

(Aus dem Veterinär-anatomischen Institute der Universität Zürich.)

Über Anosteoplasia congenita beim Kalbe.

Von

Alois Inderbitzin, Schwyz.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. Mai 1928.)

Einleitung. Das Knochenwachstum und seine Störungen boten zwar schon des öfteren Anlaß zu Untersuchungen; doch stellen die Verschiedenheit der Entstehung und die Störungsmöglichkeiten auch heute noch manches ungelöste Rätsel dar. Es genügt in dieser Beziehung ein Hinweis auf das Schrifttum und die darin enthaltene Mannigfaltigkeit z. B. in den Anschauungen über die Ursachen der Rhachitis, der Chondrodystrophia fetalis und des Kretinismus.

Bezüglich der Knochenwachstumsstörungen brachten die Arbeiten des Humanpathologen *E. Kaufmann* (1892) eine größere Einheitlichkeit und zweckmäßige Einfachheit der Bezeichnungen und zudem sachliche Klärung. — Auf seiten der Veterinärmedizin veröffentlichte *Erwin Zschokke* im Jahre 1899 eine kurz gefaßte, sehr bemerkenswerte Abhandlung „Über Entwicklungsstörungen der Knochen“. Darin wird zwischen Hemmungsbildungen des Knorpelwachstums (Kretinismus) und solchen der Verknöcherung (Rhachitis) unterschieden. 2 Fälle extremster Mißbildung, eine Anosteoplasia congenita und eine Achondroplasia congenita, erfahren dabei eine meisterliche Darstellung. *Th. Kitt* (1921) hat den ersteren Fall übrigens unter Zwergwuchs eingereiht. Diese Anosteoplasia congenita *Zschokkes* bildet nun den Gegenstand vorliegender Untersuchung*. Zur raschen Orientierung und um dadurch zugleich den Ausgangspunkt für meine Untersuchungen festzulegen, lasse ich hier den unser Präparat betreffenden Abschnitt aus *Zschokkes* Abhandlung folgen:

„Im Februar 1897 erhielt ich einen 35 Wochen getragenen Kalbsfetus, herührend von einer sonst normalen, erstgebärenden Kuh des Schwyzerschlages, welcher sich durch folgende Eigentümlichkeiten auszeichnete: Das ganze Tier wog 10,5 kg und hatte 51 cm Länge, wovon der Kopf (13,5 cm lang und 17 cm

* Prof. Dr. *E. Zschokke* übergab das ursprünglich in Alkohol und später in 3proz. Formalin konservierte Präparat schon vor Jahren dem Veterinär-anatomischen Institute.

hoch) etwa einen Viertel ausmachte. Rumpfhöhe 20 cm, Gliedmaßen stummelförmig; der vom Körper abstehende Teil maß 8 cm (vgl. Abb. 1).

Kopf rundlich, Kieferknochen kurz, schwacher Prognathismus, Zähne normal vorgerückt. Haut überall gut entwickelt, dick, normal behaart und namentlich die Horngebilde, Klauen, von der Größe eines wohl ausgebildeten Kalbes, 4,5 cm

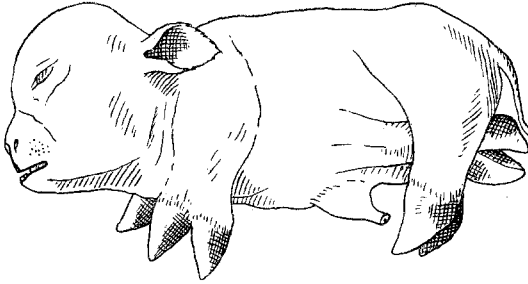


Abb. 1. Kalbsfetus von 35 Wochen mit Aplasie des Binnenskelettes. (Nach Zschokke 1899.)

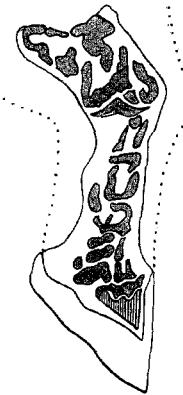


Abb. 2. Rechte Vordergliedmaße im Längsschnitt, von einem Kalbsfetus mit Knochenaplasie. Die getönten Flächen sind Knorpel, die schraffierten Knochenquerschnitte. Knochenformen oder Gelenkspalten nicht erkennbar. (Nach Zschokke 1899.)

lang. Auch die Augen absolut normal, im Verhältnis zum Tier zu groß. Ohren wohlgebildet, der Kopfgröße etwa entsprechend. Die vegetativen Organe sowohl der Brust als der Bauchhöhle wohl ausgebildet. Thyreoidea als 2lapfiges Organ vorhanden. Speicheldrüsen, Thymus und Nebennieren normal; Ovarium etwas in die Länge gezogen. Hydrocephalus in-

ternus, doch noch reichlich Gehirns substanz. Die Entwicklungsstörung bezieht sich vorwiegend auf das Skelett.

Verknöchert waren: die Wandungen der Schädelbüchse, mit Ausnahme der basalen Knochen, etwa in der Ausdehnung eines gleichalterigen Rinderembryos, die Kieferbeine und Gesichtsknochen, ferner 2 Rippen, je einige Zentimeter lang, ein kleines Stück des Epistropheuskammes und sodann die Spitzen aller 8 Klauenbeine.

Das ganze übrige Skelett war nur bindegewebig mehr oder weniger gut angedeutet (Wirbel, Rippen, Becken) oder durch unregelmäßige Knorpelstücke angelegt, so namentlich die Gliedmaßen (siehe Abb. 2).

Die Muskeln, sehr schwach und rudimentär mit viel Fett durchwachsen, waren alle vorhanden und gestatteten ein approximatives Zurechtschneiden eines Skelettes. Ein merkwürdiger Anblick, ein solches, häutiges Gerippe, das wie Tuchlappen zusammengeballt und ausgewunden werden kann. Mikroskopisch zeigten diese unregelmäßig geformten und gelagerten Knorpelstücke keinen typischen Bau, sondern etwa das Bild eines Chondromes, d. h. gruppenweise gelagerte Knorpelzellen, mit nicht reichlicher, hyaliner Grundsubstanz.

Wir konstatieren hier einen Fall ganz einseitiger Knochenentwicklung. Nur der Knorpel legte sich noch einigermaßen an, dagegen blieb die Ossifikation sozusagen ganz aus. Daß letzteres nicht etwa zurückzuführen ist auf mangelnde Zufuhr an Kalksalzen, geht daraus hervor, daß die Hautknochen normal zur Ausbildung kamen. Ja man muß sich fragen, da diese Deckknochen am Schädel sich alle entwickelten und die chondrogenen nicht, ob nicht der Umstand, daß die Klauen spitzen sich ebenfalls knöchern vorfinden, darauf hinweise, daß auch diese eigentlich dermatischen Ursprunges sind.

Wenn ich den Fall als höchste Potenz der Rhachitis bezeichne, so bin ich mir sehr wohl bewußt, daß der Beweis hierfür noch nicht erbracht ist, wenn auch

die Sache, oberflächlich betrachtet, stimmen mag. Allein in ihrer Wesenheit besteht doch wohl eine Differenz zwischen diesem Falle und der Rhachitis. Hier haben wir es offensichtlich zu tun mit einer *Nichtentwicklung* oder mindestens mit einer Untätigkeit der *Osteoblasten*, während es an Kalksalzen nicht zu mangeln schien. Bei der Rhachitis hingegen fehlen diese Knochenbildner keineswegs, wohl aber, wie man anzunehmen geneigt ist, das Baumaterial, die Kalksalze.

Mithin dürfte die Bezeichnung *Anosteoplasia congenita* zutreffender sein.“

Zu vorstehendem Fall äußert sich nun *O. Seifried* (1922), der eine zusammenfassende Arbeit über Chondrodystrophia fetalis beim Kalbe veröffentlicht hat, dahin, daß er dem Urteil *K. Steinerts* (1918) beipflichtet, der die Anosteoplasia *Zschokkes* für eine Osteogenesis imperfecta erklärte. Und *Th. Kitt* (1921) benützt abwechselnd die Ausdrücke Osteogenesis imperfecta und Osteochondrodystrophia hypoplastica. Aus den letzten Sätzen obiger Anführung ergibt sich nun zwar ohne weiteres, daß auch *Zschokke* nicht auf der von ihm gegebenen Bezeichnung besteht, die wir absichtlich an die Spitze unserer Abhandlung gesetzt haben. Dies geht noch deutlicher daraus hervor, daß *Zschokke*, aus dem Bedürfnis heraus, seinen Fall mit moderneren technischen Methoden geprüft zu wissen, uns selbst dazu angeregt hat, eine eingehendere Untersuchung an seinem Präparate vorzunehmen.

Dieses *Präparat* stellt sich als ein ganz sonderbares Gebilde dar, dessen Umrisse aus Abb. 3 zu ersehen sind: Die Hirnhöhle liegt offen zutage, weil die Verbindungslinie zwischen Scheitel- und Stirnbein bei der Herausnahme des Gehirns getrennt wurde. Außer am Flotzmaul und um die Nasenlöcher herum, an welchen Stellen die Haut noch anhaftet, ist der Fetus enthäutet. In ihren Alveolen sitzen noch die meisten, verhältnismäßig gut entwickelten Zähne. Da nun aber auch die Weichteile am Unterkiefer fehlen und dieser im Margo interalveolaris einen ziemlich starken Winkel aufwärts macht, so erscheint der Kopf im Profil quadratisch (vgl. Abb. 4 u. 5). Die eingebogene und stark verkürzte Nasenlinie erinnert an jene des französischen Bulldoggen. Zwischen beiden Kiefern treten an der Gaumenfläche die Oberkiefermuscheln in einem breiten Wolfsrachen zutage. Das Verhältnis des Kopfes zum übrigen Präparate beträgt etwa 1:1, da nämlich der Kopf verhältnismäßig gut entwickelt ist, die Rumpf- und Gliedmaßeile hingegen stark unterentwickelt und unvollständig vorhanden sind. Wenn wir uns von der Weichheit des Skelettes am Rumpfe sowohl wie an den Gliedmaßen eine klare Vorstellung machen wollen, so denken wir am besten an die Konsistenz eines weichen, massiven Kautschuks. Auszunehmen von dieser Biegsamkeit des Skelettes sind jene härteren Stellen, die *Zschokke* bereits wahrgenommen hatte. Auch wir vermochten durch das Betasten des Präparates keine weiteren, verknöcherten Stellen mit Sicherheit aufzufinden. Daß im fernerem noch die Bauchwandung, sowie die visceralen Organe bei Aufbewahrung des Präparates leider entfernt wurden, sei hier vermerkt; auch von der rechten Vordergliedmaße stehen uns nur noch Reste zur Verfügung, die *Zschokke* bei seinen Untersuchungen (auch histologischer Natur) nicht verbraucht hat. Die übrigen 3 Klauenpaare stecken im Klauenschuh, der sich aber verhältnismäßig leicht abstreifen läßt. Daß eine deutliche Muskelzeichnung und Muskelgruppenbildung fehlt, scheint uns selbstverständlich, da ja zu deren Bildung offenbar eine knöcherne Grundlage nötig ist, ganz abgesehen vom funktionellen Reiz, was hier beides gefehlt hat.

Technik und Material.

1. *Photographische Aufnahmen.* Der Zustand des Präparates, wie ich es zur Untersuchung erhielt, wurde zunächst in 2 Aufnahmen festgehalten, die jederzeit als Beleg und zur Nachprüfung der obigen Beschreibung zu dienen haben und im hiesigen Institute aufbewahrt bleiben; die eine stellt die Bauchseite des Fetus, die andere seine Rückenseite dar. Beide Ansichten bringen uns das Mißverhältnis der Körperteile zueinander so klar vor Augen, wie dies aus den *Umrissen unserer Abb. 3* hervorgeht.

2. *Röntgenverfahren.* Durch das freundliche und verständnisvolle Entgegenkommen des Direktors des Zürcher Röntgeninstitutes, Herrn Prof. Dr. H. R. Schinz, dem wir an dieser Stelle nochmals unseren Dank aussprechen, erhielten wir 3 gute Röntgenogramme, die unseren Fall mit einem Male in ein neues Licht rückten, so daß ich Herrn Prof. Schinz nur beistimmen kann, wenn er schreibt (1923): „Wir glauben, . . ., daß das Röntgenverfahren für ontogenetische Fragen der Knochenanlage bei den verschiedensten Tieren die Methode der Wahl ist.“ Mit Ausnahme im Bereiche des Schädels, den man zweckmäßiger halbiert hätte, um ein klares Bild zu erhalten, wurden nämlich die vielen namhaften, bisher unbekannt gebliebenen Verkalkungsherde des Präparates ebenso rasch als unzweifelhaft festgestellt.

Um unser Objekt möglichst vollständig im Röntgenbild erfassen zu können, wurde es zunächst in der Seitenlage belichtet. Dabei erhielten wir ein besonders deutliches Bild der Halswirbel und der Kiefer. Die zweite Aufnahme gibt die Rückenlage des Fetus wieder, wobei die Rippen, die Wirbelsäule und auch die Gliedmaßen mit ihren Knochenkernen besser zur Geltung kommen. Die dritte Aufnahme des auf den Bauch gelagerten Fetus ergibt einzelne Verkalkungspunkte, die noch etwas schärfer hervortreten, wie bei der zweiten Aufnahme. Bei allen Bildern kommen nämlich jene Knochen am deutlichsten zur Abbildung, die der Platte am nächsten sind. Die Ergebnisse der 3 Röntgenaufnahmen und des *Spalteholzverfahrens* werden in Abb. 3 beleuchtet.

3. *Spalteholz'sche Aufhellung.* Nach der Methode *Spalteholz* fanden Verarbeitung: die rechte Schädelhälfte, der Atlas, der Epistropheus, der Kehlkopf, die rechte Brustwand von der 9. bis 13. Rippe und der zugehörnde Anteil der Wirbelsäule, endlich die rechte Hinterextremität ohne Beckenanteil. Die Aufhellung der Gewebe nach *Spalteholz* beruht bekanntlich auf dem Durchsichtigmachen ganzer Tiere oder Teile derselben, indem man sie in ein Medium mit möglichst gleichem Brechungsindex verbringt, den das Aufzuhellende besitzt. Durch vorangehendes Färben einzelner Teile z. B. vom Knorpel, Knochen und durch Einspritzen farbiger Füllungsmassen in die Blutgefäße können diese hervorgehoben werden. Unsere Objekte wurden zwecks Knochenfärbung mit saurer Alizarinlösung gefärbt. Unsere eindeutigen Ergebnisse vermochten die des Röntgenbefundes nicht nur zu bestätigen, sondern ermöglichten darüber hinaus auch die Kopfknochengrenzen zu finden. Genaueres über diese in unserem Institute schon lange geübte Methode findet sich in den Originalarbeiten von *Spalteholz* (1914) und *Stöckli* (1922). Die Größenangaben bei den Knochenkernen wurden mit dem Zirkel abgenommen und die Zirkelspannweite an einem Meßstab abgetragen.

4. *Histologische Untersuchung.* Durch die beiden vorangehenden Verfahren erhalten wir ja keinen Aufschluß über den genaueren Vorgang und das Stadium der Verknöcherung in unserem Falle. Wir möchten noch wissen, wie die Knochenzellen beschaffen sind, wieweit Kalkknorpel vorhanden ist und ob vielleicht auch im Knorpelwachstum oder in dessen Struktur bemerkenswerte Störungen aufgetreten seien. Deshalb entnahmen wir noch entsprechende Präparate zur histologischen Untersuchung.

Zum Teil waren, wie gesagt, die Präparate schon fixiert (zuerst in Alkohol, dann in Formalin); die Vergleichspräparate, von denen unten noch die Rede sein wird, hatten dieses Verfahren allerdings noch durchzumachen. Nach gründlichem Wässern erfolgte die Entkalkung in 5proz. Salpetersäure und die Nachbehandlung in 5proz. Natrium sulfuricum, je 24 Stunden; hierauf wiederum sorgfältiges Wässern und Entwässern in der aufsteigenden Alkoholreihe. Das Überführen in Xylol, Paraffinxylole und endlich in reines Paraffin (je 3 Stunden) bilden weitere Vorstufen zur Einbettung der Präparate. Die aufgeblockten Materialien wurden sodann mit dem Mikrotom 10—20 μ dick geschnitten. Die Schnittfärbung mit Hämalaun-Eosin ergibt blaue Kernfärbung der Knochenzellen. Indessen müssen die Schnitte, um eine schöne Blaufärbung zu erhalten, 3—24 Stunden in der verdünnten Hämatoxylinlösung liegen, da der Farbstoff nur langsam aufgesogen und festgehalten wird. Einzelne Schnitte wurden nach *Weigert* mit Resorcin-Fuchsin behandelt, eine Methode, wodurch zwar die elastischen Fasern allmählich schwarz hervortreten, die aber sonst (nach *Schaffer*) sich wenig zur Darstellung für unsere Zwecke eignet. Ferner standen uns die seinerzeit von *E. Zschokke* angefertigten Schnitte vom Klauenbein unseres Untersuchungsobjektes zur Verfügung. Diese waren mit einer wässrigen Lösung des Benzoazurinfarbstoffes gefärbt. Die *Vergleichspräparate* wurden angefertigt von den entsprechenden Körpergegenden eines 30, eines 35 Wochen alten Fetus und eines neugeborenen Kalbes. Sämtliches Material gehört der Schwyzerrasse an.

Meine Untersuchungsbefunde.

1. An den Röntgenbildern.

a) *Kopf*. Wie bereits erwähnt, konnte der Schädelbereich bei den Röntgenphotographien vorerst nicht gedeutet werden, soweit sich nämlich die Knochen übereinander lagern und somit die Grenzen verwischt sind (vgl. deshalb den *Spalteholz*-Befund). Einzelnes, z. B. die Mandibula, zeichnet sich jedoch natürlich im Bilde schön ab.

b) *Rumpf*. Der Verknöcherungspunkt des ersten und des zweiten *Halswirbels* ist zwar teilweise vom Unterkiefer überdeckt, bei entsprechender Beleuchtung aber deutlich zu erkennen. Der *Epistropheus* zeigt bei der Seitenaufnahme eine schmale Körperbogenfuge mit weitgehender Ossification des ganzen Körpers. Auch der 3. bis zu und mit dem 7. Halswirbel werden durch Verknöcherungspunkte markiert. Vom 3. bis 6. Wirbel differenzieren wir je 3 Verknöcherungspunkte: für Körper, Bogen- und Dornfortsatz. Ganz ähnlich wie an den Halswirbeln liegen die Verknöcherungen im *Brustgebiet*. Den 1. *Brustwirbel* repräsentieren drei derartige Herde. Deutliche Ossificationspunkte der Körper und schwache Dornfortsatzkerne weisen der 2. und der 3. Brustwirbel auf. Im Bereiche des 4. Brustwirbels kam kein Knochenkern zur Anlage, indessen vertreten den 5. Brustwirbel 2 Punkte. Während der 6. Brustwirbel noch durch einen gut ausgebildeten Körperkern vertreten ist, fehlt an der Stelle des 7. Brustwirbels jegliche Knochenbildung. Bei allen übrigen (8. bis 13.) Brustwirbeln kamen Verknöcherungspunkte der Wirbelkörper, bei einigen auch solche an den Dornfortsätzen zur Anlage. Technisch merkwürdig, und ich möchte sagen besonders regelwidrig verhalten sich die *Rippen*: Nur drei davon zeigen verknö-

cherte Herde und zwar liegen diese auf der rechten Brustkorbhälfte und betreffen die 10., 12. und 13. Rippe, welche in einem oder mehreren unzusammenhängenden Teilen der Rippen auf 6,5 bis 11 cm streckenweise verknöchert sind. Das *Brustbein* enthält offenbar gar keine Knochenkerne. Im verhältnismäßig gut entwickelten *Lendengebiet*

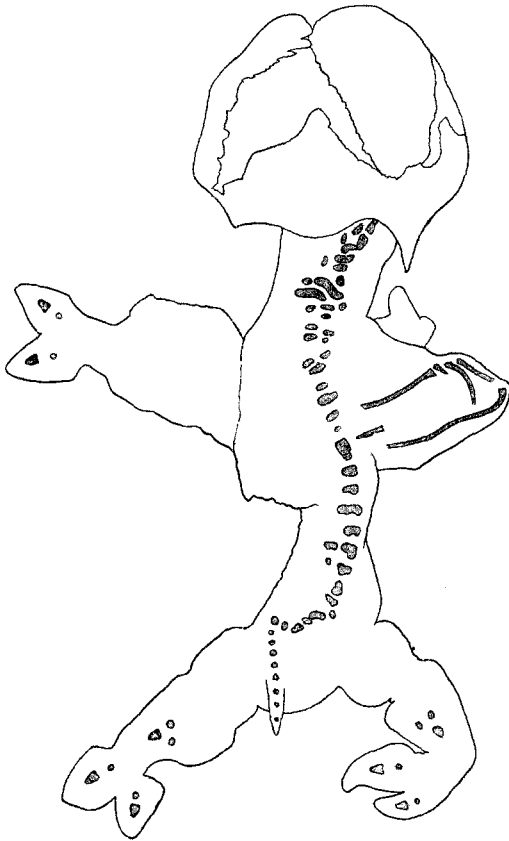


Abb. 3. Darstellung der Verknöcherung, wie sie durch das Röntgen und das Aufhellen und Färben des jetzigen Präparates (mit seinen seltsamen Umrissen) gewonnen wurden. Die Schädelbefunde sind hier nicht ersichtlich. (Die Abb. 3 bis 8 beziehen sich auf das gleiche Objekt wie die Abb. 1 und 2.)

gelangen sowohl die Körperanlagen wie die Querfortsatzverknöcherungen an allen 6 Lendenwirbeln zur Ansicht. Im Gegensatz hierzu bietet das *Kreuzbein* weniger ausgedehnte und von der Umgebung nur schwach absteckende Knochenzentren dar. K. Niebuhr (1926), der am normalen Kalbe die Verknöcherungsstadien der Wirbelsäule 2 Monate vor bis 1 Monat nach der Geburt nach verschiedenen Methoden untersuchte, sagt, daß die Kreuzbeinossifikation der Lendenwirbelverknöcherung zeitlich etwas nachfolgt, d. h., „innerhalb 7 bis 8 Wochen vor der Geburt kein Fortschritt mehr in dieser Richtung sich geltend macht“. Endlich erscheinen auch im *Schwanzgebiete* unseres Objektes 11 deutliche Verknöcherungspunkte. K. Niebuhr (1926) erhielt 17 Körperkerne im Schwanz eines 32 Wochen

alten Fetus, wobei der letzte Körperkern am Alizarinpräparat einen einzigen, roten Punkt darstellte.

c) *Gliedmaßen*. Auffallend wirkt das vollständige *Fehlen jeglicher Verknöcherung am Zonoskelett*, da dieses nicht nur ontogenetisch, sondern auch stammesgeschichtlich der älteste und primitivste Bestandteil des ganzen Extremitätenskelettes darstellt und schon bei den

Fischen als Gürtelskelett auftritt (*O. Hertwig*). Im Bereich der *freien Gliedmaßen* findet sich Knochenbildung an der Brustgliedmaße nur in der *Phalanx I* und *III*. Es ist fernerhin übrigens bekannt, daß beim normalen Fetus die Verknöcherungspunkte in den Diaphysen der Hinterextremitäten zeitlich dem Auftreten in den vorderen Gliedmaßen vorausseilen. *Schinz* und *Küpfer* (1923) erklären diese Erscheinung „aus der Größe der Knochen, als einem der bestimmenden Faktoren: *Nur an den hinteren Gliedmaßen* erscheinen demgemäß hier *im Zeugo- und Basipodium* beidseitig — Knochenumrisse oder Gelenke vermag man nirgends zu erkennen — *je drei rotgefärbte Stellen* von der Größe und Form eines Apfelkernes. Selbstverständlich sind hier an der Hintergliedmaße die *Phalanx I* und *III* entsprechend verknöchert wie an den Vorderextremitäten. Es kommt also *das Klauenbein an allen vier Gliedmaßen sehr deutlich* zur Ausbildung (vgl. Abb. 3).

Zschokke (1899) hat darum die Frage aufgeworfen, ob nicht vielleicht diese sonderbare Erscheinung darauf hinweise, daß im Klauenbein ein Deckknochengebilde vorliege. Ich habe mich im Schrifttum nach einschlägigen Studien umgesehen. Da ist zunächst *E. Gräfenberg* (1905), der beim Menschen nachwies, daß die Endphalange zum Teil aus Deck-, zum Teil aus Primordialknochen hervorgeht. Er schreibt: „Der Ossification des distalen Knorpelkernes folgt später die Verknöcherung des Endphalangenkörpers. Die Basis der Phalange bleibt jedoch während des embryonalen Lebens immer knorpelig“. Dazu gibt er Bilder von histologischen Schnitten, von jenem Stadium in der Ontogenese, wo der distale Kern eben verknöchert ist und nur der übrige Phalangenkörper noch aus Knorpelzellen besteht. Auch *Küpfer* und *Schinz* betrachten die Endphalanx als ein „Mixtum compositum aus Ersatzknochen und Deckknochen.“ *Miyawaki* (1925) untersuchte an 6 Wochen alten bis geburtsreifen Schafembryonen die Entwicklung des Klauenbeines, kommt jedoch zu dem Schlusse, daß „die Endphalange ein rein primärer Knochen ist, dessen perichondrale Knochenhülle wie bei Röhrenknochen auftritt und vom Perichondrium, nicht von Lederhautteilen oder Ähnlichem, gebildet wird“. Unser Fall spricht indessen zugunsten der Anschauungen von *Zschokke*, *Gräfenberg*, *Küpfer* und *Schinz*; denn kein einziger Knochen außer dem Klauenbein und den Deckknochen kam zur normalen Ausbildung (vgl. auch die *Spalteholz*-Befunde des Kopfbereiches). Nach den Untersuchungen von *Küpfer* und *Schinz* treten aber die Knochenanlagen am Zonoskelett, Stylopodium und Zeugopodium vor jener der Endphalanx auf.

Übersicht der im Röntgenbild gefundenen Knochenanlagen.

1. *Rumpfskelett*:

Halswirbel, Körper und Fortsätze überall deutlich.

Brustwirbel, fehlen für den 4. und 7.; 11. schwach angedeutet; die übrigen gut kenntlich.

Lendenwirbel, alle deutlich.

Kreuzbein, nur schwach gekennzeichnet.

Schwanzwirbel, 11 Kerne zählbar.

Rippen, 10. (6,5 cm), 12. (1,5 cm) und 13. (11 cm) rechtsseitige Rippe teilweise angelegt; alle übrigen ohne nachweisbare Knochenkerne.

Brustbein, ohne jede Andeutung.

2. *Gliedmaßenskelett:*

Zonoskelett, ohne jegliche Verknöcherung.

Stylopodium, ohne Kerne.

Zeugopodium, an Vordergliedmaße ebenfalls negativ, an Hintergliedmaße Kerne angelegt.

Basipodium, wie am Zeugopodium.

Akropodium, mit Kernen und zwar an allen 8 Phalangen I und an allen 8 Endphalangen.

2. An den Knochenfärbungen und Aufhellungen nach Spalteholz.

a) *Im Schädelbereich.* Aus praktischen Gründen der leichteren Übersichtlichkeit beschreiben wir zunächst das Bild an den Gesichtsknochen und daran anschließend die Gehirnschädelknochen (vgl. Abb. 4 und 5):

Gesichtsknochen: 1. Das gut entwickelte *Pflugscharbein* erinnert durch seine ungewöhnliche Gestalt, insbesondere durch seine auffallende Höhe, an den Vomer des Menschen. Die Messung ergibt 4,5 cm Länge und 1,8 cm Höhe. 2. Da die *Mandibula* vor allen übrigen Knochen auftritt und ebenfalls einen Deckknochen darstellt, so erwarten wir a priori seine Verknöcherung. Seine Form und Größe ging schon aus *Zschokkes* Zitat und dem Röntgenbilde hervor; es erübrigte sich deshalb für uns seine Aufhellung. 3. Das *Palatinum* (2,7 zu 2,6 cm) veranlaßt, mit den Maxillen zusammen (vgl. unten), durch seine mangelhafte Ausbildung den erwähnten Wolfsrachen. Eine lichtere Zone im Gaumenbein gestattet uns noch einigermaßen 2 Knochenzentren — für die Pars perpendicularis und den Processus pterygoideus — zu erkennen; hingegen vermag man ein 3. Zentrum — für die Pars horizontalis — nicht zu beobachten. 4. Das *Pterygoid* stellt einen Knochenherd von 2,3 zu 0,6 cm, in Form eines Rhomboids, dar. [Meines Wissens bestehen beim Kalbe zwar noch keine Untersuchungen über die zeitliche Aufeinanderfolge der Kopfknochen; beim Schweine aber wird als letztauftretender Deckknochen das Pterygoid am Ende der 6. Embryonalwoche sichtbar (*Vogler* 1926).] 5. Die *Maxilla* besteht aus je einem ziemlich großen Knochen, der wallartig von der Alveolarlinie 3,8 cm aufwärts reicht und hier durch die hervortretende Muschel begrenzt wird. 6. Das *Incisivum* (2,4 zu 1,7 cm), 7. das *Zygomatium*, wie auch 8. das *Lacrimale* (3,5 zu 2,6 cm) dürften wohl als annähernd normal gelten. 9. Je 2 Knochenzentren bilden die Grundlage der paarigen

Nasenbeine. Das der Medianebene näher gelegene Knöchelchen (1,2 zu 2 cm) liegt eng verbunden mit dem aboralen, lateralen, kleineren Anteil (0,9 zu 2 cm); beide aber sind stark unterentwickelt. 10. Die *Turbinalia* sollen die einzigen typischen Ersatzknochen am Gesichtsschädel sein. Unser Fetus zeigt eine Verknöcherung des Maxilloturbinale; im Gegensatz hierzu erscheinen jedoch das Naso- und das Ethmoturbinale noch kalkfrei. (Das sonst knorpelig vorgebildete *Hyoid* lag zur Untersuchung nicht vor.)

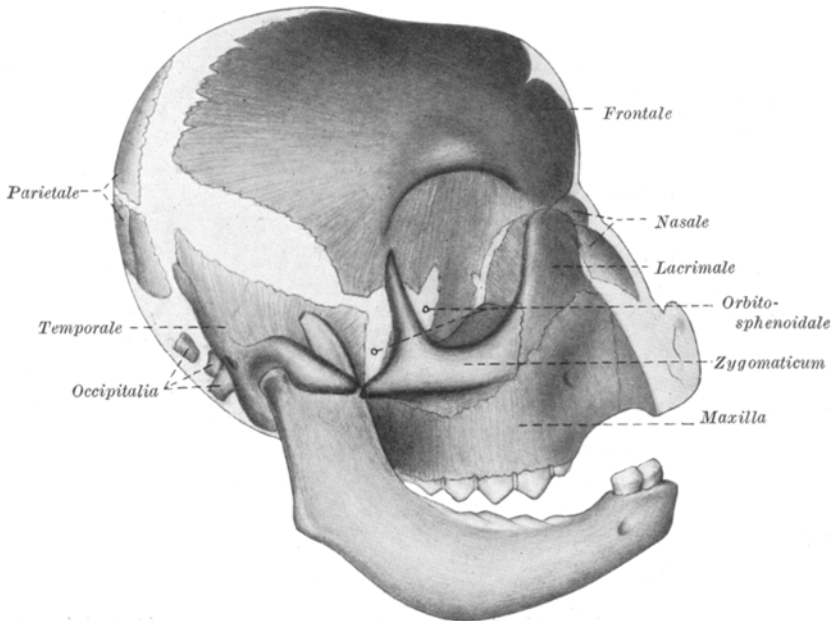


Abb. 4. Nach *Spalteholz* aufgeschlittene und mit Alizarin gefärbte rechte Schädelhälfte. Von der Seite gesehen. Bindegewebige, knochenfreie Partien erscheinen hell, wie z. B. das Orbitosphenoid. $\frac{1}{2}$ nat. Größe.

Schädelknochen: Es sei vorweggenommen, daß der caudoventrale Schädelteil in seiner Knochenbildung sehr im Rückstand geblieben ist. Angesichts der Tatsache, daß wir es hier zur Hauptsache mit Ersatzknochen zu tun haben, mußten wir nach dem bis anhin Gesagten diese Unterentwicklung eigentlich erwarten. So zeigen das *Basi-* (0,9 zu 2,2 cm), das *Ex-* (1,85 zu 0,4 cm) und das *Supraoccipitale* (0,5 zu 0,4 cm) deutliche Unterentwicklung. Im Bereiche des *Sphenoids* liegen fünf apfelkerngroße Verknöcherungspunkte verstreut. Während im weiteren der Schuppe und dem Processus zygomaticus des *Temporale* normale Form und Gestalt zukommen und das Tympanoid, am hinteren Rand des Processus zygomaticus gelegen, verknöchert ist, fehlt beim Warzen- und Felsenanteil des Schläfenbeins die Verknöcherung; diese

werden nämlich knorpelig vorgebildet im Gegensatz zu den übrigen Teilen des Temporale, die Deckknochen darstellen. Seine Deckknochennatur verleugnet auch das *Parietale* nicht, das eine Größe von 6,6 zu 8 cm erreicht. Das *Frontale* erscheint ebenfalls als ein wohl ausgebildeter Deckknochen (10,1 zu 7,1 cm), der allerdings in seinem oralen Drittel abgeknickt dazu beiträgt, daß uns die Schädelform an einen Würfel erinnert.

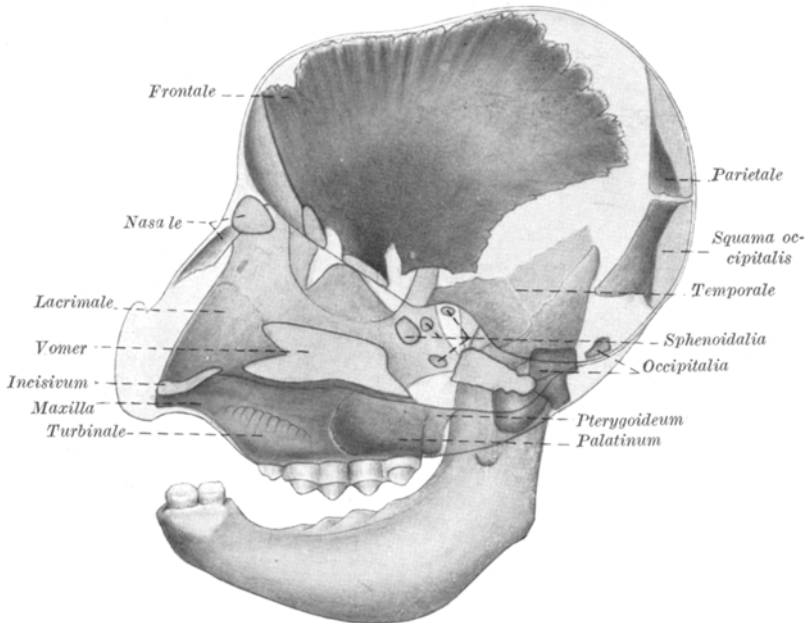


Abb. 5. Analog Abb. 4. Von der Medianebene gesehen. Die Knochenquerschnitte erscheinen als hellere, schwarz umrandete Flächen: $\frac{1}{2}$ nat. Größe.

b) *Am Rumpfe.* Im Rumpfgebiet und, wie wir später noch sehen werden, an den Gliedmaßen, kam es nirgends zu einer eigentlichen Formbildung der Knochen; ausgenommen bleibt davon das Klauenbein.

Es ist aber recht schwierig zu sagen, zu welchem Segment ein Knochenkern zum Beispiel im Wirbelsäulenbereiche gehört. Am *Atlas* gelangen vier unregelmäßig gestaltete Verknöcherungspunkte von je etwa 0,9 zu 1,9 cm Ausdehnung zur Ansicht. Der Kamm des *Epistropheus*, dessen Verknöcherung schon *Zschokke* verzeichnet hat, weist zwei 2,6 cm hohe und basal 1,5 cm breite Knochenbalken auf. Der Körperkern mißt 0,6 zu 0,5 cm. Das aufgehellte rechte Brustwandstück ergibt folgende Knochenherde: An der 13. Rippe eine 6,4 cm lange Knochenstange, an der 12. Rippe eine 7,2 cm lange Verknöcherung, an der 11. Rippe gar keine Ossificationsmale, an der 10. Rippe einen

4,5 cm langen ventralen Rippenteil, an der 9. Rippe keine Verknöcherung. Die entsprechenden *Brustwirbelkörper* haben verschiedene etwa 0,9 zu 0,6 cm große Verknöcherungsherde und die Dornfortsätze der 8., 9. und 12. Rippe zeigen gleichfalls kleinere Kerne.

c) *An der rechten Hintergliedmaße.* Die Knochenkerne sind spärlich der Zahl und der Ausdehnung nach; und zwar sind sie nur in den Diaphysen der „Knochen“ vorhanden. Epiphysenkerne sind nirgends angelegt. Die Zehenknochen der *Klaue* ergeben indessen 1,1 cm „Zehenwandhöhe“ und 1,9 cm Spannweite von der Zehenspitze bis zum „Ballensaum“ (vgl. Abb. 7). — Proximal, d. h. 0,8 cm höher gelegen, treten zwei Knochenkerne (0,7 zu 0,6 cm) hervor, die ich der Lage nach als Kerne der Phalanx I betrachte. Weiter dorsal liegt nur noch ein Kalkpunkt (0,95 zu 0,65 cm), der dem Basi- bzw. Zeugopodium zuzuzählen ist (vgl. Abb. 3).

Ein Vergleich der Befunde nach der röntgenologischen und nach der *Spalteholz*-schen Methode ergibt, daß nach dieser eine bessere Differenzierung der Kopfknochen möglich ist. Der Befund am rechten Brustkorb wurde bestätigt, indessen trat am Aufhellungspräparate (vgl. oben) im ganzen Gebiete des Zeugo- und Basipodiums nur mehr *ein* allerdings ziemlich großer Knochenkern zutage.

3. An den histologischen Schnitten.

Da es infolge der spärlichen Knochenanlage in der Regel nicht zu Epi-Diaphysengrenzenbildung gekommen ist, so vermag man nicht überall die nähere Richtung und die Lage der Schnitte zu erkennen. Doch darauf kommt es ja grundsätzlich nicht an. Unsere Aufgabe sehen wir vielmehr darin, die Knochenzellen, ihre Grundsubstanz und die Knorpelbilder zu betrachten und zu beschreiben. Der Knorpel besteht aus kugeligen Zellen, die mäßig dicht beieinander liegen. Die hyaline Knorpelgrundsubstanz ist somit ausgiebig vorhanden. Ins Knorpelgewebe eingestreut kommen die Gefäße in normaler Zahl und Größe zur Ansicht. Auch um die Gefäße herum stehen die Zellkerne des Knorpels keineswegs gehäuft. Die *Zone des wuchernden Knorpels* erscheint um ein Drittel *verkleinert*. Dieses Gebiet (ich denke hier an Lendenwirbel, Autopodiumkern und Rippen) erweckt überhaupt den Eindruck mangelhafter Wachstumsenergie: Erst kurz vor der Linie der vordringenden Markräume beginnen die hier nun länglichen Knorpelzellen eine gewisse geordnete Richtung und Säulenbildung anzunehmen, um schließlich vor der zackig verlaufenden Verknöcherungsgrenze in die gequollenen, blasigen Knorpelzellen überzugehen. Daß es dabei nicht zu einer ausgesprochenen Reihenbildung kommen kann, erklärt sich leicht aus der dürrtigen, peripheren, appositionellen Verknöcherung, sofern man mit *J. Schaffer* (1920) annimmt, die Reihenbildung sei eine einfache Folge des in der Querrichtung gehinderten, expansiven Wachstums des Knorpels, auf Grund dessen sich seine Zellen nur mehr in Ebenen senkrecht zur Längsrichtung teilen können. Die schmalen

Knochenbalken weisen normale Osteoplastenlagen auf. Nicht unerwähnt bleibe, daß zahlreiche Inseln von Kalkknorpel eingelagert sind. Sehr auffallend wirkt, was ich ganz besonders hervorheben möchte, die *mangelhafte Markraumentwicklung* z. B. an den Rippen und Lendenwirbeln. Hingegen scheinen die Riesenzellen und die anderen Markbestandteile der Norm zu entsprechen.

Wenn wir unsere Präparate mit denen von gleichalterigen, normalen Kälbern vergleichen und unsere Befunde dazu noch mit dem literarischen Niederschlag der eingehenden Studien *O. Seifrieds* (1921)

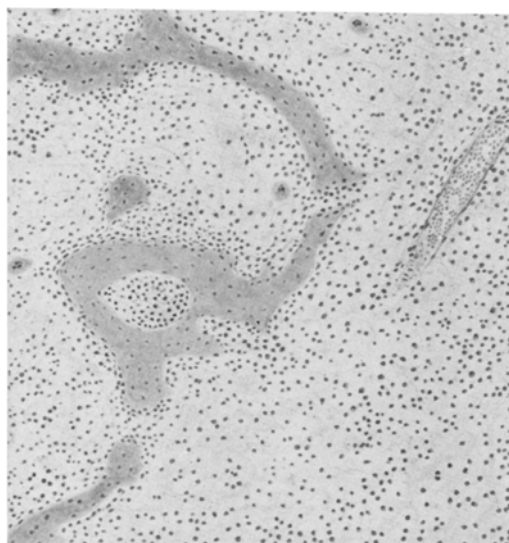


Abb. 6. Knochenquerschnitt vom Lendenwirbelkörper. Knochenbalken mit normalen Knochenzellen und Grundsubstanz. Geringe Markraumbildung. Einzelne Riesenzellen. Rechts im Bild Blutkapillare.

über Chondrodystrophia beim Kalbe in Einklang zu bringen suchen, so gelangen wir zum *Ergebnis*, daß in der Tat normale Knorpelbildung einerseits und Hypofunktion im Knochenwachstum andererseits das Charakteristische unseres Falles darstellen. Diese Ansicht wird auf Grund unserer Untersuchungen durch die weiteren Kenntnisse der mengenmäßig reichlicheren Knochenanlage, der zahlreicheren Kerne und der mangelhaften Markraumbildung nur etwas genauer präzisiert oder, wenn man so will, verdeutlicht. Obwohl man schon aus dem Vergleich meiner histologischen Schnitte zu vorstehendem Urteil gelangen muß, mögen gleichwohl einige Beobachtungen als Belege dienen:

a) Am *Körperkern des Lendenwirbelbereiches* kommt die spärliche Markraumentwicklung am deutlichsten zum Ausdruck. Die Zellen des Markes aber stimmen im Bild mit demjenigen des Normalen überein.

Die noch sehr reichliche Kalkknorpelmasse läßt uns vermuten, daß die zur Mißbildung führende Störung im Zeitpunkte des Ersatzes eingesetzt haben muß, wobei die Osteoplastentätigkeit offenbar versagt hat. Um die Knochenzellen herum erscheint mir die Grundsubstanz

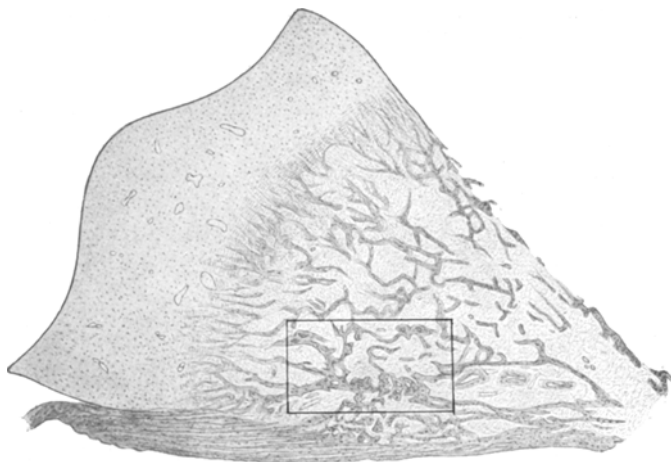


Abb. 7. Klauenbein im Längsschnitt. Knorpel mit zahlreichen Blutgefäßen. Unregelmäßige Verknöcherungszone. Schlanke Knochenbalken. Vor dem eingezeichneten Rechteck (Abb. 8) rechts reichlich Blutgefäße. Basal Ansatz der Beugesehne.

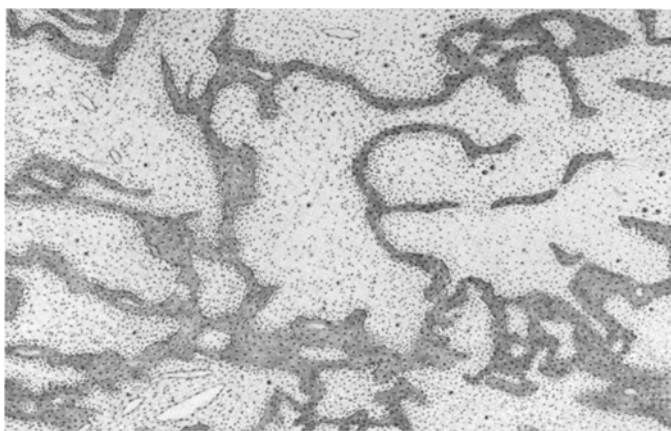


Abb. 8. Ausschnitt aus Abb. 7. Normale Markraumbildung. In der Markhöhle befinden sich Riesenzellen, rote Blutzellen usw. in normalem Verhältnis.

bedeutend weniger ausgiebig vorhanden zu sein. An einzelnen Stellen sind Zellenreihenbildungen da; meistens aber geht der hyaline Knorpel, ohne Reihen zu bilden, in die gequollene Knorpelzone über.

b) Am *Klauenbein* liegen die hauptsächlichsten Abweichungen vom Normalen an der Verknöcherungszone: wo die Markräume gegen den

Knorpel vorstoßen, sind die Knochenbalken schmal und dürrtig. Die Grenzlinie verläuft zackig; die nächstliegenden, verhältnismäßig kleinen Knorpelzellen sind also nicht schön groß und blasig geformt. Der Reihenknorpel dürfte hingegen normal angelegt sein. Gegen die Klauenspitze wird die Knochenanlage ausgiebiger. Ein knorpeliger Spitzenüberzug besteht nicht (vgl. Abb. 7 und 8).

c) Auch die *Rippen* enthalten noch reichlich Kalkknorpel. Es erscheinen zwar da und dort normale Knochenbalken, doch zeigen unsere Präparate auch ungewöhnliche Bilder einer Spongiosa mit plumpen Balken bzw. verhältnismäßig engen Markräumen, die zudem nur spärlich Markzellen enthalten. Der *Spalteholz*sche Befund der 11. Rippe (siehe dort) wird histologisch bestätigt, da auch jetzt nur Knorpel und keine Knochenzellen beachtet werden. Bei den übrigen Rippen bleibt die Markraumentwicklung ebenfalls stark im Rückstande. Indessen finden sich am Rande der Knochenbalken regelmäßig Reihen von Osteoplasten.

d) Der *Autopodiumkern* wiederholt histologisch die Lendenwirbelverhältnisse. Recht deutlich heben sich bei der Elastinfärbung an den Blutgefäßen die elastischen Bestandteile der Intima, Media und Adventitia ab. Um Knorpel und Knochen erscheinen nur wenige elastische Fasern. Daß auch hier kürzere und längere Osteoplastenreihen vorkommen, sei noch besonders betont.

e) An der *Phalanx I* bestehen wiederum entsprechende Verhältnisse wie an den Rippen.

f) Am *Maxilloturbinale* gelangen wohlgeformte Knochenzellen mit zugehöriger Grundsubstanz zur Beobachtung.

Zusammenfassung.

Die wesentlichsten *Befunde am Schädel* sind, daß sämtliche Deckknochen zur Anlage und mit ganz wenigen Ausnahmen auch zur normalen Entwicklung gelangten; daß die endochondralen Verknöcherungen hingegen nur spärliche Knochenkerne zeigen, so sehr, daß die Keilbeinzentren nicht einmal mit Sicherheit bestimmt werden können. Am Schläfenbein tritt ferner der Gegensatz der zwei Knochenarten so recht deutlich hervor, da die Bindegewebsknochenteile wohlgestaltet erscheinen und die enchondralen Anteile nur ein kümmerliches Aussehen besitzen. Ebenso wurde die Augenhöhle bis auf den Anteil des Orbitosphenoids normal gebildet, was mit *Zschokkes* Bemerkung gut stimmt, daß nämlich die Augen des Fetus völlig normal seien.

Da die *Wirbelsäulensegmente* allesamt enchondrale Knochen darstellen, so ist es nach dem Schädelbefunde nicht sonderlich überraschend,

hier nur Kalk- und Knochenkerne zu finden. Histologisch besonders erwähnenswert ist die mangelhafte Markkraumentwicklung, die der morphologische Ausdruck der Funktionsuntüchtigkeit der Osteoplasten darstellen dürfte.

An den *Gliedmaßen* fehlte eine eigentliche Verknöcherung mit Ausnahme der Klauenbeine; es beschränkte sich die Skelettbildung auf die Entwicklung unregelmäßiger Knorpelstücke (vgl. Abb. 2). Der überraschende Befund an den *Klauenbeinen*, welche eine verhältnismäßig normale Ausgestaltung boten, gestattet in der Tat diesen Skeletteil als *Bindegewebsknochen* aufzufassen. Diese Ansicht dürfte auch von einem allgemeineren Gesichtspunkte aus zu begründen sein: man sieht, daß die an der Gesichtsspitze gelegenen, zum Erfassen der Nahrung wichtigen Belegknochen einerseits und die jetzt an der Gliedmaßenspitze gelegenen Klauenbeine in unserem Falle die einzigen wohl ausgebildeten Skeletteile darstellen. Beide Arten von Knochen dürften schon vor der höheren Differenzierung, vor dem Auswachsen und vor der Gestaltung eines Innenskeletts, für die Einlagerung von starren, mechanisch beanspruchbaren Gebilden in das Gebiet der Haut gleichsam vorausbestimmt sein. Was Wunder also, wenn nach Bildung eines primordialen Binnenskeletts, nach dem Ausstülpen freier Gliedmaßen diese einstigen Hautschutzgebilde ihre eigentümliche Entstehung aus dem Bindegewebe beibehalten, auch wenn sie in der Form sich jenem stammesgeschichtlich Neuen anpassen und zum Teil sogar vielleicht sich mit ihm gleichsam verschmelzen, sofern nämlich das Klauenbein aus einem Knorpel- und einem Belegknochenanteil bestehen sollte?

Selbstverständlich drängt sich nun aber die Frage nach der *Ursache* dieses sonderbaren Bildungsprozesses auf. Eine restlose Lösung des Problems dürfte zwar vorerst kaum möglich sein. Indessen läßt sich sagen, daß wenigstens nicht Kalkmangel vorlag, weil ja nicht die Schädeldeckknochen allein normal verknöchert waren, sondern auch zahlreiche Verkalkungsherde mit der Röntgendurchleuchtung nachgewiesen werden konnten. Auch der Gedanke *Zschokkes*, daß die Nichtentwicklung von Osteoplasten für diesen Ausfall der enchondralen Knochenbildung verantwortlich zu machen sei, trifft keineswegs zu, da ja Osteoplasten in den einzelnen Verknöcherungsmittelpunkten zahlreich angetroffen wurden. Man kann darum nicht von einer eigentlichen Anosteoplasie sprechen, sondern es wird besser der Ausdruck Hypoplasie verwendet, der den Zustand treffender bezeichnet.

Im übrigen auf die Entstehungsweise dieses sonderbaren Bildungsprozesses einzutreten, erübrigt sich, da mehr als unbestimmte Vermutungen kaum aufzustellen sind. Man könnte allerdings darauf hinweisen, daß das System der innersekretorischen Drüsen vielleicht ursächlich hätte wirken können, im Sinne einer Dysfunktion, die in der

Folge zwar die Bildung von Knochen aus Bindegewebe in normaler Weise veranlaßt, andererseits aber die Knorpelknochenbildung zu schwach beeinflußt und damit zu ihrer Unterentwicklung geführt hat. Leider wurden seinerzeit nicht sämtliche innersekretorischen Drüsen auf ihre Beschaffenheit genauer geprüft. Die Gehirnanhänge, die Beischilddrüse (Epithelkörperchen) usw. müßten in Zukunft bei ähnlichen Fällen besonders auch mikroskopisch untersucht und die zwischen ihnen bestehenden Korrelationen gründlich erforscht werden.

Da uns im weiteren der Knochenbefund an den Gliedmaßen in der Annahme einer Störung der enchondralen Verknöcherung bestärkt, wir aber wenigstens die partielle Zugehörigkeit des Klauenbeines zu den Bindegewebsknochen als wahrscheinlich erachten, so kommen wir zum Schlusse, daß an Stelle der bisherigen *Bezeichnung* des Falles „Anosteoplasia congenita“ besser der Begriff „*Unterentwicklung der Primordialknochen s. Hypoplasia ossium primordialium*“ paßt, die dann eine besondere Art der Osteogenesis imperfecta darstellen möchte.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. *Eb. Ackernecht* und Herrn Prof. Dr. *E. Zschokke* für die Überlassung des Themas und für die wertvolle Unterstützung, die sie mir bei der Ausarbeitung desselben zukommen ließen, meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Andres, J.*, Untersuchungen über das Auftreten und die weitere Entwicklung der embryonalen Hirnschädelknochen des Schweines. Inaug.-Diss. Zürich 1923.
- ² *Andres, J.*, Untersuchungen über das Auftreten und die weitere Entwicklung der embryonalen Hirnschädelknochen des Schweines. Morphol. Jahrb. **53**, H. 3. Leipzig 1924.
- ³ *Aschoff, L.*, Pathologische Anatomie. Bd. II. Jena 1919.
- ⁴ *Gräfenberg, E.*, Die Entwicklung der Knochen, Muskeln und Nerven der Hand. Anat. Hefte **30**, Abt. I, S. 7—150. 1905.
- ⁵ *Hertwig, O.*, Handbuch der Entwicklungslehre. Bd. 3. 1906.
- ⁶ *Kaufmann, E.*, Spezielle pathologische Anatomie. 1904.
- ⁷ *Kitt, Th.*, Lehrbuch der pathologischen Anatomie der Haustiere. Bd. 1. Stuttgart 1921.
- ⁸ *Küpfer, M.*, und *H. R. Schinz*, Beiträge zur Kenntnis der Skelettbildung bei domestizierten Säugetieren auf Grund röntgenologischer Untersuchungen. (Extremitäten des Hausrindes.) Denkschrift der Schweiz. Naturforschenden Gesellschaft. Bd. LIX. 1923.
- ⁹ *Landauer, W.*, Untersuchungen über Chondrodystrophie. I. Allgemeine Erscheinungen und Skelett chondrodystrophischer Hühnerembryonen. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen **110**, H. 2, S. 195—278. 1927.
- ¹⁰ *Martin, P.*, Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Bd. 1. 1912 und Bd. 3. 1919.
- ¹¹ *Miyawaki, K.*, Über die Entwicklung des Klauenbeins der Schafembryonen. Anat. Anz. **59**, Nr. 9. 1925.
- ¹² *Niebuhr, K.*, Studien zur Frage des Ossifikationszustandes der Wirbelsäule am neugeborenen Rinde. Inaug.-Diss. Hannover 1926.
- ¹³ *Romeis, B.*, Taschenbuch der mikroskopischen Technik. 1922.
- ¹⁴ *Schaffer, J.*, Vorlesungen über Histologie und Histogenese. Leipzig 1920.
- ¹⁵ *Schwendener, B.*, Untersuchungen über Chondrodystrophia fetalis. Inaug.-Diss. Basel 1899.
- ¹⁶ *Seifried, O.*, Zur Frage der Chondrodystrophia fetalis beim Kalbe. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre

Krankh. u. Hyg. d. Haustiere **24**, 145ff. 1922. — ¹⁷ *Spalteholz, W.*, Über das Durchsichtigmachen von menschlichen und tierischen Präparaten. 2. Aufl. 1914. — ¹⁸ *Stahl, H.*, Über angeborene und infantile Knochenbrüchigkeit (beim Menschen). Inaug.-Diss. Zürich 1927. — ¹⁹ *Stöckli, A.*, Beobachtungen über die Entwicklungsvorgänge am Rumpfskelett des Schweines. Inaug.-Diss. Zürich 1922. — ²⁰ *Surber, H.*, Über das Auftreten und die weitere Ausgestaltung der Verknöcherungspunkte im embryonalen Gliedmaßenskelett des Schweines. Inaug.-Diss. Zürich 1922. — ²¹ *Vogler, A.*, Intrauterine Verknöcherung der Ossa faciei des Schweines. Morph. Jahrb. Bd **55**/4, S. 568—606. 1926. — ²² *Zietzschmann, O.*, Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte der Haustiere. Berlin 1924. — ²³ *Zschokke, E.*, Über die Entwicklungsstörungen der Knochen. Zeitschr. f. Tiermedizin **3**. 1899. — ²⁴ *Zschokke, E.*, Sektionsprotokolle der Tierarzneischule Zürich. 1897, Nr. 416.
