

Der neue Fall von Aussackung unterscheidet sich von meinem früheren Falle, in welchem ein Sack von beträchtlicher Grösse im Sulcus popliteus internus, also am Orte der B. m. retro-condyloidea interna und ihrer Aussackungen, Platz genommen hatte, durch die enorme Grösse, die besondere Gestalt und die Lage ausserhalb des genannten Sulcus, ein- und vorwärts von ihm, am inneren hinteren Winkel des Knies.

Das Präparat habe ich in meiner Sammlung aufbewahrt.

---

## XXI.

### Ueber Proliferation, Metaplasie und Resorption des Knochengewebes.

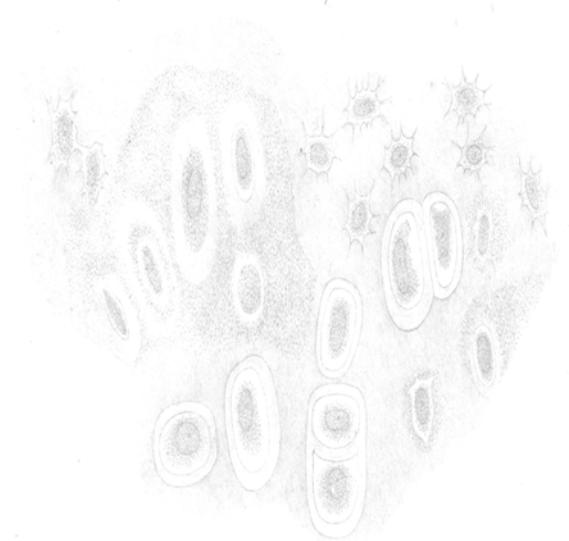
Von Dr. E. Ziegler,

Privatdocenten und I. Assistenten am pathologischen Institut zu Würzburg.

(Hierzu Taf. VII.)

---

Bei meinen im 70. Bande dieses Archivs publicirten Untersuchungen über die subchondralen Veränderungen bei Arthrits deformans war ich mehrfach auf Knochenerkrankungen gestossen, deren Einreihung in die pathologisch-physiologischen Prozesse mir in verschiedener Hinsicht Schwierigkeiten bereiteten. Sie betrafen namentlich metaplastische, mit Wucherung der Zellen verbundene Vorgänge am Knochen, deren Bedeutung als Theilerscheinung einer als chronische Entzündung aufgefassten Knochenaffection zu bestimmen war. Im Wesentlichen handelte es sich um eine Umbildung des Knochens in Knoorpel und besonders in Bindegewebe, bei welchem Prozesse jeweilen eine mehr oder weniger starke Zellvergrösserung und Vermehrung constatirt werden konnte. Bei diesem activen Verhalten der zelligen Bestandtheile schien es mir am meisten begründet, diese Vorgänge als progressive Ernährungsstörungen aufzufassen, welche am ehesten den Regenerationsvorgängen, wie sie namentlich nach Traumen, mit Entzündungsscheinungen complicirt, zur Beobachtung gelangen, an die Seite zu stellen wären. Ich glaubte mich zu diesem Vergleich besonders deshalb berechtigt, weil bei der Ar-



1

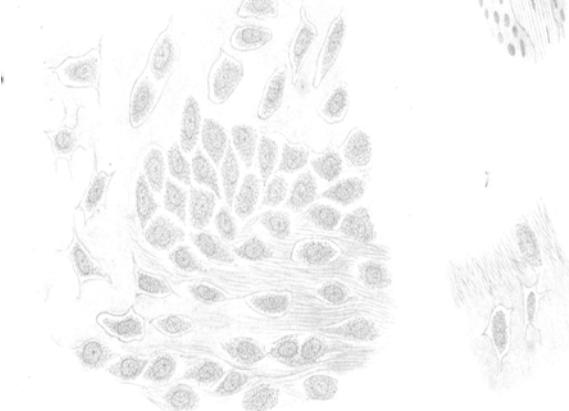


4

5



6



7



tbritis deformans einer als chronische Entzündung aufgefassten Affection, ebenso wie bei manchen acuten Entzündungen, progressive Ernährungsstörungen, d. h. Regenerationsvorgänge und entzündliche Prozesse sich miteinander combiniren. Es ist hier nicht der Ort, auseinander zu setzen, was man bei den chronischen Gelenkentzündungen als entzündliche, was als nicht entzündliche Ernährungsstörung anzusehen habe; ich habe mich darüber bereits an anderer Stelle (Tageblatt der Naturforscherversammlung in München, 1877) geäussert und hoffe demnächst in einer anderen Arbeit ausführlicher darauf zurück zu kommen. Für die Beurtheilung der genannten Veränderungen hielt ich den Hinweis auf diese Aehnlichkeit des Verlaufes und der Gruppierung verschiedener Ernährungsstörungen für genügend, um den Weg zu bezeichnen, auf welchem den Ursachen derselben nachgegangen werden konnte. In meiner citirten Arbeit hatte ich allerdings nicht wagen dürfen, über die Ursachen dieser Regenerationswucherungen eine bestimmte Meinung abzugeben. Den vorliegenden Hypothesen über den Eintritt regenerativer Zellvermehrung konnte ich zwar meine Zustimmung nicht geben, doch wollte ich keine andere Ansicht an deren Stelle zu setzen suchen. Am ehesten wäre es wohl gerechtfertigt gewesen, auf die circulatorischen Veränderungen der Entzündung zu recuriren und in ihnen die Ursache der Proliferation zu suchen. Hiermit will ich indessen nicht die Meinung vertreten, als ob die regenerativen Vorgänge, wie sie neben Entzündungsprozessen beobachtet werden, noch abhängig von der Entzündungsursache seien; es sind dieselben wohl nur in sofern mit der Entzündung in Beziehung zu bringen, als die geänderten Circulationsverhältnisse eine Steigerung der Ernährung der betroffenen Theile zur Folge haben. Es ist daher a priori klar, dass Wucherungsvorgänge, wie die genannten, nicht an entzündliche Circulationsveränderungen allein gebunden sein können, falls sie überhaupt als von denselben abhängig gedacht werden dürfen. Um hierüber ein richtiges Urtheil mir zu verschaffen, um überhaupt in die Proliferations- und Umwandlungsvorgänge am Knochen einen besseren Einblick zu gewinnen, schien es mir von Vorteil, dieselben auch unter anderen Verhältnissen aufzusuchen. Wenn sich dieselben Veränderungen bei verschiedenen Krankheiten vorfanden, wenn verschiedene äussere Bedingungen denselben Effect hatten, so konnte und musste eine solche Beobachtung der Erkenntniss

des Zusammenhangs und der Natur des Prozesses sehr förderlich sein. Dazu schien es mir vor Allem geboten, möglichst viel That-sächliches festzustellen und wenn ich auch nicht hoffen durfte, dadurch eine Theorie der progressiven Ernährungsstörungen des Knochens zu finden, so konnte ich doch einer solchen einen Schritt näher kommen.

Vermittelst des Experimentes an die Frage heranzutreten, schien mir zwecklos und unmöglich, so lange eben nicht die anatomischen Verhältnisse dieser Ernährungsstörungen völlig klar gelegt waren. Erst durch Letzteres könnte man im günstigsten Falle hoffen, einen Fingerzeig für eine experimentelle Inangriffnahme der Frage zu erhalten, d. h. die eigentliche Aufgabe sich präzise zu stellen.

In Nachstehendem habe ich mir es denn auch hauptsächlich zur Aufgabe gemacht, die anatomischen Verhältnisse verschiedener Ernährungsstörungen am Knochen klar zu stellen, indessen glaubte ich es auch nicht unterlassen zu dürfen, auf die Gesichtspunkte aufmerksam zu machen, von welchen aus dieselben betrachtet werden müssen. Auch glaubte ich nicht zu weit zu geben, wenn ich die verschiedenen Erklärungsmöglichkeiten in's Auge fasste, wobei ich mir freilich bewusst war, Hypothesen aussprechen zu müssen, deren Umgestaltung in bewiesene Sätze nicht von der pathologischen Anatomie, sondern vielmehr von der pathologischen Chemie im günstigsten Falle erwartet werden kann.

Bei meinen Untersuchungen über Arthritis deformans hatte namentlich die Bildung von Knorpel aus Knochen in hohem Maasse meine Aufmerksamkeit erregt und so war ich denn auch in erster Linie darauf bedacht, hierüber weitere Untersuchungen anzustellen. Neue Präparate von Arthritis deformans konnte ich leider nicht erhalten; ich bin daher nicht im Stande, weitere Angaben über die Häufigkeit derartiger Metaplasien bei dieser Affection zu machen. Ich musste mich begnügen, einen Fall, der mir schon früher gute Präparate geliefert hatte, weiter zu untersuchen. Ich war auch so glücklich, noch 3 kleine Enchondrome in der Spongiosa des Schenkelkopfes zu entdecken, von denen zwei etwa 3—4 Mm. gross waren, während das dritte makroskopisch kaum sichtbar war. Alle drei sitzen Knochenbalken auf, die sich in nicht wesentlich verändertem Markgewebe befinden; die beiden grösseren zeigen dabei die Gestalt eines hutförmigen Pilzes, das kleine präsentirt sich mehr als eine

spindelige Anschwellung eines Knochenbalkens. Bei der grösseren ist am Fusse des Pilzes nicht der ganze Knochenbalken in Knorpel übergegangen, sondern es findet sich unter demselben noch eine schmale Zone von Knochengewebe, so dass man den Uebergang des Knochens in Knorpelgewebe verfolgen kann. Die Geschwülstchen zeigen vollkommen den Bau hyaliner Enchondrome. Zwischen hyalinem Knorpel und Knochen fand sich eine deutlich erkennbare Uebergangszone. In Fig. 1 habe ich eine derartige Stelle bei starker Vergrösserung abgebildet. Als erster Schritt der Umwandlung scheint mir eine Trübung und Körnung der Grundsubstanz angesehen werden zu müssen, eine mikroskopische Veränderung, die wohl in einer Erweichung der Grundsubstanz ihren Grund haben dürfte. Mit demselben geht ein Verschwinden der Knochenkörperchen Hand in Hand, während die Knochenzellen deutlicher hervortreten. Weiter gegen das Euchondrom zu ändert sich das Bild wieder. Die Grundsubstanz wird homogen und um die Zellen treten immer deutlicher helle Kapseln auf, so dass das Bild des Hyalinknorpels immer schärfer hervortritt. So finde ich es am entkalkten Präparate; ich kann nicht sagen, welches Aussehen frische Präparate zeigen, da solche mir nicht zu Gebote standen. Wie schon erwähnt, kam mir ein frischer Fall von Arthritis deformans, der vielleicht Knorpelbildungen besessen hätte, nicht in die Hände. Bei zwei Fällen von Polyarthritis rheumatica, bei welchem nahezu sämmtliche Gelenke ankylosirt waren, konnte ich nichts Derartiges vorfinden. Die Gelenkknorpel waren fast durchgehends in Knochen und vascularisiertes Bindegewebe verwandelt, die Knochen selbst zeigten nur atrophische Zustände.

Abgesehen von den erwähnten Präparaten standen mir nur noch Geschwülste zur Verfügung. Leider waren auch diese nicht mehr frisch, sondern schon längere Zeit in Müller'scher Flüssigkeit und Spiritus gelegen. Zu feineren histologischen Untersuchungen waren sie daher nicht mehr zu verwerthen, immerhin liess sich auch hier die Knorpelbildung noch gut erkennen. Zunächst fand ich dieselbe bei einem Myxom des Schenkelhalses. Der ganze Schenkelhals bis tief in den Gelenkkopf hinein ist eingenommen durch eine weiche gallertige Neubildung, in deren Mitte eine wallnussgrosse glattwandige Cyste mit heller schleimiger Flüssigkeit sich befindet. In der Umgebung derselben sind Knochenbalken nicht zu

fühlen, erst weiter nach aussen bildet die rarifizierte Corticalis noch eine knöcherne Schale. Die Dimensionen des Schenkelhalses sind nicht verändert, dagegen bildet derselbe mit dem Schaft des Oberschenkels einen viel spitzeren Winkel als normal. Im Periost der Diaphyse sitzen zahlreiche Myxome.

Im Centrum der Geschwulst zeigt auch das Mikroskop keine Knochenbalken mehr, sondern es finden sich dieselben erst weiter nach aussen. Auch diese sind freilich grösstentheils nicht mehr normal, sondern in verschiedenen Umwandlungsprozessen begriffen und ganz oder theilweise entkalkt. An dieser Stelle interessirt uns nur die Metaplasie derselben in Knorpel. In der Uebergangszone der Geschwulst in den Knochen kann man nehmlich unschwer Knochenbalken finden, die auf eine gewisse Länge ganz oder wenigstens theilweise in Knorpel umgewandelt sind. Die Knorpelheerde sitzen in letzterem Falle theils central, theils peripher; die stärkere Färbung mit Hämatoxylin lässt sie leicht erkennen. Die Grundsubstanz in den Knorpelherden ist meist hyalin, nur ab und zu bemerkt man eine Andeutung von Faserbildung. Eigentliche Geschwülste haben sich hier nicht gebildet, doch sind die metaplastirten Knochenbalken merklich dicker als die anderen.

Ein besseres Untersuchungsobject fand ich in einem Osteoidchondrom des Humerus. Es ist dies eine ziemlich umfangreiche Geschwulst, deren äussere Theile aus Spindelzellengewebe, deren innere dagegen aus vascularisirtem zellreichem Knorpel und aus Knochenbalken bestehen. Letzteres Gewebe umgibt an Stelle des Periostes den Knochen, der zwar in seinen Umrissen erhalten, aber vollkommen dicht und sclerotisch erscheint. Das Mikroskop zeigt, dass der Knochen in nahezu der ganzen Diaphyse und der oberen Epiphyse zwar rarifizirt ist, dass dagegen die Marksubstanz mit Ausnahme verhältnissmässig kleiner gefässführender Kanäle umgewandelt ist in zellreichen Knorpel, der seinerseits wieder auf dem Wege der Metaplasie äusserst zahlreiche kleine Knochenbälkchen gebildet hat.

Doppelfärbungen mit Hämatoxylin und Carmin geben ein äusserst zierliches Bild, indem der alte Knochen nahezu ungefärbt bleibt, der Knorpel in den erweiterten Haversi'schen Kanälen und Markräumen dagegen sich tief roth und der neugebildete Knochen sich blau färbt. Wenn man in der Corticalis die Ränder Haversi'scher Kanäle, welche eben in Erweiterung begriffen sind,

untersucht, so überzeugt man sich, dass auch hier eine Umwandlung von Knochen in Knorpel stattfindet. Zwischen knorpelig aussehendem Kanalinhalt und dem Knochen besteht keine scharfe Grenze, sondern es geht der letztere allmählich über in ersteren. Auch hier bemerkt man ein Körnigwerden der Grundsubstanz, Verschwinden der Knochenkörperchen und Vergrösserung der Knochenzellen und Uebergang des so veränderten Knochens in Knorpel. In Fig. 2 habe ich die ersten die Umwandlung des Knochens in Knorpel vorbereitenden Veränderungen abgebildet. Der Schwund einzelner Knochenkörperchen und die Vergrösserung der entsprechenden Zellen innerhalb der dunkler aussehenden Grundsubstanz ist leicht zu erkennen. In stärker erweiterten Kanälen hört die Metaplasie des Knochengewebes auf, es findet, wie schon oben erwähnt, eine Neubildung von Knochen durch Metaplasie des Knorpels statt.

An einem anderen Osteoidchondrom suchte ich vergebens nach den eben beschriebenen metaplastischen Vorgängen, ich konnte nirgends einen Uebergang von Knochen in Knorpel nachweisen, sondern es entstand der Knorpel augenscheinlich nur aus dem Markgewebe und dem Periost. Von reinen Enchondromen besitze ich kein Material, das zu einer derartigen Untersuchung geeignet erscheint. Ein Enchondrom der Rippen, das ich in dieser Richtung untersuchte, liess keine metaplastischen Vorgänge am Knochen erkennen.

Weit grösser ist das Material, das ich zum Studium der übrigen proliferen, metaplastischen und resorptiven Vorgänge am Knochen, theils schon früher gesammelt hatte, theils in letzter Zeit noch sammeln konnte. Abgesehen von den typischen Resorptionsvorgängen fand ich am häufigsten bindegewebige und sarcomatöse Metamorphosen des Knochens. Primäre und secundäre Knochen geschwülste, Sarcome und Krebse zeigten diese Metaplasien oft in der schönsten Weise. Freilich ist es nur ein verhältnissmässig geringer Procentsatz von Knochengeschwülsten, bei welchen diese Form des Knochenschwundes vorkommt; weit häufiger verbüllt sich der Knochen bei der Geschwulstentwicklung passiv und wird zur Atrophie und zum Schwund gebracht. Ich werde auf diese letztgenannten Vorgänge weiter unten noch zurückkommen, zuvor möchte ich die mit Proliferation der Knochenzellen verbundenen Prozesse am Knochensystem besprechen.

Die sarcomatöse Metaplasie ist es, die natürlich vor allen anderen die Aufmerksamkeit auf sich zieht. Andeutungen derselben hatte ich bereits bei der Arthritis deformans gefunden, wenn man wenigstens der bei dieser Affection beobachteten Knochenzellenwucherung diesen Namen beilegen will. Es waren dies indessen nur Andeutungen, welche nicht vollkommen auf den Namen Sarcom Anspruch machen konnten. Um so erfreuter war ich, in einem Sarcom des Schenkelhalses das Material zu finden, um die Entwicklung eines Sarcoms aus dem Knochen zu verfolgen. Der Fall betraf einen älteren Mann, der unter den Erscheinungen einer Hirnaffection erkrankte. Die Symptome sprachen für einen Hirntumor. Bald nach Beginn dieser Erscheinung brach ohne besondere Veranlassung der rechte Schenkelhals. Der behandelnde Arzt diagnostirte einen Schenkelhalstumor als Ursache der Fractur. Nach Verlauf von etwa 2 Monaten starb der Patient, nachdem sich die Erscheinungen von Seiten des Nervensystems noch bedeutend gesteigert hatten. Die Section bestätigte die Diagnose. Im Gehirne fanden sich 3 Tumoren von der Grösse einer Haselnuss bis zu der einer Wallnuss. Ferner sassen Knoten in der Milz und der linken Nebenniere. Der Schenkelhals war an der Linea intertrochanterica abgebrochen. In der Umgebung der Fractur fand sich ebenfalls eine Neubildung. Sämtliche Tumoren haben ein markig weisses, theilweise auch mehr röthliches Aussehen. Die Consistenz derselben ist eine weiche, am festesten fühlt sich der Schenkelhalstumor an. Letzterer nimmt so ziemlich den ganzen Schenkelhals ein. Innerhalb der Geschwulst sind keine Knochenbalken mehr zu fühlen. Um die Bruchstelle ist nicht nur die Spongiosa, sondern auch die Corticalis grossenteils geschwunden. Nach oben und nach unten geht die Geschwulst ziemlich unvermittelt in die mässig hyperämische und fetthaltige Spongiosa über, so dass die Grenze zwischen gesundem und krankem Gewebe deutlich zu erkennen ist. An der Grenze der Geschwulst verlieren sich die Knochenbalken ziemlich rasch.

Schon bei der Section vermutete ich nach dem makroskopischen Befunde, dass diese Geschwulst mir erwünschte Aufschlüsse über die Beteiligung der Knochensubstanz an der Bildung von Geschwülsten geben würde. Die frische mikroskopische Untersuchung bestätigte, dass es sich hier in der That um ein grosszelliges Sarcom handelte, bei dessen Entstehung sich der Knochen

wesentlich mitbeteiligt, ja wohl die Hauptrolle spielt. Ich habe die Geschwulst sowohl am nicht entkalkten, als am entkalkten Knochen untersucht. Bei dieser Gelegenheit möchte ich die Pikrinsäure als Entkalkungsmittel angelegentlich empfehlen. In Spiritus sorgfältig gehärtete Präparate leiden durch die Entkalkung mit concentrirten wässerigen Pikrinsäurelösungen weit weniger, als durch Chromsäure und Salpetersäure. Bei der weiteren Behandlung der Präparate kommt es alsdann nur darauf an, dass nach der Entkalkung die Stücke erst gut ausgewässert werden, ehe sie wieder in Spiritus gehärtet werden. Auch die Schnitte verlangen eine sehr sorgfältige Entwässerung, dann aber lassen sie sich ausgezeichnet mit Hämatoxylin und Carmin färben. Sehr gute Präparate erhält man auch durch Färbung der Schnitte in Ueberosmiumsäure. Die Schnitte kommen dazu mehrere Stunden in schwache Ueberosmiumsäurelösungen und hernach sofort in verdünntes Glycerin. In diesem bleiben sie mehrere Tage. In dem hierbei schwarz werdenden Glycerin erhalten sie eine grünlich-braune Färbung und die einzelnen Theile treten alsdann bei der Untersuchung in verdünntem Glycerin oder Canadabalsam ausgezeichnet schön hervor. Ganz besonders eignen sich diese Schnitte zum Zeichnen.

Die zu besprechende Geschwulst ist also ein Sarcom und zwar ein Sarcom, dessen grosse epithelähnlichen Zellen in kleinen Gruppen innerhalb eines faserigen Grundgewebes liegen. Im Knochenmark beginnt die Geschwulstentwickelung in Form einer Zellvermehrung, mit welcher natürlich eine entsprechende Abnahme der Fettzellen einhergeht. Am Knochen findet man in diesen Theilen zuweilen Resorptionsgruben mit Riesenzellen (Fig. 6 unten rechts), doch findet sich dies wie gesagt nur stellenweise. Gewöhnlich ist das Verhalten des Knochens ein anderes. Man findet zwar auch lacunäre Bildungen, aber diese Resorption betrifft nur die Kalksalze, während die Grundsubstanz erhalten bleibt (vergl. Fig. 5 und 6). Es ist klar, dass der Grad der Entkalkung ein verschiedener ist und dass er zunimmt, je weiter man in die Geschwulst eindringt. Im Innern derselben werden natürlich alle Kalksalze aufgelöst und entfernt sein.

Wie verhalten sich hierbei nun die Knochenzellen, wie die Grundsubstanz? Wenn ich von vornherein bemerke, dass die Zellen stets mehr oder minder progressive Veränderungen zeigen,

dass die Grundsubstanz im Fasergewebe metaplasirt oder sich auflöst, dass aber alle diese Veränderungen in höchst wechselvoller Weise sich miteinander combiniren, so wird man sich von der grossen Mannichfaltigkeit der Bilder eine Vorstellung machen können. In der That würde es ein vollkommen vergebliches Beginnen sein, dieselben einzeln vorzuführen. Gewisse Veränderungen wiederholen sich indessen immer, im Allgemeinen ist es immer derselbe Gang, den die Geschwulstentwicklung einschlägt und alle die verschiedenen Abweichungen erscheinen daher als Modificationen, die das Endergebniss nicht wesentlich beeinflussen. Der Entkalkung der Grundsubstanz folgt immer auch eine histologische Veränderung derselben; sie verliert ihre lamellöse Beschaffenheit, während zugleich auch die Knochenkörperchen sich vergrössern und die Zellen deutlicher hervortreten (vergl. Fig. 3 u. 4). Die Ausläufer der Knochenkörperchen erscheinen bald deutlicher und breiter (Fig. 3) als sonst, bald wieder sind sie sehr schwer oder gar nicht zu sehen (Fig. 4). Manchmal bleibt augenscheinlich der Knochen längere Zeit in diesem Zustande; man findet wenigstens oft ziemlich grosse Abschnitte von Knochenbalken von diesem Aussehen (Fig. 5), häufiger indessen schliessen sich an diese Vorgänge prolifere Prozesse an. Die Knochenzellen vergrössern sich und treten deutlich als protoplasmareiche Gebilde hervor, ihre grossen Kerne vermehren sich, sie selbst theilen sich, während die Grundsubstanz mehr und mehr zurücktritt (vergl. Fig. 3 und 4). Sehr häufig wird die Wucherung so massenhaft (Fig. 4), dass die Grundsubstanz ganz verschwindet und schliesslich aus dem Knochenbalken ein grosszelliges Sarcomgewebe wird.

Das Alles kann sowohl am Rande eines Balkens, als in der Mitte eines solchen oder in mehreren kleinen Heerden zugleich geschehen; es herrscht hierin die grösste Mannichfaltigkeit. Sehr prägnant wird das Bild gerade dann, wenn die Wucherung heerdeweise auftritt, weit prägnanter, als wenn etwa das Ende eines Balkens sich in Wucherung auflöst (Fig. 6).

Wie schon erwähnt ist der Anteil, den die Grundsubstanz an den Stellen mit starker Wucherung an dem metaplasirenden Prozesse nimmt, ein sehr geringer; sie schwindet unter der massenhaften Wucherung. Anders ist es indessen an Stellen, wo die Wucherung weniger mächtig ist. Hier bemerkt man, dass die Grundsubstanz

nicht untergeht, sondern mehr und mehr ein faseriges Aussehen gewinnt, eine Veränderung, die schliesslich zur Bildung deutlich fibrillären Bindegewebes führt (Fig. 4). Meist ist das Bindegewebe seinfaserig, zuweilen indessen erscheinen mehr gröbere Faserbündel. Selbstverständlich bildet die faserig gewordene Grundsubstanz das faserige Gerüst, in welchem die Zellen und Zellgruppen der Geschwulst liegen. Der Metaplasie des Knochens geht immer auch eine Umwandlung des Knochenmarkes parallel; doch kann man oft über grössere Strecken die verdickten, gewucherten und metamorphosirten Knochenbalken noch leicht erkennen.

Die oben beschriebene Geschwulst war unter den untersuchten primären Knochengeschwülsten diejenige, welche die bedeutendsten Wucherungsvorgänge an den Knochenzellen zeigte. Bei den meisten Knochengeschwülsten fehlt überhaupt eine active Theilnahme der Knochenzellen und es finden sich mehr nur Resorptionsveränderungen an den Knochenbalken. Am ähnlichsten fand ich die Verhältnisse bei dem oben erwähnten Myxom des Schenkelhalses. Auch hier geht der Metaplasie eine lacunäre Entkalkung voran und erst an diese schliesst sich dann die Transformation der Balken im Schleim- und Bindegewebe an. Hierbei ist freilich die Wucherung der Zellen eine minimale, doch erhalten sich die Zellen und treten sofort in die neue Gewebsbildung ein. Die Bindegewebsmetamorphose der Grundsubstanz erfolgt in derselben Weise wie im anderen Falle, über die schleimige Umwandlung konnte ich an dem schlecht gehärteten Präparate Genaueres nicht eruiren.

Unter den secundären Knochengeschwülsten, die ich untersuchen konnte, fand ich drei, bei welchen exquisite Metaplasie des Knochens in Bindegewebe zu constatiren war. Es waren dies sämmtlich Carcinome des Sternums, welche durch directes Hineinwuchern von Mammacarcinomen entstanden waren. In allen Fällen war das Brustbein stark verdickt und schon grösstentheils in Krebsgewebe verwandelt. An der Grenze des gesunden und kranken, d. h. in den Randtheilen des kranken Gewebes erkennt man mit Leichtigkeit zahlreiche in der Umwandlung in gewöhnliches Bindegewebe begriffene Knochenbalken. Die Grundsubstanz zerfällt hierbei direct in ziemlich grobfaseriges Bindegewebe, während die Zellen sich erhalten und zu Bindegewebszellen werden. In zwei von den Fällen fehlt hierbei jegliche Wucherung, in einem

dagegen macht sich eine ziemlich starke Zellvermehrung bemerkbar. Es ist dies ein secundärer Sternalkrebs, bei welchem das Bindegewebe durchgehends auffallend stark entwickelt ist, so dass stellenweise die Krebszellennester sehr in den Hintergrund treten.

Die fibröse Metaplasie des Knochens ist indessen auch bei diesen Carcinomen keine ganz durchgehende, sondern es finden sich ab und zu auch typische Resorptionsvorgänge, d. h. Lacunen und Osteoklasten. Ich habe bis jetzt diese Art des Knochenschwundes fast ganz unberücksichtigt gelassen, ich that es, weil es mir zweckmässiger schien, sie nach Mittheilung der beobachteten metaplastischen Vorgänge im Zusammenhang zu besprechen.

Ich habe der pathologischen Resorption nicht weniger meine Aufmerksamkeit zugewendet als den metaplastischen Vorgängen. Abgesehen von dem Interesse, das sie an und für sich bieten, musste ich es auch schon deshalb thun, um ihr Verhältniss zur Metaplasie in's Klare zu setzen. Der Versuch, ein Verständniss des pathologischen Knochenschwundes zu erlangen, erheischt eine genaue Kenntniss alle der mannichfältigen Formen, unter welchen der Knochen zu Grunde geht, erheischt ferner einen Vergleich derselben mit der typischen normalen Resorption.

Es ist bekannt, dass die pathologische Knochenresorption sehr häufig an die normale vollkommen sich anschliesst, es ist in dieser Hinsicht kaum nöthig, daran zu erinnern, dass die sogenannte typische Form der Resorption ebenso früh an pathologischen Objecten gefunden worden ist, als an normalen. Ich kenne auch diese typische Form mit ihren Lacunen und Riesenzellen sehr wohl aus eigener Anschauung und wenn ich auch nicht dieselben Untersuchungsobjecte vor mir gehabt habe, wie Wegner, so habe ich sie doch an zahlreichen anderen constatiren können.

Am schönsten fand ich dieselbe bei einem mitten in der Diaphyse eines Humerus sitzenden metastatischen Carcinom. Der sich vergrössernde Krebsknoten hatte im benachbarten Knochengewebe dem normalen Knochenwachsthum vollkommen sich anschliessende Prozesse wachgerufen.

An den dem Tumor zunächst liegenden Knochenrändern findet sich Grube an Grube, sämmtlich mit mehrkernigen Zellen gefüllt. In den benachbarten Markräumen und Haversi'schen Kanälen dagegen sind die schönsten Osteoblastenlager zu sehen. Resorption und

Apposition vereinigen sich also hier gerade so wie bei der physiologischen Formgestaltung des Knochens. Ich hebe dieses Factum hier deshalb besonders hervor, weil es, wie mir scheint, von hohem Interesse ist, dass eine metastatische Carcinomentwicklung Vorgänge im Gewebe in's Leben ruft, die den physiologischen Wachstumsprozessen histologisch vollkommen gleich sind. Es ist übrigens eine solche Erscheinung bei Carcinomentwicklung, wie es scheint, durchaus nicht selten. Ich fand dieselben Veränderungen nahezu ebenso schön bei einem Epithelialkrebs der Hand und ebenso bei einem solchen der Fussknochen. Bei einem Carcinom des Sternums dagegen fand ich nur Resorptionsvorgänge. Auch das Periost hatte hier keinen neuen Knochen erzeugt. — Es versteht sich von selbst, dass ich, um mir ein auf eigene Untersuchung gegründetes Urtheil über die pathologischen Resorptionsvorgänge am Knochen zu bilden, bei derartigen vereinzelten Beobachtungen nicht stehen bleiben konnte. Ich hatte es mir ja von vornherein zur Aufgabe gestellt, diese Vorgänge unter möglichst verschiedenen Bedingungen zu untersuchen, um so das Wesentliche vom Unwesentlichen scheiden zu können. Auf diese Untersuchungen im Einzelnen einzugehen, liegt indessen nicht in meiner Absicht; ich begnüge mich, hier hervorzuheben, dass ich dabei besonders die Ursachen des lacunären Knochenschwundes und die Genese und Bedeutung der Osteoklasten zu erkennen trachtete. Die oben genannten Carcinome hatten gerade in dieser Hinsicht wenig Anhaltspunkte ergeben. Ueber die Genese der Riesenzellen in diesen Präparaten lässt sich nur so viel sagen, dass sie nicht von den Knochenzellen abstammen können, da an letzteren absolut keine progressiven Veränderungen zu bemerken sind. Woher stammen denn die Osteoklasten und welches ist ihre Bedeutung? Die Beantwortung dieser Frage bietet grosse Schwierigkeiten und ich habe sie nicht deshalb aufgeworfen, weil ich glaubte, eine endgültige Antwort darauf geben zu können. Immerhin möchte ich mir erlauben, darüber einige Bemerkungen hier anzuknüpfen.

Ueberblickt man einzelne Beobachtungen über das Vorkommen der Osteoklasten, so möchte man a priori geneigt sein, anzunehmen, dass es ein Leichtes wäre, durch Vergleich und Ausschluss das Richtige heraus zu finden. Bedenkt man z. B., dass Riesenzellen an den in den Knochen eingetriebenen Elfenbeinstifftchen vor-

gefunden werden, so wird man natürlich wenig geneigt sein, sie für vergrösserte Knochenzellen zu halten. Indessen geräth man hierdurch mit bestimmten Angaben der zuverlässigsten Autoren, die sie anderswo untersuchten, in Widerspruch. Die Annahme, dass sie aus Osteoblasten entstehen, scheint hinfällig zu werden, wenn sie an Stellen sich finden, wo sicher keine derartigen Zellen vorhanden sind, doch ist auch hier ein Zusammenhang sicher gestellt.

Ich meine, diese Widersprüche weisen mit Bestimmtheit darauf hin, dass die Osteoklasten genetisch verschieden sind und dass sie auch in Hinsicht auf ihre funktionelle Bedeutung im Allgemeinen zu specifisch und zu eng aufgefasst werden. Die Annahme einer directen Abhängigkeit der lacunären Resorption von entsprechenden mehrkernigen Osteoklasten muss sehr erschüttert werden, wenn man die schönsten Howship'schen Gruben ohne dieselben findet. Bei vielen Entzündungen des Knochens, bei denen der Knochen rareficiert wird, fehlen sie bekanntlich gänzlich. Uebrigens habe ich oben schon zur Genüge darauf aufmerksam zu machen Gelegenheit gehabt, dass der Schwund der Kalksalze exquisit lacunär erfolgt, ohne dass die Grundsubstanz dem entsprechend resorbirt wird und ohne dass Riesenzellen vorhanden sind. Auch bei Geschwülsten kommt es nicht selten vor, dass der Knochen in lacunärer Weise schwindet, ohne dass mehrkernige Zellen vorhanden sind, sondern in den Gruben liegen ganz dieselben Elemente, die auch sonst die Geschwulst zusammensetzen. Man wird kaum einwenden können, dass in solchen Fällen die Zellen schon in kleinere zerfallen sind. An irgend einer Stelle müsste man sie doch noch finden.

Schon dieses Fehlen zeigt, dass sie mit der lacunären Resorption unter pathologischen Verhältnissen nicht so eng verknüpft sind. Ihre Specifität als Knochenbrecher wird aber dadurch noch mehr in Frage gestellt, als sie genetisch nicht gleichwertig sind. Im dem beschriebenen Sarcom des Schenkelhalses sind sie entschieden das Product gewucherter Knochenzellen. Dasselbe muss ich auch für ein Riesenzellensarcom der Tibia annehmen, das ich genauer zu untersuchen Gelegenheit hatte. Kommen sie dagegen in entzündlichem Granulationsgewebe vor, so stehe ich nicht an, sie von den Granulationszellen abstammen zu lassen. Bei jenen oben erwähnten Carcinomen sind sie jedenfalls nicht vergrösserte Knochenzellen, wenigstens spricht für eine solche Ansicht kein ein-

ziges mikroskopisches Bild. Bei einem Carcinom des Sternums, das durch Einwuchern eines Mammacarcinoms entstanden war, sehe ich mich gezwungen, eine epitheliale Abstammung derselben anzunehmen. In manchen tiefen Howship'schen Lacunen liegen nehmlich die schönsten Krebszellennester. Dieselben bilden je-weilen die am meisten vorgeschobenen Posten einer andrägenden Gruppe von Krebszellennestern. An anderen Stellen liegen der Gruppe genau in gleicher Weise eingefügte Riesenzellen in den Gruben. Ich glaubte erst die Bilder so deuten zu müssen, dass hier ein Uebergang von Knochenzellen in Krebszellen stattfände. Dafür schien auch die Lage der Riesen-, resp. Krebszellen zu sprechen, indem dieselbe der Lage eines Knochenkörperchens vollkommen entsprach. Genauere Untersuchungen haben indessen ergeben, dass man sehr oft zwischen Krebszellen und Lacunenrand noch kleine, meist spindelige platte Zellen findet, die wohl als die frei gewordenen Knochenzellen anzusehen sind.

Ich glaube, man hat überhaupt die Knochenresorption zu sehr für sich betrachtet, zu sehr als einen eigenartigen Prozess angesehen. Auch hat man, fassend auf den Ergebnissen der normalen Anatomie, sich zu sehr darauf verlassen, dass jede Resorption in derselben Weise vor sich gehe. So hat man die richtigen, an einem oder einigen wenigen Objecten gemachten Beobachtungen zu sehr verallgemeinert. Die normalen Anatomen haben natürlich weniger Gelegenheit gehabt, Abweichungen von dem gewöhnlichen Verhalten zu verfolgen und haben daher zum grossen Theil den Gang der Resorption für typisch gehalten und als Ausdruck derselben Gruben und Osteoklasten postulirt. Es ging hier gerade so wie mit der Beurtheilung des Ossificationsprozesses. Viele wollten den metaplastischen Typus neben dem neoplastischen nicht anerkennen. Bewusst oder unbewusst wurde die Knorpelsubstitution bei der Ossification nach demselben Schema behandelt und die Lehre, dass die Knorpelzellen bei der Ossification sämmtlich zu Grunde gehen und den nachrückenden Markraumzellen weichen müssen, erfreut sich zahlreicher Zustimmung. Erst die neuere Zeit hat den Beweis erbracht, dass (Kassowitz, Centralbl. f. med. Wissensch., 1877, No. 5) auch unter normalen Verhältnissen eine metaplastische Ossification vorkommt.

Die pathologischen Anatomen haben viel mehr Gelegenheit ge-

habt, sich davon zu überzeugen, dass es ein einheitliches Schema der Knochenneubildung nicht giebt. Die pathologische Ossification und zwar sowohl die als Entwickelungsstörung als auch die nach Traumen oder in Geschwülsten auftretende befolgt meist einen Gang, der sich nicht an den neoplastischen, sondern an den metaplastischen Typus anschliesst. Der rachitische Knorpel sowohl als der knorpelige Callus metaplasirt wenigstens theilweise in Knochengewebe. Diese Thatsache hätte billiger Weise mehr berücksichtigt werden dürfen, meines Erachtens spricht sie dafür, dass die beiden Ossificationstypen sehr nicht von einander verschieden sind. Sie sind es dann nicht, so sobald man nachweisen kann, dass die Knorpelzellen bei der neoplastischen Ossification nicht zu Grunde gehen müssen, sondern als Markraumzellen persistiren oder vielleicht sogar auf Umwegen zu Knochenzellen werden können. Dann handelt es sich auch hier streng genommen um eine Knorpelmetaplasie. Ob dabei die Knorpelzellen zu Knochen- oder Markraumzellen werden ist unwesentlich. Meiner Ansicht nach ist es auch in der That der Fall, dass die Knorpelzellen oft als Markraumzellen, wenigstens theilweise, weiter leben. An ganz normalen Knochen ist dies freilich sehr schwer, ja meistens unmöglich zu erkennen, da das neugebildete Markgewebe äusserst zellreich ist. Klebs hat indessen schon vor einiger Zeit auf ein gutes Untersuchungsobject, nehmlich auf den Knochen cretinistischer Kinder aufmerksam gemacht. Hier findet man die Knorpelzellen an der Ossificationsgrenze fast gar nicht gewuchert und auch das Markgewebe ist auffallend zellenarm. Hier kann man sich denn auch überzeugen, dass die Knorpelzellen nach Eröffnung der Kapseln zum Theil deutlich erhalten bleiben und den neuen Markraum constituiiren helfen. Ein gutes Untersuchungsobject ist zuweilen auch der Knochen hereditär syphilitischer Kinder. Hier kommt es vor, dass die Resorption der verkalkten Knorpelgrundsubstanz, somit auch die Markraumbildung verzögert ist. Letztere tritt nur allmählich in einzelnen Kapseln auf und auch hier kann man das Schicksal der Knorpelzellen leicht verfolgen und sich davon überzeugen, dass sie nicht alle untergehen, sondern wenigstens theilweise sofort in die neue Gewebsbildung eintreten. Bei pathologischer Ossification der Gelenkknorpel in höherem Alter, wie sie besonders bei Polyarthritis rheumatica gefunden wird, wird oft das Mark- und Knochengewebe ausschliesslich durch metaplasirtes Knorpelgewebe gebildet.

Man könnte vielleicht einwenden, dass diese Auseinandersetzungen nicht hierher gehören. Ich habe sie hier beigezogen, um an einem nahe liegenden Beispiele zu zeigen, dass neoplastische Substitution eines Gewebes durch ein anderes und allmähliche Metaplasie zwei Prozesse sind, die nicht in einem so schroffen Gegensatze zu einander stehen, wie es so häufig dargestellt worden ist. Ich bestreite nicht, dass bei der normalen endochondralen Ossification das Markgewebe das materielle Substrat zur Knochenneubildung im Wesentlichen liefert, ich erkenne vollkommen an, dass die Knorpelzellen im Allgemeinen bei der Ossification an ihrem Lebensabende stehen und daher keine active Rolle mehr spielen, aber ich möchte dagegen hervorheben, dass sie nicht immer alle ausgelebt haben, namentlich nicht unter pathologischen Wachstumsverhältnissen und dass sie alsdann vollkommen befähigt sind, bei dem Aufbau des neuen Gewebes sich zu betheiligen.

Die typische lacunäre Knochenresorption hat in vielen Beziehungen grosse Aehnlichkeit mit der Knorpelzerstörung an der Ossificationsgrenze. Es handelt sich auch hier um die Substitution eines Gewebes durch ein anderes, auch hier ist es normaler Weise das Markgewebe, welches dabei die active Rolle übernimmt.

Die pathologische Anatomie des Knochenschwundes führt uns auf dieselben Abweichungen vom typischen Prozesse, wie bei der Substitution des Knorpels bei der Ossification. Ueberblicke ich die Resultate meiner Untersuchungen, so finde ich, dass zwar auch unter pathologischen Verhältnissen die typische Resorption sehr häufig zur vollen Entwicklung gelangt, dass aber ebenfalls nicht selten wesentliche Abweichungen im Verlaufe des Knochenschwundes vorkommen.

Ich habe schon oben Gelegenheit gehabt, auf verschiedene Formen des pathologischen Knochenschwundes hinzuweisen; ich habe namentlich die Inconstanz der Coincidenz der Lacunen- und Osteoklastenbildung hervorgehoben. Soll ich meine Angaben hier noch vervollständigen, so bleibt mir nur noch übrig, auf den bekannten osteomalacischen Knochenschwund hinzuweisen und noch ein Mal die bindegewebige sarcomatöse und knorpelige Umwandlung besonders zu betonen. Die histologischen Verhältnisse dieser metaplastischen Prozesse habe ich oben bereits besprochen, so dass ich eine weitere Erörterung derselben hier unterlassen kann. Eines

indessen glaube ich noch in Erinnerung bringen zu sollen, das ist die Combination typischer Resorptionsvorgänge mit metaplastischen Wucherungsprozessen, wie ich sie bei dem Sarcom des Schenkelhalses gefunden habe. Es darf dies nicht unberücksichtigt gelassen werden. Meiner Meinung nach giebt uns dies einen Fingerzeig, dass Resorption und Metaplasie nicht in unvereinbarem Gegensatze zu einander stehen, sondern dass gewisse Modificationen der Bedingungen den einen Prozess in den anderen überzuführen vermögen.

Ueber die letzten Ursachen der typischen Resorption, resp. die Formgestaltung der Knochen lassen sich natürlich nur Hypothesen aufstellen und sind auch oft aufgestellt worden. Ohne mich auf Einzelheiten einzulassen, bemerke ich nur, dass man hierbei mit Herbeziehung mechanischer Momente vorsichtig sein muss. Die Lehre von L. Fick, dass die Knochen im Laufe der regelrechten Entwicklung nur in die Lücken der Weichtheile oder in die Gegendens sich hineinbilden, wo diese keinen Widerstand entgegensetzen, während sie an Orten, wo die Weichtheile einen Druck auf sie ausüben, schwinden, kann allenfalls für die äusseren Resorptionsvorgänge zur Erklärung herangezogen werden, niemals aber für die typische Gestaltung der Spongiosa. Für letztere in jedem einzelnen Fall zur Geltung kommende mechanische Momente als Ursache herbeizuziehen, würde sich kaum durchführen lassen. Die Architectur des Femurs bildet sich aus, ehe eine Belastung desselben beim Stehen und Gehen gewisse Gesetze der Statik und Dynamik zur Geltung kommen lässt und gelähmte Thiere zeigen denselben Bau der Spongiosa wie gesunde. Die Ursache der typischen Gestaltung der einzelnen Knochen liegt wohl am ehesten in der Knochenanlage selbst, ist eine angeerbte. Dass durch Wegnahme von Weichtheilen, durch Fehlen einzelner Organe die Gestaltung des Knochens modifizirt werden kann, beweist nur, dass diese anererbten Eigenschaften nicht unabänderliche sind, dass eingreifende Veränderungen der äusseren Bedingungen den Entwicklungsgang zu stören vermögen.

Freilich ist mit dieser Annahme die directe Ursache der Gestaltung, d. h. der partiellen Resorption noch nicht gegeben, es ist die Begründung derselben nur weiter zurück verlegt. Ich habe auch nicht die Absicht, die verschiedenen Möglichkeiten in Er-

örterung zu ziehen, es würde mich dieses viel zu weit führen. Was ich hier besprechen möchte, das ist nur die Art und Weise, durch welche die Resorption in Scene gesetzt wird. Ich weiss sehr wohl, dass ich mich auch mit dieser Frage auf einen schwierigen Boden begebe, auf dem nicht Thatsachen, sondern Hypothesen zu holen sind. Gleichwohl möchte ich mir erlauben, auf einige Verhältnisse des normalen und pathologischen Knochenschwundes aufmerksam zu machen.

Wenn man über die möglichen Ursachen der Resorption der Milchzähne zur Zeit der zweiten Dentition oder über die Gründe des Rareficationssprozesses, welcher das Hirschgeweih vom Mutterboden löst, sich eine Vorstellung machen will, so kann man sich des Gedankens nicht erwehren, dass eine Seneszenz dieser Gewebe die Ursache der Entfernung aus dem Organismus sei. Wenn einen in den Knochen eingetriebenen Elfenbeinstift der Organismus durch Arrosion zu entfernen sucht, wenn ein Sequester vom Granulationsgewebe angenagt wird, wenn bei der Caries die oberflächlichen mortificirten Lagen des Knochens zur Auflösung gebracht werden, ist nicht auch hier das Todtsein des Theiles die Ursache seiner Entfernung? Es liegt gewiss auch nicht allzu fern, in dem Wachsthum eines Krebses eine tiefgreifende Störung des Stoffwechsels zu erblicken und auch hier sehen wir rege Resorptionsvorgänge sich entwickeln. Nach alle dem, sowie in Berücksichtigung mancher anderer Verhältnisse, scheint es mir nicht ganz ungereimt, den Grund der typischen Resorption in dem Ableben des betreffenden Gewebes zu suchen. Das kurze Leben einzelner Knochentheile in der Wachsthumzeit, die der Apposition fast auf dem Fusse nachfolgende Resorption würde wohl kaum als stichhaltiger Gegengrund angeführt werden können. Wenn die gewucherte Knorpelzelle an der Ossificationsgrenze im Allgemeinen ein so kurzes Leben hat, wenn die Verkalkung der Kapsel und der Grundsubstanz zugleich ihr Tod ist, warum dürfte dies nicht auch für die Knochenzelle unter Umständen der Fall sein. Die rege Anbildung neuer Knochen in der Nähe, an der gegenüberliegenden Seite eines Balkens, macht es völlig begreiflich, dass das Nährmaterial nicht ausreicht, alles zu erhalten, dass einzelne Theile sogar wieder eingehen und das Material anderweitig verbraucht wird.

Ich weiss sehr wohl, dass dies nur eine Hypothese ist, dazu

bestimmt, den ganzen Vorgang dem Verständniss näher zu rücken, aber ich glaube, sie lässt sich vertreten. Verbrauch und Wiedersatz ist ja etwas ganz Stetiges im Organismus und wenn das Epithel an der Oberfläche, das todt geworden, abgestossen wird, so wundert sich Niemand. Untergang und Neubildung wechselt aber auch bei den Geweben des intermediären Ernährungsapparates und nicht nur im Kleinen, in einzelnen Zellgebieten, sondern in ganzen Organtheilen.

In dieser Beziehung erinnere ich nur an die Thymus. In dieser schwinden und veröden einzelne Follikel, während daneben andere sich neu bilden und die Drüse noch wächst. Dass hier ein bestimmter anatomischer Grund des Schwundes in dem Verschluss der Gefäße durch Endothelwucherung gegeben ist, hindert einen solchen Vergleich nicht, um so weniger, als die Möglichkeit, dass das Verhalten der Gefäße auch beim Knochenschwunde von Bedeutung ist, nicht von der Hand gewiesen werden kann.

Die Richtigkeit dieser Hypothese angenommen, würden sich auch die verschiedenen Modificationen des Knochenschwundes besser als ohne dieselbe erklären lassen. Sie würde zunächst die vollkommene Passivität der Knochenzellen verständlich machen. Wenn das Ableben die Ursache der Resorption ist, so ist natürlich an ein actives Verhalten der Zellen nicht zu denken. Andererseits liesse sich doch wieder die active Theilnahme der Zelle unter pathologischen Verhältnissen erklären. Hier ist alsdann die Ursache der Resorption nicht in dem Ableben der Zellen zu suchen, sondern in anderen Bedingungen, auf deren Besprechung ich an dieser Stelle nicht eingehen will. Freilich ein Punkt wird durch obige Annahme der Erklärung nicht näher gebracht, das ist die Lacunenbildung. Man könnte zwar annehmen, dass auch die Senescenz des Gewebes territorienweise erfolge und die Ursache des lacunären Schwundes bilde, indessen wäre es wohl sehr schwer, anatomische Gründe für diese territorialen Mortificationen zu finden. Das Einzige, was ich in dieser Hinsicht anführen kann, ist das, dass ich am Resorptionsrande bei einem Knochencarcinom oft einzelne den Lacunen an Grösse entsprechende Knochenteritorien eigenthümlich gekörnt fand. Möglich, dass eine genauere Kenntniss der Saftströmung im Knochen hierüber Aufschlüsse gäbe. Eine constante Beziehung zu den Zellterritorien konnte ich indessen nicht constatiren.

Die Frage nach der Bedeutung der Osteoklasten habe ich bis jetzt unberücksichtigt gelassen. Ich habe auch nur wenig über sie zu sagen. Ich halte sie für Bildungszellen, für unverbrauchtes Material, für Bausteine desjenigen Gewebes, das an Stelle des Knochens treten soll. Bei ruhiger Entwicklung des den Knochen ersetzenden Gewebes sind sie meistens vorhanden. Ob sie dabei noch specifische Resorptionsfunctionen ausüben, darüber vermag ich nichts anzugeben, doch will ich es keineswegs in Abrede stellen. Nur das möchte ich betonen, dass eine derartige Function jedenfalls nicht an eine besondere mehrkernige Zellform gebunden ist, sondern verschiedenen Formen zukommen muss. Bei den stürmischen Vorgängen der Entzündung fehlen sie, wie zu erwarten, wenigstens in der ersten Zeit und wenn sie später auch zuweilen gefunden werden, so kann ihnen alsdann doch wohl kaum eine specifische Bedeutung zugeschrieben werden. Auch bei Geschwüsten, die Knochenresorption zur Folge haben, sind sie nicht immer zu finden. Auf die Verschiedenheit ihrer Entstehung habe ich bereits oben hingewiesen.

Wenn ich mich nach diesen Bemerkungen über die pathologische Resorption des Knochens nunmehr wieder den proliferen Vorgängen zuwende und dieselben noch einer kurzen Besprechung unterziehe, so thue ich es in der Meinung, dass dieselben in mancher Beziehung unser Interesse verdienen.

Die Untersuchung der normalen Bildungsvorgänge am Knochen-system hat wohl zur Evidenz erwiesen, dass die typische Form-gestaltung nahezu ausschliesslich auf dem Wege der Apposition und Resorption erzielt wird. Der entwickelte Knochen erscheint hier-nach als ein stabiles Gebilde, dessen Form normaler Weise nur durch Anlagerung und Wegnahme geändert werden kann. Auch die Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Untersuchung sind im Ganzen der interstitiellen Gewebsveränderung am Knochen wenig günstig gewesen, denn auch bei pathologischen Prozessen wieder-holen sich im Allgemeinen dieselben Vorgänge. Um so mehr, scheint mir, verdienet Abweichungen von diesem physiologischen typischen Gange Beachtung. Sie beanspruchen besonders deshalb unser Interesse, weil sie darauf hinweisen, dass der typische Gang von bestimmten Bedingungen abhängig ist, deren Aenderung eben auch die Abweichung der letzteren zur Folge hat. Die normale

Knochenresorption ist, wie wir gesehen haben, in erster Linie von inneren dem Knochengewebe immanenten und erst in zweiter Linie von äusseren auf den Knochen einwirkenden Ursachen abhängig. Ein in anomaler Weise sich vollziehender Knochenschwund hingegen dürfte wohl am ehesten durch veränderte äussere Bedingungen hervorgerufen werden.

Ein Punkt ist es vor Allem, in welchem die hier in Betracht kommende pathologische Metaplasie des Knochens von den normalen Umwandlungsprozessen sich unterscheidet, das ist das active Verhalten der Knochenzellen. Es ist daher klar, dass gerade auf diesen Punkt das ganze Interesse sich concentrirt, dass nach der Ursache dieses productiven Verhaltens gesucht werden muss.

Es ist natürlich die Frage nach den Ursachen der progressiven Ernährungsstörungen, nach den Ursachen der pathologischen Zellproliferation eine alte, und die pathologische Physiologie hat schon lange in der klinischen Beobachtung, in der pathologisch-anatomischen Untersuchung und im Experiment die Beantwortung gesucht.

Es ist hier nicht der Ort, die verschiedenen Ansichten über die Ursachen der pathologischen Gewebswucherung zu reproduciren, ich kann hier nur hervorheben, dass ich mich gegen alle jene Ansichten, welche die Ursache derselben in von aussen kommenden und als solche direct erregenden Reizen oder in mechanischen Verhältnissen suchen, ablehnend verhalten möchte. Ich meine die ganze Entwicklung der Entzündungslehre, wie sie das Experiment gebracht hat, zeigt zur Genüge, dass die Application von Reizen niemals direct eine Activität resp. Proliferation der Zelle auslöst. Ein Trauma bewirkt direct keine Wucherung, sondern höchstens eine regressive Metamorphose der Zelle. Der Versuch in der Wegnahme supponirter Wachsthumshindernisse das Auslösungsmoment der Wucherung anzunehmen, scheint mir auch kein glücklicher, da einer solchen Anschauung nicht nur ein sicherer anatomischer Boden fehlt, sondern auch das physiologische Wachsthum ihr im Allgemeinen nicht das Wort redet.

Die neuere Zeit hat wieder mehr die Aufmerksamkeit der Veränderung des Nährmaterials zugewendet (vergl. Klebs Beiträge zur Geschwulstlehre und Cohnheim, Allgemeine Pathologie: Die progressiven Ernährungsstörungen) und wenn ich hier besonders auf

die allgemeine Pathologie von Cohnheim hinweise, so thue ich es, weil ich in dieser Hinsicht mich enge seinen Ansichten anschliesse. Das Wachsthum des Bindegewebes, Knorpels und Knochens hängt ab von dem immannten Productionsvermögen und der Stärke der Blutzufuhr. Bei der beständigen Anwesenheit des ersteren ist zur Zeit des Wachsthums daher allein das letztere maassgebend. Warum sollte nicht auch unter pathologischen Verhältnissen eine Steigerung des in der Zeiteinheit die Zelle passirenden Nährmaterials eine Proliferation in's Leben rufen können, vorausgesetzt, dass die Proliferationsfähigkeit der Zellen noch nicht erloscht ist? Letzteres muss natürlich noch vorhanden sein, denn eine Zelle, die ausgelebt hat, wird sich wohl schwerlich wieder verjüngen, auch wenn noch so viel Blut an ihr vorbeiströmt. Cohnheim (l. c. S. 516) hebt für Bindegewebe und Knochen besonders hervor, dass deren Neubildung nur von jenen Bedingungen abhängen kann, welche das eigentliche Wachsthum beherrschen. Wie überhaupt die Krankheit in ihren Leistungen nicht etwas vom Leben Verschiedenes ist, so handelt es sich auch bei progressiven Ernährungsstörungen nur um physiologische Vorgänge, aber an ungewöhnlichen Orten und zu ungewöhnlichen Zeiten.

Betrachten wir von diesem Standpunkte aus die vorliegenden Veränderungen am Knochensystem, so finden wir, dass in der That dieselben aus im Einzelnen physiologischen, aber an regelwidrigem Orte und zu abnormer Zeit in atypischer Combination sich abwickelnden Vorgängen sich zusammensetzen; andererseits sind aber auch anatomische Veränderungen zu finden, die mit Bestimmtheit auf stattgehabte Ernährungsstörungen des Gewebes hinweisen.

Ich meine wenigstens, die Entkalkung der Kittsubstanz der Knochenfibrillen, die Auflösung der ersteren oder der ganzen Grundsubstanz, die Umwandlung derselben in Knorpelgrundsubstanz, alle diese verschiedenen chemisch physikalischen Prozesse werden wohl kaum durch etwas Anderes erklärt werden können, als durch eine Veränderung des Ernährungsstromes. Dieselbe Ernährungsstörung aber, welche diese Veränderung in der Grundsubstanz erzeugt, wird wohl auch zur Erklärung für die Proliferation herangezogen werden dürfen. Es liegt wenigstens nahe, hier das Gegebene als ätiologisches Moment der Wucherung anzusehen und nicht noch nach etwas Unbekanntem zu suchen. Man wird wohl kaum die Ein-

wendung machen, dass die Zellvermehrung das Primäre sein könnte und dass die Zellen die Veränderung der Grundsubstanz durch eigene Mittel bewirkt hätten. Mit einer solchen Anschauung könnte ich wenigstens die Entkalkung ganzer Knochenbalken und die Lösung der Kittsubstanz der Knochenfibrillen nicht in Einklang bringen. — Es frägt sich nun allerdings, welcher Art die circulatorischen Veränderungen sind, in deren Gefolge diese Prozesse auftreten. Handelte es sich durchgehends um Entzündung, so könnte man an fluxionäre Hyperämien und entzündliche Gefässalterationen denken. Indessen würde dies vielleicht für die Proliferation, kaum aber für die Entkalkung etc. genügen. Auch haben darauf gerichtete anatomische Untersuchungen keine positiven Anhaltspunkte ergeben. Es wäre Sache der physiologischen Chemie, den Einfluss zu bestimmen, welchen bestimmte Circulationsstörungen auf verschiedene Gewebe ausüben. Ob vielleicht die in Lösung kommenden Kalisalze bei der Zellneubildung eine Rolle spielen? ich wage nicht darüber eine Vermuthung auszusprechen. Nur in einer Hinsicht möchte ich mir eine Bemerkung erlauben. Ich glaube nicht, dass eine einfache quantitative Steigerung der Ernährung allein genügt, alle die beschriebenen Veränderungen in ihrer Entstehung zu erklären, vielmehr scheint mir, dass auch qualitative Änderungen hier angenommen werden müssen. Damit meine ich nicht, dass z. B. bei der Carcinom- oder Sarcomentwickelung im Knochen ein specifisch erregender Stoff gebildet würde, welcher die Proliferation in's Leben ruft, sondern ich meine nur, dass die ganze Summe der Erscheinungen neben einer quantitativen Steigerung auch gewisse chemische Veränderungen der Gewebssäfte verlangt. Wo die proliferen Vorgänge fehlen und auf der Umwandlung der Grundsubstanz der Hauptnachdruck ruht, ist so wie so eine quantitative Steigerung der Ernährung ein nicht absolut nöthiges Postulat. Natürlich darf die qualitative Veränderung nicht ausserhalb der physiologischen Möglichkeiten liegen, es kann dieselbe sein, wie sie bei normaler Resorption supponirt werden muss.

Wenn man diese proliferen und metaplastischen Prozesse an physiologische Vorgänge am Knochensystem anreihen will, so bleibt wohl kaum etwas Anderes übrig, als sie unter die Resorptionsprozesse zu rechnen. Es ist freilich keine typische Resorption, es ist eben keine Resorption unter normalen Bedingungen, keine aus

physiologischen Ursachen. Daher denn auch der verschiedene Verlauf, daher die Abweichung von der Norm. Ist die oben gemachte Hypothese richtig, ist die physiologische Resorption abhängig von einer Seneszenz des Gewebes, von einem Ableben der Zellen, dann ist hier der Hauptunterschied darin zu suchen, dass einerseits der Grund der Resorption nicht in der Knochensubstanz selbst gelegen ist, sondern ausserhalb derselben, dass andererseits die Resorption an Knochen vor sich geht, deren Zellen noch nicht ausgelebt haben, sondern in vollem Besitz des Proliferationsvermögens sind oder sich wenigstens am Leben zu erhalten vermögen.

Ich habe es schon oben von der Hand gewiesen, über die Natur der Circulationsstörungen Hypothesen aufzustellen, es ist auch jetzt nicht meine Absicht, dies zu thun, sondern ich möchte nur noch auf die Verschiedenheit der Ursachen der Ernährungsstörungen hinweisen. Entzündung, Altersveränderungen, primäre und sekundäre Geschwulstbildung liefern ihren Anteil. In letzterem Falle scheint die Entwicklung des Krebses selbst progressive Ernährungsstörungen im Gewebe hervorzurufen. Bei primären Geschwülsten fällt die Aetiologie der Ernährungsstörung und der Geschwulst zusammen. Es bringt mich dies zum Schluss noch auf einen letzten Punkt, nehmlich auf die Frage der Aetiologie der Geschwülste.

Es ist wohl kein Gewebe besser geeignet, bei allfälliger Geschwulstentwicklung das Verhalten und die Beteiligung des Mutterbodens zu beurtheilen als das Knochengewebe. Das gegebene zellige Material ist hier in ausgezeichneter Weise zu übersehen und seine Leistungen gut zu verfolgen.

Cohnheim hat (Allgemeine Pathologie I. Theil 1877) in neuerer Zeit für die Geschwülste im engeren Sinne eine embryonale Anlage als ätiologisches Moment gefordert. Ich bin weit entfernt, die Richtigkeit dieser Anschauung für viele Geschwülste in Zweifel zu ziehen. Speciell für die in vorliegender Arbeit beschriebenen Geschwulstbildungen möchte es indessen schwer halten, eine solche Ansicht durchzuführen, da die Neubildung ganz evident in anatomisch und physiologisch normal sich verhaltendem Gewebe sich entwickelt und die Beteiligung der Gewebelemente hier mit Sicherheit zu verfolgen ist. Will man die Geschwülste nach der Aetiologie gruppieren, so müssen Geschwülste wie diese von jenen in congenitalen Anlagen wurzelnden abgetrennt werden. Geschwülste

wie die vorliegenden schliessen sich jedenfalls enge an die hyperplastischen Prozesse an. Es entsteht allerdings nicht Knochen aus dem wuchernden Knochen, sondern Knorpel, Schleim und Sarcom und Bindegewebe, aber bei der nahen Verwandtschaft dieser Gebebe zu einander ist auch eine derartige Metaplasie nicht als ein Umschlag in ein ganz fremdartiges Gewebe anzusehen und es lässt sich der Begriff der Hyperplasie in gewissem Sinne auch hier noch anwenden. Es fällt daher auch die Aetiologie solcher Geschwülste zusammen mit der Aetiologie gewisser zu einfacher Metaplasie und Hyperplasie führender Ernährungsstörungen. Nicht auf äussere dem Organismus fremde Reize ist die Entstehung solcher Geschwülste zurückzuführen, diese können nur mittelbar in Betracht kommen, sondern auf Veränderungen der Ernährungsbedingungen, welche unter physiologischen Verhältnissen auftretend, normales Wachsthum hervorrufen.

### Erklärung der Abbildungen.

#### Tafel VII.

- Fig. 1. Uebergangsstelle des Knochens in Knorpel. Bildung von Knorpelzellen aus Knochenzellen. (Einem kleinen Enchondrom des Schenkelkopfes entnommen.)
- Fig. 2. Beginnende knorpelige Metaplasie des Knochens. Vergrösserung der Knochenzellen. (Aus einem Osteoidchondrom des Humerus.)
- Fig. 3. Beginnende Vergrösserung und Vermehrung der Knochenzellen innerhalb erweiterter Knochenkörperchen.
- Fig. 4. Sarcomatöse und fibröse Metaplasie des Knochens.
- Fig. 5. Knochenbalken theilweise entkalkt. Der entkalkte Theil zeigt Wucherung der Knochenzellen.
- Fig. 6 wie Fig. 5. Rechts unten Resorptionsgruben mit Osteoklasten.
- Fig. 7. Rand eines Knochenbalkens in Zerfaserung.