

(From the *George Williams Hooper-Foundation* for Medical Research and the College of Dentistry, University of California, San Francisco.)

## Experimentelle Osteodystrophia fibrosa beim Hund mit Pseudotumor- und Cystenbildung am Kiefer\*.

Von

Moritz Weber und Hermann Becks.

Mit 17 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 11. November 1931.)

Über das pathologisch-anatomische Ergebnis umfangreicher Diätversuche am Hund haben wir bereits ausführlich berichtet\*. Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit dem Hauptergebnis unserer Fütterungsversuche, der experimentell erzeugten Osteodystrophia fibrosa.

Das Krankheitsbild der sog. „Ostitis fibrosa“ des Menschen tritt klinisch in verschiedenen Formen in Erscheinung. Man unterscheidet 1. die Ostëitis deformans (*Paget*), 2. die generalisierte Ostitis fibrosa mit Tumoren und Cysten (*von Recklinghausen*) und 3. die Ostitis fibrosa localisata. Diesen verschiedenen klinischen Bildern entsprechen auch unterschiedliche pathologisch-anatomische Befunde. Im Jahre 1926 hat *Christeller*<sup>7</sup> gezeigt, daß die Erscheinungsformen der sog. „Ostitis fibrosa“ vom histologischen Standpunkt aus unter einheitlichen Gesichtspunkten als „Osteodystrophia fibrosa“ zusammengefaßt werden können. Er trennte zunächst die porotischen von den sklerotischen Formen. Als Untergruppen dieser beiden Typen nannte er die hyperostotischen Erkrankungen im Gegensatz zu den hypostotischen, je nachdem die Knochenmenge in toto vermehrt oder vermindert ist. Die *Pagetsche* Erkrankung stellt demnach eine adulte, generalisierte, hyperostotisch-porotische Osteodystrophia fibrosa dar, während die *von Recklinghausensche* Krankheit als eine generalisierte porotische Form, die mit Tumor- und Cystenbildung einhergeht, aufzufassen ist. *Christeller*<sup>6</sup> hat ferner nachgewiesen, daß die Osteodystrophia fibrosa eine Knochenkrankung ist, die auch im Tierreich vorkommt. Er beobachtete Fälle beim Flußpferd und Stachelschwein. Weiterhin rechnet er die von *Fox*<sup>8</sup> aus dem Zoologischen Garten von

\* Die Arbeiten wurden unterstützt durch Mittel des *John C. and Edward Coleman-Memorial-Fund*, der *Carnegie-Corporation*, der *Research-Commission of the American Dental Association* und der *California State Dental Association*. Die Versuche wurden im Januar 1930 abgeschlossen.

\* J. amer. dent. Assoc. Febr. 1931.

Philadelphia beschriebenen sog. Osteosarkome bei Isabellgazelle und Opossum zur hyperostotisch-porotischen Form der Osteodystrophia fibrosa. Die Krüschkrankheit der Pferde, die Schnüffelkrankheit der Schweine sowie eine Reihe von Skeleterkrankungen der Affen, die man früher als Rachitis angesehen hat, gehören ebenfalls zur Osteodystrophia fibrosa. Auch beim Hund kommt, wie *Hager*<sup>11</sup> und *Weber*<sup>27</sup> gezeigt haben, diese Erkrankung vor.

Bezüglich der Ursache der Osteodystrophia fibrosa finden sich im Schrifttum wechselnde Angaben und mehrere Theorien. In manchen Fällen beim Menschen liegt offenbar eine Funktionsstörung der Epithelkörperchen vor, wie besonders aus den Arbeiten von *Gold*<sup>10</sup> hervorgeht, denn wiederholt konnten adenomartige Geschwülste der Epithelkörperchen beobachtet werden, die auf eine vermehrte Tätigkeit dieser innersekretorischen Drüse hindeuten. Andererseits wurden mehrfach Fälle beschrieben, bei denen an den Epithelkörperchen kein pathologischer Befund erhoben werden konnte. *Borchard*<sup>5</sup> erklärte deswegen in einer Aussprachebemerkung zu einem Vortrag von *Taurit*<sup>25</sup>, daß man mit der Herausnahme der Epithelkörperchen von chirurgischer Seite aus heute zurückhaltend sei. Weitere Theorien beschuldigen Störungen anderer Drüsen mit innerer Sekretion, ferner traumatische Einflüsse, venöse Stauung und schließlich ganz allgemein Störungen in der Ernährung. *Weber*<sup>27</sup> hat zu zeigen versucht, daß bei allen diesen Theorien die Entstehung des Krankheitsbildes am Knochen im Grunde auf eine chronische Stoffwechselstörung zurückzuführen ist. Die Osteodystrophia fibrosa stellt eine „Osteopathie“ dar. Er bezeichnete sie als „Osteose“, wobei das die primäre Ursache kennzeichnende Beiwort noch aussteht. Es ist durchaus denkbar, daß durch ursprünglich unterschiedliche ursächliche Einzelheiten eine grundsätzlich einheitliche Stoffwechselstörung entstehen kann. Dann wäre die Osteodystrophia fibrosa streng ursächlich betrachtet zwar unmittelbarer Ausdruck einer ganz bestimmten Stoffwechselstörung, deren jeweilige Entstehungsursache aber wiederum von Fall zu Fall zu bestimmen wäre, um etwa eine rationelle Behandlung durchführen zu können.

Für die Frage der experimentellen Erzeugung der Osteodystrophia fibrosa ergibt sich aus diesen grundsätzlichen Überlegungen, daß es vermutlich mehrere Wege geben dürfte, um auf dem Umwege über die chronische Stoffwechselstörung das Knochenbild der Osteodystrophia fibrosa zu erzeugen. So gelang es *Siegmund*<sup>23</sup> durch traumatische Einflüsse am Kiefer, um die Zahnwurzel herum, den „Symptomenkomplex“ der Osteodystrophia fibrosa zu gewinnen. Er schließt aus seinen Versuchen, daß dieser Komplex immer dort entstehen kann, wo Knochengewebe zur Auflösung kommt. Neuerdings berichteten *Jaffee* und *Bodansky*<sup>12, 13</sup>, daß es ihnen gelungen sei, durch Einspritzung von Epithelkörperchenhormon beim Meerschweinchen und beim Hund eine sog. „Ostitis fibrosa

cystica“ zu erzeugen. Damit scheint eine Bestätigung der Theorie von der Hyperfunktion der Epithelkörperchen erbracht zu sein. Nach *Christeller*<sup>7</sup> gehört die von *Mellanby*<sup>16</sup> durch Ernährung an Hunden erzeugte „Rachitis“ in Wirklichkeit zur Gruppe der Osteodystrophia fibrosa.

Damit kommen wir zur Frage der experimentellen Erzeugung der Osteodystrophia fibrosa durch Ernährungseinflüsse. Das spontane Vorkommen dieser Erkrankung beim Haustier und bei den Tieren in Zoologischen Gärten deutet in erster Linie auf eine unzweckmäßige Ernährung hin, denn die Tiere müssen in der Gefangenschaft — im Gegensatz zum Leben in der Freiheit — wohl oder übel das fressen, was ihnen der Mensch vorsetzt. Unsere eigenen Fütterungsversuche an Hunden brachten eine Bestätigung der Theorie, nach welcher die spontane Entstehung der Osteodystrophia fibrosa — wenigstens beim Hund — auf einen Nährschaden zurückgeführt werden kann.

In der Absicht, experimentell eine Paradentose\* zu erzeugen, wurden an der kalifornischen Staatsuniversität, San Francisco, Fütterungsversuche, unter anderen Tieren auch an Hunden, angestellt. Als Teil einer größeren Versuchsreihe wurde eine Gruppe von Hunden mit einer kalkarmen und Vitamin D-freien Nahrung aufgezogen. Die pathologisch-anatomische Untersuchung dieser Tiere ergab, daß als Folge dieser Ernährung eine generalisierte Osteodystrophia fibrosa mit Scheingeschwülsten und Cysten am Kiefer entstanden war.

#### I. Die Methodik des Fütterungsversuches.

Es handelte sich um Verfütterung einer sog. „gereinigten Kost“ (purified diet), deren chemische Zusammensetzung bekannt ist. Dadurch dürfte es möglich sein, die Versuche nach Belieben mit gleichem Ergebnis zu wiederholen. Die Gruppe der hier zu besprechenden mit kalkarmer und Vitamin D-freier Diät ernährten Hunde wurde mit einer von Frau Dr. A. F. Morgan ausgearbeiteten Nahrung (Diät 11a) gefüttert, deren chemische Zusammensetzung aus Tabelle 1 hervorgeht.

Tabelle 1. Diät 11a. Zusammensetzung der Kost mit niedrigen Calciumwerten und völligem Fehlen von Vitamin D pro Kilogramm Körpergewicht.

Casein . . . . .	19,2 g
Zucker . . . . .	21,3 „
Hefe . . . . .	0,6 „
Citronensaft . . . . .	3,0 „
Agar . . . . .	0,4 „
Salzmischung mit niedrigen Ca-Werten (Tabelle 2) . .	1,5 „
Crisco ** . . . . .	2,4 „
Butterfett . . . . .	3,6 „

\* Über die Beziehungen der pathologisch-anatomischen Ergebnisse der Fütterungsversuche zum Paradentoseproblem hat *Becks* in Fachzeitschriften gesondert berichtet.

\*\* Crisco ist ein in Amerika viel gebrauchtes, synthetisches Fett, das keine Vitamine enthält.

Das in Tabelle 1 angeführte Salzgemisch wurde nach dem Vorgang von Osborne, Mendel und Park<sup>18</sup> entsprechend der Tabelle 2 zubereitet.

Tabelle 2. Zusammensetzung des Salzgemisches für die kalkarme Kost.

MgCO <sub>3</sub> . . . . .	48,4	g				
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> . . . . .	68,4	„				
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> . . . . .	241,0	„				
H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> . . . . .	117,0	„	oder	137,6 ccm	einer 85 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	
HCl . . . . .	53,4	„	„	148,3	„	36 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> HCl
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> . . . . .	9,2	„	„	9,6	„	95 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
Citronensäure + H <sub>2</sub> O .	53,0	„				
Eisencitrat + 1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O .	6,34	„				
KI . . . . .	0,020	„				
MnSO <sub>4</sub> . . . . .	0,079	„				
NaF . . . . .	0,248	„				
K <sub>2</sub> Al <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>4</sub> . . . . .	0,0245	„				

Die zu diesem Versuch verwendeten Hunde gehörten der Rasse nach zu den Foxterriern und Settern. Sie wurden in einem gut gelüfteten Tierhaus gehalten und hatten täglich Gelegenheit, im Freien herumzulaufen. Die Jahreszeit, in der die Fütterungsversuche vorgenommen wurden, ist im einzelnen in unserer eingangs erwähnten amerikanischen Arbeit angegeben. Da der Winter in Kalifornien nur verhältnismäßig kurz ist und nicht so dunkel wie in Deutschlands Breitengraden, kann gesagt werden, daß alle Tiere reichlich der Sonnenbestrahlung ausgesetzt waren.

Im ganzen wurden 11 Hunde mit dieser kalkarmen Nahrung gefüttert. Hiervon gingen während des Versuches 7 an einer interkurrenten Erkrankung (Nephritis, Bronchopneumonie) zugrunde. Es blieben demnach 4 Hunde übrig, welche die Versuchsnummern 59, 60, 76 und 83 trugen. Diese 4 nach Beendigung des Versuches *getöteten* Tiere stellen die Vertreter dieser Versuchsgruppe dar. Die an diesen 4 Tieren erhobenen pathologisch-anatomischen Befunde haben ergeben, daß die Veränderungen am Knochensystem bei diesen Hunden übereinstimmen und gegenüber den mit normalem Salzgemisch ernährten Vergleichstieren eine in sich geschlossene Einheit bilden.

Nach Ablauf der Stillzeit, deren Länge durchschnittlich auf 6 Wochen zu berechnen ist, wurde mit den eigentlichen Fütterungsversuchen begonnen. Die Dauer des Versuches ist, für jedes Tier gesondert, in Tabelle 3 angegeben.

Tabelle 3. Die Dauer des Fütterungsversuches mit kalkarmer und Vitamin D-freier Kost in Monaten.

Hund Nr. . . .	59	60	62*	76**	83	85*
Monate . . . . .	4 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	5 <sup>1</sup> / <sub>4</sub>	1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	3	8 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	7

\* An interkurrenter Erkrankung gestorben.

\*\* Da sich der Gesundheitszustand dieses Hundes während dieser Zeit dauernd verschlechterte, wurde die Kost 11a nach 3 Monaten abgesetzt und dem Futter Vitamin D zugegeben. Mit dieser abgeänderten Kost, die mit Diät 11 bezeichnet wurde, ist er dann 3 weitere Monate gefüttert worden, ehe er getötet wurde.

Es war unser Bestreben, als einzige Veränderliche die *Nahrung* in diesen Ernährungsversuch einzusetzen und alle anderen störenden Variablen möglichst auszuschalten. Aus diesem Grunde können die vor Beendigung des Versuches an einer interkurrenten Erkrankung *gestorbenen* Tiere nicht mit den von uns am Ende des Versuches *getöteten* in Parallele gesetzt werden, weil eine zum Tode führende Erkrankung gewiß ein



Abb. 1. Knorpelknochengrenze der Rippe. Störung in der Knorpeleröffnungszone, Blutungen. Subchondral: Fibröses Gewebe, Riesenzellen, Neubau von fibroblastischem Knochen. Hund 69. Präp. 1784 C, Parlodion, Hämatoxylin-Eosin, Leitz: Obj. 1b. Ok. 4mal. Kameralänge 49 cm. Vergr. 34 : 1.

Umstand ist, der den Ablauf des Versuches störend beeinflußt. Von den 7 gestorbenen Tieren mußten 5 von der pathologisch-anatomischen Auswertung gänzlich ausgeschlossen werden, weil sie in allzu kurzer Zeit nach Beginn des Fütterungsversuches starben, ehe die Ernährung Einfluß auf das Knochensystem hätte gewinnen können. 2 von den 7 gestorbenen Hunden befanden sich vor Beginn der zum Tode führenden Erkrankung bereits längere Zeit im Versuch. Um die Wirkung der interkurrenten Erkrankung auf das durch die kalkarme und Vitamin D-freie

Kost bereits beeinflusste Knochensystem zeigen zu können, sollen diese beiden Tiere, welche die Versuchsnummern 62 und 85 trugen, anhangsweise erwähnt werden. Wie erwartet, weichen die pathologischen Veränderungen, die an diesen beiden Tieren erhoben wurden, von denjenigen ab, die an den Vertretern beobachtet werden konnten.

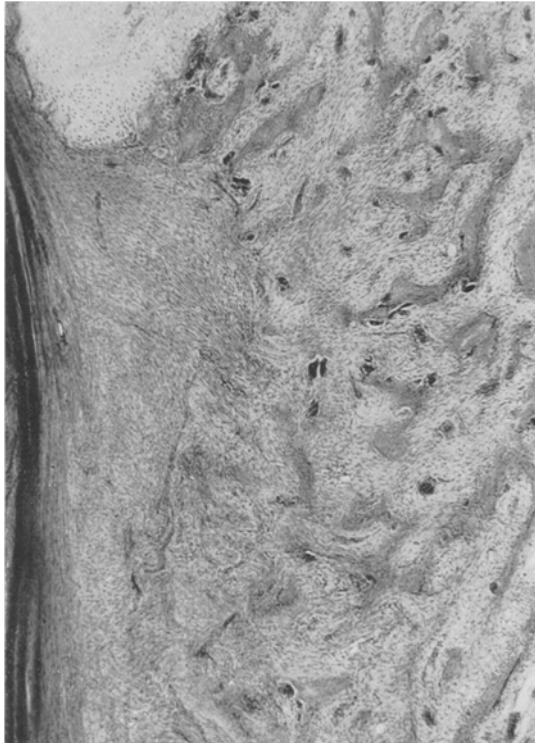


Abb. 2. Typisches Bild der Osteodystrophia fibrosa. Rechter Radius. Gebiet subchondral der distalen Epiphysenplatte, außen. Knorpelreste, dichtes fibröses Gewebe (fibromähnlich), Riesenzellen, Inseln neugebildeten fibroblastischen Osteoids und Faserknochen. Hund 60. Präp. 1785 A, Parlodion, Hämatoxylin-Eosin. Leitz: Obj. 1b. Ok. 4mal. Kameralänge 49 cm. Vergr. 34 : 1.

## 2. Die Befunde am Knochensystem\*.

Bezüglich der an den einzelnen Knochen jedes Tieres gesondert erhobenen Befunde sei auf die Darstellung in unserer gemeinsamen amerikanischen Arbeit verwiesen. Die Veränderungen waren bei den Tieren 59, 60, 76 und 83 derart übereinstimmend, daß sie hier der Kürze wegen zusammenfassend besprochen werden sollen.

\* Das allgemeine Knochensystem und die knöcherne Labyrinthkapsel sowie die inneren Organe wurden von *Weber*, der Alveolarknochen einschließlich der Zähne von *Becks* untersucht.

a) Allgemeines Knochensystem.

1. Knorpelknochengrenze der Rippen. In den Knorpel ziehen Gefäße hinein, wodurch es innerhalb des Knorpels zu Hohlraumbildung gekommen ist; doch hat eine Knochenbildung in diesen Räumen nicht stattgefunden. Die Knorpellinie ist in der Mehrzahl der Fälle gebogen, die Anordnung der Knorpelsäulen gestört. Der Knorpel ist vielfach unregelmäßig eröffnet (Abb. 1). Das Mark der subchondralen Zone besteht teils aus Gerüstmark, teils aus einem ziemlich derben faserigen Gewebe, in dem vereinzelt Blutungen nachweisbar sind. Es finden sich massenhaft Riesenzellen und daneben Osteoblasten in Reihen. Auf die zum Teil unregelmäßig

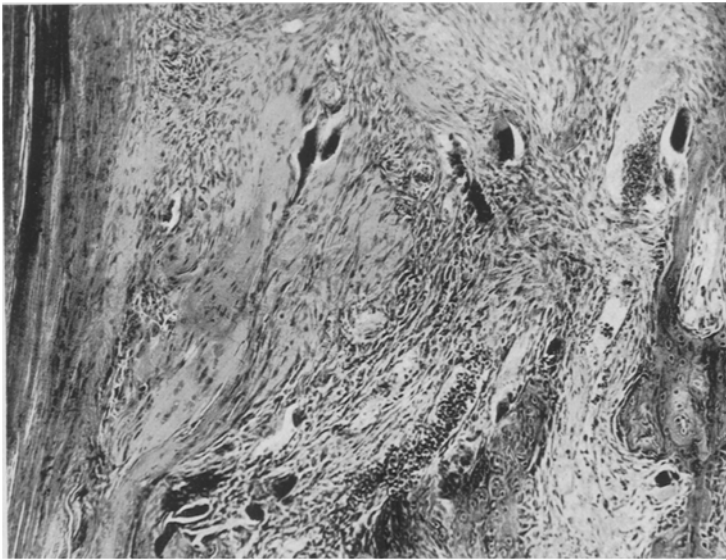


Abb. 3. Rechte Ulna, Gebiet subchondral der Epiphysenlinie, außen unter dem Periost. Hyaline Inseln, sehr derbes fibröses Gewebe, Riesenzellen, Neubildung von Faserknochen in Form von fibroblastischem Osteoid. Hund 59. Präp. 1770 A. Parlodion, Hämatoxylin-Eosin. Leitz: Apochrom. 16 mm. Ok. 4mal. Kameralänge 44 cm. Vergr. 85 : 1.

gelagerten Knorpelreste ist neuer Knochen abgelagert, der aus feinfaserigen Gebilden besteht und stellenweise noch als Osteoid in Erscheinung tritt.

2. Auch an der Außenseite der Knorpelknochengrenze der Rippen wie auch der langen Röhrenknochen neben Abbau- ausgedehnte Anbauvorgänge. Hier nach dem Knorpel zu außen ein dichtes faseriges Gewebe, in dem eine Unmenge von Riesenzellen liegen (Abb. 2). Unterhalb des Knorpels eine zusammenhängende Rinde nicht vorhanden. Statt dessen hier zahlreiche kleine Inseln aus Faserknochen, die zum Teil noch aus Osteoid bestehen. Zwischen dem dichten fibrösen Gewebe hat an manchen Stellen eine Vermehrung und hyaline Umwandlung der Intercellularsubstanz stattgefunden (Abb. 3). Diese hyalinen Gebiete sind kernarm und färben sich mit Eosin eigentümlich hellrot. Sie sind als Vorstufe des Faserknochens anzusehen. Dieser neugebildete, wenn auch zum Teil noch unfertige Faserknochen, wird inselförmig in Resorptionslücken, die in dem bereits vorher gebildeten Knochen entstanden sind, eingebaut. Der neue Knochen ist durch eine blaue Kittlinie, deren Konkavitäten nach außen gerichtet sind, von dem älteren Knochen abgesetzt. Unter dem Periost vielfach Blutungen.

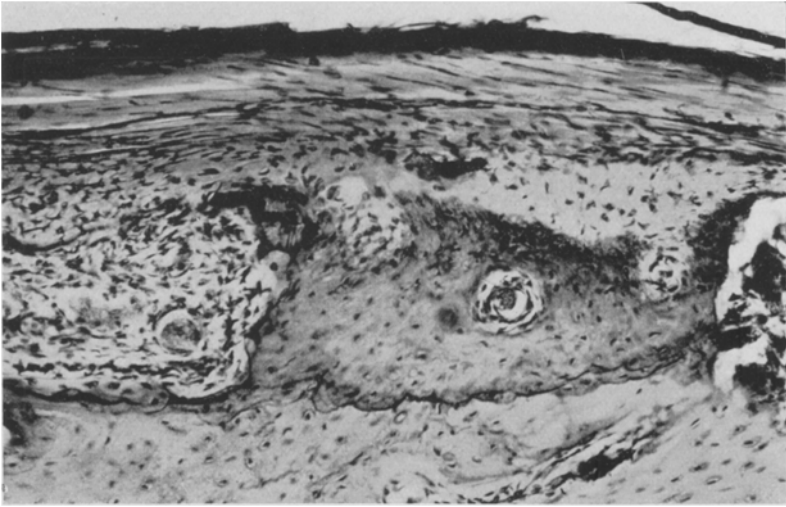


Abb. 4. Radius. Rinde unter dem Periost. Resorption der ursprünglichen Rinde. Neubau von Faserknochen (siehe Kittlinie) mit osteoidem Saum nach dem Periost zu. Hund 83. Präp. 3009/4. Parlodion. Hämatoxylin-Eosin. Leitz: Apochrom. 16 mm. Ok. 8mal. Kameralänge 38 cm. Vergr. 147 : 1.

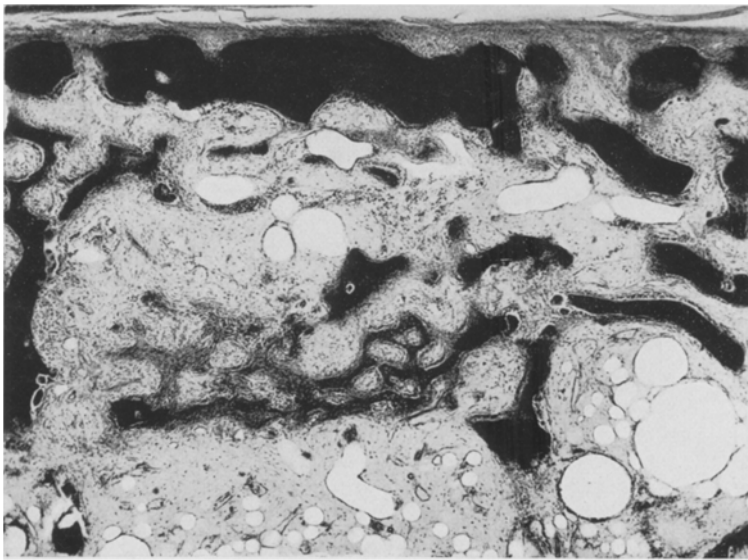


Abb. 5. Osteodystrophia fibrosa im Mark des Schädeldaches. Umwandlung des ursprünglichen Fettmarkes in fibröses Mark. Riesenzellen. Inseln fibroblastischen Osteoids und Faserknochens. Oben (dunkel): Tabula externa. Hund 59. Präp. 1772 B. Parlodion. Hämatoxylin-Eosin. Leitz: Obj. 1b. Ok. 8mal. Kameralänge 31 cm. Vergr. 42 : 1.



3. Die Untersuchung von Querschnitten durch die Diaphysen der langen Röhrenknochen zeigt, daß der große Markraum mit Fett- und Lymphoidmark, in welchem

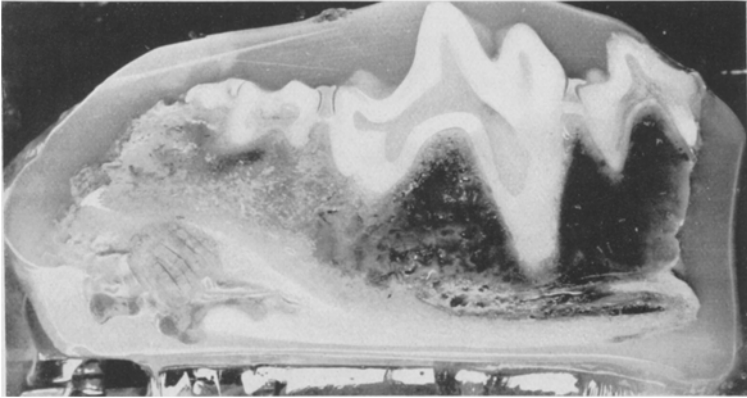


Abb. 6. Brauner Tumor im Bereich der Molaren des Unterkiefers. Hund 60. Präp. 1795. Ungefärbtes Präparat bei annähernd natürlicher Größe.

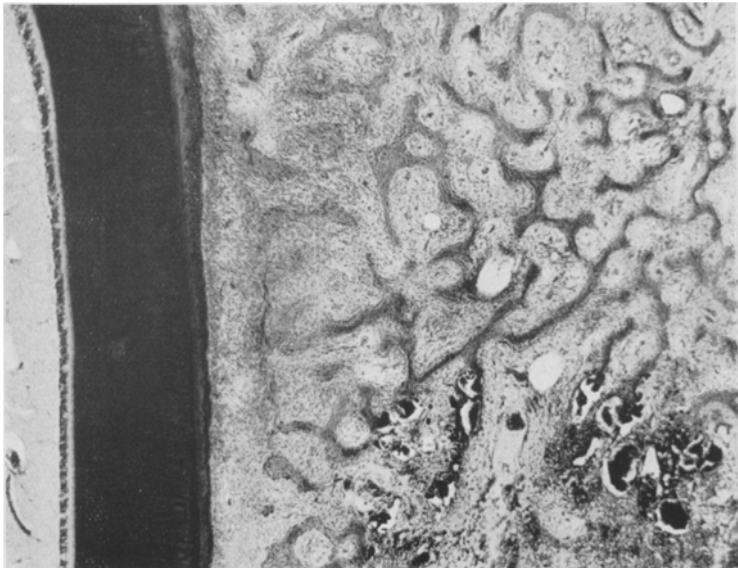


Abb. 7. Typische Osteodystrophia fibrosa im Alveolarfortsatz. Gebiet der Prämolaren. Vollständiger Schwund des ursprünglichen Alveolarknochens, Fasermark, Riesenzellen, unregelmäßige Neubildung von fibroblastischen Osteoidbälkchen und Faserknochen. Hund 60. Präp. 1795. Parlodion. Hämatoxylin-Eosin. Leitz: Summar 120. Kameralänge 45 cm. Schwache Vergrößerung.

mit Ausnahme von Hund 59 Blutungen zu sehen sind, gefüllt ist. Der Knochen der Rinde ist durchweg von Resorptionen aufgelockert. In den Hohlräumen findet sich teils Gerüstmark, teils fibröses Mark, in welchem Riesenzellen gelegen

sind. Die Wandauskleidung der Resorptionsräume trägt ein schmales Osteoid, das, mit Osteoblasten bedeckt, von dem umgebenden Knochen durch eine Kittlinie abgesetzt ist. Es gehen also lebhaft Abbau- und Anbauvorgänge nebeneinander her.

4. Die äußere Oberfläche der Diaphysen der Rinde der langen Röhrenknochen stellenweise angenagt. In den Resorptionslücken, umgeben von Fasergewebe,

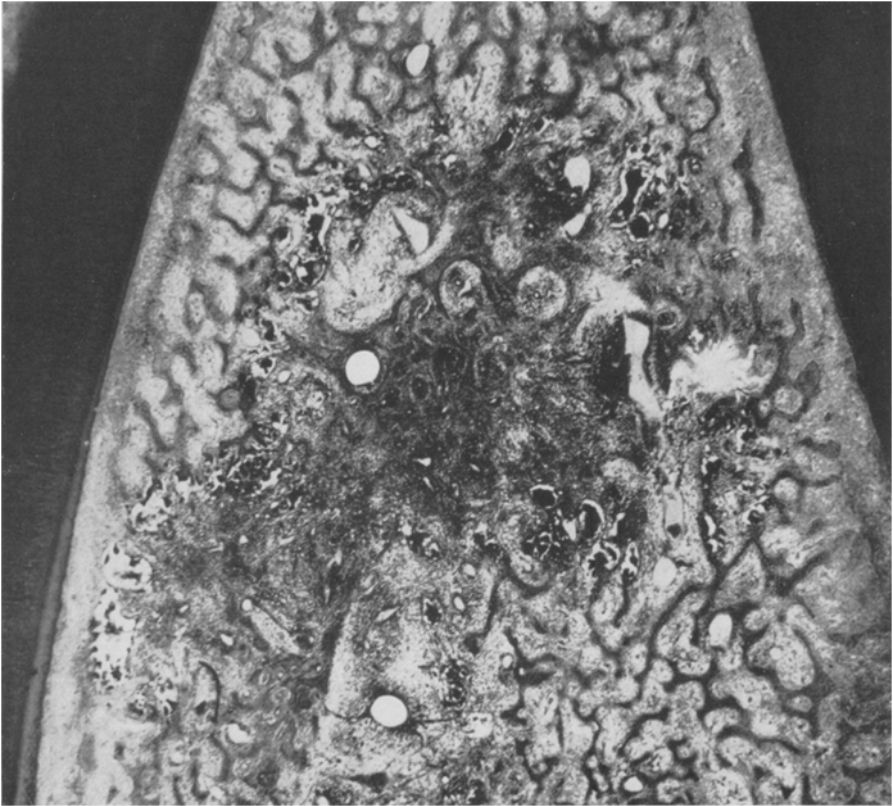


Abb. 8. Inter-alveolarknochen. Typisches Bild der Osteodystrophia fibrosa (brauner Tumor, intra-ossöse Epulis). Gerüstmark, Fasermark, Neubildung von Inseln fibroblastischen Osteoids und Faserknochen, Riesenzellen, blutgefüllter mesenchymaler Schwamm. Der ursprüngliche Alveolarknochen ist vollständig geschwunden und durch neugebildetes Knochengewebe ersetzt. Hund 76. Präp. 1807. Parlodion. Hämatoxylin-Eosin. Leitz: Mikrosommar 24, Kameralänge 65 cm. Vergr. 32 : 1.

Riesenzellen. Doch haben auch Knochenneubildungsvorgänge stattgefunden. Der neugebildete, von dem älteren durch eine Kittlinie mit nach außen gerichteten Konkavitäten abgesetzte Knochen besteht aus Faserknochen, der am äußeren Rande vielfach noch in einem osteoiden Vorstadium sich befindet (Abb. 4). An manchen Stellen wächst der neugebildete Faserknochen T-förmig nach Art eines Fachwerkbau nach außen vor. Dadurch kommt es zu einer osteophytären Verdickung des ganzen Knochens. Die Hohlräume dieses Fachwerkbau sind zwar noch nicht

von einem lamellosen Knochen ausgemauert, doch sieht man am Rande der Räume zwischen den Balken Osteoblasten in Reihen angeordnet. Eine Bildung von lamellosem Knochen findet anscheinend nicht statt. Subperiostal vereinzelte Blutungsherde.

5. Schädeldach ebenfalls aufgelockert. An einigen Stellen ist das Mark, das im allgemeinen Fettmark ist, zwischen der Tabula externa und interna bindegewebig umgewandelt. Innerhalb dieser faserigen Gebiete Inseln, die anfangs wie Wirbel oder

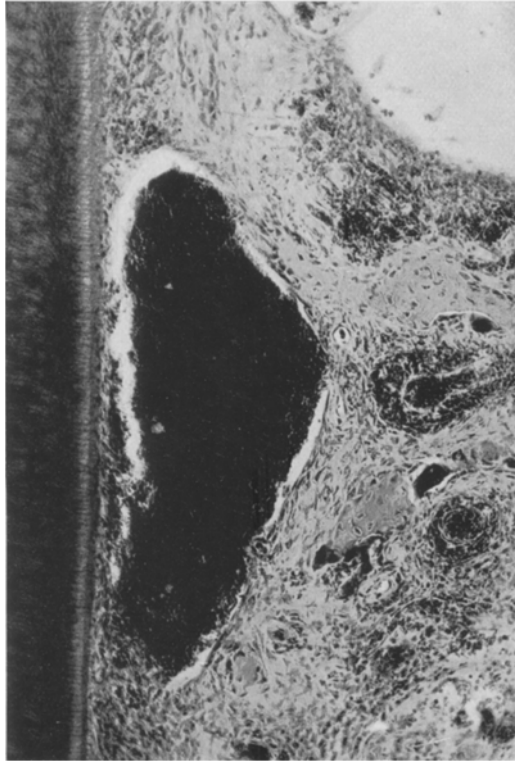


Abb. 9. Blutgefüllte Pseudocyste im Periodontalraum zweier Molaren. Keine durch laufende Endothelauskleidung. In der Umgebung typische Osteodystrophie fibrosa. Hyaline kernarme Inseln. Hund 60. Präp. 1795. Parlodion. Hämatoxylin-Eosin. Leitz: Apochrom. 16 mm. Ok. 4mal. Kameralänge 23 cm. Vergr. 44 : 1.

faserige Strähnen anmuten (Abb. 5). Im Laufe der weiteren Entwicklung hat sich die Intercellularsubstanz zwischen den Zellen dieser Wirbel vermehrt, so daß ein fibroblastisches Osteoid entstanden ist. In den höheren Entwicklungsstadien dieses Osteoid bereits verkalkt, so daß es zur Bildung von Faserknochenspannen gekommen ist. An diesen faserknöchernen, inselartigen Formationen liegen Osteoblasten in Reihen; doch wird ein lamellöser Knochen nicht gebildet. Ferner Riesenzellen in dem fasrigen Gewebe der Umgebung, die ihre zerstörende Tätigkeit sowohl gegen den alten Knochen des Schädeldaches als auch gegen den neuentstandenen richten.

b) *Alveolarknochen.*

Schon an dem Celloidinblock des ungeschnittenen und ungefärbten Kieferpräparats mit bloßem Auge eigentümliche Veränderungen sichtbar (Abb. 6). Im Gebiet des Alveolarknochens liegt um die Zahnwurzeln eine in ungefärbtem Zustand braun erscheinende, am unentkalkten Präparat mit dem Messer verhältnismäßig leicht schneidbare Gewebsmasse. Die mikroskopische Untersuchung dieser tumorartigen Bildungen ergibt schon bei schwacher Vergrößerung, daß von einem geordneten Alveolarknochen nichts mehr zu sehen ist (Abb. 7). Der zwischen 2 Zähnen gelegene Interdentalknochen durch Resorptionsvorgänge vollständig geschwunden; an seine Stelle ein neues Knochengewebe getreten. Dadurch kam es klinisch zu einer Lockerung der Zähne, weil der ursprüngliche Halteapparat zerstört war. Die Untersuchung des neugebildeten Gewebes ergibt: Inmitten einer dichten faserigen Gewebsmasse zahllose im Schnitt wie Inseln erscheinende Spangen von Faserknochen.

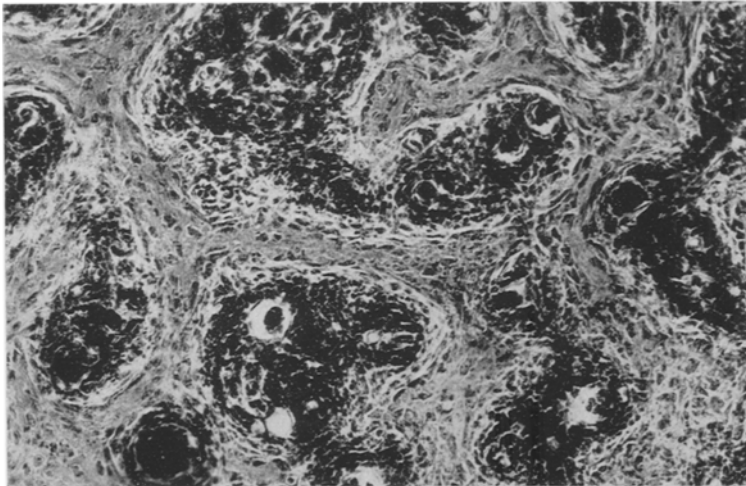


Abb. 10. Alveolarfortsatz des Unterkiefers. Osteodystrophia fibrosa. Blutgefüllter mesenchymaler Schwamm versteift durch neugebildeten Faserknochen. Hund 60. Präp. 1795. Parlodion. Hämatoxylin-Eosin. Leitz: Obj. 16 mm, Ok. 4mal. Kameralänge 33 cm. Vergr. 63 : 1.

Dieser stellenweise noch nicht völlig verkalkt (Abb. 8 und 9). Dadurch kommt es zur Bildung hyaliner kernarmer Inseln, die sich mit Eosin hellrot färben. An diese sind zahlreiche, in zartem Faserwerk gelegene Riesenzellen und Osteoblasten angelagert. Die Riesenzellen liegen oft in förmlichen Nestern beieinander. Die Maschen dieses schwammartigen Gewebes mit faserigem Mark und Blut erfüllt. Die große Menge des Blutes bedingt die makroskopisch sichtbare braune Farbe dieser gewächsartigen Bildung. Das Blut findet sich frei zwischen den Bälkchen (Abb. 10). Inmitten dieses blutgefüllten Schwammes, dessen Skelet aus den faserknöchernen Spangen gebildet wird, sind zahlreiche Hohlräume gelegen (Abb. 11), deren Wand zwar mehrfach eine fortlaufende Endothelauskleidung erkennen läßt; man hat aber doch im allgemeinen den Eindruck, als ob alle diese blutgefüllten Räume wie die Löcher eines Schwammes miteinander in Verbindung stünden. Auch ergießt sich das Blut an vielen Stellen frei, ohne trennendes Endothel, in die fibröse Umgebung. Es handelt sich also nicht um echte Cysten, sondern um sog. falsche oder Pseudocysten. Ihre Entstehung aus gefäßbildenden Teilen läßt sich deutlich

erkennen. — Im Bereich der Molaren haben Abbauvorgänge vielfach zu einer Zerstörung der Zahnwurzel bis weit in das Dentin hinein geführt. In die entstandene Lücke ist nachträglich das faserknöcherne, schwammartige Gewebe vorgerückt (Abb. 12).

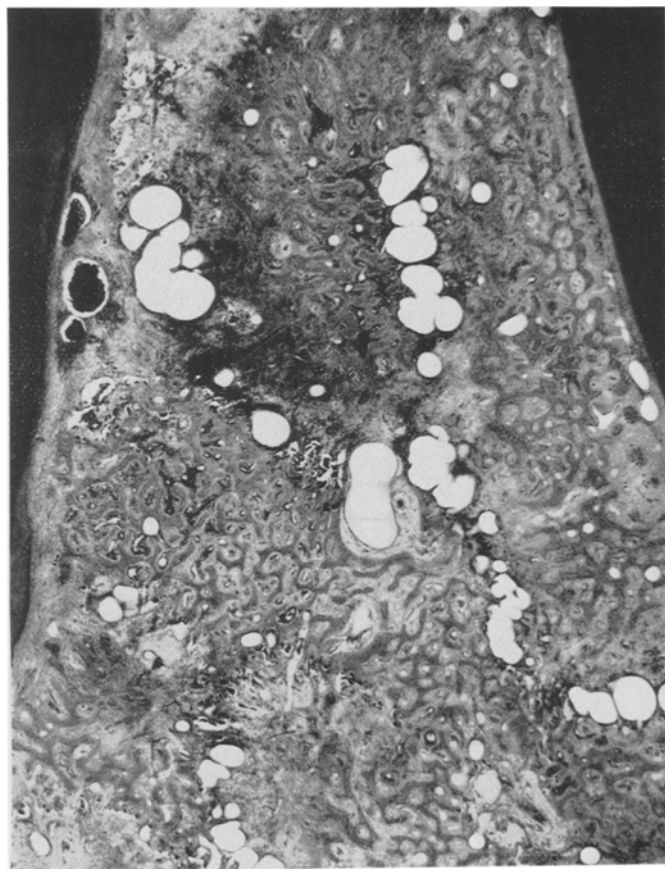


Abb. 11. Alveolarfortsatz im Bereich der Molaren des Unterkiefers. Typische Osteodystrophia fibrosa (Scheingewächs, intraossöse Epulis): Riesenzellen, fibröses Mark, Neubildung von fibroblastischem Osteoid, Faserknochen, blutgefüllter Schwamm, Pseudocysten. Hund 59. Präp. 1778. Parlodion. Hämatoxylin-Eosin. Leitz: Mikrosumar 42. Kameralänge 75 cm. Vergr. 18,7 : 1.

#### c) Labyrinthkapsel.

Die Veränderungen der Labyrinthkapsel werden im Zusammenhang bereits an anderer Stelle veröffentlicht (*Weber*<sup>31\*</sup>). Der Knochen der Labyrinthkapsel ist stark aufgelockert. In den Hohlräumen liegt Gerüstmark, Fasermark und Riesen-

\* Über die Bedeutung der an der Labyrinthkapsel erzeugten pathologischen Veränderungen für das Problem der experimentellen Otosklerose ist von *Weber*<sup>29, 30</sup> in Fachzeitschriften berichtet worden.

zellen. An der Wandung der durch die Resorption entstandenen Räume als Wandauskleidung osteoide, von Osteoblastenketten bekleidete Säume. In der weiteren Umgebung der knöchernen Labyrinthkapsel konnte bei einem Hund (Nr. 60) ein



Abb. 12. Wurzel eines unteren Molaren mit hochgradiger Resorption des Zements und Dentins. Riesenzellen, junges mesenchymales Gewebe, fibröses Mark, Inseln fibroblastischen Osteoids und Faserknochens. Typische Osteodystrophia fibrosa, Teilbild eines Scheingewächses (resorptive Neubildung). Hund 83. Präp. 2027. Parlodion. Hämatoxylin-Eosin. Leitz: Apochrom. 16 mm. Ok. 4mal. Kameralänge 80 cm. Vergr. 153 : 1.

Befund erhoben werden, der besondere Beachtung verdient (Abb. 13): Das normalerweise vorhandene Lymphoidmark ist hier in ein fasriges Gewebe umgewandelt. Darin liegen Inseln von fibroblastischem Osteoid und Faserknochen, die von Osteoblastenketten umsäumt sind. Man erkennt an dieser Knochenneubildung besonders deutlich den jugendlichen Charakter dieses Knochengewebes. Lamellöser Knochen ist trotz der vorhandenen Osteoblasten nicht zur Ausbildung gekommen. Riesenzellen in Lacunen, die sowohl in den alten, als auch in den neuen Knochen eingebrochen sind.

### 3. Die Diagnose und Differentialdiagnose der Befunde.

Eine zusammenfassende Betrachtung der Knochenbefunde, welche an den 4 mit kalkarmer und Vitamin D-freier Kost ernährten und dann getöteten Hunden (Nr. 59, 60, 76 und 83) erhoben werden konnten, ergibt, daß Abbau- und Anbauvorgänge Hand in Hand gehen, wodurch es zu einem Umbau der Knochensubstanz gekommen ist. Dabei hat das Mark schwere Veränderungen erlitten. An einigen Stellen erscheint es als ein zartes Gerüstmark, vorwiegend aber trägt es rein bindegewebigen

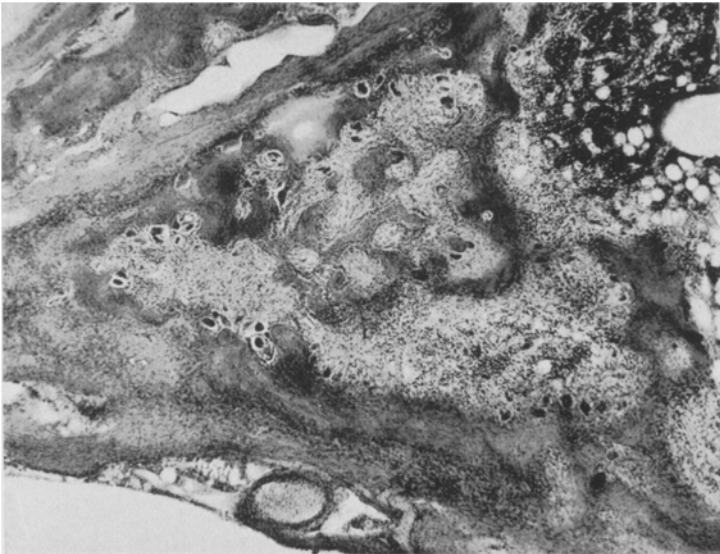


Abb. 13. Typische Osteodystrophia fibrosa im Mark des die Labyrinthkapsel umgebenden Knochens. Resorption des ursprünglichen Knochens, fibröses Gewebe, Inseln neugebildeten Osteoids und Faserknochens. Hund 60. Präp. 1789/85. Parlodion. Hämatoxylin-Eosin. Leitz: Obj. 1b. Ok. 4mal. Kameralänge 58 cm. Vergr. 40 : 1.

Charakter. In diesem fibrösen Mark ist ein Faserknochen neuentstanden von ausgesprochen jugendlichem Charakter. Andererseits finden sich in dem faserigen Gewebe Riesenzellen (Osteoklasten), die ihre zerstörende Tätigkeit sowohl gegen den alten als auch gegen den gerade neuentstandenen Knochen richten. An den Grenzflächen, wo der ursprüngliche Knochen mit dem neuen zusammenstößt, findet sich regelmäßig eine gezackte Kittlinie, deren Konkavitäten nach dem neuen Knochen gerichtet sind. Es ist also jeweils auf die lacunäre Resorption alsbald ein Neubau gefolgt.

Besondere Beachtung verdient das Osteoid, das in allen Fällen mehr oder weniger breit vorhanden ist. Noch vor einigen Jahren hätte man die vorliegenden Knochenveränderungen vermutlich als Rachitis angesehen.

Die neueren Ergebnisse der Knochenpathologie haben gelehrt, daß nicht jede Erkrankung des Knochens, bei der Osteoid vorkommt, ohne weiteres als Rachitis bezeichnet werden darf. Besondere Vorsicht ist mit der Diagnose „Rachitis“ beim Tier geboten, wie *Christeller*<sup>6, 7</sup> in seinen grundlegenden Arbeiten gefordert hat. Dies trifft vor allem für den Hund zu, denn *Christeller*, der wohl einer der besten Kenner dieses Gebietes war, konnte 1926 noch sagen, daß ihm, außer einem Fall im Besitze *Schmorls*, nicht ein einziger Fall von Rachitis beim Hund bekannt geworden sei. Um eine Rachitis diagnostizieren zu dürfen, ist zwar der Nachweis osteoider Säume erforderlich. Aber ein ausgedehnter Knochenumbau und starker Abbau durch Riesenzellen gehört nicht zum histologischen Bild der echten Rachitis. Da bei unseren Hunden neben Osteoid starke Resorptionen vorhanden sind, können die Veränderungen — trotz des Vorkommens von Osteoid — nicht zu der Diagnose Rachitis zusammengefaßt werden.

Bei dem in unseren Fällen beobachteten Osteoid handelt es sich um ein noch nicht völlig verkalktes, neugebildetes Knochengewebe. Eine solche reichliche Knochenneubildung spricht — trotz der starken Resorptionen — gegen eine reine Osteoporose, an die in diesem Zusammenhange zu denken wäre.

Es handelt sich also bei den zur Erörterung stehenden 4 Hunden weder um eine Rachitis noch um eine reine Osteoporose, sondern um eine umbauende (metapoëtische) malacische Knochenkrankung. Entsprechend den durch *von Recklinghausen*<sup>20</sup> aufgestellten allgemein gültigen Forderungen für die Diagnose der sog. „Ostitis fibrosa“ und unter besonderer Berücksichtigung der histologischen Einteilung der malacischen Erkrankungen durch *Christeller*, müssen die pathologisch-anatomischen Knochenveränderungen in die große Gruppe der „Osteodystrophia fibrosa“ eingereiht werden.

Es fragt sich, zu welcher Untergruppe der von *Christeller* als Osteodystrophia fibrosa ganz allgemein zusammengefaßten Knochenkrankungen gehören die an diesen Hunden experimentell hervorgerufenen Veränderungen im einzelnen? Um diese Frage beantworten zu können, ist es notwendig, die gesamten am Knochensystem festgestellten Vorgänge zur Beurteilung heranzuziehen. Das allgemeine Skeletsystem ist im Sinne einer generalisierten Osteodystrophia fibrosa befallen, und zwar in einer porotischen Form. Meist handelt es sich dabei um einen hypostotischen Typ, da der Abbau den Anbau überwiegt. Nur an einigen Stellen könnte man von einer Beteiligung im Sinne einer hyperostotischen Form sprechen. Die Veränderungen an den Labyrinthkapseln erwiesen sich durchweg als hypostotisch-porotische Formen der Osteodystrophia fibrosa.

Von ganz besonderer Wichtigkeit für die Diagnose sind die an den Kiefern der Versuchstiere beobachteten Veränderungen. Der ursprüngliche



Alveolarknochen ist vor allem im Bereich der interdentalen Septen vollständig geschwunden. An seine Stelle ist eine gewächsartige Neubildung getreten, die mehr Raum beansprucht als der ehemalige Knochen. Die Veränderung ist nicht scharf abgegrenzt, sondern hat die Kieferknochen diffus ergriffen. Man könnte bezüglich der Kiefer geradezu von einer lokalen hyperostotisch-porotischen Form der Osteodystrophia fibrosa sprechen. Die Eigenart dieses Gewebes berechtigt jedoch zu einer noch bestimmteren Auffassung über die Natur dieser Gebilde.

Wie aus einem Rückblick auf die Befunde hervorgeht, zeigen die Kiefer der 4 Hunde (Nr. 59, 60, 76 und 83) ein Bild, wie es sowohl für die Diagnose als auch für das Problem der Osteodystrophia fibrosa überhaupt von Bedeutung ist. Der gewächsartige neugebildete Knochen besteht teils aus fibroblastischem Osteoid, teils aus Faserknochen, der im Schnitt in Inselform erscheint und räumlich betrachtet wie das Gerüst eines verkalkten Schwammes zusammenhängt. Die Hohlräume dieses Schwammes oder Netzes sind mit lockerem Gerüstmark, meist jedoch mit dichtem faserigen Gewebe erfüllt, das stellenweise prall mit roten Blutkörperchen vollgestopft ist. Ferner finden sich Cysten, die ebenfalls untereinander in Verbindung stehen und im Schnitt nicht in jedem Falle eine durchlaufende Endothelauskleidung aufweisen. Sie wurden daher als Pseudocysten angesprochen. Offenbar stehen sie in nahen Beziehungen zu den Riesenzellen und den dadurch verursachten Resorptionsvorgängen. Weber<sup>27</sup> hat an einem spontanen Fall am Hund, welcher diesen durch Ernährung experimentell erzeugten weitgehend gleich, die Frage der Cysten und ihrer Entstehungsweise erörtert, so daß hier nicht erneut darauf eingegangen zu werden braucht. Jedenfalls ist ein Zusammenhang mit gefäßbildenden Mesenchymzellen für die Entwicklung der Pseudocysten sehr wahrscheinlich. Es handelt sich also bei dieser eigenartig braungefärbten Neubildung um einen unter dem Bilde der Osteodystrophia fibrosa auftretenden experimentell erzeugten sog. „braunen Tumor“, welcher als Pseudotumor anzusehen und im Sinne Lubarschs<sup>15</sup> als resorptive Neubildung aufzufassen ist.

Unter Berücksichtigung der gesamten Befunde am Knochen ist über die Diagnose folgendes zu sagen: Am allgemeinen Skelettsystem liegt eine generalisierte vorwiegend hypostotisch-porotische Form der Osteodystrophia fibrosa vor. Betrachtet man die histologische Klassifikation Christellers<sup>6</sup>, so findet sich unter „Osteodystrophia fibrosa“ eine hypostotisch-porotische Untergruppe, die er mit einem Fragezeichen versehen als „experimentelle Formen“ eingesetzt hat. An dieser Stelle möchten wir den größten Teil unserer Befunde einordnen. Durch das pathologisch-anatomische Ergebnis unserer Fütterungsversuche läßt sich die in dem Schema vorhandene Lücke ausfüllen. Da gleichzeitig mit der generalisierten Erkrankung scheinengewächsartige Bildungen und Cysten im Bereich der Kieferknochen in Erscheinung traten, so handelt es

sich um einen von *Recklinghausenschen* Typ, denn die sog. „Ostitis fibrosa von *Recklinghausen*“ stellt nach *Christeller* eine porotische Osteodystrophia fibrosa dar, die mit „Tumor- und Cystenbildung“ einhergeht. Es lautet also die Diagnose für die 4 Hunde (Nr. 59, 60, 76 und 83): *Generalisierte Osteodystrophia fibrosa mit Pseudotumor- und Cystenbildung am Kiefer*.

Wie eingangs angekündigt wurde, sollen anhangsweise 2 Hunde dieser Versuchsgruppe kurz Erwähnung finden, die infolge einer dazwischenkommenden Er-

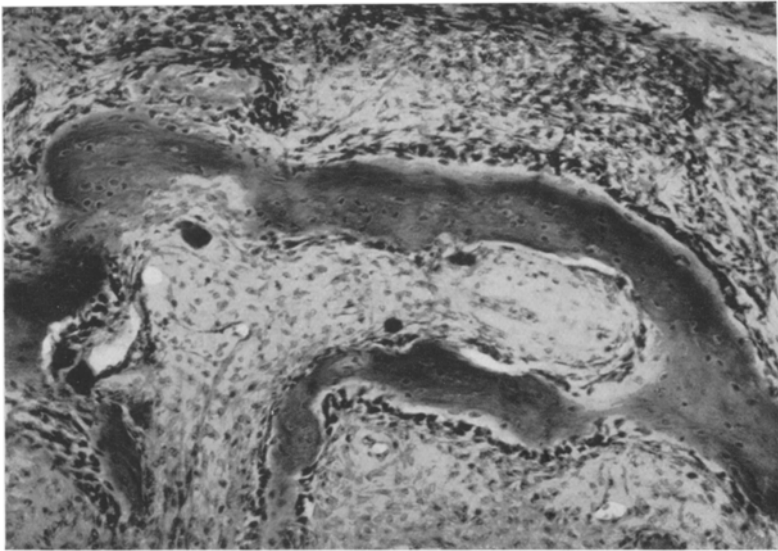


Abb. 14. Alveolarfortsatz unterhalb des Foramen apicale eines Molaren. Junges mesenchymales Gewebe, Fasermark, Riesenzellen, Knochenneubildung, zum Teil Osteoid. Hypostotisch-porotische Form der Osteodystrophia fibrosa (Pseudo-Osteomalacie). Hund 62. Präp. 1072. Parlodion. Hämatoxylin-Eosin. Leitz: Apochrom. 16 mm, Ok. 4mal.

Kameralänge 67,5 cm. Vergr. 129,6 : 1.

krankung starben, ehe der Versuch abgeschlossen war. Es handelt sich um die beiden Hunde 62 und 85.

1. *Hund 62*. Das Tier ging an einer Nephritis zugrunde, nachdem es  $1\frac{1}{2}$  Monate lang mit der kalkarmen und Vitamin D-freien Kost (11a) gefüttert worden war. Der Alveolarknochen weist eine starke Zerstörung durch lacunäre Resorptionsprozesse auf (Abb. 14). Gleichzeitig mit dem Abbau hat eine faserige Umwandlung des Markes stattgefunden und eine Knochenneubildung eingesetzt. Die Knochen-spangen werden von Osteoid umsäumt, welches von einer Osteoblastenkette bedeckt ist. Der Alveolarknochen weist also Veränderungen auf, die in mancherlei Hinsicht jenen bei den vorher erwähnten 4 Hunden ähnlich sind; doch ist die Knochen-neubildung und damit der gewächsartige Aufbau nicht so ausgesprochen. Der Grund für dieses abweichende Verhalten ist wohl darin zu erblicken, daß dieses Tier starb, nachdem es sich erst  $1\frac{1}{2}$  Monate im eigentlichen Fütterungsversuch befunden hatte. Diese kurze Spanne Zeit hat offenbar nicht ausgereicht, um eine so mächtige Neubildung am Kiefer entstehen zu lassen, wie sie bei den anderen Tieren beobachtet werden konnte. Oder aber das knochenbildende System wurde durch

den Infekt in der Weise beeinflusst, daß es die Kraft zu stärkeren Neubauvorgängen nicht aufbrachte. Die Labyrinthkapsel dieses Tieres zeigt gesteigerte Ab- und Anbauvorgänge, wobei jene überwiegen (Abb. 15). Breite osteoide Säume umrahmen die Lacunen. Die Veränderungen haben große Ähnlichkeit mit den bei den Hunden Nr. 59, 60, 76 und 83 beobachteten, doch treten die Neubauvorgänge nicht so stark in Erscheinung. Es handelt sich bei dem Hund Nr. 62 ebenfalls um eine umbauende, malacische Erkrankung, um eine generalisierte Osteodystrophia fibrosa, und zwar eine hypostotisch-porotische Form. Wegen des Vorhandenseins besonders breiter osteoider Säume ist man wohl berechtigt, im Sinne *Christellers* das Krankheitsbild als *Pseudo-Osteomalacie* anzusprechen.

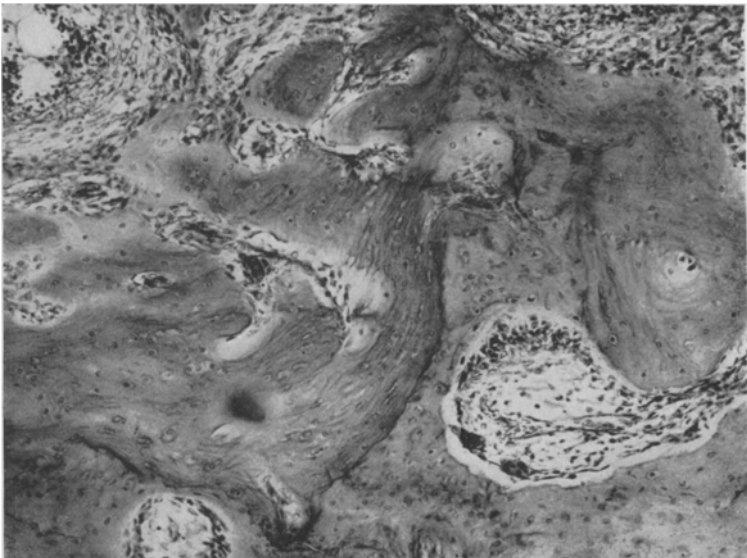


Abb. 15. Hypostotisch-porotische Form der Osteodystrophia fibrosa (*Pseudo-Osteomalacie*) der Labyrinthkapsel. Breite osteoide Säume, Abbau durch Riesenzellen. Hund 62. Präp. 1069/55. Parlodion. Hämatoxylin-Eosin. Leitz: Apochrom. 16 mm. Ok. 4mal. Kameralänge 58 cm. Vergr. 111 : 1.

2. *Hund Nr. 85.* Als dieses Tier 7 Monate mit der kalkarmen und Vitamin D-freien Kost gefüttert war, ging es nach längerem Siechtum an einer Bronchopneumonie zugrunde. Schon die Untersuchung einer Epiphysenlinie zeigt, daß ein Knochenneubau nicht stattgefunden hat, und daß lediglich Abbauvorgänge vorliegen (Abb. 16). Die Knorpelsäulen sind auffällig langgestreckt und unregelmäßig eröffnet. Das Mark besteht aus Gerüstmark mit darin eingelagerten lymphoiden Zellen. Dazwischen vereinzelte Blutungen. An der Außenseite der Knorpelknochengrenze zwar Resorptionen und faseriges Gewebe sichtbar, aber keinerlei Zeichen von Knochenneubau. Rinde der langen Röhrenknochen außerordentlich stark aufgelockert. Das normale Fett- und Lymphoidmark des Schaftes, in welchem sich Blutungen finden, setzt sich in die Resorptionslücken der Rinde fort (Abb. 17). An deren Außenseite vereinzelt Riesenzellen, doch auch hier jede Spur von Neubau vermißt. Unter dem Periost Blutungen. Das Zahnsystem dieses Falles nicht untersucht. Der Knochen der Labyrinthkapsel stark aufgelockert. In den durch die Resorptionen entstandenen Lücken einige Riesenzellen in einem zarten Gerüstmark,

in diesem außerdem vereinzelte Blutungen. Neubau von Knochensubstanz nicht feststellbar. Das hervorstechende Kennzeichen dieses Falles das Fehlen jeglichen Anbaues bei vorhandenem Abbau. Das gesamte Knochensystem der Labyrinthkapsel ist durch lacunäre Resorptionen aufgelockert. Irgend eine reparative Neigung nicht erkennbar. Es handelt sich in diesem Falle um eine *reine Osteoporose*. Unter Benutzung der histologischen Klassifikation *Christellers* <sup>6</sup> ist der Fall 85 in die Gruppe



Abb. 16. Subchondrales Gebiet der Knorpelknochengrenze einer Rippe. Reine Osteoporose. Kein Anbau von Knochengewebe auf die Knorpelreste, viele Riesenzellen, Gerüstmark, Lymphoidmark, Blutungen. Hund 85. Präp. 3032. Parlodion. Hämatoxylin-Eosin. Leitz: Apochrom. 16 mm. Ok. 4mal. Kameralänge 51 cm. Vergr. 98 : 1.

der „*Osteodystrophia rareficans*“ einzureihen. Die bei diesem Tier beobachteten Markblutungen lassen in Verbindung mit der Osteoporose vielleicht an eine skorbutische Komponente, im histologischen Sinne, denken.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung der beiden vor Beendigung des Versuches gestorbenen Tiere ergibt, daß die Befunde sich von den übrigen Tieren, die getötet wurden, unterscheiden. Während man bei Hund Nr. 62 daran denken könnte, daß die Zeit von 1½ Monaten, in welcher er vor dem Tode mit der Versuchskost gefüttert wurde, nicht ausgereicht hat, um das volle Bild der resorptiven Neubildung an den Kiefern entstehen zu lassen, fällt dieser Zeitfaktor bei Hund Nr. 85 fort. Dieser Hund wurde 7 Monate lang mit der kalkarmen und Vitamin D-freien Kost ernährt. Wir glauben, annehmen zu dürfen, daß bei diesem Hund die interkurrente Erkrankung den Gesamtorganismus derart geschwächt hat, daß zwar

Abbau von Knochen, aber kein Anbau stattfinden konnte. So ließe sich jedenfalls die Entstehung der reinen Osteoporose erklären.

In diesem Zusammenhange ist das Verhalten des Hundes Nr. 76 beachtenswert. Er wurde zuerst 3 Monate lang mit der kalkarmen und Vitamin D-freien Kost gefüttert. Dann fing er an zu kränkeln und wäre wahrscheinlich gestorben. Um seinen Kräftezustand zu heben, wurde seinem Futter Vitamin D in Form von Lebertran zugesetzt. Er erholte sich rasch und wurde nun 3 weitere Monate zwar kalkarm, aber mit Vitamin D-Zusatz ernährt. Als er nach Ablauf der 3 Monate getötet wurde, ergab die Untersuchung, daß eine Osteodystrophia fibrosa mit Scheingewächs- und Cystenbildung am Kiefer vorlag. Das Vitamin D hat hier

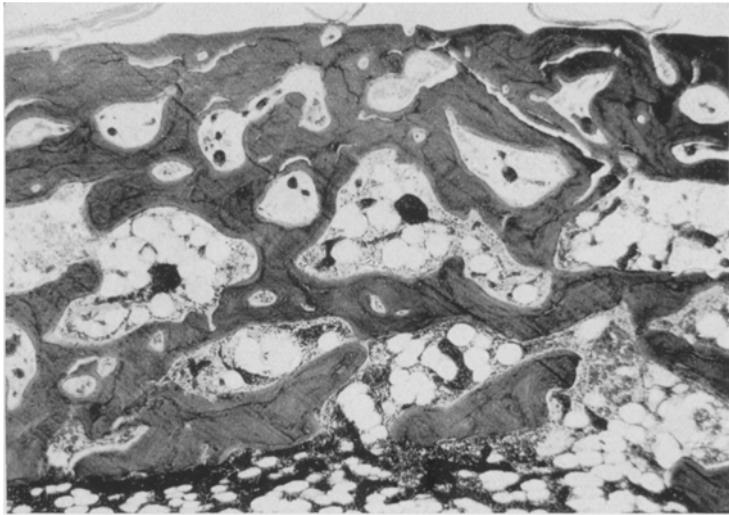


Abb. 17. Querschnitt durch die Diaphyse des Femur. Schwere Osteoporose. Die Resorptionslücken sind mit Fettmark gefüllt. Hund 85. Präp. 3029. Parlodion. HämatoxylinEosin. Leitz: 1b. Ok. 4mal. Kameralänge 67 cm. Vergr. 46 : 1.

vermutlich als Anreiz zur Knochenneubildung gewirkt, denn wenn der Hund nach den ersten 3 Monaten getötet worden wäre, so hätte sein Knochensystem sehr wahrscheinlich das Bild einer Osteoporose geboten, wie Hund Nr. 85, aber wohl kaum das einer Osteodystrophia fibrosa mit resorptiven Neubildungen am Kiefer.

#### 4. Die Bedeutung der pathologisch-anatomischen Versuchsergebnisse.

Die an den 4 Hunden (Nr. 59, 60, 76 und 83) unter dem Bilde einer Osteodystrophia fibrosa an den Kiefern aufgetretenen resorptiven Neubildungen sind für die Frage der Entstehung einer bestimmten Form der Epulis beim Hunde von Bedeutung. Es soll hier nicht von den weichen, fibrom- oder sarkomähnlichen Epuliden gesprochen werden, die dem äußeren Periost aufsitzend meist als lose Zapfen der Mundschleimhaut anzuhängen scheinen, sondern von jenen tiefen Formen, die sich um die Zahnwurzeln herum entwickeln, und die von Nélaton<sup>17</sup>

als intraossöse Epuliden bezeichnet worden sind. *Siegmund*<sup>22, 23</sup>, *Rywind*<sup>21</sup> u. a. haben die Übereinstimmung dieser Epuliden (sog. Riesenzelleneplulis) mit der Osteodystrophia fibrosa und besonders den „braunen Tumoren“ nachgewiesen. *Weber*<sup>27</sup> hat ferner gezeigt, daß eine solche Form der intraossösen Epulis unter dem Bilde einer Osteodystrophia fibrosa als brauner Tumor auch beim Hund natürlich vorkommt. Durch das pathologisch-anatomische Ergebnis unserer Versuche ist der Beweis erbracht, daß sich diese besondere Form der intraossösen Epulis am Hund durch kalkarme und Vitamin D-freie Kost experimentell hervorrufen läßt.

Auch zur Frage der experimentellen Erzeugung der sog. braunen Tumoren sei ein kurzer Beitrag gegeben. Bekanntlich haben *Lexer*<sup>14</sup> u. a. versucht, diese Neubildungen im Tierversuch zu erzeugen, aber unseres Wissens ohne den gewünschten Erfolg. Bei unseren Hunden hat sich eine solche Bildung am Kiefer entwickelt bei gleichzeitigem Befallensein des übrigen Skelets in Form einer Osteodystrophia fibrosa. Daß gerade die Kiefer ergriffen wurden, ist vermutlich auf die starke mechanische Reizung zurückzuführen, die, durch den Kauakt verursacht, das veränderte Gewebe getroffen hat. Schon *von Recklinghausen*<sup>20</sup> und *Siegmund*<sup>22</sup> haben bekanntlich die braunen Tumoren als höchsten Ausdruck der osteodystrophischen Erkrankung angesehen. Diese Auffassung wird durch unsere Versuche bestätigt. Wie auch immer die Befunde am Skeletsystem waren, gerade am Kiefer konnten stets die schwersten Veränderungen beobachtet werden. Wir kommen daher zu folgender Überlegung: Es wäre denkbar, daß die Erzeugung solcher „brauner Tumoren“ auch an irgendeiner beliebigen anderen Stelle des Skelets gelingen würde, wenn neben der chronischen Stoffwechselstörung im Sinne einer Osteodystrophia fibrosa noch ein starker örtlicher chronischer Reiz gesetzt werden könnte. Bei aller Vorsicht im Ausmaß der Folgerungen wäre hier vielleicht ein Weg vorhanden, der zur experimentellen Erzeugung der braunen Tumoren am Skelet führen könnte. Zur Herstellung der Stoffwechselstörung im Sinne einer Osteodystrophia fibrosa hat sich jedenfalls die von uns angewandte Ernährung beim Hund als brauchbar erwiesen.

Das pathologisch-anatomische Ergebnis unserer Fütterungsversuche setzt uns in den Stand, zur Frage der Entstehung der Osteodystrophia fibrosa — wenigstens soweit sie den Hund betrifft — Stellung nehmen zu können. Es ist gelungen, durch Verabreichung einer kalkarmen und Vitamin D-freien Kost das Knochenbild einer Osteodystrophia fibrosa mit Pseudotumor- und Cystenbildung am Kiefer zu erzeugen. Die allmähliche Entstehung dieses Krankheitsbildes läßt sich wohl folgendermaßen wiedergeben: Durch die kalkarme Nahrung entsteht im Organismus sehr wahrscheinlich zunächst ein Kalkhungers. Wie aus der Methodik unseres Fütterungsversuches hervorgeht, kann der Bedarf an Kalksalzen von außen her nicht gedeckt werden. Der Organismus greift

daher auf eine bereits innerhalb des Körpers vorhandene Kalkniederlage zurück, auf den Knochen. Es kommt zu Kalkauflösungsvorgängen, die sich histologisch in ausgedehnten Resorptionen am Knochen kund tun. Der äußerste Mangel an Nahrungskalk fördert also offenbar den Abbau von Knochensubstanz. In diesem Zusammenhange sei an das Ergebnis der Versuche *Siegmonds*<sup>24</sup> erinnert, der fand, daß es überall dort, wo Knochengewebe zur Auflösung kommt, zum Auftreten des Symptomenkomplexes der Osteodystrophia fibrosa kommen kann.

Der primär durch Kalkmangel der Nahrung verursachte Abbau von Knochen führt nun seinerseits offenbar zu einer Reizung des knochenbildenden Apparats, welche sich zunächst in einer Vermehrung der Zellen der Grundstufe äußert und weiterhin in den daraus hervorgegangenen Differenzierungsprodukten (*Weber*<sup>27</sup>). Es kommt zu bindegewebiger Markumwandlung und neben dem Knochenabbau zu Neubau von Knochensubstanz; es treten nicht nur Riesenzellen auf, sondern auch Osteoblasten. Unter Einwirkung der fortbestehenden Ernährungsstörung führt die zweifellos vorhandene Neigung zur Reparation nicht zu einer Restitutio ad integrum, d. h. nicht zur Ausbildung eines vollwertigen Erzeugnisses in Form von lamellösem Knochen, sondern die Weiterentwicklung der Differenzierungsprodukte in normalem Fortschreiten wird gehemmt. Dabei spielt vermutlich der Mangel an Vitamin D eine besondere Rolle, der eine neuerliche Fixation der Kalksalze in den neugebildeten Knochenteilen verhindert. So könnte das reichlich vorhandene Osteoid, das fibroblastische Osteoid und der Faserknochen seine Erklärung finden. Während es bei den von *Siegmond* angestellten Versuchen zur Erzeugung der Osteodystrophia fibrosa durch traumatische Einwirkung bald zu einer Ausheilung kommen dürfte, wie es bei Brüchen und dem damit verbundenen Callusgewebe der Fall ist, so wäre bei der von uns erzeugten generalisierten Osteodystrophia fibrosa eine Ausheilung erst dann zu erwarten, wenn die unzweckmäßige Ernährung entsprechend abgeändert würde.

In neuerer Zeit, als unsere Versuche gerade abgeschlossen waren, haben *Jaffee* und *Bodansky*<sup>12, 13</sup> über die experimentelle Erzeugung der sog. „Ostitis fibrosa cystica“ beim Hund durch Einspritzung von Epithelkörperchenhormon berichtet. Wenn es bei den Versuchstieren dieser Forscher auch nicht zur Scheingewächsbildung gekommen zu sein scheint, so bestätigen doch diese bemerkenswerten Beobachtungen in gewisser Hinsicht unsere eigenen Versuchsergebnisse. Es ist durch die Einspritzung von Epithelkörperchenhormon anscheinend auch zu einer generalisierten Mobilisation von Kalksalzen gekommen, denn *Jaffee* und *Bodansky* fanden außer Aufsaugungsvorgängen am Knochensystem bei den von ihnen gespritzten Hunden einen erhöhten Kalkgehalt des Blutes.

Die Ergebnisse der von unserer biochemischen Mitarbeiterin vorgenommenen chemischen Analysen des Blutes und der Kalkbilanzen

unserer Tiere liegen zur Zeit noch nicht vor, so daß wir über die Stoffwechselveränderungen bei unseren Hunden vom chemischen Standpunkt aus noch keine genauen Angaben machen können.

Aus unseren Ernährungsversuchen geht unter Berücksichtigung der Versuche anderer Forscher hervor, daß es sich bezüglich der Ursache der Osteodystrophia fibrosa ganz allgemein um eine chronische Störung des Kalkstoffwechsels handelt, die — wie in unseren Fällen — durch Kalkunterernährung zustande kommen kann oder — wie bei den Hunden von *Jaffee* und *Bodansky* — durch Überschuß von Epithelkörperchenhormon. Vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus gesehen stellt die Osteodystrophia fibrosa eine Osteose dar, und zwar eine „calcioprive Osteopathie“.

Für die Behandlung ergibt sich hieraus, daß bei jedem Fall von Osteodystrophia fibrosa festgestellt werden muß, wo das den Kalkstoffwechsel störende Moment gelegen ist. In erster Linie fragt es sich, ob eine primäre Mehrleistung der Epithelkörperchen zugrunde liegt, oder ob etwa eine primäre Störung der Ernährung vorhanden ist. Eine primäre Funktionsstörung der Epithelkörperchen wäre in erster Linie wohl chirurgisch anzugehen, eine primäre Ernährungsstörung aber durch entsprechende Ernährungsmaßnahmen.

Weitere experimentelle pathologisch-anatomische Untersuchungen werden die Frage zu klären haben, ob nicht die primäre Störung der Epithelkörperchenfunktion zu anderen Formen der Osteodystrophia fibrosa führt als die primäre Kalkunterernährung bei Vitamin D-Mangel. Die beim Menschen beobachteten Fälle von „Ostitis fibrosa“ sprechen zum Teil dafür, die Untergruppen der histologisch schlechthin als Osteodystrophia fibrosa zusammengefaßten Krankheitsbilder entsprechend der möglicherweise verschiedenen Ursachen schärfer zu trennen als bisher.

Sollte es gelungen sein, durch die Veröffentlichung der Ergebnisse unserer Fütterungsversuche, insbesondere durch den Nachweis der Möglichkeit einer experimentellen Erzeugung der Osteodystrophia fibrosa durch kalkarme und Vitamin D-freie Kost beim Hund, einen Beitrag zur Klärung einiger noch offener Fragen der Knochenpathologie geliefert zu haben, so wäre damit der Zweck dieser Arbeit erfüllt. Wir erlauben uns, allen denen, die uns bei diesen Versuchen unterstützt haben, unseren Dank auszusprechen.

### Zusammenfassung.

Eine Gruppe von Hunden wurde mit einer kalkarmen und Vitamin D-freien Kost aufgezogen, deren chemische Zusammensetzung genau angegeben ist. Die Tiere waren zu Beginn des Versuches etwa 6 Wochen alt. 4 Tiere wurden, nachdem sie durchschnittlich 5 Monate lang mit der Versuchskost ernährt waren, getötet. Die pathologisch-anatomische Untersuchung des Knochensystems, einschließlich der Kiefer und der



Labyrinthkapsel, ergab, daß bei allen Tieren übereinstimmend eine generalisierte Osteodystrophia fibrosa mit Scheingewächs und Cystenbildung an den Kiefern entstanden war, während die Vergleichstiere dieses Krankheitsbild nicht zeigten. Die Diagnose wurde unter Berücksichtigung der grundlegenden Arbeiten *Christellers* durchgeführt. Differentialdiagnostisch konnten Rachitis und reine Osteoporosen ausgeschlossen werden.

Zwei weitere Hunde wurden anhangsweise erwähnt, da sie mit derselben Kost ernährt worden waren. Sie konnten aber mit den anderen 4 Tieren nicht in Parallele gesetzt werden, da beide an einer interkurrenten Erkrankung zugrunde gingen, die eine den Versuch störende Variable darstellte. Bei einem dieser beiden Hunde entwickelte sich zwar eine generalisierte Osteodystrophia fibrosa in Form einer Pseudo-Osteomalacie, doch kam es nicht zu Pseudotumorbildung an den Kiefern. Bei dem anderen Tier entstand unter dem Einfluß der interkurrenten Erkrankung eine reine Osteoporose. Es ist wahrscheinlich, daß die interkurrente Erkrankung bei diesen beiden Tieren den Organismus derart geschwächt hat, daß die Neigung zur Knochenneubildung, wie sie bei den getöteten Tieren zu beobachten war, nicht zur Auswirkung kommen konnte.

Die an den Kiefern entstandenen resorptiven Neubildungen stellen als Scheingewächse einen Höhepunkt der osteodystrophischen Erkrankung dar. Sie sind als intraossöse Epulis aufzufassen. Die Möglichkeit der experimentellen Erzeugung solcher unter dem Bilde der Osteodystrophia fibrosa verlaufenden intraossösen Epulis beim Hund durch Ernährungseinflüsse ist somit erwiesen.

Ebenso wie es unter dem Einfluß der Versuchskost gelungen ist, am Kiefer, an der Stelle starker chronischer mechanischer Reizung (Kauakt!), einen unter dem Bilde der Osteodystrophia fibrosa erscheinenden „braunen Tumor“ (resorptive Neubildung) experimentell zu erzeugen, dürfte es möglich sein, an irgendeiner anderen Stelle des Skelets ein solches Scheingewächs hervorzubringen, wenn — neben einer Stoffwechselstörung im Sinne einer Osteodystrophia fibrosa — gleichzeitig eine starke, chronische, örtliche Reizung gesetzt werden könnte.

Die Osteodystrophia fibrosa ist pathologisch-anatomisch als Folge einer chronischen Störung des Kalkstoffwechsels aufzufassen. Sie stellt als Osteose eine „calcipriva Osteopathie“ dar. Durch die Fütterungsversuche konnte der Nachweis erbracht werden, daß diese Störung des Stoffwechsels — wenigstens beim Hund — durch kalkarme und Vitamin D-freie Ernährung hervorgerufen werden kann.

## Schrifttum.

- <sup>1</sup> *Becks, H.*: Ergebnisse neuerer Speicheluntersuchungen mit besonderer Berücksichtigung der Gravidität und der Parodontosen. Berlin: H. Meüßer 1929. — <sup>2</sup> *Becks, H.*: General aspects in pyorrhea research. Pacific Dent. Gaz. **37**, 259 (1929). — <sup>3</sup> *Becks, H.*: Normal and pathologic pocket formation. J. amer. dent. Assoc. **16**, 2167 (1929). — <sup>4</sup> *Becks, H.* and *M. Weber*: The influence of diet on the bone system with special reference to the alveolar process and the labyrinthine capsule. J. amer. dent. Assoc. **28**, 197 (1930). — <sup>5</sup> *Borchard, A.*: Diskussionsbemerkung. Dtsch. med. Wschr. **56**, 2068 (1930). — <sup>6</sup> *Christeller, E.*: Die Formen der Ostitis fibrosa und der verwandten Knochenerkrankungen der Säugetiere, zugleich ein Beitrag zur Frage der Rachitis der Affen. Erg. Path. **20**, 1 (1922). — <sup>7</sup> *Christeller, E.*: Referat über die Osteodystrophia fibrosa. Verh. dtsch. path. Ges. **21**, 7 (1926). — <sup>8</sup> *Fox, H.*: Diseases in captive wild mammals and birds. Philadelphia: Lippincott 1923. — <sup>9</sup> *Gans, O.*: Zur Pathogenese der Knochenwachstumsstörungen. Frankf. Z. Path. **16**, 37 (1915). — <sup>10</sup> *Gold, E.*: Die Funktion der Epithelkörperchen im Lichte der pathologischen Physiologie des Organs. Klin. Wschr. **8**, 2247 (1929). — <sup>11</sup> *Hager, O.*: Über einen Fall von Ostitis fibrosa beim Hund. Inaug. Diss. Gießen 1919. — <sup>12</sup> *Jaffee, H. L.* and *A. Bodansky*: Experimental Ostitis fibrosa cystica in dogs. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **27**, 795 (1930). — <sup>13</sup> *Jaffee, H. L.* et *A. Bodansky*: Production of osteitis fibrosa by means of parathyroid extract. J. amer. med. Assoc. **95**, Nov. 22, (1930). — <sup>14</sup> *Lezer, E.*: Über die nicht-parasitären Cysten der langen Röhrenknochen. Arch. klin. Chir. **81**, 363 (1906). — <sup>15</sup> *Lubarsch, O.*: Diskussionsbemerkung. Arch. klin. Chir. **121**, 147 (1922). — <sup>16</sup> *Mellanby, E.*: Experimental rickets. Med. Research Council. Spec. Rep. Series No 61. London 1921. — <sup>17</sup> *Nélaton, E.*: Mémoire sur une nouvelle espèce de tumeurs béninges des os ou tumeurs a myeloplaxes. Thèse de Paris 1860; zit. nach von *Recklinghausen*. — <sup>18</sup> *Osborne, T. B.*, *Mendel, L. B.* and *E. A. Park*: Experimental production of rickets with diets of purified food substances. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **21**, 87 (1923). — <sup>19</sup> *Pick, L.*: Knochenerkrankungen in ihren Beziehungen zum Kalkstoffwechsel, zur inneren Sekretion und zu den Vitaminen. Kongreß in Budapest. Dtsch. med. Wschr. **56**, 1981 (1930). — <sup>20</sup> *Recklinghausen, Fr. v.*: Untersuchungen über Rachitis und Osteomalacie. Jena: Gustav Fischer 1910. — <sup>21</sup> *Rywind, A. W.*: Die Epuliden und deren Beziehung zur Ostitis fibrosa. Virchows Arch. **263**, 415 (1927). — <sup>22</sup> *Siegmund, H.*: Bemerkungen über den Bau und das Wesen der Riesenzelleneupulis. Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **44**, 270 (1926). — <sup>23</sup> *Siegmund, H.*: Bemerkungen über die Entwicklung osteoklastischer Resorptionsgewebe und die Riesenzelleneupulis. Verh. dtsch. path. Ges. **21**, 86 (1926). — <sup>24</sup> *Siegmund, H.* u. *R. Weber*: Pathologische Histologie der Mundhöhle. Leipzig: S. Hirzel 1926. — <sup>25</sup> *Taurit*: Heilungsvorgänge bei Ostitis fibrosa generalisata. Dtsch. med. Wschr. **56**, 2068 (1930). — <sup>26</sup> *Weber, M.*: Bone pathology and its relation to the problem of otosclerosis. Ann. of Otol. **37**, 1232 (1928). — <sup>27</sup> *Weber, M.*: Osteodystrophia fibrosa, ihre pseudotumor- und cystenbildende, juvenile, hyperostotisch-porotische Form beim Hund, zugleich ein Beitrag zur Frage ihrer Pathogenese und Ätiologie. Beitr. path. Anat. **82**, 383 u. 514 (1929). — <sup>28</sup> *Weber, M.*: Otosclerosis in its histogenetic relations to osteodystrophia (ostitis) fibrosa. Arch. of Otolaryng. **11**, 1 (1930). — <sup>29</sup> *Weber, M.*: Zur Theorie der experimentellen Otosklerose (das Knochenbild der Otosklerose in seinen Beziehungen zur Osteodystrophia fibrosa und zur Osteogenesis imperfecta). Z. Hals- usw. Heilk. **26**, 62 (1930). — <sup>30</sup> *Weber, M.*: The bone picture of otosclerosis and the theory of its experimental reproduction. Arch. of Otolaryng. **12**, 608 (1930). — <sup>31</sup> *Weber, M.*: Über experimentelle Osteodystrophia fibrosa der Labyrinthkapsel beim Hund. Acta oto-laryng. (Stockh.) **17**, 1.