

**Ueber histologische Vorgänge an der Ossifications-  
grenze mit besonderer Berücksichtigung des  
Verhaltens der Knorpelzellen<sup>1)</sup>.**

Von

**Dr. E. Leser,**

Docent für Chirurgie an d. Universität Halle.

---

Hierzu Tafel V.

---

Es unterliegt wohl keiner Frage, dass im Grossen und Ganzen die Anschauungen, welche wir auf Grund sehr zahlreicher, zum Theil vortrefflicher Arbeiten aus den letzten Jahrzehnten über die Art der Entwicklung und des Wachsthums des Knochensystems überhaupt gewonnen haben, einheitlich festgestellt und fast allgemein als richtig anerkannt sind. Jedoch stehen immer noch, wie auch nicht anders zu erwarten, einzelne hierhergehörige Spezialfragen in Discussion und in solchen gehen die Ansichten der Forscher mehr oder weniger weit auseinander.

So ist die Frage, ob bei der sog. eudocondralen Ossification die Zellen des epiphysären Knorpels an der Ossificationslinie sich in knochenbildende Zellen, Osteoblasten, umwandeln, oder ob dieselben zu dieser Zeit untergehen oder sich indifferent verhalten, bis jetzt noch nicht entschieden. Aus der neueren Zeit sind, so weit wenigstens meine Literaturkenntnisse reichen, Arbeiten über diese Verhältnisse nicht bekannt gegeben; ich habe deshalb dieselben zum Gegenstand einer erneuten Untersuchung gemacht und durfte hoffen, dass letztere vielleicht von Erfolg begleitet sei, besonders, weil ja unsere Kenntnisse von den Lebensäusserungen der Gewebszellen mit Hülfe der verbesserten mikroskopischen Technik in der neuesten Zeit nicht unwesentlich erweitert und vor Allem exactere geworden sind.

Es lag in der Natur der zu untersuchenden Materie, dass ich dabei nicht diesen speziellen Vorgang ausschliesslich verfolgte,

---

1) Nach einem auf dem Chirurgen-Congress 1888 gehaltenen Vortrage.

sondern auch die anderen hier vorkommenden Processe mit in den Bereich meiner Beobachtung zog. Bevor ich auf diese selbst eingehe, scheint es jedoch angezeigt, ganz kurz an die Hauptvorgänge zu erinnern, welche hier in Betracht kommen und wie sie allgemein geschildert werden.

Die erste Veränderung<sup>1)</sup>, welche in der Nähe der gegen den Epiphysen-Knorpel vordringenden Markgefässe in ersterem eintritt, ist eine Wucherung und Vergrösserung der Knorpelzellen, in Folge deren sich an Stelle der vereinzelter Zellen kleine Gruppen von solchen bilden. Unter fortgesetzter Vermehrung beginnen die Zellen sich reihenweise zu ordnen und zwar in der Weise, dass sich die ganz platten Zellen, welche den kleinsten Durchmesser in der Längsachse des betreffenden Knochens haben, dicht übereinander lagern; — indem diese Anordnung gleichmässig in der ganzen Dicke der knorpeligen Anlage auftritt, entsteht die als Zone der gerichteten Knorpelzellensäulen bekannte Knorpelschicht. Die Zellen nehmen, je mehr sie sich der Markhöhle resp. der Verkalkungslinie nähern, allmählich an Grösse zu, weil sich ihr zur Längsachse des Knochens paralleler Durchmesser verlängert, und ebenso vergrössert sich auch die die Zelle einschliessende Kapsel und die hyaline Intercellularsubstanz; diese Knorpelpartie wird als eine besondere Zone, die Zone der hypertrophischen Zellen unterschieden. Durch diese Vorgänge wird eine Verlängerung des Knorpels in der Längsachse bewirkt, und so beruht das Längenwachsthum der knorpelig präformirten Knochen auf einem stetig fortschreitenden Wachsthum des Knorpels. Haben die Knorpelzellen eine gewisse Grösse erreicht, so stellt sich in der Grundsubstanz und in den Kapseln derselben die bekannte Verkalkung ein, welche durch die Ablagerung feinsten Kalkkrümel eingeleitet wird.

Damit ist das weitere Wachsthum des Knorpels sistirt; die Zone des verkalkten Knorpels erlangt niemals eine grosse Ausdehnung, sondern bildet nur einen schmalen, weiss aussehenden Saum. Nach kurzem Bestand wird sie zerstört, indem das angrenzende Mark gegen den Knorpel vordringt, die verkalkte Grundsubstanz bis auf wenige Reste auflöst und in die aufgebrochenen

---

1) Bei dieser Darstellung folge ich wesentlich der von Ziegler in seinem Lehrbuch d. pathol. Anatomie gegebenen Beschreibung.

Knorpelhöhlen eindringt. Ueberall, wo Knorpelgrundsubstanz gelöst und Knorpelhöhlen aufgebrochen werden, schieben sich weite Gefässschlingen von Markzellen begleitet vor, und es wird zweifellos die Auflösung des verkalkten Gewebes durch den grossen Blutreichthum des Markgewebes begünstigt. Von der Grundsubstanz bleiben nur wenige schmale, vielfach ausgezackte Bälkchen übrig, welche in der Regel keine Knorpelzellen einschliessen. Die Knorpelzellen selbst verschwinden in dem Markgewebe: ob sie zerfallen, oder sich erhalten und zu Markzellen werden, ist noch nicht sicher entschieden.

Dieses ist wohl kurz die allgemein als richtig anerkannte und von den verschiedenen Autoren mit nur unwesentlichen Abweichungen geschriebene Ansicht über die postembryonale endochondrale Ossification.

Was nun meine eigenen Untersuchungen angeht, so war ich in Bezug auf die Technik der Herstellung der Präparate bemüht, durch die verschiedenste Art der Behandlung ein möglichst vielseitiges und vollständiges Bild der vorgehenden Veränderungen zu gewinnen. Ich habe deshalb einen grossen Theil der mikroskopischen Präparate in der Weise hergestellt, dass ich die vom noch lebenden Thier entnommenen Knorpeltheile zum Theil in Flemming'sches Säuregemisch, andere in Chromsäurelösungen, 0,2—0,4%, wieder andere direkt in absoluten Alkohol brachte, um so die ev. vorhandenen Zellkernteilungsbilder zu fixiren. Später sind dann die Präparate theilweise in Alkohol in steigender Concentration, theilweise in Müller'scher Flüssigkeit gehärtet worden; als Tinctionsflüssigkeiten dienten mir meist concentrirte wässrige Saffraninlösung, dann auch Picrocarmin, Hämatoxylin und neutrales Carmin, Alauncarmin etc. — Die Präparate stammen von ganz jungen, noch wachsenden Thieren, nicht über 3 Monate alt; meist von Hunden, aber auch von Katzen und Kaninchen.

Zweckmässigkeitshalber halte ich bei der folgenden Besprechung meiner Beobachtungen dieselbe Reihenfolge ein, wie bei der soeben gegebenen kurzen Schilderung.

Das erste Zeichen der beginnenden Ossification, gewissermassen ein Vorbereitungsprocess ist die Knorpelzell-Wucherung, welche oft auf der ganzen Fläche des epiphysären Knorpels bis zu dem spongiösen Knochenkern des Gelenkendes hin auftritt. Es ist mir nach zahlreichen Untersuchungen und nach Durchsicht sehr vieler Schnitte gelungen, an den Knorpelzellen dieser Schicht

die Haupttypen von Zellkerntheilungsfiguren, welche bei der sog. indirecten Zelltheilung vorkommen und wie wir sie durch die Arbeiten von Flemming, Strasburger, Schleicher, Rabl und Anderer kennen gelernt haben, nachzuweisen. Meines Wissens ist bisher Nichts darüber veröffentlicht; ich wenigstens habe in der mir zugänglichen, allerdings nicht sehr umfangreichen Litteratur darüber Nichts gefunden. Das Auffinden der Mitosen wird einmal durch ihre relative Kleinheit an und für sich und dann weiterhin durch die fast ausnahmslos auch in diesen jungen Knorpelzellen auftretenden Fetttröpfchen nicht unwesentlich erschwert. Letzteres scheint somit nicht, wie man vielfach annimmt, nur bei älteren Formen des Knorpels vorzukommen. In Betreff der karyokinetischen Figuren ist Folgendes zu sagen: Erstens sind solche Zellen sehr zahlreich, welche sich zu einer erhöhten Thätigkeit vorbereiten, in welchen sich die tingible Kernsubstanz, das Chromatin vermehrt hat. Die Kerne derselben sind angefüllt mit grösseren und kleineren Chromatinkörnern, welche sich durch ein netzartig gebautes Geäst feinsten Fäden miteinander verbinden. Ferner habe ich Zellen gesehen, in deren Kernen sich das Chromatin zu dichten feinfädigen, stark gewundenen Knäueln angeordnet hat. Die Zellkernmembran ist in allen diesen Zellen noch deutlich sichtbar; bei der weiter vorschreitenden Karyokinesis scheint sie zu schwinden. Als dritte Art von Zellen sind solche zu betrachten, deren Kerne ein dickfädiges, aus Verkürzung und Verdickung der zarten Fäden hervorgegangenes Knäuel beherbergen. Dann sieht man Zellen mit sog. Tonnenform der Kernfigur und zwar sowohl solche, in welchen die sog. Tochtersterne noch nahe aneinander liegen, als auch solche, in welchen letztere schon mehr nach den Polen auseinander gerückt sind. Endlich konnte ich Zellen fixiren, bei welchen an den beiden Polen die Tochterknäuel Gerüstfiguren an feinen Fäden erkennen lassen. Ebenfalls entsprechend den anderwärts gemachten Befunden sieht man auch an dem Protoplasma der Knorpelzellen sich erst in letzteren beiden späten Stadien der Kernbewegung eine allmählich tiefer werdende Einschnürung sich ausbilden; letztere führt endlich dazu, dass zwei Zellen mit deutlichen Kerngerüstfiguren mit den einander zugekehrten, platten, fast geraden Wänden dicht zusammenliegen.

Was die räumliche Ausdehnung, in welcher Zellen mit Mitosen vorkommen, angeht, so ist zu bemerken, dass man, wie schon

gesagt, bereits in der Knorpellage, welche dicht an dem Knochenkern des Gelenkendes liegt, solchen Kerntheilungen begegnet.

Am lebhaftesten allerdings gehen die Karyokinesen dicht über dem Gebiet der sogenannten Knorpelzellsäulen vor sich; man findet sie aber auch noch in den gen. platten Zellen; jedoch nimmt ihre Zahl immer mehr ab, je näher man der Verkalkungslinie rückt; dicht über derselben habe ich keine Spur derselben mehr entdecken können.

Auf Tafel V Fig. I habe ich versucht, die Hauptformen der karyokinetischen Figuren, welche mir in den verschiedensten Präparaten zu Gesicht gekommen sind, zu zeichnen und zusammenzustellen.

Das Product der oben erörterten Knorpelwucherung ist nun, wie bekannt, eine grosse Anzahl von Zellen, welche sich durch ihre Form und Anordnung sehr deutlich differenziren: sie sind ganz platt — ihr kleinster Durchmesser entspricht der Längsachse des Knochens — dabei von der verschiedensten Gestalt: oft fast vollkommen rechteckig, dann wieder mehr elliptisch, dreieckig etc. So lagern sie dicht an- und übereinander, oft kaum durch nur schmale Spangen hyaliner Zwischensubstanz geschieden. Auf einem Querschnitt durch die Längsachse des Knochens an dieser Stelle sieht man, dass dieselben Zellen in dieser Ebene rundlich resp. länglichrund gestaltet sind: sie bilden also in des Wortes wahrster Bedeutung: Zellsäulen. Ihr Protoplasma ist deutlich gekörnt, ebenso ist der ruhende Kern fein granulirt.

Verfolgt man nun weiter diese platten Knorpelzellen nach der Markhöhle hin, so sieht man, wie dieselben grösser werden, indem sich ihr Durchmesser in der Richtung der Längsachse des Knochens verlängert; gleichzeitig vergrössert sich in demselben Sinne die Höhle, welche die Zelle einschliesst und ebenso vermehrt sich die hyaline Zwischensubstanz.

Bei fortgesetzter Annäherung an die Verkalkungslinie nimmt der Durchmesser der Knorpelzellhöhlen in der Richtung der Längsachse des Knochens noch mehr zu und auch die in denselben eingeschlossenen Zellen werden wohl hier und da noch etwas grösser.

Gleichzeitig jedoch bekommen letztere ein mehr hydropisches Ansehen: das bis dahin deutlich dicht und stark granulirte Zellprotoplasma zeigt immer weniger feine Körner; der vergrösserte Kern, zuweilen fast die ganze Zelle ausfüllend, lässt nur an wenigen

Stellen, meist an der Peripherie noch einzelne kleine dunkle Punkte erkennen: er sieht in der That ganz blass, geschwollen, wie eine Blase aus. Schon bei schwacher Vergrößerung kann man diese hydropische Metamorphose der Knorpelzellen wahrnehmen; denn man sieht am mikroskopischen Schnitt, dass dicht über der Verknöcherungslinie die bisher dunkel gekörnten Knorpelzellen der Säulenreihen ganz hell und fast durchsichtig werden: sie bilden auf der ganzen Linie eine fast farblose, blasse, mässig breite Schicht zwischen der Zone der Zellsäulen und der sog. provisorischen ersten Verkalkungslinie.

Diese hydropische Veränderung der Knorpel an dieser Stelle ist, wie es scheinen will, von wesentlicher Bedeutung; sie scheint einen regressiven Charakter zu haben und den vollständigen Untergang der Knorpelzellen einzuleiten. Einmal ist an den Zellen dieser Zone auch nirgends nur eine Spur von vermehrtem Chromatin zu finden, geschweige denn von Kerntheilungen die Rede; man sieht vielmehr, dass sich in dem blasenähnlichen Kern die tingible Substanz fast ausnahmslos bis auf einzelne Reste kleinster Körnchen, welche meist der Kernwand anliegen, vermindert hat; ebenso hat auch das Protoplasma, wo es noch sichtbar, eine nur minimale Körnung. Dagegen hat die Intercellularsubstanz, welche zwischen den Zellkapseln liegt, an einzelnen Stellen zugenommen, und letztere selbst sind auch wesentlich vergrößert; so füllt die Zelle selbst, trotz der erwähnten hydropischen Schwellung, nur einen Theil des Kapsel-Inneren aus. Endlich aber sieht man viele Knorpelzellkapseln, welche nur noch kleinste Theile von protoplasmatischer Substanz einschliessen; wie mir scheinen will, Reste der moleculär zerfallenen Knorpelzellen. So wenigstens glaube ich mir Bilder, wie sie auf Tafel V in Fig. II wiedergegeben sind, am Besten erklären zu sollen. Denn mit solchen Kapseln wechseln häufig vollkommen leere ab, Höhlen, in welchen keine Spur eines zelligen Bestandtheils zu entdecken ist. Diese alle liegen dicht an der sog. provisorischen Verkalkungszone; zuweilen sieht man sie noch zwischen den bereits von Gefässen aufgebrochenen Kapselräumen liegen.

An dieser Stelle beginnen nunmehr auch diejenigen Veränderungen Platz zu greifen, welche die endliche Umwandlung in Knochengewebe direkt vermitteln; es ist dies die provisorische Verkalkung und die Vascularisation. Erstere giebt sich, wie ge-

sagt, durch eine feinkörnige Trübung nicht nur der Intercellularsubstanz, sondern auch des Knorpelkapsel-Inneren zu erkennen. Durch die gleichzeitig auftretende Gefässbildung complicirt sich das mikroskopische Bild nicht unwesentlich. In die, wie oben geschildert, veränderten Knorpelhöhlen dringen Gefässe und Gefässsprossen ein, welche sich sehr bald mit rothen Blutkörperchen füllen; zuweilen sieht man ganz unvermittelt in einer noch entfernt gelegenen Knorpelkapsel ein Stück Blutgefäss mit Blutkörperchen. Sehr häufig bilden die Gefässe, welche manchmal kolbig erweitert scheinen, an der Kapselgrenze, in welche sie eingedrungen sind, Schleifen, die dicht mit rothen Blutkörperchen gefüllt sind; letztere geben dem mikroskopischen Bild schon bei schwacher Vergrößerung, abgesehen von der Verkalkung, den charakteristisch dunklen, im Ganzen regelmässigen, nur in geringen Grenzen abweichenden Saum, welcher sofort dem Auge auffällt.

Erst hinter diesen Gefässen kommen ziemlich grosse Zellen zur Anschauung, welche besonders charakterisirt sind; sie sind meist eckig, von verschiedenster Form, seltener rundlich oder spindelförmig, stark granulirt, mit deutlich gezeichnetem Kern; es scheint, als ob sie die Blutgefässe, welche aus der Markhöhle zur Ossificationsgrenze aufsteigen, begleiten; man sieht nämlich auch häufig inmitten eines Schlauchs solcher Zellen ein Gefäss, oft theilweise mit säulenartig gelagerten Blutkörperchen gefüllt, verlaufen und sich der oberen Grenze nähern.

Die zuweilen noch in der Gestalt der Knorpelkapseln erscheinenden, primären Markräume in der stehen gebliebenen verkalkten Grundsubstanz sind von diesen vielgestaltigen, eckigen Zellen angefüllt; irgend eine Differenz zwischen diesen und den weiter unten nach der Markhöhle zu zahlreich lagernden Osteoblasten ist nicht zu finden; ebenso wie letztere sieht man sie den verkalkten Knorpelgrundsubstanzbälkchen sich anlagern; nicht weit entfernt bekommt man dann das charakteristische Bild zu Gesicht, wie die Osteoblasten epithelartig angeordnet den frisch gebildeten Knochenbalken anliegend, neue Schichten Knochensubstanz produciren und theilweise selbst zu echten Knochenzellen werden. Wie sich so des Weiteren aus diesen feinsten Bälkchen, welche die ersten Markräume von einander scheiden, allmählich die spongiöse Knochensubstanz ausbildet, wie die Form des Knochens und seine innere Architektur bedingt ist durch eine mit wechselnder

Stärke fortwährend statthabende Resorption und Regeneration, das sind Thatsachen, auf die näher einzugehen nicht in meinem Plane lag.

Aus diesen geschilderten Beobachtungen scheint folgendes hervorzugehen: Im „epiphysären Knorpelgewebe“ geht die Neubildung von Zellen nach denselben Gesetzen, wie sie für die Neubildung von Zellen anderer Gewebe als charakteristisch festgestellt sind, vor sich: eine Reihe typischer „Formverschiebungen“ des Zellkerngerüstes führt endlich zur Theilung des Kerns und dann der Zelle. Das Product dieses Wucherungsprocesses im Epiphysen-Knorpel ist eine grosse Reihe eigenthümlich platter Zellen, welche durch ihre Anordnung in langen Säulen das Längenwachsthum der Knochen bedingen. Auch in dieser Zellenpartie finden sich, wenn auch spärlicher, noch Mitosen. In der Nähe der Markräume gehen mit den neugebildeten Zellen Veränderungen vor, welche ihren thatsächlichen Untergang einzuleiten scheinen: das Protoplasma der Zellen wird blass, es sieht hydropisch aus; der Kern verliert seine Gerüstsubstanz, er erscheint blasenähnlich. Ganz in der Nähe der Verkalkungslinie, zum Theil auch inmitten derselben sind viele der oft sehr geräumigen Knorpelhöhlen ganz leer, einzelne noch mit Resten protoplasmatischer Zellsubstanz angefüllt. An den Zellen dieser Schicht fehlt jede Spur von Mitosen.

In die zum Theil ganz verlassen, zum Theil noch mit Zellen ausgestatteten Kapselräume schieben sich Gefässe und Gefässsprossen, indem sie ihre Wand durchbrechen; sehr bald füllen sich dieselben, indem sie in unmittelbarer Verbindung mit den aus der Markhöhle aufsteigenden Blutgefässen stehen, strotzend mit rothen Blutkörperchen.

Unmittelbar nach den Gefässen — räumlich und zeitlich — bemerkt man rel. grosse, deutlich granulirte Zellen von der verschiedensten Gestalt, welche die von ersteren frei gelassenen Räume ausfüllen. Sie stammen aus dem Mark und scheinen identisch mit den Osteoblasten Gegenbauers.

Dieser geschilderte Modus des postembryonalen Knochenwachsthums scheint übrigens schon seit lange als zutreffend bei der embryonalen Knochenbildung aus knorpeliger Grundlage zu gelten; wenigstens nehmen viele Autoren, welche über embryonale Knochenbildung Beobachtungen mitgetheilt haben, auf Grund ihrer Untersuchungen an, dass die Knorpelzellen bei der Ent-



wicklung des Knochengewebes zu Grunde gehen: so sprechen sich Lowén, Stieda, Uranassow, Kölliker, Steudener und andere aus; sie erkennen die genetische Unabhängigkeit des Knochengewebes vom Knorpelgewebe an. „Die in das Knochenmark hineinragenden Knorpelzellen, — um mich der Worte Steudener's zu bedienen aus seiner Arbeit: „Beiträge zur Lehre von der embryonalen Knochenentwicklung und dem Knochenwachsthum“, Halle, Abhandlungen der naturforschenden Gesellschaft 1877 — zeigen nirgends eine Spur von Theilung oder Vermehrung; es gehen vielmehr mit den Knorpelzellen Veränderungen vor, die man nur als regressive Metamorphose deuten kann; sie zerfallen moleculär und verschwinden, während in die dadurch frei gewordenen Räume von aussen Blutgefässe und Zellmassen dringen, welche mit denen der Markhöhle in unmittelbarem Zusammenhang sind d. h. von ihnen abstammen; unter dem Einfluss dieser eingedrungenen Zellen entwickelt sich Knochengewebe: es sind die Osteoblasten Gegenbauer's“. So weit Steudener.

Die Analogie in den Entwicklungsvorgängen bei dem embryonalen und postembryonalen Knochenwachsthum ist eine Thatsache, welche mir für die Richtigkeit der in obigen Zeilen geschilderten Beobachtungen zu sprechen scheint.

Halle a. S., im März 1888.

---

## Ueber die Schleimhaut, besonders die Drüsen, der Oberkieferhöhle.

Von

Dr. **E. Paulsen** in Kiel.

(Aus dem anatomischen Institut in Kiel.)

---

Hierzu Tafel VI.

Die folgenden Zeilen enthalten die Ergebnisse einiger Untersuchungen, welche ich namentlich zur Erforschung der Secretionsorgane in der Schleimhaut des Sinus maxillaris an einer Anzahl von höheren Säugethieren angestellt habe. Die Auskleidung der

