

4. Zu welcher Kategorie die blasigen Zellen in den Milzknötchen bei der Diphtherie gehören, ist von dem Grade der Veränderung der Knötchen abhängig. Wenn sie geringfügig ist, treten die Lymphoblasten in den Vordergrund, während die degenerierten Lymphozyten und angeschwollene Endothelzellen bei stärkerer Veränderung überwiegen.

---

### L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s .

1. Babes, Virch. Arch. 119 S. 460. — 2. Barbacci, Ztbl. f. allg. Path. usw. 1896 S. 321. — 3. Bizzozero, Med. Jahrb. 1876 S. 205. — 4. Councilman, Mallory and Pearce, Diphtheria, Boston 1901. — 5. Heinecke, Mitteil. aus d. Grenzgeb. 1904 S. 85. — 6. Gräwitz, Hdb. d. prakt. Med. (Ebstein-Schwalbe) 1905 I. Bd. S. 898. — 7. Katzenstein, Üb. sekund. Veränd. d. Organe bei Rachendiphtherie. Münch med. Abhdl. 1895. — 8. Müller, Beitr. z. Kenntnis d. akut. Milzschwellung. Diss. Freiburg 1890. — 9. Oertel, Die Pathogen. d. epidem. Diphtherie. München 1887 S. 76. — 10. Ribbert, Lehrb. d. path. Histol. 1901 S. 250. — 11. Stilling, Virch. Arch. 103 S. 15. — 12. Waschkewitsch, Virch. Arch. 159 S. 137. — 13. Welch and Flexner, Bull. of John's Hopk. Hosp. 1892 S. 17. — 14. Ziegler, Lehrb. d. spez. Path. 1906 S. 127.
- 

## XII.

### Über das Verhalten des Knochens gegenüber Kälteeinwirkung.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Bonn.)

Von

Dr. Hans Kleinschmidt.

Im nachfolgenden möchte ich über experimentelle Untersuchungen berichten, die ich auf Anregung von Herrn Professor Dr. Ribbert anstellte, um das Verhalten des Knochens gegenüber Kälteeinwirkung kennen zu lernen. Freilich sind sie noch nicht als vollständig abgeschlossen anzusehen, aber da die Versuche aus äußeren Gründen vorzeitig abgebrochen werden mußten, halte ich es für berechtigt, schon jetzt die wichtigsten Beobachtungen, die sich bei meinen Experimenten ergaben, kurz zusammenzustellen.

1. Versuch. Einem Kaninchen wurden nacheinander die Unterschenkel aller Extremitäten zum Erfrieren gebracht, und zwar das linke Vorderbein mittels Äthylchlorid, die andern mit dem Kohlensäurestrom. Zuvor wurde

jedesmal die Extremität durch Umbinden eines Gummischlauches blutleer gemacht. Die Kälteerzeugende Substanz wirkte immer mehrere Minuten ein so, daß auch nach dem Hartwerden der Extremitäten der Kälteeinfluß noch kurze Zeit fortdauerte. Nach dem Erfrieren war die Haut der Unterschenkel stark gerötet, an den Hinterbeinen und dem rechten Vorderbein trat nach einiger Zeit in geringem Umfang Hautnekrose ein. Irgendwelche Schwellung der Extremitäten wurde nicht beobachtet. Das Tier konnte sie nach wie vor scheinbar ohne jede Beeinträchtigung benutzen. Nach 40 Tagen wurde das Kaninchen getötet. Da nun die Erfrierung der Extremitäten nicht gleichzeitig, sondern in Zwischenräumen von mehreren Tagen erfolgt war, so standen jetzt verschiedene Stadien der Veränderungen nach der Kälteeinwirkung zur Verfügung.

1. Am linken Vorderbein (18 Tage nach der Einwirkung von Äthylchlorid) ließen sich keine Veränderungen nachweisen.

2. Am linken Hinterbein (29 Tage nach der Einwirkung des Kohlensäurestroms) ist die Tibia in einem Umfange von etwa einem Sechstel der Zirkumferenz des ganzen Knochens *z u g r u n d e g e g a n g e n*: die Knochenhöhlen stellen helle Lücken dar, von einem Kern der Knochenzellen oder auch nur einem Rest derselben ist nichts mehr zu sehen. Die *H a v e r s* schen Kanälchen enthalten in diesem Abschnitt gewöhnlich körnige Detritusmassen, öfters aber auch normal gebaute Blutgefäße. In diesem Falle ist an ihrem Rande nicht selten eine ring- oder halbringförmige Zone von *n e u g e b i l d e t e m K n o - c h e n* zu sehen, erkennbar an dem Vorhandensein von Knochenkernen und einem mehr roten Farnton bei der *v a n G i e s o n* schen Färbung, während der tote Knochen eine gelblichere oder orangene Farbe annimmt. Wir haben hier den ersten Beginn einer Knochenneubildung vor uns, der junge Knochen stellt erst eine schmalste Schicht von Grundsubstanz mit einer einzigen Reihe von Knochenzellen dar. Eine Erweiterung der *H a v e r s* schen Kanäle besteht dabei nicht. Auch der Außenfläche des nekrotischen Knochenbezirkes liegt eine kleine Zone lebenden Knochens an, wiederum kenntlich an der roten Farbe und dem Vorhandensein normaler Knochenzellen. Sie wird nach außen hin abgeschlossen durch einen schmalen Zug regelmäßiger angeordneter länglicher Zellen, die wohl als Osteoblasten anzusprechen sind. Die Grenze zwischen altem und neuem Knochen wird stets durch eine scharfe Linie bezeichnet von vielbuchtiger Gestalt, indem die jungen Knochenschichten zapfenförmig gegen die nekrotischen Knochen vorgewölbt sind. Nicht in ganzer Ausdehnung des abgestorbenen Bezirkes findet sich jedoch diese Schicht neugebildeten Knochens, teilweise ist nur eine, freilich recht erhebliche Wucherung des Periosts eingetreten, die sich allmählich im umgebenden Bindegewebe verliert. Auch der an die Markhöhle grenzende Abschnitt des nekrotischen Knochens wird eingescheidet von einer schmalen Zone neugebildeten Knochens. Riesenzellen sind weder hier noch an der Außenseite aufgetreten. Das Knochenmark ist in der dem nekrotischen Teil des Knochens zugewandten Hälfte außerordentlich zellarm, im ganzen fällt auf, daß das Knochenmark im Vergleich zum normalen arm an Blutgefäßen ist.

3. Am rechten Vorderbein (32 Tage nach der Einwirkung des Kohlensäurestroms) ist der eine Knochen vollständignekrotisch, das heißt der ganze Querschnitt, denn nicht der ganze Unterschenkel war der Kälteeinwirkung unterworfen. Soweit die Nekrose reicht, ist es überall im Umkreis des Knochens zu einer Wucherung des Periosts gekommen, die in der Regel auch zur Bildung junger Knochenlamellen geführt hat. Ist diese einmal nicht an der Außenfläche eingetreten, so weist die entsprechende Stelle der Innenseite eine Knochenneubildung auf. Gewöhnlich stellt der junge Knochen eine schmale kompakte Schicht dar, zuweilen liegt ihr jedoch nach außen zu noch ein weitverzweigtes Balkenwerk auf, das überall von einer einfachen, regelmäßigen Osteoblastenlage umschlossen wird. Diese ganze Wucherung wird zuletzt von einer stärkeren Osteoblastenschicht begrenzt, der derbes Bindegewebe angelagert ist. An der Stelle, wo die beiden Knochen des Vorderbeins einander am nächsten liegen, ist beiderseits eine besonders starke Periostwucherung zu bemerken, die allmählich in ein derbes Bindegewebe übergeht. Die etwas größeren Haverschen Kanäle weisen im allgemeinen ein blutgefäßreiches Gewebe auf mit deutlich gefärbten Kernen. Nach außen von den platt dem Rande der Kanälchen anliegenden Osteoblasten liegt hier vielfach eine zirkuläre Schicht jungen Knochens. Der andere Knochen ist nur partiellnekrotisch, und auch die Neubildung ist nicht in der ganzen Zirkumferenz des Knochens eingetreten. Auffallend ist, daß sie an den nekrotischen Stellen nur recht gering ausgesprochen ist, während an einer umschriebenen Stelle, wo der Knochen normal geblieben ist, eine ganz erhebliche Neubildung eingetreten ist, und zwar entspricht diese Stelle ihrer Lage nach gerade derjenigen, wo an dem andern Knochen die stärkste Wucherung zu beobachten war. Das Knochenmark ist in beiden Fällen sehr zellarm, in dem weniger zerstörten Knochen aber immerhin noch zellreicher als in dem andern. Die Muskulatur hat in der Umgebung des ersten Knochens weitgehende Veränderungen erlitten. Man sieht hier meist nur mehr kleine Muskelreste, umschlossen von Bindegewebe, oder rein fibröse Partien mit reichlichen polymorphkernigen Leukozyten infiltriert.

4. Am rechten Hinterbein (40 Tage nach der Einwirkung des Kohlensäurestroms) ist Tibia und Fibula vollständig zugrunde gegangen. Die Neubildung an der Innen- und Außenfläche ist schon recht erheblich, und zumal in den Randpartien ist der tote Knochen in großer Ausdehnung rings um die Haverschen Kanäle herum durch jungen substituiert. Die äußere Periostwucherungszone, welche die neugebildeten Knochen-spangen bedeckt, geht ganz allmählich in das umgebende junge Bindegewebe über, das hier an Stelle untergegangenen Muskelgewebes getreten ist. An einer Stelle ist mitten in dem neugebildeten Knochen Knorpel zu sehen, aus großen, spitz-ovalen Zellen mit länglichem Kern und einer geringen rötlichen Interzellulärsubstanz bestehend. Ganz allmählich geht dieser Knorpel in das ihm rings umschließende, dunkler rotgefärbte Knochengewebe über. Das Knochenmark ist etwas zellreicher und enthält auch mehr Blutgefäße als in den früheren Stadien.

Die Versuche wurden an Ratten fortgesetzt, und zwar wurde jedesmal die untere Hälfte des Schwanzes sowie ein Hinterbein mit dem Kohlensäurestrom zum Erfrieren gebracht in analoger Weise wie beim Kaninchen, abgesehen davon, daß das Abbinden mit dem Gummischlauch unterblieb.

**2. Versuch.** Am Tage nach der Einwirkung bieten die erfroren gewesenen Teile der ersten Ratte folgende Veränderungen dar: Das Bein ist ödematos geschwollen und stark gerötet. Die Zehen werden nicht bewegt, das Bein wird nachgeschleift. Der Schwanz ist etwas weniger gerötet und geschwollen. An den folgenden Tagen wird das Bein immer unbrauchbarer, es wird angezogen gehalten und bekommt ebenso wie der Schwanz eine blaurote Farbe. Schließlich tritt an beiden Gangrän ein, und 8 Tage nach der Kälteeinwirkung stirbt das Tier. Die mikroskopische Untersuchung erstreckte sich auf die Partien unmittelbar oberhalb der Demarkationslinie. Die Fußwurzelknochen sind *nekrotisch*, die Knochenhöhlen enthalten keine Kerne, in den Gefäßlücken liegen Detritusmassen, und im Knochenmark sind nur vereinzelte Kerne mehr sichtbar. Demgegenüber weist der Gelenkknorpel keine Abweichung von der Norm auf. Er zeigt die typische Struktur reihenförmig angeordneter Knorpelzellen auf, deren Kerne gut gefärbt sind und auch sonst keine Anzeichen einer Degeneration erkennen lassen. Ebenso ist die Zwischensubstanz des Knorpels unverändert, insbesondere sind keine Anzeichen einer Auffaserung vorhanden. Knochenneubildung ist weder am Bein noch Schwanz zu bemerken. Die Muskulatur ist gleich dem Knochen zugrunde gegangen und teilweise schon in Organisation begriffen.

**3. Versuch.** Am Tage nach dem Erfrieren ist Bein und Schwanz ödematos geschwollen und gerötet, das Bein wird angezogen gehalten und nicht benutzt. Nach etwa 8 Tagen stößt sich die Haut in großen Fetzen ab, das Bein wird zwar bewegt, ist aber noch nicht zum Gehen brauchbar; 8 Tage später ist die Regeneration der Haut in voller Entwicklung, das Tier tritt wieder mit dem Beine auf. Am 31. Tage nach der Kälteeinwirkung wird das Tier getötet. Am Fuß ist Muskulatur und Knochen *nekrotisch*, dagegen der Gelenkknorpel völlig intakt geblieben. Die Zwischenräume zwischen den Fußwurzelknochen, soweit sie nicht von Knorpel überzogen sind, werden teilweise von Periostwucherung oder *jungem Knochengewebe* ausgefüllt. An einem Knochen ist eine größere Knochenneubildung eingetreten, die gleich einer Exostose dem nekrotischen Knochen aufsitzt. Die *Haverschen Kanäle* enthalten vielfach junge Blutgefäße und sind von einem schmalen zirkulären Knochensaum umgeben. Der nekrotische Teil der Schwanzwirbel ist streckenweise eingescheidet von einer schmalen Zone neugebildeten Knochens sowohl an der Außen- als auch an der Innenfläche. Die Muskulatur und das sie umgebende Bindegewebe ist unverändert.

**4. Versuch.** Das Verhalten der gefrorenen Teile ist vollständig analog dem bei dem vorigen Tiere. Auch ist diese Ratte imstande, nach etwa 14 Tagen das Bein wieder zum Gehen zu benutzen. Sie wird nach 45 Tagen getötet. Die

mikroskopische Untersuchung ergibt eine Totalnekrose der Schwanzwirbel, nur der Epiphysenknorpel ist noch erhalten geblieben. An der Außenfläche ist auch hier wiederum eine kleine Schicht jungen Knochen zu sehen, die allmählich in das umgebende junge Bindegewebe übergeht, das an Stelle der untergegangenen Muskulatur getreten ist. Die Fußwurzelknochen sind zum Teil nekrotisch, ohne daß jedoch Neubildungsvorgänge zu beobachten wären. Die Knorpelfläche der Gelenke ist erhalten, ebenso ist die Muskulatur völlig intakt.

5. Versuch. Das Bein wird wie bei den andern Ratten anfangs angezogen gehalten, später aber ist es zum Gehen brauchbar, während Bewegungen der Zehen kaum beobachtet werden. Das Tier wird nach 52 Tagen getötet. Die Fußwurzelknochen sind partiell zugrunde gegangen, vereinzelt ist Periostwucherung eingetreten, außerdem jedoch auch Knochenneubildung um die Haverschen Kanälchen. Gelenkknorpel und Muskulatur ist erhalten. Die Veränderungen am Schwanz entsprechen denen beim vorigen Tier.

6. Versuch. Am Tage nach der Erfrierung wird das Bein bereits wieder benutzt; es tritt überhaupt auch weiterhin keine Funktionsunfähigkeit ein. Das Tier wird am 58. Tage getötet. Unterstes Ende der Tibia und ein Teil der Fußwurzelknochen sind nekrotisch, Gelenkknorpel intakt, ebenso die Muskulatur. Stellenweise findet sich eine Verdickung des Periosts, an der der Markhöhle zu gerichteten Fläche geringe Knochenneubildung. Am Schwanz ist nur die Hälfte der Wirbelzirkumferenz nekrotisch; an der Außenseite erhebliche Periostwucherungszone mit Knochenneubildung, an der Innenfläche ebenfalls eine schmale Zone jungen Knochens. Der Epiphysenknorpel ist erhalten.

Auf eine genauere Beschreibung der nekrotisierten Knochenenteile und ihrer Substitution durch neugebildeten habe ich geglaubt verzichten zu können, da sie im allgemeinen durchaus mit den nach Transplantation toten Knochenmaterials eintretenden Erscheinungen übereinstimmen, wie sie Barth (Zieglers Beitr. z. path. Anat. Bd. XVIII 1895) und Marchand (Der Prozeß der Wundheilung, Deutsche Chirurgie 1901) u. a. ausführlich beschrieben haben. Auffallend ist nur die relativ langsame Substitution des abgestorbenen Knochens in meiner Versuchsreihe. Ein wenig langsamer vollzieht sich ja allerdings der Ersatz des abgetöteten Knochens stets gegenüber dem des lebend implantierten, wie schon Marchand hervorhebt; aber der Unterschied ist doch nur gering. Wenn an den Fußwurzelknochen in meinen Fällen eine nur unbedeutende Knochenneubildung eingetreten ist, so ist dies wohl dadurch zu erklären, daß diese Knochen fast allseitig von Gelenkflächen umgeben sind, die der Kälteeinwirkung

standgehalten haben. Besonders starke Periostwucherung an einzelnen Stellen, auch an solchen, wo keine Knochennekrose bestand, glaube ich auf mechanische Verhältnisse zurückführen zu müssen.

Ohne hierauf näher einzugehen, sind die Ergebnisse meiner Versuche kurz folgendermaßen zusammenzufassen:

1. Der Knochen geht bei Kälteeinwirkung relativ leicht zugrunde. Muskulatur, Bindegewebe und vor allem Knorpel sind der Kälte gegenüber weit widerstandsfähiger. Denn in allen unsren Fällen blieb der Knorpel in vollständig normaler Struktur erhalten und auch Muskulatur und Bindegewebe zeigten oft genug keinerlei Veränderung. Das ist um so mehr bemerkenswert als wir im allgemeinen geneigt sind, Knorpel und Knochen in biologischer Hinsicht auf ungefähr die gleiche Stufe zu stellen. Welches der geringste Grad der Kälteeinwirkung ist, der genügt, um eine Schädigung des Knochens herbeizuführen, läßt sich aus den bisherigen Versuchen noch nicht schließen und muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

2. Toter Knochen kann noch seine mechanische Funktion ausüben. Alle Tiere konnten dauernd oder doch wenigstens einige Zeit nach dem partiellen Untergang der Knochen das Bein zum Gehen benutzen und auf den Hinterfüßen allein sich aufstellen. Die Tragfähigkeit war also vollständig erhalten. Insbesondere bei dem Kaninchenversuch blieb die Knochennekrose so vollständig symptomenlos, daß ihr Vorhandensein in keiner Weise vermutet werden konnte. Aus dieser Tatsache ergeben sich wiederum interessante Vergleiche mit der Transplantation toten Knochens, sie macht es uns verständlich, warum diese Methode schon so oft zu guten Resultaten geführt hat in Fällen, wo das kostbare lebende Knochenmaterial nicht zur Verfügung stand. Vor allem aber ist es allgemein biologisch von Interesse, daß der Knochen das einzige Organ darstellt, das auch nach seinem Tode noch seine spezifische Funktion — allerdings nur eine mechanische — auszuüben vermag. Freilich ist dies ja nicht von langer Dauer, da nach den Versuchen von Barth und Marchand der tote Knochen vollständig aufgelöst und zugleich durch neuen ersetzt wird, eine Folgeerscheinung, die allerdings in meinen Versuchen auffallend langsam eintritt, in ihren ersten Anfängen jedoch stets zu verzeichnen ist.