

## XVIII.

### Entzündungsversuche am Knochen.

Von

Kurpjuweit, Cand. med. in Königsberg i. Pr.

(Hierzu Taf. VII.)

#### I. Einleitung.

In Betreff des Inhalts der Knochenhöhlen oder Knochenlacunen stimmen fast alle Histologen darin überein, dass derselbe in einer kernhaltigen Zelle besteht. So sagt, um nur eine hervorragende Autorität anzuführen, Kölliker<sup>1)</sup>: „Ich betrachte alles in einer Knochenhöhle und ihren Ausläufern oder in den Knochenkapseln Eingeschlossene als einen kernhaltigen, verzweigten Protoplasten, halte es jedoch für schwierig, etwas Genaueres über dessen Verhalten auszusagen, da es kein Mittel giebt, diese Protoplasten unverändert in ihren natürlichen Verhältnissen darzustellen.“ Nur wenige Autoren haben eine abweichende Ansicht geäußert, unter andern auch Klebs<sup>2)</sup>, indem er schreibt: „Ich fand, dass der Inhalt der genannten Höhlen (Knochenkörperchen) unter normalen Verhältnissen gasförmig ist, und zwar ganz oder doch zum grössten Theil aus Kohlensäure besteht, welche sowohl die grösseren sternförmigen Räume, wie die feinen, von denselben ausgehenden Canäle erfüllt.“ Nur im fötalen Knochen sollen nach seiner Meinung Knochenzellen vorhanden sein, die später ganz oder bis auf geringe Reste verschwinden.

Busch<sup>3)</sup> hielt es gleichfalls durchaus nicht für erwiesen, dass sich in den Lacunen eines erwachsenen Knochens eine lebende Zelle befindet, er sagt: „Ich muss gestehen, dass ich

<sup>1)</sup> Kölliker, Handbuch der Gewebelehre, 6. Aufl., 1899, 1. Bd., S. 278.

<sup>2)</sup> Klebs, Ueber den Bau der festen Knochensubstanz. Centralblatt f. d. med. Wissenschaften, 1868, No. 6, S. 82f.

<sup>3)</sup> Busch, Ueber die Deutung der bei der Entzündung des Knochens auftretenden Processe. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, 1877, XIV, S. 312.

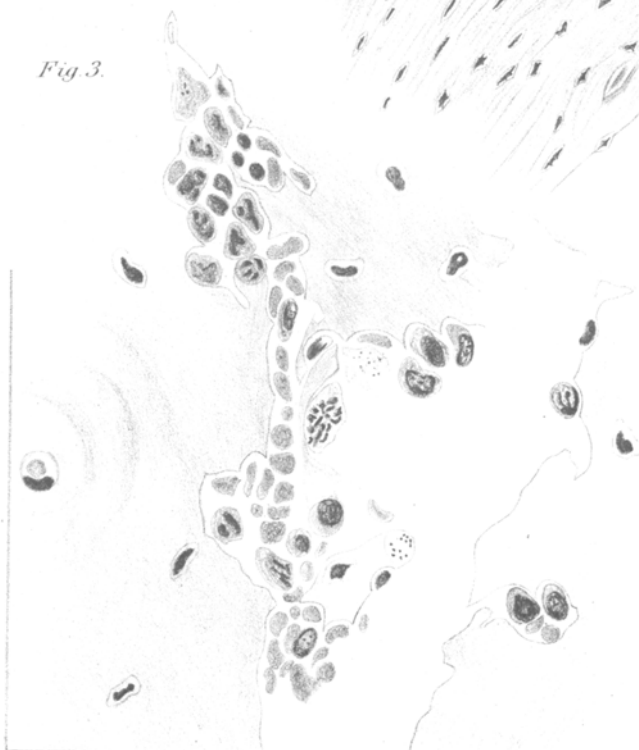
Fig. 1.



Fig. 2.



Fig. 3.



es durchaus nicht in unzweifelhafter Weise für bewiesen halten kann, dass sich in den mit dem Namen der Knochenkörperchen ausgestatteten sternförmigen Höhlen in der Substanz eines ausgewachsenen Knochens eine lebende Zelle befindet.“

Sehen wir von diesen vereinzelt Zweifeln an der Persistenz der Knochenzellen ab, die von anderer Seite keine Zustimmung erfahren haben, so muss doch zugegeben werden, dass unsere Kenntniss über die Beschaffenheit der Knochenzellen noch wenig befriedigend ist. Kölliker (a. a. O.) hat sich noch neuerdings dahin ausgesprochen, dass es sehr schwierig sei, etwas Genaueres über das Verhalten der Zellen auszusagen, da es kein Mittel gäbe, dieselben unverändert in ihren natürlichen Verhältnissen darzustellen.

Daher erklärt es sich auch leicht, dass die Frage nach der Veränderung der Knochenzellen bei der Entzündung, auf welche ich durch Herrn Professor E. Neumann meine Aufmerksamkeit zu richten veranlasst wurde, auf noch grössere Schwierigkeiten stösst und eine Einigung über dieselbe unter den zahlreichen Beobachtern, welche sich mit diesem Gegenstand beschäftigt haben, bisher nicht erzielt worden ist. Es sei mir gestattet, zum Beweise hierfür zunächst einige kurze Angaben aus der betreffenden Literatur zusammenzustellen. Nach Billroth's<sup>1)</sup> Meinung nehmen die Knochenzellen keinen activen Antheil an der Entzündung; er schreibt: „Die Knochenkörperchen verhalten sich vollkommen passiv.“ Mit ihm stimmt Busch<sup>2)</sup> überein, für den Fall, dass sich überhaupt in den mit dem Namen Knochenkörperchen ausgestatteten sternförmigen Höhlen in der Substanz eines ausgewachsenen Knochens eine lebende Zelle befindet, was er, wie oben erwähnt, bezweifelt; er sagt: „Ich habe schon früher meine Ueberzeugung dahin ausgesprochen, dass ich niemals ein Bild gesehen habe, welches mir die Ueberzeugung aufkommen liess, als handle es sich dabei um eine Bethheiligung der Knochenzellen.“ Diesen präcisen Aeusserungen über eine Nicht-Betheiligung der Knochenzellen an der Entzündung, schliesst sich ferner

<sup>1)</sup> Billroth-Winiwarter, Die allg. chirurg. Pathologie und Therapie, 15. Aufl., 1893, S. 406.

<sup>2)</sup> a. a. O.

F. v. Mandach<sup>1)</sup> in folgenden Worten an: „Nicht in einem einzigen Falle konnten wir eine deutliche Kerntheilung oder Proliferation der Knochenkörperchen im Umkreis des degenerirten Knochens nachweisen.“ Während diese eben erwähnten Autoren auf Grund experimenteller Arbeiten zu diesem Resultat kamen, haben andere bei der Beobachtung der Knochen-Resorption im wachsenden Knochen, in Knochengeschwülsten u. s. w. gesehen, dass die Knochenzellen auch bei diesen Processen sich vollkommen passiv verhalten. So finde ich bei Pommer<sup>2)</sup> folgende Bemerkung: „Das Verhalten der Knochenzellen und ihrer Ausläufer, also der sogenannten Knochenkörperchen und Knochen-canalchen, bei der lacunären Resorption ist ein ebenso passives, als das der Knochen-Grundsubstanz, und auch die Zellen oder Reste von zelligen Gebilden, welche ich stets als Inhalt der Knochenhöhlen antraf, stehen der lacunären Resorption passiv gegenüber.“ In seinen fundamentalen Untersuchungen über Knochen-Resorption kommt Kölliker<sup>3)</sup> zu dem gleichen Resultat, indem er den Osteoklasten allein die Zerstörung des Knochens zuschreibt, „ohne dass das Knochengewebe selbst hierbei sich irgendwie mitbetheiligt und mit seinen zelligen Elementen eine Rolle spielt“.

Dem gegenüber haben andere Forscher bei Processen, die mit Knochen-Resorption einhergingen, an Knochenzellen in der Umgebung des resorbirenden Gewebes Veränderungen wahrgenommen, die für eine Betheiligung der Knochenzellen bei diesem Process sprechen. So sagt Virchow<sup>4)</sup>: „Zuerst fand ich, freilich nicht constant, eine Fett-Metamorphose der Knochenkörperchen, eine Erscheinung, welche die Bedeutung dieser Elemente in der Reihe der zelligen Gebilde, wie sie von mir früher nachgewiesen ist, von Neuem bestätigt. Ganz in derselben Art, wie wir es oben von den Hornhaut- und Knorpelkörperchen ausgeführt haben,

<sup>1)</sup> F. v. Mandach, Entzündungsversuche am Knochen. Inaug.-Diss., Zürich, 1879.

<sup>2)</sup> Pommer: Ueber lacunäre Resorption im erkrankten Knochen. 83. Bd. d. Sitzungsber. d. K. K. Acad. d. Wissensch., 3. Abt., 1881, S. 54.

<sup>3)</sup> a. a. O., S. 350.

<sup>4)</sup> Virchow: Ueber parenchymatöse Entzündung. Dieses Archiv, Bd. 4, S. 304.

sah ich im Innern der Höhle der Knochenkörperchen kleine Fettmoleculë auftreten, eines, zwei, drei und manchmal ganze Gruppen. In einigen besonders ausgezeichneten Fällen lagen ähnliche Fettkörnchen auch in den Knochencanälchen, jedoch hier nur einzeln, getrennt und von sehr grosser Feinheit, so dass es nicht ganz leicht war, sie von feinen Oeffnungen, mit denen die Canälchen an der Oberfläche der Stücke endigten, zu unterscheiden.“

Weiterhin finde ich in derselben Arbeit folgende für uns in Betracht kommende Aeusserung: „Das Interessanteste bei diesem Vorgange ist, dass das Knochengewebe nicht gleichmässig an seiner Oberfläche zusammenschmilzt, sondern dass es sich in Elemente auflöst, die jedesmal das Gebiet eines Knochenkörperchens ausdrücken, und dass also auch hier wieder die Bedeutung dieser Körperchen für die Ernährung des Gewebes sich bestätigt. Wo die Fett-Metamorphose eintrat, ging sie diesem Einschmelzen voraus, zum Zeichen, dass auch hier der Zellen-Inhalt zuerst theilhaftig wurde.“

Während Virchow nur eine Degeneration der Knochenzellen beobachtete, beschreibt Ziegler<sup>1)</sup> eine Proliferation und Vermehrung der Knochenzellen durch Theilung. In einer späteren Arbeit<sup>2)</sup> „über Proliferation, Metaplasie und Resorption des Knochengewebes“ schildert er das Verhalten der Knochenzellen folgendermaassen: „Die Knochenzellen vergrössern sich und treten als Protoplasma-reiche Gebilde hervor, ihre grossen Kerne vermehren sich, sie selbst theilen sich, während die Grundsubstanz mehr und mehr zurücktritt.“ Ein ganz eigenthümliches Verhalten der Knochenzellen hat Heitzmann<sup>3)</sup> gesehen, er schreibt darüber: „Im weiteren Verlauf des Processes (der Entzündung) wird die entkalkte Grundsubstanz aufgelöst, und es liegen nun platte, rundliche Protoplasma-Körper theils vereinzelt, theils in

<sup>1)</sup> Ziegler, Ueber die subchondralen Veränderungen des Knochens bei Arthritis deformans und über Knochencysten. Dieses Archiv, 70, S. 505 f.

<sup>2)</sup> Ziegler, Ueber Proliferation, Metaplasie, Resorption des Knochengewebes. Dieses Archiv, 73, S. 363.

<sup>3)</sup> Heitzmann, Untersuchungen über das Protoplasma: II. Die Entzündung der Beinhaut, des Knochens und des Knorpels. 68. Bd. d. Sitzungsber. d. K. K. Akad. d. Wiss., 3. Abth., 1873.

verschmolzenen Gruppen vor, je welche central den ursprünglichen Kern der „Knochenzelle“ enthalten. Innerhalb vieler verschmolzener Gruppen ist eine Anzahl neuer Kerne aufgetaucht, und der vielkernige Körper bietet das unter dem Namen „Myeloplax“ bekannte Aussehen. Ein vielkerniger Protoplasma-Körper entspricht je einer oder mehreren unter einander verschmolzenen Knochengewebs-Einheiten; er ist also die protoplasmatische Grundlage der Knochengewebs-Einheit selbst.“ Für eine active Rolle der Knochenzellen bei der Entzündung sprechen auch die Bilder, welche Lang<sup>1)</sup> bei seinen Entzündungsversuchen am Knochen sah. Er berichtet: „Die Knochenkörperchen waren oft auf ganzen Schnitten von sehr grossen, verschieden geformten, ein-, zwei-, drei-, vier-, ja bis fünfkernigen Zellen ersetzt; ich sah ferner zwei, drei bis vier und, in der Nähe des Periostes, sechs und sieben Zellen in einer Kapsel; an manchen Stellen stiess ich auf förmliche Nester von jungen Zellen — mikroskopische Abscesse.“ „Das Lamellensystem blieb stellenweise vollkommen normal.“

## II. Eigene Versuche.

Um die active oder passive Rolle, welche die Knochenzellen bei der Entzündung spielen, selbständig zu prüfen, habe ich Entzündungsversuche an Knochen gemacht. Diese Experimente wurden an 27 Ratten- und Kaninchenknochen in der Weise ausgeführt, dass, nach Spaltung der Hautdecken, das Periost von Tibia oder Humerus, — entsprechend dem Vorgange v. Mandach's —, bei Seite geschoben und der freigelegte Knochen mit dem Paquelin oder Argentum nitricum-Stift verschorft wurde. Die Cauterisation mit dem Paquelin erwies sich als zu intensiv und wurde alsbald aufgegeben. Die aseptische Wunde wurde dann mit Nähten geschlossen und mit Jodoformcollodium bestrichen. Nach verschiedenen Intervallen wurden die Thiere getödtet, die Wunde freigelegt und der angeätzte Knochen, welcher dem blossen Auge oft keine charakterischen Veränderungen offenbarte, sofort in Flemming'sche Lösung gebracht. Hier verblieb er 2—3 × 24 Stunden, dann wurde das Stück

<sup>1)</sup> Lang, Untersuchungen über die ersten Stadien der Knochen-Entzündung. Stricker's Med. Jahrb., 1871, 1. H, S. 25 f.

24 Stunden entwässert. Zur Entkalkung benutzte ich Ebner'sche Flüssigkeit, bei der der Säuregehalt auf 5—10 pCt. gesteigert wurde, unter entsprechender Vermehrung des Kochsalzgehaltes. Nach Auswässerung und Nachhärtung in 96 pCt. Alcohol wurden die Präparate in Celloidin eingebettet. Ferner wurde auch Sublimat zur Fixation angewandt, aber nur in geringerem Umfange, weil diese Fixation keine so guten Resultate lieferte, wie die Fixation mit Flemming'scher Flüssigkeit.

Zur Färbung der mit Flemming'scher Lösung fixirten Präparate diente Saffranin. Die Schnitte blieben in der unverdünnten 1 proc. Lösung 24 Stunden liegen, wurden in  $\frac{1}{2}$  pCt. Salzsäure-Alkohol differenzirt, schliesslich nach weiterer üblicher Behandlung in Canadabalsam eingebettet. Die in Sublimat fixirten Präparate wurden mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt. Mittels des letzten Färbungsverfahrens gelang es, gute Uebersichtsbilder über die Neubildung von Knochen zu erhalten. Der alte Knochen war bläulich, neugebildeter röthlich gefärbt und stets durch eine scharfe, blaue Grenzlinie von jenem getrennt. Auch die Kerne der Zellen im alten Knochen sind intensiv blau, die des neuen Knochens blassröthlich gefärbt.

Zum Vergleich mit dem durch die Aetzung afficirten Knochen wurde in einigen Fällen aus dem gesunden Knochen der anderen correspondirenden Extremität eine symmetrisch gelegene Stelle herausgenommen und in ganz derselben Weise behandelt, wie die geätzte.

Es dürfte zunächst erforderlich sein, mit einigen Worten anzugeben, wie sich bei der genannten Behandlungsmethode das Bild des normalen Ratten- oder Kaninchenknochens darstellt. Der Röhrenknochen der Ratte zeigt im mikroskopischen Bilde nicht so ausgebildete Lamellensysteme, wie menschlicher Knochen. An der Oberfläche und der der Markhöhle zugewandten Knochen-schicht sieht man einige Knochenlamellen, welche den Knochen in seiner ganzen Peripherie umkreisen. Zwischen diesen beiden Schichten entbehrt die in der Mitte liegende Knochengrundsubstanz einer lamellösen Schichtung, und nur ab und zu sieht man um einen Havers'schen Canal einige concentrisch angeordnete Lamellen. Die Havers'schen Canäle sind eng, verlaufen

quer oder parallel zur Längsrichtung des Knochens und besitzen einen unregelmässig gezeichneten Contour. Im Innern der Canäle liegt ein Blutgefäss mit zartem Endothelrohr, welches von der Knochen-Grundsubstanz durch äusserst spärliche Bindegewebszellen ein wenig getrennt ist. Die Knochenzellen füllen die Knochenhöhlen fast vollständig aus, die Hauptmasse der Zelle bildet der unregelmässig geformte, oft spindelförmige, aber scharf contourirte Kern, Fortsätze der Knochenzelle sind nicht sichtbar. Ausserst selten beobachtet man zwei Kerne in einer Knochenzelle, Kernkörperchen habe ich nie gesehen. Auch im Bereiche des normalen Knochens sind mir Knochenzellen aufgefallen, deren Kern durch seine hellere Färbung (jedoch nur bei Saffranin-Färbung) und Grösse besonders hervortritt. Bei Betrachtung mit stärkeren Linsen zeigt es sich, dass die Chromatin-Substanz solcher Kerne eine Art Netzzeichnung erkennen lässt, im Gegensatz zu dem Gros der Kerne, welche keine solche Structur besitzen, und mehr homogen, als gleichmässig diffus gefärbte Gebilde erscheinen. Solche Bilder erinnern an Kerne, die im Begriff sind, eine Theilung einzugehen.

Der Kaninchenknochen bietet im Ganzen ein analoges Bild dar, unterscheidet sich indessen dadurch wesentlich vom Rattenknochen, dass er bedeutend grössere und zahlreichere Havers'sche Canälchen zeigt. In ihnen liegen ein oder zwei Gefässe, die von einem in seiner Textur oft an Schleimgewebe erinnernden Bindegewebe umschieden werden. Die Structur der Knochen-Grundsubstanz entspricht der des Rattenknochens, auch im Verhalten der Knochenzellen tritt ein Unterschied nicht zu Tage. Bei diesem Reichthum an Havers'schen Canälen eignet sich der Kaninchenknochen weniger zum Studium der ersten Entzündungs-Erscheinungen, als der Rattenknochen, weil die durch die reichlichere Vascularisation bedingte regere Proliferation junger Zellen den Einblick in die Thätigkeit der einzelnen Elemente im Knochen erschwert. Nachdem wir somit einen Blick auf das normale Verhalten des Knochens geworfen haben, wenden wir uns zur Betrachtung des in Entzündung versetzten Knochengewebes. Zunächst stelle ich einige charakteristische Protokolle aus meinen Experimenten voran, die das Bild der Ostitis in einzelnen Stadien veranschaulichen mögen.



## 1. Präparat.

Rechte Tibia einer Ratte, 1 Minute lange Aetzung mit *Argentum nitricum* (Höllensteinstift). Herausnahme des Knochens nach 24 Stunden, Fixation in Flemming'scher Flüssigkeit, Färbung mit Safranin.

Makroskopisch bietet der Knochen, abgesehen von der bräunlichen Färbung der Aetzstelle, keine besonderen Veränderungen dar.

Mikroskopisch zeigt sich folgender Befund: Die oberflächlichsten Schichten des Knochens, etwa in der Breite von 1—2 Knochenkörperchen, sehen im Bereich der Aetzstelle gleichmässig schwarz aus, da sie mit körnigen Niederschlägen von Silbersalzen infiltriert sind. Dabei sind die Knochenhöhlen und Knochenzellen im Bereich dieser schwärzlichen Knochenpartie nicht wahrzunehmen, da sie durch die *Argentum*-Präcipitate völlig verdeckt sind.

Unterhalb dieser Schicht findet sich eine sich nach abwärts verlierende, bedeutend breitere Zone, in der die Knochen-Grundsubstanz bis zu einer gewissen Tiefe braun gefärbt erscheint. Die Knochenzellen sind hier theils zu Grunde gegangen, theils noch als Reste erhalten, die sich aber nicht mehr färben. In den Knochenhöhlen und den an dieselben anschliessenden *Canaliculi radiati* haben sich reichliche Silberniederschläge deponiert, wodurch zierliche, spinnenartige Bilder von einer Knochenhöhle sammt ihren Fortsätzen zur Darstellung gebracht sind. Noch weiter in der Tiefe erscheinen die Kerne der Knochenzellen etwas vergrössert und füllen die Knochenhöhle anscheinend viel vollkommener aus, als die Kerne der Knochenzellen im Gebiete des normalen Knochens. In diesem Bezirk, in dem auch die Knochenzellen selbst vielleicht etwas voluminöser sind, gewinnt man den Eindruck, dass die Knochen-Grundsubstanz leicht gestrichelt erscheint, in der Art, dass die Strichelung radiär auf die einzelnen Knochenzellen oder radiär zu den quergetroffenen Havers'schen Canälchen gerichtet ist. Der Inhalt der Havers'schen Canälchen offenbart keine gefärbte Zelle mehr und lässt lediglich schwarze Ablagerungen von Silbersalzen erkennen. Diese Nekrose im Bereich der Havers'schen Canälchen reicht viel tiefer, als die durch den Schwund der Knochenzellen charakterisirte Nekrose der Knochen-Grundsubstanz.

Dieses Präparat zeigt also im Wesentlichen die durch die *Arg. nitricum*-Aetzung hervorgerufene Knochen-Nekrose ohne deutliche Reactions-Erscheinungen.

## 2. Präparat.

Rechte Tibia einer Ratte, 1 Minute lange Aetzung mit *Arg. nitricum* (Höllensteinstift). Herausnahme nach 48 Stunden, weitere Behandlung wie vorher (Taf. VII Fig. 1).

Makroskopisch zeigt der Knochen keine Besonderheiten.

Mikroskopischer Befund: Die oberflächlichste Schicht des Knochens an der Aetzstelle weist dieselben Veränderungen, wie im ersten Präparat. Nur ist die Infiltration mit Silbersalzen hier nicht so dicht, in Folge dessen sieht man die oberflächlichste Knochenschicht von einem Netzwerk von

schwarzen, unregelmässigen Linien durchsetzt, welche durch die mit Silber-salzen erfüllten Canaliculi radiati gebildet werden. Die mit Argentum-körnchen infiltrirten Knochenhöhlen markiren sich als in den Verlauf dieser Linien eingeschaltete schwarze, etwa spindelförmige Gebilde. Dicht unter dieser Schicht sieht man die Knochenhöhlen von einer homogenen Masse erfüllt, welche sich durch eine etwas dunklere Färbung von der gelblich-bräunlich gefärbten Knochen-Grundsubstanz hervorhebt. Von dieser Masse gehen feine Fortsätze in die knöcherne Grundsubstanz hinein, ein Kern ist in der Masse nicht nachzuweisen. An anderen Stellen ist der Kern in diesen Gebilden erhalten geblieben. Die Knochenzellen erscheinen hier bedeutend vergrössert, während die normale Knochenzelle im Durchschnitt 3,3 bis 4,95  $\mu$  lang und 1,65  $\mu$  breit ist, sind diese Zellen durchschnittlich 6,6—8,25  $\mu$  lang und 6,6  $\mu$  breit, einige haben eine Länge von 13,2  $\mu$  und eine Breite von 4,95—6,6  $\mu$ . Man erkennt deutlich, wie benachbarte Knochenzellen feine Fortsätze einander entgegenstrecken; an einigen Stellen fallen Knochenzellen mit 2 Kernen, ja mit 3 Kernen innerhalb eines Protoplasma-Leibes auf. Mit trockenen Linsen sieht man von der Knochenhöhle nichts, bei Immersion bemerkt man oft noch um das Protoplasma eine helle Grenze gegenüber der Knochen-Grundsubstanz. Man könnte darnach fragen, ob hier eine Knochenzelle durch Proliferation ihrer Kerne sich dergestalt vergrössert hat oder ob etwa mehrere Zellen zu einem Gebilde zusammengefloßen sind. In beiden Fällen dürfte man an eine Einschmelzung von Grundsubstanz denken, wodurch für grössere Zellen Raum geschaffen wäre, — ein Gedanke, für dessen Richtigkeit auch die nähere Lage der einzelnen Knochenzellen und -höhlen zu einander zu sprechen scheint.

Diese Veränderung der Knochenzellen tritt nicht unter der ganzen Aetzstelle hervor, sondern nur an einer circumscribten Stelle, im übrigen sieht man Knochenhöhlen, die theils nur mit Silbersalzen, theils mit Resten von Zellen und Silberkörnchen erfüllt sind. Das Gewebe in den Havers'schen Canälchen sieht wie geronnen aus, und zeigt in Saffranin eine diffuse bräunliche Färbung; auch in diesem Falle erstreckt sich die Veränderung des Inhalts in den Havers'schen Canälchen tiefer in den Knochen hinein, als die Veränderung der Knochenzellen.

Die Knochen-Grundsubstanz weist wiederum andeutungsweise eine feine Strichelung auf.

### 3. Präparat.

Linke Tibia einer Ratte, 1 Minute lange Aetzung mit Arg. nitricum. Herausnahme nach 5 Tagen, Behandlung wie beim 1. Präparat.

Makroskopisch zeigt die Aetzstelle ein schmutzig-graues Aussehen, in ihrem Umfange hat sich eine eiterige Periostitis entwickelt.

Mikroskopischer Befund: Ausser den oben geschilderten Veränderungen an der Aetzstelle und den benachbarten Partien, (Nekrose und Schwarzfärbung der oberflächlichsten Schicht; scheinbare Aufquellung der Knochenzellkerne, Sichtbarwerden von feinen Fortsätzen an den Knochenzellen, Strichelung

der Knochen-Grundsubstanz in den tieferen Schichten), wäre Folgendes bemerkenswerth: In zwei Havers'schen Canälchen fand ich je eine Zelle, deren Kern sich in Chromatinfäden gespalten hat, ohne jedoch das deutliche Bild einer Mitose darzubieten; ob diese Zellen dem Endothel des Gefässes oder dem umgebenden Bindegewebe angehörten, liess sich nicht entscheiden.

#### 4. Präparat.

Rechte Tibia einer Ratte, 1 Minute lange Aetzung mit Arg. nitricum. Herausnahme nach 6 Tagen, Behandlung wie beim 1. Präparat.

Mikroskopischer Befund: Das Periost ist in der Nähe der Aetzstelle verdickt und hat neuen Knochen gebildet, dessen Zellen gross und unregelmässig sind; in diesen Zellen grenzen sich die Kerne nicht deutlich gegen das Protoplasma ab. Die Grundsubstanz des neuen Knochens ist homogen und sieht weisslich-gelb tingirt aus, im Gegensatz zu der gelblich-braun gefärbten Grundsubstanz des alten Knochens. An und unter der Aetzstelle sehen wir die beim 1. Präparat geschilderten Veränderungen. Als neue Erscheinung tritt hier eine Wucherung des Gewebes in den Havers'schen Canälchen zu Tage.

Ein Havers'scher Canal, der zwischen Aetzstelle und Markhöhle liegt, jedoch der letzteren näher, besitzt eine circumscripte Erweiterung; während er nach dem Mark zu noch seine normale Weite bewahrt, ist er nach der Aetzstelle hin um das 4—5 fache verbreitert. Diese circumscripte Erweiterung ist bedingt durch eine Wucherung des perivascularären Gewebes, welches zwischen dem wohlerhaltenen Gefäss mit seinem Endothelrohr und dem Knochen als ein kernreicher Streifen sichtbar ist. Die Zellen, aus denen er sich zusammensetzt, sind rundlich oder epithelioid, mit einem Kern, daneben liegen grössere Zellen mit blasig durchbrochenem Protoplasma. Einzelne Kernbilder in den Granulationszellen dürften schlecht conservirten Mitosen entsprechen. An einer Stelle liegt dem Knochen eine Riesenzelle dicht an, deren Kerne als blasse, ungefärbte Gebilde zu erkennen sind.

#### 5. Präparat.

Rechter Humerus eines Kaninchens, 1 Minute lange Aetzung mit Arg. nitricum. Herausnahme nach 9 Tagen. Weitere Behandlung wie beim 1. Präparat.

Mikroskopischer Befund: Ausser den schon früher angegebenen Erscheinungen liess sich hier Folgendes feststellen:

Nicht weit von der Aetzstelle, nach der Markhöhle zu, sieht man einen erweiterten Havers'schen Canal, der durch gewuchertes Gewebe erfüllt ist. An einer Stelle ragt in diesen Canal eine spindelförmige Knochenzelle mit intensiv roth gefärbtem Kern hinein, die mit der entgegengesetzten Seite noch in der Knochen-Grundsubstanz eingebettet ist. An dem Orte, wo sie in den Havers'schen Canal vortritt, ist ihre Knochenlacune eröffnet. Andeutungen dieses Vorgangs zeigen sich noch an wenigen anderen Stellen.

## 6. Präparat.

Linke Tibia einer Ratte, 1 Minute lange Aetzung mit Arg. nitricum, Herausnahme nach 14 Tagen, weitere Behandlung wie beim 1. Präparat.

Makroskopisch sieht die Aetzstelle schmutzig-grünlich aus. Das Periost, das sich sonst leicht abziehen lässt, ist hier theilweise adhären.

Mikroskopischer Befund: Das Periost ist hier enorm verdickt und hat eine mächtige Osteophytschicht producirt, deren mikroskopische Structur sich wie beim 4. Präparat verhält. In dieser Osteophytschicht fallen aber zahlreiche Knorpelzellen auf, welche die schönsten Karyokinesen nach dem Typus des Monaster und Diaster zeigen. Die Knochen-Neubildung geht bis an die Aetzstelle heran. An einer Stelle in der Nähe der geätzten Partie ist das Periost in den anscheinend normalen Knochen hineingewuchert, am Rand finden wir in buchtigen Lacunen Riesenzellen, die einen feingestrichelten Saum nach dem Knochen zu zeigen. In ihnen liegen, ausser den blassen eigenen Kernen, dunkelroth gefärbte Kern-Einschlüsse, an einer Stelle ist eine Riesenzelle im Begriff, eine Knochenzelle mit einem solchen dunklen Kern zu umfassen. Nach Form und Färbung des Kernes im ersteren Falle handelt es sich wohl um eine Knochenzelle, die von der Riesenzelle aus der Grundsubstanz freigemacht und in ihren Leib aufgenommen ist.

Die Aetzstelle und die Knochenschichten unter ihr zeigen die schon erwähnten Veränderungen. Ebenso zeigte sich eine bedeutende Erweiterung der Havers'schen Canäle. Schräg von der Markhöhle, nach der Aetzstelle zu, geht durch das Präparat eine Spalte (Taf. VII Fig. 3), in der sich zahlreiche Zellen von runder Gestalt mit roth gefärbten Kernen befinden, an einer Stelle liegt in einer seichten Bucht des einen Randes der Spalte eine Zelle, die einen Kern im Zustande des Monasters einschliesst. Die Spalte entspricht vielleicht einem Havers'schen Canal, der durch Wucherung des Gewebes erweitert war. Bei Herausnahme des Knochens ist nun wohl der Knochen entsprechend diesem Canal gespalten. Die Zelle mit dem Monaster würde alsdann einer Knochenzelle entsprechen, die durch Resorption aus ihrer Knochenhöhle theilweise befreit ist, die übrigen frei liegenden Zellen Granulationszellen des Havers'schen Canals.

## 7. Präparat.

Linke Tibia eines Kaninchens, 1—2 Minuten lange Cauterisation mit dem Paquelin, Herausnahme nach 21 Tagen, Fixation in Sublimat, Färbung mit Hämatoxylin-Eosin.

Makroskopisch fällt eine bedeutende Knochen-Neubildung auf, die den ganzen Knochen mit Ausnahme der Aetzstelle umscheidet. Die Aetzstelle sieht hellbraun aus.

Mikroskopischer Befund: Das Periost hat eine dicke Lage neuen Knochens gebildet, in dem sich weite Markräume befinden. Die verschorfte Stelle erscheint tiefblau, die darunter liegenden, ebenfalls nekrotischen Partien des Knochens sind röthlichgefärbt. Durch die ganze Tiefe des cauterisirten Knochenbezirks sind die Knochenzellen zerstört, ihre Knochenhöhlen sind leer,

nur nach dem normalen Knochen zu sehen wir in den Höhlen' blassrothe, zellige Gebilde. Die Havers'schen Canälchen sind unter der afficirten Stelle mit homogenen, wie coagulirt aussehenden Massen erfüllt, die röthlich gefärbt sind. Nach der Markhöhle zu sind die Havers'schen Canäle enorm erweitert, in ihnen findet man am Rande des nekrotischen Knochens zahlreiche Riesen- zellen, an anderen Stellen dagegen typische Osteoblasten, die neuen Knochen unmittelbar an den nekrotischen anponirt haben. Der neue Knochen ist heller gefärbt, als der nekrotische, und zeigt im Gegensatz zu diesem, der keine Knochenzellen besitzt, Knochenzellen mit grossen, unregelmässigen, blass- röthlich oder blassbläulich gefärbten Kernen. Auch von der Markhöhle her hat eine Knochen-Neubildung stattgefunden, indem zierliche Knochenbälkchen mit Osteoblasten-Besatz sich einerseits unmittelbar an den nekrotischen Knochen anschmiegen, andererseits sich frei nach der Markhöhle entwickeln. Was übrigens die Gestalt der Osteoblasten anbetrifft, so schien es oft, als hätten dieselben an ihrem dem Knochen zugewandten Ende einen wimper- ähnlichen Saum, an den sich eine Strichelung des jungen Knochens an- zuschliessen schien.

#### 8. Präparat.

Linke Tibia einer Ratte. 1 Minute lange Aetzung mit Arg. nitricum. Herausnahme nach 28 Tagen, Fixation mit Sublimat, Färbung mit Häma- toxylin-Eosin.

Makroskopisch sieht die Aetzstelle braun aus. Der Knochen ist ex- clusive der Aetzstelle von neugebildetem Knochen umscheidet.

Mikroskopischer Befund: Die Aetzstelle bietet nichts Bemerkenswerthes dar, nur dass die Infiltration mit Silberkörnchen nicht mehr so deutlich ist. Ausser der Knochen-Neubildung vom Periost her tritt hier auch in den erweiterten Havers'schen Canälchen Knochen-Neubildung auf. Ein Havers- scher Canal in der Nähe der Markhöhle unter der Aetzstelle ist durch ge- wuchertes Gewebe bedeutend erweitert, an zwei Stellen springt der Contour des Canals zackig ein, in diesen Buchten liegen Zellen mit spindelförmigen Kernen. Die Zellen entsprechen in Gestalt und Färbung ihres Kerns, ferner in Folge ihrer Lage in zackigen Gruben anscheinend frei werdenden Knochenzellen.

### III.

Fassen wir die Ergebnisse dieser Einzelbefunde zusammen, so lässt sich das Bild der durch Aetzung erzeugten Knochen- Entzündung in folgender Weise darstellen:

Der Effect der Aetzung ist ein doppelter, einerseits äussert er sich in einer directen Folge, der Nekrose, andererseits in einer derselben sich unmittelbar anschliessenden reactiven Entzündung. Die oberflächlichsten Knochenschichten werden nekrotisch, ihre Knochenzellen gehen vollkommen zu Grunde. In der unter dieser

Knochenschicht gelegenen Zone tritt alsbald eine Reaction auf den nach der Tiefe an Intensität abnehmenden Reiz der Aetzung ein. Die Knochenzellen vergrössern sich, stellenweise vielleicht auf Kosten geringer Einschmelzung der umgebenden Knochen-Grundsubstanz; ihre Protoplasma-Fortsätze werden deutlich sichtbar, die Fortsätze benachbarter Knochenzellen nähern sich einander. Diese Hypertrophie der Zellelemente kann so weit gehen, dass die Zellen an wenigen Punkten zu verschmelzen scheinen, und dass auf diese Art oder durch Kern-Proliferation ein Zellleib mit zwei, ja drei Kernen sichtbar wird. Eine solche progressive Veränderung an den Knochenzellen, die von besonderem Interesse ist, da sie der verbreiteten Ansicht von der functionellen Indifferenz der Knochenzellen widerspricht, ist bereits von anderen Autoren bemerkt worden, so von Ziegler, Heitzmann, Lang (vgl. die Einleitung). In dieser Form reagiren nur wenige Zellen unmittelbar unter der Aetzstelle auf den Insult des chemischen Reizes. Die grössere Zahl geht auch in diesem Bereich reactionslos zu Grunde, höchstens lassen sich in den Knochenhöhlen hier und da noch Reste der Knochenzellen nachweisen. In den tieferen Schichten des Knochens tritt nur andeutungsweise eine geringe Schwellung der Zellen zu Tage, die Fortsätze der Knochenzellen werden etwas deutlicher. Da, wo die Knochen-Grundsubstanz der Nekrose nicht mehr anheimgefallen ist, erscheint dieselbe etwas streifig gezeichnet. Es wäre wohl möglich, dass die Schwellung der Zellfortsätze die Canaliculi radiati in ähnlicher Weise deutlicher zu Tage treten lässt, wie sie in der nekrotischen Zone durch die Infiltration mit Silber-Niederschlägen zu plastischer Darstellung gelangen. Für eine Bethheiligung dieser Fortsätze spricht auch der Umstand, dass die Strichelung radiär auf die einzelne Knochenzelle gerichtet ist.

In späteren Stadien der Entzündung (etwa nach 5—6 Tagen) tritt eine lebhafte Wucherung des Gewebes in den Havers'schen Canälen auf. Diese geht in erster Linie von dem perivascularären, spärlichen Bindegewebe, zum geringen Theil vielleicht auch vom Endothel der Gefässe aus. Auf dem Boden dieser Gewebswucherung entstehen auch Riesenzellen mit mehreren (2—6) Kernen und einem grossen Protoplasma-Leib, der in vielen Fällen

einen eigenthümlichen, feingestrichelten Randsaum zeigt, wie ihn v. Kolliker (a. a. O. S. 349) beschreibt. Durch die Thätigkeit des Granulationsgewebes und besonders unter der Mitwirkung der Riesenzenellen wird der anliegende Knochen zum Schwund gebracht. Die benachbarten Knochenhöhlen werden eröffnet, was neben anderen Autoren auch Pommer beobachtet hat. Ueber die Frage, was nun mit den Knochenzellen geschieht, äussert er sich folgendermaassen (a. a. O. S. 55): „Ich sah mehrere Bilder, welche dafür sprachen, dass die Knochenzellen, beim Weitergreifen der Lacunen mit den Riesenzenellen in Berührung kommend, mit diesen zu einem Protoplasma-Körper zusammenfliessen können, bezw. von den Riesenzenellen aufgenommen werden.“ Nach meinen Beobachtungen wird ein Theil von den aus der knöchernen Umhüllung befreiten Elementen in Riesenzenellen durch Phagocytose eingeschlossen und geht in letzteren durch eine Art von Assimilation oder Verdauung zu Grunde. In den mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparate zeigen diese aufgenommenen Knochenzellen anfänglich um ihren dunkelblau gefärbten Kern, an dem ein Protoplasma-Saum schwer erkennbar ist, einen hellen, farblosen Hof; später ist dieser Hof verloren gegangen, der Kern nicht mehr so distinct gefärbt, und so scheint die Knochenzelle durch eine active Thätigkeit der Riesenzenelle in ihrem Innern zerstört zu werden. Der andere Theil der Knochenzellen geht indessen in das zellreiche Gewebe des Havers'schen Canals auf und nimmt dann, wie wir annehmen dürfen, an der activen Leistung des Granulationsgewebes im Havers'schen Canälchen ihrerseits Antheil. Sie dürften dann auch die Fähigkeit besitzen, sich zu theilen, und es wäre wohl möglich, dass es sich bei der im Präparat VI erwähnten Zelle mit mitotischer Kerntheilung um eine solche reactivirte Knochenzelle handelt. Die Lage dieser Zelle als einer ehemaligen Knochenzelle in einer Bucht der Knochen-Grundsabstanz spricht in diesem Sinne.

Zum Theil aus ihrer Lacune freigewordene Knochenzellen können übrigens durch neugebildeten Knochen wiederum ganz eingeschlossen werden. Als einleitendes Stadium sah ich in einem Präparat eine aus der eröffneten Lacune frei heraussehende Knochenzelle, die von Osteoblasten direct umlagert war. Die

vollendete Wiedereinschliessung beobachtete ich in einem anderen Präparat, in dem die Knochenzelle mit der einen Hälfte in ihrer alten Knochenlacune steckte, während die andere von neuem Knochen umgeben war.

Mit der Resorption des Knochens geht eine Knochen-Neubildung einher. In späteren Stadien der Knochen-Entzündung sehen wir, dass das Periost neuen Knochen bildet, in welchem sich stellenweise auch neues Knorpelgewebe eingelagert zeigt, wie das auch Busch<sup>1)</sup> bereits beobachtet hat. Auch von der Markhöhle aus vollzieht sich die Neubildung des Knochens. Ganz eigenartig ist das Verhalten des Gewebes in den Havers'schen Canälchen; hier sehen wir in demselben Canal an einer Stelle Resorption, an einer anderen Knochen-Neubildung. Dabei constatiren wir die bemerkenswerthe Thatsache, dass der neugebildete Knochen sich unter Umständen unmittelbar an den nekrotischen Knochen anlegt.

Ueber das Verhalten der Osteoblasten bei Knochen-Neubildung wäre noch zu erwähnen, dass ich an einigen Stellen, ausser dem früher geschilderten wimperartigen Saum, dasselbe Verhalten der Osteoblasten gegenüber der neugebildeten Knochen-Grundsubstanz beobachtet habe, wie v. Kolliker. Er schreibt darüber (a. a. O. S. 326): „Man sieht sehr häufig einzelne Markzellen in verschiedenen Graden aus der eben entstandenen Knochen-Grundsubstanz hervorragen und findet dieselben an der festsitzenden Seite mit kurzen Spitzchen versehen, während sie an der anderen noch ganz glatt sind.“

Dass ferner Osteoblasten aus dem Zerfall von Osteoklasten entstehen können, wie v. Kolliker es annimmt (a. a. O. S. 349), dafür spricht eine von mir gemachte Beobachtung: an einer Stelle befand sich in einer Howship'schen Lacune statt einer Riesenzelle ein Complex von einkernigen Zellen, welcher nach Grösse und Lageverhältniss mit dem Verhalten der Riesenzellen übereinstimmte.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrath Professor Dr. Neumann, erlaube ich mir für die Ueberweisung dieses

<sup>1)</sup> Busch, Die Knochenbildung und Resorption beim wachsenden und entzündeten Knochen. Langenbeck's Archiv f. kl. Chirurgie, Bd. 21, Heft 1, S. 17.



Themas und die gütige Hülfe bei der Ausarbeitung desselben meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Herrn Privatdocenten Dr. M. Askanazy bin ich für die freundlichen Rathschläge und die liebenswürdige Unterstützung bei der Ausführung dieser Arbeit zu grossem Danke verpflichtet.

Ferner bin ich meinem Collegen W. Schultz für die freundliche Anfertigung der Abbildungen sehr verbunden.

#### Erklärung der Abbildungen auf Tafel VII:

- Fig. 1. Rechte Tibia einer Ratte, 1 Minute lange Aetzung mit Arg. nitricum. Herausnahme nach 2 Tagen. Vgl. Präparat 2. Zeiss Oc. 3. Obj. E.

Links oben Silber-Niederschläge, zum Theil den Knochenanälchen entsprechend. In den darunter liegenden Knochenschichten sind die Knochenzellen hypertrophisch, ihr Protoplasma mit Fortsätzen tritt deutlich hervor; einige Zellen enthalten mehrere Kerne.

- Fig. 2. Von dem nämlichen Knochen desselben Thieres, wie Fig. 1. Vergrösserung wie vorher.

Eine Stelle aus dem von der Aetzpartie entfernt gelegenen Knochen mit normalen Knochenzellen und Knochenlacunen zum Vergleich.

- Fig. 3. Linke Tibia einer Ratte, 1 Minute lange Aetzung mit Arg. nitricum. Herausnahme nach 14 Tagen. Vgl. Präparat 6. Zeiss Oc. 4. Obj. Im.  $\frac{1}{12}$ .

Mitose in einer Zelle, welche in einer Bucht der Knochen-Grundsubstanz liegt. Links davon ein Havers'scher Canal. In der Nähe der Zelle Osteoblasten und Leukocyten in einem theils natürlich, theils artificiell vergrösserten Knochen canal.