

(Aus dem Physiologischen Institute der K. Universität, Oslo.  
Vorstand: Prof. Dr. med. S. Torup.)

## **Zur Kenntnis der experimentellen Rachitis.**

Von

**T. Skaar und K. Häupl.**

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. Juni 1928.)

### **Einleitung.**

Die Frage, welche Beziehung gewisse durch bestimmte Fütterung bei Tieren künstlich erzeugte Veränderungen vor allem im Knochensysteme zu den Erscheinungen haben, die wir bei der menschlichen Rachitis finden, ist immer noch von so großem Interesse, daß es berechtigt erscheint, einige einschlägige Untersuchungen der Öffentlichkeit vorzulegen. Von der Lösung dieser Frage ist es ja abhängig, ob es gelingt, ein der menschlichen Rachitis durchaus gleichwertiges Krankheitsbild experimentell bei den Tieren zu erzeugen und davon wiederum, die Ätiologie der menschlichen Rachitis experimentell zu erforschen.

*Pommer*<sup>1</sup> versuchte seiner Zeit auf Grund der morphologischen Veränderungen, die die menschliche Rachitis im Skelettsystem hervorruft, neben der Entstehungsweise auch die ursächlichen Einflüsse der Erkrankung kennen zu lernen. Er mußte sich aber betreffs der Ursache mit dem Ergebnis begnügen, daß es sich bei der Rachitis um außerhalb des Skelettsystems liegende Störungen handelt, die für die Kalkabsetzung in den neugebildeten, immer kalklos angelegten Knochensäumen hinderliche Verhältnisse schaffen. Das Kalklosbleiben ist also auf Grund der Untersuchungen *Pommers* morphologisch sowohl für die Rachitis wie auch für die Osteomalacie das charakteristische, während eine Reihe von anderen Erscheinungen — wie die periostalen Knochenauflagerungen Störungen der enchondralen Knochenbildungen bei der Rachitis, und fibröse Markveränderungen bei beiden Krankheiten — sekundäre Folgeerscheinungen der fehlenden oder mangelhaften Verkalkung des Skelettsystems und der daraus sich ergebenden Funktionsstörung infolge herabgesetzten Widerstandes gegenüber äußeren, vor allem mechanischen Einwirkungen darstellen. Damit war die Entstehungsweise der Rachitis, soweit sie die Skelettveränderung betrifft, völlig aufgeklärt. Bezüglich der

Ursachen sah sich *Pommer*<sup>1</sup> genötigt, sich sehr vorsichtig auszudrücken. Er verhält sich gegenüber den Annahmen vom Kalkmangel in der Nahrung oder von einer mangelhaften Ausnützung des Kalkes seitens des Verdauenstraktes u. a. abweisend. „Die Annahme, daß bei der Osteomalacie, sowie bei der Rachitis durch Störung und Hemmung der Spaltungs- und Oxydationsvorgänge Milchsäure oder andere ähnlich wirkende Zwischenprodukte im Organismus bestehen bleiben und eine Verminderung der Alkaleszenz des Blutes herbeiführen, womit eine Festigung und Sicherung des Lösungszustandes der Kalkverbindungen desselben gegeben ist“, entspricht sowohl dem Ergebnis, zu welchem *Pommers*<sup>1</sup> Untersuchungen „im Betreff des gegenseitigen Verhältnisses der Osteomalacie und Rachitis gelangten, als auch dem, welches dieselben bez. des Entstehungsmodus der osteomalacischen und rachitischen Veränderungen ergaben...“. Anbei aber scheint es *Pommer*<sup>1</sup> vor allem wahrscheinlich, daß die ursächlichen Momente der Rachitis in Störungen des Zentralnervensystems zu suchen sind.

Die Auffassungen hinsichtlich der Ursache der menschlichen Rachitis wurden durch die Annahme *C. Funks*<sup>2</sup> in neue Bahnen gelenkt, als er die Rachitis auf den Mangel eines spezifisch antirachitischen, fettlösenden Vitamins zurückführte, das im Lebertran vorkommen soll. Experimentell wurde diese Auffassung *Funks*<sup>2</sup> zunächst von *Mellanby*<sup>3</sup> zu stützen gesucht, indem er ungefähr 200 Hunde (5–8 Wochen alt) mit einer eigenen vitaminarmen Tagesdiät fütterte, die aus Magermilch 250g, Weizenweißbrot 70% ad libitum, Leinöl 10ccm, Hefe 10g, Apfelsinensaft 3ccm, NaCl 2g bestand.

Bei den mit dieser Kost gefütterten Hunden traten nach *Mellanby*<sup>3</sup> bereits nach 6 Wochen typische, auf Rachitis hinweisende Veränderungen auf, wie Schwellung der Knochenepiphysen, Krümmung der Knochen und Abänderungen an den Wachstumsfugen, wie sie für die kindliche Rachitis charakteristisch sind.

Im histologischen Bild fand *Mellanby*<sup>3</sup> bei den Knochen der erkrankten Tiere vor allem „ostoides“ Gewebe und Abänderungen an den Knochenepiphysen. Diese Veränderungen waren insbesondere deutlich bei rasch wachsenden Hunden, weniger bei langsam wachsenden, und nur sehr selten sind sie bei älteren Tieren im Versuch zu bekommen.

Da es sich nun bei späteren Untersuchungen zeigte, daß neben dem Mangel von Vitaminen auch das Fehlen von Phosphor und Sonnenlicht (*Hamburger*<sup>4</sup>), aber auch andere, noch nicht bekannte Bedingungen verschiedenster Natur, u. a. Altersverhältnisse (*Eckstein*<sup>5</sup>) beim Studium der Ursache der Rachitis berücksichtigt werden müssen, fand die Avitaminosetheorie *Funks*<sup>2</sup> keine allgemeine Annahme.

Jedenfalls dürfte als sichere Tatsache feststehen, daß es sich bei der Rachitis um Störungen im Calcium- und Phosphor-Stoffwechsel handelt,

daß weiterhin rachitis-ähnliche Erscheinungen im Knochensystem sowohl klinisch als auch histologisch durch gewisse, später näher zu beschreibende Kost hervorgerufen werden können und daß schließlich diese Erscheinungen durch Darreichung von Lebertran und Bestrahlung mit ultraviolettem Lichte verhindert oder zum Schwinden zu bringen sind.

Bei dieser Sachlage ist es wohl berechtigt, noch weitere Untersuchungen auszuführen. Über eigene soll in dieser Abhandlung in Form einer kurzen Mitteilung berichtet werden. Bei diesen Untersuchungen wurde vor allem Wert darauf gelegt, den Kalk- und Phosphor-Stoffwechsel unter physiologischen und unter rachitischen Zuständen vergleichend zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Stoffwechsel-Untersuchungen, die von dem Einen von uns (*Skaar*) ausgeführt wurden, wie auch Versuchsanordnungen überhaupt, sollen im I. Teil des Berichtes dargelegt werden, während der II. Teil über die histologischen Untersuchungen an den Knochen der Vergleichs- und Versuchstiere, die von dem anderen (*Häupl*) angestellt wurden, handeln soll.

## Über die Versuchsanordnung und über die Stoffwechseluntersuchungen.

### a) *Die zur Anwendung gelangten Versuchstiere.*

Als Versuchstiere wurden junge Hunde gewählt, und zwar wurden die Versuche bei 2 getrennten Gruppen von Tieren ausgeführt, wobei die einzelnen Tiere einer Gruppe ein und desselben Wurfes angehörten. Die erste Gruppe bestand aus 5 Tieren, die im Versuchsprotokoll mit den römischen Zahlen I bis V bezeichnet werden. Sie gehörten einer Mischungsrasse an, die mit den Hasenhunden am nächsten verwandt war. Die 2. Gruppe wird von 4 Hunden der reinen grauen Elghund-Rasse gebildet und mit den römischen Zahlen VI bis IX benannt. Die Einzelwesen in jeder Gruppe waren im wesentlichen gleich gut entwickelt und auch ungefähr gleich schwer, so daß verschiedenartige Vergleiche angestellt werden konnten.

Die Tiere der ersten Versuchsgruppe waren am Beginn der Versuche 7 Wochen alt, hatten 5 Wochen von Muttermilch gelebt und nachher bekamen sie 2 Wochen gewöhnliche Kost, bestehend aus Brei von Mais-Hafergrütze und Voll- und Magermilch, aber auch Brot.

Die 2. Gruppe wurde in Alter von 8 Wochen in die Versuche einbezogen, nachdem die Tiere  $5\frac{1}{2}$  Wochen von der Mutter genährt worden waren und  $2\frac{1}{2}$  Wochen die gewöhnliche eben erwähnte Kost genossen hatten. Betreffs dieser Gruppe ist zu berichten, daß während der Versuchszeit sämtliche Hunde Spulwürmer bekamen, worunter vor allem die an „Rachitis“ erkrankten Hunde stark zu leiden hatten. Doch gelang es zum allergrößten Teil, die Würmer mit Hilfe 2g Samen arecae und eines Eßlöffels Ricinusöl, mit Magensonde verabreicht, zu entfernen.

*b) Über die Ernährung.*

Zur Hervorbringung der experimentellen Rachitiserscheinungen wurde im wesentlichen die von *Mellanby* angegebene Kost in Anwendung gebracht, also Hafermehl und Milchpulver, aus Magermilch hergestellt.

Um den Tieren die Kost schmackhafter zu machen, wurde das feingemahlene Hafermehl im Beginn der Versuche eine Stunde lang in einem Dampfkochtopf bei einer Temperatur von 120 Graden gekocht. Da es sich aber später zeigte, daß diese Zubereitung auf die Freßlust der Tiere keinen Einfluß hatte, wurde ihnen die Nahrung roh dargereicht, was übrigens für die Versuche selbst belanglos war. Diesem Hafermehl wurde vom genannten Milchpulver so viel zugesetzt, daß die gesamte Nahrung aus 10% Milchpulver und 80% Hafermehl von der beschriebenen Sorte bestand. Bei einer chemischen Analyse des zur Anwendung gebrachten Hafermehles ergab sich in 100g Trockensubstanz ein Vorhandensein von Ca. in einer Menge von 0,059—0,066g, P. in einer Menge von 0,165—0,173g. Der Mittelwert des Ca.-Gehaltes in 100g Trockensubstanz beträgt 0,061g, und der des P. 0,171; das Verhältnis zwischen Ca und P war 1 : 2,789.

Die Analyse des vom Magermilch hergestellten Milchpulvers ergab einen Ca-Gehalt von 1,042—1,046g in 100g der Trockensubstanz und P-Gehalt von 0,943—0,945g in eben derselben Menge Trockensubstanz, so daß als Mittelwert für den Ca-Gehalt in 100g Trockensubstanz sich eine Menge von 1,043g ergab, und betr. des P's ein Mittelwert von 0,944g bei eben derselben Menge Trockensubstanz, und das Verhältnis zwischen Ca und P 1 : 0,905 betrug.

Wenn auch der Ca- und P-Gehalt in dieser Kost in den etwas verschiedenen Kostmischungen etwas wechselte, so war das so geringgradig, daß es für die Versuche selbst belanglos war.

Bezüglich der 1. Gruppe der Versuchstiere war also durchschnittlich in 100g Trockensubstanz Ca 0,242g, P 0,352g vorhanden, und ein Verhältnis von Ca zu P wie 1 : 1,414.

Bei der 2. Gruppe waren durchschnittlich in 100g Trockensubstanz Ca 0,277g, P 0,313g enthalten, so daß sich das Verhältnis von Ca und P wie 1 : 1,129 gestaltete.

Die aus Hafer und Milchpulver bestehende Kost wurde in trockenem Zustande gewogen und durch Zusatz von destilliertem Wasser in eine breiige Form ausgerührt, in welcher dann die Tiere die Nahrung fraßen.

Dieser Kost wurden, soweit sie für die Vergleichstiere bestimmt war, 10ccm Tran zugesetzt, während der Kost, welche bei den Versuchstieren Rachitis hervorrufen sollte, 10ccm gehärtetes Kokusfett, sowie 5g Hefe-Extrakt oder Marmite und 1,5g NaCl täglich zugesetzt wurden. Diese Stoffe wurden nur einem Teil der gesammelten Nahrung zugesetzt, um sicher zu sein, daß die Tiere sie jeden Tag in sich aufnahmen. Diese

Art des Zusatzes wurde auch für die Salze, Calciumlactat und sekundäres Natriumphosphat benutzt, welche der Kost zweier Versuchstiere der 2. Gruppe beigelegt wurden.

Weiterhin bekamen die Tiere destilliertes Wasser, wovon die Tiere nach Belieben trinken konnten. Ebenso konnten sie von der Kost so viel aufnehmen, wie sie wollten; nur wurde die Nahrungsmenge im trockenen Zustande vor der Zubereitung gewogen.

Welche von den Versuchstieren als Vergleichstiere benutzt wurden, und bei welchen Rachitis erzeugt wurde, darüber soll später berichtet werden.

c) *Über die Art der Stoffwechseluntersuchungen und die zur Bestimmung des Kalk- und Phosphorgehalts angewandten Methoden.*

Bei der Untersuchung des Stoffwechsels wurden, wie es im Institute (Prof. Dr. med. *Torups*) üblich ist, Versuchszeitabschnitte von 3 Tagen gewählt. Die Tiere wurden am Beginne und am Abschluß der Versuchszeiten gewogen. Ebenso wurde die unter der Versuchsperiode aufgenommene Nahrung ihrem Gewicht nach bestimmt.

Der Urin wurde aufgesammelt und unter Toluol aufbewahrt. Die Harnmenge der 3tägigen Versuchsperiode wurde zusammengemischt und gemessen. Aus der vereinigten Menge wurden nun Proben für die Untersuchungen aufgenommen.

Die Faeces wurden sobald als möglich aus dem Käfig entfernt und in einem geschlossenen Glasgefäß aufbewahrt. Um die Faeces vom Beginn bis zum Schluß der Versuchszeit in sich abzugrenzen, wurde mittels einer Magensonde Holzkohle eingeführt. Die gesammelte Faecesmenge der 3-Tags-Versuchszeit wurde zu einem Brei verrührt, aus dem die Analyseproben genommen wurden.

Bezüglich der Blutproben ist zu berichten, daß das Blut mit Hilfe der Venenpunktion den Tieren entnommen wurde, und zwar bei der 1. Versuchsgruppe wechselweise jeden 3. und 4. Tag, und bei der 2. Gruppe regelmäßig jeden 4. Tag.

Zur Bestimmung des Kalkes im Blut wurde die Methode von *Tisdall*<sup>6</sup> in Anwendung gebracht, während die Phosphorsäure nach *Brigg*<sup>7</sup> bestimmt wurde, wobei allerdings die letztgenannte Methode in der Weise geändert wurde, daß eine Lösung von Ammoniummolybdat in  $n/I-H_2SO_4$  gebraucht wurde, weil diese wegen des geringen Gehaltes an Säure deutlichere Farben gibt. Das Hydrochinon wurde vor dem Natriumsulfit zugesetzt.

Zur Bestimmung des Calciums und Phosphors im Urin wurden 100 ccm Urin in Anwendung gebracht, der auf nassem Wege verbrannt wurde.

Die Kalkbestimmung wurde auf Basis der *McCruddenschen*<sup>8</sup> Methode ausgeführt unter Anwendung der von *Shoh*<sup>9</sup>, *Simpson*<sup>10</sup> und *Toverud*<sup>11</sup> angegebenen Abänderung.

Die Phosphorbestimmung hingegen wurde nach der *Briggschen*<sup>7</sup> Methode vorgenommen. Die Standardlösung war auf 0,1 oder 0,2 mg P pro 1 ccm Lösung. Es wurden nun 5 ccm Molybdatlösung angewandt. Die 3 ccm einer 2proz. Hydroquinonlösung wurden vor dem Natriumsulfit zugesetzt, da auf diese Weise ein deutlicherer Farbenton entsteht. Der Farbenton wurde in einer 100-ccm-Flasche erzeugt.

Zwecks der Bestimmung von Kalk und Phosphor in den Faeces wurden 25 g Faeces abgewogen und verascht. Die Asche wurde in 10 ccm  $n/I-HCl$  auf-

gelöst und auf 200 ccm verdünnt. Davon wurden 50 ccm für die Calciumbestimmung genommen, die nach der gleichen Methode wie beim Urin durchgeführt wurde; weiterhin 10 ccm zur Phosphorbestimmung angewendet, die ebenfalls wie beim Urin durchgeführt wurde.

Nach dem Abschluß der Stoffwechselversuche wurde eine Reihe Analysen an den Knochen vorgenommen, namentlich an verschiedenen Teilen des Oberschenkels, um die organischen und anorganischen Stoffe zu untersuchen.

Die Knochen wurden sogleich nach dem Tode der Tiere präpariert, gereinigt und gewogen und in 96proz. Alkohol gelegt. Nach 6 Wochen wurden sie in kleinere Stücke aufgeteilt und im Soxhlet-Apparat mit Äther extrahiert. Jeder Knochen wurde 2mal 6 Stunden so behandelt und nachher im elektrischen Wärmeapparat bei einer Temperatur von 100—105° 2 Tage hindurch getrocknet. Hiernach wurden die Stücke pulverisiert, und der feine Staub bei einer Temperatur von 100—105° abermals getrocknet, bis ein bestimmtes Gewicht erreicht war.

Von diesem Knochenpulver wurde nun etwa 1 g Substanz genommen und verascht und später in 10 ccm n/I-HCl gelöst und diese Lösung wurde weiterhin auf 200 ccm verdünnt, um den Kalk- und Phosphorgehalt zu bestimmen, der nach den oben beschriebenen Methoden festgestellt wurde.

#### *d) Über die Stoffwechseluntersuchungen.*

Bei der Darstellung der Stoffwechselversuche sollen zunächst die Untersuchungsergebnisse bei der 1. Gruppe (der Versuchstiere 3—5) behandelt werden und im Anschluß daran die Untersuchungen bei der 2. Gruppe (der Versuchstiere 6—9). Diesen Darlegungen soll ein kurzer Bericht über den klinischen Verlauf der Krankheitserscheinungen vorausgehen.

Was die 1. Gruppe der Versuchstiere anlangt, so wurden bei 3 männlichen Tieren (Vergleichstiere 3, und Vergleichstieren 4 und 5) Stoffwechseluntersuchungen ausgeführt. Tier 2 und 3 bekamen Lebertran der Kost zugesetzt, 4 und 5 Kokusfett. Die Tiere 1 und 2 wurden zwecks histologischer Untersuchungen getötet, sobald beim Versuchstiere 1 klinische Rachitiserscheinungen aufgetreten waren. Tier 2 wurde als Vergleichstier benützt.

Die Tiere nahmen vom Beginne an reichlich Nahrung zu sich, ungefähr 200 g (als Trockenkost berechnet) täglich. Bereits nach 3 Wochen konnte man bei den Tieren, die nicht Lebertran zu sich nahmen, also bei den Tieren 1, 4 und 5, die ersten Erscheinungen der Rachitis beobachten, die in den nächsten 14 Wochen immer stärker und stärker zunahmen.

In dieser Zeit kam es zu einem Stillstand in der Gewichtszunahme; die Freßlust der Tiere nahm ab, die im übrigen auch mehr und mehr ein kränkliches und unbeholfenes Wesen an den Tag legten. Wiederholte Röntgenuntersuchungen zeigten an den distalen Radius- und Tibiaepiphysen in Ähnlichkeit mit der menschlichen Rachitis mangelhafte Verkalkungsverhältnisse, Verbreiterung der Epiphysen und Epiphyselinien samt Auffransung der Gelenkflächen.

Tabelle 1. Über die Kalk- und Phosphorbilanz sowie über Kalk und Phosphor im

Datum	Hund Nr. 3. Vergleichstier. Hafermehl. Magermilchpulver + 10 ccm Dorschlebertran				Hund Nr. 4. Behandelte Magermilchpulver +	
	Mg. Ca in 100 ccm Serum	Mg. P in 100 ccm Serum	Ca Gleichgewicht in g	P Gleichgewicht in g	Mg. Ca in 100 ccm Serum	Mg. P in 100 ccm Serum
12. bis 15. XI. 1925	10,65	8,00			10,65	
19. „ 21. XI. 1925	10,55	8,32			10,37	8,12
26. „ 28. XI. 1925	10,60	8,28	+0,451	+0,007	10,15	7,65
1. „ 3. XII. 1925	10,71	8,72	+1,326	+1,368	9,26	7,20
5. „ 7. XII. 1925	10,50	8,52	+1,585	+0,496	9,12	6,80
10. „ 12. XII. 1925	10,68	8,74	+1,064	+0,697	8,92	6,48
16. „ 18. XII. 1925	10,60	8,28	+2,124	-0,663	7,17	6,80
20. „ 23. XII. 1925	10,20	8,78	+2,054	+1,705	7,24	7,88
28. „ 31. XII. 1925	10,76	8,81	+2,764	+1,580	6,98	7,42
4. bis 7. I. 1926	10,42	8,65	+1,933	+0,684	7,50	6,15
10. „ 13. I. 1926	10,80	8,88	+2,212	+0,807	6,58	5,68
16. „ 19. I. 1926	10,05	8,68	+2,973	+0,683	9,14 <sup>1</sup>	8,40
22. „ 25. I. 1926	10,50	8,32	+2,974	+0,563	9,14	8,08
28. „ 31. I. 1926	10,46	8,64	+3,207	+1,796	10,46	8,60
3. „ 6. II. 1926	10,48	8,88	+3,364	+3,848	10,81	8,16
9. „ 12. II. 1926	10,85	8,60	+3,657	+1,186	10,76	8,76
15. „ 18. II. 1926	10,72	8,60	+4,008	+2,404	10,48	8,00
21. „ 24. II. 1926	10,68	8,40	+4,410	+2,285	10,42	8,68
27. „ 2. III. 1926	10,64	8,60	+3,695	+5,175	10,48	8,60
5. „ 8. III. 1926	10,56	8,40	+3,616	+3,619	10,48	8,32

<sup>1</sup> 10 ccm Dorschlebertran täglich.

Nach 9 Wochen wurde der Kost des Versuchstieres 4mal täglich 10ccm Lebertran zugesetzt, was eine rasch zunehmende Besserung der krankhaften Erscheinungen bedingte; Die Verdickung der Epiphysen und der Rosenkranz verschwanden, während doch die Krümmung der Vorderbeine weiter bestand. Als das Tier im Alter von 17<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Wochen getötet wurde, mußte es klinisch als von der Rachitis geheilt betrachtet werden.

Das Versuchstier 3, das als Vergleichstier dienen sollte, hatte vom Beginn an außer der beschriebenen Kost täglich 10ccm Lebertran bekommen und hatte sich auch die ganze Zeit frisch und lebhaft gehalten, ohne die geringsten klinischen Anzeichen von Rachitis zu zeigen.

Die Ergebnisse der bei den Tieren 3, 4 und 5 angestellten Untersuchungen über den Kalk- und Phosphorstoffwechsel sind in der Tab. I übersichtlich dargestellt. In der 2. Rubrik ist die Kalkmenge auf 100ccm Serum in mg angeführt; in der Kolonne 3 die Phosphormenge unter den gleichen Umständen. In der Rubrik 4 ist der Unterschied zwischen den aufgenommenen Mengen des Kalks und den in dem Urin und in den Faeces ausgeschiedenen Mengen dargelegt, also das Kalkgleichgewicht des Organismus, während über das Phosphorgleichgewicht in Rubrik 5 berichtet wird. Das + -Zeichen bedeutet, daß das Tier mehr

*Serum beim Vergleichstier, behandelten rachitischen Tier und beim Tier mit Rachitis.*

Rachitis. Hafermehl. 10 cem Kokusöl.		Hund Nr. 5. Rachitis. Hafermehl. Magermilchpulver + 10 cem Kokusöl				Datum
Ca Gleich- gewicht in g	P Gleich- gewicht in g	Mg. Ca in 100 cem Serum	Mg. P in 100 cem Serum	Ca Gleichgewicht in g	P Gleichgewicht in g	
		10,60	8,00			12. bis 15. XI. 1925
		10,55	8,32			19. „ 21. XI. 1925
+0,527	+0,012	10,35	7,92	+0,365	—0,204	26. „ 28. XI. 1925
+0,799	+0,490	10,74	7,68	+0,825	+0,454	1. „ 3. XII. 1925
+1,051	—0,412	10,00	6,48	+0,957	—0,275	5. „ 7. XII. 1925
+0,021	—1,141	10,23	6,72	+0,082	—1,162	10. „ 12. XII. 1925
+1,032	—0,660	7,54	6,24	+0,541	—1,228	16. „ 18. XII. 1925
+0,008	—0,692	9,19	6,68	—0,024	—0,071	20. „ 23. XII. 1925
+0,546	+0,124	7,72	5,64	+0,454	—0,530	28. „ 31. XII. 1925
—0,433	—1,095	8,42	5,34	—0,441	—1,367	4. bis 7. I. 1926
+0,418	—0,646	6,98	4,68	+0,482	—0,008	10. „ 13. I. 1926
+1,635	+0,109	9,14	6,04	+1,212	—0,455	16. „ 19. I. 1926
+1,787	+0,787	7,76	4,76	—0,204	—0,987	22. „ 25. I. 1926
+1,525	—0,235	7,28	5,48	+0,025	—0,930	28. „ 31. I. 1926
+1,813	+0,943	6,98	4,84	+0,209	—0,742	3. „ 6. II. 1926
+2,498	+1,250	6,98	4,80	+0,066	—0,845	9. „ 12. II. 1926
+3,869	+1,933	7,42	4,60	—0,054	—0,878	15. „ 18. II. 1926
+3,593	+2,119	6,98	4,20	+0,170	—0,255	21. „ 24. II. 1926
+3,014	+2,132	6,80	4,12	—0,695	—0,298	27. „ 2. III. 1926
+2,741	+0,863	6,76	4,00	—1,076	—1,176	5. „ 8. III. 1926

aufgenommen als abgegeben hat (positives Gleichgewicht), während das —-Zeichen auf ein negatives hinweist, d. h. daß mehr von betreffendem Stoff ausgeschieden wurde, als das Tier aufgenommen hatte.

Bei einem genauen Studium der Tabelle 1 fällt auf, daß bei dem rachitischen Tier 5 unter der ganzen Versuchszeit von 18 Wochen ein negatives Phosphorgleichgewicht vorhanden war, so daß die ganze Zeit hindurch Phosphorsäure verlorenging, und weiter ein von einem deutlich positiv bis zu einem deutlich negativen abnehmendes Kalkgleichgewicht.

Gleichzeitig sinkt die Phosphormenge im Blutserum vom normalen Zustand, das ist 8,00 mg in 100 cem Serum, zu 4,00 mg, also auf die Hälfte, und die Calcium-Menge geht von der normalen Menge, 10,6 mg in 100 cem Serum, bis auf 6,76 mg herunter.

Weiterhin ist auf Grund der Betrachtung der vorgeführten Tabelle vom Versuchstier 4 u berichten, daß die ersten 9 Wochen des Versuches ein deutlich negatives Phosphorgleichgewicht bestand, genau so wie beim Versuchstier V, bei gleichzeitig sinkender Kalkbilanz. Die nach 9 Wochen vorgenommene Veränderung der Kost, indem die 10 cem Kokusfett mit 10 cem Lebertran ersetzt wurden, bewirkte augenblicklich ein stark positives Phosphor- und ein allmählich zunehmendes positives Kalkgleichgewicht.



Bei diesem Tier (4) sank die Phosphormenge im Serum von 8,12mg auf 100ccm bis auf 5,68. Nach der Einnahme von Lebertran stieg die Phosphormenge bereits im Laufe von 3 Tagen bis auf den normalen Wert, d. h. 8,4mg per 100 ccm Serum und hielt sich in dieser Höhe bis zum Abschluß des Versuches. Die Kalkmenge sank vom normalen Wert 10,65mg per 100ccm Serum bis auf 6,58 im Verlaufe der ersten 9 Wochen, um so im Laufe von 3 Tagen nach der Einnahme von Lebertran bis auf 9,14 zu steigen und im Verlaufe von weiterhin 9 Tagen die normale Höhe, 10,46mg per 100ccm zu erreichen; auf dieser Höhe hielt sich auch weiterhin die Kalkmenge. Wie es aus den Versuchen hervorgeht, ist eine längere Zeit notwendig, bevor die Kalkmenge im Serum den normalen Wert erreicht, als dies für die Phosphormenge der Fall ist.

Was nun schließlich den Stoffwechsel des Vergleichstieres 3 anlangt, so erweisen sich während der ganzen Versuchszeit das Phosphor- ebenso wie auch das Kalkgleichgewicht stark positiv. Die Phosphormenge hielt sich die ganze Zeit auf einer Höhe von 8,00—8,88mg per 100ccm Serum, während die Calciummenge nur von 10,05—10,85mg per 100ccm Serum schwankte.

Neben den Stoffwechseluntersuchungen wurden auch chemische Analysen an den Knochen der Versuchstiere ausgeführt, über deren Ergebnisse uns Tab. 2 unterrichtet. Versuchstier 5 wurde am 9. März getötet, 3 am 10. März und 4 den 12. März, also 17 $\frac{1}{2}$  Wochen nach dem Beginn der Versuche.

Auf dieser Tab. 2 macht sich ein starker Unterschied bemerkbar bezüglich der Gewichtsmengen von Kalk und Phosphor in frischen Knochen beim Versuchstier V und Versuchstier 3, dem Vergleichstier, das Lebertran bekam. Sowohl der Kalk- als auch der Phosphorgehalt in den frischen Knochen liegt bei 5 prozentuell etwa 33% unter dem des Vergleichstieres 3.

Auffällig ist, daß bei den Knochen des Versuchstieres 4, das in der zweiten Hälfte der Versuchsperiode Lebertran bekommen hatte, um die

Tabelle 2. *Ergebnisse der Knochenanalyse beim Kontrolltiere Nr. 3 und dem Versuchstiere Nr. 4 und 5.*

Hund Nr.	Knochen	Wasser + Fett	% Asche		% Ca in			% P in		
			Gew. i. frisch. Zust.	Gew. i. trock. Zust.	Gew. i. fr. Zust.	Gew. i. tr. Zust.	Asche	Gew. i. fr. Zust.	Gew. i. tr. Zust.	Asche
3. Vergleichstier.	Femur	61,16	21,86	56,39	8,21	21,14	37,57	4,03	10,39	18,4
	Femurschaft	58,65	25,33	61,30	9,24	22,37	36,50	4,95	11,98	19,5
4. behand. Rach.	Femur	69,50	16,17	53,23	5,82	19,14	35,96	2,63	8,64	16,2
	Femurschaft	65,30	20,55	59,21	7,50	21,61	36,61	3,80	10,94	18,4
5. Rachitis . . .	Femur	81,17	7,10	37,73	2,32	12,31	32,62	1,37	7,30	19,3
	Femurschaft	—	—	45,94	—	15,95	34,72	—	8,73	19,0

Rachitis zu heilen, kein entsprechender Gehalt an Kalk und Phosphor gefunden wurde wie in den Knochen des Vergleichstieres. Dies muß wohl darauf hindeuten, daß die Ablagerung von Calcium- und Phosphorsäure in den Knochen langsamer vor sich geht, als die klinische Heilung verläuft. Das Tier war nämlich, was die klinischen Anzeichen anlangt, abgesehen von einer leichten Krümmung der Beine, von der Rachitis geheilt. Es ist ja übrigens nicht zu erwarten, daß diese Krümmung im Laufe von 3 Wochen verschwinden sollte.

Nach der Darlegung der Untersuchungsergebnisse bei der 1. Gruppe der Versuchstiere soll nun über die Untersuchungsergebnisse der Stoffwechseluntersuchungen bei der 2. Gruppe berichtet werden. Bei dieser Gruppe galt es, nachzuweisen, welche Folgen der Zusatz eines Kalk- oder Phosphorsalzes in der Nahrung für den Stoffwechsel im rachitischen Zustand haben wird.

Zunächst ist noch zu erwähnen, daß an den 4 Tieren der Gruppe, die alle insgesamt der reinen Spitzhund-Rasse angehörten, Stoffwechseluntersuchungen ausgeführt wurden.

Bemerkenswert ist noch, daß alle diese Tiere am Beginn der Versuche eine Woche älter und körperlich besser entwickelt waren und auch mehr Nahrung zu sich nahmen als die Tiere der 1. Gruppe, nämlich 3—400 g täglich (auf Grund der Trockenkost berechnet).

Tier 6 bekam Lebertran und Tier 7 Kokusfett, so daß also das Versuchstier 6 der 2. Gruppe dem Versuchstier 3 der 1., und das Versuchstier 7 der 2. dem Versuchstier 5 der 1. Gruppe entspricht, mit Ausnahme, daß die Tiere der 2. Gruppe, 6 und 7, 3ccm Citronensaft täglich bekamen, um einen etwaigen Mangel an C-Vitaminen vorzubeugen.

Die an der 2. Gruppe ausgeführten Stoffwechseluntersuchungen sind auf der Tabelle 3 wiedergegeben.

Vor allem ist auffällig, daß auch bezüglich der Vergleichstiere erhebliche Unterschiede zwischen den Untersuchungsergebnissen der 1. und denen der 2. Gruppe bestehen. So zeigt das Vergleichstier 6 bereits vom Beginne an eine stärkere positive Kalk- und Phosphor-Bilanz als das entsprechende Tier der 1. Gruppe, 3. Was nun das Verhältnis des Tieres 7 der 2. Gruppe und 5 der 1. anlangt, die, mit Ausnahme des dem Tiere 7 dargereichten Citronensaft (3ccm), die gleiche Kost bekommen hatten, so ist auf den Unterschied hinzuweisen, der bezüglich des Kalk- und Phosphorgleichgewichts zwischen beiden Tieren besteht. Während die Calcium-Bilanz beim Versuchstiere 5 ungefähr in der Nähe des 0-Punktes liegt, und die Phosphor-Bilanz die ganze Zeit hindurch negativ war, so sind diese Verhältnisse beim Tier 7 genau umgekehrt. Diese umgekehrten Verhältnisse machen sich auch in der Kalk- und Phosphormenge des Blutserums bei diesen Tieren bemerkbar, in dem Versuchstier 5, bei dem sich die Kalk-Bilanz ungefähr

Tabelle 3, die die Calcium- und Phosphorbilanz und den Ca- und

Datum	Hund Nr. 6. Hafermehl. Magermilchpulver + 10 ccm Dorschlebertran				Hund Nr. 7. Hafermehl. Magermilchpulver + 10 ccm Kokusöl			
	Mg. Ca in 100 ccm Serum	Mg. P in 100 ccm Serum	Ca Gleich- gewicht in g	P Gleich- gewicht in g	Mg. Ca in 100 ccm Serum	Mg. P in 100 ccm Serum	Ca Gleich- gewicht in g	P Gleich- gewicht in g
8. bis 11. V. 1926	10,16	8,41	+1,350	+1,838	10,65	8,48	+1,225	+1,507
14. „ 17. V. 1926	10,16	8,69	+1,097	+2,007	10,68	8,16	+1,080	+1,700
20. „ 23. V. 1926	10,39	8,75	+3,018	+2,780	9,90	8,24	+1,535	+1,538
26. „ 29. V. 1926		8,69	+3,035	+2,785	10,22	7,73	+1,049	+1,700
1. „ 4. VI. 1926	10,65	8,69	+1,501	+2,342	9,74	7,76	+0,469	+1,441
7. „ 10. VI. 1926	10,16	8,28	+2,282	+2,885	7,78	7,76	+0,177	+1,156
13. „ 16. VI. 1926	10,16	8,05	+2,732	+3,408	7,78	7,64	+0,456	+1,130
19. „ 22. VI. 1926	10,16	8,00	+2,931	+2,897	7,78	6,54	+0,224	+0,953
25. „ 28. VI. 1926	10,38	8,12	+3,317	+2,979	6,82	6,82	—0,131	+0,334
1. „ 4. VII. 1926	10,16	8,12	+3,134	+3,369	6,32	6,54	—0,155	+0,731
7. „ 10. VII. 1926			+1,887	+2,912			+0,160	+0,867
13. „ 16. VII. 1926	10,16	8,42	+0,663	+0,601	5,38	5,92	+0,004	+0,995
19. „ 22. VII. 1926	10,16	8,42			5,38	6,09		
25. „ 28. VII. 1926	10,68	8,00	+2,112	+3,313	6,82			
31. VII. bis 3. VIII. 1926			+1,775	+3,606			—0,043	+0,777
6. „ 9. VIII. 1926	10,68	8,00	+3,491	+4,125	6,32	4,00	—0,289	+0,629
12. „ 15. VIII. 1926	10,68	8,20	+0,898	+4,258	6,32	<sup>1</sup> 3,72	+0,441	+0,429
18. „ 21. VIII. 1926	10,19	8,20	+1,402	+2,963	5,87	4,32	+0,776	+0,101
24. „ 27. VIII. 1926	10,68	8,60	+2,840	+3,638	5,87	4,49	—0,793	+0,168
30. VIII. bis 3. IX. 1926	10,68	8,20	+2,608	+3,545	5,38	<sup>2</sup> 6,40	—0,004	—0,060

<sup>1</sup> Täglich 5 g CaCO<sub>3</sub> eingenommen.<sup>2</sup> Während dieser Periode nichts gegessen.

auf der Höhe des 0-Punktes hielt, die Kalkmenge im Serum nicht so schnell abgenommen hat und auch nicht so tief gesunken ist, während gleichzeitig die Phosphormenge im Serum entsprechend des negativen Phosphorgleichgewichts rasch gesunken ist, bis auf 60% des ursprünglichen Wertes. Andererseits wiederum nimmt beim Versuchstier 7 die Calciummenge im Serum schneller und längere Zeit hindurch ab, und die Phosphormenge im Serum entspricht der gegen den 0-Punkt allmählich sinkenden Phosphorbilanz; sie sinkt langsamer, und erst gegen den Schluß der Versuchszeit hin und erreicht den Tiefstand erst in dieser Zeit, der beim Versuchstier 5 bereits ungefähr in der Mitte der Versuchszeit erreicht worden war.

Um den Einfluß zu erforschen, den die Darreichung einer großen Menge von Kalk auf den Stoffwechsel hat, wurden dem Versuchstier 7 in dem letzten Teil der Versuchszeit täglich 5g CaCO<sub>3</sub> per os verabreicht. Die Kalk-Bilanz nun, die in den letzten Untersuchungszeiten negativ gewesen war, wurde in den ersten 2 Perioden nach der Darreichung von Kalk deutlich positiv, während gleichzeitig die Phosphor-Bilanz weiter sank; aber bereits in der 3. Untersuchungsperiode war das Kalk-

*P-Gehalt im Serum bei den Tieren der 2. Versuchsreihe angibt.*

Hund Nr. 8. Hafermehl. Magermilchpulver + 10 ccm Kokusöl + 2 g Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>				Hund Nr. 9. Hafermehl. Magermilchpulver + 10 ccm Kokusöl + 2 g Calciumlakt.				Datum
Mg. Ca in 100 ccm Serum	Mg. P in 100 ccm Serum	Ca Gleich- gewicht in g	P Gleich- gewicht in g	Mg. Ca in 100 ccm Serum	Mg. P in 100 ccm Serum	Ca Gleich- gewicht in g	P Gleich- gewicht in g	
10,65	8,41	+0,791	+1,245	10,36	8,48	+1,785	+1,014	8. bis 11. V. 1926
10,39	8,15	+1,574	+2,423	10,87	8,55	+2,072	+1,669	14. „ 17. V. 1926
10,16	7,01	+1,482	+2,862	10,87	8,14	+2,437	+1,581	20. „ 23. V. 1926
	8,12	+2,099	+3,270		8,43	+2,275	+1,634	26. „ 29. V. 1926
9,71	8,20	+1,433	+2,758	10,65	8,00	+2,351	+1,738	1. „ 4. VI. 1926
8,78	7,64	+1,100	+2,474	10,16	7,64	+1,351	+1,455	7. „ 10. VI. 1926
7,30	6,96	+0,604	+1,795	9,71	7,82	+1,619	+1,704	13. „ 16. VI. 1926
7,30	6,68	+0,607	+2,466	8,76	7,18	+1,461	+1,574	19. „ 22. VI. 1926
7,70	6,40	+0,344	+0,695	8,76		+1,127	+1,161	25. „ 28. VI. 1926
7,22	6,40	+0,583	+1,305	8,76	6,30	+0,900	+0,986	1. „ 4. VII. 1926
		+0,320	+1,636			+1,008	+1,118	7. „ 10. VII. 1926
7,30	5,62	+0,819	+1,325	7,78	5,34	+0,657	+1,800	13. „ 16. VII. 1926
6,85	4,48							19. „ 22. VII. 1926
6,28	3,20	—0,372	+0,546					25. „ 28. VII. 1926
		+0,277	+1,704					31. VII. bis 3. VIII. 1926
6,82	3,67	+1,057	+1,552					6. „ 9. VIII. 1926
6,32	3,90	—0,396	+0,327					12. „ 15. VIII. 1926
5,87	3,81	+0,224	+0,619					18. „ 21. VIII. 1926
5,38	4,10	—0,162	+0,523					24. „ 27. VIII. 1926
5,78	3,64	—0,163	+0,688					30. VIII. bis 3. IX. 1926

gleichgewicht trotz der Darreichung des Calciumcarbonats wieder negativ. Da nun das Tier anfang, die Nahrung zu verweigern und man eine Besserung des krankhaften Zustandes befürchtete, wurde das Tier getötet.

Die hier vorgeführten Untersuchungsergebnisse dürften wohl darauf hinweisen, daß es wohl verschiedene Formen von Rachitis gibt, z. B. eine Form, in der der Kalkstoffwechsel in besonderem Maße gestört ist, und eine andere hingegen, in der die Störung hauptsächlich der Phosphorstoffwechsel betrifft. Daß die Umsetzung der beiden Stoffe bei der Rachitis verändert ist, ist wohl eine sichere Tatsache, da ja die Zurückhaltung dieser Stoffe im Organismus voneinander abhängig ist.

Schließlich ist noch näher auf die Untersuchungsergebnisse bei den Tieren 8 und 9 einzugehen, die im allgemeinen in gleicher Weise wie das Tier 7 ernährt wurden, nur mit dem Unterschied, daß der Kost des Versuchstieres 8 täglich 2 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> zugesetzt wurden, was einer Phosphormenge von 0,1733 g entspricht, und daß das Versuchstier 9 täglich 2 g Calciumlactat bekam, wodurch ihm 0,3673 g Calcium täglich zugeführt wurden. Außerdem bekamen die Tiere, wie bereits erwähnt, täglich 3 ccm Citronensaft.

Klinisch äußerte sich der Zusatz der genannten Stoffe zur Kost der Tiere derart, daß beim Versuchstier 8 — beim „Phosphortier“ — eine

starke Verschlimmerung des rachitischen Zustandes eintrat, indem sich starke Schwellungen an den Epiphysen und ein rachitischer Rosenkranz ausbildeten, wovon die Abb. 1 eine Vorstellung gibt. Die genannten Erscheinungen waren beim Tier 8 viel mehr auffälliger als beim rachitischen Tier 7. Das Versuchstier 9 — das „Calciumtier“ — wies allerdings eine Epiphysen-Verdickung und einen Rosenkranz auf, aber doch nur in so geringem Grade, daß es klinisch als das am wenigsten ergriffene Tier bezeichnet werden kann.

Bezüglich der Stoffwechseluntersuchungen des Versuchstieres 8 („Phosphortier“) ist zu erwähnen, daß es am Beginn eine positive Kalk-Bilanz aufwies, die aber rasch bis auf den 0-Punkt sank und am Schlusse der Versuchszeit negativ wurde. Das Calcium nahm im Serum in der gleichen Weise ziemlich schnell ab und lag am Ende der Versuchsperiode ungefähr 45 % unter dem normalen Werte. Die Phosphor-Bilanz hielt sich beim Tier 8 ziemlich hoch, fiel etwas, aber erst am Schluß der Versuchszeit, hielt sich dennoch immer auf der positiven Seite. Gleichzeitig ging die Phosphormenge im Serum herunter, während die Phosphor-Bilanz noch auf der ursprünglichen Höhe stand und fiel so stark, daß sie am Schluß der Versuchsperiode unter der Hälfte des ursprünglichen Wertes liegt.



Abb. 1. Versuchstier 8. Rachitische Veränderungen, Krümmung der Vorderbeine, Verdickung an den Sprunggelenken.

war und daß es auch nicht so rasch herunterging und auch nicht entsprechend so stark wie bei dem anderen Tier. Die Phosphor-Bilanz ist beim Kalktier gering, hält sich aber die ganze Zeit auf derselben Höhe. Die Calciummenge im Serum hält sich ebenso längere Zeit innerhalb der normalen Grenzen, sinkt langsam, aber nicht so tief wie beim „Phosphortier“. Die Phosphormenge im Serum, die sich lange Zeit normal hält, fällt gleichzeitig mit dem letzten starken Fall der Kalkmenge bis ungefähr 70 % des ursprünglichen Wertes.

Wie bereits früher erwähnt, starb das „Calciumtier“ plötzlich während der Versuche. Bei der Sektion zeigte sich eine Reihe Spulwürmer im

Wenn wir uns nun den Stoffwechseluntersuchungen des „Calciumtieres“ (9) zuwenden, so zeigt sich, daß das Kalkgleichgewicht am Beginn stark positiv

Darm, sonst aber nichts. Zu erwähnen ist, daß das Tier tot in einem starken Opisthotonus gefunden wurde.

Vergleicht man nun die Untersuchungsergebnisse beim Tiere Nr. 7 und 8, welch letzteres, wie erwähnt, täglich 0,1733g Phosphor außer der Kost erhalten hatte, so sieht man, daß sowohl die Phosphor- als auch die Calcium-Bilanz bei diesem Tier (8) höher liegt als beim Tier 7. Trotzdem zeigte das Tier 8 sowohl klinisch als makroskopisch bei der Obduktion die meist entwickelten krankhaften Veränderungen. Dabei zeigen aber merkwürdigerweise die Ergebnisse der Knochenanalyse, die in Tab. 4 vorgeführt werden, nahezu keinen Unterschied in der chemischen Zusammensetzung der Knochen dieser 2 Tiere weder bezüglich des Kalks noch bezüglich des Phosphors.

Tabelle 4. *Ergebnisse der Knochenanalysen bei den Tieren Nr. 6, 7, 8 und 9.*

Hund Nr.	Knochen	Wasser + Fett	% Asche		% Ca in			% P in		
			Gew. im frischen Zust.	Gew. im trocknen Zust.	Gew. im frischen Zust.	Gew. im trocknen Zust.	Asche	Gew. im frischen Zust.	Gew. im trocknen Zust.	Asche
6	Femur	52,76	27,74	58,72	11,27	21,42	36,49	5,24	11,09	18,89
	Femurschaft	45,76	33,93	62,52	13,15	24,23	34,53	6,62	12,19	19,50
7	Femur	70,00	13,80	46,02	5,43	18,08	39,31	2,66	8,85	19,24
	Femurschaft	62,15	21,75	57,50	7,78	20,56	35,76	4,25	11,22	19,52
8	Femur	71,06	13,26	45,84	4,90	16,93	36,95	2,56	8,85	19,32
	Femurschaft	62,61	21,75	58,16	7,52	21,05	36,21	4,11	11,00	18,95
9 <sup>1</sup>	Femur	66,71	16,28	48,90	7,20	18,63	38,11	3,04	9,14	18,68

<sup>1</sup> Während der Versuche gestorben.

Um diese merkwürdigen Verhältnisse näher aufzuklären sind weitere Untersuchungen nötig, die später der Veröffentlichung übergeben werden sollen. Vorläufig möge nun im 2. Abschnitte von den mikroskopischen Befunden berichtet werden, die sich an den Knochen der untersuchten Tiere erheben ließen.

#### Von den mikroskopischen Befunden im Knochensystem der zur Untersuchung verwendeten Tiere.

Beim Studium der mikroskopischen Befunde, die sich im Knochensysteme sowohl bei den Vergleichs-, als auch bei den Versuchstieren erheben ließen, war mein (*Häupl*) Augenmerk in besonderem Grade darauf gerichtet, sie mit den Befunden zu vergleichen, die *Pommer*<sup>1</sup> in seinem Buche über Osteomalacie und Rachitis beim Menschen dargelegt hat. Solche Hinweise auf die Ähnlichkeit bzw. Gleichheit der Knochenveränderungen, wie sie sich bei der kindlichen und bei der experimentellen Rachitis darbieten, sind wohl besonders beachtenswert und wichtig, wenn man auf Grund der morphologischen Veränderungen im Knochen dem Verständnis der experimentellen Rachitis, vor allem ihrer Beziehung zur kindlichen Rachitis näher kommen soll.

Die Hoffnung allerdings, auf Grund solcher morphologischer Vergleichsstudien, die ursächlichen Momente der experimentellen bzw. kindlichen Rachitis aufzuklären, muß bescheiden sein, da wir ja auf Grund der Untersuchungen *Pommers*<sup>1</sup> wissen, wie bereits einleitend erwähnt wurde, daß die für die Rachitis charakteristischen Veränderungen trotz wohl verschiedenartiger ursächlicher Momente im Knochensysteme verhältnismäßig einfach sind und sich nur im Kalklosbleiben der kalklos angelegten neugebildeten Knochensäume äußern, während die übrigen Veränderungen, wie die periostalen Knochenauflagerungen, Markveränderungen, aber auch die Störung der intracartilaginösen Verknöcherungsvorgänge als sekundäre Folgeveränderungen infolge der herabgesetzten Widerstandsfähigkeit des mangelhaft verkalkten Knochengewebes gegenüber äußeren, mechanischen Einwirkungen aufzufassen sind.

Bemerkenswert dürfte auch sein, daß die hier besprochenen Untersuchungen an einer verhältnismäßig großen Anzahl von Hunden ausgeführt wurden, während die meisten übrigen Untersucher mit Ausnahme von *Henderson*<sup>12</sup>, *Mellanby*<sup>3</sup> und von *Lang*<sup>13</sup>-*Bauer*<sup>14</sup> Ratten verwendeten, und daß gleichzeitig eingehende Stoffwechseluntersuchungen stattgefunden haben.

Anbei soll aber auch die Gelegenheit wahrgenommen werden, auf Grund der erhobenen Befunde, Beiträge zur Frage der Ostitis fibrosa-Veränderungen, aber auch zur Frage der Bedeutung der Markblutungen und ihrer Folgewirkungen zu liefern.

Bei der nun folgenden Darlegung der histologischen Untersuchungsergebnisse soll zunächst über die Veränderungen über die Knochensubstanz selbst berichtet werden und im Anschluß daran sollen die Markveränderungen und die Störungen der intracartilaginösen Ossifikationsvorgänge geschildert werden.

*Von den Veränderungen am Knochengewebe der zur Untersuchung verwendeten Tiere nebst einigen Bemerkungen zu den An- und Abbauvorgängen und den periostalen Auflagerungen.*

Bei der Besprechung der Befunde, die sich am *Knochengewebe* der Versuchstiere aufnehmen ließen, will ich zunächst von der Knochenstruktur im allgemeinen berichten und im Anschlusse daran im besonderen auf die kalklosen Knochenabschnitte eingehen. Eine Darstellung der periostalen Auflagerungen und der An- und Abbauvorgänge soll den Abschnitt abschließen.

Was nun die Bauart des Knochens der untersuchten Tiere anlangt, so wiesen sowohl die Knochen der Vergleichstiere als auch der eigentlichen Versuchstiere teils nicht lamellösen, teils lamellösen Bau auf. Diese Bauart war insbesondere neben Fehlen der Lamellenstruktur durch die

unregelmäßige Lagerung und Plumpheit der Knochenkörperchen gekennzeichnet, während das lamellöse Knochengewebe in Übereinstimmung mit den Untersuchungen *Ebners*<sup>11</sup> m. o. w. deutlich ausgeprägte und regelmäßig angeordnete Lamellen aufwies und in deren Faserrichtung die Knochenhöhlen abgeplattet erscheinen ließ.

Insbesondere häufig fand sich nicht lamellös gebautes Knochengewebe in Gebieten besonderer mechanischer Reizwirkungen und lebhafter Umbauvorgänge. Es dürften vielleicht die im besonderen Grade wirkenden äußeren mechanischen Reizeinflüsse der Differenzierung des Keimgewebes zu einem lamellös gebauten, funktionell orientierten Knochengewebe hinderlich gewesen sein.

Auf keinen Fall aber ist die Entwicklung nicht lamellös gebauten Knochengewebes mit den Fütterungsversuchen in Zusammenhang zu bringen. Darauf deutet ja auch schon der Umstand hin, daß sich diese Gewebsstrukturen auch bei den Vergleichstieren vorfinden. Diesbezüglich möchte ich auf *Pommer*<sup>1</sup> hinweisen, der das Vorkommen nicht lamellös gebauten Knochengewebes bei seinen zur Untersuchung verwendeten rachitischen Kindern auf das Alter der Kinder bezog und darauf hinwies, daß mit dem zunehmenden Alter der rachitischen Kinder auch die Knochenstruktur einen immer mehr lamellösen Bau annimmt.

Wende ich mich nun den kalklosen Knochenabschnitten zu, so sei bemerkt, daß ihr das ganze Skelett betreffendes Auftreten und ihre das physiologische Maß weit überschreitende Ausbildung die für Rachitiskennzeichnende morphologische Veränderung im Knochensystem darstellt.

Um einen Eindruck von der Breitenentwicklung der kalklosen Knochenteile unter physiologischen Verhältnissen zu gewinnen, wurden zunächst die kalklosen Knochenteile der Vergleichstiere in den verschiedensten Abschnitten gemessen. So wurde am Vergleichstier 2 (Tier aus der ersten Versuchsgruppe) für den Humerus, die Ulna und die Rippen eine durchschnittliche Breite von 4–8  $\mu$  festgestellt, während am Radius doch hier und da eine Dicke bis zu 16  $\mu$  gemessen werden konnte. Am Vergleichstier 3 wurden sowohl für die Tibia als auch für den Radius und Humerus als gewöhnliche Breite der kalklosen Knochensäume auf 4–8  $\mu$  gefunden. Ähnliche Masse, von 4–8  $\mu$ , wiesen auch die kalklosen Zonen im Knochensysteme des Vergleichstieres 6 auf. Auf Grund dieser Messungen dürfte wohl die physiologische Breite der kalklosen Knochenteile für die zur Untersuchung verwendeten Tiere unter physiologischen Verhältnissen auf 4–16  $\mu$  veranschlagt werden.

Zu erwähnen ist noch, daß ich mich zwecks deutlicher Darstellung der kalklosen Knochenteile der von *Bock*\* angegebenen Präparations- und Färbemethode bediente.

\* *Bock, N.* Eine Methode zum Studium der Ablagerungsverhältnisse der Knochensalze. *Z. Mikrosk.* **40**, H. 3, 318 (1923).



Die Messung der kalklosen Knochenabschnitte bei den eigentlichen Versuchstieren ergab eine mächtige Verbreiterung, die die physiologische Breite oft um ein Vielfaches ihrer Ausdehnung übertraf.

Bevor ich näher auf die bei den einzelnen Versuchstieren erhobenen Messungsergebnisse eingehe, will ich zunächst in 2 mikrophotographischen\* Abbildungen eine Vorstellung von der Ausbildung der kalklosen Knochen- teile geben.

Abb. 2 bringt mehr geordnete periostale Wucherungen am Humerus des Versuchstieres 1 (über die später eingehend berichtet werden soll) zur Darstellung. Die stark verbreiterten, auf dem Bilde hell erscheinenden breiten kalklosen



Abb. 2. Mehr geordnet gebaute periostale Wucherungen an der Oberfläche eines Femuranteiles des Versuchstieres 1. Die breiten kalklosen Zonen (auf dem Bilde hell gefärbt) legen die Rachitisähnlichkeit nahe. Das Mark ist faserig. (65fache Vergrößerung.)

Knochenanteile sind an vielen Stellen von osteoblastischen Zellbelägen bedeckt. Das Mark zeigt faserige Abänderung. Die Venen erweisen sich erweitert.

Eine mächtigere Entwicklung der kalklosen Säume sei auf Abb. 3 vorgeführt, die einen Knochenteil aus dem Radius des Versuchstieres 7 darstellt. Die Grenze zwischen dem auf dem Bilde heller gefärbten kalklosen Knochen und dem dunkelgefärbten kalkhaltigen ist im allgemeinen scharf und hält sich auch im allgemeinen an den Verlauf der Kittlinien. Nur hier und da ist die Grenze unscharf. Das Mark zeigt Übergänge von Fettmark zu Fasermarksentwicklung.

Was nun die Mächtigkeit der kalklosen Knochenabschnitte bei den einzelnen Versuchstieren anlangt, so ließ sich im Knochensystem des

\* Sämtliche Mikrophotogramme dieser Arbeit verdanke ich Herrn Professor Dr. F. J. Lang (Innsbruck).

Versuchstieres 3 eine Breitenentwicklung der kalklosen Säume von 40–200  $\mu$  nachweisen. Irgendein erheblicher Unterschied in der Breite der kalklosen Zonen bei den verschiedenen Knochen war nicht auffällig. Es erwies sich auch der Knorpel der Knorpelwucherungsschicht in den entsprechenden Abschnitten mangelhaft verkalkt.

Ähnliche Maße ließen sich für die kalklosen Knochenabschnitte an den Knochen der Versuchstiere 5 und 7 erheben, doch mit dem Unterschiede, daß die kalklosen Zonen beim Versuchstiere 5 doch etwas breiter waren. Die durchschnittliche Breite der kalklosen Knochen säume

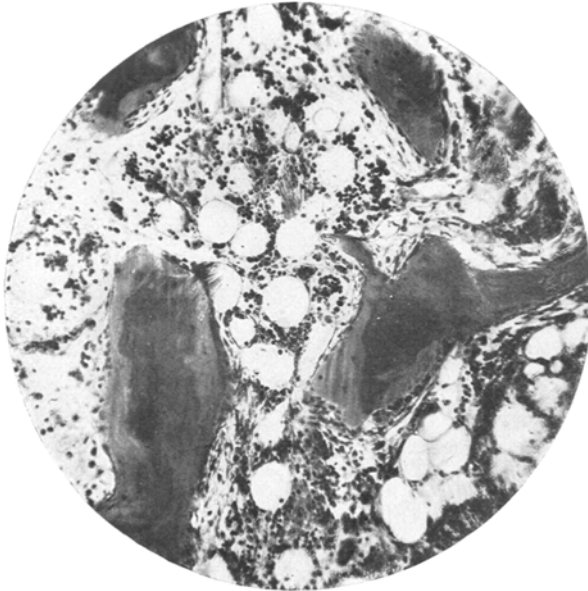


Abb. 3. Mächtige Entwicklung kalkloser Säume in einem Radiusabschnitt des Versuchstieres 8. Die Grenze zwischen kalkhaltigem und kalklosem Knochengewebe ist im allgemeinen scharf und hält sich an den Verlauf von Kittlinien, hie und da aber auch unscharf, was auf unregelmäßige Verkalkung zurückzuführen ist. (95fache Vergrößerung.)

beim Versuchstiere 5 lag zwischen 120 und 160  $\mu$ , beim Versuchstiere 7 zwischen 80 und 100, wenn auch die Breite hier und da 160  $\mu$  erreichte. Vielleicht dürfte dieser Unterschied auf das etwas jüngere Alter des Versuchstieres 5 zu beziehen sein.

Im besonderen ist noch des Versuchstieres 4 zu gedenken, bei dem durch Darreichung von Lebertran die Rachitis klinisch nahezu zur Ausheilung gebracht worden war. Bei diesem Tiere ließ sich im allgemeinen eine Breite von 20, 40, aber auch 80  $\mu$  an den kalklosen Knochen säumen feststellen, wenn auch hier und da, aber doch selten eine Breite von über 100  $\mu$  festzustellen war. Es handelt sich jedenfalls hier um eine teilweise nachträgliche Verkalkung der kalklosen Knochenanlagerungen, die

nach dem Wegfall der der Kalkablagerung hinderlichen Verhältnisse eingetreten waren, wie wir dies ja auch unter dem Heilungsverlaufe der kindlichen Rachitis feststellen können.

Was nun das Versuchstier 8 anbelangt, dem in der Nahrung, wie im ersten Teil erwähnt, eine gesteigerte Phosphormenge zugeführt wurde und das klinisch die weitgehendsten rachitisähnlichen Veränderungen aufwies, so ließ sich histologisch im allgemeinen keine auffallend stärkere Verbreiterung der kalklosen Knochenräume nachweisen. Auch hier ließ sich, ohne daß zwischen den einzelnen Knochen ein besonderer Unterschied bestand, seltener eine Breite von  $40\ \mu$ , häufiger aber eine solche von  $80$  und  $120\ \mu$ , aber auch von  $160$  und  $200\ \mu$  nachweisen.

Etwas geringgradige Veränderung in der Breitenentwicklung kalkloser Zonen wies das Versuchstier 9 auf, das einen Extrazusatz von Calcium bekommen hatte. Bei ihm ließen sich häufig Maße von  $80$ — $120\ \mu$ , ganz selten aber darüber erheben.

Während bezüglich der Breitenentwicklung der kalklosen Anlagerungsräume zwischen den einzelnen Knochen keine erheblichen Unterschiede nachzuweisen waren, ließen sich doch solche innerhalb des einzelnen Knochens feststellen. So waren kalklose Knochenteile hauptsächlich unterhalb der Epidiaphysenlinie nachweisbar. Es dürften dabei wohl neben allgemeinen, der Kalkablagerung hinderlichen Verhältnissen auch örtliche Reizvorgänge, vor allem mechanischer Natur von Bedeutung sein. Für das Vorherrschen solcher mechanischer Reizwirkungen an den genannten Knochenabschnitten spricht, wovon auch noch später die Rede sein soll, die Ausbildung von faserigen Markabänderungen.

Wenn wir nun die Breite der kalklosen Knochenteile unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen vergleichen, so ergibt sich eine im Durchschnitt ungefähr zehnfache Verbreiterung der kalklosen Knochenabschnitte bei den Versuchstieren, d. h. eine Verbreiterung von  $4$ — $16\ \mu$  bis auch  $40$ ,  $160\ \mu$  und darüber.

Durch das Auftreten der in diesem Maße und das ganze Skelett betreffenden Verbreiterung der kalklosen Knochenanlagerungszonen ist morphologisch die Ähnlichkeit zwischen der experimentell erzeugten und künstlichen Rachitis dargetan.

Beim Menschen fand *Pommer* die kalklosen Anlagerungsräume unter physiologischen Verhältnissen in einer Breite von  $1$  und  $3$  bis zu  $9$  und  $11\ \mu$ , aber auch von  $15$ — $19$ , ja stellenweise sogar bis zu  $30\ \mu$  vor. Unter den Verhältnissen der Rachitis aber konnte er eine Breite von  $100$  bis  $200$ , ja sogar von  $270\ \mu$  nachweisen. Als durchschnittliche untere Grenze der Dickenausdehnung gab er bei hohen rachitischen Veränderungsgraden  $60$ — $40\ \mu$  an. *Pommer*<sup>1</sup> konnte also auch durchschnittlich eine *zehnfache Verbreiterung* der kalklosen Knochenabschnitte bei der kindlichen Rachitis feststellen.

Auf jeden Fall aber läßt sich in Analogie mit *Pommer*<sup>1</sup> auch für die experimentelle Rachitis feststellen, daß es sich dabei um Veränderungen im Knochensysteme handelt, für die die ursächlichen Verhältnisse außerhalb des Knochensystems zu suchen sind und die in der Kalkablagerung hinderlichen Verhältnissen liegen.

Bei der Erörterung der Veränderungen des Knochengewebes selbst, wie sie die eigentlichen Versuchstiere darboten, erübrigt es sich noch, eine Architekturstörung zu erwähnen, die in Abb. 4 vorgeführt werden soll. Es handelt sich dabei um eine neue ungeordnet gebaute Knochenbildung, die alten Knochenbalken wie ein maschiges Gerüstwerk auf-

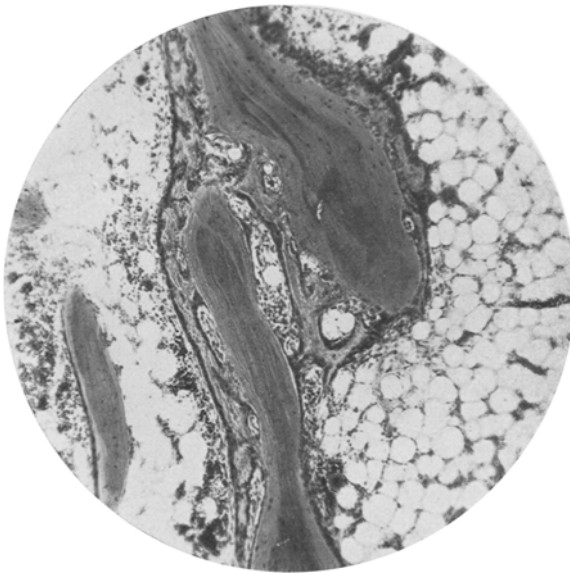


Abb. 4. Teilbild aus dem Übersichtsbilde 5, das einen Anteil der Ulna des Versuchstieres 1 zur Darstellung bringt. Einem diaphysären, in der Nähe der Wachstumsfuge gelegenen Knochenbalken sind neue ungeordnet gebaute Knochenbildungen aufgelagert. Die alten Balken zeigen breite kalklose Zonen. (90fache Vergrößerung.)

gelagert erscheint. Die alten Knochenbalken zeigen sich von breiten kalklosen Anlagerungssäumen eingenommen, was allerdings auf dem Bilde nur stellenweise mehr deutlich erscheint. Der ganze Knochenabschnitt lag unterhalb der Epidiaphysenlinie, im Gebiete der primären Markräume der Ulna des Versuchstieres 1 (vgl. Übersichtsbild 5). Der auch sonst im Bereiche der Epidiaphysenlinie im allgemeinen auffallende feinporige Bau der Knochensubstanz weist wohl darauf hin, daß die oben beschriebene Architekturstörung, wie überhaupt derartige Knochenstrukturen, unter dem Einfluß mechanischer Reizeinwirkungen entstanden sind. Bei deren Erklärung muß man an die herabgesetzte Widerstandsfähigkeit



Abb. 5. Ulna vom Versuchstiere 1 bei  $3\frac{1}{2}$  facher Vergrößerung. Unregelmäßigkeit an der Epidiaphysenlinie. Ungeordnet gebaute Balkenbildungen im Gebiete der primären Markräume und Knorpelwucherungen.



Abb. 6. Femurquerschnitt des Versuchstieres 1 bei 5facher Vergrößerung. Ringsum entwickelte periostale Wucherungen. In der Markhöhle unregelmäßige embryonale Knochenentwicklungen, im Bereiche eines Blutungsherd, unterhalb der Wachstumsfuge.

des mangelhaft verkalkten Knochengewebes gegenüber den verschiedenartigen mechanischen Einwirkungen denken.

Unter ebendenselben Gesichtspunkten, als Folgewirkungen der durch den mangelhaften Kalkgehalt veränderten Funktionsleistung des rachitisch-veränderten Knochens sind auch die periostalen Auflagerungen zu betrachten, von denen eine in Abb. 6 zur Veranschaulichung gebracht ist. Es handelt sich dabei um die

mikrophotographische Darstellung eines Querschnittes durch den Femur des Versuchstieres 1. Im Bereiche der gesamten Knochenoberfläche ist eine unregelmäßige, embryonal gebaute Knochenentwicklung, wohl etwas älteren Datums, zur Entwicklung gekommen. Sie ist insbesondere durch den feinsporigen Bau gekennzeichnet, der bereits bei dieser nur 5fachen Vergrößerung auffällig ist.

Derartige periostale Auflagerungen, wenn auch oft in nur mäßiger Entwicklung, ließen sich wohl an den Knochenoberflächen aller Versuchstiere nachweisen, während sie an den

Knochenoberflächen der Vergleichstiere fehlten. Es handelte sich dabei aber auch hier und da um nur mehr geringgradigere Auflagerungen, ja manchmal nur um lebhaftere Knochenneubildungsvorgänge, die sich durch einen mehr unregelmäßigen Bau des in der Richtung des Muskel- und Sehnenzuges angeordneten Bälkchenwerkes und fibröse Markentwicklungen kennzeichneten. Gerade durch die zwei genannten Momente unterschieden sich diese Bildungen von den übrigen Knochenstrukturen in der Nachbarschaft. Doch ließen sich manchmal, wenn auch in geringem Ausmaße, ähnliche Befunde an den Knochen der Vergleichstiere erheben.

Was nun die Entstehungsursachen dieser periostalen Auflagerungen anlangt, so sind sie, wie *Pommer*<sup>1</sup> für die kindliche Rachitis bewiesen hat, auf den Einfluß der funktionell mechanischen Einwirkungen im Bereiche der Muskel- und Sehnenzüge zurückzuführen. Daß es sich um solche mechanische Reizeinflüsse handelt, dafür spricht die so häufig zu beobachtende Orientierung der neugebildeten Bälkchen in der Richtung des Sehnen- und Muskelzuges, aber auch die im allgemeinen nie fehlende fibröse Markentwicklung und die diese begleitenden Reizzustände des Gefäßsystems, wie arterielle und venöse Hyperämie samt Ödem, aber auch Blutungen.

Allerdings ist bei den Entstehungsbedingungen der periostalen Auflagerungen neben den äußeren mechanischen Reizeinflüssen, wie *Pommer*<sup>1</sup> ausführlich dargetan hat, der Verkalkungsgrad und die Lebhaftigkeit der Knochenneubildungsvorgänge von Bedeutung. Insbesondere der Verkalkungsgrad des Knochengewebes und die damit zusammenhängende Widerstandsfähigkeit des Knochens gegenüber mechanischen Einwirkungen ermöglicht ja „die das physiologische Maß überschreitenden Steigerungen des Zellebens und die beträchtlichen Alterationen der physiologischen Eigenschaften der Gefäßwände. Diese Steigerungen und Störungen zusammen geben die Veranlassung, daß es sowohl zur Entstehung der Auflagerungsbalkenwerke selbst als zu den an und unter diesen auftretenden und entlang deren Gefäßverbindungen bis in die Binnenräume der Knochen hineinreichenden Steigerungen und Abänderungen der Resorptions-Appositionsvorgänge kommt“. *Pommer*<sup>1</sup> (S. 334).

Die periostalen Wucherungen blieben bei der experimentellen Rachitis an Mächtigkeit ihrer Entwicklung hinter der zurück, die *Pommer* in einzelnen Fällen von kindlicher Rachitis beschreiben konnte. Für diese Tatsache dürfte vielleicht der etwas geringere Grad der rachitischen Veränderungen von Einfluß sein. Wahrscheinlicher aber erscheint mir die Annahme, daß spezielle anatomische Verhältnisse, wie der — im Gegensatz zum Menschen — gleichmäßige, die Gesamtoberfläche der Knochen betreffende Ansatz der Muskulatur von Bedeutung sind, wodurch die

mechanischen Einwirkungen gleichmäßig verteilt werden und nicht nur an einzelnen örtlichen Stellen und deshalb in verstärktem Maße zur Wirkung gelangen. Diese Verhältnisse zeigt auch Abb. 6, auf der es im Bereiche der gesamten Knochenoberfläche neben dem Muskelansatz zur Entwicklung von periostalen Auflagerungen gekommen ist.

Im übrigen stellen ja „die periostalen Auflagerungen“ „kein notwendiges diagnostisches Merkmal der rachitischen Knochen“ (*Pommer*<sup>1</sup>, S. 347) dar. Sie sind vielmehr, wie erwähnt, eine sekundäre Folge des mangelhaft verkalkten Knochensystems, also eine Folge funktioneller Einwirkungen (unter geänderten Verhältnissen). Daher spielt auch die geringgradigere Entwicklung der periostalen Auflagerungen bei der experimentellen Rachitis, die überdies in den eigenartigen anatomischen Verhältnissen eine Erklärung findet, für die Frage der Beziehungen dieser beiden Erkrankungen keine Rolle.

Den Abschluß dieses Abschnittes über die Strukturen und kalklosen Zonen der Knochen bei der experimentellen Rachitis sollen einige ganz kurze Bemerkungen über An- und Abbauvorgänge bilden.

Die Osteoblasten wiesen keine irgendwie auffälligen Abänderungen dar. Sie lagen entweder einreihig oder mehrreihig im allgemeinen in dichter Lagerung und mächtiger Entwicklung den neugebildeten kalklosen Knochenpartien auf.

Der Knochenabbau erfolgte lediglich durch ostoklastische Zellgebilde, die im großen und ganzen in Form mehrkerniger, mehr üppiger Zellen in mehr tiefen Howshipschen Lacunen lagen.

Vergleiche zwischen den Osteoblasten- und Ostoklastenbefunden zwischen Vergleichs- und Versuchstieren ergaben keinen Unterschied. Auch diese Beobachtungen stimmen mit den Untersuchungen *Pommers*<sup>1</sup> bei der kindlichen Rachitis überein.

Irgendwelche Anhaltspunkte, die dafür sprechen konnten, die Entstehung der kalklosen Knochenteile auf eine Kalkberaubung verkalkten Knochengewebes zurückzuführen, ließen sich nicht erheben. Besonders beweisend für die Annahme, daß es sich beim kalklosen Knochengewebe um unverkalkte Auflagerungen handelt, ist der auch von *Pommer* wiederholt angeführte Befund, der auch an unserem Material oft erhoben werden konnte, daß die Kalklosigkeit der Knochenbälkchen bis an eine *Ebnersche* Kittlinie reicht, wodurch ja die sekundäre Auflagerung des kalklosen Knochengewebes bewiesen wird.

Verhältnismäßig selten waren körnig kümmerliche Zonen als der Ausdruck einer ungleichmäßigen Verkalkung des neugebildeten Knochengewebes nachzuweisen.

#### *b) Von den Markabänderungen im Knochensystem der Versuchstiere.*

In diesem Abschnitte soll über die Veränderungen des Knochenmarkes bei den Versuchstieren berichtet werden. Dabei hat es sich, wie dies auch im vorigen Abschnitte geschehen ist, als zweckmäßig erwiesen, diese

fibrösen Abänderungen des Markes unter Rücksichtnahme auf die Befunde an den Vergleichstieren zu studieren. Weiterhin sollen an Hand der besonders lehrreichen Befunde, die sich dabei erheben ließen, einige Bemerkungen zur Auffassung *Pommers*<sup>16</sup> und *Langs*<sup>17</sup> hinsichtlich der Ostitis fibrosa gemacht werden, welche von ihnen als ein Folgezustand örtlicher Reizeinwirkungen an sich oder als ein solcher in Verbindung mit Stauungseinflüssen als Phlegmasieveränderungen im Sinne *Recklinghausens* angesehen wird.

Bei den Vergleichstieren war das Knochenmark entweder lymphoid oder Fettmark. Nur an örtlichen Stellen, so im Bereiche der periostalen



Abb. 7. Rippengebiet des Falles 8. Zwischen den in ausgestrecktem Maße kalklosen Knochenbalken faserige Markabänderungen. Die Weite der Venen ist auffällig. An der Oberfläche der Knochenbalken zum Teil Anbau, aber auch flache lacunäre Resorption. (200fache Vergrößerung.)

Knochenbildungsvorgänge, aber auch, doch in geringerem Ausmaße, in nächster Umgebung der Epidiaphysenlinie und im subchondralen Spongiosagebälke unterhalb des Gelenkknorpels, war hier und da mäßige Fasermarksentwicklung zu beobachten.

Bei den Versuchstieren hingegen war an den eben genannten Stellen, als im Gebiete der periostalen und enchondralen Verknöcherungsvorgänge, aber auch in den Markräumen, im besonderen zwischen den in auffallendem Maße wenig verkalkten Knochenbalken, in ausgedehntem Maße Fasermark zur Ausbildung gekommen.

Eine bildliche Darstellung der fibrösen Markentwicklung im Bereiche der Diaphyse einer Rippe des Versuchstieres 8 sei in Abb. 7 vorgeführt.



In den aus auffallend breiten, kalklosen Anteilen bestehenden Knochenteilen erweist sich das Knochenmark faserig abgeändert, die Venen sind auffallend weit. Die Knochenoberfläche ist z. T. von einem osteoblastischen Zellbelag bedeckt, z. T. aber läßt sich neben aplastischen Zonen, flache lacunäre Resorptionsveränderung nachweisen.

Von mehr hochgradigen Fasermarksentwicklungen im Bereiche der Epidiaphysengegend gibt Abb. 8 eine Vorstellung, die einen Humerus des Versuchstieres 8 zur Darstellung bringt.

Die Reste von Knorpelgewebe einschließenden Knochenbalken sind mit Ausnahme von kleinen umschriebenen Stellen kalklos. Zwischen ihnen liegen mehr

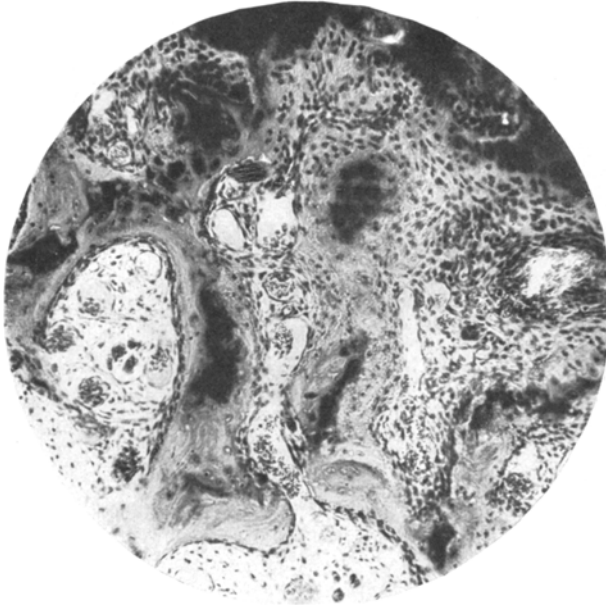


Abb. 8. Teilbild aus der Epidiaphysengegend eines Humerus des Versuchstieres 8 bei 90facher Vergrößerung. Ineinander übergehende knorpelige und knöcherne Gewebsbildungen. Dazwischen Fasermark enthaltende Markräume mit weiten Venen.

oder minder dichtes zellreiches und faserarmes Gewebe und weite, z. T. mit Blut gefüllte, vor allem venöse Gefäße. An der Oberfläche der Knochen mehrreihige ausgedehnte osteoblastische Zellbeläge neben üppigen mehrkernigen Osteoklasten.

Bei der Erklärung und Deutung der Befunde, die sich hinsichtlich der fibrösen Markabänderungen im Knochen der untersuchten Tiere erheben ließen, weisen sowohl die Befunde im Gebiete der fibrösen Markentwicklung als auch die Örtlichkeit ihrer Entstehung darauf hin, daß es sich dabei nicht um zum Wesen der experimentellen Rachitis gehörende und in der Eigenart dieses Krankheitsbildes liegende Veränderungen handelt, sondern um sekundäre Folgezustände, die als Folge von gesteigerten Reizeinwirkungen und Kreislaufstörungen im Bereiche der mangelhaft

verkalkten und deshalb weniger widerstandsfähigen Knochenabschnitte als sekundäre Folgezustände zur Ausbildung gelangen.

Bezüglich der Befunde im Bereiche der Markentwicklung, welche ihre Entstehung als eine sekundäre Folgewirkung zu beweisen vermögen, ist in besonderem die mangelhafte Verkalkung des Knochens, Weite der Venen, Blutungen und ödematöse Durchtränkung des Gewebes wie auch die lebhaften Umbauvorgänge am Knochen selbst auffällig. Daß mangelhafte Verkalkung die Widerstandsfähigkeit gegenüber äußeren Einwirkungen bedeutend herabsetzen muß, was auch in Verbiegungen der kalklosen Knochenbälkchen einen Ausdruck findet, ist eine eben so sicher feststehende Tatsache, wie die, daß die unter solchen Verhältnissen entstehenden Reizeinwirkungen, zunächst mechanischer Natur, auf das Markgewebe besondere Wirkungen, vor allem Kreislaufstörungen hervorrufen müssen. Für die Entstehung von Kreislaufstörungen und ihre Folgen sind neben anderen die eigenartigen Blut- und Säftestromeinrichtungen des Skelettsystems von Bedeutung. Über ihren anatomischen Aufbau und ihre Leistung sind wir durch die Untersuchungen *C. Langers*<sup>18</sup> unterrichtet, der unter anderem auf die äußerste Dünnwandigkeit der Venen im Knochenmarke hinwies und aus dieser Dünnwandigkeit auf einen äußerst geringen Blutdruck und Langsamkeit des Blutumlaufs schloß, wenn bei einem solchen anatomischen Aufbau der Blutlauf ohne Störungen vor sich gehen soll. Des weiteren haben *Arnold*<sup>19</sup>, *Schwalbe*<sup>20</sup> u. a. dargetan, daß Lymphgefäße im Knochensystem nur in geringer Zahl vorhanden sind. Daher geschieht die Abfuhr der Gewebsflüssigkeit bereits unter physiologischen Verhältnissen im besonderen Grade durch Rücktranssudation in die venösen Gefäße. Von besonderer Bedeutung aber werden diese Verhältnisse bei Kreislaufstörungen, Ödemzuständen, wie uns insbesondere durch die Auffassung *M. Körners*<sup>21</sup> bezüglich der Bedeutung der Lymphgefäße für die Abfuhr der Gewebsflüssigkeit und experimentell durch seinen hydraulischen Grundversuch dargetan wird. Es erweist sich das Knochenmark wenig befähigt, Kreislaufstörungen auszugleichen, sondern es stellen sich im Anschluß an diese chronischen Ödemzustände mit Durchfeuchtung und Durchtränkung des Gewebes reaktive, produktive Bindegewebsbildungen ein. Ein weiterer Umstand, der verwickelnd in die Entwicklung im Knochensysteme eingreift, ist, worauf bereits *Recklinghausen*<sup>22</sup> aufmerksam gemacht hat, die Tatsache, daß das System der venösen Capillaren in die unnachgiebige Kapsel der Compacta eingesperrt ist und daß es „daher den venösen Kanälen unmöglich gemacht sei, zu kollabieren und ihre Weite einem irgendwie verminderten Zufluß anzupassen“.

Unter Rücksichtnahme auf die mechanischen Verhältnisse brachte daher bereits *Recklinghausen*<sup>22</sup> die im Anschluß an Reizung und Stauung

entstehenden fibrösen Marksveränderungen mit anderen chronischen indurierenden Störungen in Parallele und bezeichnete diese Zustände als Phlegmasie.

In der letzten Zeit haben insbesondere *Pommer*<sup>16</sup> und *Lang*<sup>17</sup> sowohl die lokalisiert als auch die generell auftretende Ostitis fibrosa als sekundäre Folgezustände von Reizungs- und Stauungseinwirkungen angesprochen.

Neben dem eigenartigen anatomischen Aufbau ist bei der Erklärung der fibrösen Markveränderungen im Sinne eines sekundären Reiz- und Stauungszustandes darauf hinzuweisen, daß diese Veränderungen insbesondere in den Skelettabschnitten entstehen, in denen äußere Reizeinwirkungen besonders leicht zur Entwicklung gelangen können, so im Bereiche der mangelhaft verkalkten und deshalb gegen äußere mechanische Einwirkungen weniger widerstandsfähigen Knochenbalken. Weiterhin konnten wir fibröse Markabänderungen im Gebiete der peristalen Auflagerungen vorfinden, die ja selbst wiederum, wie im vorigen Abschnitte ausgeführt wurde, auf besondere mechanische Reizeinwirkungen im Gebiete der Muskelansätze zurückzuführen sind. Zur mächtigsten Entwicklung gelangten die Ostitis fibrosa-Veränderungen an der Epiaphysenlinie, wo die besondere Stärke mechanischer Einwirkungen durch die im nächsten Abschnitte zu beschreibenden, ebenfalls auf diese Weise zu erklärenden Knorpelwucherungen dargetan wird. Nebenbei ermöglichte in hohem Maße die vorhandene Kalklosigkeit der Knochenbälkchen in diesen Abschnitten den schädlichen Einfluß dieser Einwirkungen.

Bereits v. *Recklinghausen* war auf die Bedeutung der mechanischen Einflüsse für die Entstehung der Ostitis fibrosa aufmerksam, indem er darauf hinwies, daß stets die Stellen des betreffenden Knochens befallen seien, die mechanischen Beanspruchungen ausgesetzt sind.

Die bei diesen Versuchstieren erhobenen Befunde sprechen durchaus für die Erklärung der Entstehung der Ostitis fibrosa als sekundäre Folgezustände bei mechanischen Reizeinwirkungen bzw. als Phlegmasieveränderungen im Sinne *Recklinghausens*, wie sie in neuerer Zeit — worauf bereits hingewiesen wurde — von *Pommer* und *Lang* vertreten wird.

Schließlich ist am Abschlusse dieses Kapitels zu erwähnen, daß es im Bereiche größerer Blutungsherde zur Bildung eines zellreichen, resorbierenden Granulationsgewebes kommt, das Riesenzellen in solcher Menge enthält, wie wir sie bei den früher sogenannten myelogenen Riesenzellensarkomen im Knochen finden. Bei diesen Bildungen handelt es sich ja, wie durch eine Reihe von Forschern (*Lubarsch*<sup>23</sup>, *Konjetzny*<sup>24</sup>, *Lang-Häupl*<sup>25</sup> u. a.) dargetan ist, nicht um echte Sarkome, sondern um resorptive, granulierende Gewebsbildungen, sogenannte Granulationstumoren. Daß derartige Bildungen auch bei den Versuchstieren sozu-

sagen experimentell erzeugt werden konnten, spricht auch im Sinne des reaktiven entzündlichen Charakters der genannten Gewebsbildungen.

c) *Von den Befunden an der Epidiaphysenlinie und am Gelenkknorpel.*

Was die Befunde an der Epidiaphysenlinie anlangt, so sollen sie nur in aller Kürze besprochen werden. Gegenüber der Breite der Knorpelwucherungsschicht an der Epidiaphysenlinie bei den Vergleichstieren, die durchschnittlich von 300–600  $\mu$  ist, erwies sich bei den Versuchstieren die Knorpelzone bedeutend verbreitert. Die Verbreiterung betrug im allgemeinen das 4- bis 5fache. In einzelnen Fällen, so bei der Ulna des Versuchstieres Nr. 5 ließ sich eine 7fache Verbreiterung nachweisen. Eine ebensolche war auch bei der Tibia des Versuchstieres Nr. 8 zu finden, während am Radius des Versuchstieres Nr. 7 sogar eine 10fache Verbreiterung zu finden war.

Neben der Verbreiterung der Epidiaphysenlinie war neben ihrer mangelhaften Verkalkung vor allem ihre unregelmäßige Gestaltung auffällig. Mehr oder minder stark entwickelte und verschiedenartig geformte Streifen gewucherter Knorpelzellen wuchsen in das Gebiet der primären Markräume der Diaphyse vor. Die gewucherten Knorpelabschnitte waren vielfach durch vordringende Markraumfortsätze und Gefäßschlingen, aber auch durch perichondrale Gefäße vascularisiert.

Die Knochenbildungen in diesem Gebiet waren, wie bereits erwähnt, zum größten Teil kalklos und unregelmäßig gestaltet und das Mark zwischen ihnen fasrig.

Zur Veranschaulichung dieser Befunde sei Abb. 9 und 10 vorgeführt. Abb. 9. zeigt uns die unregelmäßig gestaltete und bis über das Doppelte verbreiterte Wachstumsfuge von einer Rippe des Versuchstieres Nr. 9. Neben der unregelmäßigen Begrenzung gegenüber den primären Markräumen ist auch bereits bei dieser Vergrößerung die unregelmäßige Anordnung der Knochenbälkchen auffällig.

Eine unregelmäßige Gestaltung der Wachstumsfuge im Bereiche der Epidiaphysenlinie an einem Femur des Versuchstieres Nr. 8 zeigt Abb. 10. Allerdings erweist sich dabei die Wachstumsfuge nur an örtlichen Stellen

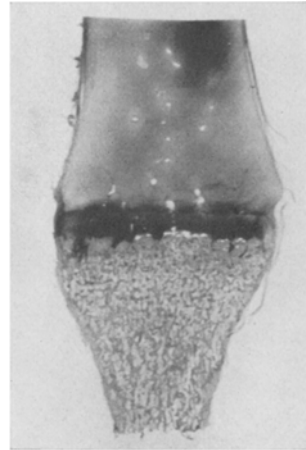


Abb. 9. Knochenknorpelgrenze einer Rippe des Versuchstieres 9 bei  $3\frac{1}{2}$  facher Vergrößerung. Die Wachstumsfuge unregelmäßig gezeichnet und begrenzt. Eine besondere Verbreiterung nicht auffällig. Die Zone der primären Markräume unregelmäßig gestaltet durch Entwicklung jugendlicher Knochenbälkchen, die in verschiedener Richtung angeordnet verlaufen. Die hellen Lücken am Knorpel sowie im Fugenbereiche selbst entsprechen ausgedehnten Venen sowie (zum geringen Teil) künstlichen Lücken und Spalten.

auf das 2- bis 3fache einer normalen Breitenentwicklung verbreitert, während sie an anderen Stellen die normale physiologische Breite bewahrt hat. Weiterhin sind auf diesem Bilde die gleich zu besprechenden Knorpelwucherungen am Gelenksknorpel ersichtlich.

Bei einer Erklärung dieser Knorpelwucherungen im Bereiche der Epidiaphysenlinie ist, worauf *Pommer*<sup>16</sup> eingehend hingewiesen hat,

an mechanische Reizwirkungen zu denken, die den Knorpel wegen der mangelhaften Verkalkung des Knochens und der damit herabgesetzten Widerstandsfähigkeit gegenüber äußeren Reizeinwirkungen treffen.

Daß es sich bei diesen Knorpelwucherungen nicht um einen zum Wesen der Rachitis gehörenden krankhaften Vorgang am Knorpelgewebe selbst handelt, geht vor allem daraus hervor, daß sich neben der Knorpelwucherung und der mangelhaften Verkalkung keine irgendwelchen Veränderungen am Knorpel selbst nachweisen lassen. Für die funktionelle Entstehung der Knorpelwucherungen spricht unter anderem der Umstand, daß die Knorpelwucherungen besonders dort zur Entwicklung kommen, wo der Knochen mangelhaft verkalkt ist und daß sich im Bereiche der Knor-



Abb. 10. Femurabschnitt vom Versuchstier 8 bei 300facher Vergrößerung. Unregelmäßigkeit der Wachstumsfuge, auch im Bereiche des Gelenkknorpels. Das Spongiosagebälke trägt bei stärkerer Vergrößerung die Merkmale rachitischer Veränderungen, d. i. breite kalklose Säume, Periostwucherungen, beiderseits im Gebiete des Perichondriums.

pelwucherungen Biegungen, unregelmäßige Anordnungen der Knochenbälkchen wie auch besonders Entwicklung der fasrigen Markabänderungen nachweisen lassen, was ja beides, wie bereits ausgeführt, einen Folgezustand gesteigerter mechanischer Reizeinwirkungen darstellt.

Außer der Mächtigkeit der kalklosen Zonen an den Knochenbälkchen ist für den Entwicklungsgrad der Knorpelwucherungen die Reaktion bzw. Wucherungsfähigkeit wie auch die Stärke der mechanischen

Reizeinwirkungen von Bedeutung. Unter Bedachtnahme auf diese Einflüsse dürften auch die etwas abweichenden Befunde der verschiedenen Untersucher zu erklären sein. Daher spielt sicher die Rasse und das Alter der Versuchstiere, wie auch ihre Bewegungsmöglichkeit hier eine nicht zu unterschätzende Rolle.

Bei einem Vergleiche der bei den untersuchten Tieren erhobenen Befunde an der Epidiaphysenlinie mit denen, die *Pommer* ebendasselbst bei seinem Material von menschlicher Rachitis aufgenommen hat, läßt sich durchaus eine Analogie in den Veränderungen finden, die *Pommer* für die Knorpelstörungen bei der menschlichen Rachitis für charakteristisch hält, das ist 1. Vergrößerung der Knorpelwucherungsschicht, 2. deren Vascularisation durch vordringende Markraumfortsätze und Gefäßschlingen, aber auch durch perichondrale Gefäße und 3. mangelhafte Verkalkung der neuangesetzten Knochenanlagen wie auch mangelhafte Verkalkung in der Gegend des normal verkalkten Knorpels.

Die etwas mangelhaftere Entwicklung der Veränderungen an der Epidiaphysenlinie bei den Versuchstieren bedeutet keinen wesentlichen Unterschied zwischen der experimentellen und der menschlichen Rachitis. Die Knorpelwucherungen stellen ja nicht einen zum Wesen der Rachitis gehörenden Vorgang dar, sondern sind die Folge der unter dem rachitischen Einfluß herrschenden besonderen mechanischen Reizeinwirkungen und sind, wie oben angeführt, in ihrem Entwicklungsgrade nicht allein von der Kalklosigkeit der Knochenteile abhängig.

Bei den Knochen des Versuchstieres Nr. 4 wies die Knorpelwucherungsschicht an der Epidiaphysenlinie im allgemeinen eine regelmäßige Gestaltung und Breite oder nur eine geringgradige Verbreiterung auf. Ob es sich dabei um nur geringgradige Änderung unter den rachitischen Zuständen handelt oder ob es nachträglich unter dem Einflusse der mit Lebertran geheilten Rachitis zu einer Rückbildung der Knorpelwucherungen gekommen ist, konnte ich auf Grund meiner Befunde nicht entscheiden.

Eine kurze Erwähnung erfordern auch die Veränderungen am Gelenkknorpel der Versuchstiere. Gegenüber den Befunden an den Vergleichstieren, die einen mehr regelmäßigeren Verlauf der verkalkten Zone des Gelenkknorpels zeigten, die allerdings neben dem mit ihm parallel verlaufenden Knochenbalken auch an Markräume unmittelbar grenzte, ließen sich bei den Versuchstieren verschiedenartige Abänderungen erkennen. So erwies sich die Zone des verkalkten Knorpels teils mangelhaft verkalkt und teils um ein Vielfaches seiner Breite verbreitert und in mehr breiten Zapfen gegen das subchontrale Knochengebälke vorgewuchert. In die verbreiterte verkalkte Knorpelschicht drangen Markräume ein, deren Mark vorwiegend fibröse Entwicklungen zeigte. Das subchontrale Knochengebälke war in ausgedehntem Maße kalklos und

wies Knickungen und Biegungen auf. Zur Veranschaulichung dieser Veränderungen sei Abb. 11 und 12 gezeigt. Auf Abb. 11 ist das proximale Ende des Humerus des Versuchstieres Nr. 8 zur Darstellung gebracht.

Neben Unregelmäßigkeiten an der Wachstumsfuge sind ebensolche auch im Bereiche des Gelenkknorpels nachzuweisen. Verbreiterung der verkalkten Knorpelschicht am Gelenkknorpel, aber auch die Entwicklung unregelmäßig und mangelhaft verkalkter Bälkchen im Bereiche der primären Markräume sind auffällig. Bei stärkerer Vergrößerung zeigt Abb. 12 am Gelenkknorpel des Humerus des Versuchstieres Nr. 8 Callusbildungen entwickelt. Der Knorpel ist mangelhaft verkalkt und zwischen den Knorpelwucherungstreifen liegen Fasergewebe führende Marksprossen.

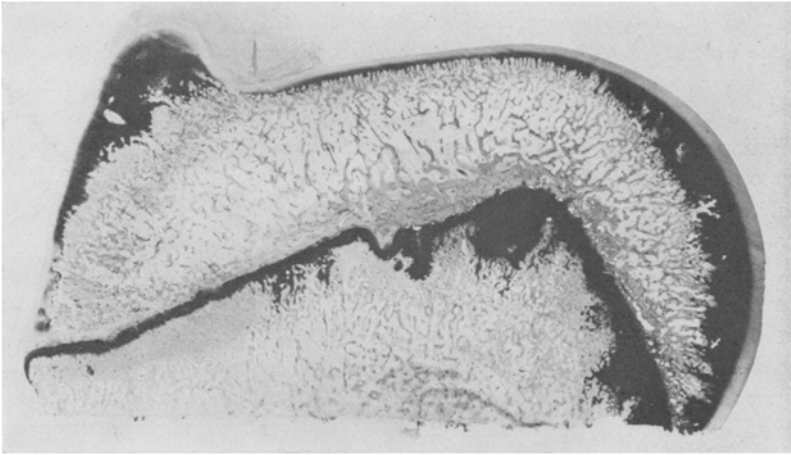


Abb. 11. Humerusanschnitt des Versuchstieres 5 und 6 bei 3facher Vergrößerung. Unregelmäßigkeit im Bereiche der Wachstumsfuge, aber auch des Gelenkknorpels. Unregelmäßige Bälkchenentwicklungen im Gebiete der primären Markräume. Dichte Knochenbildungen an der diaphysären Seite der Epiphysen. Spongiosagebälke im allgemeinen (bei starker Vergrößerung) mit breiten kalklosen Anlagerungszonen.

Bei der Erklärung dieser Befunde ist auch hier wieder an die Folgewirkungen gesteigerter mechanischer Reizeinflüsse zu denken, die wegen der mangelhaften Verkalkung des subchondralen Spongiosagebälkes ermöglicht wurde. Allerdings ist auch für den Grad der Ausbildung dieser Veränderungen neben der Entwicklung der kalklosen Knochenbälkchen die Reaktionsfähigkeit des Gewebes, die vom Alter und Rasse der Versuchstiere abhängig sein dürfte, wie auch die Bewegungsmöglichkeit der Tiere von Bedeutung. Geringgradige Abänderungen lassen sich auch bei nicht rachitisch veränderten Knochen nachweisen.

Die Entwicklung von fibrösem Mark mit Riesenzellen unterhalb der knöchernen Schlußplatte an den Gelenken und von resorptiven Vorgängen an dieser Stelle konnte *Schmorl*<sup>26</sup> vielfach an Knochen von Men-

schen beobachten, die sonst keine krankhaften Veränderungen aufwiesen. *Schmorl* denkt dabei an eine beginnende Ostitis fibrosa, ohne näher auf deren ursächliche Momente einzugehen.

Diese Veränderungen, Entwicklung von fibrösem Markgewebe im subchondralen Spongiosagewebe wie auch Aufsaugungsvorgänge an den anliegenden Knochenbalken dürften wohl auf mechanische Reizeinwirkungen zurückzuführen sein. Es handelt sich hier um einen lokalisierten Vorgang, dessen Entwicklung insbesondere durch rachitische Zustände begünstigt wird, aber bis zu einem gewissen Grad auch unter physiologischen Verhältnissen, sei es unter den Bedingungen einer besonders

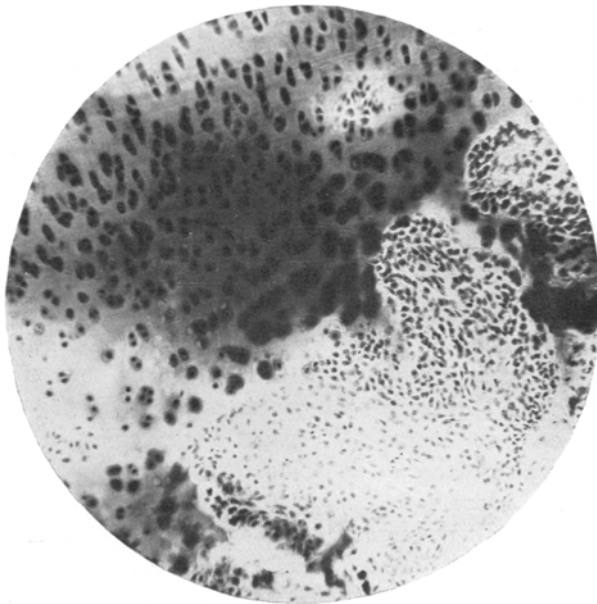


Abb. 12. Knorpelige Callusbildungen im Bereiche vor Markräumen der Verknöcherungszone eines Humerus des Versuchstieres 7. Die Callusbildungen beziehen auch den Gelenksknorpel ein. Die Marksprossen führen Fasergewebe. (90fache Vergrößerung.)

starken Beanspruchung der Gelenke, zur Entstehung gelangen kann. Zwischen den hier beschriebenen Veränderungen im subchondralen Spongiosagewebe und den Veränderungen der Arthritis deformans, lassen sich insofern Analogievergleiche anstellen, als es sich bei beiden um reaktive Gewebsbildungen handelt. Bei der Rachitis sind die gesteigerten funktionell-mechanischen Einwirkungen auf die herabgesetzte Widerstandsfähigkeit des mangelhaft verkalkten Knochens zurückzuführen, bei der Arthritis deformans hingegen auf funktionell bedingte, primäre degenerative Veränderungen im Gelenksknorpel (*Pommer*<sup>27</sup>).

Die histologischen Untersuchungen an den Versuchstieren unter



Rücksichtnahme auf die an den Vergleichstieren erhobenen Befunde haben in Übereinstimmung mit anderen Untersuchern dargetan, daß es möglich ist, mit einer gewissen Kost — die des näheren im ersten Teile dieser Betrachtung beschrieben wurde — Veränderungen im Knochensystem hervorzurufen, die morphologisch den Veränderungen gleichen, die neben anderen, vor allem *Pommer*, bei der menschlichen Rachitis aufgenommen hat. Hier ist vor allem das mehr oder minder Kalklosbleiben der neugebildeten Knochensubstanz zu nennen, die aber sonst keine andere Strukturveränderung aufweist. Von geringerer Bedeutung ist der Nachweis der fibrösen Markveränderungen, der periostalen Markauflagerungen und der Knorpelwucherungen, die ja nur sekundäre Folgezustände unter rachitischen Verhältnissen darstellen, aber nicht als eigentlich und wesentlich dem rachitischen Prozeß als angehörig zu betrachten sind.

Bei Darreichung der im I. Abschnitte beschriebenen Kost kommt es zu Zuständen im Organismus der Hunde, unter denen der Kalkablagerung hinderliche Verhältnisse auftreten. Ob es sich dabei um die gleichen störenden Verhältnisse wie bei der menschlichen Rachitis handelt, ist auf Grund histologisch morphologischer Studien ebensowenig aufzuklären, wie es *Pommer* gelungen ist, auf diese Weise die Ursache der menschlichen Rachitis zu erforschen.

Möglicherweise sind für den ungestörten Ablauf der Kalkablagerungen in den neugebildeten Knochenabschnitten eine Reihe von Einflüssen nötig, wie wir dies ja auch bei anderen organischen Vorgängen, so z. B. bei der Blutgerinnung kennen. Nur die Störung eines dieser Momente kann dann zum Verhindern der Kalkablagerung und zur Entwicklung rachitischer Veränderungen führen. Ist dieser Gedankengang richtig, so gibt es ursächlich mehrere Typen der rachitischen Erkrankung.

Wie die Befunde am Versuchstier Nr. 4 zeigen, läßt sich die experimentelle Rachitis mit Lebertran therapeutisch beeinflussen.

Als weiteres Ergebnis der histologischen Untersuchungen an den untersuchten Tieren ist ein Beitrag zur Frage der Entstehung der Ostitis fibrosa anzufügen. Es ließen sich eine Reihe von Befunden für die von *Pommer* und *Lang* vertretene Auffassung erheben, daß es sich bei der Ostitis fibrosa um sekundäre Folgezustände örtlicher Reizeinwirkungen — wie sie bei mangelhaften Verkalkungsvorgängen im Knochensystem zur Entwicklung gelangen — an sich oder solcher in Verbindung mit Stauungseinflüssen, Phlegmasieveränderungen im Sinne *Recklinghausens* handelt.

An örtlichen Stellen, an denen mechanische, ja traumatische Einwirkungen im besonderen Maße stattfanden, kam es zur Entwicklung von mehr diffusen oder begrenzten Blutungsherden und im Anschluß daran zur Entwicklung eines zellreichen riesenzellenhaltigen Granula-

tionsgewebes. Durch derartige Befunde wird unter anderem auf die reaktive Natur des im Anschluß an Hämatomcysten im Knochensystem und Knochenmarkblutungen überhaupt auftretenden fibrösen Gewebes mit Riesenzellen hingewiesen, worauf in letzterer Zeit unter anderem insbesondere von *Pommer*<sup>18</sup>, früher aber vor allem von *Lubarsch* aufmerksam gemacht wurde.

### Literaturverzeichnis.

- <sup>1</sup> *Pommer, G.*, Untersuchungen über die Osteomalacie und Rachitis. Leipzig: V. C. W. Vogel 1885. — <sup>2</sup> *Funk, C.*, Die Vitamine, ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie. München und Wiesbaden: F. J. Bergmann 1922. — <sup>3</sup> *Mellanby, E.*, J. of Physiol. **52**, L III (1919). — *Lancet* **1919**. — <sup>4</sup> *Hamburger*, zit. bei *Funk*. — <sup>5</sup> *Eckstein, A.*, Experimentelle Untersuchungen über Rachitis an Ratten. Klin. Wschr. **1924**, Nr 3, 104. — <sup>6</sup> *Tisdall, J.* of biol. Chem. **56**, 439 (1923). — <sup>7</sup> *Briggs, J.* of biol. Chem. **53**, 13 (1922). — <sup>8</sup> *McCrudden, J.* of biol. Chem. **83** (1909/10). — <sup>9</sup> *Shohl, J.* of biol. Chem. **50**, 527 (1922). — <sup>10</sup> *Simpson, J.* of Industri a. Engen. Chem. **13**, 1152 (1921). — <sup>11</sup> *Toverud, G.*, Experimental Studies on the Physiolog. and the Patholog. Chemistry of the Teeth. Suppl. to „Den Norske Tandlaegeforenings Tidende“ **1926**, Nr 8. — <sup>12</sup> *Henderson, zit. nach Bauer*<sup>14</sup>. — <sup>13</sup> *Lang, F. J.*, Zur Frage der experimentellen Rachitis. Arch. klin. Chir. **134** (1925). — <sup>14</sup> *Bauer, W.*, Die Veränderung der Zähne und Kiefer bei der experimentellen Hunderachitis. Z. Stomat. **1925**, H. 5, 407. — <sup>15</sup> *Ebner, V. v.*, Über den feineren Bau der Knochensubstanz. Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. III **72** (1875). — <sup>16</sup> *Pommer, G.*, Zur Kenntnis der progressiven Hämatom- und Phlegmasieveränderungen der Röhrenknochen auf Grund der mikroskopischen Befunde im neuen Knochencystenfalle H. v. Haberers. Bzw. über Osteoporose, ihren Ursprung und ihre differentialdiagnostische Bedeutung. Arch. klin. Chir. **136** (1924). — <sup>17</sup> *Lang, F. J.*, Über die genetischen Beziehungen zwischen Osteomalacie, Rachitis und Ostitis fibrosa. Virchows Arch. **257** (1925). — <sup>18</sup> *Langer, C.*, Über das Gefäßsystem der Röhrenknochen mit Beiträgen zur Kenntnis des Baues und der Entwicklung des Knochengewebes. Denkschr. d. Wien. Akad. d. Wiss. **36**, 7 (1876). — <sup>19</sup> *Arnold, J.*, Über die Abscheidung des indigschwefelsauren Natrons im Knochengewebe. Virchows Arch. **71**, 29 (1877). — <sup>20</sup> *Schwalbe, G.*, Über die Lymphwege der Knochen. Z. Anat. **2**, 138 (1877). — <sup>21</sup> *Körner, M.*, Die Transfusion im Gebiete der Capillaren und deren Bedeutung für die organischen Funktionen im gesunden und kranken Organismus. Eine experimentelle Studie aus dem Gebiete der Pathologie aus den Jahren 1873/74. Neu herausgegeben mit kritischen und ergänzenden Erläuterungen von Rud. Klemensiewicz. Leipzig 1913. — <sup>22</sup> *Recklinghausen, F. v.*, Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung. 5. Kap. Stuttgart 1883. — <sup>23</sup> *Lubarsch, O.*, bei *K. Gaugele*, Zur Frage der Knochencysten und der Ostitis fibrosa von Recklinghausen. Arch. klin. Chir. **23**, 963 (1907). — <sup>24</sup> *Konjetzny, G. J.*, Die sog. lokalisierte Ostitis fibrosa (ein Beitrag zur Kenntnis der solitären Knochencysten und der sog. „Schaligen myelogenen Riesenzellsarkome“). Arch. klin. Chir. **121**, 567 (1922). — <sup>25</sup> *Lang, F. J., K. Häußl*, Beiträge zur Kenntnis der Entstehung der Ostitis fibrosa. Virchows Arch. **262**, H. 2, 383 (1926); bzw. über Granulationstumoren Z. Krebsforschg **26**, 2 (1928). — <sup>26</sup> *Schmorl, G.*, Zur Kenntnis der Ostitis fibrosa. Verh. d. dtsh. path. Ges., 21. Tagung gehalten in Freiburg i. Br., 12. bis 14. IV. 1926, S. 71. Jena: G. Fischer. — <sup>27</sup> *Pommer, G.*, Mikroskopische Befunde bei Arthritis deformans. Wien: A. Hölder 1913.