

- Fig. 7. Aus der Haut des Unterschenkels eines erwachsenen Mannes. Epithelialauswuchs (a) an der Ansatzstelle des *M. arrector pili*, an dessen Ende eine Perle aus Hornplatten (p). Ocul. 3. Object 5. Hartnack.
- Fig. 8. Aus der Haut *Mons veneris* eines erwachsenen Mannes. Epithelialauswüchse aus der äusseren Wurzelscheide mit Perlen aus Hornplatten (p, p, p), drei auf der einen und zwei auf der anderen Seite des Haarbalges. Noch ein Auswuchs a ohne Perle, sich mit der Talgdrüse t verbindend. Ocul. 3. Obj. 4. Hartnack.
- Fig. 9. Aus der Haut der Dorsalseite der Hand eines 22 jährigen jungen Mannes. Epithelialauswuchs aus der äusseren Wurzelscheide mit einem Haar (p, a) und mit kleineren secundären Auswüchsen (s. a). Der Haarbalg enthält zwei Haare, von denen das jüngere spiralförmig das ältere umwindet. Ocul. 3. Object 4. Hartnack.

XXVI.

Beiträge zur Kenntniss der Osteomalacie.

Von Dr. O. Langendorff,

Assistenten am physiologischen Institute zu Königsberg

und

J. Mommsen,

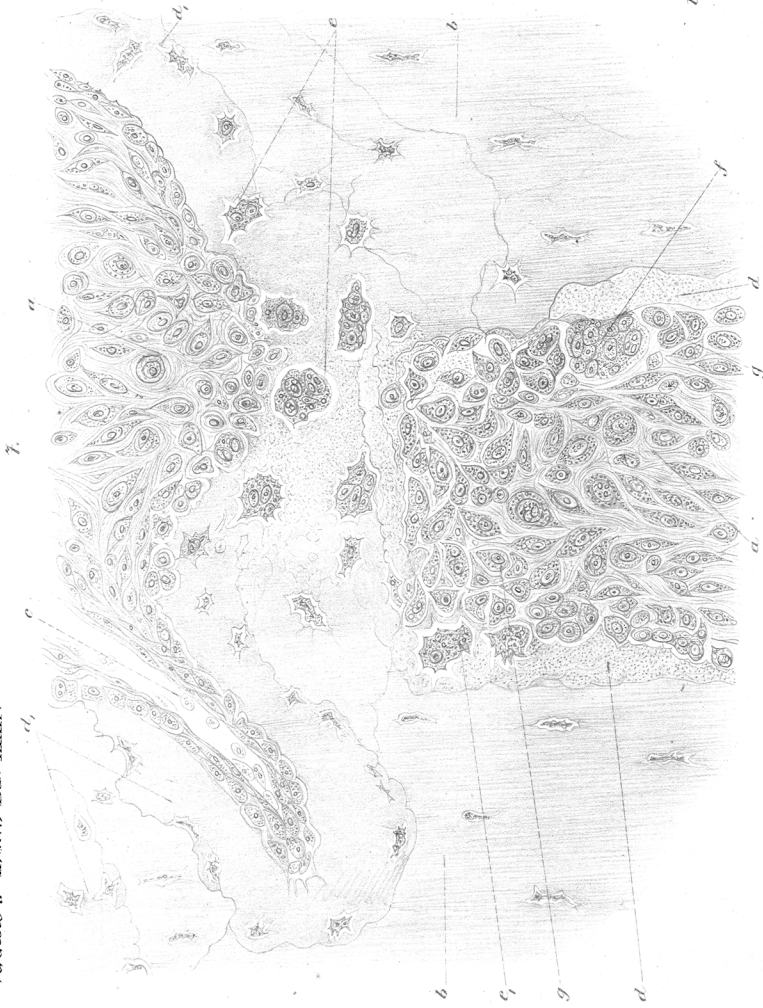
Cand. med. aus Frankfurt a. M.

(Hierzu Taf. XVIII — XIX.)

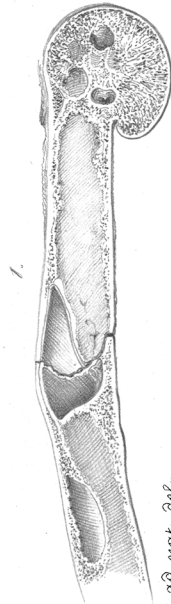
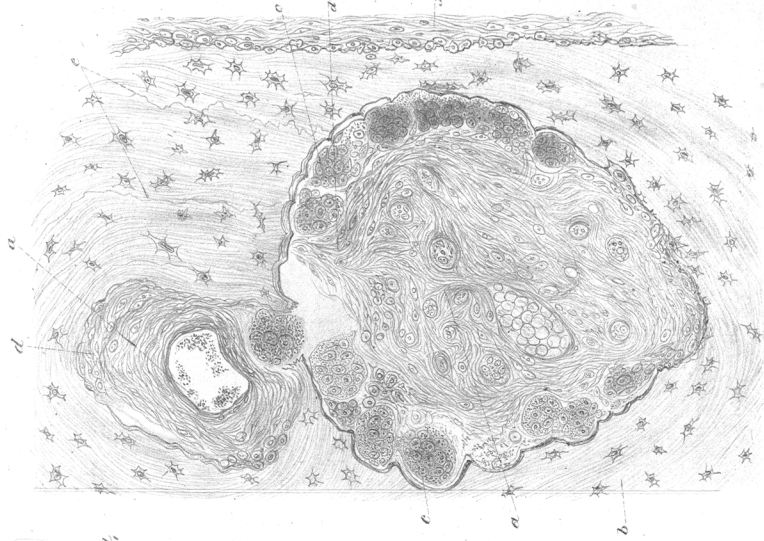
Mitgetheilt aus der chirurg. Klinik des Prof. Czerny in Freiburg i. B.

Trotz vieler und sorgfältiger Arbeiten, die zumal in den letzten Jahren über Osteomalacie geliefert wurden, ist uns das Wesen dieser Krankheit, der eigentliche pathologische Prozess, bis heute dunkel geblieben. Mag man sich an den Theil der Autoren wenden, die vor Allem den anatomischen Vorgang in's Auge fassen, die die Knochenerweichung als eine directe Folge gestörter vitaler Vorgänge im Knochengewebe, als eine besondere Ostitis betrachten¹⁾, mag man von dem anderen Theil der Forscher eine Erklärung hoffen, die den Erweichungsprozess als einen passiven, als Folge einer rein chemischen, man möchte sagen, grob mechanischen Ursache, als einen, durch irgend eine locale oder im Blute kreisende Substanz

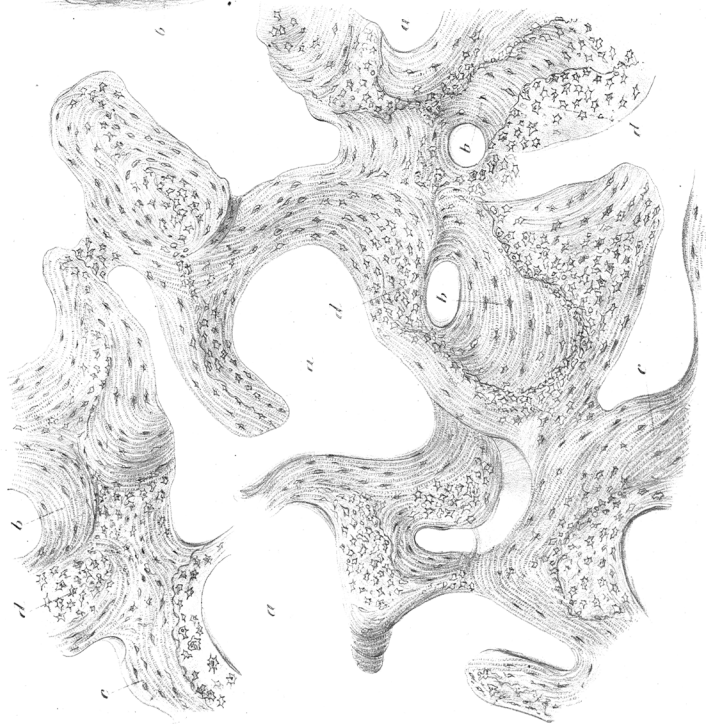
¹⁾ Man könnte dies die Virchow'sche Anschauung nennen.



6.



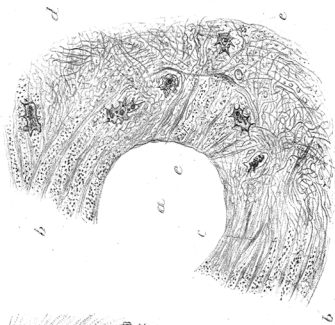
2.



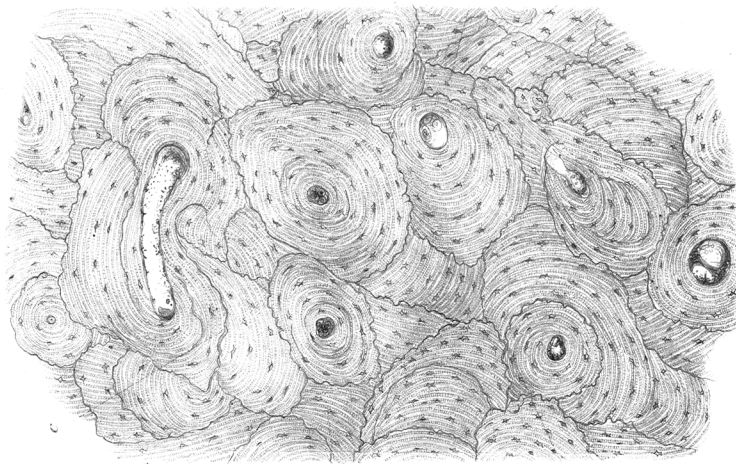
11.



3.



3.



erzeugten Decalcinationsprozess¹⁾ aufgefasst wissen wollen, — von Beiden wird man nur spärliche Aufklärung über den in Rede stehenden Vorgang erhalten.

Die chemisch-mechanische Theorie ist in mancher Beziehung bequem und einfach; jedenfalls hat sie das Gute, dass sie sich auf ihre Richtigkeit einigermaassen leicht prüfen lässt. Ueber die feineren pathologisch-anatomischen Vorgänge lässt sich weit schwieriger Bestimmtes aussagen, zumal so lange uns wichtige anatomische und physiologische Vorarbeiten fehlen, so lange uns eine klare Anschauung über die Art der Verbindung von Knochensalzen mit Knochenknorpel, sowie ferner eine genaue Kenntniss über die Stoffwechselvorgänge im normalen Knochengewebe abgeht. Schon aus Opportunitätsgründen erscheint es also geboten, die Resultate der bisherigen chemischen Untersuchungen zu prüfen und ihre Zahl zu mehren. Auch letzteres ist in Folgendem, wenn schon in weit geringerem Grade als wünschenswerth, geschehen.

Auf Anregung des Herrn Professor Czerny nemlich stellten wir im Laufe des vorigen Jahres einige Untersuchungen an einem Patienten an, der an ausgesprochener Osteomalacie litt. Die wichtigsten Daten aus der Krankengeschichte desselben sind folgende:

J. K., 38 Jahre alt, Schneider, stammt von gesunden Eltern. Als Kind war er Anfangs gesund und lernte ein Jahr alt, laufen. Bald nachher jedoch zeigten sich deutliche Spuren von Rhachitis, angeblich in Folge eines Falles; er verlernte das Gehen und begann dies erst im 5. Jahre wieder.

Von da an bis zum 32. Jahre war er stets gesund. Patient heirathete im 27. Jahre und wurde Vater von 3 gesunden Kindern. Ende des Jahres 1869 hatte er zum erstenmal von „rheumatischen Schmerzen“ zu leiden, die ihm zeitweise das Gehen fast unmöglich machten, zeitweise wieder nachliessen. Vier Jahre nach Beginn dieser Schmerzen zog er sich die erste Fractur, einen Schlüsselbeinbruch, beim Aufheben eines Bügeleisens zu. Von da an häuften sich derartige Ereignisse; kaum war er wieder aus dem Gypsverbande, so genügte ein geringer Insult, um eine neue Fractur herbeizuführen. Anfangs heilten die Brüche in ziemlich normaler Weise, später stellten sich jedoch die charakteristischen Verkrümmungen der Extremitäten, sowie eine bedeutende Difformität des Thorax ein. Patient litt ausserdem an Harnbeschwerden, in Folge von Concretionen in der Blase²⁾. Er ging zu dieser Zeit an Krücken, arbeitete wenig, da er sehr schnell ermüdete. Die Therapie bestand in Salzwasserbädern.

¹⁾ Hierher gehört vor Allem die C. Schmidt-, respective O. Weber'sche Milchsäuretheorie.

²⁾ Während seines Aufenthaltes in der Klinik wurde einmal ein bohnergrosser Stein entleert.

Am 4. April 1875 kam Patient aufs Neue mit einer Oberschenkelfractur in das Freiburger Spital. Trotz sorgfältiger Behandlung mit Gypsverband und Extension trat keine Consolidation ein. Schmerzen waren zu dieser Zeit nicht mehr vorhanden. Im Mai begann der Kranke trotz besten Appetites und ungestörter Verdauung geistig so decrepide zu werden, das er Stuhl und Urin meist unter sich liess; ein höchst störender Umstand für uns, die wir um diese Zeit unsere Untersuchungen begannen, da eine Controle über täglich entleerte Harnmengen dadurch selbstredend sehr erschwert wurde. Patient hielt sich in dem geschilderten Zustand bei guter Verdauung und ohne Husten bis zum 17. September, wo er von einem asphyctischen Anfall befallen wurde. Am 1. October ein zweiter heftiger Anfall; beide wurden durch Eisblasen erfolgreich bekämpft. Am 13. October machte ein dritter Anfall von Asphyxie dem Leben des Patienten ein Ende.

Sectionsergebniss¹⁾.

Haut mässig genährt; gelblich, kein Decubitus. An der Wurzel des Penis ein $\frac{1}{2}$ Markstück grosses Ulcus (von der Urinflasche).

Länge der Leiche vom Scheitel zur linken Ferse 130 Cm. Entfernung des Cond. ext. tibiae zur Sohle L. 40, R. 39,5 Cm.

Schädeldach²⁾ dickwandig, im Occipitalschnitt 1 Cm., in der Temporalgegend 7 Mm. dick, sehr hyperämisch, porös, leicht federnd, die beiden Tabulae von der Diploë nur undeutlich geschieden, der Knochen leicht schneidbar. Impressiones digitatae sehr wenig, Sulci meningei sehr stark ausgeprägt.

Wirbelsäule bedeutend verkrümmt, im Halstheil sehr stark nach vorn convex, oberer Brustheil ebenso convex, doch noch stärker nach rechts als nach vorne, die Körper nach rechts gedreht. Unterer Brust- und oberer Lendentheil nach links und hinten convex, das Maximum dieser Krümmung entspricht etwa dem zehnten Brustwirbel. Das Kreuzbein erscheint zusammengeknickt und stark nach hinten convex vorspringend. In sitzender Stellung, bei in die Höhe gerecktem Kopfe die Entfernung vom Atlas bis zur Sitzebene 42 Cm.

Das Becken steht schief, etwas nach vorne gedreht, die linke Spina 2 Zoll tiefer stehend und mehr hervortretend als die rechte; Cristae oss. il. verdickt, bei ganz leichtem Druck gegen einander federnd. Promontorium stark in den Beckeneingang vorragend, Conj. vera 6,5 Cm.; das Becken auch seitlich zusammengedrückt, Querdurchmesser 6 Cm.; die Beckenknochen lederartig weich, biegsam, am hochgradigsten in der Gegend der Pfanne³⁾.

¹⁾ Die Section wurde von Herrn Professor Czerny vorgenommen, z. Th. 8 Stunden post mortem.

²⁾ Der macerirte Schädel sammt Unterkiefer wiegt 370 Grm. (ein normaler Mannsschädel 800—900 Grm.); die Kronen der Zähne sind meist cariös; die Wurzeln scheinbar normal, ragen weit aus den geschrumpften und z. Th. perforirten Alveolen hervor. Siehe über das Ausfallen der Zähne bei Osteomalacie. Gusserow, Monatsschr. f. Geburts. XXIII. S. 328 ff.

³⁾ Genauere Maasse sollten am macerirten Becken genommen werden, allein durch ein Missverständniss ist das Skelet bis auf den Schädel und die schon vorher zur Untersuchung reservirten Knochen begraben worden.

Linke obere Extremität. Clavicula mässig S-förmig gekrümmt, $1\frac{1}{2}$ Zoll nach aussen vom Sternalende eine Callusablagerung. Der Humerus ¹⁾ zeigt eine Knickung von c. 130° dicht unter dem Coll. chirurg. mit der Convexität nach vorn, ferner besteht an demselben Knochen eine Krümmung im unteren Drittel mit der Convexität nach aussen, so dass er eine langgewundene Spirale bildet. Periost leicht löslich; der Gelenkkopf in der unteren Hälfte geröthet, blos mit einer ganz dünnen Knorpellage bedeckt, sehr weich; die eigentliche Knochenoberfläche bedeutend fester, rauh, gelbweiss. Auf dem Durchschnitt erscheint die compacte Substanz der Diaphyse sehr verdünnt, doch ziemlich hart. Das Mark im Bereich der oberen zwei Drittel der Diaphyse roth, an den Epiphysen gelb. In der Mitte der Diaphyse sind 2 längliche cystenartige Hohlräume, mit glatter Wand ausgekleidet, eine dünnflüssige, deutlich alkalisch reagirende Flüssigkeit enthaltend, der eine ist über mandel-, der andere pflaumengross; letzterem entspricht eine der genannten Infracationen. In der oberen Epiphyse 2 bohnergrosse, ähnliche Hohlräume. Die Scapula ist $1\frac{1}{2}$ Zoll nach oben von der Spitze ihres Angulus hakenförmig gegen den Thorax geschlagen, die Spitze federt. Die Vorderarmknochen im oberen Drittel winklig (c. 150°) geknickt, die Knickungsstelle liegt beim Radius 1 Zoll höher, als bei der Ulna, so dass die Pronation eigentlich erst von dieser Stelle an beginnt.

Rechte obere Extremität, kaum verkrümmt, nur die Clavicula noch stärker S-förmig als links gebogen; Scapula auffallend weich. Insertionsstelle des Deltoides sehr stark ausgesprochen. Die Endphalangen der Finger beiderseits kolbig, verkürzt auf ein Drittel der Länge der Mittelpthalangen. Die Nägel 3 mal so breit als lang.

Rechte Unterextremität. Oberschenkel etwas oberhalb der Mitte in der Continuität unterbrochen, starke Knickung mit der Convexität nach aussen und Verdickung der beiden Knochenenden an dieser Stelle. Der Unterschenkel mit dem unteren Bruchstück stark nach einwärts gedreht, so dass bei horizontaler Rückenlage rechts der innere, links der äussere Fussrand die Tischebene berührt.

Linke Unterextremität. Oberschenkel unmittelbar unter dem Trochanter fracturirt, die Bruchenden durch eine nicht einmal straffe Bandmasse verknüpft, so dass nach allen Richtungen eine nicht unbedeutende Beweglichkeit besteht. Die Tibia schwach nach vorn convex; in der Nähe der Epiphysen am weichsten. Das Mark gelb, in der Mitte desselben eine circa markstückgrosse Stelle gallertartig, daneben eine kleine Cyste; eine ähnliche Cyste liegt in der Rindensubstanz $1\frac{1}{2}$ Zoll unterhalb der Spina. Auch in der Fibula kleinere Cysten. Der Inhalt der Cysten und der gallertartigen Partie reagirt deutlich alkalisch²⁾, das übrige Mark neutral.

Dura mater schlaff, mit der Arachnoidea stellenweise verwachsen; ziemliche Mengen subarachnoidaler Flüssigkeit.

Gehirn symmetrisch entwickelt, Furchen stark ausgeprägt. Venen, besonders

¹⁾ Fig. 1.

²⁾ Diese Reaction wurde nicht durch Ammoniak bedingt; eine sorgfältige Prüfung mit dem Nessler'schen Reagens ergab stets ein negatives Resultat.

der rechten Hemisphäre mit Blut überfüllt, an der rechten mittleren Frontalwindung oberflächliche Ecchymosen. Pia leicht abziehbar; die Windungen klawend. Hirnschubstanz weich, Rinde breit; weisse Substanz von zahlreichen Blutpunkten durchsetzt. Ventrikel, besonders der Hinterhörner, etwas erweitert, mit klarer Flüssigkeit gefüllt.

Herz schlaff, enthält flüssiges Blut, leichte Verdickungen am Rande der Mitrals, mediale Aortenklappe am Rande perforirt, kein atheromatöser Prozess.

Lungen collabiren stark, hintere untere Abschnitte luftleer.

Milz klein, derb.

Nieren klein, Kapsel schwer löslich. Rinden- und Marksubstanz sehr blutreich, Nierenbecken und Kelche (besonders an der linken Niere) stark ausgedehnt, enthalten zahlreiche hirsekorn- bis erbsengrosse rehbraune Concremente, im linken Nierenbecken ein solches von Taubeneigrösse. Schleimbaut des Nierenbeckens stark hyperämisch.

Leber mit tiefen Rippeneindrücken, Substanz ziemlich blutreich. Gallenblase enthält dünnflüssige Galle.

Schleimbaut des Magens schiefergrau, die des übrigen Darmtractus normal.

In der Blase kein Concrement, Schleimbaut kaum hyperämisch.

Die Rippen nicht ganz leicht schneidbar, zeigen zahlreiche Infractionen.

I. Harnuntersuchungen ¹⁾.

A. Abweichungen in der quantitativen Zusammensetzung der normalen Bestandtheile des Harns.

Als man anfang, sich für die chemisch-analytischen Untersuchungen der Excrete osteomalacischer Personen zu interessieren, musste es von vornherein nahe liegen, den Harn als dasjenige Vehikel zu betrachten, in welchem die dem Knochen entfremdeten Salze den Körper verlassen²⁾. Auch die relative Leichtigkeit der Untersuchung des Harns gegenüber den nur unter sehr erschwerten Umständen ausführbaren Fäcal- oder gar Speichelanalysen mag dazu beigetragen haben, im Harn die Function der Kalkausscheidung aus dem Organismus zu suchen. In der That wissen die ersten Beobachter über diesen Gegenstand Derartiges zu berichten, dass man kaum glauben sollte, es könne noch ein Zweifel obwalten. So giebt Litzmann³⁾ an, dass man in mehreren Fällen, wo auf die Beschaffenheit des Harns geachtet wurde, ihn auffallend reich an

¹⁾ Von O. Langendorff und J. Mommsen.

²⁾ Cf. Litzmann, Die Formen des Beckens etc. mit einem Anhang über Osteomalacie S. 123.

³⁾ l. c. S. 123.

phosphorsaurem oder kohlensaurem Kalk fand; er setzte beim Stehen ein weisses, kreideartiges Sediment ab, das in einem Falle beim Zusatz von Säuren unter Brausen sich löste. Bald waren es meistens die schmerzfreien Intervalle, bald die Schmerzensparoxysmen selbst, in denen der Harn diese Beschaffenheit zeigte. Unter den neueren Beobachtern citirt u. A.¹⁾ auch Weber²⁾ einen solchen Fall, bei dem von einem Arzte „mit vollkommenem Rechte“ bei einer Friscentbundenen aus dem Vorhandensein von heftigen bohrenden und ziehenden Schmerzen im Becken und aus einer ganz enormen Vermehrung des phosphorsauren Kalkes im Harn die Diagnose auf Osteomalacie gestellt worden sei. Als die genannte Frau eine trockne, gesunde Wohnung bezogen hatte, verloren sich die Schmerzen allmählich und die übermässige Kalkausscheidung im Urin sistirte völlig.

Schliesslich giebt Billroth³⁾ an (ob auf Grund eigener Beobachtungen?), dass in Fällen von Osteomalacie der aus den Knochen in's Blut übergeführte Kalk durch den Urin oft in grossen Mengen in der Form des Calciumoxalates ausgeschieden werde.

Diesen Beobachtungen gegenüber stehen sehr zuverlässige Angaben anderer Autoren. So in dem Falle, der auf der Schützenberger'schen Klinik zu Strassburg im Jahre 1861 zur Beobachtung kam, und dessen Harn von Spielmann und Hepp⁴⁾ untersucht worden ist. Der blasse, 1011,6 schwere, alkalisch reagirende Urin enthielt nur eine geringe Quantität von Kalkphosphat; in 24 Stunden wurden nur 5,86 Grm. feuerfester Salze ausgeschieden. Der Salzgehalt, der in der Norm bei Männern zwischen 9,06 und

¹⁾ In manchen, auch neueren Krankengeschichten über Osteomalacie begegnet man der Angabe einer Vermehrung der Kalksalze im Urin, ohne dass dieselbe immer auf einer genaueren Bestimmung basirte; meist war in solchen Fällen ein Sediment das Auffallende; es sind diese Fälle übrigens keineswegs ohne Werth; so z. B. bei Parmentier, Fälle von Osteomalacie aus Demarquay's Klinik, l'Union 13, 1861 (Schmidt, Jahrb. 112. S. 200); Arth. E. Durham, Guy's Hosp. Rep. X. p. 348; 1864 (Schmidt, Jahrb. 126. S. 204). G. Engel (praes. Wernher), Fall von cystoider Entartung des gesammten Skeletts, Inauguraldissertation, Giessen 1864 (Gurlt's Jahresber. im Archiv für klin. Chir. VIII. S. 305).

²⁾ Dieses Arch. XXXIV. S. 14.

³⁾ Allgem. Chir. 6. Aufl. S. 526.

⁴⁾ Gaz. médic. de Strassbourg 1861. No. 8. p. 145.

24,5, bei Frauen zwischen 10,28 und 19,68 Grm. schwankt¹⁾, war also ganz beträchtlich vermindert. Ähnliches weiss Pagenstecher²⁾ zu berichten. Derselbe hat wiederholt Harnuntersuchungen vorgenommen, besonders auch in Fällen, in denen die Osteomalacie sich rapide entwickelte, und er hat niemals irgend welche Vermehrung der Salze nachweisen können. Im Gegentheil: der Urin war specifisch leicht (1008—1012), von etwas vermindertem Volumen, sehr blass, und der Salzgehalt war unter der Norm.

Moers und Muck³⁾ endlich konnten in allen drei, von ihnen sehr sorgfältig beobachteten und ausführlich beschriebenen Fällen zu keiner Zeit eine Vermehrung der Kalkausscheidung constatiren.

An die mitgetheilten Angaben über Harnbefunde bei Osteomalacie erlauben wir uns, einen Theil der allerdings sehr spärlichen Resultate anzuschliessen, zu denen wir bei unseren Analysen gelangt sind.

Wir arbeiteten, wie schon erwähnt, unter durchaus erschwerten Umständen. Entgegen einer Angabe Litzmann's, der zu Folge die geistigen Functionen bei Osteomalacischen bis zum Ende ungetrübt bleiben sollen, hatte sich bei unserem Patienten ein solcher Grad der Apathie, ja von Stumpfsinn⁴⁾, ausgebildet, dass es nur den sorglichsten Bemühungen des Wartepersonals möglich war, die zur Analyse nöthigen Harnmengen zu erhalten. Der Urin, wie die Fäces, wurden zum grössten Theil in's Bett entleert. Die tägliche Harnmenge zu bestimmen, war unter solchen Verhältnissen natürlich unmöglich. In einem Falle, in dem wir mit hoher Wahrscheinlichkeit annehmen durften, das gesammte Tagesvolumen erhalten zu haben, betrug dasselbe nur 1270 Ccm.

Das specifische Gewicht wurde zweimal zu 1017 bestimmt. Die Reaction war meistens schwach alkalisch (es bestand etwas

¹⁾ Neubauer und Vogel, Analyse d. Harns. 6. Aufl. S. 54.

²⁾ Monatsschr. f. Geburtshilfe. XIX. S.

³⁾ Deutsches Arch. f. klin. Medicin. V. S. 485.

⁴⁾ Es ist wahrscheinlich, dass die Störung der psychischen Function mit der Betheiligung der knöchernen Schädelkapsel an dem Erweichungsprocesse und den hierdurch bedingten Circulationsstörungen im Gehirn im Zusammenhang gebracht werden muss. — Vgl. hierzu 2 Fälle von Finkelnburg über Osteomalacie mit Irresein. Allg. Zeitschrift für Psychiatrie. XVII. 2. S. 119. (Schmidt, Jahrb. 109. S. 83).

Blasenkatarrh); einmal fanden wir sie neutral, zweimal war der Harn von einer intensiven Acidität, die trotz der heissen Witterung auch noch nach 24 Stunden nachweisbar war. Fast immer war der Harn trübe; meistens bestand die Trübung nur aus einer Nubecula, bisweilen war ein wirkliches Sediment vorhanden. Die Trübung war zumeist (auch bei der sauren Reaction) durch Bakterien bedingt, zu denen Blasenepithelien und weisse Blutzellen sich oftmals hinzugesellten. Das Sediment, das jedesmal genau mikroskopisch untersucht wurde, zeigte sich bestehend aus Tripelphosphaten und phosphorsaurem Kalk; ein Mal war Calciumcarbonat deutlich nachzuweisen.

Zu bemerken ist, dass, als im vergangenen Winter Herr Professor Bäumler den Harn unseres Kranken wiederholt untersuchte, sich zu mehreren Malen Krystalle von oxalsaurem Kalk nachweisen liessen. In den während des Sommers untersuchten Sedimenten gelang es uns niemals mehr, (auch nicht nach 24—48stündigem Stehen,) das Oxalat zu finden. Auch als wir nach der von Neubauer¹⁾ angegebenen Methode, durch die man sehr geringe Spuren von Oxalsäure im Harn aufzufinden vermag, den Urin untersuchten, glückte es nicht, auch nur Spuren des gesuchten Salzes darzuthun.

Es handelte sich nun für uns darum, einmal die Phosphorsäureausscheidung zu untersuchen, und dann die Menge der Aschenbestandtheile im Allgemeinen und des Kalkes im Besonderen zu ermitteln. Die Phosphorsäure wurde durch Titrirung mit Urahlösung bestimmt; und zwar titrirten wir entweder das Filtrat allein, oder das Filtrat und das in Essigsäure gelöste Sediment für sich; oder wir schüttelten den Urin gut durch und setzten dann so viel Essigsäure zu, dass die Trübung, soweit sie von Phosphaten veranlasst war, verschwand; klarer Harn konnte natürlich ohne Weiteres zur Phosphorsäurebestimmung benutzt werden. Endlich veraschten wir auch einige Male gewisse Harnmengen und titrirten die Lösung der Asche. Es geschah dies, um zu erkennen, ob vielleicht Phosphorsäure vorhanden war, welche in organischen Verbindungen (z. B. als Glycerinphosphorsäure) festgehalten, durch Urahlösung nicht ausgefällt wurde.

¹⁾ l. c. S. 115.

Wir erhielten nun von, an verschiedenen Tagen gesammelten Harnmengen folgende Zahlen:

I. Harn klar und sehr diluirt PO_5
0,05 pCt.

II. Harn trübe, durch Essigsäure aufgehellt . . . 0,11 pCt.

Zwischen diesen beiden Werthen stehen noch die Ergebnisse zweier anderer Analysen, die wir nicht mit aufführen, da bei diesen die gesammte Tagesquantität zu wenig annähernd erhalten worden war.

III. Harn concentrirt, sedimentirend PO_5
Filtrat + Sediment 0,116 pCt.

[IV¹]. Harn sehr concentrirt, trübe
Filtrat allein 0,16 pCt.].

V. Harn klar und diluirt,
aus der Asche berechnet 0,0497 pCt.

Wollen wir nun in diesen Fällen die tägliche Gesamt- PO_5 -Ausscheidung berechnen, so können wir nur für II die wirkliche 24stündige Harnmenge benutzen, da es nur in diesem Falle gelang, die Gesamtquantität (1270 Ccm.) zu erhalten. In I, III, IV und V gelang dies nur mehr oder weniger annähernd; wir haben für diese Fälle daher ein 24stündiges Harnvolumen von 1500 Ccm. angenommen²), und diese Zahl ist im Allgemeinen eher zu hoch als zu niedrig, für No. IV jedenfalls zu hoch gegriffen.

PO_5 -Ausscheidung in 24 Stunden:

- I. 0,75,
- II. 1,397,
- III. 1,74,
- [IV. 2,4],
- V. 0,745.

Wenn man mit diesen Ergebnissen die Zahlen vergleicht, die als Norm der Phosphorsäureausscheidung betrachtet werden, so fallen wesentliche Differenzen in die Augen.

¹) An diesem Tage war nur eine geringe Quantität wahrscheinlich am Morgen gelassenen Urines zu erhalten gewesen. Da sie unsere Maximalziffer darstellt, haben wir sie trotzdem mit angeführt.

²) Im Sommer 1874, wo er einige Zeit an der inneren Klinik zubrachte, betrug die mittlere tägliche Harnmenge bei unserem Patienten nach 42 Messungen 1503 Ccm.

Breed¹⁾ fand als Mittel der PO_5 -Ausscheidung in 24 Stunden 3,7 Grm.; Winter bei einer Person ebenfalls 3,7, bei einer zweiten 4,2, bei einer dritten 5,2; Neubauer bei einem Individuum 3,1, bei einem anderen 1,6; Aubert 2,8. Die tägliche PO_5 -Ausscheidung ist demnach allerdings grossen Variationen unterworfen. Wie man sieht, überschreitet jedoch bei unseren Patienten die PO_5 -Menge nur einmal die Minimumgrenze (1,6 Neubauer) um ein Erhebliches; es ist dies obendrein der Fall IV, der aus den oben genannten Gründen kaum verwertbar erscheint; zweimal (Fall I und V) bleibt sie beträchtlich unter dem Minimum. Hierunter ist auch die aus der Asche bestimmte Säure (No. 5). In Bezug auf dieselbe sei noch erwähnt, dass hier das Verhältniss der Phosphorsäure zur Asche 3,623 : 100 war, während es unter normalen Verhältnissen nach Porter und Verdeil²⁾ im Durchschnitt 11,21 : 100 betragen soll.

Wir haben die PO_5 -Menge demnach niemals vermehrt, öfters dagegen nicht unbeträchtlich vermindert gefunden.

Unsichere Schlüsse nur lassen die Ergebnisse zu, die uns einige Bestimmungen der feuerfesten Bestandtheile geliefert haben. Einmal fanden wir pro die 12,3, ein andermal 15,15 excl. eines geringen Sedimentes; das Maximum der gefundenen Aschenbestandtheile pro die betrug 20,025. Bedenkt man, dass die normaler Weise ausgeschiedene tägliche Aschenmenge bei Männern³⁾ zwischen 9,06 und 24,5 beträgt, so kann bei unseren Patienten von einer Aschenverminderung nicht die Rede sein; es halten sich die Werthe innerhalb der normalen Grenzen.

Im Gegensatz hierzu weist Spielmann in einem Falle von Osteomalacie eine Aschenmenge von nur 5,86 pro die nach.

Auch die Quantität des in der Asche enthaltenen Kalkes haben wir nicht auffallend verändert gefunden. Nach Porter und Verdeil enthalten 100 Theile normaler Harnasche durchschnittlich 1,15 CaO . Wir erhielten bei unserem Patienten in einem Falle 0,99, in einem anderen 1,039 auf 100 Theile Asche. Die entsprechenden Tagesquantitäten betrugen 0,15 und 0,225 CaO .

¹⁾ Vgl. Neubauer und Vogel, l. c. S. 360.

²⁾ Vgl. Gorup-Besanez, Physiol. Chemie. 1875. S. 585.

³⁾ Neubauer und Vogel, l. c.

Es fragt sich nun, wie lassen sich die Ergebnisse dieser Untersuchungen mit dem Zustande unseres Patienten in Einklang bringen. Man könnte zunächst daran denken, dass die Knochensalze nicht durch den Harn, sondern mittelst eines anderen Vehikels dem Körper entführt wurden. Pagenstecher¹⁾ hat hierfür, für seinen Fall möglicherweise mit Recht, das Secret der Bronchialschleimhaut verantwortlich gemacht; in unserem Falle fehlte jegliche Erscheinung von Bronchitis, es war überhaupt kein Auswurf vorhanden. Oder es liesse sich denken, dass durch die Bildung eines Callus an der kurz vor Beginn unserer Untersuchungen erlittenen Oberschenkel-fractur eine Attraction der im Blute überschüssig vorhandenen Kalksalze ausgeübt, und so eine Mehrausscheidung durch den Harn verhindert worden wäre. Allein die Section zeigte, dass die Verbindung der beiden Bruchenden durchaus bandartiger Natur²⁾ war. Schliesslich könnte durch ein Secret des Verdauungskanales die Ausscheidung der Knochensalze erfolgt sein; diese Möglichkeit ist nicht ganz von der Hand zu weisen, es könnte etwa durch den Speichel oder die Galle (beide enthalten ja auch normalerweise Kalk) die Ausscheidung geschehen sein, und Fäcalanalysen haben wir, da sie nur sehr unsichere Schlüsse erlauben, nicht angestellt. Allein wahrscheinlich ist eine derartige Annahme durchaus nicht. Es waren keinerlei Symptome von Indigestion oder Darmkatarrh während des Lebens vorhanden und die Section zeigte eine durchaus normale, sehr blasse Schleimhaut in der ganzen Länge des Darmtractus, auch keine Concretionen in der Gallenblase. Wir werden auf diese Weise zu der Annahme gedrängt, dass zur Zeit unserer Untersuchungen bei unserem Patienten eine pathologische Ausscheidung von Knochensalzen überhaupt nicht stattgefunden hat. In der That scheint bei unserem Kranken der osteomalacische Prozess, seit 6 Jahren im Gange und zu einer mächtigen Höhe gediehen, nunmehr zu einer Art von Stillstand gelangt zu sein. Derselbe lag während der letzten Monate fortwährend zu Bette; Schmerzen waren nicht mehr vorhanden; die hochgradige Fragilität der Extremitätenknochen, die bei den leichtesten passiven Bewegungen Fracturen entstehen liess, sowie die durch die Difformität des

¹⁾ Monatsschrift f. Geburtsh. Bd. XIX. S. 128.

²⁾ S. ob. Sectionsprotokoll (linker Oberschenkel).

Thorax behinderte Respiration traten in den Vordergrund des Krankheitsbildes: die Knochen befanden sich also im Zustand der *Hali-sterese* oder, vielleicht richtiger ausgedrückt, Patient befand sich in einem Zustande von Mangel an Knochengewebe; dasselbe macht einen im Verhältniss zum Gesunden um ein Bestimmtes verringerten Bruchtheil des Gesamtkörpergewichts aus. Man sollte also, falls Phosphorsäure und Kalk im Harn ihr Dasein, wenigstens theilweise, dem Knochenstoffwechsel verdanken, dieselben im Urin an Quantität vermindert erwarten.

Auffallend ist nun, dass wir allein eine Verminderung der Phosphorsäure nachzuweisen vermochten. Ob vielleicht die Phosphorsäure in etwas geringerem Maasse von der Nahrungsaufnahme abhängig ist, in mehr ausschliesslicher Weise ihr Dasein im Harn dem Knochenstoffwechsel verdankt, als der Kalk, darüber lässt sich nichts Beweisendes aussagen.

Wenn wir schliesslich fragen, auf welchem Wege denn früher die Knochensalze den Organismus unseres Patienten verlassen haben, so deutet der Umstand, dass bei Lebzeiten des Patienten Concretionen¹⁾ in der Blase und durch die Section dieselben in zahlreicher Menge in beiden Nierenbecken nachgewiesen wurden, mit Entschiedenheit auf den Harn hin. Erweisen lassen hätte sich dies natürlich nur durch von Anfang der Affection an fortlaufende Harnuntersuchungen, wie solche auch Senator²⁾ in seiner neuesten Beobachtung fordert; allein bei der Seltenheit der Krankheit und der Schwierigkeit der Diagnose im Anfangsstadium, namentlich in nicht puerperalen Fällen, wird dies wohl noch lange ein frommer Wunsch bleiben.

B. Abnorme Harnbestandtheile.

Wir wenden uns nunmehr zu der zweiten Reihe von Harnuntersuchungen, die sich auf Stoffe beziehen, die im normalen Harn nicht nachgewiesen, im Nierensecret *osteomalacischer* Individuen gefunden worden sind.

Wir begegnen hier zuerst einer eigenthümlichen Substanz, der

¹⁾ Dieselben bestanden der Hauptmasse nach aus phosphorsaurem Kalk und Magnesia und enthielten Spuren von kohlensaurem und oxalsaurem Kalk, sowie eine geringe Menge organischer Substanz.

²⁾ Ziemessen, Handb. XIII. 1. S. 209.

von ihren Entdeckern der Name des Albumindeutoxyhydrates beigelegt worden ist.

Macintyre¹⁾ fand den Harn eines osteomalacischen Mannes frisch trübe, und beim Kochen etwas coagulabel. Allein Salpetersäure machte ihn zunächst eher klarer, und erst nach 1—1½ Stunden trüb und gelblich; allmählich erstarrte das Ganze zu einer hellen und etwas glänzenden Masse. Diese löste sich beim Kochen wieder auf und erstarrte beim Kaltwerden von Neuem. Man konnte, so lange man wollte, erhitzen, ohne dass eine Veränderung eintrat. Setzte man die Salpetersäure zu dem gekochten Harn, so trat sofort beim Erkalten die Erstarrung ein.

Prout und Bence-Jones erkannten den eiweissartigen Charakter dieser Substanz an und der letztere²⁾ stellte eine ähnliche künstlich(?) dar³⁾.

Es fehlt uns jeder Anhaltspunkt darüber, in welcher Beziehung diese merkwürdige Substanz zu der Osteomalacie stehen mag.

Auch der Harn unseres Patienten⁴⁾ zeigte in dieser Beziehung eigenthümliche Abweichungen vom normalen Verhalten.

Wir haben zu wiederholten Malen mit demselben die geläufigen Eiweissproben angestellt, und es ist uns in der That dreimal gelungen, deutliche Albuminreactionen (im gewöhnlichen Sinne) zu erhalten. Anderemale indessen haben wir ganz sonderbare Befunde gehabt, die nur dann einigermaassen verständlich werden, wenn man die Bence-Jones'schen Reactionen dagegen hält. Weder die Arbeit von C. Gerhardt über die Eiweissstoffe des Harns⁵⁾, noch die Aehnliches behandelnden Aufsätze von G. Edliefen⁶⁾ und von Senator⁷⁾ vermochten uns Aufschluss zu geben.

Ich⁸⁾ beschreibe hier den Gang der Untersuchung, wie ich ihn am 12. Juli 1875 an einem Mittags gelassenen, sedimentirenden Harn von saurer Reaction (1) befolgte:

¹⁾ Med. chir. Transact. 1850. XXXIII. p. 215. 228.

²⁾ Lancet, 1847. July II. No. 4.

³⁾ Dieses Arch. IV. S. 309.

⁴⁾ Vermisst wurde der Bence-Jones'sche Eiweisskörper im Harn in einem Falle von A. E. Durham l. c.

⁵⁾ Arch. f. klin. Med. 1869. V. S. 212.

⁶⁾ Dass. Arch. 1870. VII. S. 67.

⁷⁾ Centralbl. f. med. Wissensch. 1875. VIII. S. 120.

⁸⁾ O. Langendorf.

I. Der unfiltrirte Harn.

1. Gekocht wird er noch trüber; auf nachherigen Zusatz von NO_3 hellt er sich zum grossen Theil auf. Beim Erkalten nimmt die Trübung beträchtlich zu.

2. Kalt mit NO_3 versetzt, zeigt er mässig starke Trübung.

3. Mit NO_3 kalt versetzt, dann gekocht, zeigt er ein ansehnliches, beim Erkalten noch intensiver werdendes Sediment. Zugleich tritt intensiv gelbe Färbung ein.

4. Wird der Harn nach Zusatz einiger Tropfen $\bar{\text{A}}$ gekocht, so entsteht eine sehr starke, in $\bar{\text{A}}$ -Ueberschuss nicht lösliche Trübung (Mucin?).

5. Als nach Uebersättigung mit Essigsäure einige Tropfen Ferrocyankaliumlösung zugesetzt wurden, trat ein flockiges Sediment auf.

II. Das Filtrat.

6. Gekocht wird es trübe; mit ein paar Tropfen NO_3 dann versetzt, klärt es sich; der Zusatz einer grösseren Menge von NO_3 ist ohne trübenden Einfluss. Nach kurzem Stehen aber ändert sich die Farbe der Flüssigkeit (wie bei 3) in's Gelbe, und es tritt Trübung ein.

7. Wird das Filtrat mit einem Tropfen $\bar{\text{A}}$ versetzt und dann gekocht, so wird es so trübe beinahe, wie die so behandelte unfiltrirte Flüssigkeit. —

Ich weiss mir diese Reactionen nicht anders zu erklären, als durch die Annahme, dass ein, dem Bence-Jones'schen Albumindeutoxydhydrat entsprechender Körper anwesend war.

Jedenfalls in sehr kleinen Quantitäten, denn sonst wäre die Gerinnung der Flüssigkeit in toto nicht ausgeblieben.

An Phosphatreactionen kann man bei der filtrirten Flüssigkeit nicht denken, denn sie enthielt nur $0,16 \text{ PO}_5$.

Vielleicht ergeben spätere Untersuchungen über dieses räthselhafte Verhalten exactere Resultate. —

Viel wichtiger als die Entdeckung des zweifelhaften Eiweisskörpers von Bence-Jones erscheint der Nachweis eines Stoffes, der für die Frage über das Wesen der Osteomalacie eine grosse Bedeutung erlangt hat, nemlich der Milchsäure.

Im Harn Osteomalacischer wurde dieselbe zuerst von Moers und Muck¹⁾ nachgewiesen. Unter ihren drei Fällen fehlte die Säure einmal im Harn, in dem zweiten Falle war sie in nur geringer Menge vorhanden, in dem dritten Falle, der mit Genesung endete, nahm die Milchsäureausscheidung entsprechend der Besserung des osteomalacischen Prozesses ab und verschwand nach der Heilung gänzlich.

¹⁾ Deutsches Arch. f. klin. Med. V. S. 485.

Seitdem sind unseres Wissens Milchsäureuntersuchungen im osteomalacischen Harn nicht vorgenommen worden¹⁾. Wir unternahmen es deshalb, auch nach dieser Richtung hin den Harn unseres Kranken zu untersuchen.

Wir haben drei Analysen dieser Art angestellt, eine nach der Moers-Muck'schen Methode, die anderen beiden nach einem Verfahren, das sich zum grössten Theile an die von Hoppe-Seyler²⁾ empfohlene Darstellungsweise anschliesst. 100 Ccm. Harn wurden filtrirt, mit Kalkmilch versetzt, gekocht, nach kurzem Stehen filtrirt. Das Filtrat bis zur Syrupdicke eingedampft, mit Alkohol extrahirt; dann filtrirt, die alkoholische Lösung abgedampft. Der Rückstand in verdünnter Schwefelsäure gelöst, mit Aether geschüttelt. Nach einiger Zeit der Aether abgegossen, verdampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, filtrirt, mit Zinkoxyd versetzt und erhitzt; filtrirt, eingedickt und zur Krystallisation in den Exsiccator gebracht. Die Krystalle wurden mikroskopisch untersucht.

Das Ergebniss war in allen drei Prüfungen ein positives. Die gewonnenen Krystalle boten unter dem Mikroskop die aus den Funke'schen Abbildungen³⁾, sowie aus Beschreibungen anderer Autoren, z. B. C. Schmidt, Wislicenus⁴⁾ u. A. bekannten Formen des Zinklactates (resp. Zinkparalactates) dar.

Wir erhielten die Krystalle in ziemlich reicher Zahl, untermengt mit Farbstoffen und anderen Substanzen, die das Auskrystallisiren ausserordentlich verlangsamten. Wir sind somit in der Lage, die Angaben von Moers und Muck vollkommen zu bestätigen.

Eine andere Frage ist freilich die, ob das Vorkommen von Milchsäure im Harn unter allen Umständen als eine pathologische Erscheinung aufzufassen ist, ob dasselbe also mit der Osteomalacie in eine enge Beziehung gebracht werden muss. Wir glauben, diese Frage mit Nein beantworten zu müssen. Es ist nachgewiesen, dass Milchsäure auch in normalem Harn sich findet. Lehmann⁵⁾ giebt

¹⁾ Neuerdings hat Schmutziger (Centralblatt 1875. S. 946) in einem Falle von puerperaler Osteomalacie unter 3 Proben die Milchsäure jedesmal vermisst.

²⁾ Ursprünglich soll dieselbe von Wislicenus herrühren; cf. Hoppe-Seyler. Aufl. 4. S. 96.

³⁾ Atlas. Tab. I. Fig. 5.

⁴⁾ Annal. d. Chemie und Pharm. Bd. 167. S. 502.

⁵⁾ Physiolog. Chemie.

an, dass dieselbe nicht bloß als Resultat einer sauren Gährung im Harne auftrete, sondern auch in seltenen Fällen im frischen Urin gefunden werde. In den Brücke'schen Vorlesungen über Physiologie¹⁾ findet sich eine ähnliche Notiz, während in den meisten Darstellungen der Milchsäure keine Erwähnung geschieht. Wir selbst haben uns durch die Untersuchung des Harns zweier gesunder Personen von dem Vorkommen der Säure im nicht pathologischen Harne überzeugt. Vielleicht war es ein glücklicher Zufall, es gelang uns in beiden Fällen, reichliche und gut ausgebildete Krystalle des Zinksalzes durch die oben angegebene Behandlungsweise zu gewinnen. Ob dabei freilich Mengenunterschiede der aus dem osteomalacischen und der aus dem normalen Harn gewonnenen Milchsäure vorhanden waren, wagen wir nicht zu entscheiden; es setzte das quantitative Bestimmungen voraus, die wir nicht angestellt haben.

Jedenfalls haben die Anhänger der Milchsäuretheorie durch den Nachweis der Milchsäure im Harn gesunder Individuen eine ihrer kräftigsten Stützen verloren. Wir kommen auf diesen Punkt noch mit einigen Worten am Schlusse zurück.

II. Chemische Untersuchung der Knochen²⁾.

A. Abnorme Bestandtheile.

Beim Durchlesen der Literatur über die Bestandtheile osteomalacischer Knochen begegnen uns, wie beim Harne, hauptsächlich zwei Substanzen, die als pathologische Befunde verzeichnet werden. Es ist, wie dort, einmal der dunkle Eiweisskörper von Bence-Jones, den Virchow³⁾ im Knochenmarke nachgewiesen hat, und ferner die Milchsäure, deren Anwesenheit von C. Schmidt⁴⁾, O. Weber⁵⁾, Moers und Muck constatirt wurde. Was zuerst das Albumindeutoxydhydrat betrifft — ein bedeutsam klingendes Wort, das für den fehlenden Begriff sich einstellen musste —, so

¹⁾ Bd. I. S. 378. Brücke meint sogar, dass ein Theil der sauren Reaction des Harns auf Milchsäure zu beziehen sei.

²⁾ Von J. Mowmsen.

³⁾ Arch. IV. S. 262. 1852.

⁴⁾ Annal. d. Chemie und Pharm. Bd. 61. S. 329.

⁵⁾ In dessen mir nicht zugänglicher Inaugural-Dissertation und Habilitationsschrift, sowie dieses Arch. XXXIV. S. 1.

hält es Virchow¹⁾ für nicht unmöglich, dass, falls man wirklich diese Substanz als ein Oxydationsproduct des Eiweiss erkannt habet würde, aus dem der Bildung desselben zu Grunde liegenden Oxydationsvorgänge Schlüsse auf die chemischen Vorgänge bei der Osteomalacie gezogen werden könnten.

Da die Sache seitdem nicht verfolgt worden ist, so unternahm ich eine derartige Prüfung.

8½ Stunden nach dem Tode wurde das linke Oberschenkelbein herausgenommen, es ist hochgradig erkrankt, der Kopf fühlt sich an wie ein hohler Gummiball. Auf Durchschnitten zeigt sich im oberen Drittel das Knochenmark in einen dicken röthlichbraunen Brei verwandelt der auf der frischen Schnittfläche dünnflüssiger erscheint, als nach einigem Stehen an der Luft. In den 2 unteren Dritteln zeigt das Mark normal gelbliche Farbe, wird nicht härter an der Luft, die Corticalis ist an diesen Stellen nicht so leicht schneidbar. Der Uebergang zwischen rothem und gelbem Mark scheint ein plötzlicher zu sein; beide zeigen neutrale Reaction. Von der Grenze zwischen gelbem und rothem Mark wurde circa ein Theelöffel voll mit destillirtem Wasser im Reagensglase geschüttelt; das schwach röthliche Filtrat ist klar, reagirt neutral. Beim Kochen starke Trübung, die bei wenig Essigsäurezusatz flockig, im Ueberschuss derselben vollständig gelöst wird. Essigsäure in der Kälte macht keine Trübung. In der essigsauen Lösung sowohl als in dem mit Essigsäure versetzten ursprünglichen Filtrat macht Salpetersäure starke Trübung, die jedoch beim Kochen nur scheinbar verschwindet. Es wird nemlich die Flüssigkeit wohl klar, aber in den stark am Glase heftenden, schaumigen Blasen befinden sich bräunlich tingirte Flocken in ziemlicher Anzahl, die offenbar aus der Anfangs vorhandenen Trübung coagulirt sind; beim Erkalten setzen sich diese Flocken zu Boden.

Diese Probe wurde wiederholt immer mit demselben Erfolge gemacht. In der essigsauen Lösung bewirkt Ferrocyankalium starke Trübung. Ich bin also nicht in der Lage, in unserem Falle die Existenz eines besonderen Eiweisskörpers im Knochen behaupten zu können.

¹⁾ Diese Angabe kann leicht missverstanden werden. Bence-Jones hatte auf Grund einer Analyse angegeben, der von ihm gefundene Körper sei Albumindeutoxydhydrat und identisch mit dem Tritoxyprotein Mulder's. Ich habe wörtlich darüber gesagt (Archiv IV. S. 310): „Dürfte man annehmen, dass hier wirklich ein Oxydationsproduct einer albuminösen Substanz vorliegt, so würde ein weiterer Rückschluss auf die Natur des Vorganges in den Knochen als eines wirklichen Verbrennungsprozesses gemacht werden müssen; bei der Unsicherheit aller hierhergehörigen Analysen begnüge ich mich, die Aufmerksamkeit auf dieses interessante Zusammenkommen gelenkt zu haben“.

Was das Vorkommen der Milchsäure im erweichten Knochengewebe betrifft, so ist hier vor Allem der eclatante Fall von C. Schmidt zu nennen, gegen den sich kaum etwas einwenden lässt, wenn auch nicht gesagt ist, wie lange nach dem Tode die Untersuchung gemacht wurde. Auch in den drei Fällen Weber's, in denen sich Milchsäure im Knochenmark fand, fehlt eine derartige Angabe; nur in dem einen ist bemerkt, dass die Leiche schon auf dem Secirsaale zur Präparation von Muskeln gedient hatte¹⁾. Moers und Muök endlich haben nur in dem einen ihrer Fälle, wo der Harn Milchsäure enthielt, dieselbe, wenn auch „in nicht sehr erheblicher Menge“ im Knochen nachgewiesen; in dem anderen lethale endenden Falle war dieselbe nicht aufzufinden. Vermisst wurde dieselbe ausserdem von Frey²⁾ in einem Falle, wo der nöthig gewordene Kaiserschnitt das lethale Ende herbeigeführt hatte. Ferner glaubt Virchow durch den Nachweis der alkalischen Reaction des Knochenmarkes in 2 Fällen für diese die Gegenwart von Milchsäure ausschliessen zu dürfen. Nicht mit Unrecht bemerkt Weber, dass hierin allein noch kein Gegenbeweis liege, da möglicherweise milchsaurer Kalk in der Markmasse gelöst gewesen sein kann. Ich habe im vorliegenden Falle vier verschiedene Partien des frischen³⁾ Knochenmarkes nach der Weber'schen Methode auf freie Säure, sowie auf milchsauren Kalk untersucht und trotz minutiöser Sorgfalt jedesmal mit negativem Erfolge.

Dass ich sorgfältig gearbeitet habe, glaube ich daraus annehmen zu dürfen, dass aus dem Spiritus eines Knochenpräparates, das, für die mikroskopische Untersuchung aufbewahrt, einige Muskelreste anhaften hatte, die schönsten Zinklactatkrystalle dargestellt wurden. Um zu prüfen, ob durch eine Art saurer Gährung die Milchsäure sich jedesmal im osteomalacischen Knochenmark bilde, ob dieselbe also eine bei dieser Erkrankung constante cadaveröse

¹⁾ Hierher gehört noch ein Fall von Kilian, Verhandl. d. Section f. Geburtshülfe. Naturforschervers. Wien 1836 (nach Schmidt, 92. S. 308): „die sternförmigen Knochenzellen mit ölicher Substanz gefüllt, einzelne derselben zu grösseren Höhlen erweitert und zu Lacunen zusammengefloßen, während in der Umgegend der Kalk resorbiert war, die ölige Substanz enthielt Milchsäure“.

²⁾ Monatsschr. f. Geburtskunde. XX. S. 377.

³⁾ 8½ Stunden post mortem die sorgfältig von Muskelansätzen gereinigten Knochen in Alkohol gelegt, der natürlich auch untersucht wurde.

Erscheinung sei, wurden mehrere Portionen desselben zum Paulen hingestellt und nach 4 Wochen untersucht. Auch in ihnen fand sich weder freie Milchsäure, noch milchsaurer Kalk vor.

B. Veränderungen in der Zusammensetzung der Knochen.

Während die gröberen Veränderungen im osteomalacischen Gewebe schon den älteren Autoren nicht entgehen konnten¹⁾, wurden die feineren Abweichungen, namentlich in der Zusammensetzung des Kalkphosphates erst durch die sorgfältigen Untersuchungen Weber's und Moers und Muck's dargethan. Dieselben haben mit Evidenz erwiesen, dass im malacischen Knochengewebe jedesmal ein „Kalkdefect“ vorhanden ist, d. h. dass zur Bildung des im normalen Knochen des Erwachsenen einzig angenommenen Kalktriphosphates (3 CaOPO_5) regelmässig eine mehr oder weniger bedeutende Quantität Kalk fehlte. Während Weber als Ursache hiervon unbedenklich die Milchsäure anschuldigt, machen Moers und Muck, die den Kalkdefect auch in einem milchsäurefreien Knochen nachwiesen, darauf aufmerksam, dass derselbe durch irgendwelche Säure, z. B. auch durch Bildung überschüssiger Phosphorsäure hervorgerufen sein könne. Ich habe in unserem Falle eine Wiederholung der Bestimmung des nunmehr wohl sicher constatirten Kalkdefectes nicht vorgenommen, sondern mich darauf beschränkt, die Hauptbestandtheile des Knochengewebes quantitativ zu bestimmen. Und zwar habe ich, um eine bessere Anschauung der stattgefundenen Veränderungen zu gewähren, gleichzeitig eine Untersuchung eines entsprechenden gesunden Knochens gemacht. Am zweckmässigsten würde man für eine solche vergleichende Analyse²⁾ wohl zwei entsprechende Wirbel verwenden; da mir dieselben vom osteomalacischen Skelett nicht zu Gebote standen, wählte ich einen halben Humeruskopf, erhalten durch Absägen im Coll. anat. und Halbhirn des Kopfes durch einen Schnitt vom Sulcus intertubercularis zum Scheitel. Eine genaue symmetrische Hälfte wurde aus dem Humerus eines mit unserem Patienten circa gleichaltrigen, an acuter Tuberculose verstorbenen Mannes mittlerer Grösse ausgesägt und zur Analyse des normalen Knochengewebes verwandt. Beide Knochenstücke, von

¹⁾ Siehe hierzu bei Senator, l. c.

²⁾ Die folgenden unvollständigen Bestimmungen machen übrigens auf diese Bezeichnung keinen Anspruch.

Periost und Knorpel sorgfältigst befreit, wurden circa 14 Tage in Alkohol aufbewahrt, dann beide kurze Zeit bei 100° getrocknet und in toto gewogen.

	Norm. Knochen	Osteom. Knochen
Totalgewicht:	13,8663.	11,7143 Gr.

Es beträgt die Gewichtsabnahme des malacischen Skeletttheils 15,52 pCt. Diese Zahl erscheint nicht eben sehr hoch; doch ist zu bemerken, dass eine mittelstark erkrankte Partie gewählt wurde, zudem ein Stück spongiösen Gewebes; in der Corticalis der Röhrenknochen würde der Unterschied bedeutender hervorgetreten sein. Um den Gesamtgewichtverlust eines malacischen Skeletts zu bestimmen, kann man daher eine derartige Partialvergleiche natürlich nicht benutzen.

Durch Behandlung mit Aether¹⁾ zeigte es sich, dass diese Knochenstücke enthielten in 100 Theilen:

	Norm.	Malac.
Fett	24,31	60,38
Entf. Knochensubstanz . .	75,69	39,62

Man sieht, die Zunahme des Fettes auf Kosten des eigentlichen Knochengewebes ist eine enorme, es ist dies zwar eine altbekannte Thatsache²⁾, doch in neuerer Zeit vielleicht zu wenig hervorgehoben.

	Norm.	Malac.
Entfetteter Knochen { Asche	54,24	37,8
in 100 Th.: { Organ. Substanz	45,76	62,2

Der Aschebestimmungen im malacischen Knochen sind viele mit sehr variirenden Zahlen³⁾, die unsrige stellt ungefähr eine Durchschnittsgrösse der Aschenabnahme dar. Die Zahlen variiren natürlich nach dem Grade der Erkrankung.

In der Asche haben wir den Kalk und die Phosphorsäure bestimmt durch Wägung⁴⁾, der Rest wurde nicht analysirt. Es enthielt:

	Normaler Knochen.	
Asche	1,7484	in 100 Theilen
CaO	0,9276	53,05
PO ₅	0,7680	43,93
[Nicht analysirter Rest	0,0528	3,02]

¹⁾ Bestimmung nach Hoppe-Seyler, Anal. 2. Aufl. S. 370.

²⁾ S. Lehmann, Physiolog. Chemie. III. Bd. S. 30.

³⁾ S. Senator, l. c. S. 200.

⁴⁾ Nach Hoppe-Seyler.

Osteomalacischer Knochen.

Asche	0,9422	in 100 Theilen
CaO	0,4190	44,48
PO ₅	0,3275	34,76
[Rest	0,1957	20,76]

Die relative Zunahme des nicht analysirten Restes im malacischen Knochen könnte möglicherweise seine Erklärung darin finden, dass aus den ziemlich zahlreich vorhandenen Hämorrhagien und dem blutigen Cysteninhalte eine grössere Quantität von Blutsalzen (unter A. Eisen) in die Asche gelangt ist.

Schliesslich habe ich noch versucht, Bestimmungen des aus der organischen Substanz durch Kochen darstellbaren Leimes¹⁾ zu machen. Leider ist es uns hierbei unmöglich, eine Vergleichung des osteomalacischen mit dem normalen Skelettstücke anzustellen, da bei dem normalen Knochen das entfettete, ungemein hygroskopische Pulver durch ein Versehen nicht gehörig (nur 7 Stunden) getrocknet wurde, so dass diese Analyse nicht verwerthet werden konnte. Aus 2,152 des entfetteten, wohlgetrockneten malacischen Knochens vermochte ich nur 0,499 Leim zu gewinnen, oder 23,19 pCt. Da wir nun oben durch die Verbrennungsanalyse 62,2 pCt. organische Substanz im entfetteten Knochengewebe gefunden haben, so bleiben 39,01 pCt. übrig als organische Substanz, die durch Kochen im zugeschmolzenen Glasrohr nicht extrahirbar, nicht leimgebend ist. Ein derartiges Verarmen der organischen Substanz an leimgebendem Gewebe ist schon von früheren Untersuchern malacischer Knochen gefunden worden, so von C. Schmidt und Durham²⁾. Für unseren Fall ist es wahrscheinlich, dass dieser Rest der organischen Substanz zum grössten Theil aus Eiweisskörpern bestand (Fibrin, und dessen erste Umwandlungsstufen aus uem Inhalte der zahlreichen Cysten).

III. Mikroskopische Untersuchungen³⁾.

Als Untersuchungsmaterial stand mir ein Humerus, eine Tibia und ein Femur zur Verfügung. Der Humerus⁴⁾ zeigte auf seinem

¹⁾ Nach Hoppe-Seyler.

²⁾ Auch von Lehmann, *Physiol. Chemie.* III. Bd. S. 31.

³⁾ Von J. Mommsen.

⁴⁾ S. ob. Sectionsprotokoll und Abbildung Fig. 1.

Längsschnitte alle drei Formen von Erweichung neben einander, die bekannten Arten der Osteomal. rubra, flava und der cystischen Degeneration. Die benutzte Tibia hatte ausser grossen und kleinen Cysten nur die gelbe Form, das Femur hingegen beide Arten von Mark, jedoch keine deutliche Cystenbildung aufzuweisen.

Die Technik der Untersuchung war folgende. Nachdem die frischen Knochenstücke einige Zeit in Müller'scher Flüssigkeit gelegen hatten, wurden sie in Weingeist aufbewahrt. Das Mark an den roth erweichten Stellen war hierdurch einigermaassen gut gehärtet worden, aus den gelben Partien quoll dasselbe in dicken, öltartigen Tropfen hervor. War die Erweichung eine hochgradige, wie an den schon ursprünglich spongiösen Theilen (z. B. dem Schenkelkopf), so liessen sich Schnitte ohne weitere Entkalkung anfertigen, oder nach Rindfleisch¹⁾ mit der Pincette einzelne Bälkchen herausreissen und diese unentkalkt auf den Objectträger bringen. Die meisten Partien jedoch bedurften einer künstlichen Entkalkung. Ich habe hierzu die von Strelzoff²⁾ angegebenen Methoden benutzt und finde, dass die verdünnte Salpetersäure in der That recht schonend entkalkt, der concentrirte Holzessig hingegen erscheint mir noch weniger empfehlenswerth als die althergebrachte Salzsäure.

Als ich schon im Begriffe stand, mit dieser Untersuchung abzuschliessen, wurde mir die in mancher Beziehung so interessante Abhandlung von v. Ebner „über den feineren Bau der Knochensubstanz“³⁾ und damit die von genanntem Autor angegebene Entkalkungsmethode (mit concentrirter NaCl-Lösung und HCl) bekannt. Diese Art der Decalcination ist in der That ebenso einfach als vollkommen. Ich habe dieselbe an normalem, wie malacischem Knochengewebe versucht und kann sämtliche Vortheile, die der Erfinder seiner Methode nachrühmt, bestätigen. Wer einmal auf die Weise entkalkt hat, wird nicht leicht wieder zu einer anderen, auch nicht zur verdünnten Salpetersäure zurückkehren. Zum Einschliessen der Schnitte also entkalkten Knochengewebes möchte ich den Liquor Kali acetici empfehlen. Ausser den gewöhnlichen Tinctionsmethoden

¹⁾ Patholog. Gewebelehre. 3. Aufl. S. 549.

²⁾ Untersuchungen aus d. pathol. Instit. z. Zürich. I. S. 5. II. S. 83.

³⁾ LXXII. Bd. des Sitzungsber. der k. Acad. d. Wissensch. III. Abth. Juliheft 1875.

wurden auch Versuche mit der Doppelfärbung¹⁾ mittelst Hämat-oxylina und Carmin gemacht, und in der That lieferte dieselbe sehr prägnante Situationsbilder; das Merkwürdige war nur, dass die Vertheilung der beiden Farben keine constante war; während nemlich in der Mehrzahl der doppeltingirten Schnitte die Reste der Knochengrundsubstanz tiefblau, die Knochenkörperchen und das Gewebe des Markes, namentlich dessen Gefässe, schön roth hervortraten, war bei einzelnen Präparaten, ohne dass eine bewusste Aenderung im Verfahren eingetreten wäre, die Sache mit derselben Schärfe umgekehrt! Knochenkörperchen und Mark blau, Grundsubstanz roth.

Betrachten wir nun einen nach v. Ebner mit Kochsalzsäurelösung entkalkten Querschnitt aus dem unteren Drittel der Diaphyse der malacischen Tibia²⁾ (einer mittelstark erkrankten Partie) und vergleichen ihn mit dem genau entsprechenden Schnitt aus der Tibia eines gesunden ca. gleichaltrigen Mannes³⁾, so fallen uns grosse Differenzen zwischen beiden in die Augen. Die Havers'schen Kanäle (aaa) sind im erweichten Knochen bedeutend erweitert, zum Theil in wirkliche Markräume umgewandelt; es ist dies die allbekannte Erweiterung der Markräume, die besonders von Virchow⁴⁾ stets auf's Nachdrücklichste für die Osteomalacie in Anspruch genommen wurde; sie bedingt die prägnanten klinischen Symptome der Knochenbrüchigkeit und -Biegsamkeit. Was das Knochengewebe selbst betrifft, so sehen wir an dem normalen Querschnitte überall deutliche Havers'sche Lamellensysteme; die „Kittlinien“ (v. Ebner), die die einzelnen Territorien begrenzen, erscheinen äusserst scharf und namentlich bei etwas stärkerer Vergrösserung⁵⁾ tritt uns die fibrilläre Structur der Knochengrundsubstanz und die Vertheilung der Knochenkörperchen, wie sie v. Ebner beschreibt und zeichnet, mit überraschender Deutlichkeit entgegen. An der malacischen Tibia dagegen sind nirgends vollständige Lamellensysteme vorhanden,

¹⁾ Nach Strelzoff, l.c. Heft I. S. 6.

²⁾ S. Fig. 2.

³⁾ S. Fig. 3.

⁴⁾ Cellularpathologie. IV. Aufl. S. 529.

⁵⁾ Bei entsprechender Vergrösserung bietet unser Präparat durchaus dasselbe Bild dar, wie v. Ebner, l.c. Taf. III. Fig. 19. Ich bitte daher für das Folgende die v. Ebner'sche Arbeit stets vergleichen zu wollen.

nur hie und da sieht man Bruchtheile von Curven (b b b), die den lamellösen Bau, die Vertheilung der Knochenzellen und die fibrilläre Structur, wie am normalen Querschnitt zeigen. Kittlinien sind dementsprechend nur wenige vorhanden und diese meist sehr undeutlich.

An anderen Stellen (c c c) ist die Grundsubstanz einfach längsfaserig; die schichtenweise Abwechselung zwischen circulären und longitudinalen Fibrillen und die daraus resultirende Abwechselung in der Lichtbrechungsstärke fehlt. Die längsfasrige Structur geht häufig continuirlich in die lamellöse über, dadurch dass zwischen den Längsfasern nach und nach senkrecht zu deren Axe gestellte Fasern auftreten. Drittens sieht man Partien (d d d), in denen die Knochenkörperchen ein besonderes Verhalten zeigen; sie sind nemlich ohne jegliche Ordnung angehäuft und zeigen alle möglichen Formen, legen sich nicht etwa mit irgend einer Axe in eine bestimmte Richtung zur Grundsubstanz, erscheinen etwas grösser und dichter an einander gedrängt (dies namentlich gegen die Grenze nach der lamellösen, resp. längsfasrigen Structur hin), hie und da mit längeren und deutlicheren Ausläufern versehen. Die Grundsubstanz macht an diesen Stellen bei schwacher Vergrösserung meist nur einen homogenen oder schwach körnigen Eindruck. Während ich dies Situationsbild zeichnete, musste mir die in mancher Beziehung frappante Aehnlichkeit desselben mit einem von v. Ebner beschriebenen und abgebildeten Querschnitt aus der Mitte der Tibia des Neugeborenen¹⁾ auffallen; und wie gross war mein Erstaunen, als ich bei Anwendung stärkerer Systeme²⁾ die gefundene Aehnlichkeit sich noch bedeutend steigern sah. Die Stellen der Grundsubstanz nemlich, an denen die Knochenkörperchen jenes ungeordnete „abenteuerliche“ Verhalten zeigen, erweist sich als zusammengefügt aus feinen Fibrillen, die meist in allen möglichen Richtungen durcheinander laufen und sich nur hier und da auf eine Strecke weit zu Parallelfasern zusammenlegen: das geflechtartige Knochengewebe³⁾ v. Ebner's. Schliesslich macht noch das zuweilen massenhafte Vorkommen Sharpey'scher perforirender Fasern an diesen Stellen (Fig. 4 c, Fig. 5 ee) die Aehnlichkeit zwi-

¹⁾ l. c. Fig. 20.

²⁾ S. Fig. 4.

³⁾ Fig. 4 aa.

schen unserem osteomalacischen und dem infantilen Knochengewebe zu einer fast vollständigen. Diese Fasern fehlen in der oben beschriebenen normalen Tibia des Erwachsenen fast vollständig, in der malacischen finden sie sich verbreitet und nicht etwa auf die dem Periost zunächst gelegene Zone beschränkt. Es stellen dieselben bekanntlich weder erweiterte Knochenkanäle, noch chemisch differenzirtes Gewebe dar, es sind eben einzelne stärkere Fibrillenfascikel, die, aus dem geflechtfasrigen Knochengewebe kommend, das parallelfasrige resp. lamellöse Gewebe durchsetzen und an manchen Stellen bis zum Lumen eines Havers'schen Kanales vordringen (siehe Fig. 5e). Dieselben Verhältnisse fanden sich durchgehends, nicht nur an der Tibia, sondern auch an dem noch etwas schwächer erkrankten Humerus; das Femurgewebe habe ich nicht nach der v. Ebner'schen Methode untersucht, doch zweifle ich, nach der Art der Vertheilung der Knochenkörperchen in den Resten der Knochengrundsubstanz desselben, keinen Augenblick, dass auch hier die Structur desselben den nehmlichen, oben geschilderten Charakter besitzt, nehmlich den des infantilen Periostknochens¹⁾.

Vergleichen wir nun diesen Befund mit den in der Literatur gegebenen Beschreibungen osteomalacischen Gewebes, so finde ich nur einen Fall, der möglicherweise mit dem unsrigen einige Uebereinstimmung zeigt; es ist dies eine von Durham gelieferte Beschreibung der Knochen einer Frau, die, ähnlich wie unser Pat., an den Folgen einer durch Osteomalacie verursachten Thoraxdeformität zu Grunde ging. Leider ist mir das Original nicht zugänglich. Nach dem Referat in Schmidt's Jahrb. beschreibt er u. a. eine eigenthümliche Aenderung der Knochenmasse, dieselbe ist weniger gleichförmig, bisweilen unregelmässig körnig, die Knochenkörperchen (Lacunen) werden weiter, einige Kanälchen nehmen zu, andere ab etc.

Virchow schildert den osteomalacischen Prozess als eine Umwandlung von Knochen- in Markgewebe, über Veränderungen an den stehengebliebenen Resten des Knochengewebes spricht er meines Wissens nicht. Unter den weiteren Arbeiten über die anatomische Veränderung bei Osteomalacie nehmen die von Rind-

¹⁾ Die von v. Recklinghausen in einem Falle Gusserow's in den Wirbeln aufgefundenen Knorpelinseln vermochte ich nicht aufzufinden.

fleisch¹⁾ geschilderten interessanten Befunde eine hervorragende Stellung ein. Dieselben sind in die neuesten Handbücher²⁾ aufgenommen worden. Er untersuchte unentkalkte Knochenbälkchen aus der Spongiosa und nahm an jedem zwei Zonen, eine centrale „vollkommen normale“ und eine Randzone, wahr, die feinstreifig erschien, lebhaft Carminfärbung annahm, hie und da strichförmige Reste von Knochenkörperchen ohne Ausläufer enthielt; der freie Rand gegen den Markraum war vollkommen glatt, die Grenze gegen die centrale unveränderte Knochenschicht jedoch buchtig durch zahlreiche Howship'sche Lacunen, die ihre Aperturen gegen den Markraum hin kehrten. R. findet darin eine auffallende Aehnlichkeit mit durch Säuren künstlich entkalktem Knochen und gründet darauf seine Theorie von der Halisterese durch eine Säure³⁾. In unserem Falle verhält es sich mit der in Rede stehenden Randschicht folgendermaassen. Färbte man unentkalkte Spongiosabälkchen der Tibia mit Carmin, so zeigten allerdings manche Strecken der nach der Markhöhle hin gelegenen Randschicht eine lebhaft rothe Färbung, jedoch nie in der Mächtigkeit, wie z. B. in der Abbildung von Volkmann. An anderen Stellen hingegen fehlt die rothe Einfassung; das gelbliche Knochengewebe reicht hier bis unmittelbar an die Fettmaschen des Markgewebes, und zwar meist mit glattem Rand, nur hier und da sind Howship'sche, gegen den Markraum hin concave Lacunen vorhanden. Die rothgefärbte Einfassung nun zeigte im Allgemeinen das Verhalten, wie es Rindfleisch schildert, sie war feinstreifig, hatte undeutliche kleine Knochenkörperchen, die Begrenzung gegen die centrale Knochenschicht war manchmal eine lacunäre. Von einer Aehnlichkeit jedoch mit künstlich entkalktem Knochengewebe vermochten mich meine Bilder nicht zu überzeugen. Künstlich (z. B. durch verdünnte Salpetersäure) entkalkter Knochen erscheint allerdings streifig, aber nicht feinfasrig; die Streifen haben vielmehr eine gewisse Breite; es wechseln, als Ausdruck der lamellosen Structur, stärker lichtbrechende mit schwächer lichtbrechenden Streifen ab. In den Carminzonen unserer malacischen Präparate hingegen ist die Streifung durchaus feinfasrig, nirgends Differenzen in der Lichtbrechung. Hier und da

¹⁾ Schweiz. Zeitschr. f. Heilkunde 1864. III. Lehrb. 3. Aufl. S. 549.

²⁾ Volkmann, l. c. s. Abbild. das. S. 345; Senator l. c.

³⁾ Lehrb. III. Aufl. S. 550.

waren die Carminzonen aus mehreren (bis zu 4) terrassen- oder treppenförmig vom Markraum gegen die centrale Partie eines Balkchens von beiden Seiten ansteigenden Schichten zusammengesetzt, dunklere glatte Linien zeigten die Grenzen, oder vielmehr die Niveaudifferenz an. Ich kann also für unseren Fall auch nicht mit Rindfleisch annehmen, dass die Howship'schen Lacunen „in diesem Falle nicht mit Granulationsgewebe oder Eiter, sondern mit Knochenknorpel erfüllt sind“. In unserem Falle liegt die längsfasrige Schicht fast immer etwas tiefer im Niveau, als die centrale, deren Rand hier und da die lacunäre Begrenzung zeigt. Die Howship'schen Lacunen müssen also mit Theilen des Markgewebes ausgefüllt sein. Ein anderer Umstand, der mich hindert, für unseren Fall die in Rede stehende Zone als durch eine Säure decalcinirt aufzufassen, ist der, dass, wenn man den Knochen nachträglich künstlich entkalkt, dieselbe stets scharf von den übrigen entkalkten Partien differenzirt bleibt. Mit Leichtigkeit kann man die vorher lamellösen, durch die regelmässige, streifige Abwechselung in der Lichtbrechung ausgezeichneten Stellen und diejenigen Bezirke, in denen die Knochenkörperchen jene irreguläre Anhäufung zeigen, von den auch nach der Entkalkung noch durch eine etwas stärkere Carminfärbung hervortretenden feinfasrigen Zonen unterscheiden. Es stellen dieselben, ich spreche natürlich nur von unserem Falle, weiter nichts dar, als die oben bei der Compacta geschilderte, parallelfasrige Structur des Knochengewebes, wie sie ähnlich auch in dem Periostknochen des Neugeborenen die nächste Umgebung der Havers'schen Räume ausmacht.

Wenn nun die geschilderten Veränderungen in der Structur unserer Knochen sich durch eine von den Markräumen stattgehabte Säureeinwirkung nicht befriedigend erklären lassen, so fragt es sich, auf welche andere Weise dieselben zu Stande gekommen sind. Vorher jedoch ist es nöthig, eine Beschreibung des Markgewebes und der cystischen Hohlräume unserer Knochen zu geben.

Die Schilderungen der verschiedenen Markarten des malacischen Knochens, die wir bei den meisten Autoren¹⁾ vorfinden, geht dahin, dass, so lange der Erweichungsprozess im Fortschreiten be-

¹⁾ S. unter a. Volkmann, l. c.

griffen ist, das Mark roth, hyperämisch, zellenreich, fettarm erscheint; mit Stillstand des Prozesses in gelbes, fettreiches, oder schliesslich in ein hyalines, gallertiges Gewebe sich umwandelt. So lesen wir bei Senator¹⁾ über die Veränderung des Markgewebes: „Sie entsprechen ungefähr denselben Umwandlungen, welche das Knochenmark schon im normalen Zustande mit dem fortschreitenden Alter darbietet, in Folge deren es nicht, wie beim Neugeborenen, in allen Knochen als rothes (junges) Mark erscheint, sondern stellenweise (in den Röhrenknochen) als gelbes, fetthaltiges, oder im höheren Alter auch als gallertiges Mark. In der That entspricht auch die mikroskopische Zusammensetzung des verschiedenfarbigen Markes osteomalacischer Knochen in der Hauptsache jenen drei Entwicklungszuständen des normalen Markes. Jenes hyperämische, dunkelrothe Mark enthält neben zahlreichen extravasirten Blutkörperchen in grosser Menge runde, ein-, zwei- oder selbst mehrkernige Zellen (embryonale Zellen), dagegen nur wenige und kleine Fettzellen.“

Was das rothe Markgewebe betrifft, so war es bekanntlich Virchow, der, wie schon oben erwähnt, die grosse Aehnlichkeit dieser Masse mit dem fötalen Knochenmark hervorzuheben pflegte. Es muss uns dies, da wir in unserem Falle eine der infantilen so ähnliche Knochentextur gefunden haben, vom höchsten Interesse sein. Rindfleisch tritt im Allgemeinen dieser Anschauung entgegen, nur in einem Falle von Erweichung aller Wirbelkörper bei einem fünfjährigen Kinde sah R. „ein ausserordentliches zellenreiches Mark, wie das des Fötus ist“. In den übrigen Fällen fand R. das Markgewebe geradezu arm an jungen Zellen, die rothe Farbe durch Ueberfüllung der Capillaren und extravasirte Blutzellen bedingt; wo die letzteren fehlen, erscheinen ziemlich grosse, rundliche, epithelähnliche Zellen in einer gallertigen Grundsubstanz. R. erkannte die Hyperämie nicht als Wallungsblutfülle, sondern als Stase, und erinnert hierbei daran, dass aus dem gestauten Blute möglicherweise eine gesteigerte CO_2 -Entwicklung erfolgen könnte, die den Kalk zur Auflösung brächte.

In unserem Falle bietet das gelbe Mark, wie es z. B. an der Tibia vorkommt, kaum eine Abweichung vom Normalen: im Wesentlichen ein grobmaschiges Fettgewebe, äusserst zellenarm, von nicht

¹⁾ l. c. p. 198—199.

überfüllten Gefässen und einzelnen derberen Bindegewebssträngen (Reste von Knochenbälkchen?) durchzogen; Riesenzellen sind in der eigentlichen centralen Markhöhle nicht aufzufinden¹⁾.

Das rothe Mark dagegen, wie es z. B. den grössten Theil der Diaphyse des Humerus erfüllt, ist durchweg äusserst reich an meist rundlichen, feingranulirten Zellen mit einem oder zwei grossen Kernen und meist deutlichen, glänzenden Kernkörperchen: ausserdem treten spärliche extravasirte rothe Blutzellen auf. Daneben war jedoch fast überall das grobmaschige Fettgewebe, wie es sich im gelben Mark fast ausschliesslich vorfindet, mehr oder weniger stark entwickelt. An einzelnen Stellen waren die sonst mit Fett gefüllten Maschenräume ganz oder theilweise mit den erwähnten rundlichen Zellen angefüllt, wodurch hier und da einmal eine oberflächliche Aehnlichkeit mit dem Gewebe eines alveolären Rundzellensarcoms erzeugt wurde. An anderen Stellen (so meist im Femur) sind die erwähnten Zellen nur in geringer Zahl vorhanden, statt ihrer bildet ein zartes maschiges Bindegewebe, entstanden dadurch, dass kleine, meist spindelförmige Elemente mit ihren fibrillären sternförmigen Ausläufern unter einander anastomosiren, die Grundlage des Markgewebes. Dazwischen finden sich zahlreiche extravasirte rothe Blutzellen, und besonders auffallend viel Pigmentkörner. Die Blutgefässe, besonders die dünnwandigen Venen sind häufig stark überfüllt, eine Hyperämie, die allerdings durchaus den Eindruck der Stauung macht. Sind die Gefässe nicht mit Blut erfüllt, so finden sich ausserordentlich häufig obturirende Fettpfropfe in denselben²⁾.

Schliesslich ist noch ein Befund in unserem Knochenmark von Interesse, es ist dies das Vorkommen von Riesenzellen, die sich namentlich in den erweiterten Havers'schen Kanälen des die Cysten zunächst umgebenden Knochengewebes in grosser Menge vorfinden.

¹⁾ Das Mark liegt schon mehrere Monate im Alkohol und ist schlecht conservirt.

²⁾ Man könnte bei der eigenthümlichen Todesart unseres Patienten an eine von dem malacischen Knochen ausgehende Fettembolie denken; jedoch fand sich in Leber, Niere, Gehirn nirgends Fettembolie, Lunge war leider nicht aufbewahrt worden. Uebrigens ist es auch sehr wohl möglich, dass jene Fettpfropfe beim Schneiden durch die Klinge des Messers in die klaffende Lumina hineingedrückt worden sind.

Die grösseren dieser Cysten sind sämmtlich von einer derben, gefässarmen Membran ausgekleidet, die gegen die Cystenhöhle hin kein Epithel, in ihrer äusseren Hälfte eine massenhafte Einlagerung von Pigmentkörnchen besitzt. Der Inhalt ist hell, flüssig, structurlos¹⁾, und reagirt, wie oben erwähnt, alkalisch, ohne Ammoniak zu enthalten. Die kleineren Cysten besitzen vielfach noch keine deutliche Grenzmembran, ihr Inhalt ist alsdann rostbraun, körnigbröcklig und zeigt unter dem Mikroskop Fettkörnchen, rothe Blutzellen, massenhaftes Pigment in Klumpen und Körnern und hier und da ein von der Umgebung gänzlich isolirtes Knochenbälkchen.

In den an die Cysten angrenzenden Partien des Knochengewebes finden sich nun stets grosse Mengen von vielkernigen Zellen (siehe Fig. 6). Einzelne traf ich auch in dem übrigen Knochengewebe des Femur und des Humerus, auch dort, wo das Mark gelb war, doch hier nie in grösseren Ketten. In der Umgebung der Cysten liegen dieselben in den erweiterten Havers'schen Kanälen (Fig. 6 aa), und zwar am Rand gegen den Knochen (b) hin, der die ihnen entsprechenden, oft durch einen scharfen Sporn von einander getrennten Howship'schen Vertiefungen zeigt. Diese Zellen sind in letzter Zeit so häufig geschildert worden, dass ich dem Leser und mir eine Detailbeschreibung derselben wohl erlassen darf, zumal, da sie sich von den Osteoklasten Kölliker's²⁾, Steudener's³⁾, den vielkernigen Zellen Wegner's⁴⁾, Rustitzky's⁵⁾ und Anderer in gar nichts unterscheiden, nur die von Kölliker und Wegner beschriebenen wimpernartigen Härchen vermochte ich an unseren, übrigens ja nicht frisch untersuchten Myeloplaxen nicht aufzufinden. Dieselben waren von den verschiedensten Formen, meist jedoch rund (einmal sah ich eine, die ungefähr 7 Mal so lang als breit war). Sie waren theils feio, theils mehr gröblich granulirt und liessen häufig die von Kölliker und Wegner beschriebenen glänzenden Partikelchen (Kalkkrümel) erkennen. Neben diesen vielkernigen Zellen kommen in den Havers'schen Räumen, ausser zahlreichen Gefässen, häufig sehr verschiedenen

¹⁾ Abgesehen von einzelnen undeutlichen atrophischen Gewebsresten.

²⁾ Normale Resorption des Knochengewebes. S. 21.

³⁾ Abhandl. d. naturf. Gesellsch. zu Halle. XIII. Separatabdruck. S. 26.

⁴⁾ Dieses Arch. LVI. S. 523.; LXI. S. 44.

⁵⁾ Ebendas. LIX. S. 202.

geformte Rund- und Spindelzellen vor (Fig. 6 d, Fig. 7 g). Was das Verhalten der Knochensubstanz gegen die Myeloplaxen betrifft, so finde ich, dass der Rand der Howship'schen Lacune nicht immer einfach scharf abgesetzt ist, sondern öfters eine gegen die Riesenzellen hingekehrte hellere, körnige, meist etwas tiefer im Niveau liegende Schicht zeigt, die, in der Regel nur schmal (Fig. 6), zuweilen eine ansehnlichere Breite annimmt (Fig. 7 d). Es macht den Eindruck, als ob die Riesenzellen an dieser Zone schon ihre Wirksamkeit entfaltet hätten und nun von denselben abgerutscht wären. Die Knochenkörperchen zeigen in der Mehrzahl der Bilder, den Riesenzellen gegenüber, keine vitale Reaction. Nur einzeln sehe ich Bilder, die man wohl in entgegengesetztem Sinne zu deuten geneigt sein könnte¹⁾. Ich habe eine solche Stelle in Fig. 7 gezeichnet. Man sieht in einem längsstreifigen Knochengewebe (b b) zwei Havers'sche Räume (a a), die durch eine schmale Brücke Knochengewebes von einander getrennt sind. Die Grundsubstanz dieser letzteren hat durch Hämatoxylin denselben Farbenton angenommen wie die bei b b, jedoch fehlt die Streifung, mehrere sehr feine Schattenlinien durchsetzen dieselbe. In ihr eingebettet nun liegen Knochenkörperchen (e), bedeutend grösser als die normalen bei b b, mit mehreren Kernen und denselben Granulis und glänzenden Körnchen ausgestattet wie die Riesenzelle. Dieselben besitzen theilweise vielfache Ausläufer und sind von der blaugefärbten Grundsubstanz stets durch einen glänzenden, ungefärbten Streifen, die Knochenhöhle, getrennt. An der Grenze gegen den Markraum findet sich meist eine feinkörnige, helle Grundsubstanzschicht (d). In dem Markraume sind ausser einzelnen echten Riesenzellen (f) viele verschieden fein granulirte, runde und spindelförmige Elemente, sowie Zwischenformen zwischen beiden vorhanden. Dieselben sind in feinfasriges Gewebe eingebettet. Bei c ist ein Gefässast längs durchschnitten, um ihn herum findet sich ebenfalls eine feinkörnige Schicht (d), zwischen seiner Wandung und dieser liegen Spindel- und Rundzellen von dem geschilderten Charakter.

Hiermit habe ich die objective Beschreibung der in dem malacischen Knochen vorgefundenen Veränderungen beendigt, und es

¹⁾ Doch ist in dieser Hinsicht die grösste Vorsicht notwendig, weil sie von Kölliker, Wegner und A. nie gesehen wurde.

wäre nunmehr wünschenswerth, dieselben in einen genetischen Zusammenhang zu bringen. Ich bemerke, dass ich mich kaum getraue, hierüber viel *Definitives* hinzustellen. So lange in der Lehre von der Entwicklung und dem Wachsthum des Knochens und der dabei einhergehenden physiologischen Resorption und Apposition, trotz der schönen Arbeiten Gegenbaur's, Kölliker's, Wegner's u. A., noch so mancher Punkt seiner definitiven Erledigung harrt, darf sich Derjenige, der, wie ich, über diese Punkte keine eigenen Untersuchungen angestellt hat, ein Urtheil über die pathologischen Nuancen der genannten Prozesse kaum erlauben.

Folgendes jedoch glaube ich als Resultat meiner Untersuchungen hinstellen zu müssen: Es giebt eine Form perniciöser, progressiver Knochenerweichung, die nicht auf einer von den Markräumen aus stattfindenden Säureeinwirkung¹⁾ beruht, sondern die ihren Grund in einer sehr complicirten Störung im gesammten Stoffwechsel des Knochengewebes hat. Es ergiebt sich dies nicht nur aus der chemischen Untersuchung der Knochen, aus denen man öfters wenig (Lehmann, wir) oder gar keinen (Durham, G. Schmidt) Leim zu gewinnen vermag, sondern auch aus der anatomischen Structur des Knochengewebes, die, zu einer gewissen Periode der Krankheit wenigstens, eine von der normalen durchaus abweichende, in ihrem Markgewebe sowohl als im Stützgewebe eine den entsprechenden Gebilden des Neugeborenen ähnliche Beschaffenheit zeigt. Diese Veränderungen können in dem Knochengewebe s. str. noch vorhanden sein, wenn das Markgewebe wieder eine für den Knochen des Erwachsenen normale Textur zeigt (Tibia unseres Falles).

Wie kommt nun eine solche Aenderung in der gesammten Textur zu Stande? Sind es die vielkernigen Zellen allein, die die Resorption besorgen? Findet daneben auch eine Apposition statt?

Was zunächst die Riesenzellen betrifft, so finden sich dieselben in unserem Falle freilich überall, auch in den Knochentheilen mit gelbem, fettigem Marke, doch hier immer nur vereinzelt, nur in der Umgebung der Cysten in grösserer Menge. In anderen Fällen von Osteomalacie sind dieselben nicht beobachtet worden. Ob sie

¹⁾ Milchsäure im Harn ist nicht immer als pathologisch aufzufassen, ihr Vorkommen im malacischen Knochengewebe ist nicht constant.

nicht doch auch dort existirt haben? Wenn man die interessante Beschreibung Rindfleisch's liest, der die Grenzen seiner säure-entkalkten Schicht gegen die „normale“ Knochenpartie regelmässig¹⁾ von den schönsten Howship'schen Lacunen begrenzt sah, so liegt die Vermuthung nahe, ob nicht zu irgend einer Zeit in denselben auch einmal vielkernige Elemente gelegen haben: heutzutage sind eben in der Lehre von der Knochenentwicklung sowohl, als in der Knochenpathologie, die Begriffe Howship'sche Lacunen und Myeoloplaxe fast unzertrennlich geworden. Unseren, so überaus chronischen Fall kann ich leider für die Behauptung: es giebt eine echte Osteomalacie, bei der die Resorption ausschliesslich durch die Kölliker'schen Osteoklasten bewirkt wird, nicht als beweisend anführen, will aber doch bemerken, dass gerade an den Stellen, wo der Prozess einen acuteren Charakter besass, wo das Mark zellenreich war, auch die Riesenzellen zahlreicher waren. Was die Herkunft der vielkernigen Zellen anlangt, so möchte ich mich für unseren Fall der Ansicht Wegner's²⁾ anschliessen, der dieselben als Sprossen von Gefässwandungen auffasst. Oeffters sah ich in einem Querschnitt³⁾ einen Havers'schen Kanal, der, noch relativ normal, nur durch Spindelzellen verdickte Gefässwandungen und 1 oder 2 dem Knochen anliegende Myeloplaxen zeigte. Ebenso passen Bilder, wie Fig. 7, sehr gut zu der Wegner'schen Deutung; man sieht dort die spindelförmigen Elemente an manchen Stellen sich so zusammenlegen, dass man sie kaum von einer Riesenzelle unterscheiden kann. Möglicherweise könnten ja auch einzelne, nicht immer gerade zu Riesenzellen vereinigte Elemente als Osteoklasten wirken. Leider sind ja auch für das normale Knochenwachsthum⁴⁾ die Grenzen zwischen Osteoblasten und Osteoklasten bis heute so wenig scharf gezogen, dass die Entscheidung, ob z. B. unsere Fig. 7 einen Resorptions- oder Appositionsvorgang darstellt, nur schwer getroffen werden kann. Unzweifelhaft nemlich kommen

1) In unserem Falle waren die Lacunen an diesen Stellen doch nur immer relativ selten.

2) Dieses Arch. LVI. S. 532.

3) Aehnlich auch in Fig. 6, wo die Riesenzellen allerdings aus dem kleineren Havers'schen Raume herausgefallen sind.

4) Vgl. hierzu: Kölliker's Vorrede zu „die normale Resorption des Knochengewebes“.

im malacischen Knochen hier und da sklerotische Stellen vor; Durham hat solche am Schädelknochen gefunden, und auch in unserem Falle zeigten sich hier und da schwache Andeutungen einer Sklerose. Sind nun die (Fig. 7e) vergrösserten, in körnige Grundsubstanz eingebetteten Zellen vergrösserte Knochenkörperchen, die sich zu einer Umwandlung in Osteoklasten anschicken, oder sind es mehrkernige Zellen, die einem Verknöcherungsprozess dienen, die als Osteoblasten wirken? Kölliker bezeichnet in seiner Vorrede dieses Grenzgebiet als noch weiterer Bebauung bedürftig. Es ist von den neueren Autoren übereinstimmend gefunden worden, dass die Knochenkörperchen in unmittelbarer Nähe der Osteoklasten keine vitale Reaction zeigen, und auch in unserem Falle stellt dies durchaus die Regel dar (Fig. 6). Das Einzige, das uns vielleicht bestimmen möchte, den Fig. 7 abgebildeten Vorgang als Resorption aufzufassen, ist der, dass die unveränderte Knochenmasse zu beiden Seiten einen zu der die vergrösserten Knochenkörperchen enthaltenen Partie senkrecht gerichteten Lamellenverlauf zeigt; es wäre wenigstens auffallend, wenn in einem malacisch erweiterten Markraum sich quer eine brückenartige Spange von Knochengewebe bildete.

Ueber die Genese jener, im rothen Mark vorkommenden rundlichen, jungen Bildungszellen habe ich keine Anhaltspunkte gewonnen.

Die kleinen, mit ihren Ausläufern das oben erwähnte Netzbildenden Zellen möchte ich, als aus den Knochenzellen direct hervorgegangen betrachten; mehrfach sah ich einen deutlichen Zusammenhang zwischen den Ausläufern der an einer Seite freigebliebenen Knochenkörperchen mit jenem Netze.

Was die Entstehung der Cysten betrifft, so ist es mir äusserst wahrscheinlich, dass dieselben Blutungen ihr Dasein verdanken, und zwar lassen sich diese Hämorrhagien wohl am besten durch leichte Traumen, die den malacischen Knochen zustiessen, entstanden denken. Es spricht für diese Entstehung der Cysten der blutig rostbraune Inhalt der kleineren, die alkalische Reaction der grösseren; sowie ein sehr interessanter Fall von Engel, der mit dem unsrigen manche Analogie zeigt, wo sich u. a. Hämatoidinkrystalle in den Cysten vorfanden.

Dass mit der Cystenbildung, wie Rindfleisch meint, ein

Stillstand des osteomalacischen Prozesses erreicht ist, ist mir für unseren Fall durchaus unwahrscheinlich.

Vorstehende Harnuntersuchungen wurden in dem chemischen Laboratorium der Herren Hofrath v. Babo und Professor Claus, die Knochenanalysen in dem physiologischen Institute der Herren Hofrath Funke und Professor Latschenberger, die mikroskopische Untersuchung endlich in dem Arbeitszimmer der chirurgischen Klinik des Herrn Professor Czerny angestellt.

Es ist uns eine angenehme Pflicht, den genannten Herren für ihr stets bereitwilliges Entgegenkommen und ihre freundliche Unterstützung unseren herzlichsten Dank auszusprechen.

Erklärung der Abbildung.

(Taf. XVIII — XIX.)

- Fig. 1. Längsschnitt durch den linken Humerus. $\frac{3}{4}$ natürlicher Grösse, siehe Sectionsbericht.
- Fig. 2. Schnitt durch die Compacta im unteren Drittel der Diaphyse der malacischen Tibia. Entkalkung nach v. Ebner. Hartnack. Syst. IV. Oc. 3. a a a Erweiterte Havers'sche Räume, b b b lamellös geschichtete, c c c parallelfaserige, d d d geflecht-faserige Knochentextur.
- Fig. 3. Entsprechender Schnitt durch die Tibia eines mit unserem Patienten circa gleichaltrigen, kräftigen Mannes. Präparation und Vergr. wie in Fig. 2. a a a Havers'sche Kanäle mit ihren Speciallamellen; b b b Schaltlamellen; beide zeigen deutlich den lamellösen Bau mit fibrillärer Structur; bei dieser Vergrößerung lassen sich die querdurchschnittenen Bündel kaum anders als durch Strichelung andeuten. c c c Kittlinien.
- Fig. 4. Stelle aus dem Präparat Fig. 2. Hartnack VIII. Oc. 3. a a Geflecht-faseriges, b parallelfaseriges Knochengewebe. c Durchbohrende Fasern.
- Fig. 5. Querschnitt durch den malacischen Humerus, Präparation und Vergrößerung wie in Fig. 4. a a Havers'scher Kanal, b b lamellöses, c parallelfaseriges, d d d geflecht-faseriges Knochengewebe. e e Perforirende Fasern.
- Fig. 6. Schnitt aus der Umgebung einer Cyste des Humerus zwischen Periost und Cystenmembran. Entkalkung mit verdünnter Salpetersäure. Hartnack. Syst. VII. Oc. 3. a a Erweiterte Havers'sche Räume mit quer durchschnittenen Gefässen. b Knochensubstanz (Structur nicht gut erhalten). c Vielkernige Zellen und Howship'sche Lacunen. d Spindelförmige Elemente. e Undeutliche Kittlinien. f Periost.
- Fig. 7. Schnitt aus der Nähe einer anderen Cyste. Verdünnte Salpetersäure. Hämatoxylin. Hartnack. Immers. IX, Oc. 3. a a Erweiterte Havers'sche Räume,