

(Aus dem Pathol.-Anatomischen Institut der Universität Amsterdam.
Direktor: Prof. W. M. de Vries.)

Über die formale Genese der heterotopen pericalcären Knochenbildung.

Von

Dr. J. Mebius,
chem. Assistent.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. August 1924.)

An der Peripherie von alten verkalkten Herden findet man in den verschiedensten Organen bisweilen eine Bildung von Knochengewebe. Im folgenden möchte ich noch einige Fälle beschreiben und die einheitliche formale Entstehungsweise dieser Bildungen näher hervorheben.

I. Knochenbildung im Gefäßsystem.

In der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts fiel es noch schwer, echte Knochenbildung und Verkalkung voneinander zu unterscheiden, und man stellte die großen Kalkplatten, welche sich öfters in der Aorta fanden, echten Knochen gleich, so u. a. *Rokitansky*¹⁾. Im Jahre 1862 jedoch wurden die Unterschiede im mikroskopischen Bilde zwischen Verkalkung und echter Knochenbildung von *Virchow*²⁾ festgestellt. Dann folgte ein Zeitraum, in dem die meisten Untersucher die Bildung von echtem Knochen in Arterien in Abrede stellten, u. a. *Rindfleisch*³⁾, *Cornil* und *Ranvier*⁴⁾. *Virchow*⁵⁾ meinte aber, 1871, daß sich doch zuweilen eine echte Knochenbildung im Gefäßsystem vorfinde: „Denn es handelt sich hier wirklich um eine Ossification und nicht, wie man in neuerer Zeit behauptet hat, um eine bloße Verkalkung; die Platten, welche die innere Wand des Gefäßes durchsetzen, sind wirkliche, wenn auch etwas rohe Knochenplatten.“ Und von der Endocarditis chronica heißt es: „Verläuft der Prozeß mehr langsam, so entsteht entweder eine Excreescenz (Condylom), oder die Verdickung breitet sich mehr hügelig aus und wird später der Sitz einer Verkalkung oder wirklichen Verknöcherung.“ *Orth*⁶⁾ berichtet 1883 gleichfalls, daß sich bisweilen echter Knochen in der Aorta bildet: „Die Verkalkungen der Intima und Media erweisen sich mikroskopisch in der Regel als echte Infiltrationen der Teile mit Kalkkörnchen; es kommt aber auch, wenigstens in der Aorta, eine wirkliche Knochenneubildung, Ossification, vor, welche jedoch stets eine vorgängige Vascularisation voraussetzt. Eine solche tritt in der Intima keineswegs immer ein, aber eine Gefäßneubildung, welche selbstverständlich von den Vasa nutritia ausgeht, ist in den innersten Schichten doch keineswegs ungewöhnlich. Mit den Gefäßen dringt immer eine gewisse Menge von Bindegewebe ein. Wenn die Gefäße gegen die Kalkmassen vordringen, werden diese, ähnlich wie bei der normalen Knochenbildung an dem Epiphysenknorpel, aufgelöst, und es kann nun um die Gefäße herum echtes Knochengewebe

sich bilden.“ Von *Marchand*⁷⁾ wurden die gleichen Vorgänge bei der Knochenbildung in der verkalkten Media einer Arteria cruralis mitgeteilt und *Howse*⁸⁾ und *Paul*⁹⁾ beobachteten ebenfalls die Entwicklung von Knochengewebe in der Arterienwand. *Cornil* und *Ranvier*⁴⁾ erwähnen dann in der 3. Auflage ihres Lehrbuches eine Knochenbildung in der verkalkten Intima einer Arteria cruralis. Indessen waren jedoch schon die systematischen Untersuchungen von *Cohn*¹¹⁾, *Bensen*¹²⁾, *Rosenstein*¹³⁾, *Rohmer*¹⁴⁾, *Mönckeberg*¹⁵⁾ und *Poscharissky*¹⁶⁾ erschienen, welche alle die Bildung von echtem Knochen im Gefäßsystem feststellten. *v. Hansemann*¹⁷⁾ aber behauptet in neuerer Zeit wieder, daß es sich in den verkalkten Gefäßwänden nicht um eine wahre Metaplasie des Bindegewebes zu Knochen handle, sondern nur um eine Konvergenzerscheinung.

Auf die sonstigen im Schrifttum*) vorhandenen Fälle gehe ich erst später, soweit sie für die Besprechung meiner Befunde von Wichtigkeit sind, ein.

Ich untersuchte mehrere Kalkherde im Annulus fibrosus, in der Valvula mitralis und in einigen Arterien und konnte 5 Herde mit Knochenbildung feststellen; die Knochenbildungen im Annulus und in der Valvula mitralis finden sich im gleichen Präparate, und in der zugehörigen Aorta fand sich ebenfalls ein Knochenherd. Außerdem fand sich noch in 2 anderen Aorten Knochengewebe. Zuerst möge die Beschreibung der Knochenbildungen folgen, und nachher fasse ich dann in einer Tabelle die Ergebnisse aller untersuchter Kalkherde zusammen.

1. Knochenbildung im verkalkten Annulus fibrosus.

Sektion Nr. 4268. 83jähr. Frau. Todesursache: Pneumonia crouposa. Der Annulus ist ganz verkalkt, die Valvula mitralis an der Basis ebenfalls, während die Aortenklappen nicht verkalkt sind. Der Annulus samt dem basalen Teil der Valvula wurde, nach Entkalkung in 7proz. Salpetersäure, in Paraffin eingebettet, z. T. in Siernschnitte zerlegt und mit Hämatein-Eosin gefärbt.

Schnitt 2. Die Kerne der Muskelfasern der Herzwand nehmen die Hämateinfarbe gut an. Im Herzmuskel findet sich herdweise Bindegewebswucherung, während sich gerade unterhalb des Endokardiums eine ziemlich dicke Schicht Bindegewebe vorfindet; unterhalb des Epikardiums zeigt sich ziemlich viel Fettgewebe. In der Gegend des Annulus erblickt man breite Schichten sklerotischen, hyalinen Bindegewebes, in denen sich einzelne langgedehnte Kerne zeigen. Zwischen diesen Bindegewebszügen finden sich noch einige atrophische Herzmuskelfasern. Diese sklerotische, hyaline Masse ist von blauvioletter Farbe und zeigt hier und da blaue Stellen, ist also offenbar verkalkt gewesen; in dieser Masse finden sich, dicht bei den noch näher zu erörternden amorphen Kalkmassen, einige ziemlich große, dünnwandige, bluterfüllte Gefäße. Rings um eines dieser Gefäße findet sich eine breite Schicht kernreichen, gefäßreichen Bindegewebes, welche mit einem zackigen Rande an das sklerotische Gewebe grenzt, während sich an einer Stelle 4 Fremdkörperriesenzellen zeigen. Man sieht dies gleiche zellreiche Gewebe mit vielkernigen Riesenzellen auch um ein kleines Gefäß herum in der Nähe der Kalkmasse. Wir finden hier also offenbar eine Resorption des verkalkten, hyalinen Gewebes durch gefäßführendes Granulationsgewebe. Diese verkalkte, hyaline Masse des Annulus reicht wie eine breite Schicht bis an das

*) Leider konnte ich, äußerer Umstände wegen, die Literatur nur bis 1919 berücksichtigen.

Endokardium; sowohl oberhalb wie unterhalb dieses Streifens zeigen sich verkalkte, größtenteils amorphe Massen, und diese setzen sich in die verkalkte Valvula mitralis fort.

Betrachten wir nun zuerst jenen Teil des Annulus, welcher sich oberhalb dieses Streifens findet. Das Endokardium zieht ganz unverändert über die Kalkmasse, worin kein organischer Zusammenhang mehr zu erkennen ist. Diese Masse erwies sich im makroskopischen Präparate als bröckelig und setzt sich im entkalkten mikroskopischen Präparate aus mehreren Teilen von unregelmäßiger Form, welche mehr oder weniger rotviolett gefärbt sind und keine Kerne erkennen lassen, zusammen; zwischen diesen Abschnitten finden sich mehrere ganz ungefärbte schmale Spalte, welche als Risse, die sich bei der Herstellung des Präparates bildeten, zu betrachten sind. An den Rändern erblickt man hier und da einen hyalinen Bindegewebszug, welcher in die Kalkmasse einstrahlt und auch keine Kernfärbung zeigt. Wir wollen diese Abschnitte bei der folgenden Beschreibung einfach als amorphe Kalkmassen bezeichnen. Unmittelbar unterhalb des Endokardiums findet sich eine sehr schmale, hyaline Bindegewebsschicht, welche mit dem oben beschriebenen, breiten Bindegewebstreifen zusammenhängt. In ihrer Mitte findet sich eine Unterbrechung, und dort zeigt sich ein zellreiches Bindegewebe, das zusammenhängt mit einem großen, zellreichen, lockeren, retikulären Bindegewebsherd, welcher sich ausbreitet zwischen dem amorphen Kalk und bis an den breiten verkalkten hyalinen Bindegewebstreifen reicht. In diesem Herd von jungen Bindegewebszellen finden sich sehr viele Lymphocyten, mehrere Leukocyten und vereinzelte braun pigmentierte Zellen; auch zeigen sich hierin noch ein paar kleine, blaugefärbte, amorphe Plättchen. Wie schon erwähnt wurde, grenzt dieser Herd mit einem unregelmäßigen Rand an den Kalk und an das hyaline Bindegewebe, und an ein paar Stellen des Randes erblickt man einige Fremdkörperriesenzellen. Die, welche dem hyalinen Gewebe angelagert sind, befinden sich in einer Lacune und sind umgeben von kernreichem, jungem Bindegewebe, so daß an dieser Stelle offenbar eine Aufsaugung des hyalinen Gewebes und Ersatz durch zellreiches Bindegewebe vor sich geht. Betrachten wir nun den Rand der amorphen Kalkmasse, so finden wir diesen begrenzt von einem beinahe ununterbrochenen, schmalen, homogenen, roten Saum, welcher der Kalkmasse unmittelbar angelagert ist. In diesem Saume finden sich hier und da, in mehr oder weniger regelmäßigen Abständen voneinander, rundlich-ovale Kerne, ein wenig größer als ein Lymphocyt, umgeben von einem mehr oder weniger scharf begrenzten, hellen Hofe. Man erblickt diese gleichen Kerne auch hier und da dem Rande des roten Saumes entlang, und bisweilen sind sie sogar gerade zum Teil davon umschlossen. In dem angrenzenden, lockeren, gefäßreichen Gewebe finden sich Bindegewebszellen, welche ganz mit jenen Randzellen übereinstimmen. Bei genauer Betrachtung stellt sich heraus, daß der äußere Teil des roten Saumes hier und da eine bläuliche Nuance zeigt als die innere rosarot gefärbte Schicht. An einer Stelle zeigt dieser Saum eine Unterbrechung und da grenzt das Granulationsgewebe, worin sich auch eine Fremdkörperriesenzelle vorfindet, unmittelbar an die blaugefärbte Kalkmasse [Abb. 1*]. Wir müssen hier also offenbar eine Bildung von osteoider Substanz mittels junger Bindegewebszellen, mit nachfolgender Verkalkung, feststellen; diese jungen Bindegewebszellen sind deshalb als Osteoblasten zu bezeichnen.

Wir finden also im verkalkten Annulus einen großen, zellreichen Bindegewebsherd mit Lymphocyten und Fremdkörperriesenzellen, welcher die

*) Die Abbildungen wurden vom wissenschaftlichen Zeichner des Institutes, Herrn *Blassopoulos*, hergestellt.

Kalkmasse zur Einschmelzung gebracht hat. Junge Bindegewebszellen bilden einer großen Strecke des Kalkes entlang Knochengrunds substanz. Daß dies jugendliche Zellen sind, darf man aus der rundlichen Form der Kerne des zellreichen Granulationsgewebes schließen, dessen Zellen Ausläufer zeigen, welche ein regellos verlaufendes, dünnes, fasriges Netzwerk bilden. Wir müssen diesen Vorgang der Knochenbildung als eine indirekte Metaplasie betrachten, weil die jugendlichen noch nicht ganz entwickelten Bindegewebszellen des wuchernden Granulationsgewebes

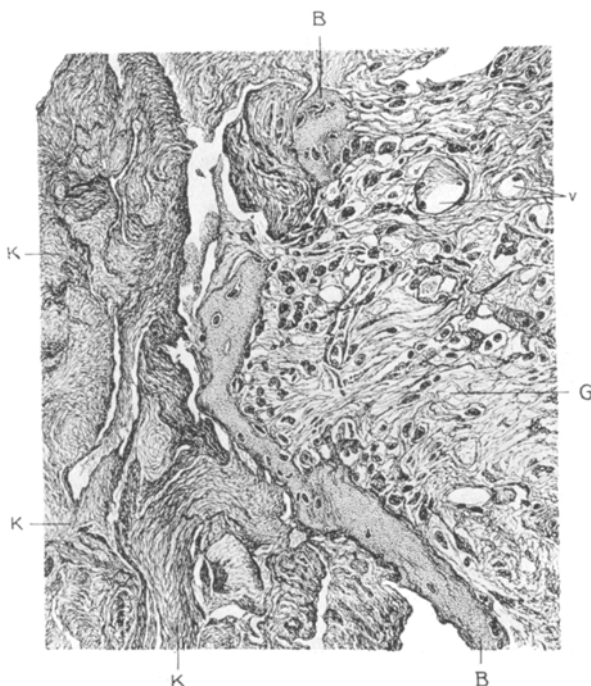


Abb. 1. Knochenbildung in dem verkalkten Annulus fibrosus. S. Nr. 4268, Paraffinschnitt Nr. 2 entkalkt. Vergrößerung 70 mal. Bindegewebszellen des Granulationsgewebes ordnen sich als Osteoblasten dem Knochen saume entlang. B = Knochen; K = Kalkmassen; G = Granulationsgewebe; v = Blutgefäße.

den Vorgang zustande bringen. Weshalb die Resorption des Kalkes nicht bis zu Ende fortschreitet, sondern an bestimmter Stelle durch die Bildung des Knochens gleichsam abgesperrt wird, wage ich nicht zu sagen.

2. Knochenbildung in der verkalkten Valvula mitralis.

Sektion Nr. 4268. Betrachten wir nun jenen Teil des Präparates (Schnitt 2), welcher sich unterhalb des verkalkten, hyalinen Streifens, der den Annulus in zwei Teile teilt, findet. Dieser setzt sich also aus einem kleineren Teile des Annulus und aus einem größeren Teile, welcher der verkalkten Valvula angehört, zusammen. Die Valvula ist in einiger Entfernung quer abgetrennt.

Das Endokardium bedeckt die Valvula an der oberen und unteren Seite als eine kontinuierliche Schicht; das Endothelium ist jedoch nicht zu erkennen. An der Kammerseite grenzt hieran eine dünne Schicht sklerotisches Bindegewebe, welches in seinen inneren Zügen die Hämateinfarbe etwas stärker angenommen hat und also verkalkt gewesen ist. An die Seite des Vorhofes grenzt an das Endokardium eine Schicht sehr zell- und gefäßreichen, jugendlichen Bindegewebes, mit Ausnahme des unteren Teiles der Klappe, welcher sich ganz aus verkalktem, hyalinem Bindegewebe zusammensetzt. Das Zentrum der Klappe besteht aus mehreren Kalkpartien, zwischen denen sich ein jugendliches Bindegewebe zeigt, welches zusammenhängt mit dem gleichen Gewebe, das sich unterhalb des Endokardiums an der Vorhofseite findet. An der Grenze dieses Gewebes und der Kalkmassen findet sich, hier in größerer, dort in geringerer Menge, Knochengewebe. An den Stellen wo das Granulationsgewebe ganz von Knochen umschlossen ist, zeigt es einen anderen Anblick, nämlich ein Reticulum mit vielen kleinen Blutgefäßen, Lymphocyten und rundlich ovalen, ziemlich großen Zellen mit rundem, dunkel gefärbtem Kerne; an diesen Stellen ähnelt es also dem Markgewebe. Dies ist das allgemeine Aussehen des Präparates; jetzt möchte ich die verschiedenen Teile näher betrachten.

Das junge Bindegewebe unterhalb des Endokardiums gleicht genau demjenigen des Knochenherdes im Annulus (Abb. 1), durchquert im distalen Teile die Valvula und erreicht das verkalkte, hyaline Gewebe an der anderen Seite. Proximal von diesem Streifen jugendlichen Gewebes findet sich eine amorphe Kalkmasse, distal hyalines, verkalktes Bindegewebe. Ich möchte nun zuerst die Verhältnisse des Granulationsgewebes hinsichtlich dieses letzteren betrachten. Nahe am Endokardium findet sich eine große, vieleckige, violettrosa gefärbte Platte von leicht fibrillärem Bau und mit vielen, rundovalen, gut gefärbten Kernen, welche von Höfen umgeben sind. Dies ist wohl eine Knochenplatte mit ihren Knochenkörperchen. In dieser Platte finden sich drei Markräume, um einen derselben hat sich schon eine schmale Schicht lamellären Knochens gebildet; im übrigen ist kein lamelläre Bau zu erkennen. Das Granulationsgewebe grenzt an verschiedenen Stellen an diese Platte, und es hat den Anschein, als ob das Knochengebilde sich mit einigen Ausläufern distalwärts in zusammenhängender Weise in das angrenzende verkalkte, hyaline Gewebe fortsetzt. Im letzteren meint man auch einzelne langgedehnte Kernchen zu erblicken. Hier und da erkennt man an den verkalkten, hyalinen Säulen, welche sich zwischen den vorerwähnten Knochenausläufern finden, jedoch eine kleine Menge gefäß- und zellreiches Gewebe. Man könnte hier also an eine direkte Metaplasie im Sinne *Virchows* denken, bei der sich die langgedehnten Kernchen ein wenig abgerundet haben; die folgenden Schnitte werden uns aber zeigen, daß es sich hier (Knochenherd A) nicht um eine direkte Metaplasie handelt. Ein ähnliches Bild wird von *Rohmer*¹⁴), der seine Schnitte mit dem Rasiermesser hergestellt hatte, in einer Valvula mitralis beschrieben als ein schöner Übergang zwischen Knochen und Bindegewebe, „indem homogene Streifen von Knochensubstanz, auf dem Knochen massiv mit breiter Basis aufsitzend, allmählich spitz zulaufend in das Bindegewebe hinausstrahlten, so daß diese Ausläufer mit den dazwischen liegenden Bindegewebsfibrillen eine ziemlich breite Übergangszone bildeten“. Diese Ansicht, welche auf eine direkte Metaplasie im Sinne *Virchows* deutet, kann ich jedoch, wie noch näher ausgeführt werden wird, für unser Präparat nicht beipflichten.

An die, im Zentrum und im basalen Teile der Klappe befindlichen amorphen Kalkmassen angrenzend findet sich ein schmaler Knochenaum, welcher z. T. noch von osteoider Beschaffenheit ist, zu urteilen nach der blaviolettten bzw. rosaroten Farbe, und welcher von einer beinahe ununterbrochenen Reihe Osteo-

blasten besetzt ist. Im Zusammenhang hiermit zeigen sich in der Kalkmasse ein paar kleine Markräume, welche von einer schmalen Schicht lamellären Knochens umgeben sind.

Betrachten wir jetzt das Granulationsgewebe, welches sich unterhalb des Endokardiums ausbreitet, so finden wir darin eingebettet ein kleines Kalkbruchstück. Zwischen dem amorphen Kalk im Zentrum der Klappe und dem jugendlichen Bindegewebe zeigt sich wieder ein schmaler Knochensaum, welcher sich, den Kalkmassen entlang, in das Zentrum der Klappe hinein fortsetzt und dort große Markräume umschließt. Verfolgen wir nun den Knochensaum unterhalb des Endokardiums weiter nach oben, so stellt sich eine Unterbrechung des Saumes ein, und an dieser Stelle grenzt der amorphe Kalk unmittelbar an die dünne Schicht verkalkten, hyalinen Bindegewebes; an dieser Stelle ist also kein Granulationsgewebe vorgewuchert und findet sich auch kein Knochensaum. Weiter nach oben, gegen den hyalinen, verkalkten Streifen im Annulus, zeigt sich wieder ein jugendliches Granulationsgewebe, und darin eingebettet findet sich ein kleines Knochengebilde mit regellos zerstreuten Knochenkörperchen. Der Rand zeigt eine noch mehr rote Farbe als das Zentrum und ist mit einer Osteoblastenreihe besetzt; desgleichen findet sich hier wieder ein schmaler Knochensaum dem Rande des Kalkes entlang.

Im 3. Schnitt zeigt der Knochenherd im Annulus ein ähnliches Bild wie im vorhergehenden, und der Abbau des hyalinen verkalkten Bindegewebes durch das Granulationsgewebe mit Fremdkörperriesenzellen ist hier sehr augenfällig. Dieser Schnitt ist offenbar etwas dünner als der vorhergehende und hat sich bei der Färbung sehr gut differenziert, so daß der Knochenherd *A* in der Klappe schön zutage tritt. An der Stelle, wo man in Schnitt 2 an eine direkte Metaplasie *Virchows* denken könnte, sieht man hier eine sehr scharfe Grenze zwischen dem Knochen und dem verkalkten Bindegewebe. Der Knochen zeigt eine rotviolette Farbe, das verkalkte Bindegewebe ein feinkörniges, blauvioletttes Aussehen. Außerdem sind an dieser Stelle im verkalkten Gewebe keine Kernchen zu erkennen, außer in den darin befindlichen Spalten, worin sich ein zellreiches Gewebe mit vereinzelt kleinen Gefäßen zeigt. Dieses zellreiche Bindegewebe, welches sich im vorhergehenden Schnitt im Zusammenhang fand mit demjenigen eines Markraumes in der Knochenplatte *A*, zeigt in diesem Schnitt an einer Stelle das Aussehen des osteoiden Gewebes, zu urteilen nach der Bildung einer homogenen Masse um die Kernchen herum, welche eine rote Farbe angenommen hat. Die scharfe Abgrenzung, die Kernlosigkeit des verkalkten Bindegewebes und das Hineinwachsen des Granulationsgewebes, welches osteoides Gewebe bildet, zeigen meines Erachtens zweifellos, daß es sich hier nicht um eine direkte Metaplasie *Virchows* handelt.

Richten wir jetzt den Blick auf das Knochenmark. Es ist merkwürdig zu sehen, wie sich das Granulationsgewebe, das zu bestimmter Zeit an bestimmter Stelle Knochengewebe bildet, nachher allmählich in ein dem Knochenmark ähnelndes Gewebe umwandelt. Man kann dies nicht an einer bestimmten Stelle des Präparates erkennen, sondern man muß hierzu einige mehr oder weniger ausgebildete Knochenformationen miteinander vergleichen. Dies zeigt uns also nicht die Weise, in der sich die verschiedenen Zellen des Knochenmarkes bilden, sondern die verschiedenen Entwicklungsstufen, die das Mark, als Gewebe betrachtet, durchläuft. An den Stellen, wo sich in mehreren aufeinanderfolgenden Schnitten nur ein kleiner, schmaler Knochensaum findet, setzt sich das Granulationsgewebe aus einem feinen, dichten Fasernetz mit zerstreuten ovalen Bindegewebskernen zusammen, in dem sich ziemlich viele dünnwandige, kleine Blutgefäße, einige Lymphocyten und protoplasmareiche, rundliche oder vieleckige

Zellen zeigen, während am Rande des Kalkes die jugendlichen Bindegewebszellen, welche sich zu Osteoblasten ausgebildet haben, eine osteoide Substanz bilden (Abb. 1). Fassen wir dann einige Stellen, wo sich eine ausgedehntere Knochenbildung findet, aber doch noch keine Markräume, welche von Knochengewebe ganz umschlossen sind, ins Auge, so zeigt sich meistens ein Gewebe, dessen fibrilläres Gefüge viel dünner ist, und neben einigen länglich ovalen Bindegewebskernen finden wir mehr Lymphocyten und auch mehr protoplasmareiche, rundliche oder

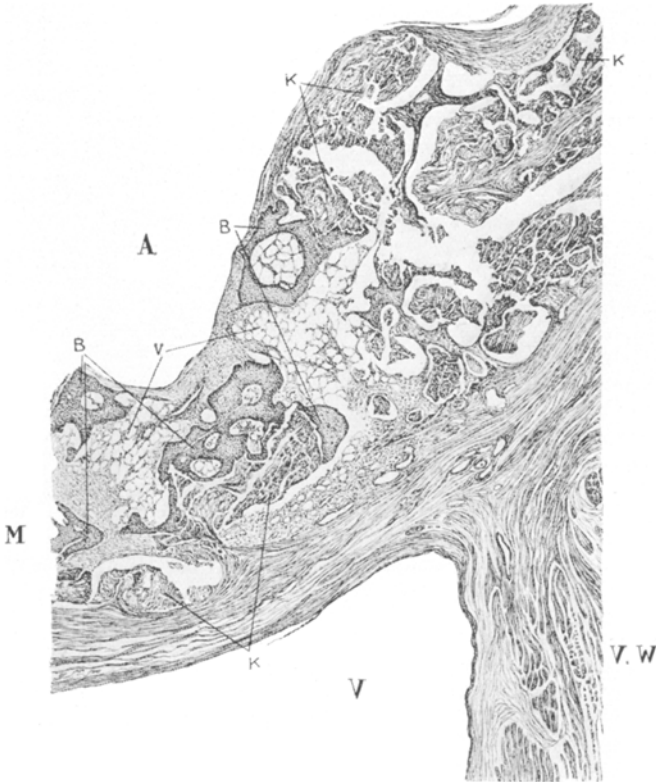


Abb. 2. Knochenbildung in der verkalkten Valvula mitralis. S. Nr. 4268. Paraffinschnitt Nr. 28, entkalkt, Vergrößerung 16 mal. Hier zeigt sich eine ausgedehnte Knochenbildung, in deren Umgebung sich größere Markräume, mit einem Fettmark ausgefüllt, vorfinden. A = Vorhofseite; V = Kammerseite; VW = Kammerwand; M = Valvula mitralis; K = Kalkmassen; B = Knochen; v = Fettgewebe.

polygonale Zellen mit rundem oder ovalem Kerne; auch finden sich nun eine ausgiebige Gefäßversorgung und einzelne Fettzellen vor. In einem solchen Markherd, an der entgegengesetzten Seite der Knochenplatte A, sieht man die Fibrillen des Markgewebes in das osteoide Gewebe einstrahlen; diese Fibrillen stehen an jener Stelle im Zusammenhang mit den jungen Osteoblasten bzw. Bindegewebszellen. Als eine weitere Besonderheit sei noch mitgeteilt, daß sich in dem mittleren der 3 kleinen Markräume in der Knochenplatte A an dem Osteoidsaume eine typische Aufsplitterung in Fibrillen zeigt. Und sehen wir uns dann zuletzt das

Markgewebe an, welches ganz von lamellärem Knochen umschlossen wird, so finden wir ein dünnes, fibrilläres Stroma mit sehr vielen Fettzellen, mehr oder weniger zahlreichen Lymphocyten, einzelnen Myelocyten, einigen Bindegewebszellen und meistens einem größeren Blutgefäß im Zentrum, während sich am Rande des Knochens gewöhnlich eine Reihe Bindegewebszellen bzw. Osteoblasten zeigt (Abb. 2).

Der 7. Schnitt läßt in einem der kleinen Bindegewebsherde im Muskelgewebe neben Lymphocyten auch einige vielkernige Riesenzellen erkennen. An der einen Stelle zeigt sich in diesem Schnitt eine ausgedehntere Knochenbildung, an der anderen Stelle findet sich jedoch eine geringere als in den vorhergehenden Schnitten. Markräume sind hier miteinander in Zusammenhang gekommen, dort ist einer ganz von Knochen umschlossen worden. Die Form der Knochenbildungen wechselt in den verschiedenen Schnitten also stark und schnell. Dies wundert uns aber nicht, wenn man daran denkt, daß die Resorption des verkalkten Gewebes in sehr ungleichmäßiger und lacunärer Weise stattfindet; weil die Form der späteren Knochenbildung hierdurch bestimmt wird, muß auch diese in den aufeinanderfolgenden Schnitten stark wechseln.

In den bisher beschriebenen Präparaten fand sich der Knochen meistens in schmäler Schicht an den Kalkmassen abgesetzt. Dieser Saum wird stufenweise durch Apposition gebildet und erhält hierdurch ein einigermaßen regelmäßiges Aussehen. Bisweilen findet sich jedoch ein anderes Bild z. B. im 13. Schnitt. Hier zeigt sich, gerade distal vom hyalinen, verkalkten Streifen, und einerseits an das verkalkte Gewebe, andererseits an eine schmale Schicht Granulationsgewebe angelehnt, ein ungefähr rechteckiges Knochengebilde mit ziemlich vielen, regellos zerstreut liegenden, rundlichen Knochenkörperchen; die Farbe der Knochengrundsubstanz ist ungleichmäßiger als jene der Knochensäume und zeigt in der rotvioletten Tönung hier und da eine mehr rote Schattierung. Man muß dieses Gebilde meines Erachtens wohl betrachten als entstanden aus einem Bezirk Granulationsgewebe, welcher zu einer bestimmten Zeit in seiner ganzen Ausdehnung osteoides Gewebe bildete, nachher Kalksalze aufgenommen hat und damit zu echtem Knochen wurde; in den vorangehenden Präparaten läßt sich dieser Vorgang deutlich erkennen.

Vom 28. Schnitt, in dem sich der Knochen an einzelnen Stellen beinahe unmittelbar unter dem Endokardium der Valvula zeigt, wurde die beigefügte Zeichnung angefertigt (Abb. 2). Einige Schnitte wurden der Schmorlschen Thioninfärbung unterzogen: die Knochenkörperchen mit ihren typischen Ausläufern waren schön zu erkennen.

Fassen wir das Ergebnis der Untersuchung dieser Knochenbildung in Klappe und Annulus zusammen, so ergibt sich: Das verkalkte Gewebe veranlaßt in der Umgebung, in diesem Falle vor allem unter dem Endokardium, die Entwicklung eines Granulationsgewebes mit vielkernigen Riesenzellen. Dieses bringt die Kalkmassen zur lacunären Einschmelzung. An verschiedenen Stellen ordnen sich dann junge Bindegewebszellen dem verkalkten Gewebe entlang und bilden, statt kollagener Fibrillen, eine osteoide Substanz, welche nachher Kalksalze aufnimmt und zu echtem Knochen wird. Die jungen Bindegewebszellen haben also ihre Funktion geändert; sie haben sich zu Osteoblasten ausgebildet. Und dieser Vorgang, bei dem sich die Funktion der sich noch entwickelnden Zellen ändert, muß man eine indirekte Metaplasie (pro-

gressive Metaplasie) nennen; hierbei findet die Knochenbildung also nicht in einem schon ganz ausgebildeten Gewebe statt, sondern sie ist gebunden an die Entwicklung eines Granulationsgewebes. An mehreren Stellen, wo das Granulationsgewebe zum größten Teil oder ganz von Knochen umgeben ist, hat es sich in ein typisches Fettmark umgewandelt. Weil die Osteoblasten, dem Rande der auf diese Weise gebildeten Markräume entlang, aufs neue Knochengewebe ablagern, bilden sich Haverssche Kanäle und zuletzt ein kompliziertes Knochengebilde. Neben dieser schichtenweisen Bildung des Knochens am Kalkrande entlang finden sich jedoch auch Knochenplatten, welche offenbar dadurch entstanden sind, daß eine Gruppe jugendlicher Bindegewebszellen, welche sich nur zum Teil an die Kalkmassen anlehnten, in ihrer ganzen Ausdehnung osteoide Substanz bildeten, so daß hier keine lamelläre Ordnung zustande kam, während die Knochenkörperchen sich hierin regellos zerstreut vorfinden und dann und wann eine hyperchromatische Färbung ihrer Wand zeigen; statt des regelmäßigen Baues des richtigen Appositionsknochens erkennen wir hierin also denjenigen des primitiven bindegewebigen Knochens. Ich möchte den Namen einer „primitiven Knochenbildung“ jedoch mir vorbehalten für diejenigen Gebilde, welche sich ganz inmitten des Granulationsgewebes bilden und sich nicht an ein anderes Gewebe lehnen; hiervon wird fernerhin noch die Rede sein. Obiges läßt uns aber erkennen, wie die appositionelle und primitive Entstehungsweise bisweilen an der Knochenbildung zusammenwirken.

3. Knochenbildung in der verkalkten Media der Aorta abdominalis.

Sektion Nr. 4268. Auch in der Valvula mitralis und in dem Annulus fibrosus dieses Falles fand sich Knochenbildung. Die Aorta ist stark sklerotisch; dem Bauchteil über der Bifurkation wurde ein verkalktes Stückchen entnommen und nach Entkalkung und Paraffineinbettung einige Schnitte aufgezogen. Als sich im Probeschnitt Knochengewebe zeigte, wurde die Scheibe, um das Zerlegen in Schnitte zu erleichtern, halbiert. In der großen Mehrheit der Reihenschnitte zeigte sich aber nur ein kleiner Resorptionsherd in der verkalkten Media, welcher jedoch in 11 aufeinanderfolgenden Schnitten mit Knochenbildung verbunden war.

Probeschnitt gefärbt mit Hämatein-Eosin. Die Adventitia zeigt keine pathologischen Veränderungen. Die Intima ist hier und da ziemlich stark verdickt; sie setzt sich zum Teil aus sklerotischem Bindegewebe, zum Teil aus amorphen Kalkmassen zusammen, welche zusammenhängen mit denjenigen der Media. In der Intima findet sich außerdem noch eine ovale Stelle, welche zum Teil eine blaue Farbe zeigt, und in der sich kleine Kerne, von einem hellen Hofe umgeben, vorfinden; diese Stelle setzt sich aus verkalktem sklerotischem Bindegewebe zusammen, und die Kalkablagerung ist hier größtenteils körnig erfolgt. An den beiden Polen des Präparates zeigt die Media etwa die normale Breite; sie hat eine ausgesprochen blaue Farbe angenommen und ist also verkalkt gewesen. In ihr sind keine Kerne ersichtlich, während dies in der Intima und Adventitia wohl der Fall ist. Im Zentrum zeigen sich in der Media mehrere amorphe Kalkmassen; an dieser Stelle ist die Dicke des Präparates ungefähr zweimal so groß als im unteren Pole desselben. Die Kalkmassen gehören zum Teil auch zur Intima, und

an einzelnen Stellen zeigt sich zwischen den Kalkbröckeln ein wenig sklerotisches Bindegewebe, in dem sich einige Lymphocyten und einzelne kleine Blutgefäße vorfinden. In diesem Teil des Präparates finden wir noch, an den Kalk angelehnt und nach der Seite der Adventitia, einen kleinen blut- und zellreichen Herd. Betrachten wir nun den oberen Pol, so finden wir hier von der verkalkten Media nur einen schmalen Streifen, an die Intima grenzend, erhalten; der Rest der Media ist von einem anderen Gewebe, welches jedoch zum Teil bei der Herstellung des Präparates ausgefallen ist, ersetzt worden. Man sieht hier, bei kleiner Vergrößerung betrachtet, ein homogen aussehendes, rot gefärbtes Gewebe mit scharfer Grenze an die blau gefärbte Media angelehnt, und dieses Gewebe umschließt große Räume, welche zum Teil mit einem zellreichen Gewebe, worin sich viele rote Blutkörperchen und Lymphocyten zeigen, ausgefüllt sind. Bei stärkerer Vergrößerung zeigt die homogene rote Substanz eine einigermaßen lamelläre Struktur, während sich hierin mehrere kleine Höhlen von länglichovaler bis rundovaler Form, in unregelmäßigen Abständen voneinander entfernt, vorfinden; diese Höhlen umschließen kleine Kerne. Wir müssen hier also Knochen- und Markgewebe in der Media der Aorta feststellen. Dieses Knochengewebe bildet den Pol des Präparates und ist dort abgetrennt. Es schiebt sich in die Media mit einer scharfen Spitze hinein, und in dieser Bucht sieht man ein zellreiches Gewebe an den Kalk angelehnt, während sich neben diesem Gewebe ein schmaler Knochensaum der verkalkten Media angelagert hat. In einem anderen Schnitt grenzt an jener Stelle das blut- und zellreiche Gewebe ebenfalls an die verkalkten Massen, während sich, angrenzend an diese Stelle, zwischen dem zellreichen Gewebe und der verkalkten Media ein schmaler Knochensaum vorfindet.

Mit der van Giesonschen Färbung zeigt sich zwischen den amorphen, gelb gefärbten Kalkmassen an einzelnen Stellen etwas rot gefärbtes, fibrilläres Bindegewebe. Die Media zeigt eine leicht gelbliche Schattierung, die Adventitia und Intima sind hellrot gefärbt. Das Knochengewebe hat eine stark dunkelrote Farbe angenommen, während das zellreiche Markgewebe eine gelbe Tönung zeigt; die Knochenkörperchen mit ihren Kernen heben sich deutlich ab. In der oben erwähnten Bucht in der verkalkten Media findet sich zwischen dem zellreichen Gewebe und dem Kalk ein schmaler Saum tief rot gefärbter Knochen, in dem sich ein einziges Knochenkörperchen zeigt; in einer kleinen angrenzenden Lacune zeigen sich in dem zellreichen Gewebe auch zwei große vielkernige Riesenzellen. Während sich in diesem zellreichen Gewebe keine Fettzellen vorfinden, erblickt man solche wohl in dem Gewebe, welches ganz von Knochen umschlossen wird, also in den richtigen Markräumen. In einem Schnitte, welcher der Schmorlschen Thioninfärbung unterzogen wurde, ließ die Knochengrundsubstanz eine ziemlich gleichmäßige hellviolette Farbe erblicken; die Knochenkörperchen zeigten eine ziemlich unregelmäßige Form und waren mit typischen Ausläufern versehen.

Die kleine Reihe zeigt uns deutlich, am schönsten im 9. Schnitt, die Verhältnisse des resorbierenden Granulationsgewebes. Betrachten wir die schon oben erwähnte Bucht in der verkalkten Media. Die Grenze zwischen Media und angrenzendem Gewebe ist scharf. Dieses Gewebe setzt sich hauptsächlich zusammen aus roten Blutkörperchen, innerhalb und außerhalb der Gefäßwand, Lymphocyten und mehreren vielkernigen Riesenzellen, welche der Mehrzahl nach unmittelbar an die Kalkmasse grenzen. Seitwärts von diesem Gewebe findet sich, im Zusammenhang mit einem etwas mehr fibrös aussehenden Gewebe, ein kleines Knochengebilde mit einzelnen Knochenkörperchen; in einigen Schnitten zeigt dessen, an das zellreiche Gewebe grenzender Rand, in bezug auf den violett gefärbten äußeren Rand, eine rote Farbe.

Wir finden also in diesen Präparaten eine Resorption der verkalkten Media von seiten eines, vielkernige Riesenzellen enthaltenden blutreichen Granulationsgewebes. An einigen Stellen zeigt sich an den Kalkmassen entlang eine Ablagerung von Knochengewebe, welches sich zuweilen zwischen dem zellreichen Granulationsgewebe und dem Kalk vorfindet. Wir dürfen also annehmen, daß dieses zellreiche junge Gewebe das Muttergewebe der Knochenbildung ist und müssen deshalb von einer indirekten Metaplasie reden. An den Stellen, wo ein zellreiches Gewebe ganz von Knochen eingeschlossen ist, zeigt dieses das Aussehen von Fettmark.

4. Knochenbildung in der verkalkten Media der Aorta abdominalis.

Sektion Nr. 4345. Das Sektionsprotokoll berichtet u. a.: 73jährige Frau, Todesursache Gehirnblutung. Der abdominale Teil der Aorta ist sehr stark verkalkt, zeigt 4 bohnen große Thrombi mit körniger Oberfläche und fühlt sich im unteren Teile, aus dem, eine Handbreite über der Bifurkation, eine kleine Scheibe ausgeschnitten wurde, wie ein festes Rohr an. Nach Entkalkung und Paraffineinbettung wurde diese in Serienschritte zerlegt und zum größten Teil mit Hämatein-Eosin gefärbt.

Der 1. Schnitt läßt uns eine ausgedehnte Verkalkung der Intima und Media sehen. Die Adventitia zeigt, außer einer geringfügigen Verdickung der Wand der kleinen Gefäße, keine pathologischen Veränderungen. Die Intima ist stark verdickt, besteht aus verkalktem sklerotischem Bindegewebe und besitzt an einem der Pole des Präparates eine kleine Hervorragung, welche sich aus amorphen Kalkmassen zusammensetzt, und an deren Basis sich eine geringgradige lymphocytäre Infiltration im hyalinen Bindegewebe vorfindet. In der verkalkten Intima zeigen sich nur vereinzelte langgedehnte Kernchen. Auch in der Media finden sich, bis zur Höhe der oben erwähnten Excrescenz, sehr viele Lymphocyten. Diese Infiltration verringert sich gegen den anderen Pol des Präparates sehr schnell, und dort ist die Media stark verkalkt, während sich in den zentralen Schichten einzelne amorphe Kalkmassen finden. In der äußeren Hälfte der Media sind die Muskelkerne gerade noch zu erkennen, während man dort hier und da eine feine, blaue Granulierung erblickt. Ungefähr in der Mitte des Präparates findet sich hierin, in der Nähe der Adventitia, ein kleiner, zellreicher, junger Bindegewebsherd, zwischen dessen ovalen bis langgedehnten Kernchen sich ein feines Fibrillennetz ausbreitet. Zwischen diesen Bindegewebszellen finden sich mehrere dünnwandige, ziemlich große Blutgefäße, viele Lymphocyten, rote Blutkörperchen und mehrere ziemlich große, protoplasmareiche, die Eosine stark anziehende Zellen, welche einen runden, mäßig großen, stark gefärbten Kern besitzen; auch zeigen sich noch einige braun pigmentierte, ovale oder polygonale Zellen. Außerdem finden wir in diesem zellreichen Herd zwei kleine Knochengebilde eingebettet. Sie enthalten keine Markräume, sind ungefähr $\frac{3}{4}$ — $\frac{1}{4}$ mm groß und zeigen, bei schwacher Vergrößerung betrachtet, ein ziemlich homogenes Aussehen. Das Zentrum dieser Knochenplatten hat eine bläuliche Nuance angenommen als die Peripherie, und es sind hier und da kleine Kerne zu erkennen. Das umgebende Granulationsgewebe grenzt an den meisten Stellen unmittelbar an die Knochenplatten, an einzelnen Stellen zeigt sich aber eine ungefärbte Zone, welche offenbar bei der Herstellung des Präparates entstanden ist. In beiden Knochenplatten zeigt sich im Zentrum eine etwas unregelmäßig begrenzte, mehr blau gefärbte Stelle, während sich daneben, ebenfalls in beiden Knochengebilden, eine kleine

ungefärbte Zone findet, in der eine blau gefärbte Masse enthalten ist. Bei stärkerer Vergrößerung betrachtet zeigen sich die Knochenplatten nicht ganz homogen gefärbt; ein fibrillärer oder lamellärer Bau ist nicht zu erkennen. Die Knochenkerne sind von rundlicher oder länglichovaler Form und von einem deutlich hervortretenden, hellen Hofe umgeben. Jetzt zeigt sich, daß die oben erwähnten, blauen Massen, welche zum Teil von einer ungefärbten Zone umgeben sind, sich aus verkalktem Gewebe zusammensetzen, welches den faserigen Bau noch einigermaßen erkennen läßt; dies sind also wohl die Reste der verkalkten Media, welche von der Resorption übrig geblieben sind. Die Peripherie der Knochenplättchen zeigt eine mehr rote Farbe und ihr unmittelbar angelagert finden sich, an einigen Stellen als eine ununterbrochene Reihe, langgedehnte bis rundliche Kerne. Einzelne zeigen um sich herum eine geringe Menge roter Substanz und sind also im Begriff, osteoides Gewebe zu bilden. Wir finden hier also einen Herd gefäßreichen Granulationsgewebes, in dem sich, um das von der Resorption übrig gebliebene, verkalkte Gewebe der Media herum, Knochensubstanz gebildet hat; diese Knochengebilde vergrößern sich jetzt durch die Tätigkeit von Osteoblasten. Diese entstammen offenbar den Bindegewebszellen des Granulationsgewebes, wie sich aus der Übereinstimmung in Form und Größe zwischen diesen Zellen und den Osteoblasten ergibt.

In den aufeinanderfolgenden Schnitten wechselt das Bild dieses Herdes schnell und ausgiebig; neben den oben erwähnten Knochengebilden sieht man im 2. Schnitt, im Zentrum des Granulationsgewebes, eine rosa gefärbte, ziemlich homogen aussehende Masse, in der sich mehrere rundliche Kerne, zum Teil mit deutlichem Protoplasmasaum versehen, vorfinden. Diese osteoide Masse steht nicht im Zusammenhang mit einer Kalk- oder Knochenplatte. Im folgenden Schnitt erblickt man an gleicher Stelle ein rundliches, violettrotes, mit einigen Kernen versehenes Knochengebilde, das nicht in Verbindung steht mit den anderen Knochenplatten oder mit verkalktem Gewebe. Im 4. Schnitt findet sich an dieser Stelle wieder Granulationsgewebe. Wir finden hier also die Bildung einer osteoiden bzw. knöchernen Platte inmitten des Granulationsgewebes, ohne daß sich ein Zusammenhang mit verkalktem Gewebe vorfindet. Ich möchte diese Entstehungsweise des Knochens, im Gegensatz zu der appositionellen, als eine primitive Knochenbildung bezeichnen. Ein Tangentialschnitt durch den Pol einer Knochenplatte liegt hier nicht vor, weil sich im 1. Schnitt an jener Stelle ebenfalls ein zellreiches Granulationsgewebe findet.

Im 9. Schnitt finden sich in dem erwähnten zellreichen Herd, welcher nun ungefähr $1\frac{3}{4}$ mm zu $\frac{3}{4}$ mm mißt, 6 kleine Knochengebilde, von denen 3 im Zusammenhang mit verkalktem Gewebe stehen. Die Grenze gegen die Kalkmassen bildet überall eine scharfe Linie, und an der dem zellreichen Gewebe zugewendeten Seite sind die Knochenplättchen von rosa gefärbten Säumchen umgeben, in denen man hier und da ein Kernehen, von einem Hofe umgeben, erblickt. Mehrere dieser Knochengebilde sind mit einer Osteoblastenreihe versehen; diese Osteoblasten lassen keinen Unterschied mit den Bindegewebszellen des Granulationsgewebes erkennen.

In den folgenden Schnitten sieht das Granulationsgewebe ganz anders aus. Während sich am Rande des Herdes einige kleine Knochengebilde zeigen, welche von zellreichem Bindegewebe umgeben sind, findet sich im Zentrum ein Gewebe, welches sich der Hauptsache nach zusammensetzt aus Fettzellen, zwischen denen sich viele kleine, dünnwandige Gefäße, einige Bindegewebszellen, Lymphocyten und ziemlich große, protoplasmareiche, rundliche Zellen zeigen, also ein Gewebe, welches Fettmark ähnelt. Während sich in den ersten Schnitten dieser Serie einfache Verhältnisse vorfinden, nämlich einige kleine Knochengebilde, zum Teil

von jungem Granulationsgewebe umgeben, gestalten sich diese allmählich verwickelter, und zuletzt findet sich eine ausgedehnte Knochenbildung und zeigt sich kein Granulationsgewebe mehr, sondern ein typisches Fettmark, welches das erstere ersetzt hat. Die Schnitte 79—84 wurden der Schmorl'schen Thioninfärbung unterzogen und zeigten die ziemlich regellos zerstreut liegenden Knochenkörperchen mit ihren typischen Ausläufern in deutlicher Weise.

Ich möchte noch eine Besonderheit in den Schnitten 133—170 erwähnen. Hier findet sich im Zentrum des Herdes ein kleiner Bezirk fibrillären Bindegewebes, welcher keine Kernfärbung zeigt außer in einigen Spalten, in denen sich junges Bindegewebe vorfindet. Dieser Komplex nekrotischen Gewebes, in den das Granulationsgewebe hineingewuchert ist, steht an einem Pole mit der verkalkten Media in Zusammenhang; an dem anderen Pole und an einer der Seiten entlang hat sich Knochengewebe abgesetzt. Dieser nekrotische Bezirk, in dem sich nur an einigen Stellen eine Verkalkung zeigt, stellt wahrscheinlich den Rest der sich hier vorher befindlichen Media dar, an dem sich Knochen gebildet hat.

Fassen wir die Ergebnisse der Untersuchung dieses Falles kurz zusammen, so ergibt sich: In der verkalkten Media der Aorta abdominalis findet sich ein Granulationsgewebe, in dem sich dadurch Knochen entwickelt hat, daß Bindegewebszellen dieses Granulationsgewebes Knochengrundsubstanz bildeten. Die Knochenablagerung findet, der Hauptsache nach, schichtenweise gegen die Kalkmassen statt. Auch mußte festgestellt werden, daß die Knochenbildung bisweilen zustande kommt inmitten des Granulationsgewebes ohne vorhergehende Ordnung der Bindegewebszellen bzw. Osteoblasten an verkalktes Gewebe; diese Entstehungsweise möchte ich als *primitive Knochenbildung* bezeichnen. Das weitere Wachstum der Knochenplättchen findet durch Apposition statt. An den Stellen, wo die Knochenbildung schon älter war, war das Granulationsgewebe von Fettmark ersetzt worden. Wir konnten in diesen Präparaten keine direkte *Metaplasie Virchows* erkennen; auch hier ist die Knochenbildung wieder an ein Granulationsgewebe gebunden, und man muß von einer indirekten Metaplasie reden.

5. Knochenbildung in der verkalkten Intima der Aorta abdominalis.

Sektion Nr. 4355. Die Aorta des 75jährigen Mannes zeigte nur geringfügige sklerotische Veränderungen; in der Aorta abdominalis fanden sich, in geringer Entfernung voneinander, zwei dünne, ungefähr erbsengroße Kalkplättchen, welche ausgeschnitten, entkalkt, in Paraffin eingebettet und mikroskopisch untersucht wurden. Das eine zeigte nur eine Verkalkung der verdickten Intima, das andere ließ in einem sehr blutreichen Herde in der verkalkten Intima ein schmales Knochenbälkchen erkennen und wurde deshalb in Reihenschnitte zerlegt.

Schnitt 1. Die Intima ist ziemlich stark verdickt und verkalkt. Sie zeigt auch einige bröcklige Kalkmassen und erreicht die ganze Breite der Media und Adventitia zusammen. Die Media zeigt keine krankhaften Veränderungen. Das hyalin-sklerotische Bindegewebe der Adventitia enthält einige kleine Lymphocyteninfiltrate. In der verkalkten Intima, unmittelbar an der Media, findet sich ein kleiner, 1 : $\frac{1}{4}$ mm messender, sehr blutreicher Herd, welcher sich, der Hauptsache nach, zusammensetzt aus sehr vielen dünnwandigen, kleinen Blutgefäßen, zwischen denen sich nur einige wenige Bindegewebskerne finden. Die Peripherie dieses Herdes gestaltet sich etwas kernreicher, und an der Mediaseite erblickt

man am Rande eine sehr schmale Knochenspange, in deren zentralem Teile sich 4 Knochenkörperchen mit ihren Kernen zeigen. Die längere Achse dieser Knochenhöhlen läuft jener der Knochenspange parallel. Die Knochensubstanz hat ein homogenes, violettrottes Aussehen, zeigt jedoch in ihrer an den Herd grenzenden Schicht eine mehr rote Farbe und ist mit einer zusammenhängenden Reihe länglicher Kerne besetzt. Der der Media zugewendete Rand ist mit vielen kleinen Buchten versehen, und hieran grenzt an einigen Stellen verkalktes Gewebe, an anderen Stellen aber erblickt man ein Gewebe, welches sich zusammensetzt aus Bindegewebszellen und vielkernigen Riesenzellen. In der verkalkten Intima sind in der Umgebung des beschriebenen Herdes keine Kerne zu erkennen. An einer anderen Stelle findet sich in der Intima noch ein kleiner, zellreicher Herd.

In den folgenden Schnitten zeigen sich an einigen Stellen, wo sich keine Knochenbildung findet, mehrere vielkernige Riesenzellen an die Kalkmassen angelagert. An der entgegengesetzten Seite der Knochenspange erscheinen nun, dem verkalkten Gewebe entlang, ein paar sehr kleine Knochenplättchen; die Grenze zwischen Kalk und Knochen ist scharf und leicht wellenförmig. Allmählich zeigt der Herd ein anderes Aussehen. So findet sich im 31. Schnitt eine nahezu ununterbrochene, schmale Knochenspange mit deutlichen Knochenkörperchen und Osteoblastensaum, an den Kalkmassen entlang; die innere Schicht zeigt eine mehr rote Farbe als die äußere. Diese Knochenspange umgrenzt ein zellreiches Gewebe, welches ein dünnes Bindegewebsgerüst zeigt mit vielen dünnwandigen Gefäßen, vielen Lymphocyten, pigmentierten Zellen und ziemlich großen, runden, das Eosin stark anziehenden Zellen, welche mit runden, dunkel gefärbten Kernen versehen sind. Dieses Gewebe ähnelt also einigermaßen dem lymphoiden Markgewebe. Diese Ansicht des Knochenherdes bleibt in den folgenden Schnitten fortbestehen. Im 69. Schnitt findet sich der Knochensaum jedoch an einem Drittel des Kalkrandes unterbrochen, und an jener Stelle findet sich dem Kalkrande entlang ein fibrilläres Bindegewebe mit ovalen Kernchen. An dieser Stelle hat sich also offenbar aus dem Granulationsgewebe, statt des ortsfremden Knochengewebes, die gewöhnliche fibrilläre Grundsubstanz entwickelt; weshalb dies geschehen ist, wage ich nicht zu sagen. Im 104. Schnitt sehen wir einen kleinen Markraum sich bilden dadurch, daß zwei Knochensäume in Zusammenhang kommen und den Raum umgrenzen. Die Schnitte 124—126 wurden der Schmorl'schen Thioninfärbung unterzogen und zeigten in der hellvioletten Grundsubstanz deutliche, etwas unregelmäßige Knochenkörperchen mit ihren Ausläufern. In den weiteren Schnitten änderte sich das Aussehen des Herdes nicht mehr nennenswert; allein das Markgewebe gestaltete sich etwas mehr fibrös.

Fassen wir diesen Fall kurz zusammen, so ergibt sich bei einem 75jährigen Manne in einem kleinen Kalkplättchen einer übrigens nicht verkalkten Aorta, in der verkalkten Intima, ein kleiner, sehr blutreicher Herd. An dem Kalk abgelagert findet sich eine sehr geringgradige Knochenbildung, welche begrenzt wird von einer Reihe Bindegewebszellen bzw. Osteoblasten. Wir sehen hier den ersten Anfang der Knochenbildung in einer Kalkplatte der Aorta, welche in der Weise vor sich geht, daß Bindegewebszellen des resorbierenden, vielkernigen Riesenzellen enthaltenden Granulationsgewebes sich an die Kalkmasse ordnen und Knochengrundsubstanz bilden. Die verkalkte Intima wandelt sich also nicht in Knochen um, sondern die Bindegewebszellen des neugebildeten, jungen, resorbierenden Granulationsgewebes bilden diesen;

wir müssen also von einer indirekten Metaplasie des Bindegewebes reden. An einer Stelle hat sich aus dem Granulationsgewebe, statt des Knochengewebes, die ortsgewöhnliche, fibrilläre Grundsubstanz entwickelt, welche dem Kalkrand gleichfalls unmittelbar angelagert ist.

Nach dieser Erörterung der mikroskopischen Präparate einiger Knochenbildungen möchte ich nun in einer Tabelle die Ergebnisse aller unserer untersuchter Kalkherde im Gefäßsystem zusammenfassen und nachher der Entstehungsweise dieser Knochenbildung noch einige Worte widmen. Bei diesen 21 Kalkherden zeigte sich*), daß man 3 Gruppen unterscheiden kann, nämlich solche mit 1. einfacher Verkalkung; 2. Verkalkung, in der sich ein gefäßreiches Granulationsgewebe, zuweilen mit vielkernigen Riesenzellen, entwickelt hat; 3. Verkalkung, verbunden mit einem Granulationsgewebe, in dem sich Knochengewebe gebildet hat.

Kalkherde im Gefäßsystem.

Organ	Sektion Nr.	Alter und Geschlecht	Einfache Verkalkung	Verkalkung + Granulationsgewebe	Verkalkung + Granulationsgewebe + Knochenbildung
Annulus fibrosus . .	4028	71 ♂	+		
	4033	74 ♀	+		
	4205	74 ♂	+		
	4268	83 ♀			+
	4321	36 ♂		+	
Valvula mitralis . . .	4185	38 ♂		+	
	4205	74 ♂		+	
	4268	83 ♀			+
	4321	36 ♂	+		
Aorta ascendens . . .	4033	74 ♀	+		
	4156	80 ♀		+	
	4231	62 ♂		+	
Aorta abdominalis . .	4268	83 ♀			+
	4275	73 ♀	+		
	4345	73 ♀			+
	4355	75 ♂			+
	4355	75 ♂	+		
	4359	65 ♀	+		
Art. iliaca interna . .	4140	76 ♀	+		
	4345	73 ♀		+	
Art. coronaria	4268	83 ♀	+		

In diesen 21 Kalkherden (s. Tab.) fand sich also 10 mal einfache Verkalkung; 11 mal fand sich daneben die Entwicklung eines Granulationsgewebes, und in 5 dieser letzten Fälle hatte sich Knochengewebe gebildet. Die Zahl unserer Fälle ist zu klein um auszusagen, in welchem

*) Die genaue protokollarische Wiedergabe der mikroskopischen Bilder findet sich in meiner Dissertation: Over heterotopie beenvorming naar aanleiding van die in buiklitteekens. Amsterdam 1918.

Prozentsatz man Knochen erwarten darf; wohl zeigt sich, daß dies nicht sehr selten ist. Dies fällt noch mehr in die Augen, wenn man bedenkt, daß sich in 9 untersuchten Kalkherden der Aorta 3 mal Knochengewebe vorfand, während von mehreren Aorten, in denen die Verkalkung zuweilen sehr ausgedehnt war, nur ein sehr kleiner Teil zur Untersuchung gelangte. Es wäre möglich, daß unser großer Prozentsatz eine Zufälligkeit wäre, weil nur die härtesten Stellen zur Untersuchung herangezogen wurden. Allein daneben fand sich auch Knochenbildung in einer kleinen Kalkplatte einer übrigens kaum sklerotischen Aorta (S. Nr. 4355); einigermaßen zufälligerweise gelangte dieses Kalkplättchen zur Untersuchung, weil an dem Tage jener Sektion kein anderes Kalkmaterial zur Verfügung stand. *Lubarsch*¹⁸⁾ war der Meinung, daß diese Knochenbildung recht selten ist, *Rohmer* und *Mönckeberg* meinen jedoch auch, daß in verkalkten Arterien ziemlich oft Knochenbildung stattfindet, und hiermit stimmen auch die Untersuchungen *Poscharisskys* und *Freudensteins*¹⁷⁾.

Unsere Präparate zeigen also, daß die Kalkablagerung öfters den Anlaß bildet zu der Entwicklung eines Granulationsgewebes. Die Knochenbildung findet dann meistens in der Weise statt, daß, nachdem ein Teil des verkalkten Gewebes der Einschmelzung erlegen ist, die jugendlichen Bindegewebszellen des Granulationsgewebes sich dem Kalkrande entlang ordnen und zu der Bildung einer osteoiden Substanz schreiten, welche nachher Kalksalze aufnimmt und hierdurch zu echtem Knochen wird; diese Knochensäume vergrößern sich dann durch Apposition **mittels der Bildung einer Osteoblastenreihe** aus den Bindegewebszellen des angrenzenden **Granulationsgewebes**. In dem Aortenpräparate S. Nr. 4345 zeigte sich aber, daß Knochenbildung auch dadurch zustande kommen kann, daß eine Gruppe Bindegewebszellen inmitten des Granulationsgewebes Knochengrundsubstanz bilden, ohne daß diese jedoch mit verkalktem Gewebe im Zusammenhang stehen. *) Dies wurde, im Gegensatz zu der von Anfang an in appositioneller Weise stattfindenden Entstehungsweise, als primitive Knochenbildung bezeichnet. Und in dem Präparate der Valvula mitralis S. Nr. 4268 hat sich Knochen gebildet **dadurch, daß eine Gruppe jugendlicher Bindegewebszellen, welche sich nur zum Teil an die Kalkmasse anlehnten, in ihrer ganzen Ausdehnung Knochengrundsubstanz bildeten**, ohne vorhergehende schichtenweise Ordnung dieser Bindegewebszellen; hier zeigt sich also gleichsam eine Vermischung der appositionellen und primitiven Bildungsweisen. Beide Weisen der Knochenbildung, die schon von Anfang an appositionelle und die primitive, sind gebunden an das neugebildete Granulationsgewebe, dessen jugendliche Bindegewebszellen noch nicht vollkommen

*) Diese Entstehungsweise zeigt also große Übereinstimmung mit derjenigen des heterotopen Knochens in Bauchnarben. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.*, 248, S. 277.

differenziert sind. Man muß also, wie schon bei der Erörterung der verschiedenen Präparate erwähnt wurde, von einer indirekten Metaplasie (*progressiven Metaplasie Lubarsch*¹⁾) reden. Im Aortenpräparate S. Nr. 4355 konnten wir feststellen, daß dieses Granulationsgewebe sich auch zu fibrillärem Bindegewebe ausbilden kann; die Ursache dieser verschiedenen Differenzierung konnten wir nicht ermitteln. Ebensovienig können wir sagen, weshalb sich in vielen Fällen (6 auf 11) in dem im Anschluß an Verkalkung entstandenen Granulationsgewebe gar kein Knochen gebildet hat. Der Blutgehalt der Knochenherde ist sehr groß; dies sahen wir jedoch im gleichen Maß in Granulationsherden ohne Knochenbildung. Die Ergebnisse unserer Untersuchung entsprechen also im allgemeinen der Darstellung der formalen Genese, wie diese von *Orth*, *Marchand*, *Cohn*, *Bensen*, *Rohmer*, *Mönckeberg* und *Poscharissky* gegeben wird, sie ergänzen diese aber insoweit, als wir, nächst der von Anfang an in appositioneller Weise stattfindenden, auch eine primitive Knochenbildung feststellen konnten. Ich erwähne noch, daß von *Cohn* und *Rohmer* Bilder beschrieben wurden, welche offenbar mit denjenigen unserer primitiven Knochenbildung übereinstimmen.

Dadurch, daß einzelne Knochenbälkchen miteinander in Zusammenhang kommen, oder dadurch, daß das Granulationsgewebe zuletzt in kleinerer oder größerer Ausdehnung von einem Knochensaum umschlossen wird, werden Markräume gebildet. Und in unseren Präparaten, in denen sich eine ausgedehnte Knochenbildung fand und Markräume entstanden waren, zeigte sich, statt des Granulationsgewebes, immer ein dem Fett- oder Lymphoidmark ähnelndes Gewebe. *Freudenstein* ist der Meinung, daß sich zuerst ein Markgewebe entwickle, welches die Kalkmassen resorbiert und dann Knochengewebe bildet. Dies ist jedoch meines Erachtens nicht richtig. Zuerst stellt sich die Entwicklung eines Granulationsgewebes ein, dieses bringt Kalkmassen zur Einschmelzung und bildet Knochengewebe schon bevor es dem Markgewebe ähnelt. Und nachher wandelt sich dieses Granulationsgewebe in ein typisches Markgewebe um. Wohl könnte man also diesem Granulationsgewebe, wenn es Knochen zu bilden angefangen hat, den Namen eines primitiven Markgewebes beilegen.

Mit nur wenigen Worten möchte ich noch einige bekannte Theorien erwähnen, welche öfters für die Erläuterung des Entstehens heterotopen Knochens herangezogen werden. Zuerst möchte ich dann hervorheben, daß wir in unseren Fällen keine Bilder gesehen haben, welche auf eine direkte Metaplasie des Bindegewebes zu Knochen im Sinne *Virchows* deuten*). Und daß es sich bei dieser Knochenbildung in Kalkherden

*) Ich verweise hierbei auf die Erörterung des gleichen Themas in meiner Arbeit über die formale Genese der Knochenbildung in Bauchnarben. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* 248, S. 281.

nicht um eine Konvergenzerscheinung von *Hansemanns* handelt, geht aus der Beschreibung unserer Präparate deutlich hervor und bedarf keiner näheren Erörterung. Auch für die Entstehung dieser heterotopen Knochengebilde aus embryonalen Keimen laut *Cohnheims* Theorie möchte ich nicht eintreten, weil sich das Granulationsgewebe infolge der Verkalkung gebildet hat und es mir nicht richtig erscheint, hierin in einem so großen Prozentsatz versprenzte Keime anzunehmen. Und einer Entstehungsweise aus eingewachsenen Osteoblasten des benachbarten Periostes (*Busch*) können wir auch nicht beipflichten; keines dieser Knochengebilde stand mit naheliegender Knochengewebe in Zusammenhang. Ebenso wenig können wir das Herbeiführen von Knochenmark auf der Blutbahn, wie *Jeruzalem* dies bei der heterotopen Knochenbildung vermutete, annehmen; wir finden ja ein Granulationsgewebe, das sich erst nachher in Markgewebe umwandelt. Wir müssen vielmehr bei diesen Knochenbildungen im Gefäßsystem, wie dies im vorhergehenden schon näher erörtert worden ist, von einer indirekten Metaplasie der jugendlichen Bindegewebszellen des sich in den Kalkmassen entwickelnden Granulationsgewebes reden. Doch möchte ich hierbei nicht an eine Callusbildung denken wie *Cohn* und *Rosenstein*, und ebenso wenig möchte ich diese Knochenbildung als ein neues und spät eintretendes Stadium des arteriosklerotischen Prozesses betrachten wie *Rohmer* und *Mönckeberg*; mit dieser Gefäßkrankheit an sich hat die Entwicklung des Granulationsgewebes nichts zu schaffen, weil dies nur ein Reagieren auf vorhandene Kalkmassen darstellt, wie sich aus der Entwicklung eines ähnlichen Granulationsgewebes in Kalkherden in anderen, beliebigen Organen des Körpers ergibt.

II. Knochenbildung in verkalkten Lungenherden.

Neben der verästelten und tuberösen Knochenbildung in der Lunge, die u. a. von *Arnsperger*¹⁹⁾ beschrieben wurde, und auf welche wir jetzt nicht näher eingehen wollen, weil sich diese Abart der Knochenbildung ohne die Gegenwart von verkalktem Gewebe vollzieht, findet sich öfters eine Knochenentwicklung in verkalkten, meistens wohl tuberkulösen Herden. Von dieser letzten Kategorie wurde der erste Fall von *Bensen*¹²⁾ beschrieben. Dieser Verfasser fand inmitten anthrakotischen Lungengewebes mehrere kleine, unregelmäßige Kalkherde, an denen sich am Rande hier und da ein Knochensaum zeigte. Im verkalkten Gewebe erblickte er auch kleine, dunkle, von einem hellen Hofe umgebene Kerne. An dem Knochenrande entlang fanden sich Bindegewebsfasern mit langen dunklen Kernen, welche an den Übergangsstellen in den Knochen schon hier und da mit einem hellen Hofe versehen waren. Zwischen den Knochenbälkchen zeigten sich Blutgefäße, Pigment, Fettgewebe, rote Blutkörperchen und Lungengewebe; keine Osteoblasten. *Bensen* nimmt

als Genese des Knochens eine Bildung aus dem Bindegewebe, welches sich infolge des Reizes der Kalkmassen entwickelt und in den Kalkherd hineinwächst, an. Bald darauf veröffentlichte *Pollack*²⁰⁾ aus dem Institute *Lubarsch'* eine Untersuchung von 50 verkalkten Lungenherden mit 37 positiven Ergebnissen.

Im Zentrum des Herdes fand sich meistens eine ausgedehnte Verkalkung, welche von einer Bindegewebsschicht umgeben war, während sich die oft mikroskopisch kleinen Knochenbälkchen zwischen dieser Bindegewebsschicht und dem Kalk vorfanden. Diese Knochenplatten zeigten öfters osteoide Säume und osteoide Partien, außerdem Haverssche Kanäle und Lamellen, während sich in nahezu allen Präparaten Knochenmark vorfand; meistens fand sich Fettmark mit vielen sog. Staubzellen. In einigen Fällen fand sich auch ein Endost, welches sich aus einer kontinuierlichen Reihe Bindegewebszellen des Knochenmarkes zusammensetzte; *Pollack* bemerkt aber, daß er meistens vergeblich nach Osteoblasten suchte. Als ursächlichen Moment nimmt dieser Autor eine Reizung von seiten der nekrotischen Kalkmassen auf ihre Umgebung an, wodurch sich eine Bindegewebswucherung entfaltet, welche zu Narbengewebe führt. In diesem Bindegewebe bildet sich dann Knochen durch a) Verkalkung und direkte Metaplasie von zellarmem Bindegewebe; b) direkte Metaplasie von fibrillärem, zellreichem Bindegewebe zu osteoidem Gewebe mit nachfolgender Verkalkung; c) Umwandlung aus Granulationsgewebe, welches sich gebildet hat aus zellreichem oder zellarmem Bindegewebe. *Pollack* verfügte jedoch nicht über ein Präparat, welches diese letzte Möglichkeit mit Bestimmtheit zeigte; wohl konnte er feststellen, daß sich zuweilen aus Granulationsgewebe mittels Apposition ein osteoides Gewebe bildete. Obwohl die meisten dieser Herde wohl tuberkulösen Ursprungs seien, hat die Tuberkulose als solche mit der Knochenbildung nichts zu schaffen.

*Poscharissky*¹⁶⁾ untersuchte 49 verkalkte Lungenherde, welche sich fanden bei 28 Personen im Alter von 9–80 Jahren und in 17 dieser Sektionen, also in 60,7%, konnte er heterotopen Knochen und Knochenmark feststellen.

Die Herde setzten sich meistens aus einem käsigen, häufig verkalkten Zentrum und einer fibrösen, kernarmen peripheren Zone zusammen, während sich die Knochenlamellen zwischen diesem Zentrum und der peripheren Bindegewebsschicht fanden. Öfters zeigte sich zwischen dem Knochen und der Bindegewebsschicht noch eine schmale, zellreiche Bindegewebsschicht, aus der sich offenbar die Knochenzellen bildeten. Unter dem Alter von 28 Jahren fand sich keine Knochenbildung; sie stand nirgends im Zusammenhang mit dem Perichondrium. An den Stellen, wo der Knochen eine höhere Differenzierung zeigte, fand sich Fett- oder Schleimmark; dagegen setzte es sich in den jüngeren Knochenpartien aus einem lockeren, gefäßreichen, fibrillären Gewebe zusammen, in dem sich mehrere Bindegewebszellen, Erythrocyten, Megakaryocyten, Lymphocyten, Myelocyten, eosinophile Zellen und Fettzellen fanden. In den Lacunen am Rande des Knochens zeigten sich hier und da Osteoclasten.

Poscharissky konnte in seinen Präparaten keine direkte Metaplasie *Virchows* feststellen; das Wachstum des Knochens fand mittels Osteoblasten statt, welche sich aus den Fibroblasten des Granulationsgewebes differenzierten. Dieser Forscher ist der Anschauung, daß eine amyloidartige Veränderung der vorhandenen Kalkmassen und eine nachfolgende

Entwicklung von Granulationsgewebe die unerläßlichen Vorbedingungen für die Entwicklung eines Knochengewebes sind. Es zeigt sich also daß, während *Pollack* beim Zustandekommen dieser Knochenbildung besonders einer direkten Metaplasie des zellarmen oder zellreichen Bindegewebes das Wort redet, *Poscharissky* für eine indirekte Metaplasie des Granulationsgewebes eintritt. *Freudenstein*¹⁷⁾ beschrieb ebenfalls in einem alten tuberkulösen Herde, in dessen Zentrum sich eine Verkalkung zeigte, an der Peripherie der Kalkmassen eine Bildung von Knochengewebe und ist der Meinung, daß die Bildung eines Markgewebes, außer in knorpeligen Organen, an eine vorhergehende Verkalkung gebunden ist, während dieses Markgewebe nachher die Kalkmassen resorbiere und erst dann Knochengewebe in appositioneller Weise an den Rändern der Lacunen bilde. Bei der Erörterung der Knochenbildung im Gefäßsystem wurde schon erwähnt, daß wir dieser Meinung hinsichtlich der vorhergehenden Bildung eines Markgewebes nicht beipflichten können; die Knochenbildung in Bauchnarben²¹⁾ zeigt überdies, daß die Bildung eines Knochenmarkes nicht an eine vorangehende Verkalkung gebunden ist.

Ich untersuchte 8 verkalkte Lungenherde; in 4 Fällen fand sich nur einfache Verkalkung, in 1 Falle zeigte sich neben der Verkalkung ein geringfügiges Granulationsgewebe, in dem sich ein fragliches kleines Knochenstückchen fand (S. Nr. 4275), und in den übrigen Fällen fand sich eine Entwicklung von Knochen- und Markgewebe; ich verfüge also über 3 Präparate mit Knochenbildung, welche von 2 Sektionen herühren.

1. Unregelmäßiger Herd.

Sektion Nr. 4128. Es handelt sich um eine 83jährige Frau; Todesursache Pneumonia lobularis. In der Spitze der rechten Lunge fand sich eine bindegewebige Narbe und am unteren Rande der gleichen Lunge ein etwa bohnen-großer Kalkherd von unregelmäßiger Form.

In den Celloidinschnitten des Präparates, welche nach Entkalkung angefertigt wurden, kann man zwei Teile unterscheiden. Im ersteren, gefäßreichen Teil, in dessen Umgebung sich viel Kohlenpigment vorfindet, sind die Lungenalveolen mit Bindegewebe ausgefüllt. In diesen Teil schiebt sich, mit unregelmäßiger Begrenzung, der Kalkherd hinein. Zwischen den Kalkmassen und dem gefäßreichen Bindegewebe findet sich an vielen Stellen noch ein retikuläres, gefäßreiches Gewebe, welches sich hauptsächlich zusammensetzt aus Fettzellen, aber daneben noch viele Lymphocyten, Zellen mit Kohlenpigment und protoplasmareiche, rundliche Zellen zeigt; dieses Gewebe ähnelt also einigermaßen Fettmark. Unmittelbar an die amorphe Kalkmasse, welche mit der Hämatoxylin-Eosinfärbung eine gleichmäßig-körnige, blauviolette Farbe angenommen hat, und in der sich keine Kerne erkennen lassen, grenzen hier und da schmale, hellviolett gefärbte Säume. Bei stärkerer Vergrößerung erblickt man hierin mehrere langgestreckte Knochenkörperchen mit ihren, zum Teil wenig stark gefärbten Kernchen, während die Grundsubstanz ein homogenes Aussehen hat. Diese Knochensäume finden sich einerseits zwischen dem Kalk und der umgebenden Bindegewebsschale,

anderenteils umgrenzen sie tiefere Buchten in den Kalkmassen und schließen das oben beschriebene Fettmark ein. Außerdem finden sich diese schmalen Knochen-
spannen auch an vielen Stellen zwischen dem Markgewebe und der umgebenden, gefäßreichen Bindegewebsmasse und bilden auf diese Weise einen, jedoch an mehreren Stellen unterbrochenen, Ring. Diese Knochenbälkchen ragen an einzelnen Stellen eine Strecke in das Markgewebe hinein; man erkennt sogar einige Knochen-
spannen, welche ganz von Fettgewebe umgeben sind. Bei genauerer

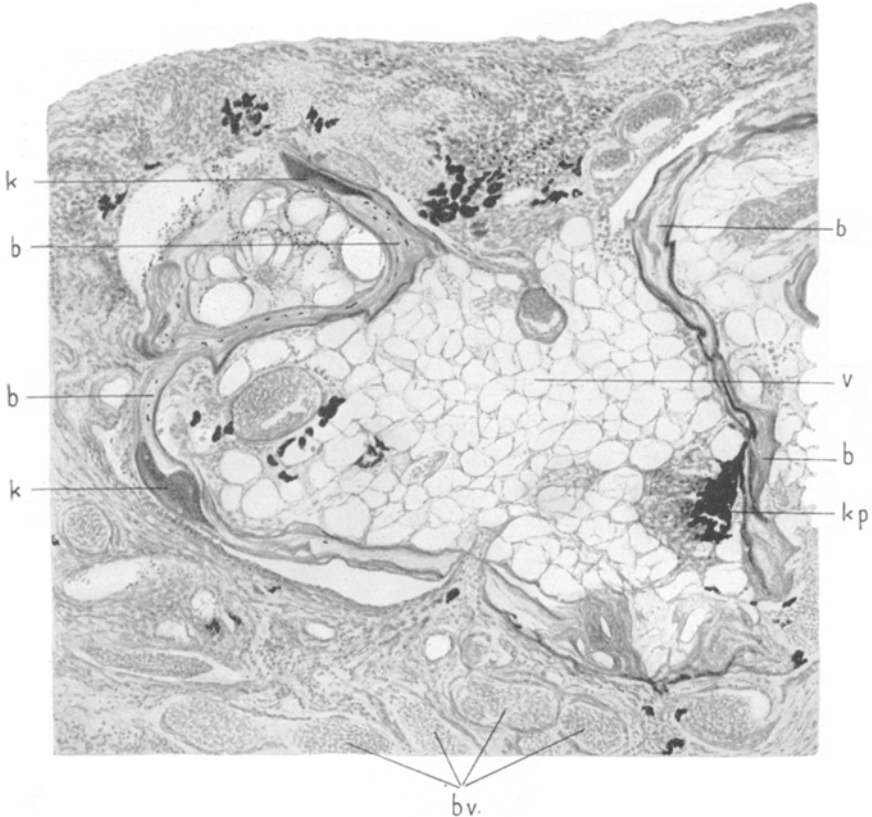


Abb. 3. Knochenbildung in einem verkalkten Lungenherde. S. Nr. 4128. Celloidinschnitt Vergrößerung 75 mal. In diesem Teil des Präparates findet sich nur eine geringgradige Kalkmasse und ein ausgedehntes Fettmark. Schmale Knochen säume lehnen sich an den Kalk und an das Bindegewebe, welches diesen Herd umgrenzt. *b* = Knochen; *K* = Kalkmassen; *v* = Fettmark; *Kp* = Kohlenstaub; *bv* = Blutgefäße.

Betrachtung erblickt man an verschiedenen Stellen zwischen der Bindegewebs-
schale und den Knochen-
spannen noch kleine Kalktrümmer, und auch die erwähnten Knochenbälkchen, welche in das Markgewebe hineinragen, stehen hier und da mit kleinen Kalkmassen im Zusammenhang. An mehreren Stellen grenzen an den Innenrand der Knochen säume einige Bindegewebszellen des Markgewebes; ein Wachstum durch Apposition mittels einer Osteoblastenreihe läßt sich jedoch nicht feststellen. Dies und die Anwesenheit eines Fettmarkes weisen darauf hin, daß wir hier ein altes Stadium der Knochenbildung vor uns haben (Abb. 3).

Fassen wir obenstehende Ergebnisse kurz zusammen, so finden wir zwischen dem Kalk und der umgebenden gefäßreichen Bindegewebsschicht ein ausgedehntes Fettmarkgewebe. Weil sich inmitten des Fettgewebsherdes hier und da Kalktrümmer vorfinden und dieses Fettmark sich außerdem in mehreren großen Lakunen der Kalkmasse findet, läßt sich hier eine ausgedehnte Einschmelzung der verkalkten Masse vermuten. Die Knochensäume finden sich einesteils unmittelbar der Kalkmasse angelagert, andernteils finden sie sich zwischen dem Markgewebe und der umgebenden gefäßreichen Bindegewebsschicht, während sie sich in diesen letzteren Teilen nur hier und da an kleine Kalktrümmer anlehnen. Es ist kein Grund vorhanden, daß wir zum Zustandekommen dieser Knochenspangen eine direkte Metaplasie *Virchows* des Bindegewebes annehmen müßten; des Alters der Knochenbildung wegen können wir in diesem Präparate den Anfang und die formale Genese der Knochenentwicklung nicht mehr feststellen.

2. Runder Herd.

Sektion Nr. 4128. Bei dieser Sektion fand sich an der Seitenfläche des rechten Unterlappens, unter der verdickten Pleura, noch ein etwa erbsengroßer, runder Kalkherd, in dem sich ebenfalls Knochenbildung vorfand.

Das Zentrum dieses Herdes setzt sich aus einer zum Teil verkalkten, amorphen Masse zusammen und hat in den Celloidinschnitten, welche nach Entkalkung hergestellt und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt wurden, eine violettrote bis blaue Farbe angenommen; es läßt keine Kernfärbung erkennen. An der Außenseite zeigt sich eine dicke, kernreiche Bindegewebsschicht (die verdickte Pleura), an den übrigen Seiten dieses Herdes findet sich nur eine dünne, gefäß- und kohlenpigmentreiche Bindegewebsschicht, und hieran grenzen dann die Lungenalveolen, deren Scheidewände stark verdickt sind und viel Kohlenpigment enthalten. Die verdickte Pleura grenzt zum größten Teile unmittelbar an die Kalkmasse, während sich an den übrigen Stellen zwischen dem Kalk und der erwähnten dünnen Bindegewebsschicht ein Gewebe vorfindet, welches mit dem im vorigen Lungenherde beschriebenen Fettmark genau übereinstimmt. Dieses Markgewebe grenzt an mehreren Stellen unmittelbar an den Kalk, und seine Bindegewebszellen haben sich hier und da als eine mehrschichtige Reihe längs der Kalkmasse geordnet. An anderen Stellen jedoch erblickt man zwischen dem Markgewebe und dem Kalk einen schmalen Knochensaum mit ovalen bis rundlichen Knochenkörperchen, in denen die Kerne deutlich ersichtlich sind. Die dünne Bindegewebsschicht, welche den Herd an der Seite des Lungengewebes abschließt, wird an nur einzelnen kleinen Stellen unmittelbar vom Markgewebe begrenzt, im übrigen findet sich an den meisten Stellen zwischen dieser Bindegewebsschicht und dem Fettmark ein schmaler Knochensaum, worin die Kerne, von ihrem Hofe umgeben, sich deutlich hervorheben. Daneben finden wir noch einzelne Stellen, wo kleine Kalktrümmer sich an die Bindegewebsschicht lehnen; diese kleinen Kalkmassen sind jedoch wieder von schmalen Knochensäumen umgrenzt.

Zusammenfassend finden wir also zwischen der Kalkmasse und der umgebenden Bindegewebsschicht mehrere Räume, die mit Fettmark ausgefüllt sind. Dieses Markgewebe wird zum Teil von einem schmalen Knochensaum begrenzt, zum Teil hängt es unmittelbar mit dem Kalk

oder mit der Bindegewebskapsel zusammen. Der Knochen lehnt sich zum Teil unmittelbar an den Kalk an, zum Teil grenzt er an die gefäßreiche Bindegewebskapsel. In diesen letzteren Abschnitten werden die Knochenspangen also einerseits vom Bindegewebe, andererseits von Markgewebe begrenzt. Die Entstehungsweise des Knochens läßt sich des Alters wegen in diesen Präparaten nicht erkennen. Zeichen einer aktiven Tuberkulose konnten in der Lunge nicht festgestellt werden.

3. Erbsengroßer Herd.

Sektion Nr. 4202. Das Sektionsprotokoll berichtet u. a.: Spindelzellensarkom des Gehirns, Pneumonia lobularis. In einer der Lungen der 54jährigen Frau findet sich ein etwa erbsengroßer Herd, dessen Zentrum käsig ist, während die Peripherie Verkalkung zeigt; sonst keine Zeichen einer Tuberkulose. Nach Entkalkung erfolgte Paraffineinbettung, Zerlegung in Serienschritte und Färbung mit Hämatein-Eosin.

Im Schnitt zeigt sich der Herd von unregelmäßiger Form und läßt keine Kernfärbung erblicken; die Farbe ist größtenteils violettrot, während die Peripherie hier und da eine bläuliche Tönung zeigt. Die Begrenzung mit dem umgebenden Lungengewebe wird an den meisten Stellen von einer dünnen, ziemlich zellreichen Bindegewebsschicht gebildet. In der stark vascularisierten Umgebung findet sich eine Vermehrung des Bindegewebes und viel Kohlenpigment; eine aktive Tuberkulose läßt sich nicht erkennen. Im 1. Schnitt grenzt die homogene Kalkmasse an einigen Stellen unmittelbar an die zellreiche Bindegewebskapsel, zum größten Teil findet sich jedoch zwischen dem Kalk und der Bindegewebsschicht ein schmaler Knochensaum, dessen Grundsubstanz ziemlich gleichmäßig gefärbt ist, hier und da jedoch eine konzentrische Streifung mit dem Herde zeigt. Die rundlichen oder länglich-ovalen Knochenkörperchen mit ihren Kernen sind deutlich. Die Knochengrundsubstanz zeigt eine hellviolette Farbe; die Grenze gegen die Kalkmasse ist scharf und der Rand hier und da geschlängelt. Auch die Grenze gegen die Bindegewebskapsel, deren Zellen unmittelbar an den Knochen grenzen, ist scharf. An mehreren Stellen finden sich zwischen der Kalkmasse und dem Knochensaum größere Räume, welche mit einem Gewebe ausgefüllt sind, das sich der Hauptsache nach zusammensetzt aus blutgefüllten kleinen Gefäßen und Lymphocyten, während sich gegen die Kalkmasse ebenfalls noch ein sehr schmaler Knochensaum findet; an diesen Knochenspangen ordnen sich an einigen Stellen die Bindegewebskerne des zellreichen Gewebes. Wir erblicken hier also zwischen dem Kalk und der Bindegewebskapsel eine Art Knochenmark, welches von schmalen Knochensäumen umgrenzt wird. An anderen Stellen findet sich aber zwischen der Kalkmasse und der Bindegewebskapsel nur ein Knochensaum; es ist also möglich, daß sich Knochen bildet, ohne daß sich in der direkten Umgebung ein dem Knochenmark ähnelndes Gewebe entwickelt.

In den folgenden Schnitten finden sich an einigen Stellen in der peripheren Zone der Kalkmasse kleine Knochenringe, welche ein Gewebe einschließen, das sich zusammensetzt aus roten Blutkörperchen, innerhalb oder außerhalb der Gefäßwand, Lymphocyten und Bindegewebskernen mit ihren Fasern. An einzelnen Stellen haben sich die Bindegewebskerne dem Knochen entlang geordnet; eine Osteoidbildung und Apposition läßt sich aber nicht feststellen. Diese Knochenstücke mit ihren zentralen Markräumen sind die Durchschnitte der tief in die Kalkmasse vordringenden Lakunen, gegen deren Wandungen sich Knochen gebildet hat, wie aus den folgenden Schnitten ersichtlich ist.

Im 59. Schnitt erblickt man an einer bestimmten Stelle eines großen Markraumes eine Knochenspange, welche von einem roten Saume begrenzt wird; diesen Saum dürfen wir wohl als Osteoid betrachten. An dieser Stelle setzt sich das Knochenmark aus einem dünnen Fibrillenstroma zusammen, in dem sich viele, ziemlich große, protoplasmareiche Zellen finden. Diese jugendlichen Bindegewebszellen grenzen hier und da an den Osteoidsaum, und an einer bestimmten Stelle erblickt man diese Zellen inmitten einer ziemlich homogenen Grundsubstanz, während sie von einem kleinen Hofe umgeben sind; hier findet also ein Appositionswachstum statt. Und gerade an dieser Stelle, wo das Wachstum noch nicht abgeschlossen ist, findet sich ein mehr dem Granulationsgewebe ähnelndes Markgewebe, während sich in den Räumen, in denen sich keine Apposition mehr erkennen läßt, ein höher entwickeltes, rotes Markgewebe zeigt.

Im 61. Schnitt erblickt man einen Herd sehr zellreichen, fibrillären Bindegewebes, welcher im Zusammenhang mit der Bindegewebskapsel steht, in die Kalkmasse hineingedrungen ist und dort zusammenhängt mit einem Markraum, welcher von rotem Knochenmark ausgefüllt ist. In diesem Bindegewebsherd finden sich ziemlich viele große, eosinophile Zellen und viel Kohlenstaub. Zwischen diesem Bindegewebe und dem Kalk zeigen sich schmale Knochensäume, an denen sich die Bindegewebszellen hier und da reihenweise ordnen.

Es handelt sich also auch in diesem Falle um eine ziemlich alte Knochenbildung. An den meisten Stellen zeigt sich das Markgewebe als ein hoch entwickeltes rotes Knochenmark. Nur vereinzelt findet sich ein osteoides Gewebe, verbunden mit Appositionswachstum, vor; an dieser Stelle zeigt sich ein mehr dem Granulationsgewebe ähnelndes Markgewebe. Man findet die Knochenspangen größtenteils unmittelbar der Kalkmasse angelagert. Daneben zeigen sie sich jedoch auch an mehreren Stellen mit scharfer Grenze unmittelbar an der zellreichen Bindegewebskapsel. Und zwischen diesen Knochensäumen findet sich das Markgewebe, das sich auch in tiefen Lakunen in der Kalkmasse, wieder von einem Knochensaum begrenzt, vorfindet. An einzelnen Stellen zeigt sich zwischen dem Kalk und der angrenzenden zellreichen Bindegewebskapsel eine Knochenspange, ohne daß sich in der Nähe ein Markgewebe vorfindet.

Eine direkte Metaplasie, wie sie von *Pollack* in den Lungenherden beschrieben wurde, konnten wir in unseren Fällen nicht feststellen. Es ist ja, wie *Poscharissky* mit Recht behauptet, nicht gestattet, aus dem alleinigen Zusammenfinden von Knochen und fibrillärem Bindegewebe auf eine direkte Metaplasie zu schließen, weil doch ein hineinwachsendes Granulationsgewebe nach kürzerer oder längerer Zeit die fibrilläre Struktur annimmt. Außerdem muß man, wenn man eine direkte Metaplasie des Bindegewebes zum Knochen annimmt, voraussetzen, daß sich nachher ein Markgewebe in dem fibrillären Bindegewebe entwickelt, wie *Pollack* dies auch tatsächlich bei der Knochenbildung in verkalkten Lymphknoten, in einem Teil seiner Fälle, tut. Ich finde jedoch in unseren Präparaten keinen Grund, welcher diese Annahme rechtfertigen könnte.

In unserem 3. Falle zeigt sich an einer Stelle, wo die angrenzende Knochenspanne mit einem osteoiden Saum besetzt ist und das Wachstum also noch nicht abgeschlossen ist, ein jugendliches, dem Granulationsgewebe ähnelndes Bindegewebe. An allen anderen Stellen, wo sich kein Wachstum mehr feststellen läßt, findet sich ein richtiges Markgewebe. Diese Tatsachen stimmen ganz überein mit denjenigen, welche wir bei der Knochenbildung im Gefäßsystem feststellen konnten. Außerdem konnten wir in allen Lungenherden eine ausgedehnte Einschmelzung der Kalkmassen feststellen, wie dies auch in den verkalkten Herden im Gefäßsystem der Fall war. Wir wissen mit Bestimmtheit, daß die Resorption einer Kalkmasse durch ein Granulationsgewebe vermittelt wird, und das mag auch wohl in diesen Lungenherden der Fall gewesen sein. Die Absetzung des Knochengewebes an der Kalkmasse entlang stimmt in den Gefäß- und Lungenherden genau miteinander überein. Um die verkästen und verkalkten Lungenherde findet sich jedoch eine Bindegewebskapsel, welche sich in den verkalkten Gefäßherden vermissen läßt, und demgemäß finden wir in den Lungenherden an dieser Bindegewebskapsel entlang hier und da auch die Bildung eines Knochensaumes. Hier bildet also das unverkalkte, noch mehr oder weniger zellreiche fibrilläre Bindegewebe die Grundlage, gegen die sich das Knochenge- webe abgesetzt hat, und wir müssen diese Säume auch als eine von Anfang an appositionelle Knochenbildung betrachten. Hinsichtlich der formalen Genese sind die Knochensäume an der Bindegewebskapsel und an der Kalkmasse also gleichwertige Gebilde, nämlich Appositionsknochen. Und wir dürfen meines Erachtens in unseren Lungenherden, deren Knochenbildung schon zu alt ist, um noch mit Bestimmtheit die Entstehungsweise erkennen zu lassen, der großen Übereinstimmung mit der Knochenbildung im Gefäßsystem wegen, eine indirekte Metaplasie der jungen Bindegewebszellen des die Kalkmassen resorbierenden Granulationsgewebes zu knochenbildenden Zellen, Osteoblasten, annehmen.

III. Knochenbildung in verkalkten Lymphknoten.

*Deichert*²²⁾ erwähnte schon nebenbei das Vorkommen von Knochen in alten verkalkten Lymphdrüsen, und die erste genaue Beschreibung findet sich bei *Pollack*²⁰⁾ in seiner „Lungenarbeit“. Dieser Autor fand in verkalkten bronchialen Lymphknoten ähnliche Bilder wie in den Lungenherden, und in diesen Knoten zeigten sich schöne Übergänge vom sklerotischen Bindegewebe zum Knochen, indem das „sklerotische Gewebe, das durch Balkenstruktur ausgezeichnet ist, verschmilzt zu glasartigen, homogenen Massen, in denen dann eine Kalkkörnung auftritt. Diese so veränderten Abschnitte grenzen an die Umgebung mit jenen eigentümlichen, welligen, bogenförmigen Umrissen, wie sie oben schon bei einigen Lungenherden erwähnt sind. Dann treten allmählich Knochen-

körperchen in Lücken auf und noch später Mark“. Und in einer zweiten Arbeit²³⁾ finden sich die Resultate einer ausgedehnteren Untersuchung (auch die schon genannten Fälle finden hierin Erwähnung), bei der sich in 37 Bronchialdrüsen 24 Fälle mit Knochenbildung zeigten, während 8 Mesenterialdrüsen 6 mal ein positives Ergebnis zeigten; weiter wird noch 1 positive Retroperitonealdrüse und 1 peripankreatische Drüse mit negativem Befund erwähnt. Unter einem Alter von 24 Jahren fand *Pollack* keine Knochenbildung; meistens fanden sich außer den verkalkten Drüsen noch andere Zeichen einer Tuberkulose. Der Knochen fand sich in den meisten Fällen an der Stelle, wo die Bindegewebskapsel an den Kalkherd grenzt, bisweilen jedoch inmitten der verkalkten Kapsel in einiger Entfernung des Kalkherdes. Zwischen ein paar Knochenplättchen bildet sich ein Markgewebe und dadurch, daß die Pole der Knochenbälkchen miteinander in Zusammenhang treten, bilden sich ovale Markräume. Das Markgewebe entwickelt sich gleichzeitig mit dem Knochen oder erst nachher durch eine Proliferation der Bindegewebszellen und Umwandlung dieser in typische Markzellen. In einzelnen Fällen mit geringgradiger Knochenbildung fand sich kein Markgewebe; bisweilen zeigte sich eine Resorption des toten oder lebendigen Knochens von seiten eines zellreichen Markgewebes. Osteoblasten und Osteoclasten konnten nicht festgestellt werden; das weitere Wachstum des Knochens fand statt durch eine Apposition der Bindegewebszellen. *Pollack* ist der Meinung, daß es sich um eine direkte Metaplasie handle, und sagt: „Der Knochen entsteht aus dem verkalkten Bindegewebe (seltener aus unverkalktem Bindegewebe) infolge der andauernden Reizung durch den nekrotischen, verkalkten Herd, und zwar, ohne daß dazu eine Vascularisation unbedingt nötig wäre.“ Mit der Annahme einer direkten Metaplasie steht jedoch folgende Beobachtung *Pollacks* meines Erachtens im Widerspruch: „Die nicht seltenen Anhäufungen von rundlichen Bindegewebszellen nach der knochenbildenden Stelle und das Mißverhältnis zwischen der geringen Menge der Zellen des sklerotischen Gewebes und der oft großen Zahl von Knochenkörperchen drängen zu der Annahme, daß der Verknöcherung umschriebene Zellproliferationen in der derben bindegewebigen Matrix vorausgehen.“ *Lubarsch*²⁴⁾, unter dessen Leitung die Arbeit *Pollacks* angefertigt ist, hat diese Untersuchungen fortgesetzt und verfügte mit dem Material *Pollacks* über 100 verkalkte Bronchialdrüsen (74% mit Knochenbildung), 39 verkalkte Mesenterialdrüsen (82% +), 33 tracheale (78,8% +), 7 retroperitoneale, periportale oder perigastrische verkalkte Drüsen (wovon 5 mit Knochenbildung). Unter 20 Jahren fand sich kein Knochen (5 Fälle); im Alter von 50–60 Jahren wurden 19 Fälle untersucht, alle mit positivem Ergebnis. *Lubarsch* ist der Meinung, daß, wenn sich in der Lymphdrüse Knochen vorfindet, die erste tuberkulöse Infektion schon lange

her ist, und daß vielleicht über 60 Jahre der Prozentsatz wieder niedriger wird infolge einer Einschmelzung des Knochens. In 179 verkalkten Drüsen, in denen sich harte, gelbe Stellen zeigten, fand sich also 137 mal Knochengewebe, d. i. in 80,5%, und *Lubarsch* meint, daß man nicht mehr zweifeln könne an einer richtigen Metaplasie des in den Lymphdrüsen neugebildeten Bindegewebes zum Knochen, infolge einer Reizung der in den nekrotischen, tuberkulösen Herden vorhandenen Kalksalze. *Poscharissky*¹⁶⁾ untersuchte von 9 Sektionen 28 verkalkte Mesenterialdrüsen (25 +) und 6 Bronchialdrüsen (1 +) und konnte in jedem Falle die Anwesenheit von großen, mit Fortsätzen versehenen Zellen feststellen, welche sich entweder im Markgewebe oder als Reihen am Knochenrande entlang zeigten, an der Bildung des Knochens sich beteiligten und zu betrachten waren als Osteoblasten, welche sich aus den Fibroblasten des wuchernden Granulationsgewebes bzw. Markgewebes differenziert hatten. Im Gegensatz zu *Pollack* befürwortet *Poscharissky* eine indirekte Metaplasie des Bindegewebes. *Freudenstein*¹⁷⁾ untersuchte 1 Bronchialdrüse und fand zwischen den Kalkmassen Markräume mit Lymphoidmark ausgefüllt, während eine dieser Markhöhlen von einem Knochenraum umgeben war.

Ich untersuchte 14 verkalkte Mesenterialdrüsen, von denen 7 Knochenbildung zeigten. Diese stammen alle von einer Sektion (Mann 67 Jahre); die übrigen Fälle, welche herrühren von Männern von 16, 15, 14 (4 Drüsen) und 69 Jahren, waren negativ und zeigten auch keine Entwicklung eines Granulationsgewebes. Außerdem untersuchte ich noch 2 verkalkte Lungenhilusdrüsen, von denen 1 Knochenentwicklung zeigte (Frau 61 Jahre), während sich in der anderen (Frau 40 Jahre) nur einfache Verkalkung vorfand. Auch wir konnten also in den wenigen von uns untersuchten verkalkten Drüsen unter 20 Jahren ebensowenig wie *Pollack* und *Lubarsch* eine Knochenbildung feststellen. Über die Präparate mit Knochenentwicklung möchte ich folgendes berichten.

1. 7 verkalkte Mesenterialdrüsen.

Sektion Nr. 4262. 67jähriger Mann; Todesursache: Nephritis chronica, Pneumonia lobularis. Im unteren Teil des rechten, oberen Lungenlappens fanden sich zwei abgekapselte, käsige Herde. Die verkalkten Mesenterialdrüsen waren außerordentlich hart; einige zeigten jedoch im Zentrum noch eine käsige Masse mit verkalkter Peripherie, worin sich hier und da braune Stellen fanden.

Die Drüsen wurden entkalkt, in Paraffin eingebettet und mit Hämatein-Eosin gefärbt. Sie zeigen alle ungefähr den gleichen Bau, und in allen findet sich die Entwicklung eines Knochengewebes. Sie setzen sich aus einem nekrotischen, mehr oder weniger verkalkten Zentrum mit einer ziemlich dicken, sklerotischen, meistens verkalkten Bindegewebskapsel zusammen. An verschiedenen Stellen ist diese Bindegewebschicht sehr dick und schiebt sich weit in die nekrotische Masse hinein. Zwischen dieser verkalkten Bindegewebschicht und der zentralen Kalkmasse findet sich an vielen Stellen ein Fettmark mit vielen kleinen Blutgefäßen

und Lymphocyten, während sich an den Rändern der Kapsel und der zentralen Kalkmasse hier und da schmale Knochensäume finden; diese durchqueren zuweilen die Markhöhlen und umgrenzen an einigen Stellen auch wieder kleinere Markräume. Die Knochengrundsubstanz hat sich gleichmäßig violett gefärbt und sieht der Länge nach häufig einigermaßen gestreift aus, während die Knochenkörperchen mit ihren Kernchen in den meisten Knochenbälkchen deutlich zu erkennen sind.

Zwei dieser Drüsen wurden in Schnittserien zerlegt. Die grobe Struktur der Drüse *A* stimmt mit dem schon Gesagten überein. Im 1. Schnitt zeigt sich auch innerhalb der Bindegewebskapsel ein kleiner Herd, welcher sich zusammensetzt aus einem Bindegewebsstroma mit ovalen Bindegewebskernen, mehreren kleinen Gefäßen und Lymphocyten, während sich am verkalkten Rande ein Knochensäumchen mit schönen Knochenkörperchen zeigt, dessen innere Schicht eine mehr rote Farbe erkennen läßt, längs der sich die ovalen Bindegewebskerne in einer kontinuierlichen Reihe angeordnet haben. Daneben zeigt sich, zwischen der zentralen Kalkmasse und der verkalkten Bindegewebskapsel, ein großer Markraum, mit Fettmark ausgefüllt, in dem sich auch ein paar Knochenbälkchen finden; dieser Herd schiebt sich tief in das verkalkte Zentrum vor und zeigt an seinem Rande ein wenig fibrilläres Bindegewebe, jedoch ohne Knochenbildung. Übrigens finden sich in diesen Schnitten mehrere schöne Knochenformationen, welche zum Teil geschlossene Ringe, mit Fettmark ausgefüllt, bilden. In einigen kleineren Höhlen zeigt sich ein mehr fibröses Markgewebe. An der verkalkten Kapsel ist die Knochenbildung ausgiebiger als an dem verkalkten, nekrotischen Zentrum. Die Grenze zwischen Knochen und verkalktem Gewebe gestaltet sich überall scharf; meistens wellenförmig. Auch wurde noch ein Schnitt der Schmorl'schen Thioninfärbung unterzogen; die ovalen Knochenkörperchen mit ihren Ausläufern waren hierin schön zu erkennen.

Die Drüse *B* zeigte im allgemeinen die gleichen Verhältnisse wie *A*; hierin fanden sich, hauptsächlich in der dicken, verkalkten Bindegewebskapsel, große Markräume, meistens mit einem Fettlymphoidmark ausgefüllt, an deren Rändern sich schöne, schmale Knochensäumchen zeigten. In einem, der Thioninfärbung unterzogenen Schnitt, waren die Knochenkörperchen mit ihren Ausläufern in mehreren Knochenbälkchen sehr deutlich.

Der Knochen hat sich in diesen Lymphdrüsen also allenthalben an dem verkalkten Gewebe, sowohl am verkalkten, nekrotischen Zentrum als an der sklerotischen, verkalkten Bindegewebskapsel, entwickelt und bildet damit eine scharfe Grenze. Außerdem findet man ihn auch an den Rändern von mehr oder weniger großen Markräumen, welche sich in der verkalkten Kapsel vorfinden. Eine direkte Metaplasie des Bindegewebes, welche von *Pollack* in verkalkten Drüsen beschrieben wird, konnten wir nicht erkennen. Zwischen dem Zentrum und der umgebenden Bindegewebsschicht findet sich ein Fett- oder Fettlymphoidmark, mit hier und da, am Knochen entlang, Osteoblastenreihen.

2. Verkalkte Lungenhilusdrüse.

Sektion Nr. 4164. 61jährige Frau. In der Spitze der rechten Lunge fanden sich zwei bindegewebige Narben; im Zentrum der einen zeigte sich ein trockenes Käseherdchen. Bei mikroskopischer Untersuchung zeigte sich in einer verkalkten Lungenhilusdrüse die Entwicklung eines Knochengewebes.

Nach Entkalkung und Paraffineinbettung wurde die Drüse in Serienschnitte zerlegt und mit Hämatein-Eosin gefärbt. Diese zeigten alle ungefähr das gleiche Bild, nämlich ein käsiges, teils verkalktes, kernloses Zentrum, umgeben von einer schmalen, sklerotischen Bindegewebskapsel. An einzelnen Stellen findet sich inmitten dieser sklerotischen Schicht oder an deren inneren Seite ein lockeres, fibrilläres Gewebe mit vielen, ziemlich großen, runden Zellen mit intensiv tingiertem Kerne, welche einigermaßen Plasmazellen ähneln. Hier und da zeigt sich zwischen diesem zellreichen Gewebe und der Kalkmasse ein Gewebe mit homogener Grundsubstanz, in der sich ovale Kernechen, von einem Hofe umgeben, vorfinden. Die Grundsubstanz zeigt an einigen Stellen eine rosarote Farbe, an anderen jedoch eine mehr violette und begrenzt als schmales Säumchen mit scharfer Linie die Kalkmasse. Dies ist also Knochengewebe, und im 117. Schnitt findet sich an dessen innerem Rande eine kleine, kontinuierliche Reihe ovaler Zellen. An einer bestimmten Stelle im 52. Schnitt ist die Bindegewebskapsel sehr dünn; sie ist hier ziemlich zellreich, und an dieser Stelle findet sich zwischen der dünnen Kapsel und der Kalkmasse ein schmaler Knochensaum mit deutlichen Knochenkörperchen. Nur in einem Schnitt dieser ganzen Serie zeigte sich im zellreichen Bindegewebe an der Kalkmasse eine Fremdkörperriesenzelle. Die Grenze zwischen dem Knochen und dem verkalkten Gewebe gestaltet sich überall scharf.

In dieser Drüse, deren Verkalkung offenbar jüngeren Datums ist als diejenige in unseren Mesenterialdrüsen, können wir nur eine geringgradige Resorption feststellen. An allen Stellen, wo sich Knochengewebe zeigt, findet sich daneben ein zellreiches Bindegewebe, und zwar entweder an der Innenseite der dünnen, sklerotischen Bindegewebskapsel, oder die Bindegewebskapsel zeigt selbst einen zellreichen Bau. Das Knochensäumchen grenzt mit scharfer Linie an die Kalkmasse und findet sich zwischen dieser und dem zellreichen Bindegewebe; an einer Stelle ist der Knochen von einer richtigen Osteoblastenreihe bedeckt.

Wir finden in unseren Mesenterialdrüsen also eine ausgedehnte Einschmelzung des verkalkten Gewebes, welches von einem Fettmark und Knochensäumen ersetzt worden ist. In der Lungenhilusdrüse hingegen zeigt sich nur eine geringgradige Resorption, und der schmale Knochensaum wird an der einen Seite von einem, dem Granulationsgewebe einigermaßen ähnelnden, zellreichen Bindegewebe begrenzt. Wir konnten in beiden Fällen eine Osteoblastenreihe feststellen. Diese Fälle repräsentieren wohl zwei Stadia der Knochenbildung, und diese Stadia, das ältere und das jüngere, konnten wir auch in den Herden im Gefäßsystem und in den Lungenherden, in der Valvula mitralis, den Aortenpräparaten Nr. 4268 und Nr. 4345 und in dem erbsengroßen Lungenherd Nr. 4202, sogar nebeneinander, beobachten. Wir sahen keine Bilder in unseren verkalkten Drüsen, welche die Annahme einer direkten Metaplasie *Virchows* rechtfertigen könnten. Und ich möchte deshalb, der weitgehenden Übereinstimmung mit der Knochenbildung im Gefäßsystem wegen, eine indirekte Metaplasie der Bindegewebszellen des wuchernden Granulationsgewebes annehmen.

IV. Knochenbildung in verkalkten Leberherden.

Cornil und *Ranvier*⁴⁾ beobachteten den hierher gehörigen ersten Fall, ohne jedoch eine genauere Beschreibung zu geben. *Poscharissky*¹⁶⁾ untersuchte 3 verkalkte Leberherde und konnte in 2 derselben Knochen mit Knochenmark und Osteoblasten feststellen. Diese Knochenbildung zeigte den gleichen Bau wie die von ihm beschriebenen Lungenherde, und er nimmt zu ihrer Entstehung eine indirekte Metaplasie des Granulationsgewebes an. Ich untersuchte einen Fall und fand hierin die Bildung eines Knochengewebes mit Knochenmark.

Verkalkter Leberherd.

Sektion Nr. 4076. 70jährige Frau. Keine sonstigen Zeichen einer Tuberkulose. Der verkalkte Herd liegt unmittelbar unter der an jener Stelle verdickten Leberkapsel und ist etwa erbsengroß. Nach Entkalkung und Celloidineinbettung wurde von 3 Stellen des Präparates ein Schnitt mit Hämatein-Eosin gefärbt.

Das Lebergewebe zeigt keine Besonderheiten. In Schnitt *a* besteht der Kalkherd aus zwei Teilen, welche sich aus einer körnigen, kernlosen, stark blau gefärbten Masse zusammensetzen und von einer ziemlich dicken, fibrillären, kernarmen Bindegewebsschicht umgeben sind. Unmittelbar unter der Leberkapsel findet sich in dem Kalkherd eine kleine Lakune, ausgefüllt mit einem dünnen, fibrillären Bindegewebsstroma in dem sich einige Lymphocyten, ein kleines Blutgefäß und einzelne Bindegewebskerne zeigen, während sich am Kalkrande ein kleiner Knochensaum findet, dessen Grundsubstanz ziemlich homogen und hellviolett gefärbt ist und einige Knochenhöhlen mit ihren Kernchen enthält. In Schnitt *b* findet sich zwischen der Kapsel und der Kalkmasse ein Markraum, welcher 1 : 1/2 mm mißt. Dem Rande entlang erblickt man an mehreren Stellen, sowohl am Kalk wie an der Kapsel, schmale Knochensäume mit deutlichen Knochenhöhlen und Kernen, die sich mit scharfer Linie abgrenzen. Das Markgewebe setzt sich der Hauptsache nach aus kleinen Blutgefäßen und Lymphocyten zusammen, während sich hier und da noch ein kleines Knochenbälkchen findet, bisweilen von ein paar ovalen Kernchen begrenzt. An einer anderen Stelle schiebt sich in den Kalkherd ein größerer, fibrillärer, gefäßreicher Bindegewebsherd, welcher mit der Kapsel im Zusammenhang steht, vor. Schnitt *c* zeigt uns ungefähr das gleiche Bild; nur ist hier die Knochenbildung etwas ausgedehnter und zeigt sich die Bindegewebskapsel etwas zell- und blutreicher.

Wir finden in diesem Leberherd also ein schon altes Stadium der Knochenbildung, und dadurch ist der Zeitpunkt vorüber, um die Entstehungsweise noch erkennen zu können. Die Knochensäume finden sich hier sowohl am Rande der Kalkmasse als an der fasrigen, kernarmen Bindegewebskapsel entlang. Die Knochenformation stimmt, in bezug auf ihren Bau, genau mit dem älteren Stadium der Knochenbildung in den Kalkherden in anderen Organen überein.

Zusammenfassung.

Die Zusammenfassung unserer Ergebnisse kann sich jetzt kurz gestalten, weilschon am Ende der einzelnen Abschnitte unserer Untersuchung ein Überblick gegeben wurde. Nicht jedes Präparat eignet sich zur

Beurteilung der Frage: direkte oder indirekte Metaplasie, und diese kann nur entschieden werden an sehr jungen Knochenbildungen. Dies ist schon von *Ribbert*²⁵⁾ hervorgehoben worden, indem er sagt: „Dann setzte die Knochenablagerung ein, deren Zustandekommen wir meist nicht mehr verfolgen können, weil, wenigstens um die Verkalkungen der Tuberkulose und in den Arterien und Herzklappen, der Prozeß gewöhnlich bereits abgelaufen ist.“ Ich glaube, daß ich bei meiner Untersuchung von kalkhaltigen Herden im Gefäßsystem das Glück hatte, zum Teil sehr junge Knochenformationen unter das Mikroskop zu bekommen, und daß ich daran die formale Genese dieser heterotopen Knochenbildungen feststellen konnte. Die älteren Herde in den Lungen, den Lymphknoten und der Leber zeigen in bezug auf ihre Knochenbildung im allgemeinen die größte Übereinstimmung mit derjenigen im Gefäßsystem, und ich glaube deshalb eine einheitliche formale Entstehungsweise annehmen zu dürfen. Diese stimmt einestails im allgemeinen überein mit derjenigen, welche *Orth*, *Marchand*, *Cohn*, *Bensen*, *Rohmer*, *Mönckeberg* und *Poscharissky* befürwortet haben, andernteils fanden wir ausnahmsweise Bilder, welche offenbar auch von *Cohn* und *Rohmer* beobachtet worden sind, die wir jedoch in anderer Weise deuten mußten (nämlich als sog. primitive Knochenbildung), und wir können dann auch den allgemeinen Ausführungen *Lubarsch*²⁶⁾ und *Ribberts*²⁵⁾ über die Metaplasie der Bindegewebszelle zur Knochenzelle ganz beipflichten. Ich erwähne hierbei noch, daß die von uns festgestellten Knochenbildungen sich alle im vorgeschrittenen Alter, schwankend von 54 bis 83 Jahren, fanden. Im Gefäßsystem untersuchte ich u. a. 3 Herde unter 40 Jahren mit negativem Resultat, und 6 verkalkte Mesenterialdrüsen unter 20 Jahren waren ebenfalls negativ. Ich kann mich, auch in Erwägung der Literaturangaben, der Meinung nicht verschließen, daß das Alter des Individuums eine bedeutende Rolle spielt bei der Metaplasiebereitschaft seiner Bindegewebszellen. Man könnte auch, wie *Pollack*²³⁾, an den fördernden Einfluß eines gewissen, also wohl höheren Alters des Kalkherdes denken; dieser Annahme würden jedoch die Knochenbildungen in der verkalkten Intima des Aortenpräparates Nr. 4355, in dem erbsengroßen Lungenherde Nr. 4202 und in der Lungenhilusdrüse Nr. 4164 meines Erachtens wohl kaum entsprechen. Neun unserer Knochenherde fanden sich bei Frauen, acht bei Männern. Ich möchte den Vorgang der Knochenbildung in den von uns untersuchten kalkhaltigen Herden folgendermaßen zusammenfassen:

1. In der Umgebung eines Kalkherdes entwickelt sich manchmal ein gefäßreiches Granulationsgewebe (bei unserem Material in 46 Kalkherden 24 mal), das zuweilen Fremdkörperriesenzellen enthält (wir konnten dies 9 mal feststellen), welches die Kalkmasse zum Teil zur Einschmelzung bringt.

2. Zu bestimmter Zeit ordnen sich dann noch nicht volldifferenzierte Bindegewebszellen dieses Granulationsgewebes an den Kalkrand und bilden öfters (bei unserem Material in 24 Granulationsherden 17 mal) statt kollagener Fibrillen eine Knochengrundsubstanz (jüngeres Stadium der Knochenbildung). Dieser Vorgang ereignet sich auch bei der endochondralen Ossification. Allein durch die Wucherung des Granulationsgewebes wird nicht der ganze Kalkherd ersetzt, sondern es werden größere und kleinere Höhlen und Lacunen gebildet, und auf einmal erfolgt dann die Entwicklung einer osteoiden Substanz am Kalkrande entlang, und dadurch sind die hinten gelegenen Kalkmassen meistens gegen weitere Einschmelzung geschützt. Auch an der Innenseite dieser Knochensäume stellt sich häufig nur ein beschränktes Wachstum ein, so daß man meistens schmale Knochenspannen und große Markräume zwischen der verkalkten Masse und ihrer Umgebung findet. Entsprechend den Ausdrücken endochondraler und intramembranöser Verknöcherung möchte ich hier deshalb von einer pericalcären Knochenbildung reden. Das weitere Wachstum findet ebenso durch Apposition mittels Osteoblastenreihen statt, welche sich ebenfalls aus den Bindegewebszellen des Granulationsgewebes bilden.

3. Als Grundlage für die Ablagerung des Appositionsknochens wird nicht nur die nekrotische Kalkmasse benutzt, sondern wenn eine umgebende Bindegewebsschicht vorhanden ist, bedienen sich die knochenbildenden Zellen auch der verkalkten Bindegewebskapsel (Mesenterialdrüsen) oder sogar der noch unverkalkten, mehr oder weniger zellreichen Kapsel (Lungenherde, Leberherd).

4. Ausnahmsweise findet auch Knochenbildung in der Weise statt, daß eine Gruppe Bindegewebszellen inmitten des Granulationsgewebes, welche also nicht unmittelbar mit verkalktem Gewebe im Zusammenhang steht, Knochengrundsubstanz bildet. Dies konnten wir im Aortenpräparate Nr. 4345 feststellen, und es wurde daher, im Gegensatz zu der von Anfang an in appositioneller Weise stattfindenden Bildung des Knochengewebes, als *primitive Knochenbildung* bezeichnet. Wir müssen mithin in der formalen Genese der pericalcären Knochenbildung diese zwei Arten unterscheiden.

5. Im Präparate der Valvula mitralis konnten wir feststellen, daß eine Gruppe jugendlicher Bindegewebszellen, welche sich nur zum Teil an die Kalkmasse anlehnt, in ihrer ganzen Ausdehnung Knochensubstanz bildet ohne vorhergehende schichtenweise Ordnung; hier zeigte sich also gleichsam eine Vermischung der appositionellen und primitiven Bildungsweise.

6. Das Granulationsgewebe wandelt sich nachher allmählich in ein mehr typisches Markgewebe, Fett-, Lymphoid- oder Rotmark um (älteres Stadium der Knochenbildung). Ausnahmsweise finden sich

jedoch auch Knochenspangen, ohne daß sich in der unmittelbaren Umgebung ein dem Knochenmark ähnelndes Gewebe entwickelt hat (Erbsengroßer Lungenherd Nr. 4202); dies war in unserem Präparate wohl die Folge des Umstandes, daß die Knochenbildung schon eingesetzt hat, nachdem erst eine geringe Menge der Kalkmasse aufgesaugt war, so daß wir hier einen schmalen Knochensaum zwischen dem Kalk und der zellreichen Bindegewebskapsel finden.

7. Wir müssen bei dieser pericalcären Knochenbildung von einer indirekten Metaplasie reden, weil es die jungen, noch nicht völdifferenzierten Bindegewebszellen des Granulationsgewebes sind, welche, statt kollagener Fibrillen, die Knochensubstanz erzeugen und die Umwandlung der Gewebsstruktur sich also nicht in dem schon gebildeten fibrillären Bindegewebe vollzieht. Eine (direkte) Metaplasie im Sinne *Virchows* konnten wir in unseren Präparaten nicht beobachten. —

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Rokitansky, C.*, Handbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie 1846, S. 368—369. — ²⁾ *Virchow*, Cellularpathologie. 3. Aufl. 1862, S. 343 u. 346. — ³⁾ *Rindfleisch, E.*, Pathologische Gewebelehre. 1878, S. 176. — ⁴⁾ *Cornil et Ranvier*, Manuel d'Histologie Pathologique. 1881. 2. édition. — ⁵⁾ *Virchow*, Cellularpathologie. 1871, S. 469 u. 471. 4. Aufl. — ⁶⁾ *Orth*, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie 1883, S. 225, zitiert nach *Cohn*. — ⁷⁾ *Marchand*, Arterien: Real-Enzyklopädie der gesamten Heilkunde, herausgeg. von *Eulenburg*. Bd. I. 2. Aufl. — ⁸⁾ *Howse*, Transactions of the Pathological Society of London 28. 1877, zitiert nach *Rohmer*. — ⁹⁾ *Paul*, Brit. med. journ. 1. 1896. (Pathological Society of London, 20. III. 1886.), zitiert nach *Rohmer*. — ¹⁰⁾ *von Hanseemann*, Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 3. — ¹¹⁾ *Cohn*, Über Knochenbildung an den Arterien. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* 106. 1886. — ¹²⁾ *Bensen, W.*, Beiträge zur Kenntnis von der heteroplastischen Knochenbildung. Inaug.-Diss. Göttingen 1898. — ¹³⁾ *Rosenstein*, Über Knorpel- und Knochenbildung in Herzklappen. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* 162. 1900. — ¹⁴⁾ *Rohmer*, Über Knochenbildung in verkalkten endokarditischen und endarteriitischen Herden. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* 166. 1901. — ¹⁵⁾ *Mönckeberg, J. G.*, Über Knochenbildung in der Arterienwand. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* 167. 1902. — ¹⁶⁾ *Poscharissky*, Über heteroplastische Knochenbildung. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* 38. 1905. — ¹⁷⁾ *Freudenstein, M.*, Über die Entwicklung des Knochenmarkes in heterotopen Knochenbildungen. *Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol.* 2. 1909. — ¹⁸⁾ *Lubarsch*, Die Metaplasiefrage und ihre Bedeutung. *Arb. a. d. pathol.-anat. Abt. d. K. H. Inst. zu Posen* 1901, S. 218. — ¹⁹⁾ *Arnsperger*, Über verästelte Knochenbildung in der Lunge. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* 21. 1897. — ²⁰⁾ *Pollack*, Über Knochenbildungen in der Lunge. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* 165. 1901. — ²¹⁾ *Mebius, J.*, Die formale Genese der Knochenbildung in Bauchnarben. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* 248. 1924. — ²²⁾ *Deichert*, Über Knorpel- und Knochenbildung an den Tonsillen. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* 141. 1895. — ²³⁾ *Pollack*, Beiträge zur Metaplasiefrage. *Arb. a. d. pathol.-anat. Abt. d. K. H. Inst. zu Posen*. 1901. — ²⁴⁾ *Lubarsch*, Über Knochenbildung in Lymphknoten und Gaumenmandeln. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* 177. 1904. — ²⁵⁾ *Ribbert*, Geschwulstlehre. 1914, S. 9. 2. Aufl. — ²⁶⁾ *Lubarsch*, Geschwülste. *Ergebn. Lubarsch-Ostertag* 1899, S. 957; *Arb. a. d. pathol.-anat. Abt. d. K. H. Inst. zu Posen*. 1901, S. 209 bis 212.