

(Aus dem Vitaminlaboratorium des Instituts für Pflanzenzucht der UdSSR.,
Leningrad.)

Experimentelle Untersuchungen über den Skorbut des Meerschweinchens.

Von
Prof. M. Glasunow.

Mit 43 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 8. Oktober 1936.)

Obgleich der Skorbut in einer ganzen Reihe von alten und neuen Arbeiten von der morphologischen Seite mit genügender Vollständigkeit bearbeitet worden ist, bleiben bis jetzt einige Grundfragen seiner Pathogenese und Symptomatologie nicht in vollem Maße aufgeklärt.

Zwar hat die letzte große, an menschlichem Material ausgeführte Arbeit von *Aschoff* und *Koch* (1919) eine Reihe von Fragen des komplizierten Symptomenkomplexes des Skorbutes gelöst, sie hatte aber den Charakter der Veränderungen im Knochensystem nicht aufklären können. Die Schlußfolgerung von *Aschoff* und *Koch*, daß den Skorbutveränderungen der Mangel an bestimmten Stoffen in der Nahrung zugrunde liegt, die zur Bildung der Kittsubstanzen in den Knochen und Blutgefäßen notwendig sind, wurde schon im Jahre 1902 von *Paschutin* in seinem Buch gemacht, welches sich durch eine außerordentlich tiefe Analyse des ihm zur Verfügung gestandenen Materials auszeichnet; er ist zur Schlußfolgerung gekommen, daß der Skorbut vor allem eine Veränderung der intercellularen Substanzen vorstellt. *Paschutin* weist auf die unbedeutende Menge der damals noch hypothetischen Stoffe, die für die Vorbeugung und Heilung des Skorbutes notwendig sind, hin, stellt die Hunger-, Salz- und Infektionsnatur desselben in Abrede und behauptet, daß die Applikationsstelle der Wirkung dieser Stoffe die Kittsubstanzen der Mesenchymgewebe sind.

Die Theorie von *Paschutin* und *Aschoff* und *Koch* erklärt jedoch nicht die komplizierten, gesetzmäßigen und ihrem Wesen nach einheitlichen Prozesse, die bei Skorbut in verschiedenen Vertretern des Mesenchymgewebes beobachtet werden. Diese Fragen konnten nur durch experimentelle Untersuchungen beantwortet werden, die es leicht gestatten, das Haupt- vom Nebensächlichen und das Primäre und Spezifische vom Zufälligen zu unterscheiden.

Die von *Bolle* (1903) und *Bartenstein* (1905) begonnene experimentelle Untersuchung des Skorbutes hat sich aber erst nach *Holst* und *Fröhlich* (1907, 1912) bewährt, welche als erste die Identität des Skorbutes beim Menschen und Meerschweinchen gezeigt haben. *Ingier* (1913), *Hart* und *Lessing* (1913) haben die Angaben von *Holst* und *Fröhlich* durch Experimente an Meerschweinchen und Affen bestätigt. Eine besondere Entwicklung hat die experimentelle Untersuchung des Skorbutes in der Nachkriegszeit erhalten (*Zilva* und *Wells* 1919, *Tozer* 1921, *Höjer* und *Westin* 1924, *Howe* und *Wolbach* 1926, *Westin* 1926, 1931, *Kotanyi* 1927, *Wilton* 1931, *Bauer* 1931 u. v. a.). Die Haupterfolge auf diesem Gebiete sind mit den Namen der schwedischen Forscher verbunden (*Höjer*, *Westin*, *Wilton*), welche die Skorbutveränderungen in den Zähnen des Meerschweinchens (die zum erstenmal von *Zilva* und *Wells* erwähnt werden), eingehend untersucht hatten. Die Zähne haben sich dem Mangel an Vitamin C gegenüber als besonders empfindlich erwiesen und können

deshalb als das bequemste und genaueste Kriterium für die Bewertung des Gehaltes an Vitamin C in verschiedenen Pflanzenstoffen dienen (*Höjer* 1926, *Dalldorff* und *Zall* 1930, *Key* und *Elphick* 1931, *Wilton* 1931 u. a.). Der Wert der Arbeiten an den Meerschweinchenzähnen bestand nicht nur darin, daß sie ein leichtes und bequemes Verfahren zur Bestimmung der C-Vitaminträger ergaben: die Hauptbedeutung derselben besteht darin, daß sie die Frage über das Wesen der Skorbutveränderungen zu entscheiden gestatten.

Die experimentelle Untersuchung des Skorbuts hat in die allgemeine Charakteristik der Knochenveränderungen beim Skorbut, die von *Schmorl* gegeben wurde — Stillstand der Knochenbildung bei normaler Resorptionsgeschwindigkeit des fertigen Knochens —, eine Veränderung von prinzipiellem Charakter beigebracht, welche sich auf den ersten Teil dieser Formel bezieht.

Nach *Höjer* (1924) besteht die Hauptsache beim Skorbut nicht in der Abschwächung und im Stillstand der Bildung von normalen interzellulären Substanzen, sondern vielmehr in der Bildung von qualitativ nicht vollwertigen interzellulären Substanzen, die sich desto stärker und markanter äußert, je höher die gegebene interzelluläre Substanz organisiert ist. Nach *Höjer* führt der Skorbut zur Degeneration, oder, richtiger, zur Degradierung der Zellen („receding of bone-forming cells“). Der Verdienst von *Höjer* bestand darin, daß er als erster die Beteiligung des ganzen Mesenchymsystems des Organismus beim Skorbut bewiesen hat; er weist auch auf die stets beim Skorbut vorkommende Atrophie auch anderer Gewebe, von nicht mesenchymaler Herkunft, hin. *Höjer* erklärt den Skorbut für eine allgemeine, aber nicht gleichartige („not uniform“) Atrophie verschiedener Gewebe und Organe (der Ausdruck „Atrophie“ ist nicht ganz passend).

Zu ebensolchen Schlußfolgerungen sind *Howe* und *Wolbach* (1926) gekommen, welche beim Skorbut auf die Unfähigkeit der Zellen interzelluläre Stoffe auszuarbeiten, hinweisen.

Wilton (1931) betont die Wichtigkeit des Moments der Differenzierung in der Pathogenese der Skorbutveränderungen. Das Fehlen oder der Mangel des Vitamins C wirkt vor allem auf die in Differenzierung begriffenen Gewebe ein; die Störung des Wachstums hat eine sekundäre Bedeutung. Deshalb hält *Wilton* die Formulierung von *Höjer*, nach welcher bei Skorbut die besonders rasch wachsenden Gewebe am stärksten geschädigt werden, für nicht ganz richtig. Das Fehlen des Vitamins C führt, nach *Wilton*, zur Degeneration der Zellen, welche diese oder jene interzellulären Stoffe ausarbeiten (Odoatoblasten, Osteoblasten usw.). Von Interesse ist auch die Ähnlichkeit der Veränderungen der Zähne bei Skorbut und in hohem Alter, die besonders von *Wilton* hervorgehoben wird.

Westin (1931) ist geneigt, die entscheidende Bedeutung in der Pathogenese der Veränderungen der Zähne den Gefäßschädigungen zuzumessen. Alle Veränderungen der Pulpa, des Blastems und des Dentins lassen sich in einem Ursachen-zusammenhang mit primären Gefäßveränderungen denken. Der gleichen Ansicht ist *Bauer* (1931); *Kollath* (1929—1932) hat in einer ganzen Serie von Arbeiten die Bedeutung der Wachstums- und der Zelldifferenzierungsfaktoren für die Pathogenese und Symptomatologie der Avitaminosen gezeigt. Die Wirkung einiger Vitamine (A, D, E) äußert sich nur beim Vorhandensein des Wachstums, welches auch von anderen Stoffen unterstützt und reguliert ist, als die Vitamine selbst. Andere Vitamine, wie das Vitamin C, üben ihre Wirkung auch beim Ausbleiben des Wachstums aus. Darum teilt *Kollath* alle Mangelkrankheiten in zwei Gruppen ein: 1. die aplastisch-konsumptiven Syndrome, welche sich durch das Fehlen des Wachstums und der Prozesse des Zellersatzes bei erhaltenem Verbrauch der Gewebe auszeichnen, als Folge dessen entwickeln sich atrophische Veränderungen in den Organen, und 2. die paraplastisch-produktiven Syndrome: die Wachstums- und Ersatzprozesse können sich hier von den normalen nicht unterscheiden, sie haben aber einen

entarteten Verlauf und führen zur Bildung verschiedener fehlerhafter Produkte, die unter normalen Bedingungen nicht vorkommen können.

Auf Grund dieses Prinzips stellt *Kollath* den Skorbut in die erste Gruppe, die Krankheit von *Möller-Barlow* aber in die zweite Gruppe. Das, was *Kollath* als Skorbut bezeichnet, unterscheidet sich von dem allgemein eingebürgerten Begriff. Er bezeichnet als Skorbut den Symptomenkomplex bei den Ratten, die eine besondere synthetische Diät erhalten haben. Dabei wurde niemals die Entwicklung des Fasermarks beobachtet: die Veränderungen in den Knochen bestanden im Schwunde der Trabekel und Knorpelzellsäulen, mit der Bildung einer Schlußplatte, in der Atrophie des Knochenmarks an der Knochenknorpelgrenze, bei verdünnter Corticalis, mit mikroskopischen Blutergüssen in das Knochenmark und unter das Periost und reichlichen Blutungen in den Darm. Dieses Bild (was die Veränderungen in den Knochen anbetrifft) erinnert sehr an das, was bei den Meerschweinchen bei unvollwertiger Grundkost beobachtet wird (z. B. die *Bessonowsche Kost*, s. diesbezüglich *Schepelewskaja*, *Glasunow* und *Powolozkaja*), in welcher die für das Wachstum notwendigen Stoffe ausbleiben, oder vielleicht Stoffe vorhanden sind, die die wachstumsaktivierenden Substanzen hemmen, weshalb das Tier, selbst bei überreichlichen Dosen des Vitamin C, zu wachsen aufhört. Diese Gegenüberstellung des Skorbuts und der *Möller-Barlowschen* Krankheit ist unrichtig, da sie die ätiologisch-einheitliche Krankheit in zwei selbständige einteilt: daß die aplastisch-konsumptive Form des Skorbuts in der Tat eine Form und nicht ein neuer Inhalt ist, zeigen einerseits die Versuche, die von *Kollath* selbst an Meerschweinchen ausgeführt wurden, und andererseits die von mir im ersten Teil geschilderten Tatsachen.

Die Hauptbedeutung der Arbeit von *Kollath* besteht darin, daß er äußerst überzeugend die Rolle anderer Faktoren, als die Vitamine, in der Pathogenese und Symptomatologie der Avitaminosen gezeigt hat. Die Faktoren können sowohl außerhalb des Organismus (die Grundkost spielt in dieser Beziehung zuweilen die entscheidende Rolle) als auch in demselben liegen. Was die ersten anbetrifft, so ist eine systematische Untersuchung über den Skorbut der Meerschweinchen nicht vorhanden; einige synthetische Kosten haben sich in der Praxis als vollkommen untauglich erwiesen (*Bessonowsche Kost*). Wie bekannt, wurden auch die ersten Angaben von *Halst* und *Fröhlich* über die minimalen prophylaktischen Dosen des Vitamins C später verändert, als man von der von ihnen verwendeten Kost zu vollwertigeren Diäten überging. Die alten Angaben von *Fröhlich* (1912) in den Versuchen mit Milch sind in dieser Beziehung besonders interessant.

Andererseits hat das Experiment die Rolle der konstitutionellen und Altersfaktoren ins Licht gesetzt, was bei massenhaften Versuchen bei der Bestimmung des Vitamins C in den Pflanzen außerordentlich deutlich hervortritt, besonders bei der weiten Verwendung der histologischen Kontrolle. Die Praxis hat gezeigt, daß die 250—300 g schweren Meerschweinchen sich am besten für die Versuche eignen; bei älteren Tieren sind die Symptome des Skorbuts weniger ausgeprägt.

Experimentelle Angaben im Zusammenhang mit den klinischen Beobachtungen haben somit gezeigt, daß die Frage über den Skorbut, als eine Krankheit, durch die Frage über die Menge des Vitamins C in der Nahrung nicht erschöpft werden kann.

I. Teil. Die Bedeutung des Altersfaktors in der Symptomatologie des experimentellen Skorbuts.

Die Analyse der besonders charakteristischen Symptome des Skorbuts veranlaßt uns zur Schlußfolgerung über die große Bedeutung der Wachstums- und Differenzierungsprozesse in ihrer Entfaltung. In der Regel ist die Ausgesprochenheit des Bildes des experimentellen Skorbuts und die Vollständigkeit seiner Symptomatologie unter den übrigen gleichen Bedingungen gerade proportional zur Energie des Wachstums, bzw. der Differenzierung, sowie zur Dauer des Experiments. Das erklärt die auf den ersten Blick paradoxe Tatsache des Vorhandenseins von deutlicheren Skorbutmerkmalen bei den Tieren mit einer steileren Gewichtskurve, im Vergleich zu den langsamer wachsenden, bei der gleichen Dosis des Vitamins C.

Die Bedeutung des Altersfaktors wurde schon längst durch die menschliche und tierische Pathologie festgestellt, wobei sie die Differenz in der Symptomatologie des Skorbuts der Neugeborenen, Jugendlichen und Greisen betont. Während aber der Skorbut Neugeborener und Jugendlicher sowohl klinisch als auch experimentell eingehend untersucht ist, ist der Greisenkorbut anatomisch und histologisch, besonders in bezug auf die Knochenveränderungen, nicht untersucht. Theoretisch genommen darf man erwarten, daß beim Menschen und Tier mit eingestelltem Knochenwachstum das Ausbleiben oder der Mangel am Vitamin C andere Folgen nach sich ziehen wird, als beim jungen Individuum. *Aschoff* und *Koch* sprechen eine Vermutung über die mögliche Rarefikation der Knochen, beim Fehlen anderer Skorbutsymptome, aus. An ihrem Material wurde aber eine augenfällige Sprödigkeit der Knochen nicht beobachtet.

Experimentelle Arbeiten über den Skorbut bei Greisen fehlen. *Holst* und *Fröhlich* (1912) erwähnen in aller Kürze einen Versuch mit drei 1100 bis 1150 g schweren Meerschweinchen, die am Skorbut umkamen. Bei der Obduktion wurden weder charakteristische Veränderungen in den Knochen, noch Blutergüsse gefunden. Dieselben Verfasser fanden keine spezifischen Veränderungen in den Knochen einer 70 Jahre alten Greisin, die an Skorbut gestorben war. *Holst* und *Fröhlich* berufen sich auf analoge Beobachtungen von *Looser*.

Zur Aufklärung dieser Frage stellte ich zwei Versuchsserien an: in der ersten (C-Avitaminose) bekamen die Tiere gar kein Vitamin C, in der zweiten (C-Hypovitaminose) wurde das prophylaktische Verfahren mit Citronensaft in folgenden Dosen verwendet: 0,5, 1,0 und 1,5 ccm. In beiden Serien waren zwei Reihen von Versuchstieren vorhanden: eine mit einem Körpergewicht von 700—900 g und die andere, als Kontrolle, mit einem Körpergewicht von 250—300 g. Leider gelang es mir nicht, echte Meerschweinchengreise — von größerem Körpergewicht — zu erhalten. Es erwies sich bei der histologischen Untersuchung, daß bei allen Tieren das Wachstum fortduerte, obgleich es schwach war, wovon das Vorkommen der Reste des metaphysären Knorpels in der Tibia zeugte.

Die Grunddiät bestand aus autoklaviertem Heu mit Hafer und zweimal autoklavierter Mohrrübe. Der Citronensaft wurde aus einer Pipette verabreicht. Mit Ausnahme von zwei Tieren, die im Versuch mit C-Avitaminose krepieren, wurden alle übrigen mit Chloroform getötet. Für die histologische Untersuchung wurden Kiefer, Rippen, Tibia und zuweilen Oberschenkelknochen genommen. Einbettung in Celloidin-Paraffin. Da bei den Meerschweinchen die Zähne im Laufe des ganzen Lebens wachsen, so liegt stets die Möglichkeit der genauen Skorbutdiagnose vor, selbst beim vollständigen Ausbleiben der gewöhnlichen Skorbut-symptome in den Knochen: das gestattet auch die weiter unten beschriebenen Veränderungen für spezifisch zu halten, um so mehr, als bei keinem einzigen Tiere, auch nicht bei den krepierenden, irgendwelche Merkmale von komplizierenden Erkrankungen nachgewiesen werden konnten.

1. Serie. C-Avitaminose.

Im Versuch waren 9 erwachsene Meerschweinchen: je zwei Meerschweinchen wurden am 7., 14. und 20. Tage getötet, ein Tier krepierte am 32. Tage und zwei

am 40. Tage bzw. 41. Tage. Acht junge Meerschweinchen dienten als Kontrolle und wurden in denselben Fristen getötet; zwei krepierten am 28. bzw. am 30. Tage.

Schon *klinisch* konnte man eine gewisse Differenz im Verlauf des Skorbut-s bei jungen und alten Meerschweinchen beobachten: während bei den jungen die Gewichtskurve im Laufe von 5—10 Tagen seit dem

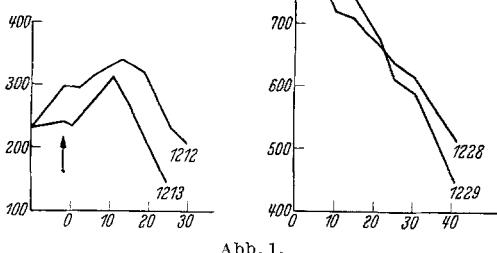


Abb. 1.

Beginn des Versuchs gewöhnlich zu steigen fortfuhr, wird bei den Erwachsenen in sämtlichen Fällen, vom Beginn des Versuchs an, ein starker und progressierender Abstieg der Gewichtskurve nachgewiesen (Abb. 1).

Die Lebensdauer der Erwachsenen ist größer als bei den Jungen. 2 Meerschweinchen krepieren am 40., 41. Tage, eine Frist, die für die jungen Meerschweinchen, die sich auf unserer Grunddiät befinden, absolut ungewöhnlich ist: letztere gehen, in der Regel, zwischen dem 28. und 30. Tage zugrunde.

Schließlich ist der Komplex der Veränderungen, welche bei der Obduktion der Erwachsenen beobachtet werden, ärmer als bei den Jungen.

Der Gang der Entwicklung des Skorbut-symptomenkomplexes bei den jungen Meerschweinchen ist bekannt, und ich werde nur das Wichtigste nennen, um einen Vergleich mit den Veränderungen bei den erwachsenen Tieren zu haben. Am 6.—7. Tage kann man die Hyperämie des Knochenmarks an den Knochenknorpel-grenze der Rippen beobachten, die an der 5.—8. Rippe gewöhnlich stärker ausgeprägt ist. An denselben Tagen können auch petechiale Blutungen unter das Periost der Schneidezähne (nach unten vom Zahnfleischrand) erscheinen. Gewöhnlich beginnen sich aber nur etwa am 15. Tage die charakteristischen Veränderungen zu entwickeln: Erweiterung der Knochenknorpelgrenze der Rippen (Rosenkranz)

und der Epiphysen der Tibien. Es erscheinen Blutergüsse in der Umgebung der Kniegelenke und in den intercostalen Geweben, die Zähne beginnen dunkel und spröde zu werden. Diese Veränderungen verstärken sich bis zum Tode.

Bei den erwachsenen Meerschweinchen, die am 7. Tage getötet wurden (Körpergewicht 820 und 850 g), wurden gar keine Zeichen des Skorbutes nachgewiesen. Von den zwei am 14. Tage getöteten wurde bei einem (854 g) nur eine geringe Zunahme der Sprödigkeit der Zähne nachgewiesen, beim zweiten (585 g) dasselbe und punktförmige Blutergüsse unter das Kieferperiost. Die Verlängerung des Versuchs (20 Tage) änderte das Bild sehr wenig: bei einem 757 g schweren Meerschweinchen wurden, neben der Sprödigkeit der Zähne, erhöhte Sprödigkeit der Kiefer und punktförmige Blutergüsse im Gebiete des metaphysären Knorpels der rechten Tibia und unter die Pleura der 4. Rippe links nachgewiesen; bei einem anderen Meerschweinchen (957 g) punktförmige Blutergüsse unter das Periost der 4. Rippe links und der 5. Rippe rechts, erhöhte Sprödigkeit der Kiefer, Zähne und Knochen.

Außerordentlich spärlich waren die Befunde der Obduktion der Meerschweinchen, die am 40. und 41. Tage zugrunde gegangen waren (823 und 825 g). Bei stark abgemagerten Tieren wurden weder Blutergüsse noch Knochendeforrmation beobachtet; es wurden nur schwarze, leicht herausnehmbare und sehr spröde Zähne und die stärkste Sprödigkeit der Knochen und Kiefer beobachtet.

In Zusammenfassung der Obduktionsangaben über die C-Avitaminose bei erwachsenen Meerschweinchen kann man das vollständige Fehlen in sämtlichen Fällen von sichtbaren Veränderungen der Rippen und der Röhrenknochen in den Zonen ihres Längenwachstums vermerken; sie unterscheiden sich von den gesunden Knochen nur durch ihre Sprödigkeit, Porose, die mit der Dauer des Versuchs zunehmen. Die Zeichen der hämorrhagischen Diathese waren minimal und bestanden in punktförmigen Blutungen bei 3 von 8 Meerschweinchen. Nur in bezug auf die Veränderungen der Zähne unterschieden sich die erwachsenen Tiere gar nicht von den jungen.

Die erhaltenen Angaben unterscheiden sich so stark vom allgemeinen Bilde des Skorbutes bei den Meerschweinchen, daß wenn die Veränderungen der Zähne nicht stattgefunden hätten, der mit den Versuchsbedingungen nicht vertraute Forscher kaum das Vorhandensein von Skorbut annehmen könnte.

Das Meerschweinchen allein, welches am 32. Tage kreierte (Körpergewicht 705 g), ergab, zum Unterschied von den vorhergehenden, ein Bild, welches dem gewöhnlichen näher stand: Rosenkranz an der 3.—7. Rippe auf beiden Seiten, große Blutungen und Pigmentation an der Vorderfläche des linken Unterschenkels, und, schließlich, für die Meerschweinchen ungewöhnliche Blutergüsse in das Zahnfleisch. Die Kniegelenke waren im Umfang unverändert.

Die histologischen Veränderungen der Zähne der erwachsenen Meerschweinchen dieser Serie unterschieden sich gar nicht von denjenigen, welche man unter derartigen Versuchsbedingungen bei jungen Tieren beobachten kann. Bei den am 7. Tage getöteten Meerschweinchen wurden die Hyperämie der Pulpa, die Verkürzung der Odontoblasten (Od.), die Verengerung des Streifens des Prädentins (Pd.) und das Erscheinen zwischen diesem Streifen und den Odontoblasten kleiner Vakuolen beobachtet; am 14. Tage war schon ein Verkalkungsstreifen an der Stelle des Pd. vorhanden, die Od. wurden noch niedriger und unregelmäßiger; am 20. Tage wurde die Bildung einer bedeutenden Menge von pathologischem Dentin (path. D.) beobachtet, welches in Gestalt von Zungen in die Pulpa hineinragte. Am 40. Tage

nahm die Menge des path. D. noch mehr zu, hier und da waren an ihm Capillaren vorhanden. Die Od. verkürzten sich beinahe bis zum vollständigen Schwunde. Die Pulpa verwandelte sich bei einem Meerschweinchen in eine kompakte fibröse Masse mit erweiterten Blutgefäßen und Blutergüssen, beim anderen verwandelte sie sich in ein System von Höhlen, die teils Blut, teils eine Hyalinmasse enthielten; in diesem Falle blieb die Bildung des path. D. vollständig aus, so daß das Dentin nur durch seine Mantelschicht dargestellt war.

Die histologischen Veränderungen in den Rippen und Knochen Erwachsener waren viel einfacher als bei jungen Tieren. Die für den Skorbut spezifischen Veränderungen in der Zone des enchondralen Wachstums äußerten sich bei den Meerschweinchen dieser Serie in Form einer bedeutenden Hyperämie des Knochenmarks



Abb. 2.

an der Knochenknorpelgrenze, im Stillstand der Neubildung des Knochens, weshalb die Knochenmarkoberfläche des Knorpels ganz entblößt wurde (Abb. 2). Nur bei einem einzigen Meerschweinchen, das am 40. Tage krepierter war, wurde eine kaum merkliche Schicht des Gerüstmarks in 2 Rippen nachgewiesen; beim zweiten, welches am 41. Tage krepierter, waren unbedeutende Blutergüsse ins Knochenmark und unter das Periost vorhanden. Bei den übrigen 6 Meerschweinchen war keine Spur weder von Gerüst- noch von Fasermark in den Rippen und Tibien vorhanden.

Merkliche Veränderungen von zweifeloser Skorbutnatur wurden aber in der Corticalis der Rippen und Röhrenknochen nachgewiesen. Diese Veränderungen bestanden in der Verdünnung der Corticalis, die besonders in der Nähe der Knochenknorpelgrenze ausgesprochen war. In den Rippen entwickelte sich gleichzeitig mit der Verdünnung des fertigen Knochens, der gleichsam zerfressen war (die Osteoclasten fehlten), eine bedeutende Verdickung des Periostes, nämlich seiner inneren lockeren Schicht.



Abb. 3.

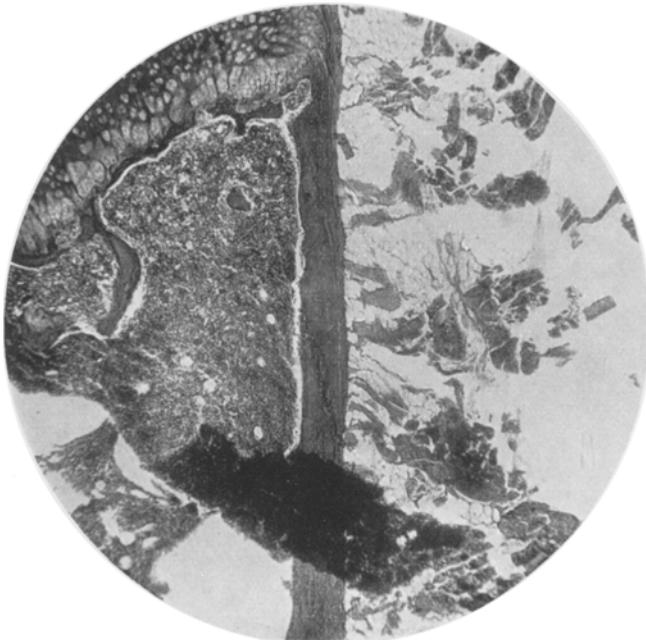


Abb. 4.

In den Rippen mit ausbleibendem Wachstum führte dieser Prozeß zum beinahe vollständigen Schwunde der Corticalis. Auf Abb. 3 und 4 sind zusammengestellt: oben das Gebiet der Knochenknorpelgrenze bei einem Meerschweinchen, das am 40. Tage kreierte, unten dasselbe Gebiet von einem Tiere, das am 7. Tage getötet wurde; der Unterschied in der Dicke der Corticalis ist ganz deutlich. In keinem einzigen Falle dieser Serie wurde jedoch eine eingebrochene oder gebrochene Corticalis beobachtet; selbst bei Tieren, die am 40.—41. Tage kreierte waren, bildete die Corticalis dennoch eine ununterbrochene Linie.

Ähnliche Veränderungen wurden auch an den Kieferknochen beobachtet, wovon weiter unten die Rede sein wird.

In Zusammenfassung der 1. Serie der Versuche mit vollständigem Fehlen des Vitamins C kann man folgendes feststellen: unter derartigen Bedingungen entwickelt sich bei den erwachsenen Meerschweinchen das Bild des Skorbut, der zum Tode führt, sich aber nach seiner Symptomatologie vom Skorbut junger Meerschweinchen unterscheidet. Nur in den Zähnen, die bei den Meerschweinchen im Laufe des ganzen Lebens wachsen, werden die gleichen Veränderungen beobachtet, unabhängig vom Alter des Tieres. Die Störungen auf dem Gebiete des enchondralen Wachstums äußern sich im vollen Stillstand der Knochenbildung; von den Knochenveränderungen treten in den Vordergrund die Rarefikation und Osteoporose. Der Skorbut erwachsener Meerschweinchen unterscheidet sich vom Skorbut der jungen auch durch die minimalen Blutungen, welche bei der Mehrzahl der Tiere vollständig ausblieben.

Die oben angeführten Angaben zeigen sehr anschaulich die Rolle der Wachstumsenergie und der mit dem Wachstum verbundenen Differenzierung im Skorbutbilde. Dieselben Angaben gestatten es auch, Vermutungen über das Wesen der sog. „Fibrose“ in den Zonen der enchondralen Verknöcherung bei Skorbut auszusprechen. Die Entwicklung des Gerüst- und Faserwerks in der Zone der enchondralen Verknöcherung wird von den Verfassern für das besonders charakteristische, sogar spezifische Merkmal des Skorbut gehalten. In der gegebenen Serie war, trotz dem tödlichen Skorbut, nur bei einem Meerschweinchen, das am 40. Tage kreierte, eine Andeutung auf das Gerüstmark in einer Rippe vorhanden.

Man konnte annehmen, daß das „fibröse“ Gewebe beim Skorbut im hohen Alter sich überhaupt nicht bilden könne, daß dies eine besondere Reaktion junger Tiere allein sei. Dieser Vermutung widersprechen aber sowohl die weiter unten beschriebenen Bilder, bei starken Graden der C-Hypovitaminose, als auch diejenigen Bilder, die man in den Rippenknorpeln der Meerschweinchen dieser Serie beobachten kann. Im ruhenden Knorpel (Kernknorpel), in einem Abstand von 1—3 mm von der Linie der enchondralen Verknöcherung, bildet sich der Verknöcherungspunkt. Dieser Prozeß kommt bei der überwiegenden Mehrzahl der Versuchs- und Kontrolltiere vor und beginnt ziemlich früh. Bei den 250—300 g schweren Meerschweinchen beginnt dieser Prozeß mit der Verkalkung

des Knorpels, was man mit bloßem Auge, als einen glanzlos-weißen Punkt von ovaler Form im Knorpel in der Nähe der Knochenknorpelgrenze sehen kann. Mit zunehmendem Alter findet das Einwachsen der Gefäße aus dem Perichondrium hierher statt, mit Entwicklung von spongiösem Knochen, zwischen dessen Trabekeln sich Knochenmark von gewöhnlichem Aussehen bildet, d. h. es entwickelt sich ein Prozeß, welcher demjenigen analog ist, der bei der Bildung der Knochenmanchette bei der Embryonalentwicklung des Knochens aus dem Knorpel stattfindet. Diese Erscheinung ist bei 700—900 g schweren Tieren sehr deutlich ausgesprochen und führt bei normaler Ernährung zur Bildung von spongiösem Knochen, welcher häufig in die primäre Knochenmarkhöhle durchbricht und zur Verlängerung des Knochenteils der Rippe führt.

Der unregelmäßige Verlauf dieses Prozesses kann zur Bildung eines „Pseudorosenkranzes“ führen, der sich, zum Unterschied vom echten, sternal von der knochen-chondralen Linie anordnet. Im Zustand der C/A- und Hypovitaminose wurde beständig die Entwicklung von „fibrösem“ Gewebe in diesen sekundären Verknöcherungskernen beobachtet. Es handelt sich also nicht um die Unfähigkeit des erwachsenen Tieres überhaupt ein Gewebe von diesem Charakter zu bilden und nicht um das Fehlen von Blutergüssen vom Standpunkt *Loosers*, sondern nur um das Fehlen entsprechender Bedingungen für die Entstehung desselben.

Das Fehlen bzw. die Verlangsamung des Wachstums ist, meines Erachtens, ebenfalls eine der Ursachen, welche die Abschwächung oder das Ausbleiben der Hämorrhagien bei erwachsenen Meerschweinchen bedingen. Das äußerst reiche Gefäßnetz in der Zone der enchondralen Verknöcherung bleibt dabei aus (Verödung der Furche von *Ranvier*), es fehlt auch der im wachsenden Knochen stattfindende Blutzufluß, ein Moment, auf welches schon *Aschoff* und *Koch* hingewiesen haben. Jedenfalls berechtigen uns die Beobachtungen an erwachsenen Meerschweinchen zur Annahme, daß die rein mechanischen Faktoren in der Pathogenese der Blutungen beim Skorbut eine untergeordnete Rolle spielen.

2. Serie. C-Avitaminose (Citronensaft in Dosen von 0,5, 1 und 1,5 ccm).

Im Versuch waren 36 Meerschweinchen, die paarweise am 20., 38. und 80. Versuchstage getötet wurden: von ihnen 18 erwachsene und 18 Junge.

Ebenso wie in der vorhergehenden Serie ist ein klinisches Symptom, welches in die Augen fällt, und den Verlauf der C-Avitaminose bei erwachsenen Meerschweinchen auszeichnet, der vom ersten Tage an eintretende Abstieg des Körpergewichtes.

Die Zahlen der Gewichtsabnahme bei erwachsenen Tieren bei verschiedenen Dosen des Citronensaftes ergeben beinahe gleiche Werte, was zur Schlußfolgerung berechtigt, daß die Ursache des Abstieges des Körpergewichtes nicht der Mangel am Vitamin C, sondern das Hungern ist, welches wahrscheinlich als Folge der ungewöhnlichen gleichartigen Nahrung eintritt.

Die Ergebnisse der Obduktion der Tiere der gegebenen Serie zeigen, daß auch bei veränderter Versuchsmethodik der Unterschied in der Symptomatologie des Skorbut bei Erwachsenen und Jungen erhalten bleibt, obgleich er schwächer ausgesprochen ist, als in den Versuchen der 1. Serie. Das hängt einerseits von der doppelt so langen Versuchsdauer in der gegebenen Serie und von der Veränderung der Versuchsmethodik ab, andererseits ist aber der Umstand von Wichtigkeit, daß gerade für den 80 Tage lang dauernden Versuch mit einer minimalen Dose des Vitamins C Meerschweinchen von geringem Körpereigewicht (774 und 783 g) genommen wurden, bei denen der Wachstumsprozeß noch ziemlich lebhaft vor sich ging, wovon das Vorhandensein eines Streifens des metaphysären Knorpels in den Tibien zeugt, der bei einem Meerschweinchen ununterbrochen, beim zweiten aber unterbrochen war.

Was die anatomischen Symptome des Skorbut bei jungen Meerschweinchen, die $0,5 \text{ ccm}$ des Citronensaftes bekamen, anbetrifft, so wurden, mit Ausnahme eines einzigen, am 20. Tage getöteten, bei den übrigen 5 Blutungen beobachtet, deren Zahl und Stärke mit der Versuchsdauer zunahmen, so daß bei einigen (Nr. 1163, 80 Tage und Nr. 1161, 40 Tage) das ganze Gebiet des Kniegelenkes mit Blut durchtränkt war. Das Volumen der oberen Epiphysen des Unterschenkels war bei 3 Meerschweinchen (50%) (am 40. und 80. Tage) vergrößert; ein Rosenkranz von größerer oder geringerer Dimension wurde an den Rippen von 5 unter 6 Meerschweinchen nachgewiesen.

Bei den erwachsenen Meerschweinchen derselben Gruppe waren die Tibiaknochen unverändert. Unbedeutende punktförmige Blutergüsse wurden bei 5 Meerschweinchen (von 6) beobachtet, wobei sie bei 2 im Gebiet der Kniegelenke, bei 2 unter dem Kieferperiost und bei einem in der Knochenknorpelgrenze der 5. Rippe vorhanden waren. Ein Rosenkranz an den Rippen wurde nur bei 2 Meerschweinchen gefunden: eines von ihnen ging am 60. Tage ein, das zweite am 80. Tage. Beim Meerschweinchen, welches am 40. Tage getötet wurde (Ausgangsgewicht 815 g), waren die geraden Linien der Knochenknorpelgrenze von 5 Rippen verwischen, ein Rosenkranz blieb aber aus. Bei allen am 40. und 80. Tage getöteten Meerschweinchen wurde eine erhöhte Sprödigkeit der Kiefer und der Röhrenknochen beobachtet. Die Veränderungen der Zähne waren von gewöhnlichem Charakter.

Die histologische Untersuchung der Zähne und Knochen ergab Resultate, die mit den anatomischen Befunden im Einklang stehen. Bei sämtlichen jungen Meerschweinchen, mit Ausnahme eines einzigen, das am 20. Tage getötet wurde, wurde neben der Verkürzung der Säulen und Trabekel, die „Fibrose“ an den Knochenknorpelgrenzen der Rippen und der Tibiaknochen beobachtet, die am 20. Tage nur an einzelnen Rippen schwach ausgesprochen war, mit der Dauer des Versuchs zunahm und in dem 80 Tage lang dauernden Versuche die maximale Ausdehnung erreichte. Bei einem Meerschweinchen wurde auch die Verlagerung der Gelenkfläche der Tibiaknochen um 20° nachgewiesen. (Diese von Hart und Lessing und Höjer beschriebene Veränderung, die in schweren Skorbutfällen von genügender Dauer beobachtet wurde, besteht darin, daß die Gelenkfläche der Tibia sich in frontaler Richtung nach hinten wendet und dabei mit der Achse des Tibiaknochens einen größeren oder kleineren Winkel bildet. In den besonders schweren Fällen ordnet sich die Ebene der Gelenkfläche parallel zur Achse des Tibiaknochens an. Die Ursache dieser Erscheinung besteht in dem Zusammenpressen der ungenügend festen Corticalis unter der Wirkung der Schwere.)

Bei erwachsenen Meerschweinchen wurde das Fasermark an der Knochenknorpelgrenze der Rippen bei 3 (von 6) Meerschweinchen nachgewiesen, nämlich bei den am 40. und 80. Tage getöteten und bei dem am 60. Tage eingegangenen. Bei einem anderen, am 40. Tage getöteten Meerschweinchen wurde an der Knochenknorpelgrenze eine Hyperämie des Knochenmarks mit Blutergüssen beobachtet.

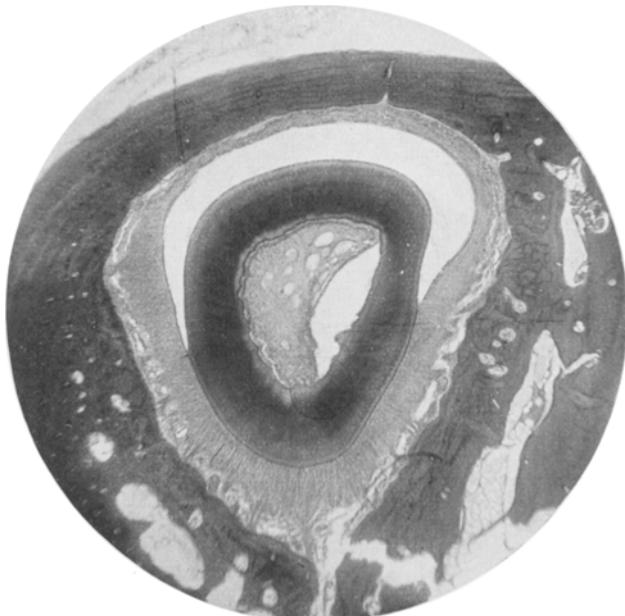


Abb. 5.

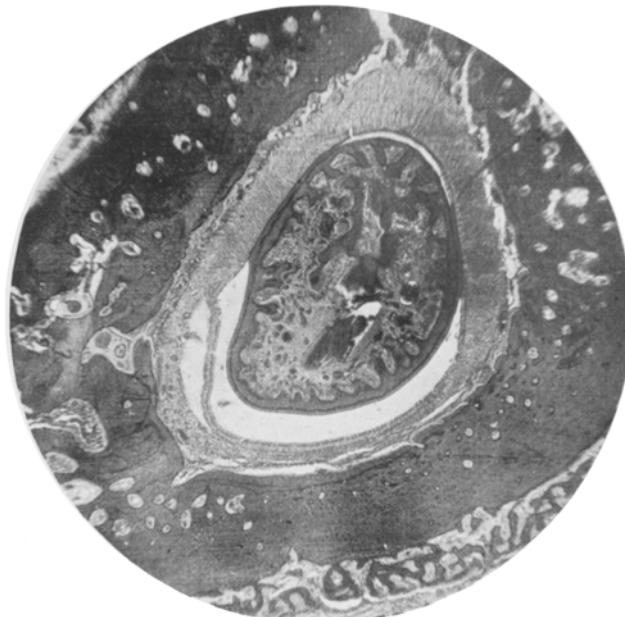


Abb. 6.

Histologisch konnte die Knochenporose besonders deutlich am Kiefer festgestellt werden. Auf den Abb. 5 und 6 sind der Kiefer und der Schneidezahn des erwachsenen Meerschweinchens, Nr. 1143, das am 20. Tage getötet wurde, und Nr. 1148, das am 80. Tage getötet wurde, zusammengestellt. Abgesehen von der Differenz im Bau der Zähne, welche ich nicht berühre, fällt im Kiefer des Meerschweinchens Nr. 1148 die Menge und die Breite der *Haversschen* Kanäle auf. Außerdem kann die Neubildung von pathologischem spongiösem Knochen an der Außenfläche des Kiefers vermerkt werden.

Sehr deutlich trat die Rarefikation des Knochens beim Ausbleiben der Osteoclasten an den einander berührenden Kieferinnenflächen desselben Meerschweinchens Nr. 1148 (80 Tage) hervor; zum Vergleich ist das Photogramm vom Meerschweinchen Nr. 1143 (20 Tage) (Abb. 7 und 8) gegeben. Während beim letzteren die einander zugewandten Oberflächen des rechten und linken Kiefers beinahe glatt sind, sind dieselben Flächen beim Meerschweinchen Nr. 1148 so stark zerfressen und verdünnt, daß das faserige Gewebe mit dem Knochenmark des Kiefers in direkte Be- rührung tritt (Abb. 8).

Die Rarefikation der Röhrenknochen, besonders in den Diaphysenteilen, ist histologisch nicht so leicht feststellbar, obgleich sie ohne Zweifel stattfindet, wenn man nach der bei der Obduktion konstatierten Sprödigkeit der Knochen urteilt.

Bei einer deutlich ungenügenden Dosis von Citronensaft behält also der Skorbut Erwachsener seine Unterschiede vom Skorbut junger: die Zeichen der hämorrhagischen Diathese sind sehr abgeschwächt; die Veränderungen der Tibiaknochen bleiben aus, viel seltener werden Veränderungen an den Knochenknorpelgrenzen der Rippen (in 50%) beobachtet, während sie bei den jungen unter den gleichen Bedingungen in 83% beobachtet wurden. Diese Serie weist aber mit Bestimmtheit darauf hin, daß bei veränderter Versuchsmethodik auch bei erwachsenen Meerschweinchens an den Knochenknorpelgrenzen Fasermark sich entwickeln kann, wobei, wie das Meerschweinchen Nr. 1146 zeigt, die Bildung eines mikroskopisch sichtbaren Rosenkranzes vollständig ausbleiben kann.

Bei einer Dosis von 1 ccm des *Citronensaftes* wurden bei den erwachsenen Meerschweinchens gar keine Merkmale des Skorbutus nachgewiesen, mit Ausnahme der Veränderungen der Zähne. Nur bei einem am 80. Tage getöteten Meerschweinchen wurden punktförmige Blutergüsse unter das Kieferperiost beobachtet; mikroskopisch lagen in den Zähnen die der Dosis entsprechenden Veränderungen vor; in den Knochen und Rippen war nur eine bedeutende Hyperämie des Knochenmarks an der Knochenknorpelgrenze vorhanden.

Bei jungen Meerschweinchens war auch kein einziges Mal das Volumen der oberen Epiphysen der Tibiaknochen vergrößert. Bei 4 Meerschweinchens von 6 entwickelte sich eine geringe Erweiterung der Rippen an der Knochenknorpelgrenze, aber ohne Bildung eines Rosenkranzes; Blutergüsse an der Vorderfläche des Unterschenkels waren bei 2 Meerschweinchens vorhanden: Nr. 1166 (20 Tage) und Nr. 1168 (38 Tage).

Histologisch fehlten in den Rippen die Merkmale des sog. akuten Skorbutus. Die Veränderungen bestanden in einer starken Hyperämie des Knochenmarks bei unbedeutender Verarmung des Knochenmarks an Zellen, sowie in starker Hemmung des enchondralen Verknöcherungsprozesses und Verkürzung der Trabekel, so daß beim Meerschweinchen Nr. 1169 (80 Tage) die Knorpelknochengrenze in

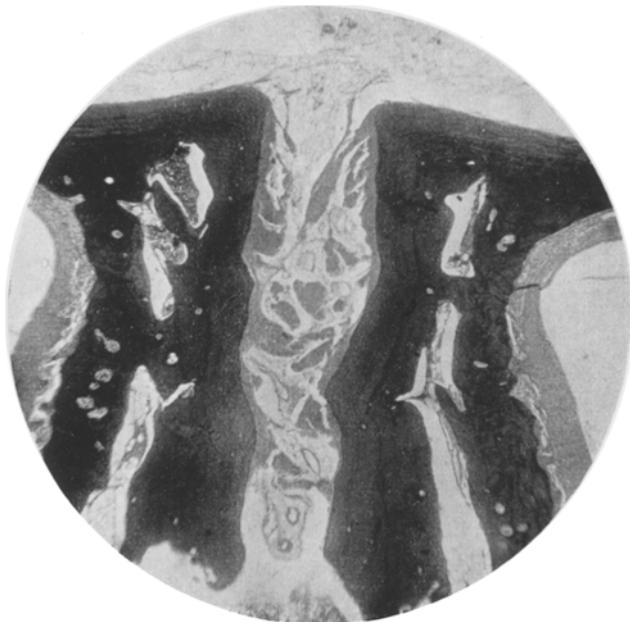


Abb. 7.

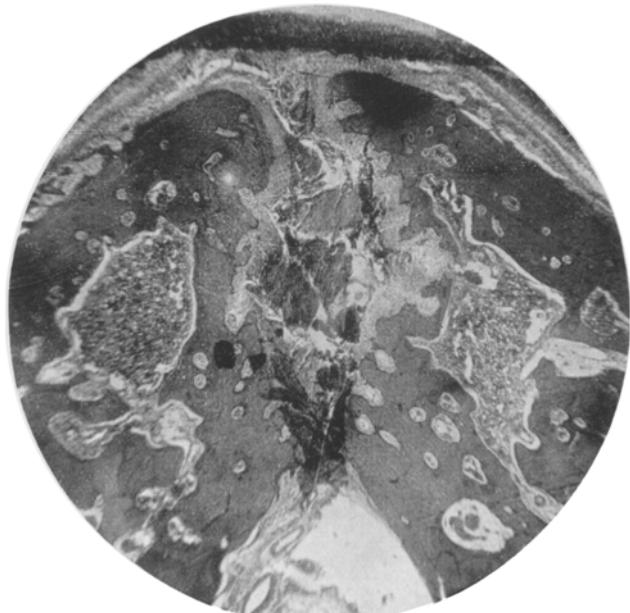


Abb. 8.

einem Teil der Rippen sich in eine gerade Linie beim Ausbleiben einer Schlußplatte verwandelt hatte. Bei einem anderen Meerschweinchen, das zur selben Zeit getötet wurde, waren Blutergüsse ins Knochenmark vorhanden, d. h. die Veränderungen in den Knochen näherten sich denjenigen, welche *Tozer* ihrerzeit als „chronic stage“ bezeichnet hatte.

Schließlich wurden bei einer Dosis von 1,5 ccm *Citronensaft* nur zweimal bei der Obduktion Veränderungen nachgewiesen: bei einem jungen, am 80. Tage getöteten Meerschweinchen (Rosenkranz an 4 Rippen und Bluterguß unter das Periost), und bei einem erwachsenen Meerschweinchen, welches zur selben Zeit



Abb. 9.

getötet wurde (bedeutende Sprödigkeit der Zähne). Alle übrigen Meerschweinchen dieser Gruppe waren gesund.

Mikroskopisch waren beim ersten jungen Meerschweinchen in den Rippen typische Skorbutveränderungen in Form von Fibrose mit Blutergüssen vorhanden: Veränderungen von ebensolchem Typus, aber schwächere, wurden in den Tibien nachgewiesen. Beim Partner dieses Meerschweinchens waren sehr schwache Merkmale des „chronischen“ Skorbut, welche sich in der unbedeutenden Verkürzung der Trabekel in den Rippen äußerten, in den Zähnen aber in der starken Verdickung des Dentins, das konzentrisch geschichtet war und die Pulpahöhle verengerte. Ähnliche Veränderungen in den Zähnen wurden auch bei 2 am 28. Tage getöteten jungen Meerschweinchen gefunden.

Von den erwachsenen Meerschweinchen wurden nur bei 2 Skorbutveränderungen in den Zähnen gefunden: eines von ihnen, das oben erwähnt wurde, wurde am 80. Tage, das zweite am 40. Tage getötet. Dem Grade nach waren diese Veränderungen stärker als bei den jungen Tieren und bestanden in der Bildung einer männigen Schicht von path.D., das in Gestalt von langen Zungen in die Pulpahöhle (Abb. 9) hineinragte. In den Rippen und Tibiaknochen blieben die Skorbutssymptome aus.



Abb. 10.

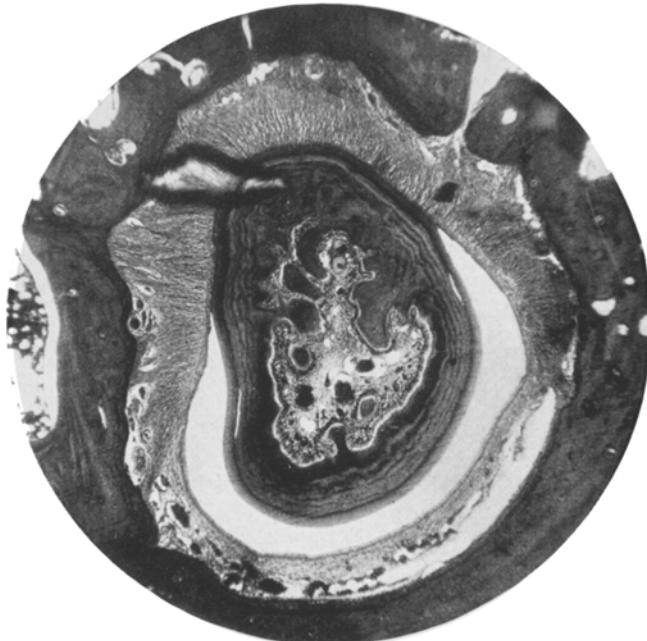


Abb. 11.

Diese Beobachtung zeigt, daß die wachsenden Gewebe erwachsener Meerschweinchen dem Mangel an Vitamin C gegenüber nicht weniger empfindlich sind, als dieselben Gewebe junger Meerschweinchen. Wenn man sich auf die Veränderungen der Zähne stützt, so zeugt sogar das Material der vorliegenden Arbeit zugunsten dafür, daß die Zähne des erwachsenen Meerschweinchens empfindlicher sind als diejenigen eines jungen Tieres. Die Differenz zwischen ihnen, die bei der bestimmungsgügenden Dosis von 0,5 ccm weniger merklich ist, wird bei Dosen von 1 und 1,5 ccm deutlicher. Die Abb. 10 und 11 zeigen diese Differenz mit aller Deutlichkeit an: oben Zahn eines jungen, unten eines erwachsenen Meerschweinchens (Dosis 1 ccm, Versuchsdauer 80 Tage).

Um dem Einwand vorzubeugen, daß ich einen Zufall verallgemeinert habe, gebe ich nachstehend kurze Protokollbeschreibungen der Veränderungen der Schneidezähne bei einer und der anderen Gruppe der Meerschweinchen, die eine Dosis von 1 ccm erhielten.

Junge.	20 Tage.	Alte.
Nr. 1165. D. 185—250 μ , konzentrisch geschichtet, mit Kanälen. Pd. mit ziemlich glatter Innenfläche, zwischen Pd. und Od. zahlreiche Vakuolen. Höhe des Od. 12,5 μ . Pulpa geringe Hyperämie.		Nr. 1148. D. 250—300 μ , konzentrisch geschichtet, mit feinen Kanälchen, vom path. D. durch einen Verkalkungsstreifen getrennt. Das path. D. ist homogener, weist aber Kanäle auf. Pd. 6—8 μ , mit ein wenig unebener Oberfläche. Vakuolen zwischen Pd. und Od. 15—30 μ . Starke Hyperämie und Höhle in der Pulpa.
Nr. 1168. D. 125 μ , ein wenig konzentrisch geschichtet. Zwischen Pd. und Od. (25 μ) zahlreiche Vakuolen. Bedeutende „Desorganisation“ der Od. Hyperämie der Pulpa.		Nr. 1150. D. 250—300 μ mit vortrefflichen Kanälen. Verkalkungsstreifen zwischen D. und path. D. Kanäle im letzteren schlecht sichtbar. Pd. 6 μ , nicht ganz glatt an der Innenfläche. Od. bald flach, bald bis 25 μ hoch. Starke Hyperämie der Pulpa, Hyalinmassen in den Gefäßen.
40 Tage.		

Nr. 1167. D. 80 μ , durch einen Verkalkungsstreifen vom path. D. (80 μ) getrennt, welches in Gestalt kleiner Zungen in die Pulpa hineinragt. Schmaler Pd.-Streifen von schwankender Breite. Od. 12—25 μ . Zwischen ihnen und dem Pd. Vakuolen. Geringe Hyperämie der Pulpa.

Nr. 1168. Ähnlich wie Nr. 1167.

Nr. 1151. D. 80—90 μ , sprenkelig, mit Kanälen durch einen Verkalkungsstreifen vom path. D. (250 μ) getrennt, das in Gestalt von langen Zungen in die Pulpa hineinragt. Kanäle im path. D. undicht angeordnet und breit. Od. 10—25 μ , vom Pd. durch Vakuolen getrennt. Mäßige Hyperämie der Pulpa, zahlreiche Höhlen.

Nr. 1152. D. 160 μ ; zwischen ihm und dem path. D. (150 μ) Verkalkungsstreifen. Das path. D. bildet ein Netz von Trabekeln in der Pulpa. Od. bleiben aus. Die Pulpa ist in ein System von bluthaltigen oder leeren Höhlen verwandelt.

Junge.

80 Tage.

Alte.

Nr. 1169. D. 75μ , durch eine Verkalkungslinie vom path. D. (125μ) getrennt, welches heller und konzentrisch geschichtet ist. Kanäle hier und dort. Pd. 15μ ; zwischen ihm und den Od. (25μ) große Vakuolen. Geringe „Desorganisation“ der Od. Hyperämie der Pulpa; Hyalinmassen in den Gefäßen.

Nr. 1170. D. 125μ ; durch einen blauen Streifen von path. D. getrennt (55μ), Kanäle hier und dort. Pd. $12,5\mu$, Od. 25μ , stark „desorganisiert“. Vakuolen zwischen Pd. und Od.

Nr. 1153. D. 60μ ; path. D. 125 bis 150μ ; zwischen ihnen Verkalkungsstreifen. Das path. D. ragt in Gestalt langer Zungen in die Pulpa ein. Od. 28 — 30μ , ziemlich regelmäßig, mit großen Vakuolen. Bedeutende Hyperämie der Pulpa.

Nr. 1154 s. Mikrophoto Abb. 11.

Die Schlußfolgerung, die durch diese Zusammenstellung genügend begründet wird, ist folgende. Das Ausbleiben typischer Skorbutveränderungen bzw. ein schwacher Grad derselben in den Knochen erwachsener Meerschweinchen hängt nicht von der größeren Widerstandsfähigkeit derselben gegenüber dem Mangel an Vitamin C ab, sondern wird durch die verschiedene Energie und den verschiedenen Wachstumstyp bei erwachsenen und jungen Tieren bedingt. Das eingestellte oder minimale Längenwachstum schafft andere Bedingungen in den Linien der enchondralen Verknöcherung als im jungen Alter. In derartigen Fällen treten die Störungen der periostalen Knochenbildung in den Vordergrund. Infolgedessen ist bei den Meerschweinchen mit aufhörendem Knochenwachstum das besonders beständige und häufig einzige Merkmal der Skorbutknochenveränderungen die Rarefikation, die Porose derselben. Die übrigen Merkmale, wie die Deformation der Wachstumszonen der Röhrenknochen und Rippen, die Entwicklung des fibrösen und retikulären Knochenmarks können ausbleiben. Die Blutungen sind ein stabileres Merkmal, obgleich die Verbreitung der Blutergüsse und deren Stärke bei alten Meerschweinchen mit dem, was man bei jungen Tieren sehen kann, unvergleichbar sind.

Das Ziel dieser Versuchsserie war festzustellen, ob ein Unterschied im Verlauf und in der Symptomatologie des Skorbut bei Meerschweinchen von verschiedenem Alter besteht und ob erwachsene und junge Meerschweinchen gegen das Fehlen oder den Mangel an Vitamin C gleich empfindlich sind. Die Aufmerksamkeit wurde dabei hauptsächlich der Untersuchung der Veränderungen des Knochensystems gewidmet, welchen im anatomischen Symptomenkomplex des Skorbut die Hauptrolle zugehört und welche, streng genommen, einzig pathognomisch für die Stellung der Diagnose am menschlichen Sektionsmaterial sind.

Die oben eingehend beschriebenen Angaben zeigen, daß die Veränderungen der Knochen bei experimentellem Skorbut der Meerschweinchen in Abhängigkeit vom Alter des Versuchstieres bedeutende

Unterschiede aufweisen. Auf Grund der Literaturangaben, nach denen bei Skorbut neben dem Wachstum auch die ungenügende Differenzierung der wachsenden Gewebe vorliegt, könnte man a priori erwarten, daß die Skorbutveränderungen in den Knochen, die ihr Wachstum in die Länge eingestellt haben, anders aussehen sollen als in den wachsenden Knochen. Letztenfalls sind die Veränderungen in den Zonen des enchondralen Wachstums, welches seinem Mechanismus nach sehr fein ist, besonders eindrucksvoll und charakteristisch; die Entwicklung an dieser Stelle des Gerüst- und Fasermarks, pathologischer Produkte der Knochenbildung, von Einbrüchen und Brüchen zusammen mit verschiedenen Störungen des Blutkreislaufes ist charakteristisch für den floriden Skorbut. Diese Veränderungen sind desto stärker, je intensiver das Wachstum des Organismus und je länger die Dauer des Versuchs ist. Das Meerschweinchen, das trotz seinem jungen Alter aus irgendeinem Grunde nicht wächst, kann am Skorbut zugrunde gehen, bei vollständigem Ausbleiben der charakteristischen Merkmale desselben. Der Skorbutrosenkranz an den Rippen mit allen sukzessiven Veränderungen derselben und die Verdickung der Epiphysen der Röhrenknochen weisen auf das Vorhandensein eines lebhaften enchondralen Wachstums, das durch die Krankheit gestört ist, hin. Es ist deshalb nicht zu verwundern und verständlich, daß besonders schwere Veränderungen dieser Gebiete bei der *Möller-Barlowschen* Krankheit und bei Personen in der Periode des besonders aktiven Wachstums vorkommen.

Leider verfüge ich nicht über Angaben von den Knochenveränderungen bei Greisen und Personen mit eingestelltem Knochenwachstum. Daß Greise an Skorbut krank sein können und daß die Krankheit bei ihnen, nach den alten Beobachtungen, sogar schwerer verläuft als bei jungen Personen, kann man aus den alten Beschreibungen lange dauernder Schiffs Fahrten schließen, in welchen beständig die Tatsache betont wird, daß die Greise als erste erkrankten und starben, wobei die Erscheinungen der hämorrhagischen Diathese bei ihnen, wie es scheint, nicht schwächer waren als bei jungen Personen (*Paschutin*).

Theoretisch genommen, kann man nicht einen vollständigen Skorbutkomplex in den Knochen der Greise erwarten, da die Prozesse des Wachstums und der mit demselben verbundenen Differenzierung, welche die ganze Symptomatologie des Skorbutus bestimmen, in diesem Alter bis aufs Minimum herabgesetzt sind; sie sind auf die langsame und häufig nicht vollwertige Wiederherstellung des physiologisch Abgenutzten beschränkt. In den Knochen liegt in dieser Lebensperiode nur ein periostales Wachstum vor, was, in Anbetracht des Charakters der Skorbutveränderungen, zur Rarefikation der Knochen führen muß. Als Endresultat kann unter diesen Bedingungen die Osteoporose bei vollständigem Ausbleiben anderer für den Skorbut bezeichnender Knochenveränderungen sein.

Am Material der vorliegenden Arbeit wird dies gerade auch beobachtet, obgleich unter den Versuchstieren eigentlich sehr wenige „Greise“ waren. Wenn man zu alledem hinzufügt, daß auch das zweite Symptom des Skorbut — die Blutung — bei erwachsenen Meerschweinchen abgeschwächt werden kann, und die Blutergüsse in einer Reihe von Fällen völlig ausbleiben, selbst bei vollständigem Ausschluß des Vitamins C aus der Nahrung, so entsteht im Resultat dieser Abweichungen ein Symptomenkomplex, der sich vom allgemein bekannten Skorbut so stark unterscheiden kann, daß man ein Analogon für denselben in der menschlichen Pathologie nicht unter klassischen Skorbutfällen, sondern unter den sog. verborgenen Formen suchen muß, welche vor verhältnismäßig kurzer Zeit das Interesse der Kliniker in Anspruch genommen haben (s. z. B. *Oehnell* 1932). Die Erfahrungen des Weltkrieges haben unsere Kenntnisse auf diesem Gebiete noch mehr erweitert.

Zu dieser Zeit wurden in einer Reihe von Ländern, besonders in Deutschland und Österreich, Erkrankungen des Knochensystems nachgewiesen, die, wie es scheint, in den Rahmen des existierenden nosologischen Systems nicht einpassen.

Die Mitteilungen über diese Fälle sind besonders zahlreich in den Jahren 1919—1921, als in der deutschen Literatur eine Reihe von Arbeiten erschienen ist, die den sog. Hunger- oder Kriegsosteopathien gewidmet sind. Die Übersicht der einschlägigen Literatur hat *Alwens* (1926) gegeben: da die Mehrzahl dieser Arbeiten mir im Original unzugänglich war, so entnehme ich alle Angaben vornehmlich seiner Arbeit.

Beninde (1920) gibt eine Übersicht des Materials des Medizinischen Departments des Ministeriums für Volksgesundheitsschutz in Preußen. Bis zum Herbst des Jahres 1918 waren die Fälle von Hungerosteopathien vereinzelt: sie wurden im Winter häufiger und erreichten ihr Maximum gegen Frühjahr 1919, wobei sie beinahe ausschließlich in großen Städten und industriellen Zentren beobachtet wurden. Kranke im Alter von 20—35 Jahren gab es nicht. Im jungen Alter erkrankten vornehmlich Männer, im reifen Alter aber Frauen. Verstärkte körperliche Arbeit beförderte die Entwicklung der Krankheit.

Schon diese Angaben lassen an das Vorkommen der C-Hypovitaminose wenigstens in einem Teil der Fälle dieser Epidemie denken. Die Zunahme der Krankenzahl im Winter, besonders aber im Frühjahr, ist eine bei Skorbut längst bekannte Tatsache. Die vornehmliche Erkrankung der Stadteinwohner ist verständlich: unter den damaligen Bedingungen war es unmöglich, in den Städten eine genügende Menge von Quellen des Vitamins C zu erhalten, was auf dem Lande freilich nicht der Fall sein konnte. Das Fehlen von Kranken im Alter von 20—35 Jahren konnte vielleicht von der Einberufung dieser Altersgruppen in das Heer abhängen.

Bei eingehenden Untersuchungen erwies es sich, daß die sog. Hungerosteopathie keine neue und einheitliche Krankheit vorstellt. Nach *Alwens* ist sie zusammengesetzt aus der Rachitis tarda, der Osteomalacie

und der eigentlichen Hungerosteopathie, deren besonderes charakteristisches Merkmal die Osteoporose ist. *Hirsch* teilt das Material der Klinik von *Alwens* nach dem Alter und dem Charakter der Erkrankung ein und erhält sehr interessante Angaben, welche die Abhängigkeit des Bildes der Hungerosteopathie vom Alter deutlich zeigen. Für Jugendliche ist eine derartige Form die Rachitis tarda, für geschlechtsreife Frauen die Osteomalacie, für Greise aber die Osteoporose besonders charakteristisch. Die Eigenartigkeit der letzten Form ist durch die pathologisch-anatomischen Untersuchungen von *Goldschmid*, *Loll* u. a. bewiesen; sie hat gar nichts Gemeinsames mit den zwei ersten Formen.

Die Menge der Fälle der Hungerosteopathien nahm in den Jahren 1921—1922, im Zusammenhang mit der Verbesserung der Ernährungsbedingungen, rasch ab. Das beste therapeutische Mittel gegen alle Formen der Hungerosteopathie war eine Nahrung, die auch in qualitativer Beziehung vollwertig ist und welche die Quellen der Vitamine C und D enthält, während Medikamente unwirksam bleiben.

Bei der Zusammenstellung der osteoporotischen Form der Hungerosteopathie Erwachsener und Greise mit den von mir an Meerschweinchen erhaltenen Versuchsanlagen finde ich eine große Ähnlichkeit zwischen ihnen und bin dazu geneigt, wenigstens einen Teil dieser Fälle als Äußerung des C-Vitaminhungers aufzufassen. Jedenfalls wird die Hungerosteoporose von diesem Standpunkt aus verständlicher.

II. Teil. Der Prozeß der Heilung bei dem experimentellen Skorbut.

Es ist nicht leicht an menschlichem Material festzustellen, was sich auf die primären Skorbutveränderungen bezieht, und was zu den Heilungsprozessen zugezählt werden muß. Ohne davon zu reden, daß die zweckmäßige Behandlung in der Mehrzahl der Fälle die Heilung nach sich zieht, wird die Bewertung der Veränderungen in einem derartigen Material durch zwei Momente erschwert: 1. die Unmöglichkeit der Feststellung der Dauer der Erkrankung und des Grades der C-Avitaminose; der zweite Faktor kann das histologische Bild sehr verwickeln, und 2. die Schwierigkeit der Auffindung reiner Formen der C-Avitaminose, da bei Skorbutepidemien gewöhnlich in größerem oder geringerem Maße begleitende und komplizierende Erkrankungen vorkommen, von welchen, an kindlichem Material, Rachitis die wichtigste ist. Die Schwierigkeiten, die durch diese letzte Kombination entstehen können, werden durch die Uneinigkeiten in der Deutung der *Möller-Barlowschen* Krankheit besonders beleuchtet, die bei der ersten Bekanntschaft mit dieser Krankheitsform stattfanden. *Schödel* hält es für unbewiesen, daß diese Krankheit nur infantiler Skorbut ist; noch weiter ist *Nauwerck* gegangen, welcher in der *Möller-Barlowschen* Krankheit „eine Episode im Verlauf der Rachitis“ sieht. Erst die Arbeiten von *Schmorl* und *Fraenkel* haben die Frage über die Eigenartigkeit der *Möller-Barlowschen* Krankheit und die Identität

derselben mit Skorbut endgültig entschieden. Aus diesem Grunde sind die an menschlichem Material erhaltenen Angaben über den Heilungsprozeß bei Skorbut spärlich und bei weitem nicht vollständig. Nach *Schödel-Nauwerck* (1900), *Schmorl* (1901—1902), *Fraenkel* (1906), *Ingier* (1912) wird bei der Abheilung die osteoblastische Tätigkeit wiederhergestellt, die toten Teile werden mit Hilfe der Riesenzellen resorbiert, das Fasermark bildet ein reiches Spongiosanetz, es bildet sich Callus an den Bruchstellen. Nach *Aschoff* und *Koch* (1919) stellt sich der Heilungsprozeß aus Organisationsprozessen und aus der Callusbildung unter dem Periost zusammen, mit der Bildung eines reichen Osteophytennetzes. Bei der Heilung geht das Gerüstmark beständig in Fasermark über.

Die eingehende Untersuchung des Heilungsprozesses wurde erst nach der Entdeckung des experimentellen Skorbutes beim Meerschweinchen möglich.

Die ersten Angaben wurden von *Ingier* (1912) mitgeteilt. In ihrem Versuche wurde ein Meerschweinchen, das nach 24 Tage vitaminloser Kost bewegungslos lag, 3 bis 4 Tage vor dem voraussichtlichen Tode auf eine C-Vitamin-reiche Nahrung übergeführt. Nach 2—3 Tagen begann es schon sich zu bewegen; nach 7 Tagen, als es getötet wurde, konnte man es, der Beweglichkeit nach, von den gesunden Tieren nicht unterscheiden.

Bei der Obduktion wurden keine Zeichen der hämorrhagischen Diathese nachgewiesen. An den mittleren Rippen war ein großer Rosenkranz mit verdicktem Periost vorhanden. Die Knochenknorpelgrenze war ziemlich geradlinig, mit einem feinen weißen Streifen am Rande. Dichtes Spongiosanetz am Knorpel, welches distal mittels einer scharfen Grenze vom gewöhnlichen Knochenmark abgegrenzt ist. An der Epiphysengrenze eine dicke Schicht von periostalem Knochen, die sich allmählich in der Richtung zur Diaphyse verjüngt.

Mikroskopisch wurde an allen Knochen eine Wiederherstellung der Knochenbildung beobachtet; am deutlichsten an den Rippen. In den Zonen der enchondralen Verknöcherung wurde folgendes festgestellt: Verengerung und größere Regelmäßigkeit der Zone der vorläufigen Verkalkung, Wiederherstellung des Zerstörungsprozesses des Knorpels und Erscheinen einer gut ausgesprochenen osteoblastischen Schicht an den Knorpeltrabekeln. In der Zone des Gerüstmarkes war ein Spongiosanetz mit Osteoblasten vorhanden; zwischen den Knochenbalken, anstatt des normalen Knochenmarks, an Spindelzellen reiches Bindegewebe. Capillaren erweitert, Osteoclasten sehr spärlich. An der Oberfläche der Corticalisbalken breite Osteoblastenschicht. Verschiebung des Knorpels auf die Corticalis; periostal ein Netz von Knochenbalken, die perpendikular zur Knochenlänge stehen. Unter dem Periost Knorpelbalken, mit Osteoblasten und osteoider Zone. Zwischen den Balken an Gefäßen reiches periostales Gewebe.

Die weiteren Beobachtungen über die Heilungsprozesse wurden von *Hart* und *Lessing* (1913) an Affen gemacht. Sie weisen darauf hin, daß anatomisch der Heilungsprozeß viel langsamer verläuft, als es nach den klinischen Merkmalen angenommen werden könnte. Was die Wiederherstellungsprozesse anbetrifft, so stimmen ihre Angaben mit denen von *Ingier* überein. Sie erwähnen aber einige Einzelheiten: in der Epiphysengrenze verläuft die Heilung leicht im Falle ausbleibender Frakturen, sonst müßte ihres Erachtens eine gewisse Zeit verlaufen zur Reinigung des Trümmerfeldes und zur Wiederherstellung des Capillarnetzes. Falls Frakturen vorhanden sind, findet die Beseitigung der Trümmer mit Hilfe von Riesenzellen statt, wie dies schon *Schödel* erwähnt hatte; in diesem Prozeß spielt,

nach *Hart* und *Lessing*, auch die molekuläre Resorption eine große Rolle. Wichtig ist die Feststellung der Verfasser, daß das Gerüstmark ohne Osteoblastenbeteiligung fähig ist, Knochen zu bilden (wie sie sich ausdrücken „metaplastisch“, nach dem periostalen Typ), wodurch die Ansicht von *Schmorl* bestätigt wird, daß das Gerüstmark ein guter Knochenbildner sei. Was die Frage über die *Restitutio ad integrum* anbetrifft, so sind *Hart* und *Lessing* der Meinung, daß sie in der Mehrzahl der Fälle vollständig ist und nur bei der Verlagerung der Knochentrümmer können Spuren für das ganze übrige Leben zurückbleiben.

Tozer (1921) nimmt an, daß das in der Regel bei Skorbut an der Knochenknorpelgrenze sich bildende Bindegewebe (Fasermark) eine Äußerung des nicht vollwertigen Heilungsprozesses ist.

Die Veränderungen der Zähne während der Heilung wurden von *Höjer* und *Westin* und von *A. Wilton* untersucht.

Nach *Höjer* und *Westin* wird das pathologische Dentin (der Pulpaknochen der Autoren) reorganisiert; an ihm erscheinen neue hohe Odontoblasten, die das path. D. rekanalisieren. Die sich dabei bildenden *Tomesschen* Kanälchen sind zuerst unregelmäßig, im weiteren erhalten sie den normalen Bau. Das path. D. macht somit im Heilungsprozeß das Stadium des sog. Osteodentins durch, welches gleichzeitig mit Knochenzellen, Gefäßen usw., auch *Tomessche* Kanäle besitzt. Am Kiefer stellt sich die Knochenbildung, mit Bildung von normalem, an Kollagen reichem Knochen, wieder.

A. Wilton beschreibt folgende Bilder: die Proliferation der Zellen verringert sich, die veränderten Od. erhalten allmählich eine normale Form und Lage. Es stellt sich die Differenzierung des Odontoblastenstems wieder, was in seiner Fähigkeit zur Knochenablagerung Ausdruck findet, mit gleichzeitigem Aufbau von kanalisiertem Dentin. Die zuerst unregelmäßigen Kanäle werden später typisch. Gleichzeitig findet die Resorption der pathologischen Produkte der Dentinbildung statt, mit Demaskierung der Gefäße und Zellen. *Wilton* läßt die Möglichkeit der Rekanalisation des path. D. zu.

Das Material für das Studium der Heilungsprozesse beim Skorbut, das mir zur Verfügung stand, wurde bei der Nachprüfung des therapeutischen Verfahrens von *Harris* (1932) erhalten. Die Bewertung des Verfahrens von *Harris* ist von mir an einer anderen Stelle aufgegeben. Das Material dieser Nachprüfung machte es möglich, den Heilungsprozeß systematisch in der Zeit und in Abhängigkeit von der Dose des Antiscorbuticum zu verfolgen.

Im Versuch waren 48 Meerschweinchen, die in 2 Serien eingeteilt wurden: in der ersten (18 Meerschweinchen) erhielten die Meerschweinchen, nach 16 Tage C-Vitaminhunger, täglich 1,0 Johannisbeeren im Laufe von 3, 8, 12, 25, 40 und 70 Tagen. In der zweiten Serie, nach 16 Tage lang dauernder C-Avitaminose, wurden die Tiere für 16 Tage auf diese oder jene Dose des Vitamins C übergeführt. Auf solche Weise wurden nachgeprüft: Citronen (0,5—1,0—1,5 ccm, 9 Meerschweinchen), Kohlrabi (0,5—1,0—2,0—3,0, 12 Meerschweinchen) und Johannisbeeren (0,5—1,0—1,5, 9 Meerschweinchen).

Bevor ich zur Beschreibung der Heilungsprozesse übergehe, ist es notwendig, den Kreis der Veränderungen in den Zähnen und Knochen zu beschreiben, die bei den Meerschweinchen nach 15—16 Tagen der C-Avitaminose beobachtet werden; man muß von einem *Kreis* von Veränderungen reden, da im Laufe einer und derselben Frist, bei gleicher Dosis, verschiedene Meerschweinchen verschieden ausgesprochene und

ausgedehnte Skorbutsymptome aufweisen können. Die Veränderungen können sogar in der rechten und linken Hälfte des Brustkorbs ungleich sein. Ungeachtet der großen Empfindlichkeit der Meerschweinchen gegen C-Vitaminmangel, tun sich die individuellen Besonderheiten einzelner Tiere in vollem Maße kund, obgleich die Variationsbreite der Veränderungen bei weitem nicht so groß ist wie beim Menschen, besonders in den Zähnen. Die Veränderungen der Knochen sind besonders unbeständig, so daß zum 16. Tage der vitaminlosen Diät bei verschiedenen

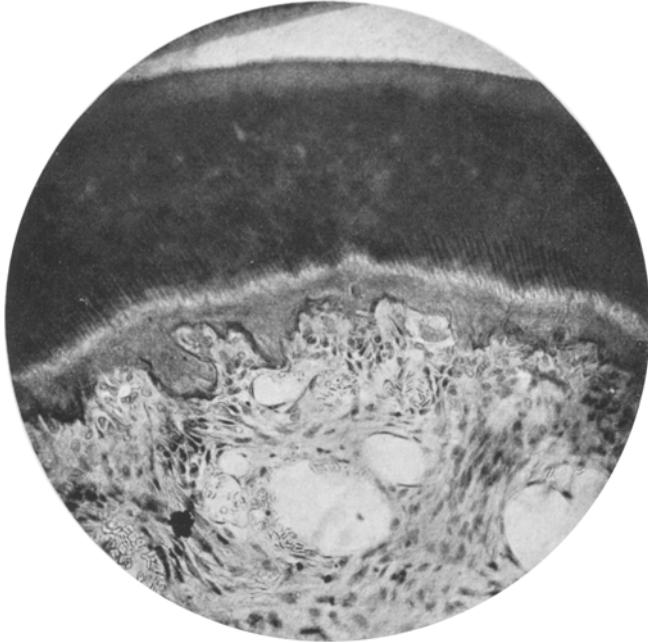


Abb. 12.

Tieren niemals eine Affektion der Rippen, und um so mehr der Tibien, von gleicher Stärke beobachtet wird.

Zu dieser Frist kann man in den Zähnen folgendes Bild (Abb. 12) beobachten: Nach außen liegt das normale Dentin (D.), etwa $125-150\text{ }\mu$ breit, mit gut sichtbaren, aber etwas erweiterten Kanälchen; eine intensiv blau gefärbte Linie trennt dieses Dentin vom path. D. ab, welches aus einer faserigen Substanz, ohne ausgesprochene Orientierung der Fasern und ohne Kanäle, besteht, von welchen in die Pulpa 30 bis $50\text{ }\mu$ lange Zungen abgehen. Eine regelmäßige Schicht zylindrischer Odontoblasten (Od.) bleibt aus; die Od. sind niedrig und sehen Osteoblasten (Ostbl.) ähnlich, wobei sie vom Pulpagewebe unscharf abgegrenzt sind; von dem Prädentinstreifen bleibt keine Spur übrig, und die Od. liegen direkt dem path. D. auf. Die Pulpa besteht aus zartem faserigem Gewebe mit sternförmigen Zellen mit zahlreichen, erweiterten und mit Blut überfüllten Gefäßen. In der Pulpa sind auch leere Höhlen vorhanden. Der Kieferknochen hat an der Außenfläche bei verschiedenen Tieren ein verschiedenes Aussehen: bei einigen steht die Knochenbildung still und an

der Oberfläche des alten Knochens ist ein dunkelblauer Streifen sichtbar, welcher den Knochen vom verdickten Periost trennt; bei anderen entwickelt sich pathologischer Knochen, welcher sich vom normalen durch schwache Eosinophilie, nicht lamellären Bau auszeichnet und vom alten Knochen auch durch einen dunkelblauen Streifen getrennt ist. Zwischen den Balken des pathologischen Knochens findet sich ein lockeres faseriges gerüstmarkähnliches Gewebe. Der Kieferknochen ist ein wenig porotisch, um die *Haversschen* Kanäle Hülsen aus lockerfaserigem Gewebe. Die Bildung von grobfaserigem Knochen an der inneren Fläche der Kieferhälften bleibt auch stehen.

Makroskopisch äußern sich die Skorbutveränderungen nach 16 Tagen der vitaminlosen Ernährung darin, daß sich an einer größeren oder kleineren Rippenzahl ein Rosenkranz entwickelt (von 2—3 Rippen bei den einen, bis 10—15 bei den anderen Meerschweinchen, zuweilen entwickelt sich der Rosenkranz zu dieser Zeit an sämtlichen Rippen). Der erweiterte Streifen der vorläufigen Knorpelverkalkung ist deutlich sichtbar. Das Knochenmark ist auf der Knochenknorpelgrenze entweder stark hyperämisch, oder es verliert, umgekehrt, seine Färbung, weshalb hier im durchfallenden Lichte eine Aufhellung sich bildet, die an Rippen mit Rosenkranz besonders merklich ist: die Ursache dieser Aufhellung ist das Erscheinen von Gerüstmark an der Stelle des normalen Knochenmarks. Unter dem Periost und in den Intercostalräumen kleine Blutergüsse.

Die Kniegelenke waren an einem Teil der Meerschweinchen unverändert; bei anderen entstanden Blutergüsse, was gewöhnlich parallel mit der Erweiterung der oberen Epiphysen der Tibialknochen vor sich ging, wobei schon gegen den 16. Tag zuweilen eine geringe Verlagerung der Gelenkfläche des Unterschenkels beobachtet wurde. Die intermuskulären Blutergüsse und das Ödem hatten eine starke Zunahme des Umfangs des Unterschenkels zur Folge.

Mikroskopisch. Linie der enchondralen Ossifikation in einem Teil der Rippen gerade, zum Teil aber ein wenig zackig; Zone der präparatorischen Verkalkung erweitert und unregelmäßig; Knorpeltrabekel geringer in der Zahl und ohne osteoblastische Bekleidung und Osteoid. Zwischen den Trabekeln Gerüstmark von verschiedener Breite in verschiedenen Rippen (von 200—600 μ). In den Rippen, wo das Gerüstmark fehlt, findet sich eine sehr starke Hyperämie des Knochenmarks und Blutergüsse. In den Gefäßlumina zahlreiche Hyalinkoagulate. In den Rippen mit Infraktionen der Corticalis fadenförmige oder homogene „eosinophile“ Masse, die von verschiedenen Verfassern als „Fibrin“, „nekrotische Schollen“ u. dgl. beschrieben worden war und die *Höjer* für pathologische Knochen erklärt. Bei Frakturen im Gebiet der Knochenknorpelgrenze ist in einigen Fällen die ganze Region des Gerüstmarks von dieser eosinophilen Masse eingenommen.

Die Corticalis ist dermaßen verdünnt, daß sie in vielen Rippen in der Nähe der Knochenknorpelgrenze völlig ausbleibt; es ist eine Verdickung des Periosts auf Kosten der Wucherung der inneren Schicht desselben sichtbar. Distalwärts von der Knochenknorpelgrenze ist die Corticalis an der Außenfläche uneben, locker, zwischen deren Balken ist ein lockeres Bindegewebe vorhanden. Unter dem Periost und in den umgebenden Geweben Blutergüsse.

Auch der Rippenknorpel ist verändert: er ist sehr breit über der Furche von *Ranvier* und prallt über derselben zu beiden Seiten hervor. Der Bau der ganzen Wachstums- und Knorpelumwandlungszone ist gestört: die Schicht der aufgetriebenen Zellen ist nach ihrer Dicke sehr ungleichmäßig, bald enger, bald breiter, die Schicht der Zellsäulen wird niedriger, die Säulen sind kurz und unregelmäßig.

Die Beschreibung des Heilungsprozesses beginne ich mit dessen Dynamik in der Zeit, zu welchem Zweck ein Versuch mit Johannisbeeren in einer Dose von 1 g angestellt wurde. Wie es sich im weiterem erwies, ist diese Dose ein wenig ungenügend.

Die Verabreichung einer genügenden C-Vitamindosis verändert schnell den Zustand des Tieres: es lebt vor unseren Augen auf. Die oberen Epiphysen der Tibiaknochen kehren (klinisch) sehr rasch zur Norm zurück: nach 5—6 Tagen der Behandlung nehmen sie deutlich an Umfang ab, nach 10—12 Tagen können sie beim Betasten von den Gesunden nicht unterschieden werden.

Bei der Obduktion erweisen sich die Hämorrhagien als ein besonders empfindliches Merkmal der ungenügenden Heildosis; in dem in Rede stehenden Versuch blieben sie, zwar minimal, bis zum Ende des Versuchs bestehen. Die Erweiterungen an den Knochenknorpelgrenzen der Rippen konnten bis zum 40. Tage nachgewiesen werden. Die Veränderungen, denen der Rosenkranz an den Rippen im Heilungsprozeß unterliegt, bestehen in folgendem: die Knorpelknochengrenze wird immer deutlicher und geradliniger, die Breite des Verkalkungsstreifens nähert sich zur Norm, der Rosenkranz wird kleiner und das Knochenmark erhält an der Knochenknorpelgrenze die gewöhnliche dunkelrote Färbung. Die Pleuraverdickungen, die sich über den Infraktionsstellen stets entwickeln, schwinden. Die rasche Abnahme des Volumens der Unterschenkel findet darin Erklärung, daß die Hauptursache ihrer Vergrößerung Blutergüsse und Ödem im intermuskulären Zellgewebe sind, deren Resorption jetzt ohne Mühe vor sich geht. In den Fällen des Vorhandenseins von Infraktionen und starker Verschiebungen der Gelenkfläche des Unterschenkels können deren Spuren in dieser Versuchsserie bis zum 40. Tage konstatiert werden. Gegen den 70. Tag schwanden alle diese Veränderungen spurlos.

Die Veränderungen der Zähne sind weniger augenfällig; sie erhielten allmählich ihre glänzendweiße Farbe und ihre Festigkeit.

Histologisch tut sich die Verabreichung des Vitamins C noch schneller kund. Höjer beobachtete die Zahnveränderungen schon nach einem Tage.

Das Aussehen des skorbutischen Zahnes gegen den 16. Erkrankungstag ist von mir oben gegeben (Abb. 12).

3 Tage nach der Behandlung (Abb. 13) findet eine ganz deutliche Veränderung der Odontoblasten statt: sie werden höher und saftiger, bekleiden ununterbrochen das path. D. und sind von ihm durch einen kaum merklichen dünnen Streifen des path. D. getrennt. Das path. D. unterliegt an und für sich gar keinen Veränderungen; es bleibt auf dem alten Dentin liegen, von dem es durch die blaue Linie getrennt ist.

Nach 8 Tagen verändert sich das Bild noch mehr (Abb. 14). Die Od. werden hoch-zylindrisch, die Kerne sind annähernd auf einer Höhe angeordnet; unter den Od. liegt ein breiter Streifen von Pd., das von Kanälen durchsetzt ist; der Streifen liegt einer schmalen Schicht von neuem vollwertigen D. auf, das durch Thomessche Kanäle durchbohrt ist und sich mit dem path. D. innig verbindet, dessen Zunge es wie eine Kappe aufsitzt, wobei es gleichzeitig die Räume zwischen den Zungen ausfüllt. Zum 8. Behandlungstage besteht somit das D. deutlich aus drei Schichten: die äußere Schicht, das alte, vor der Erkrankung gebildete Dentin, die mittlere Schicht, das path. D., und die innere Schicht, das neue, nach dem Beginn der Behandlung entstandene Dentin.

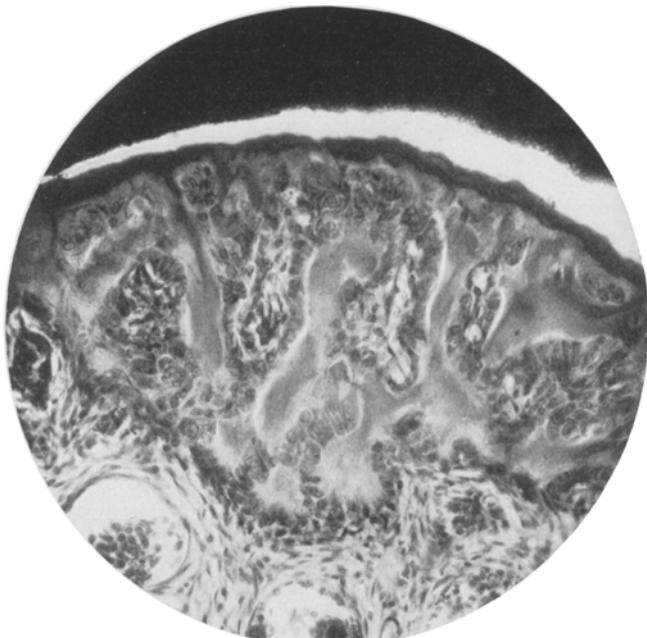


Abb. 13.

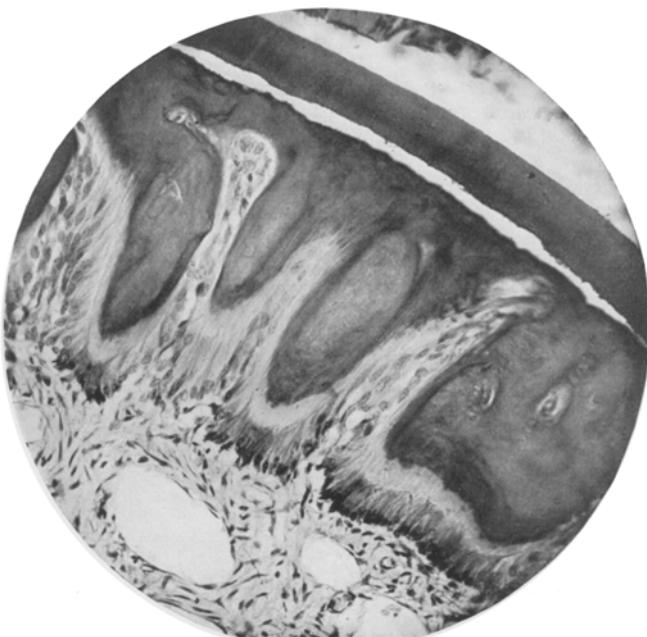


Abb. 14.

Nach 12 Tagen bleibt das Bild dem 8tägigen (Abb. 15) ähnlich; es unterscheidet sich nur durch die größere Dicke des neugebildeten D., welches schon den ganzen Raum zwischen den Zungen des path. D. ausfüllt. Zur selben Zeit werden das path. D. und das alte Dentin ein wenig schmäler. Die 16- und 25tägige Frist ändern prinzipiell nicht das Bild. Das neue D. wird immer dicker, die Schicht des path. D. viel schmäler, der Streifen des alten Dentins aber um 3mal schmäler als im 3tägigen Versuch. In einigen Fällen bleiben zum 25. Tage gar keine Spuren des path. D. zurück und das alte D. bleibt aus: das D. ist in seiner ganzen Dicke erneut und

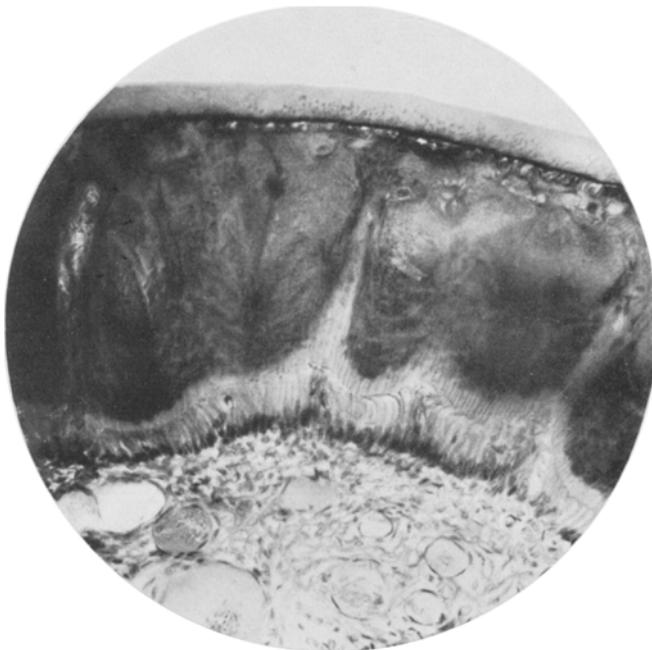


Abb. 15.

unterscheidet sich im gegebenen Versuch vom ganz gesunden Dentin durch die größere Breite und eine gewisse Unregelmäßigkeit der Thomesschen Kanäle, durch die Sprenglichkeit und die konzentrische Schichtung seiner Substanz. Nach 70 Tagen ändert sich das Bild nicht (Abb. 16).

Die ungenügende Heildosis im gegebenen Versuch wird sowohl durch die Struktur des Zahnes zum 70. Behandlungstage (unregelmäßige Anordnung der Od.-Kerne, Vakuolen zwischen ihnen und dem path. D., erweiterte Kanäle) als auch durch die Verzögerung der Rückbildung der Knochenveränderungen in den Rippen und durch die fortdauernde, obgleich auch sehr schwache Blutung bestätigt.

Somit führt die Behandlung mit genügenden C-Vitamindosen zur raschen Rückkehr der Fähigkeit der Odontoblastenschicht zur Bildung von normal differenzierter Dentinsubstanz. Was geschieht mit dem pathologischen Dentin, wird es reorganisiert oder nicht? Höjer und Westin (1924) reden von dessen Reorganisation, mit Verwandlung in Osteodentin. Walkhoff ist der Ansicht, daß path. D. bleibt unverändert.

Die zahlreichen Genesungsbilder der Zähne vom Skorbut, die ich beobachteten konnte, sprechen gegen die Reorganisation des path. D. beim *Meerschweinchen*. Es bleibt prinzipiell das gleiche, sowohl in den ersten Tagen nach der Behandlung als auch am 25.—30. Tage; in ihm erscheinen keine *Tomesschen* Kanäle. Bei der flüchtigen Betrachtung von Schnitten, die nach 3—25 Tage langer Behandlung erhalten wurden, bekommt man

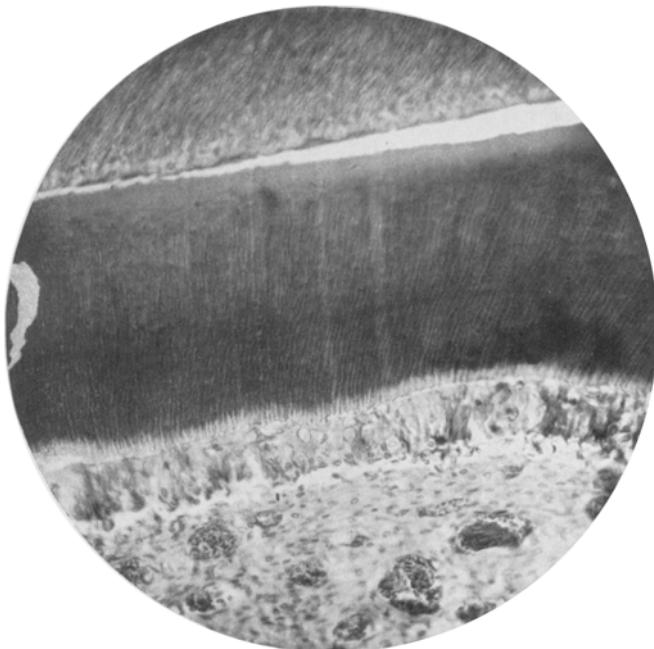


Abb. 16.

zuweilen den Eindruck, als ob die Fortsätze der Od. das path. D. rekanalisieren. Diese Bilder sind aber täuschend, sie sind durch den Tangentialschnitt durch die Papille des path. D. bedingt, welche von oben und von den Seiten mit neuem regelmäßigen D. bekleidet ist. Bei Schnitten längs der Papillenachse werden unter derartigen Bedingungen im path. D. niemals *Tomessche* Kanäle gefunden. Die allmähliche Verdünnung der Schicht des path. D. (sowie des alten D.) im Laufe der Zeit hängt nicht von der Reorganisation und Resorption derselben ab, sondern wird durch das beständige Längenwachstum des Zahnes des Meerschweinchens, durch die Verschiebung der besonders stark geschädigten Zahnanteile nach oben erklärt, so daß der Querschnitt durch den Schneidezahn auf einem und demselben Niveau, am 3., 20. und 70. Tage Zähnen von verschiedenem Alter entspricht, wenn in diesem Falle vom Alter gesprochen werden kann.

Die Veränderungen der Pulpa sind weniger augenfällig: die Hyperämie wird geringer, die zahlreichen Hyalinkoagulate in den Gefäßlumina schwinden, ebenso wie auch die entstandenen Hohlräume, und gegen den 40. Tag (in diesem Versuch) werden die normalen Verhältnisse wiederhergestellt.

Der Kieferknochen macht zu dieser Zeit folgende Veränderungen durch. Zum 16. Erkrankungstage war der Prozeß der Knochenbildung minimal und äußerte sich bestenfalls in der unbedeutenden Bildung von pathologischem spongiösem Knochen,



Abb. 17.

dessen Balken sich perpendikular zur Oberfläche anordneten; zwischen den Balken war lockerfaseriges Gewebe eingeschlossen. Die Genesung äußerte sich in der Bildung von regelmäßigerem lamellärem Knochen, dessen Schichtdicke im allgemeinen der Behandlungsdauer entsprach. Ähnlich verlief der Prozeß in den *Havers-Kanälen*.

In der Zone der enchondralen Ossifikation erfordert die Wiederherstellung der normalen Verhältnisse nicht mehr Zeit als in den Zähnen. Zum Vergleich nahm ich in sämtlichen Fällen die makroskopisch besonders stark geschädigten Rippen.

3 Behandlungstage bedingen deutliche Veränderungen (Abb. 17). Das Gerüstmark geht in Fasermark über: seine Zellen vermehren sich, die Zahl der Fasern nimmt zu, was besonders deutlich an versilberten Präparaten merklich ist. Die Zellkerne werden größer, heller und in ihnen kommen zwei Kernkörperchen zum Vorschein; das Protoplasma wird ebenfalls umfangreicher und deutlicher. Diese geschwollenen Zellen liegen einander innig an und bilden Stränge; die zwischen den Zellen eingeschalteten Fasern verdicken sich, kollagenisieren sich, werden mit Kalk durchtränkt und verwandeln sich in ein Knochengewebe von embryonalem Charakter (Abb. 18; s. auch Abb. 20). Zwischen den Knochenbalken Fasermark,

das sehr arm an Gefäßen ist, wodurch es sich scharf vom normalen Knochenmark mit seinen mit Blut überfüllten Gefäßen und vom schmalen Gewebestreifen, welcher mit dem Knorpel unmittelbar grenzt, unterscheidet; in diesem letzteren erscheinen ebenfalls auf einmal breite Gefäße, die den verkalkten Knorpel auflösen. Die Wiederherstellung der enchondralen Ossifikation tut sich in der Erscheinung an den Knorpeltrabekeln von saftigen Osteoblasten kund, die im 3tägigen Versuch erst beginnen, Knochen abzulegen. Das Trümmerfeld hemmt an und für sich nicht den Antrieb des enchondralen Mechanismus; nur in den Rissen, wo zwischen dem

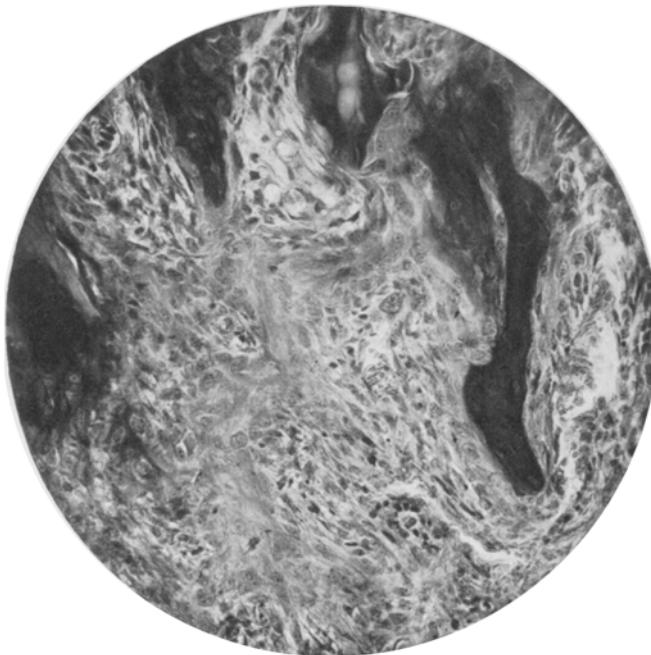


Abb. 18.

Trümmerfeld und dem Knorpel eine Spalte vorhanden ist, wird eine gewisse Ver-spätung der Wiederherstellung des Prozesses der Knochenbildung beobachtet.

Das Periost erhält ein anderes Aussehen: es ist außerordentlich stark verdickt und in zwei Schichten geteilt — eine äußere, grobfaserige, mit zusammengepreßten, dunklen, eng angeordneten Zellen, und eine innere, aus umfangreicherem und helleren Zellen; ein Teil der letzteren wird vakuolisiert, abgerundet; zwischen ihnen erscheint ein ziemlich grobes Netzwerk einer homogenen, chondroiden Masse. Diese Reaktion von Seiten des Periostes ist desto stärker, je tiefer die vorhergehenden Veränderungen der Corticalis waren (Frakturen, Infraktionen), so daß diese Veränderungen eine frühe Etappe der Callusbildung sind.

Nach 8 Tagen ändert sich das Bild bedeutend (Abb. 19). Der ganze Bezirk des früheren Fasermarks ist in ein Netz von spongiosem Knochen verwandelt; das Fasermark, welches im 3tägigen Versuch zwischen den Spongiosabalken vorhanden war, ist in lockeres faseriges Gewebe mit zahlreichen breiten Gefäßen (Abb. 20) und sehr spärlichen Zellen verwandelt; je näher zum Knochenmark, desto häufiger beginnen in ihm Inselchen von myeloiden Elementen vorzukommen.

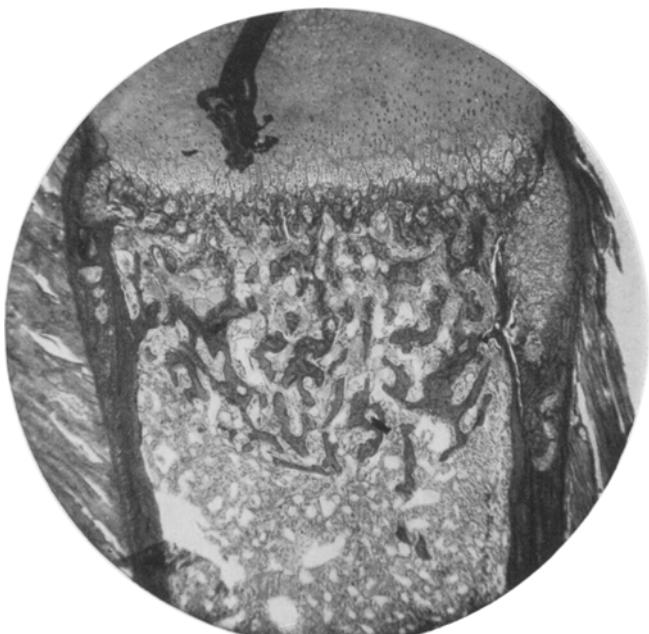


Abb. 19.



Abb. 20.

Der Bau der Spongiosabalken ist in verschiedenen Bezirken verschieden: auf einer Strecke von 400μ von der Verkalkungszone bestehen sie im Zentrum aus Knorpel, der von Knochen mit osteoblastischer Bekleidung bedeckt ist, deren Zellen desto höher und saftiger werden, je näher sie sich zur enchondralen Linie befinden. Diese Balken wurden nach dem Beginn der Behandlung gebildet. Die folgende Zone (in costaler Richtung) ist die Zone des früheren Trümmerfeldes, wo die Balken aus dem embryonalen Knochen bestehen. An der Oberfläche dieser Knochenbalken liegen teils abgeplattete fibroblastenähnliche Zellen, teils mehrkernige Osteoclasten (Abb. 20 und 29). Die Bruchstücke des verkalkten Knorpels und die eosinophilen Massen werden teils durch die mehrkernigen Zellen resorbiert, teils dienen sie als Substrat, an welchem sich der faserige Knochen ablagert.

Die Linie der enchondralen Ossifikation bleibt uneben, die Knorpelzungen ragen zuweilen ziemlich tief in die Knochenmarkshöhle ein. Zum Unterschied vom 3tägigen Versuch ist die Struktur der Zone der Knorpelsäulen regelmäßiger; die vacuoläre Degeneration der Knorpelzellen ist schwächer ausgeprägt.

Im 8tägigen Versuche verschiebt sich der Rosenkranz ganz deutlich in costaler Richtung; er wird nicht durch Knorpel und Knochen, wie im 3tägigen Versuch, sondern vornehmlich durch Knochen gebildet.

Der periostale Callus unterliegt weiteren Verwandlungen; außer dem im 3tägigen Versuche vorhandenen chondroiden Gewebe erscheint auch echter Knorpel von grobfaserigem Charakter; neben dem Knorpel, so nahe zu diesem letzteren, daß es unmöglich ist, zwischen ihnen eine Grenze zu ziehen, erscheinen Balken von faserigem Knochen, der sich ohne Osteoblastenbeteiligung bildet. Derartige Bilder könnte man als „Metaplasie“ des Knorpels in Knochen deuten; es ist jedoch richtiger anzunehmen, daß die Cambialschicht des Periostes gleichzeitig in zwei Richtungen differenziert wird.

Die 12tägige Heilungsfrist bringt weitere Veränderungen im Reparationsprozeß; der Rosenkranz verlagert sich noch weiter in costaler Richtung, das Spongiosanetz wird noch reicher. An der Oberfläche der Balken des faserigen Knochens lagert sich lamellärer Knochen ab. Gleichzeitig nimmt die Menge der myeloiden Elemente zwischen den Spongiosabalken zu, bei gleichzeitiger Verengerung der daselbst vorhandenen Gefäße.

Der Knochencallus ist beinahe vollends durch spongiösen Knochen ersetzt, der sich mittels des enchondralen Mechanismus bildet: die Balken des faserigen Knochens werden teils durch Osteoclasten resorbiert, teils durch lamellären Knochen ersetzt.

Bei 25 Tage langer Behandlung (Abb. 21) fährt der Prozeß der Zerstörung der überschüssig gebildeten Knochensubstanz in der Zone des früheren Fasermarks zur Verdünnung und zum partiellen Schwunde der Balken der Knochenmark-spongiosa, wobei die Osteoclasten noch in einer unbedeutenden Menge vorhanden sind, so daß die molekuläre Resorption in diesem Falle eine wichtige Rolle spielt. Die Spongiosabalken bestehen aus lamellärem Knochen, und nur hier und da, im Zentrum der dicksten unter ihnen, gelingt es Reste des faserigen Knochens zu bemerken. Zwischen den Knochenbalken Knochenmark, welches sich vom normalen nur durch die größere Armut an myeloiden Zellen unterscheidet. Gleichzeitig nimmt auch die Menge der Gefäße ab. Die Linie der enchondralen Ossifikation unterscheidet sich wenig von der normalen; nur einige Unregelmäßigkeiten der Zone der Knorpelsäulen und eine gewisse Rarefikation der Trabekel weisen auf die Ungenügtheit der Heildosis hin.

Die Corticalis unterscheidet sich von der normalen durch die überschüssige Dicke, wobei ihre mächtigste Schicht in einem Abstand von etwa 1 mm von der Knochenknorpelgrenze liegt und aus lamellärem Knochen besteht, in dessen ver einzelt Balken Reste von faserigem Knochen eingemauert sind. An der Oberfläche der Balken zahlreiche Osteoclasten.



Abb. 21.

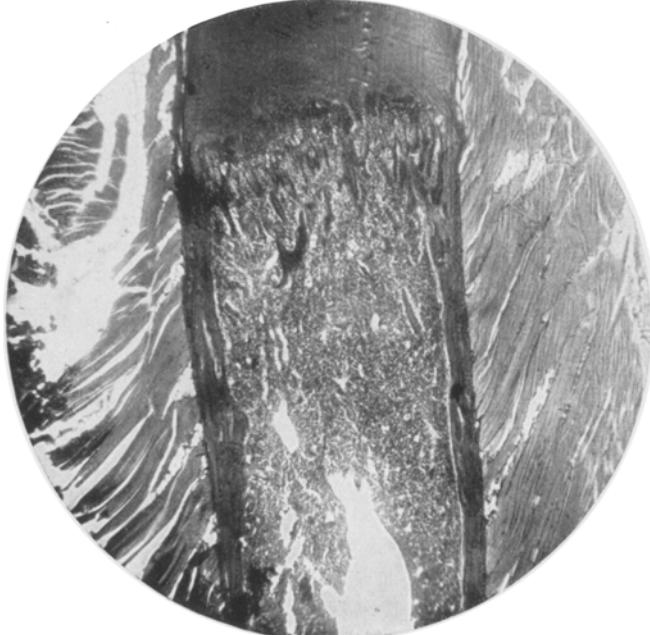


Abb. 22.

Gegen den 40. Behandlungstag gleicht die Rippe noch mehr einer normalen (Abb. 22). Die primäre Spongiosa geht quantitativ nicht über die Norm hinaus, ebenso wie auch die Corticalisdicke. Das Knochenmark weist den gewöhnlichen Bau auf. Nur die Unregelmäßigkeit der Linie der enchondralen Ossifikation an einigen Rippen weist auf die ein wenig ungenügende Heilung hin.

70 Behandlungstage geben ein mit dem 40tägigen ähnliches Bild.

Wie aus dieser Schilderung ersehen werden kann, verlaufen die Heilungsprozesse bei Skorbut außerordentlich schnell. Die Schnelligkeit der Wirkung des Vitamins C auf den Skorbutkranken ist nach Erfahrung am Menschen schon längst bekannt; schon *Cook* hat auf die merkwürdige Wirkung frischer Früchte auf kranke, vollständig erschöpfte Seeleute hingewiesen. Noch markanter ist diese Wirkung bei der systematischen Untersuchung solcher Organe, wie Zähne und Knochen, trotz der ein wenig ungenügenden Heildosis, welche verwendet wurde. Schon 3 Behandlungstage führen zu ganz deutlichen Zahn- und Knochenveränderungen. Die durch den Skorbut gehemmten Fähigkeiten sämtlicher Bildner der festen interstitiellen Substanzen werden sofort hergestellt. Der Heilungsprozeß stellt sich aus mehreren Vorgängen zusammen, die parallel und so schnell verlaufen, daß gegen den 40. Tag der Behandlung in den Knochen Beziehungen sich bilden, die zu den normalen nahestehen, trotz den vorhergehenden schweren Veränderungen.

Von den Veränderungen im Gebiet der enchondralen Ossifikation werde ich nur auf die Verwandlungen des Gerüstmarks eingehen. Das Wesen und die Bedeutung dieses Gewebes bei Skorbut sind bis jetzt noch strittig (s. III. Teil). Die Beobachtungen am Heilungsprozeß zeigen, daß *Aschoff* und *Koch* recht hatten, als sie, in Übereinstimmung mit der Mehrzahl der alten Beschreiber, dieses Gewebe als eine Erscheinung sui generis auffaßten. Der Übergang ins Fasermark, welches sich später in spongiösen Knochen von faserigem Charakter verwandelt, der sich, wie schon *Hart* und *Lessing* erwähnen, „metaplastisch“, ohne vorläufige Bildung der Osteoblastenschicht, bildet, zeugt zugunsten dieses Unterschieds vom gewöhnlichen Bindegewebe. Im Differenzierungsprozeß macht das Gerüstmark 3 Etappen durch: Die 1. ist dessen Übergang ins Fasermark, das an Fasern und Zellen reich ist, die zuerst argyrophil sind; mit dem Übergang in die 2. Etappe bildet das Fasermark Knochen, welcher seinem Bau nach dem embryonalen grobfaserigen *Weidenreichschen* Knochen ähnlich ist. Die Entstehung dieses faserigen Knochens findet ohne deutliche Vascularisation des Fasermarks statt, auf solche Weise, daß die zwischen dessen Zellen liegenden Fasern sich kollagениseren und (bei den gewöhnlichen Färbungsverfahren) ihren faserigen Bau einbüßen, wobei sie sich in Knochen verwandeln, welcher die Zellen des Fasermarks einschließt, die das Aussehen atypischer Osteoblasten annehmen. Dieser minderwertige Knochen wird teils osteoclastisch zerstört, oder er wird durch regelmäßigen lamellären Knochen ersetzt (3. Etappe), dessen Erscheinen parallel mit der Vascularisation und

Kolonisierung mit den myeloiden Elementen des faserigen Gewebes verläuft, das sich zwischen den Knochenbalken befand. Im weiteren Verlauf unterliegt dieser überschüssig entwickelte Knochen einer vollständigen Resorption.

Die Versuchsreihen von einer Dauer von 32 Tagen (16 Tage C-Avitaminose + 16 Behandlungstage) unterscheiden sich voneinander nur durch die Art des Vitaminträgers, deshalb werde ich sie alle zusammen behandeln. Zum Unterschied von dem vorhergehenden Versuch, in welchem bei einer stabilen Dosis des Antiscorbuticum der Verlauf des Heilungsprozesses in der Zeit untersucht wurde, wird in diesem Versuche bei stabiler Behandlungsfrist die Rolle der Menge des Antiscorbuticum geprüft.

Als Beispiel nehme ich den Versuch mit Kohlrabi, bei dessen Durchführung die konstitutionellen Besonderheiten möglichst ausgeglichen waren, auf Kosten der Auswahl für den Versuch nur derjenigen Tiere, welche während der Periode der C-Avitaminose genügend deutliche klinische Symptome (Gewichtsabnahme, Veränderung der Kniegelenke) aufwiesen. Selbst unter diesen Bedingungen waren jedoch der Affektionsgrad und die Reparationsschnelligkeit bei einer und derselben Dosis bei verschiedenen Meerschweinchen verschieden; deshalb wählte ich für den Vergleich diejenigen Tiere, bei welchen anatomisch die größten vorläufigen Veränderungen nachgewiesen werden konnten.

In diesen Versuchen, ebenso wie im ersten, war die Schnelligkeit merkwürdig, mit welcher die Skorbutmerkmale bei der Heilung schwanden. Bei einer überschüssigen Dosis von 3,0 Kohlrabi wurde, am Tage der Überführung auf diese Diät, bei sämtlichen Meerschweinchen eine bedeutende Schwellung der oberen Teile der Unterschenkel beobachtet. Nach 4 Tagen Behandlung nahmen die Schwellungen merklich ab, nach 10 Tagen wurde nur eine Höckerigkeit der oberen Epiphysen der Tibien vermerkt und gegen den 16. Tag kehrten die Kniegelenke zur Norm zurück. Ähnliche Resultate ergab auch eine Dosis von 2,0, die sich der genügenden Dosis näherte. Eine Dosis von 1,0 führte zur Verringerung, aber nicht zum vollständigen Schwunde der Schwellungen der oberen UnterschenkelepiphySEN. Schließlich verbesserte die ungenügende Dosis von 0,5 nicht den klinischen Verlauf, so daß zum 32. Versuchstage 2 von 3 Meerschweinchen sich in der „Scurvy-position“ befanden.

0,5 Kohlrabi.

In Schneidezähnen von 3 Meerschweinchen waren die Veränderungen ungleich, aber prinzipiell, sehr ähnlich. Nur bei einem von ihnen war an lingualer Zahnoberfläche eine sehr dünne Schicht von neuem Dentin abgelagert, in welchem die Kanäle sehr undicht und unregelmäßig waren; path. D. beinahe gar nicht ausgesprochen und von den niedrigen Od durch große Vakuolen getrennt. Beim zweiten Meerschweinchen (Abb. 23) unterscheidet sich das neue Dentin gar nicht vom path. D., welches sich während der 16tägigen Vorbereitungsperiode gebildet hat. Das Pd. bleibt aus,

die Od sind unregelmäßig. Schließlich beschränkte sich im letzten Falle die Dentinbildung auf die Ablagerung einer dünnen Schicht von path. D., dessen Dicke die Breite des Streifens der Mantelschicht nicht übertraf, die nach außen von derselben gelegen war. In der Pula — in sämtlichen Fällen — starke Erweiterung der Gefäße. Die Neubildung des Knochens am Kiefer ist minimal bei zwei Meerschweinchen; beim dritten liegt an der Knochenoberfläche ein basophiler Saum, welchem das Periost anliegt. Der Kieferknochen ist porotisch; um die *Haversschen* Gefäße ein Saum

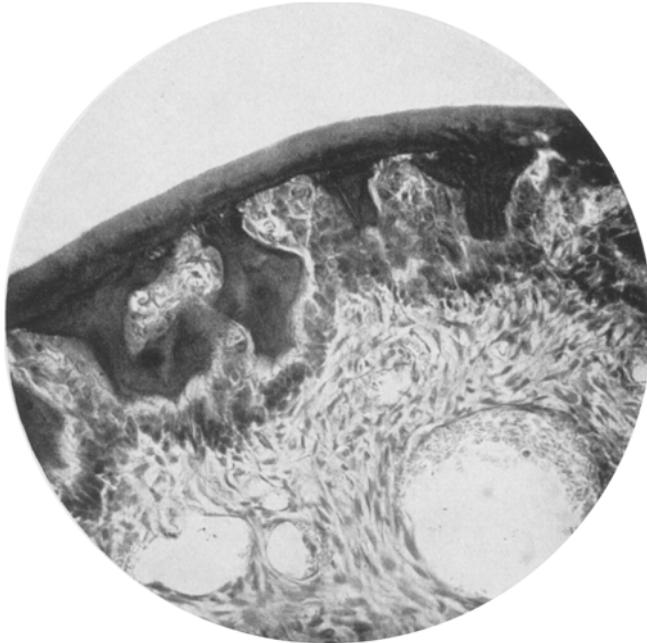


Abb. 23.

von lockerem fibrösem Gewebe, welches dem feinen Streifen des neuen Knochens anliegt, der vom alten durch einen blauen Streifen getrennt ist.

1,0 *Kohlrabi*.

Bei sämtlichen drei Meerschweinchen wird ein gleichartiges Bild beobachtet; die Differenz wird durch den Veränderungsgrad in der präparatorischen Avitaminoseperiode bedingt. Beim Meerschweinchen 752, bei welchem diese Periode leichter verlief, besteht das Dentin in den Schneidezähnen aus 3 Schichten (Abb. 24): nach außen liegt ein schmaler Streifen von altem D., welches vornehmlich aus der Mantelschicht besteht; nach innen von ihm die durch einen basophilen Streifen abgetrennte Schicht des path. D., welches in Gestalt von Zungen in die Pulpahöhle hineinragt; hier und da sind in ihm Gefäße vorhanden, die *Tomesschen* Kanäle bleiben aber aus. Schließlich ist von der Pulaoberfläche eine Schicht von neuem D. vorhanden, welches sich seinem Bau nach dem normalen nähert. Es enthält *Tomessche* Kanäle, die aber weniger dicht, breiter und unregelmäßig sind; es ist ein Streifen von Pd. vorhanden, welcher der Breite nach schwankt und von den zylindrischen, aber eine verschiedene Höhe aufweisenden Od. durch zahlreiche Vakuolen

getrennt ist. In der Pulpa starke Hyperämie und zahlreiche Höhlen. Zwei andere Fälle unterscheiden sich von den beschriebenen nur durch die dünnere Schicht des path. D., ohne Fortsätze in die Pulpa.

Die periostale Knochenbildung ist am Kiefer in sämtlichen Fällen deutlich ausgesprochen und besteht in der Bildung einer ziemlich dicken Schicht von neuem Knochen, der vom alten durch die Verkalkungslinie getrennt ist. Vom normalen unterscheidet sich dieser Knochen durch seinen spongiösen Bau; er hat aber eine lamelläre Struktur. Eine ganz deutliche Knochenbildung findet auch an den *Havers-Kanälen* statt, die viel schmäler sind, als bei der Dose von 0,5.



Abb. 24.

2,0 Kohlrabi.

Eine Dosis von 2,0 gibt in sämtlichen Fällen Bilder, die sich den normalen nähern. Reste des path. D. sind nicht sichtbar, und die ganze Dicke des Dentins stellt eine einheitliche Masse vor (Abb. 25). Es unterscheidet sich vom normalen durch breitere und weniger dicht angeordnete Kanäle; in 2 Fällen zeigte es außerdem eine konzentrische blaue Strichelung. Der Streifen des Pd. ist deutlich sichtbar; zwischen ihm und den Od. finden sich zahlreiche, ziemlich große Vakuolen. In den Zentralbezirken der Pulpa Höhlen.

3,0 Kohlrabi.

Schließlich ergibt eine überschüssige Dosis von 3,0 ein Bild, das sich vom normalen nicht unterscheidet (Abb. 26), so daß es überflüssig ist, dasselbe zu beschreiben.

Die Veränderungen der Rippen werde ich in derselben Reihenfolge beschreiben.

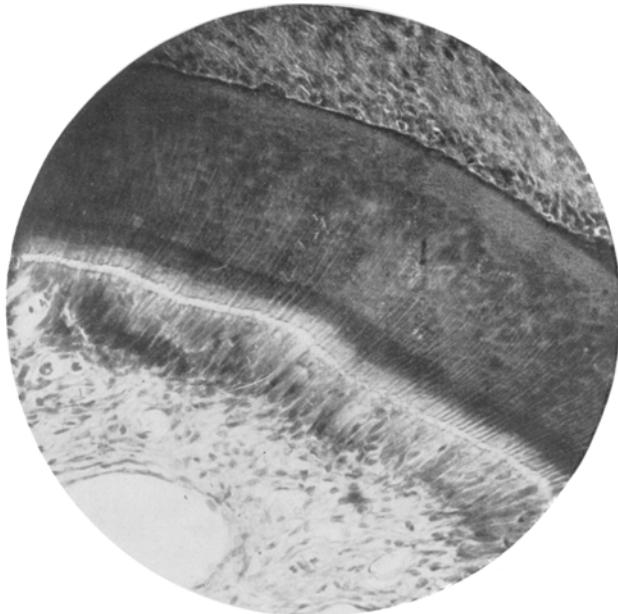


Abb. 25.

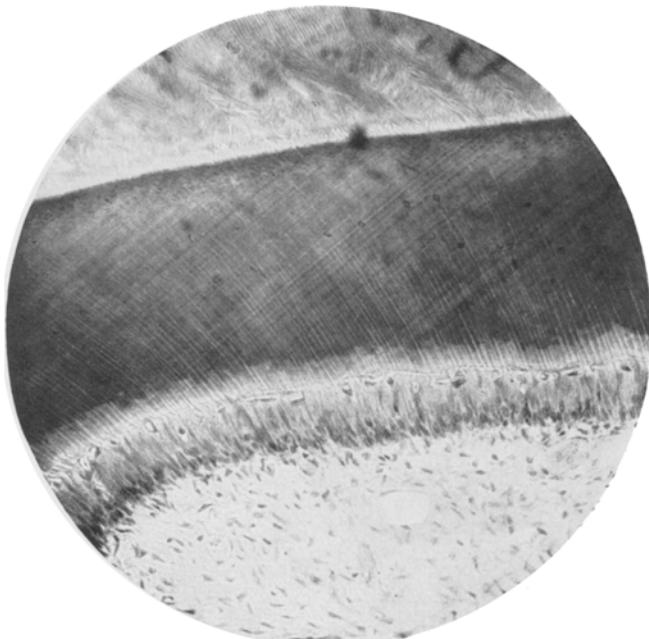


Abb. 26.

0,5 Kohlrabi.

Obgleich die verwendete Dosis offenbar ungenügend ist, tut sich die Wirkung derselben mit genügender Deutlichkeit kund. Während bei C-Avitaminose der maximale Durchmesser des Rosenkranzes sich auf der Höhe der Knorpelwachstumszone befindet, verschiebt sich diese Stelle hier, wie aus der Abb. 27 ersehen werden kann, in costaler Richtung und befindet sich in einem Abstand von etwa $400\text{ }\mu$ von der Zerstörungslinie des verkalkten Knorpels. Dieser besonders breiten Stelle entspricht der Bezirk des früheren Trümmerfeldes, mit Corticalisfraktur, welche



Abb. 27.

von einem Callus umschlossen ist (Abb. 28). Auf dieser Höhe sind zahlreiche Trabekel und Gitter des verkalkten Knorpels vorhanden, die von der Costalfläche von großen Stücken der „eosinophilen Masse“ bedeckt sind, die teils durch die Osteoclasten resorbiert wird, teils in Knochen von faserigem Charakter eingeschlossen ist (s. Abb. 29). In der Richtung zum Zentrum der Rippe schwinden die „eosinophilen Massen“ und die Knorpeltrabekel, welche häufig uneröffnete Knorpelkapseln enthalten, sind von der Chondraleite von abgeplatteten Osteoblasten bekleidet, unter denen ein Streifen von osteoidem Gewebe von unbedeutender Dicke liegt, während von der Costalseite ihnen faseriger Knochen anliegt.

Fasermark bleibt aus; an dessen Stelle findet sich ein reiches Netz von Knochenbalken, zwischen welchen fibröses Gewebe mit spärlichen breiten Gefäßen liegt, die Blut und Hyalinkoagulate enthalten. Knochenmarkelemente bleiben aus.

In chondraler Richtung vom früheren Trümmerfeld ist ein Netz von Knorpelbalken sichtbar, die von flachen Osteoblasten bedeckt sind, die beinahe gar keinen Knochen produzieren. Die Zerstörungslinie des Knorpels ist sehr uneben, die Gefäße dringen auf eine verschiedene Tiefe ein, die Breite der Zone der aufgetriebenen Zellen ist sehr ungleichmäßig, die Knorpelsäulen sind kurz und unregelmäßig.



Abb. 28.

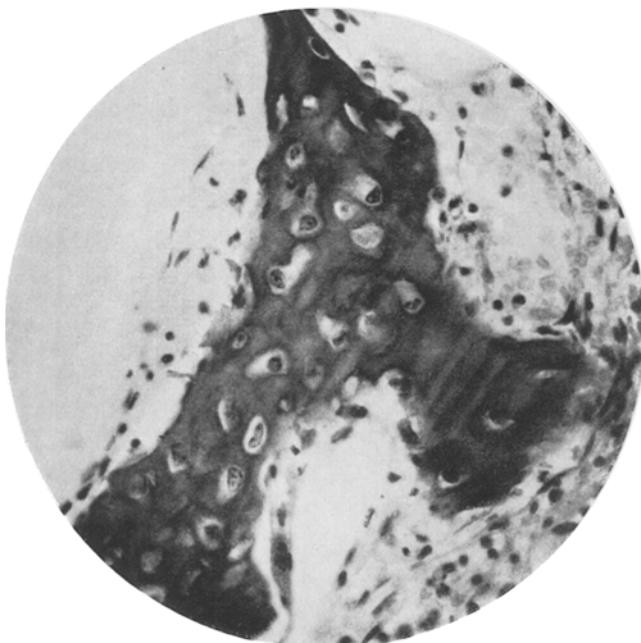


Abb. 29.

Der sich im früheren Fasermark entwickelnde Knochen ist von faserigem Charakter, nicht lamellär, die Knochenzellen sind von einem ziemlich breiten Raum umgeben; sie weisen keine protoplasmatischen Fortsätze auf (Abb. 29). Die osteoblastische Bedeckung bleibt gänzlich aus, oder an der Oberfläche dieses Knochens liegen platte fibroblastenähnliche Zellen und mehrkernige Osteoclasten.

Das Periost ist an der Stelle der Fraktur stark verdickt, aber mit kaum ange deuteten Differenzierungszeichen. Über der Stelle der Fraktur ein Knorpelcallus aus faserigem Knorpel, knochenwärts von ihm unbedeutendes Netz der faserigen Spongiosa.



Abb. 30.

Bei einer Dosis von 0,5 verläuft also die Zerstörung der Trümmer in der früheren Trümmerfeldzone äußerst langsam, ohne den enchondralen Mechanismus zu bremsen, dessen Wirkung aber unregelmäßig verläuft, und nicht durch Neubildung von enchondralem Knochen beendigt wird, wenigstens in leicht feststellbaren Mengen. Das Periost reagiert ebenfalls ganz deutlich, es bildet sich aber nur ein Knorpelcallus, die Neubildung des Knochens ist kaum angedeutet. Ganz deutlich ist aber die Wirkung auf das Gerüstmark ausgesprochen, welches sich in ein Netz von Knochenbalken von faserigem Charakter verwandelt hat.

1,0 Kohlrabi.

Die Wirkung dieser Dosis, die ein wenig kleiner ist als die Hälfte der Heildosis, unterscheidet sich deutlich von der vorhergehenden. Der maximale Durchmesser des früheren Rosenkranzes befindet sich noch weiter von der Linie der enchondralen Ossifikation (etwa 600 μ). (Abb. 30). Der Periostalcallus besteht aus Knochenbalken, mit einem Gewebe vom Typ des Fasermarks zwischen ihnen. Unbedeutende Reste der „eosinophilen Massen“ (in viel geringeren Mengen, als bei der vorhergehenden

Dosis) sind nur an der Stelle der früheren Fraktur vorhanden. Auf einer Seite der Rippe sind von ihnen kaum merkliche Schichten zurückgeblieben, die von Osteoclasten resorbiert werden, andererseits ist ein großes Stück vorhanden, welches teils ebenfalls resorbiert wird, teils aber mit dem faserigen Knochen in organischer Verbindung steht. Vom Fasermark sind gar keine Spuren zurückgeblieben; das Knochenmark im Gebiet des früheren Rosenkranzes unterscheidet sich vom normalen durch überschüssig entwickelte breite Gefäße, größere Armut an Knochenmarkelementen und reicheres Netz von spongiösem Knochen, welches an verschiedenen Stellen ungleichen Bau aufweist: an der Grenze mit dem normalen



Abb. 31.

Knochenmark besteht es aus Balken faserigen Knochens, welches von den Osteoclasten resorbiert wird. Näher zum Knorpel, auf der Höhe der früheren Auftreibung, bedeckt ein Knochen von ebensolchem Charakter die Trabekel des Knorpels, welche beinahe gänzlich schwinden. Schließlich ist in der Nähe der Linie der enchondralen Ossifikation ein System von Knorpeltrabekeln vorhanden, die von einer Schicht von neuem regelmäßigen Knochen bekleidet sind: die Knochensäume sind schmäler als in der Norm und sind durch niedrigere Osteoblasten bedeckt, welche als kontinuierliche Massen die Räume zwischen den Balken, besonders in der Nähe des Fugenwinkels, ausfüllen. Die Knochenknorpelgrenze ist beinahe gerade, die Knorpelsäulen sind ein wenig niedriger als gewöhnlich. Die Furche von *Ranvier* tritt deutlich hervor.

2,0 Kohlrabi.

Der frühere Rosenkranz ist in costaler Richtung noch mehr verschoben (750 bis 800 μ). Gar keine Spuren des früheren Trümmerfeldes. Der periostale Callus von Knochencharakter, mit breiten Gefäßen zwischen den Balken und Resten von

fibrösem Gewebe: nur an einer Stelle unbedeutende Reste von Knorpelcallus, der durch Knochencallus ersetzt wird. Zahlreiche Osteoclasten, welche die Knochenbalken resorbieren. Die Knochenmarkspongiosa ist überschüssig entwickelt, in ihr kann man dieselben drei Zonen unterscheiden, wie im vorhergehenden Versuche. Die Gefäße zwischen den Balken sind schmäler als bei einer Dosis von 1,0, die Knochenmarkelemente sind zahlreicher. Die Zone der enchondralen Ossifikation unterscheidet sich nicht von der normalen.

3,0 Kohlrabi.

Das Bild ist im allgemeinen dasselbe wie mit 2,0; reiner Knochencallus (Abb. 31).

Zusammenfassung der Ergebnisse.

In dieser Versuchsserie fällt, ebenso wie in der vorhergehenden, die Schnelligkeit der Reparationsprozesse bei der Heilung auf. Wie man erwarten konnte, entwickeln sie sich desto schneller und ergeben desto vollständigere Produkte, je näher die verwendete Dosis einer Heildosis ist. 16 Tage der Behandlung mit verschiedenen Dosen von Kohlrabi ergeben in sämtlichen Fällen eine deutliche Wirkung, die Wirksamkeit der Behandlung ist aber bei verschiedenen Dosen (0,5 deutlich ungenügend, 1,0 weniger als $\frac{1}{2}$ der genügenden Dosis, und 3,0 vollkommen genügend) verschieden.

Die Dentinbildung wird bei allen Dosen wiederhergestellt. Eine Dosis von 0,5 kann aber nur die weitere Bildung des path. D., dabei in sehr kleinen Mengen, hervorgerufen. Eine Dosis von 1,0 ergibt die Bildung einer bedeutenden Menge von neuem Dentin, welches die Räume zwischen den Zungen des path. D. ausfüllt und sich vom normalen nur durch die unregelmäßigeren und undichten *Tomesschen* Kanäle unterscheidet. Schließlich ergeben Dosen von 2,0 und 3,0 ein beinahe normales bzw. normales Dentin. Die Wirkung der Dosis tut sich nicht nur in der Vollkommenheit des Baues des neuen Dentins kund: die Dosis reguliert auch die Schnelligkeit des Wachstums der Zähne. Während bei der Dosis von 1,0 (ohne von 0,5 zu reden) das Dentin in sämtlichen Fällen aus drei Schichten bestand: der alten, vor der Erkrankung gebildeten, der pathologischen und der neuen, waren bei einer Dosis von 2,0 nur in einem Falle Reste des alten Dentins in Gestalt der Mantelschicht vorhanden. Bei einer Dosis von 3,0 stellte das Dentin eine organisch einheitliche Masse von vollkommenem Bau vor.

Nicht weniger deutlich tritt diese Abhängigkeit zwischen der Dosis und der Vollständigkeit der reparativen Prozesse an den Rippen hervor. Die Auflösung des Knorpels durch den enchondralen Mechanismus findet bei allen Dosen statt. Bei der Dosis von 0,5 führt dieser Prozeß nur zur minimalen Bildung von neuem Knochen an den Knorpeltrabekeln, wobei der Raum zwischen ihnen und den Capillaren vom Fasermark angefüllt ist. Die Linie der enchondralen Ossifikation ist uneben, die Zone der präparatorischen Verkalkung ist erweitert, die Schicht der

Knorpelsäulen ist niedrig und zerstört. Die Dosis von 1,0 ergibt Bilder, die sich bedeutend der Norm nähern, der Prozeß der Bildung des enchondralen Knochens ist aber verlangsamt. Dosen von 2,0 und 3,0 entsprechen, in bezug auf die Menge und die Vollkommenheit des enchondralen Knochens, der Norm.

Die Veränderungen des früheren Fasermarks sind ebenfalls verschieden in Abhängigkeit von der Dosis. Bei allen Dosen produziert das Fasermark ein Netz von faserigem spongösem Knochen. Bei der Dosis von 0,5 sind aber die Räume zwischen den Balken von Fasermark ausgefüllt, das an Gefäßen arm ist und beinahe gar keine myeloiden Elemente enthält. An der Oberfläche der Balken fibroblastenähnliche Zellen und Osteoclasten. Bei der Dosis von 1,0 findet sich zwischen den Balken ein Netz von breiten Gefäßen und myeloide Elemente. Die Osteoblasten sind an den Balken höher, zuweilen in Reihen angeordnet, die Bildung des lamellären Knochens findet aber nicht statt. Bei Dosen von 2,0 und 3,0 ist das myeloide Gewebe noch reicher an Zellen; an der Oberfläche der Knochenbalken eine Reihe von hohen Osteoblasten, die, wie es scheint, lamellären Knochen ausarbeiten.

Der Abstand zwischen dem früheren Trümmerfeld und der Linie der enchondralen Ossifikation ist desto größer, je näher die Dosis zur ausreichenden ist, was selbstverständlich von der verschiedenen Schnelligkeit des Rippenwachstums bei verschiedenen Dosen abhängt. Die Veränderungen der Trümmerfeldzone sind verschieden. Bei der Dosis von 0,5 fallen zahlreiche Reste von „eosinophilen Massen“ und von verkalkten Knorpelbalken auf, die meistens frei im Fasermark liegen: die dieselben resorbierenden Riesenzellen sind spärlich. Bei der Dosis von 1,0 sind die „eosinophilen Massen“ nur an der Stelle der früheren Corticalisfrakturen sichtbar; in den übrigen Stellen sind sie entweder zerstört oder ihnen liegt ein faseriger Knochen auf. Bei Dosen von 2,0 und 3,0 werden in keiner einzigen Rippe eosinophile Massen nachgewiesen. Schließlich steht die Vollkommenheit des Baues des periostalen Callus ebenfalls in Abhängigkeit von der Dosis. Bei der Dosis von 0,5 ist er vornehmlich knorpelig, bei Dosen von 1,0, 2,0 und 3,0 besteht der Callus aus Knochenbalken, wobei bei größeren Dosen die Prozesse der Rückbildung viel weiter fortgeschritten sind als bei der Dosis von 1,0.

Es würde jedoch nicht richtig sein, auf Grund der Schnelligkeit und Vollständigkeit der Wiederherstellung im Prozeß der Heilung des experimentellen Skorbut zu schließen, daß der einmal überstandene schwere Skorbut gar keine Spuren hinterlassen könne: einer derartigen Schlußfolgerung widersprechen sowohl die klinischen als auch die experimentellen Angaben.

Fujihira (1923) hat durch Versuche an Meerschweinchen gezeigt, daß Skorbutrezidive schneller entstehen und schwerer verlaufen als die primäre Erkrankung. Analoge Beobachtungen wurden auch am

Menschen gemacht: besonders dauerhaft bleibt dabei die Anfälligkeit der Gefäße, die in einer ständigen Blutungsbereitschaft sich befinden, selbst bei der in bezug auf das Vitamin C vollständig ausreichenden Ernährung.

Diese Beobachtungen weisen mit genügender Deutlichkeit auf die äußerste Oberflächlichkeit unserer Kenntnisse über das Wesen der Skorbutveränderungen hin, die sich in ihrem gegenwärtigen Zustand vornehmlich auf die Bekanntschaft mit den groben makro- und mikroskopisch feststellbaren Symptomen beschränken. Es unterliegt keinem Zweifel, daß beim Skorbut die Funktion des ganzen Organismus gestört wird, wovon man z. B. nach den mikroskopisch verhältnismäßig leicht feststellbaren Veränderungen der Nebennieren (Verarmung an Adrenalin) urteilen kann, was seinerseits uns dazu berechtigt, Veränderungen der Funktion sowohl der übrigen Organe der inneren Sekretion als auch des vegetativen Nervensystems zu vermuten. Besonders deutlich äußert sich diese Unkenntnis bei der Aufstellung der Frage über die Todesursachen beim Skorbut. Wenn beim Menschen die Komplikation durch Tuberkulose oder ulceröse Colitis (die pathogenetisch ebenfalls sehr dunkel ist) eine derartige Ursache ist, so ist beim Meerschweinchen der Skorbut selbst die Todesursache, die weder durch gewöhnliches Hungern noch durch die konstatierten makro- und mikroskopischen Veränderungen der Mesenchymderivate endgültig erklärt werden kann.

III. Teil. Wesen und Mechanismus der Entstehung einiger Strukturen in der Zone des enchondralen Knochenwachstums.

Die Empfindlichkeit der Zähne des Meerschweinchens gegen den C-Vitamingehalt und die Leichtigkeit der Feststellung ihrer spezifischen Veränderungen haben in der letzten Zeit das Interesse zur Untersuchung der Knochenveränderungen bei Skorbut, die allein für den Menschen spezifisch sind, wesentlich verringert. Untersuchungen über die Störungen der Knochenbildung, die in den Grundzügen bis heutzutage ihre volle Bedeutung behalten haben, wurden an menschlichem Material schon von *Schödel-Neuwerk* (1900), *Schmorl* (1903 usw.), *Fraenkel* (1907), *Ingier* (1913) ausgeführt. Weitere wichtige Angaben findet man in der in manchen Beziehungen erschöpfenden Monographie von *Aschoff* und *Koch* (1919). In den experimentellen Arbeiten von *Holst* und *Fröhlich* (1912), *Ingier* (1913), *Hart* und *Lessing* (1913) u. a. werden die Einzelheiten der Skorbutknochenveränderungen vertieft und verfeinert; der Versuch, diese Veränderungen mit dem C-Avitaminosegrad zusammenzustellen, wurde von *Tozer* (1918—1921) gemacht.

Schließlich liegt in der umfangreichen Arbeit von *A. Höjer* (1924) eine besonders eingehende Untersuchung der Veränderungen des ganzen Knochensystems bei Skorbut vor, welche dem Verfasser zu einer Reihe von neuen Schlußfolgerungen, die sich auf die Patho- und Histogenese

der Skorbutveränderungen beziehen, Veranlassung gegeben hat. Die Angaben von *W. Kollath* (1932) in demjenigen Teil derselben, welche in direkter Beziehung zum Thema der vorliegenden Arbeit stehen, werde ich weiter unten anführen.

Trotzdem liegt eine Reihe von Strukturen und Veränderungen in der enchondralen Zone vor, deren Entstehungsmechanismus nicht vollkommen aufgeklärt erscheint und deren Wesen und Bedeutung strittig sind. Das sind: 1. der Rosenkranz an den Rippen, 2. das Fasermark am Metaphysenknorpel, 3. die sog. „hyalinen eosinophilen Massen“, „das Fibrin“ in der Zone der enchondralen Verknöcherung und 4. die Skorbutosteoporose.

1. Es ist allgemein bekannt, daß der Rosenkranz unter den übrigen gleichen Bedingungen desto leichter entsteht, je jünger das Tier ist und je schneller es wächst. Bei erwachsenen Meerschweinchen kann der Rosenkranz vollständig ausbleiben, trotz dem Vorhandensein von schwerem Skorbut (s. den I. Teil). Es leuchtet daraus ein, daß die Hauptbedingung für die Entstehung des Rosenkranzes das Vorhandensein eines enchondralen Wachstums ist. Es ist aber bekannt, daß die Schnelligkeit des Erscheinen der Auftreibungen und die Häufigkeit der Affektion verschiedener Rippen verschieden ist. Die vornehmliche Affektion der einen Rippen bei ausbleibenden Veränderungen der anderen in frischen Skorbutfällen einerseits und die Affektion sämtlicher Rippen bei lange dauerndem Skorbut andererseits zeugen zugunsten dessen, daß im Entstehungsmechanismus des Rosenkranzes außer dem allgemeinen Faktor auch Momente von rein lokaler Bedeutung eine Rolle spielen. Der allgemeine Faktor ist in diesem Falle die spezifische Störung der enchondralen Knochenbildung. Die Wirkung dieses Faktors muß sich an den rasch wachsenden Knochen schneller und stärker kundtun; solche Knochen sind beim Meerschweinchen die mittleren Rippen (4—7) und die Tibien in der oberen Epiphyse. Die schwache Beteiligung der falschen Rippen, die als rudimentäre Gebilde langsamer wachsen als die echten Rippen, ist verständlich. Andererseits ist in bezug auf die besonders früh und stark befallenen 4.—7. Rippen die Zulassung der pathogenetischen Rolle der Kontraktion des *Musc. serratus anterior* möglich, dessen besonders mächtige Teile sich gerade an diesen Rippen ansetzen.

Bei der histologischen Untersuchung des Baues und der Konfiguration des Rosenkranzes bei Skorbut kann man sehen, daß in Abhängigkeit von der Schwere und Dauer der Erkrankung an der Knochenknorpelgrenze verschiedene Bilder entstehen, auf die seinerzeit *Tozer* hingewiesen hat (1921).

Bei C-Avitaminose und schwerer C-Hypovitaminose hängt die Verdickung an der Knochenknorpelgrenze vornehmlich von der starken Auftreibung des Knorpels ab. In diesem Falle ist die Zone des verkalkten

Knorpels dermaßen erweitert, daß sie über die Grenzen der Corticalis sich auswölbt, weshalb die Knochenknorpelgrenze die Form eines Pilzes erhält, dessen Stiel durch den Knochenteil, die Haut aber durch den Knorpelteil der Rippe gebildet wird. Die Erweiterung des Knorpels in diesem Bezirke bei C-Hypovitaminose wird noch stärker ausgeprägt infolge der Bildung des Knorpelcallus, welcher sich mit dem Rippenknorpel innig berührt, weshalb man den Eindruck erhält, daß der Knorpel



Abb. 32.

an der Außenfläche der Corticalis heruntergleitet (Abb. 32). Im gegebenen Falle wird das Bild durch den mächtigen periostalen Callus ein wenig ausgeglichen; bei C-Avitaminose bleibt es aus, und dann tritt die Erweiterung des Knorpels als die Hauptursache der Rosenkranzbildung noch deutlicher hervor. In derartigen Fällen kann der Durchmesser des Knorpels über die Linie der Knochenknorpelgrenze den Durchmesser des costalen Rippenteils um das $1\frac{1}{2}$ fache oder Doppelte übertreffen. Der Rosenkranz ist somit bei C-Avitaminose asymmetrisch. Bei schwächeren Skorbutgraden ist der Rosenkranz symmetrisch, und an der Erweiterung beteiligen sich in gleichem Maße der Knochen und der Knorpel.

Jakobsthal (1900) war der Ansicht, daß die überschüssige Entwicklung des Knorpels von der Unfähigkeit des Fasermarks zu dessen Auflösung abhänge. Dieser Ansicht schließt sich auch *Schmorl* an (1901), welcher

die Ursache dieser Erscheinung in der ungenügenden oder ausbleibenden Vascularisation des Knorpels von seiten des Knochenmarks sieht. Die Verbreiterung der Knorpelmasse an der Knochenknorpelgrenze allein kann aber durch das Fehlen der Zerstörung des Knorpels durch die wachsenden Gefäße endgültig nicht erklärt werden. Die Pathologie der Knorpelknochengrenze weist darauf hin, daß der Knorpel in diesem Bezirk auf andere Weise wächst als in den übrigen Teilen der Rippe;

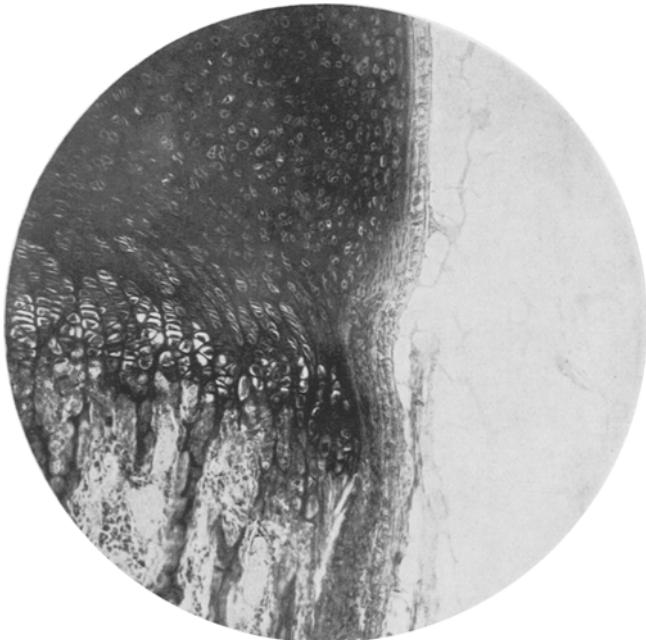


Abb. 33.

die allgemeingültigen und in bezug auf den Knorpel zugelassenen Wachstumsarten — die appositionelle und interstitielle — können die Wucherung des Knorpels an dieser Stelle nicht erklären. Auf diese Nichtübereinstimmung zwischen der gegenwärtig allgemein anerkannten Theorie des Knorpelwachstums in die Länge und den Angaben der Pathologie weist in der letzten Zeit auch *W. Kollath* (1932) hin. In seiner Arbeit, welche speziell dem Rippenwachstum bei der Ratte gewidmet ist, kommt *Kollath* zum Schlusse, daß das Wachstum des Rippenknorpels in die Länge nicht durch Differenzierung des Perichondriums, sondern durch Neubildung junger Knorpelzellen aus dem mesenchymalen Cambium zu stande gebracht wird; als letzteres dient für die Rippen die Furche von *Ranvier*. Histologisch stellt diese „*Encoche d'ossification*“ auf dem Durchschnitt eine dreieckige Gruppe von dunklen, dicht angeordneten Zellen dar, die in der Stelle der Einschnürung der Rippen, auf der Höhe

der Brutkapseln (Abb. 33) gelegen sind. Zwischen den Zellen der Furche befinden sich vom Schnitt schräg und quer getroffene Capillaren; in der Wirklichkeit bilden sie einen Gefäßgürtel um die Rippe. In dieser Zellgruppe findet die faserige *Corticalis* ihren Anfang (*Weidenreich*), was *Kollath* in Abrede stellt, und die *Cambiumschicht* des *Periosts*. Knöppelwärts vermehren sich die Zellen des *Ranvier*-Gürtels lebhaft und verwandeln sich in den äußeren Schichten in die innere Schicht des *Perichondriums*, in der Richtung zum Zentrum verwandeln sie sich direkt in junge Knorpelzellen. Alle diese gegenseitigen Beziehungen habe ich auf einem Schema vorzustellen versucht (Abb. 34), für deren Zusammstellung ich sowohl die Schemen von *Kollath* als auch meine eigenen Präparate ausgenutzt habe.

Die Physiologie und Pathologie der Knochenknorpelgrenze bestätigen in vollem Maße die Richtigkeit der Ansicht von *Kollath*. Schon das Alter der Tiere wirkt auf den Bau der Furche von *Ranvier* ein. Bei den erwachsenen Tieren wird sie platter, ärmer an Gefäßen, bei den alten schwindet sie und *Periost*-*Perichondrium*, welche ineinander übergehen, unterscheiden sich nach ihrem Bau gar nicht von den oben und unten gelegenen Teilen (Abb. 35). Eine ähnliche Atrophie der Furche von *Ranvier* wird auch bei jungen Meerschweinchen beim Stillstand des Wachstums infolge dieser oder jener Ursachen beobachtet mit dem Unterschied, daß die Veränderungen in diesem Falle reversibel sein können.

Vom Standpunkt von *Kollath* läßt sich leicht die Ursache des Fehlens des Rosenkranzes bei alten Meerschweinchen bei schwerem Skorbut erklären, selbst wenn an den Knochenknorpelgrenzen Einbrüche und Frakturen entstehen und die Knochenmarkhöhle in diesem Gebiete von Fasermark ausgefüllt wird.

Nach *Erdheim* stellt sich das Wachstum der Knochen in die Länge aus zwei Phasen zusammen: 1. Wachstum des Knorpels in die Länge und 2. Wachstum der *Corticalis* in die Länge. Wie man an dem Beispiel des Skorbutsehens kann, kommen Fälle vor, in welchen die Krankheitsursache eine Phase stört oder vollständig vernichtet, die andere Phase aber in bedeutend geringerem Maße schädigt. Bei Skorbut kann das Wachstum des Knorpels in die Länge fort dauern, während die Aus-

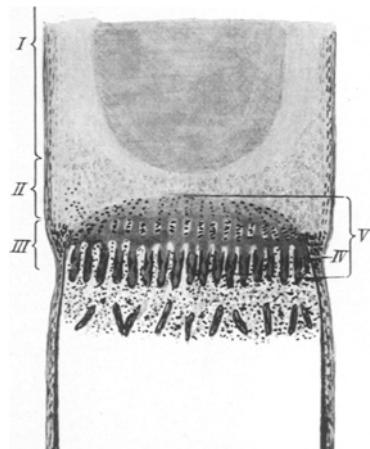


Abb. 34. Schema des Knorpelwachstums der Rippen. Nomenklatur nach W. *Kollath*. I. Dauerknorpel, II. Appositionsknorpel, III. *Ranviersche Furche*, IV. primäre *Corticalis*, V. Wachstums- und Zerfallszone des Knorpels.

nutzung des Knorpels durch den enchondralen Mechanismus bedeutend verlangsamt ist oder ganz aufhört. Im Resultat dieser Disproportion entsteht eine Aufreibung an der Knochenknorpelgrenze auf Kosten des neugebildeten, aber nicht ausgenutzten Knorpels. Bei schwachen Skorbutgraden mit symmetrischem Rosenkranz verschiebt der sich allmählich erweiternde Knorpel auch die Furche von *Ranvier* nach außen. Die unter diesen Bedingungen fort dauernde, obgleich auch abgeschwächte Knochenbildung unterstützt die Kontinuierlichkeit der

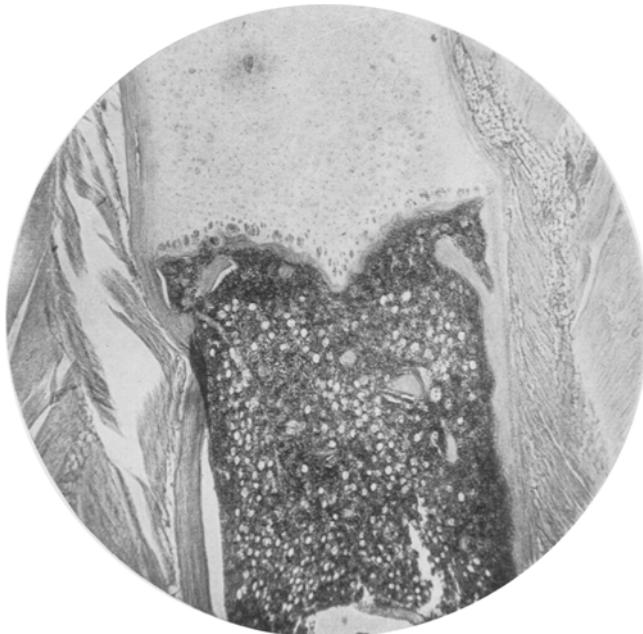


Abb. 35.

Corticalis, welche, der Furche von *Ranvier* folgend, sich in die Breite erstreckt und einen größeren Durchmesser erhält. Der Rosenkranz ist in diesem Falle spindelförmig, mit maximalem Durchmesser auf dem Niveau der Furche von *Ranvier*.

2. Beim Skorbut kann man im Bezirk der Knochenmarkhöhle, welcher dem Knorpel unmittelbar anliegt, 3 Strukturen begegnen: 1. Das Gerüstmark, zartfaseriges, an Zellen und Gefäßen armes Gewebe, das dem Gallermark ähnlich aussieht; 2. das Fasermark, welches sich vom vorhergehenden durch den Reichtum an Zellen und Fasern bei spärlichen Gefäßen unterscheidet, und 3. die sog. eosinophilen Schollen, homogenen Massen, Fibrin u. dgl.

Wenn die letzte Struktur dank den Untersuchungen von *Höjer* für

uns verständlicher geworden ist, so kann man das in bezug auf das Gerüst- und Fasermark nicht sagen.

Vor *Looser* (1905) wurden Gerüst- und Fasermark bei Skorbut häufig identifiziert trotz ihrer Verschiedenheit. Wie der Name selbst zeigt, stellt das Gerüstmark ein grobmaschiges Netz von retikulären Zellen vor; die Zwischenräume sind entweder von einer mit der Ödemflüssigkeit ähnlichen Masse oder (bei akuten Skorbutfällen) von Erythrocyten angefüllt. Die myeloiden Zellen sind spärlich oder bleiben gänzlich aus. Ein derartiges Gewebe, welches beständig beim Menschen bei Skorbut beschrieben wird, beobachtete ich beim Meerschweinchen bei der Grundkost aus Heu, Hafer und autoklavierter Mohrrübe vornehmlich bei absoluten Skorbutformen (C-Avitaminose). Vom Gerüstmark muß das „leere“ Mark unterschieden werden, welches sich vom normalen nur dadurch unterscheidet, daß in ihm in größerem oder geringerem Maße die myeloiden Elemente ausbleiben. Ich beobachtete dasselbe bei Meerschweinchen, die eine an Lipoiden reiche Diät erhielten (Milch, Eidotter). Zum Unterschied vom Gerüstmark wird ein derartiges „leeres“ Knochenmark nicht nur in der Zone der enchondralen Ossifikation, sondern auch im ganzen Knochenmarkkanal beobachtet.

Das Gerüstmark ist histogenetisch verwandt mit dem Fasermark, welches an Zellen und Fasern reicher ist und bei C-Hypovitaminosen sowie als eine Zwischenetappe bei der Heilung vom Skorbut beobachtet wird (s. *Aschoff* und *Koch* und den II. Teil meiner Arbeit). Das Fasermark wurde seinerzeit der Gegenstand lebhafter Debatten. Der Gesichtspunkt von *Looser* (1905), welcher dieses Gewebe für ein Produkt der Organisation der Skorbutblutergüsse hielt, wird in der letzten Zeit nur von *Herzog* geteilt (1921). *Westin* (1931) erklärt das Fasermark als gleichwertig dem reifen Bindegewebe. Alle übrigen Forscher, die sich mit dem menschlichen und experimentellen Skorbut befaßten, stellten die Deutung von *Looser* in Abrede, erklären aber nicht das Wesen dieses eigenartigen Gewebes, wobei sie nur darüber einig sind, daß es für den Skorbut spezifisch ist. *v. Recklinghausen*, *Schödel* (1902), *Schmorl* (1903), *Bartenstein* (1902), *Hart* und *Lessing* (1913), *Holst* und *Fröhlich* (1912) u. a. sprechen von Umbildung, Umwandlung, Degeneration, Entartung u. dgl. des Knochenmarks. *Aschoff* und *Koch* (1919) halten es für eine Erscheinung sui generis, die infolge des gestörten Stoffwechsels an der Knorpelgrenze entsteht, wo schon physiologisch der Stoffwechsel sehr energisch vor sich geht. Die Entstehung des Gerüstmarkes muß ihres Erachtens auf Kosten der ungenügenden Bildung der myeloiden Zellen und der kompensatorischen Wucherung des jungen Bindegewebes gestellt werden. Man darf annehmen, sagen sie, daß das Gerüstmark seine Entstehung der Skorbutaffektion der Capillaren in dieser Zone verdanke. An einer anderen Stelle sprechen *Aschoff* und *Koch* von der Entstehung des Gerüstmarkes aus dem Endost.

Wir sehen, daß die im Schrifttum vorhandenen Erklärungen des Wesens dieses eigenartigen Gewebes vornehmlich einen formalen Charakter haben. Eine Sonderstellung nimmt *W. Kollath* ein (1932, III), welcher das Fasermark auf Grund der Bilder des Appositionswachstums der Knochenbalken, die häufig in seiner Tiefe liegen, für einen Vorrat nicht ausgenutzter Osteoblasten hält.

Die Untersuchung des Fasermarkes im Entstehungsprozeß desselben und bei der Heilung vom Skorbut (s. II. Teil) gestattet, ihm eine vollständigere und bessere Erklärung zu geben. Es steht schon längst fest, daß das Gerüst- und Fasermark nur für den Bezirk der Knochenmarkhöhle eigentümlich sind, welcher dem Knorpel unmittelbar angrenzt, wobei die Menge derselben in verschiedenen Rippen eines und desselben Tieres verschieden ist. Als Regel wird eine starke Zunahme derselben bei Einbrüchen und Brüchen der Corticalis beobachtet; bei Einbrüchen nur in der unmittelbaren Nähe zu denselben. Bei schwachen Skorbutgraden erscheinen das Gerüst- und Fasermark vornehmlich im Fugenwinkel der Rippen, unmittelbar an der verdünnten Corticalis.

Für die Lösung der gestellten Frage ist es vor allem notwendig, die Entwicklung der Veränderungen in der enchondralen Zone bei Meerschweinchen zu betrachten, die gar kein Vitamin C enthielten. Schon am 7.—9. Tage kann man eine beträchtliche Hyperämie des Knochenmarks an der Knochenknorpelgrenze nachweisen; sie nimmt im Laufe der nachfolgenden Tage zu und wird so stark, daß es in einigen Rippen schwer ist sie von einem Bluterguß zu unterscheiden. Zum 12. bis 15. Tage kann man die spezifischen Skorbutveränderungen schon mit genügender Deutlichkeit nachweisen. Das Einwachsen der Capillaren in den verkalkten Knorpel dauert fort, obgleich in einem verlangsamten Tempo, was zum Teil die Verbreiterung der Zone der vorläufigen Verkalkung nach sich zieht. Zum Unterschied vom normalen Verlauf des Prozesses erweisen sich die Knorpeltrabekel nicht von Osteoid mit einem Saum von saftigen Osteoblasten umgeben, sondern der Raum zwischen den Trabekeln und Capillaren ist von einem an verästelten Zellen armen zartfaserigen Gewebe ausgefüllt (Abb. 36). Da die Auflösung des verkalkten Knorpels zu dieser Zeit noch fortdauert, so entsteht im Resultat ein Gerüstmarkgürtel, in welchem kahle Knorpelbalken liegen. Das Gerüstmark stellt also zu dieser Zeit ein Äquivalent des Knochengewebes vor, welches sich unter den Bedingungen der C-Avitaminose bildet. Parallel mit der Einstellung der Bildung der Spongiosa steht aber auch die Neubildung der Corticalis, sowohl im Gebiet der Furche von *Ranvier* auf Kosten der Verkalkung ihrer Fasern als auch von außen auf Kosten des Periostes, still. Im Resultat wird die Verbindung der Corticalis mit dem Knorpel nur mit Hilfe des Periostes aufrecht erhalten; es bildet sich gleichsam eine Pseudoarthrose; die Bewegung in derselben verursacht die Corticalisfrakturen, die stets in einem gewissen Abstand von der Linie

der enchondralen Verknöcherung stattfinden. In allen in ihrer Einheitlichkeit geschädigten Knochen nimmt die Menge des Gerüstmarks stark zu; die Breite der Zone desselben erreicht 600—700 μ . Gleichzeitig damit findet sowohl das Größerwerden der Gerüstmarkfasern als auch die Zunahme der „eosinophilen Massen“ statt, von welchen weiter unten die Rede sein wird.

Woher entsteht diese plötzlich erscheinende breite Zone des Gerüstmarks in den Rippen mit Brüchen? Daß es eine Antwort auf den Bruch



Abb. 36.

darstellt, kann man bei alten Meerschweinchen sehen, bei welchen das Gebiet der Knochenknorpelgrenze beim Vorhandensein von Brüchen von einer Gerüstmarkschicht ausgefüllt wird, welche dieselbe Breite hat wie bei den jungen. Folglich braucht das Gerüstmark in direktem Zusammenhang mit der Störung des enchondralen Mechanismus nicht zu stehen. Die Zunahme der Menge des Gerüstmarks bei Knochenbrüchen und in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle auch die Tatsache selbst seines Erscheinens läßt sich meines Erachtens am richtigsten als ein Versuch des an Skorbut erkrankten Organismus die Stelle des Bruches zu konsolidieren, erklären; da aber die Fähigkeit zur Bildung einer vollwertigen Knochensubstanz eingebüßt ist, so entwickelt sich nur lockeres, faseriges Gewebe. Bei einer derartigen Deutung erscheinen das Gerüst-

und Fasermark als ein auf dem Anfangsstadium ihrer Differenzierung stehengebliebener Callus: ein Analogon zu demselben sind die frühen Stadien der Callusbildung, die unter normalen Bedingungen nur mehrere Tage existieren, um sich weiter in typisches Knochengewebe zu verwandeln. Davon, daß dies in der Tat stattfindet und daß die Ursache der ausbleibenden Differenzierung des Gerüstmarks in die Spongiosa in der Abwesenheit des Vitamins C liegt, kann man sich an den Verwand-



Abb. 37.

lungen des Gerüstmarks bei eintretender Heilung überzeugen. Die diesbezüglichen Einzelheiten habe ich im II. Teil geschildert.

Alle diese Tatsachen zeugen dafür, daß das Gerüst- und Fasermark kein gewöhnliches Bindegewebe, wie das *Looser*, *Westin* annehmen, sondern ein Äquivalent des Knochengewebes ist, das bei Skorbut infolge der Unfähigkeit zur normalen Knochenbildung entsteht. Das Gerüst- und Fasermark sind also an der Knochenknorpelgrenze für den Skorbut nur insofern spezifisch, inwiefern sie von diesem Verluste der Differenzierungsfähigkeit zeugen; sie sind aber nicht obligatorisch, da die Hauptursache ihres Erscheinens der Bruch selbst ist.

3. In der Zone des Gerüstmarks und Fasermarks kommen schließlich, gleichzeitig mit ihnen, auch die sog. hyalinen eosinophilen Massen vor. *Schödel* und *Nauwerck* (1900), die dieselben als erste eingehend beschrieben

haben, nahmen an, daß diese Massen veränderten Knochen darstellen. Später werden diese Massen von allen Verfassern erwähnt [Schmorl, Jakobsthal (1900), Hart und Lessing, Ingier, Aschoff-Koch u. a.] und teils für abgestorbene Knochen- und Knorpelstücke, teils für Fibrin gehalten.

Diese Massen ordnen sich in Schollen, Balken und Stücken an und haben bald einen netzigen fadenförmigen, bald einen homogenen Bau; bezeichnend ist die Eosinophilie derselben und die Fähigkeit zur Färbung



Abb. 38.

nach Weigert auf Fibrin. Ich konnte oft die eigenartige grünliche Färbung dieser Massen an Hämatoxylin-Eosinpräparaten bemerken. Es sind die innigsten Verhältnisse zwischen ihnen und den Knochenbalken charakteristisch, welche sie von allen Seiten umgeben können (Abb. 37).

Sie kommen besonders häufig und in bedeutenden Mengen in den Rippen mit Einbrüchen und Brüchen vor, wobei sie die abgebrochenen Enden vereinigen; in der größten Menge legen sie sich in der direkten Nähe zur Corticalis ab, besonders im Gebiet des Fugenwinkels, was schon Schödel und Nauwerck erwähnt haben. Andererseits stehen sie auch im innigsten Zusammenhang mit dem Knorpel, in dessen Substanz sie allmählich übergehen können (Abb. 38). In einigen Fällen kann die ganze Zone des Fasermarks in diese schollig-homogene Masse verwandelt werden (Abb. 39). In den Heilungsfällen werden die eosinophilen Massen

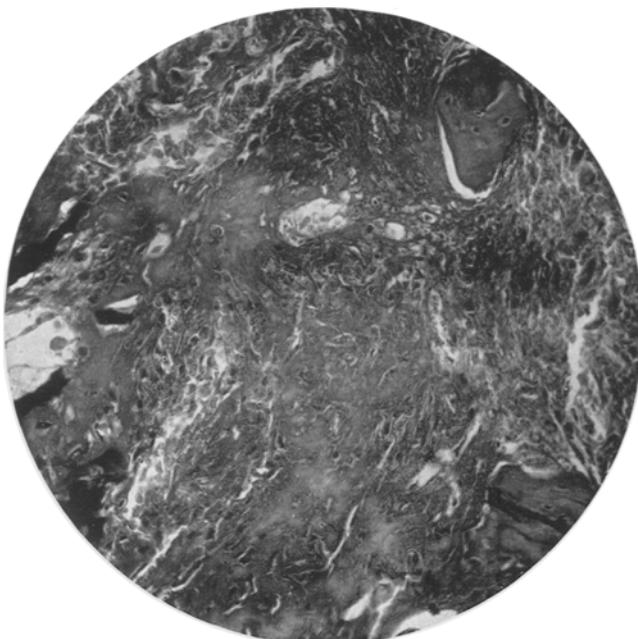


Abb. 39.



Abb. 40.

zum Teil durch die mehrkernigen Zellen gelöst, teils dienen sie als Unterlage, an welcher sich regel- oder unregelmäßiger Knochen ablagert.

Der feinere Bau dieser Massen kann verschieden sein. In einigen Fällen bestehen sie aus einem Fadennetz, in dessen Maschen Zellen liegen können; in den anderen Fällen werden die Fäden dicker, größer und machen den Eindruck hyalinisierter Fasern von Bindegewebe oder Fibrin; schließlich können sie die Form homogener Stücke und Schollen haben. Sehr häufig bleiben zwischen den Fasern und Balken Zellen eingemauert, die zuerst gestreckt sind; sie ziehen die protoplasmatischen Fortsätze ein und kugeln sich ab, wobei sie in der Höhle liegen bleiben, ähnlich wie dies mit Knorpel- oder Knochenzellen stattfindet (Abb. 38 und 39). Was die Verhältnisse der Fäden und Hyalinzüge zu den umgebenden Geweben anbetrifft, so sehen wir deren direkten Übergang in die Fasern des Fasermarks einerseits und in die Fasern des jungen, dem verkalkten Knorpel aufliegenden Knochens andererseits. Die Entstehung und das Schicksal dieser Massen ist besonders bequem an den nach *Foot* versilberten Präparaten zu untersuchen. Wie bereits *Höjer* erwähnt hat, färben sie sich nicht mit Fuchsin nach *van Gieson (Hansen)*; nach *Masson* färben sie sich bald rot, bald blau; zarter als die reifen Kollagenfasern. Die Präparate nach *Foot* zeigen, daß diese fadenförmigen scholligen Massen ein Produkt der eigenartigen Veränderung der argyrophilen Fasern vorstellen. In den Anfangsstadien bemerkt man eine Vergrößerung der Zahl der argyrophilen Fasern, welche die benachbarten Knochenbalken verbinden (Abb. 40), wobei man mit voller Deutlichkeit sieht, daß diese neugebildeten Fasern mit den Fasern des Knochens, der sich vor der Erkrankung an Skorbut (oder im Laufe der ersten Krankheitstage, wo der Prozeß der Knochenbildung noch fortdauert) gebildet hat, organisch verbunden sind. Im weiteren unterliegt dieses argyophile Netz regressiven Veränderungen; ihre Fasern zerfallen in Körner, auch die in den Netzmaschen vorhandenen Zellen gehen zugrunde, und im Resultat entsteht eine bröckelige oder schollige Masse, an welcher eine große Menge von argyrophilen Körnern verstreut ist (Abb. 41).

Die Reaktion mit Silber zeigt, daß diese in der ersten Zeit fadenförmige Masse kein Fibrin ist, sondern daß sie aus argyrophilen Fasern besteht; die Abneigung von *Höjer* gegenüber der von einer Reihe von anderen gegebenen Deutung dieser Struktur (unter ihnen auch von *Aschoff* und *Koch*), welche sie für Fibrin erklären, wird also nochmals bestätigt; der Prozeß der Entstehung dieser Massen, ihre Verbindung mit dem Knorpel und Knochen und die histologischen Einzelheiten zeugen zugunsten der Ansicht von *Höjer*, nach welcher diese Masse ein pathologischer Knochen (homogenous bone) ist. Es ist *Höjer* gelungen, an diesen Massen die positive Reaktion nach *Kossa* zu erhalten, was auf die Verkalkung derselben hinweist. Meine Versuche in dieser Richtung sind einstweilen mißlungen, da ich kein einziges Mal deren Schwarzung



Abb. 41.

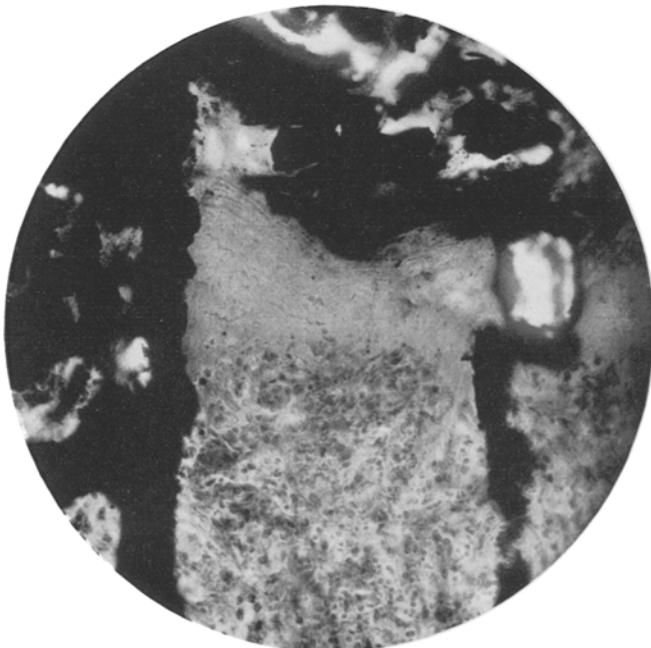


Abb. 42.

beobachten konnte, obgleich die nebenan liegenden Knochen- und Knorpeltrabekel eine schwarze Färbung erhielten (Abb. 42).

Bei der Deutung dieser Struktur teile ich dennoch die Ansicht von *Höjer*: wenn diese Struktur auch nicht immer verkalkt werden kann, so berechtigen alle Entwicklungsetappen derselben, sie für ein eigenartiges, fehlerhaftes Produkt der Knochenbildung zu halten, welches sich bei Skorbut bildet.

4. Die *Osteoporose* ist für den Skorbut ein ebenso obligatorisches, in hohem Alter aber vielleicht auch einziges Merkmal wie die Veränderungen der Zähne beim Meerschweinchen. Es steht schon längst fest, daß der Skorbutosteoporose keine verstärkte osteoclastische Resorption zugrunde liegt; diese Besonderheit des Skorbutus wurde von allen betont, die den menschlichen und experimentellen Skorbut untersuchten: „Die Osteoclasten scheinen nicht vermehrt zu sein“, das ist die Formel der Mehrzahl der Autoren. Nur *Ziegler* (1902) erwähnt in seinem Falle von Osteobes infantum eine beträchtliche Osteoclastenvermehrung; die lacunäre Resorption der Knochen wird auch von *Faludi* und *Balogh* (1922) erwähnt. Die Formel von *Schmorl*, daß der Skorbut sich durch den Stillstand der Knochenbildung bei normaler Schnelligkeit der Resorption des fertigen Knochens charakterisiere, bleibt, im zweiten Teile, allgemein anerkannt (in bezug auf ihren ersten Teil s. den I. Teil der vorliegenden Arbeit).

Die Porose der Knochen bei Skorbut verrät sich histologisch dadurch, daß die *Haversschen* Kanäle sich in Räume verwandeln, in denen sich zwischen dem Gefäß und Knochen eine Hülse aus lockerem faserigem Gewebe anordnet. Man bekommt den Eindruck, daß in diesem Falle eine Umkehrung des normalen Prozesses der Knochenbildung vor sich geht, bei welcher der Schwund des Kalkes und der Kittsubstanz die Fibrillen zur Befreiung führt. Diesen Prozeß bezeichnen die skandinavischen Autoren, die die Theorie der Osteogenese von *Hansen-Häggqvist* vertreten, als „Demaskierung“. Dieser Differenzierungsprozeß ist besonders deutlich am faserigen Knochen des Unterkiefers (median sich miteinander berührende Oberflächen) sichtbar, wo die Knochensubstanz sich wieder in faseriges Gewebe verwandelt, aus welchem sie sich ihrerzeit gebildet hat (Abb. 43).

Somit finden bei Skorbut in den Knochen porotische Veränderungen statt, die als einfache oder fibröse Atrophie bezeichnet werden können; diese Arten der Rückbildung des Knochens werden normal bei Greisen beobachtet; sie wurden auch bei verschiedenen marantischen Zuständen beschrieben (*Sauerborn* 1910). Die Analogie zwischen dem Altern und Skorbut, die von *A. Wilton* und *Westin* in bezug auf die Veränderungen der Zähne hervorgehoben wird, kann somit auch an den Knochen konstatiert werden.

Zum Schluß werde ich noch auf die Veränderungen in den Ansichten auf den Skorbut eingehen, die in der Folge der sorgfältigen Unter-

suchungen des menschlichen und experimentellen Materials eingetreten sind. Diese Veränderungen betreffen vor allem die Feststellung der Tatsache der *Systemerkrankung der Mesenchymgewebe bei Skorbut*. Daß beim Skorbut nicht nur die Zone der enchondralen Ossifikation und die anliegenden Abschnitte der Röhrenknochen, sondern das ganze Knochensystem befallen werden, wurde am menschlichen Material zum erstenmal von *Ingier* festgestellt. *Pick* (1930) bestätigte bei der Untersuchung eines

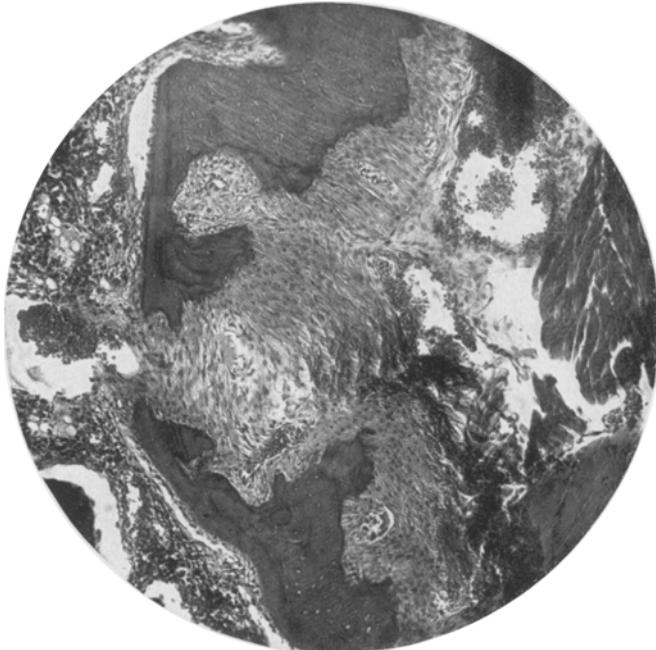


Abb. 43.

Falles der *Möller-Barlowschen* Krankheit diesen Befund. Der Systemcharakter der Knochenaffektion trat besonders deutlich bei experimentellen Untersuchungen hervor (*Hart* und *Lessing*, *Höjer* u. a.). *Höjer* hatte gezeigt, daß auch andere Derivate des Mesenchyms (Knorpel, Bindegewebe) beim Skorbut krank werden, nämlich sie verarmen an Kollagen. Der Mangel an Vitamin C hat zur Folge, daß alle Arten der Mesenchymderivate in ihrer Fähigkeit zur normalen Differenzierung und Reifung beeinträchtigt werden; im Resultat entstehen weniger reife und der Beschaffenheit und dem histologischen Bau nach weniger vollwertige interzelluläre Stoffe.

Die gegenwärtigen Angaben veranlassen uns also dazu, den Skorbut in dessen sichtbaren Äußerungen als eine eigenartige Mesenchymopathie aufzufassen, die sowohl in der Physiologie als auch in der Pathologie

ihre Analoga hat. Oben wurde auf die Ähnlichkeit einiger Skorbutveränderungen mit senilen hingewiesen. Andererseits wird eine auffallende Ähnlichkeit in den Hauptsymptomen des Skorbuts mit der Osteogenesis imperfecta beobachtet. Auf diesen Umstand hat als erster *Bauer* (1920) hingewiesen. Die Ähnlichkeit der Veränderungen der Knochen, Zähne (*Biedl* 1931) und des Bindegewebes bei Skorbut und Osteogenesis imperfecta ist so groß, daß *Wilton* (1931) die letzte Erkrankung als eine intrauterine C-Avitaminose zu erklären versucht. Das ist aber kaum so einfach. Die Ähnlichkeit der anatomischen und histologischen Symptome der Krankheiten berechtigt uns noch nicht auf die Einheit des ätiologischen Faktors zu schließen. Wenn der Mangel an Vitamin C eine zweifellose Ursache des Skorbuts ist, so kann man dies über die Osteogenesis imperfecta noch nicht sagen, da uns die entsprechenden überzeugenden Angaben fehlen. Die Versuche, diese Erkrankung mit Präparaten des Vitamins C zu behandeln, sind ergebnislos geblieben. Andererseits weist die Tatsache der Erkrankung an diesem Leiden nur eines Zwillings (*Kusnetzoff* 1915) auf die Rolle der uns unbekannten inneren Faktoren in der Pathogenese dieser Krankheit hin. Die Frage danach, ob wir es bei der gegebenen Erkrankung mit dem angeborenen Fehlen der Fähigkeit zur Ausnutzung des Vitamins C zu tun haben oder ob die Ursache der Erkrankung eine andere ist [*Bauer* (1920), *Fahr* (1926), *Jeckeln* (1936) sprechen von einem kongenitalen Fehler des Mesenchyms, wobei *Fahr* die Hauptursache in der Störung der Funktion der endokrinen Organe ersieht], bleibt einstweilen offen.

Trotz den Erfolgen in unseren Kenntnissen der Ätiologie und Symptomatologie des Skorbuts, bleibt dessen Pathogenese noch vollkommen unaufgeklärt. Wie und in welcher Gestalt das Vitamin C wirkt, ob direkt oder indirekt, wenn indirekt, so durch welche Mechanismen, alle diese Fragen erfordern weitere Untersuchungen. Wir dürfen hoffen, daß die Gewinnung des krystallinischen Vitamins C diese vordringliche Arbeit, die für die Pathologen und Biologen in gleichem Maße wichtig ist, erleichtern wird.

Schlußfolgerungen des I. Teiles.

1. Die klassische Skorbuttriade beim Meerschweinchen — Veränderungen der Zähne, Veränderungen der Knochen und Neigung zu Blutungen — ist in ihrer Vollständigkeit und Deutlichkeit nur für die wachsenden jungen Meerschweinchen charakteristisch, wobei die Ausgesprochenheit dieser Symptome, unter den übrigen gleichen Bedingungen, der Wachstumsenergie proportional ist.

2. Mit zunehmendem Alter des Versuchstieres verändern sich die Komponenten dieser Triade und dies endigt damit, daß bei den Meerschweinchen mit stillstehendem Wachstum ein Teil dieser Merkmale vollständig schwindet.

3. Ein beständiges Merkmal des Skorbut beim Meerschweinchen ist in beliebigem Alter die Veränderung der Zähne, da deren Wachstum im Laufe des ganzen Lebens fortdauert. Dabei unterliegen, bei der gleichen Dosis des Vitamins C, die Zähne erwachsener Meerschweinchen tieferen Veränderungen als die Zähne junger Tiere.

4. Ein Rosenkranz an den Rippen und die Zunahme des Volumens der Röhrenknochenepiphysen werden nur bei Meerschweinchen mit energischem enchondralem Wachstum beobachtet.

5. Beim Stillstand des Knochenwachstums kann in den Knochen als einzige Skorbutveränderung die Osteoporose auftreten; sie ist eine Folge der gestörten periostalen Verknöcherung, welche allein zu dieser Zeit vorhanden ist.

6. Die Erscheinungen der hämorrhagischen Diathese sind bei den alten Meerschweinchen bis aufs Minimum herabgesetzt und bleiben in vielen Fällen gänzlich aus, selbst in tödlichen Skorbutfällen.

7. Die Untersuchung des Skorbut bei erwachsenen Meerschweinchen gibt einen Schlüssel zum Verständnis einiger Formen der sog. Hungerosteopathien beim Menschen.

Schlußfolgerungen des II. Teiles.

1. Der Heilungsprozeß des experimentellen Skorbut verläuft beim Meerschweinchen so schnell, daß selbst schwere Knochenaffektionen nach 30—40 Tagen spurlos geheilt werden können.

2. Der Heilungsprozeß in den Zähnen tut sich in der Bildung von neuem regelmäßigen Dentin kund; das im Laufe des Skorbut gebildete pathologische Dentin wird nicht organisiert.

3. In den Knochen wird folgende Gruppe von Erscheinungen festgestellt: Wiederherstellung der periostalen und enchondralen Ossifikation, Entwicklung des Knochencallus über den Frakturen, Verwandlungen des Gerüstmarkes durch Fasermark in Spongiosaknochen, der nachträglich ebenso resorbiert wird; gleichzeitig mit diesen Neubildungsercheinungen tritt die Entfernung der unnötigen und toten Teile in der Zone des Trümmerfeldes ein, die teils cellulär, teils molekulär verwirklicht wird.

4. Die Schnelligkeit der Genesung vom Skorbut und die Vollkommenheit des Baues der neuen festen Substanzen stehen in innigster Abhängigkeit von der Dosis des Vitamins C, die zur Behandlung verwendet wurde.

Schlußfolgerungen des III. Teiles.

1. Die Untersuchung des Baues und der Formbildung des Rosenkranzes bei Skorbut veranlaßt dazu, dem Standpunkt von *W. Kollath* zuzustimmen, welcher die Zellen der Furche von *Ranvier* für Cambium hält, auf dessen Kosten das Wachstum des Rippenknorpels in die Länge stattfindet.

2. Das Fasermark stellt einen myelogenen Callus vor, welcher infolge der Skorbuterkrankung keine weitere Differenzierung erfährt.

3. Die homogenen Schollen im enchondralen Gebiete sind ein pathologisches Produkt der Knochenbildung.

4. Der Skorbutosteoporose liegt die sog. fibröse Atrophie des Knochens zugrunde, bei welcher der Schwund des Kalkes und der die Kollagenfasern verbindenden Substanz zur Befreiung, Demaskierung der Zellen und Fasern führt.

5. Der Skorbut ist in seinen Hauptäußerungen eine Systemerkrankung des ganzen Mesenchyms, welche sich durch den Verlust der Fähigkeit der neugebildeten Mesenchymgewebe zur normalen Differenzierung auszeichnet.

6. Der Mechanismus der Wirkung des Vitamins C ist unbekannt.

Schrifttum.

- Alwens: Mohr-Staelhins Handbuch*, Bd. 4. 1926. — *Aschoff u. Koch: Skorbut*. Jena: Gustav Fischer 1919. — *Bartenstein: Jb. Kinderheilk.* 61 (1905) — *Bauer: Beitr. path. Anat.* 87 (1931). — *Bauer, D.: Dtsch. Z. Chir.* 154; 160 (1920). — *Biebl, M.: Virchows Arch.* 255 (1925). — *Bolle: Z. diät.-physik. Ther.* 6 (1903). — *Dalldorf, C. and Zall: J. of exper. Med.* 50 (1929); 52 (1930). — *Fahr: Virchows Arch.* 261 (1926). — *Faludi u. Balogh: Zit. nach Westin.* — *Fraenkel: Münch. med. Wschr.* 1906. — *Fortschr. Röntgenstr.* 7 (1907). — *Fröhlich: Z. Hyg.* 72 (1912). — *Glasunow u. Powolozkaja: Probleme der Vitamine*. Leningrad 1934. — *Hart u. Lessing: Skorbut der kleinen Kinder*. Stuttgart: Ferdinand Enke 1913. — *Herzog: Frankf. Z. Path.* 26 (1921/22). — *Höjer, A.: Studies in Scurvy*. Upsala 1924. — *Brit. J. exper. Path.* 7 (1926). — *Höjer u. Westin: Vjschr. Zahnheilk.* 1924. — *Holst u. Fröhlich: Z. Hyg.* 72 (1912). — *Ingier: Frankf. Z. Path.* 14 (1913). — *Jakobthal: Beitr. path. Anat.* 27 (1900). — *Jeckeln: Virchows Arch.* 280 (1931). — *Key and Elphick: Biochem. J.* 25 (1931). — *Kollath, W.: Naunyn-Schmiedebergs Arch.* 142 (1929); 150, 155 (1930); 167, 168 (1932); 170 (1933). — *Kotanyi: Z. Stomat.* 25 (1927). — *Kusnetzow: Frankf. Z. Path.* 16 (1915). — *Looser: Jb. Kinderheilk.* 62 (1905). — *Oehnell: Arch. Verdgskrh.* 51 (1932). — *Paschutin: Kursus der allgemeinen und experimentellen Pathologie (russ.)*. St. Petersburg 1902. — *Powolozkaja: Probleme der Vitamine*. Leningrad 1934. — *Saurborn: Virchows Arch.* 201 (1900). — *Schepelewskaja, A.: Arch. Tierernähr. Tierzucht* 7 (1932). — *Schmorl: Jb. Kinderheilk.* 55 (1902). — *Beitr. path. Anat.* 30 (1901). — *Schödel u. Nauwerck: Untersuchungen über die Möller-Barlowsche Krankheit*. Jena: Gustav Fischer 1900. — *Tozer, J.: Path. Bacteriol.* 24 (1921) (nach „Vitamins“). — *Vitamins. A survey of present Knowledge*. London 1932. — *Walkhoff: Nach Westin.* — *Westin: Z. Stomat.* 1926. — Über Zahnveränderungen in Fällen von Skorbut bei Homo. Stockholm 1931. — *Wilton: Acta path. scand. (Københ.)* 8 (1931). — *Virchows Arch.* 283 (1932). — *Ziegler: Verh. dtsch. path. Ges.* 1902. — *Zilva u. Wells: Nach „Vitamins“ u. Westin.*
-