

ausgebildete Erosionen, wie sie Rüdinger zuerst beschrieben hat. Ich möchte danach behaupten, daß die glandulären Erosionen der Erwachsenen aus den Cylinderzellenresten der Föten hervorgehen und deshalb obige Frage dahin beantworten, die glandulären Erosionen sind als das Produkt einer Entwicklungsstörung aufzufassen.

Unerklärlich ist mir geblieben, weshalb die Dinge gerade nur im oberen Drittel vorkommen.

Ich fasse das Resultat meiner Arbeit dahin zusammen:

1. Die oberen Cardiadrüsen sind beim Menschen nichts Normales und führen diesen Namen nicht mit Recht, da derselbe etwas Normales präjudiziert.

2, Die glandulären Erosionen des Oesophagus sind auf eine Entwicklungsstörung im fötalen Leben zurückzuführen.

3. Dieselben geben leicht Anlaß zur Cystenbildung.

---

### III.

#### **Die Regeneration des Knorpelgewebes.**

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen.)

Von

Dr. M. Matsuoka.

---

Die Regeneration des Knorpelgewebes ist seit längerer Zeit ziemlich viel studiert worden; doch haben nicht alle Autoren übereinstimmende Resultate bekommen. Auf die Anregung von Herrn Professor Ribbert, dem ich hiermit für die freundliche Unterstützung bei der Arbeit meinen herzlichen Dank ausspreche, habe ich die Frage auf experimentellem Wege aufs neue in Angriff genommen. Bevor ich zur Beschreibung meiner eigenen Untersuchung schreite, werde ich die bisherigen Untersuchungen über das Verhalten des Knorpels bei Entzündung und Regeneration anführen. Ich übergebe die Ansichten älterer Autoren, da diese mit den feineren Einzelheiten des histologischen Prozesses wenig bekannt sind und beschränke mich auf die wichtigsten Ergebnisse der neueren Forscher.

1. Ecker berichtet über die Veränderungen des Gelenkknorpels bei chronischer Arthritis. Bei allen seinen Fällen findet er Formveränderung der Knorpelhöhlen, und Zerfall und sofortige Fettumwandlung der Kerne. Er betrachtet diese Erscheinung als Auflösungsprozeß der Elementarteile.

2. Goodsir stellt dem die aktive Beteiligung des Knorpelgewebes bei der Gelenkentzündung entgegen, d. h. Vergrößerung und Vermehrung der Knorpelzellen, Zunahme der Grundsubstanz usw.

3. Redfern studierte den Heilungsprozeß bei den verschiedenen Knorpelarten nach mechanischer und chemischer Verletzung an Kaninchen und Hunden. Er zieht aus seinen Experimenten folgenden Schluß: Die Veränderung der Zellen und Zwischensubstanz, die durch Trauma hervorgerufen wird, hängt von der vermehrten und anomalen Ernährung des Knorpelgewebes ab. Ferner berichtet er, daß das Protoplasma der Knorpelzellen, das durch Auflösung der Zellmembran in die erweichte Zwischenmasse gelangt, in der Nähe der Wundränder an Volumen zunimmt und mit vielen Kernen versehen ist. Auch bemerkte er die aktive Beteiligung der Zwischensubstanz des Knorpelgewebes zum Ersatze des Wunddefekts.

4. Paget schreibt folgendes in „Lectures on surgical pathology“. Bei der Heilung der Wunde des membranösen perichondriumhaltigen Knorpelgewebes spielen die Perichondralgefäße eine wichtige Rolle. Ferner untersuchte er eine tracheotomierte Knorpelwunde eines Mannes und berichtet, daß die Schnittwunde des Knorpels hier unverändert bleibt. Die Wundlücke des Knorpels ist durch fibröses Gewebe ausgefüllt. Die beiden Enden des Perichondrium vereinigen sich mit dem neugebildeten faserigen Gewebe. Er überzeugte sich, daß die Knorpelwunde des Menschen durch Wiederherstellung des Knorpels nicht heilt.

5. Reitz untersuchte die Trachealwunde des Kaninchens mit Rücksicht auf deren Vernarbung und fand da die deutliche Teilnahme der Knorpelzellen an der Narbenbildung. Er fand ausgeprägte Wucherungen der Knorpelzellen in dem von den Schnittträndern etwas entfernten Knorpelteile, die in der Nähe des Schnittrandes liegende Grundsubstanz war feinkörnig und ferner erwies sich das ganze Ende des Schnittstückes gelblich gefärbt. Er zweifelt nicht daran, daß ein Teil des die Wundlücke ausfüllenden neuen Fasergewebes aus Knorpelzellen und ein Teil aus Zellen, welche außerhalb des Knorpels liegen, entstehe.

6. Klopsch untersuchte die Brüche der Rippenknorpel bei Menschen und Kaninchen und kam zum Schluß, daß der Bruch des Rippenknorpels durch eine Wucherung des an der Bruchstelle schon vorher befindlichen Bindegewebes ersetzt wird; dies trat bei Kaninchen sogar schon binnen 14 Tagen ein.

7. Böhm sah bei Untersuchung der chronischen Gelenkentzündungen die Vergrößerung der Kapseln, Vermehrung der Zellen und Zerkleinerung der Grundsubstanz.

8. Kremiansky machte den Ätzungsversuch am Proc. xiphoid. von jungen Hühnern. Nach 8—10 Tagen bemerkte er Vergrößerung der Knorpel-

kapseln und Vermehrung der Zellen mit relativ weniger Grundsubstanz in den an das nekrotische Knorpelstück angrenzenden Knorpelpartien.

9. Archangelsky untersuchte die Regeneration des hyalinen Knorpels an Hunden und fand, daß die Narbe nach Knorpelverletzung vom Perichondrium aus sich bildet. Zuerst wird sie faserig und dann hyalin. Dagegen finden weder progressive, noch regressive Veränderungen an den Knorpelrändern statt.

10. M. Ch. Legros studierte die Reproduktion des Tracheal-, Gelenk- und Ohrknorpels bei Hunden und Kaninchen, und er sagt, daß bei seinen Versuchen am Knorpelgewebe die Regeneration desselben unvollständig war, aber bei genaueren Experimenten unter günstigen Fällen die Reproduktion des verletzten Knorpelteils eintreten würde. Er giebt keine genaue histologische Beschreibung von der Veränderung des Knorpels und Perichondriums an der verletzten Stelle.

11. Popp machte Ätzversuche an Gelenkknorpeln von Fröschen, jungen Hühnern und Kaninchen. An Fröschen und Hühnern konnte er keine Vermehrung der Knorpelzellen, sondern nur eine Trübung der Intercellularsubstanz wahrnehmen; dagegen beobachtete er an den nekrotisierten Knorpelstückchen fettige Degeneration und Zerfall der Zellen.

12. Barth incidierte die Rippen von 10 Kaninchen und 8 Hunden um den Regenerationsprozeß des Knorpelgewebes zu studieren. Zuerst werden die an die Wundränder angrenzenden Knorpelpartien brüchig und buchtig. Bei der Entstehung des neugebildeten Bindegewebes, welches die getrennten Knorpelenden vereinigt, ließ er die Beteiligung des Perichondrium, der weißen Blutkörperchen usw. dahingestellt.

13. Gudden studierte die histologischen Vorgänge bei Othohaematom. Gelegentlich überzeugte er sich, daß das durch Trauma zersprengte Stück des Ohrknorpels ganz indifferent bleibt. Nur in einigen Fällen fand er Zerfall der Kapselhöhlen und Schrumpfung der Zellen. Doch glaubt Gudden, daß unter gewissen Umständen die Knorpelzellen proliferieren können.

14. Gussenbauer beobachtete nach subcutaner Verletzung der Ohrknorpel bei Kaninchen keine Veränderung der angrenzenden Knorpelzellen sowie auch der Intercellularsubstanz; dagegen zeigte sich Volumenzunahme und Formveränderung der Elemente des benachbarten Perichondriums. Der verletzte Teil des Knorpels blieb ganz indifferent.

15. Ewetsky, gestützt auf die Untersuchungen der Skleralknorpel der Frösche, bestätigte die Regenerationsfähigkeit der Knorpelzellen selbst und gleichzeitig die der Perichondralelemente. Die Wundlücke des Knorpels ist zunächst mit Perichondralbindegewebe ausgefüllt; dagegen gingen in den verletzten Stellen die Knorpelzellen in Nekrose über und die an diese atrophische Zone stoßenden Knorpelzellen wucherten in die noch erhaltene Grundsubstanz hinein. Auf diese Weise erklärte er den Heilungsprozeß des Knorpelgewebes beim Kaltblüter.

16. Genzmer applizierte traumatische und chemische Reize an den

Rippenknorpeln jüngerer Kaninchen mit möglichster Schonung des Perichondriums. Nach einigen Tagen fand er an der verletzten Stelle Auflockerung der Grundsubstanz, vermehrte Tinctionsfähigkeit und wellenförmige Zerfaserung derselben vor. Später beobachtete er Metaplasie der Perichondralzellen zu Knorpelzellen einerseits, und Wucherungen der Knorpelzellen selbst andererseits als Ergänzungsprodukte der verletzten Stelle. So heilte die Wunde *ad integrum*.

17. Schwalbe berichtet über den Heilungsprozeß an Kaninchenohren, in welche er mit dem Locheisen kreisrunde Löcher eingeschlagen hatte, und er kam zum Schlusse, daß neuer Knorpel an Stelle des durch das Locheisen ausgeschlagenen aus dem Perichondrium des alten Knorpels gebildet wird.

18. Tizzoni berichtet, daß an dem mit Perichondrium bekleideten Knorpel die Herstellung des neuen Knorpelgewebes vom Perichondrium aus eintritt. Ferner experimentierte er an den Gelenkknorpeln und fand, daß die die Schnittländer begrenzenden Knorpelzellen sich atrophisch verkleinern und körnig degenerieren; dagegen stellte sich in den den letztgenannten Teilen zunächst liegenden Schichten Vergrößerung und Vermehrung der Knorpelzellen selbst ein. Er bemerkte auch in der Zwischensubstanz Fibrinbildung, die später in das Knorpelgewebe sich umwandelt.

19. Th. Gies studierte die Wundheilung von Gelenkknorpeln. Zu Versuchstieren nahm er junge Hunde und bemerkte, daß eine aseptische Knorpelwunde nicht heilt, daß dagegen bei den durch Macerationswasser verunreinigten Wunden eine vollständige Heilung eintritt.

20. Sieveking experimentierte an Kaninchen- und Mäuseohren. Er bestätigte Schwalbes Angabe, daß die Regeneration des Knorpels durch appositionelles Wachstum vom Perichondrium aus zustande kommt.

21. Ghillini pflanzte einen Elfenbeinnagel in den Epiphysenknorpel, um die mechanische Wirkung auf Knorpelgewebe klar zu machen. Es tritt ein Entkalkungsprozeß und Resorption des Nagels bis zum totalen Verschwinden ein. Die Untersuchung ergab unregelmäßige Anordnung und Verminderung der Knorpelzellen, Makroskopisch sah man ein Zurückbleiben der Entwicklung beim operierten Knochen, da das Verschwinden des Nagels und des verletzten Epiphysenknorpels in kürzerer Zeit vor sich ging, als das Verschwinden des normalen Knorpels.

22. Marchand fand bei reinen, einfachen Schnittwunden am Rippenknorpel von Hunden zuerst eine Ausfüllung der Wundspalte mit Fibrinexsudat. Die Knorpelsubstanz in der nächsten Nähe der Wunde zeigte nur sehr geringe Veränderungen. An einem Präparate von 15 tägiger Dauer war die Schnittwunde noch sehr wenig verändert; nur sah er die starke Verdickung des Perichondriums. Am 31 tägigen Präparate zeigte sich eine mäßige fibröse Verdickung und Neubildung der hyalinknorpeligen Masse in der Wundspalte, die vom Perichondrium stammt.

23. Ribbert schreibt in seinem Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der allgemeinen pathologischen Anatomie, daß der Knorpel selbst sehr wenig Regenerationsfähigkeit entfaltet. Das Perichondrium bildet den neuen

Knorpel durch Homogenisierung des faserigen Gewebes. Bei Knorpelcallus tritt die Heilung durch Vereinigung mit Perichondrium, event. verknöcherndem Gewebe ein.

Ich gehe nun zu meinen eigenen Versuchen über. Ich benutzte ausschließlich das Kaninchenohr und experimentierte folgendermaßen. Nach Ausschneiden der Epidermis und Cutis entfernte ich durch Abschaben das Perichondrium in einem etwa linsengroßen Bezirk auf der einen Seite. Zur Härtung diente Zenkersche Lösung, zur Färbung Haemalaun und van Gieson. Die normale Knorpelgrundsubstanz wird blau; Perichondrium, Bindegewebe und pathologisch veränderter Knorpel sind rot gefärbt. Der Beschreibung der einzelnen Präparate schicke ich voraus, daß der durch Abkratzen des Perichondriums freigelegte Knorpel nekrotisch und ausgestoßen wird, und daß nun die so entstehende Lücke durch Regenerationsvorgänge wieder ausgefüllt wird. Ich beginne mit der Beschreibung der histologischen Vorgänge an dem Präparate des 5. Tages.

Der abgekratzte, von Haut und Perichondrium frei gemachte Teil des Knorpels zeigt keine nachweisbare Veränderung. An beiden Enden der Wunde bemerkt man eine teils gelblich, teils rötlich, teils dunkelschwarzlich gefärbte Masse, die aus zerfallener Epidermis, Gerinnungsprodukten und Leukocyten besteht. Unter dem verletzten Knorpelteile zeigen sich sehr reichlich eingewanderte Leukocyten. Die Perichondralstümpfe der Wundränder sind etwas verdickt und bei etwas stärkerer Vergrößerung bemerkt man zahlreiche vergrößerte Zellen in diesen Geweben. Der vom Perichondrium bloßgelegte Teil des Knorpels ist im großen und ganzen dünner als der normale, und er hat viel tieferen Farbenton als der gesunde. Die Knorpelzellen schrumpfen in ihren Kapseln und zwischen beiden entstehen unregelmäßige Lücken. Das Protoplasma ist getrübt und gelbbraunlich gefärbt, die Kernkonturen sind sehr undeutlich. Die Grundsubstanz zeigt getrübttes Aussehen, dagegen treten die elastischen Fasern ganz deutlich hervor. Die beiden Wundränder zeigen rote Färbung, während gesunde Teile blau gefärbt sind. Bei etwas stärkerer Vergrößerung bemerkt man in der ganz rot gefärbten Grundsubstanz netzartig durchkreuzte elastische Fasern und einzelne gut erhaltene Zellen.

Am 7. Tage:

Die vom Perichondrium freigemachte Knorpelpartie ist an beiden Seiten vom gesunden Knorpelteil durch eine schmale Lücke scharf getrennt, die mit reichlicher Menge von ausgewanderten Leukocyten und geronnenen Exsudaten ausgefüllt ist. Also hat hier eine Ablösung des Knorpels stattgefunden. Unterhalb des letzteren befindet sich auch die oben genannte Detritusmasse. Die Perichondralelemente der gesunden Seite wuchern in

die Wundlücke hinein. Der mittlere Teil des abgelösten Knorpels ist bläulich gefärbt, während seine beiden Enden intensiv rot aussehen. Die Knorpelzellen verkleinern sich innerhalb ihrer Knorpelkapseln und zeigen sehr unregelmäßig geschrumpfte Formen; an einigen Stellen sind die Knorpelzellen verschwunden und ihre Kapselräume sind ganz leer. In der dem Wundrande zunächst stehenden Partie ist die Grundsubstanz durch Säurefuchsin schwach rot gefärbt und in ihr sind die elastischen Fasern ganz deutlich nachweisbar. Die der Wunde zugekehrten Knorpelränder dieses roten Abschnittes zeigen nur geringe Veränderung. An einigen Stellen bemerkt man die von Knorpelkapseln frei gewordenen, nach dem umgebenden fibrösen Gewebe eingewanderten Knorpelzellen, deren Protoplasma ungefärbt und geschrumpft ist; die Kerne sind schwach bläulich gefärbt und mit scharfen Conturen und zahlreichen Kernkörperchen versehen. Die abgekratzten Enden des Perichondriums sind sehr stark gewuchert und intensiv rot gefärbt. Die spindelförmigen Perichondralzellen werden allmählich rundlich. Die Wucherung dieser Zellen ist am stärksten an der nach der Wunde zugekehrten Seite und sie vermindert sich allmählich nach der Peripherie zu.

#### Am 9. Tage:

Der lädierte Knorpelteil ist nach außen abgestoßen; da sind die Netzwerke der elastischen Fasern deutlich hervorgetreten. An den beiden, die Lücke begrenzenden Wundrändern wuchern die Perichondralelemente sehr stark und umschließen die Knorpelenden kolbig. Die beiden Knorpelränder bleiben ohne besondere Veränderung. Die Grundsubstanz der Knorpelenden ist rot gefärbt, während die der gesunden Partie bläulichen Farbenton zeigt. Die Lücke ist mit dreischichtigem Gewebe ausgefüllt. Die erste oberflächliche Schicht ist gelbbraunlich gefärbt und besteht aus ausgewanderten Leukocyten, geronnenen Exsudaten und Detritusmassen. Die zweite mittlere ist neugebildetes Granulationsgewebe und liegt gerade unterhalb der ersten Schicht. Als dritte und tiefste Schicht bemerkt man eine von Perichondralelementen der unverletzten Seite ausgehende, mehr oder weniger längsverlaufende, faserige, rot gefärbte Masse.

Die beiden Präparate des 11. und 13. Tages zeigen so ähnliche histologische Bilder in allen Beziehungen, daß es unnötig ist, sie einzeln zu beschreiben. Am 11. Tage ist das nekrotisierte Knorpelstück noch vorhanden, und die elastischen Fasern zeigen sich sehr deutlich.

#### Am 13. Tage:

Das nekrotische Knorpelstückchen ist ausgestoßen. Die Grundsubstanz der beiden Knorpelränder färbt sich intensiv rot, und einer der beiden Knorpelränder ist zackig; bei etwas stärkerer Vergrößerung zeigt er faseriges Aussehen, die elastischen Fasern sind schwer darin zu unterscheiden, die Knorpelzellen sind wenig verändert. Einige kleine, abgesprengte Knorpelpartikelchen liegen frei in dem umgebenden neugebildeten Gewebe. In ihnen ist die Grundsubstanz auch rötlich gefärbt und leicht gefasert; da-

gegen sind die Zellen fast normal. Sie verhalten sich im großen und ganzen wie die der Knorpelenden.

Am 19. Tage:

Die beiden Perichondralenden sind stark verdickt. An den den Knorpelwundrändern zunächst stehenden Stellen bemerkt man Anhäufungen massenhafter, gedrängter, polymorpher Zellen mit bald spindelförmig, bald oval, bald rundlich gestalteten Kernen. Die Grenzen der einzelnen Zellen sind durch helle Conturen gekennzeichnet. Die rote Färbung der Knorpelränder ist wie vorher.

Am 21. Tage:

Die Oberfläche der Wunde ist teils mit neugebildeten Epithelien, teils mit geronnenen Exsudatmassen bedeckt. Unter diesen bemerkt man neugebildetes Granulationsgewebe. Die Perichondralelemente der verletzten und der gesunden Seite wuchern in die Wundlücke hinein, wo sie fibrilläres Gewebe bilden. Hier sind die Fasern bald unregelmäßig, bald bündelweise angeordnet; die Zellen sind verschiedentlich gestaltet. Die den beiden Knorpelrändern der Wunde zunächst liegenden Stellen sind von eigentümlich gebildeten schmalen Säumen umschlossen. Bei etwas stärkerer Vergrößerung kann man zwei differente Schichten unterscheiden. Die erste, schwach bläulich gefärbte liegt in nächster Nähe des Knorpelrandes. Hier sind die Zellen reichlich protoplasmahaltig und mit mehr oder weniger rundlichen, großen Kernen versehen. Eine oder mehrere Zellen sind jedesmal von einer Masse umschlossen, die etwas bläulicher gefärbt ist als die Zwischensubstanz. Von diesen Zellen wandeln sich viele zu wirklichen Knorpelzellen um. Die Grundsubstanz ist schwach bläulich tingiert und zeigt homogenes Aussehen; in ihr befinden sich keine neugebildeten elastischen Fasern. Die zweite, hellrot gefärbte Schicht liegt über der ersten bläulichen und geht nach der anderen Seite zu allmählich in das die Wundlücke ausfüllende fibröse Gewebe über. Hier sind die Zellen etwas kleiner als in der ersten Schicht und zeigen länglichrunde oder spindelförmige Formen; die Grundsubstanz ist fein faserig und rötlich tingiert. Das gesamte Bild zeigt sich als eine Vorstufe des neu entstehenden Knorpelgewebes, das durch die von dem Perichondrium ausgehenden Elemente gebildet wird. In den beiden der Wundlücke zugekehrten Knorpelenden sind die Grundsubstanz und die Knorpelkapseln rot gefärbt; in dieser Grundsubstanz sieht man die elastischen Fasern weniger deutlich, als in der gesunden.

Am 25. Tage:

Die Wundfläche ist mit neugebildeten Epithelien vollständig bedeckt, darunter zeigt sich das Granulationsgewebe. Das entfernte Perichondrium ist vollständig regeneriert und hat ungefähr normales Aussehen. In der Lücke zwischen beiden Schichten des Perichondriums bemerkt man zahlreiche große polymorphe Zellen mit großen, verschiedenartig gestalteten Kernen und wenig fibrillären Zwischensubstanzen. Alle diese Zellen stammen sicherlich aus dem Perichondrium. Die Anordnung der Zellen ist ganz unregel-

mäßig. Die in der Nähe der Knorpelränder der Wunde stehenden Perichondralelemente werden jetzt mehr knorpelig. Man bemerkt beginnende Homogenisierung der fibrillären Grundsubstanz, Vergrößerung der einzelnen Zellen und Entwicklung der circumscripiten, schwach rötlich gefärbten Knorpelkapseln, welche die obengenannten Zellen umgeben. Die beiden Knorpelenden der Wundränder sind rot gefärbt wie vorher.

Am 27. Tage:

Man sieht vollständige Überhäutung der Epithelien auf der Wundfläche, knorpelige Umwandlung der Perichondralelemente und Ausfüllung der Lücke mit neugebildetem Bindegewebe. Alle Befunde ergeben Bilder, die den vorigen sehr ähnlich sind. Bei etwas stärkerer Vergrößerung findet man eine bläuliche Färbung der Knorpelkapseln in der rötlich gefärbten Grundsubstanz, und hier sind die elastischen Fasern sehr deutlich nachzuweisen.

Am 29. Tage:

Vollständige Überhäutung der Epidermis wie vorher. Die Enden des abgekratzten Perichondriums treffen von beiden Seiten in der Mitte zusammen. Das die Wundlücke ausfüllende Gewebe wandelt sich teils vorknorpelig, teils knorpelig um. Im ersten Falle handelt es sich um feinfaserige, hellrot gefärbte Grundsubstanz mit mehr oder weniger spindelförmigen Zellen. Im zweiten Falle beginnt die Zwischensubstanz zu homogenisieren und sie ist bläulich gefärbt wie chondringebendes Gewebe; die Zellen sind groß und polymorph und von der umgebenden Grundsubstanz scharf konturiert. Die Beschaffenheit der Knorpelenden ist wie vorher.

Am 31. Tage:

An den den Knorpelstümpfen zunächstliegenden Stellen zeigen sich beiderseits teils fein fibrilläre, teils homogenisierte, mit verschiedenen gestalteten Zellen versehene Gewebe, die jetzt eine ziemlich lange Strecke ausfüllen und die Vorstufe des Knorpelgewebes zu sein scheinen. In den letzterwähnten Geweben ist noch eine Schicht von fibrösem Gewebe zurückgeblieben. Die Grundsubstanz der beiden Knorpelenden ist schwach rötlich gefärbt und mit deutlich nachweisbaren elastischen Fasern versehen. Hier zeigen die Knorpelkapseln bläuliche Farbe, wie in anderen gesunden Teilen.

Am 33. Tage:

Die beiden Knorpelstümpfe sind durch die aus dem Perichondrium stammende, reichlich dunkelpunktierte, bläuliche Masse vollständig vereinigt. Bei etwas stärkerer Vergrößerung findet man bläulich gefärbte, homogene Grundsubstanz, in der die elastischen Fasern noch nicht vorhanden sind; die Zellen sind noch nicht gut ausgebildet und etwas kleiner als in dem gesunden Teil. Die rote Färbung der alten Knorpelränder wie vorher.

Am 36. Tage:

Man bemerkt vollständige Ausfüllung der Wundlücke mit der neuge-



bildeten, zellreichen, blau gefärbten Masse wie vorher. Jetzt haben sich neue elastische Fasern in der eben erwähnten Masse entwickelt. Die rote Färbung der Grundsubstanz in dem Knorpelstumpf ist fast ganz verschwunden und nimmt die gleiche, bläuliche Farbe des gesunden Teils an.

Am 37.—100. Tage:

Man bemerkt im großen und ganzen dasselbe Entwicklungsbild des Knorpelkallus wie am 35. Tage. Im Knorpelkallus des 53-, 62- und 66tägigen Präparates zeigen sich rote Blutkörperchen enthaltene Gefäße, die im Entwicklungsstadium des Knorpelcallus mit dem Perichondralbindegewebe nach innen hineingewuchert sind.

Wie aus dem im Anfang dieser Arbeit gegebenen literarischen Überblick der wichtigen, geschichtlichen Entwicklung der Erforschung der Knorpelregeneration hervorgeht, haben mit geringer Ausnahme sämtliche Autoren die Ansicht, daß der Ersatz des Knorpeldefekts aus Perichondrium stammt, wenn auch die experimentellen Resultate nach Knorpelarten und Thier-species einigermaßen verschieden sind. Redfern, Legros, Gudden, Schwalbe und Sieveking experimentierten an Ohrknorpeln. Redfern sah die aktive Beteiligung der Knorpelzellen an der Regeneration und Legros, und Gudden mit höchster Wahrscheinlichkeit ebenfalls. Gussenbauer, Schwalbe und Sieveking kamen zu dem Schlusse, daß an der Regeneration nur das Perichondrium teilnimmt.

Was die histologischen Vorgänge des Knorpelcallus anbetrifft, welche sich bei meinen Experimenten abspielen, so ist zunächst das nekrotische Abstoßen des lädierten Knorpelteils zu bemerken. In der 5. und 24. Stunde nach dem Versuche zeigt sich noch keine nachweisbare Veränderung im Knorpelgewebe; erst am 5. Tage tritt tiefe Verfärbung der lädierten Stelle und Schrumpfung der Knorpelzellen ein; die elastischen Fasern waren deutlich vorhanden. Die Grenzzone zwischen den verletzten und intakten Knorpeln zeigt eine hochgradige Auflockerung und beide verlieren sehr früh ihren Zusammenhang. Am 13. Tage ist schon das Knorpelstückchen ganz nach außen abgestoßen und nichts mehr zu sehen. Eine auffallende Erscheinung ist die veränderte Tinktionsfähigkeit der der Wundlücke zunächst liegenden Knorpelränder. In der 5. Stunde nach dem Experiment zeigt sich nur eine sehr geringe Veränderung der Tinktionsfähigkeit; aber am 5. Tage

ist sie sehr deutlich nachzuweisen. Hier ist die Grundsubstanz ziemlich intensiv rot mit Säurefuchsin tingiert, gerade wie das Perichondrium, dagegen sind die Knorpelzellen und deren Kerne äußerst wenig verändert. Die Knorpelkapsel, die im Anfangsstadium wie die Grundsubstanz rötlich gefärbt ist, nimmt vom 21. Tage an allmählich bläuliche Tinktion an. Die rote Farbe der Grundsubstanz geht allmählich in die bläuliche Farbe des benachbarten, intakten Knorpelgewebes über, sodaß die beiden kaum zu unterscheiden sind. Trotz dieser eigentümlichen Farbenreaktion der Grundsubstanz der Knorpelenden verändert sich die Beschaffenheit der Knorpelzellen und deren Kerne sehr wenig. Die Lücke zwischen beiden Wundrändern ist im Anfange mit Exsudatmasse ausgefüllt. Am 9. und 11. Tage zeigt sich starke pinselförmige Proliferation der verletzten Perichondralenden, und gleichzeitig wuchert das Perichondrium der gesunden Seite in die Wundspalte hinein. Die histologische Veränderung des Perichondriums ist sehr bemerkenswert. Am 21. Tage zeigt sich bedeutende Zunahme der Perichondralzellen, die Zwischensubstanz vermehrt sich allmählich. Untersucht man diese perichondralen Wucherungen im weiteren Entwicklungsstadiums, so sieht man, daß eine reichliche Anzahl von länglichen, mehr oder weniger spindelförmigen, mit vielen chromatinreichen Kernen versehenen Zellen dieses Gewebe massenhaft ausfüllt. Später bemerkt man in dem oben beschriebenen Gewebe mehr rundliche, den normalen Knorpelzellen sehr ähnlich gestaltete Zellen, deren Peripherien von anfangs hell, später bläulich gefärbten, schmalen, homogenen Säumen umschlossen sind. Sie sind zweifellos die Anfänge der Knorpelkapseln. Diese Gewebeveränderung ist schon am 23. Tage deutlich erkennbar. Die Umwandlung des Perichondrium zum Knorpel beginnt zuerst in dem den Knorpelrändern nahestehenden Gewebe. Dieses umgiebt die beiderseitigen Knorpelenden anfangs in kolbiger Form und wächst später nach der Mitte der Wundlücke hinein. Die oberflächliche, dem subcutanen Gewebe zunächst liegende Schicht der beiden Perichondralstümpfe verlängert sich in mehr oder weniger gerader Richtung. Am 29. Tage vereinigen sich beide und sind vom Perichondrium der gesunden

Seite kaum zu unterscheiden. Jetzt ist die Wundlücke an der linken Seite durch das alte Perichondrium und an der anderen durch neugebildetes vollständig umschlossen. Da die Neubildung nicht überall gleichzeitig vor sich geht, zeigt das neugebildete Gewebe teils faseriges, teils homogenes Aussehen. Am 43. Tage zeigen sich in der homogenisierten Substanz reichliche, durch Säurefuchsin tief rot gefärbte, feinfaserige, elastische Netzwerke und ausgebildete Knorpelzellen. Am 70. Tage haben die verletzten Knorpelränder vollständig normales Aussehen und die früher geschilderte Tinktionsveränderung verschwindet ganz. Wenn man die Veränderung des Färbungsvermögens des nekrotischen Teils mit jeder der Knorpelenden der Wundränder vergleicht, wie ich sie oben in den Untersuchungsprotokollen beschrieben habe, so ist es ganz klar, daß sich die beiden nach ihren histologischen Befunden sehr ähnlich verhalten. Nach dieser Tatsache ist es höchst wahrscheinlich, daß die Tinktionsveränderung der Knorpelenden in den Wundrändern von dem mangelhaften Stoffwechsel kommt. Am 76. Tage ist die Wunde mit dem Knorpelcallus ausgefüllt, mit Ausnahme der kleinen, spaltförmigen, schmalen Lücke, deren Inhalt im Übergangsstadium zum Knorpelgewebe zu sein scheint. An einigen Präparaten bemerkt man ganz blasse, ungefärbte, unregelmäßig gestaltete, alte Knorpelzellen, die teils noch mit den Knorpelrändern in Verbindung stehen, teils in dem benachbarten fibrillären Gewebe sich zeigen. Die letzterwähnten Zellen scheinen an der Regeneration des Knorpelgewebes keinen Anteil zu haben. Im Gegensatz zu vielen Autoren konnte ich keine Teilungsformen und keine Vermehrung der Knorpelzellen an den Knorpelrändern finden; wenn man die Zahl der Knorpelzellen an diesen Stellen mit der der Knorpelzellen an dem etwas entfernten, intakten Knorpelteil vergleicht, ist nichts auffallendes zu bemerken. Ich möchte hier noch einige Worte über die Struktur des Knorpelgewebes sagen. Nach Aeby, Henle, Reichert u. A. haben die Knorpelzellen keine besonderen Membranen (Knorpelkapseln). Heidenhain, Fürstenberg, M. Schultze, Remak u. A. berichten, daß es keine echte Zwischensubstanz im Knorpelgewebe giebt, sondern sie

nur aus miteinander verschmolzenen Knorpelkapseln besteht. Die dritte Auffassung von Gegenbauer, Kölliker u. A. betrachtet die Knorpelkapseln und Zwischensubstanz als eine von den Protoblasten (Zellprotoplasma) abgesonderte Masse. Die letzten Autoren geben keine besondere, innige Beziehung zwischen Knorpelkapseln und Zellprotoplasma an. Bei meinen Präparaten bemerkte ich, daß die neugebildeten, knorpelig umgewandelten Zellen anfangs von hellen, farblosen Massen umschlossen sind. Die Konturen der Protoblasten gegen ihre Umgebung treten immer deutlich hervor. Im etwas späteren Entwicklungsstadium zeigen sich in ihren Umgebungen schwachbläuliche Ringe, welche sich excentrisch vermehren und allmählich in die Zwischensubstanz übergeben. Nach diesem Befunde ist es richtig, die Knorpelkapsel als ein Produkt, das der Zwischensubstanz histochemisch gleich reagiert, zu betrachten. Die Perichondralfasern spalten sich anfangs büschelförmig und verschwinden später vollständig, während sich die homogene Masse vermehrt. Über die Genese der letzterwähnten Substanz bin ich mir nicht ganz klar. Es scheint mir, daß diese nicht nur aus den Abänderungsprodukten der Protoblasten stammt, sondern auch durch Umwandlung der Perichondralfasern entsteht. Über die Entwicklung der elastischen Fasern sind die Ansichten geteilt. Nach Gerber und Henle bestehen die elastischen Fasern aus verlängerten Kernen. Donders und Virchow nehmen an, daß sie sich durch Anwachsen und Vereinigung der Bindegewebskörperchen bilden. Später bestätigten Kölliker, Müller, Henle und Reichert, daß die elastischen Fasern nicht aus Zellen hervorgehen. Nach meiner Beobachtung wandelt sich erst fibröses Perichondralgewebe in homogenes um, und dann findet die Entwicklung der elastischen Fasern statt. Am 35. Tage des Versuches bemerkte ich das erste Vorkommen der elastischen Netzwerke. Während die homogene Grundsubstanz sich vermehrt und die Bindegewebsfasern verschwinden, nehmen die Zellen die Gestalt der eigentlichen Knorpelzellen an; dann entwickeln sich bald in der Grundsubstanz feine, sich netzförmig durchkreuzende, tief rot gefärbte Fasern. Sie sind zweifelsohne die ersten Anfänge der elastischen Fasern in der Grundsubstanz. Alle elastischen

Fasern sind anfangs ganz fein fibrillär, dann werden sie allmählich dicker.

Aus dem oben beschriebenen Befunde ist es wohl bewiesen, daß die elastischen Fasern durch eine histochemische Umwandlung chondringebender Grundsubstanz entstehen. Über den chemischen Charakter des Knorpelgewebes möchte ich noch etwas hinzufügen. Es scheint mir sicher, daß Protoblasten und Grundsubstanz nicht aus identischen Bestandteilen bestehen. Durch die oben erwähnte Doppelfärbung sind die Protoblasten hellrot und die Grundsubstanz blau gefärbt. Im Anfangsstadium der Knorpelentwicklung kann man einzelne Knorpelkapseln von der umgebenden Zwischensubstanz nur schwer unterscheiden, da beide den gleichen Farbenton zeigen. Später färben sich die ersteren etwas bläulicher als die letztere. Wegen der Gleichheit des histochemischen Verhaltens der Grundsubstanz und der Knorpelkapsel scheinen mir dieselben von identischer Natur zu sein. Aus den beschriebenen mikroskopischem Befunden ziehe ich folgenden Schluß: Der Knorpel zeigt keine Regenerationsfähigkeit und in allen Fällen von traumatischen Substanzverlusten geht die Neubildung des Knorpelcallus vom Perichondrium aus, das die einzige Matrix bei der Wiedererzeugung des Knorpelgewebes ist.

#### Literatur.

1. Ecker: Archiv f. physiol. Heilkunde. II, H. 1, 1843.
2. Goodsir: Anatomical und pathological Observations Edinburgh 1845.
3. Redfern: On the healing of wounds in the articular Cartilages. Monthly Journal of medical science. Vol. X, 185°, 214, Vol. XIII. 1851, 201.
4. Paget: Lectures on surgical pathology 1853. Vol. I, 262, Lecture XII. Healing on injuries in various tissues.
5. Reitz: Untersuchungen über die künstlich erzeugte croupöse Entzündung der Luftröhre. Sitzungsberichte der Mathematisch-naturwissenschaftlichen Klasse der kaiserlichen Akademie der Wissenschaften zu Wien. LV. Bd., II. Abt., Jahrg. 1867, S. 501.
6. Klopsch: Über die Brüche der Rippenknorpel und ihre Heilung. Zeitschrift für klinische Medizin, herausgegeben von Dr. Friedrich Günsburg, VII. Jahrg.
7. Boehm: Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie der Gelenke. Inaug.-Diss. Würzburg 1868.

8. Kremiansky: Wiener mediz. Wochenschrift 1868, NN. 1—6. Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung und Umwandlung der histologischen Entzündungsprodukte.
  9. Archangelsky: Centralblatt für die medizinische Wissenschaften 1868, Über die Regeneration des hyalinen Knorpels.
  10. Legros: Année 1869 Gazette Médicale de Paris No. 6. — 6 Février. Société de Biologie, comptes rendus des Séances 1. — Physiologie expérimentale. Cicatrisation des cartilages; régénérations animales.
  11. Zopp: Über Entzündung im Knorpelgewebe. Inaug.-Diss. Königsberg 1869.
  12. Gudden: Dieses Archiv. Bd. 5, S. 457, 1870. Über den mikroskopischen Befund im traumatisch gesprengten Ohrknorpel.
  13. Barth: Centralblatt für die medizinischen Wissenschaften 1869, No. 4, 625. Über die Regeneration des hyalinen Knorpels.
  14. Gussenbauer: Archiv für klinische Chirurgie. Bd. 12, 1871. Über die Heilung per primam intentionem 791.
  15. Ewetzky, Untersuchungen aus dem pathologischen Institut in Zürich, herausgegeben von C. J. Eberth 1875. Entzündungsversuche am Knorpel.
  16. Genzmer: Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin. Bd. 67, 1876. Über die Reaktion des hyalinen Knorpels auf Entzündungsreize und die Vernarbung von Knorpelwunden nebst einigen Bemerkungen zur Histologie des hyalinen Knorpels.
  17. Schwalbe: Sitzungsberichte der Jenaischen Gesellschaft für Medizin und Naturwissenschaft für das Jahr 1878. LXIII.
  18. Tizzoni: Archiv per le scienze mediche. T. II, 1878, P. 28.
  19. Gies: Archiv für klinische Chirurgie. Bd. 26, 1881, 848. Über Heilung von Knorpelwunden.
  20. Kölliker: Gewebslehre I. 1889, 107—115.
  21. Sieveking: Morpholog. Arbeiten, herausgegeben von Dr. G. Schwalbe. Bd. 1, 1892, 121. Beiträge zur Kenntnis des Wachstums und der Regeneration des Knorpels nach Beobachtungen am Kaninchen- und Mäuseohr.
  22. Ghillini: Archiv für klinische Chirurgie. 46, 1893, 845. Experimentelle Untersuchungen über die mechanische Reizung des Epiphysenknorpels.
  23. Solger: Archiv für mikroskopische Anatomie, herausgegeben von O. Hertwig in Berlin 1893. Bd. 42, P. 648. Über Rückbildungserscheinungen im Gewebe des hyalinen Knorpels.
  24. Marchand: Deutsche Chirurgie, Lieferung 16, 1901, Wundheilung.
  25. Ribbert: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. 1901.
-