

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der kgl. ung. Elisabeth-Universität
in Pécs [Direktor: Dr. *Béla v. Entz*].)

Die Veränderungen weißer Ratten bei Vergiftung mit bestrahltem Ergosterin.

Von

Dr. **Béla Kellner.**

Mit 14 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 25. Oktober 1932.)

Die Veränderungen bei bestrahlter Ergosterinfütterung wurden von mehreren untersucht. Die mannigfaltige morphologische Erscheinung derselben gibt die Erklärung über die vielen Widersprüche, die wir in der Auffassung der Histogenese in Auslegung der Veränderungen finden. Die morphologische Eigentümlichkeit und die klinische Wichtigkeit der Ergosterinschädigung hat die Aufmerksamkeit erweckt. So wäre die Beantwortung dieser Fragen wünschenswert.

Das Material, welches uns zur histologischen Untersuchung zur Verfügung stand, ist ziemlich groß und interessant. Ich untersuchte daneben einzelne Organe bzw. Organsysteme besonders aufmerksam — welche bisher weniger beachtet wurden — und fand auch an denselben weitgehende Störungen. Deshalb wünsche ich die Beobachtungen von rein morphologischem Gesichtspunkte etwas ausführlicher zu behandeln.

Schrifttum.

Das Schrifttum über die Schädigung mit bestrahltem Ergosterin ist sehr groß. Wir führen nur diese Veröffentlichungen an, welche die Frage in morphologischer Hinsicht behandeln.

Die ersten Mitteilungen stammen von *Pfannenstiel*, *Reyherr* und *Walkhoff*; an einem großen Material wurde die Vergiftung von *Kreitmair* und *Moll* festgestellt. Die genauere histologische Beschreibung folgte in einer weiteren Mitteilung von *Kreitmair* und *Hintzelmann*. *Schmidtman* veröffentlichte in mehreren Vorträgen und Artikeln ihre Resultate. Im Jahre 1928 referierte sie am Pathologenkongreß von den makroskopischen und histologischen Veränderungen, welche sie an Katzen gefunden hat. In einer zweiten Serie untersuchte sie die Entwicklungsstörungen an jungen Ratten. Dann hat sie kurze Zeit hindurch kleine Vigantolmengen verabreicht und nach langer Zeit die Tiere getötet und untersucht (Vigantolspätschädigung). Die Frage: Gibt es eine unschädliche Vigantoldose? verneint sie. *Selye* besichtigte die Veränderungen im ganzen Organismus an mit 3—10 mg Vigantolöl gefütterten Ratten. *Haendel* und *Malet* sollen mit sehr großen Dosen eine Verfettung gefunden

haben, die zum Teil aus anisotropen Fetten bestand. Sie wollen die Cholesterinschädigung und die toxische Wirkung des unbestrahlten Ergosterin in eine gemeine Gruppe einteilen. *Laas* gab Kaninchen große Dosen des bestrahlten Ergosterin nur einmal und tötete sie nach verschieden langen Zeiträumen. Auf diese Weise versuchte er die Anfangerscheinungen kennenzulernen. Die ausführlichste Beschreibung der Vigantolschädigung der Ratten stammt von *Herzenberg*. Sie gab auch große Dosen und fütterte daneben einzelne Tiere mit kalkarmer, andere mit kalkreicher Kost. Nach den veröffentlichten Protokollen wurden die Ratten bei der Sektion und bei der histologischen Untersuchung sehr eingehend untersucht.

Varela, *Collazo*, *Moreau* und *Rubino* behandeln die Verkalkungen der Arterien. Das Bild soll der menschlichen Arteriosklerose sehr ähnlich sein; ihre Auffassung wurde aber von keinem Nachforscher bestätigt. *Wenzel* beschreibt sehr eingehend die Aortenveränderungen. Die ersten Erscheinungen sind in der inneren Mediaschicht, er sah große helle, bläschenförmige Zellen, die er als „Glazellen“ bezeichnet. *Huebschmann* fand in zwei Fällen Knorpelinseln in der Media der Aorta. Das Ergosterin soll die Kalkbindungsfähigkeit des Bindegewebes steigern und dadurch eine Wirkung auf den Kalkstoffwechsel ausüben. Die durch *Wenzel* beschriebenen Glazellen sind auch solche Veränderungen der bindegewebigen Grundsubstanz. Auch *Nikole* beschäftigt sich mit der Vitamin D-Sklerose der Gefäße und besonders mit ihren Anfängen an der Aorta. *Schiff* unterscheidet zwei Hauptformen der Aortaveränderungen. Eine ringartige und eine herdartige Verkalkung. Diese sollen bleibende Formen sein, einen Übergang hält sie für unmöglich.

Hückel und *Wenzel* befassen sich in einer Mitteilung mit Veränderungen der Niere. *Billig Ellen* beschrieb eigentümliche Kugeln in den Glomeruli, die für einen nekrotischen entzündlichen Prozeß angesehen werden sollen. *Archangelsky* und *Herzenberg* beobachteten bei Ratten eine toxisch verursachte Starre.

Putschar sezierte einen Fall und beschrieb die Veränderungen am Kinde. *Eisler* fand im Röntgenbilde ausgedehnte Arterienverkalkungen. Die Knochen sollen atrophisch sein, sogar spontane Luxationen sind vorgekommen. (Eine Sektion fehlt.)

Schmidtman berichtete über Entwicklungsstörungen an jungen Ratten. Nach Vigantoldarreichung blieben junge Ratten in ihrem Wachstum zurück, sie hat eine Verschmälerung der Knorpel und eine Verdünnung der Knochen nachgewiesen. Die größeren Ratten — älter als 3 Wochen — bleiben in ihrem Wachstum nicht zurück. *Collazo*, *Rubino* und *Varela* haben 3—4 Wochen alten Ratten Vigantol gegeben, sie bleiben in ihrem Wachstum zurück, endlich gehen sie zugrunde. Sie haben ebenfalls eine Verschmälerung der epiphysen Knorpelschicht bemerkt. Daneben berichten sie von einer länglichen Faserung in den Knorpeln, die sie selbst — nach meiner Meinung irrtümlich — als Kalkniederschläge auffassen. Der Knorpel wird metaplastisch zum Knochen. An einzelnen Stellen soll der Markraum bis zum Knorpel reichen. An anderen ist eine Compactaschicht an beiden Seiten des Knorpels zu sehen. Die Markräume werden verändert. Sie behandeln mehrere Formen des Zwergwuchses durch Vigantolschädigung. *Selye* fand die Knochen der ausgewachsenen Ratten unverändert. Wenn die Muttertiere während der Schwangerschaft, oder die Jungen gleich nach der Geburt das Mittel erhalten, so bleiben sie in ihrem Wachstum zurück. Oft kommen Spontanfrakturen vor. Die Spongiosabälkchen fehlen. Die Compactaschicht ist verdünnt, der Knorpel ist von normaler Dicke. Das Bild vergleicht er mit der Osteogenesis imperfecta und erklärt es mit einer Schädigung der Osteoblasten.

Kreitmair und *Hintzelmann* fanden am Knochensystem bei länger dauernder Fütterung eine Erweichung der Knochen. *Herzenberg* fand die Knochen der ausgewachsenen Tiere brüchig: eine histologische Bearbeitung fehlt.

Weinmann gab Ratten $\frac{1}{2}$ ccm Vigantolöl und untersuchte danach Knochen und Zähne. Er fand eine Überverkalkung des Knochengewebes, welches resorbiert und durch übermäßige Produktion von Osteoid ersetzt wird. *Baumgartner*, *King*

und *Page* haben bei Kaninchen die Knochen „sehr weich und mürb“ gesehen, daneben augenscheinliche Entkalkung, „in einem Falle papierähnliche Beschaffenheit“ des Skelets. Daneben knopfähnliche Auswüchse an den Rippen. Mit den durch Vigantol im Tierexperiment erzeugbaren Knochenveränderungen beschäftigt sich *Schmidtman* in mehreren ihrer Mitteilungen¹. Es ist ein Unterschied bei der Vigantolwirkung auf den Knochen zwischen jungen und erwachsenen Versuchstieren feststellbar. Die jungen Versuchstiere zeigen eine Hyperämie des Knochenmarks mit Eindringen von Knochenmarkscapillaren in den Säulenknorpel der Epiphysenlinie, eine Verschmälerung der Knorpelwucherungszone und Verkalkung der Grundsubstanz des Säulenknorpels. Die Vigantolwirkung wird verstärkt durch gleichzeitige oder folgende Kalkfütterung. Beim ausgewachsenen Versuchstier treten nicht mit der gleichen Regelmäßigkeit wie beim wachsenden Versuchstier histologische Veränderungen am Knochensystem auf. Es lassen sich zwei Arten unterscheiden: Es kann der Kalkgehalt des Knochens durch kürzere Vigantolverabreichung vermehrt sein, wobei die Knochenbälkchen und der Rindenknochen verbreitert sind. Als Spätschaden kann man bei Kaninchen ein Weicher- oder Dünnerwerden der Knochen beobachten, deren histologische Grundlage in Umwandlung des Knochenmarks in faseriges Mark und ein Umbau des kompakten Rindenknochens in spongiösen Knochen ist. In vorgeschrittenen Fällen tritt die Knochensubstanz gegenüber dem Mark zurück, es kommt in solchen Fällen zu Spontanfrakturen. *Katerbau* konnte nach Verabreichung von ziemlich kleinen Dosen des Vigantols (bis 1500 B.E. täglich) am Knochensystem der Tiere in keinem Falle Veränderungen feststellen.

Über Veränderungen der innersekretorischen Drüsen sind die Angaben noch spärlicher. *Selye* hat unter anderen Organen auch die Blutdrüsen untersucht und fand Kalk in der Schilddrüse, in den Thecazellen und im Corpus luteum. *Kreitmaier* und *Hintzelmann* fanden in den Nebennieren harte krystallinische Einlagerungen sehr oft zwischen der Rinde und dem Mark gelegen, in einer Ausdehnung, daß ein Durchschneiden des Organs ohne Zerreißen desselben ganz unmöglich war. Bei Vigantolspätschaden behandelt *Schmidtman* unter anderen Systemerkrankungen die sehr charakteristischen Vergrößerungen der Epithelkörperchen, bei denen es sich um ödematöse Vergrößerungen handelt.

Das Material.

Das Material, welches mir zur morphologischen Untersuchung überlassen wurde, ist in klinischer Hinsicht schon veröffentlicht.

Die Hälfte dieses Materials besteht aus etwa 85 Tieren, welche Untersuchungen wir mit Dr. *Kovács* beendigten². Die Ratten bekamen zum Teil Viosterin, zum Teil Vigantol. Schon am Anfang unserer Untersuchungen fiel uns auf, daß das Viosterin keine Vergiftungserscheinungen verursachte. Die Tiere blieben monatelang gesund. Das Viosterin wurde von der Fabrik in Krystallform zur Verfügung gestellt. Dasselbe Präparat hat Dr. *Kovács* in einer großen Versuchsreihe zur Behandlung in Gaben von 1—2 μ als Heilmittel prompt wirksam gefunden. Nach der ersten Versuchsreihe wurde dann dieses Präparat in den späteren Versuchen

¹ Meine Beobachtungen waren schon beendet, als mir ihre Untersuchungen bekannt wurden. Siehe Sitzgsber. Ges. ung. Elisabeth-Univ. (Sitzung vom 2. März 1931) 5, 72 (1930/31).

² *Kovács-Kellner*: Zur Frage der Toxizität des bestrahlten Ergosterins. Gyógyászat (ung.) 1930.

in außerordentlich großen Mengen verabreicht. Die Ratten haben davon 5, 10, 20, 50, 100 mg bekommen, trotzdem konnten wir nur bei einer Ratte, die 100 mg Viosterin täglich bekam, geringe toxische Veränderungen nachweisen. Die mit Vigantol behandelten Tiere dienten als Vergleichstiere. Bei diesen haben wir die typischen Veränderungen auch tatsächlich gefunden. Diese Reihe von Ratten gab die erste Hälfte des histologisch untersuchten Materials.

Viel mehr positive Ergebnisse haben wir bei den Ratten erzielt in der Untersuchungsreihe, welche mit Dr. Göttche¹ angefertigt wurde. 130 Tiere wurden klinisch beobachtet, dann anatomisch und histologisch genau untersucht. In dieser Reihe wurden aus praktischen Gesichtspunkten verschiedene Ergosterinpräparate in Beziehung auf ihre Giftwirkung verglichen. Die gebrauchten käuflichen Präparate waren Vigantol, welches am eingehendsten und ausführlichsten untersucht war und so gewisse Vergleiche ermöglichte und so sozusagen als Standardpräparat diente. Daneben gebrauchten wir Devitol (*Chionin*), Ergosterin (*Richter*) und Viosterin (*Arnea*). Unser Ziel war, die Giftmenge der verschiedenen Präparate mit einer biologischen Methode zu bestimmen. Deshalb wurden bei verschiedenen Tierreihen die täglichen Gaben der Präparate vermindert oder erhöht, je nachdem wir bei den untersuchten Tieren klinische oder anatomische Veränderungen gefunden hatten oder nicht. Die verschiedenen Präparate wurden auch verschieden giftig gefunden. Die Vergiftungsgrenze war folgende: bei zwei Präparaten wirkten 1250 B.E. toxisch, nämlich bei Devitol und Vigantol. Bei Ergosterin wirkten 10 000 B.E., bei Viosterin dagegen 50 000 B.E.

Ich fand sehr viele Ratten ohne Befund, aber sehr oft auch Tiere, bei denen nur minimale Veränderungen zu finden waren. So war ich gezwungen, die verschiedensten Organe sorgfältigst durchzusuchen, um das sehr schwerlich feststellbare negative Ergebnis feststellen zu können.

Methodik.

Auf diesem Wege hat sich eine Methodik ergeben, die ich trotz mehrfacher Vergleiche beinahe genau, doch wenigstens gut verwertbar gefunden habe.

In einem Teil der Versuche haben die Ratten das Arzneimittel in ihrem Futter gemischt bekommen. Haben wir dieses Futter täglich als erste Nahrung gegeben, so fraßen sie alles auf. Später verlieren sie ihre Freßlust, lassen das meiste dort usw. Man konnte nicht verhindern, daß viel Futter verlorengehe. Daneben wurden mehrere Versuchstiere in einem Käfig gehalten, so daß gelegentlich das eine mehr, das andere weniger fraß.

Füttert man mit der Magensonde, so ist die Gabenbemessung genauer. Dagegen verliert man unvermeidlich mehrere Tiere an Aspiration und Verletzungen der Speisewege. Oft bleiben sie am Leben, aber obere Umstände sind auf die Gewichtskurve einflußbar.

¹ Göttche u. Kellner: Die Toxizität einiger Ergosterinpräparate. Arch. f. Kinderheilk., 94, Nr. 2/3, 1931. — Knochenveränderungen bei Photoergosterintoxikose. Arch. f. Kinderheilk. 97, Nr. 1/2, 1932.

Nach der Sektion habe ich die Organe mit einer binokulären Lupe durchmustert. Dadurch versuchte ich die Schwierigkeiten, welche aus der Kleinheit der Organe der Ratten stammen, zu vermeiden. Was die Organe anbetrifft, wurden die nötigen Stücke (die ganze Aorta zerstückelt, die halbe Niere usw.) ausgeschnitten und in einem Block kuretteartig in Aceton-Paraffin eingebettet. Die Bearbeitung der Tiere nach dieser Weise bedeutet nicht mehr Mühe, als wenn man ein einzelnes Organ verarbeitet. Daneben wurden auch einzelne Organe zu genauerer Untersuchung in Paraffin-Celloidin nach dem Verfahren von *Erös* eingebettet. Von allen positiven, aber auch fast von allen negativen Organen wurden vergleichende Gefrierschnitte angefertigt.

Als Versuchstiere wurden Ratten verwendet. Die therapeutischen Rachitisuntersuchungen wurden ebenfalls mit Ratten angestellt. Die typischen krankhaften Veränderungen kann man erstens bei diesen Tieren mit größter Sicherheit erzeugen. Zweitens können Ratten ohne besondere Mühe und Kosten in größeren Tierreihen eingestellt werden, die Organe der Ratten sind zwar klein, aber dieser Nachteil kann unter der Lupenuntersuchung vermieden werden. Trotz sorgfältiger mikroskopischer Bearbeitung konnte ich in keinem Falle sog. spontane Verkalkungen, die angeblich öfters zu finden waren, nachweisen. Diese spontanen Verkalkungen waren weder bei unbehandelten noch bei solchen Tieren, welche eine noch keine Giftwirkung verursachende Gabe bekamen, zu finden. Ich habe fast reife ausgewachsene, aber keine alten Ratten zur Bearbeitung bekommen, sie waren meistens 120–150 g schwer. Das makroskopische Bild ist bei ausgesprochenen krankhaften Veränderungen maßgebend. Deshalb ist in weniger ausgesprochenen Fällen die histologische Bearbeitung unvermeidlich. Die in Formalin (teils in neutralisiertem) fixierten Gewebsstücke wurden in Aceton-Paraffin eingebettet. Die Knochen wurden teils in Salpetersäure, teils in Müller ungenügend entkalkt (*Pommersches* Verfahren) und in Celloidin, meist aber in Celloidin-Paraffin nach *Erös* eingebettet. Oft habe ich die Knochen, aber auch ohne Entkalkung in Gelatine eingebettet, mit dem Gefriermikrotom geschnitten und zum Zwecke des Kalknachweises das Verfahren nach *Kossa* angewendet. Die Färbungen waren die verschiedensten: Hämatoxylin-Eosinfärbung nach *Weigert*, daneben oft essigsäures Hämalaun, van Gieson, *Weigerts* Fuchselinfärbung, Berlinerblau-Reaktion zum Eisennachweis, die *Erös'sche* Alaunfuchsinfärbung usw., auch Gefrierschnitte mit Sudan gefärbt. Zu den Knochen neben der bekannten: Thioninpikrinsäurefärbung nach *Schmorl*, Carminfärbung usw.

Makroskopische Veränderungen.

Die Vergiftungsveränderungen mit bloßem Auge oder mit Lupenvergrößerung nur an einzelnen Organen erkennbar. Am *Herzen* ausgeprägte Zeichen von Ergosterinschädigung. Oft vergrößert, manchmal nur das Zweifache. Die Erweiterung, die man bei mit Äther getöteten Tieren findet, kann täuschen. Herzwand dick. In der Muskulatur graue Streifen und kleine, meist nur hirsekorngroße Knötchen. Die Streifen entsprechen veränderten Kranzschlagadern, oft mit Verkalkungen, oft mit perivaskulären Infiltrationen. Hier und da mehr gräuliche oder gelbliche Platten, oft vereinzelt, oft zahlreich; bleiben immer klein, fließen selten zusammen. Sie sind an der Oberfläche des Gefäßes gerade so bemerkbar, wie an den Schnitten und an der Innenfläche. Herzzinnenhaut und Herzbeutel ohne Veränderungen. Diese Plättchen entsprechen den Verkalkungen der Muskelfasern, vielleicht sind aber auch die Rundzelleneinlagerungen des Zwischengewebes makroskopisch in dieser Form wahrnehmbar.

Aorta am auffallendsten erkrankt, erweitert, oft auf das Zweifache. Man findet aneurysmaartige, sackförmige oder spindelförmige Erweiterungen. Aortenwand offenbar dicker und deshalb opalisierend, weniger durchsichtig. An der Innenfläche ganz kleine, gerade bemerkbare, meist gelbliche, hier und da auch gräuliche

Plättchen. Sie ordnen sich dicht nebeneinander und fließen endlich zusammen, wodurch größere verkalkte Schollen entstehen, sind immer mehr kreisförmig, so daß ring- bzw. rohrartige verkalkte Gebilde entstehen. Die feinen Vertiefungen, die kegelförmigen Erhebungen weisen auf das Zusammenfließen von mehreren kleinen Plättchen. Auch die kleinsten Plättchen ragen von der Intima hervor, dadurch leichter tastbar, als mit dem Auge wahrnehmbar. Ist die Verkalkung ausgedehnt, so hört man ein leises Knistern bei dem Spalten der Aorta. Kleine und spärliche Plättchen liegen meist am Aortenbogen. In ausgesprochenen positiven Fällen waren die Einmündungsstellen der kleineren Äste mehr beteiligt.

Nierenoberfläche sehr feinkörnig. Bei oberflächlicher Betrachtung nur daran merkbar, daß sie weniger glänzend erscheint als die normale Oberfläche. Sehr feine spinnengewebeartige Zeichnung an der Oberfläche, dessen Fäden so dünn sind, daß man die einzelnen kaum voneinander unterscheiden kann. Sie entsprechen

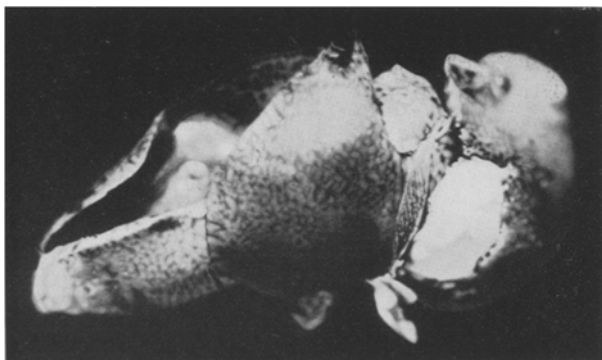


Abb. 1. Toxischer, nekrotischer, infarktähnlicher Herd in der Leber. (Versuchstier Nr. 18, etwa 2fach vergrößert.)

den durchscheinenden Kalkschollen. An der Schnittfläche auch eine feine Zeichnung, meist an der Grenze von Rinde und Mark. Die in den Ausführungsgängen liegenden Kalkzylinder erscheinen in der Form einer reihenartigen Zeichnung wie die Harnsäureinfarkte der neugeborenen Kinder.

Das vierte Organ, wo die Verkalkung makroskopisch zu erkennen ist, ist der *Magen*. An der kleinen Krümmung kleine rundliche, oder eiförmige, zum Teil aus kleineren Knötchen zusammenfließende Kalkherde, die Arterien öfters umgebend. Nicht nur am Magen begleiten die Verkalkungen die Gefäße, sondern auch an anderen Organen. Die größeren Schollen fließen hier auch aus ganz kleinen nadelstich- bis hirsekorngroßen Knötchen zusammen, gerade so, wie an der Aorteninnenfläche.

In 10 Fällen fand man in der *Leber* größere makroskopisch, verschieden große Nekrosen. Die kleineren bleiben ganz oberflächlich, die größeren Herde nehmen die ganze Dicke der Leber ein, ähneln sehr einem anämischen Infarkte, sind gerade so scharf umrissen, liegen entweder in der Höhe der Leberoberfläche oder sind etwas eingesunken. Neben solchen größeren Nekrosen auch ganz kleine, nur mikroskopisch wahrnehmbare (Abb. 1 und 2).

In der *Harnblase* habe ich öfters Harnsteine gefunden. Bei 12 Tieren im ganzen etwa 25, sie kommen also teils vereinzelt, teils in Mehrzahl vor, oft drei bis vier in einer Ratte. In einem meiner Fälle war die erweiterte Harnblase teils mit zahlreichen kleinen Steinen, teils mit feinem Harnsand gefüllt. Die Harnsteine bestehen laut der chemischen Analyse aus kohlensaurem und phosphorsaurem Kalk. Daneben enthalten sie auch organische Bestandteile, sind geschichtet, der Kern meist

eine amorphe organische Masse. Sie entstehen dadurch, daß die ausgeschiedenen Kalkzylinder eine beständige Cystitis verursachen, und so ist neben der vermehrten Ausscheidung von Kalksalzen auch das durch Entzündung verursachte Exsudat bei der Bildung der Harnsteine ausschlaggebend.

Die Veränderung der Knochen sollen später besprochen werden.

Die mikroskopischen Veränderungen sind einerseits Verkalkungen, andererseits Degenerationen und Nekrosen.

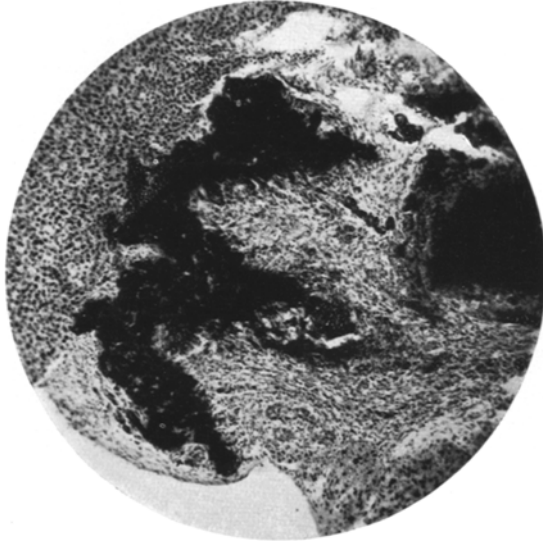


Abb. 2. Ausgedehnte Verkalkung und bindegewebige Heilung im nekrotischen Herde der Leber (s. Abb. 1). (Vergr. Ok. 7. Obj. 10. L. 45. Färbung Hämalaun-Sudan.)

Degenerationen und Nekrosen.

Es sei betont, daß ich nur Tiere untersuchte, die verhältnismäßig lang mit bestrahltem Ergosterin behandelt wurden. Deshalb konnte ich die sog. akuten Veränderungen nie beobachten. Aus einzelnen Zeichen schließe ich mich der Meinung an, daß dies die ersten Erscheinungen der Vergiftung sind, oder sie sind wenigstens zu den ersten Erscheinungen gehörig. Wir wissen aus der Pathologie, daß einzelne Entartungsvorgänge und Nekrosen die Verkalkung begünstigen.

Die Entartungen kommen an verschiedenen Stellen und in mannigfaltiger Form vor.

Verfettung findet man in den Nierenepithelien in Form feinsten Körnchen. Daneben beginnende Verfettung in der Leber nachweisbar, vereinzelte Fettkörnchen auch in der Aorta neben den verkalkten Gebieten, auch in anderen Nekroseherdchen. Nie habe ich typische doppeltbrechend Tröpfchen und Krystalle gefunden. Hier und da ist eine Zelle auch in

der Milz mit Fett gefüllt. Oft enthalten einzelne Zellen der Magen- und Darmschleimhaut Fett, das kann aber auch nur Folge von Fettresorption sein. Nie ist es besonders hochgradig.

Oft war degenerative Verfettung in den Muskeln zu finden. Es kann das Fett im Interstitium vermehrt sein, in typischen Fällen sind die Muskelfasern selbst voll mit feinsten Fetttropfchen. Um die verkalkten Gebiete auch sehr feine Fetttropfchen. Immer in geringer Zahl.

In der Aorta habe auch ich oft, doch nicht immer, große vakuolisierte Zellen gefunden, welche *Wenzell* als „Glaszellen“ bezeichnet. Ich halte sie auch für entartende Muskelzellen, und da weder Fett noch Schleim in ihnen nachweisbar waren, scheint es, daß sie wahrscheinlich aus einer wäßrigen Quellung der Zellen entstehen. Nach meinen Beobachtungen stehen sie in keiner Beziehung zur Verkalkung und sind Zeichen eines selbständigen Entartungsvorganges gerade so, wie die an anderen Stellen befindlichen Entartungen.

Neben der Verfettung kommt in den quergestreiften Muskelzellen sehr oft eine feinkörnige Ausscheidung von Eiweiß zustande. Ich habe öfters eine ganz eigenartige Entartung gefunden, die der *Zenkerschen* wachsartigen sehr ähnlich erscheint. Es entsteht eine Quellung der Zellen und eine Homogenisierung der Struktur. Die Zellen liegen so nahe nebeneinander, als wären mehrere Muskelzellen verschmolzen. Es kommen dadurch zwischen den unveränderten Zellen homogene Gebiete vor. Bei speziellen Färbungen fehlt die Querstreifung. Zerbröckelung der Zellen konnte ich nie beobachten (Abb. 3).

Die perivasculäre Rundzellenansammlungen und die Blutungen (Abb. 4) weisen auf eine Entartung, vielleicht auch auf eine Nekrose der Wände der Präcapillaren auch in Fällen, wo man diese mikroskopisch nicht nachweisen kann. Oft waren aber Degenerationen, Verfettungen meist nur an den größeren Ästen nachweisbar.

Kleine Nekrosen findet man sehr oft auch in der glatten Muskulatur (Speiseröhre, Magen, Darm) und in der Herzmuskulatur. Sie sind meistens mit einer rundzelligen Infiltration umgeben, hier und da findet man eine Riesenzelle. Es kann in ihnen auch eine Verkalkung vorkommen, man sieht auch einzelne isotrope und anisotrope Fetttropfchen.

Öfters kommen Nekrosen und Entartungen in der *Leber* vor, unter welchen man zwei Typen unterscheiden kann.

Sie sind scharf umrissen, beschränken sich sehr oft auf einzelne zerstreute Leberläppchen, anderswo sind sie mehr oberflächlich und flächenweise ausgebreitet. Läppchenzeichnung kaum erkennbar, Zellenumrisse nicht scharf; Zellen fließen zusammen, manchmal eine Andeutung der Läppchenzeichnung noch erkennbar, die Zellen enthalten einzelne Fettkörnchen.

Die zweite Form ist eine größere infarktähnliche Nekrose, die bei der Sektion schon makroskopisch auffällt mit scharfen Rändern, scheint gräulich oder mehr gelblich zu sein, mikroskopisch ist die Zeichnung verwischt.

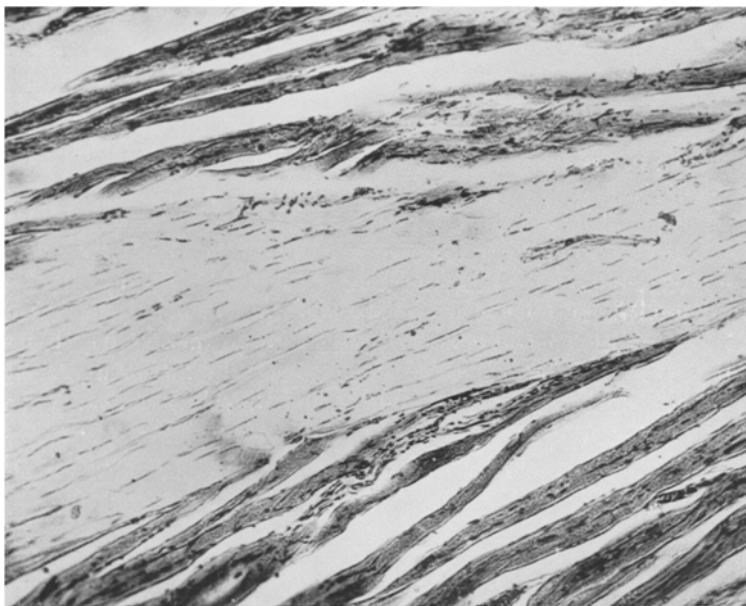


Abb. 3. Entartung der quergestreiften Muskelzellen (ähnlich der *Zenkerschen* wachsartigen Degeneration). (Vergr. wie Abb. 2.)

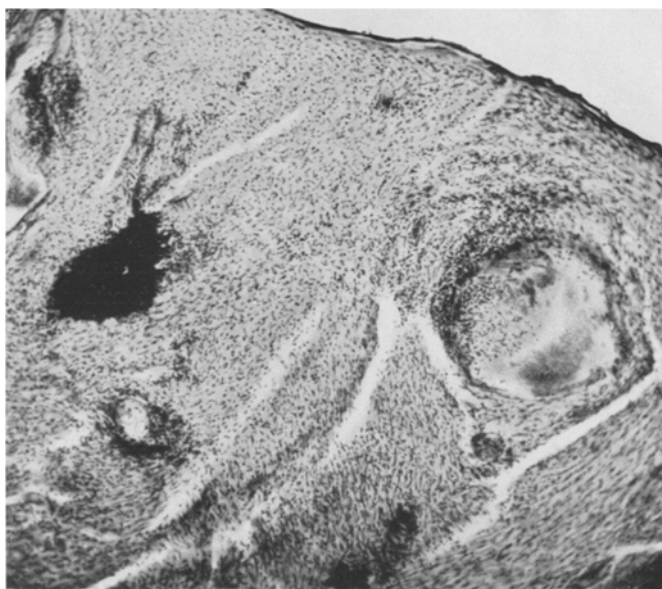


Abb. 4. Verkalkung und perivaskuläre Infiltration im Herzmuskel. (Vergr. und Färbung s. Abb. 2.)

Die Kalkausscheidung tritt in feinkörniger und massenhafter Form ein. Die meist ausgedehnten, massenhaft vorkommenden Verkalkungen habe ich bei der besprochenen zweiten herdförmigen Form der Lebernekrose gefunden. Die Schollen nehmen die Form der Herde an und sind von Rundzellen, in vorgeschrittenen Fällen von jungen Bindegewebszellen und einzelnen Fetttropfchen umgeben.

Gleiche größere Kalkmassen auch in der *Niere* nachweisbar, besonders bei aufsteigender Nephritis, die ich als Folgeerscheinung der Blasensteine öfters beobachtet habe. Bei der aufsteigenden Pyelonephritis, mit Nekrosen der Nierenpapillen, kommen nun in den abgestorbenen Geweben Verkalkungen auch vor. In diesen sehen wir auch ähnliche Kalkmassen, die in dem eitrig zerfallenen Gewebe ausfallen. Oft gehen die Versuchstiere an Aspirationspneumonie zugrunde. In solchen Fällen habe ich auch in der Lunge öfters Nekrosen nachgewiesen. In diesen sind ebenfalls ausgedehnte Kalkniederschläge zu finden, und zwar in Form von kleineren oder größeren Körnchen.

Ein ganz ausgesprochener Zusammenhang ist zwischen Muskelnekrose und Verkalkung im *Magen*, *Darm* und *Herz* nachweisbar.

Brand und *Holtz* sollen auch bei lokaler Anwendung des Viosterins eine ausgeprägtere und ausgedehntere Verkalkung der Nekroseherde bei subcutaner Anwendung gefunden haben. So können wir sagen: Bei Ergosterinvergiftung steht es auch ohne Zweifel fest, daß einer ausgedehnten Nekrose eine ausgeprägte Verkalkung folgt. Deshalb ist es auch wahrscheinlich, daß bei der Tuberkulose dies die Regel ist. Die degenerierten Gewebe bedeuten auch eine Stelle, welche von Verkalkung bevorzugt werden, besonders die hyaline Entartung, viel weniger die Verfettung. Die seröse, parenchymatöse usw. Entartung haben in dieser Hinsicht keine besondere Bedeutung.

Das Kanälchenepithel der *Niere* verfällt der Nekrose. Die entartete, abgestorbene Zellenmasse füllt die kleinen Harnkanälchen aus, und verkalkt dann. Die darauf folgende Harnstauung verursacht dadurch eine Erweiterung der Kanälchen, welche der Epithelkleidung verlustig sind.

In diesem Zusammenhang soll auch der Zerfall der roten Blutkörperchen behandelt werden. Schon *Reyher* und *Walkhoff* und auch *Herzenberg* berichten von einem Zerfall der roten Blutzellen. Ich kann diese Behauptung auch bestätigen. In verschiedensten Organen konnte ich Hämosiderose nachweisen. Besonders auffallend in der Leber, wo die *Kupfferschen* Zellen sozusagen mit Pigment gefüllt sind. Mit Hämosiderin gefüllte Zellen findet man auch in der Milz, im Knochenmark, in den Lymphknoten, Bindegewebsmakrophagen usw. Die Pigmentkörnchen sind nicht überall genau der gleichen Art. Einzelne sind dunkler, andere heller braun. Viele geben die Eisenreaktion, andere noch nicht.

Die Entartungen und Nekrosen findet man bei weniger tiefergreifenden Veränderungen: die tiefe Störung verursacht sehr ausgedehnte Verkalkung. Die nekrotischen oder degenerierten Stellen verkalken, und da diese nekrobiotischen Prozesse, wie ich es betonte, die Verkalkung begünstigen, werden sie durch die Verkalkung verdeckt.

Histologisches Bild.

Die Niere war das Organ, welches ich in den meisten Fällen krank gefunden habe. Sie ist auch in solchen Fällen erkrankt, wo der ganze übrige Körper kein Zeichen von Schädigung aufweist. Waren in anderen Organen überhaupt Veränderungen zu finden, so war fast immer auch die Niere krank. Neben der schon besprochenen Epithelverfettung und einer mäßigen Hyperämie sollen die typischen Verkalkungen etwas ausführlicher besprochen werden. Meines Erachtens ist bloß die Verkalkung ein Beweis der Giftigkeit eines betreffenden Präparates. Entartungen und Nekrosen kommen auch bei anderen Erkrankungen vor, wo die morphologischen Erscheinungen auch dieselben sind, wie z. B. bei der Sepsis. Sind die Entartungsvorgänge ausgedehnter, wenigstens so weit, daß man den Fall für positiv halten kann, so waren immer mehr oder weniger ausgedehnte Verkalkungen zu finden. Ich will es aber wiederholt betonen, daß meine Untersuchungen immer chronische Fälle betrafen.

Die erste Form der Erscheinung der Verkalkung sind die verkalkten Zylinder. Die Zylinder sind am Anfang der Harnwege in den gewundenen Kanälchen, aber auch in dem Mark, in den kleineren oder größeren Sammelröhren zu finden. Die Kalkausscheidung kann in der Niere in Form sichtbarer Körnchen vorkommen. Oft sieht man ein Kalkknötchen in einer ganz normalen Epithelzelle. Diese Verkalkung der Zellen kann nun fortschreiten und die verkalkten Zellen können von der Basis abgestoßen werden. Die verschiedenen Zellen sind oft ganz dicht in einem Röhrchen aneinandergedrückt, mit ganz gut erkennbaren Umrissen. Wieder sieht man, daß rundliche Zellen vereinzelt im ganzen verkalkt sind, oder man findet hier und da in einer Zelle ganz regelmäßig runde kleine Kugeln, die oft im Zentrum sitzen und den Eindruck erwecken, als wären sie verkalkte Zellkerne. Oft ist aber in dem Parenchym selbst, vereinzelt oder in Gruppen, zu sehen, was gegen diese Annahme spricht. Sie waren immer im ganzen verkalkt. Ähnliche Gebilde hat *Billig* in den Glomeruli gesehen, ich habe sie aber dahier nie gefunden. Dagegen kamen sie an anderen Stellen oft vor. Solche Gebilde kommen auch außerhalb der Zellen, im Plasma oder in der geronnenen eiweißartigen Masse, in den Röhrchen, vereinzelt oder in Gruppen von 3—6 Kügelchen vor. Sie sehen aus, als wären sie verkalkte *Russelsche* Körperchen.

Kurz zusammenfassend nehme ich an, daß die Verkalkung in den noch an der Basis sitzenden, augenscheinlich unveränderten Zellen als erstes Zeichen der Funktionsstörung, der veränderten Harnausscheidung anzusehen ist. Zweitens kann aber eine Ausfällung des Kalkes in dem entarteten und nekrotischen Nierenepithel vorkommen. Möglich, daß hier als Verkalkungskeim im Sinne *Kleinmanns* auch eine schon früher verkalkte Zelle dient. Und weiter scheint es wahrscheinlich, daß einzelne Kalkschollen in dem zylinderartig geformten Eiweiß — das man öfters findet — entstehen. Einmal bilden sie ganz regelmäßige kugelförmige Körnchen, ein andermal unregelmäßige Schollen.

Sind die Kalkzylinder spärlich, so sind die Arterien meist gesund, sind sie aber zahlreicher, so ist meist auch Verkalkung der Schlagadern und des Zwischengewebes vorhanden. Genaue Gesetzmäßigkeit kann nicht festgestellt werden. Sehr auffallend ist, daß ganz kleine Arterien und Capillaren verkalken, was ich anderswo nie gefunden habe. Sogar die Glomeruluscapillaren erkranken. Der erkrankte Glomerulus ist groß. Die Capillaren sind ausgezogen, verlängert, werden gerade. Öfters steht aber

eine weiter fortgeschrittene Entwicklung des Vorgangs vor uns: in welchen Fällen im Gegenteil die Glomeruli verkleinert und gleichmäßig verkalkt erscheinen. Daneben kommen sklerotische Veränderungen, hyaline Entartung, cystenförmige Ausdehnung usw. vor. Die Kalkausfällung im Zwischengewebe ist sehr ausgedehnt. Die feinen bindegewebigen, die Röhrchen und die *Bowmannschen* Kapseln umgebenden Fasern sind isoliert verkalkt. Die Kalkfäden sind meistens so dünn, daß man sie nur mit speziellen Methoden erkennen kann. Ob die elastischen Fasern auch dahier eine Vorzugsrolle spielen, ob auch dahier die Verkalkungen um deren Umgebungen entstehen, kann nicht bestimmt erwiesen werden.

Neben der Niere erkranken meistens die Arterien. Ihre Veränderungen wurden bisher am besten untersucht und am ausführlichsten beschrieben. Entartungen (*Wenzelsche* Glaszellen, Verfettung usw.) kommen auch vor. Nekrosen, Medianekrosen wurden in unserem Material nicht gefunden. Ich konnte keinen bestimmten Zusammenhang zwischen Entartung und Verkalkung in den Adern nachweisen.

Die Erklärung derselben suche ich in der Form der Degeneration: Quellung, seröse Durchtränkung und Verfettung begünstigen die Verkalkung nicht. Hyaline Degeneration, Medianekrose kommen dagegen nicht vor. Ich habe die erste Kalkausfällung um den elastischen Fasern gefunden. Es scheint, daß die Grundsubstanz und nicht selbst die Fasern verkalken. Dies ist aber mikroskopisch nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Oft überziehen die Kalkhüllen zwei parallele Fasern. Die weitere Stufe bedeutet nun: Ausbildung von kürzeren oder längeren dünnen Kalkplatten, dadurch, da die Muskel und Bindegewebeile zwischen den schon verkalkten elastischen Fasern verkalken. Verbreitet sich der Prozeß in Querrichtung, so entstehen mehr rundliche Kalkherde; folgt die Ausdehnung ringförmig, so entstehen band- oder gürtelartige Kalkstreifen. Strenge Unterscheidung der zwei Formen — wie es *Laas* denkt — ist nicht möglich. Die Kombination ist häufig, zwischen den Kalkringen ist eine runde, quere, dickere Erweiterung eingeschaltet. An den einzelnen Aortenstückchen findet man abwechselnd, bald die eine, bald die andere Form. An den peripheren Gefäßen kommt herdförmige Verkalkung nicht vor. Da ist die Wand immer im ganzen, bandartig verkalkt. Die früheste Erkrankung bezieht sich auf die Aorta, die kleineren Äste verkalken nur bei ausgedehnterer Erkrankung. Besonders auffallend ist, daß einzelne Arteriengebiete, so die des Hirns, der Leber, der Milz, immer unverändert sind. Die Capillaren verändern sich nur in der Niere, das venöse System niemals. Die Intima ist immer unversehrt. In der Adventitia kommen Blutungen und Infiltrationen vor. Die Arterien erweitern sich und sind verlängert, was eine Schlingelung zur Folge hat, und im Querschnitt dagegen Erweiterung verursacht. Wie schon gesagt, ist die Intima überhaupt unverändert, nur an den Coronargefäßen habe ich ein- bis zweimal eine ähnliche Intimaverdickung gefunden, wie es bei Cholesterinfütterung beschrieben wurde.

Am Herzen sind die verkalkten *Coronar*-Gefäße am auffallendsten. Neben den Coronararterien verkalken die schon erwähnten nekrotischen

Herde, so auch das interstitielle Bindegewebe und die Muskelzellen. Die Verteilung der Kalkherde ist meist ganz unregelmäßig, nicht einmal ausgesprochen perivascular. Die verkalkten Herde sind gut begrenzt. Die ersten Kalktöpfelchen ordnen sich in dem Muskel der Länge nach, entsprachen der Richtung des Faserverlaufes. In der zweiten Phase entsteht durch die Vergrößerung der Kalkkörnchen eine perlschnurenartige Anordnung derselben. Schließlich ist die Verkalkung so massenhaft, daß sie einzelne Zellen ganz ausfüllen. Daneben kommen aber auch hier Infiltrationserscheinungen des bindegewebigen Gerüsts vor, wahrscheinlich als eine Reaktion der Nekrose, da die Rundzelleninfiltrate meist die Nekroseherde umgeben (s. Abb. 4).

Die Verkalkung der quergestreiften Muskulatur zeigt dieselben Formen wie die des Herzens.

Die vereinzelteten Körnchen verursachen eine nach *Kossa* graue, mit Hämatoxylin bläuliche Verfärbung der Muskelzelle. Die Zellen des Zwischengewebes und Muskelzellen verkalken aber auch im ganzen. Oft kommen auch größere Kalkherde vor. In der Speiseröhre verkalken die Gefäße und die glatten Muskelzellen. Auch das abgestorbene Gewebe verkalkt in der Muscularis des Darmschlauches. Oft kommt auch eine Epithelzellenverkalkung wie in der Niere vor. Besonders eigenartig waren die Fälle, wo vereinzeltete abgerundete, wahrscheinlich Hauptzellen der Magenschleimhaut im ganzen verkalken. Übrigens ist die ganze Schleimhaut intakt. Ein viel öfterer Befund war, daß die ganze Mucosa ausgedehnt, kalzifiziert war. Im Darm habe ich nur in den Muskeln eine Verkalkung gesehen. Die Schleimhaut war hier immer intakt.

In der *Leber* kommt Kalk nur in abgestorbenem Gewebe vor. Die Gefäße und das Parenchym sind hier und da auch in den *Speicheldrüsen* verkalkt. Dahier habe ich vereinzeltete runde Kalkkügelchen gesehen, die den in der Niere gefundenen ähnlich waren. In der *Lunge* habe ich nur in einzelnen Fällen Kalkniederschläge beobachtet. Es waren immer größere Gebiete im ganzen verändert. Die Pulmonaläste habe ich öfters erkrankt gefunden. Das Epithel der Alveolen fehlt an den verkalkten Septen ganz. Es war abgestoßen. Ob sich die ersten Spuren um die elastischen Fasern ausscheiden, konnte ich mit Sicherheit nicht feststellen. Die sehr häufige Bronchitis und Pneumonie ist nicht Vergiftungserscheinung, meist war sie durch Ölaspiration hervorgerufen.

Die Knorpel der *Lufttröhre*, der Bronchien, der Rippen usw. verkalken auch sehr oft. Die Zellen sind daneben stark verfettet. Bei älteren Ratten ist die Verkalkung eine physiologische Alterserscheinung. Da ich aber die Knorpelverkalkung sehr regelmäßig bei jungen Tieren gefunden habe, scheint dies doch eine toxische Erscheinung zu sein.

Die Einteilung der Veränderungen nach dem Grade.

Das Ziel unserer Untersuchungen war der Nachweis der Giftwirkung verschiedener bestrahlter Präparate und eine beiläufige biologische Titrierung derselben. Infolge dessen war ich gezwungen, die pathologischen Veränderungen ihrem Grade nach auf irgendeine Art einteilen bzw. zu klassifizieren. Ein Vergleich war nur auf diese Weise ermöglicht. Da ich die in der Tabelle erwähnten Organe immer bearbeitete, konnte ich die Verteilung der Veränderungen gut überblicken.

Tabelle I. Veränderungen

Nr.	Gewicht			Das Präparat	Tägliche Dose	Lebt	Sektionsbefund						Todesursache
	Am Anfang	Am Ende	Abnahme g				Herz	Aorta	Niere	Darm	Leber	Magen	
97	109	118	+ 9	Vigantol	1250	43	—	—	—	—	—	—	Chloroform
79	111	125	+ 14	„	2500	133	—	+	+	+	—	+	Cl.
63	75	152	+ 77	„	2500	214	—	—	—	—	—	—	Calc. ves. urin.
17	125	175	+ 50	„	5000	101	+	+	—	—	—	—	Cl.
													Toxizität
18	132	87	— 45	„	5000	106	+	+	+	—	+	+	Pneumonie
54	149	110	— 39	„	1000	30	+	+	+	—	—	—	T.
72	170	192	+ 22	„	1000	102	?	+	?	—	—	—	Cl.
105	112	104	— 8	Devitol	1250	75	—	—	—	—	—	—	Cl.
D 2	34,5	34	— 0,5	„	2500	32	—	?	—	—	—	—	Pleuritis, Pneumonie
D 5	50	45	— 5	„	2500	40		+					T.?
D 4	51,5	85	+ 34,5	„	2500	47	—	—	?	—	—	—	Pneumonie
D 1	51,5	72	+ 20,5	„	2500	82	—	—	+	—	—	—	Calc. ves. urin., Pyelitis
65	100	78	— 22	„	2500	135	—	+	+	—	—	+	Calc. ves. urin. T.
64	97	100	+ 3	„	2500	220	—	—	—	—	—	—	Broncho- pneumonie
50	180	132	— 48	„	5000	16	+	+	?	—	+	—	T. Broncho- pneumonie
51	173	128	— 45	„	5000	72	—	—	—	—	—	—	?
47	169	124	— 45	„	10 000	19	—	+	—	—	—	+	T. Broncho- pneumonie
37	239	193	— 46	„	10 000	20	+	+	+	—	—	—	T. Broncho- pneumonie
38	251	190	— 61	„	10 000	126	+	+	+	—	+	+	Boncho- pneumonie T.

der Organe.

Mikroskopischer Befund												Grad der Toxizität	Innere Sekretion	Knochen
Niere	Aorta	Periphere Arterien	Herz	Quergestreifte Muskulatur	Leber	Lunge	Trachea	Magen	Darm	Gehirn	Milz			
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Unverändert	
+	++	—	—	—	—	—	—	—	—	?	?	++		
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
++	+	—	—	—	—	—	?	+	—	—	—	?	++	Thyreoidea, Thymus, Parathyreoidea, Nebenniere
++	++	++	++	++	Ne-crosis + Kalk	—	?	—	—	—	—	?	++++	Kanalisation, beginnende Atrophie
++	++	++	++	++	—	—	?	—	—	—	—	—	+++	Thyreoidea, Parathyreoidea, Testis, Nebenniere
+	+	—	—	Zen-ker ?	—	—	?	—	—	—	—	—	++	Unverändert
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
+	—	—	—	Zen-ker ?	—	—	—	—	—	—	—	—	+	Beginnende Ver-änderungen
—	++	+	—	—	—	—	?	—	—	—	—	?	++	Hyper-trophische Kanalisation
+	—	—	—	?	—	—	—	—	—	—	—	—	+	Unverändert
+	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	?	++	Hyper-trophische Kanalisation
+	++	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	++	
+	—	?	—	—	?	—	?	—	—	—	—	—	+	
++	++	+	+	+	+	+	?	—	—	—	—	?	+++	Thyreoidea, Parathyreoidea, Hypophysis ?
+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	Thyreoidea
++	+	+	+	—	?	—	?	—	—	—	—	—	++	Beginnende Ver-änderungen (Kanalisation)
++	—	+	++	—	—	?	?	—	—	?	?	?	+++	Thyreoidea, Testis
++	++	++	+	Zen-ker ?	?	—	?	++	—	?	?	?	+++	Thyreoidea, Testis, Thymus

Tabelle I

Nr.	Gewicht			Das Präparat	Tägliche Dose	Lebt	Sektionsbefund						Todesursache
	Am Anfang	Am Ende	Abnahme gr				Herz	Aorta	Niere	Darm	Leber	Magen	
36	275	178	— 97	Devitol	25 000	10	—	+	—	—	—	—	Broncho- pneumonie T.
31	176,5	130,5	— 46	„	25 000	11	—	+	—	—	—	—	T.
11	163,5	97	— 66,5	„	25 000	46	+	+	+	—	—	+	T?
34	190	113	— 77	„	25 000	48	+	+	+	—	—	+	T.
16	171	110	— 61	„	25 000	57	+	+	+	—	—	+	T.
10	179	125	— 54	„	25 000	80	+	+	+	—	—	—	Enteritis T.
32	172,5	107	— 69,5	„	25 000	126	+	+	+	—	—	—	T.
1	83	53	— 30	„	50 000 Dragee	12	+	+	—	—	—	—	?
2	91	47	— 44	„	50 000	33	—	—	—	—	—	—	?
30	203	215	+ 12	Ergo- sterin	5 000	73	—?	—	—	—	—	—	?
53	157	191	+ 34	„	5 000	232	—	—	—	—	—	—	Broncho- pneumonie
42	146	137	— 9	„	10 000	24	—	—	—	—	—	—	Enteritis
41	218	199	— 19	„	10 000	29	—	—?	—	—	—	—	Gastro- enteritis
57	144	80	— 64	„	10 000	32	—	—	—	—	—	—	?
58	146	118	— 28	„	10 000	81	+	+	+	—	+	—	T.
78	126	145	+ 13	„	10 000	128	—	+	+	—	—	—	Cl.
73	125	92	— 33	„	10 000	133	+	+	+	—	—	—	T.
46	136	132	— 4	„	15 000	18	—	—?	—	—	—	—	Pneumonie, Pleuritis, Mediastinitis
77	157	151	— 6	„	15 000	21	—	—	—?	—	—	—	Gastro- enteritis
45	236	138	— 98	„	15 000	69	—	—	—	—	—	—	?
56	184	142	— 42	„	15 000	120	—	—	—	—	—	—	?
76	173	180	+ 7	„	15 000	128	—	+	+	—	—	+	Cl. Calc.ves.urin.

Tabelle 1

Nr.	Gewicht			Das Präparat	Tägliche Dose	Lebt	Sektionsbefund						Todesursache
	Am Anfang	Am Ende	Abnahme g				Herz	Aorta	Niere	Darm	Leber	Magen	
12	260	250	— 10	Ergosterin	50 000 Dragee	92	—	—	—	—	—	—	?
8	121	167	+ 46	Viosterin	5 000	132	—	—	—	—	—	—	Chloroform
40	150	120	— 30	„	10 000	257	—	—	—	—	—	—	Ösophagus- verletzung
71	123	124	+ 1	„	15 000	102	—	—	—	—	—	—	?
4	103	142	+ 38	„	10 000 Dragee	90	—	—	—	—	—	—	Cl.
101	104	127	+ 23	„	25 000 Pulv.	87	—	—	—	—	—	—	Cl.
102	102	123	+ 21	„	25 000 Pulv.	87	—	—	—	—	—	—	Cl.
104	112	64	— 48	„	50 000 Pulv.	12	—	+?	+?	—	—	—	Trauma
103	125	66,5	— 58,5	„	50 000 Pulv.	21	—	+?	+	—	—	—	Pneumonie
106	111	107	— 4	„	50 000 Pulv.	46	—	—	+	—	—	—	Chloroform, Calc.ves.urin.
105	112	141	+ 29	„	50 000 Pulv.	58	—	+	+	—	—	—	Cl.

Die Verkalkungen wurden als ein sicheres Zeichen der Giftigkeit aufgefaßt, da spontane Verkalkungen bei solch jungen Tieren nie zu finden waren. Daneben habe ich einzelne Veränderungen als wahrscheinliche Zeichen der Vergiftung aufgefaßt.

Die fettige Degeneration, die Atrophie des Fettpolsters, was mit einer Zellvermehrung einhergeht, die Hämosiderose, die Verkalkung des Knorpels, die hydropische Degeneration, die Blutungen und die perivaskulären Infiltrationen ohne Wandschädigung der Gefäße, die Verfettung der Leber und Muskeln, die „Unordnung der elastischen Fasern“ (eine unsichere Diagnose, worüber viel geschrieben wurde) wurden alle als wahrscheinliche Zeichen der Vergiftung aufgefaßt. Diese Veränderungen habe ich mit einem Fragezeichen (?) bezeichnet und nur in Zusammenhang mit dem ganzen Bilde und nur neben anderen sicheren Vergiftungserscheinungen berücksichtigt. In jedem bearbeiteten positiven Organ habe ich zwei Grade unterschieden: einen leichten und einen stärkeren. Eine weitere Einteilung finde ich unpraktisch und undurchführbar. Besichtigt man alle Organe, so können zwei Grade der Giftigkeit ohne weitere Mühe unterschieden werden.

Die mäßige Verkalkung, vereinzelte nekrotische Herde, sicher verwertbare Degenerationen habe ich als positiv (+) bezeichnet. So wurden

(Fortsetzung).

Mikroskopischer Befund												Grad der Toxizität	Innere Sekretion	Knochen
Niere	Aorta	Periphere Arterien	Herz	Quergestreifte Muskulatur	Leber	Lunge	Trachea	Magen	Darm	Gehirn	Milz	Fettgewebe		
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Thyreoides ?	
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	?	—		
—	—	—	—?	—	—	—	—	—?	—	—	—	—?		
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	?	—		
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—?	Unverändert	Unverändert
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	Anfang der Kanalisation
+	+	+	—	+	—	—	—	?	—	—	—	—	++	
+	+	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	++	
+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++	
+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	Unverändert
+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	

auch einzelne Zylinder, Verkalkung vereinzelter elastischer Fasern, die zwischen zwei parallele Fasern sich ausbildenden Kalkstreifen, Lebernekrosen, Verkalkung von einzelnen Epithelzellen im Magen, kleine verkalkende nekrotische Herde, die mäßige Verkalkung der peripheren Gefäße, isolierte Muskelzellverkalkung usw. auch hierher gerechnet.

Dagegen ausgedehnte Zylinderbildung, die Verkalkung der Glomeruluscapillaren, des Interstitiums, der Niere, die herd- und bandförmige Verkalkung der Aorta, ausgedehnte Verkalkung der peripheren Äste derselben, Kalkpräzipitation in der ganzen Magenschleimhaut, dichtere nekrotische Knötchen usw. wurden mit zwei Positivzeichen (++) bezeichnet. Die Fehler fand ich bei Selbstprüfung klein.

Haben wir so einzelne Organe eingeteilt, den Vergiftungsgrad der einzelnen Teile festgestellt, so muß man die Ergebnisse im ganzen betrachten. Deshalb wurden sie tabellarisch aufgezeichnet und auch mit den Sektionsergebnissen verglichen.

Finden wir bei der Sektion kein Organ erkrankt oder sind in der Niere oder eventuell in der Aorta geringe Veränderungen, hat aber die Gesamtzahl der Kreuze in der Tabelle zwei (++) nicht überschritten, so habe ich die Giftigkeit in dem ganzen Tiere für positiv gehalten. Sind die Veränderungen schon mikroskopisch wahrnehmbar und sind

in dem zuerst erkrankten Organe in der Niere und an der Aorta gut ausgeprägte erstgradige Veränderungen, erreicht insgesamt die Kreuzzahl drei bis fünf, so habe ich die Giftigkeit mit ++ gezeichnet. Wenn die Organe die typischen makroskopischen Veränderungen aufweisen, und auch das mikroskopische Bild auf schwere Störungen hinweist, habe ich mit +++ und ++++ gezeichnet. Die Grenze wurde bei zehn Kreuzen gezogen.

Ich habe unter Berücksichtigung solcher Gesichtspunkte die Einteilung der Versuchstiere versucht. Es ist mir klar, daß eine exakte graduelle Unterscheidung in der Morphologie überhaupt nicht möglich ist, wir können ja immer von einer annähernden Genauigkeit sprechen.

Die Giftigkeit aus der Gewichtskurve festzustellen, ist wenigstens bei Ratten wegen der vielen Fehlerquellen wenig brauchbar. Ein einziges Organ zu besichtigen, wie *Brand* und *Holtz* mit der Niere getan hat, scheint vielmehr begründet zu sein, da ich auch die Niere fast in allen Fällen, wo überhaupt eine Erkrankung vorhanden war, in den Krankheitsprozeß mitbeteiligt fand. Das ermöglicht aber, wie aus den bisherigen Feststellungen folgt, keine graduelle Unterscheidung der Veränderungen im ganzen Tiere und geschieht es, so kann man es als unbrauchbar nennen.

Sehr oft stößt man auch bei genauer histologischer Bearbeitung auf Schwierigkeiten. Die ausgeprägt positiven Fälle sind leicht erkennbar, wogegen leichtere Grade der Veränderungen und besonders die negativen Fälle schwer zu beurteilen sind.

Örtliche Wirkung.

Die Frage, ob man bei parenteraler, subcutaner Anwendung der Präparate die toxischen Veränderungen hervorrufen kann, und außerdem, ob das bestrahlte Ergosterin das Gewebe selbst örtlich schädigt und eine Verkalkung verursacht, ist auch in theoretischer Hinsicht von Wichtigkeit. *Brand* und *Holtz* haben ausführliche Untersuchungen dieser Frage gewidmet. Sie benützten verschiedene Präparate, die im *Windaus*-Institut hergestellt wurden. Sie haben nachgewiesen, daß der „Calcinosefaktor“ im ganzen Organismus (sie haben zwar nur die Niere berücksichtigt) und am Anwendungsort im Unterhautbindegewebe zu Kalkniederschlägen führt. Das wichtigste Ergebnis ihrer Untersuchungen ist, daß sie ohne Nierenverkalkung Kalkschollen am Ort der Anwendung gefunden haben. Unter den Ratten, die mir zur Bearbeitung überlassen wurden, waren vier, bei denen das Präparat subcutan angewendet wurde. Zwei Ratten bekamen Viosterin, in Mengen, die die Vergiftungsgrenze nicht erreichten, deshalb ist es nicht auffallend, wenn entweder lokale oder Organverkalkungen vorhanden waren. Zwei Tiere haben aber lange Zeiten durch große Gaben eines giftigen Präparates

bekommen (Tier 21 und 22, Devitol 10 mg pro die 89 Tage lang), trotzdem waren weder an der Stelle der Anwendung noch an den inneren Organen krankhafte Veränderungen nachweisbar.

Beispiel. Ratte 21. *Sektion.* Unterhautbindegewebe sehr fettarm, dagegen viel Öl, stellenweise diffus verteilt, anderswo aber in dünnwandigen Hohlräumen enthalten. Das Unterhautgewebe sozusagen überall von Öl durchsetzt. Schneidet man irgendwo ein, so quillt Öl hervor. Herz klein, Aorta dünnwandig, Nieren ohne typische Zeichnung. (Das Tier mit Chloroform getötet.)

Histologischer Befund. Die Organe ohne nennenswerten Befund. Unterhautbindegewebe mit Öl durchsetzt. Die Tröpfchen hier und da ganz klein, verursachen eine subakute, chronische Entzündung, anderswo größere Tröpfchen in cystenartigen Räumen, welche mit Fibroblasten, Lymph- und Plasmazellen umgeben sind, hier und da auch einzelne Leukocyten und Bindegewebsfasern. Zellreiche und faserreiche Gebiete wechseln mit cystenartigen Erweiterungen. Oft findet man, daß die Cystenwand von hohen Zellen gebildet wird, deren Plasma ziemlich hell und vakuolisiert erscheint, ihre großen Kerne in Auflösung begriffen. Die Zellen sind bestimmt degeneriert. Sie sind, wie uns die Sudanfärbungen zeigen, mit Fett überfüllt. Man sieht aber auch oft mit Fett beladene Leukocyten. Sie sind auch in weiteren Gewebslücken zu finden. Haut sowie die Hautdrüsen unverändert, nirgends Vereiterung. Kalk nirgends nachweisbar.

Mehrere Tiere haben das Präparat, welches mit der Sonde eingebracht wurde, angesaugt, und so war Gelegenheit, die Veränderungen zu untersuchen, welche das bestrahlte Ergosterin im Lungengewebe hervorruft. Es war auch an den Lungen eine chronische Entzündung mit Granulationsgewebebildung nachweisbar. Selbst an diesem Granulationsgewebe in keinem Falle eine Verkalkung vorhanden. Dagegen wurden öfters wahrscheinlich durch das Öl verursachte Nekrosen gefunden, in welchen dagegen bei allgemeiner Vergiftung ganz ausgeprägte Kalkausfällungen vorhanden waren.

Ohne Zweifel verursacht das Öl eine chronische produktive Entzündung mit Gewebszerfall und Nekrose. Die Lösung bleibt lang am Ort und wird sehr langsam aufgesaugt. Dies geschieht durch Leukocyten und durch wandernde Bindegewebszellen. Daraus ist verständlich, daß sehr große Mengen der Präparate auch auf diesem Wege eine allgemeine Wirkung ausüben können.

Da aber das Ergosterinöl ein faserreiches, degeneriertes Granulationsgewebe hervorruft, ist es möglich, daß ohne allgemeine Störungen, örtliche Verkalkungen in demselben vorkommen, wie man das ja oft bei ähnlichen pathologischen Vorgängen findet. Aber eine besondere Kalkgier anzunehmen ist nicht genügend begründet. Unsere Fälle beweisen das Gegenteil.

Die Knochenveränderungen (Abb. 5—12).

Die Knochenveränderungen habe ich eingehend untersucht. An Röntgenbildern suchte *Göttche* nach Verdickungen, Exostosen, wie es nach dem Berichte von *Heß* u. a. zu erwarten war, fand aber teils nichts,

teils eine Erhellung der Knochen. Um die Knochenveränderungen genauer kennenzulernen, wurden die Knochen von etwa 30 Tieren systematisch untersucht. Wir haben Fälle, in welchen wir eine ausgedehntere Verkalkung im Organismus gefunden haben, also sicher die Vergiftungsfälle, einer eingehenden Prüfung unterzogen. Daneben wurden Ratten mit geringgradigen Veränderungen (+), weiter negative Fälle und auch verschieden alte (schwere) nichtbehandelte Vergleichsratten bearbeitet. Es wurden die verschiedensten Knochenuntersuchungsmethoden und Färbungen angewendet, einzelne Knochen in Serienschnitte zerlegt usw. Hauptsächlich wurden die proximale Epiphyse und ein Diaphysenquerschnitt des Humerus, des Femurs und der Tibia, die distale Epiphyse des Femurs, eine Rippe, ein Wirbel und ein Stück des Schädeldaches bearbeitet. Makroskopisch ist im Vergleich zu den ausgeprägten histologischen Veränderungen wenig wahrzunehmen. Die auffallendste ist die Brüchigkeit der Knochen; Spontanfrakturen und Infraktionen kommen vor. Bei der Sektion brechen die Knochen auch sehr leicht. Sie sind nicht biegsam, sondern mehr starr, sie können etwas dicker erscheinen, genaue Messungen wurden aber nicht vorgenommen. Sind etwas rötlicher, nicht weiß oder grauweiß wie die Vergleichsknochen.

Beim Durchschneiden quillt das normale rote Knochenmark hervor. Die Spongiosabälkchen sind bei Ratten so gering, daß man eine Verminderung mit freiem Auge nicht wahrnehmen kann.

Mikroskopisch könnten wir zwei Hauptformen der Veränderungen unterscheiden. In der ersten ist der Knochen scheinbar vermehrt, daneben überall löcherig kanalisiert, die Poren führen überall Capillaren. Dieser Veränderung haben wir den Namen hypertrophische Kanalisation gegeben. Zweitens findet man Tiere, wo die Knochensubstanz sehr verringert ist, diese haben wir als atrophisch aufgefaßt.

Hypertrophische Form.

Die Diaphysencompacta zeigt die Veränderungen am schönsten. Sie ist verbreitert, wenn auch in geringem Grade; ihre Breite beträgt das Anderthalbfache, höchstens das Zweifache der bei den Vergleichstieren gefundenen Compacta. Sie ist aber nicht so dicht wie die Knochensubstanz der Ratte zu sein pflegt, sondern porotisch, durchlöchert. Dies kommt dadurch zustande, daß sie von Blutgefäßen durchbohrt wird. Die Arterienäste entspringen aus den Knochenmarkkästen der eigentlichen Knochenarterien, seltener von Periostgefäßen. Dies kommt aber auch vor. Die Gefäße dringen meist senkrecht in die Knochensubstanz, im Knochen selbst nehmen sie eine Längsrichtung ein oder verlaufen ganz unregelmäßig. Oft findet man im Knochen feine Capillaräste mit einer bloßen Endothelbekleidung wie im Granulationsgewebe. Die größeren Kanäle werden um die Capillaren mit rotem Mark, eventuell mit Fettmark, gefüllt. Dadurch entstehen kleinere oder größere Knochenhöhlen. *Sharpeysche* Fasern an einzelnen Stellen scheinbar vermehrt. Nirgends aber in diesen Kanälen bindegewebiges Mark. Durch diese Lacunen und Kanäle wird der Knochen sozusagen ganz zerfasert. Histologisch zeigt der

Knochen nur die Reste der eigentlichen feineren Struktur. *Haversche* Lamellensysteme zerbröckelt, die Kanäle selbst vielfach erweitert. In der Mitte der zurückgebliebenen Knochensplitter findet man eine Leiste von verkalktem Knochen,

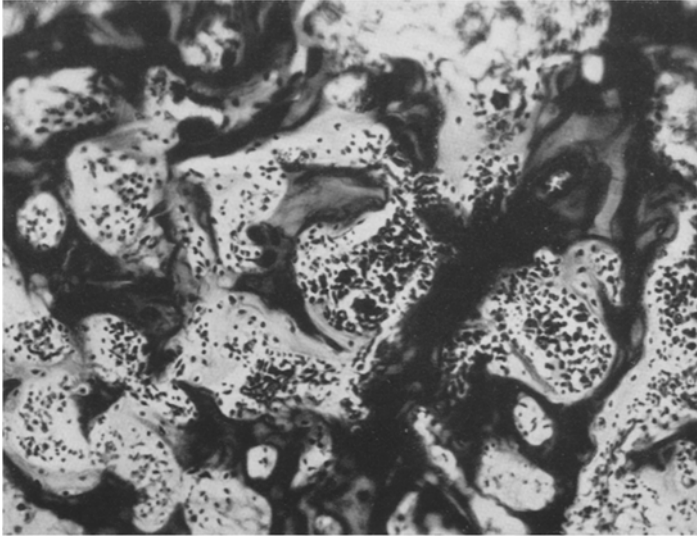


Abb. 5. Breite Osteoidsäume am Knochen. Querschnitt eines Wirbels. (Versuchstier Nr. 11. Vergr. Obj. 40. Ok. 5. Länge 45. Nach *Pommer* halbdokalziniert und mit Hämatoxilin-Eosin gefärbt.)



Abb. 6. Normaler, hypertrophisch kanalisierter und atrophischer Humerus. (Zeichnung.)

von unverkalktem faserigen Knochen, von Osteoid umgeben. Dasselbe auch ringartig um die erweiterten *Haverschen* Kanäle angeordnet. Osteoidgewebe folgt in dünneren oder dickeren Lagen den Bälkchen, es sitzt an der Wand der Markräume und ist unter dem Endosteum und Periosteum angehäuft. Osteoidgewebe an einzelnen Stellen dicker, anderswo wieder ganz schmal, kaum bemerkbar. Die Lamellen-

systeme ganz unordentlich. Die äußeren Grundlamellen meist ziemlich gut erhalten, bilden eine kompakte Schicht unter dem Periost, von einer ungefähr gleichmäßig dicken Osteoidschicht bedeckt. Unter dieser Lamelle aber der Knochenbau ganz verändert. Man findet nur einzelne Reste Haverscher Kanäle, meist zackig, angenagt, oft bloß die eine Hälfte oder ein Segment erhalten. Richtung der Lamellen sehr mannigfaltig, verläuft quer, längs oder im Bogen. Die weiteren Lücken, die Knochenmark enthalten, liegen meist innen, dem Markraum zugewendet, unter dem Periost, sind meist enger, deshalb erscheint die Porose unter dem Endosteum viel hochgradiger. Knochenzellen selbst meist unverändert, an der Grenze des Osteoids und des Knochens

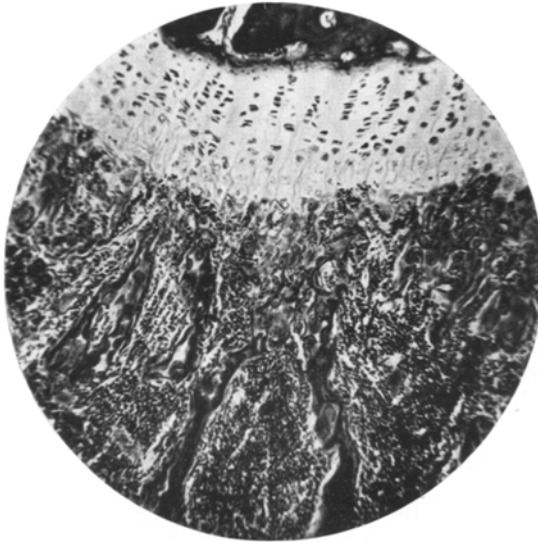


Abb. 7. Normale Epiphyse eines Femurs. (Kontrolltier 164 g schwer. Vergr. s. Abb. 2. Färbung Hämatoxylin-Eosin.)

oft epithelartig angeordnete Osteoblasten. Osteoklasten fehlen sozusagen vollständig, nur in einzelnen jungen Ratten habe ich einzelne gesehen, meist an der Metaphyse. Periost außer den erwähnten Osteoidlagen ohne nennenswerte Veränderungen. Hier und da am Periost aus Bindegewebe bestehende pilzartige Gewebsneubildungen und Capillareinebrüche immer in der Nähe der Metaphyse, öfters auch unter dem Periost verschieden große Markräume. Die Dicke des Periostes wie auch der Cambiumschicht normal. An einzelnen Stellen ein feiner Kalkniederschlag im Periost, wodurch die untersten Zellagen ganz undeutlich

verwischt werden. Die Längsschichtung, die dadurch entsteht, ist weit unter dem Periost erkennbar.

Der Markraum enthält, wie auch bei den Vergleichsratten, sehr wenig Spongiosabälkchen. Der zentrale große Markraum erscheint dadurch, daß die Verdickung der Compacta mehr medialwärts fortschreitet, verengert, die Verdickung des Knochens verursacht demzufolge eine Verringerung des Markraumes. Die Bälkchen ragen aus einem breiten Grund empor und werden auch durch Osteoid begleitet. Dadurch sie selbst unförmig dick, enthalten auch viele Lücken. Das normale lymphoide Markgewebe blutreich und enthält einzelne mit Hämosiderin gefüllte Zellen.

Die kleinen Knochen und die Epiphysen der Röhrenknochen verlieren ihren zentralen Markraum, da derselbe von osteoidsäumigen Knochenbälkchen zerlegt wird. Das Mark ist ziemlich blutreich, aber nirgends faserig.

Der Epiphysenknorpel verdünnt. Die Knorpelzellensäulen spärlicher und kürzer. Die indifferente Knorpelzone ziemlich vermehrt, die wuchernde, entartende Schicht fehlt aber und nur einzelne vakuolisierte, vergrößerte Zellen zeigen Spuren davon. Die Zellen vereinzelt, höchstens zwei bis drei aneinander gereiht. Bei gesunden Ratten gleichen Alters durchschnittlich 10–17 Knorpelzellen übereinander gereiht, wogegen hier nur 4–8 Zellen nachzuweisen sind, also bloß die Hälfte der normalen Zahl.

Zwischen den spärlichen Zellensäulen auch im unentkalkten Knochen längliche sich mit Eosin und van Gieson stark rot färbende Fasern.

Die Grundsubstanz des Knorpels verkalkt diffus in einer ganz schmalen, meist nicht meßbaren Zone. Unter dieser Zone laufen unregelmäßige, ziemlich breite Knochenbälkchen, welche sich sehr oft an zwei bis drei Knorpelsäulen anlehnen. Dieselben an der Basis von Arterienästen durchlöchert. Die Bälkchen von kleinen Markräumen und unregelmäßig verlaufenden Capillarästen unterbrochen. Die Capillarwucherung führt überhaupt zu weit, verleibt die wuchernde Knorpelschicht, durchbohrt die Bälkchen. Die kleinen Arterien oft von Markgewebe umgeben. An den verschonten Bälkchen eine gesteigerte, teils osteoide Knochenbildung nachweisbar, die eine ausgeprägt quere Richtung zeigt, dadurch subepiphysär ein lamellares Knochengeflecht gebildet, welches wieder aus lockeren Bälkchen und verschiedenen großen Lücken besteht. Von der Markhöhle meistens durch einen dünnen Knochenbalken getrennt, welcher selbst mehrfach durchlöchert erscheint und eine direkte Kommunikation einzelner Markhöhlen mit der großen Spongiosahöhle ermöglicht. Die Lamelle meist auch gegen die Markhöhle von einem osteoiden Saum bedeckt. An der Grenze oft reihenförmig angeordnete Osteoblasten. Einzelne Bälkchen können tief in die Spongiosa eindringen. Im Winkel, der durch die quere Knorpelschicht und die senkrechte Compacta, also metaphysär, gebildet wird, sehen wir besonders dichte geflechtartig verbundene, ebenfalls

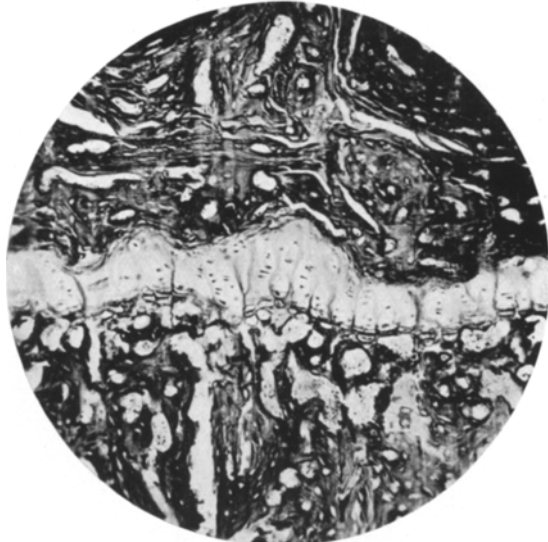


Abb. 8. Hypertrophische Kanalisation an der Epiphyse des Femurs. (Versuchstier Nr. 10. Vergr. s. Abb. 2. Färbung Hämatoxylin-Eosin.)

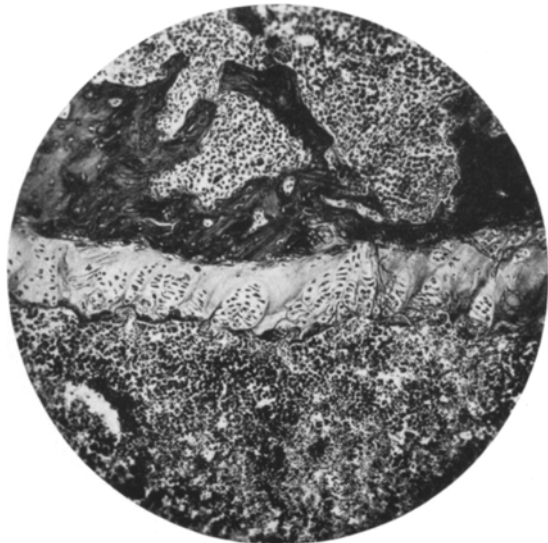


Abb. 9. Atrophie der Epiphyse des Femurs. (Versuchstier Nr. 32. Vergr. s. Abb. 2.)

gebildet wird, sehen wir besonders dichte geflechtartig verbundene, ebenfalls

porotische Bälkchen. Dagegen der Knochen hier von außen mit vielen *Shaerpeyschen* Fasern und von eindringenden Capillaren durchbohrt. Sehr merkwürdig, daß, obwohl die Knochen kanalisiert sind, an den unentkalkten Knochen doch sehr viel Kalk nachweisbar. Sind die Schnitte dicker und werden sie nach *Kossa* behandelt, so bemerkt man nur vereinzelte größere Lücken. Deshalb eine Täuschung bei der Beurteilung dieser Veränderungen leicht denkbar. Damit kann man erklären, daß diese Veränderungen im Röntgenbild überhaupt nicht sichtbar sind. Diese Knochen wurden durch unseren Röntgenologen im Röntgenbilde meist unverändert gefunden.

Die atrophische Form.

Im Gegenteil der sehr mannigfaltigen hypertrophischen Form der Knochenveränderungen ist diese atrophische Form ziemlich einfach und eindeutig.



Abb. 10. Normale Diaphyse eines Femurs (s. Abb. 7).

Betrachten wir nun die einzelnen Teile der Knochen in derselben Reihe wie zuvor, so ergibt sich, daß die Compacta der Diaphyse sehr verdünnt erscheint, eventuell auf die Hälfte der normalen Dicke.

Die Tela ossea bildet meist eine verdünnte Compacta. Sehr auffallend, daß die Knochen aus länglich verlaufenden dünnen Platten bestehen. Dem Markraum entsprechend hier auch eine ausgeprägte kanalisierte Schicht zu sehen, die an einzelnen Stellen dünner, an anderen dagegen dicker erscheint. Die

Diaphysenveränderungen ähneln also ziemlich der hypertrophischen Form. Zweitens war aber als ausgeprägtere Atrophie eine ganz dünne Knochenschicht zu finden, unter der man nur sehr weite Markräume und sehr dünne Bälkchen findet. Endlich habe ich das eigenartige Bild gesehen, daß unter dem Endosteum einzelne dünne Bälkchen stehen bleiben, welche parallel mit der eigentlichen Compacta verlaufen. Die Innenfläche der äußeren Knochenschicht ist ebenfalls stark durchlöchert, zwischen beiden ist eine nur mit vereinzelten Knochenbälkchen unterbrochene, sozusagen zusammenhängende Marksäule. Die zwei letzteren Typen der Knochenveränderungen kombinieren sich miteinander.

Der osteoide Saum ist überall dick, massenhafter, wie bei der zuerst besprochenen hypertrophischen Knochenkrankung, besonders an der Innenfläche, aber auch unter dem Periost.

Das Periost und der Epiphysenknorpel sind ähnlich verändert wie bei der hypertrophischen Form. Die Spongiosa ist an Knochenbälkchen sehr arm, solche sind in

den Schnitten nur vereinzelt nachweisbar, aber ziemlich dick, die dünnen Knochenlamellen von einem breiten Osteoidsaum umgeben. Der Spongiosaraum ist ziemlich groß, da die Knochen sich auffallend verschmälern. Besonders gut sieht man das bei den kleinen Knochen und bei den Epiphysenenden der Knochen. Sie bestehen aus großen Markräumen mit vereinzelt Knochenbälkchen von ganz dünner Beschaffenheit; alles ist dicht von Osteoid bedeckt.

Unter dem Epiphysenknorpel sieht man nicht dieses eigentümliche Geflecht, was so ausgeprägt die Knorpelschicht von den Markräumen der vorher beschriebenen hypertrophisch-kanalisierten Knochenveränderungen trennt. Die Knorpelzellen etwas vergrößert und werden bald durch die Knochenmarkcapillaren vernichtet. Das Mark reicht also bis zum Knorpel hervor. Ist ziemlich blutreich, aber nirgends faserig.

Als Beweis sollen einzelne Angaben aus einigen Laboratoriumsprotokollen dastehen:

Kontrollratte (Nr. 5, 122 g schwer).

Humerus, proximales Ende: Die Epiphysenknorpelschicht 98 Mikron (10 Messungen). Die intermediäre Knorpelschicht 180 Mikron. Die Osteoidsäume sind nicht meßbar. Compacta an der einen Seite 191 Mikron, an der anderen 207 Mikron breit. Die subepiphysäre Schicht etwa 340 Mikron, einzelne Sprossen dringen aber 1100 Mikron tief in das Mark hinein.

Hypertrophische Kanalisation (Fall 11). Devitol, täglich 25 000 Einheiten, 46 Tage lang.



Abb. 11. Hypertrophische Kanalisation an der Diaphyse des Femurs (s. Abb. 8).

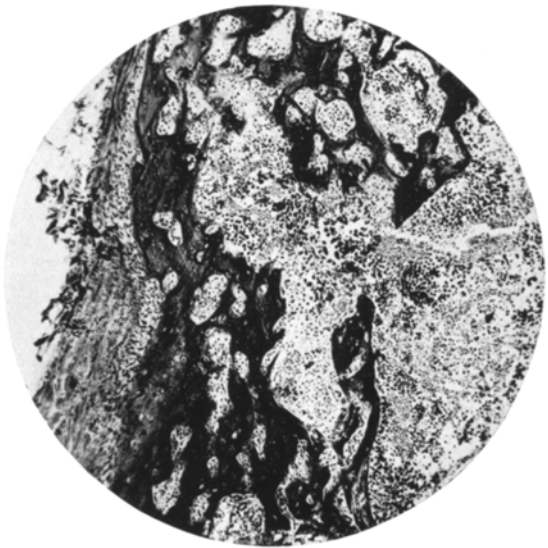


Abb. 12. Atrophie der Diaphyse des Femurs (s. Abb. 9).

Humerus, proximales Ende: Die Epiphysenknorpelschicht 104 Mikron. Der intermediäre Knorpel (ganz schmal) 83 Mikron. Die Osteoidsäume sind überhaupt sehr breit, besonders an den erweiterten *Haverschen* Kanälchen (28,5 Mikron, 30 Messungen) je an den Bälkchen, an den Kanälchen, der Diaphyse, dann an den der Epiphyse, unter dem Endost. Compacta an der dünneren Seite 339 Mikron, an der anderen 705 Mikron, unter dem Periosteum und an verschiedenen Stellen 5 Mikron. Die subepiphysäre Schicht ist sehr breit und bildet ein dichtes Geflecht: 248 Mikron.

Kanalisation, beginnende Atrophie (Fall 18). Vigantol, täglich 5000 Einheiten, 106 Tage lang.

Humerus, proximales Ende: Die Epiphysenknorpelschicht 193 Mikron. Der intermediäre Knorpel 62 Mikron. Osteoidsäume 14,6 Mikron. Compacta an der dünneren Seite 105 Mikron, an der breiteren 227 Mikron. Die subepiphysäre Schicht fehlt, es sind nur einzelne Knochenbälkchen übriggeblieben, welche bis 150 Mikron weit in den Markraum hineindringen.

Atrophische Form (Fall 32). Devitol, 25 000 Einheiten, 126 Tage lang.

Humerus, proximales Ende: Die Gelenkknorpelschicht 53 Mikron. Der intermediäre Knorpel 97 Mikron. Osteoidsäume 29 Mikron (überall gleichmäßig breit). Compacta an der dünneren Seite 136 Mikron, an der anderen 145 Mikron. Die subepiphysäre Schicht fehlt überhaupt.

Es kommen daneben auch Knochen oder Skelete vor, die man in diese zwei Typen nicht einteilen kann, da sie gewisse Abweichungen von den beschriebenen Formen aufweisen. Einzelne von diesen sind gerade deshalb von Wichtigkeit, weil sie einen Übergang vom gesunden Knochen zur typischen Form der Veränderung oder von der hypertrophischen Form der Veränderung zur atrophischen Form bilden. Daneben wurden aber auch einzelne Knochen gefunden, die nur vereinzelte Zeichen der Erkrankung aufweisen, so z. B. die Epiphysenveränderungen, wogegen die Diaphysenveränderungen vollständig fehlen.

Über die Entwicklung der Knochenveränderungen.

Endgültige Anschauungen kann man hierüber nicht aussprechen. Dazu müßte man Versuche anstellen in welchen an demselben Versuchstier einzelne Knochen in gewissen Zeiträumen operativ entfernt wurden, um bei fortgesetzter Ergosterindarreichung die Knochenveränderungen festzustellen. Diese Versuche wurden noch nicht durchgeführt. Da ich aber die atrophische Form der Knochenveränderungen bei Tieren gefunden habe, die durch längere Zeit behandelt worden waren, die hypertrophische dagegen bei kürzer behandelten Tieren, so scheint es mir wahrscheinlich zu sein, daß die atrophischen Knochenveränderungen das Endergebnis der Erkrankung darstellen.

Die Organverkalkung ist nicht unbedingt mit Knochenveränderungen verbunden. Wurden die Versuchstiere längere Zeit hindurch und mit größeren Gaben gefüttert, so wurden meist auch diese Veränderungen nachgewiesen.

Die erste Erscheinung an den Knochen scheint die Osteoidbildung zu sein. Sie ist die Folge einer verzögerten, wenn auch nicht überhaupt

zurückgegangenen Verkalkung des neugebildeten Knochens. Ob daneben durch Kalkresorption auch Osteoid entsteht, in dieser Frage will ich keine Stellung nehmen, diese Frage ist aber in diesem Falle gar nicht ausschlaggebend. Zu einer aktiven Knochenresorption kommt es dagegen bestimmt durch die Vermehrung und Erweiterung der Capillaren. Diese beiden Vorgänge führen endlich zu einer Kanalisation und einer Einschmelzung des Knochens. Der Knochenabbau ist gesteigert, Osteoklasten sind dabei nicht betätigt, wahrscheinlich deshalb, weil in diesem Prozeß keine mechanischen Einflüsse zur Geltung kommen (*Maresch, Christeller* u. a.). Der Anbau ist normal, vielleicht noch etwas gesteigert. Das ist erklärbar, da die kompensatorischen Prozesse doch so oft zu einer Überschreitung des Gewünschten führen, z. B. von der Callusbildung zum Callus luxurians usw. Der Anbau ist am Beginn der Erkrankung gesteigert, das kann die hypertrophische Form verursachen, welche die gesteigerte Apposition mit der Kanalisation, die mäßige Verdickung und die hochgradige Porose zur Folge hat.

Der gesteigerten Capillarenbildung fällt auch die degenerierte wuchernde Knorpelzone zum Opfer, sie wird durch das Mark vernichtet. Es bleiben in dieser Zone nur vereinzelte Richtungsbälkchen zurück, an denen aber eine gesteigerte Apposition eintritt, wodurch sich die eigentümliche subepiphysäre Zeichnung ausbildet. Ist die Störung tiefgreifender, bestehen die Veränderungen längere Zeit hindurch, so führt das endlich zu einer Steigerung der Verkalkung. Daneben sind die Appositionsercheinungen gehemmt, die Osteoblastentätigkeit ist ebenfalls gestört. So wird es am Ende möglich, daß die Verkalkung soweit gehemmt wird, bis die Knochen ganz verdünnt werden und ziemlich viel Osteoid entsteht. Möglich wäre auch, daß die Steigerung zu einer noch hochgradigeren Osteoidanhäufung führt. Dieser Prozeß wird aber auch durch den von anderen Organerkrankungen verursachten Tod des Tieres aufgehalten. Der gesteigerte Abbau führt zu der Atrophie des Knochens, die in einem Falle mit Kanalisation, im anderen Falle ohne dieselbe eintritt. Immer ist aber der Calciumgehalt der Knochen vermindert, da dieser dem Calciumhunger der Gewebe zum Opfer fällt. Daneben ist aber auch die Osteoblastentätigkeit gehemmt. Dadurch werden die Knochen noch mehr verdünnt. Die Epiphysenzone verkalkt nicht und schließlich verschwindet auch die charakteristische Zeichnung unter dem epiphysären Knorpel. Die Markräume werden größer, die Bälkchen zeigen dagegen eine Reduktion, die Compacta wird dünner.

Die Blutdrüsen.

Die Veränderungen der Blutdrüsen sind wenig bekannt. Endgültige Ergebnisse haben auch meine diesbezüglichen Untersuchungen nicht erzielt. Ich war nicht imstande, ein solches Material zu sammeln, in welchem die Veränderungen vollzählig erkennbar gewesen wären.

Besonders scheinen in dieser Hinsicht weitere Untersuchungen wünschenswert: Ich untersuchte bei 21 positiven Ratten die Blutdrüsen, teils alle, teils die wichtigsten. Sie wurden in Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und mit verschiedenen Färbungen behandelt.

Ausgeprägteste Erscheinungen zeigte die Schilddrüse (Abb. 13 und 14), die am häufigsten erkrankt war. Sie ist von normaler Größe. Kolloid war in keinem Falle nachweisbar. Die Drüsenbläschen verschwinden, teils dadurch, daß sie zusammenschrumpfen, teils aber dadurch, daß man in denselben meist große helle, großkernige, also degenerierte Zellen findet,

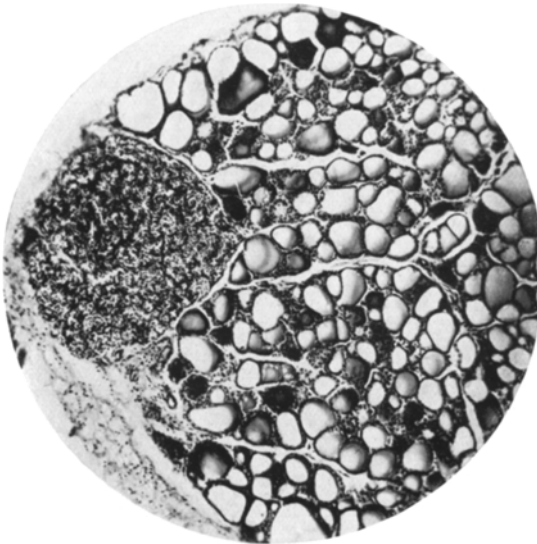


Abb. 13. Normale Schilddrüse mit der Nebenschilddrüse.
(Vergr. s. Abb. 2. Färbung Hämatoxylin-Eosin.)

deren Kerne vakuolisiert oder pyknotisch erscheinen. Stellenweise enthalten sie eine homogene oder feinkörnige Masse. Die desquamierten Zellen können zum Teil verkalken, weshalb sie rundliche Scheiben darstellen, teils können die schon öfters erwähnten, rundlichen Kügelchen erscheinen, öfters sind aber auch ganz unregelmäßige Kalkschollen nachzuweisen. Daneben sieht man im Interstitium auch streifenförmige Kalkniederschläge.

Bei einer Erkrankung, in der im Kalkstoffwechsel tiefe Störungen eintreten, muß man in erster Linie an eine Erkrankung der Epithelkörperchen denken. Ich habe in denselben in keinem Falle eine Verkalkung gesehen. Das Zwischengewebe scheint vermehrt zu sein, die Zellen sind ganz gleich, und zwar kleine dunkle Zellen, mit wenig Plasma und ziemlich großem Kern, der auch sehr dunkel gefärbt wird. Sie entsprechen keiner der normalen Bestandteile der Epithelkörperchen, sie sind ganz eigentümlich. Wahrscheinlich sind sie veränderte Hauptzellen, da man die Eosinophilen und die großen Hauptzellen überhaupt nicht vorfinden kann. Die Drüsen sind im ganzen etwas verkleinert.

In der *Hypophyse* habe ich in den vier untersuchten Fällen keine Veränderungen gefunden.

Im *Thymus* ist eine ausgeprägte Hämosiderose nachweisbar, entsprechend den lymphatischen Organen. Das Interstitium kann sehr vermehrt sein, weshalb

die Lymphocyten ganz im Hintergrund stehen. In ausgeprägten Fällen finden wir sozusagen nur Bindegewebe und mit Hämosiderin gefüllte Zellengruppen im Thymus, wogegen die Lymphocyten und Reticulumzellen, wie auch die *Hassalschen* Körperchen sehr spärlich oder nur vereinzelt vorhanden sind. Das Bindegewebe ist oft verkalkt.

Pankreas immer unverändert.

Die *Nebennierenzellen* der Marksubstanz enthalten ständig Hämosiderin. Viel Hämosiderin speichern die Zellen an der Rindenmarkgrenze. An derselben Stelle kommen vereinzelt sehr große degenerierte Zellen vor, die zum Teil auch verkalken können.

Im Hoden habe ich öfters eine Verkalkung in einzelnen Drüsen nachgewiesen. Die Drüsenschläuche sind übrigens in einzelnen Regionen von einer homogenen Masse gefüllt. Die Zellen an denselben Stellen degenerieren und desquamieren. Der Kern ist pyknotisch, klein oder sehr groß, lytisch, vereinzelt kommen Riesenzellen vor. Diese degenerierten und desquamierten Zellen sind teilweise im ganzen verkalkt, so daß sehr große Territorien im ganzen calcifiziert erscheinen. Vereinzelt findet man auch im Hoden die runden Körnchen als Zeichen der Degeneration.

Im Eierstock habe ich unter den reifen Follikeln viele Kalkkugeln gefunden, teils intra-, teils extracellulär, wie es in der Niere und in anderen Organen auch vorkommt.

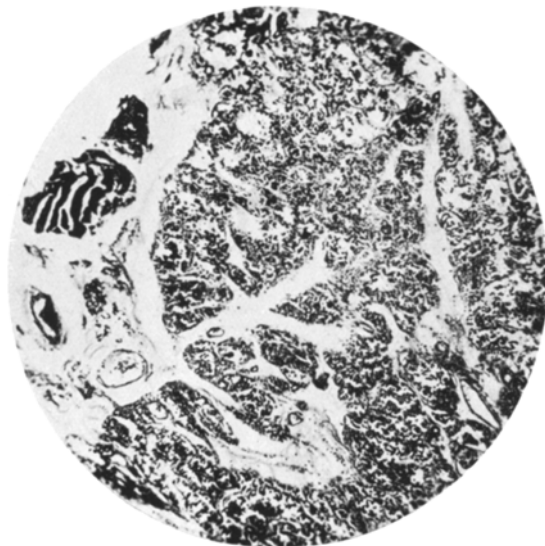


Abb. 14. Toxische Veränderungen an der Schilddrüse und Nebenschilddrüse. (Vergl. s. Abb. 2.)

Bemerkungen zu den einzelnen Fragen der bestrahlten Ergosterinschädigung.

In der Frage, ob der toxische Faktor und das D-Vitamin gleiche Stoffe sind oder nicht, haben wir auf Grund der bisherigen Untersuchungen Stellung genommen. Wir konnten eine ganz ausgeprägte Unstimmigkeit in der toxischen und therapeutischen Wirkung der verschiedenen Präparate nachweisen. Ohne weitere beweisende Angaben kann in dieser Hinsicht nichts Weiteres gesagt werden.

Reicht man den Tieren gewisse Präparate Monate hindurch, sogar ein halbes Jahr lang, unter einer gewissen Dose (die, wie gesagt, bei verschiedenen Arzneien verschieden groß ist), bekommt man in keinem Falle ein sicheres Zeichen der Schädigung. Überschreitet man die toxische Grenze, gibt man soviel, was schon toxisch wirkt, so sieht man bei kleinen toxischen Dosen mindere, bei Verabreichung größerer Dosen

ausgeprägtere Veränderungen. Kleine Mengen eines Präparates verursachen nie schwerere toxische Erscheinungen, auch nach langer Verabreichung nicht. Sind die toxischen Dosen verhältnismäßig klein, dann sind auch die toxischen Veränderungen bei der Sektion kaum nachweisbar. Sind sie dagegen groß, so sind auch die Veränderungen von schwerer Natur. Die Erkrankung entwickelt sich in 40—60 Tagen unbedingt, vielleicht auch in viel kürzerer Zeit. Die Verkalkungen scheinen später nicht mehr zuzunehmen.

Die dritte wichtige Frage ist, ob sich die Giftwirkung in Verkalkungen offenbart oder auch tiefe klinische Veränderungen verursacht. Die klinischen Erscheinungen, in erster Linie die Gewichtskurve, werden bei der Beurteilung der Giftigkeit nach unserer Auffassung zu hoch eingeschätzt. In unseren Untersuchungen zeigte sie keine Parallele mit den morphologischen Veränderungen und ist deshalb nach unserer Meinung, wenigstens in solchen chronischen Fällen, ungenau und wenig verwertbar. Bei Darreichung von 3 ccm reinem Öls sinkt auch stets das Gewicht der Versuchstiere, der Verlust ist aber nicht besonders groß. Bei schweren morphologischen Veränderungen sinkt die Gewichtskurve immer, der Grad der Abnahme ist nicht immer gleich. Eine Gewichtsabnahme findet man oft auch bei unbehandelten Tieren, noch öfters bei solchen, die keine schädlichen Dosen erhalten haben, aber wegen den unvermeidlichen Schädigungen und Verletzungen beim Sondieren schwer erkrankten. Es kommt auch vor, daß positiv geschädigte Tiere eine geringe Gewichtszunahme zeigen. Ohne einer genauen morphologischen Kontrolle kann man bloß klinisch, weder das negative, noch das positive Resultat der Versuche feststellen.

Eine allgemeine Kalkstoffwechselstörung ist ohne Zweifel vorhanden und diese kann durch die Kalkgier der Gewebe geradeso verursacht sein, wie durch die Veränderungen der innersekretorischen Organe oder durch Auflösung und Resorption des Kalkes aus den Knochen oder durch gesteigerte Einfuhr und Kalkresorption. Daß eine universelle Kalkstoffwechselstörung wirklich vorkommt, wird bewiesen dadurch, daß erstens fast alle Organe verkalken, und wenn man die Veränderungen mit den allgemeinen Störungen vergleicht, so ist die Ähnlichkeit (mit der *Virchowschen* Kalkmetastase geradeso wie mit den experimentellen Verkalkungen durch Kalkfällung, Störungen des Säuregehaltes im Blute) auffallend. Zweitens sind alle Knochen verändert, es erfolgt eine Auslösung des Kalkes aus den Knochen. Ohne Zweifel ist also eine universelle dyskratische Verkalkung vorhanden, aber auch diese kann durch lokale Störungen, also durch dystrophische Veränderungen, begünstigt werden.

Es wurden verschiedene Präparate untersucht. Alle haben ganz gleiche Veränderungen verursacht. Keine geringste Verschiedenheit ist in dem klinischen und morphologischen Bilde nachweisbar. Es muß

daher das Gift der verschiedenen bestrahlten Ergosterinpräparate das gleiche sein.

Zusammenfassung.

Es wurden verschiedene gebräuchliche, käufliche Ergosterinpräparate in Beziehung auf ihre toxische Wirkung an ausgewachsenen, aber nicht alten Ratten (120—150 g) in mehreren Untersuchungsserien geprüft.

Es werden die mit bloßem Auge wahrnehmbaren und danach die mikroskopischen Veränderungen, Degenerationen, Nekrosen und Verkalkungen besprochen.

Dem Ziele der Untersuchungen entsprechend wurde die Einteilung der Veränderungen nach dem Grade versucht. Deshalb wurden wahrscheinliche und sichere Zeichen der Toxizität unterschieden und nach der Bearbeitung der wichtigsten Organe die Resultate insgesamt betrachtet.

Eine lokale Kalkgier konnte nach subcutaner Verwendung des Ergosterins nicht festgestellt werden; nach Aspiration kommen Nekrosen in der Lunge vor, wo auch eine ausgedehnte Verkalkung vorkommt.

Die langdauernde Verabreichung des bestrahlten Ergosterins führt zu Veränderungen der Knochen.

Die erste Veränderung ist wahrscheinlich eine Osteoidbildung; durch Erweiterung und Vermehrung der Capillaren tritt daneben eine aktive Resorption der Knochen ein. Das kann zu verschiedenen Formen der Knochenveränderungen führen: bei der hypertrophischen Kanalisation bildet sich ein osteoidreiches, poröses, kanalisiertes, scheinbar vermehrtes Knochengewebe aus; bei der atrophischen Form ist die Knochensubstanz sehr ausgedehnt zugrunde gegangen. Es bleibt nur wenig Knochensubstanz zurück, mit weiten Osteoidräumen. Übergangsformen kommen öfters vor. Die atrophische Form ist immer ein Zeichen einer langdauernden, schweren Schädigung.

Die Blutdrüsenuntersuchungen zeigten Verkalkungen, schwere Schädigungen des Parenchyms, hier und da auch Bindegewebsvermehrung.

Kleine Dosen der Präparate verursachen nie schwere toxische Veränderungen, selbst nach sehr langdauernder Verabreichung nicht. Sind die Dosen groß, so sind auch die Veränderungen von schwerer Natur. Reicht man den Tieren gewisse Präparate monatelang, sogar ein halbes Jahr lang — unter der toxischen Dose — so bekommt man in keinem Falle ein sicheres Zeichen der Schädigung.

Die Vergiftung verursacht eine allgemeine Kalkstoffwechselstörung (dyskratische Verkalkung), die Kalkausscheidung kann aber auch durch lokale Störungen, also dystrophische Veränderungen, begünstigt werden.

Die durch verschiedene Präparate verursachten Veränderungen sind immer gleichartig.

Schrifttum.

- Archangelsky, Vitalis* u. *Herzenberg*: Über die Möglichkeit einer Kataraktbildung bei Überdosierung mit bestrahltem Ergosterin. Beitr. path. Anat. **85**, 714 (1930). — *Arndt*: Zur Kenntnis der malacischen Knochenkrankungen. Zit. Zbl. Path. **50**, 389 (Sitzgsber.). — *Bamberger*: Zur Frage der Vigantolschädigung. Dtsch. med. Wschr. **1929 I**, 399. — *Baumgarten*: Biochem. Z. **213**, 170 (1929). — *Becker*: Vigantol-Kalkbehandlung der Lungentuberkulose. Dtsch. med. Wschr. **56**, Nr 24, 1007. — *Billig*: Ungewöhnliche Glomerulusveränderungen bei einem mit bestrahltem Ergosterin vergifteten Kaninchen. Beitr. path. Anat. **85**, 717 (1930). *Buschke, Christeller* u. *Löwenstein*: Schädelknochenveränderungen bei experimenteller Thalliumvergiftung. Klin. Wschr. **1927**, Nr 23, 1088. — *Collazo*: Das Wesen der Hypervitaminose D. Dtsch. med. Wschr. **56**, Nr 16, 681 (Sitzgsber.). — *Collazo, Rubino* u. *Varela*: Experimentelle Untersuchungen über die Hypervitaminose D durch übermäßige Dosen von bestrahltem Ergosterin. Dtsch. med. Wschr. **57**, Nr 24, 1037. — Knochenbildung und Wachstumsstörungen bei der Hypervitaminose D. Vergleich mit Rhachitis und normalen Ratten. Virchows Arch. **274**, H. 1. Über Hypervitaminose. Zit. Zbl. Path. **50**, 66. — Rolle des Vitamins D für die Regeneration des Knochengewebes und die Callusbildung bei experimentellen Frakturen. Arch. klin. Chir. **158**, H. 1/2. — Experimentelle Hypervitaminose der Ratten. Biochem. Z. **204**, 347 (1929). — *Demole*: Pharmakologie des D-Vitamins. Klin. Wschr. **1931**, 1790 (Sitzgsber.). — *Demole* u. *Fromherz*: Serum-Calcium- und Organverkalkungen unter der Wirkung von bestrahltem Ergosterin. Arch. f. exper. Path. **140**, 347 (1929). — *Dietrich*: Angeborene Knochenbrüchigkeit (Osteogenesis imperfecta) mit Besserung (durch Vigantol?). Virchows Arch. **275**, 397. — *Dixon, Clifford* u. *Hoyle*: Brit. med. J. **1928**, 3540. — *Dolfini* u. *Robuschi*: Weiterer Beitrag über die Wirkung des bestrahlten Ergosterins in der Strontium-osteopathie. Atti Ist. Veneto Sci. **90**, 1087 (1931). Zit. Zbl. Path. **54**, 173. — *Dreyfuß*: Kalkstoffwechsel im Tierversuch. Beitr. path. Anat. **76**, 254. — *Drummond*: Subcutane Injektion von Vitamin D. Zit. Dtsch. med. Wschr. **57**, Nr 48, 2036. — *Eisler*: Schwere Gefäßveränderungen bei einem 7jährigen Mädchen nach übermäßigem Gebrauch eines Ergosterinpräparates. Klin. Wschr. **1930**, 1846 (Sitzgsber.). *Fischl* u. *Epstein*: Schädigungen von Kaninchen durch Vigantol. Med. Klin. **1929 I**, 21. — *György*: Sind die bisher üblichen Gaben von bestrahltem Ergosterin als überflüssig hoch zu bezeichnen? Klin. Wschr. **1929 I**, 684. — *György* u. *Popoviciu*: Toxizität bestrahlter Ergosterinpräparate. Jb. Kinderheilk. **132**, H. 1/2. — *Haendel* u. *Malet*: Ergosterinvergiftung. Beitrag zum Lipoidstoffwechsel. Virchows Arch. **276**, H. 1. — *Haubold*: Über den Einfluß von bestrahltem Ergosterin auf Struktur und Verkalkung des Tuberkels bei der experimentellen Meerschweinchentuberkulose. Beitr. path. Anat. **89**, H. 3, 632. Siehe Schrifttum. — *Hentschel* u. *Schindler*: Nachweis von Ergosterin und antirachitischen Prinzip innerhalb und außerhalb des Organismus. Z. Kinderheilk. **48**, H. 5. — Ergosterinnachweis in menschlicher Haut. Klin. Wschr. **1930**, Nr 6. — *Hess*: Knochenkrankungen in ihren Beziehungen zum Kalkstoffwechsel, zur inneren Sekretion und zu den Vitaminen. Dtsch. med. Wschr. **56**, Nr 46, 1981. — *Hess-Lewis*: Zit. nach György. J. amer. med. Assoc. **71**, 783 (1928). — *Hess, Lewins* u. *Rückin*: Neuere Anschauungen über die Heilkraft des Vigantols. J. amer. med. Assoc. **94**, Nr 24. — *Heubner*: Antirachitische und Arterienwirkung bestrahlten Ergosterins. Münch. med. Wschr. **1929**, 648. — Rückbildung der Vergiftungssymptome nach hohen Dosen von Vitasterin. Klin. Wschr. **1930**, Nr 17. — Beobachtungen über die toxische Wirkung des Vitasterins auf die Arterien. Beitr. path. Anat. **84**, 659. — *Hoff*: Experimentelle Studien der nervösen Erscheinungen der Vergiftung mit Vitamin D. Z. Neur. **126**, 149 (1930). — *Holtz, Laquer, Kreitmair* u. *Moll*: Biologische Wertbestimmung von Vitamin D-Präparaten. Münch. med. Wschr. **1931**, Nr 40. — *Homann*: Experimentelle Unter-

suchungen über Vitamin D. Klin. Wschr. 1930, 2033. — Das Vitamin D und seine praktische Bedeutung. Erg. Med. 14, H. 1/2. — *Hottinger*: Über die Wirkungsweise des bestrahlten Ergosterins bei Rachitis. Naturwiss. 1928, H. 24. — Beitrag zur Wirkungsweise des Faktors D. Klin. Wschr. 1929 I, 884 (Sitzgsber.). — *Hückel* u. *Wenzel*: Z. Kreislaufforsch. 21, Nr 14 (1922); Arch. f. exper. Path. 141, 292 (1929). — Über Wirkung des bestrahlten Ergosterins auf die Nierengefäße von Kaninchen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 141, 292 (1929). — *Huebschmann*: Zur Kritik der experimentellen Vigantolschädigung. Beitr. path. Anat. 84, H. 2, 251. — *Jendrassik* u. *Keményfi*: Biochem. Z. 216, 238 (1929). — *Katase*: Experimentelle Verkalkung an gesunden Tieren. Beitr. path. Anat. 57, 516. — *Katerbau*: Knochen-schädigungen durch Vigantol? Dtsch. med. Wschr. 57, Nr 50, 2104. — *Klausner* u. *Kohnheim*: Nierenschädigungen durch Vigantol. Dtsch. med. Wschr. 1931, 1455. *Kleinmann*: Untersuchungen über die Bedingungen der Kalkablagerung im tierischen Gewebe. Virchows Arch. 268. — *Kreitmaier* u. *Moll*: Hypervitaminose durch große Dosen Vitamin D. Münch. med. Wschr. 1928, Nr 15. — *Kroetz*: Über die Wirkung des bestrahlten Ergosterins auf den gesunden Erwachsenen. Klin. Wschr. 1927, Nr 25, 1171. — *Laas*: Die Anfänge der Vigantolschädigung beim Kaninchen. Virchows Arch. 278, 346 (1930). — *Laquer*, *Kisch* u. *Reiter*: Über den Einfluß der Wellenlängen bei der Ergosterinbestrahlung. Dtsch. med. Wschr. 57, 243. — *Levaditi* u. *La-Juan-Po*: Experimentelle Untersuchungen über bestrahltes Ergosterin. Presse méd. 1930, 168. — *Marek* u. *Wellmann*: Die Rachitis usw. Jena 1931. — *Moritsch* u. *Krammer*: Über den Einfluß eines kalk- und phosphorhaltigen Präparates auf die Callusbildung. Wien.med. Wschr. 1929, 1454. — *Naser*: Versuche zur Wertbestimmung bestrahlten Ergosterins. Arch. f. exper. Path. 158, 200 (1930). — *Nicolle*: Über die Vitamin D-Sklerose der Aorta, besonders ihrer Anfänge. Z. exper. Med. 70, H. 1/2. — *Pappenheimer*: Die antirachitische Wirksamkeit von Lebertran und bestrahltem Ergosterin bei ihrer Epithelkörperchen beraubten und ihrer Thymus beraubten Ratten. Zit. Zbl. Path. 51, 133. — Paradoxes Verhalten von Tierknochen auf Verfütterung von Vigantol. Dtsch. med. Wschr. 1931, 720. — *Petényi*: Heilung und Schädigung durch Vitamin D. Therapia (Budapest) 1930, 157. — *Pfannenstiel*: Weitere Beobachtungen über Wirkungen bestrahlten Ergosterins im Tierversuch. Münch. med. Wschr. 1926, Nr 28; 1928, Nr 26. — *Zusprache*. Med. naturwiss. Ges. Münster (Westf.), Sitzg. Juli 1927. — *Pikler*: Die Deutung und Eliminierung der sog. D-Vitamintoxizität. Gyógyászat (ung.) 1931, Nr 4, 53. — *Pohl*: Zum optischen Nachweis eines Vitamins. Naturwiss. 1927. — *Poulssohn*: Über die Wirksamkeit von Dorschlebertran und bestrahlten Präparaten bei Rachitis. Dtsch. med. Wschr. 57, Nr 16, 664. — *Putschar*: Vigantolschädigungen der Niere beim Menschen. Klin. Wschr. 1929, 858 (Sitzgsber.); Z. Kinderheilk. 48, 281. — *Rabl*: Organverkalkungen unter dem Einfluß von Vitamin D. Dtsch. med. Wschr. 1929 I, 63. — Zum Problem der Verkalkung: Virchows Arch. 245, 542. — *Reyherr*: Arch. Kinderheilk. 81, 196. — *Reyherr* u. *Walkhoff*: Über toxisches Wirken ultraviolett bestrahlter Milch und anderen Substanzen. Münch. med. Wschr. 1928, Nr 25. — *Scheidemandel*: Über die durch Adrenalininjektionen erzeugende Aortenverkalkung der Kaninchen. Virchows Arch. 181, 363. — *Scheubnert* u. *Schieblich*: Zur Frage der Toxizität bestrahlter Ergosterinpräparate. Klin. Wschr. 1929, 283. — *Schieblich*: Toxizität bestrahlter Ergosterinpräparate. Klin. Wschr. 1930, Nr 19. — *Schmidtman*: Fütterungsversuche am milzlosen Tier. Verh. dtsch. path. Ges. 1928. — Experimentelle Untersuchungen über den Vigantolspätschaden. Verh. dtsch. path. Ges. 1931. — Vigantolversuche. Verh. dtsch. path. Ges. 1929. — Gibt es im Tierexperiment eine unschädliche Vigantoldosis? Virchows Arch. 275, 408. — Nomenklatur und Dosierungsfragen bei Vigantolversuchen (Erwiderung). Klin. Wschr. 1930, 1629. — Die durch Vigantol im Tierexperiment erzeugbaren Knochenveränderungen. Virchows Arch. 280 (1931). — *Schnitz* u. *Mayer*: Parallelität zwischen antirachitischem und toxischem Faktor im bestrahlten Ergosterin. Z. Kinderheilk.

50, H. 1. — *Schönbauer*: Histologische Befunde an zwei kindlichen Kiefern nach Vigantoltherapie. Arch. klin. Chir. **60**, 139 (1930). — *Schönheimer*: Über Bedeutung der Pflanzensterine für den tierischen Organismus. Hoppe-Seylers Z. **1928/29**. — *Schönheimer* u. *Behring*: Ist unbestrahltes Ergosterin resorbierbar? Klin. Wschr. **1930**, Nr 28. — *Schultz* u. *Meyer*: Klin. Wschr. **1930**, 1361. — *Seel*: Wirkung und Nebenwirkung des bestrahlten Ergosterins. Klin. Wschr. **1929**, 331 (Sitzgsber.). — *Selye*: Morphologische Studien über die Veränderungen nach Verfütterung von bestrahltem Ergosterin bei weißen Ratten. Krkh.forsch. **7**, 289. — Zur Kenntnis der Kalkgicht an Hand eines selbst beobachteten Falles. Med. Klin. **1929**, Nr 10. — *Simonet* u. *Tarnet*: Presse méd. **1928**, Nr 29. — *Stepp*: Über die Frage der Vitaminschädigung. Naturwiss. **14**, 1125 (1926). — *Surbeck*: Über einen Fall von kongenitaler Verkalkung mit vorwiegender Beteiligung der Arterien. Zbl. Path. **28**. — *Tammann*: Morphologische und chemische Untersuchungen über Vitasterinschädigung. I. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **42**, H. 1 ; II. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **42**, H. 3. — Über das morphologische Bild der Entwicklung der Vitasterinschädigung. Klin. Wschr. **1930**, Nr 47, 2230. — *Thoens*: Über den Einfluß des Nahrungsmilieus auf die Wirkung des Vitamin D. Dtsch. med. Wschr. **1930**, Nr 24, 1026. — Einfluß des Nahrungsmilieus auf die Wirkung des Vitamin D. Jb. Kinderheilk. **131**, H. 1/2. — *Varela*, *Collazo*, *Moreau* u. *Rubino*: Experimentelle Arteriosklerose im Verlaufe der Hypervitaminose D bei Kaninchen und Ratten. Virchows Arch. **274**. — *Wahlgren*, *Herlitz* u. *Jundell*: Schädigung besonders des Herzens durch antirachitische Mittel. Acta paediatr. (Stockh.) **84**, 443. — *Walter* u. *Hirsch*: Ergosterinumwandlung und Ergosterinwirkung. Dtsch. med. Wschr. **1930**, Nr 24, 1028 (Sitzgsber.). — *Waltner*: Über den Wert der ungarischen Ergosterinpräparate. Orv. Hetil. (ung.) **1930**, Nr 37, 951. — *Warkany*: Über die Wirkungsweise des bestrahlten Ergosterins. Klin. Wschr. **1930**, Nr 2, 63 (1930). — Wirkungsweise des bestrahlten Ergosterins. Klin. Wschr. **1930**, Nr 46. — *Webster* u. *Bourdillon*: Biochemic. J. **22** (1923/24). — *Wendt*: Ist das Vitamin eine einheitliche Substanz? Klin. Wschr. **1930**, Nr 4. — *Wenzel*: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **145**, 366; Arch. f. exper. Path. **137**, 366. — *Windaus*: Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl. **1927 II**, 2. — Einige Bemerkungen über das bestrahlte Ergosterin. Dtsch. med. Wschr. **1931**, Nr 16, 678. — *Wiskott*: Paradox erscheinendes Verhalten normaler Tierknochen. Verfütterung von bestrahltem Ergosterin. Klin. Wschr. **1930**, 1837; Z. Kinderheilk. **49**, 79 (1930). — *Wolff*: Zur Vigantoldosierung. Dtsch. med. Wschr. **1930**, 1190.
