

I.

Über die bei jungen Tieren durch kalkarme Ernährung und Oxalsäurefütterung entstehenden Knochenveränderungen.

(Aus dem Pathologischen Institute des Rudolph Virchow-Krankenhauses.)

Von

Oberarzt Dr. Hermann Göttling,
kommandiert zum Institut.

Versuche, auf experimentellem Wege Rachitis zu erzeugen, sind in großer Anzahl unternommen worden und reichen bis in die dreißiger Jahre des vorigen Jahrhunderts zurück. Vorwiegend waren es zwei Gedanken, die der Anordnung dieser Versuche die Richtung wiesen. In der Annahme, daß ein mangelhafter Gehalt von Kalksalzen in der Nahrung die Ursache für die verminderte Kalkablagerung im rachitischen Skelettsystem sei, hoffte man bei Tieren durch kalkarme Fütterung ein der Rachitis gleiches Krankheitsbild gewinnen zu können. In dieser Weise wurden an den verschiedensten Tieren Experimente unternommen, die angeblich teils zu einem positiven, teils zu einem negativen Resultat führten. Um nur die wichtigsten Arbeiten kurz zu erwähnen¹⁾, so wollen Guérin, Roloff, Voit, Baginsky und Cremer bei jungen Tieren durch kalkarme Nahrung echte Rachitis erzeugt haben, während Weiske und Wildt durch die gleiche Fütterung überhaupt keine nennenswerten Veränderungen, Miwa und Stöltzner und später Reymers und Boye, die auf Stöltzners Veranlassung dessen Versuche wiederholten, keine

¹⁾ Alle experimentellen Arbeiten über Rachitis sind ausführlich angegeben in der Monographie von Zweifel, Ätiologie, Prophylaxis und Therapie der Rachitis. Leipzig 1900.

Rachitis, sondern ein Krankheitsbild, das sie als „pseudorachitische Osteoporose“ bezeichneten, erzielten.

Die zweite Ansicht, die einer weiteren Reihe von Experimenten den Weg wies, nahm an, daß die mangelhafte Verkalkung der Knochen bei der Rachitis nicht auf einem Kalkmangel in der Nahrung beruhe, sondern daß die in normaler Menge dem Körper zugeführten Kalksalze durch eine im Organismus befindliche Säure gebunden und so an der Imprägnierung des Knochengewebes gehindert würden. So versuchte man durch Darreichung von Säuren mit der Nahrung Rachitis zu erzeugen. Zu einem positiven Ergebnis in dieser Richtung kamen Heitzmann, der bei Hunden, Katzen, Kaninchen und Eichkätzchen durch Milchsäurefütterung angeblich anfangs Rachitis, bei längerer Fütterung Osteomalazie hervorgerufen hat, und Baginsky, der einem jungen Hund bei gleichzeitig kalkarmer Fütterung Milchsäure verabreichte. Heiss, Siedamgrotski und Hoffmeister konnten dagegen durch Milchsäurefütterung keine Rachitis erzielen, und ebensowenig gelang dies Stoltzner durch saure Fütterung mit Hafer bei Kaninchen.

Diese kurze Zusammenstellung der hauptsächlichsten experimentellen Arbeiten mag genügen, um zu zeigen, daß sich die Ansichten bezüglich des erzielten Enderfolges vielfach widersprechen und einander direkt gegenüberstehen, und es kann daher auch nicht wundernehmen, wenn die Meinungen über diesen Punkt auch heutzutage keineswegs geklärt sind. Um nur die Stimmen einiger auf diesem Gebiete berufenster Autoren anzuführen, so vertritt Stoltzner, hauptsächlich auf seinen eigenen Arbeiten fußend, den Standpunkt, daß es weder durch kalkarme Fütterung noch durch Säurezufuhr gelinge, eine Rachitis zu erzeugen, während Zweiffel auf Grund einer kritischen Durchsicht der Literatur zu der Anschauung kommt, daß Rachitis bei Tieren durch mangelhafte Zufuhr von Kalksalzen erzielt werden könne, eine Ansicht, zu der sich auch neuerdings wieder Rievel in einer zusammenfassenden Arbeit über die Knochenpathologie der Tiere bekennt. Den Grund für diese Divergenz in den Meinungen findet man bei einer genaueren Durchsicht der Arbeiten; er beruht lediglich darin, daß die einzelnen Untersucher das Krankheitsbild der Rachitis, das sich ja aus einer Anzahl verschiedenartiger pathologischer

Veränderungen zusammensetzt, verschieden beurteilen und bewerten. Nicht nur die älteren Autoren, sondern auch von den neueren glaubt eine große Anzahl eine echte Rachitis erzeugt zu haben, wenn es ihnen gelungen ist, eine Weichheit und Biegsamkeit des Skelettsystems, eine Verbreiterung der Knorpelwucherungszone und vielleicht noch periostale Verdickungen hervorgerufen zu haben, und sie begnügen sich daher mit dem chemischen Nachweis eines verminderten Kalkgehalts, mit einer makroskopischen Betrachtung und höchstens noch mit einer sehr oberflächlichen mikroskopischen Untersuchung. Daß solche Kriterien nicht beweisend sind, liegt auf der Hand. Denn ein verminderter Kalkgehalt des Knochens kann sowohl durch eine verminderte Apposition von Knochengewebe als durch eine gesteigerte Resorption hervorgerufen sein, und auch die Veränderungen in der Apposition und Resorption können ganz verschiedener Art sein. Gerade aber die Abweichung in dem Verkalkungsprozeß, die mangelhafte Ablagerung von Kalksalzen in dem neugebildeten osteoiden Gewebe ist nach den umfangreichen Arbeiten P o m m e r s , die heute wohl allgemein anerkannt werden, das Hauptcharakteristikum der Rachitis, das sich bei allen Graden und in allen Stadien der Krankheit findet. Die Beurteilung dieses Verkalkungsprozesses kann aber nicht durch die früher allgemein üblichen Untersuchungen an entkalktem Material gewonnen werden, sondern es sind dazu mikroskopische Betrachtungen an unentkalkten oder unvollständig entkalkten Knochen nötig.

Durchmustern wir so mit kritischem Auge die Arbeiten, so bleibt von der großen Zahl nur eine einzige, nämlich die von M i w a und S t ö l t z n e r , übrig, die diesen Anforderungen genügt. Auch die Arbeit von B a g i n s k y , die sich auf etwas eingehendere mikroskopische Untersuchungen stützt, kann nicht als einwandsfrei gelten, da sie, zeitlich vor P o m m e r s Untersuchungen liegend, die Verkalkungsprozesse nicht genügend berücksichtigt. Ebenso können die Untersuchungen von R e y m e r s und B o y e nicht als vollwertig angesehen werden, da die Autoren, wie sie selbst erklären, wegen der Dicke der von ihnen angefertigten Schnitte histologische Feinheiten nicht erkennen konnten.

So dürften wohl weitere histologische Untersuchungen auf diesem Gebiet sich der Mühe verlohnen; denn sollte auch das Er-

gebnis dahin führen, daß der experimentell erzeugte Krankheitsprozeß von der Rachitis abweicht, so verspricht doch das Studium dieses Krankheitsprozesses vielleicht mancherlei Interessantes für das Verständnis der Knochenpathologie zu bringen; handelt es sich doch hier um krankhafte Veränderungen, die durch uns genau bekannte und von uns regulierte Einflüsse entstanden sind, und die uns daher zu Rückschlüssen über die ätiologische Entstehung berechtigen.

Als Material für meine Untersuchungen standen mir einmal Knochen von jungen Hunden zur Verfügung, die die Herren Aron und Sebauer zum Zwecke von Untersuchungen über die Bedeutung der Kalksalze für den wachsenden Organismus kalkarm ernährt hatten. Ferner übergab mir Herr Professor Caspari eine Anzahl von Knochen von Kaninchen, die er mit oxalsäurehaltiger Nahrung gefüttert hatte, sowie die Knochen eines Ferkels, das von Herrn Geheimrat Zuntz in der gleichen Weise ernährt worden war. Für die liebenswürdige Überlassung des Materials möchte ich den genannten Herren auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Über die Art, wie die kalkarm ernährten Hunde gefüttert wurden, über den klinischen Verlauf und den makroskopischen Knochenbefund befinden sich genauere Angaben in einer in der Biochemischen Zeitschrift erschienenen Arbeit von Aron und Sebauer, auf die ich hiermit verweise und der ich kurz das für das Verständnis des histologischen Knochenbefundes Notwendige, teilweise im Wortlaut, entnehme:

Von vier einige Wochen alten, aus dem gleichen Wurf stammenden, völlig gesunden Neufundländern wurden die zwei schwersten kalkarm ernährt, während die beiden andern als Kontrolltiere zu der gleichen Nahrung eine Kalkzugabe erhielten. Als Futter wurde ihnen anfangs ein Gemisch von Pferdefleisch, Fett und Stärke mit wenig Mais, später nur Fleisch, Fett und Stärke gegeben. Im Durchschnitt kamen auf 1000 g frisches Fleisch je 100 g Mais und Stärke und 85 g Fett. Kochsalz wurde in geringen Mengen zugesetzt. Das Futter wurde mit destilliertem Wasser gekocht und im ganzen gern genommen. Die Hunde entwickelten sich gut, die Gewichtszunahme war anfangs bei allen Tieren regelmäßig, später war sie bei den kalkarm ernährten Hunden, als Knochenbrüche auftraten, geringer. Etwa 4 Wochen nach Beginn des Versuches stellten sich deutliche Krankheitsscheinungen ein. Die Tiere waren sehr empfindlich gegen leichte Stöße von seiten der andern Hunde, schrieen scheinbar ohne genügenden

Anlaß und zeigten oft eine schnell vorübergehende Lahmheit. Die Gelenkenden der Röhrenknochen verdickten sich und wurden sehr schmerhaft, auch an den Ansatzstellen der Rippenknorpel stellten sich Auftreibungen in Form des typischen rachitischen Rosenkranzes ein, an den langen Röhrenknochen traten Verkrümmungen auf, kurz es zeigten sich klinisch alle die Erscheinungen, wie sie bei derartigen Versuchen bisher regelmäßig beobachtet wurden und wie wir sie auch bei der Rachitis zu sehen gewohnt sind. Im weiteren Verlauf traten bei beiden Hunden Beinbrüche auf, wodurch das Allgemeinbefinden und die Freßlust stark beeinträchtigt wurden, so daß Futteraufnahme und Wachstum nachließen; auch liefen die Tiere infolge der Schmerzen fast gar nicht umher. Etwa 2 Monate nach Beginn des Versuches wurden die Tiere getötet. Die Organe der Brust- und Bauchhöhle waren bei allen Hunden gesund. Die Röhrenknochen waren mürbe, biegsam, ließen sich leicht zerbrechen und boten dem Messer wenig Widerstand. Der Blutgehalt war vermehrt, das Periost rauh und verdickt. Auf Durchschnitten trat deutlich eine geringere Dicke der Rinde hervor, auch das Gefüge der Spongiosa erschien lockerer als beim Kontrolltier. Das Knochenmark der Röhrenknochen war rot. An einer großen Zahl der Knochen waren zahlreiche alte und frische Brüche oder Infraktionen eingetreten. Das Kallusgewebe zeigte keine Spur von Verkalkung. Besonders hochgradig waren die Veränderungen an den Intermediärknorpeln, die an Breite diejenigen der Kontrollhunde um ein bedeutendes übertrafen. Die Rippen waren stark gewölbt und zeigten an den Verbindungsstellen mit den Knorpeln starke Anschwellungen.

Von den Knochen wurde mir eine größere Anzahl Rippen, Femur und Ulna, in Formalinlösung zugesandt. Schon makroskopisch ließen sich an der Knorpel-Knochengrenze Veränderungen, die auf eine wesentliche Störung in der endochondralen Ossifikation hindeuteten, erkennen. Die Knorpelwucherungsschicht war verbreitert. Die am normalen Knochen als gelbweiße Linie sich zeigende provisorische Verkalkungszone schien vollkommen zu fehlen. Anstatt dessen war die Knorpelwucherungszone diaphysenwärts von einem etwa 2 mm breiten grauweißen Saume begrenzt, der sowohl nach dem Knorpel wie nach der Markhöhle zu unregelmäßig gestaltete, zickzackartige Ränder zeigte. Der übrige Befund deckte sich mit den bereits oben wiedergegebenen, der Aron-schen Schilderung entnommenen Ausführungen.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden die Knochen teils entkalkt, teils in Müller'scher Lösung unvollständig entkalkt, in Zelloidin eingebettet und mit Hämatoxylin-Eosin, Karmin, van Gieson und nach den Schmorlschen Methoden gefärbt. Auch wurden einige Schnitt, ohne jede Entkalkung mit dem Gefriermikrotom oder nach Zelloidineimbettung geschnitten und mit den oben angegebenen Färbemethoden behandelt.

Der histologische Befund ist folgender: Die Knorpelwucherungsschicht ist stellenweise bis etwa um das Doppelte verbreitert, und zwar betrifft diese Verbreiterung vorwiegend die Zone der Knorpelsäulen. Die einzelnen Zellsäulen liegen in regelmäßiger Anordnung nebeneinander, so daß sie sich deutlich von ihrem Anfang bis zu ihrem Ende verfolgen lassen. Eine provi-

sorische Verkalkung der Knorpelgrundsubstanz fehlt fast vollständig und ist nur hier und da an vereinzelten Stellen vorhanden, wo der verkalkte Knorpel dann zapfenförmig in die nächste Schicht vorspringt. Diese nächste Schicht, die sich makroskopisch als grauweißer Saum scharf markierte, wird vorwiegend aus osteoidem Gewebe, Knorpelresten und einem äußerst gefäßreichen Fasermark, in dem sich verhältnismäßig wenig Markzellen befinden, gebildet. Man sieht hier ganz unregelmäßig in gerader, schräger oder auch bogenförmiger Richtung Blutgefäße, die teils von sehr weitem Lumen und mit Blut prall angefüllt sind, gegen den Knorpel vordringen und diesen zur Einschmelzung bringen. An vielen Stellen bleiben jedoch auch unverkalkte Knorpelreste erhalten, an denen sich nun weitere Veränderungen vollziehen. Die in Hämatoxylin-Eosin-Präparaten blaugefärbte Knorpelgrundsubstanz nimmt eine blaurote und schließlich hellrote Farbe an, sie nimmt an Dicke bedeutend zu, während die Knorpelzellen sich in die Länge strecken, sich verkleinern und in vielen ein Kern nicht mehr zu sehen ist. In noch weiter nach der Diaphyse zu gelegenen Resten sind die Knorpelzellen völlig verschwunden, die Grundsubstanz beginnt im mittleren Teil zu verkalken, und am Rande sieht man epithelartig sich dichte Osteoblastenreihen anlagern und osteoides Gewebe produzieren. Gleichzeitig mit der eintretenden Verkalkung erscheint im Bilde eine größere Anzahl vielkerniger Riesenzellen, die sich den neugebildeten Knochenbälkchen dicht anlagern.

Finden somit bei der endochondralen Ossifikation recht erhebliche Abweichungen von der Norm statt, so bietet die periostale Knochenneubildung nur geringfügige Veränderungen. Stärkere periostale Auflagerungen finden sich nirgends, und nur an einigen Stellen ist die Kambiumschicht in mäßigem Grade verdickt und gewuchert. Doch treten auch hier sofort nach begonnener Verkalkung an den neu entstandenen Knochenbälkchen Riesenzellen auf.

Die wesentlichsten Veränderungen finden sich in den mittleren Knochen- teilen. An Stelle der kompakten Rindenschicht findet sich ein weitmaschiges Netzwerk von schmalen Knochenspangen, die weite Markräume umschließen. Ganz besonders zart und dünn sind die Knochenspangen in der Markhöhle, wo sie gegenüber dem Normalen auch an Zahl vermindert erscheinen. Sie sind in großer Ausdehnung begrenzt von schmalen, osteoiden Säumen, an deren freiem Rande dichte ein- oder zuweilen auch mehrschichtige Osteoblastenreihen liegen. Diese osteoiden Säume sind wohl an manchen Stellen etwas breiter, als wir sie bei normalen Knochen zu sehen gewohnt sind, erreichen aber nirgends eine solche Mächtigkeit, wie wir sie in auch nur mittelschweren Fällen bei Rachitis beobachten. Neben dieser regen Knochenneubildung findet nun eine sehr ausgedehnte Knochenzerstörung statt. Überall, wo sich kalkhaltiger Knochen befindet, sieht man in jedem Gesichtsfelde an den Knochenspangen eine große Anzahl von Riesenzellen, die, meist in unregelmäßigen, zackigen Lakunen liegend, über ihre Tätigkeit als Knochenzerstörer keinerlei Zweifel lassen. Sie liegen einzeln oder in Reihen den Knochenbalken an und finden sich besonders zahlreich in den Diaphysen, wo ich stellenweise bis zu 20, eine neben der andern liegend, gezählt habe. Das Bild, das die Knochenbälkchen so bieten, ist ein ganz eigenartiges: Während sie auf der einen Seite von einem osteoiden mit

einer Osteoblastenschicht ausgekleideten Saum begrenzt sind, sieht man an der andern Seite eine lange Osteoklastenreihe, die eine umfangreiche lakunäre Arrosion des Knochens bewirken.

Das Mark ist im ganzen zellarm und setzt sich vorwiegend aus spindeligen oder sternförmigen Zell n, verhältnismäßig wenig Markzellen und stellenweise aus Fettzellen zusammen. In allen Teilen finden sich reichlich Gefäße.

Die Struktur der Knochenbälkchen lässt keine Abweichungen vom Normalen erkennen. Die Knochensubstanz ist von lamellösem Bau, die Knochenkörperchen in den neugebildeten Teilen von plumper, in den älteren von zierlicher Form. Der Übergang von kalkloser zu kalkhaltiger Substanz erfolgt meist durch lakunäre Grenzlinien oder durch eine körnig-krümelige Zone.

Fassen wir die Ergebnisse der histologischen Untersuchung zusammen, so finden sich an den Knochen der kalkarm ernährten Hunde abweichend vom Normalen eine Verbreiterung der Knorpelwucherungsschicht, ein fast völliges Fehlen der provisorischen Knorpelverkalkung, geringe periostale Wucherungen und eine hochgradige Osteoporose, entstanden durch eine ausgedehnte lakunäre Arrosion durch Osteoklasten. Im Vergleich mit der Rachitis ergibt sich also ein Befund, der makroskopisch dem rachitischen Bilde außerordentlich gleicht, und ebenso finden sich im mikroskopischen Bilde an der endochondralen und periostalen Ossifikation Störungen, wie sie auch bei Rachitis bestehen. In dem wichtigsten und ausschlaggebenden Punkte, dem Kalklosbleiben des osteoiden Gewebes, weichen die Veränderungen von der Rachitis ab. Während bei der Rachitis die Kalkarmut der Knochen in einer mangelhaften Ablagerung von Kalksalzen im neugebildeten osteoiden Gewebe beruht, ist sie bei der künstlich durch kalkarme Fütterung erzeugten Krankheit durch eine gesteigerte Resorption verkalkten Knochengewebes bedingt. Die Verkalkung des osteoiden Gewebes geht in annähernd normaler Weise vor sich; sie ist nur stellenweise, wie man aus einzelnen etwas verbreiterten Zonen schließen darf, in geringem Grade verlangsamt.

In dem wichtigsten Punkte decken sich meine Resultate mit den von Miwa und Stötzner gewonnenen, in einigen anderen weichen sie von diesen ab, und ich muß auf diese Unterschiede etwas ausführlicher eingehen, da die genannten Autoren eine

gleiche Versuchsanordnung und gleiche Untersuchungsmethoden, wie sie bei den von mir untersuchten Hunden angewandt wurden, gewählt haben, und da, wie ich bereits ausführte, ihre Untersuchungen bisher die einzigen einwandsfreien und allen Anforderungen genügenden sind.

M i w a und S t ö l t z n e r fanden histologisch an den Knochen ihres kalkarm ernährten Hundes eine Verbreiterung und Unregelmäßigkeit der Knorpelwucherungszone, eine vollständige, wenn auch stellenweise etwas unregelmäßige, provisorische Verkalkungszone, periostale Wucherungen, hochgradige Osteoporose, normale Verkalkung des osteoiden Gewebes, keine gesteigerten Resorptionsvorgänge. Abweichend von meinen Befunden war also bei ihnen das Vorhandensein einer provisorischen Knorpelverkalkung und das Fehlen einer gesteigerten lakunären Resorption. Auffallend aber war an ihren Knochen das Mißverhältnis zwischen dem Vorhandensein von zahlreichen, auf eine lebhafte Knochenneubildung hindeutenden Osteoblasten und der hochgradigen Osteoporose, zumal keine Anzeichen für eine gesteigerte Resorption bestanden. Diesen Widerspruch suchten sie in folgender Weise zu erklären: Sie nahmen an, daß im Organismus „eine Selbstregulierung der Knochenapposition“ eintrete, „indem bei mangelhafter Kalkzufuhr die Osteoblasten ihre spezifische Tätigkeit einschränken und nur gerade so viel neu apponieren, als mit dem zur Verfügung stehenden Kalk imprägniert werden kann.“ Es hatte also danach ihr Hund während der kalkarmen Fütterung weniger Knochen neu gebildet, so daß es zu einer Osteoporose gekommen war. Nun hatte ihr Tier in der letzten Zeit des Versuches sehr viel mehr gefressen, als im Anfang. Da es mit dieser größeren Menge an kalkarmer Nahrung natürlich auch eine größere Dosis an Kalk aufgenommen hatte, da es aber andererseits zuletzt weniger gewachsen war, also weniger Kalk an neu entstehendes Gewebe abzugeben hatte, so konnte es nun eine größere Menge Kalk zur Reparierung seiner Osteoporose verwenden. Da ja aber die Osteoblasten nach ihrer Annahme die Intensität ihrer Tätigkeit nach der dargebotenen Kalkmenge regulieren, so fanden sie jetzt bei der Untersuchung die Osteoblasten in großer Anzahl und lebhafter Tätigkeit.

Diese Erklärung erscheint nach den Befunden, die M i w a und S t ö l t z n e r vor sich hatten, durchaus logisch; sie beruht aber

auf der durch nichts erwiesenen Voraussetzung, daß die Osteoblasten bei mangelhafter Kalkzufuhr ihre Tätigkeit einschränken. Ihre Befunde scheinen mir mit der durch meine Untersuchungen festgestellten, bei kalkarmer Ernährung einsetzenden Steigerung der Resorptionsvorgänge eine ausreichende Erklärung zu finden. Solange die Kalkzufuhr gering war, fand neben der normalen Knochenneubildung eine lebhafte Resorption statt, wodurch eine Osteoporose zustande kam. Mit der Steigerung der Kalkzufuhr hörte die Resorption auf, die Osteoklasten stellten ihre Tätigkeit ein und verschwanden aus dem Bilde.

Auf die gleiche Ursache, die in der letzten Zeit des Versuches gesteigerte Kalkzufuhr, möchte ich auch das Vorhandensein der provisorischen Verkalkungszone bei den Befunden M i w a s und S t ö l t z n e r s zurückführen. Nach den neusten Untersuchungen S c h m o r l s sind ja die ersten Veränderungen, die sich bei den rachitischen Störungen der endochondralen Ossifikation einstellen, herdweise Defekte in der präparatorischen Verkalkungszone. Dadurch, daß an einigen Stellen der Ossifikationslinie diese Verkalkung ausbleibt, entfällt „das Moment, das für die regelrechte Einschmelzung und die regelrechte Vaskularisation des Knorpels von maßgebender Bedeutung ist.“ Die Einschmelzung wird verzögert, der Knorpel bleibt länger als normal erhalten und hierdurch, nicht aber durch eine übermäßige Wucherung der Knorpelzellen, kommt es zu einer Verbreiterung der Knorpelwucherungszone. Durch ein solches Ausbleiben der Verkalkung der Knorpelgrundsubstanz möchte ich auch bei den kalkarm ernährten Tieren die Verbreiterung der Wucherungszone erklären. Nimmt die zur Verfügung stehende Kalkmenge zu, so beginnt die Knorpelgrundsubstanz wieder zu verkalken, während die Wucherungszone noch zunächst verbreitert ist. So kommt es zu den von M i w a und S t ö l t z n e r beobachteten Bildern.

Ich gehe jetzt zu den Knochenbefunden der mit Oxalsäure gefütterten Tiere über.

C a s p a r i hatte vor Jahren Kaninchen teils mit oxalsäurehaltigen Rübenblättern, teils durch Zusatz reiner Oxalsäure zur Nahrung gefüttert und hierbei Knochenveränderungen erzielt, die makroskopisch denen bei Rachitis außerordentlich glichen. Die Knochen waren teils mazeriert, teils in M ü l l e r - scher Flüssigkeit aufgehoben worden. Leider hatten sich die letzteren in der

langen Zeit nicht genügend konserviert, so daß sich histologische Feinheiten an ihnen nicht mehr erkennen ließen.

Makroskopisch fällt, besonders an den mazerierten Knochen, eine starke Porosität und Leichtigkeit auf. An den Epiphysen bestehen hochgradige Anschwellungen, und an den Rippen finden sich an den Knorpel-Knochengrenzen knotenförmige Verdickungen in Form des rachitischen Rosenkranzes. Histologisch zeigt sich, daß die Verdickungen durch eine enorme Verbreiterung der Knorpelwucherungsschicht bedingt sind. Die präparatorische Verkalkung fehlt fast völlig oder ist nur hier und da an kleinen Stellen erhalten. Über die Art der Knochenneubildung und des Verkalkungsprozesses läßt sich leider aus den Präparaten kein Urteil gewinnen.

Die Ferkelknochen, die ich noch zu untersuchen Gelegenheit hatte, stammten von einem Tier, das Herr Geheimrat Z u n t z mit oxalsäurehaltigen Rübenblättern gefüttert hatte und bei dem sich gleichfalls an den Knochen auffallende Diffinitäten entwickelt hatten. Diese Veränderungen waren am ausgesprochensten am Becken, das gegenüber dem des Kontrolltieres in allen Dimensionen hochgradig verengt war. Zur Untersuchung standen mir Oberschenkel, Rippen und Wirbel zur Verfügung, die in der oben angegebenen Weise behandelt wurden.

Makroskopisch fällt an den Knochen die leichtere Biegsamkeit und Schneidbarkeit gegenüber denen des Kontrollferkels auf. Die Knorpelwucherungsschicht erscheint nur unwesentlich verbreitert, die lineare Verkalkungszone unregelmäßig und stellenweise durchbrochen. Diaphysenwärts von dieser sieht man einen schmalen, grauweißen Streifen, der sich deutlich gegen die nun folgende, hellgelb aussehende Markhöhle abhebt. Am Periost finden sich vereinzelte leichte Verdickungen.

Im mikroskopischen Bilde ist die Knorpelwucherungsschicht nur stellenweise und in unbedeutendem Maße verbreitert. Die präparatorische Verkalkungszone ist mehrfach durch Defekte unterbrochen, an andern Stellen dagegen ist sie verbreitert oder sie besteht aus zwei deutlich voneinander durch eine schmale Schicht getrennten Streifen. Hinter der Verkalkungszone findet sich eine Schicht, die hauptsächlich aus einem sehr gefäßreichen und zellreichen Fasermark besteht. In ihr sieht man neben Überbleibseln verkalkter Knorpelgrundsubstanz auch unverkalkte Knorpelreste, die sich in der gleichen Weise, wie ich es bei den Hundeknochen beschrieb, allmählich verändern. Auch scheint sich stellenweise direkt aus dem Fasermark osteoides Gewebe zu bilden. In dem Mark findet sich ferner eine große Anzahl Riesenzellen vom Typus der Osteoklasten, über deren Bedeutung ich keine Klarheit habe gewinnen können. Sie liegen vielfach den verkalkten und unverkalkten Knorpelresten an, manchmal in Läkunen, so daß man annehmen könnte, sie hätten die Aufgabe, den Knorpel zu zerstören, zumal man auch weiter diaphysenwärts nur noch ganz selten auf geringe Reste verkalkter Knorpelgrundsubstanz stößt. Doch liegt der größte Teil der Riesenzellen regellos im Fasermark verstreut, ohne eine bestimmte Beziehung zum Knochen oder zum Knorpel zu haben. Das gebildete osteoide Gewebe beginnt nun in einer ziemlich gleichmäßigen Weise zu verkalken, wäh-

rend sich zugleich um die freien Ränder Osteoblastenketten gruppieren, die neues Knochengewebe apponieren.

Die periostale Ossifikation spielt sich in normaler Weise ab, nur ist die Kambiumschicht am Oberschenkel an einigen Stellen etwas verdickt. Die Rinde ist poröser als beim Kontrolltier. Sie wird nach der Markhöhle zu begrenzt durch eine der Oberfläche parallel gerichtete doppelte Knochenleiste. Zwischen dieser und dem Periost liegen die Knochenbälkchen vorwiegend radienförmig in einer nach der Längsachse des Knochens zu gehenden Richtung.

In der Markhöhle finden sich die Knochenbälkchen hauptsächlich in der Nähe des Epiphysenknorpels. Von hier nehmen sie nach der Diaphyse zu an Zahl und Größe beständig ab. Auffallend ist bei ihnen, auch bei den der endochondralen Ossifikationsgrenze zunächst gelegenen, das fast völlige Fehlen von verkalkter Knorpelsubstanz. An den Knochenbälkchen findet sich vielfach ein schmäler, dem Normalen an Breite entsprechender osteoider Saum, der von einer regelmäßigen Osteoblastenkette begrenzt wird. Osteoklasten, in H o w - s h i p schen Lakunen liegend, sieht man hier und da, doch sind sie an Zahl kaum gegen die Norm vermehrt.

Das Mark ist im Oberschenkel ein ausgesprochenes Fettmark, nur um die Knochenbälkchen herum findet sich Fasermark. Im Wirbel besteht es ausschließlich aus Lymph- und Fettmark.

Die pathologischen Veränderungen bestehen somit bei den Kaninchen in einer erheblichen Verbreiterung der Knorpelwucherungsschicht und in einem fast völligen Fehlen der präparatorischen Verkalkung, bei dem Ferkel gleichfalls in einer, allerdings nur geringen Verbreiterung der Wucherungsschicht, einer unregelmäßigen Verkalkungszone, geringen periostalen Verdickungen, sowie in einer Osteoporose. Die Verkalkung geht in normaler Weise vor sich, gesteigerte Resorptionsvorgänge bestehen nicht. Leider konnte ich über die Fütterung des Tieres keine genauen Angaben erhalten; ich möchte aber auf Grund des anatomischen Befundes die Ansicht aussprechen, daß die Fütterung des Tieres keine gleichmäßige war, daß es wiederholt, besonders aber in der letzten Zeit entweder weniger Oxalsäure oder mehr Kalk zu sich genommen hat, so daß zuletzt das Kalkdefizit für den Knochenbau nur gering war¹⁾. Ich schließe dies nicht nur aus dem Mißverhältnis, das zwi-

¹⁾ Als die Arbeit bereits in Druck gegeben war, ließ mir Herr Geheimrat Z u n t z , der während meiner Untersuchungen auf einer größeren Reise abwesend war, noch ein genaues Protokoll über die Fütterung des Ferkels zukommen. Es geht aus diesen Aufzeichnungen hervor, daß in der Tat die Kalk- und Säurezufluhr eine schwankende gewesen und in der letzten Zeit mehr Kalk und weniger Oxalsäure gereicht worden war.

schen der Osteoporose und dem Mangel an Resorptionserscheinungen bei normaler Osteoblastentätigkeit besteht, sondern es scheinen hierfür auch zu sprechen die Verbreiterung und Verdoppelung der Verkalkungszone, Erscheinungen, die wir ja bei der Rachitis als Anzeichen für einen remittierenden Verlauf der Krankheit deuten, sowie die vom Normalen abweichende Anordnung in der Struktur der Knochenrinde, die auf früher vorhanden gewesene wesentliche Störungen in der periostalen Ossifikation hindeutet. Eine einwandsfreie Beurteilung derartiger Knochenveränderungen läßt sich aber nur dann erzielen, wenn genaue Kenntnisse über die dem Körper zugeführte Kalkmenge bestehen und die Fütterung des Tieres eine gleichmäßige ist, da die durch Kalkmangel erzeugten Veränderungen bei gesteigerter Kalkzufuhr wieder, soweit es möglich ist, ausgeglichen werden, mithin durch das Hinzukommen von Reparationsvorgängen ein verwischtes Bild entsteht, das nicht mehr dem eigentlichen Krankheitsprozeß entspricht. Ich möchte daher auch die gewonnenen Befunde nicht dazu verwertern, um daraus bestimmte Schlüsse für die Knochenerkrankung, wie sie durch Oxalsäurefütterung entsteht, zu ziehen, sondern ich möchte mich mit der Feststellung der Tatsache begnügen, daß das hier erzielte Krankheitsbild mit der Rachitis nicht identisch ist, indem die Verkalkung des neugebildeten Knochengewebes in normaler Weise erfolgt, daß aber auch hierbei an der endochondralen und periostalen Ossifikation Veränderungen entstehen, wie wir sie bei Rachitis finden.

Es ist hier nicht der Ort, auf die zahlreichen über die Entstehung der Rachitis aufgestellten und zur Genüge diskutierten Theorien einzugehen, sondern ich will nur das, was sich aus meinen Untersuchungen für diese Frage ergibt, kurz zusammenstellen.

Bei den Versuchen wurde das eine Mal Tieren mit dem Futter eine den Bedarf nicht deckende Kalkmenge gereicht, im zweiten Falle ihnen mit der Nahrung eine Säure zugeführt, die die Erdsalze in unlöslicher Bindung hält, so daß auch hier den Geweben zu wenig Kalk zur Resorption geboten wird. Der Effekt ist also in beiden Fällen ein ähnlicher, wenn sich auch im zweiten Falle durch den im Organismus vor sich gehenden chemischen Vorgang vielleicht in mancher Beziehung Verschiedenheiten ergeben. Doch möchte ich hierauf nicht näher eingehen, da ich, wie schon erwähnt,

durch meine Untersuchungen zu keinem abschließenden Urteil über die Art des durch Säurefütterung hervorgerufenen Krankheitsprozesses habe gelangen können. Die Folge eines solchen Kalkmangels ist nun nicht, wie man annehmen könnte, die, daß das neu gebildete Gewebe kalklos bleibt, sondern es findet offenbar im Organismus eine Regulierung in bezug auf den Kalkgehalt in der Weise statt, daß an gewissen Stellen Kalk resorbiert und an anderen Stellen deponiert wird, nämlich dort, wo ihn die Gewebe am notwendigsten brauchen und wo sie am ausgesprochensten eine Affinität zu ihm besitzen. Nur so lassen sich die ausgedehnten Resorptionserscheinungen von verkalkter Knochensubstanz, die wir bei den kalkarmen Hunden fanden, erklären. Zu diesen Ge weben, die ein reges Kalkbedürfnis haben, scheinen einmal Muskeln und Blut zu gehören, was man daraus schließen kann, daß Aron und Sebauer den Kalkgehalt dieser Gewebe bei den kalkarm ernährten Hunden nicht wesentlich gegenüber der Norm vermindert fanden. Es scheint aber auch, daß das junge, von den Osteoblasten neu gebildete Gewebe eine große Affinität zu den Kalksalzen besitzt, da es selbst unter den durch das Experiment so äußerst ungünstig gestalteten Bedingungen in annähernd normaler Weise verkalkt. Daß diese Verkalkung an einzelnen Stellen verzögert ist, spricht nicht gegen diese Auffassung; diese Verzögerung ist hinlänglich damit erklärt, daß dem neu gebildeten Gewebe ja nicht gleich eine hinreichende Menge Kalk zur Verfügung steht, sondern daß dieser erst an anderen Stellen entnommen und herbeigeschafft werden muß. Trifft die eben geäußerte Ansicht zu, so würde zwischen dem bei kalkarmer Ernährung und dem bei Rachitis gebildeten osteoiden Gewebe ein prinzipieller Unterschied bestehen, indem das erstere eine ausgesprochene Affinität zu den Kalksalzen besitzt, während diese dem rachitischen mangelt. Nehmen wir an, wogegen nichts zu sprechen scheint, daß das bei kalkarmer Fütterung gebildete osteoide Gewebe sich von dem unter normalen Verhältnissen entstandenen in nichts unterscheidet, so können wir die bei diesem gefundene Eigenschaft auch auf das letztere übertragen. Ich befinde mich hier bezüglich der Auffassung, daß in dem neugebildeten osteoiden Gewebe selbst die Ursache der mangelhaften Kalkablagerung bei der Rachitis zu suchen ist, in Übereinstimmung mit einer größeren Anzahl von Autoren, die

auf Grund anderer Beweisschlüsse, auf die ich hier nicht näher eingehen will, zu dieser Ansicht kamen.

Ich möchte hier nur auf die interessanten Untersuchungen Pfaunders hinweisen, der an lebenden Tieren Extremitäten mit Kalksalzlösungen durchspülte und den Nachweis erbringen konnte, daß die Resorption der Kalksalze bei kalkarm ernährten Hunden gegenüber Kontrollhunden beträchtlich gesteigert war. Dieses Ergebnis ist nach meinen Befunden gut damit zu erklären, daß sich im Skelett kalkarm ernährter Tiere infolge der verlangsamten Verkalkung mehr osteoides kalkbedürftiges Gewebe befindet als bei Normaltieren, wo ja das Gewebe sehr schnell nach seiner Entstehung verkalkt. Pfauder versuchte auch durch weitere Experimente an lebenswarmen Extremitäten festzustellen, daß diese „Calcinmionen-Adsorption“ bei Rachitis vermindert wäre, doch konnte er hierfür, freilich an einem sehr geringen Material, das, wie er selbst betont, kein abschließendes Urteil gestattet, diesen Nachweis bisher nicht erbringen.

Es ergibt sich aber weiterhin aus meinen Untersuchungen, daß Störungen in der provisorischen Knorpelverkalkung auch durch kalkarme und saure Fütterung erzeugt werden können, daß sie also keine ausschließlich bei Rachitis beobachtete Erscheinung darstellen. Wie wir schon oben sahen, haben wir als Ursache für die Verbreiterung der Knorpelwucherungszone nicht, wie man früher vielfach annahm, einen den Knorpel zu übermäßiger Wucherung treibenden, entzündlichen Reiz, sondern ein Defektwerden der präparatorischen Verkalkungszone und die hierdurch bedingten Störungen in der Vaskularisation und Einschmelzung des Knorpels zu betrachten. Es stellt also hiernach diese Knorpelverbreiterung nur den Folgezustand einer Störung der Knorpelverkalkung dar, und es entspricht daher nur unseren Anschauungen, wenn wir sie auch bei den von uns untersuchten Knochen fanden, wo wir Defekte in der Verkalkungszone nachweisen konnten.

Auch die Periostveränderungen bieten keinen für Rachitis charakteristischen Befund. Schon Pommere tritt in seinen grundlegenden Arbeiten dafür ein, daß die Veranlassung für die periostalen Wucherungen nicht in einem besonderen, etwa für Rachitis spezifischen, Reiz, sondern in den Zerrungen von seiten der Muskeln, Sehnen und Faszien zu suchen sei, die auf das

junge, wucherungsfähige und in seiner Verkalkung zurückbleibende Periost einen irritativen Reiz ausüben. Da sich solche periostalen Verdickungen auch bei den kalkarm und mit Oxalsäure gefütterten Tieren finden, so liegt die Annahme nahe, daß sie sich überall da entwickeln können, wo ein junges, wucherungsfähiges Periost als Unterlage keinen festen, sondern einen weichen und nachgiebigen Knochen hat, so daß es den Zerrungen der Muskeln weniger Widerstand leisten kann. Die Intensität der Wucherungen hängt dann von dem Grade und der Häufigkeit der Zerrungen ab; haben sich die Tiere nur wenig bewegt, wie dies bei den von mir untersuchten Hunden der Fall war, so sind auch die Wucherungen geringfügig.

Es würden nach diesen Ausführungen die Knorpelverbreiterung und wahrscheinlich auch die periostalen Störungen nur als sekundäre, nicht das Wesen der Rachitis ausmachende Erscheinungen anzusehen sein. Damit soll nun keineswegs gesagt sein, daß ihnen für die Diagnose keine Bedeutung zukommt. Am Sektionstisch werden wir auch weiterhin diese Veränderungen als wichtige diagnostische Merkmale für Rachitis betrachten, da wir in praxi kaum jemals dem Krankheitsprozeß, den wir durch die im Experiment angewandten Schädlichkeiten hervorriefen, begegnen werden. Es muß aber daran festgehalten werden, daß diese Erscheinungen niemals beweisend sind, wenn es gilt, die Identität einer experimentell erzeugten Krankheit mit Rachitis festzustellen.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen fasse ich in folgende Sätze zusammen.

Der einwandsfreie Nachweis einer experimentellen Erzeugung von Rachitis ist bisher nicht erbracht.

Durch kalkarme Nahrung werden an der endochondralen und periostalen Ossifikation Veränderungen hervorgerufen, wie sie sich auch bei Rachitis finden. Es besteht aber zwischen Rachitis und der durch kalkarme Fütterung hervorgerufenen Knochenaffektion ein prinzipieller Unterschied, indem bei der erstenen Krankheit das Kalklosbleiben des osteoiden Gewebes, bei der zweiten die gesteigerte Resorption verkalkten Knochens das Wesen des Prozesses ausmachen.

Durch Fütterung mit Oxalsäure können gleichfalls an der endochondralen und periostalen Ossifikation der Rachitis ähnliche

Störungen entstehen; die Verkalkung des osteoiden Gewebes geht aber auch hier in normaler Weise vor sich.

Der Grund für das Kalklosbleiben des osteoiden Gewebes bei Rachitis ist in der Beschaffenheit dieses Gewebes selbst zu suchen.

Verbreiterung der Knorpelwucherungsschicht und periostale Wucherungen sind wahrscheinlich nur sekundäre, nicht in der das eigentliche Wesen der Rachitis ausmachenden Krankheitsursache begründete Erscheinungen. Eine für Rachitis beweisende diagnostische Bedeutung kommt ihnen jedenfalls nicht zu.

L i t e r a t u r.

A r o n u. S e b a u e r , Biochem. Ztschr. Bd. 8, 1908, S. 1. — C a s p a r i , Ztschr. d. Ver. f. Rübenzuckerindustrie 1895, S. 725. — Z u n t z , Verh. d. Berl. med. Ges. 1897, S. 27. — G u é r i n , Gaz. des hôp. 1848. — R o l o f f , Arch. f. wissenschaftl. u. prakt. Tierheilk. Bd. I, S. 189 u. Bd. V, S. 152. — V o i t , Ztschr. f. Biolog. Bd. 16, S. 55. — B a g i n s k y , Virch. Arch. Bd. 87 S. 301. — C r e m e r , Sitzgsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol. in München Bd. 6 S. 124. — W e i s k e , Ztschr. f. Biolog. Bd. 7 S. 179 u. 333, Bd. 10 S. 410. — W e i s k e u. W i l d t , ebenda Bd. 9 S. 541. — M i w a u. S t ö l t z n e r , Zieglers Beitr. Bd. 24 S. 578. — S t ö l t z n e r , Virch. Arch. Bd. 147 S. 430. — S t ö l t z n e r u. S a l g e , Beitr. z. Patholog. d. Knochenwachstums. Berlin 1901. — S t ö l t z n e r , Path. u. Ther. d. Rachitis. Berlin 1904. — R e y m e r s u. B o y e , Ztbl. f. inn. Med. 1905 S. 953. — H e i t z m a n n , Wien. med. Presse 1873 S. 1035. — H e i s s , Ztschr. f. Biolog. Bd. 12 S. 151. — S i e d a m - g r o t z k i u. H o f m e i s t e r , Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. 1879. S. 243. — Z w e i f f e l , Ätiol. Prophyl. u. Ther. d. Rachitis. Leipzig 1900. — R i e v e l , Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1907 S. 597. — P f a u n d l e r , Jahrb. f. Kinderheilk. 1904 S. 123. — V i r c h o w , Virch. Arch. Bd. 5 S. 409. — P o m m e r , Unters. üb. Osteomal. u. Rach. Leipzig 1885. — S e h m o r l , Zieglers Beitr. Bd. 30 S. 215. — D e r s e l b e , Verh. d. D. Path. Ges. 1905 S. 248. — H e u b n e r , Lehrb. d. Kinderheilk. Leipzig 1903.

II.

Über Wolfsrachen vom Standpunkte der Embryologie und pathologischen Anatomie.

Von

G e o r g S e c h o r r

(Privat-Dozent der K. Medizinischen Militär-Akademie in St. Petersburg).

(Hierzu Tafel I und II und 4 Textfiguren.)

Seit Urzeit ist schon das Bild des sogenannten Wolfsrachens und der Hasenscharte bekannt. Schon in den vor hundert Jahren