

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin  
[Direktor: Prof. Dr. R. Rössle].)

## Über experimentelle Erzeugung von Osteodystrophia fibrosa mit Nebenschilddrüsenhormon und ihre Beziehung zum Vitamin D.

Von

Dr. med. Telemak Perras (Athen).

Mit 15 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 21. Januar 1935.)

### Einleitung und Fragestellung.

Erkrankungen des Skeletsystems im Zusammenhang mit Hyperplasien der Nebenschilddrüsen sind bei Menschen bereits öfters beobachtet und ihre charakteristischen Veränderungen als Osteodystrophia fibrosa (*Recklinghausen*) bezeichnet worden. Dabei handelt es sich um eine gutartige, langsam fortschreitende Erkrankung, die sich meist auf mehrere Knochen ausdehnt. Dieses bemerkenswerte Krankheitsbild zeigt in seiner Form auf den ersten Blick mit der Ostitis deformans Paget und Osteomalacie große Ähnlichkeit, weicht aber bei näherer Betrachtung in klinischer und besonders ursächlicher Hinsicht, sowie mikroskopisch von ihnen weit ab (*Askanazy, Christeller, Schmorl*).

*Mandl* und *Gold* stellten in Fällen von Osteodystrophia fibrosa Besserung nach Entfernung eines Nebenschilddrüsentumors fest, später wurde auch von anderen Chirurgen dieser Eingriff wiederholt und meist mit Erfolg ausgeführt. *Snapper* verfügt über 10 Fälle gelungener Heilung nach Entfernung des Epithelkörperchentumors. Bei allen seinen Fällen fand sich starke Erhöhung des Kalkgehaltes im Serum. Nach der Operation trat stets eine übernormale Kalkeinsparung ein. Es sind auch Fälle bekannt, wo ohne Geschwulstbildung eine Hypersekretion der Epithelkörperchen bestanden haben soll. Erst die Bestimmung des Serumkalkgehalts führt hier auf die richtige Spur.

Diese eigenartigen und interessanten Beobachtungen, sowie die Vervollkommnung der Methode zur Herstellung eines das wirksame Prinzip der Nebenschilddrüsen enthaltenden Extraktes durch *Collip*, des „Parathormons“ haben dazu geführt, daß in letzter Zeit das wissenschaftliche Interesse sich diesem Gebiet zugewendet hat, so daß zahlreiche Abhandlungen über die Skeletveränderungen bei experimentellem Hyperparathyreoidismus erschienen sind. *Jaffé, Bodansky* und *Blair* haben eingehende Versuche mit Parathormon vorgenommen. Es ist ihnen gelungen, eine der menschlichen Osteodystrophia fibrosa sehr ähnliche Knochenkrankung bei jungen Hunden und Meerschweinchen zu erzeugen. Die Knochen-

veränderungen traten vergesellschaftet mit Hypercalcämie auf. *Collip* konnte schon nach einer einmaligen Injektion eine Erhöhung des Serumkalkes um etwa 50 % erreichen. *Bomskow* und *Monschinski* nehmen an, daß das Hormon der Nebenschilddrüse den Kalkspiegel dadurch erhöht, daß es das Calcium chemisch bindet. Nach den Ergebnissen von weiteren Untersuchungen ist die Auffassung von *Greenwald* und *Groß* über die Fähigkeit des Hormons, direkt oder indirekt Calciumsalze aus dem Knochen zu lösen und diese in gelöstem Zustand im Blut zurückzuhalten, wiederholt bestätigt. *MacCallum* und *Vögtlin* sowie viele andere haben feststellen können, daß die Exstirpation der Nebenschilddrüsen von einem Sinken des Calciumgehaltes des Blutes gefolgt wird.

Das Bekanntwerden der regulatorischen Beziehung zwischen Nebenschilddrüsen und dem Calcium des Gesamtorganismus durch *MacCallum* und seine Mitarbeiter, dann durch *Collip* und andere, hatte auch zur Folge, daß die auf die Entstehungsmöglichkeiten der Osteodystrophia fibrosa hinzielenden Versuche von der Annahme einer starken Beteiligung der beim Hyperparathyreoidismus hervorgerufenen Kalkstoffwechselstörung ausgingen. Es erscheint danach durchaus berechtigt zu denken, daß durch ursprünglich unterschiedliche ursächliche Einzelheiten eine grundsätzlich einheitliche Stoffwechselstörung mit ihrer Folge in einem System entstehen kann. Und in der Tat hat man auf Grund der bisherigen Feststellungen die Osteodystrophia fibrosa auf verschiedenen Wegen hervorzurufen versucht: Hormone, Calcium- und Vitaminhunger, Eingriffe am vegetativen Nervensystem, Gallenblasenfistel; Azidose u. a.

Die uns durch *Jaffé* und *Bodansky* gegebene Schilderung der experimentellen Erzeugung von Osteodystrophia fibrosa durch Einspritzung vom Epithelkörperchenhormon bei Meerschweinchen und Hunden ist durch die Untersuchungen *Johnsons*, *Bülbrings* u. a. auch bei Ratten bestätigt worden. Ebenso ist es *Rutishauser* gelungen, durch Injektion von zerriebenen menschlichen Nebenschilddrüsen diese Erkrankung bei Kaninchen zu erzeugen. Die so behandelten Tiere zeigten außerdem auch einen erhöhten Kalkgehalt des Blutes. Die Versuche von *Moritz Weber* und *Hermann Becks* haben den Beweis einer Spontanentstehung dieser Erkrankung bei Tieren im Zoologischen Garten durch eine unzureichende Ernährung eindeutig erbracht. In einer größeren Versuchsreihe wurden Hunde mit einer kalkarmen und Vitamin-D-freien Nahrung aufgezogen. Die pathologisch-anatomische Untersuchung der Knochen ergab, daß bei allen Tieren übereinstimmend eine generalisierte Osteodystrophia fibrosa mit Scheingewächs und Cystenbildung an den Kiefern entstanden war. Durch diese Ernährungsversuche konnten sie nachweisen, daß die Osteodystrophia fibrosa als Folge einer chronischen Störung des Kalkstoffwechsels aufzufassen ist. Sie stellt als Osteosis eine „calcioprive Osteopathie“ dar.

*Katase* sieht die Azidose als ätiologisch vielfache Quelle der erzeugten progressiven Knochenatrophie und bei längerem Bestande derselben allmählich über verschiedene Zwischenstufen auch für die Osteodystrophia fibrosa an, indem die Azidose zur Ca-Entnahme aus den Knochenreserven Anlaß gibt. Auf Grund dieser Festlegung ist auch der Begriff der „alimentären azidosen Osteopathie“ entstanden. Unter diesen Versuchen, die die japanische Schule ausführte, seien außer der besonderen Ernährung von Kaninchen und Hunden mit Zucker hier noch manche

Vergiftungen mit Äther, Chloroform, Blei, die auch zu Azidose führten, erwähnt. Hypertrophie und Hyperfunktion der Epithelkörperchen wird von *Katase* als Folge des gestörten Kalkstoffwechsels gedeutet. Nach allen diesen Angaben über die Entstehung dieses Krankheitsbildes am Knochen dürfte wohl als ein einheitlicher Mittelpunkt überall die chronische Stoffwechselstörung des Kalkes gelten.

Die folgenden Untersuchungen sollen zur Klärung der Frage dienen, inwieweit Vitamin-D-Zufuhr bzw. Vitamin-D-Mangel, sowie Kalk- und Vitaminmangel auf das Verhalten der Knochenveränderungen durch Nebenschilddrüsenextrakt einwirken. Zunächst soll ein Bericht über experimentelle Ergebnisse wiederholter Parathormon-Einspritzungen an den Knochen normal ernährter Tiere, gegeben werden, wobei wir hauptsächlich das Anfangsstadium der Knochenveränderungen näher verfolgen werden. Die Wirkung des Hypoparathyreoidismus wurde nicht geprüft, weil fast alle Ratten, die wir in den ersten Lebenswochen operiert haben, trotz Kalk- und Parathormoninjektionen schon in den ersten Tagen an Tetanie eingegangen sind. Wie wir feststellen konnten, war dabei nicht die Größe des Eingriffes auf die kleinen Ratten an sich maßgebend gewesen. Bei zwei Ratten, die diese Operation ohne Tetanie überstanden hatten, konnten wir später nach eingehender Untersuchung der Halsgegend außer den entfernten Epithelkörperchen noch je eines auf beiden Seiten finden. Die entwicklungsgeschichtliche Ableitung erklärt die engen räumlichen Beziehungen zwischen Epithelkörperchen, Schilddrüse oder Thymus. Gerade bei Ratten finden sich bekanntlich versprengte Keime oft in diesen Organen. Daher sind die Versuche nicht immer zu verwerten.

#### Versuchsanordnung.

Es wurden etwa 4—5 Wochen alte weiße Ratten, bei denen die Knochenentwicklung und das Wachstum noch nicht abgeschlossen sind, genommen. Sie befanden sich vor Beginn des Versuches in gutem Allgemeinzustand. Die Tiere wurden je nach der Zusammensetzung der Kost in vier Gruppen geteilt.

Tabelle 1.

Nahrungsgemisch	%	Gruppen nach Kostform			
		I normal	II vitamin- D-reiche	III vitamin- D-arme	IV vitamin-Ca- arme
Maiskörner . . . .	40	+	+	+	+
Weizengries . . . .	30	+	+	+	+
Casein . . . . .	10	+	+	+	+
Zucker . . . . .	4	+	+	+	+
Kochsalz . . . . .	2	+	+	+	+
Salzgemisch . . . .	3	+	+	+	+
Calc. lact. . . . .	2	+	+	+	
Butter . . . . .	5	+	+		
Hefe . . . . .	2	+	+		
Lebertran . . . . .	3	+	+		
Lebertran . . . . .	3		+		

<sup>1</sup> Casein auf 130° 2 Stunden erhitzt.

Das Salzgemisch enthält: Magnesiumcarbonat 40%.  
Eisencitrat . . . . 10%.  
Kaliumjodid. . . . 0,05%.  
Acid. citr.. . . . 50%.

Das Vitamin D haben wir außerdem den Ratten der Gruppe II auch per os mit einer Spritze täglich in Form von 5—6 Tropfenstandardisierten Vigantols, was einer Menge von 0,25—0,45 mg bestrahltem Ergosterin entspricht, gegeben. Dieses war angezeigt, um durch Verabreichung einer großen Menge Lebertran die Wirksamkeit des Vitamins zu steigern. Aus jeder Kostgruppe wurde ein Teil der Tiere zur Kontrolle unbehandelt gelassen. Die tägliche Nahrungsmenge, die von den Tieren aufgenommen wurde, war unabhängig von der Kostform sehr wechselnd. Im allgemeinen aber wurde sie gut vertragen. Alle Versuchstiere waren unter die gleichen äußeren Bedingungen gestellt. Am Anfang waren keine größeren Gewichtsschwankungen zu verzeichnen. Schon nach etwa 10 Tagen konnten wir aber bei den mit vitaminreicher Nahrung gefütterten Ratten einen Gewichtsverlust feststellen. Diese Erscheinung wurde von *Pfannenstiel* bei seinen Versuchen zum ersten Male beobachtet und als Ausdruck einer beginnenden Hypervitaminose angesehen. Erst nach 12 Tagen begannen wir mit der subcutanen Einspritzung des *Collipschen* Parathormons. In 1 ccm Parathormon sind bekanntlich 20 Einheiten enthalten. Der *Collipsche* Extrakt wurde in allen vier Gruppen in zwei verschiedenen Anfangsmengen, und zwar in steigendem Maße, um die übliche eintretende Gewöhnung zu vermeiden, gegeben. Der Versuch dauerte durchschnittlich 25 Tage. Einige Ratten wurden auch längere Zeit am Leben gelassen. Die Überdosierung des Mittels hatte bei manchen Tieren eine auffallende Muskelschwäche und Apathie zur Folge, selbst die Bewegung war erschwert, und viele vermieden sogar das Klettern auf das Türgitter. *Parhon* macht neuerdings besonders darauf aufmerksam, daß die Epithelkörperchen auf die neuromuskuläre Reizbarkeit eine regulierende Wirkung ausüben, und zwar geht diese Wirkung wiederum über den Kalkstoffwechsel.

Aus unseren Versuchen kommen hier nur die Knochen (d. h. Femur, Tibia, Rippen, Wirbel und Schädel) zur genauen Untersuchung, da andere Rückwirkungen am Körper schon früher oft genug geprüft wurden. Die Knochen sind in Formalin fixiert und in 7,5%iger Salpetersäure entkalkt worden. Danach Paraffineinbettung und Färbung mit Hämatoxilin-Eosin und van Gieson.

Die Knochenveränderungen bei dem experimentellen Hyperparathyreoidismus stellen ein vielseitiges und lehrreiches Bild dar, wobei man die Entwicklung der juvenilen Osteodystrophia fibrosa wie sie *Christeller* beschrieb, schon von ihrem ersten Anfang an, verfolgen kann. Da es sich bei unseren Versuchen um juvenile Formveränderungen handelt, ist zu erwarten, daß wir neben dem Einfluß auf die perichondralen auch solchen auf die endochondralen Wachstumsprozesse finden werden.

Die Anordnung der Gruppen und die Bezeichnung der für die einzelnen Punkte in Frage kommenden Versuchstiere mit Versuchsdauer in Tagen sind in der Tabelle 2 verzeichnet. Hier ist die Anfangsmenge des Parathormons, die steigend täglich unter die Haut am Rücken eingespritzt wurde, sowie auch die Totalmenge in Einheiten (E.H.) angegeben.

Tabelle 2.

Gruppe nach Kostform	Bezeichnung	Versuchsdauer in Tagen	Parathormon	
			Anfangsmenge in E. H.	Totalmenge in E. H.
Normal . . . . .	25	25		
	242	24	2	64
	412	41	2	110
	304	30	4	160
Vitamin-D-reich . . . .	22	22		
	272	27	2	72
	154	15	4	80
Vitamin-D-arm . . . . .	35	35		
	122	12	2	32
	252	25	2	66
	164	16	4	84
Vitamin-D- und Ca-arm .	23	23		
	262	26	2	68
	344	34	4	180
	282	28	2	74
	354	35	4	184

### Die typische Entwicklung der Osteodystrophia fibrosa durch Parathormoninjektionen bei normaler Nahrung.

Die fortschreitenden Knochenveränderungen sind in ihren allmählichen Entwicklungsstufen bei dieser Erkrankung, wie wir im folgenden sehen werden, jeweils nach der Menge des Extraktes und der Dauer des Versuches konstant. Die Möglichkeit, den Werdegang gradweise so genau histologisch zu verfolgen, gibt uns der Tierversuch. Parathormonüberdosierung bewirkt eine Steigerung des Abbaues und Anbaues, zwei Funktionen, die bei der normalen Knochenbildung in einem Gleichgewicht stehen und hier direkt oder indirekt über die Nebenschilddrüse reguliert werden. Die folgenden Angaben beziehen sich hauptsächlich auf das distale Femurende mit angrenzender Diaphyse, an denen auch in den klinisch entwickelten Fällen sich oft die ersten Beschwerden einstellen (*Askanazy*). Die Befunde, die wir an den anderen Knochen wahrgenommen haben, stimmen nicht immer mit diesen vollkommen überein. Aus zahlreichen histologischen Studien über Osteodystrophia fibrosa geht eindeutig hervor, daß die Knochen nicht gleichmäßig befallen werden, sondern, daß mit besonderer Vorliebe die Metaphysen der langen Röhrenknochen und die Spongiosaabschnitte der Wirbelkörper, die an die

Zwischenwirbelscheiben angrenzen, heimgesucht werden. Nach *Aub* wird zuerst der am leichtesten mobilisierbare Kalkvorrat der subepiphysären Knochenabschnitte angegriffen. Wir glauben aber, daß dies wahrscheinlich davon abhängt, daß das erste Auftreten der Osteoclastenriesenzellen in dieser Gegend erfolgt. Bei dieser Gruppe ist die Versuchsdauer und

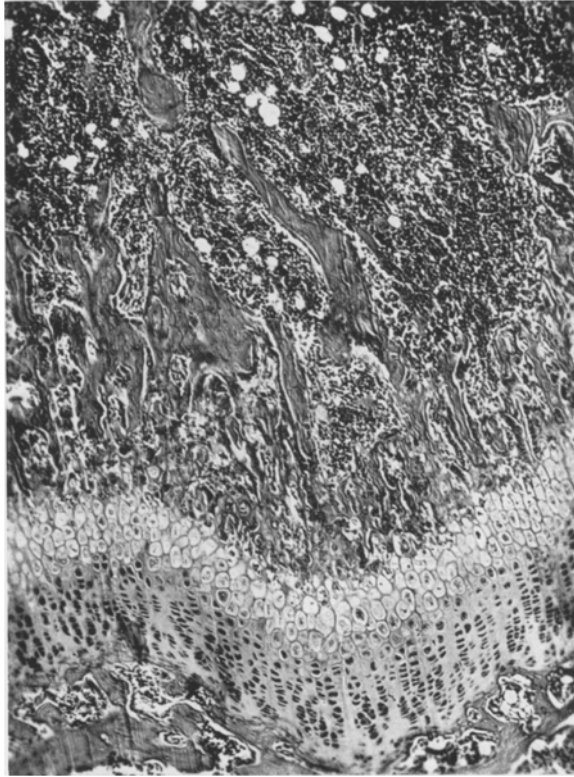


Abb. 1. Kontrolltier 25. Normales Bild: Epiphysenknorpel des distalen Abschnittes des Femur mit gewöhnlicher Schichtung. Epithelartiger Osteoblastenbelag auf den Bälkchen. Fettzellen im Mark. Obj. 24. Ok. 6. Länge 80 cm.

die Parathormonmenge die einzige variable Größe, die auch entscheidend sein muß. Die Mikrobestimmung des Calciums im Blute einiger Ratten dieser Gruppe, nach den Angaben von *de Waard*, hat die Befunde von *Bülbring* bestätigt.

Jeder Gruppe unserer Versuche ist in der Tabelle 2 ein Kontrolltier beigegeben. Beim Kontrolltier 25 dieser Reihe ergab die Sektion nichts besonderes. Die histologische Untersuchung der Knochen zeigte ganz normale Befunde (Abb. 1). Epiphysenknorpel mit gewöhnlicher Schichtung. Bälkchen mit epithelartigem Osteoblastenbelag an der Oberfläche,

ohne kalklose Säume. Ganz vereinzelte Osteoclasten. Das Markgewebe enthält Fettzellen und blutüberfüllte Gefäße. Rinde der Röhrenknochen von dichtem Bau mit zahlreichen *Haversischen Kanälchen* und Markräumen. Gewöhnliches Periost, das Endost wird durch einen schmalen Osteoblastensaum gebildet, in dem die dunklen Kerne einreihig sitzen.

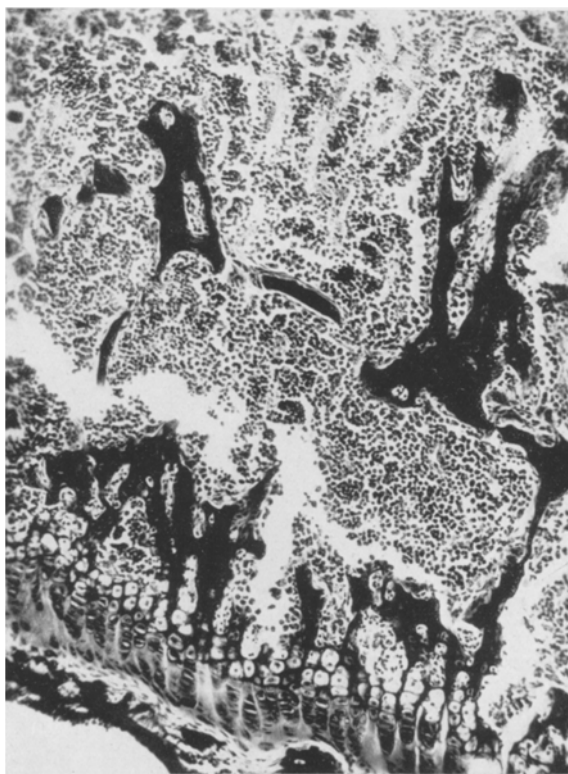


Abb. 2. Versuchstier 242. Knorpelwucherungszone verdünnt. Riesenzellen an den Pfeilern und Bälkchen. Bälkchen von einer periostartigen Faserhülle bedeckt und durchlöchert. Blutreiches Mark. Obj. 10. Ok. 6. Länge 60 cm.

Diese Knochenbefunde werden zum Vergleich auch bei der Beurteilung der übrigen Gruppen benutzt. Versuchstier 242 bekam kleine Dosen. Die Veränderungen blieben auf die Gegend oberhalb der distalen Epiphysenlinie beschränkt. An den Pfeilern und den neugebildeten mit dem Knorpel noch im Zusammenhang stehenden Bälkchen liegen massenhaft mehrkernige Osteoclastenriesenzellen. Die Bälkchen sind spärlich und verdünnt, mehrfach durchlöchert und von einer periostartig spindelligen Faserhülle bedeckt (Abb. 2). Die Knorpelwucherungszone ist verdünnt. Regelrechte Verkalkung der provisorischen Zone. Das blutreiche Mark enthält mäßig zahlreiche Fettzellen, weist aber keine Ver-

änderungen auf. Vereinzelte erweiterte Kanäle in der Corticalis. Zwischen den Veränderungen oberhalb der distalen Epiphysenlinie des Femurs und im Diaphysenteil bestehen graduelle histologische Unterschiede. Auch bei Versuchstier 412 treten mehr die Erscheinungen gesteigerten Knochenabbaues auf (Abb. 3). Die Anordnung der Knorpelzellsäulen ist gestört.

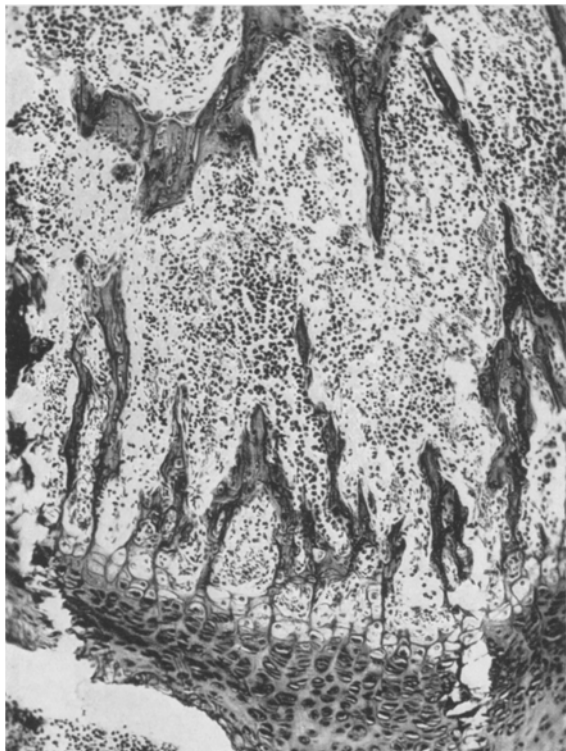


Abb. 3. Versuchstier 412. Anordnung der Knorpelzellsäule gestört. Bälkchen von lockeren spindelförmigen Zellagen bedeckt. Fibröse Bindegewebsbündel ziehen von einem zum Bälkchen. Riesenzellen mit Lacunenbildung. Obj. 10. Ok. 6. Länge 60 cm.

Mit der verkalkten Grundsubstanz der schmalen Epiphysenlinie stehen die unmittelbar in der Nähe befindlichen Bälkchen mit einem gitterförmigen Geflecht noch im Zusammenhang. Die Bälkchen sind von lockeren spindelförmigen Zellagen bedeckt. Fibröse Bindegewebsbündel ziehen oft von einem zum anderen Bälkchen und bilden somit einen Übergang. Diese Bindegewebsbündel zusammen mit den spindelförmigen Zellagen, die die Bälkchen wie Osteoblasten umsäumen, zeigen große Ähnlichkeit mit ihnen und sind schwer von ihnen zu trennen. Die Annahme liegt nahe, daß diese Zellen dieselbe osteoblastische Funktion haben und ihr oft massenhaftes Vorkommen als eine knochenbauende



Strebung aufzufassen wäre. Ein Vorgang ähnlich wie bei einer starken periostalen Wucherung und Knochenbildung. Die Bälkchen umschließen in ihren Zentren noch verkalkte Knorpelmassen. Einzelne Bälkchen dringen ziemlich tief in die Spongiosa ein, sie sind von kleinen Markräumen und von unregelmäßig verlaufenden bis in die Wucherungszone

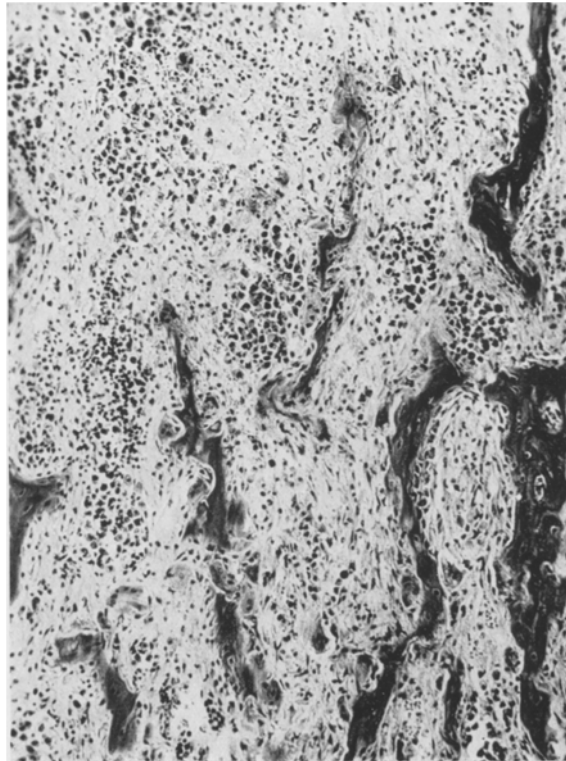


Abb. 4. Versuchstier 304. Osteodystrophia fibrosa: Fibröses Gewebe an der distalen Knochenknorpelgrenze des Femurs. Unmenge von Riesenzellen mit lacunärer Resorption. Obj. 10. Ok. 6. Länge 45 cm.

reichenden Capillarästen unterbrochen. Osteoclastische Erscheinungen durch die zahllos vertretenen Riesenzellen. Auffällig große Lücken in der Corticalis. Schmale *Haversische* Kanälchen sind von einem dünnwandigen Gefäß und einigen Markzellen ausgefüllt. Die weiteren Lücken sind reich an Blutgefäßen, Knochenmark und vereinzelt Riesenzellen. An der Grenze des Knochens finden sich einreihig oft mehrschichtig angeordnete spindelförmige Zellagen.

Betrachten wir nun die Knochen des Versuchstieres 304 (Abb. 4). Der Epiphysenknorpel erscheint seitlich ziemlich breit. Die Grundsubstanz des Knorpels, besonders in der Mitte, hat ein durchaus homogenes

hyalines Aussehen. Die Knorpelzellsäulen sind vielfach unregelmäßig angeordnet. Breite unregelmäßig verteilte Knochenbälkchen mit lacunärer Resorption. Es finden sich in diesen Lacunen viele Riesenzellen. Vielfach Osteoblastensaum um die Bälkchen. Verdrängung des Knochenmarkgewebes durch die Entwicklung dicker Schichten von spindelförmigen Zellagen um die Knochenbälkchen. An der Außenseite der Knorpelknochengrenze dickes faseriges Gewebe, in dem eine Unmenge von Riesenzellen mit lacunärer Resorption liegen. Eine zusammenhängende Rinde ist hier nicht mehr vorhanden. Die Corticalis ist von unregelmäßig weiten Räumen mit reichlichem spindelzelligem Gewebe, vereinzelt Riesenzellen und Knochenmarkbestandteilen durchsetzt. In diesen Räumen nehmen die Gefäße den kleinsten Platz ein. Es gelang bei diesem Versuchstier durch Verabreichung von Epithelkörperchenextrakt, insgesamt 160 E.H. während 30 Tage, eine Erkrankung zu erzeugen, die morphologisch der Osteodystrophia fibrosa entspricht.

*Von Recklinghausen* hat als das histogenetische Prinzip der Osteodystrophia fibrosa einen überstürzten Knochenumbau bezeichnet.

*Pommer* und *Lang* nehmen an, daß die Ursache der Osteodystrophia fibrosa von der mangelhaften Verkalkung des neugebildeten Knochens und der damit gegebenen herabgesetzten Widerstandskraft abhängig ist. Es treten Biegungen der Bälkchen und damit Stauungen des Blutlaufes ein, die Folge davon ist die Entstehung des schleimgewebigen und faserigen Markes. *Haslhofer* und *Custer* suchen die Ursache dieser Erkrankung auch in der mangelhaften Verkalkung des Knochens und in der dabei bestehenden verminderten Festigkeit des Knochens und den in diesem Zustand in verstärktem Maße wirksamen mechanischen Einflüssen. Wie schließlich die Untersuchungen von *Marek* und *Wellmann* ergaben, beruht die Entstehungsweise der Osteodystrophia fibrosa auf rachitischer Grundlage. Es besteht infolgedessen eine enge entstehungsgeschichtliche Beziehung zur Rachitis und Osteomalacie. Nach *Christeller*, *Askanazy* und *Schmorl* gehört der kalklose osteoide Anbau keineswegs zu den unerläßlichen Bestandteilen des histologischen Bildes der Osteodystrophia fibrosa.

Aus unseren Untersuchungen ergibt sich folgende charakteristische Entwicklungsreihe der Knochenveränderungen. Als erste Veränderung läßt sich bei Fällen mit kleinen Dosen kurze Zeit immer das Auftreten von mehrkernigen Osteoclastenriesenzellen an der Oberfläche der in der Nähe zum Knorpel liegenden Bälkchen mit Lacunenbildung und teilweisem Verschwinden der Knorpelpfeiler im sonst blutreichen normalen Knochenmark feststellen. Die Knochenneubildung ist normal. Exsudative Vorgänge im Mark fehlen vollständig. In weitervorgeschrittenem Stadium finden sich massenhafte Riesenzellen; die durch ihre starke Entwicklung hervorgerufene Störung der Bälkchen ist derart hochgradig, daß jetzt größere Resorptionsräume entstehen. Übriggebliebene, mit Osteoclasten vollbesetzte Knochenreste sind mehrfach zu finden.

Ferner erscheint der Epiphysenknorpel verkürzt und etwas unregelmäßig. Diese Vorgänge der aktiven Knochenresorption, die als erste Entwicklungsstufe der Erkrankung stets zu finden sind, entsprechen völlig der Erscheinung des Knochenabbaues bei der sog. progressiven Knochenatrophie *Askanazys*. Eine Übereinstimmung zwischen Versuchsbefund und der progressiven Knochenatrophie, wie man sie oft bei noch nicht allzu weit vorgeschrittenen Fällen von Osteodystrophia fibrosa bei Menschen nachweisen kann, ist darin zu ersehen, daß der Knochenabbau von der Markhöhle aus erfolgt. *Schmorl* konnte die eigentümliche Resorption bei noch nicht allzu weit vorgeschrittenen Fällen dieser Erkrankung häufig finden. Es ist bemerkenswert, daß diese Aushöhlung schon von *Recklinghausen* erwähnt und von ihm als „dissezierende Resorption“ bezeichnet wurde.

Bei Fortsetzung der Behandlung, wenn längere Zeit Parathormon gespritzt wird oder wenn hohe Dosen in kürzerer Zeit verabfolgt werden, beginnt das Mark besonders an der Wand der Resorptionsräume und um die Bälkchen herum, reich an dichtliegenden spindelförmigen Zellen zu werden. Es kommt dabei durch Zurückgreifen auf die Vorstufe des knochenbildenden Gewebes, des fibroblastischen Gewebes in Gestalt des Fasermarks so zur Steigerung des Anbaues. Es finden sich in den Lacunen der Bälkchen und an den Pfeilern zahlreiche Osteoclasten. In den Zwischenräumen der Bälkchen liegen prallgefüllte Gefäße und nur noch an vereinzelten Stellen Markzellenreste. Wie dann die Untersuchung etwas weiter vorgeschrittener Krankheitsbilder zeigt, vermehrt sich diese fibröse Anlagerung auf den Knochenbälkchen zunächst hauptsächlich in der Peripherie, d. h. an der Knorpelknochengrenze und schreitet von da aus nach der Mitte der Metaphyse vor. Es wurde zum Schluß eine vollständige Entwicklung der Osteodystrophia fibrosa erzielt.

Es läßt sich unseres Erachtens erkennen, daß die osteoclastische Tätigkeit der Riesenzellen und ihre Vermehrung offenbar stark unter dem Einfluß des Nebenschilddrüsenhormons stehen. Bei Überdosierung des Hormons tritt eine übermäßige Kalkausschwemmung ein, die wohl in enger Beziehung zu der abnorm erhöhten Tätigkeit der osteoclastischen Riesenzellen steht. In dieser ist die eigentliche Ursache für die osteodystrophischen, fibrösen Veränderungen zu erblicken. Sie wirkt wahrscheinlich auch auf die trophische Ansprechbarkeit des Gewebes und auf ihre Abwehrfunktion und verursacht dadurch als eine Art Reaktion auf den Verlust am alten aufgebauten Gewebe eine abnorme Entstehung von Osteoclasten. Die dabei entstehenden Osteoblasten werden nicht alle in physiologischer Weise mehr verwertet und so bildet sich das fibröse Mark. Infolgedessen ist nicht die mangelhafte Verkalkung des neugebildeten Knochens die Ursache der starken Entwicklung des fibrösen Gewebes, sondern die akute Resorption der Bälkchen durch die Vermehrung der Osteoclasten. Durch die übermäßige Entwicklung

der immer dicker werdenden fibrösen Auflagerung auf den Knochenbälchen wird das Knochenmark natürlicherweise verdrängt. Wie sehr durch die starke Entwicklung des fibrösen Gewebes die Markräume zwischen den Knochen verengt sind, zeigt Abb. 4. Die Bezeichnung der „fibrösen Entartung des Knochenmarks“ ist danach nicht mehr zutreffend. Damit entsteht über verschiedene Zwischenstufen je nach dem Zusammentreffen verschiedener optimaler Einflüsse ein wohl charakteristisches und mit der Osteodystrophia bei Menschen sehr ähnliches Bild. Wie weit die Epithelkörperchen unter Zufuhr des Hormons von außen beeinflusst, gereizt oder in einen Ruhezustand versetzt werden, ist noch nicht bekannt.

Es bleibt das große Verdienst *Schmorls*, die Osteodystrophia fibrosa Recklinghausen nach systematischen histologischen Festlegungen als eine grundsätzlich verschiedene Krankheit von der Ostitis deformans Paget getrennt zu halten. Hier ist besonders auf das Fehlen von typischen Mosaikstrukturen und den im Hämatoyxlin tiefblau gefärbten Kittlinien hinzuweisen. Den Grund für diese auffällige Tatsache glaubt *Schmorl* darin gefunden zu haben, daß bei der Osteodystrophia fibrosa der Umbau in anderer Weise als bei der Ostitis deformans erfolgt. Durch die charakteristische Osteoidbildung mit Osteoporose zusammen, wird auch die Osteomalacie von ihr unterschieden und von vielen als eine selbständige Erkrankung aufgefaßt. Während die Ätiologie der Ostitis deformans unbekannt bleibt, besteht kaum ein Zweifel mehr, daß die reine Osteomalacie den Avitaminosen zuzurechnen ist. Bemerkenswert ist die Feststellung, daß die Innsbrucker Schule (*Pommer, Lang* u. a.) sich auch heute noch gegen eine Abtrennung der Osteodystrophia fibrosa und deformans sowie der Osteomalacie voneinander einsetzt.

Überstürzter Abbau und Anbau des Knochens findet sich auch bei anderen Knochenerkrankungen. Von besonderer Bedeutung sind in diesem Zusammenhang die Beobachtungen von *Looser* bei Osteomyelitis und von *Borst* bei Sarkomen, denen zufolge in der Umgebung, wo entzündliche Vorgänge im Knochen sich abspielen, sowie bei Sarkomen eine Vermehrung von Osteoclasten und Osteoblasten mit ähnlichen Veränderungen im Knochen und im Mark wie bei Osteodystrophia fibrosa zu finden sind. Die Bezeichnung Osteodystrophia fibrosa wird aber nur dann angewendet, wenn die Zeichen der Erkrankung nicht als Begleiterscheinungen von Lokalprozessen der Knochen gefunden werden. Mit der schwierigen Frage der Abgrenzung der Osteodystrophia als gutartige Krankheit und des Riesenzellsarkoms haben sich *Borst, Lubarsch, Looser* und *Schröder* eingehend beschäftigt. Als Tumorzeichen sind von den beiden ersten die Polymorphie der Zellen, die Hyperchromasie und Chromatinverklumpungen beschrieben worden.

### Versuche mit gleichzeitiger Parathormonbehandlung und Änderung der Ernährung.

Wechselnde Verwendung von Nährstoffgemischen, die in der einen oder anderen Hinsicht variiert sind, haben bekanntlich oft großen Einfluß auf den empfindlichen jungen Knochen der kleinen Versuchstiere und

führen zu völlig verschiedenartigen histologischen Bildern. Sie machen sich auch hauptsächlich im Bereich der endochondralen Ossifikation geltend und sind meist Abweichungen von den normalen Vorgängen der Knorpelwucherung, Verkalkung und Vascularisation quantitativer Art. Im allgemeinen werden sie als paraplastische, besser aber als osteodystrophische Veränderungen des Knochens aufgefaßt.

Ich wählte dazu eine vitamin-D-reiche, eine vitamin-D-arme und noch eine dritte an vitamin-D- und an Calcium arme Nahrung, weil wir uns die Frage vorgelegt haben, auf welche Weise etwa die Wirkung des Parathormons von ihnen abhängig sein könnte. Ein einheitliches Bild über die Funktion des Nebenschilddrüsenhormons beim Versuchstier mit einer in diesem Sinne veränderten Diät auf Grund der bisher in der Literatur zu findenden Mitteilungen zu gewinnen, ist schwer. Wir stoßen bei Bewertung der verschiedenen Angaben auf Widersprüche, häufig sind die Angaben unvollständig, da viele Forscher die Veränderungen hauptsächlich am Röntgenbild verfolgt haben. Diese Bilder gestatten jedoch keinen genauen Rückschluß auf anatomische Veränderungen, die sich dabei am Knochensystem abspielen. Wir haben deshalb nur mikroskopisch untersucht und auf Anfertigung von Röntgenbildern verzichtet.

### Parathormon und vitaminreiche Nahrung.

Eine genaue Schilderung der Histologie der Wachstumsstörungen bei jungen Ratten, die sehr frühzeitig größere Vigantolmengen einmalig oder täglich bekamen, ist durch *Schmidtman* und durch *Collazo*, *Rumbio* und *Varela* gegeben worden. Die charakteristischen Befunde bei derartigen Zwergratten spielen sich hauptsächlich an der Epiphysengegend ab. Sie fanden eine gewisse Unordnung im Bau des ruhenden Knorpels, fast fehlende Säulenknorpelschicht, Hyperämie des Knochenmarks und plumpe Bildung von verkalkten Knochenbälkchen. Den unmittelbaren Übergang der schmalen, verkalkten Knorpelschicht in neugebildetes Knochengewebe deutete *Collazo* als Metaplasie. Dieser histologische Befund am Knochen stimmt mit dem von uns bei den Ratten dieser Gruppe gefundenen, wo kein Parathormon eingespritzt ist, überein. Die Versuchsanordnung unterscheidet sich von unserer durch Zugabe des Vitamins nur in der Form des Vigantol.

Behandeln wir zunächst die Befunde des Versuchstieres 22 (Kontrolle dieser Gruppe); ehe wir uns den anderen dieser Gruppe mit Parathormoninjektionen zuwenden. Der Epiphysenknorpel ist nur halb so breit wie bei einem Normaltier, die Anordnung der kurzen Knorpelsäulen wesentlich gestört. Es fehlt jede Differenzierung der Knorpelzellen nach der Diaphysenseite hin. Die Grundsubstanz der entarteten schmalen Zone ist außerdem diffus verkalkt und die Knorpelzellen auffallend verkleinert (Abb. 5). An den schon verkalkten Knorpelpartien selbst findet

kein Wachstum mehr statt, nur entferntere von Verkalkung freie Knorpelteile wachsen in die Dicke und Länge. Hier handelt es sich anscheinend um eine unmittelbare Umwandlung des Knorpels in Knochen. Die Knorpelzellen werden stellenweise von stark gefüllten Blutcapillaren vernichtet. Das Mark ist stark blutreich und ödematös. Spärliche



Abb. 5. Versuchstier 22. Diffuse Verkalkung des verdünnten Epiphysenknorpels. Anordnung der Knorpelzellensäulen gestört. Spärliche Bälkchen ohne Osteoblastensaum. Obj. 10. Ok. 6. Länge 85 cm.

Knochenbälkchen liegen frei in der Metaphyse, ohne Osteoblastensaum mit geringer Lacunenbildung. Die Diaphysencompacta ist, wenn auch im geringeren Grade, etwas verdünnt, zeigt aber sonst keine nennenswerten Veränderungen. Die eben geschilderten endochondralen Störungen führen langsam zu einem Stillstand des Knochenwachstums. Die Tiere unterscheiden sich von normalen durch eine bemerkenswerte Verkürzung der Gliedmaßen. Am Knochen des Versuchstieres 272 läßt sich ein Bild gewinnen, dessen Abweichungen gegenüber den Vergleichstieren bei normaler Kost gering sind (Abb. 6). Unvollständige Verkalkung der entarteten Zone der Grundsubstanz des Epiphysenknorpels. Die kurzen

Bälkchen, die zum Teil noch an die Knorpelschicht anlehnen, zeigen an ihrer Grenze reihenförmig epithelartig angeordnete Osteoblasten. Das blutreiche Mark enthält gewöhnliche zellige Bestandteile. Die Corticalis ist mehrfach durchlöchert. Innere Tapezierung der Kanälchen mit Osteoblasten, das Endost erscheint als ein schmales Häutchen mit dunklen

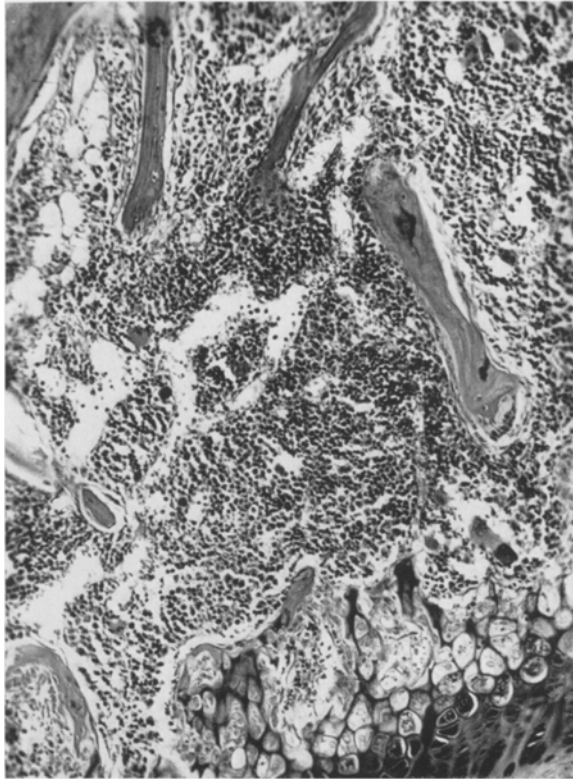


Abb. 6. Versuchstier 272. Im ganzen ähnlich dem normalen Bild. Bälkchen mit reihenförmig epithelartig angeordneten Osteoblasten. Mark blutreich, enthält gewöhnliche Bestandteile. Obj. 10. Ok. 6. Länge 75 cm.

Kernen. Durch die gleichzeitige Vitamindarreichung ist hier die Wirkung des Parathormons erheblich verringert. Erst wenn die tägliche Menge des Parathormons gesteigert wird, wie beim Versuchstier 154, kommt mehr die Wirkung des Parathormons zum Vorschein. Die Bälkchen selbst bestehen überwiegend aus lamellären Knochen und in sie hinein gefressen finden sich aushöhlende Resorptionsräume, welche zum Teil mit einem periostartigen Bindegewebe ausgestattet sind. Zahlreiche Riesenzellen füllen die kleinen Lacunen des Knochens. Osteoid ist hier nirgends festzustellen (Abb. 7). Die Rinde ist dünner als normal und porotisch.

Das Knochenmark weist zwischen den Bälkchen ein Ödem, und stellenweise geringes lockeres Bindegewebe in normalen Zellbestandteilen auf.

Nach diesen Versuchen von gleichzeitiger Verabfolgung von Parathormon und Vitamin D, steht das Parathormon in nachweisbarer Beziehung zu diesem Vitamin. Die charakteristischen Veränderungen besonders

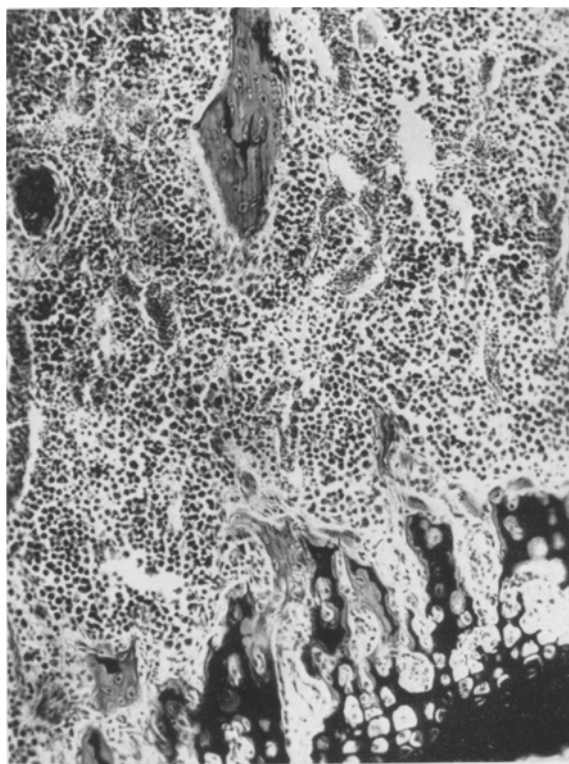


Abb. 7. Versuchstier 154. Riesenzellen füllen die kleinen Lacunen des neugebildeten Knochens. Das blutreiche Knochenmark weist zwischen den Bälkchen ein Ödem und stellenweise geringes lockeres Bindegewebe auf. Obj. 10. Ok. 6. Länge 75 cm.

an der Epiphysengegend der Röhrenknochen, die durch eine täglich größere Vitaminmenge entstehen (Versuchstier 22) werden bei einer Totalmenge von etwa 72 E.H. Parathormon vermieden. Wir gewinnen bei diesem Versuchstier ein ziemlich normales Bild, wie der Befund des Versuchstieres 272 eindeutig bewies. Die Gegenwart von Nebenschilddrüsenhormon ändert hierbei durch Ausgleich der gleichzeitigen Wirkung des Vitamins nichts an den normalen Verhalten der Knochen. Die Beobachtungen von *Johnson* an Hunden und Ratten haben ergeben, daß Vitamin D in Form von bestrahlten Ergosterol, 5–60 Tropfen täglich,



eine Verschlimmerung derjenigen Wirkung, die durch eine tägliche Injektion von Parathormon in einem Stadium von Hyperparathyreoidismus erhalten worden war, bewirkt. Vor *Johnson* hatten *Nonidez* und *Goodale* auch eine ergänzende Wirksamkeit der Nebenschilddrüsen und des Vitamins gefunden. Aber diese Auslegung ist unhaltbar. *Wilder* sowie auch andere amerikanische Forscher haben eine antagonistische Wirkung in ihren Experimenten feststellen können. *Comper* und *Quick* konnten auch klinisch diese antagonistische Wirkung bestätigen. In dem Bestreben, die Wirkung des Vitamins D in ihrer Beziehung zu Nebenschilddrüsen zu studieren, müssen wir hier die Versuche von *Loewy*, der eine andere Versuchsanordnung wählte, erwähnen. *Loewy* konnte bei einem Hunde mit Gallenharleiterfistel ähnliche Knochenveränderungen wie Osteodystrophia fibrosa mit Hypertrophie der Nebenschilddrüsen feststellen. Es trat eine auffallende Besserung des Leidens nach Vitamin-D-Darreichung ein.

Und wenn nun in unserem Versuch die tägliche Menge des Parathormons, die als Ausgleich für die Wirkung des Vitamins D im Sinne einer Milderung oder Aufhebung der Knochenerscheinungen dient, überstiegen wird, wie bei dem Versuchstier 154, dann tritt die Wirkung des Parathormons in Kraft und ruft die üblichen Veränderungen am Knochen hervor, die vielfach Zeichen eines Beginns der Osteodystrophia fibrosa aufweisen.

Ein Vergleich der Ergebnisse mit den vorher erwähnten der ersten Gruppe zeigt eindeutig, daß die Knochenveränderungen dort entschieden größer waren, wo kein bestrahltes Vitamin die Injektionen von Parathormon begleitete. Es besteht danach kein Zweifel an der neutralisierenden Wirkung des Hormons. Diese Ergebnisse sind auch für die Behandlung der als Hyperparathyreoidosen erkannten Krankheitsbilder bedeutungsvoll. Dabei wäre es besonders wichtig, auf die zu verabfolgende Vitaminmenge zu achten.

#### **Parathormon- und vitaminarme Nahrung.**

Die Befunde dieser Gruppe, wo nur ein Vitamin-D-Mangel in der Nahrung bestand, wichen vom normalen Verlauf der Entwicklung wenig ab. Denn der Mangel an Vitamin tritt langsam ein und übt dann eine schädigende Wirkung aus, die ihrerseits keine auffallende mittelbare Beziehung zu Knochenveränderungen aufweist. Ein in diesem Sinne anzuführendes Versuchstier (35) zeigte nach 35 Tagen folgende Befunde am Knochen. Auf Kosten aller vier Schichten ist der Epiphysenknorpel, besonders aber der der ruhenden Knorpelzone verdünnt. Die Knorpelzellensäulen sind kürzer und spärlicher, es besteht ungenügende Verkalkung der provisorischen Schicht der Grunds substanz, Persistenz der mangelhaft verkalkten Knorpelpfeiler, die durch Osteoid bekleidet aus ihrem Grund emporragen. In der Metaphyse sind dicke Bälkchen, die

in ihren Zentralpartien Knorpelreste umschließen. Hier und da Osteoblastenketten. Osteoclasten fehlen sozusagen vollständig. Im Gegensatz zu den mannigfaltigen Knochenveränderungen bei der Hypervitaminose ist dieser Befund ziemlich einfach und eindeutig. Hier leidet hauptsächlich die Verkalkung des Knorpels. Die persistierenden

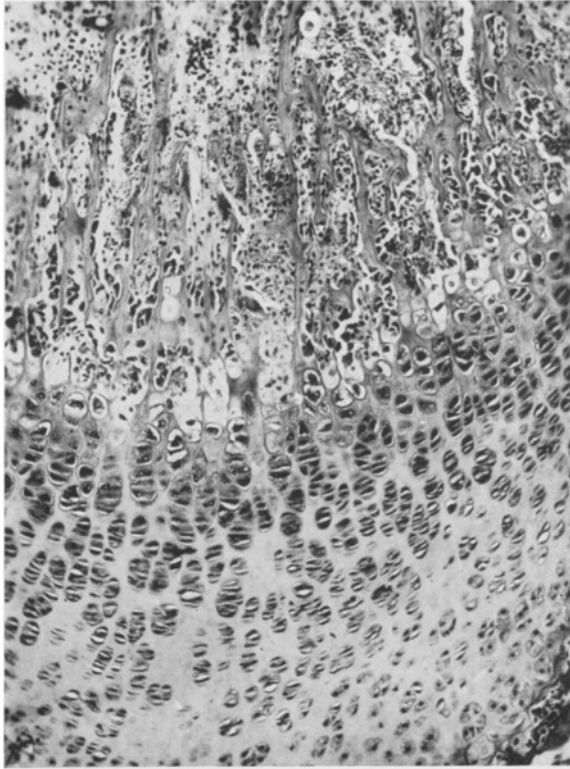


Abb. 8. Versuchstier 122. Miteinander sowie auch mit der Grundsubstanz des stark in seiner Tätigkeit angeregten Epiphysenknorpels in Verbindung stehende Bälkchen. Osteoides Gewebe an einzelnen Stellen. Vereinzelte Riesenzellen mit Lacunenbildung. Obj. 24. Ok. 6. Länge 80 cm.

mangelhaft verkalkten Knorpelpfeiler werden nicht vollständig abgebaut, sondern von Knochenmassen der Bälkchen umschlossen.

Bei einer steigenden Anfangsmenge von 2 E.H. während 12 Tagen, wie beim Versuchstier 122, beginnt die Epiphyse breiter zu werden und sie wird in ihrer Tätigkeit stark angeregt. Es finden sich weiter geflechtartig angeordnete und mehr nach der Längsrichtung gestellte miteinander sowie auch mit der Grundsubstanz des unvollständig verkalkten Epiphysenknorpels in Verbindung stehende Bälkchen, welche die Metaphyse füllen und in ihren Zentren noch Knorpelmassen einschließen.

An der Oberfläche der Bälkchen eine kontinuierliche epithelartig angeordnete Osteoblastenlage. Osteoides Gewebe an einzelnen Stellen ganz schmal, anderswo wieder kaum bemerkbar. Vereinzelte Osteoclastenriesenzellen mit Lacunenbildung an den Bälkchen (Abb. 8). Das normale

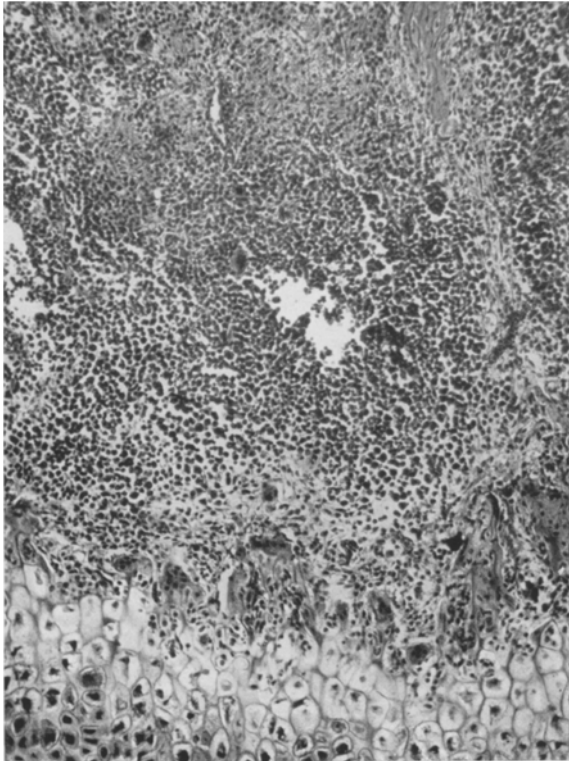


Abb. 9. Versuchstier 164. Zahllose Riesenzellen sitzen kappenförmig auf den unvollständig verkalkten Pfeilern und hindern die Bälkchenbildung. Bälkchen von periostartigem gewuchertem Bindegewebe umgeben. Obj. 10. Ok. 6. Länge 63 cm.

Markgewebe blutreich. Einen fast ähnlichen, aber etwas verschärfteren Befund bietet sich beim Versuchstier 252. Es handelt sich hier um eine Ratte mit derselben anfänglichen täglich steigenden Menge Parathormon während der Zeit von 25 Tagen. Die Bälkchen werden, je weiter von der Epiphysenlinie entfernt, desto dicker und die eingeschlossenen Knorpelreste verschwinden allmählich. Geringes Osteoid und eigentliche Osteoblasten. Kurzspindelige Zellen umschließen zum Teil die Bälkchen und füllen gegen die Peripherie den Raum, hier und da sind in ihnen noch kleine Reste des Markgewebes. An den Bälkchen sind vereinzelt Riesenzellen mit lacunärer Resorption eingestreut. An

dem der Epiphyse benachbarten Teil der Corticalis befinden sich größere Lücken mit spindelzelligem lockeren Bindegewebe und Riesenzellen neben dem myeloischen Gewebe.

Wir schildern nun noch den Befund bei einem Versuchstier dieser Gruppe (Nr. 164), bei dem wir mit einer Anfangsmenge von 4 E.H. begonnen haben. Dieses Versuchstier wurde 16 Tage am Leben gelassen. Die histologische Untersuchung ergab folgende bemerkenswerte Befunde.

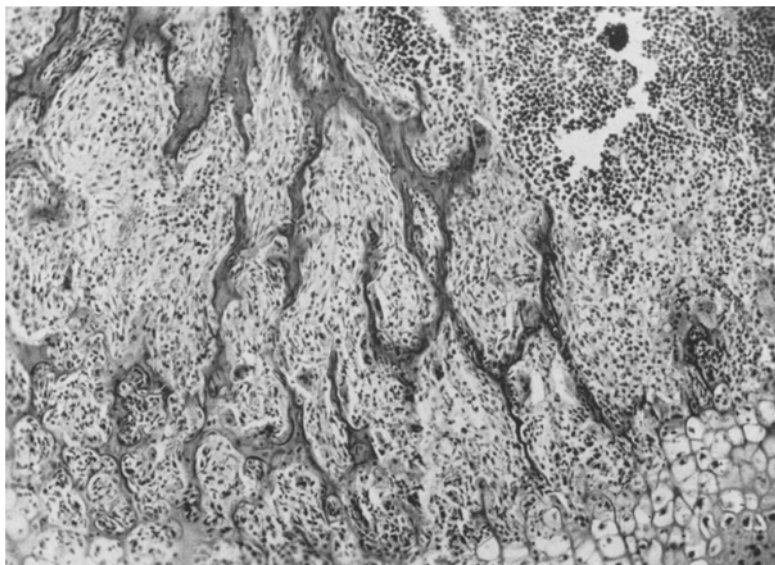


Abb. 10. Versuchstier 164. Osteodystrophia fibrosa: Dichtes faseriges Gewebe an der Außenseite der Knorpelknochengrenze des distalen Teils des Femurs mit kurzspindeligen Zellen. Zahlreiche Riesenzellen und Lacunenbildung. Obj. 10. Ok. 6. Länge 63 cm.

Breiter Epiphysenknorpel, zahllose mehrkernige Osteoclastenriesenzellen sitzen kappenförmig und wie eine Kette auf den unvollständig verkalkten Pfeilern der Grundsubstanz auf und hindern die Bälkchenbildung (Abb. 9). In der Metaphyse sind nur noch ganz vereinzelte Bälkchenreste, die von einem periostartig gewucherten spindelzelligen Gewebe umgeben sind. An der Außenseite der Knorpelknochengrenze ein dichtes faseriges Gewebe mit kurzspindeligen Zellen in Verbindung mit dem gewucherten Periost und Endost (Abb. 10). Von beiden Seiten her wuchert dieses Gewebe bis zur Mitte der Metaphyse vor. Man hat den Eindruck, als ob dieses ein Ersatz für die ausgebliebenen Bälkchen wäre. Periostale Unruhe mit Ab- und Anbau. Riesenzellen unter dem Periost mit Lacunenbildung. Die Haversischen Kanälchen sind erweitert und zum Teil mit Spindelzellgewebe und vereinzelt Riesenzellen in Lacunen gefüllt.

Es ist also aus diesem histologischen Bilde zu ersehen, daß bereits die Wirkung des Parathormons hier eine andere ist als im gesunden Organismus. Dies tritt am deutlichsten in dem Anfangsstadium hervor. Die Verkalkung des Knorpels bleibt weiter mangelhaft und wird durch das Parathormon nicht beeinflußt. Der Epiphysenknorpel ist breit, durch angeregte Vermehrung aller Schichten. In der Zone oberhalb der Epiphysenlinie liegen massenhaft Osteoclastenriesenzellen dick gelagert an den eben neugebildeten mehr zum Knorpel hin liegenden Knochenbälkchen. Eine auffallend reichliche Knochenresorption durch Osteoclasten. Alles ist im Abbau begriffen, der durch den Mangel an Vitamin D neben der Parathormon-Einverleibung begünstigt wird. Gibt man, wie im letzten Falle 164 höhere Dosen Parathormon, so werden die Veränderungen hochgradiger. Eine Unmenge von Osteoclastenriesenzellen tritt auf und mit ihnen sind die Knochenreste vollgestopft. Es entwickelt sich viel fibröses Gewebe, das die Bälkchen in dichten Schichten einhüllt. Es entsteht somit das Bild einer Osteodystrophia fibrosa, die alle Zeichen gesteigerten Ab- und Anbaues nebeneinander zeigt.

Während in der vorigen Gruppe das Vitamin eine Verminderung der Wirkung des Parathormons herbeiführte, wirkte hier Mangel an Vitamin sensibilisierend auf das Hormon der Nebenschilddrüse.

#### **Parathormon und vitamin-calciumarme Nahrung.**

Gibt man im Versuch zu gleicher Zeit mit einer calcium-vitamin-D-armen Nahrung Parathormon in kleinen und größeren Mengen, so kommt es zur Entwicklung schwerer Knochenveränderungen. Der Befund des unbehandelten Versuchstieres dieser Gruppe unterscheidet sich nicht wesentlich von dem entsprechenden der letzten Gruppe. Auf den meist scharf abgebrochenen Pfeilern und in den Lacunen der Bälkchen liegen oft vereinzelte Riesenzellen. Die Kanäle der Corticalis sind vielfach erweitert.

Die Natur der Veränderungen durch Parathormon, wie wir sie an Hand der histologischen Bilder zeigen werden, ist durchaus keine einheitliche. Wir können zwei parallel verlaufende Hauptformen von Veränderungen unterscheiden. Die erste Form zeigt sich hier durch die Befunde bei den Versuchstieren 262 und 344. Beim Versuchstier 262, welches 26 Tage im Versuch belassen wurde, haben wir mit 2 E.H. begonnen. Die vier Schichten des breiten Epiphysenknorpels sind gut zu erkennen. Dicht oberhalb und in der ganzen Ausdehnung des Epiphysenknorpels laufen unregelmäßige breite Knochenbälkchen, welche größtenteils zueinander im Zusammenhang stehen und sich oft an mehreren Knorpelsäulen anlehnen (Abb. 11). An der Grenze der Bälkchen epithelartig angeordnete Osteoblasten. Die Räume dazwischen enthalten Markzellen, spindelförmiges Bindegewebe und viele Blutgefäße. Kleinere Räume sind mit Osteoblasten gefüllt. Das Mark ist fettreich. Die Corticalis breit und von unregelmäßigen Kanälen durchlöchert. Der Inhalt

ist ähnlich wie der zwischen den Bälkchen, viele sind von einem Osteoblastensaum umgrenzt. Es besteht eine den ganzen Knochen ergreifende Osteoporose mit vermehrtem Anbau. Es fehlen dagegen vollständig die Riesenzellen. Das Versuchstier 344 wurde länger behandelt und zwar 34 Tage. Es bekam 4 E.H. als Anfangsmenge. Breiter Epiphysenknorpel

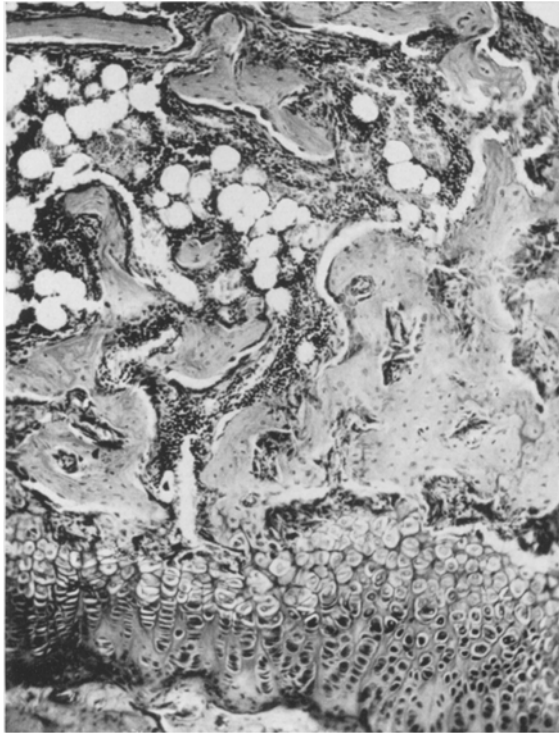


Abb. 11. Versuchstier 262. Gute Ausbildung aller Schichten des breiten Epiphysenknorpels. Breite unregelmäßige Bälkchen mit epithelartigem Osteoblastensaum. Mark fettreich. Obj. 10. Ok. 6. Länge 50 cm.

mit guter Ausbildung aller Schichten. Sehr breite zusammenhängende Bälkchen, welche auch mit der Grundsubstanz in Verbindung stehen. An ihrer Oberfläche kontinuierliche Lage epithelähnlicher Zellen, Osteoblasten (Abb. 12). Die Räume enthalten Gefäße und spindelzelliges Bindegewebe. Oft findet man Markzellen. Das Mark enthält Fettzellen. Die Corticalis ist sehr breit und durchlöchert. Größere und kleinere Kanäle sind mit einem Osteoblastenbesatz ausgekleidet und mit Gefäßen und spindeligen Bindegewebszellen, zum Teil auch mit Markgewebe erfüllt. Der Markraum erscheint eingeengt (Abb. 13). Bei dieser ersteren Form tritt also eine frühzeitige diffuse Verkalkung der Grundsubstanz des breiten und in seiner Anordnung nicht gestörten Wachstumsknorpels

mit Ausschaltung der Osteoidschicht ein. Die neugebildeten Bälkchen sind stark vermehrt und sehr verbreitert, so daß der Metaphysenmarkraum schwindet. Auch die Corticalis ist stark verbreitert und durchlöchert wie die Bälkchen. Das Knochenmark ist in Fettmark umgewan-



Abb. 12. Versuchstier 344. Sehr breite zusammenhängende Bälkchen, welche auch mit der Grundsubstanz in Verbindung stehen. Osteoblasten epithelartig. Die Markräume enthalten außer den gewöhnlichen Markbestandteilen viele Gefäße und spindelförmiges Bindegewebe.  
Obj. 24. Ok. 6. Länge 30 cm.

delt. Hier handelt es sich um eine hyperostotische Porose mit einem relativ verstärkten Anbau.

Nun folgt die zweite Form, wo wir wiederum die Befunde zweier Ratten besprechen wollen, die fast dieselbe Menge in der entsprechenden Zeit wie die obenerwähnten Versuchstiere, bekommen haben. Versuchstier 282, der Epiphysenknorpel ist nicht mehr so breit wie im vorigen Fall. Die wuchernde Zone ist schmal und die Anordnung der Säulen etwas gestört. Die Grundsubstanz der provisorischen Zone ist verkalkt. Die vordringenden Pfeiler sind zum Teil abgebrochen. Auf diesen sitzen kappenförmig Osteoclasten (Abb. 14). Die etwas schmalen massenhaften Bälkchen der Metaphyse drängen sich ziemlich tief in die Diaphyse vor

und zeigen osteoblastische Erscheinungen. Sie sind dünn von einem Osteoid ringsherum begrenzt und stehen nicht mehr miteinander im Zusammenhang. An der Oberfläche hier und da ein schmaler Osteoblastensaum. Es finden sich überall an den Bälkchen Riesenzellen. Das Mark ist blutreich. Die Corticalis von großen Lücken durchsetzt, welche

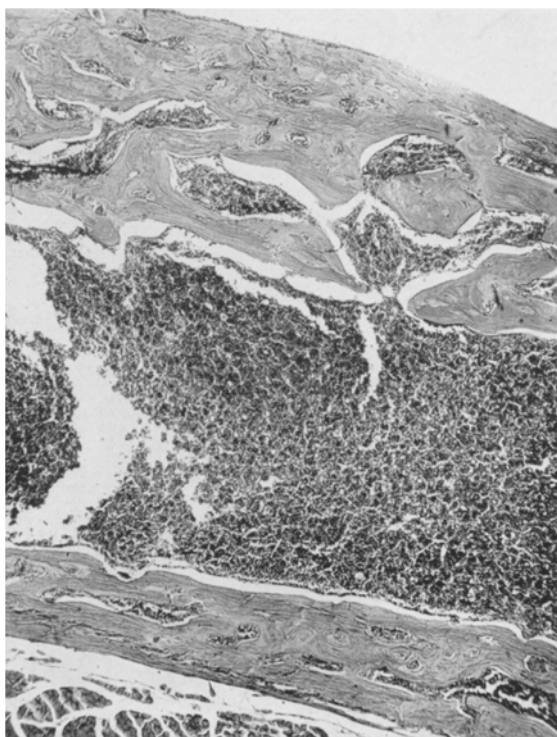


Abb. 13. Versuchstier wie Abb. 12, sehr breite mit größeren und kleinen Kanälen durchlöcherter Corticalis. Markraum beengt. Obj. 10. Ok. 6. Länge 47 cm.

hauptsächlich Markgewebe und Gefäße enthalten. In vielen dieser finden sich massenhaft Osteoclasten. Der Knochen erscheint wie angenagt und zerfasert, bedeckt von einer Osteoidlage und oft mit einem Osteoblastenstreifen umgrenzt. Versuchstier 354, diffuse Verkalkung der Grundsubstanz, die Pfeiler sind scharf abgebrochen. Massenhafte Riesenzellen überall in der Nähe des Knochens eingestreut, und an den Pfeilern sitzend. Spärliche Reste von stark zerfaserten dünnen Bälkchen. Ausgedehnte Kanalisation der Corticalis (Abb. 15). Viele weite Markräume von einer dünnen Schicht umgrenzt. Sie enthalten Markgewebe und zahllose Riesenzellen. Überall um den zerfaserten Knochen ein Osteoidsaum. Das Mark ist blutreich, zeigt aber sonst keine Besonderheiten.



Bei dieser zweiten Form tritt dagegen ein aktiver Knochenneubildungsvorgang mehr in den Hintergrund. Auffallend ist der Knochenabbau durch die gesteigerte Tätigkeit der zahlreichen Osteoclasten. Die dünnen und spärlichen Knochenbälkchen sind zerfasert und stark kanalisiert. Auch die Knochensubstanz des Schaftes ist stark vermindert

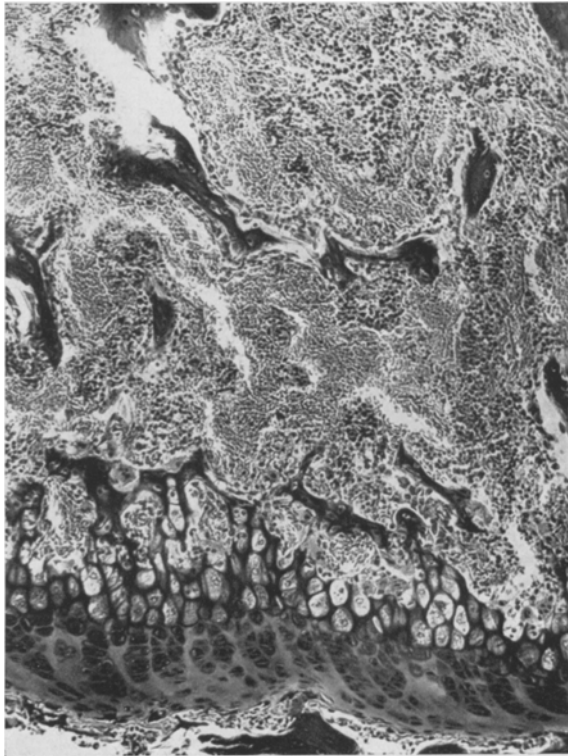


Abb. 14. Versuchstier 282. Anordnung des schmalen Epiphysenknorpels gestört. Riesen-  
zellen mit osteoklastischen Erscheinungen an den zum Teil mit Osteoid begrenzten Bälkchen.  
Obj. 10. Ok. 6. Länge 30 cm.

und weist ähnliche Vorgänge auf. Osteoides Gewebe folgt saumartig den Bälkchen, sitzt an der Wand der Markräume und ist unter dem Endost und Periost ebenfalls angehäuft. Hier ist die Osteoblastentätigkeit gestört und leidet dadurch die Knochenneubildung. Das Osteoid ist wahrscheinlich die Folge einer zurückgegangenen Verkalkung der Grundsubstanz des schon verkalkt gewesenen Knochens (Halisteresis). Hier treffen wir also eine hypostotische Porose mit relativ gesteigertem Abbau. Manche Abweichungen der daneben vorkommenden Befunde bilden einen Übergang zu diesen beiden Arten. Diese zwei Hauptformen sind wohl das Ergebnis der jeweilig wechselnden Bilanz zwischen An-

und Abbau und es kommt deshalb zu einem verdünnten oder verdickten Knochen.

In dem Verlauf des anatomischen Prozesses ist auffallend, mit welcher Unregelmäßigkeit diese zwei Formen der Knochenveränderungen dieser Gruppe vorkommen. Es läßt sich aber kein genauer Rückschluß auf die bestehenden Bedingungen mit Sicherheit folgern. Weder mit der

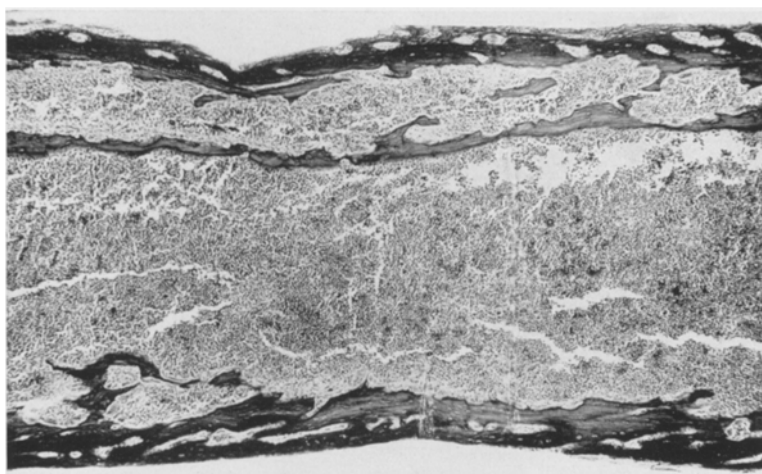


Abb. 15. Versuchstier 354. Ausgedehnte Zerfaserung und Kanalisation der Corticalis. Osteoidsaum um den Knochen. Riesenzellen. Obj. 24. Ok. 6. Länge 30 cm.

Menge des Parathormons noch mit der Versuchszeit läßt sich irgendwelcher Zusammenhang bei dem immer gleichbleibenden Nahrungsgemisch feststellen.

### Zusammenfassung.

Bei der Erzeugung der Osteodystrophia fibrosa mit Parathormon an Ratten bei normaler Nahrung, ergibt sich folgende charakteristische Entwicklungsreihe der Knochenveränderungen.

Zunächst überwiegt der Abbau, es entsteht akute Knochenresorption durch massenhaftes Auftreten von Osteoclasten. Bei Überdosierung des Hormons tritt eine übermäßige Kalkausschwemmung ein, die wohl in enger Beziehung zu der abnorm erhöhten osteoclastischen Tätigkeit steht. In dieser ist die Ursache für die osteodystrophischen mit Markfibrose einhergehenden Veränderungen zu erblicken.

Bei Fortsetzung der Behandlung beginnt als eine Art Reaktion auf den Verlust am alten aufgebauten Gewebe eine abnorme Entstehung von Osteoblasten. Diese werden nicht alle in physiologischer Weise verwertet und so bildet sich das fibröse Mark. Ist diese Störung tiefergreifend, dann führt sie endlich zu einer Steigerung des Umbaues. Wir

erzielen dadurch ein Bild, das der Osteodystrophia bei Menschen sehr ähnlich ist.

Besteht jedoch ein Überschuß an Vitamin D, so kommt es bei geringem oder größerem Angebot von Parathormon entweder zum Ausgleich der Wirkung des Vitamins oder aber zur Überwindung der neutralisierenden Wirkung des Vitamins durch das Parathormon und zur Entwicklung von Knochenveränderungen, die an beginnende Osteodystrophie erinnern.

Mangel an Vitamin führt zu einer erheblichen Sensibilisierung gegenüber den Wirkungen des Hormons.

Bei einer vitamin-calciumarmen Nahrung entstehen in undurchsichtiger Abwechslung zwei Hauptformen von Porose, bald hyperostotische und bald hypostotische Porose. Cystenbildung und Blutungen sind bei diesen kurzfristigen Versuchen nicht beobachtet worden.

#### *Nachtrag bei der Korrektur.*

Nach Abschluß des Manuskriptes sind 2 Arbeiten erschienen, die ebenfalls den Einfluß von Parathormoninjektionen auf die Umbauvorgänge im Knochensystem behandeln. *Wilton* hat 10 Meerschweinchen je eine einmalige Injektion von 20 Einh. Parathormon auf je 100 g Körpergewicht verabfolgt und bei 10 derart behandelten Tieren 48 Stunden nach der Injektion die Knochenveränderungen untersucht und mit den Befunden bei 6 nicht behandelten Kontrolltieren verglichen. Die unbehandelten Tiere zeigten nichts besonderes. Bei den 10 mit Parathormon behandelten Tieren fanden sich an der Knorpel-Knochengrenze Blutungen und Ödem des fibrösen Marks. An dem übrigen Rindenknochen ausgedehnte Knochenresorption. *Wilton* kommt zu dem Schluß, daß ein Überschuß an Parathormon die Osteocyten derart beeinflusst, daß die zur Zeit der Injektion vorhandenen Kalk- und Kollagendepots nicht mehr gehalten werden können, sondern resorbiert werden. *Cohn* fand bei kleinen Parathormondosen (1—5 Einh.) — Versuchsdauer bis zu 28 Tagen — bei Meerschweinchen keine Veränderungen am Knochen. Bei einem einzigen Versuchstier, das durch 16 Tage täglich größere Mengen Parathormon erhielt, sollen Veränderungen vorhanden gewesen sein. Die einzige Abbildung (Nr. 12), die *Cohn* dazu bringt, zeigt bei der geringen Vergrößerung außer osteoiden Säumen nichts Auffälliges, und überdies finden sich in dem mitgeteilten mikroskopischen Befund und seiner Analyse erhebliche Widersprüche, so daß ich zu seinen Ergebnissen keine Stellung nehmen kann. Weiterhin sind von *Oberling* und *Guérin*, *Oberling-Muller* und *Gohs* Befunde über zum Teil mit Markfibrose einhergehende Knochenveränderungen bei Hühnern mitgeteilt worden. *Oberling* und *Guérin* haben festgestellt, daß derartige Veränderungen, die zum Teil auch mit Bildung von Cysten und Scheingewächsen an den Knochen einhergingen, wesentlich davon abhängig waren, ob die Tiere Sand in ihrem Käfig hatten oder nicht. Die zugleich mit derartigen

Knochenveränderungen aufgetretenen Vergrößerungen der Epithelkörperchen sehen die Genannten als reaktive reversible Hyperplasien an. Diese Befunde bestätigen die bereits oben mehrfach erwähnte Ansicht, daß die Störung des Kalkstoffwechsels bei der Entstehung der Knochenveränderungen als wesentlichste Ursache im Mittelpunkt steht.

### Literaturverzeichnis.

*Aub*: J. of exper. Med. **49** (1929); zit nach *Gyorgy*. — *Askanazy*: Sonderdruck Schweiz. med. Jb. **1932**. — *Askanazy* u. *Rutishauser*: Virchows Arch. **291** (1933). — *Blum*: Studien über die Epithelkörperchen. Jena: Gustav Fischer 1925. — Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **41** (1928/30). — Münch. med. Wschr. **1931 I**. — *Bomskov*: Klin. Wschr. **1930 I**. — Arch. f. exper. Path. **157** (1930). — *Bülbring*: Arch. f. exper. Path. **162** (1931). — *Christeller*: Erg. Path. **20 II** (1922). — Verh. dtsh. path. Ges. Freiburg **1926**. — *Colaco*, *Rubino* u. *Varela*: Virchows Arch. **274** (1930). — *Gold*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **41** (1928). — Klin. Wschr. **1929 II**. — *Collip*: Canad. med. Assoc. J. **24** (1931). — *Greenwald* and *Gross*: J. of biol. Chem. **59** (1924); **82** (1929). — *Haslhofer* u. *Custer*: Virchows Arch. **289** (1933). — *Jaffé*, *Bodansky* and *Blair*: J. of exper. Med. **1932**. — *Johnson*: Amer. J. med. Sci. **183** (1932). — *Johnson* and *Wilder*: Amer. J. med. Sci. **182** (1931). — *Katase*: Der Einfluß der Ernährung auf die Konstitution des Organismus. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1931. — *Lang*: Beitr. path. Anat. **87** (1931). — Virchows Arch. **257** (1925). — *Loewy*: Presse méd. **89** (1931); zit. nach *Askanazy*. — *Looser*: Dtsch. Z. Chir. **189** (1924). — *MacCallum*: J. amer. med. Assoc. **59** (1912). — *Mandl*: Arch. klin. Chir. **143** (1926). — Zbl. Chir. **1926**, **1929**. — *Marek* u. *Wellmann*: Die Rachitis. Jena: Gustav Fischer 1931. — *Nonidez* and *Goodale*: Amer. J. Anat. **38** (1927). — *Parchon*: Med. Herald **50** (1931). — *Pfannenstiel*: Münch. med. Wschr. **1926 II**; **1928 I**. — *Pommer*: Arch. klin. Chir. **136** (1925). — *Quick* and *Hungsberger*: J. amer. med. Assoc. **96** (1931). — *v. Recklinghausen*: Virchows Festschr. **1891**. — *Rutishauser*: Zbl. Path. **53** (1931/32). — *Schmidt*: Handbuch der pathologischen Anatomie und Histologie von *Henke* u. *Lubarsch*, Bd. 9/1. — *Schmidtman*: Verh. dtsh. path. Ges. **1931**. — Virchows Arch. **280** (1931). — *Schmorl*: Virchows Arch. **283** (1932). — *Snapper*: Arch. of internat. Med. **46** (1930). — *Twenty* and *Schandler*: Amer. J. Physiol. **88** (1929). — *Vollmer*: Z. Kinderheilk. **45** (1928). — *Weber* u. *Becks*: Virchows Arch. **283** (1932). — *Wilder*: Trans. Assoc. amer. Physicians **44** (1929).

### Nachtrag zum Literaturverzeichnis.

*Cohn*, *B. N. E.*: Z. exper. Med. **92**, 540 (1934). — *Gohs*, *W.*: Frankf. Z. Path. **47**, 63 (1934). — *Oberling-Guérin*: Ann. d'Anat. path. **11**, 97 (1934). — *Oberling-Muller*: Ann. d'Anat. path. **11**, H. 7 (1934). — *Wilton*, *A.*: Acta paediatr. (Stockh.) **17**, 72 (1934).