

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Breslau
[Direktor: Prof. Dr. M. Staemmler].)

Weitere Untersuchungen zur experimentellen Ostitis fibrosa.

Von
W. Eger.

Mit 7 Abbildungen und 1 Tabelle im Text.

(Eingegangen am 21. März 1940.)

Durch die Experimente *Katases* und seiner Mitarbeiter¹ wurde das Problem der Ätiologie der Ostitis fibrosa in ein neues Licht gerückt. Bisher nahm man als Ursache der Erkrankung eine Vergrößerung der Epithelkörperchen (EK) und eine Hyperfunktion dieser innersekretorischen Organe an. Sowohl die Operationsfolgen an erkrankten Menschen durch Exstirpation von EK-Tumoren, wie die Tierexperimente, bei denen man durch Parathormoninjektionen Knochenveränderungen erzielte, sprachen für die Richtigkeit der alten Anschauungen. *Katase* und Mitarbeiter¹ erhielten aber im Tierexperiment die gleichen Knochenveränderungen durch primäre Störung des Stoffwechsels. Verfütterung oder Injektionen von Traubenzucker, Ammoniumchlorid oder Blei-acetat und dauernde Narkosen hatten dieselben Knochenerkrankungen zur Folge wie die vermehrte Zufuhr von Hormon der Epithelkörperchen. Die Untersucher nahmen an, daß durch die Injektion dieser Stoffe eine Übersäuerung des Blutes herbeigeführt würde. Sie konnten eine Herabsetzung der Alkalireserve nachweisen. Sie erzielten im Kontrollversuch nach ihren Angaben durch Injektion verdünnter Salzsäure ähnliche Ergebnisse und konnten bei ihren Versuchen durch Gaben von Natriumbicarbonat die Knochenveränderungen hintenhalten.

Wenn auch diese Experimente nicht unbedingt schlüssige Beweise für die Anschauungen *Katases* sind, so ist es doch sein großes Verdienst, auf eine Stoffwechselstörung als primäre Ursache der Ostitis fibrosa hingewiesen zu haben.

Es trat nun wieder die Frage auf, welche Rolle die EK im Rahmen einer solchen Stoffwechselstörung spielen, an welcher Stelle sie sich einschalten und wie sie sich dabei verhalten.

In ausgedehnten systematischen Untersuchungen, über die wir vor längerer Zeit berichteten², gingen wir dieser Frage nach. Wir ließen uns bei der Ausführung der Experimente von der Anschauung *Katases*¹ leiten und benutzten dafür alle Stoffe, von denen anzunehmen war, daß sie eine „Azidose“ hervorrufen. Diese Stoffe wurden Ratten in

der Zeitdauer von 1—8 Monaten in den höchsten verträglichen Dosen injiziert.

Die Ergebnisse waren teilweise überraschend. Nach den Befunden *Katases*¹ und der späteren Untersucher^{2, 4, 5} war mit Sicherheit zu erwarten, daß zumindest bei den kürzer dauernden Versuchen (etwa über 1—2 Monate) Veränderungen an den Knochen gefunden würden. Es ließen sich aber weder bei den kurzen noch bei längeren Versuchen derartige Prozesse nachweisen. Dementsprechend hatte auch die Auswertung der EK-Befunde ein negatives Ergebnis. Die anderen Organe waren ebenfalls unverändert.

Eine Ausnahme machten die Tiere, die mit alkalischem Bleiessig und mit saurem Bleiacetat behandelt waren. Hier fanden wir die Knochen sowohl bei den kurz-, weit stärker noch bei den langdauernden Versuchen im Sinne einer Ostitis fibrosa verändert. Etwa parallel gehend mit der Stärke der Knochenbefunde war eine Vergrößerung der Epithelkörperchen festzustellen.

Es war auffallend, daß wir sowohl mit dem alkalischen Bleiessig wie mit dem sauren Bleiacetat dieselben Ergebnisse erzielt hatten. Demnach schien nicht die angenommene „Azidose“, die durch die Injektion von Bleiacetat entstehen sollte, die Ursache der Knochenveränderung zu sein, sondern die Bleivergiftung als solche.

Dafür sprach die Veränderung an den Nieren, die wir an anderer Stelle ausführlich beschrieben haben⁶. Es fanden sich bei diesen Versuchstieren Nierenerkrankungen im Sinne einer Nephrose und als Folge tubuläre Schrumpfnieren von den leichtesten bis zu den schwersten Graden.

Diese Befunde ließen einen Zusammenhang zwischen den Nierenveränderungen, den Vergrößerungen der EK und den Knochenprozessen vermuten. In dieser Annahme wurden wir dadurch bestärkt, daß die Stärke der Schrumpfnieren mit der EK-Vergrößerung und den Knochenbefunden etwa parallel lief.

Nicht gelöst war aber die Frage, welche von den drei Veränderungen nun als primär und welche andere als abhängig anzusehen sei. Immerhin war es möglich, daß durch eine primäre Nierenschädigung diejenige Stoffwechselstörung erzeugt wird, die zu den Prozessen an den Knochen und an den EK führt.

Es lag nahe, in weiteren Versuchen dieser Frage nachzugehen. Dabei war zu prüfen, wie sich die Knochen und EK verhielten, wenn man die Nieren primär schädigte oder sogar Schrumpfnieren erzeugte. Nach dem Schrifttum^{7, 8, 9} schien uns das geeignetste und sicherste Mittel Urannitrat zu sein. Man hatte damit im wesentlichen tubuläre Nephrosen, bei längerer Behandlung der Versuchstiere tubuläre Schrumpfnieren erzeugt, eingehend untersucht und beschrieben. Beteiligung der Glomeruli war fast nie oder nur im geringen Ausmaß zu bemerken⁷.

Nur bei direkter Injektion in die Nierenarterie wurden regelmäßig Glomerulusveränderungen erreicht⁸. Diese Versuche waren fast ausschließlich an Kaninchen und Meerschweinchen durchgeführt worden.

Wir verwandten für unsere Untersuchungen Ratten und gingen in der Anlage der Experimente und der Haltung der Tiere genau so wie bei unseren früheren Versuchen^{2, 6} vor, so daß sich eingehende Angaben erübrigen. Die Tiere wurden mit 60—80 g Körpergewicht zum Versuch angesetzt. Sie erhielten täglich subcutan 0,4 mg Uran-nitrat. Etwa nach einer Woche wurde die Dosis um 0,2 mg gesteigert. Die Steigerung wurde allmählich bis auf 1,0 mg weitergetrieben. Wir gingen darauf hinaus, den Tieren einerseits möglichst hohe, wirksame Dosen zuzuführen, sie andererseits möglichst lange zu halten. Dann war um so mehr damit zu rechnen, daß sich Schrumpfnieren und Knochen- sowie EK-Veränderungen bilden könnten. Nach unseren Versuchen mit Blei waren erst nach einer Zeitdauer von 3—4 Monaten überzeugende Ergebnisse von EK-Vergrößerungen und Knochenprozessen zu erwarten.

Die große Schwierigkeit bestand nun darin, die Versuche über so lange Zeit hin zuführen. Wir erlebten es sehr häufig, daß die Tiere zunächst mehrfache Steigerungen der Dosis gut vertrugen und dann bei der nächstfolgenden innerhalb 2—4 Tagen plötzlichen eingingen. Wir konnten diesen Ausgang auch nicht dadurch verhindern, daß wir die Injektionen absetzten.

Im allgemeinen blieben die Tiere im Wachstum zurück, zeigten dann nur noch geringe Gewichtszunahme, ein etwas struppiges Fell, machten aber sonst einen munteren Eindruck. Im Einzelfall sahen wir nach einer 14-tägigen Behandlung Verkrümmungen der Extremitäten, so daß der Eindruck einer Kurzbeinigkeit entstand. Das blieb ein vereinzelter Befund.

Es ist uns bisher nur gelungen, Tiere längstens 9 Wochen im Versuch zu halten. Die meisten gingen vorzeitig zugrunde und schienen uns teils wegen der Kürze der Versuchsdauer teils wegen der fortgeschrittenen Fäulnis der eingegangenen und totaufgefundenen Tiere zur Auswertung nicht lohnend.

So kamen von 50 Tieren nur 17 zur Untersuchung. Mit freiem Auge ließ sich bei der Sektion nichts Wesentliches feststellen. Einmal wurde eine auffallende Verkleinerung der Nieren bei glatter Oberfläche bemerkt. Eine Granulierung der Nieren wurde nie festgestellt. Häufiger fiel die Weichheit der Knochen auf. Makroskopisch fand sich sonst an ihnen nichts Auffallendes.

Histologischer Befund der Nieren.

Das Bemerkenswerteste an den Nieren ist die manchmal geradezu massenhafte Ablagerung von hyalinen Zylindern in den geraden Harnkanälchen. In geringerem Ausmaß sind die Zylinder in den gewundenen

Kanälchen um die Glomeruli zu finden. Manchmal scheinen sie das Lumen völlig zu verlegen und dann zu einer Erweiterung der darüberliegenden Harnkanälchen zu führen (Abb. 1). Man sieht Gruppen erweiterter Kanälchen abwechselnd mit Gruppen, die normales Lumen aufweisen. In diesen Kanälchen ist das Epithel teilweise abgestoßen und liegt im Lumen. Das Protoplasma ist grob zerfallen, die Kerne sind aufgetrieben. In den erweiterten Harnkanälchen ist das Epithel abgeflacht und stellt manchmal nur noch einen dünnen Saum dar. Die erweiterten Kanälchen sind öfter mit hyalinen Massen ausgefüllt.

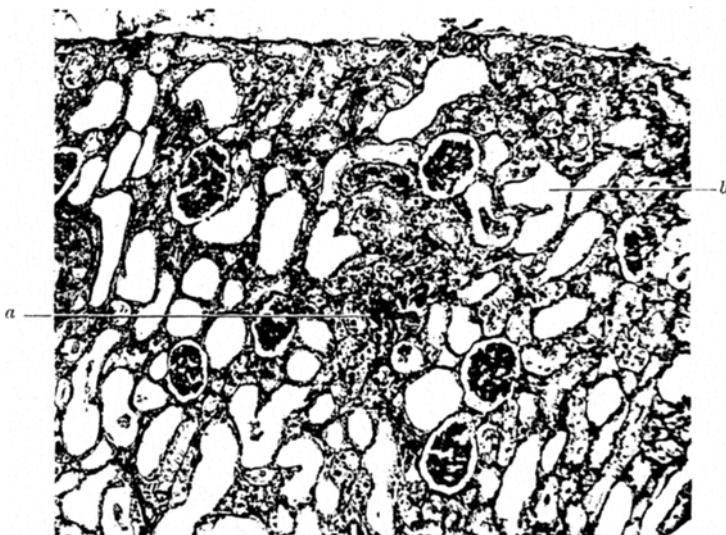


Abb. 1. (UN 7). *a* Erweiterung von Harnkanälchen. *b* Kleine Narbe (H.E.-Färbung).

Zwischen diesen Gruppen von Kanälchen liegen kleine narbige Bezirke. Sie bestehen aus zusammengefallenen Tubuli mit Epithelresten, völlig untergegangenen Kanälchen und Bindegewebzellen mit geringer lymphocytärer Durchsetzung. In anderen Fällen sieht man derartige narbige Veränderungen ohne Erweiterung der Harnkanälchen. Die Glomeruli und Gefäße sind unbeteiligt. Es handelt sich also demnach um eine Nephrose mit beginnenden Schrumpfungen.

Histologischer Befund der EK.

Die Epithelkörperchen wurden wie in der früheren Versuchsreihe in Serien geschnitten, die einzelnen Schnitte auf gleichmäßig dicke Pappe gezeichnet und ausgeschnitten und dann gewogen. Die gewichtsmäßige Auswertung ergab doppelte bis dreifache Vergrößerungen der EK. Bei

einem gefundenen Normalwert von 4,23 war der Höchstwert 14,12. Die nachfolgende Tabelle enthält die Einzelwerte.

Die Vergrößerung ist nicht regelmäßig.

Sie nimmt auch nicht mit der Länge der Versuchsdauer zu, geht aber ungefähr mit den Knochen- und Nierenveränderung parallel.

Die Vergrößerung der EK ist aus Abb. 2 morphologisch ersichtlich, wo unter gleichen Bedingungen ein normales und ein vergrößertes EK im größten Durchschnitt auf dieselbe Platte aufgenommen ist.

Die Vergrößerungen führen manchmal zu Verdrängungerscheinungen der Umgebung, besonders zu Kompressionen von Schilddrüsenfollikeln.

Tabelle 1.

Tier	Zeit	EK-Größe	Knochenveränderungen	Nierenveränderungen
UN 1	8 Tage	5,60	0	+
UN 11	4 Wochen	5,40	++	++
UN 15	4	12,56	+++	+++
UN 16	4½	6,25	++	++
UN 3	5	9,40	++++	+
UN 4	6	3,53	++	++
UN 32	6	5,44	++	++
UN 7	6½	14,12	++++	+++
UN 9	6½	5,54	++	++
UN 10	6½	2,7 (?)	++	+++
UN 8	7	4,85	++	+
UN 22	7½	6,06	++	++
UN 26	8	5,02	++++	++
UN 30	9	8,22	+++	++
UN 28	9½	7,16	+++	++
UN 48	6½	—	++	++
UN 47	7	—	++	+

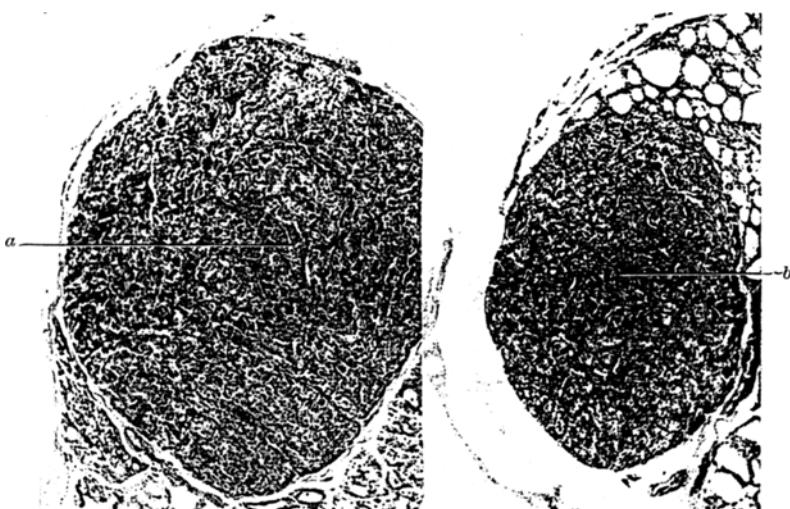


Abb. 2. *a* Normales EK. *b* (UN 7) vergrößertes EK bei gleichzeitig bestehender starker Knochenveränderung. (Unter gleichen Bedingungen aufgenommen.)

Dieses Bild entsteht hauptsächlich dann, wenn das Epithelkörperchen mit seinem größten Teil in der Schilddrüse liegt. Bei derartigen EK

kann man wiederum (wie früher beschrieben) in der Serie adenomatöse Ausstülpungen (Abb. 3) und Wucherungen sehen, die ebenfalls zu Kompressionen von Schilddrüsenfollikeln geführt haben.

Histologischer Befund der Knochen.

Die Knochen wurden in Celloidin eingebettet, nach Hansen-Bock gefärbt. Auf Grund unserer früheren Versuche waren die stärksten und eindeutigsten Veränderungen — wenn überhaupt solche aufgetreten

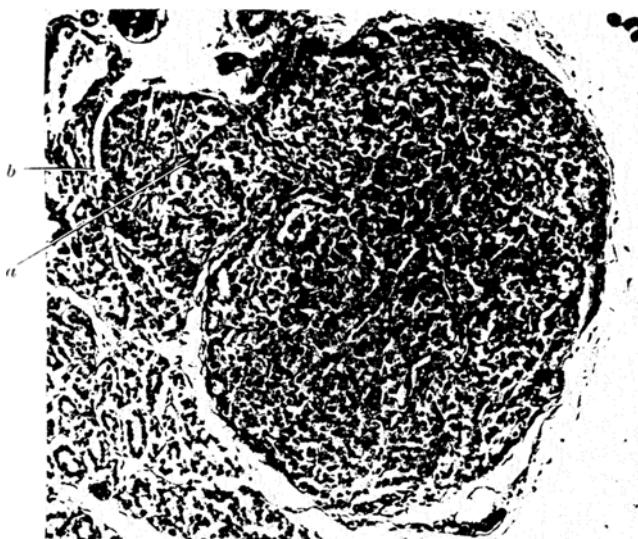


Abb. 3. (UN 3.) *a* Adenomatöse Wucherung des EK. *b* Kompression der Schilddrüsenfollikel.

waren — an den hinteren Extremitäten zu erwarten. Wir verzichteten deshalb auf eine eingehende Untersuchung des ganzen Skelets und beschränkten uns auf die 4 Extremitäten.

Die Untersuchungen ergaben ein eindrucksvolles Bild. Es sind Veränderungen im Sinne einer Ostitis fibrosa vorhanden, wie wir sie in solcher Stärke und Regelmäßigkeit nach relativ kurzer Versuchsdauer bei unseren Bleitieren nicht sahen. Es sind fast im gleichen Ausmaß die hinteren wie die vorderen Extremitäten befallen (Abb. 4 und 5), am stärksten aber doch wieder im allgemeinen die hinteren. Im Gebiet der Metaphyse unterhalb der Epiphysenlinie sieht man die Knochenbalkchen unregelmäßig gestellt und gebildet, moosartig aufgelockert, die Epiphysenlinie zeigt manchmal Verwerfungen und Unterbrechungen (Abb. 4 und 5). Die Richtungsbalkchen sind verkürzt oder überhaupt nicht ausgebildet (Abb. 5 und 6). Die Verknöcherungszone ist erheblich

verbreitert, die Markhöhle dadurch zurückgedrängt und verkleinert. Zwischen den Knochenbalkchen liegt nicht mehr normales, blutbildendes Mark, sondern nur noch fibröses Gewebe mit Riesenzellen (Abb. 6 und 7). Die Riesenzellen liegen in *Hawshirmschen* Lakunen und deuten auf vermehrten Knochenab- und umbau. Die Compacta der Metaphyse ist durch einwucherndes, fibröses Gewebe aufgelockert (Abb. 5 und 6),



Abb. 4. (UN 7.) Humerusmetaphyse.



Abb. 5. (UN 3.) Femurmetaphyse.

an manchen Stellen ist sie ganz durchbrochen. Ebenso zeigt die Compacta der Diaphyse erhebliche Veränderungen. Endostale fibröse Gewebswucherungen in *Haversschen* Kanälen haben zu einem Ersatz der kompakten Schicht durch ein spongiöses Knochengewebe geführt (Abb. 5). Dadurch wird die Markhöhle auch seitlich eingeengt.

Besprechung der Befunde.

Beim Vergleich der vorliegenden Befunde mit unseren früheren Untersuchungen müssen wir feststellen, daß wir grundsätzlich zu den gleichen Ergebnissen gelangt sind. Die Veränderungen an den Nieren und die Vergrößerungen der *Epithelkörperchen* sind in der neuen Versuchsreihe im Durchschnitt geringer. Dafür dauerten die Versuche dieses Mal eine erheblich kürzere Zeit.

Die *Knochenveränderungen* übertreffen in ihrer Regelmäßigkeit und in ihrem Ausmaß bei weitem die der Bleitiere. Dies ist um so bemerkenswerter, als der Erfolg schon in verhältnismäßig kurzer Zeit eintrat. Wenn wir die Tiere derselben Versuchsdauer miteinander vergleichen, dann ist die mit Urannitrat erzielte Wirkung auch an den Nieren und den Epithelkörperchen gegenüber den Bleitieren recht eindrucksvoll.

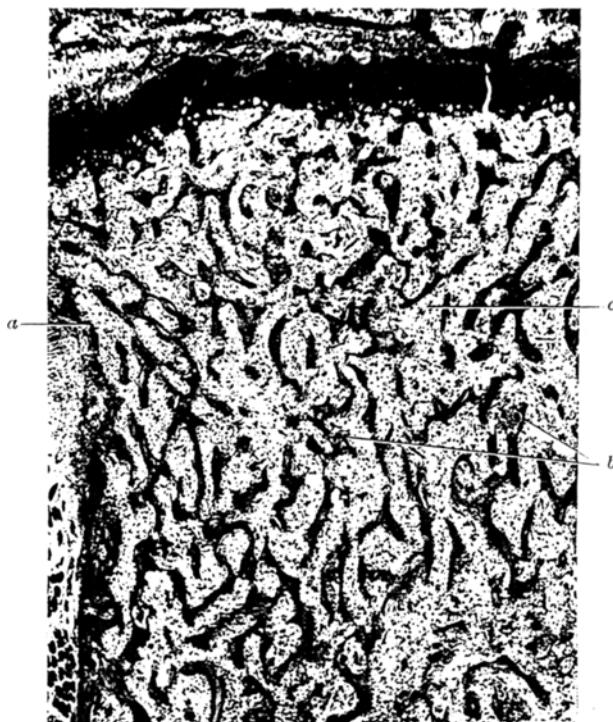


Abb. 6. (UN 3.) Femurmetaphyse. *a* Auflösung der Compacta. *b* Riesenzenellen. *c* Fibrös entartetes Mark.

Für die Beurteilung des Versuches scheint uns auch wichtig zu sein, daß man bei Urannitrat keine Hautnekrosen und Defekte bekommt, wie wir sie bei den Bleitieren in ausgedehntem Maße sahen. Das Urannitrat wird gut resorbiert. Auf die Weise ist ein schädigender Faktor, dessen Einfluß man auch trotz Kontrollen nicht klar beurteilen kann, ausgeschaltet.

Die Versuche scheinen die am Anfang geäußerte Meinung zu bestätigen, daß ein Zusammenhang zwischen Nierenerkrankung und Knochenveränderung besteht, und daß möglicherweise die erkrankte Niere die Ursache der Stoffwechselstörung ist, die zur Ostitis fibrosa

führt. Dann wäre anzunehmen, daß auch andere Nierengifte bei jungen wachsenden Tieren ähnliche Folgen haben. Das wird von uns geprüft.

Daß nicht jede chronische Vergiftung zu solchen Knochenveränderungen führt, haben meine früheren Versuche mit Thalliumacetat ergeben.

Es erübrigt sich zu der von uns angenommenen und vielleicht durch die Nierenschädigung herbeigeführten Stoffwechselstörung Stellung zu nehmen, solange keine systematischen und exakten Untersuchungen

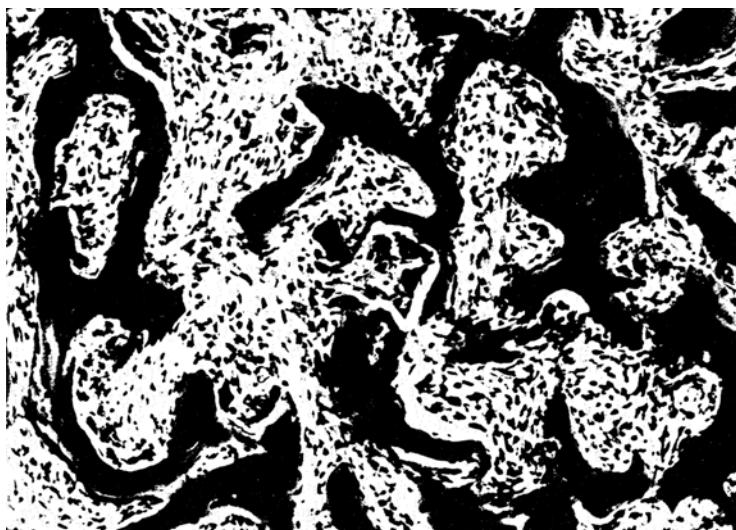


Abb. 7. (UN 7.) Starke Vergrößerung. Unregelmäßig gebildete Knochenbälkchen mit Riesenzellen in Haversischen Lakunen und fibrös umgewandeltes Knochenmark.

vorliegen. Eine Störung im Sinne *Katases* ist möglich. Es erscheint uns allerdings zweifelhaft, daß eine Herabsetzung der Alkalireserve die Ursache der Knochenveränderung ist. Die durch Injektion von Traubenzucker usw. hervorgerufene Minderung der Alkalireserve kann nur kurz dauernd und vorübergehend sein. Ein gesunder Organismus gleicht hier sofort regulatorisch durch Ausscheidung usw. aus. Ob dabei eine beschleunigte Mobilisierung von Kalksalzen und Phosphaten aus den Knochen eine Rolle spielt, ist vorläufig noch eine Hypothese.

Die Art der Stoffwechselstörung erscheint demnach noch sehr unklar. Von unserer Seite sind Untersuchungen im Gange, um dieser Frage näher zu kommen.

Wieweit das Ergebnis dieser vorliegenden Versuche auf die menschliche Pathologie anwendbar ist, werden ebenfalls weitere Untersuchungen zeigen müssen.

Zusammenfassung.

1. Auf Grund früherer Versuche wird das Verhalten von Knochen junger, wachsender Ratten nach chronischer Nierenschädigung untersucht.
2. Die Nierenschädigung wird mit Urannitrat gesetzt. Dabei zeigen sich an diesen Organen Veränderungen im Sinne einer Nephrose mit beginnenden Schrumpfungen.
3. An den Knochen werden nach einer Versuchsdauer von 4 Wochen regelmäßig ausgedehnte und massive Veränderungen im Sinne einer Ostitis fibrosa gefunden.
4. Die Epithelkörperchen zeigen trotz der verhältnismäßig kurzen Versuchsdauer in einzelnen Fällen Vergrößerungen um das Doppelte und Dreifache der Norm. In der Serie lassen sich adenomatöse Wucherungen nachweisen und verfolgen.
5. Auf Grund dieser Ergebnisse und der früheren Befunde wird die Vermutung ausgesprochen, daß durch die Nierenschädigung eine Stoffwechselstörung erreicht wird, die die Ursache der EK- und Knochenveränderung ist. Hierzu sind weitere, ausgiebige Untersuchungen im Gange.

Literatur.

- ¹ *Kulase*: Einfluß der Ernährung auf die Konstitution der Organe. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1931. — ² *Eger, W.*: Beitr. path. Anat. **100**, 19 (1937). — ³ *Hanke, H.*: Frankf. Z. Path. **48**, 171 (1935). — ⁴ *Gaethgens*: Frankf. Z. Path. **45**, 543 (1933). — ⁵ *Haslhofer u. Custer*: Virchows Arch. **289**, 332 (1933). — ⁶ *Eger, W.*: Virchows Arch. **299**, 654 (1937). — ⁷ *Suzuki*: Zur Morphologie der Nierensekretion unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Jena: Gustav Fischer 1912. — ⁸ *Baehr*: Beitr. path. Anat. **55** (1913). — ⁹ *Gily Gil*: Beitr. path. Anat. **72**, 621 (1924).
-