

## XI.

# Untersuchungen über genetische und biologische Verhältnisse der Grundsubstanz des Hyalinknorpels.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Greifswald.)

Von Dr. med. Heinrich Tenderich.

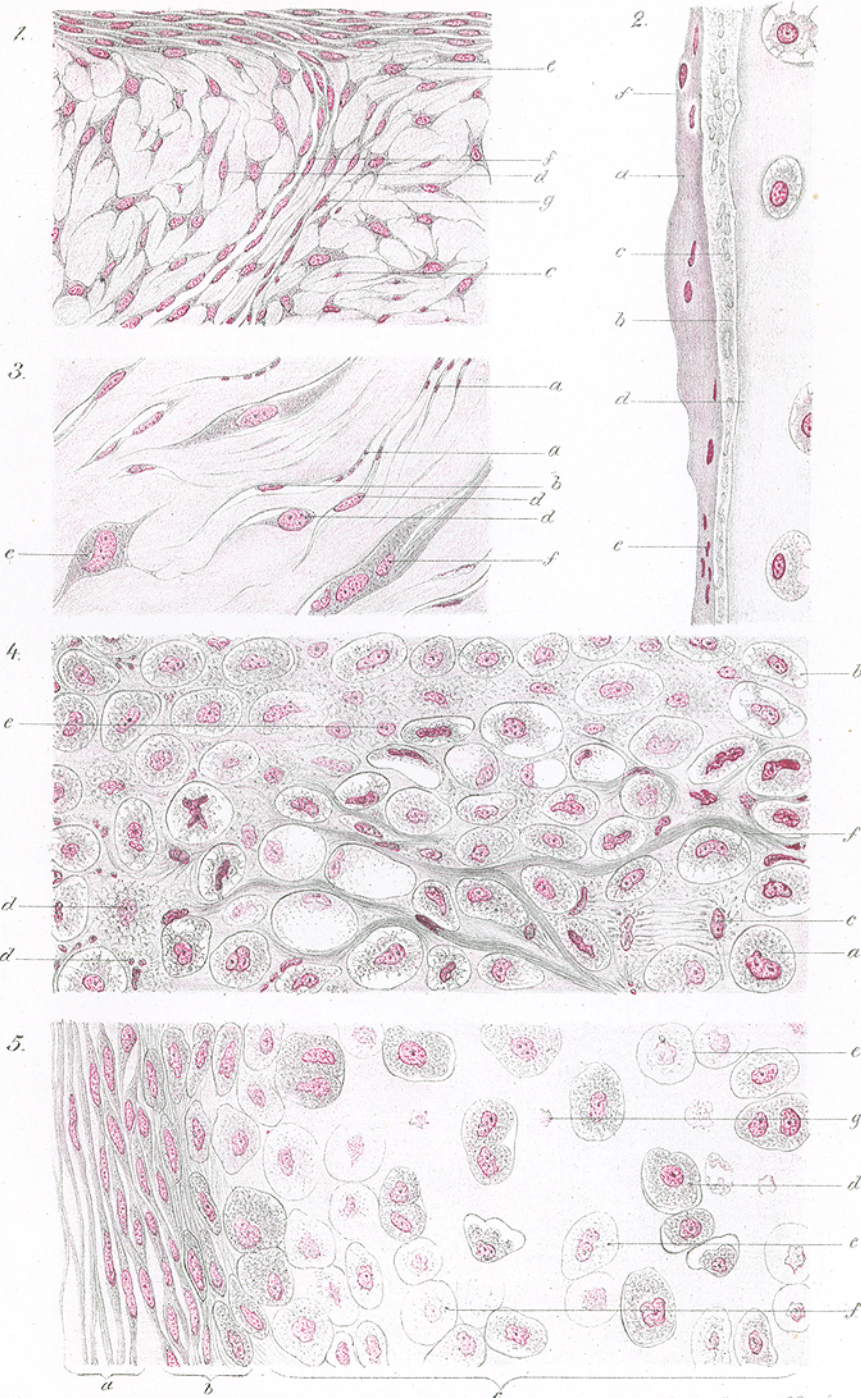
(Hierzu Taf. VII—VIII.)

Seit einiger Zeit sind aus dem hiesigen pathologischen Institut verschiedene Arbeiten hervorgegangen, welche sich zum Ziel gesteckt hatten, die Bildung der Intercellularsubstanzen und ihre biologischen Eigenschaften näher zu erforschen.

Durch P. Grawitz wurde in seiner Arbeit, „Ueber schlummernde Zellen des Bindegewebes und ihr Verhalten bei progressiven und regressiven Ernährungsstörungen“, der Nachweis geliefert, dass sowohl bei der normalen Entwicklung als auch bei der Bildung pathologischen Narbengewebes zahlreiche Zellen in eine faserige Beschaffenheit übergehen, dass ferner dieser Uebergang nicht, wie bisher angenommen war, ein Untergang der zelligen Natur der Fasern ist, sondern eine Art Schlummerzustand, aus welchem sie auf Grund verschieden wirkender Ursachen wieder erwachen können.

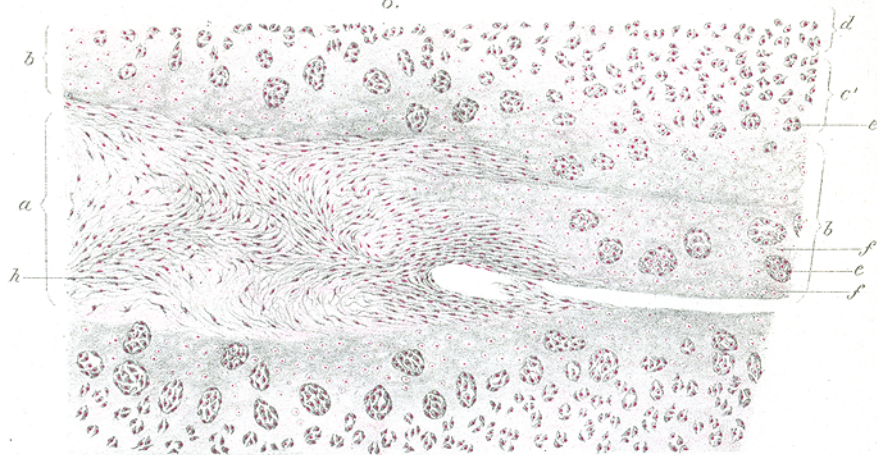
Jene oben angeführten Arbeiten haben nun auch für verschiedene andere Gewebe, wie es in dieser Abhandlung für die Grundsubstanz des Hyalinknorpels geschehen wird, den Nachweis gebracht, dass auch hier die Grundsubstanz aus Zellen entstanden ist, und fähig ist unter gewissen Bedingungen wieder zellig zu werden.

Diese Arbeiten haben nun in der wissenschaftlichen Welt, wie Weigert in seiner Abhandlung „die vermeintlichen Schlummerzellen und ihre Beziehung zu den Eiterkörperchen“, sagt, eine gewisse Aufregung gemacht; mit Recht; sie sind einer Kritik unterzogen, wie zu erwarten war, da bis jetzt jede Refor-

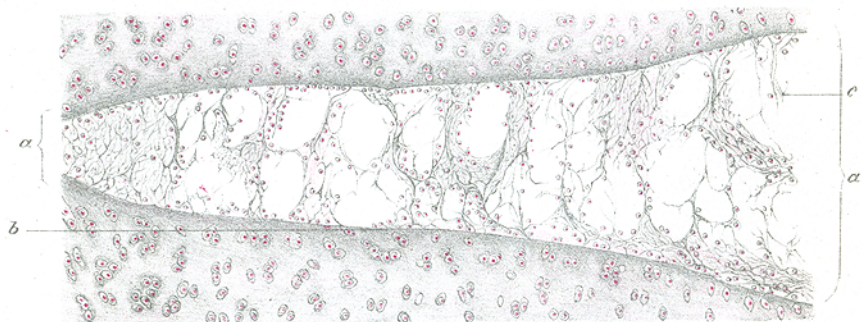




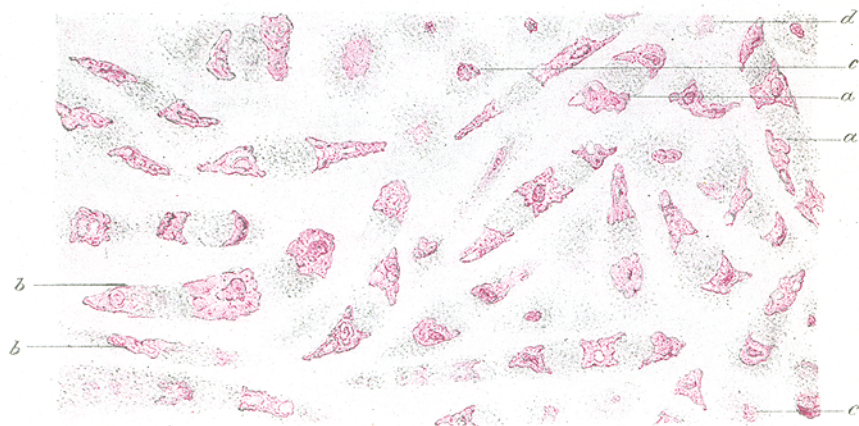
6.



7.



8.



mation Widerstand gefunden hat, und Widerstand finden wird. Die Kritik ist bis jetzt nur in speculativem Sinne geführt, ohne auf der Basis von wissenschaftlichen Nachuntersuchungen zu stehen, doch auch diese werden folgen müssen.

Es sind nun in dieser Arbeit, um in keiner Weise fehl zu gehen, nur absolut sicher stehende Beobachtungen niedergelegt, einige Beobachtungen aber, welche in meiner Dissertation<sup>1)</sup> aufgeführt sind, habe ich hier fortgelassen, da sie mir nicht völlig überzeugend schienen. Hierauf später zurückzukommen behalte ich mir vor.

Doch als sicheres Resultat der angestellten Untersuchungen hat sich ergeben, dass auch jene von P. Grawitz für das Bindegewebe aufgestellten Sätze in vollem Umfange auf das Knorpelgewebe zu übertragen sind. Ich fasse sie kurz in folgenden Sätzen zusammen.

1. Die Knorpelgrundsubstanz ist Umwandlungs- nicht Abscheidungsprodukt der Zellen. (Absteigende Linie.)

2. Die Knorpelgrundsubstanz ist in toto lebende Materie, die fähig ist unter progressiven und regressiven Ernährungsstörungen ihren früheren zelligen Charakter wieder anzunehmen. (Aufsteigende Linie.)

### I. Absteigende Linie.

Bevor ich den Beweis für den Satz I antrete, möchte ich kurz auf die diesbezügliche Literatur eingehen und zugleich bemerken, dass ich nur die directe Bildung der Knorpelgrundsubstanz genauer untersucht habe, nicht aber jene Form der Bildung, bei der in indirecter Weise, durch eine Metaplasie Bindegewebe in Knorpel sich umbildet, wovon Solger in ausgezeichneter Weise verschiedene Arten beschreibt. Denn da schon andere Autoren die Entstehung von Bindegewebsbündeln aus Zellen nachgewiesen haben, so muss doch auch das hyalin veränderte Bindegewebe durch Umwandlung der Zellen entstanden sein.

Die Literatur ist allmählich so angewachsen, dass der Leser mir dankbar sein wird, wenn ich nur die Hauptpunkte anführe,

<sup>1)</sup> Untersuchungen über Structur des normalen und des pathologisch veränderten Knorpels. Greifswald 1892.

und diese hoffe ich anzuführen. Sollte aber etwas übersehen sein, so bin ich für jede Berichtigung dankbar.

Den Ansichten Schwann's, dass Zellen und Grundsubstanz unabhängig an Volumen zunehmen, trat Henle<sup>1)</sup> dadurch entgegen, dass er für die Bildung der Knorpelgrundsubstanz zwei Modificationen annahm. Sie entsteht nach ihm:

1) Unmittelbar durch Auflagerung neuer Schichten an die Oberfläche bei Vergrößerung des Knorpels.

2) Mittelbar dadurch, dass Zellwände sich verdicken und mit der Intercellularsubstanz verschmelzen.

Als nun durch Remack die Unrichtigkeit der Schwann- und Schleiden'schen Ansichten nachgewiesen war, kam er zu der Ueberzeugung, dass die Grundsubstanz des Knorpels secundär entstehe<sup>2)</sup>, ein Produkt der Zelle sei. Die Entstehung dachte er sich nun in folgender Weise: die Knorpelzelle hat wie die Pflanzenzelle eine Membran und einen Primordialschlauch. Zwischen beiden wird die Knorpelgrundsubstanz abgelagert. Die äussere Membran schwindet hierauf und die Schalen der „Parietalsubstanz“ werden durch Verschmelzung unter einander zur Intercellularsubstanz.

Die Ansicht über die secundäre Bildung der Grundsubstanz blieb bis heute bestehen, doch seine Ansicht über die Vorgänge bei der Bildung derselben erfuhr lebhaften Widerspruch.

Man nahm für die Art und Weise der Entstehung der Intercellularsubstanz die verschiedensten Theorien an, doch der Streit hatte nun darin seinen Angelpunkt, ob die Grundsubstanz Abscheidungsprodukt der Zellen sei, oder umgewandelte Zelloberflächen. Die von Fürstenberg<sup>3)</sup> und Heidenhain<sup>4)</sup> angegebenen Versuche, nach denen sich die Intercellularsubstanz ganz und gar in Lamellen, welche concentrisch um die Zellen gelagert seien, zerlegen lasse, fand für beide sich entgegenstehenden Ansichten seine Deutung.

Die Einen behaupteten, die Ringe seien durch einen eigen-

<sup>1)</sup> Allgemeine Anatomie 1841.

<sup>2)</sup> Remak, Ueber extracelluläre Entstehung thierischer Zellen und über Vermehrung derselben durch Trübung. Müller's Arch. 1852.

<sup>3)</sup> Müller's Archiv. 1857.

<sup>4)</sup> Studien aus dem physiolog. Institut zu Breslau. 2. Heft. 1863.

thümlichen Verdichtungsprozess von der übrigen Grundsubstanz differenzirt (Aeby), andere dagegen fassten sie als metamorphosirte Oberflächenschichten des Zellprotoplasmas auf, wie Max Schulze, Brücke, Heidenhain.

Köl liker, dem es nicht gelang, verschiedene Knorpel in der von Fürstenberg und Heidenhain angegebenen Weise zu zerlegen, nahm in speculativer Weise für die Entstehung der Grundsubstanz einen neuen Modus an. Nach ihm entsteht die Grundsubstanz neben chondrogener Metamorphose der Zelloberflächen auch durch eine durch Lebensthätigkeit der Zellen hervorgerufene Umwandlung der embryonalen Ernährungsflüssigkeit zur Grundsubstanz. Die Beobachtung, dass sich nicht alle Theile der Intercellularsubstanz in Lamellen zerlegen lassen, ist richtig, doch die Entstehung dieser Theile sich in der von ihm angenommenen Weise zu denken, ist nicht zwingend, aber es war eine Aushilfe, da man bis dahin noch nicht die Beobachtung gemacht hatte, dass auch ganze Zellen und Zelltheile, welche nicht concentrisch geschichtete zu sein brauchen, zur Grundsubstanz umgebildet werden können. Doch lag letzteres nahe und Stricker weist schon in seiner Lehre von den Geweben 1871 auf eine Bildung der Grundsubstanz durch Umwandlung ganzer Zellen hin und bemerkt, dass in dieser Richtung Untersuchungen fehlen. So viel ich weiss, war Spina<sup>1)</sup> der erste, welcher Beobachtungen in diesem Sinne veröffentlichte. Nach ihm werden nicht nur Zelloberflächen, sondern auch ganze Zellen zur Grundsubstanz, eine Beobachtung, die ich durch meine Untersuchungen bestätigen kann. Dass aber Zelltheile, welche nicht die concentrisch geschichteten sind, eine Umbildung zur Grundsubstanz erfahren können, habe ich in der Literatur nirgends entdecken können. Aber auch diese Umbildung kommt vor, eine Behauptung, für welche ich später den Nachweis bringen werde.

Den Vergleich, den Spina zwischen jugendlichem und altem Knorpel zieht und die nach ihm daraus entstehenden Folgerungen kann ich bestätigen.

<sup>1)</sup> Bildung der Knorpelgrundsubstanz. Sitzungsberichte der kais. Akad. der Wissenschaften. Nat.-Cl. Bd. 81. 1880.

Beim Knorpel selbst älterer Embryonen ist die Zelle gross, Intercellularsubstanz wenig vorhanden, bei alten Individuen die Zelle klein und in der Grundsubstanz wenig Zellen vorhanden. Wenn nun auch auf die Volumenzunahme des Knorpels Rücksicht genommen werden soll, so ist doch der Unterschied zwischen den früher und später in einem Gesichtsfelde auftretenden Zellen in Bezug auf Zahl und Grösse, erst recht wenn man noch hinzuzieht, wie viel neue Zellen während des Wachstums durch Zellvermehrung entstanden sind, ein so auffallender, dass man unwillkürlich an ein Verschwinden von Zellen denkt, an ein Verschwinden zur Grundsubstanz. Dies soll kein Beweis für meine Behauptung sein, aber es soll doch diese Thatsache angeführt werden, da sie den aufgestellten Satz wahrscheinlich macht.

Der eigentliche Beweis liegt in der directen Beobachtung der Umwandlung der Zellen zur Grundsubstanz.

Bei den angestellten Untersuchungen sind die verschiedensten Objecte und die verschiedensten Härtungs- und Färbemethoden verwendet.

Solche, die mir besonders gute Dienste geleistet haben, werde ich gelegentlich erwähnen.

Sehr gut eignen sich zur Untersuchung der Grundsubstanzbildung das Callusgewebe und gewisse Arten von Chondromen und zwar solche, deren hyaline Grundsubstanz noch keine Degenerationsprozesse aufweist. Denn da in diesen Geweben die Bildung der Intercellularsubstanz viel schneller vor sich geht, wie im normalen Knorpel, so lassen sich selbstverständlich auch die verschiedensten Phasen derselben hier leichter in ihren Einzelheiten verfolgen.

Die Färbung mit gewöhnlichen kernfärbenden Mitteln hat mir schon gute Dienste geleistet.

So erhält man denn, bei Untersuchung von Callusgewebe, welches experimentell bei einem Kaninchen durch Femurbruch gewonnen war, nach Härtung in Flemming'scher Lösung und Färbung mit Saffranin folgende Bilder.

Schöne, grosse Knorpelzellen liegen dicht gedrängt um Kanäle, deren Wandungen mit Endothelien ausgekleidet sind. Grundsubstanz ist in der Nähe der saftführenden Kanäle weniger

vorhanden. Es liegt hier fast Zelle an Zelle, so dass man das Bild eines Knorpels in den frühesten Stadien seiner Entwicklung vor sich hat. In den Bezirken, welche den Kanälen ferner liegen, tritt schon die Grundsubstanz mehr in den Vordergrund. Die Zellen, welche in den zuerst beschriebenen Theilen eine intensive Färbung zeigen, lassen hier in Bezug auf Annahme des Farbstoffes ein ganz verschiedenes Verhalten erkennen. In diesen Theilen scheinen die Wachsthumsvorgänge nicht so energische zu sein, wie in den den Kanälen näher liegenden Bezirken, da man hier weniger Mitosen sieht, wie dort. Wenn man auch in den den Kanälen näher liegenden Theilen Unterschiede in der Färbung sieht, so beobachtet man doch viel grössere Verschiedenheiten in den entfernteren. Man sieht stark gefärbte Zellen (Fig. 4a), dann Zellen mit nur gefärbten Kernen (Fig. 4b), endlich bei stärkster Vergrösserung in vorher bei schwacher hyalin erscheinener Grundsubstanz undeutliche, theils feinfaserige (Fig. 4c), theils feinkörnige Zellcontouren (Fig. 4d), in denen der Kern schwache oder gar keine Färbung mehr zeigt, und zum Schluss freie schwach oder gar nicht gefärbte Kerne (Fig. 4e), direct von hyaliner Grundsubstanz umgeben. Nicht in allen Präparaten war der Unterschied in der Färbung der zelligen Elemente in den den Kanälen näher oder entfernter liegenden Theilen in gleich deutlicher Weise zu erkennen. Unterschiede in der Färbung der Zellen finden sich auch in der Nähe der Gefässe, wenn, wie gesagt, auch nicht in so klarer Weise.

Ehe ich nun an die Kritik dieser Bilder herangehe, möchte ich noch eine kurze Beschreibung von einigen Bildern aus einem Chondrom, von denen viele zur Untersuchung kamen, vorführen. Die Präparate stammen von einem Chondrome eines Hodens, welches von Prof. Helferich exstirpirt wurde. Gehärtet war es in Alkohol, gefärbt mit Saffranin. Es besteht grösstentheils aus hyalinem Knorpel (Fig. 5c) und zum Theil aus feinfaserigem äusserst zellreichem Gewebe. Degenerationsprozesse sind in dem hyalinen Knorpel nirgends zu bemerken. An der Uebergangsstelle (Fig. 5b) von dem feinfaserigen zum hyalinen Gewebe zeigten sich solche Verhältnisse, dass an eine Metaplasie von einem zum anderen Gewebe gedacht werden kann. Doch auf eine nähere Beschreibung dieser Dinge möchte ich verzichten,



da es weniger mit dem Endzweck dieser Arbeit in Verbindung steht. Diejenigen Theile, welche schon unzweifelhaft zum hyalinen Knorpel gehören und an der Grenze liegen, sind viel zellenreicher als die mehr zur Mitte hin liegenden. Es sind hier auch verschiedene directe Zellvermehrungsvorgänge zu beobachten, indirecte nicht, wie nach der Art der Behandlung auch nicht zu erwarten ist. Die Zellen zeigen hier ähnliche Verhältnisse wie beim Callus. An der Grenze des hyalinen Gewebes und dort, wo ein saftführender Raum sich befindet, treten die Zellen, in den hiervon entfernter liegenden Bezirken die Grundsubstanz in den Vordergrund. Auch der Unterschied in der Färbbarkeit tritt in letzteren Theilen viel klarer hervor, wie in den erstgenannten und in noch viel deutlicherer Weise, wie in den entsprechenden Theilen beim Callus. Man sieht vollständig gefärbte Zellen (Fig. 5 d) selten mit gefärbtem Kern und ungefärbtem Zellleib (Fig. 5 e), ferner vollständig ungefärbte Zelleiber und Kerne (Fig. 5 f) und endlich freie, nackte, schwach oder gar nicht gefärbte Kerne (Fig. 5 g) direct von hyaliner Grundsubstanz umgeben. Stellen, die bei schwacher Vergrößerung als hyalin erschienen, zeigen bei starker vielfach jene ungefärbten Zellcontouren und freie Kerne, oft in solcher Anzahl, dass, wenn man einen Zellleib um die Kerne construiren würde, von der Grösse der daneben liegenden gefärbten Zelleiber, sich die ganze Grundsubstanz an diesen Stellen in Zellen auflösen würde.

Betrachten wir zuvor kurz, wie man sich eventuell das Auftreten jener blassen Zellgebilde und jene freien Kerne denken könnte.

Nahe liegt es, anzunehmen, es handle sich hier um Theile von Zelleibern, deren dünner Rest von Protoplasma weniger Farbstoff aufgenommen und deshalb das Licht besser durchtreten liesse. Doch dagegen spricht der Umstand, dass jene blassen Zellgebilde dieselbe Grösse, wie die gefärbten Zellen haben und in der Regel noch einen Kern besitzen, was man doch bei abgeschnittenen Zelltheilen vermissen würde. Doch dieses zugegeben, würde eine solche Annahme immerhin die Erklärung für das Auftreten der freien Kerne schuldig bleiben.

Die Dicke der Schnitte, die stärkere Entfärbung an dünneren Stellen, als Grund für das Auftreten der blassen Zellen anzu-

nehmen ist deshalb unmöglich, weil man abwechselnd neben intensiv gefärbten jene blassen, in einem und demselben Gesichtsfelde bemerken kann.

Auch diese Annahme zugegeben, lässt das Räthsel von der Entstehung der freien Kerne ungelöst.

Weigert kennt in seiner Entgegnung: „Ueber die vermeintlichen Schlummerzellen etc.“ hauptsächlich zwei Bedingungen, die jenes Färbungsphänomen zulassen. Zuerst ist es das Absterben der Zellen.

Da aber in dem wachsenden Chondrom, das nirgends Degenerationsveränderungen zeigt, in dem üppig wachsenden Callusgewebe, in den später noch zu erwähnenden wachsenden Rippen und Gelenkknorpel keine Zelle an Sterben zu denken scheint, so kann man auch diesen Vorschlag zur Erklärung jener Färbungserscheinung nicht heranziehen. Doch ihn acceptirt, woher die freien Kerne?

Einen zweiten Grund für die verminderte Färbbarkeit der Zellen kennt Weigert (vgl. Pfitzner, dieses Arch. Bd. 103) bei jugendlichen Zellen. Ich stelle nun keineswegs in Abrede, dass es auch junge Zellen giebt, die sich nicht färben, vielleicht mit diesem oder jenem Farbstoffe nicht. Aber die Jugend der Zellen zur Erklärung jener Färbungsphänomene heranzuziehen, ist schon aus dem Grunde nicht möglich, dass man die jungen Zellen immer in der Nähe der Mutterzellen sieht, jene oben angeführten blassen Zellcontouren dagegen oft ganz von hyaliner Grundsubstanz umgeben antrifft, weit entfernt von anderen Zellgebilden.

Und dann wieder die freien Kerne. —

Die freien Kerne lässt Weigert nicht zu. Das Protoplasma ist vorhanden, aber nicht gesehen, kann übersehen sein, meint er in seiner Entgegnung und damit ist der gordische Knoten durchhauen, das Räthsel ihrer Entstehung oder besser gesagt ihrer Existenz gelöst. Beim Bindegewebe ist eine derartige Täuschung immerhin denkbar. Beim Knorpel aber, wo man neben den schönsten protoplasmareichen Zellen jene kernförmigen Gebilde antrifft, welche ich als nackte freie Kerne in hyaliner Grundsubstanz bereits beschrieben und von denen später noch weiter die Rede sein wird, ist jedoch eine solche Täuschung mit

Sicherheit auszuschliessen. Und wenn sie beim Knorpel vorkommen, warum sollen sie nicht in anderen Geweben existieren. Warum soll man hier an eine Täuschung denken, an eine Täuschung von als tüchtig anerkannten Forschern, die sich eine derartige Möglichkeit natürlich selbst vorgeführt hatten, erst recht wo es sich um Ansichten handelte, die mit unseren jetzigen in solchem Widerspruche stehen.

Nachdem nun alle diese Erklärungen zur Entstehung jener Bilder als unrichtig ausgeschlossen sind, ist noch die Frage zu erledigen, welche Erklärung giebt eine befriedigende Lösung für die Entstehung jener Bilder. Diese finde ich meines Erachtens nur in der Annahme, dass Zellen sich zur Grundsubstanz umwandeln. Die Verminderung der Fähigkeit, Farbstoff anzunehmen, hat die Zellen der Intercellularsubstanz näher gebracht, welche beim ruhenden Knorpel noch nicht vom Farbstoff imbibirt ist, wenn die Zellen schon stark gefärbt sind. Und da man gefärbte Zelleiber mit gefärbtem Kern, ungefärbte Zelleiber mit gefärbtem Kern, ungefärbte Zelleiber mit ungefärbtem Kern und endlich schwach gefärbte oder gar nicht gefärbte freie Kerne antrifft, so ziehe ich daraus den Schluss: Zellen werden so zur Grundsubstanz, dass erst der Zelleib, dann der Kern der chondrogenen Metamorphose anheimfällt.

Es ist auch hier die Entgegnung noch denkbar, dass man Färbungsunterschiede in Präparaten beobachtet, wie es zuweilen der Fall ist, für die man vergebens nach einer Erklärung sucht und dass man bei der Richtigkeit der Beobachtung doch nicht das Recht zu dieser Erklärung hat. Doch bei angestellten Untersuchungen waren die Färbungsunterschiede in ganz systematischer Weise von der gefärbten Zelle bis zum ungefärbten Kern in der ungefärbten Grundsubstanz zu verfolgen, es wurde fernerhin eine solche Art der Umbildung, wie jene Erklärung sie giebt, durch einen bestimmten mikrochemischen Nachweis, wie ich gleich ausführen werde, bestätigt und hiermit noch neue Arten der Umbildung der Zellen zur Grundsubstanz erkannt. Untersucht wurden mit der eben angedeuteten Methode verschiedene Knorpel. Eine nähere Beschreibung soll jedoch nur vom Rippenknorpel eines einen Tag alten Kindes geliefert werden, da eine Beschreibung der anderen kaum etwas Neues hinzufügen würde.

Nach Bouma<sup>1)</sup> reagiren alle mucinhaltigen Substanzen auf Färbung mit Safranin und Entfärben mit durch Essigsäure eben angesäuertem Wasser mit einer gelben Färbung, während andere Theile roth erscheinen. Alkohol soll die Wirkung aufheben.

Färbt man nun schwach, so färben sich die Zellen schon roth, während die Grundsubstanz überhaupt noch keine Färbung zeigt. Färbt man dagegen energisch, so ist die Grundsubstanz, welche Chondrinmucin enthält, gelb und die Zellen sind roth. Man erhielt Bilder, welche dem von Fig. 8 gleichen, nur hat man sich die dunkel gezeichneten Theile fortzudenken. Je nach der Färbung sieht man in heller oder gelb gefärbter Grundsubstanz roth gefärbte, längliche spindelförmige Zellen. Ferner dreieckige, welche meist die Form eines lang ausgezogenen, gleichseitigen Dreiecks haben und dann zuweilen an der Basis einen kreisförmigen Ausschnitt zeigen. Diesem Ausschnitt gegenüber liegt in der Regel ein ähnliches Zellgebilde, nur durch Grundsubstanz getrennt. Oefter bilden im Anschluss an solche dreieckige Zellen mehrere unregelmässig viereckige, oder auch Zellen von den verschiedensten Formen Zellreihen, in denen immer die Zellen durch Grundsubstanz getrennt sind. Zwischen diesen reihenförmig angeordneten Zellen liegen auch runde, die den ersten embryonalen Knorpelzellen gleichen. Ferner auch stäbchenförmige, oder solche, welche einen oder mehrere Fangarme ausschicken. Oft findet man nach den Enden dieser Zellen zu je einen Kern.

Doch nicht zum Zweck der Doppelfärbung war diese Art Färbung versucht, sondern in der Erwägung, dass bei einer Färbung, bei der die Grundsubstanz erst schwach gelb gefärbt sei, die Zellen und Zelltheile, welche der chondrinmucinhaltigen Metamorphose anheimfallen, schon eine deutliche Gelbfärbung zeigen müssten, da man doch voraussetzen muss, dass sie mit den Zellen die leichtere Färbbarkeit, mit der Grundsubstanz dagegen die Gelbfärbung gemeinsam haben. Färbte ich nun in dieser Weise, dass also die Grundsubstanz Spuren einer Gelbfärbung zeigt, ein Zeitpunkt der allerdings mit einiger Schwierigkeit zu

<sup>1)</sup> Ueber Knorpeltinction mittelst Safranin. Centralblatt für medicinische Wissensch. No. 45.

bestimmen ist, so zeigt sich im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Präparaten folgendes Bild (Fig. 8, die gelben Theile sind hier nur dunkler gezeichnet). Die Zellen, welche im Allgemeinen noch eine rothe Färbung zeigen, haben oft an der Peripherie oder jene unregelmässigen Zellgebilde an irgend einer Ecke Anfang einer Gelbfärbung. Daneben erkennt man auch völlig gelb gefärbte Zellen, oft mit noch rothem Kern (Fig. 8 c) und gelb gefärbte freie Kerne (Fig. 8 d). Jene oben erwähnten Zellen mit Kernen an den Polen haben zuweilen zwischen den Kernen die erste Spur der gelben Färbung angenommen. Oefter sind mehrere rothe Zellen durch einen gelben Verbindungsstreifen von der Breite der Zellen mit einander verbunden. Dieser sticht stark gegen die heller gefärbte Inter-cellularsubstanz ab, während er nach den Zellen, die an der Peripherie auch die Gelbfärbung zeigen, einen allmählichen Uebergang zeigt (Fig. 8 b). Doch giebt es auch Verbindungsstreifen, die scharf gegen die Contour der Zelle sich abheben (Fig. 8 a).

Aus diesen Bildern folgere ich nun, und meiner Ansicht nach kann gar nichts Anderes geschlossen werden, dass die gelb gefärbten zellig geformten Theile der chondrinmucinhaltigen Metamorphose anheimgefallen sind, d. h. zur Grundsubstanz geworden sind. Dieser Vorgang spielt sich nun so ab, dass erst Zellperipherie, dann Zelleib und zum Schluss der Kern der chondromucinartigen Metamorphose anheimfällt. Neben dieser Art der Umwandlung giebt es auch folgende. Bei schwacher Färbung waren Zellreihen (die Reihen sind als solche fast nur bei mittelstarker Färbung zu erkennen) durch rosaroth Grundsubstanz getrennt, bei starker durch gelbe. Bei mittelstarker Färbung waren jene Reihen in heller Grundsubstanz durch stark gelbe Streifen getrennt, die oft diffus in die Zelle übergingen, oft auch scharf vom rothen Zellenleib abgegrenzt waren. Wenn man nun Zelltheilungsvorgänge beobachtet, so, dass nach der Theilung des Kernes die Zelle sich lang auszieht, die Kerne an die Pole rücken, und wenn man nun solche Zellgebilde mit einem in der Mitte diffus gelb gefärbten Theile antrifft, so glaube ich, darf man den Schluss ziehen, dass jene Zellreihen, in denen scharfbegrenzte rothe Zellen durch gelbe

Streifen verbunden liegen, vorgeschrittenere Stadien desselben Vorganges sind. Zellen haben sich vermehrt dadurch, dass die getheilten Kerne an die Pole rückten und ein dazwischen liegender Theil der chondrinmucinhaltigen Metamorphose anheimfiel.

Da also nun in dem vorherigen Abschnitt dargethan ist, dass die Knorpelgrundsubstanz durch eine Umwandlung von Zellen entstehen kann, so hat man nicht nur nicht nöthig, sondern ist sogar nicht berechtigt, anzunehmen, sie sei durch eine Abscheidung der Zellen entstanden, oder sie habe ihre Entstehung einer, durch eine vitale Thätigkeit der Zellen hervorgerufenen Umwandlung der embryonalen Ernährungsflüssigkeit, zu verdanken. Denn Niemand hat bis jetzt die Zellen bei einer derartigen Arbeit gesehen, und die oben angeführten Arten der Umwandlung erklären jede Erscheinung in der Grundsubstanz zur Genüge. Da also beobachtete Thatsachen alle Erscheinungen erklären, so hat man nicht das Recht, speculativ andere Bildungsarten anzunehmen. Deshalb schliesse ich, die Knorpelgrundsubstanz entsteht durch eine Umwandlung der Zellen und zwar:

I. In indirecter Weise, indem das durch Umwandlung von Zellen entstandene Bindegewebe eine Metaplasie in Knorpelgewebe erfährt.

II. In directer Weise, indem Knorpelzellen direct in Grundsubstanz sich umbilden. Dieses kann nun geschehen:

- a. durch Umwandlung von Zellperipherien;
- b. durch Umwandlung von ganzen Zellen;
- c. durch Umwandlung von Zelltheilen die nicht peripherisch zu liegen brauchen, und zwar in der Regel so, dass bei der Theilung von Zellen, die Kerne an die Pole rücken, und ein dazwischen liegender Theil die chondromucinartige Metamorphose erfährt.

## II. Aufsteigende Linie.

Nachdem nun im vorherigen Theile der Abhandlung der Nachweis geliefert ist, dass Grundsubstanz durch Umbildung der Zellen entsteht, soll nun der Nachweis gebracht werden, dass die



Grundsubstanz unter gestörten Ernährungsverhältnissen im Stande ist, wieder ihre frühere embryonale Erscheinungsform, das ist Zelle, anzunehmen. Doch bevor ich den Beweis antrete, muss ich noch auf Stricker und einige andere Forscher zurückkommen. Stricker nimmt an, dass im Knorpel wahrscheinlich ein fein verzweigtes Zellnetz besteht, und vergleicht in Bezug hierauf den Knorpel mit dem Knochen und sagt<sup>1)</sup>: „Dieselbe Anschauung (von der Existenz eines Zellnetzes im Knorpel) wird ferner unterstützt durch die Erfahrung, dass der Knorpel im embryonalen Zustande nur aus Zellen besteht, andererseits dadurch, dass wie Sie bald hören werden, bei der entzündlichen Schmelzung des Knorpels analog wie beim Knochen, die Knorpelhöhlen grösser werden und mit Zellen erfüllt werden“.

Dort, wo er nun von Knorpelleitung redet, spricht er von einem Schwund der Grundsubstanz und einer Vermehrung der Knorpelzellen. Durch Schwund der Grundsubstanz und Vermehrung von Zellen entstehen selbstverständlich Höhlen. Diese Höhlen vergleicht er S. 33f. mit den Howship'schen Lacunen. Letztere lässt er nun wie folgt entstehen S. 326: „Wenn mehrere solche Zellen sich derart vergrössern, dass die Grundsubstanz zwischen ihnen schwindet, liegen sie in einer gemeinschaftlichen Höhle oder Aussmelzungsraum. Wenn so ein Raum an die Oberfläche eines Lamellenzuges mündet, nennen wir ihn ein Howship'sches Grübchen“. Wie er sich nun den Schwund der Grundsubstanz denkt, darüber erhalten wir S. 327. durch den Vergleich der Knocheneiterung mit der Hornhauteiterung nähere Auskunft. Er sagt: „Indem es festgestellt ist, dass sich bei der Knocheneiterung die Knochenkörperchen vergrössern, einander näher rücken und solchermaassen die Grundsubstanz schwindet, indem es festgestellt, dass in der compacten Substanz mit Zellen ausgefüllte Räume entstehen, ist eine Analogie mit der Hornhauteiterung bis zu einer gewissen Grenze gegeben“. „Was zur vollen Analogie fehlt“ fährt er fort, „ist das Anschwellen des Zellnetzes bis zum Schwunde der Grundsubstanz und Theilung desselben“ (In Parenthese führt er an: „das Anschwellen des

<sup>1)</sup> Stricker, Vorlesungen über allgemeine und experimentelle Pathologie. Wien 1883. (Dieselbe Ausgabe ist auch bei den folgenden Citaten benutzt.)

Zellnetzes ist von Heitzmann bis zu einer gewissen Grenze beobachtet worden“). Seine Stellung in Bezug auf die Existenz dieses fraglichen Zellnetzes lernen wir S. 328 noch näher kennen: „Wenn wir die Anschwellung des Zellnetzes bis zum Schwunde der Grundsubstanz nicht wie bei der Cornea durch die anatomische Darstellung der einzelnen Phasen demonstrieren können, so haben wir Grund auch für den Knochen einen analogen Vorgang anzunehmen“.

Ueber Hornhauteiterung erfahren wir S. 277: „Indem die aus Fasern und Kitt bestehende Grundsubstanz consumirt wird, indem ferner die aus dem angeschwollenen Zellnetze hervorgegangenen Protoplasamassen sich zertheilen, indem endlich die Theilprodukte aus einander fallen, ist der Knoten, das Infiltrat geschmolzen und Eiterkörperchen sind das Produkt der Schmelzung.“

Da er nun Knorpel mit Knocheneiterung und diese mit der Corneaeiterung vergleicht, so muss er den Schwund der Grundsubstanz beim Knorpel als eine Consumption der letzteren von Seiten des angeschwollenen Zellnetzes entstanden denken, eine Auffassung, welche er mit Heitzmann theilt.

Nach diesen Ausführungen wird mir wohl jeder einräumen, dass die Stricker'schen Ansichten für Knorpel und Knochen bis hierher

1) nur Hypothesen sind, da die Existenz eines Zellnetzes nach seinen eigenen Ausführungen nur als wahrscheinlich angenommen wird;

2) von einer selbständigen Umbildung der Grundsubstanz nichts enthalten.

Doch in seiner 44. Vorlesung ungefähr am Schlusse des Buches lesen wir:

„Aus den Principien, welche ich bei der Entzündungslehre vertreten habe, ging hervor, dass die Zwischensubstanzen, wie Heitzmann zum ersten Male für Knochen und Knorpel ausgesprochen hat, aus lebender Materie bestehen, denn ich habe ja gezeigt, dass sich die Zellen auf Kosten der Grundsubstanz und umgekehrt die Grundsubstanzen auf Kosten der Zellen vergrößern“.

Hiergegen möchte ich nun behaupten:

1) dass nach seinen vorherigen Ausführungen die Zwischensubstanzen gar nicht lebend sind.

2) Dass Heitzmann die Zwischensubstanz des Knorpels und Knochens gar nicht als lebend auffasst, jedenfalls nicht in dem Sinne, den er 3 Seiten später entwickelt.

In seinen Ausführungen will er dargelegt haben, dass Zellen sich auf Kosten der Grundsubstanz vergrössert haben. Ich gebe es zu, aber er fasst doch die Vergrösserung der Zellen auf Kosten der Grundsubstanz als eine Consumption der letzteren von Seiten des geschwellenen Zellnetzes auf. Nun frage ich, ob ein derartiger rein passiver Antheil der Grundsubstanz an der Vergrösserung der Zellen für eine vitale Thätigkeit spricht. Meiner Ansicht nach eben so wenig wie der Umstand, dass die Grundsubstanz sich durch eine Umbildung der Zellen vermehren liess.

Heitzmann<sup>1)</sup> dagegen führt in einer Reihe von Abhandlungen Folgendes aus. Das, was wir Zellen nennen, ist ein äusserst complicirter Organismus, der nur zum Theil aus lebender Materie besteht. Die letztere ist concentrirt in einem Kernkörperchen, Kern und einem Maschenwerk feiner Fäden, an deren Knotenpunkten kleine Verdickungen in Form feiner Körnchen sich befinden (Protoplasmakörnchen). Kern, Kernkörperchen und Maschenwerk bilden nun die contractile lebende Materie, welche als eine Schale eine nicht contractile flüssige Masse, die aber kein Wasser ist, wie Diffusionserscheinungen beweisen, umschliessen. Jedes noch so feine Körnchen Protoplasma ist Elementarorganismus.

Ausgehend von seinen Untersuchungen über Hyalinknorpel, in welchem bei Kalkablagerungen zahlreiche, feine, vielfach anastomosirende Ausläufer der Knorpelböhlen sichtbar werden, ferner von Befunden im Knochengewebe, in welchem durch ent-

<sup>1)</sup> Heitzmann, Untersuchungen über das Protoplasma. 1) Bau des Protoplasmas. Sitzungsab. der Wiener Akad. der Wissensch. Abth. III. Heft III. 2) Ueber das Verhältniss zwischen Protoplasma und Grundsubstanz im Thierkörper. Ebendasselbst Heft 5. 3) Ueber die Lebensphasen des Protoplasma. Ebendasselbst. 4) Die Entwicklung der Beinhaut des Knochens und Knorpels. Ebendasselbst Bd. LXVIII. Abth. III. Juliheft. 5) Die Entzündung der Beinhaut des Knochens und Knorpels. Ebendasselbst.

zündliche Schwellung des Protoplasmas die Ausläufer der Knochenkörperchen zur Anschauung kommen, untersucht er in Bezug auf jene protoplasmatischen Ausläufer verschiedene Gewebe. Im Bindegewebe, Muskel, Nerven findet er mittelst Gold- und Silbertinction feine Netze bildende Ausläufer der Protoplasma-körper. Die Stachelzellen der Epithelien sind ausnahmslose Vorkommnisse und die Stacheln die Brücken der lebenden Materie. Der Thierkörper ist ein zusammenhängender Protoplasma-klumpen, in dem die isolirten Elemente (Leukocyten, Blutkörperchen u. s. w.) nur den kleinsten Theil ausmachen und dem die nicht lebenden Substanzen (leim- und mucinhaltige Substanzen, ferner auch Fett, Pigment u. s. w.) eingelagert sind. Die Veränderung beim Entzündungsprozesse beruht auf einer Lösung der Grundsubstanz in erster Linie und auf einer vermehrten Erzeugung ihresgleichen von Seiten der lebenden Materie. Diese Grundsubstanz kann sich, wenn nur die eingelagerten Massen als Grundsubstanz aufgefasst werden, was doch wohl das Richtige ist, gar nicht vermehren, diese ist nach ihm todt; wenn man dagegen die Zellfortsätze mit zur Grundsubstanz rechnet, so können es nur diese. Dann lebt aber nicht die Grundsubstanz in toto, sondern nur ein Theil derselben. Also in den Heitzmann'schen Arbeiten ist von einem Leben der Grundsubstanz so, dass sich jeder Theil derselben in Zellen umbilden kann, eben so wenig als in den vorherigen Stricker'schen Ausführungen zu finden.

Doch Stricker modificirt einige Sätze weiter seine früheren Ansichten. Er sagt, dass die Grundsubstanz in grösserem Maasse lebende Eigenschaften besitze, als es nach seinen bisherigen Ausführungen geschehen habe. Er kommt zum Schlusse dieser Vorlesung noch zu dem Resultate, die Grundsubstanz lebe in toto. Aber die Beweise, welche er für seine Behauptung bringt, berechtigen ihn nicht zu einem solchen Schluss. Wenn die Grenzen der Epi- und Endothelien sich nach seinen Beobachtungen verschieben unter dem Auge des Beobachters, so braucht man gar nichts Anderes anzunehmen, als dass unter den Augen des Beobachters Grundsubstanz consumirt und gebildet wird.

Wenn er ferner behauptet, die Beobachtung gemacht zu haben, dass die Wanderzellen in der Cornea nichts Anderes als eine optische Täuschung seien, die dadurch zu Stande kommt,

dass Zellen zur Grundsubstanz werden und aus Grundsubstanz entstehen, wenn er sie noch stützt durch die Beobachtung eines optischen Phänomens (wolkig werden), welches die Grundsubstanz der Froschcornea mit wirklichen Wanderzellen gemeinsam hat, so soll die Richtigkeit der Beobachtung nicht in Frage gestellt werden, aber es soll die Berechtigung negirt werden, auf Grund eines solchen Beweismaterials den Satz aufzustellen: „Das Bild, welches ich jetzt von den Geweben entwerfen muss, lautet wie nun folgt“:

„Die Grundsubstanzen sowohl der Epithelien wie der Endothelien sind Lager lebender Materie, welche stellenweise, wie in der Cornea, gleichartig sind, in der Regel aber schon in vivo zwei optisch getrennte Bestandtheile Zellen und Zwischensubstanzen erkennen lassen, wie z. B. im Knochen und Knorpel. Aber selbst da, wo das Lager gewissen functionellen Zwecken dienend, optisch gleichartig ist, genügen gewisse Reize, um die optische Gleichartigkeit aufzuheben und Zellen und Zwischensubstanzen erkennen zu lassen.“

Denn hier nimmt er für Knochen und Knorpel und auch für die anderen Gewebsarten eine völlig lebende Grundsubstanz an, ohne aber auch nur eine andere Spur von Beweis dafür zu bringen, als dass, da die Grundsubstanz der Cornea, die Kittsubstanz der Epithelien und Endothelien lebend sei, dies auch bei den anderen Geweben der Fall sein müsste.

Also zum Schluss, Heitzmann hat die Beobachtung gemacht, dass in dem, was man Grundsubstanz des Knorpels nannte, Zellen entstehen. Ihre Entstehung führt er auf ein präexistirendes, bisher nicht gekanntes Protoplasmanetz in der Grundsubstanz zurück.

Stricker steht in seinen Ausführungen über Knorpelleitung im Anfange seines Buches auf Heitzmann'schen Boden. In seiner 45. Vorlesung nimmt er für Knorpel eine völlig lebende Grundsubstanz an, ohne es durch directe Beobachtungen zu beweisen.

Ein Beweis für diese Ansicht soll in Folgendem gebracht werden.

Es wurde untersucht ein freier Gelenkkörper aus dem Kniegelenk eines jungen Mannes (von Prof. Helferich exstir-

pirt). Laut Anamnese entstand derselbe durch ein etwa drei Monate vorher gegen das untere Ende des Femur stattgefundenes Trauma. Gleich nachher konnte der Patient wohl eine Beweglichkeit, doch keine völlige Verschiebbarkeit eines festen Körpers im Gelenk feststellen. Letzteres trat etwa sechs Wochen später ein. Das etwa Zweimarkstück grosse, glatte Knorpel-Knochenstück hat eine convexe, glatte, knorpelige Fläche, die frühere Gelenkverbindung des Knochens, und eine rauhe, gerade, welche noch durch einige knöcherne Gewebstheile den früheren Zusammenhang mit dem Knochen zeigt. An dieser Fläche ist nichts Abnormes zu erkennen. Die knorpelige Fläche dagegen hat an einer Stelle nach der Kante zu einen Substanzverlust, und ist hier in ein glasig durchscheinendes, weiches Gewebe verwandelt.

Gleich nach der Exstirpation wurde der Körper noch warm in Flemming'sche Lösung gelegt. Die später zur Untersuchung angefertigten Präparate wurden gewonnen, indem zur Fläche senkrechte und parallele Schnitte gelegt wurden. Gefärbt wurde mit Saffranin.

Die Schnitte, welche durch die makroskopisch normal erscheinenden Partien gelegt wurden, lassen dieselben Bilder erkennen, welche man an normalen Gelenken erhält, wenn man senkrecht zu den Flächen Schnitte anlegt. Man sieht zuerst normales Perichondrium, dann ruhenden Knorpel und endlich den Uebergang von diesem zum Knochen. Jene Partien, welche im veränderten, doch an der Grenze des als normal erscheinenden Gewebes liegen, zeigen zwei verschiedene Gewebsarten. Erstens das frühere Perichondrium, welches in ein faseriges Gewebe mit sehr zahlreichen Zellen umgewandelt ist; zweitens hyalinen Knorpel, der nach beiden Seiten, sowohl zum Perichondrium, als auch zu den knöchernen Gewebspartien eine bedeutende Zellvermehrung mit gleichzeitigem Schwunde und Auffaserung der Intercellularsubstanz zeigt. Je näher man zur Kante des Knorpelstückes kommt, um so schmaler wird die Partie des unveränderten hyalinen Knorpels. Die beiden Auffaserungsbezirke berühren sich endlich, und das ursprüngliche Knorpelgewebe ist nur in Andeutung vorhanden.

Der Vorgang der Zellvermehrung mit gleichzeitigem Schwunde



der Grundsubstanz lässt sich am besten in seinen Anfängen dort studiren, wo noch normaler hyaliner Knorpel zwischen den beiden Degenerationsbezirken sich befindet. In dem ziemlich zellarmen hyalinen Knorpel bemerkt man zuerst eine feine Strichelung. Hie und da wird die Strichelung deutlicher, die Grundsubstanz wird fein faserig, oder wenn man will, es treten feine Spalten in ihr auf, und man bemerkt dann zuweilen Verdichtung in oder an denselben, welche man dort, wo sie schon vom Farbstoff imbibirt ist, als ein feines rothes Körnchen (Fig. 3 a, starke Vergrösserung) anspricht. Nimmt die Auffaserung zu, so treten Uebergänge von diesen Körnchen (Fig. 3 b) zu Kernen (Fig. 3 d) auf. Doch trifft man auch freie Kerne in völlig hyaliner Grundsubstanz.

Daneben sieht man auch Zellen mit zum Theil noch aufgefaserter (Fig. 3 f), zum Theil völlig entwickeltem Zellleib (Fig. 3 e). Die Auffaserung nimmt nach der Peripherie zu so ihren Fortgang, dass man im Inneren kürzere aufgefaserter Streifen, nach aussen längere faserige Spalten, welche sich oft über zwei bis drei Gesichtsfelder erstrecken, findet. In letzterem liegen dann auch immer fertige Zellgebilde, spindel- und sternförmige, viel zahlreicher wie im früheren Knorpelgewebe, so dass die Grundsubstanz jetzt im Gegensatze zu früher im Verhältniss zu den Zellen in den Hintergrund tritt. Diese Auffaserung kann so stark werden, dass die ursprüngliche hyaline Grundsubstanz völlig aufgelöst erscheint, und an Stelle des früheren hyalinen Knorpels ein chondrogenes äusserst zellenreiches Bindegewebe getreten ist. An einzelnen Stellen, wo noch keine völlige Auffaserung stattgefunden, bemerkt man Spalten, vom Perichondrium ausgehend, an den Rändern mit langen, spindelförmigen Zellen, deren Ausläufer zusammenhängen, so dass sie das Bild eines Gefässes (Fig. 1 f, schwache Vergrösserung) geben. Auch anastomosirende Zellen, die sich über mehrere Gesichtsfelder erstrecken, deuten auf einen Anfang von Gefässbildung hin (Fig. 1 g). Das Perichondrium bildet eine zur convexen Fläche parallele Lamelle, welche aus wellig verlaufenden, parallelen Fasern mit zahlreichen Kernen besteht. Legt man durch dieses Gewebe parallel zur Fläche einen Schnitt, so erhält man ein ähnliches Bild, wie Vierung es beim Auftauchen von Schlummerzellen im Sehnen-

gewebe beschreibt. Die Partie nach dem Knochen zu zeigt in den Anfängen eine ganz geringe Auffaserung, die dann ebenso, wie beschrieben, vor sich geht. Daneben bemerkt man neben stark gefärbten Zellen auch blasse Zellgebilde und freie Kerne. Mitosen sind nicht zu sehen, doch vereinzelte amitotische Zellvermehrungsvorgänge.

Auf Grund der Anamnese glaube ich für die Entstehung der in dem Gelenkkörper sich abspielenden Vorgänge folgende Erklärung geben zu dürfen. Nachdem der Patient von dem Trauma betroffen, war das Gelenkstück nur zum Theil abgerissen. Laut Anamnese war Beweglichkeit, keine Verschiebbarkeit vorhanden. Nach 6 Wochen stellte sich völlige Verschiebbarkeit ein. Das Stück hatte sich nun ganz losgelöst, wahrscheinlich durch die bei jeder Bewegung neu eintretenden Insulte, welche mechanisch wirkten, aber auch durch die stets sich wiederholenden Reize auf die Ernährung des Gewebes einen wesentlichen Einfluss ausüben mussten. Diese haben nun auch zu jenen Veränderungen, welche sich an der Kante des Gelenkkörpers abspielten, geführt.

An der degenerirten Kante und an beiden Flächen, doch in grösserem Maasse von der Perichondriumfläche aus, begann die Umbildung des Knorpels. Die Umbildung besteht nun in einer Auffaserung und einem Schwunde der Grundsubstanz und in einer Vermehrung der zelligen Elemente. Für die Vermehrung der Zellen geben uns die uns jetzt bekannten und angenommenen Zellvermehrungsvorgänge nicht die genügende Auskunft. Denn es sind in den Präparaten gar keine Mitosen, so wenige amitotische Zelltheilungen zu finden, dass sie gar nicht im Stande sind, eine derartige Zellvermehrung, wie sie in den Bildern aufgetreten ist, zu erklären. Von einer Einwanderung von zelligen Gebilden muss für den hyalinen Knorpel und für die ersten Anfänge der Faserbildung ganz abgesehen werden, weil die Grundsubstanz einen derartigen Vorgang gar nicht zu Stande kommen liesse, und überdies die Form, Gestalt und Lagerung der Zellen dagegen spricht.

Auch lässt eine solche Erklärung uns völlig in Stich bei einer Erklärung für die Entstehung der körnchenförmigen Zellgebilde, der freien Kerne. Es liesse sich daran denken, dass zuvor eine Zellwucherung stattgefunden habe und nun eine Um-

bildung der Zellen zur Grundsubstanz vorliege. Ein solcher Vorgang würde zu dem Substanzverlust, der hier entstanden, in directem Gegensatze stehen. Die Art der Bilder lassen auch einen derartigen Prozess von vornherein ausschliessen.

Es bleibt uns nur übrig für die Zellvermehrung und das Schwinden der Grundsubstanz eine Umbildung der letzteren zu Zellen anzunehmen, so dass erst ein moleculäres Körnchen, dann Kern und endlich Zelle entsteht. Dieser Vorgang ist in seinen Anfangsstadien am besten in den mehr central gelegenen Degenerationsbezirken zu beobachten. Hier zeigt sich nelmlich eine feine Strichelung, oft von den Zellen ausgehend. Da diese Bilder schon bei Untersuchung frischer Objecte in Kochsalzlösung zu sehen waren, können sie auf eine Einwirkung des Alkohols nicht zurückgeführt werden. An den weiter vorgeschrittenen Stadien, wo das Bild eines Spaltes oder einer Faser zur Beobachtung kommt, treten feine rothe Körnchen auf. Diese punktförmigen Gebilde sind nun die ersten Anfänge der auftauchenden Zellen. Warum ich diese Fasern oder Spalten nicht als Protoplasmafortsätze im Sinne Heitzmann's auffasse, darüber soll am Schlusse noch die Rede sein.

Nachdem nun so die ersten rothen Körnchen Fig. 3 a entstanden sind, entwickeln sie sich weiter, wie die Uebergänge in Fig. 3 b und d zeigen, zum Kern, und von diesem zur Zelle. Auch hier soll noch nicht die Entscheidung getroffen werden, ob das erste aufgetauchte Körnchen ganz allein auf Kosten der Grundsubstanz oder des vielleicht jetzt stärker zuströmenden Ernährungssaftes seine Weiterbildung bis zum Kern, bis zur Zelle antritt. Das aber steht fest, dass es nicht von einer Zelle abstammt in der Weise, wie wir es bis jetzt kannten, sondern dass es aus Grundsubstanz abstammt, dass es zellwerthig ist, und sich bis zur Zelle weiter bilden kann.

In den weiter vorgeschrittenen Stadien der Degeneration ist die Auffaserung stärker. In den Faserbündeln liegen auch Zellen, und es ist dann die Beobachtung zu machen, dass auch Fibrillenbündel, also frühere Grundsubstanz, zu Zellen werden, ganz in derselben Weise, wie es beim Bindegewebe beschrieben ist. Diese Stellen sind in dem Präparat der Zeichnung Fig. 1 vorhanden, doch in derselben nicht, weil bei schwacher Vergrößerung gezeichnet ist,

in der beschriebenen Weise zu verfolgen. Diese Zeichnung soll einerseits zeigen, wie in der hyalinen Intercellularsubstanz Zellen der verschiedensten Form, die in keiner Weise den früheren Knorpelzellen gleichen, Fig. 1 d Spindelzelle, e Sternzelle entstanden sind, andererseits auch das Auftreten von Gefässen. Das hier gezeichnete Gefäss ist fertig gebildet. Anfänge von Gefässbildung zeigten sich öfter unter dem Bilde, dass in den faserigen Spalten der hyalinen Grundsubstanz lange spindelförmige Zellen mit ihren Ausläufern sich berührten und so einen Spalt auskleideten. An anderen Stellen schien die Gefässbildung so vor sich zu gehen, wie Kölliker es beschreibt, da, wo sternförmige doch noch mehr spindelförmige Zellen mit den Ausläufern anastomosiren, sich über mehrere Gesichtsfelder erstrecken und dann das Bild eines Rohres darbieten. Da hier nun von vasoformativen Zellen im Sinne Ranvier's nicht die Rede sein kann, auch gar keine Zellenvermehrungen zu sehen sind, so nehme ich an, dass die aufgetauchten anastomosirenden Zellen die Saft führenden Räume bilden, wie auch dies beim Bindegewebe beobachtet ist. So hat hier nun eine Gefässbildung, aus Zellen, die aus Grundsubstanz des Knorpels gebildet wurden, stattgefunden. Beim Callus sah man den umgekehrten Vorgang, Gefässendothelien in die Grundsubstanz aufgehen.

In dem nach dem Knochen zu gelegenen Theile findet auch eine Auffaserung in derselben Weise statt, nur nicht in so starkem Maasse. Doch kommt es hier auch zu einem Auftauchen von Zellen ohne gleichzeitige Auffaserung, indem zuerst Kern und dann Zellleib in Erscheinung tritt, wie das Auftreten von freien Kernen, blassen ungefärbten Zellgebilden und Uebergänge von diesen zu voll entwickelten normal färbbaren Zellen zeigt.

Ähnliche Umbildungsvorgänge wurden auch bei der asbestartigen Degeneration im Rippenknorpel älterer menschlicher Individuen beobachtet. Von den vielen Objecten, die zur Untersuchung kamen, soll eines etwas näher beschrieben werden, der Rippenknorpel eines 37 Jahre alten Mannes, der an Phthise der Lungen zu Grunde gegangen war. Der Knorpel wurde gehärtet in Flemming'scher Lösung und Alkohol, gefärbt wurde mit Saffranin oder Löffler'scher Methylenblaulösung.

Schon makroskopisch erkennt man aussen normal erscheinenden

den hellen hyalinen Knorpel, dem Centrum zu zeigt sich braune (asbestartige) Färbung. In dieser letzteren Partie liegen Degenerationsheerde, die schon makroskopisch das frühere Knorpelgewebe nicht mehr erkennen lassen. In den entarteten Gewebsbezirken trifft man öfter rothe Blutkörperchen. Wie man durch Serienschnitte nachweisen kann, stammen letztere von Blutgefässen des Perichondriums, da man mit Blut gefüllte Kanäle von hier zu jenen Bezirken hinziehen sieht.

Die mikroskopische Untersuchung lässt bei schwacher Vergrösserung leicht folgende Zonen unterscheiden. Aussen Perichondrium, auf welches normales hyalines Knorpelgewebe folgt. Dieses zeigt einen allmählichen Uebergang in eine dritte Zone, in der die braune Färbung beginnt. Die Zellen haben hier an Grösse und Zahl zugenommen, sind von grossen concentrischen Höfen umgeben, zum Theil in langen Reihen angeordnet. In dieser dritten Zone liegt die vierte, oft kleinere, oft grössere Degenerationsbezirke, in denen hyaliner Knorpel nicht mehr zu erkennen ist.

Von den beiden ersten Zonen soll abgesehen, die beiden anderen dagegen, besonders die dritte, einer genaueren Besprechung unterzogen werden. Wie schon bemerkt, ist der Uebergang von der zweiten zur dritten ein allmählicher. Die Zellen nehmen eine intensivere Färbung an und um dieselben erscheinen gefärbte Höfe. Zwischen diesen Zellen trifft man ungefärbte, nackte Kerne ohne jeden Zusammenhang mit irgend welchen Zellgebilden, ferner auch ungefärbte Zellen. Besonders nach jener vierten Zone hin erscheinen lange Zellreihen. Diese entstehen zuerst so, dass mehrere Zellen mit jenen erwähnten gefärbten Höfen sich berühren. Nun bemerkt man zwischen den Zellen oder selbst in den Höfen zuweilen freie, nackte Kerne. Würde man um diese neue Zellenleiber construiren, so würde die trennende Grundsubstanz verschwinden und eine grosse Höhle mit vielen Zellen entstehen, Bilder, die vielfach zu sehen sind. Auch in diesen Partien liegen freie ungefärbte Kerne, zwischen den Zellreihen auch in Reihen zuweilen sichtbar. Auch ungefärbte Zellgebilde treten hier auf, die hier und da deutlich concentrisch Ringe erkennen lassen.

Jene vierte Zone bietet so viele Verschiedenheiten, dass vorläufig nur Einiges darüber gesagt werden soll.

An einzelnen Stellen findet eine Faserung in der Grundsubstanz statt, einzelne Knorpelzellen bleiben erhalten, doch zeigen die auftretenden Zellen mehr Spindelform.

In den Fasern liegen freie Kerne, und Uebergänge von diesen zu Zellen. Gefäße mit deutlichen Endothelien sind sichtbar und ihre Entstehung ist in ähnlicher Weise zu verfolgen, wie beim freien Gelenkkörper, wie überhaupt das ganze Bild eine gewisse Aehnlichkeit mit jenen Vorgängen zeigt.

An anderen Stellen ist die Auffaserung so stark, dass die ganze Grundsubstanz zerlegt wird, Zellen sind in diesen Partien gar nicht vorhanden, die Zellen in dem nächst angrenzenden Gewebe zeigen verminderte Färbbarkeit und sonstige Zeichen beginnenden Zerfalls.

Jener Zellenreichtum in der dritten Zone kann aus denselben Gründen, die beim Gelenkkörper S. 253 und beim Entzündungsprozess im Knorpel S. 259 näher ausgeführt sind, nicht allein durch Wucherung entstanden sein, sondern sicher zum Theil durch eine, durch Ernährungsstörung hervorgerufene Umwandlung von Grundsubstanz in Zellen. Schon dass es unwahrscheinlich ist, dass bei atrophischen Vorgängen solche Zellwucherungen stattfinden, lässt hier auf die directe Beobachtung die Entstehung der Zellen als ein Umwandlungs- oder wenn man will Auftauchungsprozess erscheinen. Die früheren in Grundsubstanz umgewandelten Zellperipherien lassen sich hier als concentrische Ringe nachweisen und zwischen diesen entstehen Zellen so, dass zuerst mitten in hyaliner Grundsubstanz Kern und dann Zellleib sichtbar wird.

Jene langen Zellreihen entstehen in derselben Weise, nur dass die Anordnung in einer bestimmten Weise vor sich geht. Wenn nun in einer Reihe Alles zellig geworden ist, entstehen Höhlen, in denen dann, dicht gedrängt, Zellen liegen. Dass hier dann Zelltheilungen vor sich gehen können, soll nicht in Abrede gestellt werden, da möglicherweise durch den Umbildungsprozess die ernährende Flüssigkeit besseren Zutritt hat, oder auch die Zellen ihr Ernährungsmaterial zum Aufbau neuer Zellen aus dem zerfallenen Gewebe nehmen können.

Die Vorgänge in der vierten Zone sollen nur gestreift werden. Für den zuerst beschriebenen Theil existirt ein Analogon in dem freien Gelenkkörper.



In dem völlig faserig gewordenen Theile der Grundsubstanz war wahrscheinlich die gestörte Ernährung so stark, dass es überhaupt nicht zur Zellbildung mehr kam, sondern die Grundsubstanz gleich zerfiel.

Also auch hier zeigen sich wie in anderen Fällen, so bei verschiedenen Gelenkaffectionen, wo Veränderungen in den Gelenkknorpeln stattgefunden, Vorgänge, die nur dadurch ihre völlige Erklärung finden, dass man eine Umbildung der Grundsubstanz zu Zellen annimmt. Doch die untersuchten Fälle alle zu beschreiben, würde zu weit führen.

Von grösserem Interesse dürfte vielleicht ein Fall sein, in dem eine auf Bakterien beruhende Entzündung dieselben Bilder zur Anschauung gebracht hat.

Ein Stück Gelenkknorpel des Kniegelenks, in den der mit Tetanusbacillen inficirte Holzsplitter eingedrungen, war in Alkohol gehärtet, in Paraffin eingebettet und die Schnitte mit Saffranin gefärbt.

Man erkennt bei schwacher Vergrösserung sofort drei verschiedene Gewebsarten, hyalinen Knorpel mit schwach gefärbter Grundsubstanz und roth gefärbten Zellen. Dieser geht allmählich in das zweite, viel zellenreichere faserige Gewebe über. In letzteres setzt sich mit zahlreichen Zacken, welche sich oft bis an das eigentliche Knorpelgewebe forterstrecken, das dritte Gewebe fort. In diesem liegen kleine runde Zellen so dicht aneinander, dass für die Grundsubstanz kaum Platz übrig zu bleiben scheint. Auch zwischen den beiden letzten Gewebsarten findet ein allmählicher Uebergang statt.

Bei starker Vergrösserung betrachtet, findet man in der ersten Zone an der Grenze zur zweiten Zone in schwach rosa-roth gefärbter Grundsubstanz äusserst lang ausgezogene spindelförmige Zellen, daneben einzelne runde, grosse mit deutlichem bläschenförmigen Kern. Die Zellen nehmen an Zahl zu, die Färbung ist bei allen nicht gleich intensiv. Man trifft neben stark roth gefärbten Zellengebilden ungefärbte Zellen und besonders ungefärbte freie Kerne. Doch auch lange spindelförmige Kerne sind zu sehen, besonders dort, wo die hyaline Intercellularsubstanz eine feine Faserung einzugehen scheint. In der zweiten Zone nehmen die Zellen in sehr rapider Weise zu. Besonders

sind es nun spindelförmige Zellgebilde. Doch findet man in völlig faserigem Gewebe runde grosse Zellen, welche ganz den Typus der Knorpelzellen zeigen. Dieses faserige, früher aus hyaliner Grundsubstanz bestehende Gewebe zeigt in ganz vorzüglicher Weise, genau in der Art, wie es Grawitz beim Bindegewebe beschrieb, eine Umbildung von Fasern in Zellen. An und in Spalten liegen schlanke, freie Kerne und auch Zellen. Einzelne nackte Kerne laufen mit ihren Enden in Fasern aus. In weiterer Entfernung von dem noch hyalinen Knorpel befinden sich in dem faserigen Gewebe Gefässe, sonst bleibt das Bild genau dasselbe.

Dieses faserige Gewebe zeigt nun einen allmählichen Uebergang zu jenem dritten, welches, wie bemerkt, mit einzelnen Zacken bis an das Knorpelgewebe sich erstreckt. Das faserige Gewebe wird immer zellenreicher, indem immer mehr Fasern eine Umbildung erfahren. Neben dem Anfang der Umbildung und Bildung zu spindelförmigen Zellen sieht man jedoch auch Uebergänge von Kernen zu runden, den Leukocyten ähnlichen Zellengebilden. Letzteres besonders in der Uebergangszone von der zweiten zur dritten Gewebsart.

Mitosen sind nicht zu sehen, wie nach der Behandlung des Präparates auch zu erwarten war. Dort, wo dieses so äusserst kernreiche Gewebe bis direct an den hyalinen Knorpel sich fortsetzt, sieht man in letzterem zackige Fortsätze, die aus kleinen, freien, rothgefärbten Kernen bestehen, wie sie sich auch in dem kleinzelligen Gewebe, neben Zellen mit Zellenleibern, befinden. An einzelnen Stellen ist von Grundsubstanz gar nichts zu bemerken.

Durch den Entzündungsprozess hervorgerufen, finden im Knorpel folgende Umbildungsvorgänge statt. Die Zellen vermehren sich, wogegen die Grundsubstanz schwindet. Die Zellvermehrungsvorgänge und das Schwinden der Grundsubstanz, können auch hier wieder nicht allein mit unseren früheren Ansichten von Zellwucherungsvorgängen in Einklang gebracht werden. Die freien nackten Kerne können, wenigstens in hyaliner Grundsubstanz, nicht durch Zellwucherung entstanden sein, sie können überhaupt nicht direct von Zellen abstammen, da sie in gar keinem Zusammenhange mit Zellen stehen. Es können auch

nicht die Reste von zur Grundsubstanz umgebildeten Zellen sein, da sie im ruhenden Knorpel nicht in solcher Menge vorkommen. Die Einwanderung zur Erklärung ihrer Entstehung ist beim hyalinen Knorpel auch nicht möglich. Die geringe Färbbarkeit dieser Zellgebilde als Zeichen ihres Todes oder nahen Todes aufzufassen, muss deshalb schon von der Hand gewiesen werden, weil hier eine Zellvermehrung und keine Zellverminderung zu constatiren ist. Es muss vielmehr auch hier angenommen werden, dass die vorher hyaline Grundsubstanz in Zellen umgebildet ist, welches in der Weise geschieht, dass sie sich zuerst in einen Kern, der gewöhnlich noch nicht so gut, wie die anderen Kerne färbbar ist, umbildet und dann um den Kern einen Zellenleib entstehen lässt.

Neben diesem Auftauchen von Zellen findet, durch den Entzündungsvorgang hervorgerufen, eine Auffaserung der hyalinen Grundsubstanz statt. Die Faserbündel erfahren nun in noch viel stärkerem Maasse wie vorher die hyaline Grundsubstanz, vielleicht weil nun die Saftströmung eine bessere ist, eine Umbildung in Zellen und zwar genau wieder in der Weise, wie von Grawitz beim Bindegewebe beschrieben ist.

In dem dritten, so zellenreichen Gewebe, welches als beginnender Eiterheerd anzusehen ist, ist ein grosser Theil der Zellen durch Umbildung von Grundsubstanz in Zellen entstanden, vielleicht in noch stärkerem Maasse wie bei der Zellvermehrung in den angrenzenden Partien, der andere Theil wahrscheinlich durch Zellwucherung oder auch durch eingewanderte Leukocyten. Dort, wo sich das zellenreiche Gewebe bis an den Knorpel fortsetzte, fanden sich in ihm zackige Fortsätze von lauter rothen Kernen. Auch diese denke ich mir zum grossen Theil aus der Grundsubstanz hervorgegangen, doch kam es hier, wegen zu frühen Gewebszerfalls nicht zur völligen Ausbildung der Zellen.

Zum Schluss, nun noch kurz zusammengefasst, finden also, durch den Entzündungsprozess hervorgerufen, im Knorpel folgende Vorgänge statt. War die Entzündung äusserst stark, so kam es zu einer Umbildung zu Kernen, nicht mehr zu Zellen. Im anderen Falle fand ein Auftauchen von Zellen in hyaliner Grundsubstanz statt, indem zuerst Kern

und dann Zellenleib gebildet wurde. Oder es kam zu einer Auffaserung der hyalinen Grundsubstanz, welche sich dann in derselben Weise wie beim Bindegewebe in Zellen umbildete. Dass neben diesen Vorgängen eine Zellproliferation oder Einwanderung von Leukocyten stattgefunden, soll nicht in Abrede gestellt werden.

Wenn nun in den vorhergehenden Fällen festgestellt werden konnte, dass eine Umbildung der Grundsubstanz zu Zellen stattfindet, so konnte doch nicht eruiert werden, in welcher Zeit, und unter welchen Umständen besonders ein derartiger Prozess vor sich geht. Etwas Näheres hierüber liefern einige experimentelle Untersuchungen über Knorpelwundheilung.

Die Knorpelwunden wurden im Knie- und Fussgelenk von etwa 1 Monat alten Hunden, welche alle vom selben Wurf stammten, angelegt. Die Haut war vorher desinficirt, dann ein Stich mit einem desinficirten spitzen Messer in's Gelenk und den angrenzenden Knorpel gemacht; die Wunde mit Naht und Jodoformcollodium verschlossen. Die Stiche eröffneten zum Theil die Markhöhle, zum Theil nicht, da schon Heitzmann (Studien am Knorpel und Knochen, Medicin. Jahrb. 1872) darauf aufmerksam gemacht hat, dass die Gewebsreaction des Knorpels entschieden von der Eröffnung der Markhöhle beeinflusst würde. Um nun auch die Einwirkung der Synovialflüssigkeit fern zu halten, wurden auch Wunden in Rippenknorpeln angelegt.

Infection war in keinem Falle eingetreten. Die lebenswarmen Gewebstücke wurden in Sublimat fixirt und in Alkohol gehärtet. Färbung wurde mit verschiedenen Mitteln versucht, als ausgezeichnet bewährte sich Doppelfärbung mit Eosin-Hämatoxin.

Ist der Wundkanal bis in's Mark geführt, so sieht man den Spalt schon kurze Zeit nachher ausgefüllt. Nach etwa  $1\frac{1}{2}$  Stunden bemerkt man zahlreiche Zellen von verschiedener Grösse und Färbbarkeit in einem faserigen Netzwerk (Fig. 7 a) liegen. (Es ist hier auf Fig. 7 verwiesen, obschon diese nach einem Präparate von 24 Stunden gezeichnet ist. Die Verhältnisse sind fast dieselben nur etwas vorgeschrittener.) Die Zellen haben bei Hämatoxin-Eosinfärbung zum Theil blaue, zum Theil rothe Färbung angenommen. Die ersteren haben meist einen intensiv gefärbten

Kern und einen schönen grossen protoplasmatischen Zelleib, und gleichen den Knorpel- und Markzellen. Die rothen Zellen haben ganz die charakteristischen Formen der rothen Blutkörperchen. Wieder andere Zellformen lassen einzelne weisse Blutkörperchen vermuthen.

Das Netzwerk ist an keiner Stelle mit den rundlichen Zellen in Verbindung zu bringen und haftet an den Wandungen des Wundrandes an. Sind die Wundränder aus einander gezerzt, so ist das Netzwerk bald hier bald dort getrennt, doch sehr oft an der Grenze des eigentlichen Knorpelgewebes. Die Wandungen des Wundrandes, d. h. schon eigentliches Knorpelgewebe zeigen eine Veränderung, eine Erweichung, welche sich dadurch kennzeichnet, dass der Wundrand Fig. 7 b des hyalinen Knorpels leichter vom Farbstoff imbibirt wird. Letzteres lässt sich dadurch nachweisen, dass man bei schwacher Entfärbung den Knorpelwundrand stärker gefärbt erhält als das übrige Knorpelgewebe, bei starker Entfärbung jedoch den Wundrand weniger gefärbt sieht. Ferner lassen sich bei stärkster Vergrösserung auch kleine Fäserchen am Rande an einigen Stellen nachweisen. Diese stehen so mit der hyalinen Grundsubstanz in Verbindung, dass man nicht zweifeln kann, dass sie aus dieser hervorgegangen sind. Aehnliche Bilder zeigen sich auch an Präparaten von 2½, 5, 12, 24 und 36 Stunden.

Der Unterschied beruht im Wesentlichen darauf, dass das Fasergerüst deutlicher, wie vorher ausgeprägt ist, und die Zellen in grösserer Anzahl vorhanden sind. Die Zellen zeigen mitotische Kerntheilungsfiguren. Präparate von etwa 3 Tage alten Wunden zeigen schon ein wesentlich anderes Bild. Der imbibitionsfähigere hyaline Wundrand ist breiter geworden, scheint beim ersten Anblick fast gar keine Zellen zu haben, während die angrenzenden Zellen im Knorpel eine deutliche Vergrösserung und Vermehrung erfahren haben. Doch bei genauer Betrachtung bemerkt man in dem imbibitionsfähigeren Wundrande einzelne kleine runde Gebilde etwa von der Grösse eines Kernes der anliegenden Zellen. Die oben erwähnten Fäserchen treten mehr auf, so dass der Knorpelwundrand an solchen Stellen, die sich in diese Fäserchen umgebildet haben, wie angenagt erscheint.

Doch immerhin ist noch mit Sicherheit die Grenze zwischen

dem früheren Knorpel und dem den Wundspalt ausfüllenden Fasernetz zu erkennen. Die Zellen im Wundspalte haben sich noch nicht bedeutend verändert, nur einzelne zeigen spindelförmige Gestalt. Präparate von 4—8 Tagen zeigen ähnliche Verhältnisse, ich möchte sagen kaum vorgeschrittenere, was vielleicht darin seinen Grund hat, dass die Präparate von Hunden stammen, welche nicht so kräftig entwickelt waren, wie die Hunde, von denen jene vorher beschriebenen Präparate genommen waren.

In wesentlich anderer Weise veränderten sich nun die Bilder bei Präparaten von Wunden, die schon 17 Tage alt geworden. Die Zellen im Wundspalt haben schon fast alle Spindelform angenommen, zum Theil sich auch schon zu Fasern umgebildet. Die Reaction des hyalinen Knorpelgewebes, die früher eigentlich nur angedeutet war, beginnt nun auch Bedeutung zu gewinnen. Präparate von 24tägigen Wunden zeigen ähnliche, noch vorgeschrittenere Stadien der Gewebsreaction in derselben Richtung. Um nun mich nicht unnützer Weise zu wiederholen, will ich nur Präparate von 24tägigen Wunden jetzt näher beschreiben. Im Wundspalt selbst ist von dem früher angeführten Fasernetz, zwischen dem die Zellen lagen (Fig. 7 a), nichts mehr zu sehen. An Stelle der runden Zellen Fig. 7 c sind spindelförmige (Fig. 6 h) getreten. Die jetzt sichtbaren Fasern sind mit Sicherheit in Verbindung mit den Zellen zu bringen. Man sieht Zellen, deren Zelleib in Fasern ausläuft, freie Kerne und endlich Kerne, die wieder eine feine Längsstreifung zeigen, so dass man annehmen kann, die Fasern sind aus Zellen entstanden. Diese Umbildungsformen sind erst bei starker Vergrößerung zu sehen, und deshalb, weil Fig. 6 bei schwacher gezeichnet ist, hier nicht zu erkennen. Im eigentlichen Knorpelgewebe kann man mit Leichtigkeit drei Zonen unterscheiden.

Die erste Zone gleich am Wundrande (Fig. 6 b) wird vom Farbstoff leichter durchdrungen, wie das übrige Knorpelgewebe, auch leichter entfärbt. In dieser Zone befinden sich einzelne gewucherte Zellhaufen (Fig. 6 e), so dass hier oft 10 — und sogar 12 Zellen zusammenliegen. Zwischen diesen Zellhaufen, die auf weite Entfernung aus einander liegen, scheint bei oberflächlicher Betrachtung hyaline Grundsubstanz zu sein. Betrachtet man jedoch das Bild genauer, so findet man kernförmige

rundliche Zellgebilde (Fig. 6 f) in der Grundsubstanz auftreten, an einzelnen Stellen in solcher Menge, dass die Grundsubstanz wie besäet damit erscheint. Oft erscheint um diese Gebilde ein lichter Hof, und wenn diese Erscheinung, wie es an einigen Stellen der Fall ist, häufig auftritt, so liegen dort die kernförmigen Gebilde gleichsam in einem Balkengerüst roth gefärbter hyaliner Grundsubstanz.

In der zweiten Zone (Fig. 6 c) ist eine auffallende Zellvergrößerung und Zellvermehrung eingetreten.

Die dritte Zone (Fig. 6 d) ist gewöhnliches normales, wachsendes hyalines Knorpelgewebe.

Von der ersten Zone des veränderten Knorpelgewebes findet an einzelnen Stellen zu dem den Wundspalt ausfüllenden Granulationsgewebe und von diesem zum ersteren wieder ein allmählicher Uebergang statt. An den Uebergangsstellen scheint das Granulationsgewebe allmählich eine hyaline Beschaffenheit, in dem hyalinen Knorpelgewebe die Grundsubstanz eine feine Faserung anzunehmen und die kernförmigen Gebilde unter Annahme eines geringen Zelleibes mit den gewucherten Zellen die Function der Zellen in dem so umgewandelten Gewebe zu vertreten.

Wunden von 31 und 36 Tagen zeigen dieselben Verhältnisse, doch noch in ausgesprochenerer Weise.

Bis jetzt sind nur Wunden in Betracht gezogen worden, welche eine Verbindung mit der Markhöhle hatten. Legte ich nun Wunden an, denen eine solche Verbindung fehlte, so verhielt sich die Grundsubstanz in den ersten Stunden ebenso wie in den oben beschriebenen Präparaten, in späteren Stadien jedoch torpider. Es war auch unter diesen Umständen eine leichtere Färbbarkeit des Randes der Grundsubstanz nach einigen Stunden eingetreten und bei starker Vergrößerung liess sich auch eine feine Faserung am Rande an einigen Stellen nachweisen. War der Wundrand ganz schmal, so sah man die Wundränder an einander gelegt und die Grundsubstanz von einem stark gefärbten Streifen durchzogen.

Wichtig für die Bedeutung der Wundheilung als auch besonders für die Kenntniss der biologischen Eigenschaften der Grundsubstanz scheint mir folgendes Bild zu sein. In einer

Knorpelwunde von  $1\frac{1}{2}$  Stunden, welche in der Rippe eines Hundes angelegt war, hatte sich ein Knorpelsplitter (Fig. 2a) losgerissen, der frei in den Wundspalt hineinragte. Der Wundspalt war grösstentheils mit einem strukturlos erscheinenden Gerinnsel (Fig. 2b), in dem schön erhaltene Blutkörperchen (Fig. 2c) lagen, ausgefüllt. Der Wundrand (Fig. 2d) hat eine etwas intensivere Färbung angenommen.

Der Splitter in dem Wundspalt zeigte nun beachtenswerthe Veränderungen.

Es lagen nemlich in dem schwach roth gefärbten Splitter (Fig. 2a) zahlreiche, intensiv gefärbte Kerngebilde, von den ersten Anfängen (Fig. 2e) bis zum voll entwickelten Zellkern (Fig. 2f).

Zum Schluss der Beschreibung möchte ich, ehe ich an die Kritik der Bilder herangehe, auf etwas, was ich vorher schon andeutete, noch näher eingehen.

Es ist eine vollständige irrige Annahme, wenn man glaubt, genau die Folge der Erscheinungen bei der Wundheilung verfolgen zu können, wenn man Wunden verschiedenen Alters, etwa nach Zwischenräumen von Stunden oder selbst Tagen, nach einander untersucht. Denn man lässt bei dieser Annahme zwei Thatsachen ausser Acht:

1) dass die Gewebsreaction bei zwei Thieren, mögen sie auch vom selben Alter sein und unter denselben Bedingungen leben, ein ganz und gar verschiedener sein kann, und unter Umständen von Bedingungen abhängt, die sich unserer Beobachtung völlig entziehen.

2) Dass es nicht möglich ist, sogar bei einem Thiere zwei Wunden unter so gleichen Verhältnissen anzulegen, dass dadurch dieselben Ernährungsstörungen und mithin dieselbe Gewebsreaction hervorgebracht würde.

Man wird demnach stets zu falschen Resultaten kommen, wenn man für den Fortschritt der Wundheilung allein das Alter der Wunden zu Grunde legt. Die Folge der Erscheinungen bei einem Heilungsprozesse wird man nie allein durch das Alter der Präparate zusammenstellen können, sondern erst durch ein Urtheil, welches man bekommen hat durch die Betrachtung und den Vergleich vieler Präparate, die von dem verschiedensten Alter und unter verschiedenen Verhältnissen angelegt sind.



Wie ich schon angeführt, unterschied sich eine Wunde von 8 Tagen kaum von einer 3tägigen. Aehnliche Beispiele könnte ich noch mehrere anführen, doch ich unterlasse es, da schon der Laie diese Thatsachen kennt, wenn er von schlechter Heilhaut redet. Ich glaubte aber etwas davon sagen zu müssen, um anzudeuten, wie es unter Umständen möglich sein kann, dass man an Wunden von ähnlichen Stellen und gleichem Alter nicht dieselben Beobachtungen macht.

Auf Grund der oben beschriebenen und zahlreicher anderer Präparate, da es doch nicht möglich ist, alle Einzelheiten anzuführen, komme ich nun zu folgender Ansicht. Durch den Schnitt entsteht in der hyalinen Grundsubstanz ein Spalt. Die erste Veränderung, welche die hyaline Grundsubstanz am Rande des Spaltes erfährt, ist eine Art von Quellung. Letztere zeigt sich in den Präparaten dadurch, dass ein schmaler Spalt schon nach kurzer Zeit überbrückt ist, obschon durch das eindringende Messer ein Substanzverlust geschaffen sein musste. Auch die oben angeführte grössere Imbibitionsfähigkeit, welche zugleich mit einer leichten Andeutung von Auffaserung sich zeigt, kann nur als eine Veränderung der Grundsubstanz in dem oben angeführten Sinne gedeutet werden.

Wie die Grundsubstanz sich nun in nächster Zeit verhält, hängt sicher zum grossen Theil damit zusammen, ob die Wunde die Markhöhle eröffnete, oder nicht. Ueber das Verhalten der Grundsubstanz bei älteren Wunden, welche die Markhöhle nicht eröffneten, habe ich vorläufig keine ausreichende Erfahrung, doch so viel kann ich versichern, dass sie in von dem Wundrand entfernten Bezirken unverändert ist zu einer Zeit, in der hier bei Wunden, welche mit der Markhöhle communicirten, längst bedeutende Veränderungen aufgetreten sind.

In den oben angeführten Wundspalt ergiesst sich nun der Inhalt der Mark- und Gelenkhöhle, und dieser ist es, welcher das Material zu dem oben angeführten Fasernetz liefert. Ob dieses Netz (Fig. 7 a) nun aus Fibrin besteht, oder ob mucinhaltige Substanzen durch Einwirkung des Alkohols diese Form angenommen haben, lasse ich dahingestellt.

Umgewandelte Knorpelgrundsubstanz ist es nicht, diese giebt ein ganz anderes Bild, zudem ist dieses Fasergewebe auch nur anzutreffen, wenn der Schnitt bis in's Mark eingedrungen.

Die Zellen, welche in dem Fasernetz liegen, vermehren sich, nehmen spindelförmige Gestalt an und bilden sich allmählich in Bindegewebsbündel um. Zugleich tritt das vorher angeführte Fasernetz in den Hintergrund. An seine Stelle tritt ein junges aus Zellen hervorgegangenes Granulationsgewebe (Fig. 6 a) und verbindet die beiden Wundränder.

Zu gleicher Zeit gehen nun auch in der hyalinen Grundsubstanz weitere Veränderungen vor sich. Ein breiterer Randtheil (Fig. 6 b) nimmt nun an der Aufquellung theil. Die hier und in den benachbarten Bezirken vorhandenen Zellen wuchern (Fig. 6 e) und in der erweichten Grundsubstanz treten freie Kerne (Fig. 6 f) und allmählich Zellen auf als ein Umwandlungsprodukt der hyalinen Grundsubstanz. Denn nur so kann man sich ihre Entstehung erklären. Von einer Einwanderung jener freien Kerne kann wegen der zusammenhängenden Grundsubstanz keine Rede sein; von einer Abstammung von den übrigen Zellen auch nicht, da man sie immer allein von hyaliner Intercellularsubstanz umgeben findet und auch eine Entstehung von freien Kernen aus Zellen bis jetzt noch nicht beobachtet ist. Man könnte daran denken, dass die Veränderung der Knorpelgrundsubstanz den Zelleib so verändert habe, dass nur noch der Kern sichtbar geblieben sei. Es soll eine derartige Möglichkeit im einzelnen Falle nicht in Abrede gestellt werden, doch die Entstehung jener freien Kerne im Allgemeinen so zu erklären, muss als unrichtig hingestellt werden. Denn da wir nachgewiesen haben, dass die Veränderung der Intercellularsubstanz unter einer Art von Quellung vor sich geht, so müsste die Entfernung zwischen den freien Kernen (Fig. 6 f) eine grössere sein, als die zwischen den Zellen des ruhenden Knorpels, was nicht der Fall ist. Die Kerne liegen eben so nahe, wenn nicht näher, zusammen, wie die Zellen. Es bliebe ferner bei dieser Annahme vor Allem noch zu erklären, warum jene Zellen (Fig. 6 e) zwischen den Kernen (Fig. 6 f) sogar gewuchert und nicht dieser Metamorphose anheimgefallen sind. Kurz, alle anderen Erklärungen lösen das Räthsel jener freien Kerne nicht; die Annahme jedoch, dass sie aus der Grundsubstanz entstanden, jene gewucherten Zellhaufen aber die früheren Knorpelzellen seien, scheint mir die allein mögliche zu sein. Die Umbildung der Grundsubstanz zu Zellen geht nun verschie-

den schnell vor sich. In dem oben erwähnten dünnen Splitter, der ganz vom Blute umspült wurde, traten schon nach  $1\frac{1}{2}$  Stunden freie Kerne auf, während sie in den Knorpelwundrändern am besten nach 24 Tagen zu sehen waren, wenngleich sie auch hier in früherer Zeit zu beobachten sind. Die Zellkerne bilden nun, nachdem sie einen Zelleib angenommen haben, mit den gewucherten Zellen unter geringer Auffaserung der Knorpelgrundsubstanz eine Art Fasergewebe, welches einen Uebergang zu dem den Wundspalt ausfüllenden Granulationsgewebe vermittelt. Dieses den Wundspalt ausfüllende Bindegewebe kann nun wieder eine hyaline Metaplasie erfahren, worauf schon oben bei der Beschreibung eines mikroskopischen Bildes hingewiesen war. Eine derartige Umbildung wird auch dadurch bewiesen, dass man selbst grosse Wunden nach einigen Monaten im Gelenk junger Thiere nicht wiederfindet, dass die Gelenkfläche vollständig glatt und hyalin erscheint. Eine andere Metaplasie dieser bindegewebigen Vereinigung, welche hier zum Theil auch vom Perichondrium ausgegangen war, habe ich in alten geheilten Brüchen von Rippenknorpeln beobachtet; es hatte hier eine directe Metaplasie des Bindegewebes in Knochengewebe stattgefunden.

Meine Absicht war es aber nicht, die Knorpelwundheilung im Zusammenhange darzustellen, sondern zu untersuchen, ob auch bei der Regeneration von Substanzverlusten im Knorpel die Knorpelgrundsubstanz sich activ betheiligte. Wenn nun auch deshalb der Heilungsprozess nicht in allen seinen Einzelheiten verfolgt wird, so sollen zum Schluss doch die hierfür gewonnenen Resultate kurz in Folgendem zusammengefasst werden.

I. Die Regenerationsfähigkeit des eigentlichen Knorpelgewebes ist als keine sehr grosse zu betrachten.

II. Grössere Knorpeldefecte können bindegewebig überbrückt werden.

Dieses Bindegewebe kann gebildet werden:

1) vom Perichondrium (perichondrogenes Bindegewebe). Beobachtung an Brüchen im Rippenknorpel;

2) von eingewanderten Zellen, die sich vermehren und zu Bindegewebe ausbilden. Beobachtung an in

Gelenkwunden eingedrungene Markzellen (myelogenes Bindegewebe);

3) vom Knorpelgewebe und zwar:

a) von den permanenten Knorpelzellen, die wuchern und sich umbilden;

b) von der Grundsubstanz, welche mit einer Art Erweichung und Auffaserung sich in Zellen umbilden kann. Auch diese Zellen können sich in Grundsubstanz umbilden. Beobachtung an Gelenkwunden (chondrogenes Bindegewebe).

III. Dieses Bindegewebe kann nun eine hyaline Metaplasie erfahren (Beobachtung an Gelenkwunden); ferner eine Metaplasie in Knochengewebe, Beobachtung an alten Rippenknorpelbrüchen.

IV. Geringe Knorpeldefecte kann das Knorpelgewebe selbständig überbrücken und regeneriren.

Aus den gesammten Beobachtungen im II. Theile der Abhandlung ziehe ich nun den Schluss:

Die Knorpelgrundsubstanz ist in toto fähig unter gewissen Ernährungsstörungen auf ihre frühere embryonale Erscheinungsform, das ist Zelle, zurückzukehren. Dies kann geschehen

1) indirect, indem die hyaline Grundsubstanz sich in ein faseriges Gewebe und dieses sich zu Zellen umbildet;

2) direct, indem die hyaline Grundsubstanz sich direct in Zellen umbildet.

So ist nun im ersten Theile der Abhandlung nachgewiesen worden, dass die Grundsubstanz durch eine Umbildung der Zellen entsteht, im zweiten, dass die Grundsubstanz fähig ist, unter gewissen progressiven und regressiven Ernährungsstörungen auf ihre frühere zellige Erscheinungsform zurückzukehren.

Es muss angenommen werden, dass jeder Theil der Grundsubstanz fähig ist, eine derartige Umbildung einzugehen, und nicht etwa, dass allein die Protoplasmafortsätze Heitzmann's, deren Existenz noch nicht hinreichend erwiesen ist, die Zellneubildung veranlassen.

Denn selbst dort, wo man bei Umbildungsvorgängen wie in Fig. 1 und Fig. 3 Bilder antrifft, welche man eventuell im Sinne Heitzmann's deuten könnte, muss ich doch schon deshalb von einer solchen Deutung Abstand nehmen, weil ich in anderen Fällen ohne ein derartiges Netzwerk, wie in Fig. 2 und Fig. 6, Zellen in der Grundsubstanz entstehen sah bei gleicher Behandlung der Präparate.

Dort aber, wo die Entstehung der Zellen an ein Faser- oder Netzwerk gebunden war, lässt sich diese Art der Entstehung immerhin schon erklären, wenn man, wie viele Autoren, ein die permanenten Zellen verbindendes Kanalsystem annimmt.

Denn bei eintretenden Ernährungsstörungen würden sich sicher diese und mit ihnen die Umbildungsvorgänge am ersten an einem solchen Kanalsystem zeigen. In den anderen Fällen aber, wo kein Faser- oder Kanalsystem sich zeigte, wie in Fig. 2 und Fig. 4, war der ernährende Saftstrom fähig, direct vom Wundrande aus die Grundsubstanz zu imbibiren.

Wenn nun auch die Grundsubstanz Eigenschaften zeigt, die auf eine selbständige Lebensthätigkeit hinzeigen, so muss doch angenommen werden, dass ihre biologischen Eigenschaften wesentlich andere sind, als die der Zellen. Der Zelle fällt zuerst die Function zu, erstens durch Vermehrung und Umbildung zur Grundsubstanz das Wachsthum des Organismus und zweitens bei gestörter Ernährung durch Vergrößerung und Vermehrung die erste Reaction gegen die schädlichen Einflüsse zu besorgen. Ein selbständiges Wachsthum der Intercellularsubstanz so, dass sie das eigentliche Bildungsgewebe ist, wie es Kassowitz annimmt, muss schon deshalb in Abrede gestellt werden, weil bei Wachsthumsvorgängen immer die Zellen und Zellvermehrungsvorgänge in den Vordergrund treten. Die Grundsubstanz nach den bis jetzt gemachten Beobachtungen kann in der Hauptsache nur wachsen, indem sie durch die Erscheinungsform der Zelle wieder hindurchgeht.

Die lebende Intercellularsubstanz vertritt in erster Linie die Function der Grundsubstanz im eigentlichen Sinne. Treten nun Ernährungsstörungen irgend welcher Art auf, so kann die Grundsubstanz sich umwandeln, die hyaline kann faserig-schleimig etc. werden und je nach den Umständen auch zellig. Es wird dann

die Grundsubstanz wieder embryonal und kann als eine Art Reserve den zelligen Elementen im Kampfe ums Dasein zur Seite treten.

Es ist nun nicht alle Grundsubstanz gleichwerthig. Es giebt in derselben Theile, welche den Zellen noch bedeutend näher stehen, als andere. So zeigen sich, wie oben beschrieben, in dem wachsenden Rippenknorpel ganz schwach gefärbte, eben angedeutete, gelbe Zellcontouren (Fig. 8), die mit gewöhnlichen kernfärbenden Mitteln gar nicht zur Anschauung gebracht wurden. Auf diese Verhältnisse zeigen auch einzelne freie Kerne hin, welche man selbst im ruhenden Knorpel noch antrifft. So ist es denn auch leicht erklärlich, wie auf dieselbe Ursache hin dieser Theil der Grundsubstanz seinen früheren zelligen Charakter schon annimmt, dagegen der andere noch nicht.

Wenn nun auch in der Grundsubstanz einzelne Theile existiren, die mit den Zellen noch eine gewisse Aehnlichkeit haben, so muss für einen anderen Theil sicher auch eine völlige Umlagerung der Molecüle, wie die veränderte optische Erscheinung und auch eine Umlagerung der Atome, wie die verschiedene chemische Reaction zeigt, angenommen werden. Es ist denkbar und sogar ohne besonderen Zwang anzunehmen, dass im wachsenden Gewebe nicht alle Zellen durch den ernährenden Saftstrom in gleich gutem Ernährungszustand erhalten werden können. Sie erfahren dann eine Umwandlung zur Grundsubstanz, eine Erscheinungsform, deren Ernährungsverhältnisse und Lebensfunctionen geringer sind, deren chemische Reaction eine andere ist, als die der Zelle. Es muss also mit dieser Umwandlung auch ein chemischer Prozess verknüpft sein.

Soll nun eine Rückkehr der Grundsubstanz zur Zelle stattfinden, so muss auch hier wieder ein chemischer Vorgang sich abspielen.

Nehmen wir z. B. einen entzündlichen Prozess an, so mag die die Entzündung erregende Ursache die erste Umlagerung der Atome in der Grundsubstanz hervorrufen. Ob nun diese weiter, oder ob das erste Umwandlungsprodukt in der Grundsubstanz gleichsam als Attractionscentrum auf die benachbarten Theile oder den ernährenden Saftstrom wirkt, bleibt unentschieden; jedenfalls wird ein solcher Einfluss ausgeübt, dass jene aus

Grundsubstanz entstandenen körnchenförmigen Gebilde sich weiter bilden zum Kern und bis zur Zelle.

Es sind dies zum Theil noch Theorien, aber solche, die doch eine Reihe von Beobachtungen zur Grundlage haben, und die angeführt werden, weil alle beobachteten Erscheinungen sich mit ihnen in Einklang bringen lassen.

Es sind Anklänge darin enthalten an Schwann'sche und Schleiden'sche Ansichten, an Forscher, die jene geschilderten Vorgänge gesehen, nur in anderer Weise gedeutet haben.

Wo jene freien Kerne, jene blassen Zellgebilde im embryonalen Gewebe gesehen wurden, war dieses Gewebe in früheren Stadien stets zellenreicher, so dass an eine Umbildung von Zellen zur Grundsubstanz und nicht an eine Bildung von Zellen aus Zwischensubstanz gedacht werden muss. Hierzu kommt, dass sie neben voll entwickelten Zellen, neben Mitosen, neben Zellwucherungen gesehen werden, nie ohne diese.

Wenn wir aber aus der Intercellularsubstanz wirklich Zellen entstehen sehen, wie es im zweiten Theile nachgewiesen ist, so müssen wir wohl bedenken, dass diese ihre letzte Ursache in der Eizelle haben, weswegen bis jetzt immer der Satz noch feststeht:

„Omnis cellula e cellula“.

## Erklärung der Abbildungen.

### Tafel VII—VIII.

- Fig. 1. Schnitt aus einem freien Gelenkkörper. c Freie Körnchen an einem Spalt. d Spindelzelle. e Sternzelle. f Gefässe. g Zusammenhängende Zellreihe. Beginnende Gefässbildung.
- Fig. 2. Knorpelwunde einer Rippe 2½ Stunden. a Splitter von Knorpelgrundsubstanz im Wundspalt. b Structurlos erscheinendes Gerinnsel. c Rothe Blutkörperchen. d Stärker imbibirter Wundrand. e Auftauchender Kern. f Vorgeschrifteneres Stadium eines aufgetauchten Kernes.
- Fig. 3. Schnitt aus demselben Präparate, wie Fig. 1, doch starke Vergrößerung. a Anfangsstadien der auftauchenden Kerne (rothe Körnchen). b Weitere Ausbildung derselben. d Voll entwickelter Kern. e Kern mit Zellenleib. f Zellenleib, Faserung zeigend.
- Fig. 4. Callusgewebe vom Kaninchen. a Voll entwickelte Knorpelzelle, volle Färbung. b Zelle, deren Zellenleib keinen Farbstoff angenommen

bat. c Zelle, deren Kern roth gefärbt ist. Der Zelleib zeigt feine Faserung. Contouren desselben undeutlich. d Zelle, deren feinkörniger Leib und Kern ungefärbt ist. Contouren undeutlich. e Nackter freier Kern. Faserige Stufen in der Grundsubstanz. Kunstprodukte. Schrumpfung durch Alkohol.

- Fig. 5. Chondrom eines Testikels. a Bindegewebige Zone. b Uebergangszone zum Knorpel. c Junges Knorpelgewebe. d Voll entwickelte Knorpelzelle, Leib und Kern gefärbt. e Zelleib ungefärbt, Kern gefärbt. f Zelleib ungefärbt, Kern ungefärbt. g Freier nackter Kern.
- Fig. 6. Knorpelwunde von 24 Tagen. a Junges Bindegewebe. b Wundrand mit gewucherten Zellen und in Umbildung zu Zellen begriffener Grundsubstanz. c Knorpelgewebe mit gewucherten Zellhaufen. d Normales Knorpelgewebe. e Gewucherte Zellhaufen. f Anfangsstadien der auftauchenden Zellen. h Junge spindelförmige Bindegewebszelle.
- Fig. 7. Knorpelwunde von 24 Stunden. a Fasernetz mit eingelagerten Zellen. b Wundrand stärker imbibirt. c Eingewanderte Zellen.
- Fig. 8. Rippenknorpel eines 1 Tag alten Kindes. Art der Färbung oben beschrieben. Grundsubstanz hell ungefärbt, Zellen roth, untergehende Theile der Zellen gelb, hier doch nur dunkel gezeichnet. a Schwach gelb gefärbte Partien, die den Uebergang von Zelltheilen zur Grundsubstanz in weiter vorgeschrittenen Stadien zeigen. Der zur Grundsubstanz werdende Theil schon scharf differenzirt. b Roth und gelb gefärbte Partie gehen diffus in einander über, auch der periphere Theil der Zelle zeigt gelbe Färbung, Zellcontouren undeutlich. c Zelleib gelb, ohne scharfe Contour, Kern zeigt Uebergang von roth zu gelb. d Freier nackter Kern.
- Fig. 1, Fig. 6 und Fig. 7 sind bei schwacher, die übrigen bei starker Vergrößerung gezeichnet.

