologischer Gesetzmäßigkeiten, die für die hormonale Steuerung von Skeletumbauvorgängen jenseits des Kindheitsalters maßgebend sind.

Literatur.

- ALBRIGHT, F., and E. C. REIFENSTEIN: The Parathyroid Glands and Metabolic-Bone Disease. Baltimore: The Williams and Wilkins Company 1948. — APPEL, W.: Dtsch. Arch. klin. Med. **198**, 60 (1951). — BEENSTEIN, A. S.: Z. Anat. **101**, 652 (1933). — BURKHARDT, L.: Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.lehre **29**, 298 (1949). — Münch. med. Wschr. **1951**, Nr 14 u. 15. — BURKHARDT, L., u. F. HARTL: Verh. dtsch. path. Ges. (34. Tagg) **1950**, 275. — BURKHARDT, L., u. H. PETERSEN: Z. Zell. forsch. **7**, 55 (1928). — CALAME, A.: Le Syndrome de Morgagni-Morel. Etude anatomo-clinique. Hyperostose frontale interne, Adipose, Virilisme et troubles neuro-psychiatriques. Paris: Masson & Co. 1951. — ERDHEIM, J.: Virchows Arch. **301**, 763 (1938). — HENSCHEN, F.: Morgagnis Syndrome. Hyperostosis frontalis interna, Virilismus, Obesitas. Edinburgh: Oliver a. Boyd 1949. — MAIR, R.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **5**, 625 (1926). — MOORE, SH.: Amer. J. Roentgenol. **35**, 30 (1936). — Arch. of Neur. **35**, 975 (1936). — PETERSEN, H.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. II/2. 1935. — RÖSSLE, R.: Beitr. path. Anat. **77**, 174 (1927). — ROMEIS, B.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. VI/3. 1940. — SHEHAN, H. L.: Quart. J. Med., N. S. **8**, 277 (1939). — WARTER, J., R. MOISE et S. BLOCH: 1. Kongr. Internat. de Méd. Interne 11.—14. Okt. 1950. Semaine Hôp. **1950**, 3460.

Prof. Dr. L. BURKHARDT und Dr. F. HARTL, Pathologisches Institut,
München 15, Thalkirchener Straße 36.