

Birch-Hirschfeld schuldigt zu dicke Celloidinschnitte und ungeeignete Konservierungsmethoden an, ebenso erkennt er die starke Mitfärbung des Celloidins als Übelstand. In allen diesen Punkten kann ich ihm beistimmen. Die von ihm empfohlene Celloidintrockenmethode zur Erzielung dünner Schnitte war mir zur Zeit meiner Untersuchungen wohlbekannt, aber zu ungeläufig, als daß ich sie benutzt hätte, dagegen habe ich an dünnen (5 bis 10 μ) Paraffinschnitten stets gute Resultate erzielt. Was die Farblösung selbst anbelangt, so bin ich zu der Überzeugung gelangt, daß sie in ihrer Färbeintensität niemals ganz gleich ausfällt, ohne daß ich imstande wäre, sichere Ursachen hierfür anzugeben. Am meisten bin ich dazu geneigt, sie in einer nicht konstanten Zusammensetzung der Herstellungsmaterialien (Fuchsins, Resorcin oder Salzsäure) zu suchen. Auffallend bleibt bei alledem immer noch die verschiedene Färbarkeit der verschiedenen Fasern in ein und demselben Schnitt, von der ich mich oft überzeugt habe. Sie hängt sicher nicht immer von Länge und Dicke oder ihrem Alter ab. Ob nicht das, was wir heute mit dem Namen elastische Faser belegen, zum Teil noch differente Gebilde sind, das müssen noch spätere Untersuchungen lehren.

Meinem hochverehrten Chef, Herrn Geheimrat Eberth, erlaube ich mir, auch für das bei dieser Arbeit erwiesene Interesse und die freundliche Unterstützng meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

XVIII.

Beitrag zur Histologie des Callus.

(Aus der Pathologischen Anstalt zu Straßburg i. E.).

Von

Dr. med. Theodor Gümbel,

früherem Assistenten der path. Anstalt zu Straßburg i. E., jetzt Assistenzarzt
an der chirurg. Universitätsklinik zu Greifswald.

Die Untersuchungen über die grob-anatomischen und die histologischen Vorgänge bei der Heilung der Knochenbrüche sind schon so zahlreich, daß es fast unmöglich erscheinen

dürfte, Neues darüber vorzubringen. Wenn ich gleichwohl einen solchen Versuch wage, so tue ich es in Rücksicht darauf, daß trotz der vielfältigen Tatsachen noch manche Vorgänge in ihren Einzelheiten wenig bekannt sein dürften, und daß es mit Hilfe neuer verfeinerter Untersuchungsmethoden, die den älteren Untersuchern nicht zu Gebote standen, möglich ist, diese Einzelheiten genauer zu verfolgen. Ich will keineswegs eine Schilderung der Vorgänge bei der Callusbildung von Anfang an geben, da diese hinreichend gründlich untersucht sind, vielmehr mich im folgenden darauf beschränken, die Frage der Metaplasie im Callus einer eingehenden Erörterung zu unterziehen.

Sowohl bei der normalen (Kölliker, Manasse), als der pathologischen Ossifikation, insbesondere bei der Rachitis ist metaplastische Knochenbildung lange bekannt, und auch bei der Knochenbildung im Callus wird ihr eine Bedeutung von manchen Autoren (Kassowitz, v. Recklinghausen, Ziegler u. a.) zugeschrieben. Aber über den quantitativen Umfang dieser metaplastischen Veränderungen sind meines Wissens genaue Untersuchungen nicht angestellt. Ich habe mich auf Veranlassung von Herrn Prof. v. Recklinghausen etwas eingehender mit diesen Vorgängen beschäftigt und mehrere Knochen mit Callusbildungen untersucht. Zur Verfügung standen mir Frakturen von Rippen und Extremitätenknochen von Kindern aus dem Material unseres Instituts, ferner experimentell erzeugte Brüche derselben Knochen von Kaninchen und des Femur und der Tibia von Hunden. Die Frakturen von Hunden verdanke ich Herrn Privatdozent Dr. Bethe, der den Tieren zum Zwecke physiologischer Untersuchungen die sensibeln Wurzeln des IV., V., VI., VII. Lumbal-, sowie I. und II. Sakralsegmentes auf einer Seite entfernt hatte, wonach auf derselben Seite spontane Frakturen der Ober- und Unterschenkelknochen entstanden waren.¹⁾ Herrn Dr. Bethe spreche ich auch an dieser Stelle für die liebenswürdige Überlassung des Materials und die gütige Mitteilung seiner Beobachtungen meinen verbindlichsten Dank aus. — Schließlich habe ich noch ein ossi-

¹⁾ Vgl. Bethe, Allg. Anatomie und Physiologie des Nervensystems, 1903: Hund Nr. 7 der Tabelle S. 191, ferner S. 208, 209 und 210.

fizierendes Myxochondrom der Skapula eines 56 Jahre alten Mannes in den Bereich meiner Untersuchungen gezogen.

Die einfachsten Verhältnisse bot der Callus der rechten Ulna eines zwei Jahre alten Knaben, mit dessen Besprechung ich deshalb beginnen will.

Das Kind wurde wegen eines Perinealabscesses in verschiedenen klinischen und nichtklinischen Abteilungen des Straßburger Bürgerhospitals behandelt; es litt außerdem an hereditärer Syphilis (papulöses Exanthem) und an Rachitis. Außer der Ulna hatte auch der gleichseitige Radius an der entsprechenden Stelle einen ziemlich stark entwickelten Callus. Die rachitischen Veränderungen waren nicht hochgradig; nur ganz geringer Rosenkranz, mäßige Verbreiterung der Epiphysenknorpel mit ziemlich beträchtlicher Verdickung der Epiphysen, während die Diaphysen nicht verkürzt und gekrümmmt, auch kaum biegsam waren. Diese Veränderungen entsprechen der Form der Rachitis, die Herr Prof. v. Recklinghausen als chondromalacische bezeichnet. Diese Fraktur der Ulna wurde zum ersten Male am 9. Juni 1902 konstatiert, am 8. Juli starb der Patient; es dürfte also das Alter des Bruches etwa 5 Wochen betragen. Über eine Behandlung des Bruches mit einem Verbande konnte ich nichts erfahren. Wie ferner aus dem Sektionsprotokolle hervorgeht, waren noch Kavernen in den Lungen und bronchopneumonische Herde vorhanden.

Eine Dislokation der Bruchenden war nicht erfolgt, wohl aber eine Verwerfung von Bälkchen der Spongiosa, so zwar, daß dieselben an der Bruchstelle quer zur Längsachse des Knochens lagen. Der Callus hat jederseits eine größte Dicke von $2\frac{1}{2}$ bis 3 mm, der Knochen selbst ist an der Bruchstelle 5 mm dick. Die größte Masse des Callus wird von Balken jungen Knochens gebildet, zwischen denen ein zellarmes Mark mit nur wenigen Gefäßen liegt. Nur dicht an der Bruchstelle findet man noch eine große Insel hyalinen Knorpels, die auf dem Längsschnitt Keilform hat und breitbasig der Diaphysencorticalis zu beiden Seiten der Bruchstelle aufsitzt. Die Knochenbalken im Callus zeigen die auffallende Erscheinung, daß sie nur äußerst spärlich von Osteoblasten umgeben sind, dagegen können Osteoklasten an ihnen nirgends gefunden werden. Sie weichen also in dieser Beziehung erheblich von dem Bau des normalen Knochengewebes ab.

Sucht man die Partien auf, wo noch die Reste des knorpeligen Callus in Gestalt von Inseln hyalinen Knorpels stehen geblieben sind, so findet man charakteristische Bilder, die alle Übergangsstadien der hyalinen Knorpelzelle zur fertigen Knochenzelle darbieten.

Zuerst verändert sich die Grundsubstanz. War sie im hyalinen Knorpel noch violett (bei Thionin-Phosphorwolfram-

säurebehandlung nach Schmorl) gefärbt, so nimmt sie nunmehr einen etwas mehr blauen Farbenton an, der tiefblau wird an der Grenze gegen die Knorpelzellen. Es beruht dieses Bild auf einer Verdickung der Knorpelkapsel. Neben dem Grenzsaum bleibt aber noch der zartere, violette Kontur der Knorpelzelle selbst sichtbar, wie auch an den unveränderten Knorpelzellen. Dieser Grenzsaum nimmt an Intensität der Färbung von der Zelle gegen die Masse der auch im jungen Knochen noch hyalinen Grundsubstanz allmählich ab. Außerdem ist gelegentlich zwischen dem stark gefärbten Grenzsaum und dem Protoplasma der Knorpelzelle ein schmaler farbloser Hof zu bemerken, dessen Bildung ich mir zunächst noch nicht erklären kann, der aber immerhin den Schluß zuläßt, daß — bis zu diesem Stadium wenigstens — nur die Grundsubstanz verändert ist. Die Zellen des hyalinen Knorpels verhalten sich bis zu diesem Stadium ganz analog denen des Epiphysen- und Gelenkknorpels, sie nehmen, wie diese, bei den Vorgängen der endochondralen Ossifikation an Volumen zu, ihr Protoplasma wird zunächst hyalin, dann körnig, der Kern groß, blasenförmig und die äußersten Protoplasmateile ziehen sich zu einem sternförmigen Gebilde zusammen, dessen Strahlen die Kapsel durchbrechen. Sie zeigen aber andererseits auch ein von den vor der Ossifikation stehenden Epiphysenknorpelzellen abweichendes Verhalten insofern, als sie keineswegs in Reihen geordnet sind, auch nicht innerhalb einer Kapsel einem Teilungs- und Vermehrungsvorgang unterliegen, wie es von den älteren Forschern vielfach beschrieben und in jüngster Zeit von Cornil und Coudray bei der Beschreibung von Frakturen des Gelenk- und Epiphysenknorpels besonders ausführlich geschildert wurde. Vielmehr ist die Lagerung der Zellen überall, auch wo sie vor der Ossifikation stehen und die Grundsubstanz schon verkalkt ist, durchaus unregelmäßig.

Während dieser Metamorphose des Knorpels wird die Zelle meist etwas kleiner. Die strahligen Fortsätze, welche sie bei der Aufgabe ihrer Kugelform bekommt, sind viel kürzer und auch plumper und breiter als die Ausläufer der Knochenzellen. Sie besitzen auch nicht die regelmäßige Anordnung wie diese, die in gleichen Abständen von der Zelle ausstrahlen,

und sind viel weniger zahlreich; oft kann man nur 3 bis 4 solcher Ausläufer erkennen. Diese Bilder entsprechen offenbar den Anfangsstadien der metaplastischen Knochenbildung. Denn wenn man Knochenbalken untersucht, die schon etwas weiter entfernt von den Resten des hyalinen Knorpels liegen, von denen man also wohl annehmen darf, daß sie ältere Bildungen sind, so trifft man Zellen an, deren Fortsätze einmal zahlreicher, länger und regelmäßiger angeordnet sind als die bisher beschriebenen, und die andererseits auch im übrigen Habitus sich den fertigen Knochenzellen nähern: Der runde Kern macht den größeren Teil der Zelle aus, wird nur noch von einem schmalen Protoplasmasaum umgeben, die Zelle selbst grenzt sich wieder scharf gegen die Grundsubstanz ab durch einen schmalen, stark gefärbten Saum. Schließlich werden die Zellen ziemlich vollkommen sternförmig und ihre Ausläufer kommunizieren miteinander wie die der fertigen Knochenzellen.

Von diesen unterscheiden sie sich aber doch in mancher Hinsicht. Die bei normaler Ossifikation aus Osteoblasten entstandenen Knochenzellen sind meist regelmäßige Gebilde mit annähernd gleich vielen und gleich langen Fortsätzen im Bereich der entsprechenden Abschnitte der Peripherie der Zellen und mit einer schmalen spindelförmigen Gestalt des Protoplasmaleibes. Dagegen besitzen die früheren Knorpelzellen eine mehr kreisrunde Gestalt, bei welcher der Längsdurchmesser den Querdurchmesser kaum übertrifft. Die Form dieser alten Knorpelzellen ist recht unregelmäßig, oft ähnlich der einer Amöbe, die eben im Begriffe steht, ein Pseudopodium zu bilden, oft auch mündet das Protoplasma in eine oder auch mehrere Spitzen aus, ähnlich einem Stachel, die Zwischenräume zwischen den Ausläufern sind bald konkav, bald konvex gegen die Mitte der Zelle begrenzt, so daß eine außerordentlich große Mannigfaltigkeit der Zellformen resultiert. Die Zellen selbst kommunizieren zwar in der Mehrzahl nur durch ihre strahligen Ausläufer, vielmals liegen sie aber auch mehr oder weniger breit mit ihrem Protoplasmaleib aneinander, so daß manchmal Doppelzellen entstehen, in denen zwei Kerne liegen. Es ergibt sich aber durchaus kein Anhaltspunkt dafür, daß diese Zellen noch nach ihrer Umwandlung zu Knochen-

zellen sich geteilt hätten, da ich weder direkte noch indirekte Zellteilung in ihnen wahrnehmen konnte. Sie sind vielmehr als Zellen aufzufassen, zwischen denen vor oder während der Ossifikation die Grundsubstanz eingeschmolzen ist. Wenn sie auch aneinander gelagert waren, hat doch eine jede selbständig ihre Umwandlung bewerkstelligt.

Auch weiterhin unterscheiden sich diese auf metaplastischem Wege gebildeten Knochenbalken von denen, die auf dem gewöhnlichen Wege durch Osteoblasten bei der endochondralen Ossifikation hervorgebracht sind. Regellos wie die Zellen im hyalinen Knorpel liegen die Zellen in den Knochenbalken, bald nah, bald weit voneinander, hier zu unregelmäßigen Gruppen, dort zu kurzen Reihen zusammengefügt. Von lamellöser Anordnung läßt sich nichts, auch nicht andeutungsweise erkennen. Die Grundsubstanz ist hyalin geblieben und bietet nur insofern Unterschiede dar, als die Kalkaufnahme nicht gleichmäßig erfolgt ist. Wir können hier dieselbe Beweisführung, die Cornil und Coudray für die metaplastische Bildung von Knochen aus Teilen des Epiphysenknorpels, die bei den Frakturen verlagert wurden, für die metaplastische Entstehung des Knochens im Callus anwenden: Dort wurde die Lagerung der jungen Knochenzellen in regelmäßigen Säulen als Beweis für ihre Umwandlung aus Zellen des Epiphysenknorpels angeführt, hier können wir die gleicherweise im hyalinen Callusknorpel und den jungen Knochenbalken bestehende Unregelmäßigkeit der Zellenanordnung für den gleichen Vorgang in Anspruch nehmen.

Auch beim Callus von Frakturen der Rippen und Vorderarmknochen von Kaninchen konnten dieselben Vorgänge wahrgenommen werden. Nur waren sie hier noch auf relativ kleine Bezirke beschränkt, da die Hauptmasse des Callus — die Frakturen waren 4, 6, 7 und 18 Tage alt — noch von hyalinem Knorpel gebildet war. Einen Einfluß des Alters der Tiere, sie waren zum Teil halb (6 Wochen alt), zum Teil vollständig erwachsen (9 Monate alt), konnte ich nicht feststellen.

Schließlich konnte ich auch in einem Chondromyxom der Skapula vom Menschen Stellen auffinden, an denen Knochenbildung stattgefunden hatte, die nur als eine Metaplasie aus

Knorpel aufgefaßt werden kann. Der Tumor bestand aus normalem, sehr glykogenreichem hyalinem Knorpel, dazwischen lag in mehr weniger großer Ausdehnung vollkommen schleimig degenerierter Knorpel und Partien, die eben anfingen, zu degenerieren, und regellos dazwischen auch Knochenbalken. Ganz normalen Knochen habe ich in den von mir untersuchten Schnitten nirgends gesehen. Auch wo er noch deutliche Lamellen besaß, in denen die Knochenkörperchen in regelmäßigen Linien und Abständen eingelagert waren, so daß er als Überrest normalen Knochens oder mindestens als durch appositioelles Wachstum entstanden anzusehen war, ließen die Knochenkörperchen durch Verlust ihrer Ausläufer, mangelhaftes Färbevermögen oder vollständigen Kernschwund die regressive Metamorphose erkennen. Bei diesen Verhältnissen war es nicht ganz leicht, festzustellen, wo junger, wo alter Knochen war, zumal das vollständige Fehlen von Osteoblasten und Riesenzellen auch keinen Anhaltspunkt gab. Ich mußte mich deshalb darauf beschränken, nur diejenigen Stellen als metaplastisch entstanden anzusehen, in denen neben unveränderten Knorpelzellen Übergangsformen lagen, wie ich sie oben vom periostalen Callus des zweijährigen Kindes beschrieben habe.

In den bisher betrachteten Untersuchungsobjekten, Callus und Myxochondroosteom, haben wir, wenn auch in verschiedenem Maße, so doch überall in ziemlich beträchtlicher Ausdehnung eine gleicherweise vor sich gehende Metaplasie von hyalinem Knorpel in Knochen gefunden. Es müssen demnach in allen Objekten gleiche Bedingungen für diesen Vorgang gegeben sein.

Die normale Ossifikation knorpelig vorgebildeten Knochens erfolgt derart, daß der ossifizierende Knorpel durch Eindringen von Kapillaren in die aufgelockerten weichen Knorpelkapseln zunächst aufgelöst wird; die Knorpelgrundsubstanz bleibt teilweise erhalten in Form von langen, durch Querfortsätze verstärkten Balken, die von Calotten begrenzt werden. An die Knorpelreste wird sodann junger Knochen infolge der Tätigkeit der Osteoblasten angelagert. Also erst Resorption, dann Apposition. In welcher genetischen Beziehung die jungen Osteoblasten zu den alten Knochenzellen stehen, ob sie aus ihnen

hervorgegangen oder mit den jungen Gefäßen eingewanderte Bindegewebszellen sind, ist für unsere Erörterungen zunächst belanglos. Festzuhalten haben wir nur, daß die normale Ossifikation nur nach Vascularisation des ossifizierenden Knorpels erfolgt.

Im Gegensatz zu diesen Vorgängen bei der normalen Ossifikation steht das Verhalten der Gefäße bei der metaplastischen Ossifikation des knorpeligen Callus. Diese vollzieht sich nur in Partien, die arm an Gefäßen sind. Demgemäß erfolgt hier die Bildung des jungen Knochens durchweg in Form breiter, plumper, unregelmäßiger Balken, die nur andeutungsweise eine bestimmte Richtung erkennen lassen, so zwar, daß sie bei der Fraktur ohne Dislokation nach der Bruchstelle hin konvergieren. Die dicksten Balken liegen an der Bruchstelle, wo die Entwicklung des knorpeligen Callus auch ihre größte Ausdehnung hat. Weiter von der Bruchstelle weg werden sie mit zunehmender Entfernung dünner. Umgekehrt ist die Anordnung des Markgewebes, eines zellarmen, lockeren Bindegewebes, das um so reichlicher erscheint, je weiter man sich von der Bruchstelle entfernt. Diese Entwicklung des Fasermarkes, die ja naturgemäß an das Auftreten von Gefäßen gebunden ist, bringt eine Änderung in den jungen Knochenbalken mit sich. Sofort hört an diesen Stellen die metaplastische Umwandlung auf, die jungen Knochenbalken erhalten eine scharfe Grenzlinie und an diese wird der junge Knochen mittels richtiger Osteoblasten angelagert, die zuerst spärlich, allmählich zahlreicher und in vollständiger Reihe auftreten. So erscheint alsdann in dem Balken eine Kittlinie (Pommer), die den alten vom jungen Callusknochen scharf trennt. In dem Callus der gebrochenen Ulna eines zweijährigen Kindes erreichten diese Anlagerungen schon eine ziemlich beträchtliche Ausdehnung. Lakunäre Resorption konnte ich dabei in diesem Objekte nirgends finden, ebensowenig stieß ich auf Osteoblasten. Ob an diesen jungen Knochenbalken in diesem Stadium überhaupt eine Resorption statt hat, erscheint mir recht zweifelhaft. Aber sicherlich besteht ein solcher Vorgang in den nicht metaplastisch verknöchernden Partien des Callusknorpels. Mit dem Eindringen von Blutgefäßen erfahren diese eine teilweise

Ein schmelzung. Die Zellen ändern ihre Form, sie werden spindelig, Protoplasma und Kern nehmen weniger intensiv die Farbe an, die Kapsel schwindet, das Protoplasma ist schließlich nur noch als eine ringförmige Umsäumung des Kernes von der Grundsubstanz zu unterscheiden. Man muß daher annehmen, daß das Protoplasma allmählich zur Grundsubstanz umgewandelt wird. Ein Teil dieser Zellen wird wieder zu Osteoblasten, die sich in größeren Abständen längs des Randes der jungen Knochenbalkchen anlegen und weiterhin eine Art appositioneller Verstärkung derselben herstellen. Zunächst imponieren diese Zellen nicht als Osteoblasten, da sie eben sehr weit auseinander liegen und dem dichten Epithellager, das man von den Untersuchungen Gegenbauers und Waldeyers her kennt, nur sehr wenig gleichen. Es steht dieser Vorgang in der Mitte zwischen der direkten metaplastischen Ossifikation des Knorpels und dem appositionellen Wachstum, das durch die Osteoblasten erfolgt. An den aus der Kambiumschicht des Periostes anfänglich hervorgegangenen Knorpelzellen tritt, nachdem sie fertiggestellt sind, unter dem Einflusse der Vascularisation eine Art regressiver Metamorphose ein, sie werden zu gewöhnlichen Bindegewebszellen, wobei sie ihr Protoplasma anscheinend vollständig an die Grundsubstanz abgeben, um dann wie die normalen Osteoblasten zu Knochenkörperchen zu werden. Auffällig ist bei diesem Vorgange das strukturlose Aussehen der jungen osteoiden Schichten, die noch keineswegs den lamellösen Bau des fertigen Knochens darbieten. Auch die Ausläufer der Osteoblasten sind an den meisten Zellen noch nicht zu erkennen, nur bei wenigen eben angedeutet, während man bei der normalen Ossifikation schon an den Osteoblasten, die sich eben erst an den Knochenbalken angelagert haben, die strahlenförmigen Ausläufer, welche in die Knochensubstanz hineingeschickt werden, bei Hämatoxylinfärbung, deutlicher noch bei Thionin-Phosphorwolframsäurebehandlung sicher erkennen kann.

Diese ganzen bisher geschilderten Vorgänge spielen sich in der Hauptsache in geringer Entfernung von der Bruchstelle an dem der Corticalis auffliegenden Teile ab, während sie an dem Intermediär- und Markcallus, sowie dicht unter dem Perioste

fehlen. Diese Stellen haben eben das gemeinsam, daß sie sehr reichlich mit Gefäßen versorgt sind. Insbesondere im Intermediär- und im Markeallus ist, offenbar infolge der Gefäßverteilung, die Knorpelbildung sehr gering, der Knorpel erlangt kaum die Höhe seiner Entwicklung, wie wir sie an dem Epiphysenknorpel und auch im periostalen Callus kennen. Für diese Annahme, daß metaplastische Ossifikation des Knorpels nur bei einer gewissen Gefäßarmut erfolgt, spricht auch das Verhalten eines Teiles des periostalen Callus, indem bei reichlicher Gefäßbildung von dem Perioste aus die Ossifikation eben durchaus nach dem endochondralen Typus mit Verkalkung der Grundsubstanz bei Zugrundegehen der Knorpelzellen stattfindet.

Ferner läßt sich mit den gemachten Ausführungen die Metaplasie des Knorpels in dem Myxochondrom in guten Einklang bringen. Auch hier findet man die entsprechenden Bilder nur dort, wo gar keine oder nur sehr wenige Gefäße verlaufen, an Stellen die vollständig von schleimigen Massen umgeben sind, also ausgesprochen einem Zustande regressiver Metamorphose unterliegen.

Waren die bisher besprochenen Vorgänge ziemlich einfach, so sind die jetzt zu erörternden Verhältnisse von Frakturen der Schenkelknochen von Hunden komplizierter.

Diese Objekte stammen von Tieren, die im Alter von 32 Tagen bzw. 3 Wochen zwecks anderwärts mitgeteilter Untersuchungen von Herrn Dr. Bethe in der oben geschilderten Weise operiert waren, so daß also bei beiden Tieren vollkommene sensible Lähmung bestand. Bei beiden Tieren wurde eine nach wenigen Tagen auftretende Schwellung der Gegend des Kniegelenks beobachtet, verbunden mit allmählich stärker werdender Einwärtsrotation des Unterschenkels. Beide Tiere wurden $5\frac{1}{2}$ Monate nach der Operation getötet. Die Erscheinungen am Skelette hatten bis zum Tode, also etwa 5 Monate lang bestanden.

Bei der Sektion stellte sich nun heraus, daß die erwähnte Verdickung in der Gegend der Kniegelenke bedingt war durch eine geradezu enorme Callusentwickelung. In einem Falle war das Femur an der Grenze von mittlerem und unterem Drittel und die Tibia an der Grenze von oberem und mittleren Drittel gebrochen, in dem anderen Tibia und Fibula in der Mitte. Das Femur, schräg gebrochen und nur wenig ad latus et ad axin disloziert, wird in der ganzen Länge der Diaphyse von einem periostalen Callus eingehüllt, dessen größte Dicke jederseits 16 mm beträgt (bei einem Durchmesser der Diaphyse von 10 mm und ganzen Länge des Knochens von 127 mm), so daß der Durchmesser an der Bruchstelle 36 mm beträgt. Die

zugehörige Tibia ist ziemlich stark ad axin disloziert, so daß die Bruchenden einen offenen Winkel von etwa 130° bilden, und zeigt einen annähernd ebenso voluminösen Callus. Die Muskulatur und die stark verdickte Ge- lenkkapsel sind derart mit dem Callus verwachsen, daß sich der Callus des Femur kontinuierlich in den der Tibia fortzusetzen scheint und die Beweglichkeit im Kniegelenk so gut wie ganz aufgehoben ist. Analog sind die Veränderungen in dem andern Unterschenkel.

Der periostale Callus besteht zum weitaus größeren Teile aus hyalinem Knorpel. Nur der Corticalis des Knochens ist eine Schicht spongiösen Knochens aufgelagert und annähernd in der Mitte des Knorpels sitzt ein Kern, der schon makroskopisch als spongiöser Knochen zu erkennen ist und auf dem Längsschnitt eine Ausdehnung von 11:4 mm hat. Auch mikroskopisch bietet dieser Kern durchaus die Verhältnisse der Spongiosa und man kann hier am Callus gewissermaßen den normalen Vorgang der Verknöcherung einer Epiphyse studieren. In dem Knorpel treten in verkalkten Partien Gefäße auf, der Knorpel wird aufgelöst und an seine Stelle tritt Knochen mit Markräumen. So ist offenbar der große Knochenkern entstanden, in gleicher Weise kann man die Bildung zahlreicher anderer junger Knochenkerne verfolgen. Auch die der Rinde aufgelagerte Knochenschicht zeigt durchaus die Verhältnisse endochondral gebildeten Knochens und erinnert an die eigentümlichen Vorgänge bei einer Rachitis mäßigen Grades. Denn die Zellsäulen des ossifizierenden verkalkten Knorpels werden keineswegs alle eröffnet, es bleiben häufig einige Säulen stehen, die dann von den angebildeten jungen Knochenschichten als Reste des verkalkten Knorpels eingeschlossen werden. An diesen jungen Knochenbälkchen findet man zahlreiche Osteoblasten angelagert. Auffallend reichlich sind daselbst aber auch Osteoklasten zu sehen. Die Markräume sind im Gegensatz zu den schlanken Knochenbälkchen durchweg sehr weit und ebenso die strotzend mit Blut gefüllten Gefäße, zumeist nur mit einfachem Endothellager ausgestattete Kapillaren.

An diesen Knochen vom Hunde ist, im Gegensatz zu den früher beschriebenen Menschen- und Kaninchenknochen, ein deutlicher, sogar ein ziemlich voluminöser Markcallus vorhanden. Nur zum kleinsten Teile besteht er aus hyalinem Knorpel, in der Hauptsache wird er von einem Faserknorpel gebildet, der

sich an manchen Stellen wohl dem Bau des hyalinen Knorpels nähert, aber im übrigen doch viele Abweichungen aufweist, die namentlich in dem Übergang zu Bindegewebe und in seiner Umwandlung zu Knochengewebe zum Ausdruck kommen.

In dem regellos angeordneten undifferenzierten Bindegewebe der Markhöhle ordnen sich zunächst Zellen zu parallelen Zügen. Der ursprünglich kreisrunde Kern verändert seine Stellung in der Zelle, indem er breiter und mit seinem Längsdurchmesser senkrecht zur Längsachse der Zelle gestellt wird. Die Zellen selbst ändern ebenfalls ihre Gestalt, aus den spindelförmigen Bindegewebeszellen werden annähernd kugelige, auch polyedrische Zellen, die sich bei der Färbung mit Hämatoxylin (van Gieson) blau färben, bei Thionin-Phosphorwolframsäurebehandlung mit ihrer rotvioletten Protoplasmafarbe von dem umgebenden blau-violett gefärbten Gewebe scharf abheben.

In diesen rotvioletten Stellen ist die Anordnung der Zellen in Reihen noch erhalten. Sie bilden Gewebsbalken, in ihrer Breite 3 bis 20 Zellreihen enthaltend, die schon von ihrer ersten Anlage an eine bestimmte Richtung innehalten. Und zwar ist diese Richtung keineswegs übereinstimmend mit der Richtung der Zellenzüge des Faserknorpels. Wenn man auch häufig derartige Balken antrifft, welche die Richtung jener Reihen beibehalten haben, so finden sich ebenso oft auch andere, die in einem mehr oder weniger großen, bis zum rechten Winkel zur Richtung der primären Zellreihen stehen und andere wieder, die, noch ganz jung oder vielleicht auch im Schnitte quer getroffen, überhaupt keine bestimmte Beziehung zur Umgebung zeigen.

Es sind nun in diesem Markcallus zwei Balkensysteme zu unterscheiden, die zwar genetisch gleichwertig sind, aber auf verschiedener Entwicklungsstufe stehen. Das erste System wird gebildet von dem im Bereiche des Fasermarkes und jungen Netzkörpers liegenden Balken, das zweite System stellt den Teil des vascularisierten Callus dar, an dem auch schon appositionelles Wachstum durch Osteoblasten und lakunäre Resorption durch Osteoklasten wahrnehmbar sind. Diese beiden Systeme von osteoiden Balken zeigen eine bemerkenswerte Übereinstimmung insofern, als sie ein Netz bilden von mehr oder

weniger parallelen langen Zügen, die untereinander durch meist senkrecht, gelegentlich auch in größerem oder kleinerem Winkel sich absetzende kurze Querbalken verbunden sind.

Die Umwandlung des Netzkorpels in die osteoide Substanz erfolgt in der Weise, daß die einzelnen Zellen zunächst an Volumen zunehmen. Die Grundsubstanz wird vermindert auf Kosten der Zellen, und diese selbst mitsamt ihrem Kern nehmen eine durchaus unregelmäßige Gestalt an, so daß sich ein auf den ersten Anblick undeutliches, fast unentwirrbares Bild darstellt, zumal da die einzelnen Zellen verhältnismäßig klein sind, sehr dicht nebeneinander liegen und von einer Zellkapsel — im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der endochondralen Ossifikation — keine Rede sein kann. Nur eine bei starker Vergrößerung erkennbare undeutliche Grenzlinie um den hellen Protoplasmasaum deutet die Zellgrenze an. Bald wird diese Grenze deutlicher. Das nächste Stadium wird von Zellen gebildet, um deren zunächst noch etwas undeutlich konturierten Kern ein heller Protoplasmahof liegt, der eine scharf umrissene Gestalt hat, die häufig eine Raute, auch ein Fünfeck oder andere Formen darstellt, an welchen die immer in etwas spitzem Winkel gegen die Ecken zulaufenden Konturen charakteristisch sind. Hier bietet für die Deutung die Thionin-Phosphorwolframsäuremethode eine große Erleichterung. An den damit hergestellten Präparaten kann man erkennen, daß von den im genannten Stadium befindlichen polygonalen Zellen unregelmäßige Linien ausgehen, die, ein kompliziertes Netz darstellend, Anastomosen bilden und in ihrem tinktoriellen Verhalten sowie in ihrer Ausbreitung genau den Ausläufern der Knochenzellen entsprechen. In diesem Stadium ist das Zellprotoplasma rot-violett, der Kern blaßblau gefärbt.

Es hat sich also aus dem Fasermark auf dem Umwege über den Netzkorpel ein Gewebe gebildet, das nur als ein osteoides Gewebe aufgefaßt werden kann, ein Vorgang, der der direkten Bindegewebsverknöcherung (Virchow, Gegenbaur) zwar nicht vollkommen analog, aber doch sehr ähnlich ist. Diese osteoiden Balken bilden den Grundstock für die nunmehr nach erfolgter Vascularisation sich etablierende Knochenapposition. Sie unterliegen aber auch, soweit sie überflüssig geworden sind,

der lakenären Resorption, die stellenweise sehr sichtbar durch zahlreiche Osteoklasten besorgt wird.

Bei der kritischen Besprechung unserer Befunde können wir zunächst davon ausgehen, daß sowohl der periostale als der Markcallus von demselben Gewebe abstammen, nämlich von der osteogenetischen Schicht des Periostes (Cambiumschicht, Billroth): Denn auch die Matrix des Markcallus, das Endost (Proliferationsschicht, Virchow; periostales Mark, Ravier; proliferierte innere Knochenhaut, Fujinami) stammt ja in letzter Linie von der Cambiumschicht der äußeren Knochenhaut ab. Die beiden Gewebe, äußeres und inneres Periost, verhalten sich bei der Fraktur nicht grundsätzlich verschieden, wenn auch das innere Periost nur selten (bei Mäusen, Fujinami) Knorpel, häufiger direkt osteoides Gewebe (Vögel, Fujinami) hervorbringt. Es ist allerdings zu beachten, daß bei Frakturen mit erheblicher Dislokation auch in der Markhöhle Callus entstehen kann, der von dem äußeren Periost abstammt, sei es, daß er von außen direkt in die Markhöhle hineinwächst (Rigal und Vignal), oder daß er von Teilen des Periostes abstammt, die bei der Fraktur isoliert und in die Markhöhle verlagert wurden, ebenso wie man ja auch Muskulatur und Teile von Epiphysenknorpel an der Bruchstelle eingesprengt finden kann (Cornil und Coudray). Auch besteht kein Unterschied bezüglich der Produktion von knorpeligem Callus zwischen den knorpelig vorgebildeten Knochen und den Bindegewebsknochen, sofern nur die Bedingungen für die Bildung von Knorpel gegeben sind (Koller, Hanau). Diese Bedingungen sind in erster Linie mechanischer Art: Anhaltender Druck (Virchow), häufige Verschiebung der Bruchflächen (Hanau und Koller, Cornil und Ravier, Kassowitz, Giani), Abscheerung, das heißt Druck und Flächenverschiebung (Roux). Diese die Entwicklung des Knorpels begünstigenden Momente sind natürlich abhängig von der Art der Fraktur, derart, daß bei einfacher Infraktion die Callusmenge geringer ist als bei totalem queren oder gar schiefen, disloziertem Bruche und auch bei gut adaptierten, fixierten Bruchenden geringer als bei unbehandelten, allerlei Insulten ausgesetzten Brüchen.

Es ist demnach nicht verwunderlich, wenn in Fällen, in denen jene die rasche Heilung schädigenden und dabei trotzdem

die Callusbildung begünstigenden Momente in erhöhtem Maße einwirken, sich gelegentlich eine enorme Produktion von Callus, ein ausgesprochener Callus luxurians, entwickelt. Als solche Momente müssen auch die nach Durchschneidung von Nerven eintretenden Störungen der Sensibilität und Motilität angesehen werden.

Zwar sind Experimente über den Einfluß von Nervendurchschneidung auf das Knochenwachstum im allgemeinen und die Bildung von Callus im besonderen noch nicht in großer Zahl angestellt, und haben bisher, ebenso wie die einschlägigen klinischen Beobachtungen keineswegs übereinstimmende Deutung gefunden. Befunden, in denen bei sonst gesunden Knochen nach Nervendurchschneidung ein stärkeres Wachstum stattgefunden hat als es der entsprechende Knochen der gesunden Seite zeigte (Kassowitz), stehen andere gegenüber, die keine Zunahme des Wachstums ergaben (Kapsammer) oder nur eine unwesentliche Vermehrung des Längenwachstums (Nasse, Kapsammer), von der nicht sicher entschieden ist, ob sie nicht in die physiologischen Grenzen fällt. Andererseits konnte ich bei Hunden, die von Herrn Dr. Bethe in der Weise operiert waren, daß beiderseits der Ischiadicus nebst 6. und 7. Lumbalganglion ausgerissen war, noch intra vitam eine deutliche Aufreibung der Gelenkenden feststellen, und zwar war diese Aufreibung schon bald, wenige Tage nach der Operation zu bemerken. Es steht diese Beobachtung im Einklang mit solchen von Fischer, Schiff und Nasse. Aber es erscheint mir doch sehr fraglich, ob diese Erscheinung tatsächlich eine Folge der Nervenverletzung allein ist, um so mehr, als auch Beobachtungen vorliegen, die ein gegenteiliges Verhalten erkennen lassen: Verkürzung (Fürster, Nasse, Fischer), Verdünnung (Nasse). Jedenfalls waren die Verhältnisse bei den Tieren derart, daß viel eher, trotz der offensichtlichen partiellen Verdickung, an atrophische Vorgänge gedacht werden mußte, und daß auch andere Momente zur Erklärung dieser Schwellung der Gelenkenden herangezogen werden konnten. Denn es bestand außerdem eine gewisse Degeneration der ihrer Innervation beraubten Muskulatur, derart, daß sie zwar galvanisch gut, aber faradisch nur gering erregbar waren. (Versuche von Herrn Dr. Bethe). Außerdem rutschten

die Tiere beständig auf ihren hinteren Extremitäten herum, die starr nach vorne gehalten wurden, da einige Zeit nach der Nervendurchschneidung auch passiv eine Bewegung in dem betreffenden Kniegelenk nicht auszuführen war (auch nicht in Narkose und post mortem). Es ist also die Erklärung für die Aufreibung der Gelenkenden keineswegs einfach, zum mindesten können auch allerlei mechanische Insulte dieselbe verursacht haben und sie als rein entzündliche Anschwellung, die unabhängig von der Läsion der Nerven war, erscheinen lassen.¹⁾

Es dürfte die ständige Bewegung, der die Bruchenden bei den ersterwähnten Hunden unterworfen waren, das heißt genauer ausgedrückt, die ständige Verschiebung und Reibung vollauf genügen, um das Zustandekommen des Callus luxurians zu erklären. Ich sehe deshalb davon ab, wegen der Neurektomie die Befunde in dem Callus vom Hunde für sich zu diskutieren und werde sie im Zusammenhang mit den Vorgängen in den anderen, vom Menschen und Kaninchen stammenden Objekten besprechen. Die Einzelheiten bei der metaplastischen Ossifikation des Knorpels habe ich, soweit ich sie an meinen Objekten erkennen konnte, oben geschildert. Es bleibt mir nur noch die Aufgabe, festzustellen, wieweit meine Untersuchungen mit denen der früheren Forscher übereinstimmen.

Während die alten Autoren (Bidder u. a.) es als selbstverständlich angesehen hatten, daß die Knorpelzellen nur Vorläufer, nur ein Jugendstadium der Knochenzellen darstellten, war mit der Erkenntnis des appositionellen Wachstums (H. Müller, Gegenbaur, Waldeyer) die Metaplasie allmählich ins Hintertreffen geraten und schließlich ganz verlassen worden, bis Strelzoff und Kassowitz fanden, daß auch beim normalen Wachstum direkte metaplastische Ossifikation des Knorpels vorkommt. Bald darauf nahm Ziegler die Gelegenheit wahr, zu betonen, daß bei pathologischen Vorgängen, nämlich Entwicklungsstörungen, nach Traumen, in Geschwüsten und bei der Ossifikation der Gelenkknorpel im höheren Lebensalter die

¹⁾ Es liegt nahe, an eine Ähnlichkeit dieser Vorgänge mit denen bei Tabes dorsalis zu denken; da mir zurzeit kein geeignetes Untersuchungsmaterial zur Verfügung steht, muß ich ein abschließendes Urteil darüber mir für später versparen.

Metaplasie keineswegs selten ist und daß namentlich im letzten Falle Mark- und Knochengewebe oft ausschließlich durch metaplastierendes Knorpelgewebe gebildet wird. Strelzoff wies schon darauf hin, daß es zwei verschiedene Typen metaplastischer Ossifikation gibt, die bindegewebige (Gegenbaur, an Schädeldeckknochen des Hühnchens) und die cartilaginöse. Soweit die normale Ossifikation in Betracht kommt, steht Stöhr diesen Anschauungen ablehnend gegenüber, indem er u. a. eine Metaplasie am Unterkiefer leugnet und die Anschauung vertritt, daß es sich hier um Leistungen indifferenter Knochenbildungszellen des Periostes handelt, nicht um Umwandlung ausgebildeter Knorpelzellen in Knochenzellen. Dagegen erkennt Kölliker metaplastische Knochenbildung als normalen Vorgang an. Auch für die pathologischen Vorgänge heben zahlreiche Forscher (Gurlt, Bruns, v. Recklinghausen, Schmidt, Cornil und Coudray, Cornil und Ranvier u. a.) die Bedeutung der metaplastischen Ossifikation ausdrücklich hervor.

Es fragt sich nun, von welchen Momenten es abhängt, daß bei der Umwandlung des knorpeligen Callus die Metaplasie mitunter so stark auftritt, wie ich es geschildert habe. Schon bei der Beschreibung meiner Präparate wies ich darauf hin, daß die metaplastischen Vorgänge sich vorzugsweise an Orten finden, die keine reichliche Gefäßversorgung besitzen. Daraus darf die Folgerung abgeleitet werden, daß den Gefäßverhältnissen ein großer Einfluß zuzuschreiben ist. Wir wissen seit Spinas Untersuchungen, daß der hyaline Knorpel von einem Netz außerordentlich zahlreicher anastomosierender Spalten durchzogen ist, eine Tatsache, die erklärt, warum der Knorpel trotz seiner im Vergleich zu anderen Geweben höchst mangelhaften Vascularisation immer proliferationsfähig bleibt, und nicht, selbst bei schneller und umfangreicher Neubildung, der regressiven Metamorphose in gleichem Maße verfällt, wie wir es beispielsweise von rasch wachsenden heterologen Tumoren her kennen.¹⁾ Bei den günstigen Bedingungen für die Circulation der Lymphe

¹⁾ Daß in mikroskopischen Dimensionen auch im Callusknorpel regressive z. B. schleimige Metamorphose vorkommt, konnte ich in meinen Präparaten vom Hunde beobachten.

ist es daher keineswegs verwunderlich, wenn auch in dem mit Blutgefäßen schlecht versorgten Knorpel Zellen und Grundsubstanz bis zu einem gewissen Stadium, dem der Kalkaufnahme, sich weiter entwickeln; zumal da bei der Grundsubstanz des fertigen Knorpels eine ausgesprochene Neigung zur Verkalkung besteht. Daß weiterhin die endochondrale Verknöcherung an diesem Knorpel nicht in normaler Weise sich entfalten kann, ist eben die Folge der mangelhaften Gefäßversorgung.

Andererseits bestehen aber noch andere Faktoren, die trotzdem eine weitergehende Festigung des Knorpels erfordern. Mit der Verkalkung entstehen Stellen, welche die Verteilung von Druck und Zug im Callus in bestimmter Weise modifizieren. In dem jungen Knorpel verteilen sich die mechanischen Momente zunächst gleichmäßig nach allen Seiten, den hydraulischen Gesetzen folgend. Demgemäß sind hier auch Zellen und Grundsubstanz nicht in Strängen und Balken angeordnet und die runde Form der Zellen ist eine Folge des von allen Seiten gleichen Druckes. Das wird anders, wenn die Grundsubstanz verkalkt ist. Diese festeren, kalkhaltigen Partien setzen dem Druck (und Zug) größeren Widerstand entgegen, in den Richtungen, in welchen diese Kräfte noch wirken können, werden die Zellen abgeplattet. Was für die einzelne Zelle gilt, muß mutatis mutandis für den ganzen Komplex gelten. Es erfolgt daher dort, wo die statischen Verhältnisse sich geändert haben, eine weitergehende Umwandlung, die ihr Ende damit erreicht, daß das Gewebe entsteht, welches als das zweckmäßigste erscheint, in unserem Falle also das Knochengewebe. Diese Verhältnisse, die unter normalen Umständen mit Hilfe der endochondralen Ossifikation am zweckmäßigsten ablaufen, erleiden bei den pathologischen Vorgängen mancherlei Abweichungen. Aber auch für sie muß das Gesetz Geltung haben, daß die Natur bestrebt ist, unter Aufwand von möglichst wenig Material und Zeit das zweckmäßigste hervorzubringen. Die Anwendung dieser Prinzipien, ganz allgemein von Roux und für den fertigen Callus zuerst von Julius Wolff aufgestellt, muß wohl auch schon für den noch in der Umwandlung begriffenen Knorpel Geltung haben, wenigstens kann die Berechtigung, sie auch auf diesen anzuwenden, nicht bestritten werden.

Kehren wir nach diesen theoretischen Erwägungen zu unserem Thema zurück.

Die mangelhafte Vascularisation des Callus bedingt es, daß die Ossifikation nicht nach normalem endochondralen Typus erfolgen kann. Es tritt dafür ein Modus ein, der, wenigstens vorübergehend, einen Ersatz bietet — die Metaplasie.

Es ist mir allerdings zurzeit nicht möglich, auch für diese metaplastischen Knochenbalken die Forderung J. Wolffs zu erfüllen und nachzuweisen, daß sie genau den Gesetzen der Statik entsprechend angeordnet sind, wie es Wolff im großen ganzen für seine Objekte und Roux für eine knöcherne Ankylose des Kniegelenks getan hat. Ganz abgesehen davon, daß ein solcher Nachweis über den Rahmen dieser Arbeit hinaus ginge, sind die Verhältnisse bei meinen Objekten so kompliziert und stellen sich der praktischen Ausführung solcher Untersuchungen so viele Schwierigkeiten, auch rein technischer Art, entgegen, daß ich vorläufig von genaueren Beobachtungen in dieser Richtung absehen muß. Immerhin läßt auch eine oberflächliche Betrachtung der Präparate, zumal derjenigen von der 6 Wochen alten Fraktur der Ulna, erkennen, daß auch diese jungen Knochenbalken durchaus in einer bestimmten Regelmäßigkeit angeordnet sind.

Das bisher Gesagte gilt für die Metaplasie des hyalinen Knorpels, und zwar sowohl für die Objekte mit erhaltenener Innervation als auch für diejenigen, bei denen die Innervation aufgehoben war. In den letzteren, den Callis vom Hunde, finden wir aber im Markcallus noch einen Typus, der von dem geschilderten abweicht und noch einer gesonderten Besprechung bedarf.

Ich habe oben schon auseinandergesetzt, daß die Ossifikation hier keineswegs einheitlich verläuft, sondern daß wir neben normaler endochondraler Ossifikation noch Stellen finden, in denen die verkalkten Knorpelzellen in die jungen Knochenbalken teilweise aufgenommen werden, also Vorgänge, die im normalen Knochen des Labyrinthes Manasse beschrieben hat und die von der Rachitis hinreichend bekannt sind. Daneben finden wir noch den anderen Typus der Bildung osteoiden Gewebes durch direkte Umwandlung von Netzknoorpel. Auch

hier ist die Verteilung der Gefäße derart, daß die in unregelmäßigen, bald dicken, bald dünnen Balken auftretende osteoide Substanz arm an Gefäßen oder auch ganz frei von Gefäßen ist. Aus der Richtung dieser Balkenzüge Schlüsse zu ziehen auf die Ursachen ihrer Bildung erscheint ganz unmöglich. Jedenfalls sind es nicht dieselben Faktoren, die eine Anordnung der Zellen des Netzkorpels in Reihen bewirken. Denn wenn auch in den osteoiden Balken die alte Reihenordnung der Knorpelzellen noch zu erkennen ist, so ist doch die Anordnung derart, daß von den Knorpelzellenreihen nur ein Teil, bald die Mitte, bald die Enden, zu osteoidem Gewebe wird, so daß die eine Zelle schon in osteoider Grundsubstanz, die nächste noch im unveränderten Knorpel liegt. Und die Richtung der osteoiden Balken bildet mit der Achse der Knorpelzellreihen die verschiedensten Winkel.

Mit dem Auftreten der Gefäße hört diese ganze metaplastische Umwandlung auf. An die junge Osteoidsubstanz lagern sich Osteoblasten an, die größtenteils umgewandelte Zellen des nicht zu Osteoid gewordenen Netzkorpels sind, oder man trifft Riesenzellen an, welche das Osteoidgewebe wieder abbauen. Die Balken nehmen allmählich ein gleichmäßiges Gefüge an, aus dem vorher regellosen Durcheinander entwickelt sich ein geordnetes System von Knochenbalken und Markkanälen, genau wie in dem normal gebildeten Knochen, von diesem nur dadurch unterschieden, daß überall noch die Reste des metaplastischen Knochens auf die Art der Entstehung hindeuten.

Ich muß hier auf eine Äußerung von Thoma etwas näher eingehen. In dem Abschnitt über metaplastische Knochenbildung im Callus sagt Thoma: „In dem Maße, in welchem der Knorpel vascularisiert wird, wandelt er sich zuerst in osteoides und dann in Knochengewebe um.“ Zum mindesten in seiner allgemeinen Fassung kann ich diesen Satz nicht gelten lassen. Die appositionelle Knochenbildung ist auch beim Callus nur bei reichlicher Vascularisation möglich. Aber die metaplastische Knochenbildung tritt eben, soweit ich aus meinen Präparaten erkennen kann, nur dort ein, wo die Gefäße fehlen und hört sofort auf, wenn Gefäßspalten erscheinen. Dieselbe Anschauung wie Thoma vertritt übrigens auch Fujinami.

Es kann aber nicht der ganze Markcallus nur durch Metaplasie aus dem Markgewebe gebildet sein. Zum kleinen Teile ist er sicher durch Wucherung vom Perioste aus entstanden, was einmal deswegen angenommen werden darf, weil das Periost total zerrissen war an der Bruchstelle und bei der erheblichen Dislokation der Bruchstücke eine Versprengung von Periostteilchen leicht stattfinden konnte. Einen direkten Beweis für eine solche Periostversprengung scheint mir der folgende Befund zu liefern. Nahe der Bruchlinie einer Tibia, die in ihrem gezackten Verlaufe sehr gut zu erkennen war, liegen, schon makroskopisch auffallend, drei kleine Knorpelinseln von je 2 bis 3 mm Durchmesser, die sich von der übrigen rötlichen Substanz des Markes durch ihre fast weiße Farbe scharf abheben. Diese Inseln bestehen aus hyalinem Knorpel, dessen Zellen zumeist in Nestern von 30 und mehr zusammen liegen und ganz den Bildern von Cornil und Coudray entsprechen, welche von diesen Autoren als intracapsuläre Vermehrung von Knorpelzellen gedeutet werden. Nur an einer Seite sind die Knorpelzellen in Reihen angeordnet, wie bei den Gelenk- und Epiphysenknorpeln, und ossifizieren nach dem endrochondralen Typus. Wir haben demnach hier ein selbständiges System jungen Knochens, produziert von den Knorpelinseln. Weiterhin kennzeichnen sich diese Systeme als selbständige dadurch, daß sie durchaus anders angeordnet sind als die sie umgebenden alten Bälkchen der Spongiosa. Als ich das Bild zum ersten Male sah, glaubte ich, abgesprengte Teile des Epiphysen- oder Gelenkknorpels vor mir zu haben. Bei wiederholter Untersuchung überzeugte ich mich aber, daß dieselben vollständig unverletzt sind. Da diese Inseln aber ringsum vollständig abgegrenzt sind, kann ihnen nur ein unerheblicher Teil an der Callusbildung zugeschrieben werden.

Größer dürfte schon der Anteil sein, der dem von außen in das Mark einwuchernden Periost zuzuschreiben ist. Ich glaube aber nicht fehlzugehen, wenn ich als diesen Teil nur den in allernächster Nähe der Bruchstelle vorhandenen hyalinen Knorpel auffasse, der sich von dem periostalen Callus gar nicht unterscheidet. Der ganze übrige Markcallus ist sicher in der Markhöhle selbst aus Zellen des Markes entstanden.

Inwieweit er von der proliferierten inneren Knochenhaut Fujinamis herzuleiten ist, vermag ich nicht zu entscheiden. Sicher nicht ausschließlich. Denn er besteht zum großen Teile aus dem spindeligen, etwas gefäßarmen Gewebe, das wir kurzweg als „Bindegewebe“ zu bezeichnen pflegen, und das ebenso gut auf rein entzündlichem Wege aus Rundzellen entstanden sein kann, wie beispielsweise bei der Lebercirrhose, als von dem Endoste aus. Es kann dieser Zustand aufgefaßt werden als eine Ostitis oder besser Osteomyelitis fibrosa. Seit v. Recklinghausens Untersuchungen ist bekannt, daß bei der Ostitis deformans und der Osteomalacie neuer faserreicher Knochen vom Marke aus gebildet wird, nachdem dieses durch einen entzündlichen Prozeß in ein fibröses Gewebe umgewandelt wurde. v. Recklinghausen nimmt an, daß „die gewöhnlichen Reize, die täglich und ständig wiederkehrenden Einwirkungen auf den Knochen“ sind, welche die hyperplasierende Entzündung hervorrufen und „daß jene Reize die vasomotorischen Apparate treffen und stets wiederkehrende Kongestionen im Knochenmarke veranlassen mit dem Effekte der hyperplasierenden Entzündung.“ Diese Häufung der Reize, nicht allein der physiologischen, die bei jeder Bewegung erfolgen und bei normaler Konstitution keine krankhafte Veränderung zur Folge haben, sondern auch heftiger Reize, hat bei unseren Objekten in exquisiter Weise bestanden. Reizung der vasomotorischen Apparate war allerdings, wenigstens in der letzten Zeit, ausgeschlossen, da die Innervation seit Monaten aufgehoben war. Aber bei der vollkommenen Lähmung ist trotzdem eine Einwirkung der Reize auf die Blutcirculation deswegen nicht vollständig auszuschließen, weil, wiewohl bei Fehlen jeglicher Innervation schließlich auch die Gefäßmuskulatur degeneriert, wie es die Skelettmuskulatur getan hat, auch rein mechanische Reize eine erhöhte Blutfülle zur Folge haben können. Dazu kommt noch, daß die muskellosen Kapillaren ohnehin der Innervation entzogen sind und ihr Füllungszustand schon im gesunden Organismus abhängig ist von dem der Arterien und Venen. Wenn wir den Zustand des Markcallus in dieser Hinsicht prüfen, so finden wir, daß er den gestellten Forderungen vollkommen entspricht. Denn die lebhafte Entwicklung von

regelmäßig angeordneter Knochensubstanz findet nur dort statt, wo sehr reichliche Gefäße angebildet werden. Damit setze ich mich mit meinen früheren Auseinandersetzungen bezüglich der Gefäßversorgung in den metaplastischen Teilen keineswegs in Widerspruch. Denn diese Partien sind auch im Markcallus mit Gefäßen außerordentlich spärlich versorgt; sie bestehen hier nur aus osteoidem Gewebe und die Anlagerung von junger Knochensubstanz, insbesondere die definitive Formbildung durch Apposition und lakunäre Resorption erfolgt unter dem Einfluß der Blutcirculation. Die Versorgung dieser Teile mit Blut scheint recht günstig zu sein, wenn es erlaubt ist, aus der Weite der Kapillaren und ihrer starken Füllung auf die Stärke der Blutversorgung zu schließen. Wenn aber trotz dieser genügenden Vascularisation regressive Vorgänge an der alten Knochensubstanz und ungenügender Ersatz durch neuen Knochen eingetreten ist, so liegt es nahe, auch nach der Ursache dieser Vorgänge zu suchen. Ein Teil der alten Knochensubstanz mag ja bei dem Trauma seiner Ernährung direkt durch Zerreißung der Gefäße beraubt worden sein. Aber damit allein kann man nicht die ziemlich beträchtliche Atrophie der Kompakta erklären, und es dürfte für ihre Deutung die Aufhebung der Innervation heranzuziehen sein in der Weise, daß man die Atrophie zum Teil als reine Inaktivitätsatrophie auffaßt, zum anderen, vielleicht größeren Teil als die Folge der gestörten Ernährung erklärt. Auch der mangelhafte Ersatz der Knochensubstanz durch Fasermark ließe sich durch diese Annahme ungezwungen erklären.

Das Ergebnis meiner Untersuchungen läßt sich in Kürze folgendermaßen zusammenfassen: Die Metaplasie hat bei pathologischer Knochenbildung einen hervorragenden Anteil. Während sie bei der normalen Ossifikation nur in untergeordnetem Maße zur Geltung kommt, bildet sich bei der Ossifikation des Callus zu einem großen Teile die junge Knochensubstanz auf dem Wege der Metaplasie. Die Ausdehnung der metaplastischen Ossifikation ist direkt abhängig von der Gefäßversorgung; nur wo bei ungenügender Vascularisation das Bestreben (oder auch Bedürfnis) zur Ossifikation besteht, tritt metaplastische Knochenbildung auf, sowohl im periostalen als im Markcallus,

allerdings mit dem Unterschiede, daß im periostalen Callus nur hyaliner Knorpel, im Markcallus sowohl hyaliner Knorpel als auch fibröses Mark ossifiziert. Mit der Bildung von Gefäßen hört die Metaplasie auf, statt dessen erfolgt die fernere Ossifikation nach endochondralem Typus. Ein Einfluß der Nervendurchschneidung ist bei der Transformation des periostalen Callus nicht nachgewiesen worden; jedoch scheint die Bildung von Fasermark im Markcallus durch die Aufhebung der Innervation begünstigt zu sein.

Literatur.

1. Bethe, Allg. Anatomie und Physiologie des Nervensystems. 1903.
2. Bidder, Zur Histogenese der Knochen. Müllers Archiv 1843.
3. Billroth, Allg. chirurg. Pathologie und Therapie. XI. Aufl. 1883.
4. P. Bruns, Die Lehre von den Knochenbrüchen. Billroth-Lückes deutsche Chirurgie, Lief. 27, 1886.
5. Cornil et Coudray, Fractures du cartilage de conjugaison, fractures juxta-épiphysaires et fractures des extrémités osseuses. Arch. de médec. expériment. et d'anatomie path. T. XVI. 1904.
6. Dieselben, Évolution anatomique des fractures mobilisées dans le but de provoquer des peudarthroses. Revue de chirurgie. T. 30, 1904.
7. Dieselben, Du cal, au point de vue expérimental et histologique. Journ. de l'anat. et de la physiol. T. XL. 1904.
8. Cornil et Ranyier, Manuel d'histologie.
9. Fischer, Über trophische Störungen nach Nervenverletzungen an den Extremitäten. Berl. klin. Wochenschr. 1871.
10. Derselbe, Der Riesenwuchs. Deutsche Zeitschr. für Chir. Bd. XII, 1880.
11. Förster, Handb. der spez. path. Anat. Bd. II, 1854.
12. Fujinami, Über Gewebsveränderungen bei der Heilung von Knochenfrakturen. Zieglers Beitr. Bd. 29, 1901.
13. Gegenbauer, Über die Bildung des Knochengewebes. Jenaische Zeitschr. f. Naturw. und Med. Bd. I. 1864..
14. Derselbe, Über die Bildung des Knochengewebes. 2. Mitt. Ebenda. Bd. III. 1867.
15. Giani, Influenza del movimento nella produzione del callo cartilagineo. Arch. per le scienze med. Vol. XXVIII. 1904.
16. Goltz, Über gefäßerweiternde Nerven. Arch. f. d. gesamte Phys. Bd. XI. 1875.
17. Gurlt, Handbuch der Lehre von den Knochenbrüchen. 1862.
18. Kapsammer, Das Verhalten der Knochen nach Ischiadicusdurchschneidung. Langenbecks Arch. Bd. LVI. 1898.

19. Kassowitz, Die normale Ossifikation und die Erkrankung des Knochensystems bei Rachitis. Wien. med. Jahrb. 1879, 1880, 1881, 1882, 1884.
20. Kölliker, Handbuch der Gewebelehre. 1896—1901.
21. Koller, Ist das Periost bindegewebig vorgebildeter Knochen imstande, Knorpel zu bilden? Arch. f. Entwicklungsmechanik. Bd. III. 1896 und Hanau, Nachtrag zu der Arbeit des H. Koller. Ebenda.
22. Manasse, Über knorpelhaltige Interglobulärräume in der menschlichen Labyrinthkapsel. Zeitschr. für Ohrenheilkunde. Bd. 31. 1897.
23. W. Müller, Über die Entwicklung der Knochensubstanz nebst Bemerkungen über den Bau rachitischer Knochen. Zeitschr. für wissenschaftl. Zool. Bd. IX. 1858.
24. Muskatello e Damascelli, Della influenza del taglio dei nervi sulla guarigione delle fratture. Arch. per le scienze med. Vol. 23. 1898.
25. Nasse, Über den Einfluß der Nervendurchschneidung auf die Ernährung der Knochen. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 23. 1880.
26. Pommer, Untersuchungen über Osteomalacie und Rachitis. 1885.
27. Rigal et Vignal, Recherches expérimentales sur la formation du cal etc. Arch. de physiol. 1881.
28. v. Recklinghausen, Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung. 1883.
29. Derselbe, Die fibröse oder deformierende Ostitis, die Osteomalacie und die osteoplastische Karzinose. Festschr. der Assistenten für Virchow. 1891.
30. Roux, Ges. Abhandlungen 1895.
31. Schiff, Recherches sur l'influence des nerfs sur la nutrition des os. Comptes rendus de l'académie des sciences. T. 38. 1854.
32. M. B. Schmidt, Pathologie und pathol. Anatomie des Knochensystems. Lubarsch und Ostertags Ergebnisse. 4. Jg., 1897. 5. Jg., 1898.
33. Schmorl, Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden. IV. Aufl. 1905.
34. Spina, Beiträge zur Histologie des hyalinen Knorpels. Wien. medizin. Jahrbücher. 1886.
35. Derselbe, Untersuchungen über die Bildung von Knorpelgrundsubstanz. Sitzungsber. der Wiener Akad. der Wissensch. Bd. 81. Abt. 3.
36. Stöhr, Lehrbuch der normalen Histologie.
37. Strelzoff, Über die Histogenese der Knochen. Unters. aus dem path. Inst. zu Zürich. 1873.
38. Thoma, Lehrb. der path. Anatomie.
39. Virchow, Onkologie. Bd. II. 1864.
40. Derselbe, Cellularpathologie. IV. Aufl. 1871.

41. Waldeyer, Über den Ossifikationsprozeß. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. I. 1865.
42. J. Wolff, Das Gesetz der Transformation der Knochen. 1892.
43. Ziegler, Über Proliferation, Metaplasie und Resorption des Knochengewebes. Dieses Arch. Bd. 73. 1878.
44. Derselbe, Lehrbuch. X. Aufl.
-

XIX.

Eine Mischgeschwulst (Osteoidsarkom) der weiblichen Milchdrüse.

Von

Dr. C. Hueter, und Dr. Karrenstein,
Prosektor am Städtischen Kranken- Oberarzt beim Sanitätsamt
haus zu Altona. IX. Armeekorps.

Die weibliche Brust steht hinsichtlich der Häufigkeit der am menschlichen Körper vorkommenden Geschwülste weit in erster Linie, etwa ein Fünftel sämtlicher Geschwülste findet sich in der Mamma. Wie eine Zusammenstellung der Statistiken (Poulsen, Haeckel, Billroth, Gebele, Gross, Horner) ergibt, stehen die Karzinome mit 78,8 % an der Spitze aller Brustgeschwülste. Beträchtlich seltener ist das Sarkom der Mamma. Aus der Zusammenstellung von Poulsen, Haeckel, Gebele, Horner ergibt sich bezüglich der Häufigkeit des Vorkommens von Mammasarkom eine Durchschnittszahl von 7,5 %. Gross¹⁾ hat aus Literatur und eigener Beobachtung 156 Fälle von Mammasarkom zusammengestellt, die er einer eingehenden Besprechung unterzieht. Von diesen waren 68 % Spindelzellsarkome, 27 % Rundzellen- und 5 % Riesenzellensarkome. Eine besondere Gruppe präsentieren die Sarkome der Brust mit knöchernen und knorpeligen Bildungen. Arnold²⁾, der eine

¹⁾ Sarcoma of the female breast. Americ. journ. of the medical sciences. 1887.

²⁾ Über einen knorpel- und knochenhaltigen Tumor der Brustdrüse. Dieses Archiv 1887, Bd. 148.