

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Gießen
[Direktor: Professor Dr. *Gg. Herzog*.])

Die Blutgefäße des Periostes bei entzündlichen Veränderungen.

Von

Hermann Naumer,
approb. Tierarzt und Volontär am Institut.

Mit 2 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 7. Juni 1932.)

Das Periost (Knochenhaut), das allgemein in zwei Schichten eingeteilt wird, nämlich in eine äußere faserige, zellarne Schutzschicht mit einem Geflecht kollagener und elastischer Fasern und in eine innere zellreiche, wenig elastische Fasern enthaltende Verbindungsschicht, stellt eine ungeformte Bindegewebshaut dar, die in ihrer Dicke wechselnd bald fester oder bald lockerer mit dem darunterliegenden Knochen durch ein- und ausführende Gefäße, die *Sharpeyschen* Fasern, sowie andere kurze elastische Fasern verbunden ist. An Stellen, wo sich Bänder und Sehnen anheften, ist seine Verbindung mit dem Knochen straffer und fester; es lässt sich da schlechter vom Knochen entfernen und die äußere Schicht hat an Dicke stark zugenommen. Wo der Knochen unmittelbar unter der Haut liegt, ist das Periost am dicksten, am dünnsten, wo ihm Muskeln aufliegen. Im älteren und vielfach auch im neueren Schrifttum wird die innere Schicht, die sich, wie bereits erwähnt, durch besonderen Zellreichtum auszeichnet, als Cambiumschicht bezeichnet, im Gegensatz zu *Schaffer*, der in seinen „Vorlesungen über Histologie“ nur beim embryonalen Periost von einer inneren Cambiumschicht spricht, die den Charakter embryonalen Gallertgewebes besitzt und reichlich Blutgefäße enthält (desgl. *Borst* in der neuesten Auflage seiner „Pathologischen Histologie“). Die dem embryonalen Knochen unmittelbar wie ein Epithel aufsitzende Zellage (Osteoplasten) bezeichnet *Schaffer* als dritte Periostschicht. Wie viele Einpflanzungsversuche und das mikroskopische Bild ossifizierender Periostitis zeigen, geht eine periostale Knochenbildung nur von der inneren Schicht aus; nach *Borst* ist diese Schicht der Mutterboden für alle periostalen Knochenneubildungen. Besonders wichtig erscheint die auffallend schnelle und umfangreiche Gefäßbildung in der inneren Schicht bei entzündlichen Reizen, die ich

im folgenden stets Cambiumschicht oder Cambium des Periostes nennen werde; diese Schicht wird allgemein im Schrifttum als gefäßarm gegenüber der äußeren faserigen, als gefäßreich beschriebenen Schicht bezeichnet und soll einen besonderen Gefäßreichtum nur im späteren Embryonalen Leben, der Zeit stärkster Knochenbildung (s. *Braus, Borst, Schaffer*), besitzen. Die Feststellung der starken Gefäßversorgung in der Cambiumschicht bei entzündlichen Vorgängen läßt als Erklärung nur zwei Möglichkeiten zu, nämlich entweder das Vorhandensein fertiger, schlummernder Capillaren, die erforderlichenfalls in den allgemeinen Blutkreislauf einzbezogen werden können, daß also mit anderen Worten unter normalen Verhältnissen nicht alle Capillaren vom Blut befahren werden, wie es ja längst von anderen Gewebsarten bekannt ist, oder eine bestimmte Anordnung und Eigenschaft der Mesenchymzellen der Cambiumschicht, die eine außergewöhnlich schnelle Neubildung von Blutgefäßen begünstigen.

Diese Gesichtspunkte waren mir also Leitgedanke, waren die richtunggebenden Faktoren für meine Untersuchungen. Ehe ich nun zu diesen Untersuchungen übergehe, will ich vorher versuchen, die Blutgefäße des Periostes unter normalen Verhältnissen kurz zu charakterisieren. Es sei gleich vorausgeschickt, daß das wenig umfangreiche Schrifttum (vgl. *H. Braus, Borst, v. Möllendorff, Petersen und Schaffer*) den Blutgefäßen des Periostes nur geringe Beachtung schenkt. So schreibt *v. Möllendorff* in *Stöhrs Lehrbuch der Histologie*: „Die Blutgefäße des Knochens, des Markes und des Periostes stehen untereinander in ausgiebigster Verbindung, wie sie auch mit ihrer Umgebung in Zusammenhang stehen. Von den zahlreichen venösen und arteriellen Gefäßen des Periostes“ — dies bezieht sich wohl hauptsächlich auf die fibröse Schicht, da der Verfasser an anderer Stelle die Cambiumschicht als gefäßarm bezeichnet — „treten überall in die *Haversschen* und *Volkmannschen* Kanälchen kleine Äste ein, welche an der Innenfläche des Knochens mit den Gefäßen des Markes zusammenhängen.“ *Braus* sagt in seiner „Allgemeinen Knochenlehre“: „Da, wo Sehnen am Knochen befestigt sind, ist die Zahl der eindringenden Blutgefäße gering; die Ansatzflächen sind deshalb glatt, sie sind besonders am macerierten Knochen daran kenntlich. Die nicht von Sehnen und Bandansätzen bedeckten Knochenpartien sehen dagegen am macerierten Knochen porös aus, weil die Weichteile entfernt und die Lumina der Gefäßkanäle leer sind. Die Blutgefäße des Periostes liegen oberflächlich.“ Was *Schaffer* und *Petersen* in ihren Lehrbüchern darüber äußern, bedeutet im wesentlichen nichts Neues. Dazu möchte ich folgendes, was mir bei der Betrachtung normaler Schnitte auffiel, ergänzend hinzufügen: Im Verlaufe der Diaphysen, die zu den vorliegenden Untersuchungen verwendet wurden, tritt jedenfalls ein größerer Blutgefäßreichtum der faserigen Schicht gegenüber dem Cambium kaum in Erscheinung. Dagegen ergibt sich ein grund-

legender Unterschied zwischen den Blutgefäßen beider Schichten; während man in der fibrösen Schicht von kleinen Arterien und Venen mit typischem Aufbau der Gefäßwand (Endothel- und Adventitialzellen) sprechen kann, die sich deutlich vom umgebenden Gewebe abheben, ist dies in der Cambiumschicht nicht möglich. Hier haben wir es mit Capillaren zu tun, die meist von Gefäßen der Knochenkanälchen ausgehen; ihre Endothelzellen sind unmittelbar von großen, indifferenten Mesenchymzellen umgeben, besondere adventitielle Wandzellen sind wenigstens auf weite Strecken nicht nachzuweisen. Auch an den Gefäßen der an der Knochenoberfläche mündenden Knochenkanälchen sind die Endothelzellen von großen, indifferenten Mesenchymzellen in ein- oder mehrfacher Schicht umgeben, ohne daß sonstige besondere Wandzellen in der Regel nachweisbar wären. Das Vorkommen stärker blutgefüllter Haargefäße ist in beiden Periostschichten bei erwachsenen Individuen unter normalen Umständen gering.

Zu meiner eigentlichen Aufgabe übergehend, ist es nötig, daß ich einiges über die *Technik der Versuche* vorausschicke. Als Versuchstiere wurden Meerschweinchen mit durchschnittlich 350 g Leibgewicht verwendet, zur künstlichen Erzeugung einer Entzündung wurden am mittleren Oberschenkel bzw. Oberarm einige Tropfen Terpentinöl unter oder in die Knochenhaut eingespritzt. Um die erwünschte Stelle ziemlich genau zu treffen und möglichst gleichartige Ergebnisse in bezug auf Ausdehnung zu erzielen, ist es, abgesehen von humanen Gründen, erforderlich, die Tiere zu narkotisieren und aufzuspannen; für den Verlauf der Entzündung ist selbstverständlich die Menge des eingespritzten Terpentinöls sehr wichtig. Die Tiere sind aus Sparsamkeitsgründen meist zu 4 verschiedenen Versuchen gleichzeitig herangezogen worden. Die Dauer der einzelnen Versuche betrug 6, 10, 16, 24 und 30 Stunden und 2, 3, 4, 8, 10 und 12 Tage. Was sonst noch über die Anordnung der Versuche zu sagen wäre, ist aus folgenden Mustertabellen ersichtlich:

Nr. 1. Grauweißes, männliches Tier; Gewicht 340 g.

16. 3. 31. 12 Uhr 1. Einspritzung am linken mittleren Oberschenkel, Versuchsdauer 30 Stunden. 18 Uhr 2. Einspritzung am rechten mittleren Oberschenkel, Versuchsdauer 24 Stunden.

17. 3. 31. 8 Uhr 3. Einspritzung am linken mittleren Oberarm, Versuchsdauer 10 Stunden. 12 Uhr 4. Einspritzung am rechten mittleren Oberarm, Versuchsdauer 6 Stunden. 18 Uhr das Tier getötet. Äußerer Befund: An den Einspritzungsstellen je nach Entzündungsdauer mehr oder weniger starke, ödematöse Schwel-lungen.

Nr. 2. Schwarzes, männliches Tier; Gewicht 360 g.

18. 3. 31. 9,30 Uhr 1. Einspritzung am linken mittleren Oberschenkel, Versuchsdauer 96 Stunden.

19. 3. 31. 9,30 Uhr 2. Einspritzung am rechten mittleren Oberschenkel, Versuchsdauer 72 Stunden.

20. 3. 31. 9,30 Uhr 3. Einspritzung am linken mittleren Oberarm, Versuchsdauer 48 Stunden.

21. 3. 31. 9,30 Uhr 4. Einspritzung am rechten mittleren Oberarm, Versuchsdauer 24 Stunden.

22. 3. 31. 9,30 Uhr das Tier getötet. Äußerer Befund: An der einer 24stündigen Entzündungsdauer entsprechenden Einspritzungsstelle eine weiche, ödematöse Schwellung, an den anderen Stellen eine von 48—96 Stunden an Härte zuneh-

mende Schwellung mit deutlicher Vergrößerung des linken Achsel- bzw. der beiden Leistenlymphknoten.

Nr. 3. Weißes, männliches Tier; Gewicht 350 g.

15. 5. 31. 11 Uhr 1. Einspritzung am linken mittleren Oberschenkel, Versuchsdauer 12 Tage.

17. 5. 31. 11 Uhr 2. Einspritzung am rechten mittleren Oberschenkel, Versuchsdauer 10 Tage.

19. 5. 31. 11 Uhr 3. Einspritzung am linken mittleren Oberarm, Versuchsdauer 8 Tage.

26. 5. 31. 19 Uhr 4. Einspritzung am rechten mittleren Oberarm, Versuchsdauer 16 Stunden.

27. 5. 31. 11 Uhr das Tier getötet. Äußerer Befund: An der letzten Einspritzungsstelle eine wenig umfangreiche ödematöse Schwellung; an den übrigen wenig hervortretende, derbe Verdickungen mit geringer Vergrößerung der entsprechenden Lymphknoten.

Die betreffenden Oberschenkel- bzw. Oberarmknochen nach Lospräparierung der Haut aus ihren Gelenkverbindungen gelöst und mit umgebender Muskulatur in Formalin fixiert. Entkalkung der fixierten Stücke vor der Einbettung in Celloidin oder zur Anfertigung von Gefrierschnitten und dann entsprechend zugeschnitten, d. h. an den Enden gekürzt und die überflüssige Muskulatur bis auf eine ungefähr 3—5 mm dicke Schicht mit der Schere entfernt. Färbungen nach *van Gieson* und Hämatoxylin-Eosin. Der Betrachtung der einzelnen Stadien in der Regel mehrere Versuche zugrunde gelegt. Von jedem Entzündungsstadium durchschnittlich ungefähr 200 Quer- und Längsschnitte reihenmäßig angefertigt.

Als Ergebnis meiner Untersuchungen folgen zunächst die mikroskopischen Befundberichte der einzelnen Stadien.

Befund 6 Stunden nach der Terpentinoleinjektion.

a) *Querschnitt*. An der Einspritzungsstelle und in deren näheren Umgebung bereits im Periost, besonders in der Cambiumschicht und dem außen angrenzenden Gewebe, fascialen Bindegewebe und Muskulatur, eine stärkere Leukocytendurchsetzung. Zellkerne der Cambiumschicht im Umkreis der Einspritzungsstelle gequollen; neben zahlreichen Mitosen eine gewisse Umgruppierung von Zellen, vor allem in der Nähe *Haversscher Kanälchen*, an den Zellkernen. Im Bereich der Einspritzung schon deutlich Erscheinungen einer beginnenden Nekrose (Karyorrhexis an den Zellkernen des Cambiums). Nähere Betrachtungen über die Vorgänge in dem an der Einspritzungsstelle entstehenden Nekroseherd sollen aber nicht angestellt werden, da sich meine Beobachtungen in der Hauptsache mit dem Verhalten der Blutgefäße und der Mesenchymzellen der Cambiumschicht in der im Umkreis der Einspritzungsstelle befindlichen Reaktionszone zu befassen haben.

b) *Längsschnitt*. Im Bereich der Einspritzungsstelle und namentlich in ihrer näheren Umgebung in der als Cambiumschicht bezeichneten Periostlage zahlreiche, ziemlich weite Capillaren deutlich, die häufig in flachen, arkadenartigen Bogen ineinander übergehen, ihren Ursprung aus Knochenkanälchen, wenigstens im allgemeinen, nehmen und mit Blutkörperchen prall gefüllt sind (s. Abb. 1). Wie ein Vergleich mit Längsschnitten normaler Knochenhaut ergibt, müssen diese Gefäße, bzw. ihr Inerscheinungtreten als eine Folgeerscheinung der Entzündung angesehen werden. Ihre kennzeichnenden Merkmale: 1. ihr Verlauf mehr in der Längsrichtung des Knochens, 2. ihre Mündung in die *Haversschen Kanälchen*; schon normalerweise zeigen die *Haversschen Kanälchen* an ihren Mündungsstellen außen am Knochen oft mehrere schleifenförmige Haargefäße. Ferner stellen die Haargefäße der Cambiumschicht ein regelmäßiges Gefäßnetz dar mit ziemlich konstant angeordneten

Verzweigungen und ihre adventitielle Schicht besteht aus großen unausgebildeten Mesenchymzellen, die sich von den sich weiterhin perivasculär anschließenden Mesenchymzellen des Cambiums nicht unterscheiden lassen, sondern mit ihnen zusammen eine gemeinsame Formation bilden. Gegen eine Gefäßprossierung im üblichen Sinne spricht, abgesehen von letzterem, zweifellos die kurze Entzündungsdauer.

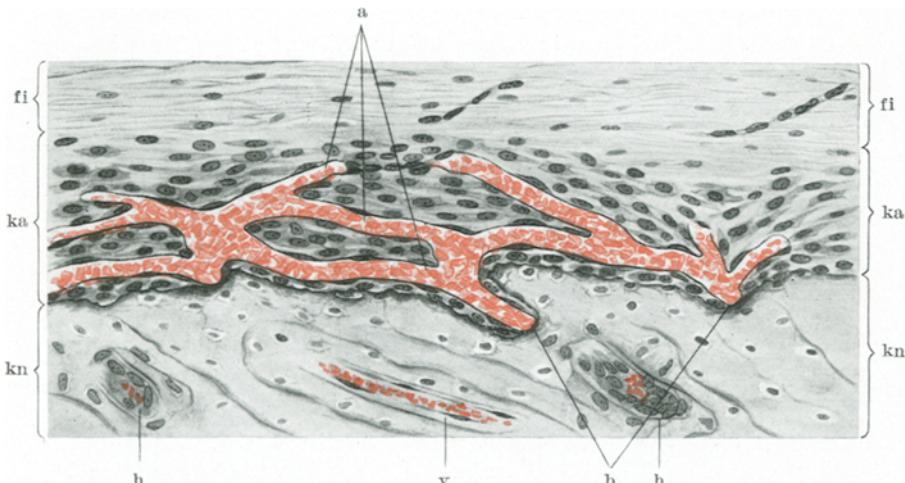


Abb. 1. Längsschnitt durch den Femur eines etwa 350 g schweren Meerschweinchens; Stadium von 6 Stunden nach der intraperiostalen Terpentinölinspritzung. Die Abbildung, die aus der Nachbarschaft der Injektionsstelle stammt, zeigt ein stark gefülltes Capillarnetz innerhalb der aufgelockerten und in beginnender Wucherung begriffenen Cambiumschicht. Die Capillaren verlaufen zum großen Teil längs; daß die Capillaren stellenweise in mehreren Lagen übereinander liegen, röhrt mit davon her, daß der Schnitt ziemlich flach das Periost getroffen hat. Vergrößerung Leitz Ok. 1, Obj. 7, auf $\frac{1}{2}$ verkleinert, gezeichnet nach Hämatoxylin-Eosinfärbung. fi fibröse Schicht; ka Cambium; kn Knochen; h Haverssches Kanälchen; v Volkmannsche Kanälchen; a längsgetroffene Capillaren; b Mündung von Haversschen Kanälchen an der Oberfläche des Knochens und Übergang der Capillaren der Haversschen Kanälchen in solche der Cambiumschicht.

Befund 10 Stunden nach der Terpentinöleinspritzung.

a) Querschnitt. Die entzündlichen Erscheinungen, Exsudation und Schwellung im Umkreis der Einspritzungsstelle ausgeprägter; die beiden Knochenhautschichten stellenweise gegeneinander gelockert. Unmittelbar an der Einspritzungsstelle bereits deutliche Nekrose an Periost und Knochenoberfläche. Die Wandungen der an den Nekroseherd angrenzenden Haversschen Kanälchen leicht angenagt; was man offenbar auf die abbauende Tätigkeit der äußeren Mesenchymzellen beziehen muß. Weiterhin Freiwerden von Knochenzellen an den innersten Lagen, also von jüngsten Osteoplasten; sie sind offenbar infolge der entzündlichen Vorgänge meist umfangreicher geworden und besitzen einen vergrößerten, eiförmigen gequollenen Kern. In der an die Einspritzungsstelle angrenzenden Muskulatur wachsartige und fettige Degeneration.

b) Längsschnitt. Auch in der weiteren Umgebung der Einspritzungsstelle jetzt ein auffallender Gefäßreichtum. Was im vorigen Längsschnitt erst auf Grund eingehender Untersuchung ausgesprochen wurde, nämlich das Entspringen der neuen Gefäße aus den blutgefäßführenden Haversschen Kanälchen, hier ohne weiteres aus den Schnitten ablesbar. Entgegen Längsschnitten normaler Knochenhaut, in

denen gewöhnlich nur spärlich, meist nicht weit verfolgbare Blutgefäße in der Cambiumschicht sichtbar sind, tritt jetzt im Umkreis der Einspritzungsstelle, im Bereich der Entzündung, ein stark gefülltes, fertiges, Blutgefäßnetz aus anastomosierenden Capillaren hervor, wie bereits beim Stadium von 6 Stunden beschrieben und abgebildet. An der Einspritzungsstelle selbst und in deren näheren Umgebung in der nach außen angrenzenden Muskulatur nekrobiotische Vorgänge im Vordergrund. Mit geradezu klassischer Deutlichkeit an den am Rande des Entzündungsherdes gelegenen Blutgefäßen der Cambiumschicht eine Umwandlung der adventitiellen Gefäßwandzellen in großkernige, phagocytierende und knochenabbauende, geblähte Zellen; vereinzelt auch schon mehrkernige Riesenzellen, sog. Osteoklasten sichtbar.

Befund 16 Stunden nach der Terpentinöleinspritzung.

a) *Querschnitt.* Knochenhaut und Knochenoberfläche im Bereich der Einspritzungsstelle nekrotisch; im Umkreis dieser Zunahme und Weiterverbreitung der entzündlichen Exsudation und Schwellung, besonders in der Cambiumschicht. An der Knochenoberfläche in der Nähe der Einspritzungsstelle ein heller, sich auch in die deutlich erweiterten Haversschen Kanälchen fortsetzender und allmählich in die unversehrte, satter gefärbte Knochensubstanz übergehender Saum. Außenseite dieses hellen, stellenweise noch faserige Knochenstruktur aufweisenden Saumes größtenteils von perlchnurartig angeordneten, mehrkernigen, großen, rundlichen oder hohen epithelähnlichen Zellen (Osteoklasten) eingefaßt, die diese zerstörende Wirkung auf den Knochen auszuüben scheinen; vielfach in kleinen Aushöhlungen des Knochens. Dieser Vorgang mit der außerordentlich schnellen Erweiterungsfähigkeit der Knochenkanälchen muß, wie sich aus meiner späteren Beschreibung noch ergeben wird, als wichtig für den Ablauf entzündlicher Vorgänge an Knochenhaut und Knochen angesehen werden.

b) *Längsschnitt.* Neben der Entwicklung von adventitiellen, bzw. perivasculären Mesenchymzellen zu Osteoklasten stellenweise in den inneren Mündungen von Haversschen Kanälchen auch Umwandlung der mesenchymalen Zellen unter Abrundung in sog. Myelogenen, Myeloblasten und Myelocyten. Das über Knochen- und Knochenhautveränderungen im Querschnitt ausgesagte an den Längsschnitten bestätigt.

Befund 24 Stunden nach der Terpentinöleinspritzung.

a) *Querschnitt.* Entzündung und Entartung auf dem Höhepunkt. Halbkreisförmig umgibt der Entzündungsherd an der Injektionsstelle den Knochen. Spindel-, stern- und dreieckförmige indifferente, einkernige Bindegewebszellen meist in Verbänden, durch feinste Protoplasmatausläufer zusammenhängend, am Rande des Nekroseherdes, ihren Ursprung aus wuchernden Gefäßwand- und Mesenchymzellen, Haversschen Kanälchen nehmend, weisen bereits auf regenerative Vorgänge hin. Der Knochen im Bereich der Entzündung, besonders in der äußeren Zone, poröser.

b) *Längsschnitt.* In weitem Umkreis der Einspritzungsstelle sehr viele, reich verzweigte und arkadenartige Bogen bildende Haargefäße, wie sie bei der 6ständigen Entzündungsdauer als Folge der Entzündung näher beschrieben wurden, in der Cambiumschicht sichtbar; daß sie im wesentlichen aus Knochenkanälchen entspringen, einwandfrei ersichtlich. Würden sie ihren Ursprung in der Hauptsache von den Rändern her nehmen, z. B. von der im Schrifttum als besonders gefäßreich geschilderten faserigen Schicht, müßten entsprechende Zusammenhänge doch häufig feststellbar und müßte wohl auch ihr Verlauf ein anderer sein (s. Abb. 1). Der als faserige Schicht bezeichnete Teil der Knochenhaut bis jetzt erheblich weniger reaktiv; Blutüberfüllung in der faserigen Schicht auch in nächster Nähe der Einspritzungsstelle wenig ausgeprägt. Ursache daran wohl der verschiedenartige Bau der beiden Schichten; die faserige Schicht straffer und zellarm!

Befund 30 Stunden nach der Terpentinöleinspritzung.

Quer- und Längsschnitt. Dieses, im wesentlichen nichts Neues bringende Entzündungsstadium kann als Übergangsstadium bezeichnet werden. Die charakteristischen Erscheinungen der akuten Entzündung im mikroskopischen Bild, starke Schwellung, Blutüberfüllung und Exsudation, im Abnehmen begriffen. Deutlich dagegen Vermehrung der im vorhergehenden Querschnitt am Rande des Nekroseherdes beobachteten großen, einsprossenden Bindegewebszellen.

Befund 2 Tage nach der Terpentinöleinspritzung.

a) *Querschnitt.* Die Porosität des Knochens im Bereich des Entzündungsherdes stärker. Das Auftreten im Verbande wachsender und auch freier großer, indifferenter Bindegewebszellen in der unmittelbaren Umgebung des Nekroseherdes bedeutend gestiegen. Vor den Mündungen der Knochenkanälchen diese Zellen so zahlreich, daß es aussieht, als ob sie aus einem Füllhorn geschüttet würden, wobei das Füllhorn den erweiterten Knochenkanälchen entspricht. Bei genauerer Betrachtung ergibt sich, daß in diesen Zellwucherungen gewissermaßen die Zentralstrahlen von 1, 2 oder mehreren Capillaren gebildet werden; ferner außen und zwischen den Gefäßen, ihre einzelnen Gebiete umgebend, auffallende, säulenförmig zusammenhängende Zellformationen. Diese säulchenförmigen Verbände bedeuten beginnende Knochenbildung. Später diese Art der Knochenbildung in Gestalt ausgedehnter ossifizierender Periostitis deutlich. Der Nekroseherd von Leukocyten und großen einkernigen Phagocyten, von denen viele Zerfallserscheinungen aufweisen, durchsetzt; es ist also zur Abscißbildung gekommen.

b) *Längsschnitt.* Die van Gieson-Färbung zeigt in der Außenzone des Nekroseherdes spärliche, kurze, rötlich getönte, ihren Ursprung aus den erweiterten Knochenkanälchen und der im Umkreis des Nekroseherdes wuchernden Cambiumschicht nehmende Fibroblastenzyg.

Befund 3 Tage nach der Terpentinöleinspritzung.

a) *Querschnitt.* Auch in diesem Bild starke Anteilnahme des Knochens an der Entzündung. Höchst anziehend, von Entzündungsstadium zu Entzündungsstadium die fortschreitende Tätigkeit der Osteoklasten zu verfolgen, die rücksichtslos Knochensubstanz abbauen und so in der Erweiterung der Haversschen Kanälchen gleichsam eine erweiterte Grundlage für die Zellwucherungen schaffen, die von den adventitiellen bzw. perivasculären Mesenchymzellen der Knochenkanälchen ausgehen. In der Cambiumschicht der nicht der Nekrose anheimgefallenen Knochenhaut in der Umgebung der Einspritzungsstelle umfangreiche, nach dem früheren Nekroseherd gerichtete Wucherungen. Aber auch die äußere, sog. faserige Schicht jetzt bedeutend verdickt und ebenfalls mit typischen Ersatzwucherungen; die Zellkerne voluminöser und gequollen. Eine Lockerung bzw. Lösung zwischen Cambium und faseriger Schicht nicht mehr sichtbar.

b) *Längsschnitt.* Auffallend reichlich verknöchernde und schon verknöcherte Volkmannsche Kanälchen unter der wuchernden Cambiumschicht, was zweifellos auf Umwälzungen im Blutkreislauf des Knochensystems am Entzündungsort hinweist. Die Capillaren solcher Volkmannscher Kanälchen verödet, aus ihren Gefäßwand- bzw. Endothelzellen scheinbar Osteoplasten entstanden, wie man aus Übergangsbildern schließen kann; es ist zu beobachten, daß der Verband der Endothelzellen sich lockert und die Zellen getrennt werden. In der verdickten faserigen Schicht der Knochenhaut jetzt neugebildete, blaßrot gefärbte und gewellte Bindegewebsfibrillen nachweisbar, die alten, jedoch die Überhand bildenden Fasern, vielfach geschrumpft, oft etwas eingerollt und sattrot gefärbt. Die geschilderten Vorgänge an den beiden Knochenhautschichten auch in die Muskulatur hinein verfolgbar, wo es von seiten der Muskelfasern wie von seiten des Bindegewebes zu

sehr starken Zellneubildungen kommt; doch sehe ich von ihrer näheren Beschreibung ab, da sie nicht zu meiner Aufgabe gehören.

Befund 4 Tage nach der Terpentinöleinspritzung.

a) *Querschnitt.* Starke Zunahme und in der Compacta fortgesetzte Osteoporose; während also in der Knochenhaut, dem fascialen Bindegewebe und der Muskulatur, im Umkreis der Einspritzungsstelle, Ersatzvorgänge mit ihren Zellwucherungen im Vordergrunde stehen, dauert in der Tiefe die Rarefizierung des Knochengewebes an, die aber nur einer Erweiterung der Knochenkanälchen und damit der Grundlage für die Zellneubildungen dient. Knochenhaut im Vergleich zur normalen um ein Mehrfaches verdickt. In der Wandschicht des Abscesses massenhaft große, phagozytierende und lymphzellige Formen; in der Mitte des Abscesses zerfallene Zellen, hauptsächlich Leukocyten und nekrotisches Gewebe. Einsprossen indifferenter Bindegewebszüge in den Nekroseherd vom Rande, dem wuchernden Cambium und von den Zellen der Knochenkanälchen ausgehend, immer reichlicher in Erscheinung.

b) *Längsschnitt.* In der wuchernden Cambiumschicht jetzt die Bildung osteoiden Gewebes im Vordergrund. Wie im Schrifttum bereits vielfach beschrieben, erfolgt die Umwandlung der indifferenten Mesenchymzellen in Osteoplasten in den äußeren Lagen der sich um die Gefäße ordnenden Zellmäntel bzw. Zellkomplexe. Die Osteoplasten und Übergangsformen zwischen solchen und Mesenchymzellen meist zu mehreren hintereinander gelegen und so Zellverbände oder von parallel zu ihnen verlaufenden Capillaren umgebene Zellbalken bildend. Neben einfacher Nekrose in Form von Knochenauflösung infolge Giftwirkung und Gefäßschädigung und neben lacunären Annagung unter Bildung sog. Howshipscher Lacunen, Folge von Osteoklastentätigkeit, scheint auch Schwund von Knochensubstanz innerhalb der Compacta durch Zubildung sog. perforierender Kanälchen zu geschehen. Der Vorgang besteht darin, daß sich infolge von Gefäßsprossungen in der kompakten Knochensubstanz zwischen den Haversschen Kanälchen neue Verbindungskanälchen entwickeln, welche die Knochenbälkchen quer durchsetzen und die kompakte Substanz mit einem Netzwerk von Hohlräumen durchziehen, deren Anastomosen wesentlich zur Rarefizierung des Knochens beitragen. Dieser Vorgang scheinbar auf die Tätigkeit knochenabbauender, großkerniger, stellenweise auch mehrkerniger Zellen zurückzuführen, die sich von Gefäßwand- und den die Knochenkanälchen füllenden Mesenchymzellen ableiten.

Befund 8 Tage nach der Terpentinöleinspritzung.

Die Cambiumschicht jetzt bei schwacher Vergrößerung in der Umgebung der Einspritzungsstelle und in deren weiteren Umkreis ein umfangreiches von Blutgefäßen reichlich durchsetztes, kollagenes Fasergeflecht. Die mehr längs verlaufenden, längeren Faserbündel scheinen teils von Knochenvorsprüngen, teils von den erweiterten Knochenkanälchen auszugehen, um dann ziemlich parallel zueinander in die faserige, stellenweise fast die Dicke des Cambiums erreichende Schicht allmählich überzugehen. Bei starker Vergrößerung die einzelnen, dicken Faserbündel osteoide, d. h. kalklose Knochensubstanz, welche die zahlreichen, reihenweise aneinanderliegenden Osteoplasten einzeln in rundlichen oder eckigen Höhlen oder Spalten mehr oder weniger vollständig einschließt. Der besonders nach 16stündiger Entzündungsdauer in Erscheinung getretene helle Abbausauum an der Knochenoberfläche und den Mündungsgebieten der Knochenkanälchen verschwunden und an seine Stelle neugebildetes osteoides Gewebe getreten. Dagegen in den mächtig erweiterten Knochenkanälchen in ihren in der mittleren und inneren Knochenwand gelegenen Teilen dieser helle Saum mit mehrkernigen Zellen

noch vorhanden; also dem Verlauf der Knochenkanälchen folgend nach der Markhöhle zu ausgebretet. Die von Mesenchymzellen umgebenen Haargefäße in dem osteoiden Gewebe meist gleichlaufend zu den Osteoplastensäulchen und mit gleichem Verlauf und gleichen Beziehungen zu den an der Knochenoberfläche mündenden

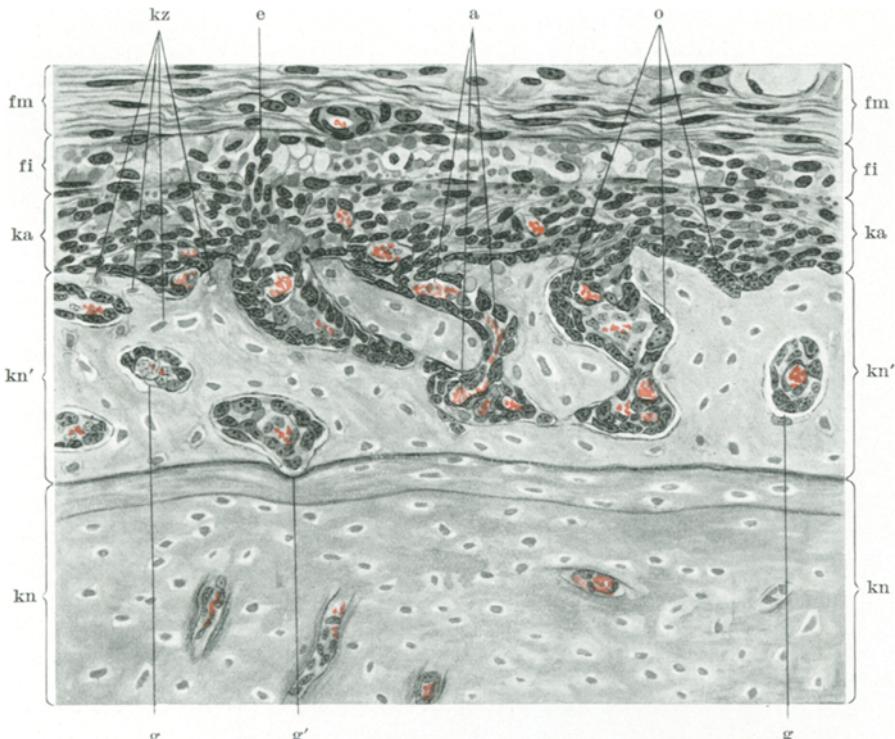


Abb. 2. Querschnitt durch den Femur eines etwa 350 g schweren Meerschweinchens; Stadium von 10 Tagen nach der intraperiostalen Terpentinöl-injektion. Die Abbildung, die aus der Nachbarschaft der Injektionsstelle stammt, zeigt reichliche Knochenneubildung im Bereiche der Cambiumschicht; und zwar ausgehend von Zellmänteln (sog. Markräumen), sich um ursprüngliche und neu entstandene Capillaren der Cambiumschicht gebildet haben und schließlich mit diesen den Inhalt neuer Knochenkanälchen darstellen. Die Capillaren sind infolge des Querschnittes mehr quer getroffen. Vergrößerung Leitz Ok. 1, Obj. 6; auf $\frac{1}{4}$, verkleinert, gezeichnet nach van Gieson-Färbung; zur Wiedergabe in schwarz-rot-weißen Farben gehalten. kn altes Knochengewebe; kn' neugebildetes Knochengewebe; ka zelliges Cambium, in dem die Knochenneubildung noch fortschreitet; fi fibröse quer getroffene Schicht des Periostes; fm sich anschließendes Bindegewebe und Muskelgewebe in regenerativer Wucherung; g Gefäß mit Zellmantel (sog. Markräumen) im neugebildeten Knochen; g' Gefäß mit Zellmantel nahe der ursprünglichen Mündungsstelle eines alten Haversschen Kanälchens in das Cambium; a Capillaren im neugebildeten Knochengewebe; o Osteoplastenreihen; kz neugebildete Knochenzellen; e von der fibrösen Schicht in das Cambium eintretendes Blutgefäß angeschnitten).

Knochenkanälchen, wie die bei den einleitenden entzündlichen Vorgängen beschriebenen, sich stark füllenden Capillaren. Hieraus nicht nur zu schließen, daß wir es mit den gleichen Blutgefäßen zu tun haben, sondern führt auch zu der Erkenntnis, daß sich die Gefäßgebiete der ossifizierenden Periostitis schon in frühen Stadien der akuten Entzündungsvorgänge einrichten und formativen Einfluß auf den neu entstehenden Knochen ausüben.

Befund 10 Tage nach der Terpentinöleinspritzung.

Das an der Knochenoberfläche aufgetretene osteoide Gewebe jetzt zum größten Teil verkalkt und gleicht völlig, abgeschen von einer noch etwas helleren Rotfärbung und von meist noch etwas größeren Knochenkörperchen, dem alten Knochengewebe. Eine Faserung kaum noch erkennbar und die Höhlen, in welche die jetzt zu Knochenkörperchen gewordenen Osteoplasten eingeschlossen sind, erscheinen mehr zackig, deutlich mit feinen Ausläufern versehen. Die in dem neuen Knochengewebe eingeschlossenen Blutgefäße, mitunter mehrere zusammen, noch von mehreren Lagen von Mesenchymzellen umgeben, denen sich nach außen Osteoplasten konzentrisch anschließen. An den Mesenchymzellen häufig Übergangsformen in Osteoplasten erkennbar; viele der Osteoplasten haben bereits osteoide Substanz um sich herum ausgeschieden und weisen so auf fortschreitende Knochenbildung durch Anbildung hin; diese führt zur Verdickung der bindegewebig gebildeten Knochenbalken und zur Bildung neuer *Haversscher Kanächen* mit lamellenartigen Mänteln, d. h. einzelnen, zu verschiedenen Zeiten angelagerten Knochenschichten. Im Schrifttum die von den sich um Capillaren mantelartig gruppierenden Zellbildungen ausgefüllten Spalten und Räume als sog. Markräume bezeichnet. Die überzählig werdenden Haargefäße veröden, ihre Zellen lösen sich wohl ganz in Osteoplasten auf. Die Außenfläche des neugebildeten Knochengewebes stellenweise von rosenkranzartig angeordneten Osteoplasten eingefaßt. Aus der beigegebenen Abb. 2 die beschriebenen Vorgänge abzulesen. An die Stelle des früheren Nekroseherdes ein gefäßreiches Fibroplastengeflecht getreten. Die strukturlosen Zerfallsmassen bis auf ganz kleine, in der Mitte gelegene Reste aufgenommen und aufgesaugt.

Befund 12 Tage nach der Terpentinöleinspritzung.

Die im neugebildeten Knochengewebe gelegenen sog. Markräume dadurch, daß weitere Mesenchymzellreihen zu Osteoplasten umgewandelt und dadurch der Verknöcherungsprozeß fortschreitet, kleiner. Die reichlichen Knochenneubildungen in der gewucherten Cambiumschicht, die gegen den alten Knochen breiter werden und mit ihm zusammenhängen, nach oben sich verjüngen, bzw. in den darüberliegenden Zellwucherungen sich verlieren, weisen auf eine fortschreitende periostale Knochenneubildung hin. Es ist also zur Osteophytenbildung gekommen; das bei der Entzündung abgebaut Knochengewebe schon längst ersetzt. Die wachsendartig und fettig entartete Muskulatur von in innigem Zusammenhang mit der faserigen Schicht der Knochenhaut stehenden Fibroplastenzügen durchsetzt.

Es darf wohl auf Grund der Ergebnisse dieser einfachen Versuche mit ziemlicher Sicherheit die Behauptung ausgesprochen werden, daß es sich bei den schon im 6ständigen Entzündungsstadium in der Cambiumschicht so zahlreich aufgetretenen Haargefäßen um bereits vorhanden gewesene handelt, die unter normalen Umständen aber nur zum Teil „befahren“ werden, d. h. abwechselnd sich öffnen. Die Cambiumschicht auch des älteren Tieres ist also entgegen der allgemeinen Ansicht im Schrifttum in Wirklichkeit ziemlich reich an Blutgefäßen, d. h. an Capillaren und übertrifft darin die faserige Schicht weit; unter den geschilderten entzündlichen Vorgängen stellt sich anscheinend ein Zustand her ähnlich dem, der embryonal in der Knochenhaut herrscht. Weiterhin ist der Nachweis von Wichtigkeit, daß diese Blutgefäße der Cambiumschicht in der Hauptsache ihren Ursprung von solchen der *Haversschen Knochenkanälchen* nehmen. An den Capillaren sowohl der Cambium-

schicht, wie der *Haversschen* Kanälchen schließen sich an das Endothelrohr unmittelbar, oft in mehreren Lagen, gleichartige spindelige oder etwas sternförmige Zellen von unfertigem Charakter an; eine Unterscheidung anderer besonderer Adventitialzellen und eine Trennung zwischen adventitiellen und perivasculären Mesenchymzellen ist nicht möglich; vielfach, besonders an den noch engeren Haargefäßen, lassen auch die Endothelzellen keine besonderen Unterscheidungsmerkmale gegenüber den umgebenden Mesenchymzellen erkennen, mit der Erweiterung der Capillaren platten sie sich ab. In den Frühstadien der Entzündung tritt, wie die Abb. 1 zeigt, die charakteristische Anordnung der Haargefäße der Cambiumschicht gleichlaufend zur Knochenoberfläche, mitunter in zwei Lagen, sowie der regelmäßige Zusammenhang der Cambiumcapillaren mit denen der Knochenkanälchen deutlich hervor.

Schon frühzeitig erfolgt im weiten Umkreise der Terpentinöleinspritzung eine Schwellung und Vermehrung der Mesenchymzellen in Cambium und *Haversschen* Knochenkanälchen. Gleichzeitig ist zunächst da ein gewisser Abbau der angrenzenden Knochenlagen unter dem Cambium und besonders in den Knochenkanälchen zu erkennen, wobei offenbar junge Knochenzellen wieder frei werden können. Dieser Abbau hat anscheinend den Zweck, den zelligen Wucherungen Raum zu schaffen und den Anbau neuen Knochens an der Außenfläche des Knochens vorzubereiten.

Der Anbau neuen Knochens ist etwa vom 3tägigen Stadium erkennbar und führt am 10. Tage bereits zu ziemlich umfangreicher Knochenbalkchenbildung im Periost, wie Abb. 2 erkennen lässt. Die sich im Cambium neubildenden Knochenbalkchen halten sich im allgemeinen zunächst an die oben geschilderte Anordnung der Capillaren; beim Fortschreiten der Knochenbildung werden sie mit ihren adventitiellen und perivasculären Mesenchymzellen zu Knochenkanälchen. Es bilden sich also, wenigstens im allgemeinen um die Haargefäße Zellmantel aus, deren äußere Lagen zu Osteoplasten werden (s. Abb. 2). Auch normalerweise scheinen bei der Dickenzunahme des Knochens die Capillaren der Cambiumschicht mit den sie umgebenden Zellen schließlich zu *Haversschen* und *Volkmannschen* Kanälchen zu werden. Von den zwei in Frage kommenden Arten der Knochenneubildung überwiegt bei den vorliegenden Beobachtungen die sog. bindegewebige, die mehr sekundär auftretende lamelläre Apposition. Während es in der Knochenhaut bereits zur Knochenneubildung gekommen ist, geht noch im 12tägigen Stadium an den inneren Teilen der Compacta die Osteoporose, d. h. die Erweiterung der Knochenkanälchen durch Resorption, verbunden mit Vermehrung der Gefäßwandzellen und der perivasculären Mesenchymzellen, weiter.

Die adventitiellen und perivasculären Mesenchymzellen können also Knochengewebe sowohl lösen als neubilden, osteoklastisch und osteo-

plastisch tätig sein. Steigerung der Leistungsfähigkeit führt zu den besonderen Formen der mehrkernigen Osteoklasten.

In den literarischen Beschreibungen der verschiedenen Entzündungsarten am Knochensystem werden die Blutgefäße leider zu wenig oder gar nicht berücksichtigt. Anders bei Rhachitis und Osteomalacie! Wenn auch die Forscher auf diesem Gebiet (*Pommer, v. Recklinghausen, M. B. Schmidt, Schmorl u. a.*) in ihren umfangreichen Arbeiten über den Ursprung der neugebildeten Gefäße bei dieser pathologischen Knochenbildung vielfach in Meinungsverschiedenheit geraten, so heben sie doch alle die Veränderungen am Blutgefäßsystem der erkrankten Knochen hervor und weisen auf deren Bedeutung für die Ab- und Anbauvorgänge besonders hin. Bei der Rhachitis entwickeln sich an den Epiphysenfugen nach *Gg. Herzog* osteoide Wucherungen um kleine Gefäße und kann man deutlich verfolgen, daß die die Gefäßwand begleitenden und sich von ihr abhebenden Zellen es sind, die die osteoide Substanz bilden, und daß so oft sehr dicke Mäntel osteoider Massen um die Haargefäße herum entstehen.

Die von mir beschriebene Umwandlung der adventitiellen und perivaskulären, sich weiterhin anschließenden Mesenchymzellen in Osteoklasten bzw. Osteoplasten wird heute wohl kaum auf Widerspruch stoßen.

Es ergibt sich eindrücklich wiederum die Zusammengehörigkeit der Blutgefäße, insbesondere der Haargefäße und ihrer Wandzellen mit dem umgebenden Bindegewebe. Wie am lymphatischen Gewebe aus den adventitiellen und perivasculären Zellen retikuläre Bindegewebzellen, Lymphoblasten und Lymphocyten, wie am Fettgewebe aus ihnen Fettzellen, an Haut- und anderen Bindegeweben Fibroblasten entstehen, so entwickeln sich am Knochen aus ihnen, entsprechend der Örtlichkeit und den hier wirkenden funktionellen Bedürfnissen, bzw. hier wirkenden Reizen, Osteoplasten. Unter einem besonderen Gesichtspunkt wäre zum Vergleich mit dem sich im vorliegenden Fall um die Gefäße herum entwickelnden osteophytären Gewebe noch auf das gewöhnliche Granulationsgewebe hinzuweisen; in diesen können die genannten Zellen je nach den vorliegenden Bedürfnissen zu Fibroblasten oder zu Makrophagen werden, ja unter Umständen, unter Änderung der funktionellen Bedürfnisse, kann sich die eine der beiden Formen noch in die andere umwandeln. An dem Knochengewebe sehen wir ganz entsprechend diese Zellen teils abbauend osteoklastisch, teils gewebsaufbauend osteoplastisch tätig werden. Die Haargefäße bilden eben ganz allgemein mit den sich adventitiell und perivasculär anschließenden Mesenchymzellen zusammengehörige Gebiete, die je nach den vorhandenen Umständen sich funktionsformativ verschieden entwickeln können. Darauf hat bekanntlich *Gg. Herzog* seit längerem hingewiesen und in diesem Gewebe ein während des ganzen Lebens sich erhaltendes und immer wieder neu sich bildendes vielvermögendes Keimgewebe erkannt.

Innerhalb von *Haversschen Kanälchen* war an den vorliegenden Präparaten gegen die Knochenmarkshöhle zu die Umwandlung der adventitiellen und perivasculären Mesenchymzellen unter Abrundung der Formen in Myeloblasten und Myelocyten nachzuweisen. Dasselbe konnte *Gg. Herzog* am entzündlich veränderten Netz feststellen. Ob allerdings diese Bildung im vorliegenden Fall mit der erzeugten Entzündung zusammenhängt, ist nicht sicher zu erweisen.

Schließlich hatten wir gelegentlich der vorliegenden Untersuchungen die Verödung oft langer Strecken zarter Haargefäße in sog. *Volkmannsche Kanälchen* und die Ausmauerung dieser Kanälchen mit Knochengewebe erkennen können. Die Gefäßlichtungen waren geschwunden, der Verband der Endothelzellen lockerte sich und um die einzelnen Zellen entstand ein homogenes, zunächst offenbar weiches osteoides Gewebe; ein Untergang von Zellen durch Karyorrhexis oder Karyolysis war dabei — jedenfalls in größerer Ausdehnung — nicht nachzuweisen. Diese Bilder waren nicht nur an den entzündlich veränderten Knochen, sondern gelegentlich auch an normalen, zum Vergleich angefertigten Knochenschnitten anzutreffen, so daß sie nicht etwa als besonderes Merkmal für entzündliche Vorgänge aufgefaßt werden können. Die Beobachtung, daß Blutgefäße, insbesondere Capillaren, wenn sie nicht mehr für ihre Leistung als Blutleiter gebraucht werden, vom Organismus eingerissen und ihre Endothelzellen, die dann ihre Funktion als Gefäßdeckzellen verlieren, noch zu weiteren Bildungen fähig sind, ist zuerst bekanntlich von *F. Herzog* gemacht, der an der lebenden Froschzunge tuschethrombosierte Capillarstrecken sich auflösen und die aus dem Verband gelösten tuschegespeicherten Endothelzellen einzeln ins umgebende Gewebe abwandern sah; die Capillarstrecken waren schließlich völlig geschwunden. In neuerer Zeit haben den gleichen Vorgang *Gg. Herzog* und *W. Schopper* in Gewebszuchten an Capillaren des Netzes und anderer Gewebe beobachtet. Auch *Maximow* hat in seinen letzten Arbeiten darauf hingewiesen, daß sich Endothelzellen aus ihren Verbänden nach Untergang der Capillaren lösen und zu Fibroplasten werden können. Sonach liegt der obengenannte Befund der Umwandlung von Endothelzellen in Osteoplasten nach Auflösung von Capillaren durchaus auf dieser Linie. Er bildet ein weiteres Beispiel dafür, daß der Glaubenssatz, wonach Mesenchymzellen, wenn sie einmal in eine gewebliche Differenzierung eingetreten sind, unter keinen Umständen zu weiteren Leistungen mehr fähig sein sollen, nicht zu halten ist. Hierher gehört übrigens auch die von niemand bezweifelte Tatsache, daß Zellen, die zuerst faseriges Bindegewebe gebildet haben, noch zur Entwicklung knöcherner Zwischensubstanz fähig sind, ebenso wie die Entwicklung des elastischen Knorpels und anderes. Wieweit das allerdings auch für Zellen gilt, die schon lange Zeit und stark in einseitiger Ausbildung tätig gewesen sind, wäre zu prüfen; möglicherweise und wahrscheinlich hängt die Umwandlungs-

fähigkeit vom Verbrauch bzw. von der Einstellung des Protoplasmas auf die erste Differenzierung ab und schwankt darnach; natürlich wird es außerdem auf den Grad des neu einschlagenden Reizes noch ankommen.

Schrifttum.

- Braus, H.:* Anatomie des Menschen, Bd. 1, Bewegungsapparat. Berlin: Julius Springer 1921. — *Borst, M.:* Pathologische Histologie, S. 282. 1926. — *Herzog, F.:* Endothelien der Froschzunge als Phagocyten und Wanderzellen. *Z. exper. Med.* **43** (1924). — *Herzog, Gg.:* Über die Bedeutung der Gefäßwandzellen in der Pathologie. *Klin. Wschr.* **1923**, Nr 15 u. 16. — *Herzog, Gg. u. W. Schopper:* Über das Verhalten der Blutgefäße in der Kultur. *Arch. exper. Zellforsch.* **11** (1931). — *Herxheimer, G.:* Erkrankungen des Bewegungsapparates, in Grundlagen der pathologischen Anatomie. München: J. F. Bergmann 1922. — *Maximow, A.:* Über die Entwicklungsfähigkeiten der Blutleukocyten und des Blutgefäßendothels bei Entzündung und in Gewebekulturen. *Klin. Wschr.* **4**, 1486 (1925). — *v. Möllendorff:* In *Stöhr, Ph.:* Lehrbuch der Histologie, S. 157. 1930. — *Petersen, H.:* Histologie und mikroskopische Anatomie, 3. Abschn. 1924. — *Pommer:* Untersuchungen über Osteomalacie und Rhachitis. Leipzig: F. C. W. Vogel 1885. — *v. Recklinghausen:* Untersuchungen über Rhachitis und Osteomalacie. Jena: Gustav Fischer 1910. — *Schaffer:* Vorlesungen über Histologie und Histogenese. 1920. — *Schmidt, M. B.:* Verh. dtsch. path. Ges. **1909**, 3; **1910**, 320; **1912**, 21. — Rhachitis und Osteomalacie. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von *Henke und Lubarsch*, Bd. 9, 1. Teil. 1929. — *Schnorr:* Verh. dtsch. path. Ges. **1905**, 248; **1909**, 40; Beitr. path. Anat. **30**, 215 (1901).
-