Utrecht University Library
Partner in Science
Universiteit Utrecht

Osteodystrophia fibrosa

https://hdl.handle.net/1874/363943

Diss. Utrecht 192, 1943
Ojemann J.G.

OSTEODYSTROPHIA FIBROSA

57.18

A gu 192, 1943.

OSTEODYSTROPHIA FIBROSA

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE VEEARTSENIJKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS L. VAN VUUREN, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE, VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER VEEARTSENIJKUNDE TE VERDEDIGEN OP DONDERDAG 11 FEBRUARI 1943, DES NAMIDDAGS OM 3 UUR

DOOR

JAN GERRIT OJEMANN
GEBOREN TE AMSTERDAM

KEMINK EN ZOON N.V. — DOMPLEIN 2, — UTRECHT

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT

UNIVERSITEITS BIBLIOTHEEK
UTRECHT

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT

AAN DE NAGEDACHTENIS
VAN MIJN VADER

PROMOTOR: PROF. Dr. H. SCHORNAGEL

INHOUD.

INLEIDING 1

HOOFDSTUK I.

Osteodystrophia fibrosa bij den mensch 4
A. Osteodystrophia fibrosa generalisata van v. Recklinghausen 4
B. De ziekten die gelijken op de ziekte van v. Recklinghausen 19

HOOFDSTUK II.

Osteodystrophia fibrosa bij dieren 40
A. Literatuuroverzicht 40
B. Eigen onderzoek 63

HOOFDSTUK III.

Experimenteele osteodystrophia fibrosa 98

HOOFDSTUK IV.

Rachitis en osteodystrophia fibrosa 106

HOOFDSTUK V.

Beschouwingen 122

SAMENVATTING 146

ZUSAMMENFASSUNG 149

SUMMARY 152

LITERATUUR 155

INLEIDING.

In het najaar van 1940 behandelde ik een hond lijdende aan de ziekte van v. Recklinghausen. Dit was voor mij de eerste kennismaking met deze, tot op dat oogenblik, mij nog volkomen onbekende ziekte. Het merkwaardige ziektebeeld trok zoo sterk mijn belangstelling, dat ik de literatuur nader bestudeerde. Bij deze studie ontdekte ik, dat onze kennis van deze ziekte bij den hond nog zeer fragmentarisch is. Men vindt in de literatuur enkele casuistische mededeelingen, waarvan het meerendeel weinig diepgaand is onderzocht.

Begunstigd door het toeval had ik in een kort tijdsverloop de gelegenheid meerdere gevallen van deze ziekte te observeeren. Als vanzelf bracht dit mij tot het plan mijn waarnemingen te publiceeren.

De studie van de literatuur bracht mij in kennis met de publicaties van Christeller, die mij in het bijzonder troffen door de daarin verdedigde meening, dat bij de huisdieren geen echte rachitis zou voorkomen.

Het is merkwaardig, dat deze opvatting in de veterinaire literatuur weinig weerklank heeft gevonden. Slechts Nieberle/ Cohrs hebben dit standpunt aanvaard. In het meerendeel der hand- en leerboeken wordt nog steeds een ruime plaats aan de rachitis der dieren ingeruimd.

Een grondige behandeling van deze principieele vraag leek mij van meer belang dan een voortgezette bestudeering van het uit practisch oogpunt weinig belangrijke vraagstuk van de osteodystrophia fibrosa. Dit temeer aangezien een dergelijke studie tevens een antwoord geeft op de vraag of ook de osteopathieën van het jonge dier tot de ostitis fibrosa gerekend moeten worden. Met de beantwoording van deze vraag weten wij meteen in hoeverre de ostitis fibrosa van beteekenis voor de veterinaire kliniek is.

Mijn belangstelling richtte zich dus vanaf dat oogenblik meer op de rachitis dan op de ostitis fibrosa in engeren zin. Mijn

voortgezette studie maakte het mij echter duidelijk, dat ik met de mijzelf gestelde opdracht te hoog gegrepen had. Voor een definitieve beantwoording van de vraag inzake de dierrachitis is een bestudeering van de juveniele osteopathieën van alle huisdieren aan de hand van een groot materiaal een absolute vereischte. Bovendien kan deze studie slechts vruchtdragend zijn, indien men beschikt over de kennis van de normale histologie van de verschillende beenderen van de verschillende jonge dieren op verschillende leeftijden en moet men ook ongetwijfeld met de verschillen tusschen de rassen rekening houden. Tenslotte is het experiment, voortbouwend op de basis, die gelegd is door het klassieke onderzoek van v. Kollath, voor de beantwoording onzer vraagstelling betreffende de rachitis onmisbaar. Het zal duidelijk zijn, dat een dergelijk onderzoek het kader van een dissertatie verre te buiten gaat en onder de huidige omstandigheden (schaarschte aan proefdieren, voeding en grondstoffen) niet doorvoerbaar is.

Ik stapte dan ook van dit onderzoek af, hopende echter ter gelegener tijd dit onderwerp onder gunstiger omstandigheden opnieuw te kunnen opnemen.

Echter achtte ik het niet juist de tot nu toe verkregen kennis van de skeletziekten van onze dieren ongepubliceerd te laten.

Het verzamelde feitenmateriaal moge dan ook uit veterinair oogpunt gezien een fragmentarisch karakter dragen en niet geschikt zijn tot een definitieve oplossing van principieele vraagstukken betreffende de osteopathologie van onze huisdieren, in vergelijkend opzicht zijn de verzamelde gegevens ongetwijfeld van grooter belang.

Ook op het gebied van de osteopathologie van den mensch is nog zeer veel niet tot een definitieve oplossing gebracht. Speciaal betreffende de osteodystrophia fibrosa vindt men in de literatuur zeer sterk varieerende opvattingen en theorieën. Voor een beantwoording van vraagstukken van de menschelijke ziektekunde is naast klinisch, pathologisch-anatomisch en experimenteel onderzoek, speciaal wanneer deze methoden niet tot een definitief antwoord lijden, een vergelijking met de

overeenkomstige spontane dierziekten soms bijzonder waardevol.

De laatste poging tot vergelijking van de menschelijke osteodystrophia fibrosa met de ostitis fibrosa van de huisdieren deed Christeller in 1924 en 1926. Hoewel nadien de kennis speciaal van de menschelijke ostitis fibrosa, dank zij een sindsdien verkregen inzicht inzake de aetiologie dezer ziekte, sterk is veranderd, werd nog niet opnieuw een dergelijke vergelijkende beschouwing in het licht van de nieuwere opvattingen gegeven.

Op grond van deze overwegingen heb ik gemeend de publicatie van mijn waarnemingen betreffende de ostitis fibrosa bij het dier te moeten gebruiken om tevens een poging te doen tot het geven van een vergelijkende beschouwing rekening houdend met de ná Christeller verkregen inzichten inzake aetiologie, pathogenese en pathologische anatomie van de ostitis fibrosa.

Hoewel ik geen definitieve oplossing van het vraagstuk van de ostitis fibrosa kan geven, geloof ik toch door het bekijken van de vraagstukken uit deze minder gebruikelijke gezichtshoek een, zij het ook bescheiden, bijdrage tot de vermeerdering van de kennis van deze, zoo interessante, groep van ziekten te kunnen leveren.

En tenslotte is ongetwijfeld de opmerking van Kienböck (1941): „auch ist die Verbreitung der Kentnisse über unsere Krankheit noch lange nicht Gemeingut der Aerztewelt geworden", niet alleen van toepassing op den arts, maar ongetwijfeld in nog sterkere mate van toepassing op den dierenarts. Wanneer deze studie er toe moge bijdragen de desbetreffende kennis van den dierenarts te vermeerderen en hopenlijk ook den arts nieuwe gezichtspunten te bieden, dan is zij niet tevergeefs verricht.

HOOFDSTUK I.

OSTEODYSTROPHIA FIBROSA BIJ DEN MENSCH.

A. Osteodystrophia fibrosa generalisata v. Recklinghausen.

In 1891 beschreef Fr. von Recklinghausen in een verhandeling over de skeletziekten van den mensch, naast andere ziektebeelden ook een tweetal gevallen van een merkwaardig ziektebeeld, dat gekenmerkt is door zeer heftige beenpijnen, een ostitis fibrosa van het *geheele* skelet, verweeking en misvorming van het skelet, spontane fracturen en het optreden van cysten en bruine, uit reuzencellen en bindweefsel bestaande, gezwellen in meerdere beenderen. De ontwikkeling dezer ziekte is langzaam en voert veelal na een ziekteduur van vele jaren tot volledige invaliditeit; de patiënten gaan tenslotte kachectisch ten gronde. In een enkel geval kan het proces tijdelijk of blijvend tot staan komen.

Pathologisch-anatomisch vindt men, dat de beenderen abnormaal broos, buig- en snijdbaar zijn, de consistentie van het been is vergelijkbaar met die van wormstekig hout. Op doorsnede ziet men, dat het beenmerg min of meer uitgebreid vervangen is door een fibreus weefsel, dat plaatselijk bloedrijk kan zijn. Verder ziet men in de meeste gevallen één of meer bruine of roode gezwellen en cysteuze holten, die gevuld zijn met een waterheldere of haemorrhagische vloeistof. In andere gevallen bevatten de cysten een breiigen inhoud.

Microscopisch ziet men een verhoogde osteoklastische beenafbraak, een fibrose van het beenmerg, verwijding der Haversche kanalen en een algemeene osteoporose. Naast beelden van versterkte beenafbraak vindt men, hoewel in quantitatief veel geringere mate, ook beelden van beennieuwvorming (vorming van fibreus been, osteoblasten en osteoid). Er bestaat dus

een skelet „Umbau", waarbij de afbraak den aanmaak in belangrijke mate overtreft.

Historie.

Reeds vóór de publicatie van v. Recklinghausen verscheen een aantal korte beschrijvingen van ziektegevallen, die ongetwijfeld betrekking hebben op dit zelfde ziektebeeld. De oudste desbetreffende mededeeling vindt men bij Stansky (1839), die een geval van osteomalacie met gezwellen en cysten waarnam. Froriep (1842), Engel (1864), Lücke (1869), Langendorff/Mommsen (1877), Maydl (1882), Virchow (1886), Bramman (1887), en Hirschberg (1889) beschreven soortgelijke gevallen.

Van al deze auteurs gaf slechts Engel een meer uitvoerige omschrijving. Een recent na-onderzoek van het geval van Engel (Ohnacker 1941) heeft het bovendien zeker gemaakt, dat hier inderdaad van deze ziekte sprake geweest is.

Het is daarom inderdaad juist om, zooals Kienböck en Haslhofer propageeren, te spreken van de *ziekte van Engel/Recklinghausen.*

Na de publicatie van v. Recklinghausen volgde spoedig een groot aantal mededeelingen van klinische en pathologisch-anatomische bevindingen bij deze ziekte (vrijwel volledige literatuuropgaven bij Lièvre tot 1932, Haslhofer tot 1937, en bij Kienböck tot 1940).

In 1904 beschreef Askanazy een geval, waarbij hij een tumor van één der bijschildklieren aantrof. In 1907 verscheen het klassieke onderzoek van Erdheim, dat de grondslag vormt van onze huidige kennis van de physiologie en de pathophysiologie der bijschildklieren.

Erdheim wijst er op, dat bij osteomalacie en bij rachitis een vergrooting van de bijschildklier optreedt. Mede op grond van zijn uitvoerige experimenteele onderzoekingen over de rattenrachitis oppert hij, dat de vergrooting der bijschildklier een gevolg van de skeletziekte is; hij vat deze vergrooting dus op als een *compensatoire hypertrophie.*

In de volgende jaren worden steeds weer gevallen beschreven, waarbij men bij de ziekte van v. Recklinghausen (en andere skeletziekten) telkens weer een vergrooting van één of meer der bijschildklieren vaststelde (samenvattende overzichten van deze gevallen bij Hoffheinz (1925) en Lièvre (1932)).

In 1915 stelde Schlagenhaufer voor te probeeren het skeletlijden therapeutisch te beinvloeden door operatieve verwijdering der vergroote bijschildklier. In 1921 wijst Bergstrand met nadruk op het verband, dat z. i. bestaat tusschen bijschildkliervergrooting en skeletlijden. Echter duurde het nog tot 1926 alvorens voor de eerste maal de vergroote bijschildklier bij een lijder aan de ziekte van v. Recklinghausen operatief verwijderd werd. Deze door Mandl verrichte operatie voerde tot een klinische genezing van den patient.

Een groot aantal gevallen is sindsdien geopereerd (Snapper noemt in 1937 reeds 150 gepubliceerde gevallen), bijna steeds met goed gevolg. Op grond van deze ervaring kwam de bijschildklier als aetiologisch moment in het centrum der belangstelling.

Een groot aantal onderzoekers beschouwt de ziekte van v. Recklinghausen thans als primair *hyperparathyreoidismus*. In den allerlaatsten tijd gaan echter steeds meer stemmen op, die deze meening bestrijden; en op gronden, die wij in het verloop dezer verhandeling nader zullen beschouwen grijpt men min of meer terug op de oude opvatting van Erdheim.

Voorkomen.

De ziekte van v. Recklinghausen is een zeldzame aandoening, Haslhofer (1937) verzamelde 340 gevallen uit de wereldliteratuur, die meer bij vrouwen dan bij mannen voorkomt. De ziekte kan op iederen leeftijd ontstaan. Het overgroote deel der gevallen begint tusschen het twintigste en vijftigste levensjaar. Het lijden vertoont een eigenaardige geographische verspreiding (Wilder/Howell). Het grootste aantal gevallen wordt gezien in gematigde streken met een zonarm klimaat. In de tropen schijnt de ziekte niet voor te komen.

Klinische verschijnselen.

De allereerste verschijnselen zijn in het overgroote deel der gevallen rheumatische pijnen in de beenderen (v. Recklinghausen, Gaugele, Molineus, Roth/Volkmann, Dawson/Struthers, Hansen, Snapper, Kienböck e.a.).

Deze pijnen bestaan vaak jaren voordat de verdere symptomen duidelijk worden. In sommige gevallen vormt het uitvallen van tanden of kiezen het eerste symptoom (Lièvre, Michael).

In het verdere verloop ontstaan locale deformiteiten van het skelet door de vorming van cysten en reuzencelgezwellen. Spontane fracturen treden op, er ontstaan verkrommingen der ledematen. Hoewel steeds het geheele skelet veranderd is, treden de veranderingen het eerst en het sterkst op aan die deelen, die sterk mechanisch belast zijn, het snelst groeien (of aan de sterkste physiologische „Umbau" onderhevig zijn), of van bindweefseloorsprong zijn (zgn. wet van Kölliker/v. Recklinghausen/Pommer).

Deze deelen zijn: de schedel, speciaal de onder- en bovenkaak, de ribben en de wervels.

De eerste klinische verschijnselen manifesteeren zich echter in den regel niet in deze gepredisponeerde botten, maar bij voorkeur in de ledematen. Speciaal zijn het de beenen en vooral de femur, die het eerst de bovengenoemde verschijnselen vertoonen.

Naast de skeletafwijking kunnen ook verschijnselen van de zijde der inwendige organen optreden en zelfs soms het beeld beheerschen. Zoo ziet men soms nierverschijnselen: niersteen (Albright), polyurie (in bijna alle gevallen), albuminurie, cylinderurie, nierinsufficientie en uraemie (Meyer, Snapper, Lièvre e.a.). In andere gevallen staan de klachten van de zijde van den digestietractus op den voorgrond, waarbij speciaal het braken zeer ernstige vormen kan aannemen (Boyd, Beyerink, Fo'n'tana, Morelle, Kienböck, Snapper e.a.). Daarnaast zag men een enkele maal anorexie en obstipatie, maag- en darmulcera e.d.

Een tachycardie komt veelvuldig voor (Lièvre), hartgeruischen en hartinsufficientie zijn zeldzame waarnemingen. De bloedsdruk is niet of weinig verhoogd. In vele gevallen bestaat een duidelijke anaemie, in een enkel geval wordt zelfs de anaemie als eerste symptoom aangegeven.

De beenderen zijn drukpijnlijk, in ernstige gevallen passief buig- en indrukbaar. Veelal vindt men meerdere, al of niet geconsolideerde, fracturen. Speciaal in de gevallen, waar géén cysten bestaan kunnen de fracturen ontbreken.

Soms ontbreken waarneembare skelet veranderingen geheel (Baker/Howard, Beyerink, Allott/Jemsen).

Röntgenologisch onderzoek.

Op de Röntgenphoto ziet men een algemeene kalkarmoede van het geheele skelet, het been is te weinig schaduwgevend. In vele gevallen is het been wormstekig, de corticalis is versmald, vaak is de begrenzing van de corticalis t.o.v. de mergholte onregelmatig als gevolg van de osteoklastische afbraak der cortex vanuit de mergholte.

De cysten en bruine gezwellen vertoonen zich als min of meer scherp omschreven ophelderingen. Soms vertoonen deze ophelderingen een, voor cyste en bruin gezwel min of meer typische, zeepbelstructuur. Periostale beenwoekeringen ontbreken.

Evenals bij zoo vele andere met skeletontkalking gepaard gaande ziekten, komt het bij de ziekte van v. Recklinghausen veelvuldig tot uitgebreide metastatische verkalking der weeke deelen. Deze verkalkingen kunnen zoo sterk zijn, dat zij op de Röntgenphoto zichtbaar worden. Zoo vermelden b.v. Snapper en Kienböck gevallen van op de photo zichtbare nierverkalking, (eveneens gezien door Ettinger/Magendatz, Johnson en Quick) Röntgenologisch vastgestelde longverkalking vermeldt Lièvre evenals Sophean.

Kalkafzettingen rond de gewrichten zagen Albright c.s. in een geval van renale ostitis fibrosa.

Hypotonie.

Hypofunctie der bijschildklier voert tot tetanie en verhoogde electrische en mechanische prikkelbaarheid.

Bij de ziekte van v. Recklinghausen bestaat een verhoogde activiteit der bijschildklieren; een hypotonie der spieren en een verminderde prikkelbaarheid is bij deze ziekte dus begrijpelijk. In verband met de groote pijnlijkheid der patienten is dit symptoom echter in den regel weinig opvallend en slecht aantoonbaar.

In enkele gevallen wordt de aanwezigheid van deze hypotonie echter met nadruk vermeld (Lièvre, Barr c.s., Pemberton/Geddie).

Bloedonderzoek.

Het aantal erythrocyten is meestal verlaagd, het aantal leucocyten is normaal of verhoogd. In sommige gevallen bestaat een neutrophilie met linksverschuiving. Een enkele maal wordt een opvallende eosinophilie vermeld (Parreira/Castro Freira, Kienböck, Roth/Volkmann).

Als gevolg van de hyperfunctie der parathyreoidea bestaat in bijna alle gevallen een verhoogd bloedcalciumgehalte (12 tot 30 mg %).

Gevallen met normaal bloed-calcium gehalte beschreven Ask Upmark, Bretscher, Lièvre, Robbins, Wilder e.a.

Het bloedphosphorgehalte is vrijwel steeds belangrijk verlaagd. Het bloed-phosphatasegehalte is verhoogd.

Urine onderzoek.

Polydypsie en polyurie zijn vrijwel steeds aanwezig. Albuminurie en cylinderurie behooren evenals haematurie tot de verschijnselen, die al of niet aanwezig kunnen zijn.

Een bijna altijd aanwezig verschijnsel vormt de sterke calciurie, een direct gevolg van het verhoogde bloedcalciumgehalte. In sommige gevallen is de urine zelfs melkachtig troebel door neergeslagen kalkzouten. Gevallen zonder calciurie zagen Churchill/Cope en Snapper.

Sommige onderzoekers beschouwen de polyurie als een gevolg der calciurie en spreken van calciumdiabetes, anderen daarentegen meenen dat de diuretische werking van het bijschildklierhormoon de polyurie veroorzaakt.

Diagnostiek.

De diagnose wordt gesteld op de aanwezigheid van de typische klinische, laboratorium- en Röntgenbevinding (Gutman). Slechts een volledig onderzoek waarborgt de zekere diagnose. Ieder der beschreven symptomen kan op zichzelf ook bij een andere ziekte voorkomen, slechts de combinatie der verschijnselen is typisch voor de ziekte van v. Recklinghausen.

Zoo kan een verhoogd bloedcalciumgehalte worden aangetroffen bij polyarthritis, sclerodermie, multipel myeloom, en bij carcinomatose van het skelet.

Calciurie treedt b.v. ook op bij de genezing van een fractuur in een normaal skelet en bij de ziekte van Basedow.

Hypophosphataemie ziet men bij rachitis en osteomalacie.

Een verhoogd bloedphosphatasegehalte vindt men bij alle met beennieuwvorming gepaard gaande processen.

Röntgenphoto's, die een sterke gelijkenis vertoonen met de bevinding bij osteodystrophia fibrosa generalisata, ziet men in sommige gevallen van multipel myeloom, skeletcarcinoom, maligne reuzencelgezwellen, osteosarcoom, ziekte van Paget, osteomalacie, cysteuze beentuberculose, skeletechinococcose, lipoidgranulomatose, haemangiomatose van het skelet, multipel chondroom, leontiasis ossea en zgn. locale ostitis fibrosa.

In moeilijke gevallen kan het onderzoek nog worden aangevuld door histologisch onderzoek van een proefexcisie en door het aantoonen van een verhoogd parathyreoidhormoongehalte van het bloed. (Hamilton/Schwartz, Winer).

Prognose en verloop.

Zonder operatieve verwijdering der vergroote bijschildklier(en) is de prognose ongunstig. Het proces schrijdt steeds voort en voert na korteren (gevallen Ask Upmark, Kien-

böck, Fontana e.a.) of langeren tijd (het meerendeel der gevallen) tot den dood.

Een spontaan tot stilstand komen van het proces komt echter voor. Voorbeelden hiervan vermelden v. Recklinghausen, Looser, Leri, Kerl, Kienböck, Roth/Volkman, Winter.

De doodsoorzaak is veelal uraemie of hartinsufficientie, in andere gevallen kachexie. In zeldzame gevallen treedt de dood plotseling op onder verschijnselen van acute bijschildklierhormoonintoxicatie (gevallen van Dawson/Struthers, Mellgren en Hanes).

Therapie.

De operatieve verwijdering van de vergroote bijschildklier (en) is sinds de succesvolle operatie van Mandl de gebruikelijke therapie. Daarnaast vinden wij in de literatuur enkele mededeelingen over goede uitkomsten met andere therapeutische maatregelen.

Jacoby/Schrott zagen succes van calciumtoediening, Regnier en Wilder (deze beschouwt, evenals Eger, het vitamine D als de antagonist van het bijschildklierhormoon) zagen verbetering na vitamine D toevoer. Looser zou een geval genezen hebben door hoogtezonbestraling. Röntgenbestraling der parathyreoidea werkte gunstig in de gevallen van Hellström, Weil en Cuttler/Owen. Röntgenbestraling van het skelet werd aanbevolen door Cuttler/Owen, Gerlach en Schneyer. Ook ovariotomie werkte een enkele maal gunstig (b.v. Parhon/Tomorug). Tegen de medicamenteuze behandeling met calcium en phosphor wordt overigens door verschillende onderzoekers met nadruk gewaarschuwd (Churchill/Cope, Snapper, e.a.). Zij vreezen een verergering der metastatische verkalking en een ongunstige beïnvloeding der, toch al vaak gestoorde nierfunctie. Mijn persoonlijke ervaring bij een geval van een hond schijnt dit inderdaad te bevestigen (zie pag. 80 e.v.).

De operatieve behandeling biedt enkele moeilijkheden, waarop volledigheidshalve gewezen dient te worden. In den regel

zal één der bij de schildklier liggende parathyreoidea vergroot zijn, de exstirpatie levert dan geen groote moeilijkheden op. Echter komen ook atypische parathyreoidea voor, die op de meest uiteenloopende plaatsen gelegen kunnen zijn. (K r a u s, B r e w e r e.a.). Herhaaldelijk blijkt de vergrooting juist één dezer afwijkend gelegen bijschildklieren getroffen te hebben, het vinden van de tumor is in deze gevallen buitengewoon moeilijk. Ook na meerdere operaties gelukt het soms niet de tumor te vinden (D u b o i s).

In vele gevallen voert de direct na de operatie intredende daling van het bloedcalciumgehalte tot een ernstige hypocalcaemie met latente of manifeste tetanie. De oorzaak dezer hypocalcaemie kan, en dit is het meest voor de hand liggende, een echte parathyreoprive daling van het bloedcalciumgehalte zijn, zooals deze ook optreedt na bijschildklierexstirpatie bij het proefdier. Tegen deze opvatting pleit echter het feit, dat toediening van parathormoon de toestand veelal niet verbetert. Op grond hiervan wordt algemeen aangenomen, dat de sterke kalkhonger van het skelet de oorzaak der hypocalcaemie is. (B a r r, B a u e r/J u n g, C h u r c h i l l/C o p e, S n a p p e r). Een enterale en parenterale calcium en vitamine D-toevoer is ter voorkoming en genezing der tetanieverschijnselen een absolute vereischte.

Bij gevallen met hyperphosphataemie (d.w.z. sterk gestoorde nierfunctie) wordt tegen de exstirpatie der bijschildklieren gewaarschuwd op grond van de ervaring, dat in deze gevallen een niet te beïnvloeden postoperatieve tetanie kan ontstaan. De juistheid dezer opvatting wordt bevestigd door mijn ongunstige ervaring bij een geval van den hond (zie pag. 74 e.v.).

Een direct gevolg der operatie is het verdwijnen der beenpijnen, in vele gevallen is de pijn reeds enkele uren na de operatie volledig verdwenen. Op grond hiervan nemen B a u e r en J u n g aan, dat de beenpijn geen gevolg is van de beenverweeking, want deze bestaat direct postoperatief nog onveranderd, maar van de kalkonttrekking op zich zelf, deze heeft inderdaad direct postoperatief plaats gemaakt voor kalkaanvoer. M.i. is deze opvatting van vérstrekkende beteekenis voor

de kliniek der skeletziekten indien zij inderdaad juist is. Deze theorie verklaart b.v. waarom een patiënt met spondylitis deformans met sterke Röntgenologisch waarneembare hyperostotische processen geen pijn heeft, terwijl juist de patiënt met nauwelijks waarneembare veranderingen hevige pijnen lijdt. In het eerste geval toch bestaat kalkaanzetting, in het tweede geval is kalkverlies denkbaar.

Bij de therapie van pijnlijke skeletziekten zal ons streven er dus op gericht moeten zijn de regressieve, met kalkonttrekking gepaard gaande, ontsteking om te zetten in een productieve met kalkaanvoer.

Een ander, direct postoperatief waarneembaar gevolg van de bijschildklierexstirpatie is de verdwijning der polyurie. Speciaal in de gevallen met verminderde nierfunctie kan dit verschijnsel een onaangename en gevaarlijke complicatie vormen. Parenterale toevoer van physiologische zoutoplossing en hypertonische glucosesolutie herstelt gewoonlijk snel de diurese. De oligurie kan verklaard worden door de daling van het bloedcalciumgehalte, waardoor ook de calciurie en dus de calciumdiabetes verdwijnt. Waarschijnlijker is het echter dat het diuretische effect van het parathormoon, een factor die postoperatief verdwenen is, een rol speelt.

De gunstige invloed van de operatie op het skeletlijden openbaart zich pas weken en maanden na de operatie. De toevoer van calcium en vitamine D bevordert de genezing van het skelet. (B o e v e).

De genezende invloed der operatie op het skelet strekt zich niet alleen uit tot een verhooging van het kalkgehalte van de beenderen, ook de cysten en bruine tumoren verdwijnen volledig. (C o r y n, S n a p p e r). Of de operatie ook de gestoorde nierfunctie gunstig beïnvloedt, wordt door verschillende onderzoekers wisselend beoordeeld. Zoo zagen S n a p p e r en B a k e r/H o w a r d een verbetering der nierfunctie. B e l l i n daarentegen zag geen invloed op het nierlijden.

Een door mij met succes geopereerde hond ging niettegenstaande de volledige genezing van het skelet tenslotte aan uraemie ten gronde.

Pathologische anatomie.

De beenderen zijn abnormaal week, buig- en snijdbaar. Ingevolge osteomalatische verbuigingen, deform genezen fracturen en uitzettingen door cysten en/of tumoren is de vorm der beenderen vaak sterk afwijkend.

Op doorsnede ziet men, dat het merg door een geelwit, plaatselijk vaak haemorrhagisch, bindweefselachtig weefsel vervangen is. Het periost is verdikt, periostale beenwoekeringen ontbreken, de cortex is vaak sterk verdund. Sommige beenderen bevatten bruine tot roodbruin gekleurde tumoren, elders vinden wij met vocht of breiige massa's gevulde cysten van wisselende vorm en grootte.

Histologisch zien wij een sterke osteoklastische beenresorptie met vorming van vele Howshipsche lacunes, het beenmerg heeft plaats gemaakt voor een vaste, vaak vaatrijke, bindweefselmassa, bestaande uit fibroblasten en plaatselijke ophoopingen van reuzencellen van het type der osteoklasten. Hoewel de beelden van beenafbraak het meest opvallen, ziet men plaatselijk ook beennieuwvorming. In het fibreuze merg ziet men de vorming van fibreus been, dat secundair door osteoblastische activiteit tot lamellair been omgevormd kan worden, elders ziet men osteoblastische beennieuwvorming en beenbalkjes met osteoïde zoom. Er bestaat een verwijding der Haversche kanalen, ook hier ziet men fibreus merg; de corticalis, verdund door osteoklastische resorptie vanuit de mergholte, wordt zoo uiterst poreus.

Organen.

De nier vertoont veelal een nephrosclerose, verkalking en vaak niersteenen.

De bijschildklieren zijn allen (zelden) vergroot of één is sterk vergroot. Histologisch biedt de vergroote bijschildklier een wisselend beeld. In sommige gevallen bestaat een diffuse vermeerdering van alle elementen in normale onderlinge verhouding (hyperplasie), in andere gevallen overheerscht de woekering van een bepaalde celsoort; de bijschildklier kan abnor-

maal vaatrijk zijn, in andere gevallen is het aantal capillairen niet vergroot. Ook de hoeveelheid bindweefsel varieert van geval tot geval (zie Castleman (Mallory).

Ook de vraag of hier een hyperplasie of een adenoom bestaat wordt van geval tot geval verschillend beoordeeld. (Deelman).

In de overige organen vinden wij vaak een uitgebreide metastatische verkalking. Zoo werden verkalkingen aangetroffen in de nier, long, maag, darm, hart, vaten, lever, milt, endocrine organen, bindweefsel en huid. (Dawson/Struthers, Hofheinz, Askanazy, Albright c.s., Arnold, Kahlau e.a.).

Aetiologie.

v. Recklinghausen vatte het lijden in 1891 op als een ostitis, dus als een echte ontsteking van onbekende aetiologie. In 1910 rekent hij deze gevallen tot de zgn. metaplastische malacie.

Een uitdrukkelijk verwerpen van het ontstekingskarakter der ziekte vinden wij bij Christeller en Stenholm, die de naam *„osteodystrophia fibrosa"* voorslaan. Op de bijeenkomst der Dtsche Path. Ges. in 1926 werd deze naam algemeen aanvaard en met het ontstekingskarakter der aandoening definitief afgedaan.

v. Recklinghausen zelf heeft geen streng onderscheid gemaakt tusschen osteomalacie en ostitis fibrosa. Hoewel heden ten dage algemeen een strenge grens tusschen deze ziekten getrokken wordt, zijn er tot in den allerlaatsten tijd nog onderzoekers geweest, die de ostitis fibrosa opvatten als gevolg van rachitis of osteomalacie (Lang, Haslhofer e.a.). Looser ging zelfs in 1925 zoo ver, dat hij het bestaan van de ziekte van v. Recklinghausen ontkende; hij spreekt van osteomalacie met secundaire cysten en tumoren. De opvatting van de primaire rol van rachitis en osteomalacie, die Lang en leerlingen met kracht verdedigden, berust op het vinden van osteoïde zoomen ook bij de ziekte van v. Recklinghausen. Schmorl en Kienböck voeren hiertegen terecht aan, dat

het zeldzame voorkomen van de ziekte van v. Recklinghausen volgens deze opvatting vreemd aandoet in verband met het veelvuldig voorkomen van de rachitis. Ook het feit, dat de ziekte van v. Recklinghausen ontstaat op den leeftijd, dat de rachitis reeds lang genezen is, geeft te denken. Bovendien blijkt, dat het meerendeel der patiënten lijdende aan de ziekte van v. Recklinghausen nooit aan rachitis heeft geleden. Tenslotte vindt men de osteomalatische veranderingen bij de ziekte van v. Recklinghausen slechts in het allerlaatste stadium en dan nog uitsluitend in beenderen met duidelijke ostitis fibrosa. Op grond van deze overwegingen neemt men thans in medische kringen algemeen aan, dat bij de ziekte van v. Recklinghausen een *secundaire osteomalacie kan ontstaan. Het omgekeerde komt echter niet voor.* Dit punt is speciaal uit vergelijkend oogpunt bijzonder belangrijk, aangezien van veterinaire zijde speciaal ook door onderzoekers die zelf nooit een skelet histologisch onderzochten met klem verdedigd wordt, dat ook de dierlijke ostitis fibrosa een gevolg van rachitis of osteomalacie is. Een meening, die m.i. ten onrechte echter ook door ervaren onderzoekers wordt aangehangen (Marek c.s.).

De gunstige uitkomsten der operatieve verwijdering der vergroote bijschildklier, voerde als vanzelf tot de opvatting, dat de parathyreoïd-vergrooting de primaire oorzaak van het skeletlijden is (Lièvre, Snapper, Churchill/Cope, Hellström, Ask Upmark, Barr/Bulger, Jaffe, Haslhofer). Men stelde daarom zelfs voor liever van hyperparathyreoidismus te spreken in plaats van ziekte van v. Recklinghausen (Barr/Bulger). Lièvre spreekt van „Osteose Parathyreoidienne". Deze opvatting vindt bovendien nog steun in het feit, dat parathormoontoevoer bij het proefdier een fibreuze ostitis verwekt, terwijl bovendien de patiënten met gegeneraliseerde osteodystrophia veelal de verschijnselen van paraathormoon-intoxicatie vertoonen (hypercalcaemie, polyurie, calciurie en braken). Rutishauser toonde zelfs in dierexperimenten de groote biologische activiteit van de menschelijke bijschildklier tumor vast.

Tegen deze opvatting pleit echter, dat men ook door beïn-

vloeding der stofwisseling dus zonder paraathormoon, een osteodystrophia fibrosa bij dieren kan verwekken. Ook het feit, dat bij jeugdige personen met de ziekte van v. Recklinghausen nooit een bijschildkliervergrooting wordt gevonden pleit, evenals de ervaring, dat de ziekte spontaan kan genezen, tegen de opvatting dat de parathyreoidtumor de oorzaak van alles is. De nadruk wordt daarom thans door velen gelegd op een primaire stofwisselingsstoornis. De bijschildkliervergrooting draagt dus volgens deze opvatting een secundair karakter, hetzij dat zij een gevolg van het skeletlijden is, dat dan door de stofwisselingsstoornis opgewekt is, hetzij dat de bijschildkliervergrooting rechtstreeks gevolg van de gestoorde stofwisseling is. In de verdere ontwikkeling van het skeletlijden wordt echter ook volgens deze opvatting de hoofdrol toegekend aan den invloed van de vergroote bijschildklier.

Deze opvatting wordt voorgestaan door Eger, Katase, Rutishauser, Bergstrand, Herzog e.a. Op grond van de eigenaardige geographische verbreiding der ziekte is een theorie opgesteld, die groote waarde toekent aan vitamine D-gebrek als uiteindelijke directe oorzaak der ziekte. Men stelt zich voor, dat vitamine D-gebrek een reversibele hyperplasie der parathyreoidea veroorzaakt (overeenkomstig de bevinding van Erdheim, Ritter, Hartwitch e.a. bij rachitis). Bij bepaalde individuën met een kiem tot adenoomvorming in de bijschildklier (embryonale celhoopjes) veroorzaakt het vitaminegebrek een irreversibele adenoomvorming met in aansluiting hieraan de ontwikkeling der gegeneraliseerde osteodystrophie van het geheele skelet. (Quick, Strässler, Wilder/Howell en Nielsen/Steffensen).

Weer anderen schrijven het lijden toe aan een aangeboren minderwaardigheid van het skelet (Wieland, Kienböck, Borak/Doll, Herzog).

Naast de opvatting, dat een hyperfunctie der bijschildklieren primair of secundair de hoofdoorzaak van de skeletontkalking is, stellen anderen zich voor, dat een pathologisch secretieproduct der parathyreoidea, dat dus niet identiek is met het physiologische increet dezer klieren voor de skeletverandering

verantwoordelijk is. Deze leer der dysfunctie der bijschildklieren wordt verdedigd door Mandl en in den allerlaatsten tijd door Kahlau.

Pathogenese.

Ook over de ontwikkeling der pathologische veranderingen aan het skelet zijn vele theorieën opgesteld. Naast de oude opvatting, dat de reuzencel of osteoklast een beenvretende functie heeft, is in lateren tijd de opvatting verdedigd, dat deze cel zelfs iedere phagocytaire potentie zou missen. Ook over den oorsprong der reuzencellen is men het niet eens, naast de oude en veel verdedigde opvatting, dat de reuzencel een uitspruitsel van het vaatendotheel is, staat de opvatting, dat deze cellen van mesenchymalen oorsprong zijn. Volgens de leer van Hansen/Häggqvist, die zich voorstellen dat de beenafbraak door demascatie tot stand komt, zouden de bij de demascatie vrijkomende osteocyten door versmelting en celdeeling tot reuzencellen worden, die zich kunnen differentieeren tot osteoblasten en fibroblasten. Volgens deze opvatting is dus de osteoklast niet de oorzaak maar het gevolg van de beenafbraak.

Zoo wordt ook de mergfibrose in haar genese zeer verschillend beoordeeld. Naast de verlaten opvatting van v. Recklinghausen, die de mergfibrose als een uiting van een productieve ontsteking opvatte, staat de opvatting, dat de mergfibrose een reactie is op de ontkalking van het beenweefsel (Leriche) of een product der demascatie (Häggqvist, Wilton, Skaar, Glasunov e.a.). Weer anderen beschouwen de mergfibrose als mesenchymwoekering. Herzog beschouwt het fibreuze merg als ontstaan uit de reuzenceltumoren.

De cysten ontstaan uit het fibreuze merg, door exsudatie en bloedingen (Engel, v. Recklinghausen, Fujii e.a.), volgens vele anderen echter door verweeking van (bruine) tumoren (Virchow, Bostroem, v. Recklinghausen, Geschickter, Pfeiffer, Gohs, Herzog, Puhl e.a.).

Een andere meening beschouwt de cysten als echte haema-

tomen (Pommer, v. Haberer, Konjetzny, Haslhofer).

Ook de bruine gezwellen worden zeer verschillend beoordeeld. Eenerzijds beschouwt men ze als echte blastomen (Almerini, v. Haberer, Albertini, Herzog, Puhl). Hoewel v. Recklinghausen zelf van sarcoom sprak (waarmede hij het woord niet in den modernen zin bedoeld heeft, maar overeenkomstig de definitie van Virchow) stelt hij zich voor dat de tumor het eindstadium vormt van de mergfibrose. Anderen vatten de osteoklastomen op als „regeneratieve Fehl- en Überschuszbildungen", te vergelijken met granulatie en keloid (Konjetzny, Rehn, Haslhofer, Lubarsch).

Geschickter en Gohs beschouwen ze als een versnelde en versterkte uiting van de physiologische „Umbau", zooals wij die kennen bij de enchondrale verbeening. Pfeiffer beschouwt ze als een ontstekingsproduct, Lubarsch spreekt van „Einschmelzungs en Resorptionsbildungen". Looser sprak zoowel bij de cyste als bij de tumoren van producten, ontstaan door traumatische bloedingen in een verweekt skelet. Tenslotte zij nog gewezen op de theorie der linksverschuiving van de beenvorming (Weber en in andere vorm bij v. Kollath) die tot nu toe slechts toepassing vond bij de dierlijke ostitis fibrosa en waarop wij in de volgende hoofdstukken nog uitvoerig zullen terugkomen.

B. Ziekten, die gelijken op de ziekte van v. Recklinghausen.

Naast de ziekte van v. Recklinghausen kennen wij bij den mensch een aantal ziektebeelden, die in zekere opzichten gelijkenis vertoonen met deze ziekte, maar wegens verschillen op andere punten terecht (of tendeele ook ten onrechte volgens sommigen) als aparte ziekten worden beschouwd. Tot deze groep behooren:

ZIEKTE VAN PAGET
RENALE OSTEODYSTROPHIA FIBROSA
RENALE RACHITIS
HYPERTHYREOIDE OSTEOPOROSE

GALFISTELOSTEOPOROSE
LOCALE OSTITIS FIBROSA
JUVENIELE OSTEODYSTROPHIA FIBROSA.

De ziekte van Paget.

In 1876 beschreef Paget een ziektebeeld, dat hij ostitis deformans noemde. Men neemt deze ziekte uitsluitend waar bij personen ouder dan 40 jaar. De verschijnselen zijn een vergrooting van den omvang van den schedel (het feit, dat de hoed te klein wordt is vaak de eerste klacht), ook de omvang van de tibia en fibula, vaak ook de femur, neemt toe. Ingevolge een verweeking van het been treedt bovendien vaak een verkromming van het lidmaat op.

Ook aan wervels en sacrum speelt zich veelal hetzelfde proces af, waaruit een verkromming en verkorting van de wervelkolom in gevorderde gevallen resulteert. Dit alles voert tot een vermindering der lichaamslengte. Hoewel de veranderingen aan schedel en ledematen klinisch het veelvuldigst worden vastgesteld, leert een regelmatig pathologisch-anatomisch onderzoek, dat het sacrum het veelvuldigst aangetast is (Schmorl).

Klinische verschijnselen.

Het optreden van een spontane fractuur is vaak de eerste uiting van deze skeletverandering. In andere gevallen zijn beenpijnen de eenige klacht. In vele gevallen ontbreken de klachten en wordt de skeletverandering toevallig ontdekt bij een Röntgenonderzoek, dat om een geheel andere reden werd ingesteld.

Diagnostiek.

De diagnose wordt gesteld op de typische Röntgenbevinding en de uitslag van het chemisch bloedonderzoek.

Röntgenologisch ziet men een verdikking van het bot en een duidelijke osteoporose. In oudere gevallen ziet men bovendien veelal plaatselijk of algeheel verschijnselen van osteosclerose der verdikte beenderen. Het bloedcalciumgehalte is, in onder-

scheid met de ziekte van v. Recklinghausen, *niet verhoogd,* in vele gevallen zelfs laag normaal. (Snapper, Leriche). Ook het bloedphosphorgehalte beweegt zich tusschen de normale grenzen. Het bloedphosphatasegehalte daarentegen is steeds *sterk* verhoogd (Kay, Bodansky); calciurie ontbreekt.

Verloop en prognose.

De ziekte verloopt veelal langzaam progressief, in vele gevallen komt het proces na korteren of langeren tijd tijdelijk of blijvend tot rust. In zeldzame gevallen vormt het skeletlijden de basis voor een osteosarcoom (volgens Speiser in 2% der gevallen).

Therapie.

Een bevredigende therapie is niet bekend. Ter bestrijding der pijnen werd paraathormoon en AT10 met succes toegepast.

Pathologische Anatomie.

De bijschildklieren zijn niet vergroot, de inwendige organen zijn niet veranderd. De aangetaste beenderen zijn verdikt, kalkarm en wegen, niettegenstaande den vermeerderden omvang, minder dan normale botten. Histologisch ziet men een ostitis fibrosa, dus oppervlakkig gezien hetzelfde proces dat wij bij de ziekte van v. Recklinghausen ontmoetten. Op grond van deze gelijkenis beschouwde v. Recklinghausen beide ziekten als identiek. Deze foutieve opvatting, de unitarische beschouwing der ostitis fibrosa, handhaafde zich tot de ontdekking van Mandl. Nadat het duidelijk geworden was dat de ziekte van v. Recklinghausen op zeer nauwe wijze samenhangt met een hyperfunctie der parathyreoidea, terwijl bij de ziekte van Paget deze hyperfunctie volkomen ontbreekt, is men er toe overgegaan hier twee verschillende ziekten aan te nemen. Bovendien werden nu ook histologische verschillen vastgesteld.

Als gevolg der zeer versnelde „*Umbau*", waarbij in tegenstelling met de ziekte van v. Recklinghausen ook de „*Anbau*" een belangrijke rol speelt, komt het tot de vorming van zgn.

mozaiekstructuren, d.w.z. een grillig patroon der onregelmatig verloopende kitlijnen, als uiting der versnelde „Umbau" (Schmorl). Ook de kalkarmoede van het bot is een gevolg der snelle „Umbau". *Het nieuwgevormde wordt afgebroken, voordat het de gelegenheid krijgt om te verkalken.*

Aetiologie.

Hier is niets met zekerheid bekend. In analogie met de ziekte van v. Recklinghausen zoekt men ook hier naar een verband met de bijschildklier. (Husslein). Positieve aanwijzingen voor dit verband bestaan er echter niet. (Winer beweert, dat het bloed van Pagetpatiënten een verhoogd gehalte aan paraathormoon bevat).

Leriche opperde de meening, dat een hypofunctie der bijschildklier bestaat.

Paget zelf beschouwde de ziekte als een ontsteking, mede op grond van de klinische waarneming, dat het veranderde been warmer is dan normaal. Deze hyperthermie van het Pagetbot is door latere onderzoekers bevestigd en zelfs geregistreerd. (Snapper).

De ontstekingstheorie heeft zich, zij het ook in een wisselende gedaante, tot op den huidigen dag in de litteratuur kunnen handhaven (Koops).

Pathogenese.

De pathogenese werd uitvoerig bestudeerd door Schmorl. Volgens hem begint het proces met verhoogde osteoklastische resorptie in overigens normaal been (zie ook Freund). Daarna volgt mergfibrose. Vervolgens komt het in dit fibreuze merg tot de vorming van bindweefselbeen. Door osteoblastwerking vormt zich uit dit bindweefselbeen lamellair been. Door den uitermaten snellen afloop der „Umbau" processen ontstaat de typische kalkarme beenstructuur, die typisch voor deze ziekte is. (Schmorl 1930 en 1932). Volgens Snapper speelt de osteoklast bij de afbraak van het Pagetbot een ondergeschikte rol, er zou een resorptie langs de kitlijnen plaats vinden.

Onderscheid ziekte van Paget en ziekte van v. Recklinghausen.

Het verschil tusschen beide ziekten treedt het duidelijkst naar voren indien men de belangrijkste bevindingen tegenover elkander stelt, zooals in onderstaand overzicht.

	Ziekte van v. Recklinghausen	Ziekte van Paget
Uitbreiding:	gegeneraliseerd	mono- of polyostotisch
Bijschildklier:	vergroot	normaal
Bijschildklier exstirpatie:	genezende werking	geen invloed
Bloedcalcium:	verhoogd	normaal
Bloedphosphor:	verlaagd	normaal
Bloedphosphatase:	verhoogd	verhoogd
Beencortex:	verdund	verdikt
„Umbau":	afbraak overheerscht	aanmaak overheerscht
Kitlijnen:	zeldzaam	zeer veel

Er moet hier dus niettegenstaande het vinden van osteodystrophia fibrosa bij beide ziekten, toch van twee verschillende ziekten gesproken worden.

Renale Ostitis fibrosa en Renale Rachitis.

Bij de bespreking van de ziekte van v. Recklinghausen vestigden wij reeds de aandacht op het veelvuldig voorkomen van nierveranderingen (zie b.v. ook Lignac). In een deel der gevallen geven deze nierveranderingen aanleiding tot klinische verschijnselen (albuminurie, uraemie), in andere gevallen vormen de nierveranderingen slechts een sectiebevinding (nephrosclerose, interstitieele nephritis, nephrolithiasis, nierverkalking). Deze nierveranderingen worden opgevat als een gevolg van het skeletlijden. Het verhoogde bloedcalciumgehalte, dat een calciurie veroorzaakt, is verantwoordelijk voor de vorming van niersteenen en voor het optreden van metastatische

nierverkalking. De niersteenen kunnen op hun beurt de oorzaak vormen van een pyelonephritis. De nierverkalking kan aanleiding tot nephrosclerose geven. Verkalking van het nierparenchym is in bijzondere gevallen de rechtstreeksche aanleiding tot nierinsufficientie en uraemie. (Albright).

Echter vinden wij in de literatuur ook gevallen beschreven, waar het nierlijden reeds bestond vóór het optreden van skeletverschijnselen.

Reeds in 1905 beschreef McCallum een dergelijk geval. In latere jaren volgden meerdere waarnemingen: Hubard/Wenthworth, Albright c.s., Shelling, Schellack, Arnold, Mack/Rutishauser, Carnot e.a.

Experimenteel gelukte het bovendien bij proefdieren, door het veroorzaken van nephritis, bijschildkliervergrooting (Jarrett/Peters, Pappenheimer, Highman en Highman/Hamilton) en osteodystrophia fibrosa (Rutishauser, Eger) te verwekken. Bij patiënten met nierinsufficientie bestaat een verlaagd bloedcalciumgehalte (Zondek e.a.), dus het tegenovergestelde van wat bij de ziekte van v. Recklinghausen wordt aangetroffen. *Inderdaad wordt ook bij den patiënt met nephritis èn osteodystrophia een verlaagd bloedcalcium en verhoogd bloedphosphorgehalte vastgesteld.* (Volgens Elsom diagnostisch belangrijk). Op grond van deze feiten wil men de gevallen van osteodystrophie, ontstaan, in aansluiting aan een chronische nephritis als een aparte groep, los van de ziekte van v. Recklinghausen, beschouwen. Bovendien is bij deze renale vormen natuurlijk niet een solitaire tumor van één enkele bijschildklier te verwachten, maar een diffuse hyperplasie van *alle* parathyreoidea. (Albright).

De toestand der bijschildklieren van nephritispatiënten werd reeds verschillende malen meer uitvoerig nagegaan, niet alleen in verband met deze renale osteodystrophie, maar ook wegens het reeds eerder en meerdere malen geconstateerde feit, dat ook zonder manifeste skeletveranderingen bij den nephritislijder een duidelijke bijschildklierhyperplasie kan voorkomen. (Bergstrand 1921, Gilligan).

Enkele onderzoekers vonden geen veranderingen (b.v. Koopman gecit. bij Radnai). Pappenheimer/Witens daarentegen vonden bij 56 gevallen van nephritis een huperplasie. Radnai zag geen duidelijke hyperplasie maar een versterkte acidophilie der parathyreoidea bij nephritis.

Volgens Ohntrupp bestaat een hyperplasie bij nierinsufficientie, en ontbreekt ze bij de ongecompliceerde nephritis.

Pathogenese.

Sommigen veronderstellen dat de bij nierinsufficientie optredende acidose een skeletontkalking veroorzaakt; de hyperplasie der bijschildklieren zou een gevolg van de skeletontkalking zijn. (Snapper, Albright).

Anderen beschouwen de bijschildkliervergrooting als rechtstreeks gevolg van de acidose, de skeletontkalking volgt door de hyperfunctie van de bijschildklier (Salvesen). De derde mogelijkheid is natuurlijk dat zoowel de skeletontkalking als de vergrooting van de bijschildklier aan de acidose moeten worden toegeschreven, dus te zelfder tijd ontstaan, waarbij in het verdere verloop de versterkte vorming van bijschildklierhormoon het skeletlijden verergert.

Een andere verklaringsmogelijkheid vormt de verhooging van het bloedphosphorgehalte, dat ontstaat door de gestoorde renale phosphoruitscheiding. Uit experimenteele onderzoekingen (Shelling, Elsworth/Howard e.a.) weten wij, dat de renale phosphoruitscheiding bevorderd wordt door het paraathormoon. Men kan dus de vergrooting der epitheellichaampjes bij nierinsufficientie beschouwen als een compensatoire hypertrophie (Anderson, Shelling/Remsen, Albright).

Meerdere malen vond men bij nephritislijders een basophilie van de hypophyse. Op grond van de waarschijnlijkheid, dat de hypophyse een invloed op de bijschildklier heeft (Hertz/Kranes) kan men zich tenslotte dus nog voorstellen, dat een hypophysaire verandering de diffuse hyperplasie der parathyreoidea verwekt (Wolff, Albright).

Voor deze mogelijkheid pleit ook de zeldzame waarneming

van het ontstaan van osteodystrophia fibrosa in aansluiting aan diabetes insipidus (Sophean, Heard, Slauck).

Bij de ziekte van v. Recklinghausen vinden wij een uitermate wisselend beeld aan de vergroote bijschildklier. Bij de nephrogene vormen daarentegen bestaat *altijd en alleen* een toename van het aantal waterheldere cellen (Albright).

Volledigheidshalve zij er nog op gewezen, dat ook nierinsufficienties, die niet op nephritis berusten, eenzelfde werking op bijschildklier en skelet uitoefenen. Zoo vermeldt Nelson een geval van renale hyperparathyreoidie bij cystenieren.

Bij kinderen met chronische nephritis ziet men veelal een uitgesproken dwerggroei en op rachitis gelijkende veranderingen aan het skelet. Merkwaardigerwijze reageert deze rachitis slecht of zelfs in het geheel niet op de gewone therapeutische maatregelen (vitamine D, hoogtezon). Aan dit merkwaardige ziektebeeld, dat speciaal in Amerika veelvuldig werd beschreven, werd de naam van renale rachitis gegeven (Amerika: Renal Rickets).

Dit ziektebeeld vertoont op meerdere punten een opvallende overeenkomst met de nephrogene osteodystrophia fibrosa van den volwassen uraemie-patiënt.

Zoo vindt men ook bij deze kinderen een verhooging van het bloedphosphorgehalte en een verlaging van het bloedcalciumgehalte (Hamperl/Wallis, Taxen, Gyorgi). Histologisch is het skeletlijden niet identiek met rachitis (Mitchell). *Er bestaat n.l. een sterke osteoporose en een uitgesproken mergfibrose* (Shelling/Remsen). Röntgenologisch bestaat een gelijkenis met de ziekte van v. Recklinghausen (Gyorgi). Het nierproces is vrijwel steeds een interstitieele nephritis (Hamperl/Wallis).

Op grond van deze bevindingen wordt in den allerlaatsten tijd de meening verdedigd, dat de renale rachitis beschouwd moet worden als de jeugdvorm van de renale osteodystrophia fibrosa (Albright c.s. Eger).

De vraag wat bij de renale vormen van de osteodystrophia fibrosa de rechtstreeksche oorzaak van de skeletontkalking is,

is voor de kliniek van het grootste belang. Een drietal theorieën wordt verdedigd.

I. De skeletontkalking is een gevolg van acidose (Rutishauser).

II. Gestoorde renale phosphoruitscheiding voert tot phosphor-retentie en verhoogde enterale phosphoruitscheiding met dientengevolge een gestoorde enterale calciumresorptie en kalkverarming, die nog verergerd wordt door bloedcalciumverlaging als direct gevolg van het verhoogde bloed-phosphorgehalte (Mitchell, Albright c.s.).

III. De skeletontkalking is gevolg van hyperfunctie van de bijschildklier (Eger).

Indien de eerste theorie in overeenstemming met de werkelijkheid is, is therapeutisch slechts resultaat te verwachten van een bestrijding van de acidose, dus van een alcaliseerende dieet (toegepast door Graham).

De aanhangers van de tweede opvatting propageeren een phosphorarm en calciumrijk dieet. (Toegepast door Salvesen, Shelly/Goodman) of trachten bovendien de enterale phosphorresorptie te verminderen door toediening van Acetas aluminicus (het eerst aanbevolen door Helfet). Een operatieve verwijdering der vergroote bijschildklier is volgens deze opvatting *absoluut gecontraïndiceerd,* aangezien de parathyreoidhyperplasie juist een verdere verhooging van de phosphorretentie zou tegenwerken (zie Albright c.s.).

Volgens de laatst genoemde theorie echter, is ook hier de operatieve verwijdering van de bijschildklier de eenige mogelijkheid om het skeletlijden gunstig te beïnvloeden. Of men zou de overmaat aan paraathormoon in het bloed (volgens Highman/Hamilton, Giligan ook bij nephritis vaak aantoonbaar) moeten bestrijden. Volgens de experimenten van Binger (1917), die bevestigd worden door de proeven van Page/Scott is dit mogelijk door i.v. injecties van natriumorthophosphaat.

Hoewel er dus klinisch gesproken alle reden is een absolute scheiding te maken tusschen de ziekte van v. Recklinghausen

en de nephrogene osteodystrophia fibrosa, is er voor den patholoog-anatoom slechts een gering verschil tusschen deze ziekten aantoonbaar. (Anderson). Bij de renale vormen nml. bestaat een uitermate sterke metastatische verkalking, die eerst de andere organen en pas later de nier treft.

Bij de ziekte van v. Recklinghausen is daarentegen de nierverkalking primair en wordt deze gevolgd door de verkalking van de overige organen (Shelling/Remsen). Een uitsluitend uit waterheldere cellen opgebouwde hyperplasie van de bijschildklieren is typisch voor de renale vorm (Albright), maar komt ook bij de echte ziekte van v. Recklinghausen voor (b.v. Snapper, Beyerink).

De differentiaaldiagnose wordt gesteld op de uitslag van het chemisch bloedonderzoek en op de voorgeschiedenis (nephritis primair of skeletverandering primair).

Opmerking.

De opvatting, dat de renale rachitis identiek met de nephrogene osteodystrophia fibrosa is, wordt niet algemeen aanvaard.

Met name ontkent een deel der onderzoekers het oorzakelijk verband tusschen de nephritis en het skeletlijden. Deze stellen zich voor, dat èn de nephritis èn het skeletlijden onafhankelijk van elkaar door éénzelfde (overigens nog onbekende) oorzaak ontstaan.

Deze oorzaak wordt veelal opgevat als een aangeboren minderwaardigheid. Deze opvatting vindt steun in de dwerggroei van den patiënt met renale rachitis. Het gelukte nml. tot nu toe niet langs experimenteele weg het overtuigende bewijs te leveren, dat ook de dwerggroei een gevolg van de nephritis is (v. Balogh, Dornuff). Juist deze dwerggroei wordt dan ook opgevat als een bewijs voor het bestaan van deze aangeboren minderwaardigheid.

De Locale Ostitis Fibrosa.

De cysten en bruine reuzencelgezwellen, die bij den lijder aan de ziekte van v. Recklinghausen bijna altijd in een groot aantal door het skelet verspreid worden aangetroffen, kunnen

ook, en dan speciaal bij jeugdige personen, solitair monostotisch in een overigens schijnbaar volkomen normaal skelet als plaatselijk proces worden aangetroffen.

Wij kennen dus gevallen van locale beencystevorming, een proces, dat reeds in 1904 als een apart ziektebeeld (osteodystrophia cystica) door v. Mikulicz werd omschreven. De kennis van het voorkomen van locale goedaardige, niet metastaseerende en niet recidiveerende reuzencelgezwellen is reeds zeer oud. Reeds in 1860 beschreef Nélaton dit beeld in zijn Thèse onder den naam van „Tumeurs aux Myeloplaques". Met nadruk vestigt hij de aandacht op het benigne karakter dezer aandoening. Zoowel de kliniek als de pathologische anatomie beschreef N. zoo uitvoerig en nauwkeurig, dat er nadien niets werkelijk nieuws meer aan is toegevoegd. Helaas heeft het vele jaren geduurd voordat deze publicatie algemeene bekendheid verwierf. In deze jaren heeft een felle strijd gewoed over de vraag, of deze tumoren al of niet tot de blastomen en sarcomen gerekend moeten worden, en vele patiënten verloren, zonder noodzaak, ledematen en zelfs hun leven onder het mes dergenen, die deze processen als echte sarcomen opvatten.

Behalve cysten en reuzencelgezwellen rekenen sommigen ook osteofibromen e.d. tot de locale ostitis fibrosa. (Mustakallio).

Kliniek.

In het meerendeel der gevallen wordt de aanwezigheid van een locale cyste of een solitair bruin gezwel ontdekt door het optreden van een spontane fractuur op de plaats waar de afwijking zich bevindt. In andere gevallen is een locale deformiteit het eerste symptoom. Veranderingen in de omgeving van cyste of gezwel bestaan in den regel niet. Slechts hebben veranderingen in boven- of onderkaak een invloed op het gebit (zie b.v. Spring).

Diagnostiek.

Een Röntgenphoto van de veranderde plaats is meestal vol-

doende om den aard van het lijden vast te stellen. Speciaal de bevinding van een overigens onveranderd bot is differentiaal diagnostisch in vergelijking met de ziekte van v. Recklinghausen belangrijk. In een enkel geval kan Röntgenologisch een groote gelijkenis met osteosarcoom bestaan. (Ström). In deze gevallen is een biopsie noodzakelijk. (Hellner).

Ook een opspuiting der cyste met lipiodol kan de diagnostiek vereenvoudigen. (Borak).

Snapper vestigt er met nadruk de aandacht op, dat een solitaire cyste of tumor het eerste symptoom van een gegeneraliseerde vorm kan zijn. Hij acht daarom een chemisch bloedonderzoek en uitgebreid Röntgenonderzoek steeds noodzakelijk.

Verloop en prognose.

Een overgang van gelocaliseerde in gegeneraliseerde osteodystrophia werd zelden met zekerheid vastgesteld. (Bergmann, Eerland). Operatieve verwijdering voert tot blijvende genezing.

Naast de goedaardige reuzencelgezwellen komen echter, hoewel zeer zeldzaam, gevallen van echte recidiveerende en metastase vormende reuzencelsarcomen van het skelet voor. (Kotzian, Mustakallio).

Vergissingen zijn hierdoor niet onmogelijk.

Therapie.

De ruime opening en uitkrabbing van cyste of reuzencelgezwel is afdoende. (Schuman/Finsterbuch, Hoffmeister, Looser e.a.). Bij zeer groote cysten kan resectie en osteoplastiek soms noodzakelijk worden.

Aetiologie en Pathogenese.

Oorzakelijk werd en wordt bij dit proces een groote waarde toegekend aan een trauma. (Heim, Stumpf, Borak/Goldschmidt, Kuipers, Caan en Zenker).

Michaelis stelde echter vast, dat het trauma bij locale osteodystrophie precies even vaak als oorzaak wordt aange-

geven als bij de echte sarcomen. Op grond van deze vaststelling, hecht hij niet veel waarde aan de trauma-theorie.

Overigens wordt voor de locale cyste en tumor dezelfde aetiologie en genese verdedigd als voor de overeenkomstige processen bij de ziekte van v. Recklinghausen.

Zoo noemt bv. Stumpf de locale cyste „metaplastische malacie" die in vele gevallen zou ontstaan op de basis van rachitis. Konjetzny past zijn opvatting inzake „Fehl- en Überschuszbildung" ook op deze locale processen toe. In aansluiting aan de opvatting van Pommer dat de cyste een haematoom is, beschouwt Konjetzny de mergbloeding als belangrijkste oorzaak. Braizew beschouwt de locale osteodystrophie als een uiting van aangeboren minderwaardigheid van het skelet. Merkwaardigerwijze komt de locale osteodystrophie inderdaad ook familiair voor. (Frangenheim, Sedgenidse).

Op pathologisch-anatomische gronden is er geen verschil aan te voeren tusschen de locale en de gegeneraliseerde osteodystrophie. Klinisch bestaan er echter ongetwijfeld belangrijke verschillen. Het bloed-phosphor- en calciumgehalte zijn steeds normaal, de parathyreoidea zijn steeds normaal (Mandl), er bestaat geen calciurie, ook het zeldzame overgaan van de locale processen in den gegeneraliseerden vorm pleit voor een principieel verschil. (Volgens Himmelman bestaat ook hier hyperfunctie van de parathyreoidea).

Naast de cyste en de solitaire tumor moet nog met een enkel woord worden gewezen op twee naverwante processen, nml. de zgn. leontiasis ossea en de epulis. Het begrip der leontiasis ossea werd door Virchow in de pathologie ingevoerd. Men verstaat hieronder een veelal symmetrische, maar soms ook unilateraal, optredende hyperostose van den schedel. Bij de behandeling van de gegeneraliseerde osteodystrophia fibrosa vestigden wij er reeds de aandacht op, dat de kaakbeenderen een zekere praedispositie vertoonen voor deze verandering, wat ook geldt voor de locale vorm. Zeer terecht heeft dan ook Bockenheim in 1908 er op gewezen, dat veel gevallen van locale ostitis fibrosa van den schedel ten on-

rechte als leontiasis ossea waren beschreven. Deze meening vond algemeene erkenning, zoodat tenslotte vele schrijvers (Stenholm) over dit onderwerp er zelfs toe zijn gekomen, het bestaan van een echte leontiasis als morbus sui generis te ontkennen. Volgens deze opvatting zou de term slechts bruikbaar zijn tot het aanduiden van het symptoom der schedeluitwas. Anderzijds hebben echter ook ervaren onderzoekers (bij Kienböck en Snapper) tot nu toe volgehouden, dat er, zij het dan ook uiterst zeldzaam, een echte leontiasis voorkomt (uitvoerige literatuur bij Ojemann 1942).

Tenslotte zij er nog op gewezen, dat de hyperostotische processen aan den schedel, behalve ostitis fibrosa, ook nog verschillende andere processen tot grondslag kunnen hebben. Ik noem hier slechts de *osteofibromen* van de maxilla (Ueyeno e.a.), de *hyperostosen* van den schedel (Frangenheim), *osteomen, syphilis, gundu* (Botreau/Roussel) *hemicraniose* (Brouwer c.s.) enz.

Een uitvoerige behandeling van het epulisvraagstuk valt buiten het kader van deze verhandeling. Volledigheidshalve moet echter toch de aandacht gevestigd worden op de bevinding, dat de zgn. reuzencelepulis histologisch volkomen identiek is met het locale reuzencelgezwel. (Geschickter). Rijwkind beschouwt de reuzencelepulis dan ook als echte locale osteodystrophia fibrosa, aangepast aan de plaatselijke verhoudingen van de kaak.

Voor een dergelijke opvatting pleit ongetwijfeld ook het vinden van epiluden bij patiënten met gegeneraliseerde ostitis fibrosa (v. d. Berg) in een vrij hoog percentage der gevallen. Andere onderzoekers (Lang) willen een absolute scheiding tusschen beide ziekten handhaven. Renner c.s. nemen een tusschenstandpunt in, zij onderscheiden eenerzijds het bestaan van de epulis, anderzijds de locale ostitis fibrosa van de kaak; tusschen deze twee uitersten bestaan alle denkbare overgangsbeelden.

Rutishauser heeft, op grond van experimenteel- en sectieonderzoek de opvatting verdedigd, dat de alveolairpyorrhoe een osteodystrophia fibrosa van de kaak is. Zooals boven

uiteengezet is er op pathologisch-anatomischen grond geen reden om de epulis ook niet als osteodystrophia op te vatten. Bijzonder eigenaardig doet het daarom aan, dat volgens de literatuur (v. Balogh) een epulis niet tegelijk met alveolaire pyorrhoe zou kunnen voorkomen. Hoewel mij de persoonlijke ervaring ontbreekt lijkt het mij vooralsnog niet waarschijnlijk dat dit inderdaad juist is.

Juveniele osteodystrophia fibrosa.

Het optreden van de verschijnselen van de ziekte van v. Recklinghausen bij kinderen is uitermate zeldzaam.

Typische voorbeelden van floride gevallen van gegeneraliseerde osteodystrophie bij kinderen vormen m.i. de zgn. gevallen van jeugd osteomalacie, zooals deze beschreven zijn door Davies/Colley (1884) en Dereux (1926). Daarnaast kent men de goedaardig verloopende gevallen, die op een bepaalden leeftijd spontaan tot stilstand komen (overzicht bij Uehlinger).

Zeer merkwaardig zijn de gevallen, die hoofdzakelijk bij meisjes schijnen voor te komen, waarbij de skeletafwijking zich tot één helft van het lichaam beperkt. Deze unilaterale vorm gaat gepaard met pubertas praecox en uitgebreide huidpigmentaties. Dit zeer merkwaardige beeld werd gezien door Weil, Borak/Doll, Albright, McCune, Robson, Kienböck e.a. Bij alle jeugdvormen ontbreekt een vergrooting van de bijschildklieren, ook vindt men bij deze vormen geen veranderingen van het bloedcalcium- en phosphorgehalte. In het algemeen beschouwt men deze gevallen dan ook als niet identiek met de ziekte van v. Recklinghausen. Anderen (bv. Kienböck) beschouwen ook deze vormen als echte ondervorm van de ziekte van v. Recklinghausen.

Oogenschijnlijk is het juist, gezien het vinden van een normaal bloedcalciumgehalte, een verschil met de ziekte van v. Recklinghausen aan te nemen. Persoonlijk heb ik tegen deze opvatting echter een bezwaar. Het ontbreken van bijschildkliervergrooting en hypercalcaemie bij de jeugd — v. Reckling-

hausen kan nml. verklaard worden door het feit, dat het kind een actief functioneerende thymus bezit.

Zoo vond Bretscher bij een patiënt met de ziekte van v. Recklinghausen met thymushyperplasie ook steeds een normaal bloedcalciumgehalte.

Wu zag bij het konijn na thymusinplantatie een daling van het bloedcalcium optreden. Nitschke zag stijging van het bloedcalciumgehalte na operatieve verwijdering van de thymus; door injecties van thymusextract veroorzaakte hij een daling van het bloedcalciumgehalte bij zijn proefdieren.

Klose en Vogt zagen osteoporose na thymusexstirpatie (bestreden door Renton).

Op grond van deze feiten wordt het waarschijnlijk, dat de theorie van Nitschke, Klages e.a., dat een antagonisme tusschen thymus en parathyreoidea bestaat, in overeenstemming met de werkelijkheid is en ter verklaring van het afwijkende gedrag in biochemisch opzicht van de juveniele osteodystrophia fibrosa gebruikt kan worden.

Ook Coryn is van meening, dat bij het kind een met de ziekte van v. Recklinghausen volkomen identiek lijden voorkomt. Ter verklaring van het ontbreken der biochemische veranderingen, voert hij het osteoidgehalte van het jeugdige skelet aan; deze verklaring is m.i. eenigszins gekunsteld en minder waarschijnlijk als de boven gegeven verklaring met behulp van de thymusfunctie. Overigens beschouw ook ik de unilaterale vorm met pigmentatie en pubertas praecox als een apart ziektebeeld, dat niet tot de ziekte van v. Recklinghausen gerekend dient te worden.

Hyperthyreoide osteoporose.

In gevallen van langdurige en sterke hyperfunctie van de schildklier komt het bij den mensch tot een sterke ontkalking van het geheele skelet. Beschrijvingen van deze hyperthyreoide osteoporose vindt men bij Hunter, Leriche, Bernhard, Brunner, Bauer, Jung/Jacob, Snapper en Askanazy/Rutishauser. Oorspronkelijk heeft men deze skeletontkalking opgevat als osteomalacie of osteoporose. Met name

de onderzoekingen van Askanazy/Rutishauser, die in enkele van deze gevallen het skelet histologisch onderzochten toonden aan, dat ook hier histologisch het beeld van een echte gegeneraliseerde osteodystrophia fibrosa bestaat[1]). De ontkalking komt ook hier tot stand door een verhoogde osteoklastische afbraak van het beenweefsel.

Biochemisch vindt men bij deze patiënten een zeer duidelijke calciurie. In tegenstelling tot hetgeen men zou verwachten is echter het bloedcalciumgehalte niet verhoogd en ook het bloedphosphorgehalte beweegt zich tusschen de normale grenzen. (Snapper, Brunner, Hunter). Het bloedphosphatasegehalte daarentegen is in een deel der gevallen verhoogd. (Snapper).

De bijschildklieren blijken bij operatie of sectie niet vergroot te zijn. Röntgenologisch noch pathologisch-anatomisch vindt men cysten of reuzencelgezwellen. Naast een sterke kalkverarming van het skelet ziet men Röntgenologisch een sterke versmalling van de corticalis; een aanvreting van de corticalis vanuit de mergholte, zooals deze bij de ziekte van v. Recklinghausen zoo vaak wordt gezien, ontbreekt bij den patiënt met thyreogene osteodystrophie steeds. De differentiaaldiagnose ten opzichte van de ziekte van v. Recklinghausen levert dan ook op grond van de biochemische en Röntgenologische bevindingen geen moeilijkheden op. Bovendien vindt men bij deze patiënten natuurlijk bijna altijd een duidelijk vergroote schildklier, terwijl het basaalmetabolisme natuurlijk steeds verhoogd is.

De therapie bestaat begrijpelijkerwijze uit de operatieve verwijdering van de schildklier. Deze operatie verhindert een verder voortschrijden van de skeletafbraak, maar voert anderzijds evenwel in vele gevallen niet tot de vorming van een nieuw kalkrijk skelet. (Snapper).

Aetiologie.

Het meerendeel der onderzoekers beschouwt het thyroxine

1) Mandl ontkent het voorkomen van een hyperthyreoide ostitis fibrosa.

als oorzaak van deze skeletziekte. (Hunter, Askanazy/Rutishauser, Brunner, Martos). Ook experimenteel gelukt het bij proefdieren een progressieve skeletontkalking te verwekken door toevoer van thyroxine of schildklier. (Martos, Askanazy/Rutishauser).

Anderen daarentegen willen ook in dit geval de parathyreoidea verantwoordelijk stellen voor de osteodystrophie, deze auteurs stellen zich voor, dat de hyperaemie van de hypertrophische schildklier de parathyreoidea tot een verhoogde functie aanzet. Ook het feit, dat bij struma een gestoorde vitamine-A stofwisseling bestaat is aetiologisch niet te verwaarloozen (literat. bij Ojemann 1942).

Hepatogene osteodystrophie.

Zooals bij de bespreking van de experimenteele osteodystrophieën uitvoerig zal worden behandeld, is het reeds sinds het begin dezer eeuw bekend, dat een langdurige onttrekking van de gal aan het lichaam door een kunstmatige galfistel op den duur steeds een progressieve skeletontkalking veroorzaakt.

Ook bij den mensch voert een langdurig bestaand galverlies tot kachexie en gegeneraliseerde skeletontkalking, zooals bleek in een enkel geval, waar postoperatief gedurende vele maanden een galfistel bleef bestaan (waarnemingen van Sénèque en Wangensteen).

Ook bij patiënten met ernstige, langdurig bestaande leverziekten treden skeletveranderingen op. (Ask Upmark, de Roever-Bonnet). Bij het ontstaan dezer hepatogene skeletveranderingen ontmoeten wij een zeer complexe aetiologie; een groot aantal afwijkingen treedt op. Ieder dezer afwijkingen is op zichzelf reeds in staat de normale physiologie van het skelet te verstoren.

Zoo bevat de gal een niet te verwaarloozen hoeveelheid calcium, (volgens Gillert is het calcium-gehalte van de gal 2/3 van het urine-calciumgehalte), normaal zal van dit quantum calcium een gedeelte in den darm geresorbeerd worden (Mirvish c.s.); *de lever heeft op deze wijze dus een niet te verwaarloozen functie bij de regeling van de calciumstofwisseling.*

Bij den patiënt met een galfistel wordt dus voortdurend calcium aan het lichaam onttrokken en is deze reguleerende functie van de lever uitgeschakeld.

Voor de enterale resorptie van het in vet oplosbare vitamine D is de aanwezigheid van gal absoluut onmisbaar. Bij den galfistelpatiënt is dus de enterale vitamine D opname practisch opgeheven.

De onttrekking van gal voert tot acidose, en juist de acidose is, zooals meer speciaal de experimenteele onderzoekingen over de osteodystrophia fibrosa leerden (Katase, Rutishauser e.a.), een directe oorzaak van osteodystrophie (acidose na galonttrekking werd vastgesteld door Sénèque en Duttmann).

Tenslotte vindt men bij den hond met galfistel een hyperplasie van de parathyreoidea. (Dietrich).

Het skeletproces bij leverpatiënten en galfistelhonden wordt bijna steeds betiteld als osteoporose. Ik kan mij echter niet voorstellen dat deze diagnose overeenkomstig de feiten is. Ik stel mij voor, dat ook hier veel meer een osteodystrophia fibrosa met *secundaire* osteoporose bestaat (in overeenstemming met Katase en Rutishauser).

Snapper zegt uitdrukkelijk: de fibreuze ostitis is de reactie van het beenmerg op een ontkalking van het skelet, onafhankelijk van de oorzaak die tot de ontkalking voert.

Rutishauser beschouwt de ostitis fibrosa als de specifieke reactie van het beenweefsel op een ontkalking in een acidotisch milieu.

Ook Schmorl stelt zich met Looser op het standpunt, dat iedere chronisch verloopende ziekte in het skelet een mergfibrose veroorzaakt..

Zooals de boven gegeven analyse van de bij den galfistelpatiënt bestaande aetiologische momenten leert, zijn hier alle factoren aanwezig die op grond van klinische en experimenteele ervaring in staat zijn tot het verwekken van een ostitis fibrosa.

Ik geloof dan ook te mogen voorspellen, dat voortgezette onderzoekingen ook in deze gevallen tot een rubriceering van

het skeletproces in de groep van de osteodystrophia fibrosa zal leiden. Een aanwijzing hiervoor vormt ook de ervaring van Heymann (die meent bij galfistelhonden echte rachitis te kunnen verwekken), hij vond namelijk steeds *een uitgesproken mergfibrose.*

Samenvattende beschouwing.

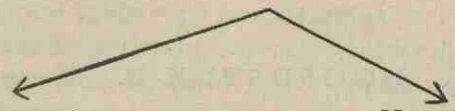
Onze studie van de literatuur betreffende de fibreuze osteodystrophie van den mensch heeft ons in kennis gebracht met een aantal ziekten, die met elkaar gemeen hebben, dat zij allen een overeenkomstige verandering van het beenweefsel veroorzaken. Echter blijkt tevens, dat deze ziekten in aetiologisch opzicht zoo verschillend zijn, dat de oude opvatting van v. Recklinghausen (leer der metaplastische malacie) en van Christeller, dat de verschillende fibreuze osteodystrophieën de verschillende verschijningsvormen van éénzelfde ziekte zijn, niet meer kan worden volgehouden.

Aangezien het de bedoeling van deze studie is ook de verschillende bij het dier waargenomen vormen van osteodystrophia fibrosa in het onderzoek te betrekken zullen wij echter toch de unitarische indeeling van Christeller niet kunnen missen bij de vergelijkende beschouwing, om de eenvoudige reden, dat wij ook thans bij een deel der dierlijke osteodystrophieën nog even slecht over de aetiologie zijn ingelicht als Christeller.

In afwijking van het thans gebruikelijke zal ik hier dus een alle vormen der menschelijke osteodystrophia fibrosa omvattend schema opstellen, gebruik makend van de terminologie van Christeller, doch tevens rekening houdend met de na Christeller verkregen kennis betreffende de aetiologie.

De indeeling van Christeller is gebaseerd op de veranderingen van het skelet; hij onderscheidt: hyperostotische en hypostotische vormen, al naar den leeftijd van het getroffen individu onderscheidt hij verder juveniele en adulte (eventueel seniele) vormen; en tenslotte maakt hij onderscheid tusschen porotische en sclerotische vormen.

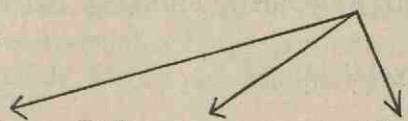
Osteodystrophia Fibrosa.



Hyperostotische vorm:

1. Ziekte van Paget.

Hypostotische vorm:



Aetiologie onbekend:

2. Juveniele vorm.
3. Locale cyste of tumor.

Endogeen:

4. Ziekte van v. Recklinghausen.
5. Nephrogene vorm.
6. Thyreoide vorm.
7. Hepatogene vorm.

Exogeen:

8. Metaalvergiftiging.

Opmerking.

Alle in dit schema ondergebrachte vormen werden in het voorgaande afzonderlijk besproken met uitzondering van de metaalvergiftiging.

Teneinde onnoodige herhalingen te voorkomen werd deze niet afzonderlijk besproken. In het hoofdstuk betreffende de bij het proefdier experimenteel verwekte osteodystrophia fibosa zullen wij gelegenheid hebben op deze vorm in te gaan.

Ik meen dan ook te kunnen volstaan met hier te vermelden, dat vergiftiging met enkele metalen een fibreuze osteodystrophie met bijschildkliervergrooting en nephrose (of nephritis) en verkalking kan veroorzaken.

HOOFDSTUK II.

OSTEODYSTROPHIA FIBROSA BIJ DIEREN.

A. Literatuuroverzicht.

Sinds omstreeks 1800 vindt men in de literatuur melding gemaakt van gegeneraliseerde skeletziekten bij verschillende dieren, ziekten die door het meerendeel der oudere onderzoekers zijn opgevat als rachitis, osteomalacie of osteoporose.

Voor deze opvatting pleit slechts het feit, dat deze dieren inderdaad een verweeking en poroseering van de beenderen vertoonden, overigens valt het direct op bij het lezen van de beschrijving dezer gevallen, dat ook macroscopisch gezien er een groot verschil bestaat tusschen een deel dezer gevallen en het macroscopische beeld der betreffende waarnemingen in de menschelijke pathologie.

Nieuwere onderzoekingen, waarbij het skelet ook microscopisch werd onderzocht, toonden dan ook reeds vrij spoedig aan, dat hier histologisch vaak een osteodystrophia fibrosa in het spel is.

Sommige dezer gevallen vertoonen bovendien een zeer sterke gelijkenis met de in het vorige hoofdstuk bij den mensch beschreven ziekten. Zoo vindt men bij volwassen honden een ziekte beschreven, die zeer veel gelijkt op de ziekte van v. Recklinghausen, bij apen komt een ziektebeeld voor, dat sterke gelijkenis vertoont met de ziekte van Paget. Daarnaast ontmoeten wij echter ziektebeelden, die niet met de bij den mensch bekende vormen vergeleken kunnen worden.

Ik denk hier in de eerste plaats aan de bij jonge dieren waargenomen ziekten (bv. Schnüffelkrankheit bij varken en geit en de pseudorachitis van den hond).

Zoowel het klinische als het pathologisch-anatomische onderzoek is in het meerendeel der beschreven gevallen echter

zoo onvolledig, dat een absoluut zekere vergelijking op grond van de literatuurgegevens niet mogelijk is.

In het tweede gedeelte van dit hoofdstuk zal dan ook getracht worden aan de hand van klinisch zoowel als pathologisch-anatomisch zoo volledig mogelijk onderzochte eigen gevallen het bewijs te leveren, dat inderdaad ook bij het dier vormen van osteodystrophia fibrosa voorkomen, die volkomen identiek zijn met de uit de menschelijke pathologie bekende ziektebeelden.

I. Osteodystrophia fibrosa bij de equiden.

Het ziektebeeld van paard, ezel en muildier, dat thans wordt aangeduid met den naam ostitis fibrosa, werd voor het eerst in 1860 beschreven door Varnell onder den naam osteomalacie. Sindsdien is dit lijden vele malen en onder zeer verschillende namen beschreven. Men sprak van osteomalacie, osteoporose, rachitis, Kleie Krankheit, Kruschkrankheit, Big Head Disease, Maladie du Son en in modernen tijd over ostitis fibrosa.

Deze paardenziekte komt over de geheele wereld voor en tast behalve het paard (zoowel warmbloed als koudbloed) ook ezels en muildieren aan. De ziekte kan dieren van iederen leeftijd aantasten, maar treft het meest jonge dieren; bovendien zijn de veranderingen bij het jonge dier het sterkst ontwikkeld.

Hoewel de ziekte in vrijwel alle landen der wereld gezien werd, treedt de ziekte het veelvuldigst op in tropische landen. De uitvoerigste studies omtrent dit lijden zijn dan ook in de tropen verricht. (Theiller, Niimi/Aoki, Kinntner/Holt e.a.).

De ziekte is waargenomen in Amerika, Australië, Z. Afrika (Theiller, Robertson) Hawaii (Eliot), Cochinchina (Germain), Tonkin (Pecaud), Kameroen (Ziemann), Madagaskar (Carougeau), Ned. Indië (de Haan, Vrijburg, v. Dulm), Europa (Scheunert, Jost, Joest/Zumpe, Meyer).

Klinische verschijnselen.

Het meest opvallende symptoom is de sterke verdikking van onder- en bovenkaak, dat slechts zelden bij voortgeschreden gevallen ontbreekt. (Marcone). Echter reeds voor de ontwikkeling van de kaakverdikking, die tot ernstige belemmering van de voedselopname aanleiding kan geven, treden vaak reeds andere symptomen op, nml. kreupelheden, gebrek aan uithoudingsvermogen, peesverscheuringen, spontane fracturen en vorming van exostosen.

Verloop en Prognose.

De ziekteduur bedraagt vele maanden, onder steeds toenemende verergering der genoemde verschijnselen gaan de dieren tenslotte kachectisch ten gronde. Genezing is ook bij reeds vrij ver gevorderde gevallen nog mogelijk door verstrekking van kalkrijk voedsel of door overbrenging naar een andere streek (*dus ook voedselverandering*).

Aetiologie.

Met betrekking tot de oorzaak van dit lijden is een groot aantal theorieën verdedigd. De oudste auteur (Varnell) was merkwaardigerwijze niet ver van de waarheid af, door overeenkomstig de opvattingen van zijn tijd betreffende de aetiologie van osteomalacie en rachitis, deze ziekte aan kalkgebrek toe te schrijven. Latere schrijvers hebben de meest verschillende opvattingen verdedigd. Zoo dachten velen aan een infectie (bv. Robertson), op grond van de waarneming, dat de ziekte vaak uitbrak op een stal, na het in den stal brengen van een nieuw paard en op grond van het feit, dat gezonde paarden bij opstallen in den stal van zieke dieren ook de ziekte gingen vertoonen.

Anderen verdedigden de opvatting, dat een aangeboren minderwaardigheid van het skelet een belangrijke factor was (Bordeaux), omdat veulens van bepaalde hengsten, de ziekte vaker vertoonen, dan veulens van andere afstamming. Voedingsdeficiëntie werd als oorzaak beschouwd door Lane,

v. Dulm e.a.. Elliot kent een goote waarde toe aan climatologische oorzaken, hij zag de ziekte alleen in streken met een bepaald klimaat, overbrenging van de zieke dieren naar een droge streek waar de ziekte nooit voorkomt, werkte genezend. Scheunert verrichte uitvoerige onderzoekingen teneinde het bewijs te leveren, dat de ziekte een gevolg is van een auto-intoxicatie, die veroorzaakt wordt door een afwijkende darmflora van de aangetaste dieren.

De werkelijke oorzaak volgens de huidige opvatting werd reeds in 1907 aangegeven door den chemicus Ingle. Op grond van analyses van skeletten van gezonde en zieke paarden en van verschillende paarden-rantsoenen kwam hij tot de overtuiging, dat een calciumarme en tegelijk phosphorrijke voeding deze ziekte veroorzaakt.

De juistheid van deze theorie werd pas omstreeks 20 jaar later bewezen door de onderzoekingen van Sturgess/Crawford en Niimi c.s. Deze onderzoekers konden de ziekte verwekken door een kalkarm en phosphorrijk dieet, tevens gelukte het hen de ziekte door kalktoevoer tot genezing te brengen.

Kinntner/Holt stelden tenslotte nauwkeurig vast welke Ca : P verhouding al dan niet pathogeen is. Zij vonden dat een verhouding Ca : P = 1 : 1 de ziekte geneest; Ca : P = 1 : 1,9 is nog onschadelijk; Ca : P = 1 : 2,4 en hooger veroorzaakt steeds een osteodystrophia fibrosa.

Pathologische Anatomie.

Ook bij deze ziekte bestaat een gegeneraliseerde osteodystrophia fibrosa. Het eerste histologisch onderzoek, waaruit dit duidelijk blijkt, werd verricht door Robertson (1905). Jost (1910) spreekt reeds op grond van zijn histologische bevindingen van ostitis fibrosa. Een uitvoerig histologisch onderzoek verrichtten Joest/Zumpe (1925). Theiller (1934) stelt nadrukkelijk vast, dat alle gegeneraliseerde osteopathieën van het paard tot de ostitis fibrosa gerekend moeten worden. Scheuber onderzocht in 1936 het materiaal van Theiller opnieuw en bevestigt de pathologisch-anatomische identiteit van deze ziekte met de osteodystrophia fibrosa.

Vergelijkende beschouwing.

De vraag blijft nog te beantwoorden of deze ziekte van het paard overeenkomt met een der in het eerste hoofdstuk beschreven vormen van osteodystrophia fibrosa van den mensch.

Het antwoord luitdt ontkennend. Hoewel de parathyreoidea van paarden, lijdende aan ostitis fibrosa, nooit werden onderzocht, mogen wij toch op grond van de uitkomsten van het bloed- en urineonderzoek (Niimi/Aoki, Kinntner/Holt) aannemen, dat hier geen hyperplasie en hyperfunctie van de parathyreoidea bestaat. Men vindt nml. bij deze paarden hypocalcaemie en hyperphosphataemie. Er is geen calciurie, wel phosphaturie. Ook de aetiologische beteekenis van de afwijkende mineralen-voeding is een factor, die bij de bekende vormen van de menschelijke ostitis fibrosa geen rol speelt.

De vraag of een echte ziekte van v. Recklinghausen bij het paard voor kan komen, moet m.i. echter bevestigend worden beantwoord op grond van de waarneming van Trautman, die een echt bijschildklieradenoom bij een paard aantrof; helaas werden omtrent dit geval geen verdere klinische en pathologisch-anatomische bijzonderheden gepubliceerd.

II. Osteodystrophia fibrosa bij den aap.

De literatuur betreffende de gegeneraliseerde skeletziekten van de apen is vrij omvangrijk. Ook deze gevallen zijn onder de meest verschillende namen gepubliceerd: rachitis, osteomalacie, ostitis fibrosa, ziekte van v. Recklinghausen, ziekte van Paget, Gundu, leontiasis ossea. De oudere auteurs baseeren hun diagnose weer uitsluitend op de macroscopische veranderingen. Dit maakt de oudere literatuur vrijwel waardeloos voor onze kennis van de apenskeletziekten, aangezien Christeller vaststelde, op grond van histologisch onderzoek van een groot materiaal, dat bij den aap zoowel rachitis als ostitis fibrosa als osteomalacie voorkomt. Wij kunnen dus niet, zooals bij het paard alle oudere waarnemingen zonder meer alsnog onder de ostitis fibrosa rangschikken.

Reeds omstreeks 1800 vinden wij in de literatuur vermeldin-

gen van waarnemingen inzake skeletafwijkingen bij apen. De oudste desbetreffende mededeelingen zijn van Hunter en Sandifort. In 1814 vermeldt Otto het voorkomen van osteomalacie bij een aap. In 1838 vermeldt ook Gurlt osteomalacie bij den aap evenals Percy in 1844. In zijn monographie betreffende de hyperostotische processen aan den schedel vermeldt Vrolik (1848) ook een apenschedel. Ook Huschke, die alle hyperostotische processen aan den menschelijken schedel als een gevolg van rachitis wil opvatten, betrekt in zijn boekje de afwijkingen aan den apenschedel in zijn beschouwingen (1858). In de hierop volgende periode rekent men de skeletziekten van den aap zonder uitzondering tot de rachitis en de osteomalacie. Deze opvatting wordt (nog steeds alleen op grond van de macroscopische veranderingen) ten volle bevestigd door Hansemann (1901), waarbij weer vrijwel uitsluitend gewezen wordt op de zeer sterke veranderingen, die men niet zelden aan den schedel van den aap aantreft.

Omstreeks 1910 wordt een nieuwe opvatting naar voren gebracht. Verschillende auteurs (Bouffard/Bull, Roques/Bouffard, Roubaud/Maclaud) worden getroffen door de gelijkenis van de hyperostotische verandering van den aangezichtsschedel van den aap met de bij negers voorkomende Gundu. Zoowel bij den aap als den neger ziet men een symmetrische tumorachtige verdikking van de maxillairstreek. Deze apengundu vormt de eerste groep van gevallen, die ook histologisch onderzocht worden (Leger/Bullet, Pettit/Bull, Hellner, Marchoux, Misnel, Ziemann). Hierbij bleek, dat in al deze gevallen een *gegeneraliseerd* skelet lijden bestaat, dat microscopisch alle kenmerken van een fibreuze osteodystrophie bezit (mergfibrose, osteoklasie, verwijding van de Haversche kanalen).

Zeer uitvoerige histologische onderzoekingen aan ziekelijk veranderde apenskeletten werden door Christeller verricht (Christeller 1924 en 1926). Naar aanleiding van het onderzoek van ruim 140 apenskeletten concludeert deze eminente kenner der skeletpathologie, dat bij den aap voorkomen: echte

rachitis, die histologisch volkomen identiek is met de rachitis van het kind; bovendien lijden deze dieren aan een echte osteomalacie, die eveneens alle kenmerken der gelijknamige menschelijke aandoening in histologisch opzicht vertoont; tenslotte stelde hij in een aantal gevallen een echte ostitis fibrosa vast.

Macroscopisch zag ook hij de opvallend sterke hyperostotische veranderingen aan den schedel, die in vele gevallen een beeld doen ontstaan, dat sterke gelijkenis vertoont met de beelden, die men ziet bij menschen lijdende aan de ziekte van Paget.

Christeller maakte geen onderscheid tusschen de hyperostotisch-porotische vorm van den jongen aap en de hyperostotische (vaak meer sclerotische) vorm van het volwassen dier; hij stelt zich namelijk voor, dat beide de uiting zijn van een en dezelfde ziekte en verdedigt de theorie, dat in het meerendeel der gevallen de afwijking bij het volwassen dier zich ontwikkelt uit de jeugdvorm.

Andere auteurs vergelijken echter de volwassen vorm geheel met de ziekte van Paget (Corson White, Hellner, Rohr en de Vries).

Volgens Rohr zouden zelfs de typische mozaiekfiguren bij de apen-Paget aanwezig zijn.

Betreffende de toestand van de bijschildklier van apen met ostitis fibrosa zijn wij zeer slecht ingelicht; slechts Arndt vermeldt in één geval van ostitis fibrosa bij een aap, het bestaan van een sclerose der epitheellichaampjes. Ook over de bloedsamenstelling ontbreken vrijwel alle gegevens, slechts Corson White beweert, dat zijn apen met Paget een acidose vertoonden. Ook urineonderzoek wordt nergens vermeld.

Vergelijkende beschouwing.

Een vergelijking met de overeenkomstige ziekten van den mensch en andere dieren ondervindt bij den huidigen stand van de kennis betreffende de pathologie van het apenskelet groote moeilijkheden. Er bestaat een zeer groote gelijkenis met den

mensch, namelijk het voorkomen van echte rachitis en echte osteomalacie. Dit maakt het verleidelijk om de theorie te lanceeren, dat er geen principieel verschil bestaat tusschen de skeletpathologie van mensch en aap, een zeer verleidelijke theorie gezien ook de verwantschap tusschen aap en mensch.

Bij het aanvaarden van deze opvatting kan men ook de hyperostotische ostitis fibrosa van den volwassen aap als overeenkomstig met de ziekte van Paget beschouwen.

Bij deze vergelijking vergeet men echter, dat er ook een opvallende gelijkenis bestaat met de ziektevorm bij andere dieren, nml. door het voorkomen van een hyperostotische juveniele ostitis fibrosa. Deze vorm is bij den mensch onbekend maar treedt op bij het paard, het varken, de geit, de hond e.a. dieren.

Mede op grond van onze onvoldoende kennis van de biochemie en de toestand van de bijschildklier bij apen met skeletveranderingen, lijkt het mij vooralsnog niet mogelijk de ostitis fibrosa met voldoende zekerheid te rubriceeren overeenkomstig de menschelijke pathologie.

Ook aetiologisch bestaat er waarschijnlijk een verschil met den mensch. De aap vertoont deze ziekten uitsluitend in gevangenschap, deficiënties spelen dus aetiologisch zeer waarschijnlijk een belangrijke rol; bij den mensch daarentegen vormt volgens de huidige opvatting deficiënte voeding geen directe oorzaak van ostitis fibrosa.

Conclusie: Bij de apen komt een juveniele hyperostotische osteodystrophia fibrosa voor, die overeenkomt met de juveniele ostitis fibrosa van andere diersoorten. Overigens is niet bewezen, dat de osteodystrophia fibrosa van den volwassen aap identiek is met de ziekte van v. Recklinghausen of de ziekte van Paget van den mensch.

III. Osteodystrophia fibrosa bij het varken.

Bij het varken maken wij met een andere verhouding kennis. Hier kennen wij namelijk evenals bij het paard en den aap een juveniele hyperostotische osteodystrophia fibrosa. Bovendien

komt bij de big een echte rachitis voor. Het merkwaardige is nu, dat in één en hetzelfde skelet beide aandoeningen kunnen optreden. Hieruit heeft men tot een aetiologisch verband tusschen beide ziekten geconcludeerd. Met name staat Marek op grond van zijn zeer uitvoerige onderzoekingen betreffende de experimenteele en spontane rachitis van het varken op het standpunt, dat de verklaring voor deze bevinding gevonden wordt, door aan te nemen dat de ostitis fibrosa in deze gevallen een gevolg is van de rachitische skeletverandering.

Marek stelt zich voor, dat mechanische invloeden op het, door de rachitis verweekte, skelet de oorzaak zijn van het optreden van de mergfibrose. Deze opvatting is volkomen in strijd met de gangbare opvattingen in de menschelijke pathologie. In het eerste hoofdstuk wezen wij er reeds op, dat deze opvatting ook voor den mensch verdedigd is (Lang en leerlingen, Looser) maar op vele gronden als onjuist wordt beschouwd. Een uitvoerige beschouwing over dit vraagstuk, dat voor de vergelijkende beschouwing van de menschelijke en dierlijke skeletziekten van principieel belang is, wordt in een der volgende hoofdstukken gegeven. Op grond van deze beschouwingen zal worden aangetoond, dat het aannemen van een verband tusschen rachitis-osteomalacie en osteodystrophia niet verdedigbaar is. Het voorkomen van deze afwijkingen naast elkaar moet dan ook worden verklaard door aan te nemen, dat het betreffende dier aan *twee ziekten* tegelijkertijd lijdt.

Een osteodystrophia fibrosa bij het volwassen varken wordt in de literatuur niet vermeld. Dit sluit echter het voorkomen van deze ziekte bij het oudere varken niet uit. De verklaring voor dit feit vinden wij in den jeugdigen leeftijd, waarop het meerendeel der varkens een gewelddadigen dood sterft; het overgroote deel der varkens bereikt niet de leeftijd, waarop dit lijden zou moeten ontstaan.

Beschouwen wij thans de betreffende literatuur. De oudste beschrijving van een ziekte bij het varken, die overeenkomt met de juveniele osteodystrophia gaf Franquê. In 1862 gaf Haubold dit lijden den naam van Schnüffelkrankheit, een naam die nog heden ten dage algemeen gebruikelijk is. Bij deze

Schnüffelkrankheit, die door verdikking van onder- en bovenkaak aanleiding geeft tot een zeer sterke deformiteit van den kop is deze deformatie van den kop het meest opvallende symptoom. Dit lijden is oorspronkelijk opgevat als een vorm van rachitis of osteomalacie. (b.v. Moussu).

Histologisch onderzoek toonde echter reeds spoedig aan, dat hier een osteodystrophia fibrosa met pseodotumoren bestaat. De eerste, die dit vaststelde was Rehn (1908), wat door Hintze (1909) bevestigd werd. De onderzoekingen van Ingier (1913) toonden aan, dat niet alleen de kop veranderd is, maar dat men in het geheele skelet, zij het dan ook in quantitatief veel geringere mate, dezelfde veranderingen aantreft. Deze opvatting is sindsdien door het onderzoek van verschillende auteurs bevestigd. (b.v. Christeller, Theiler, Scheuber).

IV. Osteodystrophia fibrosa bij de geit.

Bij dit dier komt een ziekte voor, die zoowel macroscopisch als microscopisch volkomen identiek is met de Schnüffelkrankheit van het varken. Ook bij dit dier is de ziekte oorspronkelijk op grond van het macroscopisch onderzoek tot osteomalacie en rachitis gerekend. Bovendien gaf de, in sommige gevallen zoo buitengewoon sterk optredende, vorming van pseodotumoren er aanleiding toe aan een blastoom te denken. Deze laatste vergissing werd zelfs door niemand minder dan Virchow begaan. Ook Harms (1871) spreekt nog van sarcoom. Leisering (1873) spreekt van rachitis. Een uitvoerige beschrijving gaf Roloff (1874).

Nog in 1903 spreekt Zobel van rachitis. Neverman (1903) en Richter (1908) rekenen de Schnüffelkrankheit tot de osteomalacie.

In 1912 toont Rosswog op grond van deugdelijk histologisch onderzoek aan, dat ook hier een osteodystrophia fibrosa in het spel is.

Verschillende latere onderzoekingen bevestigen de juistheid van deze opvatting.

Hoewel Marek en Wellmann op grond van eenige, weinig overtuigende, klinische waarnemingen aannemen, dat evenals bij het varken, ook bij de geit naast de juveniele osteodystrophia nog een echte rachitis zou voorkomen, is voor deze opvatting tot nu toe geen histologisch bewijs geleverd.

Alvorens tot de vergelijkende beschouwing over te gaan, waarbij de aandoening van geit en varken wegens de zeer groote onderlinge gelijkenis tegelijk zullen worden besproken, moeten wij nog nagaan of ook misschien in deze gevallen iets bekend is betreffende de bijschildklieren en de biochemie. Hoewel Arndt reeds in 1923 met grooten nadruk wees op het belang van een onderzoek der bijschildklieren bij de gegeneraliseerde skeletziekten van de huisdieren, werd een dergelijk onderzoek tot nu toe niet verricht. Slechts Schmorl heeft éénmaal een vergroote bijschildklier aangetroffen bij een geit met ostitis fibrosa.

Ook bloedonderzoek werd in deze gevallen zelden verricht. (zie Wester).

Vergelijkende beschouwing.

De hyperostotische juveniele ostitis fibrosa van geit en varken is te vergelijken met de desbetreffende aandoening van paard en aap. Mede op grond van de onderzoekingen van Marek/Wellmann is het waarschijnlijk, dat althans voor het varken alimentaire factoren aetiologisch een rol spelen. Met de osteodystrophia fibrosa van den mensch bestaan punten van verschil (alimentaire oorsprong, jeugdige leeftijd) die, mede wegens onze ontbrekende kennis van de verhouding der biochemie en de bijschildklier bij de dierlijke ziekten, het vooralsnog ongemotifeerd doen schijnen, de jeugd ostitis fibrosa der dieren op een lijn te stellen met de ziekte van v. Recklinghausen of ziekte van Paget bij den mensch.

V. Osteodystrophia fibrosa bij den hond.

Tot nu toe troffen wij bij ieder der behandelde diersoorten slechts één voor die diersoort specifieke vorm van osteody-

strophia fibrosa aan, slechts bij den aap troffen wij de mogelijkheid tot scheiding in een tweetal vormen (juveniele en adulte). Op grond van de door Christeller geopperde meening, dat bij dit dier de adulte vorm zich uit de juveniele zou ontwikkelen, is de onderscheiding van twee vormen hier echter eenigszins problematisch.

Bij den hond zijn de verhoudingen geheel anders, hier is duidelijk een grens te trekken tusschen een tweetal verschillende vormen van osteodystrophia fibrosa. Eenerzijds kent men een juveniele vorm, anderzijds een adulte vorm, die zonder twijfel optreedt bij dieren die geen verschijnselen van den jeugdvorm vertoond hebben. De mogelijkheid, zooals die bij den aap bestaat, dat de eene vorm zich uit den anderen ontwikkelt bestaat dus bij den hond niet.

Beschouwen wij thans de literatuur over de ostitis fibrosa van den hond in chronologische volgorde. Reeds in het begin van de vorige eeuw was het voorkomen van osteomalatische ziekten bij den hond bekend (bv. O t t o 1814). Men beschouwde deze ziekten echter op grond van de klinische verschijnselen als rachitis en osteomalacie. In 1894 vermeldt K i t t, dat hij bij een hond met neustumoren een snijdbaren schedel aantrof, hoewel nauwkeuriger gegevens ontbreken is de mogelijkheid niet uitgesloten, dat hier van ostitis fibrosa met pseudotumoren der maxillae sprake is geweest. In 1901 vermeldt P e t i t een „osteosarcome teleangiectasique" in de maxilla van een hond, ook in dit geval bestaat de mogelijkheid, dat in werkelijkheid een bruin gezwel hiermede wordt bedoeld. In 1903 treffen wij een mededeeling van M o r e l l i aan, betreffende hevige osteomalacie bij een hond, waarbij tevens nier- en blaassteenen werden aangetroffen; dit laatste feit pleit voor de mogelijkheid, dat ook in dit geval ostitis fibrosa met calciurie en dientengevolge urolithiasis zich onder de vage term osteomalacie verschuilt. In 1910 volgt een mededeeling van R o s s k o p f over een hond met multipele cystevorming in de kaken. Op grond van het histologisch vinden van kalkarm bot, veel bindweefsel en vele vaten en de macroscopische gelijkenis met de Schnüffelkrankheit vraagt men zich af, of hier

niet een, zij het dan in zijn ontwikkeling wat afwijkend geval van de jeugdvorm van de osteodystrophia fibrosa beschreven is. Ook Willies beschreef onder den naam kaakrachitis reeds in 1908 gevallen, die op grond van de histologische beschrijving opgevat moeten worden als juveniele hyperostotische ostitis fibrosa.

In 1911 beschrijft Pick het voorkomen van een zeer sterke seniele osteoporose van den hondenschedel. Het histologisch onderzoek van deze schedels (Schmey 1915) toonde echter aan, dat hier geen seniele osteoporose, maar een osteodystrophia fibrosa de oorzaak van de enorme atrophie dezer schedels was. Omtrent de ziektegeschiedenis en sectiebevindingen van de honden, wier schedels het materiaal voor deze publicaties vormden, is verder niets medegedeeld.

In 1913 volgt de publicatie van Freeseman over een 6 jarigen hond met reuzencelgezwel in de maxilla, osteoporose van het heele skelet, histologisch mergfibrose en verwijding der Haversche kanalen, nephritis, hepatitis, epi- en endocarditis. Dit vormt de eerste volledige beschrijving van een typisch geval van de hypostotisch-porotische osteodystrophia fibrosa van den volwassen hond, een ziektebeeld dat zonder twijfel een sterke gelijkenis vertoont met de ziekte van v. Recklinghausen bij den mensch.

In hetzelfde jaar promoveert Karbach op een proefschrift over de ostitis fibrosa van den hond, waarin hij op grond van een gemis aan de meest elementaire kennis van de pathologische histologie enkele gevallen van osteosarcoom zonder blikken of blozen met het etiket ostitis fibrosa voorziet. In 1914 ziet Wester een osteomalacie bij een ouderen hond, het geheele skelet was snijdbaar en bloedrijk; een histologisch onderzoek ter verificatie van de diagnose werd niet ingesteld. In 1919 beschrijft Funck een geval van zeer sterke calcinosis bij een 6-jarigen hond met nephritis en atrophie en ontkalking van den schedel. De kalkmetastasen werden aangetroffen als kalkknobbels rond de teengewrichten en verder in nieren, milt, uterus, pleura, endocard en art. pulmonalis. Ook dit geval vormt een fraai voorbeeld van de op de ziekte van v. Reckling-

hausen gelijkende adulte vorm van de ostitis fibrosa van den hond. In 1922 maakt Uhle nog eens dezelfde vergissing als Karbach. Ook hij noemt een echt osteosarcoom met metastasevorming met een gerust geweten ostitis fibrosa.

Omstreeks dezen tijd verschijnt een uitvoerige publicatie van Brimhall en Hardenberg betreffende een skeletziekte van den hond. Osteomalatische verweeking van bekken, wervels en ribben vormen met het optreden van spontane fracturen de voornaamste verschijnselen. De auteurs vatten het lijden op als een deficiëntie. Tot op heden zijn geen vergelijkbare gevallen gepubliceerd, ongetwijfeld vertoont deze ziekte eenige punten van gelijkenis met de ostitis fibrosa; een identificatie acht ik op grond van de onvolledige gegevens echter niet verantwoord.

In 1924 onderzocht Christeller het skelet van een jongen hond met de klinische verschijnselen van rachitis. Histologisch vond hij een gegeneraliseerde ostitis fibrosa. Christeller komt mede op grond van een kritische literatuurstudie tot de conclusie, dat het voorkomen van echte rachitis bij den hond onwaarschijnlijk, althans niet bewezen is en veronderstelt, dat alles wat door de kliniek voor hondenrachitis versleten wordt in werkelijkheid jeugd-ostitis fibrosa is.

Het vraagstuk der juveniele ostitis fibrosa van den hond vond een voorbeeldige bewerker in Weber (1929). Hij onderzocht het skelet van een 8 mnd. oude Bostonterrier met tumoren en cysten in onder- en bovenkaak, verdikt schedeldak en de klinische verschijnselen van rachitis aan het overig skelet. Op grond van een summier histologisch onderzoek van het geheele skelet stelt hij de diagnose juveniele hyperostotisch-porotische ostitis fibrosa met tumoren en cysten. De bijschildklieren vertoonden geen veranderingen. Nergens werden histologische verschijnselen van rachitis aangetroffen. Betreffende de pathogenese ontwikkelt Weber een opmerkelijke theorie. Weber beschouwt de ostitis fibrosa als een linksverschuiving van de beenvorming. Teneinde te begrijpen, wat hij hiermede bedoelt, moge de volgende korte uiteenzetting dienen.

De term linksverschuiving wordt hier in dezelfde zin be-

doeld als in de haematologie. De haematoloog bedoelt hiermede, dat de hoeveelheid, nog niet tot rijpheid gekomen leucocyten een grooter percentage van het totaal aantal leucocyten uitmaakt dan onder normale omstandigheden.

Weber stelt zich dus voor, dat het normale (rijpe) been zich uit het ongedifferentieerde mesenchym ontwikkelt via eenige onrijpe tusschenstadia: het eerste stadium is de differentiatie van het mesenchym, daarna volgt in het gedifferentieerde mesenchym een „kernvorming" door verkalking van uit het mesenchym gedifferentieerd kraakbeen en de vorming van bindweefselbeen (zgn. metaplastische beenvorming), op de basis dezer „kernen" komt door osteoblastenactiviteit de vorming van het definitieve lamellaire been tot stand.

Naast deze processen van beenvorming speelt zich ook een beenafbraak af; deze resorptie treft niet alleen het definitieve lamellaire been, maar ook de onrijpe stadia. Weber stelt zich voor dat bij de ostitis fibrosa het vermogen tot vorming van lamellair been gestoord is; bovendien is het resorptieproces versterkt. De mesenchymdifferentiatie en de kernvorming gaan ongestoord voort, zij zijn misschien zelfs sterker dan normaal en zoo komt het tot de vorming van de beelden, die men bij de ostitis fibrosa aantreft.

Enkele jaren later heeft v. Kollath op grond van zijn studie van de avitaminosen een theorie opgesteld teneinde de verschillende beelden, die bij verschillende deficiënties in het skelet ontstaan te kunnen verklaren. Deze theorie berust op dezelfde gedachtengang, maar onderscheidt andere stadia. Phylogenetisch ziet men in de dierrij achtereenvolgens het optreden van een kraakbeenig, een osteoid en een beenig skelet.

Op grond van de bekende theorie, dat de ontogenie een afspiegeling van de phylogenie is, neemt v. Kollath voor de normale beenontwikkeling ook deze 3 stadia aan. Bij de afwezigheid in de voeding van de factor, die voor de vorming van een hooger stadium onmisbaar is resulteert een stilstand van de skeletvorming op een onrijp stadium. Onafhankelijk van elkaar komen dus Weber en v. Kollath op grond van zeer verschillend uitgangsmateriaal en een verschillende

redeneering tot een in wezen gelijke opvatting van de pathogenese der skeletziekten. Deze opvatting heeft het aantrekkelijke, dat zij staat op de basis der klassieke, reeds door M. B. Schmidt geformuleerde opvatting, dat de pathologie van het skelet een karikaturale (d.w.z. quantitatief afwijkende) afloop der physiologische beenvormingsprocessen is.

In 1930 volgt een uitvoerig pathologisch-anatomisch onderzoek van Stockmayer betreffende een geval van ostitis fibrosa bij een ouderen hond.

In 1932 publiceert Weber de uitkomsten van zijn experimenten met deficiënte voeding bij jonge honden. Het gelukt hem door een kalkarm dieet, dat bovendien arm aan vitamine D is, bij jonge honden de hyperostotische juveniele ostitis fibrosa met pseudotumoren te verwekken. Deze uitkomsten bevestigen zijn, reeds in 1929 uitgesproken, meening, dat dit ziektebeeld aetiologisch met een deficiëntie samenhangt.

In 1935 onderzoekt Pallaske een geval van osteodystrophia fibrosa bij een 4 jarigen foxterrier reu. Metastatische verkalking ontbrak. Ook de bijschildklieren worden onderzocht, zonder dat een afwijking wordt gevonden. Pallaske knoopt hier een meer uitgebreid onderzoek van de bijschildklieren van den hond aan vast. Hij onderzoekt van een aantal honden, waarvan op grond van de ervaringen bij den mensch verwacht kon worden, dat een verandering der bijschildklieren opgetreden was, zonder eenig resultaat de bijschildklieren.

In 1936 onderzoekt Scheuber een 5½ jarigen hond met nephritis, osteodystrophia fibrosa en vergrooting van de bijschildklieren; omtrent de klinische verschijnselen wordt niets vermeld. Histologisch overheerscht de osteoklasie en mergfibrose, op grond waarvan schr. (het onderzoek werd onder leiding van Askanazy/Rutishauser verricht) van progressieve beenatrophie spreekt. Deze door Askanazy geintroduceerde term geeft het proces aan, dat volgens de gangbare medische opvattingen gelijk gesteld moet worden met het eerste stadium van de osteodystrophia fibrosa; eerst in een gevorderd geval treedt naast de atrophie ook de nieuwvorming

naar voren, die het volledige beeld van de ostitis fibrosa geeft.

In 1937 volgt een mededeeling van Wirth/Pommer betreffende de klinische en Röntgenologische bevindingen bij een sterk ontwikkeld geval van juveniele hyperostotische osteodystrophia fibrosa.

In 1940 volgt een volledig histologisch onderzoek van het skelet van een ouderen hond met gegeneraliseerde ostitis fibrosa door Kovacsz, klinisch bestond kreupelheid.

In 1941 meent Gratzl een nieuwe ziekte, nl. het osteorenale syndroom, te hebben ontdekt. Onder deze diagnose beschrijft hij 6 gevallen van osteodystrophia fibrosa bij oudere honden met nierverschijnselen. In enkele gevallen werd sectie verricht.

Eichholtz/Ojemann wijzen er op, dat hier geen nieuwe ziekte waargenomen is, maar dat dit tot de osteodystrophia fibrosa gerekend moet worden.

In hetzelfde jaar publiceeren Eichholtz en Ojemann een geval van osteodystrophia fibrosa bij een volwassen foxterrier; operatieve verwijdering van een vergroote bijschildklier voerde tot genezing van het skeletlijden. In deze publicatie wordt tevens gewezen op een overeenkomstig, niet gepubliceerd geval van Kok; ook deze verrichtte de operatie van Mandl bij een foxterrier met ostitis fibosa, de patiënt overleed kort na de operatie. In deze twee gevallen werd bovendien de aanwezigheid van de, ook bij den mensch met ostitis fibrosa v. Recklinghausen vastgestelde, biochemische veranderingen van het bloed geconstateerd.

Vergelijkende beschouwing.

Bij den hond komen twee vormen van osteodystrophia fibrosa voor. In de eerste plaats kent men een juveniele hyperostotisch-porotische vorm, die waarschijnlijk niet zeldzaam is (*klinisch wordt dit beeld in de minder sterke vormen nog steeds rachitis genoemd*). Deze vorm is volkomen te vergelijken met de overeenkomstige processen, die wij bij paard, aap, varken en geit ontmoetten. Ook bij den hond is op grond van de proeven van Weber een deficiëntie waarschijnlijk de oorzaak.

Bij den ouderen hond vindt men een hypostotisch-porotische vorm, die een groote gelijkenis vertoont met de ziekte van v. Recklinghausen bij den mensch. Het bewijs, dat deze ziekte werkelijk hiermede identiek is volgt niet uit de literatuur, wegens het ontbreken van bloedonderzoek en onderzoek der bijschildklieren, in een grooter aantal gevallen.

Dit bewijs zal in het tweede gedeelte van dit hoofdstuk worden geleverd aan de hand van volledige eigen onderzoekingen bij een aantal honden verricht.

Conclusie.

Bij den hond bestaat, evenals bij andere dieren, een juveniele hyperostotisch-porotische osteodystrophia fibrosa, die waarschijnlijk van alimentairen oorsprong is en niet identiek is met een der bij den mensch bekende vormen van ostitis fibrosa. Bovendien komt bij den hond een lijden voor, dat volkomen overeenkomt met de ziekte van v. Recklinghausen bij den mensch.

VI. Osteodystrophia fibrosa bij de kip.

Ook bij deze diersoort werden gevallen van osteodystrophia fibrosa waargenomen. Hoewel de desbetreffende literatuur niet zeer omvangrijk is, is zij, dank zij het grondige onderzoek der desbetreffende auteurs, bijzonder belangwekkend. Niet alleen werd aandacht besteed aan de skeletveranderingen, maar ook de bijschildklier werd bij deze dieren regelmatig in het onderzoek betrokken, bovendien werd ook de aetiologie nader beschouwd.

Marine stelde als eerste vast, dat kalkarme voeding bij de kip skeletveranderingen en een vergrooting van de bijschildklier veroorzaakt.

Higgins en Sheard onderzochten uitvoerig deze vergrooting der parathyreoidea uit aetiologisch oogpunt. Zij stelden vast, dat gebrek aan ultraviolet licht een zeer sterke vergrooting van de bijschildklieren veroorzaakt. Deze hyperplasie kan worden voorkomen en genezen door toediening van pa-

raathormoon, vitamine D of levertraan. Ook hoogtezon-bestraling werkt zoowel praeventief als curatief.

Uitvoerige onderzoekingen met betrekking tot de skeletveranderingen bij kippen met vergroote bijschildklieren werden verricht door Gohs en Oberling/Querin. Zij kwamen tot gelijkluidende bevindingen. Eenerzijds zagen zij dieren met alle verschijnselen van fibreuze osteodystrophie met spontane fracturen, schorsatrophie, cysten en reuzencelgezwellen. Anderzijds zagen zij dieren met de histologische veranderingen van rachitis/osteomalacie. In sommige gevallen vonden zij in één en hetzelfde skelet naast elkaar ostitis fibrosa en rachitis/osteomalacie. Het histologische beeld der bijschildklier was uitermate wisselend en hield geen verband met den aard van de skeletveranderingen.

Toediening van voldoende kalk verhindert het optreden van de skeletveranderingen; vitamine D-toevoer heeft geen invloed. Van principieel belang is ongetwijfeld de waarneming van Oberling/Querin, dat kalkarm gevoede dieren, die in het donker werden gehouden, nooit een ostitis fibrosa maar steeds een osteomalacie vertoonden. De dieren, die alleen aan kalkgebrek waren bloot gesteld vertoonden, zooals gezegd, een wisselend beeld.

Bij oppervlakkige beschouwing lijkt het alsof deze waarnemingen volkomen in strijd zijn met de bij den mensch en de overige dieren opgedane ervaringen, voorstanders van de opvatting dat ostitis fibrosa een gevolg is van rachitis, vinden hier een volmaakt bewijs voor hun stelling! En ook Oberling/Querin hebben gemeend niet anders te kunnen doen dan op grond van deze schijnbaar overtuigende feiten, te concludeeren, dat er geen grens tusschen rachitis/osteomalacie en osteodystrophia fibrosa getrokken kan worden.

Indien deze conclusie juist is, heeft het weinig zin te trachten een systematische indeeling der gegeneraliseerde skeletziekten te ontwerpen. Men kan dan slechts concludeeren tot het bestaan van een absolute anarchie, waarbij zelfs geen verband tusschen oorzaak en gevolg bestaat; iedere oorzaak kan ieder anatomisch substraat tot gevolg hebben.

Hoewel ongetwijfeld geen der door den patholoog ontworpen indeelingen der ziekten een aanspraak op absolute juistheid mag maken, is toch een dergelijke volkomen chaos, die zich aan elke poging tot systematische ordening onttrekt een feit, dat niet overeenkomt met de ervaring bij andere ziekten. Er moet dus een fout schuilen in de schijnbaar zoo logische conclusie van Oberling/Querin.

De aard van deze fout springt spoedig in het oog, indien wij dit vraagstuk beschouwen in het licht van de theorie der linksverschuiving van Weber/Kollath. Op grond van deze theorie moeten wij aannemen, dat voor het ontstaan van een ostitis fibrosa het ontbreken van een factor x noodzakelijk is. In het geval, dat factor x + y ontbreekt gaat de linksverschuiving tot een ander punt en ontwikkelt zich een osteomalacie.

In het geval echter, dat de factor x ontbreekt en de factor y in onvoldoende hoeveelheid wordt toegevoerd, ontmoeten wij een derde mogelijkheid. In dit geval zal of het reguleerende en met doelmatigheid distribueerende mechanisme der stofwisseling het beschikbare quantum factor y doen toekomen aan dat gedeelte van het skelet, dat functioneel (mechanisch) het belangrijkste is of indien een dergelijke regulatie niet bestaat zal het relatieve tekort voor het eene deel van het skelet ernstiger gevolgen hebben dan voor het andere (verschil in mechanische belasting, verschil in groeisnelheid, verschil in tempo van de „Umbau" enz.), zooals ook blijkt uit de zgn. wet van Köllicker. Hoe dit ook moge zijn, het resultaat is hetzelfde, nml. een rachitis/osteomalacie in sommige skeletgedeelten, een fibreuze ostitis elders, zonder dat een oorzakelijke samenhang tusschen het optreden dezer twee ziekten bestaat.

Ik ben dan ook van meening, zooals reeds bij de behandeling van de osteodystrophie van het varken werd gezegd, dat het vinden van rachitis èn osteodystrophie in één en hetzelfde skelet ten onrechte is opgevat als een bewijs voor het feit, dat het een uit het ander zou ontstaan. In al deze gevallen is de verklaring deze, dat twee ziekten tegelijkertijd het skelet hebben aangetast. Deze opvatting vindt ook steun in de boven-

aangehaalde waarneming van Oberling/Querin zelf, die bij eenzelfde voeding bij hun in het donker gehouden dieren steeds een osteomalacie en nooit een osteodystrophie aantroffen, terwijl de dieren, die in het daglicht werden gehouden, naast osteomalacie ook ostitis fibrosa vertoonden. Het feit, dat in het laatste geval een zoo sterk wisselend beeld optreedt vindt zijn verklaring in het bekende feit, dat het begrip deficiënte voeding geen absoluut voor ieder individu van een bepaalde diergroep vaststaande grootheid is; de experimenteele ervaring toch leert, dat éénzelfde voeding aan een groep van dieren verstrekt altijd een individueel verschillende reactie verwekt. Eenerzijds ziet men bij de voeding van een volwaardig rantsoen toch steeds een enkel individu met „rachitis" reageeren, anderzijds blijft vaak van een groep dieren op een „rachitogeen" dieet een enkel individu gezond (vergelijk bv. Martha Jones, Rabl e.a.).

Vergelijkende beschouwing.

Een vergelijking van de ostitis fibrosa van de kip met de verschillende vormen van deze ziekte, zooals wij die tot nu toe bij den mensch en andere dieren leerden kennen, is moeilijk. Eenerzijds bestaat een zekere gelijkenis met de hyperostotisch-porotische juveniele vormen, zooals wij die bij paard, aap, varken, geit en hond zagen optreden, want ook bij de kip treedt dit lijden bij jonge dieren op, en bovendien is een deficiënte voeding de uiteindelijke oorzaak van het lijden. Anderzijds worden wij getroffen door een gelijkenis met de ziekte van v. Recklinghausen, zooals deze bij mensch en hond optreedt, want ook bij de kip is er histologisch sprake van een hypostotisch-porotische vorm met cysten en tumoren, bovendien bestaat een sterke vergrooting van de parathyreoidea; tenslotte treedt het lijden niet uitsluitend bij jonge, maar ook bij oude dieren op.

Ik geloof dan ook, dat het niet juist is deze vorm tot een der reeds bekende vormen te herleiden, maar dat er alle reden is het proces bij de kip op te vatten als een overgangsvorm

tusschen de juveniele en de adulte vorm van de ostitis fibrosa, zooals deze bij andere dieren optreedt.

VII. Osteodystrophia fibrosa bij andere dieren.

In de literatuur treffen wij tenslotte nog verspreide mededeelingen over gevallen van ostitis fibrosa bij andere dieren aan.

Zoo zag Levy een konijn met gegeneraliseerde ostitis fibrosa en uitgebreide metastatische verkalkingen en nephritis. Volgens deze vrij oude (1908) publicatie waren de bijschildklieren niet veranderd. Pick beschreef een soortgelijk geval bij een egel, ook hier bestond ostitis fibrosa, calcinosis en nephritis.

Baumann beschreef onlangs een hyperostotische ostitis fibrosa bij een 1 jarige kat; dit geval vertoont gelijkenis met de hyperostotisch juveniele vormen, zooals wij deze bij andere dieren aantroffen. Opvallend is slechts, dat bij deze kat het proces een vrij uitgesproken scleroseerend karakter droeg, waardoor men zich niet kan onttrekken aan den indruk, dat hier groote overeenkomst bestaat, eenerzijds met de ziekte van Paget, anderzijds met de vormen van ostitis fibrosa zooals die bij den aap zijn beschreven.

Christeller vermeldt tenslotte nog gevallen bij een stekelvarken en een watervarken, Corson White, Nieberle/Cohrs zagen juveniele vormen bij herten.

Schubert onderzocht een poot van een kikvorsch en stelde de diagnose hyperostotische ostitis fibrosa. Schmorl heeft dit geval ook onderzocht en concludeert tot fractuurcallus.

In verband met het voorkomen van onze ziekte bij zoogdieren zoowel als vogels rees de vraag bij mij of misschien ook de visch dit lijden niet vertoont. Inderdaad vindt men in de desbetreffende literatuur wel melding gemaakt van locale en gegeneraliseerde skeletziekten. Helaas staan de ichtyopathologen bij de diagnostiek der skeletziekten nog op het stand-

punt, dat ook de arts en de dierenarts in de vorige eeuw huldigden nml. dat alles rachitis en osteomalacie is en dat voor deze diagnostiek het gebruik van het microscoop een overbodige weelde is. Opmerkelijk is echter de waarneming betreffende een gegeneraliseerde verweeking van het geheele skelet die men bij visschen met pokken aantrof (Schaperclaus) en die door vele auteurs op rekening van een acidose tengevolge van aanzuring van het water wordt gebracht. (Wunder). Onwillekeurig denkt men hier aan de door acidose verwekte ostitis fibrosa bij het proefdier. Echter kent men ook hyperostosen en cysten aan het visschenskelet (zie Korschelt). Ook deze veelvuldig waargenomen afwijking werd niet histologisch onderzocht.

Tot nu toe heeft niemand een gegeneraliseerde ostitis fibrosa bij het rund waargenomen. De klassieke opvatting uit het vóórmicroscopisch-pathologische tijdperk, dat alle dierskeletziekten tot rachitis en osteomalacie gerekend moeten worden, heeft zich na veelvuldig microscopisch onderzoek voor het rund kunnen handhaven. (Theiler). Dit treft des te meer, aangezien anderzijds de calciumstofwisseling van het rund aan zeer hooge eischen moet voldoen en hierin zelfs veelvuldig tekort schiet (lactatie, kalfziekte, kopziekte). Bovendien leerde het onderzoek van een zeer groot aantal runderparathyreoidea (Karar), dat hyperplasie en andere pathologische veranderingen *niet zeldzaam* zijn.

Een locale ostitis fibrosa, bij den mensch veelvuldig beschreven, schijnt daarentegen wel bij het rund voor te komen. Dit is des te opmerkelijker, aangezien bij de andere dieren, die juist wel de gegeneraliseerde vormen vertoonen, nog nooit een locale vorm werd vastgesteld. Zoo vermeldt Dammann (1874) reeds een vreemde tumor in de elleboogstreek van het rund; de schr. spreekt van een cysteus enchondroom. Bij lezing van deze publicatie wordt men bepaald getroffen door de opmerkelijke gelijkenis met de locale ostitis fibrosa van den mensch.

Dit jaar beschreef Ferwerda een cyste in den schedel van een kalf onder de weinig gelukkige diagnose leontiasis

ossea. On grond van de groote gelijkenis met de locale cystevorming bij den mensch meen ik, dat Ferwerda hier een geval van ostitis fibrosa localisata in handen heeft gehad; zelf nam ik een soortgelijk geval bij een jong rund waar. (Ojemann 1942).

Eigenaardig is ook het feit, dat de ziekte van Paget tot nu toe nooit bij het dier werd waargenomen (behalve misschien bij den aap), terwijl toch de ziekte van v. Recklinghausen en zoo vele andere skeletziekten wel bij het dier voorkomen. Ik heb in de laatste jaren een groot aantal honden met skeletafwijkingen Röntgenologisch onderzocht; bovendien heb ik een bijzondere belangstelling voor het skelet, speciaal voor schedels en tenslotte heb ik een zeer groot aantal hersensecties verricht. Ook is, wat betreft het vinden van zeldzame afwijkingen het geluk steeds met mij geweest, doch niettegenstaande dit alles is het ook mij tot nu toe niet gelukt een geval van Paget bij dieren aan te treffen. Ook de in den laatsten tijd beschreven osteomyelosclerose van de kip kan m.i. niet met de ziekte van Paget vergeleken worden, bij de kip toch is het nieuwgevormde sclerotische been van normale bouw, bovendien ontbreekt de voor de ziekte van Paget zoo typische periostale beenaanmaak. (Seiffert, Dimitroff).

B. Eigen onderzoek.

Onderzoekingsmethoden. Bij de beschrijving der gevallen wordt steeds melding gemaakt van de chemische veranderingen van bloed en urine. Tot beter begrip moge vooraf de normale waarden bij den hond en de toegepaste methoden worden aangegeven.

Het bloedcalciumgehalte van den hond bedraagt normaal 10 tot 11 mg %. Ik bepaal het bloedcalcium volgens de methode van Clark/Collip [1]).

Het bloedphosphorgehalte bedraagt normaal omstreeks 4 mg %, waarden beneden 2 en boven 5 beschouw ik als patho-

1) J. Biol. Chem. 1922, 53, 3; 1920, 44, 55.

logisch. De bepaling voer ik uit volgens de methode van Kuttner/Liechtenstein [1]).

Het bloedureumgehalte bij den hond bedraagt hoogstens 500 mg/liter. Bij den gezonden hond vindt men in den regel waarden, die nog belangrijk lager zijn. Waarden boven 500 zijn dus steeds als pathologisch te beschouwen. Voor deze bepaling gebruik ik de broomloogmethode.

De normale urine van den hond bevat geen eiwit en vrijwel geen calcium. De normale reactie is zuur, het normale soortgelijk gewicht wisselt maar bedraagt gewoonlijk omstreeks 1020.

Het verzamelen van de 24 uur urine is in de praktijk bij den hond niet uitvoerbaar. De bepaling van het absolute calciumgehalte, zooals dit bij den mensch geschiedt, kan dus niet plaats vinden. Het urinecalciumgehalte bepaal ik daarom qualitatief met het reagens van Sulkowitch [2]). De normale urine geeft geen verandering of een zeer zwakke troebeling met dit reagens. Een urine, die een verhoogd calciumgehalte bevat geeft duidelijke troebeling tot neerslagvorming toe. Bij eenige oefening gelukt het met deze methode een voor de kliniek voldoende indruk van de calciurie te verkrijgen.

GEVAL I (geval Eichholtz/Ojemann 1941)

Bij een ruwharigen foxterrier reu werd in 1937 en 1939 door ons een loszittende carieuze kies uit de linkerbovenkaak geextraheerd. In Augustus 1939 behandelden wij denzelfden hond voor hevige verschijnselen van nephritis en uraemie. In September 1940 kwam de toen 6 jarige hond opnieuw onder behandeling; de klacht was nu, dat de hond moeilijkheden bij het kauwen ondervond. Bij onderzoek bleek, dat het geheele gebit min of meer bewegelijk was en dat het geheele kopskelet een min of meer deegachtige consistentie vertoonde.

Reeds enkele weken later was de ontkalking van den schedel

---

1) J. Biol. Chem. 1931, 95, 661.
2) J. A. M. A. 112, 2592.

zoo ver voortgeschreden, dat het dier den mond niet meer kon sluiten, de tong hing voortdurend uit den iets geopenden mond. Op een Röntgenphoto van den kop werden wij getroffen door de algemeene kalkarmoede van het kopskelet. De diagnose werd gesteld op osteomalacie.

Na de mededeeling van K o k over zijn bevinding bij een hond lijdende aan de ziekte van v. Recklinghausen gingen wij in December 1940 er toe over den hond opnieuw te onderzoeken teneinde vast te stellen, of ook hier misschien niet dezelfde aandoening bestond. Het Röntgenologisch onderzoek werd gecompleteerd door photo's van een voorbeen en van den buik. Het geheele skelet was kalkarm, plaatselijk was het bot wormstekig, een aanvreting van de corticalis vanuit de mergholte werd niet gezien, verkalking der organen kon op de photo niet worden vastgesteld. De ontkalking van het kopskelet overtrof sterk de verandering van het overige skelet, de onderkaak en jukbogen teekenden zich zelfs vrijwel niet meer af (zie photo I).

U r i n e: Soortelijk gewicht laag. Reactie zuur. Eiwit positief. Kalkgehalte hoog. Sediment bevat erythrocyten en epitheelcellen.

B l o e d: Retractie bloedkoek sterk versneld.

Roode 3.000.000, witte normaal, Ca 12 tot 13 mg %, Ureum 500 mg/liter.

Op grond van de klinische, Röntgenologische en laboratoriumbevinding stelden wij de diagnose ziekte van v. R e c k l i n g h a u s e n. Hierop besloten wij de bijschildklieren te exploreeren.

Bij de operatie, die onder locale verdooving werd verricht, vonden wij links een sterk vergroote bijschildklier, rechts een bijschildklier van normale afmetingen, die echter in vergelijking met de normale bijschildklieren een abnormaal witte kleur vertoonde; beide werden verwijderd. Een eigenaardige moeilijkheid bij de operatie was het optreden van verstikkingsaanvallen, doordat het kussen waarop de hond met den kop rustte, de totaal verweekte neusrug telkens indrukte en zoo de luchtweg afsloot.

Het post-operatief verloop was ongecompliceerd; direct post-

operatief daalde het bloedcalcium tot 9 mg %, ook de calciurie en polyurie verdwenen, het bloedureumgehalte vertoonde een duidelijke stijging tot 1300 mg per liter. Dank zij een ruime parenterale toevoer van vigantol en calciumgluconaat kwam het niet tot verschijnselen van tetanie.

De geëxstirpeerde bijschildklieren vertoonden volgens het door prof. D e e l m a n verrichte onderzoek de volgende veranderingen:

De grootste vertoont een hyperplasie met een vermeerdering van het aantal waterheldere cellen, de kleinste is duidelijk sclerotisch. Prof. Deelman stelt zich voor, dat in dit geval de sclerose van één bijschildklier tot een compensatoire hyperplasie van de ander aanleiding heeft gegeven; een te sterke ontwikkeling dezer hyperplasie veroorzaakte in dit geval de verschijnselen van de ziekte van v. Recklinghausen.

De operatie had een zeer goede invloed op de toestand van het skelet. Klinisch kon reeds eind Januari, d.w.z. ruim een maand na de operatie, een duidelijke verharding van den schedel vastgesteld worden. Ook Röntgenologisch was de verbetering reeds zichtbaar, de qualiteit van het schedelbot was op dit oogenblik gelijk aan de toestand zooals deze in September werd aangetroffen. *De kalkaanzetting verliep dus veel sneller dan het kalkverlies.*

De voedingstoestand van den patiënt verbeterde bovendien zienderoogen, zoodat de hond omstreeks half Februari een klinisch volkomen normalen indruk maakte.

Het symptoom, dat echter van de operatie weinig invloed ondervond, was de anaemie; reeds voor de operatieve behandeling bestond een duidelijke anaemie; na de operatie werd bij ieder bloedonderzoek opnieuw het aantal roode bloedcellen geteld en steeds weer vonden wij waarden van omstreeks 3.000.000.

Toediening van anti-anaemische praeparaten, o.a. pernaemon, had geen enkelen invloed. Na half Februari ging het met onzen patiënt bergaf, het bloed-ureumgehalte begon opnieuw te stijgen, polydypsie, polyurie en braken waren aan de orde van den dag. Het bloedcalcium- en urinecalciumgehalte bleef echter

normaal. Medio Maart werd nogmaals een Röntgenphoto van den kop vervaardigd (zie photo II) waarop de verkalking van den schedel bijzonder fraai tot uiting komt. Eind Maart werd de hond op verzoek van den eigenaar wegens de steeds toenemende verschijnselen van nierinsufficientie gedood. Het bloedureumgehalte bedroeg toen 2500 mg per liter.

Pathologisch-anatomische bevindingen.

Skelet.

Alle beenderen ook die van den schedel hebben een zeer vaste consistentie; qualitatief onderscheidt het beenweefsel zich niet van het bot van een normalen hond. De hoeveelheid beenweefsel is in vergelijking met den normalen hond belangrijk verminderd; zoo vertoont b.v. de onderkaakstak-buitenvlakte geen gladde oppervlakte, maar een gegolfd oppervlakte; de alveolen veroorzaken de golftoppen, tusschen de alveolen vinden wij een verdieping. Zoo is ook het schedeldak uitermate dun evenals de cortex van de pijpbeenderen.

Men krijgt den indruk, dat de bindweefselachtige resten van het skelet, die op het hoogtepunt van de ziekte nog over waren, zich in beenweefsel veranderd hebben, een nieuwvorming van been ter vermeerdering van hetgeen over was heeft slechts in zeer geringe mate plaats gehad. Microscopisch vertoont het bot een compacte bouw, verwijde Haversche kanalen of een duidelijke osteoklastische beenafbraak zijn evenmin als fibreus merg nog aan te treffen, plaatselijk ziet men een duidelijke osteoblast activiteit, osteoide zoomen worden nergens gevonden. De totale indruk is die van normaal kalkhoudend been zooals men dat bij een normalen hond aantreft.

De resteerende bijschildklieren zijn normaal van grootte, kleur en consistentie, de schildklieren zijn flink ontwikkeld (atrophie als gevolg der operatieve manipulaties is dus niet opgetreden).

Nier.

De nieren zitten vrij vast in den kapsel, zijn bleek geelbruin

van kleur en klein van stuk; de oppervlakte is zeer onregelmatig met vele intrekkingen, de consistentie der nieren is zeer vast. De schors is versmald; een duidelijke, scherpe grens tusschen schors en merg ontbreekt. Diagnose: chronische nephritis en nephrosclerose.

Microscopisch is het interstitieele bindweefsel sterk vermeerderd, de lumina der buisjes is onregelmatig, ook het tubili-epitheel ontbreekt in groote gedeelten geheel. Intacte glomeruli worden vrijwel niet aangetroffen. De nier is sterk verkalkt, speciaal de tubuli contorti en de resten der glomeruli vertoonen een uitgebreide verkalking, plaatselijk zijn ook de tubuli recti verkalkt. Acute ontstekingsverschijnselen worden nergens waargenomen.

Macroscopisch werd, behalve een duidelijke hypertrophie van het hart en een urocystitis, aan de overige organen, niets vermeldenswaards gevonden.

Histologisch vertoont ook de long een sterke verkalking der alveolairwanden. Bij het verrichten van deze sectie was de kleuring van Kossa mij nog niet bekend; coupes volgens deze kleuring zijn in dit geval dan ook niet vervaardigd. In de coupes van de groote vaten (aorta, v. cava) werd by haemaluinkleuring geen verkalking vastgesteld.

Epicrise.

Onze patiënt heeft zonder twijfel geleden aan een proces, dat veel gelijkenis vertoont met de ziekte van v. Recklinghausen. Klinisch bestonden alle verschijnselen: skeletontkalking, polyurie, calciurie, hypercalcaemie.

Ook pathologisch-anatomisch zijn er typische verschijnselen: vergrooting van de bijschildklier, metastatische verkalking en nephritis.

De vraag doet zich echter voor, of hier een echte ziekte van v. Recklinghausen of een nephrogene ostitis fibrosa in het spel is. Vóór de diagnose ziekte van v. Recklinghausen pleit de typische verandering van de bijschildklieren en de klinische ervaring, dat reeds voor het optreden der nephritis gebitsklachten bestonden. Ook het gunstige resultaat der operatie pleit

voor deze opvatting, evenals de hypercalcaemie en de aanwezigheid van 2 normale bijschildklieren.

Vóór de diagnose nephrogene ostitis fibrosa pleit slechts het uitermate chronische karakter van de nieraandoening; de andere voor nephrogene ostitis fibrosa typische verschijnselen (hypocalcaemie, vergrooting van alle bijschildklieren, hevige postoperatieve tetanie) ontbreken.

Ik meen dan ook hier, mede op grond van de sectiebevinding, de diagnose osteodystrophia fibrosa van v. Recklinghausen te mogen stellen.

De ontwikkeling van de ziekte heeft zich in dit geval dus over meerdere jaren uitgestrekt; een zichtbare skeletverandering trad pas op in een zeer vergevorderd stadium, een stadium waarin als gevolg van de metastatische nierverkalking reeds een irreparabele verandering van de nier was opgetreden. Voor de kliniek volgt hieruit, dat men er naar moet streven het lijden te diagnosticeeren vóór het optreden der skeletveranderingen. Dit is mogelijk, indien men bij iederen hond met acute nierverschijnselen het bloed calcium- en phosphorgehalte bepaalt.

Tenslotte leert ons dit geval dat een eenmaal opgetreden verkalking van organen niet gemakkelijk meer verdwijnt.

GEVAL II.

Deze omstreeks achtjarige bastaard reu werd mij ter onderzoek aangeboden met een vrij uitvoerige anamnese.

De hoofdklacht was, dat de hond den laatsten tijd moeilijk liep; terloops werd bovendien medegedeeld, dat het dier enkele weken voor het onderzoek bloed gewaterd had. De eigenares, een door treurige familieomstandigheden eenigszins wonderlijke en eenzelvige vrouw, had aan dit alarmeerende symptoom geen waarde gehecht en slechts op eigen initiatief een afkooksel van lijnzaad en peterselie verstrekt, waarna de urine weer helder was geworden. Bij navraag werd verder nog medegedeeld, dat reeds langeren tijd een polydypsie en polyurie bestond. Tenslotte verzocht de eigenares mij nog het gebit te willen nazien omdat de hond voortdurend de tong een eindje

uit den mond laat hangen. Op grond van dit voorbericht werd direct aan de ziekte van v. Recklinghausen gedacht. Het klinisch onderzoek leverde het volgende op:

Status praesens: De hond is uitermate suf en apathisch en maakt den indruk, dat hij sub finum vitae is. Het geheele skelet is drukpijnlijk, de schedel is week en indrukbaar, de onderkaak heeft de consistentie van rubber en is in iedere richting onbeperkt passief buigbaar. Het gebit is carieus, alle ellementen zijn beweegbaar. Het mondslijmvlies vertoont een uraemische stomatitis en er bestaat een sterke uraemische foetor ex ore. Er bestaat een voor den leeftijd veel te sterke cataract. Tenslotte valt het ons op, dat de hond niet in staat is den mond te sluiten, de tong hangt voortdurend tusschen de iets geopende lippen naar buiten.

Urine: Soortelijk gewicht 1005. De reactie is zuur. Eiwit positief. Calcium verhoogd. Sediment weinig, bevat epitheelcellen.

Bloed: De retractie van den bloedkoek is zeer sterk versneld. Ca. 18 mg%.

Röntgenonderzoek.

Er werden photo's vervaardigd van den schedel en een achterbeen. (zie photo III). De schedel is maximaal ontkalkt en geeft vrijwel geen schaduw meer. Het lidmaat vertoont een versmalling van de corticalis en een sterke osteoporose.

Diagnose: Ziekte van v. Recklinghausen.

Verloop: 24 uur na het eerste onderzoek is de hond overleden.

Sectie.

De schedel is vrijwel kalkloos, heeft een bindweefselachtige consistentie, is zonder eenige moeite in iedere richting vervormbaar. Zonder eenige moeite zijn de schedelbeenderen te snijden en te knippen, slechts het occiput heeft een iets vastere consistentie. Ook de ribben zijn buigbaar als gummi,

alle ribben vertoonen spontane fracturen met vorming van een kalkarme callus. De scapulae zijn papierdun, sterk verbogen en vertoonen een enorme met het bloote oog waarneembare osteoporose. De lange beenderen zijn niet buigbaar, de cortex is abnormaal dun; aan de gemacereerde beenderen is de osteoporose macroscopisch zichtbaar. Zeer sterk is ook de osteoporotische verandering van de wervels, de gemacereerde wervels zien er uit alsof zij van beschuit gemaakt zijn.

Het bekken is nog vrij vast van consistentie maar vertoont ook een duidelijke osteoporose, hoewel minder sterk dan de wervels.

Cysten en bruine gezwellen worden niet aangetroffen.

De nieren zijn te klein, niet vast in de kapsel, bleek geel van kleur, de oppervlakte is grof korrelig en zeer onregelmatig, de consistentie van het nierweefsel is abnormaal vast (nephrosclerose).

Het hart vertoont een sterke hypertrophie. De longen zijn slecht samengevallen en oedemateus. Het maag-darmkanaal vertoont een uraemische gastro-enteritis.

De urineblaas vertoont een chronische urocystitis met sterke verdikking van de blaaswand. Nier- en blaassteenen worden niet gevonden.

De bijschildklieren zijn alle vier sterk vergroot en geelwit van kleur.

Histologisch onderzoek.

Coupes werden vervaardigd van den schedel, de ribben en een tibia (zoowel bevries- als paraffine-coupes) gekleurd werd met haemaluin-eosine, van Gieson en Mallory. Verder werden de longen en nieren onderzocht, gekleurd volgens Kossa, van Gieson en haemaluin-eosine.

In de beencoupes werd overal een zeer uitgebreide vervanging van het beenweefsel door een celrijk fibreus weefsel waargenomen, dat plaatselijk reuzencellen bevat; de resten van het oorspronkelijke been vertoonen Howshipsche lacunes en een sterke verwijding der Haversche kanalen. Het periost is overal

sterk verdikt, op de plaatsen waar het fibreuze weefsel direct subperiostaal is gelegen, is de grens tusschen periost en voormalig beenweefsel op vele plaatsen niet met zekerheid vast te stellen. Op enkele plaatsen vindt men in het fibreuze weefsel een beginnende cystenvorming, op de betreffende plaatsen zijn holten in het fibreuze weefsel ontstaan, die met elkaar schijnen te vervloeien, het weefsel direct om deze holten is minder goed kleurbaar; in de holten wordt geen inhoud aangetroffen met name is er van een bloeding niets te bespeuren; men krijgt den indruk, dat hier een necrose en vervloeiïng van het fibreuze weefsel de directe oorzaak van de cystenvorming is. In de ribben is de fibreuze verandering van het beenweefsel zeer uitgebreid vast te stellen. Plaatselijk is de cortex geheel verdwenen, elders in kleine, in het fibreuze weefsel ingesloten, fragmenten uiteen gevallen. Bijzonder sterk ontwikkeld is de mergfibrose in de streek van de grens tusschen rib en ribkraakbeen; de sterke vorming van fibreus weefsel heeft daar zelfs tot de vorming van een verdikking aanleiding gegeven (pseudo-rozenkrans). De sterkste veranderingen zien wij echter aan de schedelcoupes, van samenhangende beenfragmenten, die eenigermate de oorspronkelijke structuur aangeven, is niets meer te ontdekken; slechts de verdikte periostlaag geeft plaatselijk nog een indruk van de oorspronkelijke verhoudingen; elders is geen grens tusschen periost en nieuw gevormd fibreus weefsel meer aan te geven. In het fibreuze weefsel verspreid, vindt men resten van het oorspronkelijke been.

Beennieuwvorming wordt plaatselijk waargenomen. Zoo vindt men beenbalkjes met een duidelijke osteoidzoom en een laag osteoblasten bezet. De vorming van fibreus been in het fibreuze merg ontbreekt niet, maar speelt toch een zeer ondergeschikte rol. Het fibreuze weefsel is vaatarm. Nergens heeft het het karakter van een „mesenchymale spons" zooals het door verschillende auteurs werd beschreven en zooals ik in andere gevallen ook zelf waarnam.

Samenvattend toont het skelet dus het beeld van een sterke beenatrophie met vervanging van been door fibreus weefsel. Er is een begin van cystenvorming, beennieuwvorming ont-

breekt niet, nergens krijgt het fibreuze weefsel het karakter van een reuzenceltumor; de reuzencellen zijn, gelijkmatig verdeeld, spaarzaam aanwezig, het fibreuze weefsel is nergens opvallend celrijk en nergens rijk aan vaten. Het geheele beeld is typisch een osteodystrophia fibrosa.

Omtrent de histologische bevindingen aan de organen kan ik kort zijn. De nieren vertoonen een sterke interstitieele nephritis met veel bindweefselnieuwvorming en duidelijke verkalking.

De bijschildklieren gingen door bijzondere omstandigheden verloren voordat zij histologisch konden worden onderzocht.

In de longen vond ik een beginnende verkalking.

Epicrise.

Evenals in het vorige geval rijst ook hier de vraag: ziekte van v. Recklinghausen of nephrogene ostitis fibrosa. Voor de ziekte van v. Recklinghausen pleit het hooge bloedcalciumgehalte bij de bestaande hevige nierinsufficientie en het feit, dat de nierverkalking belangrijk sterker is dan de longverkalking. Voor de opvatting nephrogene ostitis fibrosa pleit de vergrooting van alle bijschildklieren. Ik meen ook in dit geval de motieven, die voor de opvatting ziekte van v. Recklinghausen pleiten, het zwaarst te moeten laten wegen.

GEVAL III.

Ongeveer gelijktijdig met het voorgaande geval kwam deze patiënt onder mijn behandeling. Dit was voor mij de reden in dit geval het histologisch onderzoek minder uitgebreid te verrichten, dit temeer waar het toen nog niet in mijn bedoeling lag een diepgaande studie van deze ziekte te verrichten.

Ook hier betreft het een ziektegeval bij een ongeveer 7 jarige middelgroote bastaardreu. De anamnese is in dit geval weer zeer merkwaardig: „De hond heeft ruim een week geleden gevochten; hij is toen in zijn kop en bij den bek gebeten. Nadien kan hij slecht eten; nu ik toch bij U ben moet U er ook nog

eens naar kijken, want hij drinkt zooveel en den laatsten tijd wordt hij zoo mager".

Bij het onderzoek wordt in dit geval aan den hond, behalve de gummiachtige verweeking van onderkaak en kop en een duidelijke uraemische foetor ex ore, niets gevonden. Het is zelfs opvallend, dat het dier in het geheel geen zieken indruk maakt; de hond is bepaald opgewekt, erg bewegelijk en speelsch.

Bloed: De retractie van den bloedkoek is sterk versneld. Ca 13 mg %. Ureum 900 mg/liter. Sublimaattiter 0,9.

Röntgenonderzoek.

Op de schedelphoto is evenals in de vorige gevallen een diffuus sterk kalkverlies zichtbaar. Op de photo van het achterbeen is de ontkalking veel minder duidelijk. Tumoren of cysten zijn niet zichtbaar.

Op grond van den goeden algemeenen toestand meende ik een operatie nog zonder bezwaar te kunnen verrichten en de waarschuwing, die het hooge bloedureumgehalte bood, te kunnen verwaarloozen.

Bij de operatie, die onder locale verdooving werd verricht, bleken alle vier bijschildklieren duidelijk vergroot te zijn. Ik verwijderde er twee. Post-operatief diende ik, evenals in geval I, vigantol en calciumgluconaat toe.

Den dag na de operatie was de toestand van den patiënt uitstekend. Ik meende dan ook, mede op grond van de gunstige ervaring in mijn eerste geval, dat het gevaar voor tetanie bij den hond nogal meevalt; een bepaling van het bloedcalciumgehalte leek mij zelfs, gezien de uitstekende algemeene toestand van den patiënt, op dit oogenblik geheel overbodig. Helaas bleek mijn optimisme misplaatst; reeds den volgenden nacht werd de hond onrustig en een tetanie in optima forma ontstond. Noch vigantol, noch calcium, noch AT10 hadden eenigen invloed; drie dagen post-operatief werd de patiënt gedood.

Sectie.

Aan den schedel vond ik weer een zeer sterke ontkalking, deze was abnormaal buigzaam en vervormbaar in alle richtingen. Alle schedelbeenderen met uitzondering van de achterhoofdstreek waren gemakkelijk met het mes snijdbaar.

De nieren vertoonden een sterke nephrosclerose. Aan de overige inwendige organen werden geen met het bloote oog waarneembare veranderingen vastgesteld.

Histologisch onderzoek.

Van de inwendige organen werden coupes vervaardigd, gekleurd volgens Kossa. Kalkafzettingen werden in de nier aangetroffen. Ook in de aorta werden juist zichtbare kalkconcrementjes vastgesteld.

Skelet.

In de beenderen trof ik weer de duidelijke verschijnselen van osteodystrophia fibrosa aan. Zooals reeds in de inleiding tot de beschrijving van dit geval werd gezegd, beperkte het onderzoek zich in dit geval tot het voor de bevestiging van de diagnose noodzakelijke. Voor het hernieuwde onderzoek had ik nog slechts enkele ribben beschikbaar.

De rib vertoont een sterke osteoporose, speciaal van de compacta. Groote gedeelten van de compacta zijn door celrijk fibreus weefsel vervangen, plaatselijk bestaat een duidelijke osteoklastische beenafbraak. Osteoblast-activiteit en osteoide zoomen zijn nergens te zien. Ook het aantal beenbalkjes van de spongiosa is verminderd, echter is de verandering hier quantitatief veel geringer dan in de compacta.

Als aanwijzing voor het gegeneraliseerde karakter van deze skeletziekte kan nog de aandacht worden gevestigd op de bevinding, dat zelfs de verbeende centra van de ribkraakbeenderen uitgebreide fibreuze veranderingen vertoonen.

Nieren.

De nier vertoont een duidelijke interstitieele nephritis en chronische glomerulitis. Naast elkaar ziet men een sterke toe-

name van het interstitieele bindweefsel, verval en cysteuze verandering der nog overgebleven buisjes en hyaline degeneratie der glomeruli. Elders is het nierweefsel nog vrij goed geconserveerd en ziet men een haardsgewijze cellige infiltratie van het interstitium.

De verkalking van de nier is niet sterk ontwikkeld en beperkt zich in hoofdzaak tot de sclerotische niergedeelten. Beelden van peritubulaire verkalking, zooals deze in de voorgaande gevallen werden gezien, ontbreken. De verkalking is hier dus uitgesproken dystrophisch.

Bijschildklieren.

Deze vertoonen alle vier hetzelfde beeld. Er is een duidelijk ontwikkeld interstitieel bindweefselnetwerk en een ruime vaatvoorziening, overal tusschen het epitheel treffen wij capillairen aan. Van rangschikking der parenchymcellen in strengen, follikels e.d. is niets waar te nemen. De cellen liggen regelmatig dicht aaneen in het bindweefsel- en vaatnetwerk ingebed. Er is slechts één celsoort vast te stellen, nml. de donkere „Hauptcel". Plaatselijk vindt men een enkele meerkernige reuzencel.

Epicrise.

Ook hier rijst de vraag: nephrogene ostitis fibrosa of ziekte van v. Recklinghausen. De aanwezigheid van vier vergroote bijschildklieren, de duidelijke interstitieele nephritis zonder kalkafzettingen, die voor het ontstaan dezer nephritis verantwoordelijk gesteld kunnen worden, de hevige post-operatieve tetanie, dit alles pleit voor de nephrogene oorsprong van dit geval van ostitis fibrosa. Het is achteraf gezien jammer, dat in dit geval het bloedphosphorgehalte niet bepaald is; dit toch had een bevestiging voor de nephrogene aard der ziekte kunnen brengen.

GEVAL IV.

Ruwharige foxterrier reu 4½ jaar. De patiënt is reeds gedurende ongeveer 2½ jaar elders behandeld wegens polydypsie, polyurie en braken.

Met dit voorbericht wordt de hond mij ter behandeling aangeboden. De patiënt maakt een lijdenden, suffen indruk, het dier is mager en heeft een sterke uraemische foetor ex ore.

Urine: Soortelijk gewicht 1006. Reactie zuur. Eiwit 1½ pro mille (Esbach). Calciumgehalte verhoogd. Sediment enkele cellen.

Bloed: Ca 7 mg %. Ureum 1500 mg/liter. P 12 mg %.

Op grond van deze bevinding wordt de diagnose chronische nephritis en nierinsufficientie gesteld. De prognose wordt infaust geacht. Onder een symptomatische behandeling gelukt het den patiënt nog enkele maanden in leven te houden. Aan de laboratoriumbevinding wijzigde zich niets; in totaal onderzocht ik bloed en urine op 5 verschillende tijdstippen, het bloedcalciumgehalte was steeds omstreeks 7 mg %, het ureumgehalte bewoog zich voortdurend rond de 1500 mg. Onder toenemende verschijnselen van uraemie trad plotseling een beiderzijdsche cataract op, die in korten tijd tot volledige blindheid voerde. Terzelfder tijd begon de schedel zijn vastheid te verliezen en reeds ongeveer een week later was de schedel even gummiachtig en kalkarm als bij patiënten met echte ziekte van v. Recklinghausen. Op dit tijdstip werd de hond gedood.

Sectie.

Aan de oogen ziet men een sterke cataract en corneatroebeling. De slijmvliezen zijn bleek, het mondslijmvlies vertoont geen ulceraties. Het gebit is gaaf, alle elementen zitten bewegelijk in de kaak. Het hart is hypertrophisch, vertoont verder geen afwijkingen. De longen zijn goed samengevallen, vertoonen geen veranderingen. De nieren zijn klein, zitten niet vast in de kapsel, de consistentie is zeer vast, de kleur is licht geelbruin, de oppervlakte is bijzonder onregelmatig knobbelig. Op

de sneevlakte ziet men, dat de schors smal is en zonder scherpe grens in het merg overgaat. De bijschildklieren zijn alle vier duidelijk vergroot, de craniale zijn het meest in omvang toegenomen en hebben de afmeting van een flinke erwt.

Skelet: De schedel is zeer dun, week bindweefselachtig, in alle richtingen gemakkelijk vervormbaar, zonder moeite met het mes te snijden.

In afwijking van wat gewoonlijk wordt aangetroffen, is in dit geval ook de occipitaalstreek duidelijk verweekt. De ribben zijn te sterk buigbaar en kunnen juist met een mes gesneden worden. Aan de pijpbeenderen en wervels zijn macroscopisch geen veranderingen vast te stellen.

Aan de overige, niet genoemde, organen worden geen ziekelijke veranderingen aangetroffen.

Microscopisch onderzoek.

In de coupes gekleurd volgens Kossa blijkt, dat de maagwand sterk verkalkt is. Een geringe verkalking bestaat in de aorta, de longen en de nieren.

Nieren.

Deze vertoonen een sterke vermeerdering van het interstitieele bindweefsel; plaatselijk bevat het nieuwgevormde bindweefsel een cellig ontstekingsinfiltraat. De doorsnede der tubuli is onregelmatig en wisselend, plaatselijk zijn de tubuli sterk uitgezet. De epitheel-bekleeding der tubuli wisselt, op sommige plaatsen ontbreekt het epitheel volkomen, elders is het epitheel goed behouden, op weer andere plaatsen treft men epitheelnieuwvorming aan. De glomeruli vertoonen veelal een duidelijke hyaline degeneratie.

De eindindruk is, dat deze interstitieele nephritis een nog niet tot rust gekomen poces is.

Bijschildklieren.

Door een goed ontwikkeld bindweefselstroma en vaatnet en door de duidelijke strengvormige rangschikking der cellen neemt men bij zwakke vergrooting een eigenaardige pseudoklierstructuur dezer organen waar. Ook bij sterker vergrooting

wordt men getroffen door de regelmatige celrangschikking, het meerendeel der cellen ligt in strengen. Plaatselijk ziet men een folliculaire structuur. De cellen behooren alle tot het type der „Hauptzellen", een groot aantal vertoont een min of meer pycnotische kern en een donker gekleurd protoplasma. De zgn. donkere „Hauptzelle" overheerscht dus.

Skelet.

Van verschillende gedeelten van den schedel werden preparaten vervaardigd; overal vindt men sterke osteoklastische beenafbraak en vervanging van been door fibreus weefsel. Vooral direct subperiostaal is het been over groote gebieden door fibreus weefsel vervangen. De grens tusschen periost en fibreus weefsel is in het algemeen zonder moeite vast te stellen. Beennieuwvorming ontbreekt vrijwel geheel. Ook op andere plaatsen dan in den schedel bestaat een duidelijke osteoklastische beenafbraak met vervanging van been door bindweefsel. Overeenkomstig de macroscopische bevinding is het proces hier nog weinig uitgebreid, plaatselijk bestaat een duidelijke osteoporose door osteoklasie en een verwijding der Haversche kanalen, elders is dit stadium zelfs nog niet bereikt.

Epicrise.

Van eenige moeilijkheid bij de diagnostische differentiatie is in dit geval geen sprake; zoowel de klinische verschijnselen als de sectiebevinding pleit voor een ostitis fibrosa ontstaan op de basis van een chronische interstitieele nephritis.

GEVAL V.

Ook deze patiënt is een oudere foxterrier reu. Reeds op 4 jarigen leeftijd maakte de hond een aanval van nephritis met uraemieverschijnselen door. Tot aan het eind van het achtste levensjaar heeft de hond geen verschijnselen vertoond, die op een gestoorde nierfunctie wezen. Op dezen leeftijd is de hond langzamerhand meer gaan drinken en overigens plotseling snel en opvallend verouderd. Ongeveer een jaar later ontdekte de eigenares, dat de tanden en kiezen los raakten.

Bij onderzoek bleek mij toen, dat de schedel deegachtig indrukbaar was, de onderkaak was abnormaal buigbaar. M1 links was carieus en werd verwijderd.

Op grond van de eenigszins merkwaardige, sentimenteele opvattingen van de eigenares kon ik helaas geen volledig onderzoek instellen. Symptomatisch verstrekte ik vigantol en calcium per os.

Op den algemeenen toestand van den hond heeft deze therapie een zeer goede invloed uitgeoefend, de voedingstoestand en de psychische depressie verbeterden sterk, ook de ontkalking van den schedel schreed niet verder voort en scheen zelfs te verminderen.

Ongeveer 6 weken na het begin van de kalkmedicatie stemde de eigenares toe in een volledig onderzoek.

B l o e d: De retractie van den bloedkoek is niet versneld. Ca 11 mg %. P 7 mg %. Sublimaattiter 1,2. Ureum 1500 mg/liter.

R ö n t g e n o n d e r z o e k.

De schedel is sterk ontkalkt, het achterbeen vertoont geen afwijkingen.

Op grond van den verbeterden algemeenen toestand en van deze bevinding meende ik de prognose, althans voorloopig, niet al te somber te hoeven stellen. Echter reeds 2 dagen na dit onderzoek openbaarde zich hevige uraemieverschijnselen, de verweeking van den schedel nam per dag in ontstellende mate toe en reeds 5 dagen na het onderzoek werd de hond in comateuzen toestand gedood.

Het verrichten van een volledige sectie werd door de eigenares niet toegestaan. Hierdoor kon ik slechts vaststellen, dat de hond in zeer goeden voedingstoestand verkeerde, de bijschildklieren waren alle vergroot, de nieren vertoonden het typische beeld van schrompelnier. De schedel was enorm verweekt, het overige skelet was normaal van consistentie. Voor het microscopisch onderzoek verkreeg ik nieren en parathyreoidea, enkele ribben en gedeelten van onder- en bovenkaak.

Microscopisch onderzoek.

Bijschildklieren.

De histologische structuur der parathyreoidea vertoont een opvallende gelijkenis met het beeld, dat wij in het voorgaande geval ontmoetten. Ook hier bestaat een regelmatige rangschikking der cellen als gevolg van het goed ontwikkelde bindweefselstroma en de ruime vaatvoorziening eenerzijds en de streng- en folliculaire rangschikking der cellen anderzijds. Ook hier beheerscht de „Hauptzelle" het beeld. Het percentage donkere „Hauptzellen" is in vergelijking met den norm sterk vermeerderd.

Skelet.

In de coupes van de onderkaak wordt men getroffen door de sterke en uitgebreide osteoporose, plaatselijk vindt men nog eenigszins samenhangende dunne beenbalkjes, elders heeft het been geheel plaats gemaakt voor een veel reuzencellen bevattend fibreus weefsel. Mede door den rijkdom aan veelkernige reuzencellen is de eerste indruk, dat de beenafbraak en mergfibrose hier alles overheerschen; als bewijs voor het feit, dat beenvorming hier toch ook, tot zelfs voor kort heeft plaats gevonden, kunnen wij de waarneming opvatten, dat in de beenresten fraaie mozaiekstructuren aanwezig zijn.

In de bovenkaak heeft de fibreuze ontaarding van het beenweefsel aanleiding gegeven tot een sterke verdikking van het oorspronkelijke been. De holte van den sinus maxillaris is zelfs geheel verloren gegaan. Het microscopisch onderzoek bevestigt de macroscopische waarneming, die een tumorachtige verdikking van de bovenkaak doet vermoeden; het been heeft plaats gemaakt voor een weefsel, dat de eigenschappen van het reuzencelgezwel vertoont.

Het celrijke, matig fibreuze weefsel, dat de plaats van den sinus maxillare heeft ingenomen, is buitengewoon bloedrijk. Men ziet zeer veel capillairen, op sommige plaatsen vindt men kleinere en grootere met bloed gevulde weefselspleten. Het meerendeel dezer sinueuze bloedruimten is met een fijn endotheel bekleed. Niets wijst erop, dat deze bloedruimten door

bloedingen zijn ontstaan, veeleer krijgt men den indruk, dat deze ruimten in de bloedcirculatie ingeschakeld zijn (verval van bloedcellen en bloedpigmentvorming ontbreken). De omschrijving bloedrijke mesenchymspons, die door vele onderzoekers voor de bruine reuzencelgezwellen wordt gebruikt is ten volle toepasselijk op het weefsel, dat men hier ziet.

In deze pseudotumor bestaat een duidelijke vorming van nieuw been op de basis van de metaplastische vorming van fibreus been; rond de fibreuze beenbalkjes vindt men plaatselijk osteoblasten. De reuzencellen liggen niet gelijkmatig door het weefsel verspreid maar vormen onregelmatig verspreide hoopjes.

Resten van het oorspronkelijke been ontbreken vrijwel geheel.

Ook de ribben vertoonen het beeld van floride osteodystrophie, de spongiosa is nog vrij goed aanwezig, de compacta daarentegen vertoont een duidelijke osteoporose en heeft plaatselijk het veld moeten ruimen voor het fibreuze weefsel, dat over groote afstanden direct onder het verdikte periost is aan te treffen. In de spongieuze deelen der rib treft men naast fibreus merg nog in vrij groote gedeelten het normale cel- en vetmerg aan.

N i e r e n.

Het meest opvallende aan de nieren is de enorme verkalking. Deze overtreft sterk de kalkafzettingen, die ik in de andere gevallen waarnam. Ik kan mij niet aan den indruk onttrekken, dat de kalktoediening gedurende de laatste weken voor den dood, een verergering van de kalkafzetting in de nier veroorzaakt heeft. Indien deze opvatting juist is, dan moet ook de acute nierinsufficientie, die tot het afmaken deed besluiten, op rekening van de therapie worden gebracht. Op grond van deze waarneming meen ik dan ook te moeten waarschuwen tegen kalktoediening bij nephritispatiënten.

Voor het overige vertoont ook deze nier het beeld van een tot rust gekomen interstitieele nephritis met sterke bindweefselnieuwvorming. Acute ontstekingsverschijnselen ontbreken geheel.

Epicrise.

Ook dit geval meen ik te moeten opvatten als een voorbeeld van renale ostitis fibrosa.

GEVAL VI.

Ook deze patiënt is een ruwharige foxterrier, leeftijd 7 jaar, geslacht vrouwelijk.

De hond wordt onder behandeling gesteld met de anamnese, dat de patiënt ongeveer 14 dagen ziek is; het belangrijkste verschijnsel is braken en polydypsie. De hond is nooit eerder ziek geweest. Het dier is reeds elders zonder resultaat voor deze ziekte behandeld. Desgevraagd wordt nog medegedeeld, dat de loopschheid steeds op tijd optreedt en dat de hond eenmaal normaal gejongd heeft.

De hond maakt een zeer zieken indruk, de schedel is week, deegachtig indrukbaar, de onderkaak kan passief worden vervormd. Er bestaat een uraemische foetor ex ore.

Urine: Soortelijk gewicht 1002. Reactie zuur. Ca. verhoogd. Eiwit 2½ pro mille. (Esbach). Sediment bevat enkele cellen en cylinders.

Bloed: Ca. 16 mg %. Ureum 2500 mg/liter. Sublimaattiter 0,8. De retractie van den bloedkoek is sterk versneld.

Röntgenfoto's.

De schedel is zeer kalkarm (zie photo IV).

Aan het achterbeen is een geringe kalkarmoede waarneembaar. De behandeling bestaat in parenterale toevoer van physiologische keukenzoutoplossing en intraveneuze toediening van hypertonische bicarbonas natricus en glucose-oplossing. Na een geringe tijdelijke verbetering van de uraemie verschijnselen overlijdt de hond 14 dagen na het begin van de behandeling. Tijdens de behandeling is de ontkalking van den schedel zeer sterk toegenomen.

Sectie.

De voedingstoestand van het cadaver is goed.

Spijsverteringskanaal.

Er bestaat een hevige uraemische stomatitis en gastroenteritis.

Urinewegen.

De nieren zijn opvallend klein, zeer vast van consistentie, de kapsel kan zonder moeite worden verwijderd. De kleur van de nier is licht geelbruin, het oppervlak is onregelmatig grofkorrelig. Met het bloote oog zijn bindweefsel- en kalkhaarden op de oppervlakte zichtbaar. Door de sterke verkalking en sclerose is de nier moeilijk snijdbaar. De schors is versmald, niet duidelijk begrensd ten opzichte van het merg, streperig. De urineblaas is niet veranderd.

Overige organen.

De lever vertoont geen afwijkingen. Ook aan de uterus, de ovaria, het pancreas en de bijnieren worden geen bijzonderheden aangetroffen.

Het hart vertoont onregelmatige geelbleeke haarden, die zich aan de oppervlakte duidelijk afteekenen; deze gebieden zijn niet ingetrokken, ook promineeren zij niet. De longen vertoonen plaatselijk het typische beeld van de puimsteenlong, de long knarst tengevolge van de sterke verkalking bij het snijden.

Parathyreoidea.

Er worden vijf parathyreoidea aangetroffen, drie zijn duidelijk vergroot. De afmetingen bedragen respectievelijk $8 \times 6 \times 4$ mm., $4 \times 5 \times 3$ mm., en $4 \times 4 \times 3$ mm. Zij voelen vast aan, zijn geelbleek van kleur.

Skelet.

De schedel is gemakkelijk snijdbaar. De aangezichtsschedel is van bindweefselachtige consistentie, alle tanden en kiezen zitten los in de bindweefselachtige, sterk buigbare kaak. Het schedeldak is zonder moeite elastisch indrukbaar. Het voormalige beenweefsel van den schedel is duidelijk hyperaemisch. De ribben zijn snijdbaar en vertoonen een duidelijke osteoporose. Aan de overige beenderen zijn macroscopisch geen veranderingen vast te stellen.

Microscopisch onderzoek.

In de volgens Kossa, gekleurde coupes ziet men een zeer sterke kalkafzetting in nieren, longen, maag, hart en aorta. De bij de sectie vastgestelde gele plekken in de hartspier blijken, zooals trouwens direct vermoed werd, overeen te komen met de plaatsen waar de sterkste verkalking heeft plaats gehad.

S k e l e t.

In de bovenkaak is van het oorspronkelijke been zeer weinig terug te vinden. Men ziet een fibreus bindweefsel waarin resten van beenbalkjes omsloten liggen. Deze beenresten zijn bezet met osteoklasten, elders ook met osteoblasten. In het fibreuze weefsel heeft op vrij uitgebreide schaal de vorming van fibreus been plaats.

In het fibreuze weefsel verspreid liggen vrij veel reuzencellen. De reuzencellen vormen op sommige plaatsen duidelijke hoopjes. Plaatselijk is het weefsel rijk aan capillairen. De metaplastisch gevormde beenbalkjes zijn hier en daar met osteoblasten bezet. Op de plaats van den sinus maxillaris heeft de woekering van fibreus weefsel het karakter van pseudotumorvorming aangenomen.

Over groote oppervlakten is niets van de oorspronkelijke beenstructuur terug te vinden; direct onder het periost treft men het vaatrijke, reuzencellen bevattende pseudotumorweefsel aan. Ook hier heeft weer duidelijk metaplastische beennieuwvorming plaats. Hier en daar is het weefsel bijzonder celrijk en bestaat een uitgesproken polymorphie, het beeld vertoont eenige gelijkenis met fibrosarcoom.

In enkele periphere gedeelten, waar nog resten van de oorspronkelijke beenstructuur te vinden zijn, vertoonen enkele balkjes een fraaie mozaiekstructuur. Elders vindt men, ingevolge de osteoklastische beenafbraak, lijnvormige beenbalkjes gelegen tusschen twee elkaar rakende rijen osteoklasten.

Ook de onderkaak vertoont een maximaal ontwikkelde osteoporose en vervanging van been door bindweefsel. Op die plaatsen, waar nog een samenhangende beenstructuur is te zien is de vervanging van been door bindweefsel fraai zicht-

baar in de direct subperiostaal gelegen osteoklasiehaarden. Een doorbreking van het periost door het fibreuze weefsel heeft nergens plaats, de grens is overal scherp aan te geven. Beennieuwvorming ontbreekt vrijwel geheel, osteoklasie en fibrose zijn in de onderkaak de alles overheerschende processen.

Ook in het schedeldak bestaat een sterke beendestructie. Van de tabula externa en interna is niets terug te vinden. In plaats hiervan ziet men een zeer fibreus, betrekkelijk celarm bindweefsel, dat spaarzaam reuzencellen bevat. In dit weefsel liggen kleine onregelmatig gevormde beenresten ingesloten.

In de ribben zijn evenals in enkele voorgaande gevallen de sterkste veranderingen in de periphere compacte gedeelten gelocaliseerd. Het spongieuze gedeelte daarentegen is weinig of niet veranderd. Groote gedeelten van de cortex zijn door fibreus weefsel vervangen; er is een duidelijke osteoklasie. Ook in dit geval heeft de beenafbraak vaak weer direct subperiostaal plaats. Op de grens van rib en ribkraakbeen bestaat een sterke fibreuze „Umbau".

Bijschildklieren.

De hoeveelheid bindweefselstroma is in vergelijking met het normale niet vermeerderd; ook zijn de parathyreoidea niet opvallend vaatrijk. In de centrale gedeelten liggen de parenchymcellen niet regelmatig gerangschikt, peripheer ziet men onduidelijke pseudofolliculaire structuren. De donkere „Hauptzellen" beheerschen het beeld.

Nieren.

In de nieren wordt het geheele aspect bepaald, eenerzijds door een zeer sterke verkalking van de tubuli, anderzijds door een sterke toename van het interstitieele bindweefsel; noch intact tubuliepitheel, noch eenigszins dragelijk geconserveerde glomeruli worden ergens meer aangetroffen.

Epicrise.

Ook in dit geval gaat het om de keuze: ziekte van v. Recklinghausen of fibreuze osteodystrophie in aansluiting aan een chronische nephritis met nierinsufficientie.

Op grond van de hypercalcaemie, het niet vergroot zijn van alle bijschildklieren en de sterke nierverkalking, meen ik tot de eerste mogelijkheid te mogen besluiten.

GEVAL VII.

Dit ziektegeval betreft een 6 jarige gladharige manlijke foxterrier. De hond kwam begin Maart 1942 onder behandeling wegens polyurie, kauwbezwaren en vermagering; ook was het den eigenaar opgevallen, dat het dier de tong voortdurend een eindje uit den mond liet hangen.

Bij het eerste onderzoek maakte de patiënt geen bijzonder slechten indruk, het dier was niet suf, er bestond geen stomatitis en ook de uraemische foetor ex ore was niet bijzonder hevig. De schedel was week indrukbaar, de tanden en kiezen konden in de kaak bewogen worden. Het skelet was iets drukpijnlijk.

Urine: Soortelijk gewicht 1004. Reactie zuur. Eiwit positief. Calcium niet duidelijk verhoogd. Geen sediment.

Bloed: Retractie van den bloedkoek is versterkt en versneld. Ca 15 mg %. Ureum 3000 mg/liter. Sublimaattiter 1. Bezinking versneld.

Röntgenonderzoek.

Er werden photo's vervaardigd van den schedel in twee richtingen, bovendien werd met het oog op mogelijke nierverkalking een buikphoto gemaakt. De schedelphoto's vertoonden het bekende beeld van diffuse sterke ontkalking (zie photo V).

Therapie.

Op grond van de uraemie achtte ik een exploratie der parathyreoidea gecontraïndiceerd, mede op grond van de ongunstige ervaring in geval III; ook een vitamine D- en calciumtoediening achtte ik op grond van de slechte uitkomst in geval V niet verantwoord.

Op grond van de theorie van Mitchell, die de renale rachitis toeschrijft aan phosphorretentie, wordt in den allerlaat-

sten tijd aanbevolen (Helfet e.a.), de enterale phosphorresorptie bij deze patiënten te remmen door toediening van acetas aluminicus.

Het leek mij belangwekkend hiermede een proef te nemen in dit zoo ongunstige geval.

In de eerste weken trad onder deze medicatie een opvallend sterke verbetering op; de eetlust nam toe, de voedingstoestand verbeterde, de schedel werd vaster, de kauwbezwaren verdwenen, de tong ging naar binnen, de mond werd weer gesloten gehouden. Op deze wijze gelukte het den patiënt tot medio Mei in een bevredigenden toestand te houden. Op dit oogenblik werd de patiënt op verzoek van den eigenaar wegens de onmogelijkheid van een definitieve genezing gedood.

Sectie.

Aan de inwendige organen werden slechts een hypertrophie van het hart en een chronische nephritis aangetroffen.

Bijschildklieren.

Naast drie normale werd één sterk vergroote aangetroffen.

Skelet.

De ribben zijn sterk buigbaar en makkelijk te snijden, de overige beenderen van het lichaam zijn oogenschijnlijk normaal. De schedel is week, buigzaam en snijdbaar. Reeds bij het leven was ik getroffen door het bestaan van een symmetrische zwelling der maxillae in de streek van den sinus maxillaris. In verband met de beiderzijdsche aanwezigheid dezer uitpuiling kon klinisch niet met zekerheid gezegd worden, of dit een gevolg van de vorming van een bruin gezwel was. Bij de sectie vonden wij inderdaad aan beide kanten een sarcoomachtig vlekkerig roodbruin tumorachtig weefsel.

Microscopisch onderzoek.

Skelet.

Neusbeen.

Als gevolg van een sterk toegenomen osteoklastische beenafbraak is een sterke osteoporose ontstaan. Groote gedeelten

van het beenweefsel hebben plaats gemaakt voor een fibreus bindweefsel. In het fibreuze weefsel bevinden zich hier en daar microcysten. Naast een sterke beenafbraak bestaat ook beenaanmaak: in het fibreuze weefsel ziet men hier en daar nieuw gevormd fibreus been plaatselijk met osteoidzoom en bezet met osteoblasten.

Schedeldak.

Ook hier treffen wij een osteodystrophie aan met sterk toegenomen osteoklastische beenafbraak en vervanging van been door fibreus weefsel.

Bovenkaak.

Er bestaat een sterk ontwikkelde osteoporose als gevolg van de osteoklastische beenafbraak. De voormalige sinus maxillaris is geheel opgevuld met een fibrosarcomateus celrijk weefsel, dat vele reuzencellen bevat. In deze reuzenceltumor bestaat een sterke beenaanmaak; men ziet vele met osteoblasten bezette fibreuze beenbalkjes; een deel dezer balkjes draagt vrij breede osteoidzoomen. Reuzencellen liggen in den tumor verspreid, plaatselijk zijn ze tot hoopjes gerangschikt. De kiezen liggen geheel in het fibreuze pseudotumor-weefsel ingebed, van een beenige alveolus is niets meer terug te vinden.

Onderkaak.

Ook hier zien wij weer naast elkaar een sterk verhoogde beenafbraak door osteoklasten, vorming van fibreus weefsel, en beelden van osteoblastische beennieuwvorming. Evenals in de bovenkaak wordt men ook hier getroffen door de duidelijke mozaiekstructuren in de resten van het oorspronkelijke been.

Hypophyse.

Aan de hypophyse wordt geen versterkte basophilie gevonden.

Bijschildklieren.

De vergroote bijschildklier heeft een sterk ontwikkeld bindweefselstroma, er zijn geen pseudofolliculaire of acineuze structuren te zien, wel bestaat een duidelijke strengvormige rangschikking der cellen. De overgroote meerderheid der cellen moet tot de donkere „Hauptzellen" gerekend worden.

Verkalking.

In de, volgens Kossa, gekleurde coupes van maag, nier en aorta wordt *geen* verkalking aangetroffen. In de long geven meerdere kernen der alveolairepitheliën een positieve kalkreactie.

Nieren.

Deze vertoonen het beeld van een rustende interstitieele nephritis. Het interstitieele bindweefsel is vermeerderd, plaatselijk wat celrijk; echte ontstekingsinfiltraten treft men echter nergens aan. De nierbuisjes bevatten veeal eiwitneerslagen. Sommige buisjes zijn duidelijk uitgezet, het meerendeel vertoont den normalen vorm. Het epitheel der buisjes is plaatselijk intact, elders is het in verval of ontbreekt geheel.

Verkalkingsverschijnselen ontbreken.

Epicrise.

In dit geval bestond zeer waarschijnlijk een echte ziekte van v. Recklinghausen; slechts één vergroote bijschildklier, hypercalcaemie, geen hyperphosphataemie, de waarschijnlijk typische, versterkte retractie van den bloedkoek.

Klinisch werd in dit geval een gunstige invloed van de therapie (toediening van acetas aluminicus) gezien. De vraag is nu of ook de sectiebevindingen een bevestiging brengen van dezen klinischen indruk. Ik meen dit bevestigend te moeten beantwoorden. In de eerste plaats treft ons in dit geval de sterke beennieuwvorming, de overal aanwezige osteoblasten, de zoo duidelijke osteoide zoomen. In geen der tot nu toe besproken gevallen waren deze verschijnselen zoo verbreid en zoo intensief aanwezig. Ook de duidelijke mozaiekstructuren, eveneens een bewijs van de beennieuwvorming, werden in geen der andere gevallen zoo duidelijk aangetroffen. Ook het ontbreken van een duidelijke verkalking, vooral in de nier, is een feit, dat in dit geval slechts verklaard kan worden door aan te nemen, dat de zeker aanwezig geweest zijnde verkalking onder invloed der therapie tot oplossing is gekomen. Ook de opmerkelijk lange overlevingsduur na de ontdekking der ziekte (*niettegenstaande de reeds bestaande hevige uraemie*) spreekt,

wanneer wij dit geval vergelijken met de andere besproken gevallen, toch wel zeer sterk voor de opvatting, dat de therapie hier inderdaad rationeel is geweest. De beantwoording van de vraag, hoe wij ons in dit geval de werking van het geneesmiddel moeten voorstellen, zal ik in het laatste hoofdstuk nader beschouwen, nadat ik mijn standpunt ten opzichte van aetiologie en pathogenese nauwkeurig heb bepaald.

GEVAL VIII.

Tot slot nog een korte beschrijving van een der eerste door mij vastgestelde gevallen. Hoewel dit geval uitsluitend klinisch werd onderzocht, meen ik het toch te moeten vermelden, aangezien het een ook uit vergelijkend oogpunt typisch klinisch beeld gaf en bovendien bewijst, hoe groot de moeilijkheden op diagnostisch terrein in deze gevallen kunnen zijn.

Deze patiënt was een omstreeks 5 jarige, uitermate nerveuze, bastaardpincher. Het moddervette hondje kwam onder behandeling omdat het vermagerde en wel eens braakte. Aangezien dergelijke nerveuze dikke troetelkinderen van een alleenwonende oude juffrouw, zooals ook dit diertje er een was, wel vaker aan indigesties plegen te lijden, vond ik, dat een Julapium hier de afdoende therapie vormde; een onderzoek van het niet ziek lijkende, bijterige hondje werd niet ingesteld. Omdat de hond bleef braken en nog steeds onvoldoende at, ging ik op bicarbonas over. Maar ook dit hielp niet. Het braken nam nog toe. Een buikpalpatie van den sterk spannenden en bibberenden hond leverde niets op; urine-onderzoek werd daarop voorgesteld met de gedachte, dat hier misschien een nephritis achter kon zitten. De urine vertoonde een laag s.g., was zuur en bevatte geen eiwit, suiker, galkleurstof of aceton. Er was geen sediment. Niettegenstaande de toediening van de meest verschillende medicamenten bleef het hondje braken en vermagerde steeds meer.

Ook parenterale toevoer van physiologische keukenzoutsolutie, bicarbonas natricus en glucose-oplossing veranderde aan den toestand niets. Teneinde raad verrichtte ik bloedonder-

zoek en vond als eenige afwijking een bloedcalciumgehalte van 20 mg %. Op dat oogenblik herinnerde ik mij de in de medische literatuur vermelde gevallen van de ziekte van v. Recklinghausen met een hyperemesis als eenig symptoom. Het nu herhaalde urine-onderzoek toonde een sterke calciurie aan en ook de Röntgenphoto was positief.

Voor een operatieve ingreep wenschte de eigenaresse echter geen toestemming te geven. De hond verdween uit mijn gezichtskring. Bij toeval vernam ik vele maanden later, dat de hond na een tijdelijke verbetering, enkele maanden na mijn onderzoek onder dezelfde symptomen was overleden.

Hoewel op grond van het feit, dat hier geen sectie werd verricht, strikt genomen het bewijs ontbreekt, dat deze hond aan de ziekte van v. Recklinghausen heeft geleden, meen ik toch op grond van de klinische bevindingen dit geval tot deze ziekte te mogen rekenen.

Mijn eigen ervaringen met betrekking tot de osteodystrophia fibrosa beperken zich niet tot de boven uitvoerig beschreven gevallen. Ook de juveniele vorm bij den hond werd door mij onderzocht; de desbetreffende waarnemingen zullen in een volgend hoofdstuk in verband met de rachitis nader worden besproken.

Zooals in het volgende hoofdstuk zal worden beschreven is ook experimenteel een ostitis fibrosa verwekt op de basis van een nephritis. Sommige auteurs (Rutishauser o.a.) stellen zich voor, dat bij den mensch behalve de hevige nephrogene ostitis fibrosa zich in vele gevallen van chronische nephritis een klinisch onopgemerkte, maar pathologisch-anatomisch toch aantoonbare latente ostitis fibrosa ontwikkelen kan.

Vanuit dezen gezichtshoek heb ik de laatste twee jaar alle door mij verrichte secties van honden en katten met chronische nephritis beschouwd. In overeenstemming met de ervaring van Ohntrup e.a. vond ook ik in een aantal gevallen een zeer duidelijke vergrooting van de parathyreoidea. In al deze gevallen werd nagegaan of een pathologische verkalking bestond en of aan het skelet verschijnselen van een latente ostitis fibro-

sa kon worden vastgesteld. Inderdaad waren de uitkomsten van dit onderzoek in enkele gevallen positief. Deze positieve gevallen zag ik niet alleen bij den hond, maar ook een enkele maal bij de kat. In het meerendeel der gevallen was de uitslag van het onderzoek echter negatief.

Onder mijn materiaal bevonden zich geen dieren met duidelijke puimsteenlongen; *het lijkt mij echter belangwekkend om juist in deze gevallen eens systematisch de bijschildklieren en het skelet te onderzoeken.*

Bij het rund ontmoette ik tot nu toe tweemaal een geval, dat door mij opgevat is als locale ostitis fibrosa. In het eerste geval bestond een zeer sterke asymmetrie van den schedel door de aanwezigheid van een zeer groote met heldere gelatineuze vloeistof gevulde cyste in de maxillairstreek, de cyste had de neusgang volledig dichtgedrukt en zelfs het neusmiddenschot over een grooten afstand verdrongen.

Deze cyste stond in open verbinding met den sinus frontalis. De beenige wand van de cyste was uitermate dun en op sommige plaatsen had het been geheel plaats gemaakt voor een vrij straf celarm bindweefsel. Microscopisch bestond in den wand een duidelijke osteoklasie, osteoporose en fibrose.

In het tweede geval vond ik een zuiver bolvormige, sinaasappelgroote cyste in de onderkaak. De inhoud van de cyste bestond uit een dikke chocoladekleurige massa. Het binnenste gedeelte van den cystewand bestond uit een op sommige plaatsen ongeveer 5 mm dikke laag straf bindweefsel, dat in verschen toestand groen van kleur was en pigmentophoopingen bevatte. De op deze laag volgende en er een geheel mee vormende beenige kapsel was uitermate sterk porotisch. Deze porose was door de heele dikte der onderkaak tot aan het verdikte periost aanwezig. In dit geval bestaat ongetwijfeld een beeld, dat den indruk maakt, te zijn ontstaan op de basis van een haematoom. Echter is het op grond van het experimenteele onderzoek (zie het volgende hoofdstuk) onwaarschijnlijk, dat haematoomvorming in een volwaardig been optreedt. Tegenwoordig stelt men zich dan ook op het standpunt, dat het optreden van een haematoom in het been niet de oorzaak, maar

veeleer het gevolg van een osteodystrophische verandering van het beenweefsel is. Op grond van deze overweging meen ik ook dit geval als locale ostitis fibrosa te moeten opvatten.

Tenslotte zag ik nog een sterke cystevorming in de maxilla bij een jongen hond; klinisch heb ik dit geval opgevat als locale ostitis fibrosa, achteraf beschouwd is het echter waarschijnlijk, dat deze cystevorming ontstaan is op de basis van een gegeneraliseerde juveniele ostitis fibrosa. Op grond hiervan zal dit geval in een der volgende hoofdstukken tegelijk met de andere waarnemingen betreffende de juveniele skeletziekten nader worden besproken.

Vatten wij thans de belangrijkste gegevens, verkregen bij het onderzoek van den gegeneraliseerden vorm der osteodystrophia van den volwassen hond eens samen. In de allereerste plaats treft ons dan het feit, dat het overgroote deel der patiënten van het manlijke geslacht waren; dit is in strijd met de ervaring bij den mensch, waar juist het aantal vrouwen, lijdende aan de ziekte van v. Recklinghausen het grootst is. Hoewel ons materiaal te klein is om aan deze bevinding veel waarde te hechten is toch het verschil tusschen de twee geslachten wel bijzonder duidelijk. In dit verband wil ik ook herinneren aan de, vooral in oudere publicaties, vaak uitgesproken meening, dat de reu veel vaker een chronische nephritis zou vertoonen dan de teef; sommige schrijvers hebben zelfs beweerd, dat de teef nooit een nephritis zou hebben. Als verklaring voor de nephritisdispositie van den reu werd wel het praeputiaalcatarrh aangevoerd.

Uit het feit, dat de reu gepredisponeerd is èn voor nephritis èn voor de steeds met nephritis gepaard gaande ostitis fibrosa, zou men kunnen concludeeren dat de ostitis fibrosa van den hond steeds van renalen oorsprong is. Echter kan men de redeneering ook omkeeren en een verband zoeken tusschen nephritis en bijschildklier. Uit het feit, dat de reu gepredisponeerd schijnt te zijn voor nephritis en voor ostitis fibrosa, zou men dan tot een zekere overgevoeligheid van de parathyreoidea van den reu kunnen besluiten.

Wat betreft den leeftijd van onze patiënten valt het op, dat de ziekte ongeveer in de overeenkomstige levensperiode optreedt als bij den mensch. De opvatting van P i c k, die aan een seniliteitsverschijnsel dacht, is zeker niet juist. Als verklaring voor het feit, dat slechts in een zoo gering percentage van alle gevallen van chronische nephritis zich een secundaire ostitis fibrosa ontwikkelt, heeft men aangevoerd, dat deze ontwikkeling slechts plaats vindt in die gevallen waar de nephritis bijzonder lang bestaat. (A l b r i g h t e.a.). Hoewel deze opvatting reeds zijn weerlegging vindt in het bestaan van de zgn. renale rachitis, weerspreekt ook mijn materiaal deze theorie, want juist het duidelijkste geval van nephrogene ostitis fibrosa zag ik bij mijn jongste patiënt.

Merkwaardig is ook het feit, dat ik de ziekte tot nu toe alleen bij honden van een klein ras aantrof, en dan nog bijzonder vaak bij foxterriers. Het materiaal is echter te klein om hier eenige conclusie uit te kunnen trekken.

Overeenkomstig de medische ervaring was ook in mijn gevallen het bloedcalciumgehalte steeds duidelijk verhoogd; verlaagde cijfers zag ik slechts bij de nephrogene ostitis fibrosa.

De calciurie ontbrak slechts in één geval. Ook van medische zijde werden enkele gevallen beschreven waarbij dit symptoom ontbrak. (S n a p p e r e.a.).

Een opmerkelijk verschil met den mensch vormt de weinig typische Röntgenologische bevinding. Dit vindt zijn verklaring eenerzijds in de betrekkelijke zeldzaamheid van cysten en reuzencelgezwellen bij den hond, anderzijds heeft de beenafbraak niet zoo in hoofdzaak vanuit de mergholte plaats (histologisch zag ik steeds weer een duidelijke subperiostale beenafbraak). Toch is de uitkomst van het Röntgenonderzoek ook bij den hond diagnostisch waardevol, een zoo sterke diffusse ontkalking ziet men bij geen andere ziekte.

Opmerkelijk is ook het optreden van een sterke cataract in twee gevallen. Van medische zijde is reeds verschillende malen getracht een verband te leggen tusschen cataract en bijschildklier (bv. T r o n) op grond van het feit, dat tetanie tot cataract aanleiding geeft. Mijn ervaring toont aan, dat niet

alleen hypofunctie, maar ook hyperfunctie van de bijschildklier tot cataract aanleiding kan geven. Interessant is het, dat in beide cataractgevallen een sterke nierfunctiestoornis bestond (eenmaal zelfs zeker hyperphosphataemie) en dus ook phosphaatretentie. Onderzoekingen over de alimentaire cataract (Raub/Wagner, v. Bahr e.a.) toch hebben aangetoond, dat een phosphaatrijk dieet deze verandering veroorzaakt.

In alle gevallen, die ik tot de ziekte van v. Recklinghausen heb gemeend te mogen rekenen, zag ik het eigenaardige verschijnsel van de versnelde en versterkte retractie van den bloedkoek. Wanneer ik het, door venapunctie verkregen, in een centrifugebuis opgevangen bloed van deze patiënten een half uur bij kamertemperatuur liet staan, trad in dit tijdsverloop spontaan een volledige scheiding tusschen bloedkoek en serum op. Diagnostisch hecht ik aan deze bevinding groote waarde; bij het onderzoek van het bloed van honderden dieren ontmoette ik dit merkwaardige verschijnsel bij geen enkele andere ziekte.

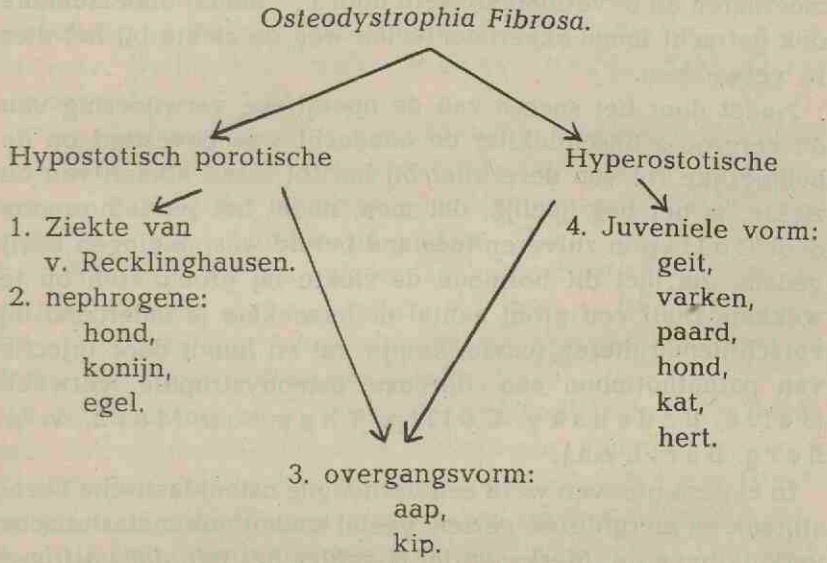
Het vinden van een interstitieele nephritis komt overeen met de medische bevinding. Evenals bij den mensch is bij den hond de glomerulonephritis de meest voorkomende nierontsteking, de interstitieele vorm ziet men minder vaak. Bij de ostitis fibrosa daarentegen is de nieraandoening merkwaardigerwijze steeds een interstitieele nephritis.

Tenslotte heeft het mij steeds weer getroffen, dat bij den hond de schedel in alle gevallen zoo bijzonder sterk veranderd is, terwijl het overige skelet in het meerendeel der gevallen slechts histologisch aantoonbare veranderingen vertoont (met uitzondering van geval II). Hoewel ook voor den mensch de zgn. wet van Köllicker geldt, ziet men daar toch niet een zoo sterk en in alle gevallen waarneembaar verschil.

Samenvattende beschouwing.

Wij hebben in dit hoofdstuk bij de verschillende dieren eenige spontaan optredende vormen van osteodystrophia fibrosa leeren kennen. Hierbij werd vastgesteld, dat eenerzijds vormen

voorkomen, die gelijkwaardig zijn aan de bij den mensch beschreven ziekten (*hond,* konijn, egel). Daarnaast ontmoetten wij een vorm, die bij den mensch niet bekend is. Ook nu zullen wij de beschreven vormen, evenals aan het einde van het eerste hoofdstuk, samenvatten onder gebruikmaking van de terminologie van C h r i s t e l l e r in een, alle diervormen omvattend, schema.



HOOFDSTUK III.

DE EXPERIMENTEELE OSTEODYSTROPHIA FIBROSA.

Bij de pogingen, die in den loop der jaren zijn ondernomen om onze kennis van de ziekte van v. Recklinghausen te vermeerderen en te verdiepen, werd door een aantal onderzoekers ook getracht langs experimenteelen weg de ziekte bij het dier te verwekken.

Nadat door het succes van de operatieve verwijdering van de vergroote bijschildklier de aandacht was gevestigd op de belangrijke rol van deze klier bij het tot stand komen van de ziekte, is het begrijpelijk, dat men, nadat het paraathormoon door Collip in zuiveren toestand bereid was, pogingen heeft gedaan om met dit hormoon de ziekte bij proefdieren op te wekken. Door een groot aantal onderzoekers is inderdaad bij verschillende dieren (cavia, konijn, rat en hond) door injectie van paraathormoon een fibreuze osteodystrophie verwekt. (Jaffé, Bodansky, Collip, Thomson, Marx, v. d. Berg, Barth e.a.).

In al deze proeven werd een verhoogde osteoklastische beenafbraak en mergfibrose gezien, veelal traden ook metastatische verkalkingen op. *Merkwaardig is echter het feit, dat positieve uitkomsten uitsluitend werden verkregen bij jonge, groeiende dieren.* Bovendien bleek al spoedig, dat alleen een hormoonbehandeling gedurende een korten tijd dit resultaat geeft; bij voortgezette behandeling wordt het eerst verhoogde bloedcalciumgehalte weer normaal, de skeletverschijnselen verdwijnen, de osteoblasten worden actief en het komt veelal zelfs tot osteosclerose. (Jaffé/Bodansky, Selye, Pugsley, e.a.).

Bevreemdend is ook de waarneming van Hunter/Turnbull die niet alleen bij de behandelde dieren, maar ook bij de contrôles een ostitis fibrosa aantroffen.

Naast de positieve resultaten bij de genoemde diersoorten

zagen andere onderzoekers negatieve uitkomsten bij proeven met andere dieren. Zoo misiukte de proef bij apen (Kallius) en de kat (Albright e.a.). Als verklaring voor de negatieve uitkomst veronderstelt Kallius, dat de onderzoekers, die positieve resultaten verkregen, gebruik hebben gemaakt van rachitische proefdieren.

Tenslotte zij er op gewezen, dat bij de met paraathormoon behandelde dieren een acidose bestaat.

Overdoseering van vigantol verwekt bij het proefdier sterke verkalking en skeletveranderingen. (Schiff, Loos, Varela c.s., Bela Kellner, Herzenberg, Schmidtmann e.a.).

Over den aard dezer experimenteele skeletveranderingen vindt men verschillende meeningen. Een groot deel der onderzoekers staat op het standpunt, dat hier van een ostitis fibrosa gesproken moet worden (Taylor, Tobeck, Grauer, Schmidtmann e.a.). Daarnaast verdedigen anderen de opvatting, dat hier een rachitis in het spel is (Ham/Lewis, Raab/Cohn e.a.). Weer anderen zien een gelijkenis met de ziekte van Paget, (Weinmann).

Betreffende het mechanisme der vigantolbeschadiging vindt men ook zeer uiteenloopende opvattingen. Sommigen denken dat deze intoxicatie een verhoogde eiwitafbraak veroorzaakt; de eiwitafbraakproducten veroorzaken op hun beurt een acidose, die de beenveranderingen verwekt. (Schretter/Haslhofer, Raab/Cohn).

Taylor stelt zich voor dat het vigantol via de bijschildklier werkt (dit wordt ontkend door Mc Juncken). Jones, Shelling daarentegen zagen gelijksoortige veranderingen na vigantoltoediening bij dieren met en bij dieren zonder parathyreoidea. Tegen een directe werking van het vigantol zelf pleit de waarneming van Schmidtmann, dat de duidelijkste verschijnselen pas optreden na beëindiging van de vigantoltoediening. Sommigen stellen zich voor, dat het vigantol de calciumaffiniteit van alle lichaamscellen verhoogt (Collazo e.a.).

Volgens sommige auteurs is het niet alleen met vigantol,

maar ook met overdoseering van Vitamine A mogelijk een osteodystrophie te verwekken (Hoff/Jeddeloh); anderen echter ontkennen dit. (Hanke).

Reeds in 1899 vestigden Gerhardt/Schlesinger de aandacht op den invloed van acidose op kalkstofwisseling en skelet. In 1906 verwekte Watson bij ratten skeletveranderingen door vleeschvoeding. Deze skeletverandering was niet identiek met rachitis. Stoeltzner zag skeletafwijkingen bij het konijn na havervoedering; hij schreef deze toe aan het zure karakter van deze voeding. De groote invloed van acidose op het skelet kreeg echter pas algemeene bekendheid door de beroemde onderzoekingen van Katase en zijn leerlingen. Zij toch verkregen door zeer verschillende inwerkingen, die echter alle gemeen hebben, dat zij een acidose doen ontstaan, veranderingen aan het skelet van rat en konijn, die de kenmerken van een ostitis fibrosa vertoonen. Bovendien hebben de proefdieren vergroote parathyreoidea. Voor dit doel gebruikten zij loodacetaat, glucose, ammoniumchloride, eiwitten, vet en inhalatienarcotica.

Deze proeven vertoonen echter weer de eigenaardigheid, dat positieve resultaten alleen verkregen werden bij jonge groeiende dieren. Bij voortzetting der behandeling treedt na zekeren tijd spontaan herstel op. *Merkwaardig is ook de bevinding, dat jonge dieren, die geen acidotische stoffen toegevoerd kregen, maar alleen in het donker gehouden werden, dezelfde skeletveranderingen vertoonden.*

Een groot aantal onderzoekers herhaalde deze proeven met in het algemeen dezelfde uitkomsten, hoewel sommigen niet met alle, door Katase aanbevolen, methoden een positief resultaat verkregen.

Over den aard der op deze wijze verwekte skeletveranderingen bestaat echter verschil van meening. Sommigen spreken nml. van rachitis (Niederwieser, Haslhofer, Custer), in het algemeen rekent men deze experimenteele beenverandering echter tot de ostitis fibrosa.

Op grond van al deze proeven blijkt dus, dat niet alleen het paraathormoon, maar ook een verandering der stofwisse-

ling tot een verandering van het skelet in den zin van een osteodystrophia fibrosa aanleiding kan geven. Oogenschijnlijk wordt het doel hier op wel zeer verschillende wijzen bereikt; dit is echter schijn. Eger kon aantoonen, dat een stofwisselingsstoornis eerst een vergrooting der bijschildklier veroorzaakt, daarop volgt de ostitis fibrosa. Dus ook bij de experimenteele osteodystrophie zonder paraathormoon speelt toch de bijschildklier een onmisbare rol.

De ontdekking van de renale osteodystrophie en van de parathyreoidhyperplasie bij chronische nephritis gaf tot een derde groep van proeven aanleiding, waarbij getracht werd door experimenteel verwekte nephritis bijschildkliervergrooting en osteodystrophia fibrosa te doen ontstaan. Jarret en Highman/Hamilton zagen bij experimenteele nierinsufficientie bijschildkliervergrooting optreden. Rutishauser, Mach/Rutishauser, Eger verwekten met de nephritis niet alleen een vergrooting van de bijschildklier, maar een echte ostitis fibrosa. Ook bij deze proeven vindt men weer de eigenaardige ervaring (Eger), dat alleen bij het jonge dier een positieven uitslag wordt bereikt. Ook hier is een stofwisselingsstoornis als gevolg van de nephritis, als directe oorzaak van bijschildkliervergrooting en skeletproces te beschouwen.

Evenals in de vorige groep experimenten is ook hier de stofwisselingsverandering een acidose. Het bewijs dat de stofwisselingsstoornis alleen door middel van de bijschildklier invloed op het skelet kan uitoefenen werd tenslotte zeer onlangs door Eger geleverd. Hij stelde nml. experimenteel vast, dat de verwekking van ostitis fibrosa niet lukt bij dieren zonder bijschildklier.

Een uitvoerige studie werd ook gemaakt van den invloed van metaalvergiftiging op het skelet. Reeds sinds 1924 weet men (Buschke c.s.), dat thalliumvergiftiging een fibreuze osteodystrophie doet ontstaan. Na de eerste proeven van Katase werd de invloed van loodzouten op het skelet uitvoerig nagegaan. (Rutishauser, Eger, Gaethgens, Raab/Brown e.a.). Zeer uitvoerige onderzoekingen over den invloed van metalen op het skelet danken wij aan Queloz, die

vast kon stellen, dat sommige metalen een ostitis fibrosa veroorzaken, door acidose of ook via nephritis. Andere metalen hebben geen of een nauwelijks waarneembaren invloed, terwijl een derde groep een osteosclerose veroorzaakt.

De acidotische osteodystrophie kan volgens Katase voorkomen worden door calciumtoediening; Hanke zag een praeventieve werking van de toediening van thymusextract. Eger stelde vast dat AT10 een voorbehoedende werking bezit.

In het klinische gedeelte wezen wij er reeds op, dat een calciumarme en phosphorrijke voeding bij het paard *(speciaal bij het jonge dier)* ostitis fibrosa veroorzaakt. Ook bij den hond zag Weber bij een kalkarme voeding een echte ostitis fibrosa zich ontwikkelen. Ook bij het varken pleiten de onderzoekingen van Marek/Wellmann voor deze mogelijkheid van ostitis fibrosa verwekking. Ook Mc Collum en Shipley/Park zagen bij kalkarm gevoede ratten een pseudorachitis.

Reeds Adenot zag bij een hond met een galfistel een osteoporose optreden. Na de beroemde onderzoekingen van Pawlow verkreeg deze galfistelosteoporose algemeene bekendheid. Bij de bespreking van de hepatogene osteopathieën van den mensch, wezen wij reeds op de zeer complexe aetiologie van deze zgn. osteoporose en spraken als ons vermoeden uit, dat ook hier in werkelijkheid steeds een ostitis fibrosa in het spel is. Ook Katase experimenteerde met galfistelhonden en noemt de botafwijking gelijkwaardig aan dat wat hij bij zijn acidosedieren zag optreden. Rutishauser beschouwt de galfistelosteoporose als een mengsel van osteomalacie en ostitis fibrosa. Dieterich trof bij galfistelhonden een vergrooting der bijschildklieren aan.

Volgens Buchbinder heeft onderbinding van de ductus choledochus op het skelet dezelfde uitwerking als een galfistel.

Behalve met pogingen tot het verwekken van gegeneraliseerde ostitis fibrosa, hield het experimenteele onderzoek zich ook bezig met de vraag of cysten en locale bruine gezwellen bij het proefdier verwekt kunnen worden. Bij deze onderzoekingen

ging men steeds uit van de opvatting, dat cyste en bruin gezwel een gevolg van trauma en wel speciaal van bloedingen zouden zijn. Alle onderzoekingen echter, die trachtten door het verwekken van beenmergbloedingen bij normale dieren het ontstaan van cysten of bruine gezwellen te verwekken, bleven zonder resultaat. Nissen komt op grond van zijn proeven met parabiosen dan ook tot de uitspraak, dat beencysten slechts kunnen ontstaan, indien het intra-ossale bloedvatsysteem minderwaardig is.

Tot dezelfde opvatting komt Hoffmeister, die positieve resultaten bereikte bij door Röntgenstraling beschadigde cavias. Eger kon tenslotte door traumatische inwerkingen op dieren met experimenteele ostitis fibrosa producten veroorzaken, die histologisch gelijkenis vertoonden met de bruine gezwellen. Voor de opvatting van Pommer, dat een cyste het gevolg kan zijn van een traumatisch haematoom in een voordien normaal bot, is dus geen steun te vinden in de uitkomsten van het experimenteele onderzoek.

Samenvattende beschouwing.

Oogenschijnlijk vormt het hoofdstuk der experimenteele osteodystrophia fibrosa een verzameling van los van elkander staande feiten. Bij een oppervlakkige beschouwing krijgt men den indruk dat de uitkomsten dezer onderzoekingen het aantal onopgeloste vragen niet vermindert, doch eerder nog doet toenemen.

Bij een ordening der feiten ontdekt men echter spoedig zekere belangwekkende wetmatigheden.

Zoo treft het mij steeds, dat alle onderzoekers er met eenigen nadruk op wijzen, dat zij een positief resultaat uitsluitend kregen, indien zij een *jong groeiend proefdier* gebruikten.

Deze mededeeling is echter van principieel belang gezien in het licht van de mededeeling van Hunter/Thurnbull, *die een ostitis fibrosa bij hun contrôledieren vaststelden.*

In het licht van deze feiten meent men op het eerste oogenblik aan de resultaten van de experimenteele onderzoekingen

alle waarde te moeten ontkennen. Mede op grond van het feit, dat ook bij huisdieren het jonge dier een ostitis fibrosa spontaan vertoont, lijkt het waarschijnlijk, dat alle onderzoekers slechts daarom bij jonge dieren positieve resultaten boekten, doordat zij spontane veranderingen opvatten als resultaat van hun experimenteelen ingreep. Inderdaad kan niet worden ontkend, dat het experimenteele onderzoek hier den schijn zeer sterk tegen zich heeft.

Een minder drastische verklaring voor deze feiten kan gevonden worden, door aan te nemen, dat de resultaten verkregen werden, doordat de experimenteele maatregel een in geringe mate reeds aanwezige skeletverandering heeft versterkt.

Tenslotte blijft de mogelijkheid, dat de experimentators inderdaad een skeletverandering verwekt hebben en dat de waarneming van Hunter slechts voor dat ééne geval geldt. In dit laatste geval blijft het noodzakelijk aan te nemen, dat het groeiende dier inderdaad een bijzondere gevoeligheid bezit.

De maatregelen waarmede men een ostitis fibrosa verwekt zijn ongetwijfeld zeer gevarieerd. Aangezien het niet waarschijnlijk is, dat het skelet op alle mogelijke prikkels steeds eenzelfde reactie vertoont zullen wij moeten nagaan of al deze verschillende prikkels geen gemeenschappelijk kenmerk hebben. Nemen wij met Eger aan, dat in al deze gevallen de verhoogde bijschildklierfunctie het skeletlijden veroorzaakt, dan verschuift dit slechts de moeilijkheid van skelet naar parathyreoidea en wordt de vraag: wat is in al deze proeven de gemeenschappelijke factor, die de vergrooting der parathyreoida op zijn naam heeft. De beantwoording van deze vraag lijkt simpel, n.l. de acidose. Inderdaad verwekte Katase een acidose. En ook bij de experimenteele nephritis is de acidose zeer zeker aanwezig. (Meyer/Beckmann). Volgens de opvatting, dat vigantol via eiwitafbraak werkt, kan ook deze groep onder het hoofd acidose worden ondergebracht. Een onoverkomelijke moeilijkheid rijst echter, indien wij ook de door calciumarme voeding verwekte gevallen onder dit hoofd willen rangschikken. Juist calcium toevoer werkt acidotisch en

niet calciumonttrekking. De galfistel osteopathie daarentegen kan weer zonder bezwaar als gevolg van acidose worden opgevat, *galverlies is ook alcaliverlies.*

Gaan wij bij onze beschouwing uit van de calciumarme voeding, dan weten wij uit de onderzoekingen van Kinntner/Holt en Ingle, dat in dit geval *de relatieve phosphorovermaat* de oorzaak van de ziekte is. De vraag is nu deze of ook bij alle acidotische vormen een relatieve hyperphosphataemie aanwezig is. *Inderdaad gaan acidose en hyperphosphataemie hand in hand.*

De gang van zaken wordt dus als volgt: Kunstmatig verwekte hyperphosphataemie veroorzaakt hyperplasie der parathyreoidea, de hyperfunctie der parathyreoida veroorzaakt ostitis fibrosa.

De, in het bovenstaande veronderstelde, overgevoeligheid van het jonge groeiende dier kan dan worden teruggevoerd op een groote labiliteit van de phosphorstofwisseling van het jonge dier. *Inderdaad vindt men bij het jonge individu steeds een hoog bloed phosphorgehalte.*

HOOFDSTUK IV.

RACHITIS EN OSTEODYSTROPHIA FIBROSA.

In de voorgaande hoofdstukken heb ik telkens mijn standpunt moeten bepalen ten opzichte van de rachitis of osteomalacieverschijnselen, die bij mensch en dier met verschijnselen van ostitis fibrosa, histologisch kunnen worden aangetroffen. Bovendien bleek reeds dat de differentiaaldiagnose tusschen rachitis-osteomalacie en osteodystrophea fibrosa in sommige gevallen niet eenvoudig schijnt te zijn, aangezien een door dezelfde experimenteele maatregelen verwekte ostitis fibrosa door den eenen onderzoeker inderdaad ostitis fibrosa wordt genoemd, terwijl een ander hier van rachitis wil spreken.

Hiermede is echter het aantal wrijvingspunten tusschen deze beenderziekten nog niet uitgeput; ware dat zoo, dan konden wij in dit verband de rachitis als afgehandeld beschouwen.

Het grootste strijdpunt vormt namelijk het trekken van de grens tusschen de zgn. juveniele vorm van de osteodystrophie, die men bij de dieren ontmoet en de echte rachitis. Christeller heeft als eerste uitgesproken, *dat volgens zijn meening bij dieren zelfs in het geheel geen rachitis voor zou komen, althans dat dit voorkomen niet is bewezen.* Dit standpunt is terug te vinden in het Handbuch der Pathologie van Joest en ook niemand minder dan Schmorl heeft de opvatting van Christeller enkele jaren later met nadruk tot de zijne gemaakt.

Ook Nieberle/Cohrs stellen zich op het standpunt, dat de rachitis voor den dierenarts een onbelangrijke aandoening is, vergeleken met de juveniele ostitis fibrosa. Ook aan de fibreuze osteodystrophie van het volwassen dier is in hun boek een ruime plaats gegeven.

Niettegenstaande deze zeer positieve uitspraken van zeer ervaren pathologen, is de kliniek tot nu toe op een geheel ander standpunt blijven staan. Ter weerlegging van de toch zeer sprekende pathologisch-anatomische feiten worden van deze

zijde de schoonklinkende leuzen van Marek en Wellmann aangevoerd. En zoo is het mogelijk, dat in het, in 1941 verschenen, Handboek van Hutyra, Marek en Manninger nog steeds een groot hoofdstuk over de dierlijke rachitis en een klein hoofdstuk over de ostitis fibrosa wordt aangetroffen.

Naar mijn meening kan ik dan ook mijn onderzoekingen over de ostitis fibrosa bij mensch en dier slechts volledig noemen, als ik ook ten opzichte van deze strijdvraag mijn standpunt heb bepaald.

Teneinde de grens tusschen de twee aandoeningen nauwkeurig te trekken, is het noodzakelijk, dat wij scherp omschrijven wat nu eigenlijk onder den term rachitis moet worden verstaan.

In de literatuur vindt men zeer veel, in het algemeen slechte en weinig zeggende, definities van rachitis. Het is inderdaad niet eenvoudig om van de rachitis een goede definitie te geven, wanneer men in deze definitie mede iets wil zeggen over de zoo complexe aetiologie, de pathogenese of de biochemie dezer ziekte. Stelt men zich echter op een uitsluitend morphologisch standpunt, dan blijkt, dat het zonder bezwaar mogelijk is het begrip rachitis scherp te omlijnen.

Op grond van de onderzoekingen van Pommer, Schmorl, v. Recklinghausen, Looser, Dibbelt, Stoeltzner e.a. beschikken wij thans over een nauwkeurige kennis van de pathologisch-anatomische veranderingen. Eenstemmig heeft men vastgesteld dat de centrale verandering bestaat in een toename van de hoeveelheid onverkalkt been, het zgn. osteoid.

Over de oorzaak van het optreden van het osteoid is een groote strijd gestreden; eenerzijds werd gemeend, dat ontkalking (halisteresis), anderzijds dat een onverkalkt blijven van het normaal ook kalkloos gevormde been de oorzaak van de osteoidvermeerdering is.

Deze strijd is beslist ten voordeele van de laatste opvatting. Men stelt zich dus voor, dat bij de rachitis het nieuwgevormde been onverkalkt blijft. Dit onvermogen tot vorming van kalk-

houdend been is de oorzaak van alle andere bij de rachitis optredende veranderingen: de gestoorde enchondrale ossificatie, de verkromming der beenderen, de vorming van exostosen. Ook bij het volwassen individu kan een soortgelijke afwijking optreden, in dat geval onder den naam osteomalacie bekend. Bij de osteomalacie ontbreekt echter, zooals begrijpelijk, de verandering in de epiphysairlijn, om de eenvoudige reden dat hier geen, een actieve enchondrale verbeening vertoonende epiphysairlijn meer bestaat. De overgang tusschen de osteomalacie en de rachitis vormt de zgn. „Spätrachitis" een ziekte van het kind van 4 tot 18 jaar; hierbij treden de veranderingen aan de epiphysairlijn met een stijgende leeftijd op den achtergrond. Vele schrijvers zijn het er over eens, dat rachitis, „Spätrachitis" en osteomalacie volkomen indentieke processen zijn; de verschillen in anatomisch beeld vinden hun verklaring ten volle in de verschillen in leeftijd der getroffen individuen, d.w.z. in de verschillende graad van ontwikkeling van het aangetaste skelet.

Een punt van principieel belang is het feit, waarover alle onderzoekers het eens zijn, dat bij de rachitis slechts een qualitatieve verandering van de skeletgroei bestaat en dat er quantitatief niets is veranderd, afgezien natuurlijk van plaatselijke hyperostotische veranderingen; met name bestaat er geen versterkte beenafbraak. (D e e l m a n).

Tenslotte is men het er over eens, dat de rachitis een gegeneraliseerd skeletlijden is, dat steeds in ieder bot aangetoond kan worden; de intensiteit van de verandering varieert echter van bot tot bot, afhankelijk van groeisnelheid en functie. (P o m m e r e.a.).

Histologisch is het beeld dus in de allereerste plaats gekenmerkt door breede osteoide zoomen rond alle beenbalkjes, de afwezigheid van een versterkte osteoklastische beenafbraak, het vinden van een verbreede epiphysairlijn, *als gevolg* van de gestoorde verkalking. Van pathologisch-anatomische zijde is, en mijns inziens terecht, de eisch gesteld, dat ook bij dieren slechts van rachitis gesproken mag worden bij het vinden van processen, die de bovengenoemde morphologische kenmerken vertoonen.

Het rachitische kind vertoont klinisch een aantal skeletveranderingen (kromme beenen, verdikte epiphysen, hyperostosen, verkromming van de wervelkolom, misvorming van de borstkas, de Röntgenologische verandering aan de epiphysairlijn).

Al deze verschijnselen zijn voor het kind inderdaad typisch. Echter is het ten eenen male onjuist om op grond van het aantreffen van analoge klinische verschijnselen bij dieren te besluiten tot de aanwezigheid van rachitis bij deze dieren. De ervaring van Christeller, die in een dergelijk geval histologisch ostitis fibrosa aantrof, spreekt een duidelijke taal. Echter ook bij het kind is niet met zekerheid op grond van de klinische verschijnselen een besluit omtrent den histologischen aard van het proces mogelijk. Zoo beschrijft Duken een geval van ostitis fibrosa op jongere leeftijd, dat zelfs Röntgenologisch niet van rachitis te onderscheiden was. Ook de zgn. renale rachitis is een voorbeeld van klinische rachitis bij pathologisch-anatomische ostedystrophia fibrosa.

Het feit, dat het voor de veterinaire kliniek en ook voor vele experimenteele onderzoekers zoo moeilijk is zich voor te stellen, dat een proces, dat klinisch de verschijnselen van rachitis vertoont, toch geen rachitis is, vindt zijn oorzaak in een overschatting van de beteekenis van de gestoorde enchondrale verbeening. Men stelt zich voor, dat de gestoorde enchondrale verbeening, de verbreede epiphysairlijn, het centrale en wezenlijke van de verandering uitmaakt. Vergeten wordt hierbij dat de onderzoekingen van Schmorl e.a. steeds weer er op wijzen, dat de verbreede epiphysairlijn geen oorzaak, maar *gevolg* van de gestoorde beenverkalking is. Zoo is ook bij de juveniele ostitis fibrosa het vinden van een verbreede epiphysairlijn geen rachitisteeken, maar evenzeer slechts een secundair verschijnsel als uiting van een ziekelijke verandering van het *beenweefsel.*

Bij de juveniele osteopathieën is de aard van de verandering aan het beenweefsel beslissend voor de diagnostiek en niet het vinden van de klinische rachitisverschijnselen.

Er kan, mijns inziens, nooit genoeg den nadruk op worden gelegd, dat de zgn. rachitisverschijnselen onspecifieke veran-

deringen zijn, optredend bij iedere pathologische verandering van het groeiende skelet. En in het licht van deze *volkomen onspecifiteit* van de veel geprezen typische rachitisverschijnselen is het mogelijk objectief ons standpunt te bepalen ten opzichte van de juveniele skeletziekten van het dier [1]).

Terloops mogen wij er nog op wijzen, dat naast de rachitis en de ostitis fibrosa nog een derde gegeneraliseerde osteopathie, de ziekte van Möller/Barlow, bij het groeiende individu kan optreden. Ook voor deze aandoening geldt weer, dat de pathologische toestand van het beenweefsel een gestoorde enchondrale ossificatie na zich sleept en dus een verbreede epiphyse, dus de klinische verschijnselen van rachitis veroorzaakt.

De beantwoording van de vraag of er rachitis bij dieren voorkomt, de vraag die Christeller en Joest ontkennend hebben beantwoord, is niet met klinische argumenten op te lossen. De beantwoording van deze vraag moet worden overgelaten aan den patholoog-anatoom.

Op grond van waarnemingen bij één diersoort kan men deze vraag natuurlijk niet oplossen. Zooals het zeker is, dat de mensch rachitis heeft, evenzoo zeker is het voor mij, dat deze ziekte bij den hond, de kat en nog andere dieren *niet* voorkomt. Echter kan men natuurlijk niet generaliseeren, het antwoord op deze vraag moet dus voor iedere diersoort opnieuw worden gegeven op grond van studie van die diersoort afkomstig materiaal. Evenzoo is de vraag, of de ziekte van Möller/Barlow bij dieren voorkomt een onjuiste probleemstelling; ook hier moet de vraag voor iedere diersoort afzonderlijk worden opgelost.

In dit hoofdstuk zal ik mij beperken tot den toestand, zooals men die bij den hond aantreft.

Ter beantwoording van de vraag, wat de gegeneraliseerde

---

1) Voor diegenen, die gevoeliger zijn voor klinische motieven, dan voor pathologisch-anatomische, moge worden verwezen naar de onderzoekingen van Müller, die op geniale wijze in het experiment aantoonde, dat de veranderde epiphysair lijn zelfs in een volwaardig normaal skelet kan ontstaan onder mechanische invloeden. Beter bewijs voor de onspecificiteit van dit zgn. typische rachitissymptoom is m.i. niet mogelijk.

skeletziekten van den jongen hond kunnen zijn, is het noodzakelijk, dat men nagaat wat het onderzoek van anderen hieromtrent heeft geleerd en daarenboven ook zelf een pathologisch-anatomisch onderzoek instelt.

Beschouwen wij allereerst de literatuur dan wordt men direct getroffen door het merkwaardige feit, dat met betrekking tot de spontane skeletziekten van den jongen hond zeer weinig pathologisch-anatomisch onderzoek verricht is. Daarentegen is een schat van materiaal te vinden in de literatuur betrekking hebbend op de, op zeer verschillende wijze experimenteel verwekte, osteopathieën bij den hond.

De oudste publicatie betreffende de kliniek en de pathologische anatomie van de jeugdosteopathieën bij den hond is de breedsprakige en thans volkomen verouderde studie van Schütz.

Naast een uitvoerige beschrijving van de klinische verschijnselen, wordt ook over de pathologische anatomie gesproken. Mogen wij deze mededeeling gelooven, dan is er bij den hond microscopisch een echte rachitis aanwezig. Helaas kan men aan deze onderzoekingen, stammende uit den tijd, dat noch de eischen die men aan een histologisch skeletonderzoek moet stellen, noch de aard van de histologie van de rachitis nauwkeurig waren onderzocht, thans niet veel waarde hechten. Volgens Schütz zou bij den hond een craniotabes voorkomen als gevolg van de rachitis. Een typisch bewijs voor het feit, hoe weinig aandacht er ook van pathologisch-anatomische zijde aan de hondenrachitis besteed is, is wel het feit, dat deze onjuiste opvatting pas in 1919 weerlegd is. (Hintz).

Sutton beweert op grond van macroscopische waarnemingen in 1884, dat vleeschetende dieren een „echte", een „late" en een „volwassen" vorm van rachitis zouden vertoonen. Holz verklaart op grond van histologisch onderzoek in 1906, dat de spontane rachitis van den hond identiek is met de experimenteel door Miwa/Stoeltzner verwekte pseudorachitische osteoporose[1]) In 1908 onderzocht Willies een hond met

1) Deze opvatting werd nadien door anderen bevestigd o.a.: Schmorl, Pommer.

dikke kaken, de histologische beschrijving is typisch voor ostitis fibrosa. Ook het geval, dat Rosskopf in 1910 onderzocht, vertoont geen rachitisverschijnselen. Freeseman zegt in 1913 met nadruk, dat hij bij zijn rachitische honden geen osteoid aantrof. Bull onderzocht in 1918 een epidemie van rachitis in een kennel; de histologische beschrijving vertoont alle kenmerken van ostitis fibrosa, niets wijst op rachitis. In 1924 komt dan de schokkende mededeeling van Christeller, die bij een hond met klinische verschijnselen van rachitis een echte ostitis fibrosa aantrof. Pfeiffer ziet in 1929 ostitis fibrosa bij 2 jonge honden met dikke kaken. Marek/Wellmann vermelden in hun boek slechts twee gevallen van spontane rachitis bij den hond; de beschrijving dezer gevallen is zoo kort, dat men hierin moeilijk een bewijs voor het bestaan van hondenrachitis kan zien. Pallaske onderzoekt in 1934 het skelet van een jongen hond met rachitisverschijnselen en vindt ostitis fibrosa.

Stoeltzner onderzocht in het begin dezer eeuw het skelet van een hond met klinische rachitisverschijnselen en vond alle verschijnselen van de ziekte van Möller/Barlow.

In de literatuur, betreffende de spontane osteopathieën van den jongen hond, vindt men dus nergens een bewijs voor het bestaan van een echte rachitis.

Beschouwen wij thans de uitkomsten van het experimenteele onderzoek.

Reeds in de vorige eeuw trachtte men door kalkarme voeding een rachitis bij dieren te verwekken. Het meerendeel dezer onderzoekingen hadden een negatieve uitkomst. (Tripier, Edwards, Heubner, Baginsky, Voit, Paltona, Forster, Zalesky en Weiske). Sommigen zagen echter klinische rachitisverschijnselen ontstaan. (Albaral, Posc, Roloff, Voit, Chossat, Troitzky, Cremer). In al deze, met verschillende diersoorten uitgevoerde, proeven werd nooit de rachitisdiagnose bewezen door histologisch onderzoek.

Behalve kalkarme voeding werd door sommige van de genoemde auteurs ook gebruik gemaakt van enterale en paren-

terale toevoer van melkzuur op grond van de oude opvatting, dat een verhoogde zuurvorming de oorzaak der rachitis zou zijn, reeds in 1761 door Zeviani geopperd. Voor ons vraagstuk is het interessant, dat Heitzmann omstreeks 1870 bij den hond rachitis verwekte door melkzuurinjecties en bij voortgezette behandeling een spontane genezing zag optreden (vergelijk de acidose proeven van Katase).

In 1898 verklaren Miwa/Stoeltzner op grond van histologisch onderzoek, dat kalkarme voeding bij den hond een pseudorachitische osteoporose verwekt. Reeds in 1892 had Korsakov, op grond van histologisch onderzoek, vastgesteld, dat kalkarme voeding verhoogde osteoklasie en een osteoporose doet ontstaan, osteoidvermeerdering zag ook hij niet. Het bestaan van deze pseudorachitische osteoporose is nadien door vele auteurs bevestigd. (Götting, Schmorl, Pommer, Stoeltzner, Reimers/Boye, Dibbelt, Gans e.a.). Echter ziet men deze pseudorachitis niet uitsluitend in het experiment met den hond, ook bij andere diersoorten is een overeenkomstige afwijking op kalkarm dieet gezien (McCollum en Shipley/Park, Lobeck bij de rat e.a.).

Anderen trachtten rachitis te verwekken met een phosphorarm dieet. Bij deze experimenten ontstonden skeletveranderingen, die vrijwel identiek zijn met de bevinding van Möller/Barlow bij den mensch (Lipschütz, Heubner, Schmorl); alleen treden geen bloedingen op.

De ziekte van Möller/Barlow, oorspronkelijk als een vorm van rachitis beschouwd, is de jeugdvorm van scorbuut. (Looser, Hart e.a.). Deze aandoening berust dus op vitamine C gebrek in de voeding. Het ziektebeeld wordt beheerscht door een haemorrhagische diathese, daarnaast komt de functie van de osteoblasten tot stilstand, de beenresorptie gaat voort, *is echter niet verhoogd.* Een enorme osteoporose is het resultaat, het merg wordt celarm plaatselijk fibreus of gelatineus.

Volgens de uitvoerige onderzoekingen van v. Kollath zijn scorbuut en Barlow niet volkomen identiek; naast het vitamine C-gebrek spelen nog meer factoren een rol. Deze factoren zijn voor de twee ziekten niet identiek.

Zooals wij bij de bespreking van de experimenteele ostitis fibrosa reeds zagen, gelukte het ook om bij den hond een ostitis fibrosa te doen ontstaan.

Met deze drie beelden: pseudorachitische osteoporose, (pseudo-?). Barlow-osteoporose en ostitis fibrosa omvat men het geheel van veranderingen, dat in den loop der jaren door alle onderzoekers op de meest verschillende wijze aan het hondenskelet werd veroorzaakt. Nergens vindt men het beeld beschreven van een zuivere osteoide malacie (Kollath's naam voor rachitis).

Ook de zgn. door infectie veroorzaakte hondenrachitis van K o c h is niets anders dan Barlow en ostitis fibrosa. Zelfs M e l l a n b y, de grondlegger der vitamineleer bij de rachitis, heeft nooit het bewijs geleverd, dat hij bij zijn honden rachitis verwekte.

M e l l a n b y stelde de diagnose op de Röntgenphoto. Over de histologische veranderingen zegt hij letterlijk:

„There appears to be no definitive views as to what is the true histological appearence of rachitic bones in dogs. When excess of osteoid tissue is found in puppies bones, until the subject of rickets in dogs has more completely worked out, it must be accepted, that a rachitic condition is present *even when there are other complicating bone changes* (cursiveering van mij).

Men behoeft toch geen criticaster te zijn om hieruit zonder meer te lezen, dat zelfs M e l l a n b y geen echte rachitis onder oogen heeft gehad.

Ook de beroemde onderzoekingen van M a r e k/W e l l m a n n hebben niet bewezen, dat een echte rachitis bij den hond voorkomt. Uit de histologische verslagen leest men al, dat vrijwel steeds naast gestoorde enchondrale ossificatie, en in een enkel geval wat osteoid, een duidelijke osteoklasie, osteoporose, en duidelijke mergfibrose werd vastgesteld. Ter verklaring van deze feiten, die zooals de schrijvers zelf maar al te goed beseffen, in strijd zijn met het begrip rachitis, worden enkele theorieën opgesteld. Hoewel deze theorieën veel aanhang in de kliniek hebben gevonden, omdat zij zich er toe

leenen het troetelkind rachitis voor een zekeren ondergang te sparen, zijn deze theorieën volkomen in strijd met de feiten.

Theorie I. Ten tijde van het ontstaan van de rachitis is het dierskelet verder ontwikkeld dan het kinderskelet bij het optreden van de ziekte; dus de hondenrachitis is geen echte rachitis maar moet vergeleken worden met de zgn. „Spätrachitis" van het kind. Dit verklaart de sterke osteoklasie en mergfibrose bij de rachitis van den hond.

Echter heeft Schmorl reeds in 1909 er op gewezen, dat deze leer in strijd met de feiten is, want bij de „Spätrachitis" van het kind vindt men geen osteoklasie en mergfibrose (zie ook Looser).

Theorie II. Het rachitische dier loopt, het kind nog niet; de ontwikkeling van de beenarchitectuur verloopt bij het dier sneller. Dit verklaart de osteoklasie en mergfibrose.

Ook deze redeneering is niet juist, want ook het kind met „Spätrachitis" loopt en vertoont toch geen osteoklasie en mergfibrose. De snellere ontwikkeling van de beenarchitectuur verklaart wel de duidelijke physiologische osteoklasie, maar niet de sterke toename van dit proces onder pathologische verhoudingen. Ook bij het kind treedt een periode van zgn. „physiologische osteoporose" op (Schwalbe), en toch komt het in deze periode bij het optreden van rachitis niet tot versterkte osteoklasie en mergfibrose.

Theorie III. De mergfibrose is een gevolg van mechanische prikkels. Dit is wel de zwakste theorie; men kan toch moeilijk volhouden, dat het rachitische kinderskelet niet aan mechanische invloeden onderhevig is.

Bij nauwkeurige lezing blijkt dus, dat ook Marek/Wellmann in hun experimenten geen echte rachitis hebben gezien en dat de theorieën, die zij lanceeren om den schijn te wekken dat dit wel zoo is nml. dat de verschillen tusschen mensch en dier op bijkomstige invloeden berusten, niet houdbaar zijn.

Ook in de nieuwste publicaties (Toverud/Toverud, Skaar/Haupler e.d.) vindt men steeds weer histologische beelden beschreven, die niet in overeenstemming zijn met de diagnose rachitis.

Zooals gezegd zag men zoowel bij de experimenteele als bij de spontane rachitis van den hond ook histologische beelden, die gelijkenis vertoonen met de ziekte van Möller/Barlow.

De vraag rijst of er dan ook inderdaad echte Möller/Barlow bij den hond voorkomt. Reeds Bauer heeft in 1914 beweerd, dat zoowel scorbuut als Möller/Barlow bij den hond niet zeldzaam zijn. Onderzoekingen over de vitamine C-stofwisseling, gebaseerd op de veronderstelling, dat een Möller/Barlow bij den hond voorkomt, verrichtten Gregoire (1938) en Verstraete (1939).

Een uitvoerige klinische en pathologisch-anatomische beschrijving van een tweetal gevallen van echte Möller/Barlow leverde Collet (1939). Een uitvoerige beschrijving van deze ziekte uit klinisch oogpunt verscheen in 1941 van Gratzl en Pommer; het meerendeel der beschreven gevallen vertoont echter verschijnselen, die moeilijk met de diagnose ziekte van Möller/Barlow in overeenstemming te brengen zijn. Op grond van de publicatie van Collet en de bevindingen van Stoeltzner, Lipschütz, Schmorl en Gans meen ik reeds voldoende motieven te hebben om het voorkomen van de ziekte van Möller/Barlow bij den hond volledig toe te geven [1]). Bovendien zag ik ook zelf van tijd tot tijd een patiënt, die de klinische verschijnselen van dit lijden vertoonde en tenslotte ontmoette ik bij mijn pathologisch-anatomische onderzoekingen van tijd tot tijd het typische beeld dezer ziekte.

Het voorkomen van de ziekte van Barlow kan, mede op grond van de literatuur als bewezen worden beschouwd.

Tenslotte heb ik zelf in een aantal gevallen van rachitis bij honden een onderzoek naar den aard der veranderingen ingesteld. Van een deel der onderzochte gevallen was iets omtrent de voorgeschiedenis bekend, van het meerendeel dezer gevallen was klinisch niets bekend. Het meerendeel der onderzochte dieren vertoonde een duidelijke rozenkrans of verdikte gewrichten of zware pooten, die verkromd waren. Er bestond bij

---

1) Ook de mineraalbalans onderzoekingen van Skaar toonen duidelijk de gevoeligheid van het hondenskelet voor vitamine C gebrek aan.

al deze dieren duidelijk klinisch rachitis zonder dat dit nu zóó erg was, dat de skeletafwijking het beeld beheerschte. De leeftijd van de onderzochte honden varieerde tusschen 6 weken en 7 maanden. Van al deze dieren werden meerdere beenderen histologisch onderzocht. In geen enkel van de door mij onderzochte gevallen werden de klassieke rachitisbeelden aangetroffen, nooit zag ik osteoidzoomen als alles beheerschende afwijking; ook sterke storing van de enchondrale verbeening werd overeenkomstig de geringe klinische afwijkingen, nergens gezien. In vrijwel alle onderzochte gevallen bestond mergfibrose en verhoogde osteoklastische beenafbraak en min of meer sterk ontwikkelde osteoporose.

In een enkel geval trof ik ook de typische veranderingen van de ziekte van Möller/Barlow aan, nml. de niet verhoogde osteoklastische beenafbraak en de sterke osteoporose als gevolg van een volkomen stilstand van de osteoblastische beenvorming, en totale stilstand van de enchondrale verbeening. Ik meen van een uitvoerige schildering van de bevindingen in deze gevallen in dit verband verder te kunnen afzien. Echter wil ik als overtuigend voorbeeld van het centrale feit, dat de fraaiste voorbeelden van ostitis fibrosa aangetroffen kunnen worden bij honden met hevige „rachitis" nog nader ingaan op een kortgeleden uitvoerig door mij onderzocht geval van rachitis bij twee 6mnd. oude herdershonden. Deze honden waren tesamen opgefokt door een dame, die volgens haar verklaring als gevolg van distributie en oorlog geen gelegenheid had gehad om deze dieren te geven wat ze noodig hadden. Aangezien de eigenares meende, dat een zoo hevige „rachitis" niet te genezen was verzocht zij mij beide honden, die overigens volkomen gezond waren, te dooden.

Beide dieren vertoonden een uitgesproken dwerggroei, dwz. dat de ledematen onvoldoende waren uitgegroeid, het lichaam was in verhouding te lang en te zwaar. De korte dikke pooten waren sterk verkromd, de gewrichten zeer sterk verdikt, er bestond een duidelijken rozenkrans, de maxillairstreek was te vol, de heele schedel trouwens wat grof en zwaar. De hond geleek sterk op een groote täckel. Beide dieren vertoonden de

afwijking in even duidelijke mate. Bij de sectie bleek het bot week, wat bros en te makkelijk snijdbaar te zijn, het been was hyperaemisch. De inwendige organen, met name ook de organen van interne secretie, vertoonden daarentegen geen enkele afwijking. De bijschildklieren waren niet duidelijk vergroot.

In het skelet vond ik bij beide dieren een zoo sterk ontwikkelde osteodytrophia fibrosa, dat het beeld volkomen overeenkwam met de bevindingen bij honden met ziekte van v. Recklinghausen, zooals in de voorgaande hoofdstukken werd besproken.

In alle onderzochte skeletdeelen van deze honden: rib, onderkaak, bovenkaak, pijpbeenderen, schedeldak, ziet men als meest op de voorgond tredende verandering een sterke osteoporose. Bij nauwkeuriger beschouwing blijkt, dat deze osteoporose geheel op rekening komt van verwijding van de Haversche kanalen en van een sterk verhoogde osteoklasie. Over groote uitgestrektheden vindt men het been vervangen door een bindweefsel, dat varieerend celrijk is. Plaatselijk bevat het fibreuze weefstel veel vaten. Aan de ribben en de pijpbeenderen ziet men, dat de veranderingen de compacta het sterkst hebben aangegrepen, op sommige plaatsen is de geheele compacta door fibreus weefsel vervangen; elders ziet men een duidelijke laag fibreus weefsel tusschen periost en de, duidelijke Howshipsche lacunes, vertoonende, compacta. Ook hier blijkt dus van een resorptie vanuit de mergholte geen sprake te zijn, de afbraakprocessen maken veeleer den indruk subperiostaal en vanuit de Haversche kanalen hun oorsprong te nemen. Een opmerkelijk verschil met de gevallen van ziekte van v. Recklinghausen vormt de bij deze jonge dieren veel sterker aanwezig zijnde osteoblastische beennieuwvorming; over groote uitgestrektheden is het been met osteoblasten omzoomd. In de bovenkaak is het proces het sterkst ontwikkeld, er is hier zeer veel fibreus weefsel, veel reuzencellen en een vrij groote rijkdom aan capillairen.

Het fibreuze weefsel is hier echter niet opvallend celrijk of onregelmatig. Ook vindt men geen bloed in de weefselspleten

of ook ophoopingen van reuzencellen. Op grond van dit alles mist het weefsel hier het karakter van een reuzencelgezwel. Ook in dit geval wordt men weer getroffen door de waarneming dat de gebitselementen geheel in fibreus weefsel ingesloten liggen.

In de onderzochte beenderen van deze twee honden trof ik *nergens* osteoide zoomen aan.

Tenslotte moge hier nog melding gemaakt worden van een bijzonder geval, dat helaas (de waarneming stamt uit de periode dat ik de studie van deze ziekten nog niet ver genoeg had uitgevoerd om de belangrijkheid van het geval te doorzien) slechts onvolledig werd onderzocht.

Deze waarneming betreft een jonge bouvier, die mij ter behandeling werd aangeboden, omdat hij een dikke wang had gekregen. Bij onderzoek bleek een cysteuze uitzetting van de maxilla te bestaan. Ook Röntgenologisch kon deze diagnose worden bevestigd. Op dit oogenblik vertoonde de hond geen verschijnselen van rachitis. Op grond van mijn toenmalige kennis van de ostitis fibrosa diagnosticeerde ik locale ostitis fibrosa van het os maxillae. In overeenstemming met de van medische zijde aanbevolen behandeling opende ik de cyste ruim en verwijderde den cystewand door curettage; ten overvloede tamponeerde ik de holte met sulfas cupricus gedurende 24 uur. Het post-operatieve verloop was ongestoord en een klinische genezing van de deformiteit in de maxillairstreek werd bereikt. Omstreeks 2 maanden later werd de patiënt opnieuw ter behandeling aangeboden, thans met een encephalitis. De maxilla was in prima toestand. Echter leek thans de niet geopereerde kant wat vol. Bovendien bestond er nu een duidelijke rachitis, een verschijnsel, dat ik toen, volgens mijn huidig inzicht ten onrechte, als bijkomstig heb beschouwd. De hond is na korten tijd aan de encephalitis gesuccombeerd; bij de sectie is alleen aandacht besteed aan den schedel. De genezing van de cyste was fraai zichtbaar, echter bestond aan den niet geopereerden kant een cyste in wording, het been was iets osteoporotisch. Volgens mijn hier ontwikkelden gedachtengang betreffende het wezen der hondenrachitis, was het niet

juist hier een scheiding tusschen cyste en rachitis te maken. Ik geloof thans, hoewel hier geen histologisch onderzoek is verricht, dat de juiste diagnose ostitis fibrosa juvenieles met cystenvorming is geweest. Op grond van deze achteraf gecorrigeerde diagnose heb ik gemeend dit geval hier te moeten bespreken en niet in het kader van de locale ostitis fibrosa, zooals die door mij bij het rund werd waargenomen. Echter leert dit geval, dat in sommige gevallen ook bij de gegeneraliseerde ostitis fibrosa chirurgische correcties noodig kunnen zijn. Overeenkomstig de medische ervaring (B a c h m a n n) bleek ook in mijn geval, dat men voor een dergelijke ingreep niet terug behoeft te schrikken in verband met het minderwaardige beenweefsel. De genezingstendens van ostitis fibrosa beenweefsel is niet slechter dan van normaal beenweefsel.

C o n c l u s i e.

Noch het literatuuronderzoek, noch het pathologisch-anatomisch onderzoek heeft ons eenig bewijs geleverd voor het bestaan van een osteoide malacie (rachitis) bij den hond.

Op grond van deze uitkomsten ben ik dan ook van meening, *dat een echte rachitis zooals die bij den mensch voorkomt, bij den hond als spontane ziekte niet voorkomt.* Of onder zeer bijzondere experimenteele verhoudingen een dergelijk ziektebeeld niet opgewekt kan worden, is een vraag, die ik bij gebrek aan experimenteele ervaring niet kan beantwoorden. Hoewel ongetwijfeld de tot nu toe gebruikelijke experimenteele voeding en verzorging niet tot dit doel hebben geleid, wil ik de mogelijkheid onder geheel andere proefverhoudingen, als thans gebruikelijk, niet a priori uitsluiten. Tenslotte rijst de vraag wat de practische consequenties van deze opvatting zijn. Bij de aanvaarding van de leer, dat de hondenrachitis een ostitis fibrosa is, is het onjuist om deze patiënten met een antirachitische therapie te behandelen. Men zal therapeutisch rekening moeten houden met het feit, dat een tekort aan calcium, en relatief te veel aan phosphor, hier op grond van de uitkomsten van het experimenteele onderzoek aetiologisch belangrijker is dan vitamine D. Hiermede in overeenstemming is ook

de klinische ervaring, dat een hond met rachitis veelal beter reageert op vitakalk, dan op vigantol (vergelijk Nicolaysen/Janssen), ja, dat de zware gevallen vaak in het geheel niet reageeren op vigantol. *Het verstrekken van phosphorlevertraan lijkt mij zelfs volkomen onjuist.* Ook een zuurvormend dieet lijkt mij niet gewenscht.

Tenslotte moet ook de ervaring, dat een echte Barlow bij den hond voorkomt bij de behandeling niet uit het oog worden verloren; ruime toediening van vitamine C is dus op zijn plaats. Tenslotte beschouw ik het vitamine A als een anti-osteoporotisch vitamine. (Schneider, Kollath, Kalaja, Ojemann) en daarom hier nuttig.

Met een enkel woord moeten wij nog ingaan op de vraag in hoeverre een rachitis bij andere dieren voorkomt. Zooals ik reeds in de inleiding zei, is deze vraag slechts voor ieder dier afzonderlijk te beantwoorden. Een eigen meening over de niet door mij zelf onderzochte diersoorten kan ik dus niet geven. Op grond van de literatuur neem ik echter aan, dat mensch, aap, varken, kip, rat en cavia een echte rachitis vertoonen. Niet bewezen is het voorkomen van rachitis bij rund (vergelijk Krupski c.s.) geit en paard. Tenslotte komt de rachitis niet voor bij hond en kat (en zeer waarschijnlijk ook niet bij andere vleeschetende dieren).

HOOFDSTUK V.

BESCHOUWINGEN.

In de voorgaande hoofdstukken werd een overzicht gegeven van de feitelijke kennis van de osteodystrophia fibrosa bij mensch en dier. Thans rest mij, na dit analytisch overzicht, waarbij ik hier en daar reeds gelegenheid vond mijn standpunt ten opzichte van enkele principieele vragen kenbaar te maken, de taak van een synthese van het begrip osteodystrophia fibrosa.

Het doel van deze synthese moet zijn de vaststelling of het bij den huidigen stand van onze kennis mogelijk is een beschouwing op te bouwen, die zoowel in aetiologisch als pathogenetisch en pathologisch-anatomisch opzicht alle vormen van ostitis fibrosa, die wij leerden kennen, omvat.

Om tot dit doel te geraken is het echter noodzakelijk nog eerst enkele vraagstukken wat nader te beschouwen. In de eerste plaats moet nog worden bezien, wat momenteel bekend is omtrent de physiologie van de bijschildklier. Vervolgens rijst de vraag welke ziekten tot de ostitis fibrosa gerekend moeten worden en hoe wij deze ziektebeelden moeten rangschikken. Daarna moet de biochemie van de ostitis fibrosa op grond van de, er aan vast te knoopen bespreking, betreffende de aetiologie van dit lijden onze aandacht vragen. Tenslotte kan dan na bespreking van de pathogenese van de verschillende pathologisch-anatomisch bij de ziekte vastgestelde veranderingen de beantwoording van de eindvraag: Wat is osteodystrophia fibrosa? worden beschouwd.

De functie van de bijschildklier.

De bijschildklier werd in 1880 voor de eerste maal beschreven (Sandström) en opgevat als eilandjes embryonaal gebleven schildklierweefsel. Gley beschrijft ze in 1885 opnieuw. In 1895 stelde Kohn vast dat deze kliertjes ten getale van

4 aanwezig zijn. Nog steeds beschouwde men deze kliertjes als functioneel na verwant aan de schildklier. Een nauwkeurige histologische beschrijving leverde Welsh in 1898. Hoewel reeds Gley in 1897 de tetanie na exstirpatie van schildklier en bijschildklier zag optreden, werd het pas na de in de volgende jaren verrichte onderzoekingen van Moussu, Vassale/Generali, Pineless, Biedl en vooral Erdheim duidelijk, dat het optreden van tetanieverschijnselen niets met de schildklier te maken heeft, maar dat alleen de verwijdering van de bijschildklier de oorzaak van dit verschijnsel is. McCallum en Voegtlin ontdekten in 1908 dat de bloedkalkspiegel na bijschildklierverwijdering sterk daalt en dat tetanieverschijnselen optreden nadat het bloedkalkgehalte beneden een zeker minimum komt.

Een nieuwe mogelijkheid tot bestudeering van de bijschildklierfunctie deed zich voor, nadat het gelukt was het hormoon dezer klieren te isoleeren. (Collip, Berman, Hansen).

En door onderzoek der parathyreoprive tetanie en door studie van de verschijnselen, die optreden na toediening van het bijschildklierhormoon in groote doseering, is men er in de laatste jaren in geslaagd zich een beeld te vormen van de functie van de bijschildklier. Bij deze onderzoekingen heeft speciaal steeds het gedrag van het bloedcalciumgehalte onder invloed van het bijschildklierhormoon sterk de aandacht getrokken.

Zeer lang heeft men zich dan ook voorgesteld, dat de regulatie van het bloedcalciumgehalte op het constante peil, dat men bij het normale individu aantreft, de eenige functie van de bijschildklier vormt. Pas veel later is vastgesteld, dat ook het gehalte van het bloed aan andere mineralen (phosphor, magnesium, silicium) onder invloed van de parathyreoidea staat. Op grond van deze ontdekking en van de gegevens, die verkregen werden bij de bestudeering van de biochemie van patiënten lijdende aan ostitis fibrosa, is in de laatste jaren zelfs twijfel opgekomen aan de juistheid van de opvatting, dat het bloedcalciumgehalte het aangrijpingspunt van de bijschildklierwerking vormt. Sommigen nemen nml. aan, dat het bloed-

phosphorgehalte primair onder invloed van de bijschildklier staat en dat wisselingen in het bloedcalciumgehalte secundair volgen op wisselingen in de phosphorspiegel. Welke opvatting de juiste is, is niet beslist.

De belangrijkste feitelijke gegevens waarover wij thans beschikken zijn de volgende (vergelijk Dragstedt, Thomson/Collip, Lenart).

Exstirpatie van de bijschildklier veroorzaakt een verlaagd bloedcalciumgehalte en een verhoogd bloedphosphorgehalte, de urine bevat minder Ca. en P. dan normaal, tetanieverschijnselen treden op (Zuckschwerdt).

Volgens McCollum/Vogel is de tetanie een peripheer optredend effect.

Toevoer van calcium of paraathormoon voorkomt en geneest de tetanie bij het parathyreoprive dier. Eenzelfde werking heeft toediening van magnesium (Elsworth), vitamine D (Kozelka c.s., Demole/Christ, Collazo) levertraan (Brougher), AT10 (Holz), melkvoeding (Salvesen), verwekken van een locale ettering (Reed c.s.), aderlating (Cruickshank, Swingle/Wenner), strontiumtoevoer (Comel, Swingle/Wenner), lactosevoedering (Dragstedt, Gross), thymusextract (Larson/Fisher). Volgens Thomson/Collip berust de werking van deze zoo verschillende ingrepen op een bestrijding van de bij de tetanie optredende acidose. Evengoed kan men echter verdedigen, dat het antitetanische effect berust op verlaging van het bloedphosphorgehalte.

Het opwekken van tetanie door verwijdering van de parathyreoidea gelukt niet bij iedere diersoort even makkelijk en regelmatig.

Konijn en hond zijn zeer gevoelige proefdieren. Kat en kip daarentegen zijn zeer ongevoelig. Een verklaring voor dit verschil vormt bij de kat misschien het veelvuldig aanwezig zijn van accessoire bijschildklieren (Farner, Nicholas/Swingle), voor de andere dieren de quantitatieve verschillen in de regulatie van het bloedcalciumgehalte (Thöldte).

Paraathormoon verwekt bij experimenteele toediening een

verhoogde diurese (Shelling c.s.), verhoogde renale phosphoruitscheiding (Albright, Anderson, Elsworth/Howard), verhooging van het bloedcalciumgehalte (Bodansky, Jaffe e.a.), verlaging van het bloedphosphorgehalte, verandering van het bloedmagnesiumgehalte (Scholte), ostitis fibrosa (Bodansky, Jaffe e.a.), orgaanverkalking (Hueper, Cantarow c.s., Learner), nephritis (Anderson, Albright).

Het paraathormoon heeft een ongunstigen invloed op het hart (Gold/Edwards, Heubner e.a.); volgens sommigen is dit het gevolg van de bloedcalciumverhooging, dus een calciumintoxicatie (Edwards/Page, Heubner); anderen schrijven het hormoon een directe toxische werking toe (Cantarow e.a.). Het hart is onder deze omstandigheden overgevoelig voor strophantine (Gold/Edwards, Heubner, Arnold); men stimuleere een lijder aan de ziekte van v. Recklinghausen dus niet met strophantine.

Ook het bloedsiliciumgehalte stijgt onder invloed van het paraathormoon (Gürsching e.a.).

Volgens Hammelt en Habelmann zou het bijschildklierhormoon een ontgiftende werking bezitten.

Leriche en Selye verwekten sclerodermie bij de rat door toediening van het paraathormoon.

Paraathormoon verwekt acidose (Taylor, Brehms, Gyorgi, Reding/Slosse), het versnelt de bloedstolling (Marx), werkt toxisch op de weefsels (McJunken).

Onder invloed van het paraathormoon stijgt het calciumgehalte van hart en nier (Collip) en van het speeksel (Andreyev/Pugsley). De stijging van het bloedcalciumgehalte na toediening van het paraathormoon treedt op vóór dat de osteoklastische beenafbraak histologisch aantoonbaar is (Rutishauser e.a.).

Betreffende de volgorde der verschijnselen, die optreden na paraathormoontoediening is niets zeker. De gangbare voorstelling is, dat verhoogde diurese en renale phosphoruitscheiding waarschijnlijk primair zijn. (Elsworth bestrijdt dit echter), het bloedphosphorgehalte daalt, het bloedcalciumgehalte stijgt

door mobilisatie van kalk uit het skelet (speciaal uit de spongiosa B a u e r), osteoklasie treedt op, het verhoogde bloedcalciumgehalte veroorzaakt de calciurie. Calcaemie en calciurie veroorzaken stoornissen in de nierfunctie (A l b r i g h t, A n d e r s o n e.a.), waaruit tenslotte een interstitieele nephritis resulteert of bij peracuut verloop een totale nierinsufficientie. De hartswerking wordt òf door het paraathormoon zelf òf door de calcaemie ongunstig beïnvloed. De orgaanverkalking is een metastatische verkalking, volgens anderen een dystrophisch proces. De fibreuze veranderingen in het been kunnen worden beschouwd als een direct gevolg van de osteoklastische beenafbraak (H a g g q v i s t en leerlingen) of als een gestoorde beennieuwvorming (W e b e r, K o l l a t h, L e r i c h e).

Welke rol speelt bij dit alles de acidose? Men kan de acidose als primaire verandering beschouwen waaruit de boven beschreven reeks verschijnselen voortvloeit. Op even goede gronden kan men echter verdedigen, dat de veranderingen in de H-ionenconcentratie een gevolg zijn van de gewijzigde calcium- en phosphorconcentraties. Welke opvatting de juiste is, meen ik, bij gebrek aan voldoende nauwkeurige gegevens, vooralsnog onbeantwoord te moeten laten.

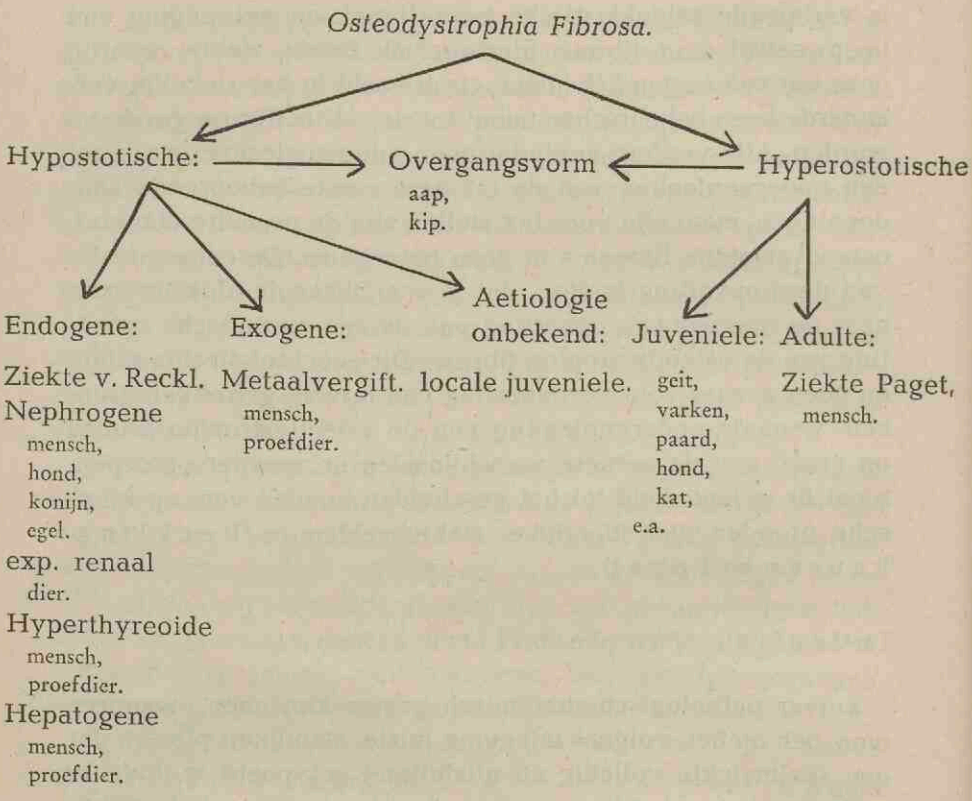
B e g r e n z i n g v a n h e t b e g r i p o s t e o d y s t r o p h i a f i b r o s a.

Naar mijn overtuiging is de opvatting van L e r i c h e, dat de kennis van de pathologie van de skeletziekten moet berusten op de kennis van de pathologie van het *beenweefsel* de eenig juiste opvatting. Bij de bespreking van het rachitisvraagstuk heb ik getracht aan te toonen, dat het classificeeren van de skeletziekten op grond van de veranderingen aan de beenderen tot onjuiste begrippen voert. Zoowel ostitis fibrosa als rachitis als scorbuut kunnen aan het groeiende been een verdikte epiphyse veroorzaken. Echter is de verandering van het *beenweefsel* in deze drie gevallen totaal verschillend. De ostitis fibrosa is dan ook alleen te omgrenzen op grond van de histologische verandering van het beenweefsel. Deze verandering

is verhoogde osteoklastische beenafbraak en vervanging van beenweefsel door fibreus bindweefsel. Iedere ziekte, waarbij deze veranderingen het histologisch beeld in het ziekelijk veranderde been beheerschen, moet tot de ostitis fibrosa gerekend worden. Alle verdere veranderingen kunnen slechts dienen tot een onderverdeeling van de tot deze ziekte behoorende aandoeningen, maar zijn voor het stellen van de primaire diagnose osteodystrophia fibrosa van geen beteekenis. De consequentie van deze opvatting is deze, dat ik schijnbaar de klok terugzet naar de overwonnen opvatting van de zgn. unitarische opvatting van de osteodystrophia fibrosa. Dit is echter slechts schijn en geen gevaar voor verdoezeling van terecht getrokken grenzen want de onderverdeeling van de osteodystrophia fibrosa op grond van de verdere verschijnselen in meerdere groepen biedt de gelegenheid tot het gescheiden houden van, op klinische gronden niet identieke, ziektebeelden (v. Recklinghausen en Paget).

Indeeling van de ostitis fibrosa.

Zuiver pathologisch-anatomisch gezien kan men, wanneer men zich op het, volgens mij eenig juiste, standpunt plaatst, dat een skeletziekte volledig en uitsluitend getypeerd is door de verandering van het beenweefsel, slechts van één enkele ziekte osteodystrophia fibrosa spreken en hoogstens nog verdeelen in localen en gegeneraliseerden vorm. Voor de kliniek en de biochemie is een dergelijk standpunt niet houdbaar. Zoowel aetiologisch als biochemisch vindt men motieven om tot een nadere verdeeling over te gaan. In de voorgaande hoofdstukken gaf ik reeds een tweetal schema's, één voor de menschelijke vormen van de osteodystrophia fibrosa en één voor de bij het dier voorkomende vormen. Er rest mij thans, mede op grond van de identiteit van enkele der bij de dieren voorkomende vormen met de bij den mensch vastgestelde gevallen, deze twee indeelingen tot één, alle vormen omvattend, schema te vereenigen. Ik kom dan tot de volgende indeeling, rekenend èn met de pathologische anatomie èn met de kliniek:



Biochemie van de osteodystrophia fibrosa.

Bij de ziekte van v. Recklinghausen treffen wij biochemische verschijnselen, die reeds sinds lang ertoe hebben bijgedragen, de aandacht te vestigen op de rol, die de parathyreoidea bij de pathogenese van deze vorm van osteodystrophia fibrosa spelen. Men ziet calciurie, polyurie, calcaemie, hypophosphataemie, een verhoogd phosphatasegehalte van het bloedserum en een verhoogd paraathormoongehalte van het bloed.

Bij de ziekte van Paget beperken zich de veranderingen tot een laag normaal bloedcalciumgehalte (Leriche) en verhoogd phosphatasecijfer.

Bij de renale ostitis fibrosa is het bloedcalciumgehalte ver-

laagd en het bloedphosphorgehalte verhoogd; ook vindt men een verhoogd paraathormoongehalte van het bloed.

Bij de locale ostitis fibrosa ontbreken biochemische veranderingen.

Bij de ziekte van v. Recklinghausen van den hond zien wij dezelfde veranderingen als bij den mensch. Ook bij de renale osteodystrophia fibrosa van den hond vinden wij gelijksoortige veranderingen als bij de overeenkomstige ziekte van den mensch.

Overigens zijn wij over de biochemische veranderingen bij dieren met osteodystrophia fibrosa zeer slecht ingelicht. Bij de kip zou een normaal bloedcalcium- en phosphorgehalte bestaan (Shelling).

Volgens Corson White vertoont de aap een acidose.

Het paard heeft een hypocalcaemie en hyperphosphataemie (Niimi e.a.).

Volgens Wester zou bij de geit veelal een hypocalcaemie en hypophosphataemie voorkomen, in enkele gevallen zag hij echter ook hyperphosphataemie.

Op grond van mijn overtuiging, dat de zgn. rachitis van den hond steeds een juveniele osteodystrophia fibrosa is, kunnen wij de gegevens betreffende de „hondenrachitis" ook als op de juveniele osteodystrophia betrekking hebbende beschouwen. Volgens Paton/Watson is bij de hondenrachitis het bloedphosphor- en calciumgehalte normaal. Volgens Harrison en Schultz daarentegen bestaat er hypophosphataemie. Volgens Skaar zijn èn bloedcalcium èn bloedphosphor verlaagd. Ook Benjamin/Hess vermelden hypocalcaemie. Volgens Liègeois bestaat een acidose met een wisselend bloedcalciumgehalte. De genezing zou volgens hem steeds gepaard gaan met sterke hypocalcaemie. Marek/Wellmann zagen bij den calciumarm en phosphorrijk gevoeden hond een acidose. De verschillende uitkomsten zijn dus weinig gelijkluidend.

Onderzoekingen bij andere dieren zijn mij niet bekend.

Volgens Rutishauser is bij metaalvergiftiging het phosphatasegehalte verlaagd.

Aetiologie.

In de voorgaande hoofdstukken vond ik reeds gelegenheid te wijzen op de zeer uiteenloopende opvattingen betreffende de oorzaak die tot het optreden van de osteodystrophia fibrosa voert. Bij alle beschouwingen over de aetiologie heeft men zich steeds beperkt tot de ziekte van v. Recklinghausen, de experimenteele en de renale gegeneraliseerde osteodystrophia fibrosa. De locale vorm, de ziekte van Paget en de bij dieren voorkomende spontane vormen hebben bij deze beschouwingen, op grond van de overweging dat het geheel andere ziekten waren, in de moderne literatuur feitelijk geen rol gespeeld. Voor het leeren kennen van het wezen van de osteodystrophia fibrosa is het, volgens mij, echter een absoluut vereischte ook deze, thans nog onbegrepen vormen, in den kring der beschouwing te betrekken. Volgens mijn overtuiging moet het mogelijk zijn ook aetiologisch een factor te vinden, die gemeenschappelijk is voor alle vormen van de osteodystrophia fibrosa, even goed als het gelukt is pathologisch-anatomisch een kenmerk aan te wijzen, dat alle vormen verbindt.

Sinds de ontdekking van Mandl, dat de ziekte van v. Recklinghausen klinisch geneest na operatieve verwijdering van de vergroote bijschildklier, heeft men gedacht, dat de tumorvorming van de bijschildklier de primaire verandering bij deze ziekte voorstelt. Mede op grond van de uitkomsten van het experimenteele onderzoek is men in de laatste jaren gaan twijfelen aan de juistheid van deze opvatting. De vraag rees, wat de oorzaak van de vergrooting van de bijschildklier was. Een stofwisselingsstoornis werd door velen als de primaire oorzaak van het lijden opgevat. Bij deze opvatting is er plaats voor twee mogelijkheden. Men kan zich nml. voorstellen, dat de gestoorde stofwisseling de skeletafwijking veroorzaakt en dat de bijschildkliervergrooting het gevolg van het skeletlijden is (overeenkomstig de leer van Erdheim). Anderen stellen zich voor dat de gestoorde stofwisseling rechtstreeks de parathyreoidvergrooting veroorzaakt. Bij het aanvaarden van deze theorie kan men voor het ontstaan van de skeletveranderingen

weer twee verklaringen geven. Men kan nml. aannemen dat het skeletlijden veroorzaakt wordt door de hyperfunctie van de bijschildklier; echter is het ook denkbaar, dat het skeletproces ontstaat door de gestoorde stofwisseling en vervolgens verergert onder invloed van de vergroote bijschildklier.

Deze leer van de primaire rol van de gestoorde stofwisseling vindt zijn bevestiging in de ervaringen verzameld in het experimenteele onderzoek.

Slechts moeten wij dan nog vaststellen van welken aard deze primaire stoornis van de stofwiseling is. Op grond van de oude meening, dat de parathyreoidea de taak hebben het bloedcalciumgehalte constant te houden, ligt het voor de hand hier in de eerste plaats aan een stoornis van de kalkstofwisseling te denken. Bij de bespreking van de functie van de bijschildklier hebben wij er de aandacht op gevestigd, dat de uitkomsten van het experimenteele onderzoek van de parathyreoidfunctie ruimte laat voor de opvatting, dat de reguleering van de phosphorstofwisseling de primaire taak van de epitheellichamen vormt. In overeenstemming met deze opvatting kunnen wij inderdaad ook bij verschillende vormen van osteodystrophie de aard van de stofwisselingsstoornis, die tot de hyperplasie van de parathyreoidea aanleiding geeft, verklaren als een stoornis in het serumphosphaatgehalte (bv. renale osteodystrophia fibrosa en de experimenteele vormen). Daarnaast staat de opvatting betreffende een gestoord zuur-base evenwicht, in casu acidose, als het wezenlijke van de gestoorde stofwisseling.

Zooals ik reeds bij de samenvattende bespreking van de resultaten van het experimenteele osteodystrophia onderzoek besprak, is er naar mijn overtuiging geen principieel verschil tusschen deze twee laatste opvattingen; bij acidose bestaat hyperphosphataemie en anderzijds bestaat bij hyperphosphataemie een acidose.

De vraag rijst of ook niet de locale vormen van ostitis fibrosa en de ziekte van Paget niet uiteindelijk een gelijksoortige oorzaak hebben. Ik meen deze vraag bevestigend te moeten beantwoorden. De gegeneraliseerde vormen van osteodystrophia fibrosa berusten volgens den hier ontwikkelden gedachtegang

op *gegeneraliseerde* acidose en hyperphosphataemie. Wat is logischer dan aan te nemen dat de gelocaliseerde vormen op een *gelocaliseerde* acidose en hyperphosphataemie berusten? In de nieuwere literatuur is speciaal voor het ontstaan van locale skeletveranderingen steeds weer de meening te vinden, dat locale circulatiestoornissen met als gevolg locale acidose de oorzaak van de skeletveranderingen vormt (L e r i c h e, M a u r e r, S c h u l z e e.a.). Naast circulatiestoornissen speelt in deze opvatting vooral trauma een belangrijke rol als uiteindelijke oorzaak van de locale acidose. Voor het ontstaan van de locale cyste en het solitaire reuzencelgezwel is van oudsher een groote waarde toegekend aan trauma, en in overeenstemming met de moderne leer der locale acidose na trauma krijgt deze opvatting eenige waarschijnlijkheid.

Tegen deze opvatting is echter aan te voeren de vraag, waarom niet ieder trauma gevolgd wordt door een locale ostitis fibrosa. Bij het niet zeldzaam zijn van trauma en de relatieve zeldzaamheid van de locale ostitis fibrosa lijkt deze vraag de hier ontwikkelde gedachte volledig te weerleggen. Dit bezwaar kan echter worden ontzenuwd met de opvatting van L e r i c h e, die een langdurige posttraumatische locale acidose slechts mogelijk acht bij hiertoe gepraedisponeerde patiënten, d.w.z. individuen met een labiel sympatisch zenuwstelsel.

Kunnen wij dus op verschillende gronden ook de locale osteodystrophia fibrosa onder het hoofd acidotische osteodystrophie rangschikken, dan blijft nog de vraag of ook de ziekte van P a g e t onder dezen gezichtshoek beschouwd kan worden. En ook dat is inderdaad mogelijk. Een opmerkelijk feit is het, dat patiënten met de ziekte van P a g e t vrijwel altijd een zeer sterk ontwikkelde arteriosclerose vertoonen en dan ook speciaal in de gebieden waar het skelet het sterkst veranderd is. Men kan zooals L e r i c h e gedaan heeft deze arteriosclerose trachten te verklaren als een voorbeeld van locale kalkmutatie, maar men kan ook (en het lijkt mij beter) de zaak omkeeren en de arteriosclerose verantwoordelijk stellen voor een gestoorde locale circulatie, die een locale acidose veroorzaakt, de locale acidose die de oorzaak van de osteodystrophia fibrosa

vormt. Deze opvatting brengt tevens een bevredigende verklaring voor het onprettige feit, dat in zeldzame gevallen van de ziekte van Paget ook vergroote parathyreoidea zijn aangetroffen (Berblinger e.a.). De meeste auteurs hebben dit niet kunnen verklaren. Volgens mijn redeneering is er echter geen bezwaar om aan te nemen, dat bij een polyostotische ziekte van Paget de locale acidose het karakter van een gegeneraliseerde acidose zoo sterk benadert, dat een reactie van de parathyreoidea volgt. Zoo zag ook Leriche in een geval van hevige posttraumatische osteoporose als gevolg van voortdurende locale acidose, ten slotte een vergrooting van de parathyreoidea ontstaan.

Ik geloof dan ook de theorie te mogen lanceeren, dat het pathologisch-anatomische beeld van de osteodystrophia fibrosa in aetiologische zin, overeenkomstig de opvatting van Rutishauser, beschouwd moet worden, als het gevolg van een acidose. Echter is het niet, zooals Rutishauser zegt, gevolg van ontkalking in een zuur milieu, maar het is ontkalking in een zuur milieu.

Het schema van Hellner.

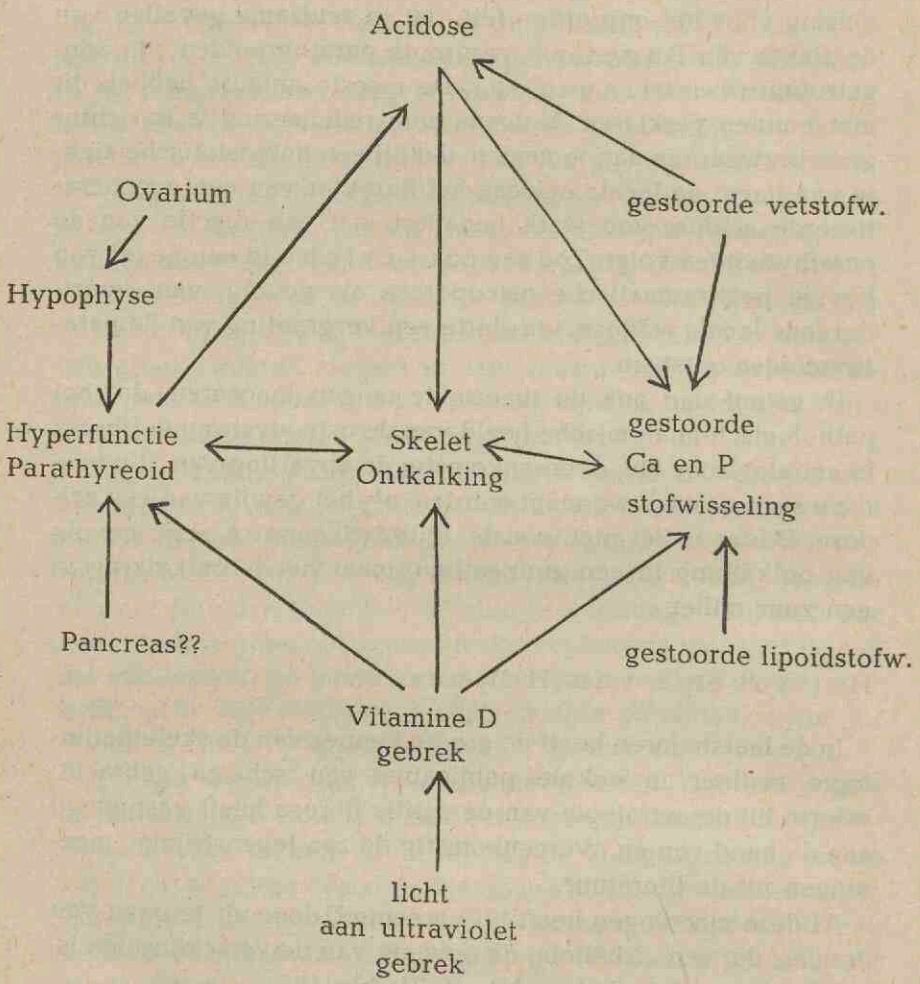
In de laatste jaren heeft de groote kenner van de skeletpathologie Hellner in enkele publicaties een schema gebracht, waarin hij de aetiologie van de ostitis fibrosa heeft vastgelegd aan de hand van en overeenkomstig de zoo tegenstrijdige meeningen uit de literatuur.

Al deze meeningen heeft hij vereenigd, door uit te gaan van de idee, dat een cirkelloop de oorzaak van de verschijnselen is.

Dit schema ziet er als volgt uit: Zie blz. 135.

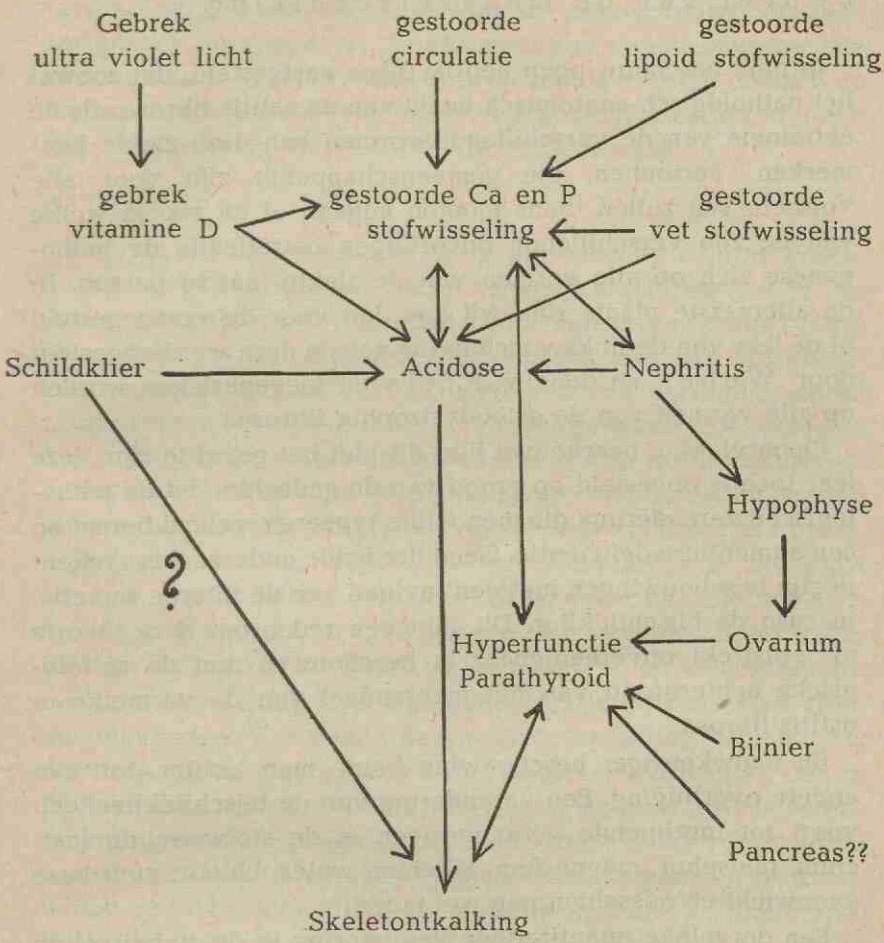
Dit schema houdt rekening met vele aetiologische mogelijkheden, hoewel niet met alle. Ook wordt in dit schema zeer sterk de nadruk gelegd op de acidose als primaire oorzaak van de skelet verandering; de bijschildklier wordt m.i. iets te veel op het tweede plan geschoven.

Een schematische voorstelling verduidelijkt ongetwijfeld de samengestelde processen, die zich bij de ostitis fibrosa afspelen.



Ik meen er dan ook goed aan te doen tegenover dit schema, dat reeds eenigszins verouderd is, een ander te stellen, dat rekening houdt met de feiten, zooals ze door mij in de voorgaande hoofdstukken zijn beschouwd.

Dit schema ziet er als volgt uit:



Ik geloof, dat deze rangschikking een overzicht geeft, dat in overeenstemming is met onze huidige kennis van de ostitis fibrosa. Ongetwijfeld benadert deze rangschikking de werkelijkheid. Echter geloof ik niet, dat hiermede het laatste woord gesproken is. Naar mijn overtuiging zal, speciaal een voortgezet biochemisch onderzoek, op den duur er toe lijden ook in dit schema nog verdere wijzigingen aan te brengen.

Als basis voor voortgezette onderzoekingen kan dit schema echter goede diensten bewijzen.

De leer van de linksverschuiving.

In mijn beschouwingen heb ik thans vastgesteld, dat zoowel het pathologisch-anatomisch beeld van de ostitis fibrosa, als de aetiologie van de verschillende vormen van deze ziekte kenmerken vertoonen, die gemeenschappelijk zijn voor alle vormen. Wij zullen thans moeten nagaan of en zoo ja welke van de zoo verschillende opvattingen betreffende de pathogenese zich op alle vormen van de ziekte laat toepassen. In de allereerste plaats zien wij ons dan voor de vraag gesteld of de leer van de linksverschuiving zooals deze werd opgesteld door Weber en door v. Kollath, toegepast kan worden op alle vormen van de osteodystrophia fibrosa.

Oppervlakkig beschouwd lijkt dit niet het geval te zijn, deze leer toch is opgesteld op grond van de gedachte, dat de pathologische verandering, die men wilde typeeren, geheel berust op een alimentaire deficiëntie. Geen der beide onderzoekers rekent in zijn beschouwingen met den invloed van de interne secretie, in casu de bijschildklier. Dit lijkt een reden om deze theorie als volstrekt onvereenigbaar te beschouwen met de aetiologische achtergrond van het meerendeel van de vormen van ostitis fibrosa.

Bij nauwkeuriger beschouwing komt men echter tot een andere overtuiging. Een verandering van de bijschildklier toch voert tot ingrijpende veranderingen in de stofwisseling (calcium, phosphor, magnesium, silicium, water, chloor, zuur-base evenwicht en misschien nog wel meer).

Een dergelijke quantitatieve verandering in de stofwisseling van de voor de beenvorming belangrijke factoren heeft ongetwijfeld uiteindelijk een soortgelijke invloed op de beenvorming, als een alimentaire deficiëntie, d.w.z. dat in beide gevallen de beenvorming afwijkend zal verloopen. Dus ook bij de vormen van osteodystrophia fibrosa waarbij acidose en parathyreoidea aetiologisch de hoofdrol spelen kan men gerust zeggen, dat een te kort aan voor de beenvorming onmisbare factoren optreedt, een tekort dat voert tot een gestoorde afloop van het proces van de normale beenvorming en waaruit dan dus een links-

verschuiving, d.w.z. stilstand van de beenvorming op een onrijp stadium, resulteert. Wij kunnen dus zonder bezwaar alle vormen van osteodystrophia fibrosa, zooals deze bij mensch en dier spontaan en experimenteel voorkomen opvatten, als een linksverschuiving van de normale beenaanmaak.

Pathogenese.

Richten wij onze aandacht thans nog eens op den ontwikkelingsgang van de pathologische veranderingen, die wij in het skelet aantreffen. Het allereerste verschijnsel van osteodystrophia fibrosa is de verhoogde beenafbraak, die zich morphologisch manifesteert in het optreden van een verhoogd aantal reuzencellen (= osteoklasten = myeloplaques). De vraag is hoe ontstaan deze osteoklasten en wat is hun rol in het proces.

Het antwoord op deze vraag vormt wel het meest omstreden punt in het geheele vraagstuk van de osteodystrophia fibrosa.

De oudste en meest verdedigde opvatting is, dat de osteoklast uit het vaatendotheel ontstaat (Brodowski, Ribbert, Ritter, Konjetzny, Pommer, Fischer, Möckeberg, Schaal, Brosch, Saltykow en vele anderen).

Bij deze opvatting is er functioneel gezien, plaats voor twee mogelijkheden. Ten eerste de klassieke opvatting (Wegner) dat deze cel de macrophaag van het beenweefsel is en dus in de letterlijke zin des woords het been opvreet. Naast deze opvatting staat de theorie, dat de reuzencel het voorstadium van de capillairen vormt. Volgens deze meening, die vooral berust op de beelden, die men in epulis en reuzenceltumor ziet, heeft deze cel dus niets met de beenafbraak in directen zin te maken. (Schaal, Mönckeberg e.a.)

Anderen beschouwen de reuzencel als een differentiatie product van het mesenchym (b.v. Albertini, Puhl) of van reticulo-endotheliale oorsprong (Popesto).

Haggqvist tenslotte verdedigt een zeer apart standpunt. In overeenstemming met de opvatting van Hansen, die zich voorstelt, dat het kraakbeen een syncytium vormt, waarin men onderscheid kan maken tusschen endoplasma, de eigenlijke cellen, en een exoplasma, dat door opname van verschillende

stoffen tot de grondsubstantie wordt heeft deze auteur de theorie opgesteld, dat ook het been eenzelfde structuur vertoont.

Hij stelt zich dus een syncitium voor met endoplasma en een alle cellen verbindend exoplasma, in dit exoplasma wordt de kalk afgezet en vormt zich zoo de grondsubstantie van het been. De beenafbraak verloopt volgens deze theorie als volgt: de in het exoplasma afgezette zouten worden opgelost en het naakte exoplasma blijft over. Haggqvist noemt dit demascatie. Bij deze demascatie blijven dus de osteocyten en het exoplasma over. De osteocyten zouden versmelten tot reuzencellen, het exoplasma vormt het fibreuze weefsel. Volgens deze opvatting is de osteoklast dus niet de oorzaak maar het gevolg van de beenafbraak.

Haggqvist betoogt de juistheid van zijn opvatting op grond van de histologische beelden, die men in het groeiende been van zeer jonge dieren ziet, indien men de preparaten kleurt volgens Hansen. Enkele (vooral Scandinavische) patholoog-anatomen hebben deze opvatting getoetst aan de beelden, die men in ziekelijk veranderd been aantreft (bv. Wilton, Skaar, Westin e.a.). Zij zijn van meening, dat ook de beenafbraak onder pathologische verhoudingen verloopt overeenkomstig deze opvatting. Ook de veterinaire patholoog-anatoom Frey aanvaardt deze leer. In overeenstemming met deze theorie is de ervaring, dat na inspuiting van paraathormoon, het bloedcalciumgehalte stijgt voordat men de osteoklasten ziet optreden (Rutishauser, Ham/Lewis).

Ook de recente publicatie van Mc. Lean, die waarnam dat bij met paraathormoon vergiftigde honden de osteoklasten volkomen kalkvrij zijn, vormt een experimenteele bevestiging voor de in de latere jaren door meerdere auteurs verdedigde opvatting, dat de osteoklast geen phagocytaire potenties bezit. Ongetwijfeld heeft de leer van Haggqvist veel aantrekkelijks, echter is het met deze theorie niet verklaarbaar waar het groote aantal reuzencellen vandaan komt, dat men b.v. in het reuzencelgezwel aantreft. Men kan zich toch niet voorstellen, dat deze alleen en uitsluitend ontstaan zijn door demascatie.

Volgens Haggqvist kan de reuzencel zich dedifferentieeren tot osteoblast en fibroblast. Dit is in overeenstemming met de opvatting zooals deze b.v. reeds voor vele jaren door Pommer is verdedigd. Een definitief antwoord op de vraag waar de reuzencel ontstaat kan bij de huidige stand van onze kennis van de skelet pathologie niet gegeven worden.

Het fibreuze weefsel.

Ook over de oorsprong van het fibreuze weefsel is men het niet eens. Eenerzijds vat men het op, als nieuwgevormd, anderzijds kan men, bij aanvaarding van de leer van Haggqvist, het standpunt innemen, dat het reeds aanwezig weefsel is, dat door demascatie zichtbaar wordt.

In overeenstemming met deze laatste opvatting is het feit, dat quantitatief gezien, er inderdaad niet meer fibreus weefsel optreedt dan ter vervanging van verloren gegaan been noodzakelijk is. Een indruk van nieuwvorming in overmaat krijgt men slechts op de plaatsen waar reuzencelgezwellen optreden, dit is echter, gezien mijn opvatting van het wezen der ostitis fibrosa, toch nog in overeenstemming met de leer van Haggqvist te brengen. Ik stel mij nml. voor, dat primair een verhoogde osteoklastische beenafbraak optreedt (waarbij dan volgens Haggqvist het fibreuze weefsel zich beperkt tot de plaats van het afgebroken been), daarna treedt een gestoorde beennieuwvorming (in de zin van linksverschuiving der beenvorming) op, *bij deze nieuwvorming is er plaats voor de vorming van fibreus weefsel* (= *onrijp been) in overmaat.*

Verder speelt volgens velen (ook Haggqvist) een dedifferentiatie van de reuzencel tot fibroblast een rol bij de vorming van het fibreuze weefsel. Daarnaast vindt men dan weer de voor de hand liggende opvattingen, dat het fibreuze weefsel ontstaat uit de mesenchymale elementen van het beenmerg of uit het reticulum. Evenmin als voor de genese van de reuzencel zijn inzake het ontstaan van de fibreuze veranderingen uit de beschikbare gegevens motieven te putten tot definitieve aanvaarding of verwerping van een der verschillende theorieën.

Het reuzencelgezwel.

Ook het bruine gezwel vormt een sterk omstreden punt. De strijd gaat van oudsher over de vraag of deze vormsels tot de blastomen gerekend moeten worden en zoo ja of men deze tumoren al of niet als sarcomen moet opvatten. Nadat Almerini in 1907 met nadruk de blastoomtheorie heeft verdedigd is dit standpunt in de daarop volgende jaren volkomen verlaten door vrijwel alle onderzoekers, die zich met de gegeneraliseerde ostitis fibrosa hebben bezig gehouden. Slechts voor de gelocaliseerde reuzencelgezwellen vindt men in de literatuur steeds weer de opvatting, dat hier van een echt primair gezwel gesproken moet worden (Albertini, Geschickter e.a.).

In den allerlaatsten tijd heeft de blastoomtheorie ook voor de ziekte van v. Recklinghausen weer aanhang gevonden. Herzog stelt zich op grond van zijn opvattingen omtrent de genese der tumoren in het algemeen in feite geheel op het standpunt van Almerini bij zijn beschouwingen over het reuzencelgezwel.

Het kan niet ontkend worden, dat op uitsluitend morphologische gronden vele motieven ter verdediging van deze opvatting aangevoerd kunnen worden. Het klinische verloop en de resultaten van de therapie zijn echter niet met deze opvatting in overeenstemming. Speciaal het feit, dat bij den lijder aan de ziekte van v. Recklinghausen na verwijdering van de vergroote bijschildklier, de bruine gezwellen volkomen verdwijnen is niet te rijmen met de opvatting, dat hier een sarcoom in het spel is.

Weber beschouwt het reuzencelgezwel als het product van de linksverschuiving van de beenvorming. Deze theorie is meer in overeenstemming met de klinische ervaring.

Bij aanvaarding van de opvatting, dat er in aetiologisch opzicht geen verschil bestaat tusschen de gegeneraliseerde en de locale ostitis fibrosa, kan men de theorie van Weber ook op het locale reuzencelgezwel toepassen. Volgens deze theorie is dus het locale reuzencelgezwel geen mesenchymale tumor (de

opvatting van Albertini, Puhl e.a.) maar een haard van zich in gestoorde differentiatie bevindend bindweefsel.

In deze beschouwing is ook plaats voor de beoordeeling van de epulis in de geest, zooals ik die in een der voorgaande hoofdstukken ontwikkelde. Ook de epulis is niets anders als een locale linksverschuiving. Overeenkomstig de door Rutishauser verdedigde opvatting, dat een acidotische verandering van de stofwisseling, die niet ernstig genoeg is om tot een gegeneraliseerde verandering van het skelet te voeren, toch een verandering in de geest van een osteodystrophia fibrosa zal verwekken aan de, volgens de wet van Köllicker, het sterkst daartoe gepraedisponeerde beenderen, in casu de kaak, beschouw ik de epulis als een zoodanige uiting.

Daarnaast bestaat ook de mogelijkheid van een locale acidose als oorzaak van de epulis. Een chronische ontsteking van het paradentium voert onder omstandigheden tot locale circulatieveranderingen waaruit een locale acidose en dus linksverschuiving resulteert.

De klinische ervaring, dat de epulis recidiveert, indien niet het geheele bijbehoorende paradentium en gebitselement verwijderd wordt, berust dus mijns inziens niet op een tumorachtig gedrag van de epulis, maar op het feit, dat de locale acidose blijft bestaan, als het ontstoken paradentium niet radicaal wordt verwijderd.

De cysten.

Het feit, dat het niet gelukt experimenteel een cyste te verwekken in normaal beenweefsel pleit tegen de veelvuldig geuite meening, dat de locale cyste zou kunnen ontstaan als gevolg van een merghaematoom. Op grond van zeer uitvoerig histologisch onderzoek is deze ontstaansmogelijkheid sterk verdedigd door Pommer. Op grond van deze publicatie hebben velen de mogelijkheid van deze genese van de cyste als bewezen aangenomen.

Pommer zag in dit geval echter ook verschijnselen van ostitis fibrosa in het de cyste omringende beenweefsel. Hij verklaart deze beelden, door aan te nemen, dat zij ontstaan zijn

als gevolg van gewijzigde druk en door druk gestoorde circulatie in aansluiting aan de haematoomvorming opgetreden.

In latere jaren is er steeds meer kritiek tegen deze opvatting gekomen; steeds weer vindt men de meening, dat ook in dit geval de ostitis fibrosa de primaire verandering is en dat de cyste het gevolg is van haematoomvorming in het veranderde beenweefsel. Bij de gegeneraliseerde ostitis fibrosa vormt de cyste zich uiteraard steeds in veranderd beenweefsel; de vraag blijft hier slechts of haematoomvorming de eenige oorzaak van cystevorming is. Naast bloedingen kunnen volgens velen ook andere processen een rol spelen, bv. vorming van lymphe stuwingen, verweeking van genecrotiseerd fibreus weefsel e.d. In mijn eigen gevallen zag ik plaatselijk beelden, die voor de laatste mogelijkheid pleiten.

Er is echter geen reden om, zooals velen gedaan hebben, deze mogelijkheden tegenover elkaar te stellen. Ik heb nergens motieven kunnen vinden voor de opvatting dat de cyste slechts op één van deze manieren kan ontstaan. M.i. moeten wij bij den huidigen stand van onze kennis aannemen, dat de cyste kan ontstaan zoowel door bloeding, als door stuwing, als door weefselverval.

Dat een cystenvorming in normaal been kan optreden is m.i. niet bewezen.

Overeenkomstig deze opvatting, dat de locale cyste zich steeds vormt in abnormaal beenweefsel, moet de therapie in deze gevallen niet te conservatief zijn. Wanneer men niet al het veranderde beenweefsel verwijdert, dreigt het gevaar van een recidive.

Hetzelfde geldt natuurlijk voor de locale reuzencelgezwellen. Postoperatieve recidieven van deze schijngezwellen zijn dus geen bewijs voor het tumorachtig karakter van deze nieuwvormingen, maar slechts het gevolg van het feit, dat de haard van locale veranderde circulatie niet mede werd verwijderd.

Osteomalatische veranderingen.

Speciaal in de gevallen van gegeneraliseerde osteodystrophia fibrosa treft men plaatselijk een vermeerdering van het osteoide

weefsel aan. Zooals ik reeds besprak is hieruit ten onrechte geconcludeerd dat de osteodystrophia een gevolg van osteomalacie is. Tegenover deze opvatting is o.a. door Schmorl aangevoerd, dat deze overmatige osteoidvorming geen oorzaak maar gevolg van de osteodystrophia fibrosa is. Daarnaast heb ik in mijn uiteenzettingen, mede op grond van de leer der linksverschuiving betoogd, dat ook de mogelijkheid bestaat, dat beide processen zonder rechtstreeks onderling verband, naast elkaar voorkomen.

De opvatting, dat de osteomalatische veranderingen geen essentieel verschijnsel bij de ostitis fibrosa vormen en oorzakelijk geen rol spelen wordt thans vrijwel algemeen aanvaard.

Verkalking.

Orgaanverkalkingen worden bij lijders aan ostitis fibrosa zeer veelvuldig aangetroffen. De vraag doet zich voor of hier uitsluitend een metastatische verkalking opgetreden is, of dat er geheel of gedeeltelijk gesproken moet worden van dystrophische verkalking. In organen met uitgebreide verkalking treft men regelmatig degeneratieve veranderingen aan. Ongetwijfeld is het echter niet juist om hieruit te concludeeren, dat deze veranderingen reeds voor het optreden van de verkalking aanwezig zijn geweest, want de verkalking heeft ongetwijfeld een ongunstigen invloed op de celstofwisseling.

Neemt men op grond van de ernstige verschijnselen, die optreden na toediening van een groote dosis paraathormoon aan, dat het paraathormoon zelf een toxische werking bezit, dan is er alles voor te zeggen de verkalking als dystrophisch te beschouwen. Even goed kan men verdedigen, dat ook in dit geval de alarmeerende verschijnselen een gevolg zijn van een stormachtig verloopende metastatische verkalking. Beschouwt men het vraagstuk uit een biochemisch standpunt, dan moet men in de allereerste plaats vaststellen, dat over de chemische processen, die tot kalkafzetting aanleiding geven nog weinig met zekerheid bekend is. Wel weet men op grond van de onderzoekingen van bv. Rabl, Kleinmann, Hofmeister, Gyorgi, Freudenberg e.a., dat hier diepgrijpende

wijzigingen in PH en zoutconcentraties in het spel zijn. Men kan zich voorstellen, dat ook deze chemische veranderingen misschien tot degeneratie van sommige organen aanleiding geeft. Op grond van deze theoretische overwegingen, die met vele dergelijke nog onbewezen redeneeringen kunnen worden uitgebreid, lijkt het mij niet zeker, dat men bij de ostitis fibrosa *uitsluitend* met een metastatische verkalking te doen heeft.

Nephritis.

De laatste pathologisch-anatomische verandering, die nog een samenvattende bespreking vraagt is de nephritis. Zooals ik reeds vaststelde, kan een nephritis tot het optreden van ostitis fibrosa aanleiding geven. Daarnaast treft men nephritis als gevolg van het skeletlijden aan. Voor het ontstaan van deze secundaire nephritis zijn meerdere factoren verantwoordelijk te stellen, zooals verkalking, acidose, toxische werking van het paraathormoon e.d. De vraag rijst dan ook of men niet moet aannemen, dat een gegeneraliseerde ostitis fibrosa steeds een nephritis tot gevolg zal hebben. Ik meen deze vraag bevestigend te mogen beantwoorden. Er is geen reden waarom in een enkel geval deze nierbeschadiging achterwege zou blijven. Pathologisch-anatomisch heeft deze nephritis steeds het karakter van een chronische interstitieele nephritis, waarbij ook de glomeruli in ernstige mate zijn veranderd.

Diagnostiek.

In mijn bespreking van de kliniek van de verschillende vormen van osteodystrophia fibrosa vond ik reeds gelegenheid vast te stellen op welke bevindingen de diagnose gesteld wordt. Een uitvoerige herhaling van de diagnostische bevindingen lijkt mij overbodig. Wel lijkt het mij gewenscht nog eens met nadruk te wijzen, mede op grond van de in dit hoofdstuk gegeven beschouwingen, dat het ziektebeeld uiteindelijk getypeerd wordt door de biochemische veranderingen, die tot het optreden van de morphologische verandering aanleiding geven. Bij pogingen om tot een zekere en vroege diagnose te komen, iets wat speciaal bij het dier ongetwijfeld gewenscht

is, zal men dus moeten zoeken naar eenvoudige methodes tot het vaststellen van deze biochemische veranderingen. Op grond van het feit, dat uiteindelijk noch de Röntgenbevinding (rachitis), noch de klinische bevinding volkomen typisch zijn moet de chemie of de biopsie hier het laatste woord hebben.

Therapie.

Ongetwijfeld is in het meerendeel van de gevallen van gegeneraliseerde ostitis fibrosa de operatieve verwijdering van de vergroote bijschildklier de meest bevredigende therapie. Ook bij de locale ostitis fibrosa is de chirurgische behandeling de beste methode. Moeilijker is het te bepalen welke maatregelen getroffen moeten worden in de gevallen waar reeds een uitgebreide verandering van de nier is opgetreden. Voor deze gevallen acht ik het toedienen van acetas aluminicus op zijn plaats. Mijn ervaring, ik geef het toe, slechts in een enkel geval verkregen, is bemoedigend. De vraag blijft hoe dit geneesmiddel werkt. De opvatting, dat het de phosphorresorptie remt lijkt mij niet geheel bevredigend.

Veeleer geloof ik, dat hier gedacht moet worden aan een alkaliseerende werking, dus aan een bestrijding van de acidose. Deze vermindering van de acidose voert dan tot een vermindering van de linksverschuiving van de beenvorming. Hiermede in overeenstemming is mijn ervaring, dat in het op deze wijze behandelde geval inderdaad een versterkte beennieuwvorming werd aangetroffen. Indien deze opvatting juist is zou misschien ook een toepassing bij de ziekte van Paget op zijn plaats zijn. In overeenstemming met de opvatting, dat het acetas aluminicus de acidose bestrijdt is wel het feit, dat ik ook bij chronische nephritis met uraemie verschijnselen een gunstige werking van dit middel waarnam.

SAMENVATTING.

Bij den mensch en bij onze huisdieren komen ziekten voor waarbij men pathologisch-anatomisch in het skelet een locale of gegeneraliseerde ostitis fibrosa aantreft.

Onder ostitis fibrosa of zooals in latere jaren gezegd osteodystrophia fibrosa, verstaat men een verandering van het beenweefsel, die gekenmerkt is door een versterkte osteoklastische beenafbraak en vervanging van been door fibreus weefsel.

Bij den mensch is dit lijden bekend als de zgn. ziekte van v. Recklinghausen. Klinisch vertoonen deze patiënten verschijnselen van skeletverweeking, daarnaast kunnen symptomen van nephritis, hyperemesis enz. het beeld compliceeren.

Pathologisch-anatomisch vindt men naast het skeletlijden een vergrooting van één of meer parathyreoidea, nephrosclerose en metastatische verkalking in de meest verschillende organen. In het skelet treft men veelal naast de osteodystrophia fibrosa, cysten en reuzencelgezwellen aan.

Biochemisch vindt men als uiting van de versterkte parathyreoidfunctie hypercalcaemie, hyperphosphataemie, phosphatasaemie, polyurie en calciurie. Therapeutisch voert operatieve verwijdering van de vergroote bijschildklier tot klinische genezing.

Daarnaast kent men bij den mensch de ziekte van Paget. Dit is een polyostotische osteodystrophia fibrosa van oudere individuen, zonder vergroote bijschildklieren, verkalking of orgaanveranderingen. Ook de biochemische symptomen ontbreken, slechts is het phosphatasegehalte verhoogd.

Ook bij nierinsufficiëntie, hyperthyreoidie, metaalvergiftiging en leveraandoeningen kan een osteodystrophia fibrosa optreden.

Bij kinderen komt de ziekte voor zonder vergroote bijschildklieren of biochemische veranderingen, hoewel sommige der juveniele gevallen een aparte ziekte schijnen te zijn (unilaterale vorm met pubertas praecox) kan men voor het meerendeel

der gevallen het afwijkende gedrag verklaren door de aanwezigheid van een functioneerende thymus.

Tenslotte ziet men ook locale cysten of bruine gezwellen optreden zonder gegeneraliseerde osteodystrophia fibrosa.

Osteodystrophia fibrosa komt bij de dieren voor onder het beeld van een op rachitis gelijkende jeugdziekte (bij paard, varken, geit, hond, aap, kat e.a.), daarnaast treedt bij den hond een vorm op die gelijkenis vertoont met de ziekte van v. Recklinghausen bij den mensch of met den vorm, zooals die ook bij den mensch wordt aangetroffen bij nierinsufficiëntie. De ziekte van apen en kippen vormt een overgang van den juvenielen vorm naar de ziekte van v. Recklinghausen.

Bij het eigen onderzoek van acht gevallen van osteodystrophia fibrosa bij volwassen honden kon het bewijs worden geleverd, dat deze ziekte inderdaad volkomen identiek is met de bij den mensch beschreven vormen.

Het bloed van honden lijdende aan gegeneraliseerde ostitis fibrosa vertoont een versnelde en versterkte retractie van den bloedkoek.

Experimenteel gelukt het door injectie van paraathormoon, toediening van vigantol in overmaat, verwekking van acidose en door het opwekken van een experimenteele nephritis bij proefdieren een osteodystrophia fibrosa te doen ontstaan met hyperplasie van de bijschildklieren.

Op grond van een kritische literatuurstudie en pathologisch-anatomisch onderzoek wordt de meening van Christeller, dat de osteopathieën van den jongen hond niet tot de rachitis gerekend mogen worden, bevestigd. Bij den jongen hond treedt nml. uitsluitend de juveniele vorm van de osteodystrophia fibrosa op, daarnaast kan ook nog de ziekte van Möller/Barlow optreden. Het vinden van rachitisverschijnselen bij dieren met juveniele osteodystrophia fibrosa (aap, kip, varken) bewijst niet dat deze ziekten iets met elkaar te maken hebben. In deze gevallen moeten wij aannemen, dat twee ziekten tegelijk het skelet hebben aangetast.

In overeenstemming met de opvatting van Weber en von Kollath wordt de osteodystrophia fibrosa opgevat als een

linksverschuiving van de beenvorming, d.w.z. een tot stilstand komen van de physiologische beenaanmaak op een onrijp stadium.

Aetiologisch speelt hierbij een acidose (hyperphosphataemie) de hoofdrol hieruit resulteert de skeletafwijking en de hyperplasie van de parathyreoidea. In de verdere ontwikkeling van het skeletlijden speelt de hyperfunctie van de bijschildklier een groote rol. Ook het zgn. reuzencelgezwel is geen blastoom, maar de morphologische uitdrukking van de linksverschuiving van de beenvorming. Betreffende de genese van de reuzencellen is niets met zekerheid bekend. Veel aantrekkelijks biedt echter de opvatting van H a g g q v i s t, die de reuzencel beschouwt als een product van demascatie van het beenweefsel. Ook het fibreuze weefsel kan worden opgevat als door demascatie te zijn ontstaan.

De locale osteodystrophia fibrosa is een gevolg van locale acidose, dit geldt ook voor de reuzencelelepulis.

Therapeutisch wordt behalve van de operatieve verwijdering van de bijschildklier ook resultaat verwacht van de toediening van acetas aluminicus, dat de phosphorresorptie remt, bovendien echter waarschijnlijk de acidose bestrijdt.

Als definitie voor het begrip osteodystrophia wordt voorgeslagen: Osteodystrophia fibrosa is een ziekelijke verandering van het beenweefsel, die gekenmerkt is door een versterkte osteoklastische beenafbraak en gestoorde beenaanmaak, in den zin van een linksverschuiving van de beenvorming, veroorzaakt door een acidotische verandering van de locale of algemeene stofwiseling, welke in het laatste geval nog wordt versterkt door de mede door de acidose veroorzaakte hyperfunctie van de parathyreoidea.

ZUSAMMENFASSUNG.

Beim Menschen und bei unseren Haustieren kommen Krankheiten vor, bei welchen man pathologisch-anatomisch im Skelett eine örtliche oder generalisierte Ostitis fibrosa antrifft.

Unter Ostitis fibrosa oder — wie in späteren Jahren gesagt wird — Osteodystrophia fibrosa, versteht man eine Veränderung des Knochengewebes, die durch einen verstärkten osteoklastischen Knochenabbau und Ersetzung van Knochensubstanz durch fibröses Gewebe charakterisiert ist. Beim Menschen ist dieses Leiden am bekanntesten unter dem Namen von Recklinghausensche Krankheit. Klinisch weisen diese Patienten Erscheinungen von Skeletterweichung auf; daneben können Symptome von Nephritis, Hyperemesis und dergl. das Bild komplizieren. Pathologisch-anatomisch findet man ausser den Skelettveränderungen eine Vergrösserung einer oder mehrerer Nebenschilddrüsen, Nephrosklerose und metastatische Verkalkung verschiedenen Organe. Im Skelett wird neben Ostitis fibrosa die Bildung von Cysten und Riesenzellgeschwülsten angetroffen.

Biochemisch wird als Folge der verstärkten parathyreoiden Funktion häufig Hyperkalkämie, Hypophosphatämie, Phosphatasämie, Polyurie und Kalziurie beobachtet.

Therapeutisch führt die Entfernung der vergrösserten Nebenschilddrüse zu klinischer Heilung.

Ausserdem kennt man beim Menschen die sog. Paget sche Krankheit. Dies ist eine polyostotische Osteodystrophia fibrosa älterer Individuen ohne vergrösserte Nebenschilddrüsen, Verkalkung oder Organveränderungen. Biochemisch bemerkt man als einzige Veränderung Phosphatasämie. Auch bei Niereninsuffizienz, Hyperthyreoidie, Metallvergiftung und Leberkrankheiten kann eine Osteodystrophia fibrosa auftreten.

Bei Kindern kommt die Krankheit ohne Vergrösserung der Nebenschilddrüsen oder biochemische Veränderungen vor. Obgleich einige Fälle juveniler Ostitis fibrosa eine aparte

Krankheit zu bilden scheinen (unilaterale Form mit Pubertas praecox und Pigmentationen), kann man in den meisten Fällen das abweichende Verhalten durch die Anwesenheit eines funktionierenden Thymus erklären.

Schliesslich kennt man noch die sog. örtliche Ostitis fibrosa mit Cysten oder Riesenzellgeschwülsten in einem oder einigen Knochen.

Bei Tieren kennt man Ostitis fibrosa als eine Rachitis ähnelnde Jugendkrankheit beim Pferde, dem Schwein, der Ziege, dem Hunde, dem Affen, der Katze, dem Hirsch u.a.m. Beim Hunde kommt eine Krankheit vor, welche der v. Recklinghausenschen Krankheit beim Menschen ähnelt, und kommen Formen vor, die der beim Menschen bei Niereninsuffizienz auftretenden Form ähneln.

Bei Affen und Hühnern sieht man Krankheitsbilder, die einen Übergang von juveniler Ostitis fibrosa nach der v. Recklinghausenschen Krankheit bilden.

Bei der eigenen Untersuchung von acht Fällen von Osteodystrophia fibrosa bei ausgewachsenen Hunden konnte der Nachweis erbracht werden, dass diese Krankheit mit den beim Menschen beschriebenen Formen identisch ist.

Experimentell gelingt es durch Injektion von Paraathormon, Verabfolgung von Vigantol im Übermass, Erzeugung von Azidose und durch das Hervorrufen von Nephritis bei dem Versuchstier eine Osteodystrophia fibrosa mit Hyperplasie der Nebenschilddrüsen hervorzurufen.

Auf Grund des Literaturstudiums und eigener Untersuchung wird die Ansicht Christellers, dass die Osteopathien des jungen Hundes nicht zu der Rachitis gerechnet werden dürfen, bestätigt. Beim jungen Hunde treten nämlich allein die juvenile Osteodystrophia fibrosa und die Möller-Barlowsche Krankheit auf.

Das gleichzeitige Antreffen von Rachitis und Ostitis fibrosa bei Affe, Henne oder Schwein beweist nicht, dass ein Zusammenhang zwischen diesen Krankheiten besteht. In diesem Falle muss man annehmen, dass das betreffende Tier an zwei Krankheiten des Skelettes leidet.

Im Einklange mit der Ansicht W e b e r s und v. K o l l a t h s wird die Osteodystrophia fibrosa als eine Linksverschiebung der Knochenbildung, d. h. ein Zum-Stillstand-kommen der Knochenneubildung in einem unreifen Stadium aufgefast.

Ätiologisch spielt hierbei Azidose (Hyperphosphatämie) die Hauptrolle. Diese verursacht die Skelettveränderung und die Hyperplasie der Nebenschilddrüse. In der weiteren Entwicklung des Skelettleidens spielt die Hyperplasie der Nebenschilddrüse eine grosse Rolle.

Die sog. Riesenzellgeschwulst ist kein Blastom, sondern die Folge der Linksverschiebung der Knochenbildung. Bezüglich der Genese der Riesenzellen ist nichts mit Sicherheit bekannt. Bestechend ist die Ansicht H ä g g q v i s t s, der die Riesenzelle einer Demaskierung des Knochengewebes zuschreibt. Auch das fibröse Gewebe kann als durch Demaskation entstanden aufgefasst werden.

Die örtliche Ostitis fibrosa ist die Folge örtlicher Azidose; dies gilt auch für die Riesenzellenepulis.

Therapeutisch wird ausser der operativen Entfernung der Nebenschilddrüse auch Resultat von der Verabfolgung von Acetas aluminicus das die enterale Phosphorresorption hemmt und vielleicht auch die Azidose bekämpft, erwartet.

Osteodystrophia fibrosa kann folgendermassen definiert werden:

Osteodystrophia fibrosa ist eine krankhafte Veränderung des Knochengewebes, die durch verstärkten osteoklastischen Knochenabbau und gestörte Knochenneubildung im Sinne einer Linksverschiebung der Knochenbildung gekennzeichnet ist und durch eine azidotische Veränderung des örtlichen oder allgemeinen Stoffwechsels verursacht wird, die im letzteren Falle noch durch die — ebenfalls durch die Azidose verursachte — Hyperfunktion der Nebenschilddrüse verstärkt wird.

SUMMARY.

With man and with our domestic animals diseases occur in which patho-anatomically a local or generalised ostitis fibrosa is found in the skeleton.

By ostitis fibrosa or, as is said in later years: osteodystrophia fibrosa is understood a change of the bone-tissue which is characterised by a strengthened osteoclastic bone-demolition, and substition of bone by fibrous tissue.

In man these sufferings are best known under the name of disease of v. Recklinghausen. Clinically these patients show symptoms of skeleton-softening; bij the side of it symptoms of nephritis, hyperemesis, a.s.o. may complicate the image. Patho-anatomically besides the skeleton-changes, an enlargement of one or more parathyroid glands, nephrosclerosis, and metastatic calcination of various organs is found. In the skeleton beside ostitis fibrosa the formation of cysts, and giant-cell-tumours is found.

Biochemically as a result of the strengthened parathyroid function, frequently hypercalcaemia, hypophosphataemia, phosphatasaemia, polyuria, and calciuria are found.

Therapeutically the removal of the enlarged parathyroid gland leads to a clinical cure.

Moreover with human beings so-called Paget's disease is known. This is a polyostotic osteodystrophia fibrosa of older individuals without enlarged parathyroid glands, calcination or organic changes. Biochemically as only change, phosphatasaemia is found. Also with kidneyinsufficiency, hyperthyroidy, metal-poisoning, and liver-diseases an osteodystrophia fibrosa may appear.

With children the disease occurs without enlargement of the parathyroids of biochemical changes. Though some cases of juvenile ostitis fibrosa seem to form a separate disease (unilateral shape with pubertas praecox and pigmentations) for the

greater part of the cases the deviating conduct can be explained by the presence of a functioning thymus.

Finally the so-called local ostitis fibrosa is still known with cysts or giant-cell-tumours in one or a few bones.

With animals ostitis fibrosa is known as a juvenile disease of the horse, the pig, the goat, the dog, the monkey, the cat, the deer, a. o., resembling rachitis. With the dog a disease occurs resembling the desease of v. Recklinghausen in man, and shapes which resemble the form appearing in man with kidneyinsufficiency.

With monkeys, and fowls aspects of diseases are seen which form a transition from juvenile ostitis fibrosa to the disease of v. Recklinghausen.

At my own investigation of eight cases of osteodystrophia fibrosa with grown-up dogs, it could be proved that this disease is identical with the forms described of man.

Experimentally one may succeed in causing an osteodystrophia fibrosa with hyperplasia of the parathyroid glands in the experimental animal through the injection of prepared hormon, administration of vigantol in excess, raising of acidose, and through rousing of nephritis.

On the ground of study of literature, and own investigation the opinion of Christeller that the osteopathies of the young dog must not be considered as rachitis, is confirmed. With the young dog viz. only the juvenile osteodystrophia fibrosa, and the disease of Möller/Barlow appears.

The simultaneous appearance of rachitis and ostitis fibrosa with monkey, fowl or pig does not prove that there is a connection between these diseases. In this case it must be assumed that the animal concerned suffers from two diseases of the skeleton.

In accordance with the conception of Weber and v. Kollath the osteodystrophia fibrosa is conceived as a shifting to the left of the boneformation, i.e. a coming to a standstill of the bonemaking at an unripe phase.

Aetiologically acidose (hyperphosphataemia) plays here the principal part. It causes he skeleton-change, and the hyper-

plasia of the parathyroid gland. In the further development of skeleton-sufferings the hyperplasia of the parathyroid-gland plays a great part. The so-called giant-cell-tumour is no blastoma, but the consequence of the shifting to the left of the bone-formation. About the genesis of the giant-cells nothing is known with certainty. Attractive is the conception of Haggqvist, who ascribes the giant-cell to a demascation of the bone tissue. The fibrous tissue, too, may be conceived as to have been caused by demascation.

Local ostitis fibrosa is the result of local acidose; this also applies to the giant-cell-epulis.

Therapeutically besides of the operative removal of the parathyroid gland also results are expected of the administration of acetas aluminicus which checks the enteral phosphor resorption and perhaps also contends with acidose.

Osteodystrophia fibrosa may be defined as follows:

Osteodystrophia fibrosa is a sickly change of the bone-tissue which is characterised by strengthened osteoclastic bone-demolition, and disturbed bone-manufacture in the sense of a shifting to the left of the boneformation, caused by an acidotic change of the local or general metabolism which in the latter case is still strengthened by the hyperfunction of the parathyroidea, likewise caused by the acidose.

LITERATUUR.

Adams. Biochem. Journ. 1929, 23, 902.
—— e.a. Amer. Journ. Phys. 114, p. 283.
Adenot. Gaz. hebd. Med. Chir. 1900, 2, p. 978.
Aeberhart. Dissert. Bern. 1936.
Albertini. Die Riesenzellgeschwülste. 1928.
—— Virchows Arch. 268, p. 259.
Albright. Endocrinology 22, p. 411.
—— Am. Journ. dis. childr. 1936, 52, p. 744.
—— Am. Journ. dis. childr. 1937, 54, p. 529.
—— Journ. Clin. Invest. 1929, 7, p. 139.
—— Journ. Clin. Invest. 1929, 7, p. 183.
—— Journ. Clin. Invest. 1930, 9, p. 659.
—— Journ. Clin. Invest. 1931, 10, p. 187.
—— Am. Journ. Med. Sc. 187, p. 49.
—— Am. Journ. Med. Sc. 1934, 191, p. 49.
—— Am. Journ. Med. Sc. 193, p. 800.
—— J. A. M. A. 102, p. 1276.
—— J. A. M. A. 116, p. 2465.
—— Arch. Int. Med. 54, p. 315.
—— Arch. Int. Med. 1934.
—— Bull. John Hopk. Hosp. 60, p. 377.
Alessandre, Surg. Gyn. Obst. 1927, 45, p. 35.
Alexander/Crawford, Ann. Surgery 1927, 86, p. 362.
Allott/Jemsen. Lancet 1938, p. 609.
Almerini. Ztschr. Krebsf. 1909, 7, p. 389.
Anderson, Arch. Path. 1939, 27, p. 753.
—— Endocrinology, 24, p. 372.
Andrews. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 27, p. 755.
Andreyew/Pugsley. Am. J. Phys.,80, p. 96.
Archangelsky. Beitr. Path. Anat. 1930, 85, p. 714.
Arndt. Ztschr. Anat. Entw. gesch. 1923, 68, p. 514.
—— Berl. Tierartzl. W. 1923, p. 539.
—— Virchows. Arch. 247, p. 454.
—— Verh. Ges. Dts. Naturf. Artze. 1926.
Arnold. Virchows Arch. 306.
Aschoff. Ergebn. Path. 8, p. 561.
Ask Upmark. Act. Med. Scand. 1930, 74, p. 284.
Askanazy. Arb. Path. Inst. Tübingen 1904, 4, p. 398.
—— Verh. Dts. Path. Ges. 1906, p. 85.

Askanazy/Rutishauser. Virchows Arch. 291, p. 653
Aub e.a. J. Clin. Invest. 1929, 7, p. 97.
—— e.a. J. Nutrition. 1937, 13, p. 635.
Axhausen. Med. Klinik. 1909.

Bachmann. Arch. Klin. Chir. 202 heft, 3.
Baginsky. Arch. Anat. Phys. 1881.
—— Virchows Arch. 1882, p. 87.
Bahr. Act. Opht. 14 suppl. VIII.
Baker/Howard. Bull. Hopkins. Hosp. 59, p. 251.
Ball/Lombard. Rev. Gen. Med. Vet. 1926.
Balogh. Ztschr. Stomatol. 1925, 33, p. 802.
Balogh. Zbl. Path. 63, p. 94.
Barr e.a. J. A. M. A. 1929, 92, p. 951.
—— e.a. Am. J. Med. Sc. 1930, 179, p. 449.
Barr. Phys. Reviews, 12, p. 593.
Barrenscheen/Gold. Wien. Med. W. 1928, 78, p. 1340.
Barth. Arch. Hals. Nasen Ohr. heilk., 34.
Basset. Arch. Med. Exp. 1906.
—— Rec. Med. Vet. 1907, 84, p. 167.
Bauer/Schur. Revue de Chir. 1937, p. 296.
Bauer/Jung. Rev. de Chir. 1937, p. 284.
Bauer. Frankf. Ztschr. Path. 1911, 7.
Bauer. Virchows Arch. 273, p. 780.
—— Ztschr. Stomatol. 1925, p. 407.
Bauer. Ztschr. Vet. kunde. 1914, p. 257.
Bauer e.a. J.A.M.A. 1926, 87, p. 1902.
—— e.a. J. Exp. Med. 49, p. 145.
—— e.a. J. Clin. Invest. 1929, 7, p. 75.
—— e.a. J. Clin. Invest. 1930, 8, p. 229.
—— e.a. Am. J. Med. Sc. 181, p. 339.
Baumann. Berl. Münch. Tierartzl. 1941, p. 157.
Beck. Arch. Klin. Chir. 1928, p. 123 en 152.
Bellin. Am. J. Med. Sc. 190, p. 519.
Benjamin/Hess. J. Biol. Chem. 1933, 100, p. 27.
Benoit. D. M. W., 35, p. 1317.
—— Beitr. Path. Anat. 1934, 94, p. 611.
Berard/Alamertini. Lyon Chir. 1909, 1, p. 369.
Berblinger. Beitr. Path. Anat. 1934, 94, p. 558.
Berencsy. Klin. W. 1929, p. 2379.
Berg. J. Exp. Med. 1928, 47, p. 105.
Berg v/d. Dissert. Leiden. 1935.
Berge/Pallaske. Berl. Tierartzl. 1934, p. 401 en 389.
Bergmann. Arch. Klin. Chir. 136, p. 308.
—— Arch. Klin. Chir. 141, p. 673.

Bergstrand. Act. Med. Sc. 54, p. 539.
—— Act. Med. Sc. 1931, 76, p. 128.
—— Act. Med. Sc. 1941, p. 25.
—— Virchows Arch. 245, p. 193.
—— Endocrinology. 1922, 6, p. 477.
Bernhardt, D. M. W. 1927, 53, p. 1082.
Beust. Dtsch. Ztschr. Chir. 1920, 152, p. 60.
Beyerink. T. v. Gen. 1932, 76, p. 3389.
Bietti. Klin. Mbl. Augenh. 105, p. 299.
Binger. J. Pharm. Exp. Ther. 1917, 10, p. 105.
Bischof. Ztschr. Exp. Med. 1926, 68, p. 772.
Blauch. Bruns. Beitr., 37.
Blair/Brooks. J. A. V. M. A. 1917, 51, p. 330.
Bland/Sutton. Journ. Comp. Med. Surg. 1889, 10, p. 1.
—— Illustr. Med. News. 1889.
Blum e.a. Cmpt. Rend. Soc. Biol. 1925, 92, p. 184.
Bockenheimer. Arch. Klin. Chir. 1908, 85, p. 511.
Bodansky. J. exp. Med. 1931, 53, p. 591.
—— J. Biol. Chem. 1930, p. 629.
—— J. Biol. Chem. 1931, proc. XVI.
—— Arch. Int. Med. 1934, p. 88.
—— Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 27, p. 706.
—— Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 27, p. 797.
Boeve. T. v. Gen. 75.
Boez. Cmpt. rend. Soc. Biol., 82, p. 447.
Bomskov. Arch. Exp. Path. Pharm. 1930, 157, p. 220.
Borak. Arch. Klin. Chir. 175, p. 78.
—— Wien. Klin. W. 1934, p. 540.
Bordeaux. J. Comp. Path. Ther. 37, p. 27.
Bosanyr. Wien. Klin. W. 1925, 61, p. 97.
Bostroem. Verh. Ges. Dtsch. Naturf. Artze, 1883.
Botreau/Roussel. Ostéites Pianiques Goundou.
Bouffard/Bull. Soc. Path. Exot. 1909, 2 p. 220.
Box/Wesselow. Lancet, 209, p. 543.
Boyd. Proc. Soc. Exp. Biol. 1930, 27, p. 766.
—— J. A. M. A. 1929, 93, p. 684.
Boynton. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1931, 28, p. 907.
Braizew. Arch. Klin. Chir. 150, p. 37.
Brammann. Verh. Dtsch. Ges. Chir. 1887.
Brand. e.a. Arch. Exp. Path., 167, p. 113.
Brandes. Rec. Opht. 1911, p. 186.
Brandsma. T. v. Gen. 1941, p. 289.
Bretscher. Helv. Med. act., 3, p. 868.
Brewer. Endocrinology. 1934, 18, p. 397.

Brimhall. J. A. V. M. A. 1922, 41, p. 145.
Brodowski. Virchow, 1875.
Brosch. Virchows Arch., 144, p. 289.
Brougher. Am. J. Phys. 84, p. 583.
—— Am. J. Phys., 86, p. 39.
Brouwer. e.a. Ann. Anat. Path. 13, p. 1.
Brull. Arch. Int. Phys. 1928, 30, p. 1.
Brunner. Dtsch. Ztschr. Chir. 1941, 254, p. 133.
Bruschweiler. Virchows Arch., 255, p. 494.
Buchbinder. Arch. Int. Med., 40, p. 950.
—— Am. J. Phys., 80, p. 273.
Bülbring. Arch. Exp. Path. Pharm., 162, p. 209.
Bull. J. Comp. Path. Ther. 1918, 31, p. 193.
Buschke. Arch. Dermat. 1924. 145, p. 192.
—— Klin. W. 1932, p. 1249.
—— Ergebn. Path. 1931, 25, p. 1.
Busolt. dissert. Giessen 1913.
Busse. Bruns. Beitr., 172, Heft. 3.
Buy de. J. A. M. A., 58, p. 112 en 2040.

Caan. D. M. W. 1924, p. 1367.
Cantarow. Endocrinology, 22, p. 13.
—— Arch. Int. Med. 1929, 44, p. 670.
Carnot. B. et Mêm. Soc. Med. Hôp. 1938, p. 426.
Carougeau. Rev. Gen. Med. Vet 1912.
Carlström. Skand. Vet. Tidskr. 1933, p. 231.
Castleman. Am. J. Path. 1935, 11, p. 1.
Chossat. Cmpt. rend. Sc. Ac. Sc. 1842, 14, p. 451.
Christeller. Verh. Dtsch. Path. Ges. 1926.
—— Berl. Klin. W. 1920, p. 979.
—— Ergebn. Path. 20 abt. II T. 1, p. 1.
—— Klin. Woche 1923, p. 1429.
Churchill. Ann. Surg., 104, p. 9.
—— Surg. Gyn. Obstr., 58.
Claude. Cmpt. rend. Soc. Biol., 63.
Collazo. Virchows Arch., 274, p. 281.
—— D. M. W., 56, p. 681.
—— D. M. W., 57, p. 1037.
Collet. Rev. Vet. Toulouse 1935, 87, p. 497.
Collip. Am. J. Phys, 76, p. 472.
—— J. Biol. Chem. 63, p. 395 en 439.
—— J. Biol. Chem., 64, p. 485.
—— J. A. M. A., 88, p. 565.
—— Br. J. Exp. Path., 15, p. 335.
Comel. Arch. di Fisiol. 1930, 29, p. 159.

Compere. Am. J. dis. childr. 1930, 40, p. 941.
Corson/White. Arch. Int. Med. 1922, 30, p. 798.
Coryn. Arch. Int. Méd. Exp. 1936, p. 135.
Cuttler. Surg. Gyn. Obst., 59.
Cremer. Sitz. ber. Ges. Morph. Phys. München, 1891.
Cruickshank. Br. J. Exp. Path. 1923, 4, p. 213.

Dacosta. Surg. Gyn. Obst. 1909, 8, p. 32.
Dammann. Ztschr. Vet. Wiss. 1874, 2, p. 137.
Davies/Colley Transact. Path. Soc. Londen. 1884.
Dawson/Struthers. Edinb. Med. Journ. 1923, 30, p. 421.
Deelman. Leerboek Path. Anat.
Demole. Arch. Exp. Path. Pharm. 1929, 146, p. 361.
Dereux. Presse Med. 1926, p. 834.
Dibbelt. Arb. Path. Inst. Tübingen. 1908, 6.
—— Arb. Path. Inst. Tübingen. 1911, 7, p. 559.
—— Arb. Path. Inst. Tübingen. 1911, 7, p. 144.
—— D. M. W. 1912, 38, p. 316.
—— Verh. Dtsch. Path. Ges. 1909, p. 33.
—— Zieglers Beitr. 1910, 48, p. 147.
Dieterich. Arch. Klin. Chir., 136, p. 388.
—— Bruns Beitr., 134, p. 534.
Dimitroff. Wien. Tierartzl., 29, p. 199.
Dittrich. Arch. Exp. Path., 168.
Dor. Rev. Chir., 1902, 25, p. 429.
Dornuff. Mschr. Kinderh. 1940, 82, p. 120.
Dragstedt. Am. J. Phys., 54, p. 783.
—— Am. J. Phys., 63, p. 408.
—— Am. J. Phys., 64, p. 424.
—— Am. J. Phys., 69, p. 477.
—— Phys. Rev. 1927, 7, p. 514.
Drews. Morph. Jahrb., 73, p. 185.
Dulm v. Ned. Ind. Bl. Diergen. 1909.
—— Ned. Ind. Bl. Diergen. 1932.
Durham. Arch. Int. Med. 1928, 42, p. 467.
Düttman. Bruns, Beitr., 139, p. 720.
Dwelshauwers. Arch. Intern. Phys. 1937, 44, p. 313.
Dyrenfutth. Virchows Arch., 186, p. 321.

Eckstein. Klin. W., 3, p. 105.
Edwards. Cmpt. Rend. Soc. Biol. 1861, 52, p. 1327.
Edwards/Page. Am. J. Phys., 78, p. 235.
Eerland. Ervaringen Chr. Klin. Groningen III 1942.
Eger. Virchows Arch., 299, p. 654.
—— Virchows Arch.,306, p. 183.

Eger. Beitr. Path. Anat. 1938, 100, p. 19.
—— Klin. W. 1941, p. 353.
—— Franf. Ztschr. Path. 1942, 56, p. 369.
—— Klin. W. 1942, 21, p. 859.
Ehrström. Act. Med. Sc., 74, p. 378.
Eichholtz/Ojemann. T. v. Gen. 1941, 85 p. 2218.
—— Wiener Tierartzl. 1941, 28 p. 351.
Elliot. J. Comp. Path., 12, p. 300.
Elsom. e.a. Am. J. Med. Sc., 191, p. 49.
Elsworth. Bull. Hopkins. Hôp., 52, p. 131.
—— Bull. Hopkins. Hôp., 55 p. 296.
—— Bull. Hopkins. Hôp., 57 p. 91.
Engel. dissert. Giessen 1864.
Erdheim. Rachitis und Epithelkörperchen 1914.
—— Ztschr. Heilk. 1904, 25, p. 1.
—— Virchows Arch., 281, p. 197.
—— Beitr. Path. Anat. 1916, 62, p. 302.
—— Mitt. Grenzgeb. 1906, 16, p. 632.
Ettinger. Am. J. Röntgen. 1934, 31, p. 594.

Farner. Mitt. Grenzgeb. 1920.
Fasiani. Arch. Italiano Chir. 1923, 7, p. 427.
Faxen. Act. Paed., 12, p. 302.
Ferrero/Sacerdotti. Arch. It. Chir. 1926, p. 274.
Ferrero/Sacerdotti/Cucco. Arch. It. Chir. 1930, 26, p. 649.
Findlay. Br. Med. J. 1908, II, p. 13.
Fischer. Anat. Hefte, 38, 1908.
Flood. Arch. Int. Med., 59, p. 981.
Földes. Act. Paed., 33, p. 178.
Fontana. Endocrin. epatol. constit. 1929, 4, p. 401.
Forest. Ann. Surgery., 102, p. 351.
Forster. Ztschr. Biol. 1873.
—— Zschr. Biol. 1876, 12, p. 464.
Fraenkel. zie Mandl. 1926.
Frangenheim. Bruns. Beitr., 90, p. 117 en 139.
Franke. M. M. W. 1905, p. 1129.
Franqué. Dtsch. Ztschr. Ges. Tierh., 1, p. 3.
Freese. D. T. W. 1926, p. 423.
Freeseman Dissert. Hannover. 1913.
Frei. Alg. Path. für Tierärtze. 1942.
Freund. Dtsch. Archiv. Klin. Med., 86, p. 129.
—— Virchows Arch., 274, p. 1.
Fröhner. Monatsh. Prakt. Tierh. 1895.
Fromme. Klin. W. 1928, 7, p. 771.
Froriep. Chir. Kupfertafeln Weimar 1821 enz. B. 8, Tafel 438.

Fujii. Dtsch. Ztschr. Chir. Chir. 114, p. 26.
Funck. Tierartzl. Rundschau. 1919, p. 346.
Funk. Ergebn. Phys. 1913.

Gaethgens. Frankf. Ztschr. Path. 1933, 45, p. 543.
Gans. Frankf. Ztschr. Path., 16, p. 37.
Gaugele. Arch. Klin. Chir. 1907, 83, p. 953.
Gerhardt. Arch. Exp. Path. Ther. 1899, 42, p. 83.
Gerlach. Virchows Arch., 254, p. 461.
Germain. Rec. Med. Vet. 1881.
Gerschman. Cmpt. rend. Soc. Biol., 104, p. 413.
Geschickter. Am. J. Cancer. 1931.
—— Arch. Klin. Chir. 1933, 172, p. 694.
v. Gierke. Virchows Arch., 167, p. 318.
Gillert. Zschr. Exp. Med., 43, p. 539.
Gilligan. J. Clin. Invest., 17.
Girschmann. Cmpt. rend. Soc. Biol., 104, p. 411 en 413.
Glasunow. Virchows Arch., 299, p. 120.
Gley. Cmpt. rend. Soc. Biol. 1897.
Gohs. Frankf. Ztschr. Path. 1934, p. 453.
—— Franf. Ztschr. Path. 1935, 47, p. 63.
Gold. Mitt. Grenzgeb., 41.
—— Klin. W. 1929.
Götting. Virchows Arch., 197, p. 1.
Graham. Arch. dis. childr., 13, p. 1, 1938.
Gratzl. Wiener Tierartzl. 1941, p. 225.
Grauer. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1932, p. 29.
Gregoire. Bull. Soc. Nat. Chir. 1933, p. 874.
—— Ann. Med. Vet. 1938, 83, p. 366.
Guest. Warkany J. Biol. Chem. 1933, 100, p. 343.
Gurlt. Magas. Ges. Tierh. 1834, B. 4.
Gürsching. Arch. Exp. Path. Pharm., 167, p. 146.
Guthree. J. Larvng. Otol. 1923, p. 575.
Gutman. Am. J. Med. Sc., 191, p. 361.
—— Arch. Int. Med. 1937.
—— J. A. M. A., 103, p. 87.
Gyorgi. Klin. W. 1922, p. 399.
—— Jhrb. Kinderh., 120, p. 267.

Habelmann. Dtsch. Ztschr. Chir., 255.
—— Klin. W. 1941, p. 812.
Haberer. Arch. Klin. Chir., 76, p. 831.
—— Arch. Klin. Chir., 82, p. 559.
Häggqvist. Act. Chir. Sc. 1929, 65, p. 180.
Hagenbach. Frankf. Ztschr. Path. 1911, 6, p. 398.

Hager. dissert. Giessen 1919.
Ham/Lewis. Br. J. Exp. Path., 15, p. 228.
Hamilton/Schwartz. Am. J. dis. Childr., 46, p. 775.
—— J. Pharm. Ther. 1932, 46, p. 285.
Hammett. Am. J. Phys., 63, p. 218.
Hampe. T. v. Gen. 1941, p. 3465.
Hamperl/Wallis. Ergebn. Inn. Med. 1933, 45, p. 589.
—— Virchows Arch., 288.
Hanes. Am. J. Med. Sc. 1939, 197, p. 85.
Hanke. D. M. W. 1938, p. 45.
—— Frankf. Ztschr. Path. 1935, p. 71.
—— Arch. Klin. Chir., 172, p. 366.
Hansemann. Die Rachitis des Schädels, Berlin, 1901.
Hansen. Anat. Hefte. 1905, 27, p. 535.
Harbitz. J. Med. Res. 1915, 32, p. 361.
Harms. Magas. Ges. Tierh. 1871, 37, p. 257.
Harnapp. Mschr. Kinderh. 1937, 69, p. 1. 1940, 82, p. 352.
—— Klin. W. 1940, p. 1268.
Harrison. J. Clin. Invest. 1941.
Hart. Virchow Arch., 208, p. 367.
Hartwitch. Virchows Arch. 1922, 236, p. 61.
Hashell. Am. J. Med. Sc., 190, p. 676.
Haslhofer. Klin. W. 1930, p. 92.
—— Virchows Arch., 289, p. 332.
—— Henke/Lubarsch. Handbuch Path. Anat. IX/3, p. 342.
Hatano. Beitr. Path. Anat. 102, p. 316.
Haubold. Sachs. Jahresber. 1861.
Heard. Am. J. Med. Sc. 1926, 171, p. 38.
Hedinger. Ztschr. angewandte Anat. Konstitutionsf. 1920, 5, p. 293.
Heinlein. Virchows Arch. 251, p. 659.
Heiss. Ztschr. Biol. 1876, 12, p. 151.
Heitzmann. Wien. Med. Presse. 1873, p. 1035.
Heyman. Ztschr. Kinderh. 1933, 54, p. 201.
Helfet. Br. J. Surger. 1940, 27, p. 651.
Hellner. Bruns Beitr. 169, p. 240.
—— Arch. Klin. Chir. 198, p. 243.
—— Virchows Arch. 1927, 264, p. 238.
—— Die Knochengeschwülste.
Helström. Act. Chir. Sc. 1932, 69, p. 237.
Hermann. Arch. Exp. Path. Pharm., 167, p. 82.
Hess. J. Exp. Med., 47, p. 115.
Hertz. Endocrinology. 1934, 18, p. 350.
Herzog. Zie Ohnacker. 1941.
Hetenyi. Klin. W. 1925, p. 1308.

Heubner. M. M. W. 1911, p. 2543.
—— Arch. Exp. Path. 189, p. 1.
Higgins. Am. J. Phys. 1928, 85, p. 299.
—— Am. J. Phys. 1930, 94, p. 91.
Highman. J. Clin. Invest., 16, p. 103.
—— Arch. Path. 1938, 26, p. 1029.
Himmelman. Klin. W. 1930, p. 2443.
—— Zbl. Chir. 1931, 58, p. 2408.
Hintze. Arch. Tierh. 1909, 35, p. 535.
Hinz. Berl. Tierartzl. 1919.
Hirschberg. Beitr. Path. Anat. 1889, 6, p. 511.
Heroteru. Yamaoka Act. Schola Med. Kiota. 1925, 8, p. 209.
Hobmaier. Arch. Tierh. 52, p. 38.
Hoff. Ztschr. Exp. Med. 1935, 95, p. 67.
Hoff. Ergebn. Inn. Md. 1934, 46, p. 1.
Hofheinz. Virchows Arch. 256, p. 705.
Hofmeister. Ergebn. Phys. 1910.
Hofmeister. Dtsch. Ztschr. Chir. 217, p. 123.
Hohlbaum. Zieglers. Beitr. 1922, 53, p. 91.
Holst, Ztschr. Hyg. Infekt. 1912, 72, p. 1.
Holtz. D. M. W. 1934, p. 560 en 1830.
—— Arch. Exp. Path. 174.
Holz. Verh. Ges. Kinderh. 1906, p. 188.
Howland/Kramer. Mschr. Kinderh. 1923, 25, p. 279.
Hubbard/Wentworth. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1021, 18, p. 307.
Hueper. Arch. Path. 1927, 3, p. 14.
Huepner. Klin. W. 1930, p. 775.
Hunt. Am. J. dis. Childr. 34, p. 234.
Hunter. Br. J. Surg. 1931, 19, p. 203.
—— Lancet 1930.
Huschke. Ueber craniosclerosis totalis rachitica Jena. 1858.
Husslein Bruns. Beitr. 1939, 169.
Hutyra/Marek/Manninger. Spec. Path. Ther. Haustiere. 1941, deel II.

Ingier. Frankf. Ztschr. Path. 1913, 12, p. 270.
Ingl. J. Comp. Path. Ther. 1907, 20, p. 35.

Jacoby/Schrott. Mitt. Grenzgeb. 25, p. 383.
Jaffe. Arch. Path. 1933, 24, p. 63.
—— Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 27, p. 708.
—— Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 27, p. 795.
—— J. Exp. Med., 52, p. 669.
—— J. Exp. Med., 56, p. 823.
Jarette. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 32, p. 1211.
Jessener. Wien Klin. W. 1942, heft 6.

Joest/Zumpe. Ztschr. Infekt. krh. Haust. 1925, 27, p. 81.
Jones/Robson J. Biol. Chem. 1931, p. 91.
Jones. Am. J. Phys. 79, p. 694.
—— J. Biol. Chem. 1933, 100, p. 343.
Johnson. Am. J. Path. 1939, 15, p. 111.
Jores. Klin. W. 1931, 10, p. 2352.
Jost. Arch. Tierh. 1910, 36, p. 652.
Junck. Virchows. Arch. 283.
Jung. Rev. Chir. 1937, p. 305.
—— Rev. Chir. 1937, p. 473.

Kahlau. Frankf. Ztschr. Path. 54, p. 494.
Kahn. J. A. M. A. 1926, 86, p. 1761.
Kallius. Arch. Klin. Chir. 169, p. 467.
Kay. Phys. Rev. 12.
Kay. Br. J. Exp. Path. 1929, 10, p. 253.
Karbach. Diss. Giessen. 1913.
Karaz. Dissert. 1925 ref. D. T. W. 1926, p. 297.
Katase. Einflusz der Ernährung u. s. w.
Katase. Beitr. path. Anat. 1914, 57, p. 516.
Katen. Butspelt Lact. 1914, 57, p. 516.
Kienbock. Röntgendiagnostik der Gelenks und Knochenkrankheiten.
—— Bruns Beitr. 171.
Kellner. Virchows Arch. 288.
Klages. Arch. Klin. Chir. 196, p. 86.
Kleinman. Virchows. Arch. 1928, 268, p. 685.
Klemperer. Surg. Gyn. Obst. 1923, 36, p. 11.
Klose/Vogt. Bruns Beitr. 69, p. 1.
Koch. Berl. Kin. W. 1914.
—— Arch. Tierh. 1919, 45, p. 263.
Kolaczek. Bruns. Beitr., 90.
Kollath. Arch. Exp. Path., 142.
—— Arch. Exp. Path., 150.
—— Arch. Exp. Path., 153.
—— Arch. Exp. Path., 167, p. 478, 507, 538.
—— Arch. Exp. Path., 168.
—— Arch. Exp. Path., 189.
—— Arch. Exp. Path., 199, p. 113.
—— Klin. W. 1942, p. 316.
Kölliker. Micr. Anat. 1850, 2, p. 364.
Konjetzny. Bruns. Beitr. 1910, 68, p. 802.
—— Mon. Unfalheilk. 1939, p. 572.
—— Zbl. Chir. 1925, p. 2796.
—— Arch. Klin. Chir. 120, p. 567.
Konschegg Frankf. Ztschr. Path. 1935, 48, p. 486.
Koops. Virchows Arch. 304, p. 397.

Korenschewsky. J. Path. Bact. 1922, 25, p. 366.
Korsakov. Congres Zoölogie Moscou. 1892, II, p. 261.
Korschelt. Sitz. ber. Ges. Beforder. Nat. Wiss. Marburg, 73, heft 2.
Koselka e.a. J. Biol. Chem. 1933, 100, p. 715.
Koszian. Frankf. Ztschr. path. 1932, 43, p. 484.
Kovacsz. Arch. Tierh. 1940, 75, p. 150.
Krager. Tierartzl. Rundsch. 1934.
Kramer e.a. J. Biol. Chem. 91, p. 723.
Kramer/Halpert. Am. J. dis. Childr. 57, p. 795.
Kramer/Yuska. Am. J. dis. Childr. 57, p. 1044.
Kramer e.a. J. Biol. Chem. 1931, 91, p. 271.
Kraus. Arch. Klin. Chir. 196, p. 85.
Krause. Ergebn. Alg. Path. 1927, 22, p. 400.
Krompecher. Die Knochenbildung. 1937.
Krupski e.a. Schweiz. Arch. Tierh. 1941, 83, p. 368.
Kuipers. T. v. Gen. 1941, 85, p. 1991.
—— T. v. Gen. 1942, 86, p. 233.
Kunze. Arch. Tierh. 1926, 54, p. 463.
Kusonaki. Arch. Klin. Chir. 198.

Lane. Vet. J. 1906, p. 232.
Lang. Klin. W. 1939, p. 1035.
—— Beitr. Path. Anat. 87, p. 142.
—— Arch. Klin. Chir. 134, p. 805.
—— Arch. Klin. Chir. 1933, 172, p. 673.
—— Klin. W. 1926.
—— Virchows Arch., 257, p. 594.
—— Virchows Arch., 262, p. 383.
Lambre. Br. Med. J. 1927, 2, p. 785.
Langendorff/Momssen. Virchows Arch., 69. p. 452.
Langenskiold. Act. Chir. Sc., 53, p. 1.
Larson/Fisher. Am. J. Phys., 84, p. 330.
Learner. J. Lab. Clin. Med. 1929, 14, p. 921.
Leger. Bull. Soc. Path. Exot., 4, p. 210.
Lehrnbecher. Bruns. Beitr., 142, p. 380.
Leisering, Sachsische Jahresber. 1872.
Lenart. Ergebn. Inn. Med. 1934, 46, p. 350.
Leyden. M. M. W., 13, p. 621.
Lenel. Frankf. Ztschr. Path. 1942, 56, p. 31.
Leri. B. et M. Soc. Med. Hôp. 1925, 41, p. 504.
Leriche/Jung. Rev. Chir. 1937, p. 649.
Leriche. Rev. Chir. 1937, p. 75.
—— Rev. Chir. 1938.
—— Presse Med. 1935, p. 777.
—— Phys. et Path. du tissu osseux.

Leriche/Pollicard. Problèmes de la phys. norm. et path. de l'os.
Leriche/Jung. Gaz. Hôp. 1930, 103, p. 1733.
Leriche. Presse Med. 1931.
Leroux/Chauveau. Bull. Ass. fr. du Cancer, 14, p. 256.
Lesbouilleries. Rec. Med. Vet. 1940, p. 341.
Levaditi. Presse Med. 1930, p. 168.
Levy. Arb. Path. Inst. Tübingen. 1908, 6, p. 555.
Lexer. Arch. Klin. Chir. 195.
Lienaux. Ann. Med. Vet. 1907, p. 93.
Lièvre. L'osteose parathyreoidienne. Paris 1931.
—— Presse Med. 1936, p. 45.
Lignac. Ned. Mschr. Gen. 1931.
Lipschütz. Arch. Exp. Path. Pharm. 1910, 62, p. 210.
Lloyd. J. Hopk. Hôp. 1929, 45, p. 1.
Loos. Virch. Arch. 278, p. 346.
Looser. Jhrb. Kinderh. 1905, 62, p. 743.
—— Korresp. Blatt. Schw. Artze. 1919, p. 1065.
—— Dtsch. Ztschr. Chir. 1920, 152, p. 210.
—— Dtsch. Ztschr. Chir. 1925, 189, p. 113.
Lotsch. Arch. Chir. 107, p. 1.
Lubarsch. Beitr. Path. Anat. 69, p. 242.
Lubscher. Prager Med. W., 1902.
Luce. J. Path. Bact. 1923, p. 200.
Lucke/Wolf. Arch. Exp. Path. 189, p. 628.
Lücke. Pitha/Billroth. Handbuch Chirurgie, II, 1869, p. 1.
Lukomsky. Dtsch. Ztschr. Zahnheilk. 1926, 44, p. 697.

Mach. Rutishauser. Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. 1938, p. 450.
—— Helv. Med. Act. 1937, 4, p. 423.
Maclaud. Arch. Med. Navale. 1895, p. 63.
Macowan. J. Phys. 1930, proc. IV.
Mandl. Arch. Klin. Chir. 1926, 143, p. 1.
—— Zentralbl. Chir. 1926, 53, p. 260.
—— Zentralbl. Chir. 1929, 55, p. 1739.
—— Wien. Med. W. 1931, 81, p. 601.
—— Wien. Klin. W. 1938, p. 67 en 106.
Marchoux/Misnel. Bull. Soc. Path. Exot., 4, p. 150.
Marconi. Oest. Monatshefte. 1903, 28, p. 481.
Martos. Beitr. Path. Anat. 1938, 100, p. 293.
Marek. Arch. Tierh. 1924, 31, p. 13.
—— Arch. Tierh. 1924, 74, p. 421.
—— Arch. Tierh. 1924, 75 p. 180.
—— Arch. Tierh. 1938, p. 32 en 73.
—— Prager Arch. Tiermed. 1924, 4, p. 75.
Marek/Wellman. Die Rachitis. Jena. 1938.

Maresch. Frankf. Ztschr. Path. 1916, 19, p. 159.
Marine. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1913, 11, p. 117.
Marti. Helvet. Med. Acta. 1941, 8, heft 5.
Martos. Beitr. Path. Anat. 1938, 100, p. 293.
Marx. Arch. Klin. Chir., 175, p. 547.
—— Arch. Klin. Chir., 1933, 172, p. 112.
Matolcsy. Arch. Klin. Chir., 184, p. 451.
Matthews. Am. J. Phys. 1927, 79, p. 708.
Mathien. Arch. Intern. Phys. 1941.
Maurer. Ergebn. Chir. Orthop. 33.
Maydl. Alg. Wien. Med. Zeit. 1882.
Mc Callum. Bull. Hopkins. Hosp. 1905, 16, p. 87.
Mc Collum. Bull. Hopkins. Hosp., 32, p. 160.
—— Verh. Dtsch. Path. Ges., 15, p. 266.
Mc Cullagh. Arch. Int. Med., 42.
Mc Cune. Am. J. dis. Childr. 1937, 54, p. 806.
Mc Junken. e.a. Arch. Path. 1933, 16, p. 63.
—— Am. J. Path. 1937, 13, p. 325.
Mc Lean. Arch. Path., 32, p. 315.
Meding. Arch. Augenh., 56, p. 301.
Meier. Klin. W. 1922, p. 1908 en 1961.
Mellgren. Zbl. Path. 1936, 66, p. 393.
Mellanby. Exp. Rickets. Londen 1921.
—— J. Phys., 52.
—— Lancet 1919.
Menken. Arch. Int. Med., 42, p. 419.
Meulen v. d. T. v. Diergen. 1942, 69, p. 194.
Meulengracht. Act. Med. Sc., 101, p. 138 en 157.
Meyer. Berl. Münchener Tierartzl. 1941, p. 460.
Meyer/Beckman. Z. Exp. Med. 1922, 29, p. 579.
Meyer. Frankf. Ztschr. Path. 1917, 20, p. 115.
Michael. Geneesk. Gids. 1941, p. 488.
Michaelis. Ergebn. Chir. Orthop., 26, p. 381.
Middelhoven. T. v. Gen. 1941, 85, p. 3536.
Mikulicz. Verh. Dtsch. Ges. Naturf. Artze. 1904.
Miles/Feng. J. Exp. Med. 1925, 41, p. 137.
Mirvish e.a. J. Phys. 1930, p. 434.
Mitchell. Am. J. dis. Childr. 1930, 40, p. 101.
—— Act. Paed. 11, p. 352.
Mirva/Stoeltzner Beitr. Path. Anat. 1898, 24, p. 578.
Molineus. Arch. Klin. Chir. 1913, 101, p. 333.
Mönckeberg. Virchows Arch., 246, p. 106.
Mooser. Diss. Zürich. 1920.
Morel. Cmpt. rend. Soc. Biol., 67, p. 780.

—— Les Parathyreoides Parys. 1912.
Morelli. J. Phys. 1930, 120, proc. XIII.
Moussu. Bull. Mém. Soc. Centr. Med. Vet. 1903, 57, p. 200 en 303.
—— Cmpt. rend. Soc. Biol. 1892, 1893, 1897, 1899.
Müller. Diss. Zürich. 1937.
—— Bruns. Beitr. 1922, p. 251.
Murray. Br. J. Exp. Path. 1923, 4, p. 335.
Mustakallio. Act. Soc. Med. Fenn. 1937, tome 24, heft 3.
—— Dissert. Helsingfors. 1934.

Nagelsbach. D. M. W. 1922, p. 1599.
Nelaton. Bull. Soc. Anat. 1856.
—— Dissert. Parijs. 1860.
Nelson. Arch. Path. 1937, 24, p. 30.
Neverman. Preuss. Jahresber. 1903.
Nicholas/Swingle. Am. J. Anat. 1925, 34, p. 469.
Nicolai. T. v. Gen. 1903, p. 697.
Nicolaysen. Act. Paed., 33, p. 405.
Nieberle. Arch. Tierh. 1940, p. 472.
Nieberle/Cohrs. Lehrbuch spez. Path. Anat. Haustiere.
Niederwieser. Ztschr. Kinderh. 1933, 54, p. 717.
Nielsen/Stephenson. Nordesk. Medic. 1941, 9, p. 81.
Niimi en Aoki. J. Jap. Soc. Vet. Sc. 6, p. 345.
Niimi/Kato. J. Jap. Soc. Vet. Sc., 7, p. 181.
Nissen. Dtsch. Ztschr. Chir., 191, p. 197.
Nitschke. Mschr. Kinderh. 1928, 41, p. 128.
—— Ztschr. Kinderh., 50, 52 en 54.
—— Klin. W., 8, p. 794 en 1124.
Nonidez/Goodale. Am. J. Anat., 38, p. 319.
Noodt. Virchows Arch., 238, p. 262.
Nordman. Arch. Klin. Chir. 1934.
Norris Smith/Mitchell. Am. J. Med. Sc., 190, p. 765.
Nylander. Act. Soc. Med. Fenn. Tom. 15.

Oberling/Querin. Ann. Anat. Path. 11, p. 97.
Ogawa. Arch. Exp. Path. Pharm. 1925, 109, p. 83.
Ohnacker. Frankf. Ztschr. Path. 1941, 55, p. 76.
Ohntrup. Beitr. Path. Anat. 1941, 105, p. 489.
Ojemann. T. v. Diergen. 1942, 69, p. 477, 515.
Okuneff. Virchows Arch., 259, p. 685.
Otto. Handb. Path. Anat. Breslau. 1814.

Page/Scott. J. Pharm. Ther. 1932, p. 431.
Paget. Med. Chir. Transact. 1877, 60, p. 37.
Pallaske. Arch. Tierh. 67.
—— Tierartzl. Rundschau. 1935, 41, p. 577.

Paltauf. Centrbl. Path., 24, p. 959.
Pappenheimer/Johnson. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1938, 38, p. 777.
Pappenheimer/Wilens. Am. J. Path. 1933, 11, p. 73.
Pappenheimer. J. Med. Res. 1921, 42, p. 391.
Parhon. Tomorug. Wien. Arch. In Med. 1935, 27. p. 327.
Park/Howland. Bull. Hopkins. Hosp., 32, p. 101 en p. 341.
Parreira/Castro Freira Cmpt. rend. Soc. Biol. 1926, 95, p. 1590 en 1592.
Paton/Watson. Br. J. Exp. Path. 1923, 4, p. 177.
—— Br. Med. J. 1921, p. 594.
Paton/Findley. Br. Med. J. 1918.
Pecaud. Rev. Gen. Med. Vet. 1904.
Pedersen. Dissert. Kopenhagen. 1940.
Pemberton/Gerrie. Ann. Surg., 92, p. 202.
Peneke. Centrbl. Path. 1926, 37, p. 535.
Percv. Proc. Zoöl. Soc. Londen. 1844, XII, p. 83.
Perras. Virch. Arch., 296.
Petit/Almy. Bull. Mém. Soc. Centr. 1901, p. 469.
Petit. Rec. Med. Vet. 1903, 8, p. 161.
Pettit. Bull. Soc. Path. Exot. 1909, 2, p. 220.
Pfaundler. Jhrb. Kinderh., 60.
Pfeiffer. Festschrift Fröhner, 289.
—— Bruns Beitr. 1907, 53, p. 473.
Pick. D. M. W., 56, p. 1981.
—— Berl. Klin. W. 1911.
—— Berl. Klin. W. 1917, p. 797.
—— Klin. W. 1923, p. 1044.
—— Zentrbl. Chir. 1926, h. 3.
—— Med. Klin. 1931.
Poddubski. Sovet. Vet., 17, p. 44.
Pommer. Untersuchungen über Osteomal. und Rachitis. 1895.
—— Denkschr. Acad. Wiss. Wien, 89, p. 158.
—— Arch. Klin. Chir., 136, p. 1.
—— Virchows Arch., 92.
—— Arch. Orthop. Unfallchir. 1920, 17, p. 17.
Popesto. Revista Sanit. Milit. 1931, ref. Ann Anat. Pathol., 11, p. 68.
Pugsley/Selye. J. Phys. 1933, 79, p. 113.
Puhl. Arch. Klin. Chir. 186, p. 506.
—— Arch. Klin. Chir., 194, p. 1.

Queloz. Helv. Med. Act. 1938, 5, p. 195 en 347.
Quick. J. A. M. A. 1931, p. 745.

Raab/Brown. Ztschr. Exp. Med. 1934, 94, p. 346.
Rabl. Klin. W., 1923, p. 1644.
—— Virchows Arch., 245, p. 542.

—— M. M. W. 1924, p. 469.
—— Arch. Klin. Chir., 137, p. 619.
Raczek. Diss. Leipzig. 1937.
Radnai. Frankf. Ztschr. Path. 1934, 46, p. 97.
Rauk/Wagner. Graefes. Archif. Opht. 1941, 143, p. 85.
v. Recklinghausen. Festschrift Virchow. 1891.
—— Unters. Rachitis Osteomal. 1910.
Reed e.a. Am. J. Phys., 84, p. 176.
Regnier. Fortschr. Röntgenstr., 89, p. 696.
Rehn. Beitr. Path. Anat. 1908, 44, p. 274.
Reimers/Boye. Centrbl. Inn. Med., 26, p. 953.
Reiss. Arch. Klin. Chir., 184, p. 320.
Renner. Arch. Klin. Chir., 175, p. 388.
Renton. J. Path. Bact. 1916, 21, p. 1.
Reus/Roller. Wien. Klin. W. 1940, p. 889 en 912.
Ribbert. Virchows. Arch. 80.
Richter. Sachs Jahresber. 1908.
Ritter. Diss. Freiburg. 1920.
—— Dtsch. Ztschr. Chir. 1900, 54, p. 1.
—— Frankf. Ztschr. Path. 1920, 24, p. 137.
Robertson. J. Comp. Path. 1905, 18, p. 114.
Robbins. J. A. M. A., 104, p. 117.
Robin. Cmpt. rend. Soc. Biol. 1849, p. 119.
Robson. Lancet. 1939, p. 377.
Roever-Bonnet. Diss. Amsterd. 1941.
Roffo/Landauer. Prensa Med. 1914, 1, p. 177.
Rohmer. Presse Med. 1941, p. 1287.
Rohr. Virchows Arch., 281, p. 136.
Roloff. Ztschr. Vet. Wiss. 1874, 2, p. 224 en 281.
—— Arch. Tierh., 1, p. 189.
Roques/Bouffard. Bull. Soc. Path. Exot. 1908.
Rose. Am. J. Med. Sc. 1941, p. 691.
Rosskopf. Diss. Giessen. 1910.
Rosswog. Diss. Giessen. 1912.
Roth/Volkmann. Mitt. Grenzgeb. 1920, 32, p. 427.
Rothstein/Welt. Am. J. dis. Childr. 1936, 52, p. 368.
Roubaud. Bull. Soc. Path. Exot. 1908.
Roy, Kon. Ned. Inst. Wetensch. 1837.
Ruppe. Dissert. Parijs. 1924.
Rustung. Act. Paed., 12, suppl. II.
Rutishauser. Ann. Anat. Path. 1937, p. 107.
—— Ann. Anat. Path., 13, p. 999.
—— Arch. Intern. Pharmac. Ther. 1938.
—— Beitr. Path. Anat., 94, 1934, p. 332.

—— e.a. Schw. Med. W. 1933, p. 209.
—— Centrbl. Path. 1932, 53, p. 305.
—— Virchows Arch., 294.
—— Presse Med. 1935.
—— Arch. Gewerbepath. 1932, 3.
Rywkind. Virchows Arch. 263, p. 415.

Sainton. Paris. Med. 1931, p. 427.
—— Ann. Anat. Path. 1931, p. 70.
Saltykow. Virchows Arch. 253, p. 775.
Salvesen. Act. Med. Sc., 83, p. 485.
—— Act. Med. Sc. Suppl. VI.
Sauer. Dtsch. Ztschr. Chir. 1922, 170, p. 95.
Sauerborn. Virchows Arch., 201, p. 467.
Sauerbruch. Arch. Klin. Chir. 120 (disc. Konjetzny).
Schaal. Frankf. Ztschr. Path. 1933, 44, heft 3.
Schabad. Ztschr. Klin. Med. 1909, 68, p. 94.
—— Ztschr. Klin. Med. 1910, 69, p. 435.
Schaperclaus. Fischkrankheiten. 1941.
Schellack. Beitr. Path. Anat. 1939, 103, p. 479.
Scheuber. Diss. Genève. 1936.
Scheunert. Ztschr. Infekt. Krh., 21, 23, 24.
Schickele. D. M. W. 1916, 42, p. 1595.
Schiff. Virchows Arch., 278, p. 62.
Schippers. T. v. Gen. 1921, p. 592.
Schlagenhaufer. Wien. Klin. W. 1915, 28, p. 1362.
Schlegel. Med. Klin. 1940, 23, p. 67.
Schloss. Ergebn. Inn. Med. 1917, 15, p. 55.
Schmey. Frankf. Ztschr. Path. 1911, 6, p. 230.
—— Virchows Arch., 220, p. 52.
Schmidt. D. M. W. 1913, p. 59.
—— Oestr. Viertelj. heft. Vet. kunde XX, heft 1.
Schmidtmann. Virchows Arch., 280, p. 1.
—— Klin. W. 1930, p. 1629.
Schmitz. Dissert. A'dam. 1937.
Schmorl. Arch. Exp. Path. Pharm. 1913, p. 313.
—— Virchows Arch., 283, p. 694.
—— Ergebn. Inn. Med., 4, p. 446.
—— Beitr. Path. Anat. 1901, 30, p. 240.
—— Klin. W. 1926, 7, p. 771, 1928.
—— M. M. W. 1909, 54, p. 794; 1912, 59, p. 289.
—— Verh. Dtsch. Path. Ges. 1930.
—— Arch. Klin. Chir. 1906, 85, p. 170.
Schneyer. Wien. Med. W., 77, p. 557.
Scholtz. Arch. Exp. Path. Pharm., 159, p. 233.

Schoonhoven v. Beurden. T. v. Gen. 1941, 85, p. 1039.
Schouten. T. v. Gen., 75, p. 225.
Schretter/Haslhofer. Z. Exp. Med., 76, p. 352.
Schubert. Virchows Arch., 268, p. 212.
Schultz. Virch. Arch., 1869, 46, p. 350.
—— Tierartzl. Rundsch., 33, p. 685.
Schultze. Arch. Klin. Chir., 136, p. 339.
Schulze. Mitt. Grenzgeb. 1923.
Schulze/Zschau. Frankf. Ztschr. Path. 1935, p. 51.
Schütz. Virchows Arch. 1860.
Schützler. Berl. Münch. Tierartzl. 1941, heft 30.
Sedgenidse. Arch. Klin. Chir., 184, p. 349.
Seifried. Arch. Tierh. 1940, p. 411.
—— Monatsh. Prakt. Tierh., 34, p. 61.
Selye. J. A. M. A., 99, p. 108.
—— Endocrinology. 1932, 16, p. 547.
Seleye. Med. Klin. 1929, p. 371.
Sénèque. Presse Med. 1928, p. 516.
Shelling e.a. Endocrinology, 22, p. 225.
—— J. Biol. Chem. 1932, p. 96.
Shelling/Remsen. Bull. Hopkins Hosp., 57, p. 158.
Shipley. Bull. Hopkins. Hosp. 1922, p. 376.
Silberberg. Ergebn. Path. 20 II abt. I, p. 306.
Silberstein. Arch. Klin. Chir. 70, p. 863.
Simon. Veröffentl. Med Verwalt. 1922, 14, p. 349.
Simmonds. Med. Klin. 1921, 17, p. 1374.
Sjöquist. Act. Paed. 1941, 29, p. 59.
Skaar. Virchows Arch., 271, p. 100.
—— Act. Paed. 1931, 12, suppl. I.
Slawek/Donekes. Med. Klin. 1930, p. 463.
Snapper. Ziekten van het skelet.
—— T. v. Gen. 1937, 81, p. 2030.
Snell/Green. Am. J. Phys., 92, p. 630.
Sophean. J. A. M. A. 1930, p. 483.
Speiser. Arch. Klin. Chir. 149, p. 274.
Spies. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1931, 28, p. 527.
Spring. Arch. Klin. Chir. 149.
Stansky. Thèse. Paris. 1839.
Steinitz. Ergebn. Inn. Med. 1931, 39, p. 216.
Stenholm. Path. Anat. stud. über die Osteodystrophia Fibr.
Stockmayer. Arch. Tierh. 1930.
Stoeltzner. Virchows Arch., 147, p. 430.
—— Virchows Arch., 177, p. 466.
—— Pflügers Arch., 122, p. 559.
—— Schr. Koningsb. Gel. Ges., 4, p. 29.

Strada. Pathologica. 1909, 1, p. 423.
Strassler. Klin. W., 1937, p. 1393.
Strauch. Frankf. Ztschr. Path., 21, p. 38.
—— Frankf. Ztschr. Path., 28, p. 319.
Ström. Act. Med. Sc., 53, p. 175.
Stuhlenmiller. Berl. Münch. Tierartzl. 1941, heft 51.
Stumpf. Dts. Ztschr. Chir. 1912, 114, p. 417.
Sumita. Dts. Ztschr. Chir., 107, p. 1.
Surngle. Am. J. Phys., 75, p. 378.
Sutton. Br. Med. J. 1884, p. 668.
Szenes. Mitt. Grenzgeb. 1921, p. 93.

Tamman. Bruns. Beitr., 142, p. 83.
Taurit. D. M. W., 56, p. 2068.
Teutschlander. Klin. W. 1941, p. 714.
Thalman. Virchows Arch., 283, p. 148.
Theiler. Monatsh. Prakt. Tierh. 1907, 18, p. 193.
—— Vet. Rec. 1934, p. 143 en 183.
Thoenis. Jhrb. Kinderh. 1930.
Thöldte. Krankheitsförschung. 1928, p. 397.
Thomaszewski. Frankf. Ztschr. 1918, 21, p. 38.
Thomson/Pugsley. Am. J. Phys., 102, p. 350.
Thomson/Collip. Phys. Rev. 12, p. 309.
Tobeck. Arch. Hals. Nasen. Ohrenheilk., 34.
Todyo. Frankf. Ztschr., 10, p. 219.
Toland. J. A. M. A. 1931, 96, p. 741.
Toth. Bruns. Beitr. 172.
Toverud. Act. Paed. 1931, 12, suppl. II.
Trautman. Ztschr. Infekt. krh. 1925, 27, p. 20.
Tremolières. J. Med. franc. 1925, 14, p. 382.
Tripier. Arch. Phys. norm. et path. 1874, 6.
Tron. Arch. Augenh., 97, p. 356.
Trotzky. Arch. J. Kinderh. 1897, 23.
Tscherniak. Virchows. Arch., 274, p. 154.
Tschestowitsch. Virchows Arch., 148, p. 140 en 209.
Tunoda. Surg. Gyn. Obst. 1934, 4, p. 1934.

Uehlinger. Virchows Arch. 306, p. 255.
Ueyeno. Beitr. Klin. Chir. 65.
Uhle. Diss. Giesen. 1922.
Ullrich. Ztschr. Kinderheilk. 1929, 57, p. 105 en 581.
Upmark. Act. Med. Scand. 1939, 99, p. 204.

Vacirea. Ormoni. 1941, 3, p. 459.
Varela. Virchows Arch., 274, p. 270.
Varnell. Vet. Rev. 1860.

Verger. J. med. Bordeaux. 1929, p. 673.
Versé. Verh. Dtsch. Path. Ges. 1910, 14, p. 281.
Verstraete. Vl. Diergen. T. 1939, p. 165 en 193.
Virchow. Virchows Arch., 5.
—— Virchows Arch., 8.
—— Zellulairpath.
—— Krankhaftegeschwülste.
—— Verh. Ges. Dtsch. Naturf. Artze. 1886.
Visher. Dts. Ztschr. Chir. 1905, 77.
—— Dts. Ztschr. Chir. 114.
Voit. Ztschr. Biol. 1880, 16, p. 55.
Vrolik. Specimen Anat. Inaugurale de hyperostosii cranii. 1848.

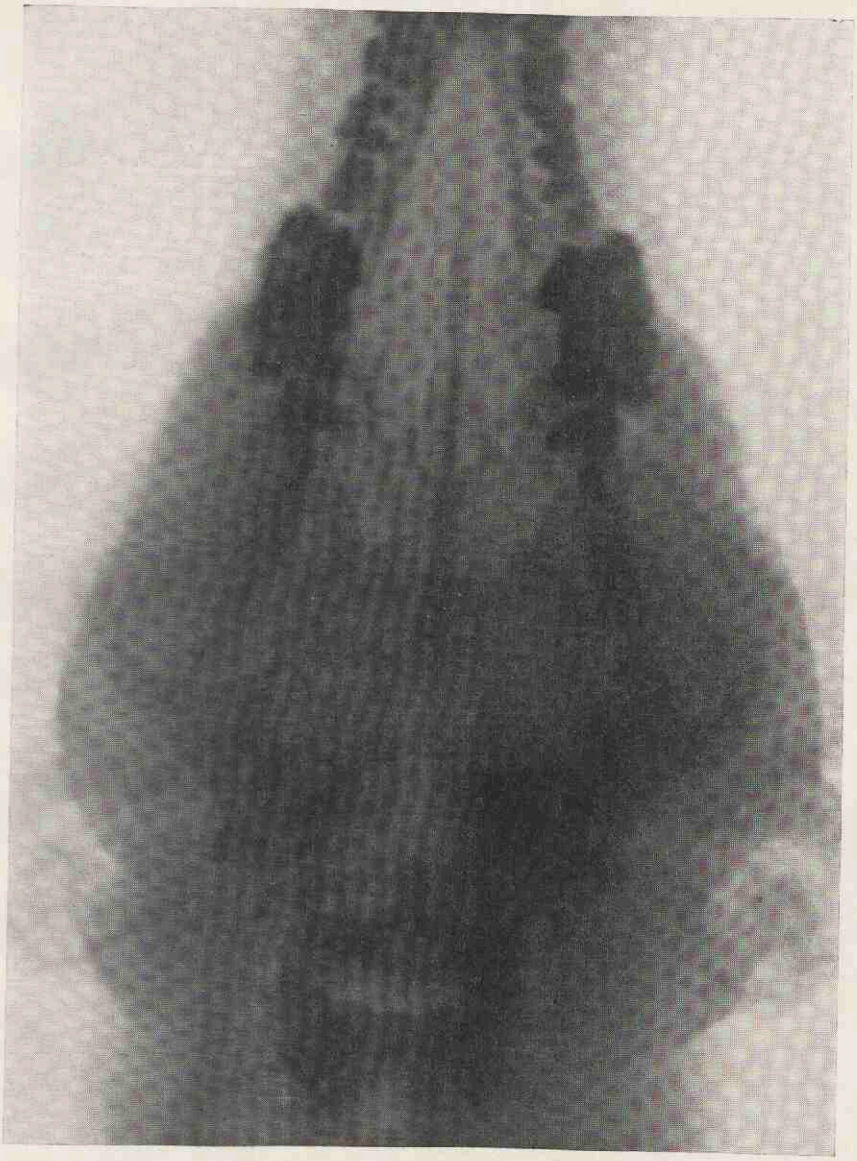
Wangensteen. J. A. M. A., 93, p. 1199.
Wanke. Dts. Ztschr. Chir. 1930, 228, p. 210.
Waskressenski. Rev. Chir. 1938, 57, p. 633
Wathner. Mschr. Kinderh. 1928, 40, p. 317.
Weber. Beitr. Path. Anat. 1929, 82, p. 383 en 514.
—— Virchows Arch. 1932, 283, p. 752.
Wegner. Virchows Arch., 56.
Weinmann. Klin. W. 1933, p. 727.
Weiske. Ztschr. Biol., 10, p. 411.
Welti/Jung. J. Chir. 1933.
Wendel. Dts. Ztschr. Chir. 1930, 227, p. 551.
Wester. T. v. Diergen. 1914.
—— T. v. Diergen. 1929, 56 p. 1259.
—— T. v. Diergen. 1931, 58 p. 202 en 277.
—— Orgaanziekten groote huisdieren.
Westmacott. Internat. Med. Congres. Londen 1913. Sect. XV, p. 243.
Wieland. Mschr. Kinderheilk., 21, p. 415.
—— Jhrb. Kinderh., 67, p. 675.
—— Jhrb. Kinderh., 70, p. 539.
—— Virchows Arch., 197, p. 167.
Wilder, Endocrinology. 1929, 13 p. 231.
—— J. A. M. A., 106, p. 427.
Willies. Arch. Tierh. 1908, 34, p. 623.
Wilton. Act. Path. Scand. 1933. Suppl. XV.
—— Act. Paed. 1935, 17, p. 72.
Winer. Am. J. Med. Sc. 1941, 202, p. 642.
Winter. Centrbl. Chir. 1929, 56, p. 2647.
Wirth. Oestr. Monatsh. 1910, p. 354.
Wirth/Pommer. Wien. Tierartzl. 1937, p. 257.
Wittenberg. Dissert. Hannover, 1924.
Wolbach. Am. J. Path, 9, p. 689.
Wolf. Diss. Rostock 1935.

Wu. Jhrb. Kinderheilk. 1930, 129.
Wunder. Ztschr. f. Fischerei 1934, 32, p. 37.

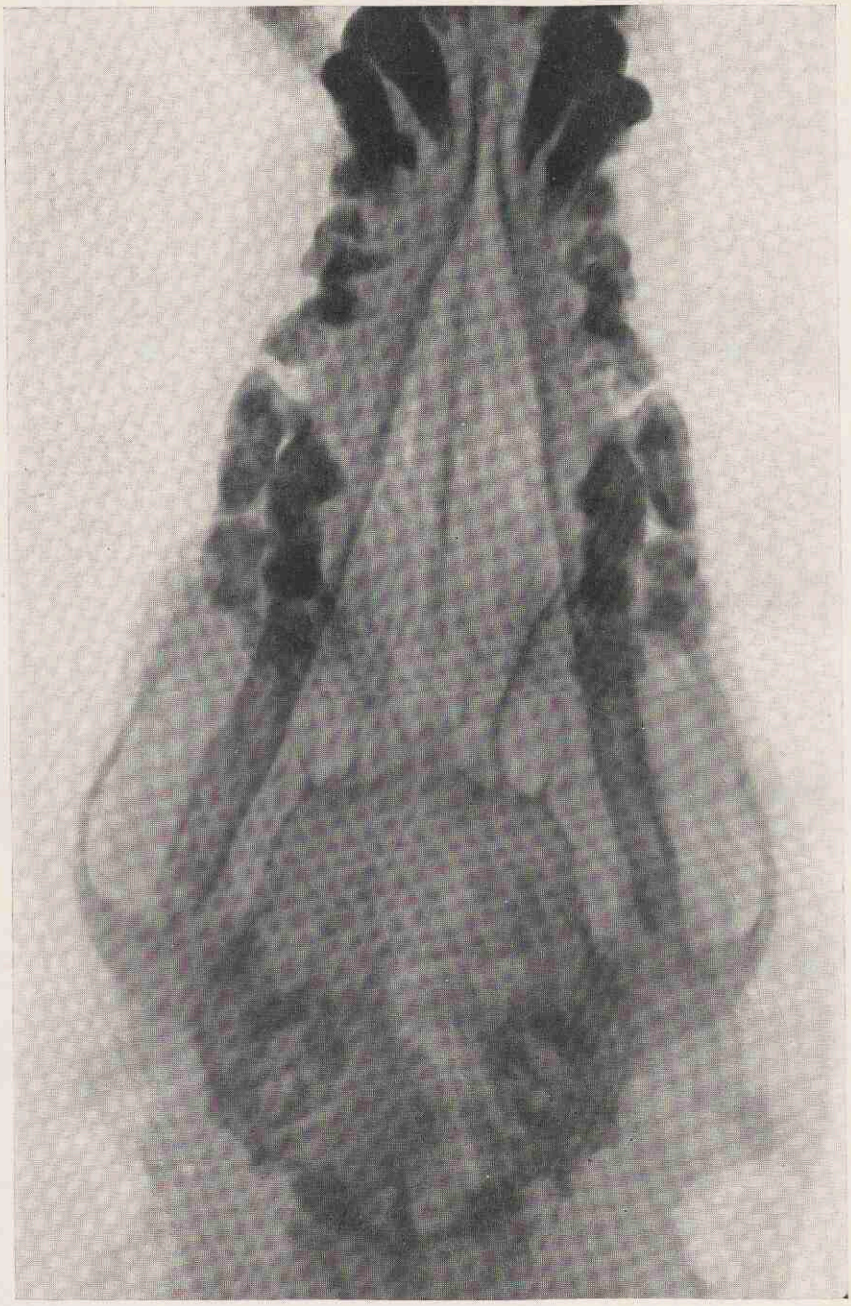
Zalesky. Hoppe Seyler Med. Chem. Unters. 1866, p. 45.
Zenker. Beitr. Path. Anat. 1939, 103, p. 451.
Zieman. Arch. Tierh. 1905, 31, p. 300.
—— Arch. Schiffs. Tropenhyg. 1922, 26, p. 331.
Zinserling. Beitr. Path. Anat. 1934, 94, p. 20.
Zobel. Berl. Tierartzl. 1903, 19, p. 559.
Zondek. Klin. W. 1922, p. 2172.
Zuckmayer, Pflügers Arch., 148, p. 225.
Zuckschwerdt. Arch. Klin. Chir. 1939, 196, p. 599.

I

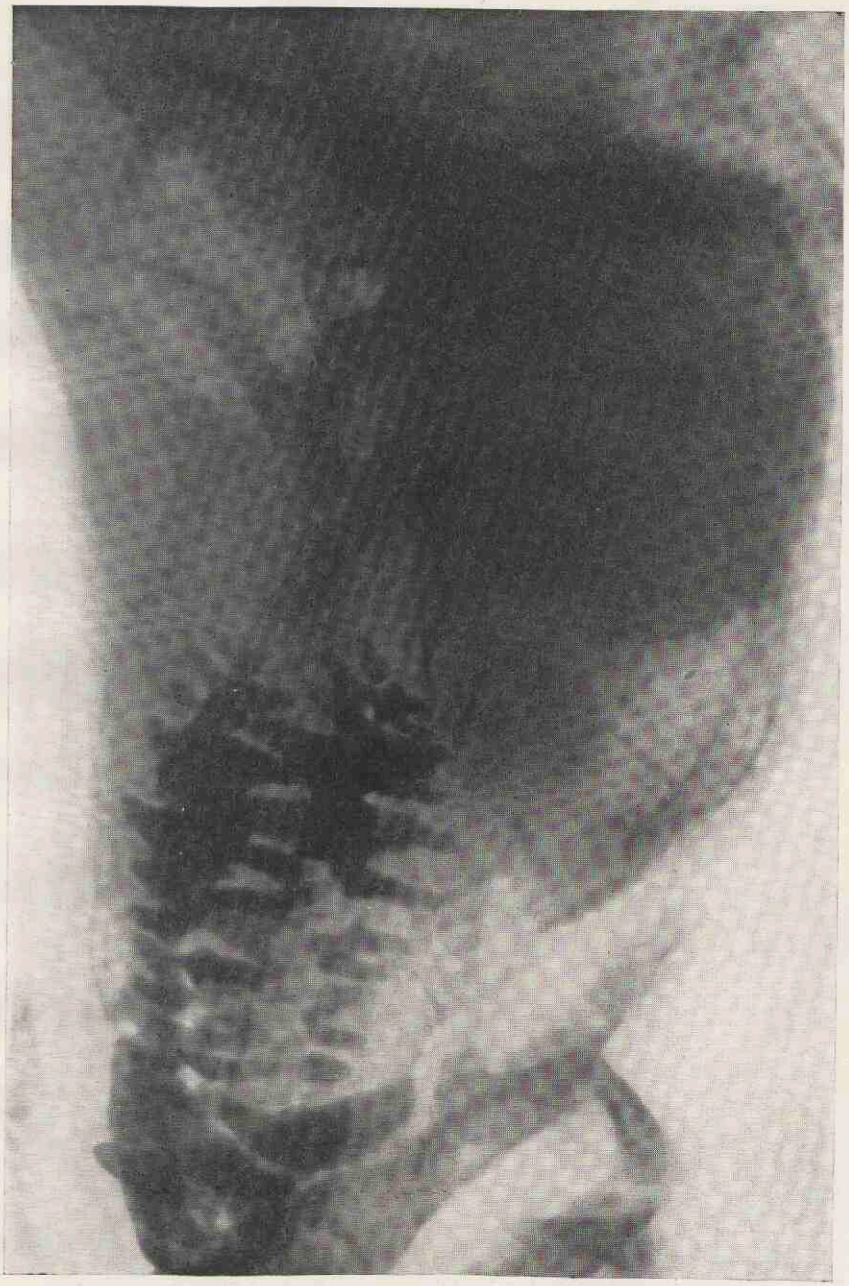
II



III



IV



V

STELLINGEN.

I.

Spontane rachitis komt niet voor bij hond en kat.

II.

Ook bij de dieren moet bij de behandeling van fracturen rekening worden gehouden met het door Krompecher vastgestelde feit, dat de aard van de callusvorming mede afhankelijk is van mechanische invloeden.

III.

Ook bij perforeerende wonden van borst of buik kan de levertraanbehandeling volgens Löhr met succes worden toegepast.

IV.

Aangezien geelkleuring van het vleesch van nuchtere kalveren steeds een gevolg is van de aanwezigheid van galkleurstoffen, is het overbodig in dit geval de reactie op galkleurstoffen uit te voeren.

V.

Het gebruikelijke onderzoek van slachtdieren lijdende aan tuberculose biedt geen waarborgen, dat alle tuberculeus veranderde deelen verwijderd worden.

VI.

Het veelvuldig reinigen van de uitwendige gehoorgang van honden lijdende aan otitis externa vertraagt de genezing.

VII.

Ter bestrijding van de bloedingen is bij lijders aan de ziekte van Weill de toediening van stoffen met vitamine K werking gewenscht.

VIII.

Groote dosis menformon of stilbeen kan gebruikt worden ter bestrijding van primaire weeënzwakte.