Zur Pathogenese der Mikromelie.

Von

Dr. Hans Abels,

Kinderarzt am Frauenhospiz in Wien.

(Aus dem Frauenhospiz in Wien [Primarius Dr. E. Waldstein].)

Mit 4 Textfiguren.

(Eingegangen am 19. August 1912. — Zum Abdruck gegeben von Herrn v. Pirquet.)

Der im folgenden mitgeteilte Fall von Mikromelie (Chondrodys-trophia foetalis), der ein schon bei der Geburt ärztlich beobachtetes, lebensfähiges und tatsächlich längere Zeit überlebendes Kind betrifft, stellt die erste Beobachtung dieser Art dar und nimmt eine Grenzstellung zwischen jenen beiden Gruppen ein, welche einerseits Befunde umfassen an vor oder während der Geburt abgestorbenen Früchten und andererseits an Individuen, die dem Säuglings- oder wenigstens Neugeborenenalter entwachsen sind. Unser Fall liefert durch diese Stellung, die an ihm gemachten Beobachtungen und die sich daran knüpfenden Folgerungen Material, das einer Klärung der pathogenetischen Verhältnisse der Mikromelie förderlich sein kann.

Beispiele der ersteren Gruppe, in früherer Zeit namentlich unter der Bezeichnung: fötale Rachitis bekannt, waren mit ihren grotesken Formen fast stets nur in den pathologisch-anatomischen Museen vertreten oder in den gleichnamigen, eventuell auch in den geburtshilflichen Archiven beschrieben. Noch Kirchberg und Marchand, sowie Schmidt bezweifelten die Möglichkeit des Fortlebens von mit dieser Affektion behafteten Kindern. E. Kaufmann wies zuerst auf die wahrscheinliche Identität mit der von Porak und Parrot an Erwachsenen als Achondroplasie beschriebenen Veränderung hin. Diese Erwartung bestätigte sich und es gesellten sich den ersten, namentlich in der englischen und französischen Literatur eine größere Anzahl von Beobachtungen an ausgewachsenen Individuen, während wir die erste genaue klinische Studie über die Affektion im Kindes- und Säuglingsalter Kassowitz verdanken. Dennoch sind bis heute von in einem Alter unter einem Jahr stehenden Fällen noch kaum ein Dutzend bekannt geworden. Die beiden jüngsten dieser Gruppe, von Moro und Johannessen mitgeteilt (von welchen letzterer Fall übrigens der

ganz abnormen Form rein hypertrophischer Chondrodystrophie, also nicht der gewöhnlichen Mikromelie angehört), gelangten im Alter von einem Monat in ärztliche Beobachtung, während der Fall von Simmonds gewissermaßen noch auf der anderen Seite der Grenzscheide steht, indem das Kind mit vier Tagen starb, also wahrscheinlich noch nicht genügende Lebensfähigkeit besaß. Diese Frage soll nach Schilderung unseres Falles noch eingehender erörtert werden.

Eigene Beobachtung.

J. M., eine 23jährige gesunde, nach jeder Richtung hereditär unbelastete Drittgebärende wurde am 6. V. 1912 nach 9stündiger Geburtsdauer spontan entbunden. Auch ihre ersten beiden Entbindungen (1906, 1907) verliefen spontan. Das erste Kind lebt, ist normal; das zweite starb an Darmkatarrh. Zu bemerken ist, daß die Mutter während der diesmaligen Gravidität vom zweiten bis vierten Schwangerschaftsmonate schweren seelischen Alterationen (Zwist mit den Eltern) ausgesetzt war. Das jetzige Kind, ein Knabe, wurde in erster Kopflage geboren. Unsere Fig. 1 gibt das Aussehen des Kindes 30 Stunden nach der Geburt wieder¹⁾.

Körpermaße.

Größter Schädelumfang	35,6
Große Fontanelle lang	4,0
„ „ breit	3,0
„ „ schräg	2,0
Brustumfang in Mamillarhöhe	30,5
Größter Bauchumfang	31,0
Körperlänge	44,5
Scheitel — Nabel	24,5
Nabel — Ferse	20,0
Spina ossis ilei — Ferse	18,4
Akromion — Ende des Mittelfingers	17,0
Akromion — Olekranon in gebeugter Stellung	7,2
Olekranon — Mittelfinger (gebeugter Stellung)	12,5
Umfang des Oberarmes	10,0
„ „ Unterarmes	10,0
„ „ Oberschenkels (Mitte)	16,0
„ „ der Wade	11,0

Wir brauchen die bekannten Kriterien der vorliegenden Wachstumsstörung nicht ausführlich zu erörtern, sie sind in ihrer Vollzähligkeit aus den beiden Bildern — das zweite (Fig. 2) stammt vom achten Lebens-tage — abzulesen. Die wichtigsten Körpermaße ergeben sich aus der beigegebenen Tabelle. Wir sehen den großen Schädel, die vorgewölbte

¹⁾ Das Kind wurde vor der k. k. Gesellschaft der Ärzte in Wien in der Sitzung vom 10. V. 1912 demonstriert.

Stirne, die eingezogene Nasenwurzel, den sehr kurzen Hals, den nahezu normal ausgebildeten Rumpf, die verkürzten aber massiven Extremitäten, die kurzen, walzenförmigen, annähernd gleich langen und besonders in ihrer Divergenzstellung charakteristischen Finger (*main en trident*), die förmlich zu weite oder richtiger für die verkürzten Extremitätenteile zu lange Haut, die sich an Unterschenkel und Fingern in Querfalten legt, was bei starker Streckung dieser Teile noch auffälliger wird. Bemerkenswert ist die starke Entwicklung des Scrotums

und der Testikel. Der Palaptionsbefund ergibt ergänzend: eine mäßige Vergrößerung der Thyreoidea, das Fehlen eines Rosenkranzes, besonders aber die nach ihrem Volumen und namentlich ihrer Konsistenz ganz auffällig

Fig. 1.

Fig. 2.

entwickelten Muskeln, die beim ersten Zugreifen fast an eine pathologische Verhärtung denken lassen.

Die Röntgenaufnahmen der Extremitäten lassen die schon äußerlich konstatierbare starke Verkürzung namentlich am Oberarm- und Oberschenkelknochen, sowie die ausgebildeten Muskelmassen erkennen. Außerdem finden wir am unteren Ulnarende die oft beobachtete pinselförmige Ausbreitung des Schattens, am oberen Tibiaende eine schräg verlaufende Abgrenzung des ossifizierten Anteils mit dem mehrfach

beschriebenen zackenartigen Hervorragen des Periostknochens auf der einen Seite, alles Folgen der Inkongruenz des endochondralen und periostalen Knochenwachstums. Ferner sehen wir an den Mittelphalangen

Fig. 3.

Fig. 4.

der Hand, die der quadratischen sich nähernde Form und schließlich die gute Ausbildung des gewöhnlich zur Zeit der Geburt eben auftretenden Verknöcherungskernes des Würfelbeins.

In allen Organfunktionen, Puls, Respiration, Temperatur, verhielt sich das Kind normal, es wurde an der Mutterbrust ernährt und wurde mit dem Gewicht von 3210 g (gegen 3170 g Anfangsgewicht) am neunten Tage entlassen. Es gedieh bei der gleichen Ernährung während der vier ersten Wochen gut, akquirierte jedoch unter weiterer Ernährung mit Ziegenmilch bei einer Kostfrau einen Darmkatarrh und starb im Alter von acht Wochen.

Schwere der Affektion. Lebensfähigkeit.

Wenn wir nun Anhaltspunkte zum Vergleiche der Stärke der Mißbildung in unserem und in anderen Fällen suchen, so bieten sich die gegenüber der Norm stark veränderten Proportionen entweder zwischen der Ober- und Unterlänge des Körpers oder zwischen Kopfumfang und Gesamtlänge dar. Der erstere Quotient ist nicht für uns verwendbar, weil die betreffenden Maße bei vielen Beobachtern nicht angegeben sind und im übrigen auch als Grenzpunkt bald der Nabel, bald das Os pubis, bald die Spina ossis ilei gewählt wurde. Wir benützen daher den zweiten, beinahe in allen Fällen bestimmbaren Quotienten. Das Verhältnis vom Kopfumfang zur gesamten Körperlänge beträgt beim normalen Neugeborenen zirka 2 : 3, der Kopfumfang also etwa 67% der Körperlänge. Diese Verhältniszahl ist bei neugeborenen Mikromelen stets stark erhöht sowohl durch Vergrößerung des Kopfumfanges als durch Verkürzung der Körperlänge namentlich auf Kosten der unteren Extremitäten. Ich füge die Tabelle nach Siegert bei, die ich noch durch einige weitere Daten ergänze.

Autor	Körperlänge cm	Schädelumfang cm	Prozent- verhältnis
Bergroth :	40	39	97,5
Collmann.	38	34,5	91
Schwendener	40	36,5	91
Schwendener	36	33,5	93
Schwendener	35	37,8 (!)	108 (!)
Scholl	36	38	106 (!)
Kaufmann	40	36	90
Kaufmann	40	36	90
Kaufmann	38	36	95
Kaufmann	26,5	32	121 (!)
Kaufmann	24	23	96
Kaufmann	42	34	81
Kirchberg	31,5	37 (!)	107 (!)
Stöltzner	40	37	92,5
Simmonds	39	36	92
Abels	44,5	35,6	80

Die Tabelle läßt erkennen, daß die allerstärksten Abweichungen von der Norm sich bei solchen Fällen finden, welche, wie die starke Verkürzung der Körperlänge lehrt, die nicht nur auf die Kürze der unteren Extremitäten allein bezogen werden kann, vorzeitig zur Welt gekommen sind. Es liegt der Gedanke wohl sehr nahe, daß es eben die

in der gewaltigen Disproportionalität sich äußernde Schwere der Affektion ist, welche eine normale Beendigung der Gravidität verhindert und dem Leben des Foetus ein Ende setzt. Hieran schließen sich nun in allmählichem Übergange die Fälle, die entsprechend der relativ mäßigen Verkürzung der Körperlänge, deren Begründung in der charakteristischen Form der Affektion allein gelegen ist, erkennen lassen, daß sie nahe oder zum Zeitpunkt der völligen Reife geboren wurden, wie dies vielfach auch die sonstige Beschaffenheit der Föten erweist. Wir werden daraus schließen, daß die Erkrankung in diesen Fällen keine so hochgradige ist, um die intrauterine Entwicklung des Foetus wesentlich zu gefährden, wohl aber so weitgehend, daß der Chok der Geburt und die plötzlich veränderten Lebensbedingungen, wie sie der Eintritt in das extrauterine Leben mit sich bringt, nicht vertragen werden. Der Proportionalitätswert in dieser Gruppe bewegt sich zwischen 90—100%, und es ist weiter bemerkenswert, daß von denjenigen Kindern, die ein, wenn auch kurzes Überleben zeigten, keines die höheren Zahlen aufweist (Stöltzner, Lebensdauer eine Stunde, 92,5%; Sumita, Lebensdauer vier Tage, 92,0%).

Der niederste Wert von allen bei der Geburt beobachteten findet sich in unserem Falle, nämlich 80%, sowie auch die Körperlänge wesentlich diejenige anderer Beobachtungen übertrifft. Nimmt man hierzu, daß der Fall von Moro mit einem Monate den Quotienten 78% aufwies und der jüngste Fall von Kassowitz mit vier Monaten 75%, so können wir mit einiger Wahrscheinlichkeit annehmen, daß auch hierin ein sozusagen gesetzmäßiges Verhalten zu erblicken ist, und daß für die typischen Fälle von Mikromelie also mit Ausschluß der Fälle von rein hypertrophischer Chondrodystrophie erst bei einem Proportionalitätswerte, der ganz approximativ in der Nähe von 80% zu suchen ist, die Lebensfähigkeit beginnt. Vermutlich zeigen die meisten fortlebenden Individuen dieser Art noch darunterliegende Werte bei ihrer Geburt und bleiben wegen dieser nicht sehr auffälligen Abweichung von der Norm auch zumeist in der Säuglingszeit unerkannt. Aus einem ähnlichen Gedankengang heraus sagt Dieterle: „Über die klinischen Erscheinungen der Chondrodystrophia foetalis in den ersten Lebensmonaten sind die Berichte spärlich, weil die Affektion in der Regel nur in den leichteren Graden mit dem Leben vereinbar ist. Die meisten Fälle kommen tot zur Welt.“

Aber auch in den ersten Lebenswochen und vielleicht sogar Monaten macht sich noch ein stärkerer Abfall durch geringe Widerstandsfähig-

keit gegenüber akzessorischen Erkrankungen geltend und betrifft auch hier, wie es scheint, die schwerer affizierten Individuen. Dagegen ist eine pathologisch-anatomisch erkennbare Todesursache sowohl bei den intra partum als bei den kurze Zeit nachher absterbenden Mikromelen fast nie zu eruieren, wie dies Collmann u. a. hervorheben. Schon das spricht für eine den Gesamtorganismus betreffende Schädigung. Diese Wahrscheinlichkeit erhöht sich aber um ein Beträchtliches, wenn wir die oben erläuterten Erfahrungen in Betracht ziehen, denen zufolge wir bei der besprochenen Affektion eine außerordentlich weitgehende Abstufbarkeit in der Intensität ihrer Manifestationen konstatieren müssen. Dieser Umstand wird uns entschieden von der heute noch recht allgemeinen Annahme eines *Vitium primae formationis*, welche Störung noch dazu fast ausschließlich ein einziges Gewebe, nämlich das Knorpelgewebe betreffen soll, ablenken. Wir werden vielmehr auf die Vorstellung eines den gesamten Organismus betreffenden und vor allem eines in seiner Wirkungsweise in weitestem Grade abstufbaren, also aller Wahrscheinlichkeit nach, eines chemischen Agens hingewiesen, sei es nun infektiös-toxischer Natur oder durch quantitative eventuell auch qualitative Ablenkung innersekretorischer Regulierungsmechanismen zustandegekommen.

Knochensystem.

Bevor wir nun das Verhalten verschiedener Organsysteme und die hierüber an unserem sowie an anderen Fällen gemachten Beobachtungen erörtern, fordern die Befunde am Knochensystem, dem bisher bei weitem die meiste Aufmerksamkeit zugewandt worden ist, und für dessen genaue Durchforschung wir besonders E. Kaufmann und seinen Schülern, namentlich Dieterle, dankbar zu sein haben, eine eingehende Würdigung. Diese Befunde wurden früher unter dem das Hauptinteresse erweckenden, jedoch etwas einseitigen Gesichtswinkel einer möglichst plausiblen Erklärung für die auffällige Extremitätenverkürzung betrachtet. Dabei trat jedoch eine, wie wir sehen werden, die Wachstumsverhältnisse im gesamten Skelett in ein und demselben Sinne beherrschende und dadurch wohl theoretisch am meisten beachtenswerte Anomalie in den Hintergrund. Wir wenden uns daher zunächst jenen Skeletteilen zu, an welchen diese Wachstumsanomalie am klarsten ausgesprochen ist, um zuletzt erst auf die allerdings viel verwickelteren Verhältnisse, wie sie an den Appositionsstellen der langen Röhrenknochen herrschen, einzugehen. Wir beginnen mit den sogenannten Deckknochen.

Ziehen wir die bei allen Mikromelen beobachtete Vergrößerung des Schädelumfangs in Rechnung, so ergibt sich daraus ein vermehrtes Wachstum der Schädelknochen in der Richtung ihrer Fläche. In ganz besonderem Maße gilt dies von jenen frühreifen Föten, die eine zu ihrer sonstigen Entwicklung ganz unverhältnismäßige Schädelgröße zeigen (siehe Tabelle). Dabei ist die Struktur der Knochen eine vollkommen feste, nur die Fontanelle manchmal vergrößert. Das verstärkte Flächenwachstum der Schädelknochen kann natürlich nicht etwa im Sinne kompensatorischer Vergrößerung infolge der später zu besprechenden Tribasilar-synostose gedeutet werden, da letztere sehr häufig gar nicht vorhanden ist, keinesfalls aber schon bei den Frühgeborenen eine Rolle spielen kann. Vielmehr finden sich gerade auch an den die Schädelknochen verbindenden Syndesmosen gar nicht selten sehr frühzeitige Verknöcherungen, die dann allerdings zu gesteigertem Schädelwachstum in einer kompensatorischen Richtung Anlaß geben. Wir können also nur konstatieren, daß ein nach Extensität wie Intensität verfrühtes und verstärktes Knochenwachstum hier vorliegt, für das kein lokaler Anstoß sondern eine allgemeine Organisationsursache verantwortlich gemacht werden muß.

Auch die Clavicula, die den Schädelknochen in ihrer Bildungsweise nahesteht, zeigt zeitliche und feste Verknöcherung.

Naturgemäß anschließend haben wir nun die periostalen und dann die endostalen Knochenbauverhältnisse zu betrachten. Der von dem Periost, dessen Cambiumschicht sehr zellreich ist, ausgehende Knochenanbau ist ein sehr intensiver, wie sich aus der reichlichen Bildung von Haversschen und Volkmannschen Kanälen und dem häufigen Einschluß von Sharpeyschen Fasern ergibt. Das Resultat ist eine dichte Corticalis von fast stets vergrößerter Wandstärke und verengtem Innenraum, die auf der Röntgenplatte einen intensiven Schatten wirft als Zeichen einer deutlichen Sklerose. Andererseits sind an ihrer Oberfläche die Einflüsse des modellierenden Knochenwachstums in Form sehr energischer Resorptionen konstatierbar. Es sind also die Vorgänge des Knochenan- wie -umbaus in ausgeprägteste Form anzutreffen.

Ganz das gleiche gilt vom endostalen Knochenbau. Wir haben es ebenfalls mit einem sehr zellreichen Knochenmark zu tun, das von derben, plumpen und sklerotischen Knochenbälkchen durchzogen wird. Aber auch hier steht der intensiven Apposition eine durch reichliche Knochenlacunen und Osteoklasten angezeigte, äußerst lebhaft Resorption gegenüber, die oft so weit geht, daß die allerdings noch immer

derben und sklerotischen Knochenbalken durch große Markräume voneinander getrennt werden, wodurch die Spongiosa ein großmaschiges Aussehen gewinnt, ein Zustand, der von Kaufmann als Osteoporosis interna bezeichnet wurde (nicht zu verwechseln mit der Osteoporosis congenita Kunderats = Osteogenesis imperfecta Vrolick). Dadurch daß sich am Periost und Endost Appositions- und Resorptionsprozesse in solchem Umfange abspielen, wurde Kaufmann sogar zu der Vermutung gedrängt, daß es sich dabei um eine Art kompensatorischer Tätigkeit in dem wegen der mangelnden Knorpelwucherung enge gebliebenen Gebiete handeln könne. Wir aber wollen zunächst nur diesen lebhaften Knochenan- und umbauprozess registrieren und ihn den bereits bei den Deckknochen erhobenen Verhältnissen an die Seite stellen.

Um nunmehr die endochondrale Ossification bei der Chondrodystrophia foetalis womöglich in ihrer allgemeinen Tendenz zu erfassen, werden wir zunächst die relativ einfachen Verhältnisse an den kurzen Knochen betrachten. Am längsten bekannt sind die Vorgänge an der Schädelbasis, an der schon Virchow die frühzeitige Synostose des Os tribasilar an einem Falle von vermeintlichem Kretinismus und einem anderen von foetaler Rachitis, den er allerdings wegen der eingezogenen Nasenwurzel in gewisse Beziehung zum Kretinismus bringen wollte, konstatiert hat. Späterhin wurde diese Erscheinung als ausschließlich der Rachitis fötalis sive Mikromelie sive Chondrodystrophia foetalis zugehörig erkannt. Die drei Knochenkerne sind durch die Synchrondrosis intersphenoidalis, die sich normalerweise ungefähr zur Zeit der Geburt zu schließen beginnt, und die Synchrondrosis spheno-occipitalis, die gegen die Pubertät sich knöchern vereinigen soll, getrennt. Bei der Mikromelie finden wir diesen knöchernen Abschluß oft schon zur Zeit der Geburt weit vorgeschritten, wodurch eine Verkürzung des Os tribasilar und im Gefolge davon eine Einziehung der Nasenwurzel entsteht. Bemerkt soll hier gleich werden, daß diese Formveränderung bei der Mikromelie nach den weiteren Forschungen auch ohne Synostose nur durch mangelhaftes Wachstum der knorpeligen Teile und namentlich durch die demgemäß veränderte Gestaltung der Nasen-Oberkiefertheile zustandekommen kann. Die Knochenkerne des Os tribasilar erscheinen auch einzeln genommen plump und sklerotisch.

Ein ähnliches Verhalten wie an der Schädelbasis wurde durch spätere Untersuchungen mit großer Regelmäßigkeit an den Wirbeln nachgewiesen. Die einerseits im Wirbelkörper andererseits in den Wirbelbögen auftretenden Knochenkerne setzen sich aus dicken, sklerotischen Kno-

chenbällchen zusammen und zeigen die ausgesprochenste Tendenz sehr zeitig miteinander zu verschmelzen. Die dadurch verursachte Verengerung des Wirbelkanals namentlich in frontaler Richtung — sogenannte Frontalstenose — kann allerdings auch in anderen Fällen durch das mangelhafte Wachstum des Knorpels allein bedingt werden. Doch können wir dieses Verhalten erst nach Erörterung der besonders auffälligen Entwicklungsarten des Knorpels an den Epiphysen im Zusammenhange besprechen. Hier sei nur noch auf das oft besonders vorzeitige Auftreten einzelner Epiphysenkerne an den Phalangen des Hand- und Fußskeletts und das baldige Verschmelzen derselben mit den Diaphysen hingewiesen, das Siegert betont, und das uns wie alle anderen Erscheinungen an den kurzen Knochen wiederum die Tendenz zu prämaturer und intensiver Verknöcherung erkennen läßt.

Die endochondrale Ossification an den Epiphysen der langen Röhrenknochen, der wir uns zuwenden, zeigt allerdings wesentlich verwickeltere Verhältnisse und wurde dadurch, daß ihr Resultat ein stark gehindertes Längenwachstum der Extremitätenknochen ist, vielfach als Ausdruck einer Art Hemmungsbildung betrachtet. Verfolgen wir aber fürs erste die Verknöcherungsprozesse im engeren Sinne, so stoßen wir auch an dieser Stelle zunächst auf ganz analoge Momente wie bisher.

Wir finden eine intensive präparatorische Ossification, besonders starke Verkalkung der Knorpelzellen und ihrer Kapseln, wir finden inselförmige Kalkdepots in der Knorpelgrundsubstanz oberhalb der Verknöcherungslinie, wir bemerken wenigstens axial reichlichste Bildung von Markräumen, die ihrerseits sich sehr blut- und zellreich darstellen, wie sehen plumpe und sklerotische Knochenbalken, wir finden in diesen respektive in ihren Knorpel einschlüssen weiter gegen die Diaphysenmitte eine direkte Knorpelverknöcherung wie Klebs und Kaufmann mit Sicherheit nachgewiesen haben: also allerwärts Anzeichen eines besonders intensiven, ich möchte fast sagen überhasteten Verknöcherungsprozesses.

Wenn wir nun nach den Ursachen des dennoch behinderten Längenwachstums forschen, so stellt sich als einer der Gründe gerade der eben besprochene beschleunigte Ossificationsprozeß dar, der wie verschiedene Autoren z. B. Dieterle es ausdrücken, den Epiphysenknorpel zu früh verbraucht. Haben wir doch auch an anderen Stellen behindertes Längenwachstum trotz oder eben wegen des verstärkten Ossificationsprozeß gesehen, so an den Epiphysenfugen der kurzen Knochen, an Synchrondrosen und sogar zuweilen an Syndesmosen der Schädel-

knochen, die doch für gewöhnlich verstärktes Flächenwachstum vermitteln. Es wird hier durch die vorzeitigen Verschmelzungen geradezu dem weiteren Wachstum das Terrain entzogen. Und im speziellen Falle möchte ich auf einen diesfällig in Betracht kommenden Umstand aufmerksam machen. Es ist recht wahrscheinlich, daß die frühzeitige Verkalkung von Knorpelzellen und deren Kapseln solche Zellen betrifft, die noch weiter sich geteilt und an der Zellsäulenbildung mitgewirkt hätten, nunmehr aber von einer weiteren Wucherung ausgeschaltet sind. Dies erklärt wenigstens zum Teil die verkümmerte Zellsäulenbildung und zwar um so mehr als diese Verkümmernng, -wie wir unten sehen werden, durchaus nicht zu den notwendigen Symptomen der chondrodystrophischen Störung gehört. Doch hat sicherlich auch diese Knorpelerkrankung ihren reichlichen Teil an der Behinderung des Längenwachstums.

Bekanntlich hat Kaufmann an dem behandelten Krankheitsbilde das er nach einem der hervorstechendsten Symptome Chondrodystrophie nannte, drei Formen, den bei weitem häufigsten hypoplastischen den hyperplastischen und den malacischen Typus unterschieden. Allerdings mischen sich bei jedem dieser Typen Charaktere der anderen hinein, was schon Kaufmann erwähnt und nach ihm viele Autoren betont haben. So finden sich bei der mikroskopischen Untersuchung der Röhrenknochen aller Typen sehr häufig kleinere malacische Herde in der Knorpelsubstanz nahe dem Ossificationsrande. Besonders wichtig aber ist das Verhältnis der hypoplastischen zu den hyperplastischen Prozessen. So faßt Pierre Marie seine Beobachtungen dahin zusammen, daß die Epiphysenknorpel sowohl am Skelett des Foetus wie des Erwachsenen für gewöhnlich beträchtlich verbreitert gefunden werden, als wenn sie einer Art Zerquetschung nachgegeben hätten. Es findet sich also sehr häufig Hyperplasie in der Querdimension mit Hypoplasie in der Längsrichtung kombiniert (Siegert). Derselbe Autor betont, wie häufig bei erwachsenen Mikromelen am Schulter- und Kniegelenk hyperplastische Veränderungen, zugleich aber an Mittelhand und Mittelfuß Hypoplasie zu konstatieren sind, und daß sogar an einem und demselben Kniegelenk der eine Gelenkknorpel hyper- und der andere hypoplastisch sein kann.

Diesem höchst unregelmäßigen Wachstumsvorgang entspricht auch mikroskopisch statt einer gerichteten Zellvermehrung mit Bildung normaler Zellsäulen eine ungeordnete Wucherung nach allen Seiten, wie dies Kaufmann mehrfach ausdrücklich hervorhebt. Doch können auch normal gerichtete Zellsäulen in großer Ausdehnung vorhanden

sein, so fast stets am Rippenknorpel; Kaufmann fand sie wohlausgebildet am Wirbel desselben Foetus, bei dem sie am Femur fehlten; Moro sah sie sogar an der einen Hälfte der Femurepiphyse stark ausgeprägt, auf der anderen Seite fehlend. Und schließlich wird eine ganze Reihe von zellsäulenähnlichen Anordnungen geschildert und abgebildet, die nach den verschiedensten Richtungen sich erstrecken und allerdings aus abnorm gestalteten z. B. spindelförmigen Zellen zusammengesetzt sind. In einem Falle von Kaufmann verlaufen sie bemerkenswerterweise krumm und die peripher gelegenen biegen sogar so stark um, daß sie fast senkrecht auf die Achse des Knochens und parallel zu dem im Knorpel oberhalb derselben angeordneten und von dichten Zellmassen begleiteten Bogengefäßen hinziehen, förmlich „abgelenkt“ erscheinen. Das Vorkommen reichlicher Gefäßkanäle gehört nämlich zu den charakteristischsten Veränderungen des chondrodystrophischen Knorpels, und Kaufmann kommt diesbezüglich zu folgender Anschauung: „Der Reichtum an gut entwickelten Gefäßen im Knochenmark und im Knorpel ist so auffallend, daß man einen Zusammenhang zu statuieren geneigt ist, derart, daß durch die lebhafte Gefäßentwicklung, oder ein von den Gefäßen herangebrachtes unbekanntes Agens (wie das Kassowitz bei der Rachitis annimmt) der ganze Prozeß eingeleitet werde.“

Dieser Gedanke scheint von großer Fruchtbarkeit. Einerseits läßt er uns erschließen, warum die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei der Mikromelie gerade an diesen Epiphysen so hochgradige sind und durch Vorgänge am Knorpel sowie an der Ossificationsgrenze eine starke Wachstumshemmung bewirken. Sehen wir doch die Epiphysenverknöcherung an den langen Röhrenknochen, woselbst schon normalerweise entsprechend der hier konzentrierten Wachstumsenergie der Blutzufuß ein sehr reichlicher ist, auch am meisten Schaden leiden bei allen Affektionen, bei denen wir die Schädigung auf dem Wege der Blutbahn uns zugeführt vorstellen, z. B. Lues, Rachitis.

Andererseits erweist es sich, daß unsere Anschauung von einem chemischen, die Organisationsvorgänge am gesamten Knochen- und Knorpelsystem verändernden Agens einem so gewiegten Kenner der diesbezüglichen pathologisch-anatomischen Verhältnisse nicht fernlag. Und die Annahme eines solchen den Verknöcherungsprozeß im beschleunigenden Sinne beherrschenden Prinzips ergibt sich auch aus den Worten anderer hervorragendster Vertreter desselben Faches. So sagt Virchow: „Der Hauptvorgang an den wachsenden Knochen bei der sogenannten fötalen Rachitis ist nicht wie bei der eigentlichen Rachitis

eine Knorpelwucherung mit verlangsamter Verknöcherung, sondern eine beschleunigte Verknöcherung mit geringer Knorpelwucherung, als deren regelmäßiges Ergebnis eine Sklerose der Knochen zurückbleibt.“ Kundrat nennt die Affektion „Osteosclerosis congenita“; und es ist hier angebracht zu bemerken, wie dies Schmidt tut, daß die Sklerose sicher zum floriden Zustande des Prozesses gehört, nicht etwa das Resultat einer Ausheilung darstellt. Auch Kaufmann trägt diesen Umständen Rechnung, indem er als genaue Bezeichnung der Affektion: Chondrodystrophia foetalis cum Osteosclerose vorschlägt.

Wenn ich auf die leidige Frage der Terminologie noch mit einigen Worten eingehe, so geschieht es nur deswegen, weil dieselbe gerade in diesem Falle so untrennbar mit der pathogenetischen Auffassung verquickt erscheint. Die zuletzt angeführte Bezeichnung ist sicher recht zutreffend. Nur möchte ich den im zweiten Terminus enthaltenen Begriff als Ausdruck des allgemeiner wirkenden Prinzips voranstellen und das Symptom der Chondrodystrophie als das wohl sehr auffällige aber beschränktere an die zweite Stelle setzen. Außerdem wäre noch zu erwägen, ob nicht anstatt des vielfach bei anderen, speziell entzündlichen Affektionen gebrauchten Terminus Osteosklerose ein diesbezüglich weniger präjudizierender und die hier zu erörternden Verhältnisse besser widerspiegelnder zu finden ist, um so mehr als weniger die Sklerose als vielmehr die Beschleunigung aller Verknöcherungsfaktoren (siehe oben Virchow) das Wesentliche zu sein scheint. Man käme so etwa zu der Bezeichnung Osteogenesis praematura cum Chondrodystrophia oder einfach chondrodystrophica. Als klinische Bezeichnung ist der Ausdruck Mikromelie bewährt, namentlich da die Entstehung des sogenannten chondrodystrophischen Zwergwuchses durch die Knorpelwachstumsstörung allein nach dem Vorgebrachten einigermaßen zweifelhaft ist. Im übrigen hoffe ich, daß bald die Möglichkeit eines die Affektion in pathogenetischer Hinsicht noch viel schärfer an der Wurzel fassenden Terminus gegeben sein wird.

Auf eine Reihe von weiteren Veränderungen am Knochensystem der Mikromelen, wie die becherförmige Endigung der Diaphyse, das Umfassen der Epiphyse, das oft zackenartige Vorragen des Periostknochens, das Eindringen des sogenannten Perioststreifens, die alle mit dem ungleichen Wachstumseffekt des periostalen und endochondralen Knochenanbaues irgendwie zusammenhängen, bin ich hier nicht näher eingegangen, weil sie keinen wesentlichen Aufschluß über die prinzipielle Organisationstendenz bringen.

Andere Organsysteme.

Eine sehr auffällige, jedoch bisher kaum beachtete Veränderung betrifft das Zentrálnervensystem. Der Schädelumfang des Mikromelen und besonders des neugeborenen Mikromelen zeigt eine wesentliche Vergrößerung. Demzufolge muß auch das Hirn ein größeres sein, was übrigens in dem ziemlich häufigen Befund einer den Durchschnitt überragenden Intelligenz, namentlich bei manchen Kindern, einen funktionellen Ausdruck findet. Beachten wir aber gar den Schädelumfang bei den sicher um Monate zu früh zur Welt gekommenen Föten (siehe die Tabelle), so stoßen wir auf Maße, welche gegenüber dem eines gleichaltrigen, normalen Foetus bis auf das Anderthalbfache erhöht sind. Das bedeutet entsprechend dem kubischen Verhältnis eine Vermehrung der Hirnmasse (bei Fehlen von Hydrocephalus oder selbst geringgradigem Vorhandensein von solchem) zirka auf das Dreifache. Eine solche gewaltige Vergrößerung kann wohl nur durch ein aktives Wachstum, bedingt durch einen sehr verstärkten, spezifischen, formativen Reiz, erklärt werden.

Daß Kaufmann bei einer größeren Zahl seiner Sektionen auch die Leber wesentlich vergrößert, aber sonst normal gefunden hat, daß ebendasselbe von anderen und vor allem von Bode in seiner Zusammenstellung älterer Fälle als häufiger Befund aufgeführt wird, möchte ich nur im Vorübergehen erwähnen, wenn auch diese Erscheinung vielleicht einer ähnlichen Deutung fähig ist.

Viel mehr bekannt und gewürdigt sind die Erscheinungen am Muskelsystem der Mikromelen. Die Entwicklung desselben und demgemäß die Körperkraft dieser Individuen ist so bedeutend, daß die mikromelen Zwerge in einer nicht ganz geringen Zahl von Fällen als Akrobaten oder Athleten ihren Lebensunterhalt verdienen. Nun könnte die Ausbildung der Muskeln durch die besonders günstigen Ansatzverhältnisse an den kurzen Extremitätenknochen und die dementsprechend günstigen Arbeitsbedingungen erklärt werden. Daher ist es von großer Wichtigkeit, die ganz auffallend starke Muskelformation an unserem Neugeborenen zu beachten. Dieselbe kann nicht wohl im Laufe des intrauterinen Lebens durch die gelegentlichen Bewegungen erworben sein, sondern wird wiederum nur durch einen besonderen, und wie wir jetzt sehen, das gesamte Bewegungssystem betreffenden Wachstumsreiz erklärt werden können.

Nicht minder wichtig erscheinen die Verhältnisse am Genitalsystem. Betrachten wir auf unserem ersten Bilde die entschieden großen

Testikel, ihren tiefen Descensus in das stark ausgebildete lange und vollkommen erschlaffte Scrotum, so können wir kaum zweifeln, daß wir es mit einer der Norm vorauseilenden Reife dieser Organe zu tun haben. Suchen wir nach Vergleichsobjekten bei früher publizierten Fällen, so wirkt einigermaßen störend, daß die Konservierungsflüssigkeiten die Haut und Muskulatur des Scrotums stark zum Schrumpfen bringen. Dennoch können wir z. B. bei dem einen Falle von Schwendener (reproduziert in Kaufmanns Lehrbuch der pathologischen Anatomie) eine ganz außerordentliche Vergrößerung des Hodensackes konstatieren und ebenso eine erhebliche bei dem von Sumita abgebildeten Falle. Auch der Fall II desselben Autors, der einen nur 29 cm langen und vollständig mit Wollhaaren bedeckten männlichen Foetus betrifft, dessen Testes jedoch schon im Scrotum sich befinden, läßt mit Wahrscheinlichkeit eine genitale Frühentwicklung annehmen. Bei weiblichen Individuen erwähnen Stölzner, Grawitz und Kaufmann (bei Fall III) auffällig wulstige, große Labien und bei Apert ist diese Gestaltung aus der Abbildung zu entnehmen. Von größter Bedeutung aber erscheint die Zusammenfassung, die Bode aus einer größeren Anzahl älterer, meist in Dissertationen zerstreut publizierter Sektionen bringt. Danach ist der Uterus bei der Rachitis foetalis meist unverhältnismäßig groß und breit, besonders im Verhältnis zum Vaginalkanal, während sonst das Verhältnis beim Neugeborenen ein umgekehrtes ist. Ferner erwähnt Siegert offenbar bezugnehmend auf infantile und juvenile Individuen die häufig frühzeitige Entwicklung und Funktion der Genitalien.

Die geschilderten Befunde sind uns nicht nur als Ergänzung zu den vorherbesprochenen, sondern noch ganz besonders deshalb von Wichtigkeit, weil ja die Keimdrüsen — von denen ja auch die Entwicklung des übrigen Genitales abhängt — zu den Organen mit eminenter innerer Sekretion gehören und wir auch wissen, namentlich seit den Untersuchungen von Pineles, daß zwischen den mit innersekretorischer Funktion ausgestatteten Organen ein lebhaftes Wechselspiel besteht, so daß sich Funktionsänderungen der einen zumeist auch in dem Verhalten der anderen kundgeben.

Aus dem gleichen Grunde ist uns noch eine andere Erscheinung am Genitalsystem von hohem Interesse, allerdings nicht an dem Genitalsystem des Kindes sondern an dem der Mutter. Durch ein Zusammenreffen besonderer Umstände ließ sich in unserem Falle der Konzeptionstermin mit Sicherheit feststellen und damit die Tragzeit von

35 Wochen berechnen. Hindeutungen auf analoge Vorkommnisse sind häufig, so fehlten in dem Falle von Bode bei einem Geburtsgewicht von 3100 Gramm nach der gewöhnlichen Berechnung noch sechs bis acht Wochen zum normalen Schwangerschaftsende und in dem von Winkler mitgeteilten bei einem Geburtsgewicht von 3850 Gramm noch immer 2—3 Wochen. Ich will nicht verschweigen, daß ich eine dem widersprechende kasuistische Angabe gefunden habe. Reyher berichtet von einer Frau, die außer sieben normalen Kindern zwei Mikromele von verschieden starker Ausprägung zur Welt gebracht hat, und angab, diese beiden länger getragen zu haben als die anderen.

Wenn, wie sich erwarten läßt, die zeitliche Abweichung in erstgenanntem Sinne bei genauer Verfolgung dieser Tatsachen als die durchgreifende sich herausstellen sollte, so würde dies auf einen den gesamten fötalen Organismus beeinflussenden, verstärkten Wachstumsreiz hindeuten, ein Verhalten, das uns bei den an einer größeren Anzahl von Organsystemen gemachten Erfahrungen nicht überraschen könnte. Aber auch abgesehen davon würde, da wir uns beim heutigen Stande unserer Kenntnisse die Dauer der Gestation und ihre Beendigung mit großer Bestimmtheit als von innersekretorischen Vorgängen bedingt vorstellen müssen, eine regelmäßige Abweichung von der normalen Gestationsdauer einen entschiedenen Hinweis auf das Vorhandensein einer Störung im sekretorischen Gleichgewicht im mütterlichen und kindlichen Kreislaufe beinhalten.

Aus den gleichen Ursachen wie das Verhalten des Genitalsystems erweckt der Zustand der Schilddrüse unser besonderes Interesse. Die Thyreoidea war in unserem Falle deutlich vergrößert und ähnliches wurde in einer großen Anzahl früher beschriebener Fälle konstatiert, während einzelne Male atrophische Zustände, häufig aber wieder ganz normales Verhalten gefunden wurde. Auch mikroskopisch sind in einem recht beträchtlichen Prozentsatz der Fälle Veränderungen nachgewiesen. Auf diese Befunde hin und auf Grund einer gewissen allerdings höchst oberflächlichen Ähnlichkeit mit der Thyreoaplasie wurde von manchen Seiten die Vermutung ausgesprochen, daß es sich auch bei der Mikromelie um einen Hypothyreoidismus handeln könnte. Diese Annahme ist gänzlich unhaltbar, wofür schon die außerordentlichen klinischen und funktionellen Verschiedenheiten sprechen; denn es müßte „dieselbe Ursache ja dieselbe und nicht eine in so vielen Punkten verschiedene Wirkung hervorrufen“ (Kassowitz). Abgesehen von den erwähnten Unterschieden hat Dieterle am Knochensystem mit größter Schärfe

ein geradezu gegensätzliches Verhalten von Athyreosis und Mikromelie festgestellt. Und zum Überflusse hat Sumita durch eine Reihe eigener Untersuchungen und durch exakte Kontrolle der vorher bekannten Befunde nachgewiesen, daß die Abweichungen von der Norm, was ihre Konstanz und besonders den Grad betrifft, viel zu gering sind, um im entferntesten an Hypothyreoidie als Ursache der Mikromelie denken zu lassen. Für uns aber werden diese immerhin recht häufigen, wenn auch geringfügigen Abweichungen, da es sich auch hier um ein Organ mit ausschließlich innersekretorischer Funktion handelt, ein weiterer Hinweis darauf sein, daß in dem Wechselspiel der inneren Sekretionen eine Störung vorliege.

Denn in diese allgemeinste Form werden wir zunächst unsere nach allem Vorgebrachten allerdings der Evidenz sich nähernde Vermutung zu kleiden haben, wie dies auch Kassowitz getan hat und gleich ihm P. Marie. Dieser sieht die Knorpelknochenerkrankung als sekundäre Manifestationen einer „Dystrophie de cause générale“ an und präzisiert diese Vorstellung näher als „trouble de la fonction ou du développement de quelque organe glandulaire“.

Hingegen werden wir die Vorstellung eines toxisch-infektiösen Agens, wie sie von Porak und Durante u. a. als gleichberechtigt mit der hier vorgetragenen hingestellt wurde, völlig fallen lassen, beim gänzlichen Mangel irgendwelcher entzündlicher Erscheinungen in irgendwelchen Organen und bei der ausgesprochenen und an allen Stellen als Wachstumsreiz sich manifestierenden biologischen Wirkung des supponierten Agens.

Wesentlich beteiligte Drüsen.

Von außerordentlichstem Interesse muß nach allem Vorgebrachten eine Beobachtung sein, bei der wir die Störung im Gleichgewichte der quantitativen Verhältnisse der „Hormone“ mit Sicherheit annehmen können, weil diese Störung — künstlich hervorgerufen war. Wir meinen hiermit den bisher so wenig beachteten Fall, den Cavazzani vor fünf Jahren mitteilte. Eine Frau hatte vor und während ihrer Gravidität ganz ungewöhnlich große Mengen von Thyreoideatabletten — ohne ärztliches Wissen — eingenommen, und das Produkt dieser Gravidität war ein typischer Mikromele. Besonders erwähnenswert ist noch, daß für das Medikament in jener Zeit eine außerordentliche Toleranz bestand, während zu einer späteren Zeitperiode, als die Frau nicht gravid war, sich bei ähnlichen Dosen ausgesprochenste basedowide Symptome einstellten, die sie der ärztlichen Behandlung zuführten.

Wenn wir nun auch die Erkrankung des Kindes mit der während der Gestation künstlich bewirkten Überschwemmung des mütterlichen Blutes mit Thyreoideasubstanz der größten Wahrscheinlichkeit nach in ursächlichen Zusammenhang bringen können, so wollen wir deshalb durchaus nicht behaupten, daß Mikromelie stets durch Hyperthyreoidismus der Mutter erzeugt werde. Wir werden die diesbezüglichen, sowie auf andere Drüsen mit innerer Sekretion sich erstreckenden Möglichkeiten und Wahrscheinlichkeiten später kurz erörtern. Gleichgültig aber welche Drüse oder welcher Komplex von solchen im Spiele ist — denn tatsächlich würde es sich doch nur um gewissermaßen analog mit der Schilddrüse wirkende handeln können — erscheint es doch schon zur Stütze unserer allgemeinen Hypothese von Interesse zu zeigen, daß die an der Mikromelie zu beobachtenden Veränderungen alle gleichsinnig oder sozusagen mit gleichem Vorzeichen versehene Abweichungen von der Norm darstellen. Zu diesem Zwecke möchten wir die Mikromelie in ihren klinischen und pathologisch-anatomischen Charakteren kurz der Athyreosis gegenüberstellen, wie dies schon Dieterle getan, unter teilweiser Benützung seines Materiales und indem wir in bezug mancher Details auf ihn und Langhans verweisen. Es wird sich ein, wie schon erwähnt, fast völlig gegensätzliches Verhalten ergeben. Dabei ist jedoch zu erwägen, daß, wenn es sich selbst in den beiden Fällen um dasselbe pathogenetische Prinzip im positiven und negativen Sinne handeln sollte, ein im strengsten Sinne konträres Verhalten schon deswegen nicht zu erwarten wäre, weil in dem einen Falle das Minus im wesentlichen erst nach der Geburt (wegen des Einflusses der mütterlichen Thyreoidea) sich geltend machen kann, im anderen Falle aber das Plus schon in den ersten Entwicklungsstadien wirksam sein, möglicherweise aber auch nur auf das Fötalleben beschränkt bleiben könnte.

Zunächst ein paar Worte über die Merkmale, welche eine gewisse Ähnlichkeit zwischen den beiden Affektionen involvieren. Einmal der Zwergwuchs, der jedoch bei der einen Affektion ein ziemlich proportionaler, bei der anderen ein ausgesprochenst unproportionaler ist und der auf grundverschiedene Ursachen zurückzuführen ist. Dann das kretinoide Aussehen. Dasselbe beruht bei der Mikromelie im wesentlichen auf einer eingezogenen Nasenwurzel oder eventuell nur einem flachen Nasenrücken. Im übrigen aber wird der Gesichtsausdruck des Mikromelen durch einige gleich zu erwähnende Details und seinen allgemeinen Charakter schon im zarten Alter und selbst bei unserem Neugeborenen, wenn wir uns hier des Ausdrucks bedienen dürfen, eine un-

gleich größere Regsamkeit den geübten Beobachter vermuten lassen, als der des athyreotischen Individuums¹⁾. Hierbei ist der gegenüber dem Gesichtsskelett so stark überwiegende Schädel mit der vorgewölbten Stirne mitbeteiligt, während das Myxödem meist eine niedere und zurückfliehende Stirne aufweist. Der Schädelumfang ist bei der Mikromelie stets größer als der des gleichaltrigen Normalen, der des Athyreotikers kleiner. Die Hautdecken, die bei der Athyreosis die bekannte Blässe, die myxödematischen Einlagerungen, fehlende Behaarung und am Haupte spärlichen Haarwuchs zeigen, sind bei der Mikromelie normal gefärbt, höchstens mit höherem Fettgehalt versehen, und beim Erwachsenen mit reichlichem weichen Haare am Haupt, Genitalgegend eventuell Bartgegend ausgestattet. Die Schweißdrüsensekretion ist dort höchst mangelhaft, hier intakt, manchmal reichlich. Die Muskulatur bei der Athyreosis dürrig, schlaff, bei der Mikromelie außerordentlich kräftig. Die Masse des Gehirns bei ersterer unter, bei letzterer über der Norm. Der Idiotie des ersteren steht ziemlich häufig eine überdurchschnittliche Intelligenz des letzteren, stets aber der motorischen Trägheit des einen vigoröse Bewegungen des anderen gegenüber. Das Genitalsystem des ersteren ist nicht nur sehr stark hinter der Norm zurückgeblieben, sondern zeigt auch degenerative Erscheinungen (kleinzystische Degenerationen in den Ovarien Langhans), das des letzteren scheint stets, besonders zur Zeit der Geburt, der normalen Entwicklung voraus zu sein.

Das gegensätzliche Verhalten der Ossification bei beiden Affektionen ergibt sich schon aus dem zusammenfassenden Ausspruch Dieterles, daß bei der Athyreosis nicht nur der im Epiphysenknorpel vor sich gehende Appositionsprozeß sondern auch derjenige am Periost und namentlich die Tätigkeit des Markes eine außerordentlich herabgesetzte ist, während wir für die Mikromelie die inversen Zustände konstatieren konnten. Das Resultat ist denn auch bei der Athyreosis ein in jeder Richtung verkleinertes und zartes Skelett, indessen die Mikromelie derbe, zumindestens in der Querdimension relativ verdickte und oft sklerosierte Skelettanteile aufweist. Der Gegensatz ist aber auch, was die Detailbilder anbelangt, ein so ausgeprägter, daß ich es mir nicht versagen kann, die eklatantesten anzuführen.

Die Cambiumschicht des Periostes bei der Athyreosis ist stark ver-

¹⁾ Ich verweise zum Vergleiche auf einen demnächst zur Publikation gelangenden Fall von neugeborenem Myxödem, den ich in der Sitzung der Gesellschaft der Ärzte in Wien vom 3. XI. 1911 vorstellte.

schmälert und außerordentlich zellarm, bei der Mikromelie ist sie gut entwickelt und wird nicht selten als äußerst zellreich geschildert. Ein ähnliches, besonders auffälliges Verhältnis ergibt sich am Knochenmarke, das bekanntlich bei der Athyreosis nicht nur ungewöhnlich zellarm, sondern zum allergrößten Teil in Fettmark umgewandelt ist. Bei Mikromelen ist das Mark sehr reich an Zellen und Blutgefäßen. Der Effekt hiervon ist bei der Athyreosis völliges Daniederliegen der normalerweise nach gewissen Gesetzen sich vollziehenden Umlagerung des Knochengewebes im Innern der Röhrenknochen, und die besonders starke Ausprägung dieses Prozesses bei der Mikromelie. Dies äußert sich zunächst in dem fast völligen Fehlen der Resorption im athyreotischen Knochen und der weitausgreifenden Tätigkeit derselben im mikromelischen, die hier, wie wir gesehen haben, sogar trotz der gleichzeitigen, lebhaften Appositionsprozesse zu Osteoporosis interna führen kann. Eine Folge der fehlenden, umbauenden Ossificationsenergie bei der Athyreosis sind die bis weithin in die Diaphyse in der Mitte der Knochenbälkchen bleibenden und unverkalkt bestehenden Knorpelreste, die hingegen bei der Mikromelie schon sehr bald exzentrisch gelagert werden und außerdem rasch metaplastische Verknöcherung eingehen.

Nach alldem hat auch die bei beiden Affektionen zu konstatierende Osteosklerose eine grundsätzlich verschiedene Entstehungsart. Im Falle der Athyreosis liegt der Appositionsvorgang gegenüber der fast fehlenden Resorption etwas weniger schwer danieder, nach Kaufmann übrigens ein weiterer Ausdruck des verlangsamten Knochenumbaus. Bei der Mikromelie wird die höchst energische Resorption doch stellenweise von der Apposition überholt und dadurch Sklerose einzelner Knochenbälkchen und auch der Corticalis erzeugt. Auf ähnlich verschiedenen Organisationsursachen beruht der an die epiphysäre Ossificationsgrenze sich anschließende lamellär gebaute Querbalken, der bei der Athyreosis regelmäßig, bei der Mikromelie meist nur in geringer und unterbrochener Ausbildung zu finden ist. Bei ersterer Affektion bringt ihn Langhans außerdem mit der Muskelträgheit der Myxödematiker als weiterem Grund der mangelnden Umbautendenz in Verbindung.

Auch in der Ossifikationszone der Epiphysen macht sich die sehr abgeschwächte Resorption im Falle der Athyreosis durch das Anhalten der Marksprossung geltend (besonders schön im Tierexperiment), wohingegen bei Mikromelen wenigstens in den axialen Anteilen die Mark-

räume in großer Zahl vordringen und sich durch Blut- und Zellreichtum auszeichnen. Den Vergleich auf die feineren Details auszudehnen, hat bei den verwickelten Verhältnissen, welche durch das Zusammenwirken der veränderten Knorpelentwicklung und der Verknöcherung im engeren Sinn entstehen, keinen Zweck. Hingegen können wir als charakteristisch am Knorpel als solchem wieder konstatieren, daß derselbe bei der Athyreosis mit einer in allen ihren Abschnitten verschmälerten, aber sonst ziemlich normal gestalteten Wucherungszone versehen ist, auf der anderen Seite aber die Mikromelie ungeordnete Wucherungsvorgänge in den verschiedensten Richtungen am Knorpel aufweist, wobei letzterer überdies als Ausdruck intensiver Tätigkeit reichliche Gefäßräume zeigt, die von manchmal über weite Gebiete sich erstreckenden Zellmassen begleitet werden.

Die Athyreosis zeigt offene Knorpelfugen an Epiphysen und Synchondrosen bis in hohe Altersstufen, im Falle der Mikromelie werden sie auffallend rasch verbraucht und Synostosen frühzeitig etabliert. Ebenso steht im grellen Gegensatze zu dem unveränderten Bestehenbleiben der Syndesmosen der Schädelknochen in dem einen Fall die oft schon fötale Verknöcherung einzelner dieser Syndesmosen bei der zweiten Affektion. Nicht unwichtig ist es hier vielleicht zu bemerken, daß Holmgren bei jugendlichen Basedow-Kranken in der Mehrzahl verstärktes Längenwachstum aber frühzeitige Verknöcherung der Epiphysenfugen fand. Allerdings ist es nicht ausgeschlossen, daß dieser Effekt indirekt auf dem Umwege einer Beeinflussung der Keimdrüsen entsteht (siehe unten).

Wenn wir nun diese Gegeneinanderstellung überschauen, wenn wir die überstürzte Entwicklung einer ganzen Reihe von Organsystemen beim mikromelen Foetus und wahrscheinlich auch des Foetus als Ganzen beachten und schließlich auf die Beobachtung von Cavazzani rekurreren, so werden wir geneigt sein, die Entstehung der Mißbildung in diesem Falle nicht nur in ursächlichen Zusammenhang mit dem künstlichen Hyperthyreoidismus der Mutter zu bringen, sondern sie als direkte Folge dieses Umstandes zu betrachten. Es ergibt sich nun die Frage, ob auch bei den „natürlich“ entstandenen Mikromelen ein Hyperthyreoidismus der Mutter die Ursache abgebe. Ich glaube in einer gewissen Reihe von Fällen dies bejahen zu können. Und ich vermag hier sogar einen Hinweis auf einen vielleicht nicht selten wirksamen ätiologischen Faktor zu liefern. Verschiedene Autoren und zwar gerade neuere merken den Umstand an, daß die Mutter des von ihnen beobach-

teten Mikromelen in der ersten Hälfte der Schwangerschaft schweren psychischen Alterationen unterworfen war (Comby, Johannesen, Swoboda, Vargas). Erst im Hinblick darauf erkundigte ich mich und erhielt zu meiner Überraschung auch in meinem Falle so ausgesprochen positive Auskunft. Nun ist bekannt, daß schwere seelische Erregungen sicherlich auf die Bildung der Hormone und namentlich der Schilddrüsensekrete von Einfluß sein können (Morbus Basedowi)¹⁾. Sollten sich die gemachten Beobachtungen weiterhin bewahrheiten, so würde darin merkwürdigerweise eine gewisse Bestätigung der allgemeinen Volksanschauung liegen, der zufolge ein gleichmäßiges seelisches Niveau für die ungestörte Entwicklung des Foetus von Wichtigkeit sei. In einzelnen Fällen wird auch veränderte Nahrung, ferner Struma der Mutter erwähnt.

Keinesfalls aber kann eine Beeinflussung aus einer primär in der mütterlichen Säftemasse gelegenen, stofflichen Ursache durchgehends die Entstehungsbedingung für die Mikromelie sein. Sind doch eine gewisse Zahl von Beobachtungen bekannt geworden, in denen eine Erbllichkeit, und zwar auch vom Vater auf das Kind sicher erwiesen ist. Hier sind wir also dazu gedrängt, die primäre Ursache im Foetus zu suchen. Dieses primum movens könnte eventuell erst mittelbar durch Anregung einer mütterlichen Sekretion speziell Hyperthyreoidismus wirksam sein, oder es könnte unmittelbar in der veränderten Tätigkeit eines fötalen Organes gelegen sein. Über einen Vorgang der ersteren Art fehlt uns jede Kenntnis. Beim zweiten Modus hätten wir auch wieder in erster Linie an die Thyreoidea zu denken, die sich durch eine besonders frühzeitige und starke Entwicklung und Funktion auszeichnen müßte, wofür allerdings in der häufig gefundenen Vergrößerung ein Anhaltspunkt vorzuliegen scheint.

Weiterhin dürfen wir aber auch eine andere Möglichkeit nicht aus dem Auge lassen. Die Überreife, die am inneren und äußeren Genitale des neugeborenen Mikromelen so vielfach zu konstatieren ist, läßt auch an eine nach zeitlichem Auftreten und Intensität verfrühte innere Sekretion der Keimdrüsen denken. Die spezifischen Stoffe derselben haben

¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur. Spätere Erkundigung in unserem Falle ergab, daß die Mutter bald nach der Entbindung sehr starke Abmagerung und Schwächezustände mit besonderer Neigung zu Schweißsekretion ohne sonstige Organerscheinungen aufwies, Symptome, die an eine Störung im obigen Sinne denken lassen, und deren Manifestwerden erst nach dem Partus an Cavazzanis Fall erinnert.

ja sicherlich einen bedeutenden Einfluß auf das Knochenlängenwachstum. Beim menschlichen und tierischen Kastraten ist das besonders lange Offenbleiben der Epiphysenfugen bekannt, und dadurch eine namentlich im Verhältnis zum Rumpf übermäßige Länge der Extremitäten (Tandler und Groß). Die entsprechenden inversen Verhältnisse wurden, was uns hier besonders interessiert, bei künstlich vermehrter Zufuhr der Keimdrüsensubstanzen beobachtet. Loevy hat an jungen, noch nicht geschlechtsreifen Hühnern durch Fütterung mit Ovarialsubstanz frühzeitigen Stillstand des Knochenwachstums neben schnellerer Ausbildung des Kammes und der Bartlappen erzeugt. Maissonave und Monziolis konnten bei jungen Kaninchen durch Injektion von Hodenextrakt Zurückbleiben des Gewichtes und vor allem des Längenwachstums der Extremitäten bewirken, wobei am stärksten Humerus und Femur betroffen wurden. Ähnliche Befunde erhoben Parhon und Antoniu.

Tandler hat darauf hingewiesen, daß ebenso wie Mangel oder Hypoplasie der Keimdrüsen beim Menschen stärkeres Wachstum und Hochbeinigkeit erzeuge, Frühentwicklung des Genitales mit vorzeitigem Verschlusse der Epiphysenfugen und demnach Kurzbeinigkeit einhergehe. Eben dieselbe frühzeitige Verknöcherung der Epiphysenfugen wird nach Neurath bei der pathologischen Pubertas praecox, allerdings nach anfänglich beschleunigtem Wachstum beobachtet. Hierzu käme nnoch zwei weitere Momente. Die Individuen mit fehlender oder herabgesetzter Keimdrüsensekretion, haben, wie Tandler und Gross hervorheben, schlaffe Muskeln und träge Bewegungen, solche mit gut ausgebildetem Genitale Muskulatur von kräftigem Tonus und guter Entwicklung; ferner sind den Eunuchoiden eine relativ kleine Schädelkapsel und ein demgegenüber sehr stark entwickeltes Gesichtsskelett eigen, also gerade das Gegenstück zum Kopfbau des Mikromelen. Es wäre also nicht ganz unmöglich, daß wir es wenigstens bei manchen Mikromelen mit den extremsten Ausläufern jenes genitalfrühreifen Typus Tandlers zu tun hätten.

Wie dem aber immer sei, keinesfalls wird man die Rolle der Keimdrüsen, seien sie nun primär überentwickelt oder sekundär durch Beeinflussung von seiten anderer Drüsen (Hyperthyreoidismus) frühreif, in der Pathogenese der Mikromelie aus den Augen lassen dürfen. Beispielsweise dürfte der anfängliche Fettreichtum in Analogie mit dem bei infantiler Pubertas praecox auftretenden hier seine Wurzeln haben.

Zusammenfassung.

Beobachtet wurde ein lebendgeborenes und bei Muttermilchernährung wochenlang gut sich entwickelndes, also lebensfähiges Kind, männlichen Geschlechtes mit den typischen Merkmalen des Mikromelen.

Das Kind zeigte größere Körperlänge und geringere Disproportionalität zwischen dieser und dem Kopfumfange als sonst bei der Geburt beobachtete Mikromelen.

Von den übrigen Symptomen sind in unserem Falle als einem Neugeborenen wichtig: Die schon sehr ausgeprägte Überentwicklung der Muskulatur und die starke Ausbildung des Genitale (Scrotum und Testikel).

Die relativ mäßig verkürzte Körperlänge und die geringe Disproportionalität zwischen dieser und dem Schädelumfang scheint durchgehends den lebensfähigen Mikromelen eigen zu sein, gegenüber den intra partum und unmittelbar nachher absterbenden und noch mehr gegenüber den frühreif geborenen, welche die stärksten Veränderungen aufweisen.

Die Lebensfähigkeit der Mikromelen dürfte daher eine Funktion der Schwere der in vielen Graden abstufbaren Affektion sein.

Als Ursache der Veränderung wird also auch auf ein abstufbares und den gesamten Organismus betreffendes, also wahrscheinlich auf ein chemisches Agens zu schließen sein.

Das Knochensystem des Mikromelen zeigt in allen seinen Teilen eine gleichsinnig sich manifestierende Tendenz des verstärkten und beschleunigten Verlaufes der Grundfaktoren der Ossification: Apposition und Resorption. Das Resultat sind Verdickungen von Skelettbestandteilen, auch Vergrößerungen (Schädel), Sklerosen, andererseits Osteoporosis, ferner frühzeitiger Schluß von Synchondrosen, Syndesmosen, Epiphysenfugen.

Auch die Knorpelwachstumsstörung (Chondrodystrophie) läßt durch die unregelmäßigen und in den verschiedensten Richtungen sich geltend machenden Wucherungsvorgänge — neben hypoplastischen Prozessen — sowie durch das reichliche Vorkommen von Gefäßeinlagerungen auf ein wachstumanregendes, aber pathologisch wirkendes Agens schließen.

Das Zentralnervensystem, das Muskelsystem, das Genitalsystem und, wie es scheint, auch das Verdauungssystem (Leber) weisen ebenfalls

gerade bei neugeborenen Mikromelen eine Überentwicklung auf, welche einen gegen die Norm verstärkten, formativen Reiz erschließen läßt.

Es sind Anzeichen dafür vorhanden, daß sich der mikromele Foetus auch als Ganzes beschleunigt entwickeln und frühzeitig reif ausgestoßen werden kann.

Alle diese Umstände sowie die geringen aber häufigen Veränderungen an der Schilddrüse, die gleich dem auch affizierten Genitale zu den innersekretorischen Organen gehört, läßt speziell eine Störung im innersekretorischen Gleichgewicht vermuten.

Eine solche Störung lag sicher in dem fast als Experiment dienenden Falle von Cavazzani vor, in dem Schilddrüsenfütterung der Mutter die Geburt eines mikromelen Foetus im Gefolge hatte.

Das an Bau, Wachstum und Funktion nahezu sämtlicher Organe strikte gegensätzliche Verhalten von Athyreosis und Mikromelie läßt es als sehr plausibel erscheinen, daß in diesem Falle die Entstehung der Mikromelie als unmittelbare Folge des künstlichen Hyperthyreoidismus anzusehen ist.

Dieselbe Genese, nämlich Hyperthyreoidismus der Mutter, dürfte auch in anderen Fällen als genetischer Faktor zu betrachten sein, namentlich im Hinblick auf Angaben über in der betreffenden Gravidität durchgemachte Störungen, speziell schwere seelische Alterationen.

Wegen der Erblichkeit der Affektion und zwar auch von dem Vater auf das Kind, haben wir in einer Anzahl der Fälle den Anstoß zur Erkrankung im Foetus zu vermuten.

Nach den Befunden besonders am Neugeborenen und teilweise auch an älteren Individuen hinsichtlich des Genitales, sowie nach dem in vielen Stücken gegensätzlichen Verhalten zwischen eunuchoidem Typus und Mikromelie wird bei letzterer das Vorhandensein von Hypergenitalismus, sei er primärer, sei er sekundärer Natur, in Betracht zu ziehen sein

Literaturverzeichnis.

- Apert, Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière **14**. 1901.
Bode, Virchows Archiv **93**.
Cavazzani, *Pediatrics* 1907.
Collmann, Virchows Archiv **166**.
Comby, Arch. de méd. de l'inf. 1904.
Dieterle, Virchows Archiv **184**.
Grawitz, Virchows Archiv **100**.
Johannesen, Zieglers Beiträge **23**. 1898.

- Kassowitz, Infantiles Myxödem, Mongölistmus und Mikromelie. Wien 1902.
Kaufmann, Zieglers Beiträge **13**.
— Untersuchungen über die sogenannte fötale Rachitis (Chondrodystrophia foetalis). Berlin 1892.
Kirchberg u. Marchand, Zieglers Beiträge **5**.
Klebs, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **2**.
Langhans, Virchows Archiv **149**.
Loewy, Ergebnisse d. Physiol. 1903.
Maisonnavé et Monziolis, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **51**, II. 1905.
Marie, Presse méd. 1900.
Moro, Jahrb. f. Kinderheilk. **66**.
Neurath, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1909.
Porak u. Durante, Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière **28**. 1905.
Reyher, Charité-Ann. **31**. 1907.
Schmidt, Lubarsch u. Ostertag **4**.
Siegert, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **8**. 1912.
Simmonds, Fortschritte a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen **4**.
Stöltzner, Jahrb. f. Kinderheilk. **50**. 1899.
Sumita, Deutsche Zeitschr. f. Chir. **107**.
— Jahrb. f. Kinderheilk. **73**. (Beide Arbeiten mit reichlicher Literatur.)
Swoboda, Wiener klin. Wochenschr. 1903.
Tandler, Wiener klin. Wochenschr. 1910.
— u. Gross, Archiv f. Entwicklungsmech. **27**, **29**, **30**; Wiener klin. Wochenschr. 1907, 1908.
Vargas, Monatsschr. f. Kinderheilk. 1902.
Virchow, Virchows Archiv **94**.
Winkler, Archiv f. Gynäkol. **2**.

Wien XVIII, Sternwartenstr. 33.