

(Aus dem Anatomischen Institut der Facultad de Ciencias Médicas zu Rosario  
in Argentinien.)

## **Die Degeneration des Knochenbruches, insbesondere die Differenzierung des lockeren Bindegewebes der Bruchstelle in Knorpel- und Knochengrundsubstanz des Callus.**

Von

Prof. Dr. K. v. Korff.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 12. August 1929.)

### *1. Die Differenzierung der Zellen und der Gewebe und ihre große biologische Bedeutung.*

Während der embryonalen und postembryonalen Entwicklung erfahren die Körper- und Geschlechtszellen weitgehende Veränderungen der inneren Organisation, wobei sie eine ganz andere Form, Struktur und chemische Zusammensetzung annehmen; häufig ist die Form charakteristisch für das betreffende Gewebe, das sie entweder allein oder mit anderen Teilen aufbauen. Bei diesen Umwandlungen spielen chemisch-physikalische Kräfte der lebenden Substanzen der Zelle die wesentlichste Rolle und sind in einem ganz bestimmten Sinne, zu einem besonderen Zwecke wirksam. Es werden mit der der Zelle innewohnenden Lebenskraft sehr verschiedenartig gebaute Gebilde gebildet, die den verschiedenen Aufgaben in dem Haushalt des Körpers gerecht werden können.

Wir bezeichnen den allmählich vor sich gehenden Mechanismus der Veränderung der Zellsubstanzen mit Differenzierung oder progressiver Metaplasie (*Lubarsch*). Sie zu erforschen, ist eine der wesentlichsten Seiten der Biologie.

Das Endziel der Differenzierung ist die Erhaltung des Lebens. Die der Ernährung, der Atmung, der Bewegung, der Fortpflanzung dienenden Zellen entstehen durch hochgradige Umwandlungsvorgänge, wobei der Zellcharakter mehr oder weniger verschwinden kann und sich Elemente auf Kosten der übrigen Zellsubstanzen aufbauen.

In vielen Fällen, besonders wenn es sich um chemische Veränderungen handelt, z. B. die Bildung der Fermente, sind wir nicht imstande, die Differenzierung zu verfolgen. Ganz anders, wenn es sich um morpho-

logische Veränderungen der Zellen und deren Produkte oder um sehr allmähliche Differenzierungen von besonderen, und spezifisch färbbaren, Protoplasmasubstanzen, z. B. Blastosomen oder Zentralkörper, handelt. Dank der verbesserten Färbungen, vor allem der *M. Heidenhainschen* Hämatoxylinmethode, sind wesentliche Punkte der Differenzierung erkannt worden. Ich erinnere an die klassischen Arbeiten von *Meves* über die Samenzellenbildung. Sie zeigen uns eine lückenlose Reihe der verschiedenen Entwicklungsstadien der Spermatide in den Samenfadern. Wir erkennen das Auswachsen des Schwanzfadens aus dem distalen Zentralkörper, die Wanderung des proximalen Zentralkörpers an den hinteren Pol des Kernes, die Umgruppierung und Verdichtung des Chromatins in dem Kopfe des Samenfadens, ferner die Vermehrung der Mitochondrien, ihre Gruppierung um den Achsenfaden und Umwandlung in den Spiralfaden usw. Es entsteht schließlich der wurmförmige Samenfaden, den man noch vor etwa 100 Jahren als Parasit ansah. Er ist fähig dank seiner besonderen Bauart sich fortzubewegen und in die Eizelle als befruchtendes Element einzudringen und die Zellsubstanzen der Vererbung zu übertragen.

Die roten Blutkörperchen stellen hoch differenzierte Bindegewebszellen dar, die nach Verlust des Kernes, der Protoplasmastruktur auf Kosten der Protoplasmasubstanzen Hämoglobin bilden. Sie haben nach dieser hohen Differenzierung die wesentlichsten Bestandteile der Zelle und somit den Zellcharakter verloren, gehen schnell zugrunde und neue rote Blutkörperchen differenzieren sich.

Ist durch hochgradige Differenzierung das Ziel der Ausübung einer bestimmten Leistung erreicht, so nimmt die Zelle einen bestimmten Charakter an, den sie zeitlebens beibehält, z. B. die Muskelzelle, Nervenzelle, Knochenzelle. Eine weitere Differenzierung für eine andere Funktion findet nicht statt, ebensowenig eine regressive Metaplasie oder eine Rückkehr in die durchlaufenen Stadien der progressiven Metamorphose. Derartige Zellen haben die Kraft, sich durch Teilung zu vermehren, verloren, kommen somit auch für die Regeneration von Geweben, wie wir später sehen werden, nicht mehr in Frage.

Andererseits gibt es Zellen mit mehr oder weniger bestimmten Charakter, den sie zeitlebens beibehalten. Sie bewahren die Differenzierungskraft, die in verschiedener Richtung sich betätigen kann, wenn es die Umstände verlangen. Hierauf beruht das Prinzip der Regeneration von Zellen und Geweben.

## 2. Die Regenerationsfähigkeit der Gewebe.

Für die Regeneration gilt das Gesetz, daß sich ein Gewebe nach Substanzverlusten nur durch die Dazwischenkunft von denjenigen Zellen neu bilden kann, von denen die Histogenese ausgegangen ist, d. h. das

Epithelgewebe und die aus ihm sich entwickelnden Organe regeneriert sich aus Epithelzellen, das Bindegewebe aus Bindegewebszellen.

Jedoch hängt die Möglichkeit der vollkommenen Regeneration davon ab, ob das betreffende Gewebe noch in dem Besitz von indifferenten oder wenig differenzierten Zellen ist oder nur hochdifferenzierte Zellen hat. In jenem Falle findet eine vollkommene Regeneration, in diesem nur eine unvollkommene oder gar keine statt. Das Zentralnervensystem kann nicht den Verlust der Nervenzellen ersetzen, die hochdifferenzierten Zellen sind nicht fähig, sich zu vermehren; junge differenzierungsfähige Nervenzellen gibt es nicht.

Das Muskelgewebe besitzt nur eine unvollkommene Regenerationskraft. Die Neubildung geht, wie ich glaube, nur von den interstitiellen Bindegewebszellen, die sich in Myoblasten umwandeln, weniger oder höchstwahrscheinlich gar nicht von den hoch differenzierten Muskelzellen aus, obwohl dies viele Forscher annehmen.

Dagegen das Epithel- und Bindegewebe sind fähig, sich vollkommen zu erneuern, auch die harten und verkalkten bindegewebigen Stützsubstanzen. Hierbei bleiben die typischen Grundsubstanzzellen im Bereich der Verletzung untätig und gehen zugrunde, nur die indifferenten Bindegewebszellen der Umgebung können sich vermehren und neues gleichwertiges Gewebe hervorbringen.

Die experimentalen Untersuchungen von *Schwalbe* (1878) und *Marchand* (1901) über Knorpel- und Knochenregeneration sind hier besonders bemerkenswert.

*Schwalbe* schlug mit dem Locheisen runde Löcher in die Ohren von Kaninchen. Das Gewebe, welches die Regeneration des Knorpels übernahm, war scharf gegen den alten Knorpel abgesetzt. Am Rande der Knorpelwunde fanden sich nirgends Teilungen oder Wucherungserscheinungen der Knorpelzellen. Dagegen setzte sich das Perichondrium des Knorpels in das junge, das Knorpelloch ausfüllende Ersatzgewebe ununterbrochen fort: „Seine zelligen Elemente gehen ganz allmählich unter Umwandlung ihrer Form in Knorpelzellen, seine Grundsubstanz unter Aufhellung in Knorpelgrundsubstanz über.“ Dasselbe Ergebnis zeigen die exakten Forschungen von *F. Marchand* (l. c.) über den Vorgang der Wundheilung von Knorpel und Knochen, auf die ich zurückkomme.

### 3. Die Zusammensetzung, histogenetische und regeneratorsche Bedeutung des lockeren Bindegewebes.

Das lockere, ungeformte Bindegewebe setzt sich aus Bindegewebszellen, Bindegewebsfasern und einer flüssigen Intercellularsubstanz zusammen. Es hat ein sehr lockeres, dehn- und zusammenschiebbares Gefüge, stellt das am wenigsten differenzierte System der zahlreichen Bindegewebsformationen dar, ähnelt in seiner Bauart sehr dem embryonalen syncytialen Mesenchym und hat eine ungeheure Verbreitung im Körper gefunden. Es begleitet die Nerven- und Blutgefäßstränge, die einzeln verlaufenden Gefäße und Nerven. Es schiebt sich zwischen die einzelnen

Organe, dringt mit den Gefäßen in das Innere derselben ein. Bei der Freilegung von Muskeln, Gefäßen, Nerven, überhaupt von sämtlichen Organen kann es leicht gefaßt und hochgehoben werden.

Die eigentliche oder fixe Bindegewebszelle findet sich immer im lockeren Bindegewebe, alle anderen, wie die Plasma-Pigment-Fettzellen, dann die Clasmatocyten und Fibroblasten sind vorübergehende, bald mehr, bald weniger vorkommende Gebilde des lockeren Bindegewebes. Viele Verfasser und Lehrbücher gebrauchen Bindegewebszelle und Fibroblast in demselben Sinne, aber sie unterscheiden sich in wesentlichen Punkten. Die fixen Bindegewebszellen sind sternförmig, ihr Zelleib enthält zahlreiche, nach allen Seiten ausstrahlende Fortsätze, die mit breiter Basis in der Nähe des Kernes entstehend, sich nach der Peripherie immer mehr verschmälern und seitliche feine Ausläufer treiben, ähnlich dem Wurzelwerk eines Baumes. Auf Kosten dieser stark entwickelten Protoplasmafortsätze wird der Zelleib auf eine schmale Zone rings um den Kern, der gut entwickelt, meist rund oder auch oval ist, verringert. Er enthält basophile Körner und ist stärker färbbar als die Ausläufer.

Die Zellfortsätze gehen häufig anastomotische Verbindungen in der Peripherie der Kerne ein. Doch das so entstehende Protoplasmasyncytium findet sich mehr im embryonalen, weniger im postembryonalen lockeren Bindegewebe. Hier zeigen dicke Schnitte, daß zwar auch Anastomosen vorkommen, aber die freien Ausläufer vorherrschen, welche immerhin, sobald es die Umstände verlangen, zusammenwachsen und sich wieder trennen können. Dies verlangt schon die große Umwandlung, die dies Gewebe histogenetisch erfährt.

Den zweiten wesentlichen Bestandteil stellen die Bindegewebsfasern dar. Sie überkreuzen sich in lockerem Gefüge, bald in mehr oder weniger geschlängelten Bündeln vereint, bald einzeln laufend. Es wird ein lockeres, verschiebbares Maschenwerk von kollagenen Bindegewebsfasern gebildet, in dessen Maschen die Bindegewebszellen liegen. Der dritte Bestandteil des lockeren Bindegewebes ist die intercelluläre Körperflüssigkeit, welche Zellen und Fibrillen umspült. Sie enthält in wachsenden sehr geringen Mengen Eiweiß- und Schleimsubstanzen und stimmt mit der gewöhnlichen interstitiellen Körperflüssigkeit überein. Vielfach wird sie mit dem schlechten Namen Grundsubstanz bezeichnet, trotzdem sie keine besondere, dem Gewebe eigentümliche Beschaffenheit hat. Sie ist der Vermittler des allgemeinen Stoffwechsels von Zellen und Geweben zu den Gefäßen und umgekehrt.

Das fibrilläre Geflecht des lockeren Bindegewebes stellt an keinem Orte des Körpers ein in sich abgeschlossenes Gebilde dar, sondern seine Fasern hängen mit denen des Bindegewebes der benachbarten Organe zusammen. Auf diese Weise entsteht ein den ganzen Körper durch-

setzendes, zusammenhängendes Bindegeweßssystem mit zahlreichen Fächern, Wänden, Pfeilern und Dächern, in, zwischen und unter denen die einzelnen Organe liegen. Die bindegewebigen festen, seien es verkalkte oder unverkalkte, Stützformationen sind Abschnitte dieses zusammenhängenden Systems, sie stellen verdichtete und erhärtete Stellen desselben vor, wo eine außerordentliche Anhäufung der Fibrillen als intercelluläre Grundsubstanz stattfindet. Dies erkennen wir vor allem aus dem Studium der Histogenese des Bindegewebes.

Das lockere Bindegewebe ist der Sitz der Bildung der Bindegeweßfasern, welche zeitlebens, sobald es die Umstände verlangen, bald im geringen, bald im größerem Grade, vor sich gehen kann.

Die Bindegeweßfasern entwickeln sich primär in den Fibroblasten, die sich aus den fixen Bindegeweßzellen des lockeren Bindegewebes differenzieren, welche hierbei ihre zahlreichen Ausläufer verlieren bis auf zwei. Diese wachsen lang aus und geben der Zelle ein charakteristisches spindelförmiges Aussehen. Bald entwickelt sich im Protoplasma eine besondere Substanz, die Blastosomen, aus denen die Bindegeweßfibrillen hervorgehen. Bei der Bildung und Vermehrung der faserbildenden Substanz werden die übrigen Protoplasmasubstanzen fast oder ganz verbraucht. Die Blastosomen treten sehr deutlich mit spezifischen Färbemethoden (Krystallviolett färbung nach *Benda*) in Erscheinung, während der Zelleib selbst seine Färbbarkeit fast gänzlich einbüßt. Er erscheint immer blaß, wenig scharf gegen die Umgebung abgesetzt. Der eiförmige Kern verliert das Chromatinnetzwerk. Man erkennt nur kleine Chromatinkörner in unregelmäßiger Verteilung.

Derartige Zellen entwickeln sich massenhaft, sobald Fasern gebildet werden müssen, vor allem in den ersten Stadien der Histogenese der bindegewebigen Stützsubstanzen, dann während der Heilung fast sämtlicher Wunden. Man kann die Fibroblasten am besten untersuchen im Periost oder Peichondrium des wachsenden, sich der Fläche nach ausbreitenden Knorpels oder Knochens. Auf parallel zur Oberfläche gerichteten Schnitten liegen sie massenhaft nebeneinander, mehr oder weniger parallel angeordnet. Auch die jungen Bindegeweßfasern sind zunächst in derselben Richtung angeordnet.

Infolge des indifferenten Charakters der Teile des lockeren Bindegewebes besitzt dasselbe eine sehr große histogenetische und regeneratoische Bedeutung. So verwickelt auch die zahlreichen Bindegeweßbildungen zum Teil sind, so nehmen sie dennoch ihren Ursprung aus dem verhältnismäßig einfach zusammengesetzten lockeren Bindegewebe und stellen ein Produkt der allmählichen Differenzierung desselben dar, nicht aber eine Neubildung von seiten gewisser hoch differenzierter Zellen, wie die meisten Untersucher behaupten. Dies geht besonders deutlich aus meinen Untersuchungen über die Entwicklung der Dentin-

grundsubstanz der Haifische, Knochenfische und Säugetiere hervor (1905, 1906, 1907, 1910).

Die zahlreichen Bindegewebsarten entstehen durch die Verschiedenheit der Differenzierung der Bestandteile des lockeren Bindegewebes. Nach diesem biologischen Gesichtspunkte können wir die Bindegewebsarten klassifizieren:

1. Durch Differenzierung der Bindegewebszelle entsteht das Fettgewebe das Pigmentgewebe, das lymphoide Gewebe, das Knochenmark und das Blut.

2. Durch chemische Umwandlung der flüssigen Intercellularsubstanz entsteht das Schleimgewebe, das bei wirbellosen Tieren sehr verbreitet ist, und das Gallertgewebe (Nabelstrang).

3. Die gleichzeitige Differenzierung der Bindegewebszellen und der Intercellularsubstanz läßt das geformte feste Bindegewebe, die Sehne, Aponeurose, Bänder, den Knorpel, Knochen und das Zahnbein entstehen.

Für den Heilungsvorgang der meisten Bindegewebsarten kommen die stark differenzierten Grundsubstanzzellen nicht in Frage, da sie die Wucherungs- und Vermehrungskraft verloren haben. Die Regeneration kann nur dasjenige Bindegewebe übernehmen, welches noch indifferenten Zellen besitzt. Dies ist, wie wir gesehen haben, das lockere Bindegewebe. Daß dies auch bei der Regeneration des Knochenbruches der Fall ist, zeigen meine histogenetischen Präparate, die ich beschreiben werde. Bei der großen Verbreitung dieses mit großer regenerativer Kraft versehenen Gewebes finden wir es in unmittelbarer Nähe der Wunden, so daß es sofort intervenieren kann. Beim Knochenbruch findet sich das lockere Bindegewebe nicht nur im Periost, sondern auch in Haversschen Knochenkanälen, im Knochenmark und zwischen den den Knochen umgebenden Weichteilen.

Für die Erneuerung der verschiedenen Bindegewebsarten nach Verletzungen spielt somit das lockere Bindegewebe eine durchaus ausschlaggebende Rolle. Der Aufbau der Bindegewebsarten während der Regeneration geht in genau derselben Weise vor sich wie bei der gewöhnlichen oder physiologischen Gewebsbildung. Dies trifft auch für andere Gewebe, soweit sie regenerationsfähig sind, zu. Wir können kurz sagen: Die Gewebsbildung bei der Regeneration stellt eine Wiederholung der Bildung der normalen Gewebe dar.

#### *4. Die Theorien der Forscher über die Bildung der bindegewebigen Stützsubstanzen.*

Die hauptsächlichsten Vertreter der bindegewebigen Grund- oder Stützsubstanzen sind der Knorpel, der Knochen und das Zahnbein. Sie zeichnen sich aus durch ihre Härte, die Festigkeit ihres Baues, die durch Kalksalzeinlagerungen erhöht werden kann.

In dem Aufbau haben sie viel Gemeinsames. Die Grund- oder Intercellularsubstanz ist der wesentlichste Bestandteil, besteht aus kollagenen Bindegewebsfasern, die häufig eine dem Gewebe charakteristische und zweckentsprechende Anordnung im Laufe der Gewebsbildung annehmen (*W. Gebhardt*, 1900, 1901). Zwischen den Grundsubstanzfibrillen liegt eine homogene, in den meisten Fällen die Fasern verbergende oder unsichtbar machende Kittsubstanz, die nach der Ansicht der meisten Untersucher der Sitz der Verkalkung sein soll.

Die Grundsubstanzzellen treten an Bedeutung zurück. Sie liegen in besonderen Höhlen, die Zellausläufer in besonderen, dem Stoffwechsel dienenden Kanälen der Grundsubstanz. Die Grundsubstanzzellen, sei es, daß sie allein für sich oder durch Ausläufer miteinander verbunden, in den Grundsubstanzhöhlen liegen, stellen immer ein System für sich, getrennt von der Intercellularsubstanz, und gehen niemals in diese über. Dies zeigen meine histogenetischen Arbeiten über Knorpel-, Knochen- und Zahnbeingrundsubstanz.

Ganz anders ist die Auffassung der meisten Forscher über die Beziehung der Grundsubstanzzellen zur Grundsubstanz, auf die ich hier im einzelnen nicht eingehen will. Fast alle versuchen, und zwar auf sehr verschiedene Weise, die Grund- oder Intercellularsubstanz in einen entstehungsgeschichtlichen Zusammenhang mit den Grundsubstanzzellen zu bringen. Die Grundsubstanz wird vielfach als ein Syncytium der Zellen angesehen oder sie entsteht durch ein „Zusammenfließen benachbarter hüllenloser Zellen, so daß die Zellenmassen zu einem großen Klumpen Protoplasmasubstanz sich vereinigen“ (*Max Schultze*, 1861).

*Virchow* (1871) versteht unter Grundsubstanz des Bindegewebes ein von den Bindegewebszellen geliefertes und zusammenfließendes Sekret. In einer ausführlichen Arbeit (*Erg. Anat.* 17 [1907]) habe ich genauer die verschiedenen Theorien über das genetische Abhängigkeitsverhältnis der Grundsubstanz von den Grundsubstanzzellen erörtert (S. 253ff.).

Die noch heute von den meisten Autoren vertretene Theorie über die Grundsubstanzbildung ist die der namhaften Forscher *Gegenbaur* (1864, 1867), *Waldeyer* (1865, 1871) und *von Ebner* (1902).

Diese Forscher legten meines Wissens den Grundsubstanzzellen die Namen „Chondroblast, Osteoblast und Odontoblast“ bei, ohne beweisen zu können, daß dieselben (in einer bestimmten Weise) die betreffende Grundsubstanz bilden. Sie nahmen vielmehr an, daß die betreffenden Grundsubstanz durch einen nicht näher beschriebenen Absonderungs- oder Umwandlungsvorgang der besonders benannten Grundsubstanzzellen gebildet würde.

Meine vergleichend anatomischen Untersuchungen über die Knorpel-, Knochen- und Zahnbeinbildung zeigen folgendes:

1. Die erste Anlage oder das erste Stadium von Knorpel, Knochen und Zahnbein wird nicht von einer homogenen Masse, sondern von Bindegewebsfasern gebildet und reagiert ausgesprochen acidophil.

2. Die Bindegewebsfasern der ersten Grundsubstanzanlage kommen aus dem lockeren Bindegewebe.

3. Die Grundsubstanzzellen gehen hervor aus der allmählichen Differenzierung der Bindegewebszellen, die stets gegenüber der Grundsubstanz ihre Unversehrtheit bewahren. Ihre Entwicklung geht gleichzeitig mit der der Intercellularsubstanz vor sich, nicht aber vorher.

4. Später erscheint die Grundsubstanz homogen und reagiert basophil, die Grundsubstanzzellen stehen auf der Höhe ihrer Entwicklung und haben eine charakteristische Form angenommen. Zwischen die Fibrillen lagert sich die Kittsubstanz, die Kalksalze aufnehmen (Knochen-Dentin) oder kalksalzfrei bleiben kann (Knorpel). Dies ist das zweite Stadium der Gewebsbildung.

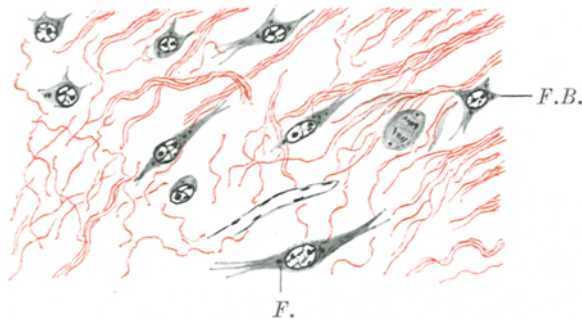


Abb. 1. Knochenbruch nach 8 Tagen. Wucherndes lockeres Bindegewebe des parostalen Callus. F. = Fibroblast; F.B. = Fixe Bindegewebszelle oder Bildungszelle. In der flüssigen Intercellularsubstanz neugebildete sich stark vermehrende Bindegewebsfibrillen.

Es war von vornherein zu erwarten, daß meine Untersuchungen über die Heilung der Knochenbrüche in bezug auf die Histogenese der regenerativen Stützsubstanzen des Callus ebenfalls ergeben würden, daß ihre Grundsubstanzen aus der allmählichen Differenzierung des lockeren Bindegewebes hervorgehen, nicht aber eine Neubildung (Neoplasie) durch hochdifferenzierte Bindegewebszellen sind. Meine diesbezüglichen Präparate beschreibe ich später und schicke die Untersuchungstechnik voraus.

##### 5. Untersuchungsmethode.

Meine mikroskopischen Präparate beziehen sich auf die Metakarpalknochen der weißen Maus. In leichter Ätherbetäubung brach ich mit den Händen je einen mittleren Metakarpalknochen, möglichst in der Mitte seiner Länge. In Abständen von etwa 7 Tagen wurden die gebrochenen Knochen exartikuliert, die Haut abpräpariert. Als Fixierungsflüssigkeit wählte ich säurehaltige Flüssigkeiten, und zwar in großen Mengen, da sie zugleich fixierend und entkalkend wirken und auch schneller in die tieferen Schichten der Gewebe eindringen. Um eine vollständige



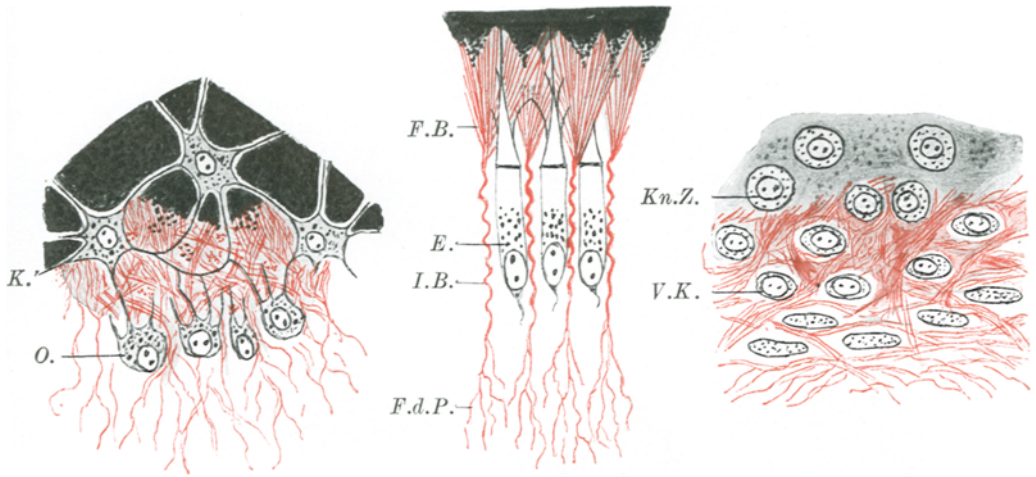
Entkalkung der stärker verkalkten Gewebe zu erhalten, setzte ich täglich kleinere Mengen von den betreffenden Säuren zu der Fixierungsflüssigkeit.

Für die mikroskopische Untersuchung gewähren die Mittelhand- oder auch die Mittelfußknochen möglichst kleiner Tiere folgende Vorteile:

1. Die Bruchenden des Knochens werden durch die Intermetakarpalmuskulatur auf beiden Seiten vor größeren Verschiebungen geschützt.

2. Die Dünnhheit der Knochen garantiert eine möglichst schnelle Fixierung und Entkalkung.

3. Die Möglichkeit, durch die ganze Dicke der Bruchstelle dünne Schnitte der in Paraffin eingebetteten Präparate anzufertigen, die neben der allgemeinen Orientierung über die Veränderungen eine scharfe Differenzierung der histologischen Bestandteile durch Färbungen zulassen.



Osteogenese

Dentinogenese

Chondrogenese

Abb. 2. Die beiden Phasen der Osteo-, Dentino- und Chondrogenese. 1. Das primäre Stadium ist acidophil und besteht aus Bindegewebsfibrillen des lockeren Bindegewebes, die sich in die der Grundsubstanz fortsetzen, wo sie sich geflechtartig überkreuzen. 2. Das sekundäre Stadium ist basophil, erscheint homogen. Die Grundsubstanzfibrillen werden durch die basophile Kittsubstanz maskiert, welche Kalksalze aufnehmen kann (Knochen, Dentin). O. = Osteoblasten der Autoren; K. = Knochenzellen; F.d.P. = Fibrillen der Zahnpulpa; I.B. = Interzelluläre Bindegewebsstränge; F.B. = Fibrillenbüschel der Dentinanlage; E. = Elfenbeinzellen mit Protoplasmafortsätzen. V.K. = Vorknorpelzellen; Kn.Z. = Knorpelzellen.

Als beste Färbemethode hat sich auch hier die *M. Heidenhainsche* Hämatoxylinfärbung erwiesen. Man kann mit ihr bei nicht zu starker Extraktion mit Eisensalaun gut die Osteoblasten, Knochenzellen, mit ihren charakteristischen Protoplasmafortsätzen darstellen. Läßt man dieser Färbung, wobei man besser etwas stärker extrahiert, bis das Protoplasma der Zellen blaßgrau erscheint, eine Bindegewebsfärbung mit dünner alkoholischer S.-Fuchsinlösung (etwa 0,25:1000 Alkohol) auf nur kurze Zeit folgen, so erhält man eine außerordentlich scharfe kontrastreiche Darstellung zwischen Zellen und fibrillärer Interzellularsubstanz, deren Fibrillen außerordentlich deutlich und schnell, in rotem Farbenton, auf S.-Fuchsin reagieren. Dieser Methode verdanke ich vor allem die Ergebnisse meiner histogenetischen Untersuchungen, so das Erkennen der charakteristischen Fibrillenbüschel, welche die erste Dentinegrundsubstanz zusammensetzen, das Erkennen der sehr feinen

und zahlreichen Bindegewebsfasern in der embryonalen Zahnpulpa, die Vereinigung derselben zu den charakteristischen, gewundenen intercellularen Strängen zwischen den Elfenbeinzellen, die in der Peripherie in die erwähnten Fibrillenbüschel ausstrahlen (vgl. Abb. 2).

Auch die Färbung nach *van Gieson* und nach *Mallory* geben gute Differenzierungen der verschiedenen Gewebebestandteile.

*Weidenreich* (1925) benutzte mit guten Erfolgen bei den vergleichend-anatomischen Studien über die Entwicklung des Zahnbeins die Weigert-Methode und konnte sogar in fertigem Dentin den Verlauf der Grundsubstanzfibrillen erkennen. Die Ergebnisse dieses Forschers stimmen im wesentlichen mit dem überein, was ich darüber erforscht hatte.

Wie wichtig es ist, sich mit zuverlässigen Bindegewebsfärbungen vertraut zu machen, geht schon daraus hervor, daß *von Ebner* mit seinen Untersuchungsmethoden die sehr feinen und zahlreichen, isoliert verlaufenden Fibrillen der embryonalen Zahnpulpa nicht erkennen konnte und sie einfach mit Protoplasmafäserchen oder auch mit Fäserchen der Pulpa bezeichnete. Daß es sich jedoch hier um wirkliche Bindegewebsfibrillen handelt, wie ich sie beschrieben hatte, kann nach ihrer Färbereaktion, nach ihrem charakteristischen Verlauf und Verhalten nicht dem geringsten Zweifel unterliegen. Diesbezüglich hat es auch *Weidenreich* (1925) offen ausgesprochen, daß es sich hier um Bindegewebsfasern handelt, die sich nicht nur in Säugetier-, sondern auch in den Haifisch- und Knochenfischzahnpulpen, und zwar mit verschiedenen Methoden, schon während der ersten Anlage des Dentins mit aller Deutlichkeit färben, falls man die Technik beherrscht.

#### 6. Allgemeine Betrachtungen über den Callus der Knochenfraktur.

Der Knochenbruch stellt eine der schwersten Verletzungen dar. Seine vollständige Heilung beansprucht  $4\frac{1}{2}$ —6 Monate. Nicht sehr selten entwickelt sich eine Pseudarthrose, die den betreffenden Körperteil zu dauernder Gebrauchsunfähigkeit verdammt. Daß die Knochenbruchenden umgebende Callusgewebe ändert dauernd seine Beschaffenheit. Im allgemeinen herrscht der Grundsatz, dies Gewebe in unmittelbare Verbindung und Verwachsung mit den Knochenenden zu bringen und es möglichst fest und gleichwertig in seiner Zusammensetzung mit dem gebrochenen Knochen aufzubauen.

Dies wird jedoch nicht auf direktem Wege erreicht, indem sofort gleichartiger Knochen gebildet wird, sondern auf Umwegen. Zunächst tritt eine unvollständige Heilung durch die Entwicklung einer vorläufigen Knorpelknochenmasse ein, welche etwa 2 Monate in Anspruch nimmt. In dieser Zeit besteht der Callus zunächst aus ödematös geschwollenen Muskel- und Bindegeweben, aus zahlreichen Blutergußherden. Die akuten Entzündungserscheinungen, das seröse Ödem gehen schnell, etwa am 5. bis 7. Tage, mehr oder weniger vollständig zurück. Die Trümmer der Blutergüsse erhalten sich viel länger, so daß wir noch nach 5—6 Wochen, besonders in den mittleren Teilen des Callus Reste derselben antreffen. In den peripheren Abschnitten werden sie schneller aufgesaugt und gleichzeitig organisiert, d. h. an ihre Stelle

setzt sich lockeres Bindegewebe, das zusammen mit Blutgefäßcapillaren eindringt.

Die resorbierenden Gebilde in den Blutergußherden sind außer den Phagocyten, wandernde Bindegewebszellen und Riesenzellen.

Die ödematöse Durchtränkung der Weichteile bedingt in der ersten Zeit hauptsächlich die Anschwellung. Das Ödem verschwindet, aber die Anschwellung geht nicht zurück. Es entwickelt sich an dessen Stelle ein wucherndes Bindegewebe von zellig-eitrigem Charakter mit zahlreichen, stark wachsenden und sich neubildenden Blutgefäßen. Dies ist das erste Stadium des Callus, das wir als das des lockeren indifferenten Bindegewebes bezeichnen können. Ihm folgt als zweites das knorpelige, diesem als drittes das aus geflechtartigem Knochen zusammengesetzte, und diesem das aus konzentrischen Knochenlamellen aufgebaute endgültige oder vierte Entwicklungsstadium.

Hierzu muß bemerkt werden, daß niemals während der langen Dauer der Heilung eins dieser Stadien nur aus einer der genannten festen Bindegewebsart sich zusammensetzt, sondern die genannte Art herrscht nur vor. Im allgemeinen erscheint das Callusgewebe fast immer als ein wildes Durcheinander von Bindegewebsarten, die ineinander übergehen, und in dauernder Umordnung und Differenzierung sich befinden.

Der Ausgang der Regeneration liegt im lockeren Bindegewebe, das in sämtlichen Entwicklungsstadien sich immer wieder von neuem durch Differenzierung seiner Bestandteile in die verschiedenen Gewebearten des Callus umwandelt.

Die Übersicht über die schon an und für sich verwickelten Differenzierungen des Bindegewebes wird wesentlich erschwert durch die verschiedenen Entwicklungsarten des vorläufigen Knochengewebes, das anfangs unmittelbar aus dem jungen Bindegewebe des Periostes usw. hervorgeht, dann aber eine knorpelige Vorstufe hat (knorpelig vorgebildeter Knochen). Besonders der letzte Entwicklungsmodus bietet nicht zu überwindende Schwierigkeiten für das Erkennen der Histogenese. Die zahlreichen Theorien, die aufgestellt sind, können hier nicht Bestätigung finden.

Wie man schon seit längerer Zeit weiß, geht die Regeneration nicht nur vom Periost, sondern auch fast gleichzeitig noch von anderen Stellen, von dem Knochenmark, dem Endost und dem interstitiellen Bindegewebe der Weichteile aus. Dementsprechend unterscheiden die Forscher im Gesamtcallus einen periostalen, medullaren und parostalen Callus, wozu später sich noch der interfragmentäre (zwischen den Bruchenden) gesellt. Diese verschiedenen Abschnitte stellen nun nicht etwa in sich abgeschlossene Teile vor, sondern sind naturgemäß durch lockeres Bindegewebe miteinander verbunden. Dadurch, daß sich das letztere bald mehr nach der einen, bald nach der anderen Seite differenziert, findet ein sehr wechselndes Wachstum der Callusarten statt.

Der periostale Callus entwickelt sich in den peripheren Abschnitten der Bruchenden und hat für die Regeneration offenbar nicht die ausschlaggebende Bedeutung, die ihm von den meisten Untersuchern zugeschrieben ist. Er entwickelt sich nur in geringem Umfange dort, wo das Periost nicht abgehoben ist. Aus ihm entwickelt sich osteoides Gewebe in Form von jungen Knochenbalken und zwischen ihnen junges Knochenmark, das seine Differenzierungsfähigkeit bewahrt, und sich in Verbindung setzt mit dem lockeren Bindegewebe des parostalen Callus.

Der parostale Callus nimmt seinen Ursprung aus dem interstitiellen und subcutanen Bindegewebe, welches bei seiner zentralwärts gerichteten Wucherung eine sehr starke Vermehrung erfährt und sehr reich an Blutgefäßen ist, die für die Blutversorgung des Gesamcallus hauptsächlich wirken. Es ist das eigentliche organisierende Gewebe für die Stellen der Blutergüsse und für die Bildung des Knorpelgewebes, das sich von vornherein mehr in den zentralen, dem Bruchspalt benachbarten Gegenden lokalisiert. Dem Umfange nach nimmt der parostale Callus die erste Stelle ein, sein Gewebe differenziert sich in Bindegewebs-, dann in Hyalinknorpel und dieser in Knorpelgewebe, wobei die Knorpelzellen und der größte Teil der faserigen Grundsubstanz auf eine noch ganz rätselhafte Weise aufgesaugt werden.

Der medulläre oder endostale Callus entwickelt sich verhältnismäßig früh innerhalb der Knochenmarkhöhle. Die Dazwischenkunft des Knochenmarkes ist schon am 5. Tage nach dem Bruch erkennbar. Der Callus besteht aus jungen, teils verkalkten, teils unverkalkten Knochenbälkchen mit primärem Markgewebe. Die Beschränktheit des Raumes in der Knochenröhre verhindert eine größere Entwicklung desselben.

Der interfragmentäre Callus entwickelt sich im allgemeinen sehr spät, da zunächst der ihm zukommende Platz von Blutergußherden, später von deren Trümmern eingenommen wird, und deren Organisation sehr spät vor sich geht. Sind sie resorbiert und organisiert, so besteht er aus lockerem Bindegewebe, das aus dem parostalen und auch aus dem medullären Callus an Ort und Stelle wandert, zusammen mit den Blutgefäßen. Für die Entwicklung der vorläufigen Regenerationsgewebe kommt er kaum in Betracht, wohl aber für die des endgültigen Knochenersatzgewebes und für die Bildung des endgültigen Knochenmarkes innerhalb dieses.

Eigentümlich für das vorläufige Regenerationsgewebe ist, daß die Erhärtung und Verkalkung der Callusgewebe in den Randteilen beginnt und ganz allmählich nach der Bruchstelle fortschreitet, so daß etwa zu Anfang des 3. Monates die Randteile aus Knochen, die mehr zentralen aus Knorpel und die in der Mitte gelegenen aus noch mehr oder weniger indifferentem Bindegewebe bestehen. Somit bewahrt das in der Bruchachse gelegene Gewebe am längsten seinen ursprünglichen Charakter.

Nach den wenigen Angaben im Schrifttum setzt sich der endgültige Knochencallus aus der Substantia ossea compacta mit *Haversschen* Lamellensystemen zusammen. Er stellt das Endziel der Heilung dar, die Bruchenden unmittelbar mit einer gleichwertigen Knochensubstanz zu verbinden und den Zusammenhang der Knochenmarkhöhlen der Bruchenden wieder herzustellen.

Die Bildung der Substantia compacta des endgültigen Callus geht sehr langsam vor sich, innerhalb von  $2\frac{1}{2}$  bis 3 Monaten, hierbei findet eine vollkommen neue Anordnung der Blutgefäße, ein Schritt für Schritt vor sich gehender Abbau des vorläufigen Knochengewebes statt. In der Aufbauzeit des endgültigen Callus ist das betreffende Glied schon wieder gebrauchsfähig, zunächst nur in geringem Maße; die Gebrauchsfähigkeit nimmt von Tag zu Tag zu.

Die Entstehungsvorgänge des Aufbaues des endgültigen Callus konnte ich nicht verfolgen, sie müssen aber übereinstimmen mit der Histogenese der Substantia compacta.

Ich habe nur die erste Anlage der *Haversschen* Lamellensysteme erkennen können, sie besteht darin, daß sich die Bindegewebsfasern des primären Markgewebes der vorläufigen Knochensubstanz, besonders im medulären und interfragmentären Callus, um die primären Markgefäße nestförmig anordnen. Hierbei bleibt zwischen Gefäßen und ringförmiger Grundsubstanzanlage das lockere Bindegewebe im ursprünglichen Zustande bestehen als Markgewebe des späteren *Haversschen* Lamellensystems.

Das Osteodentin der Haifische, ebenfalls ein mit konzentrischen Lamellen aufgebauter Knochen, wird in derselben Weise angelegt, wie ich es 1910 bei *Acanthias vulgaris* beschrieben habe.

*Weidenreich* hat eine neue Theorie der Knochen- und Zahnbeinbildung aufgestellt. Er unterscheidet zwei Arten von Knochen und Zahnbein, die sich in Bau und Entstehung entsprechend verhalten sollen. Das Manteldentin und der grobfaserige Knochen stellen ein Flechtwerk sich überkreuzender grobfaseriger Fibrillensysteme dar und werden, wie *Weidenreich* zugibt, nach der von mir beschriebenen Weise angelegt. Das sog. zirkumpulpäre Dentin und der lamellös-konzentrisch gebaute Knochen dagegen entwickeln sich nach *Weidenreich* durch eine Art Absonderung der Osteoblasten und Odontoblasten. In der abgesonderten Masse entstehen die Grundsubstanzfibrillen durch eine Art von „Ausflockung“ oder „Ausfällung“ (*Weidenreich*, l. c.).

In meiner letzten Arbeit über die Entwicklung der Elfenbeinzellen und ihre Beziehungen zur Dentinegrundsubstanz mußte ich ausführlicher, als es mir hier nötig erscheint, auf die Theorie *Weidenreichs* eingehen. Hier will ich nur auf den Unterschied, den *Weidenreich* bezüglich der Knochenbildung beim konzentrisch-lamellös gebauten und ge-

flechtartig gebauten Knochen macht, kurz eingehen. Jener soll durch die alleinige Tätigkeit der Osteoblasten, dieser ohne deren Beteiligung, aus fasrigem Bindegewebe sich entwickeln. *Weidenreich* läßt uns über die Art und Weise der Sekretion der Osteoblasten vollkommen im unklaren. Es handelt sich in beiden Fällen um ein und dieselbe Knochengrundsubstanz mit typischen Zellen und um dieselbe fibrilläre und verkalkte Intercellularsubstanz.

Daß diese echte Knochensubstanz sich einmal nur durch die abgesonderte Tätigkeit der Osteoblasten, das andere Mal aber gänzlich ohne Beteiligung derselben Zellen bilden soll, ist nicht nur von vornherein unwahrscheinlich, sondern widerspricht auch dem allgemeinen histogenetischen Prinzip der Bindegewebsarten.

Der Übergang des lockeren Bindegewebes in die verschiedenen fester gefügten Callusgewebe (Stützsubstanzen) tritt uns auf allen Entwicklungsphasen des Callus deutlich entgegen, wenn man die angegebene Untersuchungstechnik anwendet.

Ich schicke der Beschreibung der Knochen- und Knorpelbildung in den verschiedenen Stadien eine allgemeine Besprechung der Veränderungen voraus.

### 7. Der Knochenbruch nach $5\frac{1}{2}$ Tagen (Abb. 3).

Schon nach wenigen Tagen (etwa 4—5) sind bedeutungsvolle Veränderungen in der Umgebung der Knochenbruchstelle vor sich gegangen, welche der Hauptsache nach mit einer Wucherung des lockeren Bindegewebes, fast an allen Orten der Bruchstelle, einhergehen, wobei eine ungeheure Vermehrung der fixen Bindegewebszellen und der Bindegewebsfibrillen stattfindet. Dies zeigt sich besonders in den peripheren Abschnitten und in der Knochenhöhle, wo die Differenzierung des Knochenmarkes bedeutende Fortschritte gemacht hat.

In der Mitte der Bruchstelle erkennen wir in der oberen Hälfte einen unregelmäßig begrenzten Hohlraum, der mit Bluterguß gefüllt war, und sich während der Einbettung löste. An den Rändern desselben haften noch Blutgerinnsel. Die Knochenbruchenden sind ein wenig ineinander geschoben. In die Knochenhöhle des unteren Bruchendes dringt wucherndes lockeres Bindegewebe. An vielen Stellen liegen Blutergußherde mit Blutgerinnseln, Resten von zugrunde gegangenen Blutzellen usw. Zahlreiche neugebildete Blutgefäße finden sich in dem lockeren Bindegewebe, besonders in dem der Unterhaut.

Das Periost und Endost ist in der Nähe der Bruchstelle abgehoben, in den peripheren Teilen vielfach an der Knochenfläche haften geblieben. Das Muskelgewebe erkennen wir hier nur in einzelnen Bruchstücken. Im benachbarten Bindegewebe finden wir die Regenerationserscheinungen desselben. Die Bindegewebszellen wandeln sich um in langgestreckte Myoblasten, die mehrere, kettenförmig aufgereichte Kerne entwickeln.

Wie es scheint, bildet das Periost das erste Grundsubstanzgewebe. An verschiedenen, mehr in der Peripherie gelegenen Stellen erkennen wir Verdickungen des Periostes, die sich nach außen in das anliegende Bindegewebe vorwölben, und sich sofort in unmittelbare Verbindung mit der Knochensubstanz der Bruchenden setzen.

Diese periostalen Neubildungen zeigen folgende Zusammensetzung: Die äußeren Schichten enthalten zahlreiche, mehr oder weniger dicht nebeneinander liegende Bindegewebszellen. Die oberflächlich liegenden Zellen sind Fibroblasten und differenzieren Bindegewebsfasern. Nach innen folgen unregelmäßig gestaltete, gewöhnliche Bindegewebszellen mit einer sehr wenig entwickelten faserigen Zwischensubstanz.

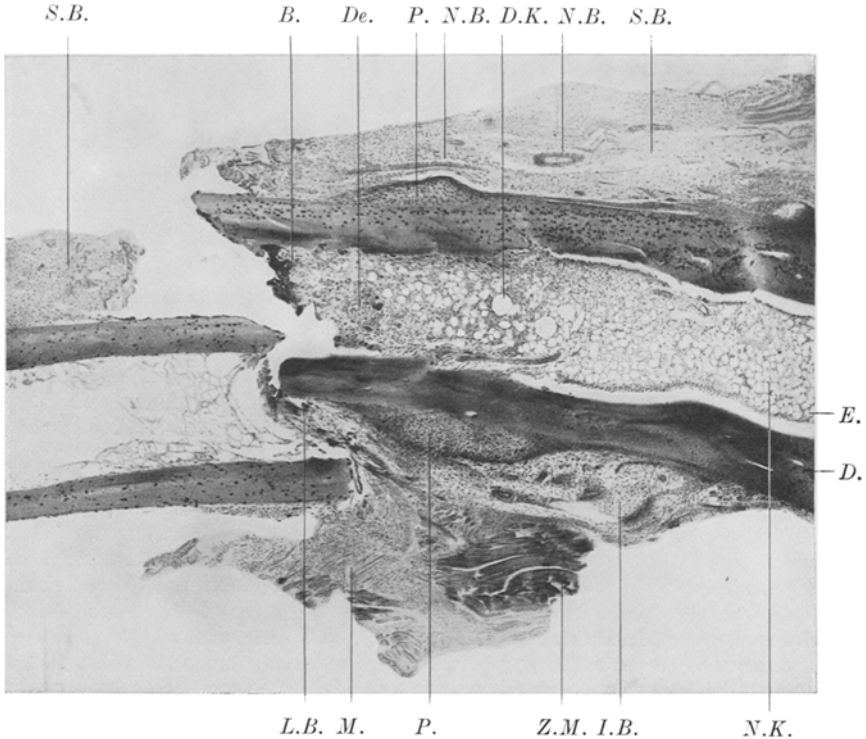


Fig. 3. Knochenfraktur nach 5½ Tagen. Vergr. 35. D. = Diaphyse; E. = Endost; B. = Blutgerinnsel; De. = Detritus vom Bluterguß; Z.M. = Zerrissene Muskelfasern; M. = Differenzierung von Muskelfasern durch Mioblasten im lockeren Bindegewebe zwischen der zerrissenen Muskulatur; P. = Periostale Neubildung, osteoides Gewebe; S.B. = Subcutanes wucherndes Gewebe; N.B. = Neugebildete Blutgefäße; I.B. = Interstitielles wucherndes lockeres Bindegewebe; L.B. = Lockeres Bindegewebe wächst nach dem Zwischenraum der Bruchenden; N.K. = Normales, nicht differenziertes Knochenmark; D.K. = Differenziertes Knochenmark.

In den tieferen Schichten werden die Zellen immer spärlicher, ihr Zelleib wird mehr und mehr sternförmig unter Entwicklung von zahlreichen Ausläufern. Die Zwischenräume der Zellen werden größer, und in ihnen findet eine außerordentliche Vermehrung der Bindegewebsfasern statt als besondere faserige Zwischensubstanz. Die Fasern setzen sich unmittelbar mit der Oberfläche der gebrochenen Knochenenden in Verbindung, so daß von vornherein ein inniger Zusammenhang zwischen neugebildetem und altem Knorpelgewebe geschaffen wird. Dieser Zustand tritt auch an anderen Stellen des Callusgewebes in Erscheinung und bleibt während der ganzen Regeneration bestehen. Wir können dieses neugebildete periostale Gewebe als unverkalktes Osteoidgewebe des Periostes bezeichnen.

Das parostale Bindegewebe (interstitielles und subcutanes Gewebe) befindet sich noch im Stadium der Wucherung seiner Zellen, ohne daß es zu der Neubildung einer besonderen Gewebeart gekommen ist. Wir finden starke Vermehrung der Bindegewebszellen durch mitotische Teilung, Differenzierung derselben in Fibroblasten und zahlreiche neugebildete Bindegewebsfibrillen, die jedoch noch ohne bestimmte Anordnung und Bedeutung sind. Mehr in den Vordergrund dieses Gewebes treten schon jetzt die neugebildeten Blutgefäße, von denen wahrscheinlich die Vascularisation sämtlicher späteren Callusgewebe ausgeht (Abb. 3).

Lehrreich sind die Differenzierungen des Knochenmarkes, die wir schon jetzt erkennen können, soweit es sich um die ersten Phasen des Eingreifens des Knochenmarkes handelt. Bekanntlich setzt sich das Knochenmark der Diaphyse hauptsächlich aus Fettzellen zusammen, so daß man es auch als Fettgewebe bezeichnen könnte. Dies Gewebe ist fähig, sich in mehr oder weniger indifferentes Bindegewebe, aus dem es sich entwickelt hat, umzuwandeln, so daß hier scheinbar eine regressive Metaplasie vorliegt. Dies ist jedoch nicht der Fall, denn nicht die hochdifferenzierten Fettzellen wandeln sich in Bindegewebszellen um, sondern die Differenzierung geht von indifferenten Zellen aus, die sich an gewissen Stellen des gelben Knochenmarkes, wenn auch nur in geringer Menge, erhalten (vgl. Abb. 3).

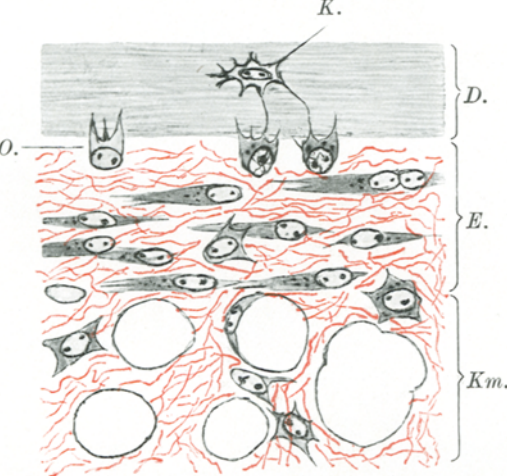
Das Knochenmark des vorliegenden Regenerationsstadiums zeigt 3 verschiedene Abschnitte. Der zentrale, der Bruchstelle benachbarte, ist abgestorben. Hier liegen Trümmernmassen von Blutergüssen, der mittlere befindet sich in der Differenzierung seiner bindegewebigen Teile, der periphere behält seine gewöhnliche Zusammensetzung (gelbes Knochenmark).

Die allmähliche Differenzierung des gelben Markgewebes in lockeres Bindegewebe geht unter folgenden Erscheinungen vor sich: In dem bindegewebigen Gerüstwerk, das die schmalen Räume zwischen den großen Fettzellen durchläuft, finden sich neben Blutcapillaren spärlich indifferente Bindegewebszellen. Diese Zellen nehmen nach der Bruchstelle hin immer mehr zu durch mitotische Teilung. Viele wandeln sich in Fibroblasten um und differenzieren Bindegewebsfibrillen. Unter dem Druck der sich stark vermehrenden Fasern und Bindegewebszellen degenerieren die Fettzellen und gehen immer mehr zugrunde. An vielen Stellen werden die Fettzellen aneinander gedrängt, die sich unmittelbar berührenden schmalen Protoplasimahüllen atrophieren und werden aufgesaugt. Die frei werdenden Fettmassen fließen zu größeren und kleineren Fettkugeln zusammen, die erst nach und nach resorbiert werden können. So setzt sich in diesem Stadium das differenzierte Knochenmark aus ungeformtem, lockerem, stark wucherndem Bindegewebe zusammen, in dem sich noch einzelne Fettzellen und Fettkugeln befinden.

An diesem Differenzierungsvorgang nimmt auch das Endost teil, indem eine bedeutende Vermehrung und Wucherung der Bindegewebszellen und Bindegewebsfasern stattfindet. Wir finden jetzt im Endost zahlreiche langgestreckte Fibroblasten und eine faserige Zwischensubstanz, die später sich weiter differenziert. Die im Endost liegenden Osteoblasten verhalten sich dagegen vollkommen inaktiv, sie haben infolge ihrer hohen Differenzierung die Fähigkeit der Regeneration und der mitotischen Teilung verloren (vgl. Abb. 4).

Die deutschen Forscher *Thiersch*, *Tillmanns*, *von Recklinghausen*, *Grawitz* bezeichnen die fixen oder indifferenten Bindegewebszellen, von denen bei der gewöhnlichen Wundheilung die Regeneration ausgeht, als Bildungszellen. Die Ansicht einiger Autoren, daß auch die Endothelzellen der Capillaren neues Gewebe der Regeneration bilden könnten, kann ich nicht bestätigen. Ich glaube nicht an die Möglichkeit dieser Annahme.





ion des Knochenbruches.

127

nbruch nach 8 Tagen (Abb. 5).

zusammenhängendes Callusgewebe, in dem wir und den periostalen Callus unterscheiden können. hlich durch die starke Wucherung des interegewebes einen bedeutenden Umfang erreicht, so groß ist wie der des gebrochenen Knochens. orläufigen Stützgeweben fortgeschritten ist, beles Callus aus indifferentem oder in den ersten befindlichem lockeren Bindegewebe. Außerdem Bruchstelle ausgedehnte Blutergußherde, in die von allen Seiten das lockere Bindegewebe zur Aufsaugung und Organisation eindringt.

Abb. 4. Knochenbruch nach  $5\frac{1}{2}$  Tagen. D. = Diaphyse in der Nähe des Bruches mit 3 Osteoblasten = O. und 1 Knochenzelle = K.; E. = Wucherndes Endost. Entwicklung zahlreicher Fibroblasten und Bindegewebsfibrillen; Km. = Differenzierung des Knochenmarkes in welchem die Fettzellen zerfallen und absterben, die Bindegewebszellen wuchern, sich zu Fibroblasten entwickeln und Bindegewebsfasern hervorbringen.

#### *Der parostale Callus.*

Den bei weitem größten Anteil an der Bildung des Callusgewebes nimmt das interstitielle und Unterhautbindegewebe, dessen Bindegewebszellen oder Bildungszellen sich außerordentlich vermehrt, dessen Fibroblasten zahlreiche Bindegewebsfibrillen differenziert haben, die bald einzeln, bald in gewundenen Strängen oder Bündeln vereint, eine besondere Intercellularsubstanz bilden. Dieses noch sehr wenig differenzierte Bindegewebe entwickelt sich vor allem in den mittleren Teilen des Callus und bildet die Grundlage für den sich hier bildenden Knorpel, was wir später genauer beschreiben werden. An einer Stelle befindet sich eine außerordentliche Anhäufung von parallel laufenden, mehr oder weniger senkrecht zur Oberfläche des alten Knochens stehenden Fibroblasten. Zwischen ihnen liegen, in derselben Richtung laufend, neugebildete Bindegewebsfasern, die sich mit ihren inneren Enden unmittelbar an der von Periost entblößten Oberfläche des alten Knochens festsetzen (Abb. 5, C. par. [Fib.]). Nach der Peripherie geht dieses Gewebe in Knorpel über, und dieser hängt mit osteoidem

Gewebe des Periostes der anderen Seite zusammen. So wird eine Brücke geschlagen, welche die gebrochenen Knochenenden vorläufig verbindet und aus verschiedenen Bindegewebsarten sich zusammensetzt.

*Der medulläre Callus.*

Die Dazwischenkunft des Knochenmarkes hat weitere Fortschritte gemacht. Wir können 3 verschiedene Teile desselben unterscheiden, einen peripheren,

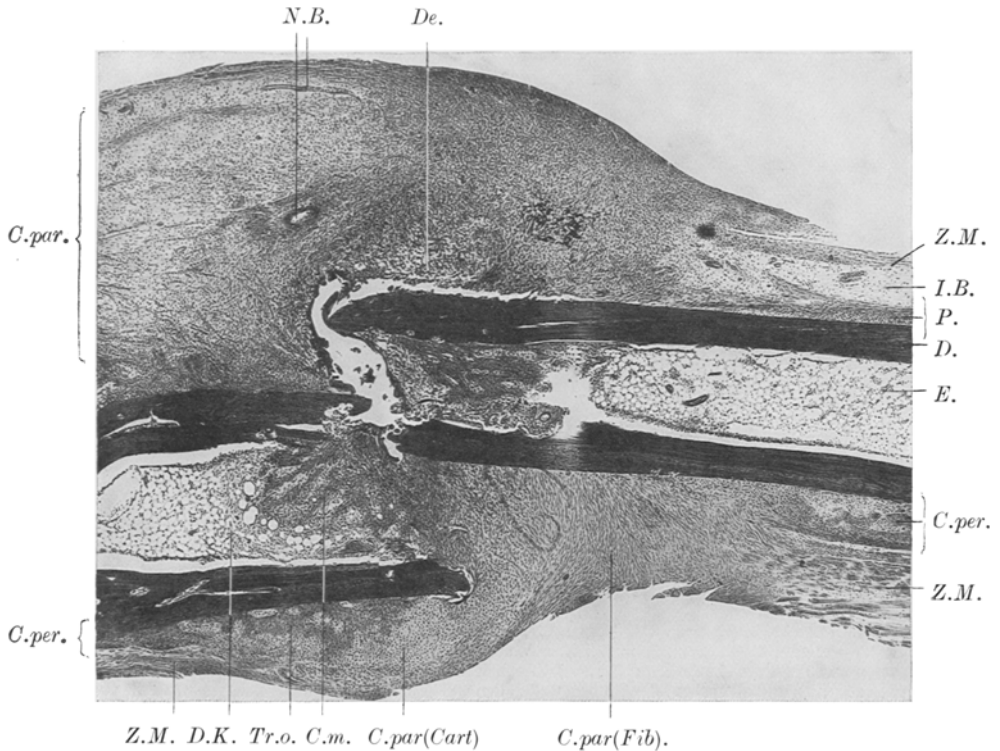


Fig. 5. Knochenbruch nach 8 Tagen. Vergr. 35. *D.* = Diaphyse. *E.* = Endost. *De.* = Detritus von Blutergüssen. *Z.M.* = Zerrissene Muskelfasern, *I.B.* = Interstitielles wucherndes Bindegewebe. *C.par* = Callus parostal, mit neu gebildeten Blutgefäßen = *N.B.*, und proliferierendem lockerem Bindegewebe. *C.par(Fib)* = Parostaler Callus mit zahlreichen Fibroblasten. *C.par(Cart)* = Parostales Knorpelgewebe. *C.m.* = Medularer Callus. *D.K.* = Differenziertes Knochenmark. *C.per.* = Periostaler Callus. *P.* = Wucherndes Periost; *Tr.o.* = Trabeculae oscae des periostalen Callus.

mittleren und zentralen. Der erste ist gewöhnliches gelbes Knochenmark, der zweite hat sich in der Weise, wie ich es vorher beschrieb, in lockeres Bindegewebe differenziert, der dritte hat in der Knochenhöhle, nach der Bruchstelle hin, wachsende Knochenbälkchen gebildet.

Wir erkennen hier unverkalkte und verkalkte Knochenbälkchen, die sich folgendermaßen zusammensetzen: Die Grund- oder Zwischensubstanz besteht aus sich geflechtartig überkreuzenden Bindegewebssträngen oder Bündeln, die nicht etwa ein in sich abgeschlossenes Ganze, sondern die Fortsetzung der im umgebenden lockeren Bindegewebe liegenden und nach den zentralen Teilen des Knochen-

bälkchens laufenden Bindegewebsfasern sind. Diese legen sich hierbei zu Bündeln zusammen. Da diese Bindegewebsbündel von allen Seiten nach einem zentral gelegenen Abschnitt einstrahlen, so findet hier, d. h. an der Stelle, wo sich das Knochenbälkchen bilden soll, ein Sichüberkreuzen derselben statt. Dieses bindegewebige Geflecht ist die Grundsubstanz des jungen Knochengewebes. An dem Rande des Knochenbälkchens liegen Bindegewebszellen zwischen den in die Grundsubstanz einstrahlenden Bindegewebssträngen. Sie differenzieren sich, sobald sie in das Innere der Grundsubstanz verlagert oder eingeschlossen werden. Hier liegen sie in den Maschen des Geflechtwerkes und passen sich ihnen in ihrer Form an, sie entwickeln zahlreiche feine Ausläufer, werden zu sternförmigen Knochenzellen; ihre Protoplasmafortsätze wachsen mit denen benachbarter Zellen zusammen, auch mit denen der am Rande liegenden Osteoblasten. Dies ist das erste, rein fibrilläre, acidophile Stadium der Knochengrundsubstanzanlage.

Das zweite, weiter differenzierte Stadium findet sich ebenfalls in vielen, in dem medullären Callus liegenden, jungen Knochenbälkchen. Der Fortschritt in der Gewebsbildung besteht darin, daß in den zentralen Abschnitten der Bälkchen eine homogene Substanz sich zwischen den Grundsubstanzfasern niederschlägt. An diesen Stellen lagern sich die Kalksalze, in einer noch vollkommen unaufgeklärten Weise, in die Grundsubstanz. Nach der Entkalkung erscheinen diese zentralen Stellen homogen, färben sich ausgesprochen basophil, während die peripheren Abschnitte der Knochenbälkchen im primären Stadium verharren, d. h. sie haben faserige Zusammensetzung und acidophile Reaktion.

Auf die diesbezügliche Analogie in der Bildung von Knochen und Dentin habe ich in mehreren Arbeiten hingewiesen [Erg. Anat. **17** (1907)]. Vgl. Abb. 2.

Die meisten Forscher, welche die Regeneration des Knochengewebes bei Frakturen beschreiben, gehen auf die Bildung des Knochens nicht ein, sprechen nur von Osteoblasten, die Knochensubstanz absondern oder bilden sollen.

Indessen in seinem berühmten Werke „Der Prozeß der Wundheilung mit Einschluß der Transplantation“, 1901, äußert sich *Marchand*, bei Beschreibung seiner Präparate der neugebildeten Knochensubstanz in den Markräumen eines eingepflanzten Schädelknochens folgendermaßen: „Wir sehen zunächst aus den gewucherten jungen Spindelzellen Fibrillen hervorgehen, die immer mehr an Masse zunehmen und sich stellenweise zu einer anfangs noch faserigen, später mehr homogenen Masse in Gestalt schmaler, oft schon frühzeitig netzförmig angeordneter Bälkchen verdichten. Inzwischen sind die Zellkörper von der fibrillären Substanz vollkommen abgelöst und bleiben als unregelmäßige, eckige rundliche, langgestreckte Gebilde, teilweise in Lücken des Bälkchens, teilweise an seinen Rändern, sichtbar. Die ersteren würden schon als Knochenkörperchen zu bezeichnen sein, obwohl sie noch keine eigentliche Sternform mit feinen Ausläufern besitzen. Eine Unterscheidung dieser Zellen von den noch freiliegenden Osteoplasten ist nicht möglich“. „Da, wo die junge Knochensubstanz sich an bereits vorhandene (z. B. abgestorbene) Knochenbälkchen anlagert, ist sie ebenfalls faserig, von derselben Beschaffenheit, wie an den freiliegenden Bälkchen. An der

subduralen neugebildeten Osteophytschicht ist die junge Knochen-  
substanz ebenfalls, wenn auch nicht so deutlich, faserig“.

*Leriche* und *Policard* beschreiben in ähnlicher Weise die Knochen-  
bildung in ihren sehr bemerkenswerten und vielseitigen Untersuchungen  
in „Les problèmes de la physiologie normale et pathologique de l'os“  
(1926), und betonen, daß die Knochensubstanz nicht eine von be-  
stimmten, hochdifferenzierten Zellen gelieferte Neubildung ist, sondern  
ein Differenzierungsprodukt des ungeformten Bindegewebes.

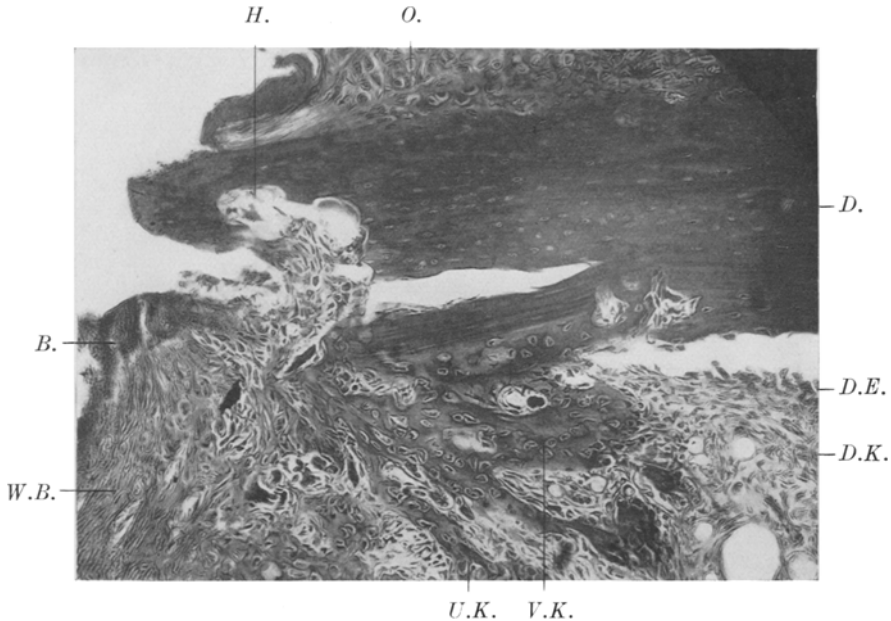


Abb. 6. Knochenbruch nach 8 Tagen. Medulärer Callus. *U.K.* = Unverkalkte Knochenbalken; *V.K.* = Verkalkte Knochenbalken; *D.* = Differenziertes Knochenmark; *D.E.* = Differenziertes Endost; *D.* = Diaphyse; *O.* = Osteoides periostales Gewebe; *H.* = Howshipsche Lakunen mit Osteoclasten; *B.* = Blutgerinsel; *W.B.* = Wucherndes Bindegewebe.

*Hans Petersen* (1924) stellt in seinem Lehrbuch an die Spitze seiner Abhandlung über Knochenentwicklung den Satz *Schaffers*, daß „Knochengewebe überall und immer auf dieselbe Weise, nämlich durch spezifische Knochenbildungszellen, die Osteoblasten (*Gegenbaur*) erzeugt wird“.

Hiermit wird, ohne Beweise zu bringen, die alte Theorie *Gegenbaur*s als bewiesen hingestellt. Weder *Schaffer* noch andere Untersucher haben mit Präparaten die Richtigkeit der Theorie zeigen können. *Petersen* schreibt: „Es ist *sicher*, daß auch im Mesenchym, das erst sehr wenig oder gar keine Fibrillen enthält, eine aus Fibrillen und Kittsubstanz bestehende Knochenmasse von Osteoblasten gebildet werden kann“.

Indessen aus den von *Petersen* wiedergegebenen Präparaten geht dies nicht hervor. *Petersen* fährt dann fort: „Die Zellen sind also wirkliche *Knochenbildner*, die die ganze organische Grundlage der Knochengrundsubstanz aufbauen“.

Die Untersuchungen über Knochenbildung von mir und anderen Forschern, welche durch Wiedergabe von histogenetischen Prä-

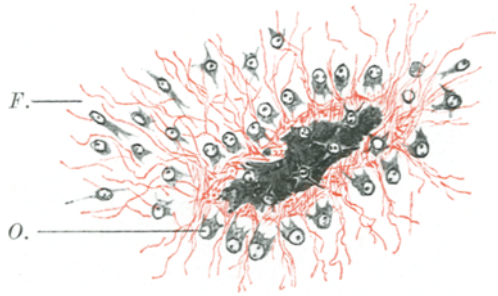


Fig. 7. Knochenbruch nach 8 Tagen. Knochenbälkchen im Knochenmarkgewebe. *F.* = Fibrillen des lockeren Bindegewebes des Knochenmarkes. *O.* = Osteoblasten der Autoren. Die Randteile stellen das primäre, rein fibrilläre acidophile; die centralen Teile das sekundäre verkalkte und basophile Stadium der Knochenbildung dar.

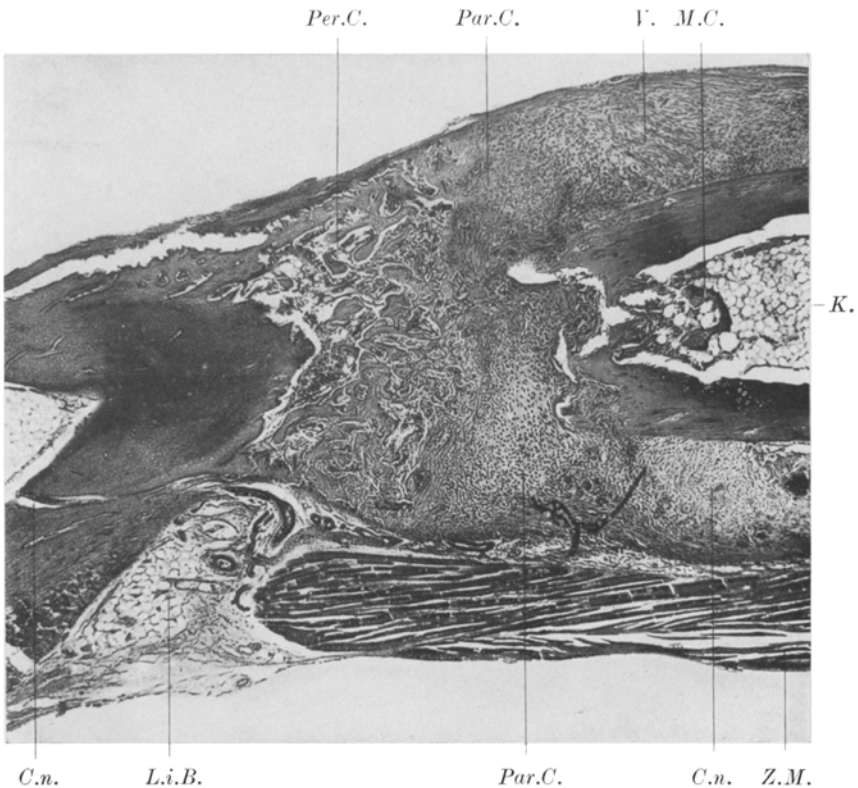


Abb. 8. Knochenbruch nach 15 Tagen. Vergr. 35. *Per.C.* = Periostaler Callus; *Par.C.* = Parostaler Callus; *M.C.* = Medulärer Callus; *K.* = Knochenmark; *V.* = Vorknorpelgewebe; *Z.M.* = Zerissene Muskulatur; *L.i.B.* = Lockeres interstitielles Bindegewebe; *C.n.* = Canalis nutritivus der Diaphyse mit arteria nutritiva.

paraten deutlich zeigen, daß die Ansicht *Schaffers* oder vielmehr die von *Gegenbaur* nicht zutrifft, sondern die Grundsubstanz in einer ganz anderen Weise gebildet wird, finden bei *Petersen* überhaupt keine Erwähnung. *Petersen* stellt in zwei wiedergegebenen Präparaten junger Knochen- substanz die erste Anlage als eine homogene Masse dar. Ich habe bei Anfertigung meiner Präparate dieselbe Färbung wie *Petersen*, dann aber auch noch verschiedene andere Färbungsmethoden angewandt, konnte jedoch immer deutlich, über jeden Zweifel erhaben, die erste Anlage als rein faserig erkennen. Eine homogene Substanz gibt es hier nicht. Dort, wo die Anlage homogen wird, ist nicht das erste, sondern das zweite Stadium der Knochenbildung.

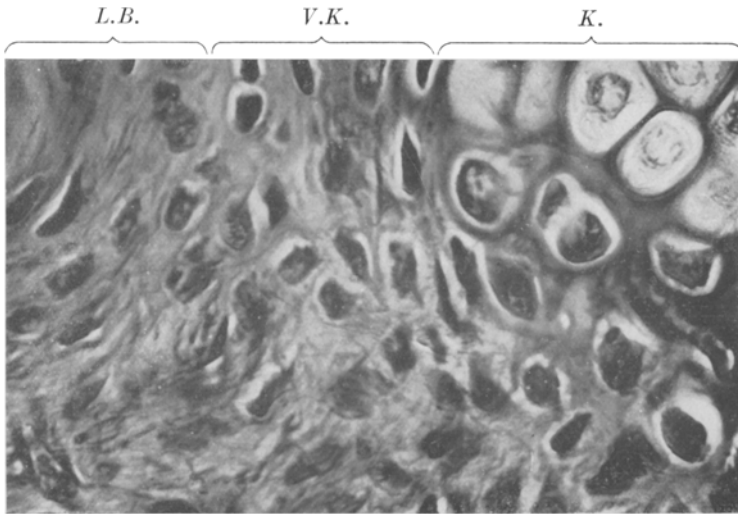


Fig. 9. Differenzierung des lockeren parostalen Callus-Gewebes in Knorpel. Knochenfraktur nach 15 Tagen. Vergr. 560. L.B. = Lockeres Bindegewebe (äußere Zone). V.K. = Vorknorpelgewebe (mittlere Zone). K. = Knorpelgewebe (innere Zone).

#### *Der periostale Callus.*

Die Neubildungen des Periostes dieser Zeit zeigen verschiedene Stufen der Differenzierung. In den peripheren Teilen der Bruchenden finden wir isoliert liegende, wenig entwickelte Knospen oder Wucherungen des Periostes. Es handelt sich in ihnen um starke Wucherung der indifferenten Zellen, um Differenzierung von Fibroblasten und um Bildung einer faserigen Zwischensubstanz, die jedoch noch keine besondere Anordnung und gewebsbildende Bedeutung erkennen läßt.

In der Nähe der Bruchstelle dagegen haben sich aus dem Bindegewebe des Periostes teils verkalkte, teils unverkalkte Knochenbälkchen entwickelt. Ihre Entstehung kann man hier ebenso deutlich wie in dem Callusgewebe des Knochenmarkes erkennen, weshalb ich von einer nochmaligen Beschreibung derselben absehe. Auch hier stehen die jungen Knochenbalken miteinander in bindegewebiger Verbindung durch Bindegewebsfibrillen und zwischen den Balken

bleibt, im nichtdifferenzierten Zustande, lockeres Bindegewebe liegen und stellt das primäre Knochenmark vor, das weiter differenzierungsfähig ist. An einer Stelle liegt parostales Knorpelgewebe unmittelbar an periostalem Knochengewebe. Vielfach wird von den Autoren angenommen oder beschrieben, daß im Callus Knorpel in Knochensubstanz übergeht. Das ist jedoch nicht und auch nicht an dieser Stelle der Fall, sondern hier hat sich der Knorpel aus parostalem, der Knochen aus periostalem Bindegewebe entwickelt.

#### 9. Knochenbruch nach 15 Tagen (Abb. 9).

Die Erhärtung und die Widerstandskraft des Callus hat bedeutend zugenommen durch die Abnahme des lockeren Bindegewebes und die Zunahme der festen, und zum Teil verkalkten Stützsubstanzen. Indessen das Gewebe ist keineswegs so fest, um das betreffende Glied gebrauchsfähig zu machen. Die klinischen Erfahrungen zeigen, daß in dieser Zeit noch Bewegungen der Bruchenden möglich sind.

Der Umfang des Callus hat etwas abgenommen. Das lockere Bindegewebe des parostalen Callus hat sich auf beiden Seiten in hyalinen Knorpel umgewandelt, jedoch bleibt eine mittlere Zone, entsprechend der Bruchachse, im indifferenten Zustande des lockeren Bindegewebes.

Die peripheren Abschnitte des Callus bestehen aus periostalem Knochengewebe, das nach der Mitte vorrückt.

Der medulläre Callus hat keine weitere Entwicklung erfahren, er besteht aus wenigen Knochenbalken und zwischen ihnen liegt primäres Knochenmark. Ein interfragmentärer Callus ist noch nicht vorhanden. Der betreffende Raum enthält noch Blutergußherde auf dem Wege der Resorption und Organisation.

#### *Der parostale Callus.*

Das Knorpelgewebe, das sich jetzt stark entwickelt hat, zeigt keinen einheitlichen Charakter, wir finden bald faserigen, bald hyalinen Knorpel, die ineinander übergehen. Entstehungsgeschichtlich können wir 3 Zonen des Knorpels unterscheiden, eine äußere, mittlere und innere, die sich von außen nach innen differenzieren. Die äußere entspricht dem Perichondrium und wird zusammengesetzt aus zahlreichen Bindegewebszellen, von denen viele als Fibroblasten eine große Menge von Bindegewebsfasern bilden, die nach innen zu sich noch bedeutend vermehren. Die Fibrillen stellen eine deutlich in Erscheinung tretende Intercellularsubstanz dar, werden jedoch bei den meisten Forschern nur nebensächlich oder gar nicht erwähnt. Diese Fibrillen setzen sich ununterbrochen fort in die mittlere Zone. Hier bilden sie Bindegewebsbündel, die gestreckt oder auch leicht gewunden verlaufen, und sich in allen Richtungen überkreuzen. So entsteht ein fibrilläres Geflecht, in dessen Maschen die Bindegewebszellen des Perichondriums eingeschlossen werden, die sich währenddessen differenzieren. Sie verlieren ihre Protoplasmafortsätze, runden sich ab und vergrößern ihren Zelleib bedeutend in der mittleren Zone, die wir als Vorknorpelgewebe und die in ihr liegenden Zellen als Vorknorpelzellen bezeichnen wollen.

Die Bindegewebsbündel des Vorknorpels setzen sich fort in die innere Zone, wo sie die Grundsubstanzfasern des Knorpels darstellen. In den mehr zentralen Stellen der inneren Zone verschwindet das faserige Aussehen. Zwischen die Fibrillen lagert sich die Kittsubstanz; das Gewebe erscheint homogen und es ändert sich hiermit auch die Farbreaktion. Die Acidophilie des Vorknorpels verschwindet, um einer ausgesprochenen Basophilie Platz zu machen.

Währenddessen nehmen in der homogenen Zone, wo die Fasern durch die Kittsubstanz verdeckt werden, die in den Hohlräumen liegenden Zellen noch an Umfang zu und füllen mit ihrem Zelleib die Knorpelhöhle vollständig aus. In

der unmittelbaren Umgebung der sich ausdehnenden Zelleiber nehmen die Grundsubstanzfasern immer mehr einen ringförmigen Verlauf an und bilden hier gewissermaßen Fibrillennester, in denen die Zellen liegen. Dies sind die Knorpelkapseln der Autoren. Wenn sie auch in der Regel homogen aussehen, so enthalten sie doch die erwähnten Fasern und sind kein Ausscheidungsprodukt der Knorpelzellen, wie es von den meisten Untersuchern angenommen wird. Es besteht vielmehr immer eine deutliche Grenze zwischen Zellen und Kapselsubstanz, ebenfalls ein Unterschied der Farbreaktion zwischen beiden. Bekanntlich enthält der Hyalinknorpel gewisse Mengen von Chondroitinschwefelsäure und die Knorpelkapselsubstanz reagiert stärker basophil als die andere Grundsubstanz. So ist es sehr wahrscheinlich, daß vor allem die Kapsel der Sitz der Chondroitinschwefelsäure ist, die von den benachbarten Zellen ausgeschieden wird, und die starke Basophilie bedingt. Genaue Beschreibungen über die Regeneration des Knorpels bei Knorpelwunden gibt *F. Marchand* (l. c.). Das regenerierende Gewebe geht nach seiner exakten Beschreibung nicht von den Knorpelrändern der klaffenden Wunde aus. Der Wundspalt ist vollständig von Bindegewebe ausgefüllt, das unmittelbar mit dem des Perichondriums zusammenhängt, nicht aber mit dem benachbarten Knorpelgewebe, von dem es sich vielmehr deutlich unterscheidet. Im Bindegewebe der Wunde sind zahlreiche Faserzüge (Fibrillenbündel) zur Entwicklung gekommen, deren Anordnung verschieden ist, viele spannen sich quer oder schräg durch die Wunde, von einer Seite zur anderen. „Von besonderem Interesse ist das Verhalten dieser Fasern zur Knorpelsubstanz, sie bilden meist Büschel, die pinselförmig in vollkommen gerade gestreckte Fasern auslaufen und mit ihren Enden ohne Grenzen in die homogene Grundsubstanz des Knorpels übergehen. In den, zwischen den einzelnen Büscheln freibleibenden Lücken, liegen ziemlich zerstreute rundliche Zellen, öfters ziehen diese Fasern über die Zellen hinweg, wodurch die Lücken verdeckt werden. Man sieht nun häufig zwischen den roten Fasern in der Nähe des Knorpels eine ganz schwach bläulich gefärbte homogene Substanz auftreten, welche die Stelle, wo Zellen liegen, freiläßt. An etwas weiter vorgeschrittenen Stellen sind die Fasern in der Nähe des Knorpelrandes nicht mehr als solche erkennbar, mit der erwähnten Zwischensubstanz zu einer homogenen Masse verschmolzen, in welcher kleine rundliche Hohlräume mit den darin liegenden Zellen sichtbar sind. Diese homogene Substanz hat bereits vollständig die Beschaffenheit und Färbung wie die Grundsubstanz des benachbarten Knorpels.“

Hiernach wird auch in der Knorpelwunde die erste Anlage der Knorpelsubstanz von Bindegewebsfibrillen gebildet, die mit einer Zwischensubstanz zu einer homogenen Masse verschmelzen.

*Josef Schaffer* (1901) untersuchte die Knorpelbildung bei *Petromyzon fluviatilis* und beschreibt ebenfalls die zahlreichen Bindegewebsfasern des Perichondriums, die mit denen des Knorpels zusammenhängen:

„Hier kann man den Schnitttrand der Knorpelsubstanz sich fortsetzen sehen in blasse Bündelchen, welche hier leicht als leimgebende Fasern des Perichondriums erkannt werden. Zwischen ihnen, sich verbindend, sieht man mit Orcein dunkel gefärbte Streifen, welche manchmal leicht körnig erscheinen. Weiter in den Knorpel hinein verliert sich diese Unterscheidbarkeit der zwei Längsstreifen, die Grundsubstanz nimmt das bekannte homogene Aussehen an.“ Nach *Josef Schaffer* soll die Kittsubstanz von den Zellen des Perichondriums ausgeschieden werden und die Fibrillen so durchtränken, daß sie „mit der Kittsubstanz eine homogene Masse bilden.“ Es ist ein Assimilationsvorgang . . .“



Wir müssen zu dieser schwer verständlichen Auffassung *Josef Schaffer* bemerken, daß die Grundsubstanz des Knorpels und auch die des Hyalinknorpels nicht eine homogene Masse ist, wie *Schaffer* beschreibt, sondern sich aus Bindegewebsfibrillen zusammensetzt, und daß es so die Fasern des Perichondriums nicht nötig haben, sich in eine homogene Masse aufzulösen, was ja auch in Wirklichkeit nicht geschehen kann.

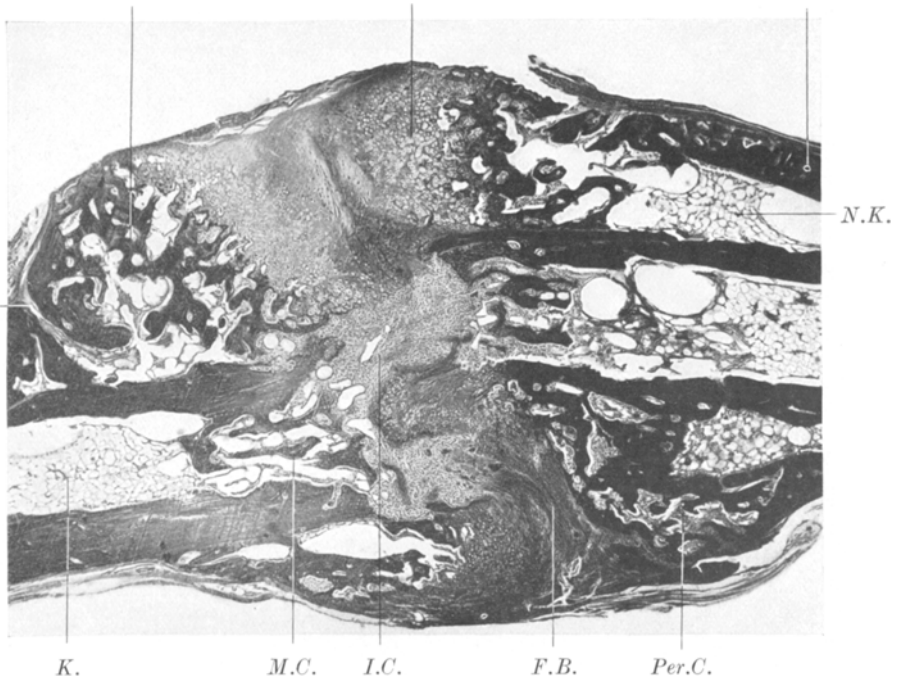


Abb. 10. Knochenbruch nach 35 Tagen. Vergr. 35. *Per.C.* = Periostaler Callus; *Par.C.* = Parostaler Callus; *M.C.* = Medulärer Callus; *I.C.* = Interfragmentärer oder intermediärer Callus; *K.* = Knochenmark; *N.K.* = Neugebildetes gelbes Knochenmark; *N.p.K.* = Neugebildeter peripherer Knochen; *F.B.* = Fibrilläres Bindegewebe; *C.n.* = Canalis nutritivus mit Gefäßen.

#### *Der periostale Callus.*

Die periostalen Neubildungen stellen ein Fachwerk von Knochenbalken dar, das sich in zentraler Richtung immer mehr ausdehnt und gegen den parostalen Knorpel anwächst, der, wie wir später genauer sehen werden, hierauf in einer bestimmten Weise reagiert. Zwischen den periostalen Knochenbalken wuchert das lockere Bindegewebe, entwickelt neue Blutgefäße, Zellen und Fasern und stellt das primäre oder rote Knochenmark vor, welches für die Neubildung von Knochenbälkchen allein in Frage kommt. Die am weitesten peripherewärts liegenden Knochenbalken sind mit der Oberfläche der Bruchenden der Diaphyse fest verwachsen.

#### *Knochenbruch nach 35 Tagen (Abb. 10).*

In dieser Zeit hat die Entwicklung des periostalen Callus große Fortschritte gemacht und stellt ein Gerüst von stark entwickelten Knochenbalken dar, dessen

primäres Knochenmark sich in den peripheren Teilen in gelbes Knochenmark verwandelt.

Das lockere Bindegewebe hat eine weitere Verminderung erfahren. Wir finden nur noch Reste desselben in den zentralen Abschnitten des Callus, die mehr der Achse des Knochenbruches entsprechen. Dies sind einmal die Stellen zwischen den Bruchenden, und dann die mittleren Teile des parostalen Callus, wo zwischen verkalktem, großblasigem Knorpel der beiden Seiten ein zentrales Gebiet sich nicht in Knorpel differenziert hat. Der Zwischenraum der Bruchenden hat sich vergrößert, indem die nach der Bruchstelle sehenden Flächen der Bruchenden immer mehr resorbiert werden. Auch die Dicke der Diaphysenenden hat durch Resorption von Knochensubstanz bedeutend abgenommen. In welcher Weise dies geschieht, kann man nicht sicher erkennen.

In den bekannten *Howschipschen* Lakunen liegen zwar die *Köl liker*-schen Osteoklasten, doch die Art und Weise, wie der Prozeß der Knocheneinschmelzung und Resorption vor sich geht, ist nicht zu erkennen. Dann gibt es Stellen der Knochenresorption ohne Osteoklasten. Immerhin scheint es mir mehr als wahrscheinlich, daß die Osteoklasten, und zwar unter Ausscheidung einer säurehaltigen Flüssigkeit, die Knochensubstanz zunächst entkalken und dann mit Hilfe eines ausgeschiedenen Fermentes die Grundsubstanz auflösen und so in einen resorptionsfähigen Zustand bringen. Über die Entstehung der Osteoklasten sagen meine Präparate nichts aus.

Der Vermutung von *Leriche* und *Pericard*, daß diese Zellen aus den Osteoblasten sich entwickeln, kann ich in keiner Weise beistimmen. Es finden sich in meinen Präparaten nirgends Zellen, welche auf eine derartige Umwandlung hinweisen.

Außerdem stellen die Osteoblasten hochdifferenzierte Bindegewebszellen mit typischem Charakter dar. Es sind Gebilde, die sich in einem bestimmten Sinne differenziert haben und zu einem bestimmten Zweck zahlreiche Protoplasmafortsätze entwickeln, die mit denen der Knochenzellen in anastomotische Verbindung treten. Es steht im Gegensatz mit dem allgemeinen Differenzierungsgrundsatz, daß solche Zellen sich von neuem in einem ganz anderen Sinne und zu einer ganz anderen Bestimmung differenzieren können.

Die genannten Verfasser legen der Knochenresorption der Diaphysenenden eine große biologische Bedeutung bei:

„Le phénomène biologiquement le plus essentiel, bien qu'histologiquement discret, est constitué par la resorption lente, mais progressive du tissu osseux des extrémités fracturées.“ „Cette disparition précède toujours la formation de nouveau tissu osseux. On peut donc dire que la genèse des travées nouvelles semble conditionnée par la resorption de l'os préexistant.“

Wir können uns der Auffassung von der physiologischen oder vielmehr biologischen Bedeutung der Knochenresorption im Callus nicht anschließen.

Die abgestorbene Substanz der Knochenenden muß entfernt werden, um für Neubildungen Platz zu schaffen. Das gilt nicht nur für die ge-

brochene Diaphyse, sondern auch für das vorläufige Callusgewebe, das nur kurze Zeit bestehen und durch anderes widerstandsfähigeres Stützgewebe ersetzt werden soll.

Außerdem bilden sich im Bindegewebe die primären jungen Knochenbalken, ohne daß hier irgendwelche Resorption von verkalkten Substanzen vorausgehen kann.

#### *Der parostale Callus.*

Wie uns das Präparat der Abb. 10 zeigt, besitzt der parostale Callus noch bedeutenden Umfang, verschwindet jedoch später immer mehr zugunsten der Ausdehnung des periostalen Callus. Er besteht aus hyalinem Knorpel, in dessen Peripherie lockeres Bindegewebe bzw. Vorknorpel liegt. Der Knorpel selbst zeigt weitgehende Veränderungen, was wir gleich sehen werden.

Vorher will ich kurz die Frage erörtern, ob sich immer oder nur bei bestimmten Verhältnissen oder nur bei bestimmten Tieren Knorpel im Callus entwickelt. Ich selbst kann mir diesbezüglich kein Urteil erlauben.

Nach *Leriche* und *Policard* kommt der Knorpel keineswegs immer zur Entwicklung. Zur Bildung von Knorpel sind veranlagt die Nager und die Vögel. Im Callusgewebe des Menschen fanden die erwähnten Untersucher unter den zahlreich untersuchten Fällen nur zweimal knorpelige Stützsubstanz.

Die ausnahmsweise beim Menschen und so häufig bei den Tieren vor sich gehende Differenzierung des Knorpels erklären *Leriche* und *Policard* durch die ständige Bewegung der nicht genügend fixierten Bruchenden des Knochens innerhalb des Callus, was uns sehr wahrscheinlich erscheinen muß.

*Leriche* und *Pericard* führen noch an, daß man künstlich durch häufige Massage des Gewebes die Differenzierung von Knorpelgewebe hervorrufen kann.

Allerdings nimmt die Mehrzahl der Chirurgen an, daß immer ein knorpeliges Stadium des Callus da ist.

In dem vorliegenden Stadium hat der Knorpel in seinen seitlichen, d. h. den periostalen Knochenbalken benachbarten Abschnitten erhebliche Veränderungen erfahren. Er hat ein starkes poröses Aussehen, die Knorpelhöhlen haben sich bedeutend vergrößert, die Zwischen- oder Grunds substanz ist dementsprechend verringert worden und hat sich mit Kalksalzen leicht durchtränkt. Es ist dies das bekannte, schnell vorübergehende, verkalkte und großblasig aussehende Stadium des Knorpels kurz vor der Entwicklung der sog. knorpelig vorgebildeten Knochensubstanz, wie sie an der Dia-Epiphysengrenze sich abspielt.

Während dieses Vorganges gehen die Zellen in den Knorpelhöhlen des Callus starke Veränderungen ein. Zuerst nimmt Kern und Zelleib in

erheblichem Umfange zu. Die hiermit Schritt haltende Resorption der Intercellularsubstanz läßt den Knorpel bis auf unregelmäßig begrenzte, balkenförmige Reste verschwinden, die wahrscheinlich bei der gleich sich anschließenden Knochenbildung von Bedeutung sind. Niemals aber konnte ich hier eine Differenzierung von Knorpelzellen in Knochenzellen feststellen. Diese Frage, ob Knorpelzellen in Knochenzellen übergehen können, muß ich nach diesen sowie anderen Untersuchungen verneinen, da die Knorpelzellen immer mehr schrumpfen und absterben. Die Entwicklung der sog. knorpelig vorgebildeten Knochen geht vielmehr nach meinen an reifenden Baststangen der Hirsche angefertigten Präparaten in derselben Weise vor sich wie bei den aus dem lockeren Bindegewebe sich differenzierenden Knochen.

#### *Der periostale Callus.*

Während der Resorption des Knorpels dringt das lockere Bindegewebe des perostalen Callus mit den stark wuchernden Blutgefäßen gegen den parostalen Knorpel vor und dringt in die geräumigen Knorpelhöhlen, in denen nur noch Reste der stark geschrumpften und abgestorbenen Knorpelzellen liegen, die nun gänzlich durch Resorption vernichtet werden.

Es entsteht eine neue Gruppierung; Reste von Knorpelsubstanz werden umgeben von wucherndem lockeren Binde- oder primären Markgewebe. In unmittelbarem Anschluß entwickeln sich neue Knochenbälkchen, wahrscheinlich durch Differenzierung des eingedrungenen Bindegewebes. Indessen Bestimmtes über den Gang der Knochenbildung kann man hier nicht erkennen.

In dem Maße, wie hier Knorpelsubstanz des parostalen Callus schwindet, rückt das periostale primäre Markgewebe zentralwärts und wird in spongiöse Knochenbälkchen umgewandelt. Der Vorgang entspricht in seiner Entstehung der Knochenbildung an der Dia-Epiphyse der wachsenden Röhrenknochen. Indessen die Einzelheiten der Knochenbildung kann man an dieser Stelle nicht erkennen.

Die Annahme vieler Forscher, daß sich bei der Knochenbildung der knorpelig vorgebildeten Knochen die Knorpelzellen in Knochenzellen umwandeln und Knochensubstanz bilden, trifft nicht zu, da bei dem Einschmelzungsvorgang des Knorpels auch die Zellen, wie ich schon erwähnte, atrophieren und absterben.

#### *Der meduläre Callus.*

Die Knochenröhre der Bruchenden ist zwar durch Resorption der Innenfläche etwas geräumiger geworden, doch bietet sie der weiteren Entwicklung des medulären Callus nur geringen Spielraum, so daß derselbe auch noch in dieser weit vorgeschrittenen Zeit nur aus verhältnismäßig wenigen, wenn auch stärker entwickelten Knochenbälkchen be-

steht; zwischen diesen liegt primäres Knochenmark, das sich nach der Bruchstelle zu ununterbrochen in das Gewebe des interfragmentären Callus fortsetzt.

#### *Der interfragmentäre Callus.*

Erst in dieser Zeit oder kurz vorher werden die Trümmermassen der zwischen den Bruchenden liegenden Blutergüsse eingeschmolzen und aufgesaugt. Die Blutgefäße und mit ihnen das lockere Bindegewebe dringen sehr allmählich von allen Seiten aus dem medulärem, periostalen und parostalen Callus nach der zentralen Stelle des Bruches vor, so daß sich der erst entstehende intermediäre oder interfragmentäre Callus nur aus lockerem Bindegewebe zusammensetzt, während sich die drei anderen schon in fester gefügte Stützgewebe umgewandelt haben.

Auf mittleren Längsschnitten (Abb. 10) erkennen wir, daß die in der Achse des Bruches gelegenen Gewebe, d. h. die zentralen Abschnitte des parostalen Knorpels und der intermediäre Callus, noch weich und unverkalkt sind, so daß immer noch wenn auch nur sehr geringe Bewegungen der Bruchenden um oder in der Achse dieser weichen Gewebe ausgeführt werden können. Trotzdem ist es mehr als wahrscheinlich, daß schon jetzt die Gebrauchsfähigkeit des betreffenden Gliedes so gut wie ganz wiederhergestellt ist. Der den Callus umgebende Muskelgürtel mit der ihm eigenen Kontraktionskraft, die derben intermuskulären bindegewebigen Stränge laufen gleich straffen Bändern von einem zum anderen Bruchende des Knochens, so daß ins Gewicht fallende Verschiebungen nicht mehr vorkommen können.

#### *Zusammenfassung.*

1. Das Prinzip der Heilung des Knochenbruches liegt in der Differenzierung des lockeren Bindegewebes.

2. Die Regeneration geht ziemlich gleichzeitig vom Periost, vom Knochenmark und dem interstitiellen und subcutanen lockeren Bindegewebe aus.

3. Das lockere Bindegewebe differenziert gleichzeitig seine Zellen und Fasern, um die Stützgewebe des vorläufigen wie endgültigen Callus zu bilden. Die Zellen werden zu Knorpel- bzw. Knochenzellen, die Bindegewebsfasern zu Grundsubstanzfasern differenziert.

4. Die Knorpel- und Knochenzellen bewahren stets ihre Unversehrtheit gegenüber der Grundsubstanz.

5. Das erste Entwicklungsstadium des Knorpels wie des Knochens ist faserig und acidophil.

6. Das zweite Stadium der Knorpel- und Knochenbildung erscheint homogen nach Durchtränkung der faserigen Grundsubstanz mit der Kittsubstanz. Die Kittsubstanz verdeckt die Fibrillen, reagiert ausgesprochen basophil, was die Basophilie der ganzen Grundsubstanz des

zweiten Stadiums bedingt. Gleichzeitig mit der Kittsubstanz und der Basophilie tritt beim Knochengewebe eine Kalksalzablagerung ein, welche wahrscheinlich in der Kittsubstanz vor sich geht.

### Schrifttum.

*Boll, Fr.*, Untersuchungen über den Bau und die Entstehung der Gewebe. Arch. mikrosk. Anat. **8**, 28 (1872). — *Ebner, V. von*, Histologie der Zähne mit Einschluß der Histogenese. Handbuch für Zahnheilkunde. Herausgeg. von Scheff. 2. Aufl., **1** (1902). — *Gebhardt, W.*, Über funktionell wichtige Anordnungsweisen der größeren und feineren Bauelemente des Wirbeltierknochens. Arch. Entw.-mechan. **11**, H. 3 u. 4; **12**, H. 1 u. 2 (1901). — *Gegenbaur*, Über die Bildung des Knochengewebes. Jena. Z. Naturwiss. **1** (1864). — *Gruber, Georg*, Anmerkungen zur Frage der Weichteilverknöcherungen, besonders der Myopathia osteoplastica. Virchows Arch. **260**. — *Dibbelt, W.*, Beiträge zur Histogenese des Skelettgewebes und ihrer Störungen. Beitr. path. Anat. **50** (1911). — *Hermann und Ch. Morel*, Tratado de Anatomía patológica. 1917. — *Korff, K. von*, Die Analogie in der Entwicklung der Knochen- und Zahnbeingrundsubstanz nebst kritischen Bemerkungen über die Osteoblasten- und Odontoblastentheorie. Arch. mikrosk. Anat. **69** (1906). — Zur Histologie und Histogenese des Bindegewebes, besonders der Knochen- und Dentinegrundsubstanz. Erg. Anat. **17** (1907). — Entgegnung auf die von Ebnersche Abhandlung: „Über scheinbare und wirkliche Radiärfasern des Zahnbeins.“ Anat. Anz. **34** (1909) — Über die Histogenese und Struktur der Knorpelgrundsubstanz. Arch. mikrosk. Anat. **84 I** (1914) — Über den Geweihwechsel der Hirsche, besonders über den Knorpel- und Knochenbildungsprozeß der Substantia spongiosa der Baststangen. Anat. Hefte **51**, H. 155 (1914). — *Marchand, F.*, Der Prozeß der Wundheilung mit Einschluß der Transplantation. Dtsch. Chir. **16**. — *Minot*, Problemas modernos de Biología. 1914. — *Orth*, Pathologisch-anatomische Diagnostik. 1917. — *Petersen, Hans*, Histologie und mikroskopische Anatomie. 1924. — *Schwalbe*, Knorpelregeneration und Knorpelwachstum. Sitzgsber. d. Jenaischen Ges. Med. u. Naturwiss. **1878**. — *Virchow, R.*, Über die Identität von Knochen-, Knorpel- und Bindegewebskörperchen sowie über Schleimgewebe. Verh. d. Phys.-med. Ges. Würzburg **2**, 150 und 340. — *Waldeyer, W.*, Untersuchungen über die Entwicklung der Zähne. 2. Abt. Z. Radiol. Med. **24 III** (1865).