

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Innsbruck
(Vorstand: Prof. Dr. F. J. LANG) und aus der Orthopädischen Klinik der Universität Florenz
(Vorstand: Prof. Dr. O. SCAGLIETTI)

Chondrodysplasia (-dystrophia) fetalis hyperplastica in mikroradiographischen Untersuchungen*

Von

J. THURNER, G. MIGNANI und B. HUSSL

Mit 7 Textabbildungen in 11 Einzeldarstellungen

(Eingegangen am 14. Mai 1959)

Allgemeines

KAUFMANN (1,2) gebührt das Verdienst, drei Hauptformen der *chondrodysplastischen Skeletabänderungen* herausgearbeitet und durch Beispiele belegt zu haben.

1. *Chondrodysplasia fetalis hypoplastica*. Es ist die häufigste Form der Erkrankung. Sie ist gekennzeichnet durch Proliferationsunfähigkeit des in seiner äußeren Gestalt und Festigkeit nicht auffällig veränderten hyalinen Knorpels des wachsenden Skelets. Im gesamten betrachtet zeigen die Extremitäten, der Schädel und der Stamm für das Leiden geradezu typische Formabweichungen (BAUER, BODE, DIETRICH, GREBE, GRUBER, NACHTSHEIM, WAGNER u. a.).

2. *Chondrodysplasia fetalis malacica*. Als kennzeichnend gilt ein „erweichter“, für das gewöhnliche Wachstum ungeeigneter epiphysärer Knorpel. Die Epiphysenknospen werden als verkümmert, zum Teil aber auch als normal groß, ja sogar als mäßig vergrößert beschrieben. H. MÜLLER hat offenbar diese von KIRCHBERG und MARCHAND als *Mikromelia chondromalacica* bezeichnete Störung als erster erwähnt.

KAUFMANN (2) berichtet gesondert über einen weiteren Fall, den er ebenfalls dem chondrodysplastischen Formenkreis zuordnete.

3. *Chondrodysplasia fetalis hyperplastica*. Diese Art der Erkrankung ist nicht durch einen Mangel an Knorpelproliferation gekennzeichnet, sondern veranlaßt uns, ein hinsichtlich seiner Richtung abnormes, gewissermaßen undispliziniertes Wachstum, neben anderen Veränderungen in der Knorpelgrundsubstanz, anzunehmen.

Die Seltenheit der letztgenannten Chondrodysplasieform (Ch. f. h.) und der kaum erforschte pathogenetische Verlauf gaben den Anstoß zu versuchen, durch *vergleichende histologische und mikroradiographische Untersuchungen* die eigenartigen Umgestaltungen zu prüfen, um auf diese Weise näheren Einblick in das Wesen der Störung zu erlangen.

Eigene Beobachtung

Dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Innsbruck wurde am 1. 10. 56 vom Krankenhaus Solbad-Hall (Prim.: Dr. AUSSERLADSCHEIDER) ein männliches Neugeborenes mit ungewöhnlichen, bereits äußerlich deutlich erkennbaren Skeletabänderungen übersandt, die den Verdacht einer Ch. f. h. nahelegten.

Krankengeschichte (Nr. 2735/56). 31jährige Erstgebärende. Am 30. 9. 56 um 0¹⁵ Uhr Spontangeburt eines lebenden, 46 cm großen, 2450 g schweren Knaben in 1. HHL. Placenta und Eihäute vollständig. Das Kind stirbt am 30. 9. 56 um 0⁵⁰ Uhr. Wochenbett o. B.

Die Kindesmutter (ledig, selbst ein außereheliches Kind) ist von durchschnittlich guter Intelligenz (Friseurin). Wohlproportionierter Minderwuchs (150 cm). Keine Geschwister.

* Das Pathologisch-Anatomische Institut der Universität Innsbruck ist der Firma Hoffmann-La Roche bzw. ihrer Stiftung, die die Anschaffung einer Kontakt-Mikroradiographie-Apparatur ermöglichte, zu besonderem Dank verpflichtet.

Die Eltern sind ebenfalls sehr klein. Schwangerschaft unauffällig. Der Vater des Kindes und seine drei Geschwister sollen gewöhnlich groß und gesund sein.

Auszug des Obduktionsprotokolls (Nr. 36208/632).

Äußeres. Leiche eines 46 cm großen, 2450 g schweren, männlichen Neugeborenen mit einem 8 cm langen Nabelschnurrest. Beiderseits „Dreizackhände“.

Besondere Umgestaltungen zeigt das Skelet. Namentlich die mäßig verkürzten langen Röhrenknochen sind an den gelenknahen Abschnitten mächtig pilzförmig aufgetrieben. Diaphysen schlank. Füße äußerlich nicht verunstaltet. Brustkorb infolge der kielartig nach vorne durchgebogenen Rippen in seinem frontalen Durchmesser verschmälert. Knochen-Knorpel-Grenzen der Rippen verdickt. Mäßige linkskonvexe Skoliose der unteren Brustwirbelsäule. Darmbeinschaukeln weit ausladend. Beckenhöhe verkürzt. Symphyse so stark nach dorsal durchgebogen, daß sie bis dicht an das Promontorium heranreicht. Dadurch wird der Eingang in das kleine Becken in zwei ovale Lücken geteilt; durch die linke zieht der mit Meconium gefüllte Enddarm.

Schädel. Fontanellen häutig verschlossen. Schädelbasis *makroskopisch* o. B.

Pathologisch-anatomische Diagnose. *Chondrodysplasia fetalis hyperplastica einer laut klinischer Angabe lebendgeborenen, unreifen (Kryptorchismus), männlichen Frucht.*

Befund des Zentralröntgeninstitutes der Universitätskliniken Innsbruck (Vorstand: Prof. Dr. E. RUCKENSTEINER). Ohne Berücksichtigung der zentral-projektivistischen Vergrößerung ergibt sich eine Scheitel-Steiß-Länge von 36 cm, wogegen der Femur nur 4,5 cm, der Humerus 4 cm, die Tibia 4,3 cm, die Fibula 4 cm, die Speiche 3,8 cm und die Elle 4 cm messen.

Der Schädel ist bezüglich seiner Form unauffällig, nicht hydrocephal. Die Wirbelsäule ist leicht skoliosiert. Die Anlage derselben ist zeitgerecht, doch ist die Knochenstruktur der Lendenwirbel aufgelockert. An den Rippen Verplumpung sowohl der vertebralen wie der ventralen Enden. Schlüsselbeine etwas stärker als normal gekrümmt. Scapulae sichelförmig. An den Händen sind alle Mittelhandknochen angelegt; die Handwurzelknochen enthalten noch keinen Kern. An den Füßen sind die Metatarsen und Grundphalangen vollzählig knöchern angelegt, jedoch nicht die End- und Mittelfalangen. Talus und Calcaneus enthalten je einen kräftigen Kern. Am Becken ungewöhnliche breite Knorpelfugen am Boden der Hüftpfanne, an den Kreuzbeingelenken und an der Symphyse.

Makroskopische Kennzeichen der Chondrodysplasia fetalis hyperplastica

Vergleicht man die von KAUFMANN (1, 2) angeführten Chondrodysplasieformen miteinander, so ergeben sich bereits bei äußerer Betrachtung wesentliche Unterschiede in der Skelet- und Weichgewebsgestaltung. Es ist festzuhalten, daß die hyperplastische Chondrodysplasie außer der „Dreizackhand“ (Main en trident) kaum irgendwelche Ähnlichkeit mit der malacischen oder gar hypoplastischen Form der Erkrankung aufweist.

Die von KAUFMANN (2), JOHANNESSEN und DAVID mitgeteilten Beobachtungen, welche jeweils eindeutig das Krankheitsbild der Ch. f. h. wiedergeben, stimmen mit unserem Fall überein.

Man erkennt einen wohlgeformten Schädel. Die Nase erscheint an der Spitze, wahrscheinlich durch äußere Umstände, etwas plattgedrückt. Der typische Gesichtsausdruck der u. U. *lebensfähigen* hypoplastischen Form dieser Erkrankung (ingesunkene Nasenwurzel, Olympierstirn) sowie die übrige, an die Proportionen eines Embryo erinnernde Körpergestalt (stummelförmige Gliedmaßen, die vom Weichgewebe, vergleichbar einem viel zu weiten Gewande — KAUFMANN — umhüllt werden) sind *nicht* festzustellen. Eine angedeutete Verkürzung der Extremitäten besteht, aber die Haut zeigt keine Faltenbildung, sondern umspannt straff die Skeletanteile. Der Nabel liegt in Körpermitte.

Lediglich die Knochen des Stammes sowie jene der Gliedmaßen und hier namentlich die Epiphysenknospen und Metaphysen (Abb. 1) lassen die ungewöhnliche Deformierung erkennen. Das Desmo- und Chondrocranium scheint von

den Veränderungen frei geblieben zu sein. Für ersteres trifft diese Annahme auch zu. Wie aber in einer früheren Mitteilung bereits ausgeführt wurde (TURNER u. POLEY), besteht kein Zweifel, daß von der Störung auch die knorpelig vorgebildeten Schädelknochen erfaßt werden.

Die Gesamtheit der Veränderungen wird durch eine Erkrankung des Primordialknorpels bedingt. Die hyalinen Knorpelager innerer Organe (Bronchialsphangen) sind mitbeteiligt (DAVID). Hiermit soll nun nicht ausgesprochen sein, daß die Knochenbildung ungestört wäre. Ihre Hemmung ist eindeutig. Wir glauben aber, daß die zum Teil mangelhafte Ossifikation in unmittelbare Abhängigkeit zu den primären Störungen im hyalinen epiphysären Knorpel zu setzen ist und somit als *sekundärer Vorgang* gedeutet werden muß.

Zur Erläuterung der makroskopischen Befunde wird ein Oberarmknochen (Abb. 1) dargestellt. Sämtliche Epiphysen sind zu mächtigen, die ausladenden Metaphysen noch überdachenden, pilzartigen Kuppen verdickt. Der Oberschenkelkopf z. B. bildet mit dem großen und kleinen Rollhöcker eine einheitliche Knorpelmasse, die von annähernd normaler Festigkeit ist und von zahlreichen Gefäßen (Knorpelmarkkanälen) durchzogen wird. Knorpel und „Knochen“ sind durch stachelähnliche, in fixiertem Zustand gelbliche Fortsätze des metaphysären Anteiles miteinander verzahnt.

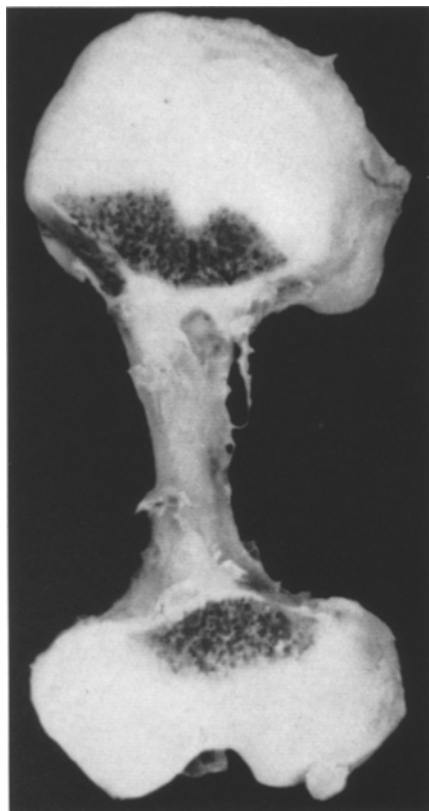


Abb. 1. Oberarmknochen mit gekappten Epi- und Metaphysen

Vergleichende histologische und mikroradiographische Untersuchungen sowie Versuche einer pathogenetischen Deutung der feingeweblichen Strukturen

Material und Technik. *a) Histologische Untersuchung.* Die Hälfte des Skelets stand einer histologischen bzw. mikroradiographischen Untersuchung zur Verfügung, die andere Hälfte wurde dem Museum des Pathologisch-Anatomischen Institutes einverleibt (Mus.-Präp. M 25 b).

Zur feingeweblichen Prüfung gelangten nach Entkalkung in 5%iger Salpetersäure die Mehrzahl der knorpelig und bindegewebig vorgebildeten Knochen der linken Skelehälfte. Einbettung in Paraffin und Celloidin. Färbung: Hämatoxylin-Eosin, Mucikarmin, Hansen-Bock, Azan, Resorcin-Fuchsin und saures Orcein. In Nativpräparaten wurden auch entkalkte und nichtentkalkte Knorpelknochengrenzen untersucht sowie die sog. Gipsreaktion mit verdünnter Schwefelsäure ausgeführt.

b) Mikroradiographische Untersuchungen. Wir verwendeten das nichtentkalkte Wadenbein, welches vorerst folgenden Behandlungen unterzogen werden mußte:

1. Waschung durch 48 Std im Fließwasser, um das Formalin, in welchem das Stück fixiert worden war, zu entfernen.
2. Entwässerung in steigender Alkoholreihe, bis zu absolutem Alkohol.
3. Einbringen in reines, monomeres Methylmethacrylat für 6 Tage bei $+6^{\circ}$ Celsius. (Es wurde ein 3maliger Flüssigkeitswechsel vorgenommen.)

4. Einbettung des Knochens durch Polymerisation des Methylmethacrylates, gemäß der Technik von PUCKETT in zwei Phasen.

Das Wadenbein wurde (Abb. 4) unter Wahrung des Zusammenhanges der proximalen Epiphyse und ungefähr zwei Dritteln der Diaphyse in zwei gleiche Hälften geschnitten. Von einer der beiden Fibulahälften gelang es Längsschnitte, von der anderen Querschnitte in verschiedenen Höhen anzufertigen.

Das Abschleifen der Knochenschnitte erfolgte mit Siliziumcarbidpapier von steigender Feinkörnigkeit nach der gewöhnlichen, von HAMMARLUND-ESSLER beschriebenen Methode. Es wurde versucht, eine jedem einzelnen Schnitt angepaßte Dicke zu erreichen, um weder Hindernissen bei der mikroradiographischen Aufnahme noch eventuellen Brüchen der Präparate zu begegnen, die bei deren Größe und außerordentlichen Dünnheit leicht möglich sind. *Eine Schnittdicke von 50—70 μ hat sich als den Erfordernissen entsprechend erwiesen.*

Die mikroradiographischen Aufnahmen wurden mit dem Apparat „General Electric XRD-3F“, der eine Röntgenröhre mit Tungstenanode aufweist, bei einer Spannung von 10 kV und einer Stromstärke von 15 mA, gemacht.

Die verwendete Strahlung hat eine Wellenlänge von 2—3 Å, dem Absorptionsoptimum des Elementes Calcium, das den Hauptbestandteil der mineralischen Substanzen des Knochens darstellt. Die Belichtungszeit betrug 55 min, der Abstand Focus—Platte 20 cm.

Nachdem die Platten (Kodak Spectroscopic Plates Maximum Resolution) durch 5 min in Kodak D-19 entwickelt und vermittels Ferrania F 1 fixiert worden waren, wurden sie nach Waschung und Trocknung mit einem der in der Histologie gebräuchlichen, mit Canada-balsam aufgeklebten Deckgläser bedeckt, um die Emulsion zu schützen.

I. Epiphysärer Knorpel

a) *Histologische Untersuchung.* Die Struktur des Knorpels weicht von normalen Bildern ab. In einer ungleichmäßig beschaffenen Grundsubstanz liegen zu kleineren und größeren Gruppen zusammengefaßt die Zellen des hyalinen (territorialen) Knorpels. Während sich die Knorpelgrundsubstanz (KGS) in den Randzonen als homogene, nur schwach basophile Masse darstellt, nimmt sie metaphysenwärts eine zum Teil erhebliche Basophilie an. Gleichzeitig erkennt man örtlich eine mucoider Auflockerung (Schleimfärbung negativ), die in einzelnen Abschnitten zu einer völligen Demaskierung der *bereits vorhandenen* Fibrillen geführt hat. In den peripheren Epiphysenbereichen unterscheiden sich die Knorpelzellen kaum in ihrer Gestalt und ihrer Größe, wohl aber in dem der präparatorischen Verkalkungszone angrenzenden Abschnitt. Hier wechseln große, rundliche Knorpelzellen mit ovoiden und unregelmäßig beschaffenen ab, deren vielfach chromatinreiche Kerne ein schwach basophiles, netziges, manchmal von Vacuolen durchbrochenes Protoplasma zeigen. Man sieht aber auch Elemente, die halbmondförmig gestaltet sind, einen kleinen, sehr dunklen Kern und ein oxyphiles Protoplasma aufweisen.

Das Gesamtbild der sowohl die Zellen als auch die KGS erfassenden Störung zeigt, daß namentlich die *Knorpelzellen* in ihrer weiteren Entwicklung nicht nur eine *angedeutete Fehldifferenzierung*, sondern vor allem eine *abwegige Orientierung* aufweisen. Die Säulenbildung und Wucherung sowie die blasige Umwandlung der Knorpelzellen sind entweder überhaupt nicht zu erkennen oder nur angedeutet. Als Besonderheit ist hervorzuheben, daß, falls vorhanden, auch kümmerliche Knorpelsäulen, nicht wie gewöhnlich in Richtung zur präparatorischen Verkalkungszone sich „zum Abbau ordnen“, sondern sich den Knorpelmarkkanälen zuwenden. Diese Fehlorientierung kennzeichnet am besten die Gesetzlosigkeit und Willkür der hyperplastischen enchondralen Ossifikation. Sie ist als eine der erkennbaren Ursachen der Knorpelhyperplasie anzusehen. Es entsteht nicht eine enchondrale Ossifikationslinie, sondern zahlreiche epiphysäre „enchondrale“ Ossifikationskeime (THURNER u. POLEY).

Sämtliche hyalinen Knorpellager des Skelets zeigen die genannten Abänderungen. Zu erwähnen ist noch, daß von den Metaphysen zum Teil dicke Spangen von Chondroidknochen

(SCHAFER) auf den Knorpel übergreifen, aber *nirgends ein Perioststreifen zur Darstellung gelangt* (vgl. hierzu GRUBER, BAUER u. BODE, DIETRICH, GREBE u. a.).

b) *Mikroradiographie.* Bei Verwendung der oben angeführten Wellenlänge der Strahlung zeigt die Mikroradiographie dieser Zone eine völlige Strahlendurchlässigkeit. Dies ist die direkte Folge der Abwesenheit (bzw. der Anwesenheit nur so geringer Spuren, die nicht ausreichen, die Röntgenstrahlen zu absorbieren) sowohl von Calcium als auch der anderen, im Knochen vorhandenen mineralischen Elemente gleicher Absorptionsfähigkeit in diesem Gewebe. Daher kann der histologischen Prüfung keine mikroradiographische Untersuchung an die Seite gestellt werden.

II. Knorpel-Knochen-Grenze

a) *Histologische Untersuchung.* Wie die Abb. 2 zeigt, ist dieser Bereich in seiner Art so ungewöhnlich beschaffen, daß jeder Vergleich mit einer anderen Knochenerkrankung wegfällt.

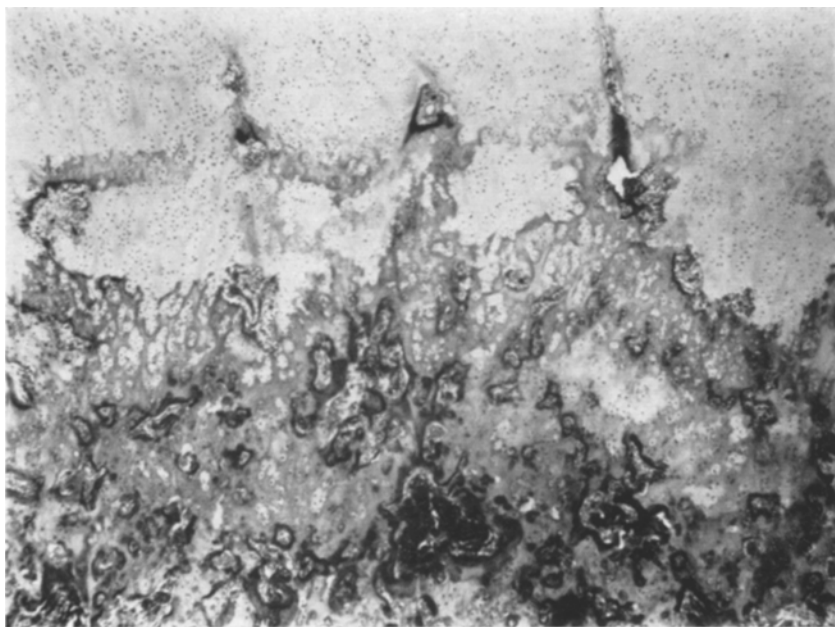


Abb. 2. Chondrodysplasie: Knochen-Knorpel-Grenze mit völlig ungeordneter enchondraler Ossifikation

In der nahe der präparatorischen Verkalkungszone ödematös aufgelockerten KGS erscheinen, wie bereits erwähnt, örtlich demaskierte Fibrillen. Gleichzeitig nimmt die Zwischensubstanz eine eigenartige feinkörnige Beschaffenheit an (Abb. 3). Es handelt sich *nicht* um Kalksalze, sondern wahrscheinlich um eine Fällung der Gerüsteiweißkörper — albumoide Entartung — die auch unter anderen Umständen eine derartige Strukturwandlung eingehen können (NEVINNY, PASCHER). Der Vergleich soll zeigen, daß Entartungsvorgänge in der KGS in offenbar vorgezeichneten, altersunabhängigen Bahnen verlaufen und zudem verschiedene auslösende Ursachen haben. Es ist weiterhin zu bemerken, daß die genannten Abänderungen der KGS zu einer ungleichmäßig felderigen präparatorischen Verkalkung führen (Abb. 2), die den Charakter einer dystrophischen Verkalkung annimmt.

Die eigentliche präparatorische Verkalkungszone ist beträchtlich verbreitert, zerklüftet und verworfen. Gleichartige Abänderungen findet man in der Zone der primären Markräume.

Die groben und meist sehr plumpen Knorpelbalken werden durch vordringende Gefäßsprossen gewissermaßen von innen heraus, „retrograd“, aufgebrochen und so deren Abbau

versucht. *Wie die Knorpelblöcke aus dem Verband herausgelöst wurden, sind sie auch innerhalb der ganzen Diaphyse (Spongiosa) nachzuweisen.* Sie werden lediglich mit schmalen Säumen von Knochengrundsubstanz umgeben.

„Es scheint geradezu, als ob die Chondrone in einer Grundmasse lägen, die einen Schutzwall um sie bildet, womit eine regelrechte Chondroklasie ausbleibt. Als Beweis hierfür mag die geänderte Chondromucoidgallerte (Ödem, Fibrillendemaskierung und albumoide Entartung) angesehen werden, die ja ein direktes oder indirektes Produkt der Knorpelzellen ist. Die Abbaubereitschaft des Mesenchyms der primären Markräume ist vorhanden, das ihm angebotene Material jedoch nicht verdaubar“ (THURNER-POLEY).

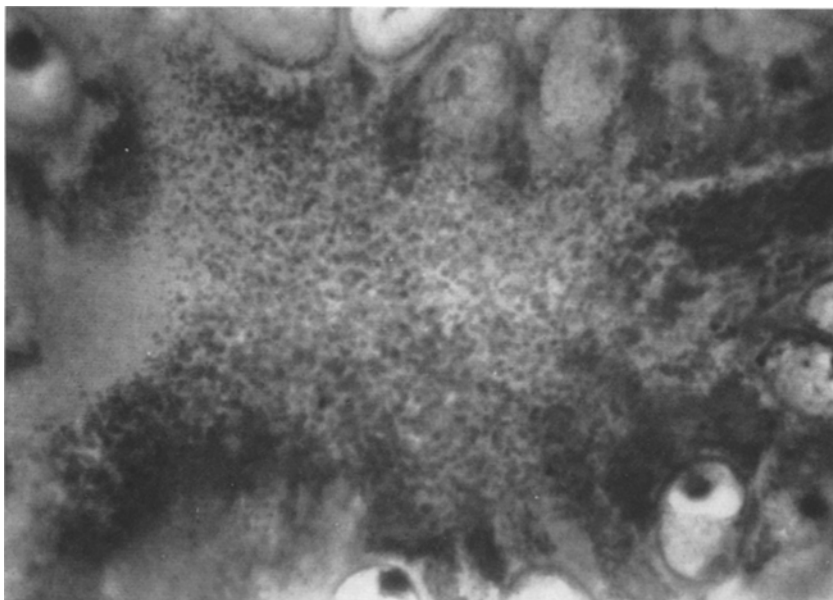


Abb. 3. „Albumoide Körnelung“ der Knorpelzwischen substanz

b) *Mikroradiographie.* Wie schon histologisch beobachtet, erscheint die präparatorische Verkalkungszone verbreitert, weitläufig verzweigt, korallenförmig strukturiert (Abb. 4). Sie zeigt mehr oder minder hohe Wellenberge und -täler. Der Rand, der in engerem Kontakt mit der Knorpelwucherungszone steht, erscheint verwaschen und weist eine erheblich geringere Dichte als die darunterliegenden Schichten auf. Dieser Dichtenunterschied findet seine Erklärung, wie die Abb. 5a—c zeigen, in der feineren Struktur dieses Bereiches, in welchem die verkalkten Scheidewände zwischen den Zellen und Zellsäulen sichtbar sind. Die präparatorische Verkalkungszone verlängert sich beträchtlich nach unten, sie wird in ihrer Struktur gröber und bildet Blöcke von hohem Kalkgehalt, die voneinander durch strahlendurchlässige Zwischenräume getrennt erscheinen. Ihnen entsprechen im histologischen Bild die primären Markräume und Gefäßknäuel (Abb. 5a). Diese Blöcke verkalkter Knorpelsubstanz zeichnen sich, als Ausdruck der chaotischen Entwicklung dieser Zone, durch eine sehr unregelmäßige Struktur aus. Zähnelungen, Nischen, weite Hohlräume durchsetzen sie und verleihen

ihnen einen auf den ersten Blick der Korallenstruktur ähnlichen Aspekt. Bei einer aufmerksameren Prüfung läßt sich jedoch leicht erkennen, daß die bei den Korallen zu findenden, stärkeren Haupttragbalken vom arboriformen Typ fehlen und daß daher der Bau dieser Zone dem eines Schwammes näher steht.

Die Zone der Einwanderung der Gefäße und des Abbaues der verkalkten KGS erscheint wenig deutlich, zickzackförmig angeordnet, und die Grenze zwischen Knochen und Knorpel ist nicht leicht zu erkennen. Die Markräume sind sehr weit und strahlendurchlässig, die metaphysären „Knochenbälkchen“ weisen einen hohen Grad von Strahlendichte auf. Sie bestehen, sowohl auf Grund ihrer Struktur als auch wegen ihres hohen Mineralsalzgehaltes, zum größten Teil aus verkalkter Knorpelsubstanz, während der Anteil des durch Anbau neu gebildeten Knochens gering ist. Das Bälkchenwerk zeigt keine Ordnung, es ist sehr weitmaschig und hauptsächlich in der Längsachse des Knochens ausgerichtet.

Die Corticalis des Metaphysenbereiches tritt erst in einer bestimmten Höhe (Abb. 4, Pfeil C) auf, sie erscheint sehr zart und arm an Knochen- gewebe.

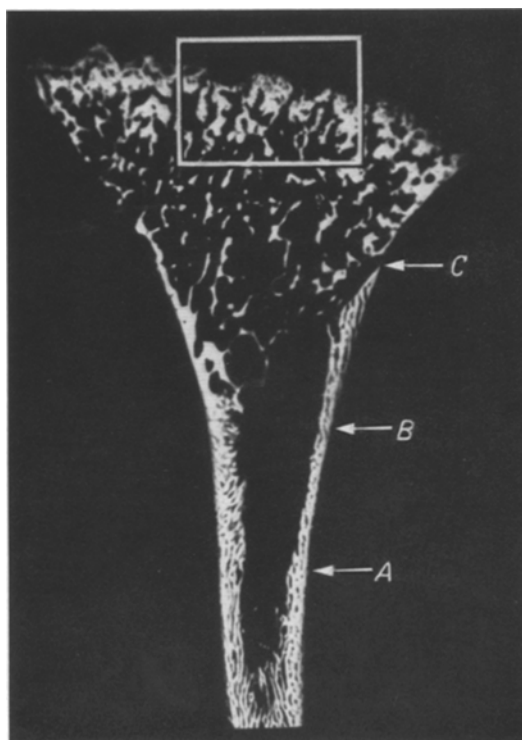


Abb. 4. Mikroröntgennegativbild des Fibulalängsschnittes, der die Metaphyse und die Diaphyse bis zum unteren Rand des mittleren Drittels zeigt. Vergrößerung $2\frac{1}{2}$ fach. Das eingezeichnete Rechteck entspricht der Abb. 5a. Die Buchstaben A, B und C weisen die Stellen an, an denen die in den Abb. 6a, b, und c wiedergegebenen Querschnitte angelegt worden sind

III. Diaphysärer Anteil der langen Röhrenknochen

a) *Histologische Untersuchung.* Das Periost umhüllt überall eng die Corticalis. Die dem Knochen anliegenden Zellen der Beinhaut entsprechen Osteoblasten, periphere Bereiche bestehen aus undifferenziertem Mesenchym. Da und dort findet man eingestreute Inseln von sog. Chondroidknochen.

Es war notwendig, dem Aufbau der Knochenrinde besondere Aufmerksamkeit zu widmen, da vielfach die Meinung vertreten wird, daß die periostale Ossifikation keine Störung zeige. Grundsätzlich können wir uns dieser Meinung anschließen, trotzdem man, namentlich im Metaphysenabschnitt, noch *zellhaltige Knorpelinseln* von zum Teil beträchtlicher Größe in der Rinde eingeschlossen findet. Wir glauben, daß es sich um enchondrale Knorpelstücke handelt, die, da deren Abbau unmöglich ist, ebenfalls in die Corticalis eingemauert werden.

Die *Spongiosa der Diaphysen* (auch jene der platten, knorpelig vorgebildeten Knochen) besteht aus noch *zellhaltigen, plumpen Knorpelinseln*, die bar jeder funktionellen Ausrichtung

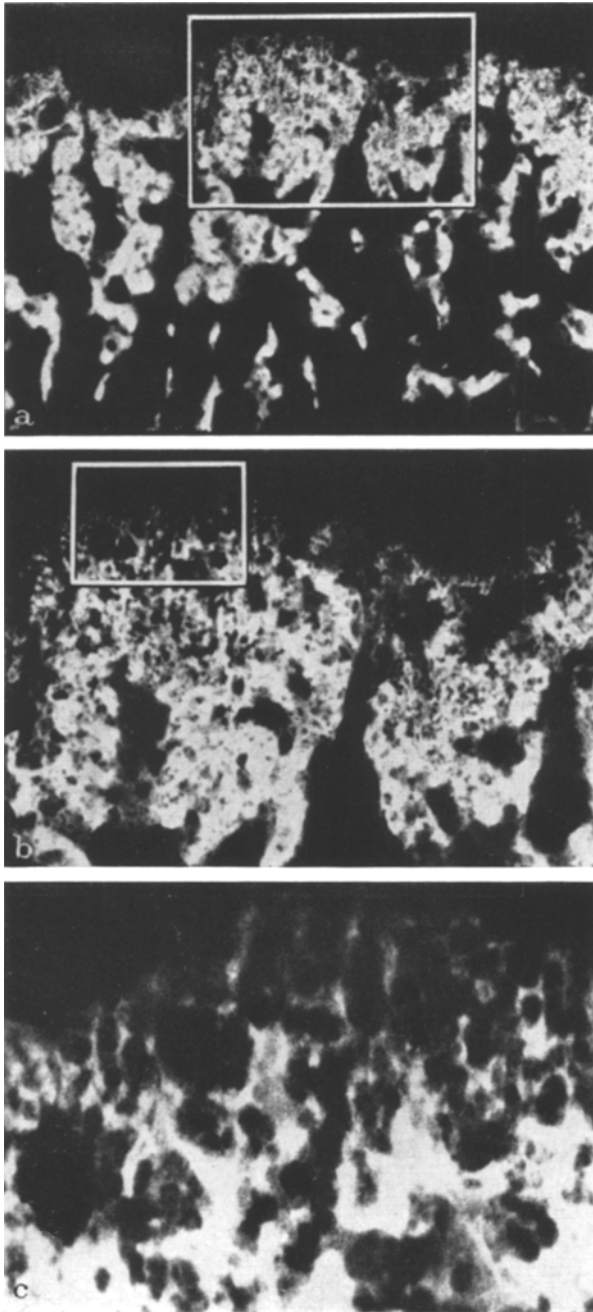


Abb. 5 a—c. Vergrößerung a 12fach, b 30fach und c 150fach. Mikroröntgennegativbilder. Ausschnitte der vorhergehenden Abbildung (Abb. 4), die den verkalkten Knorpel, die Resorptionszone und das primäre Balkchenwerk zeigen. Die blockförmige Anordnung des verkalkten Knorpels kommt gut zum Ausdruck

den Markraum in seiner ganzen Länge durchsetzen. Die Zellen des Knochenan- und -abbaues (Osteoblasten und Ostoclasten) zeigen keine morphologisch faßbaren Abänderungen.

b) Mikroradiographie.

Gegen die Diaphyse hin nimmt die Corticalis allmählich ein regelmäßigeres Aussehen an, und am oberen Rand des mittleren Drittels der Diaphyse (Abb. 4, Pfeil B) ist sie fast ausschließlich aus Knochengewebe aufgebaut. In deren Mitte endlich erscheint sie vollkommen normal. Auf dieser Höhe ist ihr Mineralisationsgrad gleich dem bei normalen, ausgetragenen Neugeborenen. In den beiden vorhergehenden Höhen (Abb. 4, Pfeil B und C) hingegen weist die Knochenrinde einen erheblichen Grad von *Hypocalcififikation* auf. Die inmitten des corticalen Knochengewebes eingeschlossenen *Inseln verkalkten Knorpels* zeichnen sich diesem gegenüber durch eine ungefähr 3mal höhere Konzentration an Kalksalzen aus.

Den mit den Buchstaben A, B und C bezeichneten Pfeilen der Abb. 4 entsprechen Querschnitte, die wir in der Absicht angefertigt haben, ein vollständiges Bild des krankhaft veränderten Gewebes bis zu seinem Übergang in das normale zu gewinnen.

Dem Pfeil A entspricht Abb. 6. Es handelt sich um in der Diaphysenmitte gelegenen Knochen, der am Querschnitt eine annähernd überall gleich dicke Compacta aufweist. Die äußere Oberfläche derselben zeigt girlandenförmige Einbuchtungen, die dem Eindringen periostaler Gefäße entsprechen. Der Mineralisationsgrad ist hier etwas niedriger als in den übrigen Anteilen der Rinde, da die äußersten Knochen-schichten als die jüngsten zu betrachten sind. Die zentralen Teile der Compacta sind normal, mit im allgemeinen der Führung des Schnittes parallel gerichteten Haversschen Räumen; es werden allerdings auch einige schräg oder senkrecht verlaufende beobachtet. Diese Haversschen Räume zeigen nicht die Spur einer Knochenbildung, während sie im Gegensatz dazu bei der normalen fetalen Ossifikation

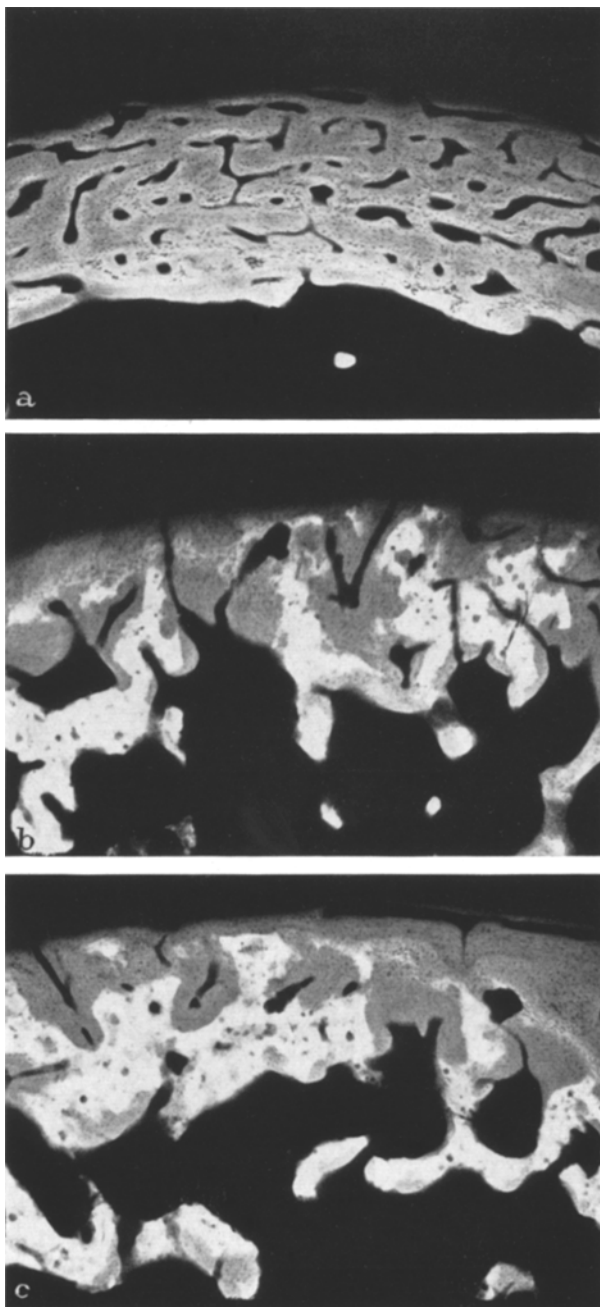


Abb. 6a—c. Mikroröntgen-negativbilder in 12facher Vergrößerung. a Querschnitt in Diaphysenmitte (A). Sowohl in ihrer Architektur als auch bezüglich der Ablagerung von Mineralsalzen normale

Corticalis. b Querschnitt in Höhe des oberen Randes des mittleren Diaphysendrittels (B). In dieser Höhe erscheinen schon Inseln verkalkten Knorpelgewebes von hohem Mineralgehalt, eingeschlossen in unregelmäßig angeordnetes und nur mäßig verkalktes Knochengewebe. c Querschnitt an der Grenze zwischen Meta- und Diaphyse (C). Größere Menge verkalkten Knorpelgewebes im Vergleich zu (B).

Im Markraum Bälkchen, die fast ausschließlich aus verkalktem Knorpel bestehen

schon von Beginn des 8. Lunarmonats an aktiv sind. Die innere Oberfläche ist ziemlich regelmäßig, mit einigen, durch das Eindringen von Gefäßen bedingten Einziehungen.

Der Pfeil B entspricht der Abb. 6b. Der Querschnitt fällt an den oberen Rand des mittleren Diaphysendrittels, und es läßt sich hier leicht erkennen, daß das einen niederen Mineralsalzgehalt aufweisende und unregelmäßig angeordnete Knochengewebe örtlich *Inseln verkalkten Knorpels* von sehr hohem Strahlenabsorptionsvermögen zeigt. Auch jener geringe *Spongiosabereich*, der in dem auf der Mikroradiographie noch teilweise abgebildeten Markkanal zu sehen ist,

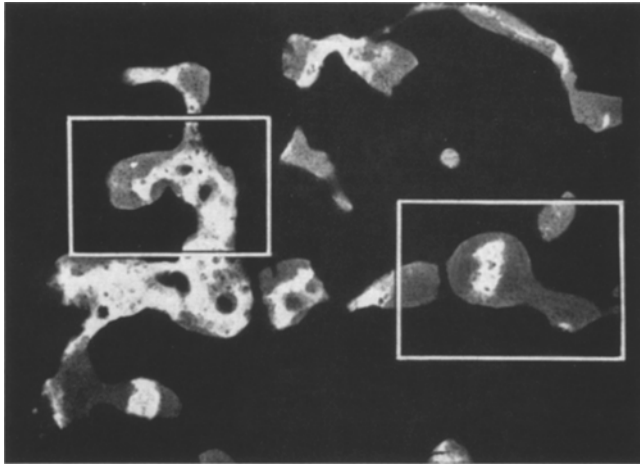


Abb. 7. Mikroröntgennegativbild. Ungeordnete Spongiosabälkchen, die beinahe völlig aus Knorpelgewebe hohen Mineralisationsgrades bestehen

besteht zum größten Teil aus verkalktem Knorpel. Die durch Apposition entstandenen Knochensäume sind schmal und von geringer Strahlendichte.

Der Pfeil C entspricht der Abb. 6c. Der Querschnitt ist unmittelbar unter der Metaphyse angelegt, und das mikroradiographische Bild erscheint, im Vergleich zum vorhergehenden (Abb. 6b), reicher an verkalktem Knorpel und ärmer an Knochengewebe. Auch die an Zahl vermehrten und mächtigeren Spongiosabälkchen weisen dieselben Merkmale auf (Abb. 7).

Ergebnisse

Für die *hypoplastische Form der Chondrodysplasie* wird angenommen, daß es sich um eine im Genotypus angelegte Konstitutionsanomalie handelt. Die meisten Autoren vermuten ein „krankes“ Gen, dessen „Wirkungsbereich“ sich lediglich auf den Knorpel erstreckt. Es liegt somit ein Erbleiden mit allerdings unklarem Erbgang vor (BAUER, CHIARI, GREBE, GRUBER, FRANKL, WAGNER usw.). Mann und Frau kommen als Träger der Erbanlage in Betracht. LOMMEL, ROMBERG und SCHEMENSKY haben Zwillingssäle beobachtet. Beachtenswert ist, daß auch Zwillinge beschrieben sind (RISHBIETH u. BARRINGTON, LEPAGE, KLEIN u. a.), von denen einer „gesund“ war, der andere hingegen die für eine *hypoplastische Form der Chondrodysplasie* typischen Abänderungen zeigte.

Die wenigen mitgeteilten Fälle von Ch. f. *hyperplastica* erlauben es nicht, die erwähnten Gesichtspunkte von vornherein zu vertreten. Die Eltern und Geschwister des von JOHANNESSEN erwähnten Kindes sollen gesund gewesen

sein, KAUFMANN (2) stand keine Anamnese zur Verfügung. Nachstehende Gedanken verdienen Berücksichtigung.

Faßt man die drei Hauptformen der Chondrodysplasie als nur graduell verschiedene, aber ätiologisch einheitliche Krankheitsbilder im Sinne KAUFMANNs auf, so ergibt sich der Schluß von selbst, daß die *intrauterine Fehlentwicklung* (Dyskyematogenese — GOERTTLER) *zu verschiedenen Zeiten wirksam werden muß*. Das heißt, die Ch. f. *hyperplastica* ist als schwerst verlaufender Typ herauszustellen, bzw. in diesem Fall hätte die Reizbeantwortung bereits in den ersten Embryonalwochen eingesetzt. Anders bei der *hypoplastischen* Form. Das Wirksamwerden des „kranken“ Gens würde hier in einer späteren Entwicklungsperiode erfolgen. Unter Umständen kann damit auch erklärt werden, daß wohl einzelne der *hypoplastischen* chondrodysplastischen Kinder am Leben bleiben, *nicht aber die hyperplastischen*.

Wie vorliegende Untersuchungen ergeben haben, besteht die Spongiosa lediglich aus noch zellhaltigen Knorpelblöcken mit Apposition von nur wenig verkalkter Knochengrundsubstanz. Neben anderen Abänderungen werten wir besonders diesen eigenartigen Befund als Beweis für den frühzeitigen intrauterinen Beginn der Erkrankung. Der Schluß besteht völlig zu Recht, daß man es mit einem von vornherein insuffizient angelegten, für den normalen Abbau ungeeigneten Knorpel zu tun hat. Andere Erklärungsversuche, namentlich jene auf mechanischer Grundlage, entbehren jeder Beweiskraft.

Zusammenfassung

An Hand einer Beobachtung werden, neben den üblichen histologischen Verfahren, *auch auf mikroradiographischem Wege*, die Skeletabänderungen der Chondrodysplasia fetalis hyperplastica untersucht. Als Ergebnis dieser Bemühungen kann festgehalten werden, daß der Primordialknorpel a priori Fehlbildungen aufweist, die sich vor allem in einer völlig abwegigen enchondralen Ossifikation äußern.

An wesentlichen Umgestaltungen sind zu erheben:

- a) Mangelhafte Ausbildung und vielfache Fehlorientierung der Zellsäulen des epiphysären Knorpels.
- b) „Albumoidkörnige“ Entartung der Zwischensubstanz sowie örtliche Fibrillendemaskierung.
- c) Völliges Fehlen einer enchondralen Chondroklasie; es werden lediglich Knorpelblöcke aus den Epiphysenknospen gelöst.
- d) Die Spongiosa wird aus noch zellhaltigen, mit Knochengrundsubstanz gesäumten (epiphysären) Knorpeltrümmern gebildet.

Summary

The skeletal changes in chondrodysplasia fetalis hyperplastica were studied not only by the usual histologic methods but also by microradiographic technics. From these studies it can be stated, that the primordial cartilage a priori shows a faulty development which is evidenced primarily in a completely abnormal enchondral ossification.

The important changes to be mentioned are:

- a) a deficient formation of and a manifold faulty orientation of the cell columns of the epiphyseal cartilage;
- b) "albuminous-granular degeneration" of the intercellular matrix and a focal "unmasking" of the fibrils;
- c) complete absence of an enchondral chondroclasia; only portions of cartilage become separated from the epiphyseal buds;
- d) the spongiosa is formed of cellular, (epiphyseal) cartilaginous remnants surrounded by matrix of bone.

Literatur

- BODE, E.: Über sog. fetale Rachitis. *Virchows Arch. path. Anat.* **93**, 421 (1883). —
 BUDDE, M.: (1) Über vorzeitige Wachstumsfugenverknöcherung und ihre Beziehung zur Chondrodystrophia foetalis. *Frankfurt. Z. Path.* **28**, 460 (1922). — (2) Zur Frage der abortiven Form der Chondrodystrophia foetalis. *Dtsch. Z. Chir.* **177**, 378 (1923). — (3) Zur Kenntnis der umschriebenen Chondrodystrophie am unteren Oberschenkelende. *Dtsch. Z. Chir.* **184**, 127 (1924). — BURCKHARDT, E.: Ein Fall von Chondrodystrophia foetalis calcarea. *Schweiz. med. Wschr.* **19**, 330 (1938). — CHIARI, H.: (1) Über familiäre Chondrodystrophia foetalis. *Münch. med. Wschr.* **60**, 248 (1913). — (2) Zur Lehre von der fetalen Rachitis. *Dtsch. med. Wschr.* **38**, 2246 (1912). — CONRAD, E.: Vorzeitiges Auftreten von Knochen und eigenartigen Verkalkungskernen bei Chondrodystrophia foetalis hypoplastica. *Jb. Kinderheilk.* **80**, 86 (1914). — CURSCHMANN, H.: Über Chondrodystrophie. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **48**, 34 (1930). — DAVID, H.: Chondrodystrophia foetalis hyperplastica mit Chondrometa- und Chondrohyperplasien. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **98**, 550 (1958). — DIETRICH, A.: (1) Der Perioststreifen bei Chondrodystrophie. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **18**, 73 (1921). — (2) Die Knorpelverknöcherungsstörung (Chondrodystrophie). In *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, von F. HENKE u. O. LUBARSCH, Bd. 9/I, S. 166. Berlin: Springer 1929. — DIETRICH, A., u. H. WEINHOLDT: Ein Hydrocephalus chondrodystrophicus mit vorzeitiger Nahtsynostose. *Beitr. path. Anat.* **75**, 259 (1926). — FRANKL, L.: Gehäufte Fälle von hereditärer Chondrodystrophie in einer Familie. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **51**, 141 (1931). — GARDNER, D. L.: Familial canine chondrodystrophia foetalis (Achondroplasia). *J. Path. Bact.* **77**, 243 (1959). — GOERTTLER, K.: Über terminologische und begriffliche Fragen der Pathologie der Pränatalzeit. *Virchows Arch. path. Anat.* **330**, 35 (1957). — GRANEY, CH. M.: Erbliche deformierende Chondrodysplasie. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **73**, 421 (1939). — GREBE, H.: Chondrodysplasie (Monographie). Rom: Ist. Gregorio Mendel 1955. — GRUBER, G. B.: (1) Über einen akrozephalen Reliefschädel. Ein Beitrag zur Frage der partiellen Chondrodystrophie. *Beitr. path. Anat.* **97**, 9 (1936). — (2) Chondrodystrophia foetalis. In: *Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere. Hand- und Lehrbuch*, begründet von weiland Prof. Dr. E. SCHWALBE, Bd. III/1, 7. Kap., 1. Hälfte, S. 333. Jena: Gustav Fischer 1937. — (3) Bearbeitung der Chondrodystrophie. In KAUFMANN, *Lehrbuch der speziellen Pathologie und Anatomie*, 9. u. 10. Aufl., Bd. 2/I, S. 1014. 1938. — (4) Zur Kenntnis angeborener systematisierter Dysostosen, zugleich ein Beitrag zur Frage abartiger fetaler Chondrodystrophie. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **84**, 281 (1948). — HAMMARLUND-ESSLER, E.: A method of preparing ground sections for microradiography and autoradiography. *Acta odont. scand.* **13**, 167 (1955). — JOHANNESSEN, A.: Chondrodystrophia foetalis hyperplastica. *Beitr. path. Anat.* **23**, 251 (1898). — KÄSER, H.: Chondrodysplasia calcificans congenita. *Schweiz. med. Wschr.* **87**, 676 (1957). — KAUFMANN, E.: (1) Chondrodystrophia foetalis (Monographie). 1892. — (2) Die Chondrodystrophia hyperplastica. *Beitr. path. Anat.* **13**, 32 (1893). — KIRCHBERG, A., u. F. MARCHAND: Über die sog. fetale Rachitis (Micromelia chondromalacica). *Beitr. path. Anat.* **5**, 183 (1889). — MIGNANI, G.: La preparazione di sottili sezioni di osso non decalcificato, per esami speciali. *Arch. Putti Chir. Organi Mov.* (1959 im Druck). — MIGNANI, G., P. G. MARCHETTI u. B. HUSSL: Die Anwendung der mikroradiographischen Technik zum Studium des Knochengewebes. *Mikroskopie* **14**, 131 (1959). — NACHTSHEIM, H.: Chondrodystrophia foetalis. In *Handbuch der Erbbiologie des Menschen*, Bd. 3/I, S. 84. Berlin: Springer 1940. — OEYNSHAUSEN, R., v.: Ein Beitrag zur Frage der Chondrodystrophie

unter besonderer Berücksichtigung des chondrodystrophischen Beckens. Virchows Arch. path. Anat. **301**, 386 (1938). — PASCHER, M.: Zur Kenntnis der Altersabänderungen in den menschlichen Kehlkopfknorpeln, insbesondere der körnigen Entartung der Knorpelgrundsubstanz, der Vaskularisations-, Resorptions- und Verknöcherungsbefunde. Virchows Arch. path. Anat. **246**, 198 (1923). — PUCKETT, W. O.: The methacrylate plastics as mounting media for biological materials. Anat. Rec. **80**, 453 (1941). — SCHEMENSKY, R.: Zur Röntgendiagnostik der Chondrodystrophia fetalis. Z. Röntgenk. **14**, 385 (1912). — THURNER, J., u. R. POLEY: Die Chondrodysplasia (-dystrophia) fetalis hyperplastica. Forsch. u. Forscher Tiroler Ärzteschule. **4**, 355 (1954—1956). — VIRCHOW, R.: (1) Fetale Rachitis, Kretinismus und Zwergwuchs. Virchows Arch. path. Anat. **94**, 183 (1883). — (2) Rachitis fetalis, Phokomelie und Chondrodystrophie. Virchows Arch. path. Anat. **166**, 192 (1901). — WAGNER, G. A.: Über familiäre Chondrodystrophie. Arch. Gynäk. **100**, 70 (1913).

Pathologisch-Anatomisches Institut der Universität Innsbruck, Müllerstr. 44/I