

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Leipzig.
[Direktor: Prof. Hueck].)

Die durch Vigantol im Tierexperiment erzeugbaren Knochenveränderungen¹.

Von
M. Schmidtman.

Mit 12 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 7. Juni 1930.)

Die klinische Heilung der experimentellen wie menschlichen Rachitis läßt sich am Röntgenbild gut verfolgen; doch gestatten die Röntgenbilder keinen Rückschluß auf die anatomischen Veränderungen, die sich bei der Vigantolverabfolgung am Knochensystem abspielen. Handelt es sich bei dieser Vigantolwirkung um einen Vorgang, welcher der spontanen Rachitisheilung entspricht? Wirkt das Vigantol nur auf den erkrankten Knochen oder lassen sich auch am gesunden Knochen „Vigantolveränderungen“ feststellen?

Genauere Angaben über die Histologie dieser Knochenveränderungen liegen bisher im Schrifttum nicht vor. Von verschiedenen Forschern (*Schmidtman*, *Collazo*, *Selye*) werden Wachstumsstörungen bei jungen Ratten beschrieben, die sehr frühzeitig größere Vigantolgaben erhalten hatten, resp. von vigantolbehandelten Eltern stammten. *Collazo* wie *Schmidtman* beschreiben als charakteristischen Befund bei derartigen „Zwergratten“ das Fehlen des Säulenknorpels an der Epiphysenlinie, sowie eine gewisse Unordnung im Bau des ruhenden Knorpels. *Collazo* deutet den unmittelbaren Übergang der Knochenbälkchen in die schmale Knorpelschicht als Metaplasie. — Die von *Selye* beschriebenen Zwergratten sind mit denen von *Collazo* und von *Schmidtman* beobachteten nicht gleich zu setzen. Hier handelt es sich um Junge, deren Mutter große Vigantolgaben erhalten hatte; bei den Jungen finden sich zahlreiche Spontanfrakturen der Knochen und dadurch wird das Zurückbleiben im Wachstum wie die Verunstaltungen bedingt. *Selye* hält diese Veränderungen für Osteogenesis imperfecta, ohne für diese Annahme

¹ Die Untersuchungen wurden durchgeführt mit Unterstützung der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft, wofür ich auch hier meinen Dank ausspreche.

einen Beweis an Hand histologischer Bilder zu erbringen. Die Beschreibung *Selyes* macht es wahrscheinlicher, daß bei der schweren Erkrankung des Muttertiers es zu einer ähnlichen Kalkverarmung des embryonalen Knochens gekommen ist, wie es bei langdauernden Vigantolgaben bei ausgewachsenen Versuchstieren von verschiedenen Autoren erwähnt ist. Auch über diese Veränderungen liegen genauere histologische Untersuchungen noch nicht vor, sondern es wird nur die Angabe gemacht, daß im Verlaufe von Vigantolerkrankungen eine Kalkverarmung der Knochensubstanz auftreten kann.

Die Schilderung der Histologie der Vigantolveränderungen des Knochens würde nach dem Gesagten in folgende Abschnitte zu gliedern sein:

Wirkung des Vigantols auf:

1. gesunde wachsende Versuchstiere,
2. rachitische wachsende Versuchstiere,
3. ausgewachsene Versuchstiere.

1. Wirkung des Vigantols auf den Knochen gesunder wachsender Versuchstiere. (Zahl der untersuchten Ratten 185, Zahl der untersuchten Kaninchen 12.)

Mit Rücksicht auf die Rachitisversuche wurden als wachsende Versuchstiere im wesentlichen junge Ratten mit einem Anfangsgewicht von 25—30 g bei Beginn des Versuchs gewählt. Der folgenden Beschreibung zugrunde gelegt sind Schnitte durch den Oberschenkelknochen, außerdem wurde die Brustwirbelsäule sowie in vielen Fällen die Tibia noch geschnitten.

Die Tiere erhielten entweder eine einmalige Vigantolgabe und wurden in verschiedenen Zeitabschnitten getötet, oder sie erhielten täglich Vigantol und wurden ebenfalls nach verschieden langer Versuchsdauer getötet.

Bereits 24 Stunden nach einer einmaligen Gabe von 5 Tropfen standardisierten Vigantols, was einer Menge von 0,2—0,4 mg bestrahlten Ergosterins entspricht, zeigen sich an der Epiphysenlinie deutliche histologische Veränderungen:

Es besteht eine Hyperämie, die stark gefüllten Knochenmarkscapillaren (a) dringen in den Säulenknorpel (b) vor, der stellenweise schon verschmälert und in dessen Grundsubstanz es zu einer Kalkablagerung gekommen ist. Die Grundsubstanz (c) des ruhenden Knorpels sieht verwaschen aus. Die Knochenbälkchen sind plumper und zeigen eine stärkere Verkalkung (Abb. 1).

Nach 96 Stunden haben die Veränderungen weiter zugenommen: An Stelle der prall gefüllten Capillaren finden sich große Bluträume zwischen den Knochenbälkchen. Der Säulenknorpel bildet nur noch eine schmale Begrenzung des ruhenden Knorpels, seine Grundsubstanz ist verkalkt, während die Grundsubstanz des ruhenden Knorpels keine Kalkablagerung zeigt. Direkt an den Säulenknorpel grenzen verkalkte Bälkchen, die dem verkalkten Knorpel eigentümliche ringartige Anordnung der Verkalkung zeigen. Am Rande dieser Kalksäulchen liegen zahlreiche große Resorptionszellen meist in Buchten der Säulchen.

Nach 10 Tagen ist die Hyperämie wohl noch vorhanden, sie erscheint aber nicht mehr so stark wie in den vorhergehenden Stadien. Die unmittelbar an den Knorpel angrenzenden Knochenbälkchen sind plump und stark verkalkt, diaphysär

davon finden sich zartere Bälkchen. Das Knochenmark ist sehr zellreich. Zwischen ruhendem Knorpel c und verkalktem Säulenknorpel d findet sich eine schmale Zone unverkalkten Säulenknorpels b (Abb. 2).

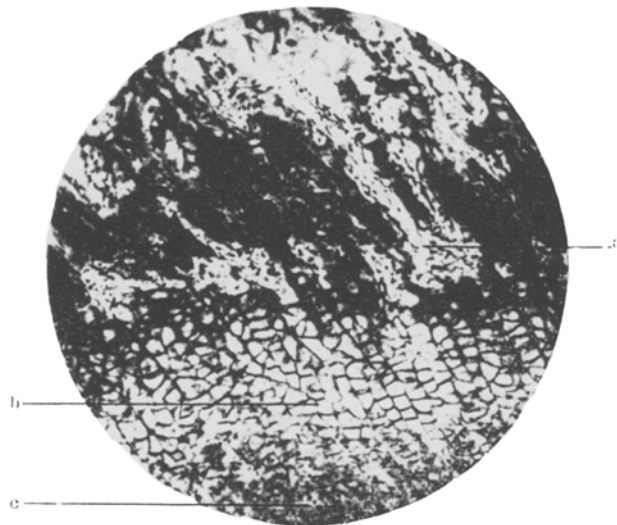


Abb. 1. Oberschenkelepiphysenlinie einer normalen Ratte von 35 g. 5 Tropfen standardisierten Vigantols. Wirkungsdauer 24 Stunden.

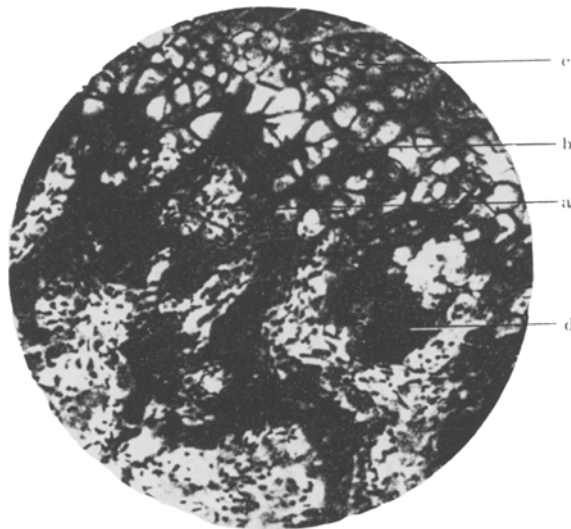


Abb. 2. Oberschenkelepiphysenlinie einer 35 g schweren normalen Ratte. 10 Tage nach einer einmaligen Vigantolgabe von 5 Tropfen des standardisierten Vigantols.

Nach 13 Tagen findet sich wieder ein deutlicher Säulenknorpel an der Epiphysenlinie, die daran anschließenden osteoiden Bälkchen sind zart, diaphysär

davon sind noch plumpe Knochenbälkchen mit dazwischenliegenden großen Bluträumen vorhanden. Diese umschriebene Stelle des Knochenmarks ist sehr blutreich.

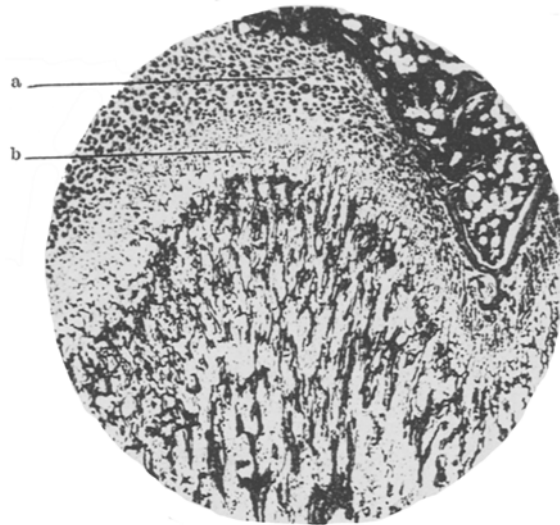


Abb. 3. Oberschenkelepiphysenlinie einer normalen Ratte. 35 g Gewicht. a Ruhender Knorpel. b Säulenknorpel.

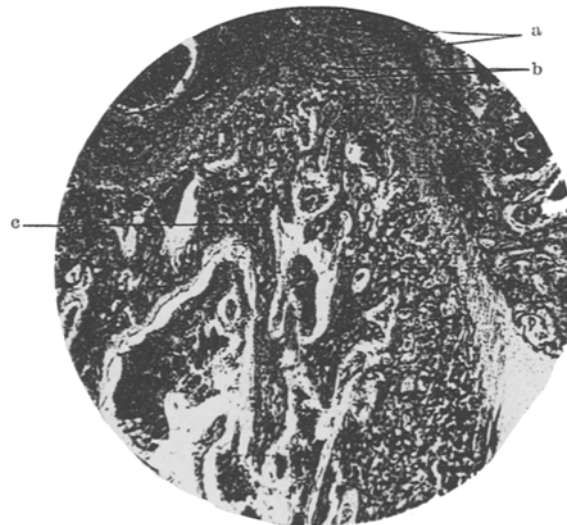


Abb. 4. Oberschenkelepiphysenlinie einer 35 g schweren Ratte, die täglich 0,08 mg bestr. Ergosterin erhalten hat. Versuchsdauer 30 Tage. a Ruhender Knorpel. b Säulenknorpel. c Verkalkte Bälkchen.

Nach 60 Tagen läßt sich der Knochen einer Ratte mit einer einmaligen Vigantolgabe nicht mehr von dem Knochen einer gleichgroßen normalen Ratte unterscheiden.

Wir sehen also, daß bereits eine einmalige kleine Vigantolgabe bestimmte Veränderungen am Knochen wachsender Ratten verursacht. Diese Veränderungen führen zu keinen klinischen Erscheinungen (Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit, Änderung des Röntgenschnitts) und bestehen nur während einer bestimmten Zeit. Nach einem Zeitraum von 2 Monaten lassen sich histologisch keine Zeichen der vorangegangenen Vigantoldarreichung mehr feststellen.

Bei täglichen Vigantolgaben finden sich zunächst die gleichen Veränderungen wie bei der einmaligen Vigantolgabe. Vom 10. Tage an unterscheiden sich die Bilder insofern, als die bei einmaliger Gabe wieder auftretende Säulenknorpelschicht hier nicht zu sehen ist, sondern der immer schmalere Knorpelstreifen der Epiphysenlinie wird von einem Saum verkalkter Grundsubstanz des ehemaligen Säulenknorpels begrenzt. Von hier aus strecken sich dicht aneinanderstehend plumpe, stark verkalkte Knochenbälkchen in den Markraum vor (Abb. 3 und 4). Zwischen den Knochenbälkchen liegen prall gefüllte Bluträume. Besonders ausgesprochen ist die Vermehrung der Knochenbälkchen in der Epiphyse.

In späteren Stadien, zur Zeit der beginnenden Fettmarkbildung bei einem Gesamtgewicht der Ratte von 80—100 g ist die Zahl der nach der Diaphyse sich erstreckenden Knochenbälkchen nicht mehr eine so große. Die diaphysär verkalkte schmale Knorpellinie bleibt auch in diesem Stadium noch bestehen. Das Knochenmark ist blutreich, doch sieht man nicht mehr die prall gefüllten Bluträume zwischen den Knochenbälkchen. Besonders in die Augen fallend ist auch jetzt noch die Vermehrung der Knochenbalken in der Epiphyse.

Wichtig erscheint bei den Knochenbefunden, daß eine vorzeitige Eröffnung der Epiphysenlinie bei der Vigantolbehandlung nie zu beobachten ist, sondern nur das eigenartige Verschwinden des Säulenknorpels. Setzt man mit der Vigantolbehandlung aus, so stellen sich auch nach mehrwöchigen Vigantolgaben allmählich die normalen Verhältnisse wieder an der Epiphysenlinie ein. Am längsten erinnern die verdickten Knochenbälkchen noch an die vorangegangene Strukturänderung.

Die Wirkung des Vigantols kann erheblich verstärkt werden durch gleichzeitige Kalkfütterung der Versuchstiere (Abb. 5). Hierbei kommt es allerdings stets zu schweren Schädigungen des Allgemeinbefindens der Versuchstiere: es tritt meist ein rascher Gewichtsabfall ein und die Tiere gehen nach kurzer Zeit zugrunde. Die gleiche Wirkung kann auch die Kalkverabfolgung haben, wenn der Kalk nicht zugleich mit dem Vigantol, sondern danach den Tieren gegeben wird. Die Kalkgaben führen neben der verstärkten Vigantolwirkung auf den Knochen zu Kalkablagerungen in Gefäßwand, Nieren, Herzmuskel, kurz zu dem, was wir als Kalkmetastase bezeichnen. Am Knochen läßt sich bereits nach kurzer Zeit der Vigantolkalkverabfolgung ein völliger Schwund des Säulenknorpels, starke Verkalkung des diaphysären Teils der

Epiphysenlinie und auch Verkalkung der Grundsubstanz des ruhenden Knorpels nachweisen. Die Knochenbälkchen sind sehr stark vermehrt und verbreitert, so daß der Epiphysenmarkraum fast völlig verschwindet. Auch die Knochensubstanz des Schaftes ist stark verbreitert. Über eine Rückbildung dieser Veränderungen läßt sich keine Aussage machen, da die Versuchstiere stets frühzeitig zugrunde gehen.

Beginnt man mit den Vigantolgaben nicht erst, wenn das wachsende Tier eine bestimmte Größe erreicht hat, sondern bereits bei der Geburt in der Weise, daß dem Trinkwasser der Mutter einige Tropfen Vigantol

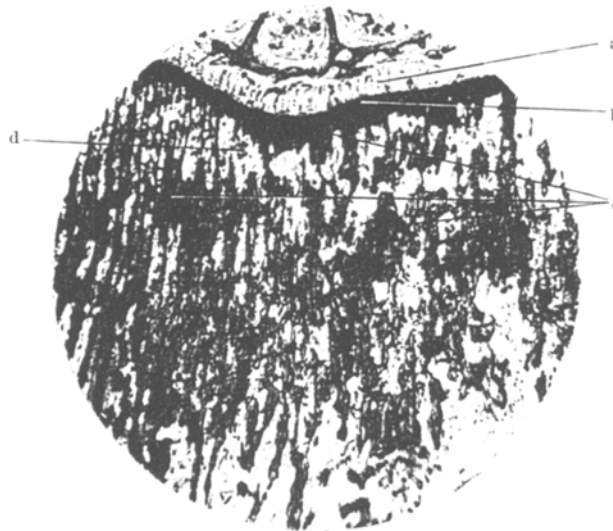


Abb. 5. Oberschenkelepiphyselinie einer 35 g schweren Ratte. 30 Tage 0,08 mg Vigantol bei gleichzeitiger Kalkfütterung. a Ruhender Knorpel. b Säulenknorpel. c Verkalkte Knochenbälkchen. d Knochenmark.

hinzugesetzt werden, so kommt es, wie dies früher beschrieben, im Alter von 3—4 Wochen bei den Ratten zu einem Stillstand im Wachstum. Im ganzen liegen dieser Beschreibung 9 Würfe von insgesamt 57 Ratten zugrunde.

Die *histologische* Untersuchung ergibt bei diesen Zwergtieren den gleichen Befund, der bereits für eine längere Vigantolbehandlung bei dem wachsenden Tier beschrieben wurde: das Fehlen der Säulenknorpelschicht, Bildung plumper, stark verkalkter Knochenbälkchen, Hyperämie des Marks. Auch diese Veränderungen sind bis zu einem gewissen Grade rückbildungsfähig: setzt man mit den Vigantolgaben aus, so tritt ein Wachstum ein. Je nach der vorangegangenen Versuchsdauer wird die Ratte $\frac{3}{4}$ oder etwas mehr der Größe einer normalen Ratte erreichen. Auch hier kann man später nichts mehr von der vorangegangenen Vigantolbehandlung feststellen.

Von *Collazo* sind verschiedene Typen von Vigantolzwerggratten beschrieben je nach dem Zeitpunkt des Beginns der Vigantolwirkung.

Der histologische Befund am Knochen stimmt mit den von mir beobachteten Zwerggratten überein, die Versuchsanordnung unterscheidet sich von der meinen durch Benutzung sehr viel höherer Vigantolgaben und Benutzung von zum Teil auch größeren Ratten. Kann man diese Zwergwuchsformen mit beim Menschen beobachteten Wachstumsstörungen vergleichen? Ich glaube nicht, denn es ist mir keine Form von Zwergwuchs bekannt, die diese eigenartige Einschmelzung der Knorpelwucherungszone zeigt.

Die gleichen Knochenveränderungen, die hier für die wachsende Ratte ausführlich beschrieben sind, lassen sich auch beim Kaninchen

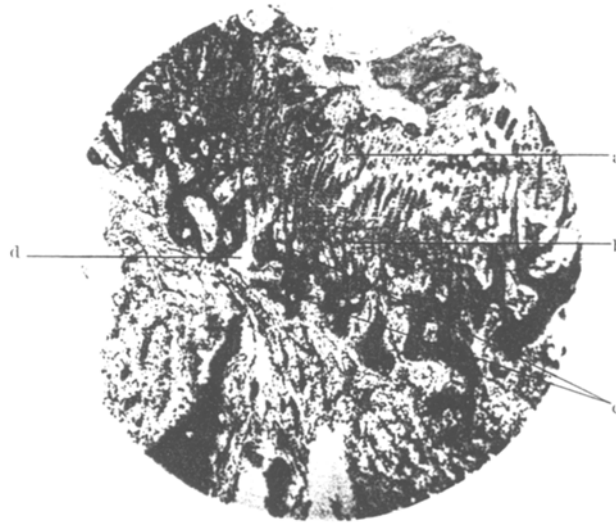


Abb. 6. 4 Monate altes Kaninchen, Oberschenkelepiphyseallinie. 20 Tage 0,04 mg Vigantol
a Ruhender Knorpel. b Säulenknorpel. c Verkalkte Knochenbälkchen. d Knochenmark.

durch Vigantolgaben erzielen (Abb. 6). Allerdings tritt ein Wachstumsstillstand bei den Kaninchen erst bei sehr viel höheren Vigantolgaben auf. Auffällig ist, daß von Vigantolmuttertieren stammende Junge ausgesprochene Vigantolveränderungen an der Epiphyseallinie aufweisen können, ohne daß die Tiere irgendwie im Wachstum zurückbleiben.

2. Wirkung des Vigantols auf den Knochen rachitischer Versuchstiere.

Bei der Vigantolbehandlung der Rachitis kann man klinisch und experimentell zwei Anwendungsformen unterscheiden: das Vigantol wird zur Verhütung der Rachitis gegeben oder es dient als Heilmittel bei manifester Rachitis.

Gibt man im Versuch zu gleicher Zeit mit der Rachitisiät (*Mac Collum*) Vigantol in kleinsten Mengen, so ist röntgenologisch keinerlei Abweichung vom Normalen zu sehen. Histologisch unterscheidet sich

ein solcher Knochen wesentlich von einem Normalen: an der Epiphysenlinie sind die gleichen Veränderungen zu sehen, wie sie bereits oben beim wachsenden normal ernährten Tier beschrieben sind: starke Hyperämie des Marks, Fehlen des Säulenknorpels, saumartige Verkalkung der Grundsubstanz des Knorpels an der diaphysären Seite, Verdickung und stärkere Verkalkung der Knochenbälkchen. Es ist also aus dem histologischen Bild zu ersehen, daß durch Vigantolgaben nicht nur die rachitische überschüssige Osteoidbildung verhindert wird, sondern sogar gegenüber der normalen Struktur eine Verschmälerung der Wachstumsknorpelzone und eine stärkere Verkalkung besteht [Zahl der untersuchten Tiere (Ratten) 40].

Erhalten schwer rachitische Ratten zu Heilzwecken Vigantol, so lassen sich bereits nach kurzer Zeit histologische Veränderungen an den erkrankten Knochen wahrnehmen.

Schon nach 48 Stunden sieht man bei schwerer experimenteller Rachitis deutliche Veränderungen: Es dringen in den Säulenknorpel an den verschiedensten Stellen prall gefüllte Knochenmarkscapillaren vor. Der Säulenknorpel selbst ist von sehr verschiedener Breite, an manchen Stellen bereits stark verschmälert. An solchen Stellen ist die Grundsubstanz des ruhenden Knorpels gequollen, die Zellen erscheinen daher unregelmäßig verteilt. Die Grundsubstanz des sehr schmalen Säulenknorpels ist an der diaphysären Seite verkalkt, und zwar reicht die Verkalkung etwa bis zur Hälfte des noch vorhandenen Säulenknorpels. Der schmale Säulenknorpel wird diaphysär begrenzt durch ein blutreiches Mark, das zwischen den Kalksäulchen vordringt. In dem Knochenmark finden sich ziemlich regellos Knochenbälkchen zum Teil mit deutlich lamellärer Struktur, an anderen Stellen finden sich noch Reste von Knorpel zuweilen in Form inselartiger Zusammenschlüsse mehrerer Knorpelzellen, zuweilen auch Reste von Knorpel mit verkalkter Grundsubstanz, die in der Form an Knochenbälkchen erinnern. Es ist mir auch im Serienschnitt nicht gelungen, mit Sicherheit festzustellen, ob an diesen Stellen ein metaplastisches Knochenwachstum statthaben kann. An den Stellen, an welchen der Säulenknorpel noch in großer Breite vorhanden ist, findet sich am diaphysären Rand eine sehr ungleichmäßige Grundsubstanzverkalkung. Ebenfalls unregelmäßig ist das Eindringen von Knochenmarkscapillaren in den Knorpel: An einzelnen Stellen sind die Capillaren weit in den Knorpel vorgedrungen und finden sich an Stellen, wo noch nichts von Kalkablagerung zu sehen ist, an anderen Stellen finden sie sich erst an der Grenze zwischen Knochenmark und Knorpel. An manchen Stellen sieht man zwischen dem Säulenknorpel mit verkalkter Grundsubstanz und den fertigen Knochenbälkchen Reste unverkalkten Knorpelgewebes. Zuweilen sieht man inmitten fertiger Knochenbälkchen kleine Inseln von Osteoid (Abb. 7 und 8).

Auch in späteren Stadien ist das Bild an der Epiphysenlinie häufig noch ein sehr unregelmäßiges. Die Hyperämie an der Knorpel-Knochenmarksgrenze wird im Verlauf der weiteren Vigantolbehandlung immer stärker, es dringen dicht nebeneinander Knochenmarkscapillaren in den Säulenknorpel vor. Sehr verschieden ist die Tiefe, bis zu welcher die Capillaren wie die Verkalkung im Knorpel reichen: zuweilen finden sich die Capillaren schon an Stellen, an welchen es zu einer Kalkablagerung in der Knorpelgrundsubstanz noch nicht gekommen ist, an anderen

Stellen geht die Grundsubstanzverkalkung der Vascularisation des Knorpels voraus. Bei beginnender Verkalkung sieht man als erstes

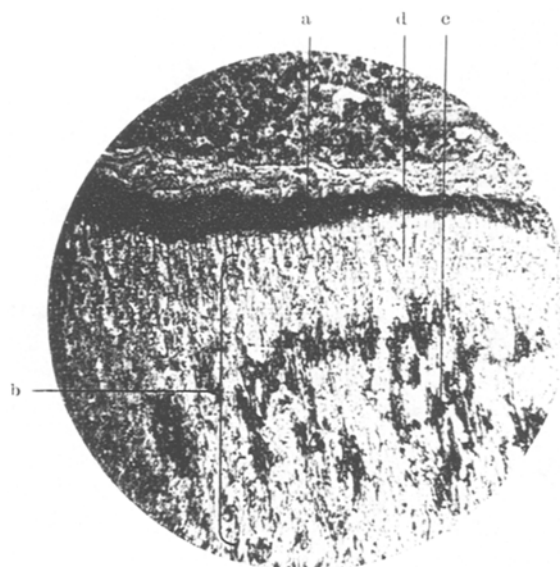


Abb. 7. Epiphysenlinie des Oberschenkels einer rachitischen Ratte. 72 Stunden nach Beginn der Vigantolbehandlung.

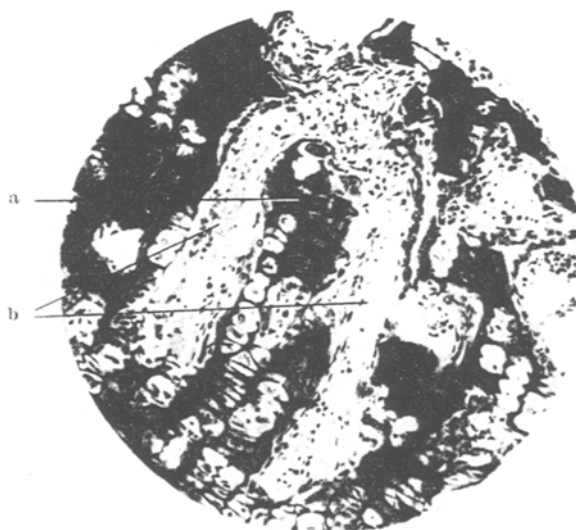


Abb. 8. Rachitisheilung durch Vigantol. 48stündige Einwirkung. Starke Vergrößerung. Unregelmäßiges Einwachsen der Capillaren und Verkalkung der Knorpelwucherungszone. Oberschenkelepiphsenlinie. a Capillaren. b Verkalkter Knorpel.

einen feinen Kalkring in der Grundsubstanz die Knorpelzellen umgrenzen. Zwischen dem Säulenknorpel und den fertigen Knochenbälkchen finden sich parallel angeordnete Säulchen verkalkten Knorpels, in welchen die Kalkringe die frühere Lage der Knorpelzellen zeigen. Die Knorpelzellen selbst sind nicht mehr zu erkennen. Diesen verkalkten Knorpelsäulen sind Säume von Resorptionszellen angelagert. Die Knochenbälkchen selbst sind breiter und plumper wie normale, sie sind kalkreich.

In weiter vorgeschrittenen Heilungsstadien ist der Knorpel an der Epiphysenlinie gleichmäßig schmal. Die Zellen in dem ruhenden Knorpel sind etwas ungleichmäßig angeordnet, der Säulenknorpel ist außerordentlich schmal, zum größten Teil ist seine Grundsubstanz verkalkt, so daß ein Kalkstreifen die Epiphysenlinie nach der Diaphyse hin begrenzt. Erst nach dem Entkalken lassen sich meist die Knorpelzellen in diesem Kalkband genau sehen. An diesen Kalkstreifen grenzen in Bildung begriffene Knochenbälkchen an. Sie sind zahlreich und von plumper Gestalt.

Als Endstadium sehen wir einen schmalen Knorpelstreifen an der Epiphysenlinie, die diaphysäre Hälfte des Streifens ist verkalkt. Die Zahl der Knochenbälkchen ist verringert, sie liegen unregelmäßig gelagert im Mark und nur wenige stehen in Verbindung mit der Epiphyse (Abb. 9 und 10).

Die Zeit, die von Beginn der Vigantoldarreichung bis zum Erreichen dieses Endzustands vergeht, ist eine sehr verschiedene, sie hängt ab von der Schwere der rachitischen Veränderungen und der Größe und Zahl der Vigantolgaben (Zahl der untersuchten Ratten 70).

Vergleichen wir diese Rachitisheilungsvorgänge am Knochen mit den durch Vigantol bedingten Knochenveränderungen des normalen wachsenden Versuchstiers, so handelt es sich um grundsätzlich gleichartige Veränderungen: Starke Hyperämie, Quellung der Knorpelgrundsubstanz und Verkalkung, allmähliche Einschmelzung des Säulenknorpels und des Osteoids. Es unterscheidet sich der Vorgang von den von *Schmorl* beschriebenen Heilungsvorgängen bei der menschlichen Rachitis durch die Unregelmäßigkeit der Anordnung der Kalkablagerung, durch das weite Vordringen der Capillaren, die sich zum Teil noch epiphysenwärts von der Verkalkungszone finden. Ich komme daher zu dem Ergebnis, daß die Vigantolheilung der Rattenrachitis histologisch nicht gleichzusetzen ist der spontanen Heilung der menschlichen Rachitis.

Natürlich läßt sich die Rattenrachitis und ihre Heilung nicht ohne weiteres mit der menschlichen Rachitis und den dort beobachteten Heilungsvorgängen vergleichen. Man wird eher fragen müssen, wie sehen die Knochen bei Ratten aus, die trotz längerer Rachitisiät doch nicht an Rachitis erkranken. Jeder, der Rachitisversuche macht, weiß, daß ab und an junge Ratten, die in der gleichen Weise die *Mac Collum-*

Diät erhalten haben wie andere Rachitiskranke, röntgenologisch keine Veränderungen am Knochensystem zeigen. Untersucht man derartige

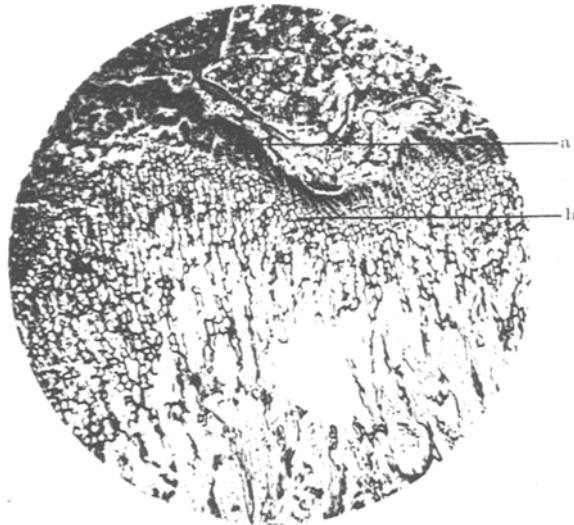


Abb. 9. Oberschenkelepiphysenlinie. 44 g schwere normale Ratte. a Knorpel. b Zarte Knochenbälkchen.



Abb. 10. Oberschenkel. Vigantolheilung der Rachitis. Endstadium. 44 g schwere Ratte. a Verkalkter Knorpel. b Knochenbälkchen.

Ratten histologisch, so unterscheidet sich entweder die Epiphysenlinie überhaupt nicht von der Epiphysenlinie gleich alter und gleich schwerer

junger Ratten, oder es findet sich eine geringe Osteoidvermehrung, d. h. eine ganz beginnende Rachitis, die röntgenologisch sich noch nicht nachweisen läßt. In keinem Fall läßt sich die für das Vigantol charakteristische Veränderung an der Epiphysenlinie feststellen (Zahl der untersuchten Tiere 7).

Ebenso fanden wir bei Ratten, die eine Fütterungsrachitis durchgemacht hatten und danach gewöhnliche Stallkost erhalten hatten, daß das Röntgenbild bald eine normale Epiphysenlinie zeigt. Die histologische Untersuchung dieser Tiere läßt keinen Unterschied gegenüber der normalen Epiphysenlinie erkennen, in einzelnen Fällen sind die Knochenbälkchen etwas dick. Untersuchungen über den Ablauf dieser „Spontanheilung“ der Fütterungsrachitis in den einzelnen Zeitabschnitten sind in Gang.

Ich komme also zu dem Ergebnis:

Das Vigantol führt beim gesunden wachsenden wie beim rachitischen Tier zu einer Einschmelzung des Wachstumsknorpels und einer stärkeren Kalkablagerung. Diese Veränderungen machen, so lange nicht stark überdosiert wird, beim gesunden wachsenden Tier keinerlei klinische Erscheinungen, beim rachitischen führen sie zum Fortfall des wesentlichen pathologischen Knochenbefundes: das im Übermaß vorhandene, nicht verkalkte Knorpelwucherungsgewebe wird eingeschmolzen. Solange die Vigantolwirkung anhält, unterscheidet sich histologisch der Knochen dieser Versuchstiere von normalen Knochen.

3. Wirkung des Vigantols auf den Knochen ausgewachsener Versuchstiere.

Beim ausgewachsenen Versuchstier treten nicht mit der gleichen Regelmäßigkeit wie beim wachsenden Versuchstier histologische Veränderungen am Knochensystem auf. Es lassen sich bei den benutzten Versuchstieren (Ratte, Katze und Kaninchen) zwei Arten von Knochenveränderungen unterscheiden:

1. Es kommt zu einer stärkeren „Mineralisation“ des Knochens. Im wesentlichen sind von der stärkeren Kalkablagerung die subepiphysären Gebiete des Röhrenknochens betroffen: die Knochenbälkchen und auch die Corticalis sind verbreitert und färben sich sehr viel stärker mit Hämatoxylin als gewöhnliche Knochen. Diesem histologischen Bild entsprechen röntgenologisch dichtere Schatten bei sonst völlig normalem Bild. Diese stärkere Kalkablagerung in den Knochen sehen wir bereits nach kürzerer Versuchsdauer auftreten, doch weder mit Regelmäßigkeit noch nach bestimmter Zeit oder bestimmter Menge des verabfolgten Vigantols.

2. In späteren Stadien (38 Fälle) lassen sich, besonders häufig bei Kaninchen, schwere Knochenveränderungen feststellen, die zu einer auffallenden Verringerung des Kalkgehalts und einem merkwürdigen Umbau des Knochens führen. Klinisch sieht man in ausgesprochenen

Fällen Spontanbrüche der Gliedmassenknöcher auftreten. Auch bei diesen Knochenveränderungen läßt sich nicht mit Sicherheit sagen, unter welchen scharf begrenzten Bedingungen sie auftreten. In den meisten Fällen fanden sich diese Knochenveränderungen bei den sog. Vigantolspätschaden, also bei Tieren, bei denen die Vigantoldarreichung bereits längere Zeit zurücklag. Stets waren außer der Knochenkrankung schwere Gefäß- und Organverkalkungen vorhanden. Meist zeigten die Tiere einige Tage vor dem Tod Abmagerung, Appetitlosigkeit, ein struppiges Fell und häufig geringe Bewegungsfähigkeit, die meist durch Spontanfrakturen der Extremitätenknöcher bedingt war.

In beginnenden Stadien der Erkrankung fällt bei der Sektion nur eine auffällig leichte Schneidbarkeit der Knöcher auf, während bei schwerer Erkrankung die Knöcher vollkommen weich und biegsam sind, die Schädelknöcher papierdünn. An den Stellen von Spontanbrüchen quillt ein braunes Mark hervor.

Histologisch findet sich im Beginn der Erkrankung subepiphysär ein hyperämisches, fibröses Knochenmark, das auch in die Rinde eindringt.

Häufig handelt es sich dabei um eine verdickte Rinde. Die in den Rindenknöcher eindringenden Markräume werden immer größer, fließen zum Teil zusammen und umschließen kleinere und größere Knochenbälkchen. Die Knochenbälkchen zeigen mit zunehmender Erkrankung eine immer stärkere Kalkverarmung, so daß schließlich das Knotenbälkchen nur an seinem Rand schalenartig von einer Kalklamelle umgeben ist. Im Beginn der Erkrankung besteht das fasrige Mark im wesentlichen aus Spindelzellen, im weiteren Verlauf treten immer mehr Riesenzellen in dem zwischen den Knochenbälkchen gelegenen Mark auf. Die Riesenzellen liegen sowohl in der Mitte des Marks wie auch direkt an den Knochenbälkchen. Allmählich wird die Rinde vollkommen spongiös umgebaut (Abb. 11). In manchen Fällen findet sich unter dem Periost ein schmaler Streifen apponierten Knöchers. In vorgeschrittenen Fällen bleibt die periostale appositionelle Knochenbildung vollkommen hinter dem raschen Abbau zurück und man sieht in der Form des ehemaligen Knöchers ein spindel- und riesenzellreiches Mark, in welchem nur vereinzelte Reste von Knochenbälkchen liegen.

Wann treten derartige schwere Knochenveränderungen auf? Diese Frage läßt sich einstweilen noch nicht beantworten. Irgendein Zusammenhang zwischen Schwere der Erkrankung und Größe der Vigantolgabe ließ sich nicht ermitteln. Die Knochenkrankung habe ich nie im akuten Stadium bei hoher Überdosierung auftreten sehen, sondern erst Monate nach Beginn der Vigantolverabfolgung, in den meisten Fällen erst längere Zeit nach Aussetzen des Vigantols. Vielleicht üben gerade kleine Gaben Vigantol einen Wucherungsreiz auf die histiocytären Gebilde des Knochenmarks aus, das ist eine Vermutung, die durch weitere Versuche zu stützen ist. Bemerkenswert erscheint mir,

daß ich die schwersten Knochenveränderungen bei einem Kaninchen gesehen habe, welches insgesamt 8 mg bestrahlten Ergosterins in Form kleiner Gaben Vigantol erhalten hatte (Abb. 12). In anderen Fällen

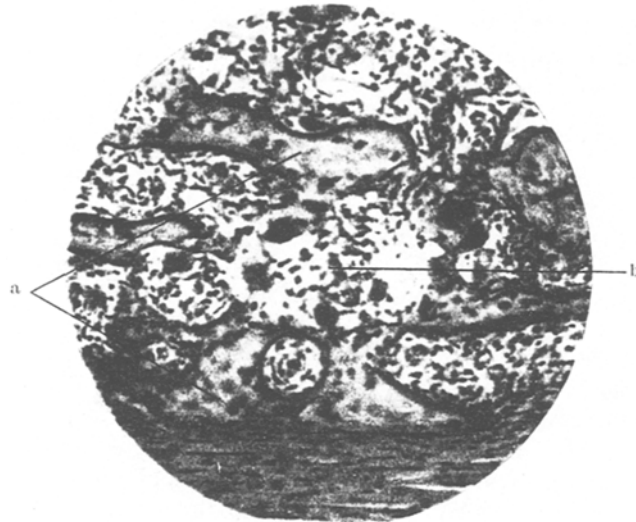


Abb. 11. Kaninchen 671. Knochencompacta des Oberschenkels. 3 Monate nach Einspritzung von 0,5 ccm einer 1%igen alkoholischen Vigantollösung unter die Haut.
a Knochensubstanz. b Eindringendes Mark.

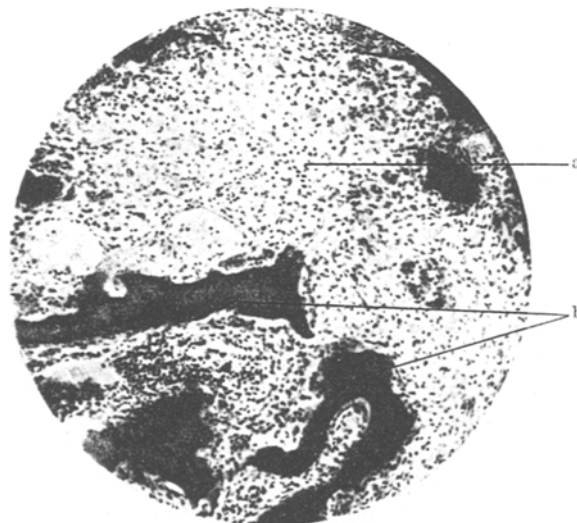


Abb. 12. Querschnitt durch eine Rippe vom Kaninchen bei Spätschaden durch Vigantol. 8 mg Vigantol in Gaben von täglich 2 Tropfen 1%igen Vigantols. † spontan 4 Monate nach Aussetzen des Vigantols.

fanden sich bei den gleichen Gaben geringere oder überhaupt keine Knochenveränderungen.

Fasse ich die Ergebnisse der Untersuchungen über die Vigantolwirkung auf den Knochen zusammen, so komme ich zu folgenden Feststellungen:

1. Bei der Vigantolwirkung auf den Knochen läßt sich ein Unterschied zwischen jungen und erwachsenen Versuchstieren feststellen.

2. Das junge Versuchstier zeigt frühzeitiger und ständiger Knochenveränderungen. Diese bestehen in einer Hyperämie des Knochenmarks mit Eindringen von Knochenmarkscapillaren in den Säulenknorpel der Epiphysenlinie, in einer starken Verschmälerung der Knorpelwucherungszone und einer Verkalkung der Grundsubstanz des Säulenknorpels. Die Grundsubstanz des ruhenden Knorpels ist gequollen, wodurch eine unregelmäßige Anordnung der Knorpelzellen bedingt wird. Die Knochenbälkchen sind zahlreicher, plumper und stärker verkalkt.

3. Diese typischen Veränderungen an der Epiphysenlinie des wachsenden Knochens sehen wir auch bei solchen Tieren, bei denen durch kleinste Vigantolgaben das Zustandekommen einer Fütterungsrachitis vermieden wird.

Bei der Heilung der experimentellen Rattenrachitis handelt es sich grundsätzlich um die gleichen histologischen Veränderungen wie bei der Vigantolwirkung auf den gesunden wachsenden Knochen: starke Hyperämie des Knochenmarks, Eindringen von Knochenmarkscapillaren in die Knorpelwucherungsschicht, Verkalkung der Grundsubstanz, vorwiegend des Säulenknorpels, Einschmelzung der Knorpelwucherungszone. Als Endergebnis der Heilung sehen wir nicht einen histologisch normalen Knochen, sondern einen Knochen mit der für Vigantolverabfolgung typisch veränderten Epiphysenlinie. Die normale Struktur tritt erst längere Zeit nach Aussetzen der Vigantolgaben wieder auf.

Diese Heilung unterscheidet sich histologisch wesentlich von der von *Schmorl* beschriebenen Spontanheilung der menschlichen Rachitis.

4. Wesentlich verstärkt wird die Vigantolwirkung auf den wachsenden Knochen durch gleichzeitige oder folgende Kalkfütterung.

5. Beim erwachsenen Versuchstier sind nicht mit Regelmäßigkeit Knochenveränderungen durch Vigantol zu erzielen. Es lassen sich 2 Arten unterscheiden: Schon nach kürzerer Vigantolverabreichung kann der Kalkgehalt des Knochens vermehrt sein. Dabei sind die Knochenbälkchen und der Rindenknochen verbreitert.

Als Spätschaden können wir, besonders häufig und ausgesprochen, bei Kaninchen ein Weicher- und Dünnerwerden der Knochen beobachten. Die histologische Grundlage für diese Veränderung bildet die allmählich erfolgende Umwandlung des Knochenmarks in ein fasriges Mark, ein Umbau des kompakten Rindenknochens in spongiösen Knochen, dessen Bälkchen bei fortschreitender Erkrankung fast kalkfrei und immer

kleiner werden. In vorgeschrittenen Fällen tritt die Knochensubstanz gegenüber dem Mark ganz zurück, es kommt in solchen Fällen zu Spontanfrakturen. Vom Periost aus wird in einzelnen Fällen appositionell dürrtig Knochen angebaut.

Schlußbetrachtungen.

In den letzten Jahren sind in einer Reihe von Arbeiten die verschiedenen durch das bestrahlte Ergosterin hervorgerufenen Organveränderungen beschrieben worden, unter denen besonders die Wirkung auf das Gefäßsystem eine allgemeine Beachtung gefunden hat. Handelt es sich bei Knochen und Gefäßveränderungen um zwei grundverschiedene Vorgänge oder sind es zwei vergleichbare Veränderungen mit nur verschiedener Lokalisation? Übereinstimmend sehen wir im Beginn beider Systemveränderungen eine starke Hyperämie, Grundsubstanzveränderungen, die mit Quellung und Kalkablagerung einhergehen und in den chronischen Stadien ausgesprochene Wucherungsvorgänge. Gemeinsam ist ferner den beiden Vorgängen, daß eine deutliche Beeinflussung durch den Nahrungskalk festzustellen ist. — Ein wesentlicher Unterschied scheint mir die Rückbildungsfähigkeit der Vigantolveränderungen des wachsenden Knochens zu sein. Eine vorzeitige Eröffnung der Epiphysenlinie konnte ich nie beobachten, vielmehr bildete sich beim jungen Tier nach Absetzen der Vigantogaben allmählich ein normaler Knochen aus. Im Gegensatz hierzu können die an sich geringfügigen Arterienveränderungen des jungen Tiers schleichend sich weiter entwickeln zu einer schweren Mediaerkrankung. — Noch ungeklärt erscheint der Zusammenhang der Gefäßspätschäden und der eigenartigen Späterkrankung des Knochensystems. Es liegt nahe, eine Beziehung zwischen dem starken Knochenabbau und der ausgebreiteten Kalkablagerung in der Gefäßwand anzunehmen, was ist aber das Primäre, eine abnorme Kalkgie der Gewebe oder die Abbauvorgänge am Knochen? Wenn auch diese Einzelfragen sich noch nicht entscheiden lassen, so weist doch die grundsätzliche Übereinstimmung der Gefäß- und Knochenveränderungen darauf hin, daß der gleiche Faktor Gefäß- und Knochenveränderungen erzeugt und wir bisher keinen Grund haben, für den Gefäßschaden eine besonderen Noxe neben der rachitisheilenden anzunehmen. Auch andere Versuche wiesen bereits auf die Gleichheit der rachitisheilenden und zu Gefäßverkalkung führenden Substanz (Untersuchungen von *Scheunert* und *Schieblich*, *Heubner*, *Holtz*).

Von der Vorstellung ausgehend, daß die Rachitis eine Vitamin-D-Mangelkrankheit ist, wird das bestrahlte Ergosterin als das Vitamin D angesehen, und die verschiedensten Forscher fassen die durch große Gaben bestrahlten Ergosterins hervorgerufenen Krankheitserscheinungen als Hypervitaminose D auf.

Theoretisch wäre zu fordern, daß bei Vitaminheilung einer durch Vitaminmangel hervorgerufenen Knochenerkrankung ein normaler Knochenaufbau erfolgt, zum mindesten dürfte sich der Knochen bei der Vigantolprophylaxe nicht von dem Bau eines normalen Knochens unterscheiden. Wie aus den Tierversuchen hervorgeht, sieht man bei der Behandlung der Rattenrachitis mit kleinsten Vigantolmengen nie einen normalen Knochen, sondern ganz typische Veränderungen an der Epiphysenlinie, die zum Verschwinden der rachitischen Knochenerscheinungen führen und im Verhütungsversuch das Entstehen der rachitischen Veränderungen unmöglich machen. Übereinstimmend mit den Erfahrungen der Kliniker sah ich auch bei der Vigantolbehandlung der rachitischen Ratten keine Beeinflussung der vorhandenen Blutarmut. Die *von Pfaundersche* Klinik hat wiederholt darauf hingewiesen, daß das bestrahlte Ergosterin nicht Vitamincharakter habe, sondern nur eine „Barrikade“ bilde, „die je nach Höhe und Stärke der eigentlichen rachitogenen Faktoren leichter oder schwerer durchbrochen werden kann“. Die histologischen Knochenuntersuchungen sprechen für diese Ansicht. Berücksichtigt man noch, daß *von Pfaundler* die schwersten Bedenken hat, ob die Rachitis in der Tat eine Vitaminmangelkrankung ist, so erscheint es wissenschaftlich noch nicht als erwiesen, daß das bestrahlte Ergosterin das Vitamin D ist, wenn wir an dem bisherigen Vitaminbegriff festhalten. Diese Erwägungen haben weniger praktische Bedeutung, denn für die Bewertung des bestrahlten Ergosterins als Rachitisheilmittel ist es gleichgültig, ob der wirksame Stoff ein Vitamin oder ein nicht zu diesen Stoffen gehöriges Arzneimittel ist, als vielmehr theoretische: Wurde doch bei der Beobachtung der Schäden durch das bestrahlte Ergosterin das Krankheitsbild der Hypervitaminose D geschaffen, ein durchaus neuer Begriff. Ob es entsprechend den Vitaminmangelkrankheiten Vitaminüberschußkrankungen gibt, möchte ich hier nicht entscheiden, nur betonen, daß der Beweis für das Vorkommen derartiger Erkrankungen durch die beim Tier hervorgerufene „Vigantolkrankheit“ noch nicht erbracht ist.

Schrifttum.

Collazo, Rubino und Varela: La Hipervitaminosis D. Montevideo 1929.
Schiff: Virchows Arch. 278, 62 (1930) (s. dort bisherige Literatur). — *Schmidtman*:
 Klin. Wschr. 1930, 1629.
