Osteobiologie.

Von

Dr. Alfred Bidder,

Mitglied der deutschen Gesellschaft für Chirurgie.

Hierzu Tafel X—XIV.

Einleitung.

Seit zwei Jahrhunderten ungefähr sind der anatomische Bau und die Lebenserscheinungen des Hauptstützgewebes des menschlichen Körpers, der Knochen in steigendem Maße Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchung geworden. Die grosse Zahl hierbei auftauchender Fragen nach der Art und Weise der Entwicklung, der Bildung, Umbildung und Rückbildung des Knochengewebes verlangte immer dringender nach befriedigender Antwort. Dabei war nicht allein rein wissenschaftlicher Erkenntnisdrang die Triebfeder, sondern auch der Wunsch, die Errungenschaften der Forschung für das Verständnis der Störungen des normalen Verhaltens und für die ärztliche Praxis verwerten zu können. Mit der stetigen Verbesserung der Hilfsmittel für anatomische, vergleichend-anatomische, entwicklungsgeschichtliche, histologische, und physiologische Untersuchungen vergrösserte sich die Zahl der Arbeiter sehr bedeutend. Infolgedessen hat auch die hierhergehörende Literatur mit der Zeit einen ungeheueren Umfang angenommen. Ja, man darf wohl sagen, ein Menschenalter würde für den kühnen Mann nicht genügend sein, der es unternehmen wollte, alles gründlich durchzulesen, was nur in den letzten 50 Jahren über die Biologie der Knochen veröffentlicht worden ist. Auch dann wäre es nicht möglich, wenn — wie es geschehen soll — man unter der Bezeichnung Biologie nur die Vereinigung von Morphologie und Physiologie versteht, pathologische Lebensäusserungen des Knochengewebes aber zunächst unberücksichtigt lässt.

Unter dieser Einschränkung ist der in der Überschrift zu den folgenden Blättern gebrauchte Ausdruck „Osteobiologie“ zu verstehen. Demnach soll versucht werden, das zu ordnen, was gewissenhafte Forscher in sorgfältigen Arbeiten lange Jahre hindurch zusammengebracht haben, und das festzustellen, was

für die Lebensäusserungen des normalen gesunden Knochens als bereits allseits sicher erkannte Tatsache, als Regel, als „Gesetz“ angesehen werden darf und was noch zweifelhaft ist. Im Vordergrund dieser Untersuchungen stehen die Knochen des menschlichen Körpers. Viel reichlicheres Material mussten aber bekanntlich die kleineren und kleinsten Säugetiere liefern, was um so gerechtfertigter ist, als bei diesen Tieren einerseits die Prozesse der Formation und Transformation des Knochengewebes ganz ebenso nur schneller als beim Menschen verlaufen, andererseits aber die Herstellung guter und übersichtiger Präparate leichter ist, auch das Material leichter beschafft werden kann.

Verfasser glaubt schliesslich noch hervorheben zu müssen, aus welchem Grunde er es wagen zu können glaubt, an die obenbezeichnete schwierige Aufgabe heranzutreten. Schon in seiner bereits 40 Jahre zurückliegenden Studentenzeit eine Vorliebe für Osteobiologie bekundend, wuchs diese während seiner Assistentenjahre bei seinem unvergesslichen Lehrer Richard Volkmann, so dass er schon von 30 Jahren selbsttätig in diesem Gebiete mit einer kleinen Arbeit hervortreten konnte. Seitdem ist er trotz eines bewegten Lebens und durch allgemeine Praxis vielfach behindert dieser alten Liebe treugeblieben, hat nicht allein so viel als möglich die anwachsende Literatur über die Osteobiologie zu verfolgen gesucht, sondern hat auch jetzt wiederum eigene Untersuchungen vorgenommen. Bei diesen standen ihm die Hilfsmittel des hiesigen anatomisch-biologischen Institutes zu Gebote und ein Arbeitsplatz, den er dem freundlichen Entgegenkommen des Herrn G. R. O. Hertwig verdankte. Dank sei hier auch ausgesprochen den Herren Professoren Nagel und A. Baginsky für die Überlassung von Embryonen und kindlicher Knochen; ebenso Herrn G. R. Waldeyer für die freundliche Erlaubnis zur Benutzung der reichhaltigen Bibliothek des anatomischen Institutes.

Der oben bereits gemachte Hinweis auf den ungeheueren Umfang der Literatur veranlasst den Verfasser um ganz besondere Nachsicht zu bitten. Die ältere Literatur anlangend, so konnte eine Anzahl der wichtigsten Arbeiten allerdings im Original studiert werden, bei vielen musste Verfasser sich aber auf die Angaben anderer Autoren verlassen, wie sie z. B. in den Werken von Flourens, Schwegel, H. Müller, Kölliker,

Ollier, Stieda, Langer, v. Bruns¹⁾ niedergelegt sind. Wenn aber von den in den letzten 20 Jahren erschienenen Arbeiten nicht wenige übersehen sein sollten, so bittet Autor darin nur die Unmöglichkeit erkennen zu wollen, allem gerecht zu werden, was an den verschiedensten Stellen veröffentlicht worden ist.

A. Zeit und Ort des Auftretens der Knochenanlagen im menschlichen Skelett.

Den ersten Stützapparat des jungen Embryo bildet bekanntlich die aus dem inneren Keimblatt entstehende Chorda dorsalis, die Bergmann (Göttinger Studien, 1845) seinerzeit als „Urform“ des Skelettes bezeichnete. An Stelle dieser tritt dann ein festerer Apparat auf: das knorpelige Achsenskelett, dem sich alsbald das Extremitätenskelett anschliesst, während gleichzeitig die sogenannten Deck- oder Belegknochen erscheinen. Rob. Nesbitt²⁾ (1731) dürfte wohl der erste Anatom gewesen sein, der mit aller Entschiedenheit der namentlich von Kerkring vertretenen Ansicht entgegentrat, dass alle menschlichen Knochen knorpelig vorgebildet seien. Ich werde zeigen, sagte er, „dass der alte und gemeine Begriff, als ob alle Knochen ursprünglich knorpelig wären, ein gemeiner Irrthum sei“ (Seite 3). Diese Erkenntnis ist heutigen Tages sicherer wissenschaftlicher Besitz. Nach den Untersuchungen der Embryologen, von denen ich nur Gegenbaur³⁾ und O. Hertwig⁴⁾ nennen will, entstehen aus dem vom Entoderm ausgehenden Zwischenblatt, — dem Mesenchym — zunächst die Ursegmente (Sclerotom und Myotom). Aus dem Sclerotom bildet sich dann ein Gallertgewebe, das die Chorda umwächst — die skeletogene Chordascheide; diese wächst dann auch um das Nervenrohr und erzeugt damit die sogenannten häutigen Wirbelbögen und weiterhin dünne Bindegewebsplatten, die Zwischenwirbelbänder.

¹⁾ Die genauen Zitate erfolgen im weiteren Verlauf dieser Arbeit. Nur für P. Bruns sei hier gleich bemerkt, dass es sich um sein Lehrbuch der Knochenbrüche handelt, 1886, deutsche Chirurgie.

²⁾ R. Nesbitts Osteogenie etc. 1731. Aus dem Englischen übersetzt von J. E. Greting. Altenburg 1753.

³⁾ Lehrbuch der Anatomie des Menschen. Leipzig, 1889.

⁴⁾ Die Elemente der Entwicklungslehre des Menschen und der Wirbeltiere. Jena, G. Fischer 1900 und Lehrbuch.

Diese „häutige Wirbelsäule“ erfährt beim Menschen und den Säugetieren nacheinander zwei histologische Metamorphosen. Zunächst verknorpelt das Gewebe teilweise und später wird der Knorpel durch Knochengewebe ersetzt. Die Verknorpelung beginnt beim Menschen im zweiten Embryonalmonat; es bilden sich gesonderte Wirbelkörper, wobei die Chorda untergeht und nur Reste als Gallertkerne in den Zwischenwirbelscheiben zurückbleiben. Bald darauf erscheinen gesonderte Knorpelstückchen der Wirbelbögen nahe am Körper, mit dem sie in der achten Woche verschmelzen; im dritten Monat vereinigen sie sich zum vollständigen Bogen mit kleinem Dornfortsatz.

Ebenso knorpelig vorgebildet sind die basalen Teile des Craniums, die Scapula, und das Becken und die Extremitäten, welche letzteren bereits in der sechsten Fötalwoche in ihren drei Hauptabschnitte gesondert erscheinen.

Eine kurze Übersicht über den Gang der Ossifikation in allen diesen vor der Verknöcherung aus Knorpel bestehenden Skeletteilen soll sogleich gegeben werden. Dann erst möge eine Besprechung der bindegewebig-vorgebildeten Knochen stattfinden.

Bei dem auf knorpeliger Grundlage entstehenden Knochengewebe geschieht die erste Anlage entweder an der Oberfläche — periostale Ossifikation — oder im Innern des Knorpels — intracartilaginöse Ossifikation — Ausdrücke, die nach Strelzoffs Vorgänge jetzt durch die Bezeichnung perichondrale und endochondrale Ossifikation in der Regel ersetzt werden.

Schon Nesbitt hat eine treffliche, durch schöne Abbildungen erläuterte Schilderung des Ganges der Verknöcherung geliefert, soweit sie bei Embryonen makroskopisch erkennbar ist. Sehr ausführliche — von J. F. Meckel aber vielfach korrigierte — Angaben über Zeit und Ort der Ossifikation aller Skeletteile finden sich bei B é c l a r d ¹⁾ und weitere Untersuchungen hierüber — gestützt auf das reiche Material Hyrtls — verdanken wir bekanntlich Schwegel. ²⁾ Dieser verfolgte den Gang der Knochenbildung in allen Körperteilen — mit Ausnahme des

¹⁾ Meckels Archiv, Bd. 6. 1820.

²⁾ Die Entwicklungsgeschichte der Knochen des Stammes und der Extremitäten mit Rücksicht auf Chirurgie, Geburtskunde und gerichtliche Medizin. Sitzungsab. d. K. K. Akademie d. W. in Wien, math.-naturw. Kl. XXX. Bd. 1858.

Schädels — von der Embryonalzeit an bis zur Erreichung des völlig erwachsenen Alters im 26. Lebensjahre. Auch er berücksichtigt nur die makroskopischen Verhältnisse und unterscheidet dabei auch nicht zwischen perichondraler und endochondraler Ossifikation, sondern spricht nur von „Knochenpunkten“. Diese werden in primäre und accessorische oder in Haupt- und Nebenknochenpunkte eingeteilt. Ihr erstes Erscheinen, ihre spätere Verschmelzung untereinander zu einer zusammenhängenden Knochenmasse — erste und zweite Synostosierung“ — werden tabellarisch zusammengestellt, wobei Schwegel ähnlich wie Béclard Epochen oder Perioden annimmt, auf die weiterhin noch hingewiesen werden soll.

Vergleicht man nun diese früheren Angaben untereinander, so findet man bei Béclard und Schwegel oft recht bedeutende Unterschiede namentlich in den Zeitangaben. Das ist um so erklärlicher als auch die neuesten, mit Röntgendurchleuchtung arbeitenden Forscher solche Unterschiede bestätigen.

In Bezug auf die Wirbel, die zuerst betrachtet werden mögen, ist die Übereinstimmung am vollkommensten. Am Anfang des dritten Embryonalmonates, oder etwas früher, beginnt bereits die Verknöcherung in den Bögen: zunächst je ein perichondraler Knochenkern in jeder Bogenhälfte, etwas später ein einzelner (oder auch zwei?) im Wirbelkörper. Aber schon Meckel fand, dass ausser diesen Hauptkernen noch fünf Nebenkern entstehen: einer an der Spitze jedes Dornfortsatzes, je einer in der Spitze jedes Querfortsatzes und an der oberen unteren Zona-Fläche der Wirbelkörper — jetzt „Epiphysenplatten“ genannt — je einer. „Im fünften Monat ist die Verknöcherung der Körper bis an die Oberfläche des Knorpels vorgedrungen“ (O. Hertwig); zur endochondralen gesellt sich also um diese Zeit eine perichondrale Ossifikation, bei den Brustwirbeln etwas früher als bei den Lendenwirbeln. Die die drei Hauptkerne verbindenden Knorpelteile verschwinden erst nach der Geburt und zwar im ersten Jahre der hintere Knorpelrest, so dass ein knöcherner Wirbelbogen entsteht, während die Bögen mit dem Körper erst zwischen dem dritten und achten Lebensjahre knöchern verschmelzen. Eine Abweichung bietet der Atlas, dessen Körper schon sehr früh mit dem Epistropheus verschmilzt und dessen Zahnfortsatz bildet, — der aber nach Hertwig im fünften

Monat einen Kern bekommt. Die Sakralwirbel ossifizieren von je fünf Knochenkernen aus (zwei davon entsprechen Rippenrudimenten). Die fünf Teile verschmelzen mit einander vom zweiten bis sechsten Lebensjahre. Die Knorpelscheiben zwischen den fünf Sakralwirbeln verknöchern erst vom 18. bis 25. Lebensjahre: Die Steisswirbel erhalten erst sehr spät ihre Kerne. „Vom 30. Lebensjahre an können sie untereinander und zuweilen auch mit dem Kreuzbein verschmelzen“ (O. Hertwig). Nach P. Bades¹⁾ neuerlichen „röntgographischen“ Untersuchungen zeigen sich im Gegensatz zu den Halswirbeln bei den Lenden- und Kreuzbeinwirbeln die Knochenschatten **zuerst** in den Körpern und erst später in den Bögen, ein **Verhältnis**, das übrigens schon von Béclard in ähnlicher **Weise** beschrieben worden ist. Die Rippen beginnen — **perichondral** — zu ossifizieren; nach Kölliker im zweiten **Embryonalmonat**, nach Gegenbaur in der 9. bis 15. Woche; Capitulum und Tuberculum erhalten erst im 9. bis 15. Lebensjahre Knochenkerne, die vom 15. bis 20. Jahre mit dem Rippenkörper verschmelzen.

Beim Brustbein treten Knochenkerne im sechsten Fötalmonat auf (endochondral); die ersten in Manubrium und oberen Teil des Corpus und zwar meist in der Gegend, die dem Raume zwischen zwei aufeinanderfolgenden Rippenknorpeln entspricht. Ihre Zahl scheint bei verschiedenen Individuen sehr verschieden zu sein. Schwegel findet die meisten — etwa 30 Knochenpunkte. „Diese verschmelzen bis zum vollendeten Wachstum in fünf, vier, drei Stück und im höheren Alter manchmal in zwei und endlich in ein Stück.“ Das soll in vier Epochen geschehen.

Für die obere Extremität gibt Schwegel vier Perioden der Knochenbildungen. Ihre 30 Knochen sind aus ungefähr 140 Knochenpunkten entstanden. Die Verschmelzung zwischen Epi- und Diaphyse des Humerus — die „letzte Synostosierung“ — fällt in die vierte Periode.

Zuerst sei hier die Clavicula erwähnt, obgleich sie nicht knorpelig vorgebildet ist. An einer der Mitte des späteren Skeletteiles entsprechenden Stelle geht aus indifferentem Gewebe Knochengewebe hervor, ein Knochenkern, an den sowohl nach dem

¹⁾ P. Bade, die Entwicklung des menschlichen Skelettes bis zur Geburt; Taf. 15 bis 17 und 20 Textfiguren. (Archiv f. mikroskop. Anatomie und Entwicklungsgeschichte. Bd. 55.

Sternum als auch nach dem Acromion hin sich Knorpelgewebe anzubilden beginnt. Dieser Knorpel bedingt das Längenwachstum des Schlüsselbeins. Von dem in der Mitte der Anlage zuerst aufgetretenen Knochenstückchen aus erstreckt sich Knochengewebe über den Knorpel und wächst mit ihm unter zunehmender Dicke gleichfalls in die Länge aus, sodass dann äusserlich der grösste Teil der Clavicula durch Knochen dargestellt ist. Dieser von allen anderen Knochen abweichende Entwicklungsgang leitet sich von Beziehungen ab, welche die Clavicula bei niederen Wirbeltieren besitzt.“ So drückt Gegenbaur den Vorgang aus. Von Nesbitt an bis auf unsere Tage sind alle Forscher darin einig, dass die Clavicula der am frühesten — in der 6.—7. Fötalwoche — ossifizierender Skeletteil ist. Nach Kölliker soll im sternalen Ende im 15.—20. Lebensjahre sich eine Art von Epiphysenkern bilden, der im 25. Jahre mit dem Hauptknochen verschmilzt.

Beim Schulterblatt¹⁾ beginnt die — perichondrale — Verknöcherung im dritten Fötalmonat am Collum. Bade sah den Knochenschatten zum ersten Male bei einem zirka 10 Wochen alten Embryo. Die Ränder bleiben noch lange knorpelig.

Nach Gegenbaur entsteht im Knochenkern ein Processus coracoideus erst im ersten Lebensjahre. „Accessorische Kerne erscheinen im späteren Kindesalter: an der Gelenkfläche, längs der Basis, zwischen Coracoid und Gelenkstück am oberen Ende der Pfanne, im unteren Winkel, zuweilen auch im Acromion. Der am oberen Ende der Pfanne auftretende Kern verbindet sich mit dem Coracoid, sodass dieses dadurch an der Cavitas glenoidalis teilnimmt. Die Verschmelzung des Coracoid mit der Scapula tritt nach dem 16.—18. Jahre ein.“

Was nun die Extremitäten betrifft, so sei gleich voraus bemerkt, dass bei allen langen Knorpeln — „den späteren Röhrenknochen“ — die Ossifikation etwa in der Mitte der Diaphysen in perichondraler Form beginnt. Beim Humerus geschieht das früh, etwa in der achten Woche. Die Nebenkerne in den Epiphysen entstehen erst nach der Geburt; im zweiten Lebensjahre treten Nebenkerne im Tuberculum majus und minus, vom fünften Jahre

¹⁾ Man vergleiche damit die treffliche Arbeit von Lambertz: Die Entwicklung des menschlichen Knochengerüsts während des fötalen Lebens. Bd. I. Das Archiv und Atlas etc. von Albers-Schönberg.

an in den Epicondylen auf. Für die letzteren nennt Schwegel das achte Lebensjahr und bestreitet die Richtigkeit der Angabe Béclards, nach welchem der *Condylus intern. humeri* erst im 16. Jahre ossifizieren soll. In Schwegels vierter Epoche — vom 18. — 20. Jahre — verschmelzen die zusammengesetzten Epiphysen mit den Diaphysen; nach anderen Forschern vom 18. bis 22. Lebensjahre.

„Am Radius erscheint die Verknöcherung in der achten Woche. Die beiden Enden bleiben bis zur Geburt knorpelig. Erst im zweiten Lebensjahre tritt ein Knochenkern im distalen Ende, nach dem fünften einer auch im *Capitulum* auf. Das proximale Ende verschmilzt früher als das distale mit dem Mittelstück“ (Gegenbaur).

Die Ulna ossifiziert ungefähr zu gleicher Zeit. „Bis zum 2.—5. Lebensjahre bleiben die Enden knorpelig. Dann erscheint ein Knochenkern in der distalen Epiphyse, während erst mehrere Jahre später ein Kern im knorpeligen Ende des *Olecranon* auftritt. Im 17. Lebensjahre ist diese Epiphyse verschmolzen, die distale erst im 20. Jahre. Auch im *Proc. styloideus ulnae et radii* erscheinen spät kleine Knochenkerne“ (Gegenbaur). Nach Schwegel soll ein „Hauptknochenpunkt“ erst im neunten Jahre im *Olecranon* erscheinen; er nennt dieses daher eine „Diaphysis“, mit der mir dunkel erscheinenden Begründung, „weil zwischen dem *Olecranon* und der Ulna vor der knöchernen Vereinigung ein Knochenplättchen zwischen beiden zur Entwicklung kommt, welches keilförmig zwischen beiden steckt und mit den Epiphysen der Ulna am oberen Ende zu gleicher Zeit auftritt und später mit diesen sowie den Diaphysen des *Olecranon* und der Ulna knöchern verwächst, die ich *Apophysis conjunctiva* oder *Metaxophysis* (Zwischenknochenpunkte) nennen will.“ Bei anderen Autoren habe ich über diese Merkwürdigkeit nichts gefunden.

Die Handwurzelknochen verknöchern erst nach der Geburt und zwar endochondral. Nach Kölliker und Hertwig erscheint der Knochenkern im *Os capitatum* und *hamatum* im ersten Jahr, im *triquetrum* im dritten, im *multangulum majus* und *lunatum* im fünften, im *scaphoideum* und *multangulum minus* im 6.—8., im *pisiforme* im zwölften Lebensjahre. Nach Gegenbaur „beginnt die Ossifikation im *Carpale* drei noch während des ersten Lebensjahres; dann folgen das *Carpale* vier, *Ulnare*,

Intermedium, Radiale und das Carpale zwei in Intervallen von dreiviertel bis ein Jahr, sodaß der im achten Jahre auftretende Kern im Carpale eins die Reihe abschliesst. Erst gegen das zwölfte Jahr beginnt die Ossifikation des Pisiforme.“ Das letztere bestätigt Ranke durch seine Untersuchungen mit Röntgenstrahlen, denen er die Hände von Individuen von 1—18 Jahren aussetzte. Dagegen glaubt er, abweichend von allen anderen Forschern, als Regel aufstellen zu können, dass bereits bei nur vier und $5^{1/2}$ Monate alten Kindern schon ein Knochenkern im Os capitatum und hamatum auftrete.

Die Mittelhandknochen verknöchern (perichondral) von der ersten Fötalwoche an. Die distalen Epiphysen erhalten im dritten Lebensjahre einen Knochenkern. „Am Metacarpale des Daumens erhält sich die proximale Epiphyse, an den vier übrigen nur die distale, während die proximale vom Mittelstück aus verknöchert.“ Aus diesem Grunde wird das Metacarpale des Daumens von Schwegel, Ranke¹⁾ u. A. als Phalanx angesehen, welche Anschauung jedoch Gegenbaur durch „das Verhalten zur Musculatur widerlegt.“ „Seltener als Spuren eines distalen Epiphysenkerns am ersten Metacarpale, kommt am zweiten Metacarpale ein proximaler Epiphysenkern vor. Wir haben also auch für diese Knochen kein von vorneherein von den langen Röhrenknochen verschiedenes Verhalten anzunehmen, sondern eine selbständige Verknöcherung beider Epiphysen.“ „Die Stelle des Epiphysenkerns wird von der Diaphysenverknöcherung erreicht, bevor er zur selbständigen Ausbildung gelangt und kommt fernerhin gar nicht mehr zur Anlage. Durch die Ossifikation der proximalen Enden des 2.—5. Metacarpale von der Diaphyse aus wird dem Knochen schon frühzeitig eine grössere Festigkeit zuteil, durch welche sie dem Gegendruck des Daumens besseren Widerstand zu leisten vermögen, als wenn sie auch proximale Epiphysen besässen.“ (Gegenbaur).

Die Phalangen zeigen ebenfalls perichondrale Ossifikation. Diese beginnt aber etwas später als bei den Metacarpalen, und zwar zuerst in der Grundphalange, dann in der Endphalange (nach Bade zuerst in dieser) und erst kurz vor der Geburt die

¹⁾ v. Ranke. Die Ossifikation der Hand unter Röntgenbeleuchtung München. Med. Wochenschrift, 1898.

Mittelphalange. Die in den ersten Lebensjahren entstehenden Epiphysenkerne beginnen erst nach der Pubertät sich mit dem Knochengewebe der Diaphysen zu verbinden: v. Ranke fand die völlige Verschmelzung bei sämtlichen Phalangen bereits im 18. Lebensjahre.

Ueber die Ossifikation des Hüftbeins möchte ich wiederum Gegenbaur (S. 263) reden lassen: „Darmbein und Sitzbein besitzen eine ursprünglich kontinuierliche Knorpelanlage, mit welcher der selbständig angelegte Schambeinknorpel sich jedoch frühzeitig verbindet (E. Rosenberg). Dann erscheint das Hüftbein einheitlich durch Knorpel repräsentiert. Wegen des ursprünglichen Ausschlusses des Schambeins vom primären Beckengürtel entspricht bei Vergleichung mit dem primären Schultergürtel das Ilium der Scapula, das Sitzbein dem Coracoid. — Die Verknöcherung beginnt perichondral am Ilium und später an den beiden anderen Abschnitten, an den der Pfanne näher gelegenen Teilen. Bei der Geburt ist ein grosser Teil der Peripherie des Darmbeins, dann der Pfannenrand, sowie die ganze untere Begrenzung des Foramen obturatum, vom Tuberculum pubicum bis zum Tuber ischii knorpelig. Am Boden der Pfanne rückt die Ossifikation allmählich von den drei Teilen aus vor, sodass diese in einer dreiteiligen Figur aneinander grenzen. Im 8.—9. Jahre sind Scham- und Sitzbein distal verschmolzen. Erst mit der Pubertät tritt die Verbindung der drei Knochen an der Pfanne ein. In den knorpelig gebliebenen Teilen treten Knochenkerne auf. So im Tuber ischii, im Symphysenende des Schambeins, in der Crista des Darmbeins, in der Spina iliaca ant. auf. Die Verschmelzung dieser Kerne mit dem Hauptstück erfolgt erst gegen das 24. Jahr.“

Das Femur verknöchert von der siebten Woche an; kurz vor der Geburt bildet sich bekanntlich in der distalen Epiphyse ein Knochenkern, bald nach der Geburt ein solcher im Caput femoris. Nebenkerne entstehen: im achten Jahr im Trochanter major, im 13. oder 14. im Trochanter minor; bis zum 24. Jahre sind alle Knochenteile miteinander verwachsen.

Die Tibia erhält ihre diaphysären Knochenmäntel etwa gleichzeitig mit dem Femur, die Fibula etwas später, ihre Epiphysenkerne erscheinen im 1.—3. Jahre zuerst im proximalen dann im distalen Ende und zwar so, dass sie bei der Fibula

etwa um ein Jahr später auftreten als bei der Tibia. Gegenbaur's Ansicht ist insofern abweichend, als nach ihm der distale Knochenkern zuerst auftritt, der Kern der oberen Epiphyse aber erst vom 3.—6. Jahr. Wie bei der Tibia verschmilzt auch bei der Fibula die untere Epiphyse früher mit der Diaphyse als die obere, proximale. Es verdient bemerkt zu werden, dass trotz der offenbaren Unterordnung der funktionellen Bedeutung der Fibula im postembryonalen Leben, die Fibula bei der ersten Entwicklung — im sogenannten Vorknorpelstadium — nach den Untersuchungen Schomburgs¹⁾ so unzweifelhaft das Übergewicht hat, dass man sie im Verein mit Calcaneus und Metacarpale V. als Hauptstrahl im Sinne des Gegenbaur'schen Archipterygiums bezeichnen darf.

Die Patella beginnt im dritten oder vierten Jahre endochondral zu verknöchern.

Über die Ossifikation der Fussknochen hat Schomburg in neuester Zeit sorgfältige Untersuchungen gemacht und mit Kollmann, Gegenbaur, Minot²⁾ gefunden, dass der Calcaneus etwa im sechsten Embryonalmonat zu ossifizieren beginnt, im Gegensatz zu Langer — Toldt, die erst den siebten Monat als Anfangstermin bezeichnen und zu Béclard und Rambaud — Renault, die gar schon im fünften Monat den Beginn der Ossifikation gesehen haben wollen. Bei allen Fusswurzelknochen findet die Verknöcherung nach endochondralem Typus statt. Schwegel andererseits vermisste den Kern oft nach ein halbes Jahr nach der Geburt. Im Tuber calcanei soll noch Langer — Toldt ein Kern im 8.—9. Jahre entstehen, der im 14.—19. Jahr mit dem vorderen Hauptkern verschmilzt. Auch ein lateraler Kern soll noch gesehen worden sein; ein „anomales Beinchen“ (Schwegel). Der Talus verknöchert im siebten Monat; nur Béclard gibt für den Beginn schon die Mitte des sechsten Monates an.

Das Naviculare verknöchert nach Schwegel im ersten, nach anderen Autoren erst im fünften Lebensjahre, und zwar

¹⁾ H. Schomburg. Untersuchungen über die Entwicklung der Muskeln und Knochen des menschlichen Fusses etc. Diss. Göttingen, 1900. Preisgekrönte Schrift.

²⁾ Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Übersetzt von Kästner, Leipzig, 1894.

geschieht die Ossifikation von zwei Punkten aus, wie Rambaud — Renault gefunden haben und von K. v. Bardeleben bestätigt worden ist.¹⁾

Das Cuboideum soll um die Zeit der Geburt zu verknöchern anfangen, das Cuneiforme I und II im dritten, das Cuneiforme III im vierten Jahre.²⁾

Die Mittelfussknochen und Phalangen ossifizieren — perichondral — im dritten Monat. Das Metatarsale I erhält — wie die Phalangen — einen Epiphysenkern im proximalen Ende, während Metatarsale II—V nur in den distalen Enden einen Kern zeigen.

Bei den Phalangen tritt der perichondrale Knochen zuerst in den Grund- und End-, zuletzt in den Mittelphalangen auf.

Den vorderen Abschluss des Achsenkeletts bildet der Schädel. Bei Menschen ist — im Gegensatz zu den niedersten Wirbeltieren — nur die Basalregion und ein hinterer Teil knorpelig vorgebildet, das sogenannte Primordialcranium. Zu diesem gehören: Das Os occipitale (mit Ausnahme des oberen Teiles der Schuppe, das Os interparietale), das Keilbein (ausgenommen die innere Lamella des Processus pterygoideus), das Siebbein und die Muscheln; endlich die Pyramide und der Proc. mastoideus des Schläfenbeins, die Gehörknöchelchen und das Zungenbein. Die Knochenkerne entstehen hier endochondral im 2.—3. Embryonalmonat. Das Occipitale verknöchert von vier Punkten aus; im 3.—4. Lebensjahre verschmelzen die Partes condyloideae knöchern mit der Pars basilaris. Nach Gegenbaur ist die „Verschmelzung der Teile in der Umgebung des Foramen magnum in der Regel im 6.—7. Jahre nach der Geburt beendet.“ Das Occipitale superius dagegen ist schon bei der Geburt mit dem Interparietale „grösstenteils verschmolzen.“ Am Keilbein geht nach Hertwig „die Verschmelzung der zahlreichen Knochenkerne in der Reihenfolge vor sich, dass im sechsten fötalen Monat die kleinen Keilbeinflügel mit dem vorderen Körper verwachsen, kurz vor der Geburt dieser mit dem hinteren Körper verschmilzt und im

¹⁾ Die neuesten Röntgenographischen Untersuchungen scheinen das nicht zu bestätigen.

²⁾ Siehe auch Bade: Die Ossifikation des menschlichen Fußskeletts nach Röntgogrammen. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen, Bd. III, Heft 4.

ersten Lebensjahre sich noch die grossen Flügel hinzugesellen. Die innere Lamelle ist Belegknochen. Das Vomer entsteht zu beiden Seiten der knorpeligen Nasenscheidewand im dritten Monat als paarige Bildung.“

Der Unterkiefer bildet gleichsam eine Vermittlung zwischen knorpelig vorgebildeten und Belag-Knochen. Seine erste Anlage, der bekannte Meckelsche Knorpel, wird alsbald von Belagknochen, dem sogenannten Os dentale umschlossen, das perichondral verknöchert und auch das Kiefergelenk bildet. Aus dem obersten Teil des Meckelschen Knorpels entstehen dagegen bekanntermaßen Hammer und Amboss, zwischen denen bei niederen Wirbeltieren das sogenannte primäre Kiefergelenk liegt.

Aus völlig häutiger Anlage gehen Schädeldach, Gesichtsskelett und Oberkiefer hervor, die im dritten Fötalmonat zu verknöchern anfangen: also Stirnbein, Scheitelbein, die Schuppe des Temporale, das Interparietale, Annulus tympanicus, Oberkiefer-, Gaumen-, Nasen-, Tränen- und Jochbein. — Diese Belag-Knochen sind mit den primordialen beim Erwachsenen meistens so vollständig miteinander verschmolzen, dass der verschiedenartige Ursprung ihres Gewebes nicht mehr wahrgenommen werden kann (Knochenkomplexe).

Ob jemand die Zahl der Knochenkerne, aus denen das Kopfskelett des Erwachsenen entstanden ist, berechnet hat, ist mir nicht bekannt. Für den Rumpf aber und für die Extremitäten hat Schwegel sich dieser Mühe unterzogen und gefunden, dass „die Summe der Knochenpunkte ungefähr 1500 ist, während die der Erwachsenen¹⁾ nur 180 beträgt; davon entfallen etwa 500 auf die Wirbel („des Erwachsenen“ fügt Schwegel merkwürdigerweise hinzu), 30 auf das Sternum, 150 auf die Rippen, je 40 auf den Schulter- und Beckengürtel, 600 auf die Extremitäten.“

Aus den soeben kurz skizzierten Untersuchungen geht nun hervor, dass die Zeit des ersten Erscheinens von Knochengewebe für die meisten Skeletteile noch etwas unbestimmt ist. Auch die meisten diagnostischen Untersuchungen haben oft recht erhebliche individuelle Verschiedenheiten in dieser Richtung gezeigt, und die merkwürdige Tatsache bestätigt, dass in einer und

¹⁾ Schwegel will wohl sagen: die Summe der besprochenen Knochen Erwachsener.

derselben Person in korrespondierenden Teilen die Entwicklung nicht immer gleichen Schritt hält. Auch die Untersuchungen von Wilms und Sick¹⁾ bestätigen das Unregelmässige in der Zeit des Auftretens der Knochenanlagen in den kurzen Knochen. Béclard hatte es freilich unternommen, eine genaue Ordnung oder Reihenfolge in der Verknöcherung der Gliedmaßen aufzustellen, doch kann diese wohl nur insoweit als völlig zutreffend anerkannt werden, als auch er die Clavicula als ersten und das Os pisiforme als letzten ossifizierenden Skeletteil ansieht und als auch heute das Vorhandensein eines Knochenkerns in der distalen Epiphyse des Femur mit Recht als Zeichen für die Reife eines neugeborenen Kindes dient.

Im übrigen darf man aber wohl nur im allgemeinen als Gesetz aufstellen, dass die Diaphysen zuerst zu ossifizieren beginnen und zwar stets perichondral, die Epiphysen erheblich später und zwar endochondral, weiterhin ebenfalls endochondral die kurzen Knochen und zuletzt die Apophysen, die „Ansätze der Gliedmaßenknochen.“ In bezug auf die knöcherne Verschmelzung der Haupt- und Nebenkerne wird aber nicht dieselbe Ordnung eingehalten. Diesen Schwierigkeiten — wenn es sich auch nur um einen Teil der mit der Knochenbildung zusammenhängenden Fragen handelt — gibt Schwegel Ausdruck, wenn er sagt: „In den ersten Jahren nach der Geburt kann mit Gewissheit bis auf ein Jahr, in späteren bis auf 2, 3, 4, 5 Jahre das Alter bestimmt werden.“

Als Tatsache endlich, die von den meisten Anatomen alter und neuer Zeit anerkannt wird, soll noch hervorgehoben werden, dass die knorpelig vorgebildeten Knochen noch im Knorpelstadium, also schon im 2.—3. Embryonalmonat, im wesentlichen schon die Form erkennen lassen, die sie während der Verknöcherung und im erwachsenen Alter haben. Allerdings sind die Formen auch vielfach etwas roher und modifiziert und erscheinen erst später — ich möchte sagen — künstlerischer modelliert. Sehr hübsch sieht man das z. B. auf den schönen Kupfertafeln, auf denen Nesbitt eine Reihe von Knochen in verschiedenen Altersstufen darstellt. (Wenn aber manche Forscher z. B. Henke und Reyer

¹⁾ Wilms und Sick: die Entwicklung der Knochen der Extremitäten von der Geburt bis zum vollendeten Wachstum. Archiv und Atlas etc. von Albers-Schönberg, Bd. 9.

annehmen, dass die Gelenkenden erst durch ihre Funktion sich ausbilden, so braucht man nur den Talus eines viermonatlichen Embryo anzusehen, um sofort die zierliche Miniaturausgabe des Erwachsenen zu erkennen.)

Am wenigsten ausgearbeitet erscheinen der Unterkiefer und die einzelnen Teile des Primordialcranium; das Charakteristische ist aber auch bei ihnen schon wahrnehmbar. Diese in der Tat wunderbare Tatsache des Gleichbleibens der Form trotz gewaltiger Vergrößerung und trotz der Kraftentfaltung mehrerer Ossifikationszentren eines Knochens im Verlaufe des Wachstums — diese Tatsache ist es nun, die zu immer erneuten Untersuchungen angeregt hat. Wie weit es diesen gelungen ist, die Gesetze der Knochenbildung und Formerhaltung zu ergründen, das in den Hauptsachen wenigstens zu schildern, soll in den nächsten Abschnitten versucht werden.

B. Die feineren Vorgänge bei der Osteogenese.

1. Intermembranöse, perichondrale und endochondrale Ossifikation.

Wenn auch die sehr zahlreichen und sorgfältigen histologischen Arbeiten der letzten Jahrzehnte zu fast völlig übereinstimmender Auffassung der intermembranösen, der perichondralen und endochondralen Osteogenese geführt haben, so bedürfen einige Einzelheiten doch noch ergänzender Untersuchungen, namentlich die Art der Knochenentwicklung in den sogenannten kurzen Knochen und in den Apo- und Epiphysen der Röhrenknochen.

Es sei mir aber gestattet, bevor ich auf diese näher eingehe, eine einleitende sehr verkürzte Darstellung der in den Lehrbüchern ausführlich geschilderten Knochenentwicklung in den bindegewebig vorgebildeten und in den Diaphysen der knorpelig vorgebildeten langen oder Röhrenknochen wiederzugeben.

Was die erstere betrifft, so beginnt die Ossifikation — beispielsweise in der häutigen Anlage des Os parietale — im dritten Fötalmonat in der Weise, dass in der mittleren Gegend zwischen der äusseren und inneren Membran dickere, sklerosierende netzförmig angeordnete Bindegewebsbündel entstehen, in deren Lücken sich Gruppen von grösseren granulierten Zellen ansammeln.

Diese — die knochenbildenden Osteoblasten — legen sich an das genannte Fasergerüst an und differenzieren sich dann zu Knochenkörperchen nebst Interzellulärsubstanz. Während hier nun immer weitere Knochenschichten angesetzt werden, entstehen an der Peripherie neue auffällig in radiärer Richtung ausstrahlende sklerosierende Fasern, die dem fortschreitenden Ansatz jungen Knochengewebes zur Stütze dienen. Ein hübsches Bild dieser Anordnung erhält man bekanntlich nach Behandlung der Knochen mit Kalilauge, die die umgebenden Weichteile durchsichtig macht. Die in der Fläche sich ausbreitenden Knochenbalken sind durch zahlreiche kurze Querbalken miteinander verbunden. Mehr und mehr bilden sich die kleinen Markräume der Diploe und die kompakteren Knochenschichten der Tabula externa und vitrea aus. Sind dann im Laufe des postembryonalen Lebens die Ränder der benachbarten Knochen bis zur Gestaltung der Nähte nahegerückt, so geht in dem Bindegewebslager der letzteren die Knochenbildung in gleicher Weise durch Apposition fort bis zum vollendeten Wachstum.

Die intramembranöse Ossifikation verläuft also ohne Mitwirkung von Knorpelgewebe. Sie ist der perichondralen oder periostalen Ossifikation im Wohin ganz gleich.

Diese beginnt an den langen Knorpeln des Extremitäten-Skelettes ebenfalls im dritten Fötalmonate. Von der inneren zellenreichen Schicht des reichlich vaskularisierten Perichondriums scheidet sich in der mittleren Region der Diaphysen eine dünne sklerosierende Lamelle ab. An diese legen sich sogleich die auch hier schon entstandenen Osteoblasten an und erzeugen eine dünne Knochenlage, die wie ein breiter Ring oder Mantel die Mitte der Diaphyse eng umschliesst — die primäre Periostlamelle Lovéns. An diese erste Knochenentwicklung in dem hier zum Periost gewordenen Perichondrium schliesst sich unmittelbar die Ossifikation in der umschlossenen Knorpelregion, die durch starke Vergrößerung der Knorpelzellenkapseln und Niederschläge von Kalksalzen in der Knorpelgrundsubstanz dazu bereits vorbereitet erscheint. Seitlich vom Periost aus eindringende, von Bindegewebe und Osteoblasten begleitete Blutgefäße dringen in die Knorpelzellen, deren Protoplasma und Kerne zerfallen sind, die Osteoblasten lagern sich an die in grubiger Form zurückgebliebene Grundsubstanz und bilden hier die be-

kannten übereinandergeschichteten Halbmonde des jungen endochondralen Knochengewebes.

Zur perichondralen hat sich solcher Art die endochondrale Ossifikation hinzugesellt. Die erste Anlage der späteren Markhöhle und Arteria nutritia ist entstanden.

Perichondrale und endochondrale Ossifikation schreiten nun in proximaler und distaler Richtung vorwärts und zwar in der Weise, dass die erstere der letzteren eine kurze Strecke voraus-eilt. Perichondrale Ossifikation ist daher auch dann noch zu beobachten, wenn der grösste Teil der Diaphysen bereits völlig verknöchert und von Periost umhüllt ist.

Die Dickenzunahme erfolgt hier mit ununterbrochener Neubildung periostaler Blutgefässe, welche theils in der Längsrichtung theils quer verlaufen und von Bindegewebszügen und elastischen Fasern begleitet sind, die ebenso wie die stärkeren, in schräger Richtung vom Periost in den Knochen dringenden — die bekannten Sharpeyschen durchbohrenden — Fasern, den lebhaft wuchernden Osteoblasten als Stütze dienen. So entstehen mehr oder weniger gerade, lange, dicke, dicht aneinander liegende und kürzere schräg- oder quergestellte Knochenbalken, welche Räume umschliessen, die miteinander, mit der grossen Markhöhle und dem Periost in Verbindung stehen. Diese nach Havers benannten Markräume der Knochenrinde verkleinern sich zu den blutgefässführenden Haversischen Kanälen durch fortschreitende Ablagerung von Knochengewebe. Dieses gewinnt bei weiterem Wachstum allmählig eine regelmässige Anordnung und zeigt schliesslich die zierliche Architektur der Haversischen, der umfassenden und Schalt-Lamellen (Rollet)¹⁾.

Unterdessen ist die endochondrale Ossifikation der Diaphyse fast ebenso schnell weitergegangen. An der proximalen und distalen Seite der zentralen primären kleinen Markhöhle haben sich weitere, meist dicht aneinanderliegende hypertrophische Knorpelzellen gebildet, an die sich mehr weniger säulenförmig gruppierte, nach den Knochenenden zu immer flacher werdende Knorpelzellen anschliessen. Diese zeigen breitere oder schmalere Streifen von Knorpelgrundsubstanz zwischen sich. An diese

¹⁾ Von den Binde-substanzen; in Strickers Handbuch der Lehre von den Geweben, 1868. I. Lieferung.

platten, mit ihrer Längsachse ziemlich senkrecht zur Längsachse des ganzen Knochens gerichteten Zellen schliessen sich kleinere voneinander getrennte Haufen kleiner Knorpelzellen, die sich dann in das dichte Zellenlager der knorpeligen Endstücke verlieren. Diese proliferierenden, nach der Markhöhle zu in so eigentümlicher Weise sich ordnenden Knorpelzellen liefern nun ununterbrochen bis zu vollendetem Längenwachstum die erstgenannte Schicht hypertrophischer Zellen; diese und ihre Zwischenwände zerfallen immer wieder, während in die dadurch freigewordenen Knorpelkapseln (oder Knorpelhöhlen, wie sie auch genannt werden) ununterbrochen neue Blutgefässe, Markzellen und Osteoblasten hineinwachsen. Die Reste der Knorpelgrundsubstanz ragen dabei etwa wie Finger oder mit seitlichen Zacken versehene Äste vor; in die zwischen den Zacken befindlichen Gruben aber — der Wandreste der runden Knorpelkapseln — lagert sich immer weiter zur Epiphyse hin schichtweise — wie schon vorhin betont — das junge Knochengewebe ab. So entstehen die früher als Knochenkanäle, jetzt meist als Granulationsräume oder granulierende Schicht bezeichneten Anlagen, aus denen das spongiöse Gewebe der Diaphysenenden hervorgeht. Es ist die Region, für die jetzt bei erwachsenen Knochen die durch ihre Kürze sich empfehlende Bezeichnung „Metaphyse“ gebraucht wird.

Aus dem vorhergehenden ergibt sich also für die typische normale Osteogenese zunächst, dass die aus den embryonalen Bildungszellen differenzierten Osteoblasten die unmittelbaren Bildner des Knochengewebes sind, und ferner, dass wie die Bindegewebsfaser des intramembranösen und perichondralen Gewebes in gleicher Weise bei der endochondralen Ossifikation, die Knorpelgrundsubstanz nach Untergang der Knorpelzellen nur passiv als Stützgewebe beteiligt ist.

Die eben geschilderten Vorgänge werden bekanntlich nach Strelzoff unter der Bezeichnung „neoplastische Ossifikation“ zusammengefasst. Bei der „metaplastischen Ossifikation“ dagegen soll, wie von einigen Forschern noch jetzt behauptet wird, bereits völlig fertiges Knorpel- oder Bindegewebe etc. sich direkt in Knochengewebe umwandeln ohne Vermittlung der Osteoblasten. — Die Berechtigung dieser Ansicht soll später geprüft werden. Hier sei endlich nur noch auf einen jetzt mit voller Sicherheit erkannten Vorgang hingewiesen, der für das Zustandekommen

des grossen zentralen Markraums der „Markhöhle“, der kleineren Markräume und der geordneten Verteilung der Knochenbalken notwendig ist, nämlich auf die mit dem Namen J. Hunters für alle Zeit verknüpfte Lehre von der Resorption bereits fertigen Knochengewebes.

Je sicherer und einfacher heutigen Tages das Rätsel der physiologischen Osteogenese der besprochenen Knochenteile gelöst erscheint, um so reizvoller ist es für den sich dafür Interessierenden, die Jahrhunderte hindurch andauernden Schwankungen und Irrtümer zu verfolgen, denen die Beantwortung dieser Fragen ausgesetzt war.

2. Geschichtliches.

Geschichtliche Untersuchungen indessen, wie sie sich unter vielen anderen, besonders in den Arbeiten von Flourens¹⁾, A. Kölliker²⁾, H. Müller³⁾, Ollier⁴⁾, L. Stieda⁵⁾, F. Busch⁶⁾, niedergelegt finden, sollen hier nicht wiederholt werden. Nur die Erinnerung an einige Momente und Wendepunkte sei mir erlaubt, so vor allem daran, dass eigentlich erst im Anfange des 18. Jahrhunderts mit wissenschaftlichen induktiven Methoden zur Erforschung der Knochenbildung begonnen wurde. Schon damals gewannen geniale Ärzte trotz mangelhafter Hilfs- und Beweismittel gleichsam vorahnend eine in wesentlichen Dingen auch heute zutreffende Erkenntnis des Beobachteten, während andererseits nachfolgende Forscher an alten Meinungen und Spekulationen festhaltend, wiederum auf Irrwege gerieten, indem sie das Gesehene falsch deuteten, trotz der Hilfe sehr verbesserter Untersuchungsmittel. Leicht zu verstehen ist diese bedauerliche Tatsache aber, wenn man die vielen Hindernisse bedenkt, die sogar heute noch die Untersuchung junger wie alter Knochen erschweren. Ihr hartes Gefüge macht die Untersuchung in frischem Zustande leider fast unmöglich, wenn es sich nicht bloss um die Untersuchung einzelner Teile des weichen Markes, des Periostes und des angrenzenden

¹⁾ Flourens. *Théorie expérimentale de la formation des os*. Paris 1847.

²⁾ Kölliker. *Gewebelehre*, I. Auflage, 1850.

³⁾ H. Müller. *Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie*, Bd. IX, 1858.

⁴⁾ Ollier. *Traité expérimentale etc.* Paris, 1867.

⁵⁾ L. Stieda. *Die Bildung des Knochengewebes*, Leipzig, 1873.

⁶⁾ F. Busch. *Langenbecks Archiv*, Bd. XXI.

Knorpels handelt, sondern vielmehr um die Herstellung mikroskopischer Übersichtspräparate, die aber zur Beurteilung der Beziehungen des Knochengewebes zu den benachbarten Weichteilen unumgänglich notwendig erscheinen. Die früher so beliebte mechanische Vorbereitung in Form geschliffener trockener Knochenplättchen war ganz ungenügend und führte zu manchem Irrtum, z. B. zur Annahme, dass die Knochenkörperchen und -kanälchen kalkführende Organe seien. Einen grossen Fortschritt bedeutete daher die Errungenschaft, die frischen Gewebe zu „fixieren“ und die Knochen durch Entkalkung und besondere Erhärtungsmethoden schnittfähig zu machen, ferner durch Zusatz einer Reihe von Chemikalien und Farbstoffen die Zellen und ganze Zellgruppen einzeln oder in ihren gegenseitigen Beziehungen hervortreten zu lassen und endlich durch weitere Vervollkommnung der Technik mikroskopische Schnitte von beliebiger Dicke ohne Ausfall herzustellen und zu konservieren. Indessen verbinden sich diese Fortschritte mit einem auch heute noch wohl zu berücksichtigenden Nachteil. Er besteht bekanntlich darin, dass durch die Einwirkung der mannigfaltigen chemischen Agentien und mechanisch-physikalischen Prozeduren die zarten Zellengewebe leicht verändert, also Kunstprodukte¹⁾ werden können, die von dem natürlichen Aussehen und der Form frischer Zellen mehr oder weniger abweichen. Zu dieser Ursache von Missverständnissen kommt endlich noch eine weitere hinzu, nämlich die Geneigtheit des Forschers, nebeneinanderliegende oder aufeinanderfolgende Dinge als in einem Causalitätsverhältniss befindlich zu betrachten, wodurch man dann leicht zu Deutungen und Schlüssen gelangt, die unterlassen worden wären, wenn man lebendes Knochengewebe in seiner Entwicklung unter dem Mikroskop verfolgen könnte.

Wenn man sich alle diese Erschwernisse der Untersuchung, wozu noch die früher oft ungleichmäßige und daher zu Missverständnissen führende Benennung des Gesehenen und manches andere kommt, vor Augen hält, so muss man um so mehr die

¹⁾ Vergleiche A. Fischer, *Fixierung, Färbung und Bau des Protoplasmas*, Jena, 1899, und *Über Protoplasmastruktur*. *Archiv für Entwicklungsmechanik*, Bd. 13. W. Berg: *Weitere Beiträge zur Theorie der histologischen Fixation*. *Archiv für mikroskopische Anatomie und Entwicklungsgeschichte*, Bd. 65, 1904.

Klarheit bewundern, mit der Nesbitt als Erster schon vor bald 200 Jahren erkannte, dass das Knochengewebe einerseits „zwischen Häuten“ ohne Mitwirkung von Knorpel, andererseits aber in präformierten, der Zerstörung anheimfallenden Knorpeln entstehe „welche Knorpel nachgehends den Verbeinerungen zum Bette dienen, um sich darinnen sicher an- und einzulegen.“ Im Bindegewebe wie im Knorpel bilde sich das junge Knochengewebe in ganz gleicher Weise und zwar durch Tätigkeit eines aus den Blutgefäßen stammenden „verbeinernden Saftes“. Die Annahme eines verbeinernden Saftes war allerdings eine Hypothese, die sich späterhin als nicht ganz richtig erwies. Sie spielte noch eine Rolle, auch nachdem bald nach Nesbitt Duhamel durch seine denkwürdigen physiologischen Experimente — durch Krappfütterung und seinen Ringversuch — bewiesen hatte, dass der Knochen durch ständige Auflagerung neuen Gewebes von Periost aus („dans le perioste“) dicker werde. Bei dem damaligen niedrigen Stande der Mikroskopie erscheint es daher durchaus nicht so erstaunlich — wie es manchmal dargestellt wird — dass noch A. v. Haller an der Annahme eines *succus ossificans* oder *suc gélatineux* festhielt, und dass spätere Forscher es ebenso machten, wenn sie ihm auch andere Benennungen beileigten, wie z. B. „liquide organisable“ (Béclard). Wurden doch sogar bis in die neuere Zeit noch recht unbestimmte Ausdrücke gebraucht; es sei nur an die dünnen und dickflüssigen oder zellenreichen Exsudate, an Bezeichnungen wie „ossifizierendes Blastem“ (Köllicker 1850) und an die „osteogene Substanz“ H. Müllers erinnert.

Am zutreffendsten drückt sich Virchow¹⁾ bereits 1853 aus, wenn er sagt, „die schleimige, aus indifferenten Zellen bestehende innere Periost- resp. Perichondriumschicht liefere nach der einen Seite Periost, nach der anderen Knochen.“

Schnellere Fortschritte in der Kenntnis der Osteogenese hätte man erwarten dürfen, nachdem am Ende des 18. Jahrhunderts J. Hunter nicht allein Duhamels Resultate bestätigt, sondern auch durch Experimente bewiesen hatte, dass auch das Längenwachstum der Knochen durch Apposition an den Enden erfolgt und nicht durch Extension, wie die Franzosen es früher

¹⁾ Archiv, Bd. 5.

nannten oder durch Expansion (durch Aufblähung), wie man es später bezeichnete. Aber sie blieben aus und scheinen auch nicht in dem zu erhoffenden Maße gefördert durch die Entwicklung der Embryologie am Anfange des 19. Jahrhunderts und die Entdeckung der „Zelle“ und des zelligen Aufbaues der Organismen durch Schwann. Trotz der Vervollkommnung der Mikroskope und Methoden machten sich die vorhin erwähnten Schwierigkeiten der richtigen Deutung zunächst noch in unerfreulicher Weise geltend. Bécclard¹⁾, der schon erkannt hatte, dass die Kalknetze im Knochen nicht einfach niedergeschlagen, sondern chemisch assimiliert werden, meinte noch, das Dickenwachstum geschehe immer durch Bildung und Verknöcherung einer dünnen Knorpelschicht zwischen Periost und Knochen. Ebenso behauptete später Miescher, (100 Jahre nach der richtigen Auffassung Nesbitts) bei der intramembranösen Verknöcherung bilde sich an den Rändern im Bindegewebe immer Knorpelgewebe, das erst dann in Knochen umgewandelt werde. Kurze Zeit darnach untersuchte der Vater des Autors, F. Bidder²⁾, die Vorgänge bei der endochondralen (intracartilaginösen) Ossifikation neugeborener Säugetiere an der Grenze des „Bildungsknorpels“ oder wie wir jetzt sagen: des Fugen- oder Intermediärknorpels. Er scheint zuerst gefunden zu haben, dass durch Resorption der Wände der hypertrophischen, säulenförmig an der Ossifikationsgrenze angeordneten Knorpelkapseln („Knorpelhöhlen“, „Knorpelzellen“) längere Räume geschaffen werden für die sodann eindringenden Blutgefässe und Markzellen — „Knochenkanäle“, Markkanäle oder primäre Markräume, wie sie später genannt wurden. — An den Wänden dieser fand er, wie schon Henle, geschichtete Ablagerungen und grössere granulierte Zellen, ist aber über die Bedeutung dieser Vorgänge, in denen er neben fortschrittlichen Entwicklungen auch „Geschehnisse“ findet, die „schwerlich anders denn als Rückbildungen angesehen werden können,“ zu keinem sicheren Urteil gelangt. Er ist geneigt, eine Umbildung von Knorpelzellen in Knochenkörperchen anzunehmen; spricht aber mit Bestimmtheit als Erster — wie aus

¹⁾ Über die Osteose oder die Bildung, das Wachstum und die Altersabnahme der Knochen des Menschen. *Nouveau Journ. de Médec.* Tom. V und VIII. *Meckels Archiv*, Bd. 6, 1820.

²⁾ Zur Histogenese der Knochen, *J. Müllers Archiv*, 1843.

der zustimmenden Anmerkung J. Müllers zu entnehmen ist — aus, dass die Kalkerde nur in die „Fundamentalsubstanz“ des Knorpels abgesetzt werde und dass die Knochenkörperchen nicht als kalkführende Organe bezeichnet werden dürften. — Sehr wesentlich gefördert wurde sodann die Erkenntnis der Ossifikation durch die wichtigen Arbeiten von Sharpey und Hassall¹⁾. Der erstere fand die grösseren granulierten Zellen bei der intramembranösen Ossifikation an die sklerosierenden Bindegewebsfasern und jungen Kochenbalken epithelartig anliegend und sieht sie als Knochenbildner an, während Hassall den gleichen, in den primären Markräumen der Ossifikationsgrenze auftretenden Zellen ebenfalls knochenbildende Funktion zuzuschreiben geneigt ist. Die diese Verhältnisse darstellenden Abbildungen bei Hassall (Tafel XXX) sind übrigens noch heute lehrreich und im wesentlichen den in den neusten Lehrbüchern befindlichen ähnlich. Ziemlich — und wenn man die damalige Zeit berücksichtigt, darf man wohl auch sagen: überraschend zutreffend — sind auch die Hassallschen Zeichnungen der endochondralen Ossifikationsorgane. Man sieht hier schon das ebenfalls von F. Bidder bereits beschriebene Streifigwerden der Knorpelgrundsubstanz an einigen Stellen zwischen den auseinandergerückten Säulen der hypertrophischen Knorpelzellen. Aber irrtümlich hat Hassall in diesen Streifen Knochenkörperchen zu erkennen geglaubt und sie infolgedessen „Knochenstrahlen“ genannt. Es sind dieselben Bildungen, die später von v. Brunn²⁾ als elastische Stützfasern und von Langer als Verkalkungsbalken bezeichnet wurden. Auf ihre Bedeutung wird erst weiterhin zurückzukommen sein.

Diese sowie einige andere Arbeiten (z. B. Baur, Brach³⁾) gewannen indessen zu ihrer Zeit nicht die gebührende Anerkennung, da sie alsbald durch die allbekannte umfassende Darstellung der Osteogenese durch H. Müller⁴⁾ überragt wurden. Aber so ausgezeichnet diese Untersuchungen, denen Virchow, Kölliker und andere Forscher beistimmten, auch

¹⁾ Mikroskopische Anatomie des menschlichen Körpers etc., übersetzt von O. Kohlschütter, Leipzig, 1852.

²⁾ Archiv von Reichert und Dubois, 1874.

³⁾ Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie, Bd. VI.

⁴⁾ Über die Entwicklung der Knochensubstanz etc. Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie, Bd. IX, 1858.

waren, die wichtige Frage nach der Herkunft der knochenbildenden Zellen, des „ossifizierenden Blastems“ konnte von H. Müller nicht mit Sicherheit beantwortet werden. Er lässt sie zum Teil mit dem jungen Knochenmark in die eröffneten Knorpelkapseln — die primären Markräume — gelangen, zum Teil aber auch aus den Knorpelzellen entstehen und endlich meint er, dass ausnahmsweise Knorpelzellen auch direkt in Knochenzellen übergehen könnten, während er im Gegensatz dazu eine solche metaplastische Ossifikation des fibrillären Bindegewebes für ganz unwahrscheinlich hält.

Auch Gegenbaur¹⁾, der den Knorpelbildungszellen den Namen „Osteoblasten“ gab, drückt sich in seiner ersten Publikation in dieser Hinsicht noch unsicher aus, während Rollet (a. o. O.) in seiner vortrefflichen Schilderung der Osteogenese im wesentlichen schon auf dem heute noch geltenden Standpunkt steht. Dieser wurde dazu weiter befestigt durch die Arbeiten Lovéns²⁾ und sichergestellt durch sorgfältige Untersuchungen von L. Stieda³⁾. Er erklärt mit Bestimmtheit, dass „das echte Knochengewebe sich ohne Beteiligung des Knorpelgewebes bilde.“ „Das Knochengewebe ist weder unmittelbar verknöchertes Knorpelgewebe noch als ein vom Knorpel genetisch herzuleitendes Gewebe aufzufassen. Das Knochengewebe ist ein zur Kategorie der Stützsubstanzen (Bindesubstanzen) gehöriges Gewebe sui generis. Wo einzelne Knochen knorpelig vorgebildet sind, da hat der Knorpel nur eine stellvertretende provisorische Bedeutung: das Knorpelgewebe atrophiert und an seine Stelle tritt das neugebildete, mit dem Knorpel in keiner genetischen Beziehung stehende Knochengewebe.“ Auch Lovén erkannte dem Knorpel nur eine „formbestimmende“ Rolle zu. Sehr entschieden betont ferner Wolff (Moskau)⁴⁾ die Ansicht, „dass eine direkte Umwandlung von Knorpel- oder Bindegewebe in Knochengewebe nicht nachzuweisen

¹⁾ Jenaische Zeitschrift für Medizin und Naturwissenschaft, I. Bd., 1864.

²⁾ Medicinsk Archiv ut gifvet af Lärarna vid Carolinska Institutet, I. Bd., 3. Heft, Stockholm, 1863. Die Inhaltsangabe findet sich in dem hier zitierten Artikel Stiedas.

³⁾ l. c. und Archiv für mikroskopische Anatomie, XI, 1875.

⁴⁾ Petersb. med. Zeitschr., 14. Bd., 1868 und Inaug.-Dissertation Dorpat, 1875.

sei,“ und Steudener¹⁾ und später Leser²⁾ fanden ebenfalls, dass eine metaplastische Ossifikation nicht vorkomme, dass vielmehr bei der endochondralen Ossifikation die Knorpelzellen stets zugrunde gehen. Leser namentlich hebt hervor, dass in den hypertrophischen Knorpelzellen der Verknöcherungsgrenze das Protoplasma stets zerfließe, „hydropisch“ aussehe; dass „die Kerne ihre Gerüstsubstanz verlieren, blasenähnlich erscheinen,“ und dass „viele oft sehr geräumige Knorpelhöhlen ganz leer sind.“ Das letztere hatte, beiläufig bemerkt, schon H. Müller gesehen. Nach Minot (a. a. O.) endlich ist es über jeden Zweifel erhaben, dass die Knorpelzellen zerfallen, untergehen.

3. Das ausschliessliche Vorkommen neoplastischer Ossifikation.

Die zuletzt angeführten Beobachtungen kann ich nach meinen neuesten ausgedehnten Untersuchungen vollkommen bestätigen, und glaube daher ebenfalls die Annahme einer metaplastischen Ossifikation im gesunden Organismus als irrig und auf Beobachtungsfehlern beruhend, erklären zu müssen. Auf meine in dieser Hinsicht, wie ich glaube, beweisenden Untersuchungsbefunde, namentlich an der Crista tibiae, möchte ich erst im weiteren Verlaufe dieser Arbeit zurückkommen. Hier sei, — von älteren Verteidigern einer direkten Umwandlung von Knorpel- und Bindegewebszellen in Knochenzellen abgesehen — bemerkt, dass bereits Stieda³⁾ den Irrtum Strellzoffs,⁴⁾ der für die Spina scapulae und den Unterkiefer das Vorkommen metaplastischer Ossifikation behauptet hatte, unzweideutig nachgewiesen hat. Merkwürdigerweise tritt dann noch v. Braun⁵⁾ für eine metaplastische Ossifikation resp. die Umwandlung von Knorpelzellen in Osteoblasten in der Ossifikationszone der Fugenknorpel ein, obgleich er das Aufblähen der Knorpelkerne und das Zerfliessen des Protoplasmas nicht allein schildert, sondern

¹⁾ Beiträge zur Lehre von der embryonalen Knochenentwicklung und dem Knochenwachstum. Abhandl. der naturforsch. Gesellschaft in Halle, 1877.

²⁾ Über die histolog. Vorgänge an der Ossifikationsgrenze. Vrhdl. der deutsch. Gesellschaft für Chirurgie, 1888.

³⁾ Archiv für mikroskop. Anatomie, Bd. XI, 1875.

⁴⁾ Über die Histogenese der Knochen. Untersuchungen aus dem pathol. Institut zu Zürich, I. Heft, 1873.

⁵⁾ A. a. O.

auch zeichnet. Weitere Verteidiger dieser unrichtigen Ansicht erstanden u. a. in Kassowitz,¹⁾ bei dem die metaplastische Ossifikation noch eine grosse Rolle spielt und ferner in Lilienberg,²⁾ in dessen Abbildungen ich indessen nicht den geringsten Beweis für seine Meinung finden kann. Auch die Zeichnung von Stöhr,³⁾ der am Unterkiefer des neugeborenen Hundes das Vorkommen metaplastischer Ossifikation des Knorpels zeigen zu können glaubt, erscheint mir nicht beweiskräftig. Auf die Fehlerquellen bei der Deutung solcher „Übergangsformen“ soll bei der Osteogenese in der Epiphyse und Apophyse zurückgekommen werden. Merkwürdigerweise nahm selbst Gegenbaur (Lehrbuch der Anatomie des Menschen, 1888, S. 89 u. 111), wenn auch nur für einige wenige Stellen, z. B. den Unterkiefer, eine metaplastische Ossifikation an. Allein diese Meinung haben nicht nur sorgfältigere Untersuchungen und richtigere Deutung jetzt — ich möchte sagen — völlig widerlegt, sondern auch Schlüsse, zu denen Erfahrungen über Entwicklung, Leben und Tätigkeit der Zellen im allgemeinen wohl mit Notwendigkeit, wie mir scheint, führen müssen. Wenn daher Gegenbaur meint, dass der allerdings „nicht allgemein verbreitete“ Vorgang, dass nämlich nach „Sclerosierung der Interzellulärsubstanz“ des Gewebes die Knorpel- oder Bindegewebszellen sich in Knochenzellen umwandeln könnten“, deshalb „von Bedeutung sei, weil aus ihm die nahe Verwandtschaft aller Hauptformen des Stützgewebes hervorleuchte“, so darf man mit viel grösserer Berechtigung dagegenhalten, dass erstens die Prämisse unbewiesen ist und dass die auch ohne diese schon unbezweifelte Verwandtschaft der Bindesubstanzen eine metaplastische Ossifikation durchaus nicht wahrscheinlicher macht. Alle Zellen des Körpers sind miteinander verwandt, alle haben einen gemeinsamen Ursprung. Schon Kölliker⁴⁾ sagte, als er der Hisschen Lehre vom „Archiblast“ und „Parablast“ entgegentrat, „die zuerst differenzierten Gewebe besitzen den Charakter von Epithelien und stellen den Ectoblasten und Endoblasten dar.“

¹⁾ Die normale Ossifikation etc. Wien, 1881, Braumüller.

²⁾ Beiträge zur Histologie und Histogenese des Knochengewebes. Memoiren der Petersburger Akademie, Serie 7, Bd. 33, 1886.

³⁾ Lehrbuch der Histologie etc. 1891, S. 102.

⁴⁾ A. Kölliker: Die embryonalen Keimblätter und die Gewebe. Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie, Bd. 40, 1883.

„Aus diesen zwei Zellagen entstehen alle anderen Gewebe,“ auch das mittlere Blatt, „das dann einen Hauptteil der Gewebsbildung übernimmt.“ „Jedes Keimblatt hat, wenn man die ganze Tierreihe ins Auge fasst, bei gewissen Geschöpfen die Fähigkeit, mindestens drei und vielleicht alle Gewebe aus sich zu erzeugen und sind deswegen die Keimblätter keine biologischen Primitivorgane“. „Die Elemente der fertigen Gewebe haben, wie es scheint, das Vermögen eingebüsst, andere Gewebe zu bilden“ etc. Dieser Auseinandersetzung zustimmend, darf man daher wohl sagen: Allerdings sind Bindegewebs-, Knorpel- und Knochenzellen von einem gemeinsamen Ursprung, den embryonalen Bildungszellen, herzuleiten, aber sie haben sich eben in Art und Form zu verschiedenen wohl charakterisierten Typen ausgebildet, stellen also gleichsam Endprodukte einer Entwicklung dar, deren direkte Umwandlung in andere Endprodukte nicht bewiesen und auch ganz unwahrscheinlich ist. Ja, wenn eine fertige Knorpelzelle z. B. sich wieder zu einer Embryonalzelle zurückbilden, also in den Urzustand zurückkehren könnte, dann wäre es wenigstens denkbar, dass auch bei erneuter progressiver Entwicklung vielleicht eine Knochen- oder Bindegewebszelle und nicht wieder eine Knorpelzelle als Produkt dieses Vorganges erscheinen könnte. Aber auch diese Art der Umbildung auf grossem Umwege dürfte wohl niemals beobachtet werden. Vor einer Reihe von Jahren war allerdings von pathologisch-anatomischer Seite aus der Versuch gemacht worden, bereits fertig ausgebildete Bindegewebsfasern wieder in den zelligen Mutterzustand zurückkehren zu lassen. Diese „Schlummerzellen“ sind aber verunglückt.

Auch v. Ebner¹⁾ endlich findet es schon, wie ich sehe, „gänzlich ungerechtfertigt“ eine direkte Umwandlung anzunehmen z. B. von Sehngewebe in Knochengewebe. Jedes Gewebe entwickle sich aus Embryonalzellen zu einem typischen Dauergewebe. „Wenn wir nun denken sollten, dass ein solches Dauergewebe sich direkt in ein anderes Dauergewebe umwandle, das für gewöhnlich eine ganz andere eigentümliche Entwicklung durchmacht, so müssten es ganz besonders zwingende Gründe sein, die uns zu einer Annahme veranlassen könnten, die — mir

¹⁾ V. v. Ebner: Über den feineren Bau der Knochensubstanz. Sitzungsber. d. k. Akad. in Wien; mathem.-naturwiss. Klasse, Bd. 72, III. Abt., Jahrg. 1875.

wenigstens — ebenso paradox erscheint, wie die Vorstellung, dass sich verwandte Tier- oder Pflanzenarten im ausgebildeten Zustande ineinander metamorphosieren könnten.“ S. 130.

Nesbitt war also schon auf dem richtigen Wege, als er in seiner Art sagte: „Da aber nichts gewisseres ist, als dass die Natur niemals unnötige Verwirrung in keinem ihrer Werke macht, mit sich allzeit so übereinstimmig ist, dass sie jederzeit gleichförmig auf die allerleichteste und einfachste Art wirkt, so kann man von ihr vernünftigerweise nicht annehmen, dass sie gleichartige Substanzen in einem und denselben Körper und zu eben derselben Zeit von verschiedenen Ursprüngen und auf verschiedene Arten hervorbringen solle.“

Als sicher begründetes „Gesetz“ darf jetzt hingestellt werden, dass das Bindegewebe einerseits, der Knorpel andererseits bei der Osteogenese nur eine passive Rolle spielen, dass sie nur als Bett, als Gerüst, als Substrat für die Anlagerung des Knochengewebes dienen.

Zum Schluss dieses Abschnittes noch eine Bemerkung: Ungerechtfertigt und nur zu Verwirrung führend scheint mir der in den letzten Jahrzehnten üblich gewordene Ausdruck „osteoides Gewebe“ zu sein. Man will damit sklerosierte Bindegewebsfasern oder etwas veränderte Knorpelgrundsubstanz bezeichnen, denen einige grössere Zellen anliegen. Ein solches Gewebe ist aber nicht knochenähnlich, nicht osteoid. Es kann nur im gegebenen Falle zu Knochengewebe werden. Denn ein solches ist entweder vorhanden oder nicht, ein Mittelding gibt es nicht. Osteoid dürfte man meiner Meinung nach nur ein solches Gewebe nennen, dass zweifellos den Charakter des Knochens hat, dem aber die Kalksalze fehlen. Solch kalkloses Knochengewebe kommt pathologisch vor und wir machen es künstlich zur Herstellung mikroskopischer Knochenschnitte.

4. Die histologischen Vorgänge bei der Umbildung der Osteoblasten im Knochengewebe.

In welcher Weise aus den Osteoblasten die Knochenzellen und ihre Interzellulärsubstanz entstehen, darüber gehen die Meinungen noch ein wenig auseinander. Die Osteoblasten werden mit Recht polymorph genannt; sie sind in der Tat — wieviel dabei auf Rechnung der Präparation kommt, sei dahingestellt —

vielgestaltig. Ihr Kern zwar ist in der Regel gleichmäßig rundlich oder oval, je nachdem er sich in die Blickebene des Mikroskops einstellt; das umgebende zarte Protoplasma ist aber verschiedenartig gelagert, sodass viele Zellen eine annähernd kubische Form, andere dagegen eine elliptische mit mehr oder weniger zugespitzten Enden ausgestattete oder eine ganz unregelmäßige mit feinen Fortsätzen oder Ausläufern versehene Form annehmen; spindelförmige Osteoblasten findet man in den Knochenbalken meist fest, oft dachziegelartig anliegend. Bei Färbung mit Borax-Karmin erscheinen Protoplasma und Kern ziemlich gleichmäßig körnig, granuliert; beide haben den Farbstoff stärker aufgenommen als die Lamellen des Knochengewebes. Die Behandlung mit Hämatoxylin und van Giesonscher Flüssigkeit zeigt aber ein etwas anderes Verhalten; denn während hierbei die Zwischensubstanz des Knochengewebes die rote Farbe des Rubin lebhaft annimmt, bleibt das Protoplasma der Knochenbildungszelle entweder ungefärbt, oder erscheint zart und nur wenig körnig, oder es sieht gelblich aus, oft recht dunkel, namentlich an den spindelartigen, den Knochenbalken anliegenden Zellen. Der Kern erscheint dabei dunkler, grenzt sich deutlich vom Protoplasma ab und enthält zahlreiche kleinere oder grössere schwarze Körnchen (Chromatin?). Ebenso dunkel sind die Kerne der Knochenzellen gefärbt. Während die Kerne der Blutgefässe ähnliche Färbungen zeigen, erscheinen die Kerne der kleinen Markzellen im Gegensatz dazu sehr dunkel schwärzlich.

Gegenbaur glaubte nun anfangs, die Knochengrundsubstanz für eine Absonderung, ein Ausscheidungsprodukt der Osteoblasten halten zu müssen. Waldeyer¹⁾ war anderer Ansicht. „Ein Teil derselben“ (nämlich der Osteoblasten), sagte er, „geht mit dem Schwund des Kerns ganz die Umwandlung in leimgebendes mehr oder minder faseriges Gewebe ein, welches bei der normalen Verknöcherung fast gleichzeitig die Kalksalze aufnimmt; von einem anderen Teile tun das nur die peripheren Protoplasmaschichten; der Rest bleibt als kernhaltiges Knochenkörperchen in seiner Interzellulärsubstanz, der Knochensubstanz, zurück, wie ein Bindegewebskörperchen in der Sehnensubstanz.“

¹⁾ Archiv für mikroskop. Anatomie, Bd. I, 1865. Über den Ossifikationsprozess.

Wolff (Moskau¹⁾) dagegen sucht durch sehr sorgfältige Untersuchungen das Irrtümliche dieser Meinung nachzuweisen und findet, dass kein Osteoblast im ganzen zu Interzellulärsubstanz wird, sondern immer nur ein Teil seines Protoplasmas. Dieser Auffassung schloss sich später auch Gegenbaur an (Lehrbuch der Anatomie 1888), während Rollet seinerzeit sich im Sinne Waldeyers aussprach. Diesem muss ich mich ebenfalls anschließen. Wenn man bei menschlichen Embryonen verschiedenen Alters, bei jungen Kindern oder auch bei Säugetieren sehr dünne Schnitte der Diaphysen untersucht, findet man neben dem gewöhnlichen epithelartigen Besatz der jungen Knochenbalken viel Osteoblasten verschiedener Form, auch nicht selten Stellen, wo der Durchschnittsrand eines Knochenbalkens mit stachel- oder kammartig vorstehenden schmalen spindelförmigen Osteoblasten besetzt ist; bei vielen von diesen steckt das eine Ende dem Anscheine nach zum Teil im Knochengewebe. An anderen Stellen bilden breite Züge dieser Zellen gleichsam eine Brücke zwischen zwei einander gegenüberstehenden konisch abgegrenzten Knochenbalken. Die Figur 1 zeigt ein solches Bild von endochondralen resp. intermedullären Knochenbalken aus dem oberen Ende der Tibia-Diaphyse eines etwa neun Monate alten Fötus. Ich fasse das Bild so auf, dass das Messer einen bogenförmig gekrümmten Knochenbalken in der Höhe der Konkavität weggeschnitten hat, gerade an der Grenze zwischen Osteoblastenlager und Knochenoberfläche. Durch eine solche schräge Durchschneidung des Balkens sind die beiden sich gegenüberstehenden und verjüngenden Knochenteile entstanden, die durch das erhaltengebliebene Lager von Osteoblasten miteinander brückenförmig verbunden sind. Sehr auffallend sind dabei die fast bandartig ausgedehnten Zellen, von denen nur einige eine schwache Andeutung eines Kerns zeigen. Einige wenige nicht in dieser Weise veränderte Zellen finden sich in der Nähe des Knochens. Ich wüsste nicht, wie man die langausgezogenen Zellen richtiger deuten könnte, denn als in Umbildung zu fibrillärer Interzellulärsubstanz begriffen, während die anderen zum Einschluss als Knochenkörperchen bestimmt sind. Am oberen Knochenteil erkennt man noch eingeschlossene

¹⁾ A. o. O.

Knorpelgrundsubstanz — zum Beweise der endochondralen Entstehung des Balkens. In diesem Sinne glaube ich auch die Abbildungen Waldeyers (a. a. O. Fig. 1) und Rollets deuten zu dürfen.

Wahrscheinlich erscheint es auch, dass die Umbildung in aufeinanderfolgenden Schichten geschieht, zwischen denen schon im Entstehen Lücken und kleine Kanälchen ausgespart werden für die Aufnahme der zu Knochenzellen mit ihren Ausläufern bestimmten Osteoblasten. Wolff (Moskau) vertritt nun auch die — wohl zutreffende — Meinung, dass in diese Lücken, die sogenannten Höhlen der jungen Knochenzellen, die anfänglich weit, noch garnicht oder nur wenig gezackt erscheinen, nachträglich noch vom Protoplasma der Zellen Interzellulärsubstanz abgelagert wird. Diese Annahme dient ihm auch zur Erklärung der scheinbar grösseren Entfernung der einzelnen Knochenkörperchen voneinander in älterem Knochengewebe. — Von der schichtweisen Anbildung der Interzellulärsubstanz hat sich von Ebner ebenfalls überzeugt. Er findet aber dabei, dass die jungen Knochenfasern anfänglich — namentlich im endochondral gebildeten Knochen — an manchen Stellen sehr unregelmässig, zuweilen geradezu verfilzt erscheinen („Wurzelstock“ Gegenbours) und unterscheidet deshalb zwischen „geflechtartigen“ und „parallelfaserigen Knochengewebe“, die erst nach ihrer Resorption dem eigentlich „lamellösen Knochengewebe“ Platz machen. Indem Ebner ferner zeigt, dass in allen Fällen die Knochenkörperchen zwischen Knochenfasern — die durch eine besondere, die assimilierten Kalksalze enthaltende Kittsubstanz zusammengehalten werden — liegen, wird es wohl erklärlich, dass die im geflechtartigen Gewebe noch sehr ungeordnet erscheinenden Knochenkörperchen erst mit der Ausbildung lamellösen Gewebes regelmässiger gestellt sind und zwar so, dass ihre Längsachse der Richtung der Lamellen folgt. Die Körperchen sind dabei länger, schmaler und zackiger geworden.

Über die bei der Osteogenese sich abspielenden biochemischen Prozesse sind wir leider noch im Unklaren. Wir wissen nicht, wie der Schwund des Chondrins und die — schon in den Langerschen Verkalkungsbalken nachweisbare — Bildung der collagenen Substanz der Knochen geschieht, in welcher Weise also der sogenannte Knochenknorpel entsteht. Ganz unbekannt sind uns noch die Vorgänge der Assimilation der Kalksalze

bei der Umbildung der Osteoblasten in Knochengewebe; und auch die vielen farbenanalytischen Versuche der letzten Jahre scheinen mir noch kein Licht in dieses Dunkel geworfen zu haben. Auch in Zukunft dürfte die Frage nach dem zellulären und interzellulären Stoffwechsel — wie bei allen übrigen Zellen des Körpers so auch bei den verschiedenen Zellen des Knochen- und Markgewebes — auf die grössten Schwierigkeiten stossen, vielleicht für immer unbeantwortet bleiben.

5. Die Osteogenese in den Epiphysen.

Beim Fötus wie beim neugeborenen Kinde sind die knorpeligen Endstücke der Röhrenknochen noch hoch und gross, und enthalten nicht nur das Gelenkende, sondern auch die zum Ansatz von Sehnen und Bändern bestimmten Vorsprünge, die Apophysen, die Vasal — vielleicht bezeichnender — Ecphysen nannte. Diese Endstücke fassen also eigentlich auch noch die Endteile der bis dahin in ihrer Länge nicht völlig verknöcherten Diaphyse in sich: wir sehen das z. B. sehr deutlich am oberen Ende des Humerus, des Femur und auch an den hinteren Rippenenden, wo Capitulum, Collum und Tuberculum noch ein Knorpelstück bilden, das durch eine breite Ossifikation schon von der Diaphyse abgegrenzt ist.

Die Knochenentwicklung in den Epi- und Apophysen geschieht erst mehr oder weniger lange nach der Geburt, wie im allgemeinen Teil gezeigt wurde. Eine Ausnahme bildete nur die untere Femurepiphyse, in der die Ossifikation bekanntlich schon im letzten Fötalmonate beginnt.

Die Region des Knorpels, die nach Ausbildung des epiphysären Knochenkernes — diesen vom Ossifikationslager der Diaphyse trennend — zum Intermediärknorpel wird, erscheint bei jüngeren Föten noch sehr breit resp. hoch. Auf Längsschnitten erkennt man ferner, dass schon beim jungen Fötus die Grenze zwischen dem in Rückbildung begriffenen Knorpelzellenlager — der „seneszierenden Schicht“ Strelzoffs — und der Zone der jungen Markräume („granulierende“ Schicht) durchaus nicht gleichmäßig eben ist, sondern mehr oder weniger wellig — gekrümmt den Knochen in querer Richtung durchsetzt.

Während nun die endochondrale Ossifikation an beiden Enden des Röhrenknochens energisch der definitiven Epiphysen-

grenze zustrebt, sieht man — wie schon im Abschnitte 1 erwähnt wurde — den periostalgebildeten Knochen stets eine erheblich weitere Strecke an der Oberfläche des Fugenknorpels gegen die Epiphyse hin vorgeschoben. Hier verjüngt er sich und läuft öfters in einen feinen homogenen Streifen aus, der ungefähr in der Höhe der sich „richtenden“ Knorpelzellen in der Bindegewebsbedeckung der Epiphyse verschwindet (Fig. 2pk und auf mehreren anderen Figuren noch deutlicher zu sehen). Die innere Fläche dieses Streifens liegt dem wuchernden Knorpel direkt an und zeigt sich an manchen Stellen mit ovalen oder spindelförmigen wie flachgedrückt aussehenden Knorpelzellen belegt. Ein ähnlicher Streifen ist auch — aber ganz vorübergehend, wie Stieda mit Recht betont — zwischen den jung entstandenen endochondralen und perichondralen Knochenbalken vorhanden: die endochondrale Grenzlinie Strelzoffs. Auf das Verhalten der äusseren Fläche kommen wir noch zurück.

Ich möchte diese vorgeschobene Knochenschicht die begrenzende perichondrale Ossifikationslamelle nennen. An ihrem peripheren Ende findet sich — nicht überall — eine den ganzen Knorpel rund umfassende Furche, Depression, die von Ranvier: *encoche d'ossification* genannt wurde, und die ich als begrenzende perichondrale Ossifikationsfurche bezeichnen will. Bei Ausbildung dieser Furche erscheint auch die perichondrale Ossifikationslamelle nach der Mittellinie zu bogenförmig gekrümmt. Ebenso verhält es sich mit den angrenzenden Knorpelzellensäulen, an die sich dann wieder regelrecht gerade gerichtete Säulen anschliessen.

Die perichondrale Ossifikationslamelle umfasst gleichsam wie ein Ring, wie ein schützendes Band ringsum die zur Ossifikation vorbereiteten Knorpelzellen. Sie findet sich übrigens schon, wenn auch nicht unter der genannten Bezeichnung — von Bruch¹⁾ erwähnt, ebenso von Kölliker,²⁾ der sie an der zweiten Phalanx des Fingers eines sechsmonatlichen Embryos — allerdings ganz gerade und recht derb — abbildet. Auch in anderen Lehrbüchern finde ich sie auf Bildern von Längsschnitten junger

¹⁾ C. Bruch: Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des Knochensystems, S. 102. Aus den Denkschriften der schweiz. naturforsch. Gesellschaft, Bd. 12.

²⁾ Gewebelehre, 1867 und 1888.

Röhrenknochen gezeichnet, wenn auch auf ihre Bedeutung nicht besonders hingewiesen ist. Sie erhält sich, wie mir scheint, bis zur knöchernen Verschmelzung von Epi- und Diaphyse, also bis zur Vollendung des Wachstums. In einer Anzahl der Abbildungen auf den beigegeführten Tafeln mit pk. bezeichnet, ist die genannte Lamelle bei schwächerer und stärkerer Vergrößerung sichtbar und durch rote Farbe hervorgehoben. Sehr deutlich ist sie auch an einem bereits 29 Jahre alten Präparate zu erkennen, nämlich an dem auf Taf. X, Fig. 2 dargestellten Durchschnitt des proximalen Tibiaendes eines etwa $3\frac{1}{2}$ Monate alten Embryos. Das noch aus freier Hand geschnittene Präparat ist erst jetzt gezeichnet, aber früher schon von mir beschrieben worden.¹⁾ Diese perichondrale Ossifikationslamelle darf wohl als Fortsetzung der „primären Periostlamelle“, der embryonalen Diaphyse angesehen werden, zumal sie ebenso wie diese — nach der Meinung Lovéns und anderer Untersucher — in der Regel als eine kontinuierliche lückenlose Schicht erscheint. Auch ich habe sie in sehr zahlreichen Schnitten verschiedenartiger Knochen stets so gefunden: in allen Röhrenknochen und solchen die in ähnlicher Weise perichondral ossifizieren, wie die Ossa ilium, ischii, pubis, Wirbelbögen, Scapula, Proc. condyloideus des Unterkiefers etc. Nur am vorderen Rippenrande zeigten sich an der Lamelle einer Seite mehrfache Lücken, die von zelligem Gewebe begleiteten Blutgefässen Zutritt gewähren. Allerdings sind gerade an diesem Skeletteil die perichondralen begrenzenden Ossifikationslamellen sehr lang, entsprechend der aussergewöhnlich grossen Ausdehnung des Lagers hypertrophischer Knorpelzellen (Taf. X, Fig. 3 pk.)

Wie verhalten sich nun Periost und Blutgefässe in der eben beschriebenen Grenzgegend und an den übrigen Teilen der Röhrenknochen?

Im Gefüge des Periostes glaubten Autoren verschiedener Zeiten teils drei, teils nur zwei Schichten unterscheiden zu müssen, je nachdem das der äusseren Fläche der Knochenbalken anliegende Osteoblastenlager zum Periost gerechnet wurde oder

¹⁾ Experimentelle Beiträge und anatomische Untersuchungen zur Lehre von der Regeneration des Knochengewebes etc., Langenbecks Archiv, Bd. XXII., 1877.

nicht. So gibt beispielsweise Rollet (mit Billroth¹⁾ drei Schichten an: eine äussere locker bindegewebige, eine mittlere mit Nerven, reichlichen Gefässen und elastischen Fasern versehene und eine innere zellenreiche, während Stöhr nur zwei Schichten nennt: eine äussere, viel Blutgefässe enthaltende und eine innere, an elastischen Fasern, rundlichen und spindelförmigen Zellen reiche. Er fügt aber doch hinzu, dass sich „an der Innenfläche stellenweise eine Lage kubischer Zellen bilde, die für die Entwicklung des Knochens von Bedeutung sind.“ — Wie dem auch sei, so darf man wohl sagen, dass alle diese Schichten nicht scharf voneinander abzugrenzen sind. Andererseits darf aber auch konstatiert werden, dass nur die äussere Schicht von Gelenkfläche zu Gelenkfläche reicht, also auf die Epiphyse übergeht, während die zellenreiche innere (Osteoblasten-) Schicht nicht über die begrenzende perichondrale Ossifikationsfurche hinausragt. Hier, wo die eigentliche Epiphyse beginnt, tritt eben nur die äussere, rein bindegewebige Schicht des Periostes resp. Perichondriums an die Epiphyse heran. Diese Schicht ist je nach der Örtlichkeit von verschiedener Dicke, an manchen Stellen sehr massig, wie z. B. in Fig. 4 bs., Taf. X zu sehen, hier bemerkt man auch, wie die Bindegewebsfasern in ein Grenzlager dicht aneinanderliegender meist runder kleiner Zellen übergehen, die weiter nach innen zu sich in die dicht stehenden kleineren Zellen des Hyalinknorpels verlieren, die in dieser Gegend oft eine keulen- oder spindelförmige Gestalt haben. Diese Bilder, sagt G. Schwalbe,²⁾ „gestatten kaum eine andere Deutung, als die, welche Bruch (Denkschriften der allgemein. schweizer. naturforschenden Gesellschaft, XII. Bd., S. 36, 1852) ihnen schon vor Jahren gab, nämlich, dass von hier aus der embryonale Knorpel appositionell wächst, indem an ihn sich immer neues Zellenmaterial anlegt, das durch interstitielle Vermehrung der Grundsubstanz allmählich zerstreut wird“ etc. Aber auch das aussen angrenzende ohne Zweifel interstitiell wachsende periostale Bindegewebe dürfte von hier aus Zuwachs erhalten, wenn man mit Recht annimmt, dass die embryonalen Zellen dieses Grenzbezirks

¹⁾ Langebecks Archiv, Bd. VI.

²⁾ Über die Ernährungskanäle der Knochen und das Knochenwachstum. Zeitschr. f. Anatomie und Entwicklungsgeschichte, I. Bd., 1876.

auf der einen Seite Bindegewebe, auf der andern Knorpel liefern.

Wie innig diese periostale Bindegewebsschicht mit der Epiphyse verbunden, erkennt man auch durch ein grobes Verfahren. Lockert man nämlich durch gründliches Kochen eines jungen Röhrenknochens das Periost und zieht es dann vom Knochen ab, so löst sich bekanntlich auch die ganze Epiphyse von der Diaphyse, und bleibt am Periost hängen, während die entblösste Ossifikationsfläche der Diaphyse frei zutage tritt. Versucht man das Gleiche am frischen Knochen, so löst sich die Epiphyse nicht oder nicht leicht, wohl aber werden durch den Zug am Bindegewebslager Stücke aus dem Knorpel der Epiphyse ausgerissen. Diese Schicht ist auch an den Endgegenden der Diaphyse noch dick und recht fest mit den Knochenbalken verbunden durch die schräg eintretenden — Sharpeyschen — Fasern; zur Mitte des Knochens hin wird die Schicht, dünn und liegt bekanntlich der Knochenoberfläche bei älteren Individuen recht locker an. Manche Autoren meinen auch, dass die Sharpeyschen Fasern nach den ersten Kinderjahren ganz verschwinden.

Dieses von der Epiphyse über die begrenzende perichondrale Ossifikationsfurche hinweg zum Periost der Diaphyse ziehende faserige Bindegewebe hat also eine durchaus andere Qualität als das Periost der Diaphyse. Dieses wahre Periost, das eben auch die innere mit Knochenbildungszellen versehene Schicht enthält, endigt, wie wir sehen, mit der perichondralen begrenzenden Ossifikationslamelle; und gerade an der äusseren Fläche dieser kann man lebhafteste Anbildung von Knochengewebe in schönster Weise studieren. Besonders gut sind hier die „trabekulären Lakunen“ Strelzoffs zu sehen, d. h. Stellen, wo schräg von aussen herantretende Bindegewebsfasern mit junger Knochenschicht eine Art von Mulde bilden, in welcher der zur Umbildung in Knochengewebe bestimmte Osteoblast ruht. (Taf. X, Fig. 5 und 6). An dem peripheren, d. h. der Epiphyse zugekehrten Rande der Ossifikationslamelle verlieren sich die Osteoblasten entweder einfach, oder gruppieren sich auch zuweilen halbkreisförmig und grenzen sich in dieser Weise recht scharf gegen das an die knorpelige Seitenfläche der Epiphyse herantretende Bindegewebe ab (Taf. X, Fig. 7).

Nach der Diaphyse hin geht die begrenzende Periostlamelle meist kontinuierlich in die mehr oder wenigen dicken Lagen der diaphysären Knochenrinde über. Nicht selten hört aber auch die Lamelle hier also in der Nähe des Diaphysenrandes für eine längere oder kürzere Strecke auf und man findet an ihrer Stelle nur mit reichlichen Zellen durchsetztes, der Osteoblasten scheinbar entbehrendes, aber zuweilen mehrere Riesenzellen enthaltendes Bindegewebe, das direkt endochondralen Knochenbalken aufliegt, die ihrerseits leicht durch in ihnen vorhandene Reste der Knorpelgrundsubstanz erkennbar sind. Solche von K^ölliker¹⁾ als Resorptionsflächen, von Strelzoff dagegen als aplastische Flächen bezeichnete Stellen, habe ich besonders schön an der medialen Fläche des oberen Endes der Humerus-Diaphyse des acht Tage alten Kaninchens gesehen. An dieser Stelle ist auch sehr deutlich die grosse Zahl der im periostalen Gewebe vorhandenen, sich durch den in ihm enthaltenen blauen Farbstoff abhebenden Blutgefässe zu erkennen, die mit denen des jungen Markgewebes anastomosieren.

Auf das Verhalten der auch für die endochondrale Ossifikation der Epiphysen eine bedeutsame Rolle spielenden Blutgefässe muss zunächst noch etwas näher eingegangen werden.

Was die inneren periostalen Gefässe betrifft, so laufen sie, wie schon kurz erwähnt, an der Längsrichtung auf- und absteigend und durch quere Anastomosen miteinander verbunden, an der Knochenoberfläche hin und werden allmählich von neugebildetem Knochengewebe in die Haversischen Kanäle eingeschlossen.

Nach Langer²⁾ ist die Wand dieser Kanäle mit einer glashellen, dünnen, aber sehr widerstandsfähigen Membran ausgekleidet, in der feinste mit den Ausläufern der Knochenkörperchen zusammenhängende Öffnungen zu erkennen sind, die ihrerseits mit den die Blutgefässe begleitenden Lymphgefässen in Verbindung stehen — eine Anordnung die sicherlich für die Ernährung des Knochengewebes von wesentlicher Bedeutung ist.

Diese der inneren Periostschicht angehörenden Blutgefässe gehen bis dicht an die Diaphysengrenze heran und anastomosieren hier durch grössere in querer Richtung die Knochenrinde durch-

¹⁾ Die normale Resorption des Knochengewebes etc. Leipzig, 1873.

²⁾ Über das Gefässsystem der Röhrenknochen etc. Denkschriften der K. Akademie d. Wissenschaften in Wien. Math.-naturw. Kl., 36. Bd., 1876.

setzende Kanäle mit den Markgefäßen. Diese Art der Blutversorgung des Knochens ist seit alter Zeit bekannt und findet sich bereits in der ersten Auflage (1850) der Köllikerschen Gewebelehre beschrieben. Die stärkste Arterie ist bekanntlich die für die Ernährung des Markes und des endochondralen Knochengewebes wichtige Arteria nutritia. Die eigentümlichen Lageveränderungen, die ihr Stamm im Laufe des Knochenwachstums erfährt, sind von G. Schwalbe beschrieben worden, über das Verhalten ihrer Verzweigungen innerhalb der Markräume geben uns aber die sorgfältigen Untersuchungen Langers — namentlich für die Tibia — Aufschluss. Diese intramedullären von reichlichen Venenstämmen begleiteten Arterien verzweigen sich von der mittleren Gegend des Röhrenknochens nach den Diaphysengrenzen hin. In der Ossifikationszone bilden sie feine Endschlingen, indem die bis zur Kapillarität dünne Arterie etwas trichterförmig erweitert, direkt in die sehr breite Vene übergeht. Ihre Wände bestehen eigentlich nur aus den zarten Elementen der Kapillargefäße — ein Umstand, der wohl hauptsächlich zu der noch vor 40 Jahren von einigen Autoren vertretenen irrtümlichen Annahme geführt hatte, dass die Venen des Knochenmarkes wandungslos seien. Die Endschlingen lagern sich im Verein mit Bindegewebs-Markzellen und Osteoblasten in die neu eröffneten Knorpelzellen, die dann zu jungen Markräumen werden. Sie geben in Übersichtsschnitten von Injektionspräparaten ein sehr zierliches Bild arkadenförmiger Anordnung. Ausser den Endschlingen gibt es aber auch noch einige Blutgefäße, die den ganzen Intermediärknorpel durchsetzend, in die Epiphyse gelangen. Doch bevor ich auf diese für die Ossifikation der Epiphyse wichtigen Gefäße eingehe, muss ich noch einmal zu den periostalen — mit den sogen. Knorpelkanälen in Beziehung stehenden — Gefäßen zurückkehren. Die äussere, auf die Epiphyse übergehende Bindegewebslage ist „charakterisiert durch ihren Reichtum an Blutgefäßen und stellt die Verbindung mit Nachbargebilden (Sehnen, Fascien etc.) her“ (Stöhr, a. O., S. 129). Nach Schiefferdecker und Kossel¹⁾ „grenzen sich die Gefäße gegen den Gelenkknorpel mit kapillaren Netzen und zottenartig angeordneten Schlingen ab.“ Wie Langer, finden

¹⁾ Gewebelehre etc. Bd. II, Abt. I, S. 315, Braunschweig, 1891.

sie, dass an den Ansatzstellen der Bänder neben Endschlingen auch längsverlaufende Gefäße vorhanden sind, die in den Knochen übergehen, eine übrigens schon längst bekannte Tatsache, die schon Paletta¹⁾ an dem Ligamentum teres beobachtete, indem er darauf hinweist, dass besonders leicht bei jugendlichen Individuen die Löcher zu finden seien, durch die Blutgefäße vom Band aus in das Caput femoris einträten.

Auch bei jungen Embryonen, deren Röhrenknochen noch ganz knorpelige Endstücke haben, sieht man diese in den Knorpel eindringenden Gefäße, indessen nicht nur an den Anheftungsstellen der Bänder und Sehnen, sondern noch zahlreicher an den verschiedensten Stellen des bindegewebigen Überzuges der Epiphysen, also ihres Perichondrium. Sie liegen in besonderen Kanälen, die, soviel mir bekannt, Miescher zuerst als Knorpelkanäle bezeichnet hat.

Diese bekanntlich der Ernährung des Knorpels dienenden Gefässkanäle treten aber erst im dritten bis vierten Fötalmonate auf; Bis dahin müssen die noch kleinen Epiphysen auf anderem Wege ernährt werden. Das geschieht ohne Zweifel auch von den Gefäßen des Perichondriums aus und wahrscheinlich auf die Weise, dass die perivaskulären Lymphgefäße mit den feinen Spalträumen des Knorpels verbunden sind. Dass die Grundsubstanz des Hyalinknorpels aber nur scheinbar homogen ist, konnte schon Nichols (siehe: Nesbitt) vor 200 Jahren durch Mazeration zeigen und ist bekanntlich auch in neuerer Zeit durch diese und feinere Methoden bewiesen worden, so von Tillmann,²⁾ Stricker,³⁾ Heitzmann,⁴⁾ Spina.⁵⁾ Der letztere konnte sich sogar von einer Verbindung der Knorpelkörperchen mit den saftführenden Spalten überzeugen. Übrigens sieht man auch gelegentlich ohne besondere Vorbereitung, — vielleicht durch den Druck des Messers bewirkt — die Grundsubstanz hyalinen Knorpels auseinander gezerzt in bandartige, wellige Fasern; mir liegen derartige mikroskopische Bilder vor von Schnitten, die aus dem oberen Humerusende des jungen Kaninchens und dem

¹⁾ Über den Bau des runden Bandes — Meckels Archiv, Bd. VI, 1820.

²⁾ Tillmanns: Archiv f. mikroskop. Anatomie, Bd. X.

³⁾ Stricker: Wiener Sitzungsbericht, Bd. 55, 1867.

⁴⁾ Heitzmann: Medizin. Jahrbücher, 1872.

⁵⁾ Spina: Sitzungsber. d. K. Akad. in Wien, Bd. 80, III. 1879.

Knorpel des Os pubis eines menschlichen Fötus gewonnen wurden.

Zur Vervollständigung der Spaltraumernährung treten also die Knorpelkanäle auf. Den Angaben, die Miescher über die letzteren machte, schlossen sich F. Bidder, Virchow, Kölliker, H. Müller, G. Schwalbe u. a. an. Besonders genau hat Langer sie studiert. Auch ich habe sie jetzt aufs neue untersucht, namentlich im Hinblick darauf, dass zurzeit noch von manchen Autoren angenommen wird, dass die Osteoblasten von den Seitenflächen der Epiphysen her auf dem Wege der Knorpelkanäle in das Innere gelangten zur Bildung des Knochenkerns. Ich hoffe, das Irrtümliche dieser Ansicht nachweisen zu können.

Es sei mir gestattet, hier kurz zu berichten über die Art der meinen Untersuchungen zugrunde liegenden Präparate und die Weise ihrer Herstellung. Gern hätte ich die Beobachtungen nur an Knorpeln und Knochen von Embryonen und menschlichen Skeletteilen aller Altersstufen gemacht. Da mir solches Material aber nur in ungenügendem Maße zu Gebote stand, da es ausserdem bei fortgeschrittenem Alter durch seine Grösse die mikroskopische Untersuchung sehr erschwerte und da — wie bekannt — die Vorgänge bei kleinen Säugetieren im wesentlichen identisch sind, sich ausserdem schneller abspielen, so entnahm ich die zu untersuchenden Teile Kaninchen, Meerschweinchen und einer alten Katze. Die Teile wurden sogleich nach Tödtung der Tiere in 4% Formalinlösung „fixiert“. Die anfangs benutzte Zenkersche Mischung gab ich bald wegen der störenden Sublimatniederschläge auf und habe es nicht zu bedauern gehabt. Dann kamen sie nach Durchwässerung in 5–10% Trichloressigsäure (von O. Hertwig mir empfohlen). Dann wurden sie nach den üblichen Vorbereitungen mit Celloidin behandelt und schliesslich in Paraffin eingeschlossen. Die so gewonnenen Blöcke liessen sich mit dem Schanzeschen Microtom sehr gut schneiden. Einem zirka acht Tage alten Kaninchen war von den soeben geschilderten Massnahmen eine Injektion von Berliner Blau in Leimlösung, die gut gelang, gemacht worden. — Die Schnitte auf den Objektträgern kamen dann, wie vorgeschrieben, in den Trockenschrank, machten dann weitere Behandlung zur Entfettung, Färbung etc. durch und wurden endlich in Canadabalsam eingeschlossen. Bei allen diesen Vorbereitungen wurde ich in dankenswerter Weise durch den technisch sehr geschickten und sorgfältigen Präparator des Institutes, Herrn Kühne, unterstützt. Die Schnitte waren meist 5 μ , aber zuweilen bis 15 μ dick. Ich färbte in der Regel doppelt mit Hämatoxylin (Böhmer) und van Giesonscher Mischung, seltener einfach mit Borax-Karmin.

Sehr viel müssen die zarten Zellen erdulden, bevor sie sich dem Beobachter vorstellen!

Die Knorpelkanäle erscheinen je nach den Winkeln, in denen sie vom Messer getroffen wurden, einerseits als verschieden gestaltete Lücken im Innern der Knorpel, andererseits als Einstülpungen (Köl liker) des Knorpelüberzuges (Perichondriumzapfen Virchows). Die Wände der Kanäle sind gestreckt oder wellig, zeigen nie sklerosierende Schichten oder Gruben, wie sie bei sogenannter lakunärer Einsmelzung gefunden werden.

Im Inneren findet man zarte, oft breite, den Kapillaren zuzurechnende Blutgefässe und spärliches, mit der Aussenfläche verbundenes Bindegewebe, das nicht sehr zahlreiche, kleine, auch öfters grössere, sehr blasse, wie gequollen aussehende Zellen enthält. Den Osteoblasten ähnliche oder gar Riesenzellen habe ich im Inhalt der gemeinen Knorpelkanäle, dem sogenannten Knorpelmark nicht entdecken können. Quer oder schräg durchschnittene Kanäle finden sich im Innern des Knorpels in sehr verschiedener Grösse; an Gelenkflächen treten sie nur dort ein, wo sich Ansätze von Bändern, z. B. die Lig. cruciata finden; an den Seitenflächen der Epiphysen sind sie dagegen an verschiedenen Stellen zu sehen, gehen aber nicht über die perichondrale Endlamelle oder die begrenzende perichondrale Ossifikationsfurche hinaus. Indessen mag es wohl einmal vorkommen, dass gerade in der Osteoblasten tragenden Stelle der Furche ein Kanal eintritt und dadurch ausnahmsweise Osteoblasten in ihn gelangen. An den häufig in der Nähe der Furche eintretenden Knorpelkanälen bemerkt man oft ein merkwürdiges, schon von Langer hervor gehobenes Verhalten. Der seitlich eingetretene Kanal verläuft eine Strecke quer oder schräg zur Mitte der Epiphyse hin (Taf. X, Fig. 4, Krc.) und biegt dann — oft vorher sich erheblich erweiternd — um, geht dann öfters bis in die proliferirenden oder hypertrophischen Schichten des Intermediärknorpels hinein, scheinbar trichterförmig werdend.

Ich sage scheinbar, denn untersucht man weitere Schnitte, so sieht man, dass ein solcher Kanal wieder weiter wird und oft ganz schräg verläuft (Taf. X, Fig. 6, Krc.). Ich bin daher zweifelhaft geworden, ob selbst in früheren Stadien die Kanäle so oft innerhalb des Knorpels kolbig enden, wie Langer meint und abbildet. Ausser diesen seitlich eintretenden — den eigentlichen Knorpelkanälen — gibt es aber noch eine zweite Art von Kanälen, die gerade sich durch ihre Beziehung zur Ossifikation der Epi-

physen auszeichnen. Das will ich in Folgendem zu beweisen suchen.

Schon in frühen Entwicklungsstadien nämlich kann man Kanäle beobachten, die in longitudinaler Richtung das Innere des epiphysären Knorpels direkt mit den Markräumen der Diaphyse verbinden, also alle Schichten des Intermediärknorpels durchsetzen.

Hassall hat sie bereits gefunden und glaubt (nach Querschnittsbildern), dass sie an der Diaphysengrenze ein weiteres Lumen haben und gegen die Epiphyse hin in kleinere auseinander gehen. Auch H. Müller sind diese Kanäle bekannt gewesen; durch Injektion deutlich gemacht hat sie aber wohl zuerst Langer, leider aber eine mikroskopische Abbildung der Verhältnisse nicht gegeben, ebensowenig wie Lexer, der in neuester Zeit diese Gefässkanäle nach Injektion einer Quecksilbermischung in menschliche Knochen verschiedenen Alters durch Röntgenphotographie dargestellt und makroskopisch sichtbar gemacht hat. Man kann sie übrigens an grösseren Objekten z. B. dem distalen Femurende des Neugeborenen etc. unter Umständen an sagittalen Durchschnitten mit blossem Auge, noch besser an Injektionspräparaten selbst kleiner Tiere unterscheiden. Ich möchte die Kanäle zur Unterscheidung von den seitlich eintretenden Knorpelkanälen nennen: *Canales vasculosi perforantes longitudinales*.

Diese Kanäle sieht man zuweilen schon in früher Fötalperiode, wie z. B. einen solchen bei dem 3½ monatlichen Embryo im proximalen Ende der Tibia (Taf. X, Fig. 2, cvp.) Bei einem achttägigen Kaninchen, dessen epiphysärer Knochenkern schon sehr entwickelt ist, fand sich im unteren Intermediärknorpel des Femur ein ähnlicher Kanal (Taf. X, Fig. 7, cop.) Dieser erscheint allerdings im Gegensatz zu dem nebenbei liegenden später zu besprechenden sehr schmal und nicht ganz durchgehend. Er steigt von der Ossifikationsgrenze der Diaphyse hinab und erweitert sich zu einem grösseren Raum, der einem querdurchschnittenen Knorpelkanal gleicht. Ob nicht vielleicht grade von diesem der perforierende Kanal ausgegangen — also gerade der meiner Beschreibung entgegengesetzte Weg eingeschlagen worden ist, wie Langer für solche Fälle annimmt, mag dahingestellt sein. Bei stärkerer Vergrösserung zeigt sich bei der Durchsicht

einer Reihe von Schnitten, dass sich die Nähe eines solchen Kanals oft andeutet durch streifiges Wesen zwischen den Knorpelzellensäulen und schmale der Längsrichtung parallel liegende spindelförmige Zellen. Weiterhin sieht man dann, dass diese die Lichtung eines Kanals begrenzen. Das gleiche Bild lag wohl schon Langer vor, als er schrieb, „man sieht spindelförmige Zellen nach der Länge des Kanals geordnet, auch dichter um das Kanallumen sich gruppieren, wodurch namentlich in der Zone der Zellwucherung mitunter beträchtliche Texturumänderungen zustande kommen.“ Diese entstehen aber wohl dadurch, dass der Canalis perforans entsprechend den sogenannten elastischen Stützfasern sich zwischen die Reihen der Knorpelzellen lagert, die ganz reaktionslos gleichsam auseinandergedrängt erscheinen.

Auch durch dieses Verhalten unterscheiden sich die Canales vasculosi perforantes von den gewöhnlichen Knorpelkanälen; aber ebenso unterschieden sind sie von den durch Zusammenfluss übereinanderliegender Knorpelkapseln entstandenen jungen Markräume — die früher Markkanäle genannt wurden; denn diese liegen eben innerhalb der Knorpelkapseln, sind erst nach dem Unter gang der Knorpelzellen entstanden.

Ein solcher Canalis perforans kann relativ breit und lang werden, wenn sich die Ossifikation durch die bekannten Veränderungen innerhalb der Epiphyse vorbereitet. Ein Bild dieser Art bietet das distale Ende des Radius des acht Tage alten Kaninchens. Nur die obere Hälfte der Epiphyse ist gezeichnet (Taf. X, Fig. 5, cop.) Von der Ossifikationszone geht ein langer — im Präparat zum Teil mit blauer Injektionsmasse gefüllter — Kanal bis gegen die Gelenkfläche hin. Neben seinem Ende liegt ein grosser querdurchschnittener Knorpelkanal und in beider Umgebung bemerkt man viele (auf weiteren Schnitten noch viel reichlichere) hypertrophische Knorpelzellen. Ablagerung von Knochengewebe ist noch nicht eingetreten. Dagegen scheinen mir in dem in der Ossifikationszone liegenden Teil des Kanals schon Osteoblasten vorhanden zu sein. Eine grosse Zahl (46) aufeinander folgender Sagittalschnitte haben mir am Radius nur diesen einen Kanal geliefert.

Ähnlich verhalten sich diese Kanäle in anderen Epiphysen. Sie scheinen mir den einzigen regelmässigen Weg dar-

zustellen, auf dem zu bestimmter Zeit die Osteoblasten von der Diaphyse in die Epiphyse gelangen, um den Knochenkern zu bilden. Das ist mir im höchsten Grade wahrscheinlich geworden durch die Untersuchung einer Reihe weiterer Objekte. 80 sagittale Durchschnitte durch die Mitte der das Kniegelenk bildenden Enden von Femur und Tibia des achttägigen Kaninchens (s. das Übersichtsbild: Taf. X u. XI, Fig. 7, 8 u. 9) zeigen nämlich Canales perforantes, die nicht allein Gefässe, sondern auch reichlich Osteoblasten ja sogar schon Knochenbalken enthalten. Zunächst an der Tibia bemerkt man schon bei schwacher Vergrößerung, wie von der Ossifikationszone ein breiter, Knochengewebe enthaltender Kanal noch oben gehend die Knochenzellen auseinander gedrückt und merkwürdigerweise auch eine Gruppe hypertrophischer Knorpelzellen nach dem Knochenkern hin scheinbar in die Höhe geschoben hat. Er teilt sich in zwei Äste, die als schmale Streifen bis zum epiphysären Knochenkern verlaufen.

Noch viel besser sieht man einen solchen Kanal an dem unteren Femurende des gleichen Präparates. Mehrere Schnitte haben ihn so glücklich getroffen, dass er in seinem ganzen Verlaufe klar und frei vorliegt (Taf. X, Fig. 7, cop.) Bei starker Vergrößerung erkennt man, wie neben den ossifizierenden Markräumen der Diaphyse ein schmaler Knochenbalken in Begleitung einer grossen Menge von Osteoblasten in den breiten Kanal eindringt (Taf. XI, Fig. 8, kb.), neben ihm ein mit Blutkörperchen gefülltes breites Gefäss. Etwa in der Mitte des Kanals verschwinden die Knochenbalken und die Osteoblasten werden spärlich (Taf. XI, Fig. 9). Erst an der Einmündungsstelle im Knochenkern treten beide wieder auf und zwar als Belag der Seitenwände. Auch am Anfang des Kanals erscheinen die Seitenwände sklerosiert und zum Teil mit Knochengewebe und Osteoblasten belegt; nicht so in der Mitte, wo die Wände dasselbe Bild wie bei den gewöhnlichen Knorpelkanälen darbieten. Die Knorpelzellen sind am Rande stellenweise flach, verhalten sich aber in allen Schichten ganz passiv. Eine Reihe von Frontalschnitten und einige Sagittalschnitte durch das untere Femurende eines neugeborenen Kindes zeigten mir ebenfalls einen bis dicht an den Knochenkern durchgehenden Kanal; er ist sehr breit aber leer, da sein Inhalt durch das Messer wohl fortgestossen oder auch bei weiterer Präparation

des Schnittes herausgefallen ist. Einige weitere Kanäle in diesem Schnitte und anderen erscheinen unterbrochen, teils schmal, teils beträchtlich erweitert, und in ihnen neben starken Blutgefässen mehr oder weniger reichliche osteoblastenähnliche Zellen. An einer etwas mehr an der Peripherie gelegenen Stelle fand ich endlich noch einen sehr eigenartigen Kanal. Ein von der Gegend der diaphysären Markräume herabsteigender Kanal, in dessen Umgebung die grossen Knorpelzellen wie herangezogen und doch auch verdrängt erscheinen, ist völlig von einem flaschenförmigen Strang von Zellen ausgefüllt. Die Zellen liegen fast noch näher aneinander als an anderen Stellen jüngsten Knochengewebes, z. B. der perichondralen Ossifikationslamelle; da sie den Charakter junger Knochenkörperchen haben, da ferner die Interzellulärsubstanz auch bei ihnen in typischer Weise rot gefärbt ist, so glaube ich, den Strang für junges Knochengewebe halten zu müssen, dessen Körperchen zum Teil noch der Umwandlung in Zwischensubstanz entgegensehen (Taf. XI, Fig. 10 u. 11). Der Strang endet sich etwas umbiegend und abgerundet, hier von osteoblastenähnlichen Zellen und massenhaften Blutkörperchen umgeben, frei in einen grösseren Raum, der einem querdurchschnittenen Knorpelkanal gleicht. — Die Einmündung eines Kanals im epiphysären Knochenkern findet sich auf Taf. XI, Fig. 11, abgebildet. Sie verhält sich den am Kaninchen beobachteten im wesentlichen gleich.

Die eben beschriebenen Kanäle, die den Canales vasculosi perforantes wahrscheinlich gleichwertig sind, möchte ich Canales longitudinales ossiferi perforantes nennen. Ihre Zahl ist offenbar sehr gering; ein sicheres Urteil darüber liesse sich wohl am besten durch völlige Zerlegung einer ganzen Epiphyse (mit Ossifikationszone) in Längsschnitte gewinnen. Die Angabe Langers, der die Zahl der perforierenden Kanäle am unteren Femurende des Neugeborenen im ganzen auf ungefähr 15 bestimmt, scheint mir indessen doch zu hoch gegriffen und auf Irrtum zu beruhen.

Das Gesagte möchte ich in folgendem kurz zusammenfassen: Die in der inneren Schicht des Perichondriums und Periostes der Diaphyse entstandenen Knochenbildungszellen gelangen einerseits in das Innere des Diaphysenknorpels, andererseits breiten sie sich an der Oberfläche aus, nach oben und unten immer neuen Knochen ansetzend. Über die begrenzende perichondrale

Ossifikationsfurche oder -lamelle gehen die Osteoblasten nicht hinaus, denn auf der Oberfläche der Epiphyse findet man nur die äussere bindegewebige Schicht des Periostes; mit dieser hängen nur die Knorpelkanäle zusammen, die ausschliesslich der Ernährung und dem Wachstum der knorpeligen Teile der Epiphyse dienen. Die Knochenbildungszellen im Innern der Diaphyse bilden dagegen immer neuen endochondralen Knochen in einer im allgemeinen quer zur Längsachse liegenden Zone. Ist diese Zone nahe an die Epiphyse hinangerückt, so entstehen die *Canales longitudinales ossiferi perforantes*, durch die die Osteoblasten schliesslich in das Innere der knorpeligen Epiphyse treten zur Anlage des Knochenkerns. Die Knochenbildungszellen haben also einen weiten Weg (vom Periost der Diaphysenmitte durch den grossen Markraum, die kleinen Markräume der endochondralen Ossifikationsgrenze und den Intermediärknorpel) zurückzulegen, bis sie das Innere der Epiphyse erreichen.

Einige lange Knochen haben bekanntlich keinen epiphysären Knochenkern z. B. die proximalen Enden der Metakarpal- und Metatarsalknochen, die distalen Enden der Phalangen, das Gelenkende des Unterkiefers. Hierher gehören auch *Os ilium*, *pubis*, und *ischii*, deren das *Acetabulum* formende Teile als Epiphysen anzusehen sind. Die *Clavicula* verhält sich hierin ebenso wie die übrigen langen Knochen; nur der erste Beginn der Verknöcherung gestaltet sich nach Gegenbaur etwas abweichend, wie schon erwähnt. In diesen Teilen rücken periostale und endochondrale Ossifikation gleichmäßig zum Gelenkknorpel vor bis zur Vollendung des Wachstums. Die ausschliesslich endochondrale Ossifikation geht in den mit Knochenkern versehenen Epiphysen nach Eintritt der Osteoblasten in ganz gleicher Weise wie in der Diaphyse vor sich mit nur einigen durch die Örtlichkeit bedingten formalen Abweichungen. An einer Stelle im Innern des kleinzelligen Knorpelgewebes werden die Zellen immer grösser, dann hypertrophisch. In einer Anzahl dieser tritt endlich Zerfall der Kerne ein und in die geöffneten Knorpelkapseln treten Blutgefässe, Markzellen und Osteoblasten ein. Diese lagern sich an die Knorpelgrundsubstanz und bilden endlich das junge Knochengewebe.

Der junge Knochenkern hat eine rundliche oder eiförmige Gestalt, und ist rings umgeben von einer oft nur drei bis vier Zellen hohen Schicht seneszierender resp. hypertrophischer Knorpelzellen, die, allmählich kleiner werdend, sich in das dichte Zellenlager der Peripherie verlieren. Die hypertrophischen Zellen sind nicht parallel in Säulenform angeordnet, sondern mehr oder weniger regelmäßig radiär gestellt und demgemäß strahlt auch das spongiöse Knochengewebe der Epiphyse nach allen Richtungen aus und zwar — wie ich sogleich hinzufügen möchte — ganz ohne Rücksicht auf die auf dem Wege liegenden Knorpelkanäle. Schon Langer schreibt, er habe „Fälle gesehen, wo das ganze Gefässnetz eines grösseren Knorpelkanals, nachdem es sich im Knochenkern mit den Markgefässen desselben in Kommunikation gesetzt hat, wieder ausgetreten ist und peripherwärts in den Rest des Knorpels Zweige abgegeben hat; es sah die Sache so aus, als ob sich der Kern mitten im Verlaufe des Kanals angesetzt hätte.“ „Ich kenne auch Fälle, wo der Knorpelkanal noch neben dem Knochenkern vorbeiging und nach hergestellter Verbindung der Gefässe wieder weiter in den Knorpel sich verteilt.“ Auch das Verhalten des beschriebenen *Canalis ossiferus perforans* des neugeborenen Kindes dürfte in ähnlicher Weise zu deuten sein (Taf. XI, Fig. 10). Man trifft ferner auch förmliche Knorpelinseln mitten im spongiösen Gewebe, wie z. B. in der proximalen Tibia-Epiphyse des achttägigen Kaninchens (Taf. X, Fig. 7 Kp). „Knorpelinseln“ werden uns noch an anderen Stellen begegnen; in vielen Fällen handelt es sich wirklich um ganz abgetrennte Knorpelteile, die erst nachträglich ossifizieren. Zuweilen werden es aber wohl scheinbare „Inseln“ sein, wenn bei knöcherner Umwachsung eines vielleicht kegelförmig vorspringenden Knorpelteils das Messer den Kegel quer durchschnitten hat und dieser somit nur in der Durchschnittebene, nicht überall, vom Knochengewebe umgeben ist. Die Knorpelkanäle scheinen sich recht lange zu erhalten; sah sie Kölliker doch (Gewebelehre 1889, S. 320) „selbst bei einem sechzehnjährigen Individuum in den Gelenkknorpeln der Epiphysen der langen Röhrenknochen.“ Später allerdings, wenn das endochondrale Knochengewebe sich der Seitenwand der Epiphyse schon sehr genähert hat, scheinen sie zu verschwinden. Auf Schnitten durch Humerus, Femur und Tibia eines fast er-

wachsenen Kaninchens konnte ich Knorpelkanäle nicht mehr erblicken.

In dieser späteren Zeit nimmt der Knochenkern auch immer mehr die Form der erwachsenen Epiphyse an und tritt endlich in Verbindung mit dem früher beschriebenen perichondralen Bindegewebe der Seitenflächen, das sich hier in die endochondral gebildeten Knochenbalken einsenkt und fest verbindet, wie die Sharpeyschen Fasern mit den periostalen.

An der inneren Fläche des dauernden Gelenkknorpels grenzt sich das epiphysäre Knochengewebe in mehr oder weniger unebener Fläche ab. An der oberen Tibiaepiphyse hat Langeres mit halbkugeligen Buckeln vorspringend gefunden und das zwischen die Knochenbuckel eingefaltete Knorpelgewebe verkalkt. In den Buckeln sollen sich endlich auch ziemlich regelmäßig Gefäßschlingen bilden. Hier also bleiben Knochen und Knorpel bis ins hohe Alter nebeneinander liegen. Am Intermediärknorpel verläuft die Sache etwas anders. An seiner der Epiphyse zugekehrten Fläche lässt allmählich die Markraumbildung mit zunehmendem Alter nach und die Knochenbalken legen sich ziemlich breit und horizontal der kleinzelligen Knorpelschicht an; an der entgegengesetzten Seite geht aber das Wachstum von der Diaphyse aus noch in gewöhnlicher Weise weiter; indessen scheint schon in den Kinderjahren die proliferierende Schicht des Knorpels langsam schmaler zu werden. Solche Angaben haben selbstverständlich nur ganz relativen Wert. So fand Langer bei einem sieben Jahre alten Kinde „in der Zwischenzone nur mehr Gruppen von drei bis vier Zellen, und diese Anordnung konnte ich noch an Kindern aus dem 11. Lebensjahre konstatieren.“ Es handelt sich dabei ebenso wie in der folgenden Beobachtung um das proximale Ende der Tibia. Bei einer siebzehnjährigen Person sah er „die Dicke des Fugenknorpels bis auf etwa 2 mm zurückgehen.“ Am proximalen, durch Resektion gewonnenen, Femurende eines zehnjährigen Knaben fand ich den Fugenknorpel in der Mitte nur etwa 1,5 mm dick, an einigen Stellen der Peripherie nur wenig dicker. Am längsten halten sich in schöner regelmäßiger Anordnung die hypertrophischen Zellsäulen, zwischen denen die für die elastischen Stützfasern bestimmten Räume häufig recht breit sind. Endlich legen sich unter Schwund des Fugenknorpels die diaphysären Knochenbalken

und Markräume an die epiphysäre Knochenfläche an. Die Synostose der beiden Knochenteile ist damit eingeleitet, aber noch nicht vollständig. Denn bei jungerwachsenen Individuen markiert sich die Grenze zwischen Diaphyse und Epiphyse nicht allein durch eine Furche, sondern eine Zeit lang gelingt es auch noch verhältnismäßig leicht, die knöcherne Epiphyse von der Diaphyse abzuheben, wenn der Skeletteil vorher gründlich gekocht worden war. Die dabei zutage tretende Grenzfläche der Diaphyse zeigt dann ein dichtes spongiöses mit kleinsten rundlichen Buckeln übersätes Knochengewebe. Dementsprechend verhält sich die meist etwas konkave Fläche der verknöcherten Epiphyse. Beide sind um diese Zeit erst durch Bindegebe fest miteinander verlötet. Endlich wird auch dieses durch Knochengewebe ersetzt und damit dann Epiphyse und Diaphyse zu einem Stück verschmolzen.

Schliesslich möchte ich noch hinzufügen, dass entsprechend der Verminderung des Blutreichtums der Röhrenknochen im Laufe des Wachstums nach seinem Abschluss auch die Arteriae nutritiae relativ dünner werden. Sehr instructive Bilder sind in dieser Hinsicht von Lexer¹⁾ durch Röntgenphotogramme seiner Injektionspräparate geliefert worden.

6. Die Osteogenese in den Apophysen.

Die Apophysen verknöchern im wesentlichen nach dem gleichen Typus wie die Epiphysen. Sind sie von den letzteren durch ihre eigene diaphysäre Ossifikationszone abgegrenzt, so zeigt sich bei ihnen ebenfalls die begrenzende perichondrale Ossifikationslamelle und ebenso früher oder später — wenigstens in den meisten Apophysen — ein endochondraler Knochenkern, der von der Diaphyse durch einen Fugenknorpel getrennt ist. Auch bei ihnen finden sich die beschriebenen Canales longitudinales perforantes; wenn ich sie auch nicht, wie bei den schon beschriebenen Epiphysen — durch gehäufte Anzahl von Schnitten, durch die ganzen Fugenknorpel verfolgt habe, so scheint mir ihr Vorhandensein doch nicht zweifelhaft. Nur am Processus coracoideus des jungen Kaninchens ist mir ein abweichender Modus aufgefallen. Hier nämlich finde ich etwa in der Mitte der

¹⁾ Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 1904 und Monographie.

oberen Fläche perichondrale Knochen von denen aus sich ein kleiner Knochenkern in die knorpelige Anlage entwickelt hat. Osteoblasten haben also — so sieht es auch aus — die auch hier am gemeinsamen knorpeligen Hals der Proc. condyl. und coracoid. befindliche, begrenzende perichondrale Ossifikationslamelle überschritten. Ob das beim Menschen ebenfalls vorkommt und überhaupt regelmässig ist, kann ich noch nicht sagen. Bemerkenswert erscheint es auch in Hinsicht auf die von den Anatomen gefundene Homologie zwischen Os coracoideum und Os ischii, das stets perichondral ossifiziert.

Im übrigen darf ich aber doch wohl annehmen, dass die in Ermangelung menschlichen Materiales an den Apophysen vom Kaninchen beobachteten Vorgänge auch für den Menschen zutreffen. Ergänzende Untersuchungen im einzelnen sind aber selbstverständlich noch notwendig.

Die äussere Fläche der knorpeligen Apophyse ist mit Bindegewebe überzogen, dessen Fasern ebenso in den Knorpel übergehen wie bei der Epiphyse. Das Bindegewebe wird an den Stellen verstärkt, wo sich die Fasern von Bändern, Fascien und Sehnen ansetzen, für die die Apophyse ja gerade den physiologischen Haltpunkt bieten muss. An der Oberfläche der Apophyse, im Grenzgebiet zwischen Knorpel einerseits und Bindegewebe oder Sehne andererseits, befindet sich eine Schicht indifferenter Zellen, die ohne Zweifel in der einen Richtung die Zunahme des Knorpelgewebes, nach der anderen das Wachstum des Binde- und Sehngewebes unterstützen. Wenn nun im Laufe des Wachstums das endochondrale Knochengewebe nach Untergang des ihm bis dahin zum Substrat dienenden Knorpels die Peripherie erreicht hat, so legt sich der neugebildete Knochen an den Ansatzstellen der Bänder und Sehnen zwischen die Sehnenbündel; wie bei den Epiphysen fehlt hier in der Regel wahres, d. h. Osteoblastenführendes Periost. Es entsteht also zum Schluss eine intratendinöse¹⁾ Ossifikation, die der endochondralen gleichwertig ist. An Stelle der Knorpelgrundsubstanz dienen jetzt die Anheftungsteile der Sehnenfasern als Stütze des jungen Knochens. Das lässt sich z. B. an dem Ligamentum patellare und der Crista resp. Tuberositas

¹⁾ Man könnte sie auch als „endotendinale“ bezeichnen; oder „endoligamentale“ oder „endofasciale“, wenn die endochondrale Ossifikation auf Bänder oder Fascien übergreift.

tibiae erkennen. An der vorderen Fläche der Tibia nämlich ist der periostale Knochen des ungefähr acht Tage alten Kaninchens — entsprechend dem oberen Teile der Crista — sehr dick. Die dicht aneinander gelagerten Knochenbalken streben nach aufwärts zur Epiphyse hin, gehen aber bereits, ehe sie diese erreicht haben, in Sehnenfasern über; diese liegen in breitem Lager parallel übereinander und vor der begrenzenden perichondralen Ossifikationslamelle, über welche hinausgehend sie sich zum Teil in den vorderen, starkvorspringenden Teil der knorpeligen Epiphyse verlieren. Zwischen den Sehnenbündeln liegen zierlich aneinandergereiht die Sehnenzellen mit ihren grossen Kernen (s. Taf. XI, Fig. 13. Z). In der Grenzgegend des Knochen- und Sehngewebes sieht man zwischen Sehnenbündeln schmale in die Länge gezogene Markräume und an den Bündeln angelagerte Osteoblasten vorgeschoben. Die Räume haben den gleichen Charakter, wie die grösseren weiter nach unten und hinten zu gelegenen älteren Markräumen. Von der typischen periostalen unterscheidet sich diese Markraumbildung also dadurch, dass sie von der Tiefe nach der Oberfläche vordringt und dass auf diesem Wege auch die Osteoblasten zwischen die Sehnenfibrillen den jungen Knochen ablagern, ganz wie bei der endochondralen Ossifikation in die Knorpelgrundsubstanz. So schreitet diese *endotendinale* Ossifikation aufwärts bis zum vorderen Buckel der knorpeligen Tibia-Epiphyse (s. Fig. 7), der als eigentliche Tuberositas anzusehen ist. Jetzt gelangen an der Ansatzstelle der Sehnenfasern die Osteoblasten ins Innere des knorpeligen Buckels, die *endotendinale* geht in *endochondrale* Ossifikation über (Taf. XII, Fig. 14, Knk). Es entsteht ein besonderer Knochenkern der Tuberositas tibiae, der von dem grossen Kern der Epiphyse bis zum vollendeten Wachstum durch eine *vertical* stehende Knorpelschicht (Taf. XII, Fig. 14) getrennt bleibt.

Nur die inneren (resp. hinteren) Sehnenbündel sind an dieser *endotendinalen* Knochenbildung beteiligt. Die äusseren (resp. vorderen) bleiben sehnig und laufen frei über den Buckel hinweg nach oben als *Ligamentum patellare*. Zwischen diesem und dem oberen Teil des Buckels — also der Tuberositas — bildet sich ein Schleimbeutel (Taf. XII, Fig. 14).

Hinter der Tuberositas ist an einer schmalen Stelle das *endochondrale* Knochengewebe der Epiphyse an die Oberfläche

gelangt (Taf. XII, Fig. 14). Sie dient dem Lig. mucosum und den Menisken zum Ansatz.

Beim Menschen liegt die Tuberositas tiefer, von der Gelenkfläche der Tibia weiter entfernt. An dem Sagittaldurchschnitt des oberen Tibiaendes eines etwa ein Jahr alten Kindes fällt auf, dass hier der Knochen der Diaphyse wie ein flacher Buckel vorspringt, dass er aber auch von einer ziemlich dicken Knorpelschicht bedeckt ist, die mit der unteren vorderen Fläche der Epiphyse zusammenhängt und nach unten dünner werdend sich in das Periost der flachen Crista verliert. In diesem knorpeligen Fortsatz dürfte sich wohl der Knochenkern der Tuberositas in ähnlicher Weise wie beim Kaninchen bilden. Ob ein solcher regelmäßig vorkommt, weiss ich nicht. Er ist aber oft beobachtet worden; so von Sick (a. a. O.) als länglicher Schatten bei der Röntgenphotographie eines dreizehnjährigen Kindes. Die nach Verletzungen beobachteten resp. sich bildenden Knochen, können erst später berücksichtigt werden.

Auch hier liegt, wie beim Kaninchen, zwischen Vorderfläche, der Epiphyse, der Tuberositas und dem Lig. patellare ein Schleimbeutel — die bekannte Bursa infrapatellaris. Dass an der Crista tibiae des Menschen ebenfalls endotendinale Ossifikation stattfindet, erscheint mir sehr wahrscheinlich, muss aber noch durch genaue Untersuchung bestätigt werden. Ich habe mir das dazu nötige Material nicht verschaffen können.

Die Kenntnis dieser physiologischen endotendinalen Ossifikation, auf die ich weiterhin noch zurückkommen werde, dürfte wohl von einigem Wert sein für die richtige Beurteilung von Knochenbildung in Sehnen, Fascien und Bändern im allgemeinen und bei gewissen Krankheitsfällen.

Endlich möchte ich noch einen „Knorpelkern“ eingehender berücksichtigen, der mir ein gutes Beispiel dafür zu sein scheint, wie leicht man zur Annahme des Bestehens metaplastischer Ossifikation kommen kann, während tatsächlich an der betreffenden Stelle nur typische neoplastische Ossifikation vorhanden ist.

Auf einigen der zahlreichen Sagittalschnitte durch die Crista tibiae des achttägigen Kaninchens (Taf. XI, Fig. 13 Kp.) bemerkte ich nämlich ein grösseres Lager grosser Knorpelzellen, die nach vorn zu und seitlich in dichte Massen embryonaler Zellen übergehen, aus denen in diesem Stadium die Crista noch besteht;

(Taf. XI, Fig. 13 c.) Die äusseren (vorderen) Schichten bestehen aus mehr länglichen mit wenig faseriger Zwischensubstanz versehenen Zellen und bedecken die ganze Vorderfläche, die Sehnenbündel des Lig. patellae. Nach hinten zu legen sich die Knorpelzellen an die periostalen Knochenbalken an, und gerade hier hat es den Anschein, als ob die kleiner werdenden Knorpelzellen allmählich in Knochenzellen übergehen, als ob also metaplastische Ossifikation vorliege (Taf. XI, Fig. 13 Kp.). Zweifel müssen sich aber schon regen, wenn man an der unteren Peripherie dieses „Knorpelkerns“ das Eindringen von Blutgefässen und Osteoblasten des Periostes eröffnete Knorpelkapseln, also die Vorgänge wie bei typischer neoplastischer Ossifikation sieht. Ganz sicher ist man aber, dass nur diese und nicht metaplastische Ossifikation vorliegt, wenn man die Stelle in Querschnitten betrachtet. Ich habe deren hundertfünfundvierzig durch die Crista der korrespondierenden Tibia gemacht; sie enthalten den ganzen Knorpelkern. Man sieht (Taf. XII, Fig. 15 ez.) zunächst das äussere — auf dem Längsschnitt längliche Kerne zeigende — dicke Zellenlager, deren Kerne auf dem Querschnitt mehr rundlich erscheinen; daran schliessen sich, die ganze Vorderfläche der Knochen umfassend, Massen von embryonalen Bildungszellen.

Weiter nach innen liegen die hypertrophischen Knorpelzellen (Taf. XII, Fig. 15, Kp.) und dann die Knochenbalken (Taf. XII, Fig. 15, Kb.); die mittleren sind endochondral, die seitlichen periostal gebildet und zeigen sehr deutlich den geflechtartigen Charakter jungen Knochengewebes. Der endochondrale Knochen dringt, markraumbildend gegen die Knorpelzellen vor. Hier und am periostalen Knochen sind reichlich Osteoblasten zusehen; aber nichts von direkter Umbildung von Knorpel- in Knochenzellen.

Für manche andere, z. B. am Unterkiefer vorkommende accessorische Knorpelkerne hat bereits Stieda bewiesen, dass auch sie nach neoplastischem Typus ossifizieren.

Ausdrücklich möchte ich endlich noch bemerken, dass ich meine vor 30 Jahren ausgesprochene Meinung (Archiv für experimentelle Pathologie etc., Bd. I, 1873), es könne möglicherweise unter Umständen eine metaplastische Ossifikation stattfinden, nicht mehr aufrecht erhalten kann. Meine neueren gründlicheren Untersuchungen haben mich zu der Annahme des ausschliesslichen Vorkommens neoplastischer Ossifikation geführt.

7. Die Osteogenese in kurzen Knochen.

Die Knochenentwicklung in den sogenannten kurzen Knochen ist — wie in den Epiphysen — in der Regel zunächst endochondral und von einer bestimmten Stelle des Perichondriums ausgehend. Sie gestaltet sich in verschiedenen Knochen in etwas modifizierter Weise. In einigen tritt die erste Knochenbildung recht früh auf, in anderen später.

Bei einigen schliesst sich der endochondralen recht bald perichondrale Ossifikation an, wenn auch in mässiger Ausdehnung.

Betrachten wir zunächst die Wirbel, so müssen wir sogleich die Wirbelbögen ausschliessen, da diese, wie die langen Knochen, Becken und Scapula, zuerst perichondral verknöchern und zwar erheblich früher als die Wirbelkörper.

An den Körpern bemerkt man folgendes: Nachdem sich auch hier die Knorpelkanäle gezeigt hatten, erscheint an der hinteren, vom Ligamentum longitudinale posterius überbrückten, Fläche eine stärkere Ansammlung von Bildungszellen. Die Knorpelzellen im inneren des Wirbelkörpers werden hypertrophisch (Kalknieder schläge). Sie ordnen sich kranzförmig in der Mitte um eine Masse von unbestimmter Struktur — ein Rest der Chorda — die erst später durch Knorpelzellen resp. Knorpelgewebe ersetzt wird. Im dritten bis vierten Monate bildet sich dann ein perforierender Kanal (Taf. XII, Fig. 16, cop.), der in das Innere reicht, und durch den Blutgefässe und Osteoblasten eindringen; sodann wird in die eröffneten Knorpelkapseln Knochengewebe abgelagert, während an der äusseren Fläche noch jede Knochenbildung fehlt. (Taf. XII, Fig. 16, der Chordarest bildet auf dem Schnitte gleichsam eine Insel.¹⁾ Die von demselben Schnitte getroffenen Wirbelbögen sind schon weitgehend perichondral ossifiziert (Taf. XII, Fig. 17), das gleiche sieht man an einem höher gelegenen Schnitt des nämlichen Wirbels (Fig. 18). Hier ist aber der Wirbelkörper noch ganz knorpelig; an ihn tritt der Bogen heran und man erkennt auch hier die begrenzende periostale Ossifikationslamelle. Solche Befunde veranlassten Gegenbaur und E. Rosenberg (Über die Entwicklung der Wirbelsäule etc., Morphol. Jahrbuch), die Bögen als das „Primäre“ der Wirbel anzusehen.

¹⁾ Vielleicht hängt es hiermit zusammen, dass einige Autoren das öftere Vorkommen von zwei Kernen im Körper annehmen; die Täuschung tritt leicht ein, wenn man die Schnittfläche mit blossem Auge besieht.

In 54 — 5 m dicken — Querschnitten des soeben beschriebenen Wirbelkörpers fand sich nur der eine perforierende Kanal.

In Sagittalschnitten durch die Mitte des Wirbelkörpers eines 6—7monatlichen Embryo (Taf. XII, Fig. 19) bemerkt man schon einen bedeutenden Fortschritt. Das Knochengewebe durchdringt schon den ganzen Körper und an der hinteren Fläche ist bereits recht dicker periostaler Knochen entstanden (Fig. 19, p.). Vorn gegen die Oberfläche hin sieht man horizontal gerichtete Knochenbalken, von deren Spitze bogenförmige — den Sharpeyschen analoge — Fasern pinselförmig ausstrahlen und sich mit dem Lig. longitudinale anterius vereinigen. Wie Parallelschnitte lehren, hat das Knochengewebe an der vorderen Fläche jetzt eine grössere Ausdehnung als an der hinteren. Die knorpelige Beschaffenheit der Seitenwände erhält sich noch eine zeitlang nach der Geburt. Im inneren des Wirbelkörpers geht die Ossifikation nach endochondralem Typus weiter, wie in den Röhrenknochen; die gleichen Zellsäulen und auch die begrenzende perichondrale Ossifikationslamelle sind vorhanden (Fig. 19).

In diesen knorpeligen Endzonen, die von Rauber Epiphysenplatten genannt werden, bilden sich auch, wie in den Epiphysen der Röhrenknochen, zuweilen flache Knochenplatten. Nach Gegenbaur soll das nicht selten vorkommen.

Mit vollendetem Wachstum sind auch die Epiphysenplatten völlig verknöchert, gleichwie um diese Zeit auch die Wirbelkörper und -bögen knöchern miteinander verschmelzen. In gleicher Weise, wenngleich durch die etwas anders gearteten anatomischen Verhältnisse modifiziert, verknöchert auch das Kreuzbein.

Viele Analogien bietet auch die Ossifikation der knorpelig präformierten Skeletteile der Schädelbasis. Diese soll noch kurz skizziert werden und zwar — da mir selbst nur wenige Präparate dieser Teile zu Gebote stehen — im Anschluss an die alten, noch heute mustergültigen Untersuchungen R. Virchows¹⁾. Am frühesten sieht man beim menschlichen Embryo eine Knochenanlage — und zwar ohne Zweifel perichondraler Natur — am Knorpel der Pars basilaris ossis occipitis; „sie beginnt am vorderen Umfange des Hinterhauptloches am Ende des zweiten Fötalmonates

¹⁾ Untersuchungen über die Entwicklung des Schädelgrundes etc. Berlin, 1857, Georg Reimer.

und erstreckt sich als ein fast dreieckiges, nach vorn sich verjüngendes Plättchen in der Richtung zum hinteren Keilbein.“ Fast zu gleicher Zeit beginnt die Verknöcherung in den *Partes condyloideae* und im Schuppenteil. Diese vier Teile verschmelzen dann von dritten bis sechsten Lebensjahre knöchern, zu welcher Zeit das *Foramen occipitale magnum*, aber auch schon einen Umfang wie beim Erwachsenen erreicht hat.

Die Ossifikation des Körpers des hinteren Keilbeins (*Os sphenoides posterius*) beginnt im dritten Fötalmonate, indem sich im Boden der *Fossa pituitaria*, also an der oberen Wand des Keilbeins nebeneinander zwei Plättchen „Knochenkerne“ bilden, die rasch miteinander „bisquitförmig“ verschmelzen. Von hieraus drängt der junge Knochen dann in die Tiefe und erreicht sehr bald die untere Fläche des Keilbeins, worauf dann endochondrale und periostale Ossifikation gleichmässig vorrücken. — Im Körper des vorderen Keilbeins erscheint das Knochengewebe erst im vierten Monate „und zwar am inneren Rande des *Foramen opticum*, sodass beide Kerne anfangs durch ein ziemlich breites medianes Knorpelblatt getrennt sind, welche sich kontinuierlich in den Knorpel des Siebbeins und der Nasenscheidewand fortsetzt.“ Die untere Fläche und das *Rostrum* verknöchern ganz periostal. Im Keilbein findet man öfters wirkliche, erst nachträglich verknöchernde Knorpelinseln. Vorderes und hinteres Keilbein bleiben bis zur Geburt durch eine Knorpelwand getrennt, die „*Synchondrosis intersphenoidalis*“. Länger erhält sich die Knorpelwand zwischen hinterem Keil- und Hinterhauptbein „*Synchondrosis spheno-occipitalis*“. An diesen Fugenknorpeln zeigen sich die Knorpelzellen in ganz bestimmter Weise „gerichtet“, sodass man an ihnen, wie an den früher beschriebenen Skeletteilen bereits erkennen kann, welche Gestalt und Richtung auch das sie später ersetzende Knochengewebe haben wird. Noch später beginnt die Ossifikation im Siebbein und zwar perichondral. Es verdient betont zu werden, dass bei diesem wie bei den Keilbeinen die Ossifikation zuerst in den Seitenteilen, also in den grossen und kleinen Keilbeinflügeln etc. zuerst beginnt, gleichwie die Ossifikation der Wirbelbögen der der -körper vorangeht. Bei einigen Sagittalschnitten, die ich durch die Mitte des Schädels eines sechsmonatlichen Embryo anlegte, fand ich beim *Os basilare* die Ossifikation ganz, beim hinteren Keilbein schon tief nach unten

gedrungen, ferner auch die oftgenannte begrenzende perichondrale Ossifikationslamelle. Das andere Keilbein war noch knorpelig d. h. in der Medianebene.

Auch beim Brustbein schliesst sich der endochondralen Ossifikation sehr schnell die perichondrale an. Auf Längsschnitten durch das Manubrium sterni eines 25 Wochen alten menschlichen Embryos zeigte sich etwa in der Mitte der hinteren Wand ein ganz kleiner Knochenkern dem Perichondrium anliegend (Taf. XII, Fig. 20). Das Knochengewebe breitet sich dann endo- und perichondral aus und hat beim zwei Monate alten Kinde schon den ganzen Knorpel durchsetzt. Nur oben und unten sind noch den Epiphysen analoge Knorpelstücke, in denen die Ossifikation bis zum Abschluss des Wachstums vorrückt (Taf. XII, Fig. 21). Etwas später erscheinen die Knochenkerne im Corpus und zuletzt im Processus ensiformis.

Zu der zweiten Gruppe gehören die Skeletteile des Tarsus und Carpus und die Patella. Fast alle haben bekanntlich eine mehr oder weniger unregelmässige, kubische, kahn- oder keilförmige Gestalt mit schärferen oder abgerundeten Ecken und Kanten. Bei allen ist die Oberfläche grösstenteils mit Gelenkknorpeln bedeckt oder zeigt Furchen zur Einlagerung von Sehnen oder dient zur Anheftung von Bändern und Sehnen. Es bleibt daher nur wenig Platz übrig zur Ausbildung wahren, d. h. auch mit einer inneren osteoblastentragenden Schicht versehenen Periostes übrig. Dementsprechend ist die Ossifikation auch bis zum erwachsenen Alter eine vorwiegend endochondrale. Betrachten wir zunächst Talus und Calcaneus, die in bezug auf Osteogenese den Röhrenknochen noch am nächsten stehen, und bei denen auch schon relativ früh — etwa im siebten Embryonalmonate — und ungefähr gleichzeitig, die Verknöcherung beginnt. Im fünften Embryonalmonate bemerkt man in den knorpeligen Anlagen nur zahlreiche Knorpelkanäle und die Verbindung der Skeletteile an einzelnen Stellen durch mehr oder weniger breite Züge jungen Bindegewebes. Auch am Sagittaldurchschnitte durch den Fuss eines zirka 24 Wochen alten Embryo ist Knochengewebe noch nicht zu sehen; aber die Ossifikation bereitet sich ohne Zweifel schon vor. Eine kurze Strecke der dem Sinus tarsi zugekehrten oberen Fläche des Calcaneus zeigt nämlich nicht allein ein mehrschichtiges zellenreiches Perichondrium, sondern auch einen von

hieraus in die Tiefe der Mitte des Knorpels zustrebenden recht breiten *Canalis vasculosus* mit Zügen osteoblastenähnlicher Zellen. In der Mitte sind dementsprechend in einer rundlichen Zone die Knorpelzellen bereits vergrössert nebst schräg durchschnittenen Gefässkanälen. Die untere Fläche ist in bedeutender Ausdehnung ebenfalls mit zellenreichem dickem Perichondrium bedeckt. An dem in der gleichen Durchschnittsebene getroffenen Knorpel des Talus sind am Knorpel noch keine fortschrittlichen Veränderungen zu sehen. — In vollem Gange ist aber die Ossifikation schon beim zirka 28 Wochen alten Embryo. Der der oberen Fläche des Calcaneus anliegende runde Knochenkern hat einen Durchmesser von 3 mm und bei der mikroskopischen Untersuchung sieht man ihn schon mit starken periostalen Knochenbalken zusammenhängend und an diesen auch eine begrenzende perichondrale Ossifikationslamelle. Von der Mitte der unteren Fläche geht ein breiter *Canalis vasculosus* durch den Knorpel aufsteigend zum Knochenkern (Taf. XIII, Fig. 22, 23).

Am Talus liegen im wesentlichen gleiche Verhältnisse vor; nur ist der Knochenkern nicht allein kleiner (2 mm), sondern er liegt auch der unteren Fläche des Talus an, grade gegenüber dem des Calcaneus (Taf. XIII, Fig. 22 A). An den dem Sinus tarsi angrenzenden Teilen beginnt also die Ossifikation. Bei der mikroskopischen Untersuchung sieht man das zellenreiche, mit vielen grossen Blutgefässen durchzogene Periost und dickere Fasern — den *fibres arciformes* Ranviers analoge — die bogenförmig verlaufend in junge periostale Knochenbalken übergehen; auch die perichondrale begrenzende Ossifikationslamelle fehlt nicht (Taf. XIII, Fig. 23). Sehr schön sind auch die in radiärer Richtung der Peripherie zustrebenden Balken des endochondralen Knochens, der sich in die den ganzen Knochenkern umgebenden grossen Knorpelzellen nach neoplastischem Typus einlagert; also Geschehnisse die den an den Epiphysen beschriebenen völlig analog sind. Ob hier der periostale Knochen dem endochondralen vorher geht oder nicht, kann ich nicht sagen, da ich ein das allererste Stadium der Knochenentwicklung bietendes Präparat nicht gewinnen konnte. Ich halte es aber für wahrscheinlich, dass am Calcaneus wenigstens eine kleine perichondrale Knochenlamelle das Primäre ist. Beim Neugeborenen ist schon der ganze mittlere Teil des Calcaneus von Knochengewebe durchsetzt, das

an der unteren Fläche hinten an beschränkter Stelle den Knorpel vordrängt und hier an die bindgewebige Hülle stösst (Taf. XIII, Fig. 24 B).

Der Knochen wächst jetzt in die Dicke, zum Teil periostal, in die Länge endochondral nach bekanntem Typus. Die dicke Knorpelmasse des *Tuber calcanei* erhält im 6.—10. Lebensjahre einen besonderen Knochenkern; ob er ebenso entsteht wie in der epiphysären der Röhrenknochen, habe ich nicht untersuchen können, es scheint mir aber sehr wahrscheinlich, ebenso wie die Annahme, dass zum Schluss des Wachstums sich auch hier an die endochondrale eine intratendinöse resp. intraligamentöse Ossifikation anschliesst, nämlich an der Ansatzstelle des Ursprungs des *Flexor digit. brevis* und der Achillessehne. Indessen muss ich mir über diesen Punkt und manche andere Einzelheiten die Entscheidung für eine günstigere Gelegenheit aufsparen. Für wahres Periost bleiben am erwachsenen *Calcaneus* im allgemeinen nur einige Stellen an der oberen, unteren und äusseren Fläche übrig, da die mediale zum Teil als Schleifbahn für den *Flexor hallucis longus*, das *Tuber* zu Sehnenansätzen, die vordere und obere Fläche endlich zur Gelenkverbindung dienen. — Am *Talus* des Neugeborenen ist in gleicher Weise die Mitte durch Knochengewebe eingenommen, das an der unteren und oberen Fläche durch periostalen Knochen begrenzt wird und zwar oben nur in geringer Ausdehnung an der lateralen Hälfte des *Collum*. Für wahres Periost bestimmte Flächen sind nur wenige vorhanden, da der grösste Teil der *Talus*oberfläche mit dauerndem Gelenkknorpel überzogen ist. Ob auch beim Erwachsenen deutliche Osteoblastenlager vorhanden sind, muss weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Weit später verknöchert das *Os naviculare*. Bei einem zwei Monate alten Kinde war vom Knochen noch nichts zu finden, entsprechend der Erfahrung, dass die Ossifikation nicht vor dem dritten Lebensjahre beginne. Dagegen zeigte mir dieser Knochen bei einem dreijährigen Kinde schon ausgedehnte Verknöcherung. Das die Form des Skeletteils schon wiedergebende Knochengewebe ist allerdings noch ringsum von Knorpel umgeben und scheint nur an einer kleinen Stelle der oberen und unteren Fläche mit dem bindegewebigen Überzug zusammenzuhängen. Jedenfalls bleibt auch hier im erwachsenen Alter nur wenig Raum für wahres Periost übrig und zwar an der oberen, unteren und

medialen Fläche, die nicht nur an und für sich schmal sind, sondern auch noch zu Bandansatz benutzt werden, während die vordere, hintere und laterale Fläche Gelenkflächen sind. Die Ossifikation des Os naviculare ist ohne Zweifel ebenso wie die des Cuneiforme I und II anfänglich eine rein endochondrale; für das Cuneiforme III und das Cuboideum kann sich es durch mikroskopische Untersuchung direkt beweisen.

Es liegen nämlich Schnitte durch das Cuneiforme III eines zwei Monate alten Kindes vor, die an der medialen Fläche schon einen kleinen endochondralen Knochenkern darbieten, aber noch keine Spur perichondralen Knochengewebes (Fig. 25). Der frontale Durchschnitt zeigt an der medialen Fläche faseriges spindeldellenhaltiges Gewebe mit zahlreichen Blutgefässen durchsetzt. Von hier aus tritt an eine Stelle ein breiter, gefässführender und Züge osteoblastenähnlicher Zellen enthaltender Kanal durch den Knorpel quer in das innere der angrenzenden endochondralen Markräume, die an mehreren Stellen bereits endochondralen Knochen enthalten. Der Kanal teilt sich gleich nach dem Eintritt in den Knorpel in zwei Äste, die eine scheinbare Knorpelinsel umfassen. Der Knochenkern ist von einem Kranz hypertrophischer, resp. in Rückbildung begriffener Knorpelzellen umgeben, die aber mehr zu kleinen Gruppen mit zwischenliegender breiter Grundsubstanz vereinigt sind. An der gegenüberliegenden lateralen Fläche ist ein grosser von der Peripherie eindringender und sich teilender Knorpelkanal zu sehen.¹⁾

Ein schon weiter vorgerücktes Stadium zeigt der Knochen bei einem einjährigen Kind. Hier ist der Knochenkern bereits linsengross und legt sich mit etwas breiterer Fläche an den medialen Wandüberzug. Das Os cuneiforme II ist noch knorpelig; beim Cuneiforme III ist ein erst stecknadelkopfgrosser Kern zu sehen, der lateralen Wand am nächsten liegend, aber doch noch durch ein ziemlich breites Knorpellager von ihr getrennt. Ein Blutgefäss verbindet hier den Knochenkern mit der bindegewebigen Umhüllung.

Das Os cuboideum des zwei Monate alten Kindes hat einen schon fast erbsengrossen Knochenkern, der überall von dickem Knorpel umgeben ist (Taf. XIII, Fig. 26 A). Die mikroskopische

¹⁾ Die geplante mikroskopische Zeichnung konnte ich meiner Erkrankung wegen nicht mehr ausführen.

Untersuchung (Sagittal- und Frontalschnitte) lehrt, dass von dem vorderen Teil der mit starken fibrösen Fasern überzogenen knorpeligen oberen Fläche an einer Stelle ein breiter Kanal in die Tiefe geht, in dem eine dicke Vene (Taf. XIII, Fig. 26 v) unter Zügen von grösseren Zellen liegt, die in die Markräume des endochondralen Knochens dringen. Das fibröse, zum Teil mit dem Knorpel festverwachsene Gewebe zeigt meist spindelförmige Zellen und Querdurchschnitte kleinerer Blutgefässe in der Nähe des genannten Verbindungskanals, lässt aber ein Osteoblastenlager vermissen. Perichondraler Knochen ist nicht zu finden. Ohne Zweifel haben sich hier nur an einer ganzen kleinen Stelle im Perichondrium Osteoblasten gebildet, die dann alsbald, durch den Kanal ins Innere gelangt, die endochondrale Ossifikation bewirkt haben. Beim einjährigen Kind ist das Knochengewebe schon recht ausgedehnt und dicht an die Oberfläche gelangt, so dass man es schon mit blossen Auge durch die mit fibrösen Fasern bedeckte obere Wandfläche durchschimmern sieht.

Sagittalschnitte durch das Os cuboideum eines drei Jahre alten Kindes (Taf. XIII, Fig. 26 B), zeigen das Knochengewebe an der oberen Fläche in grosser, an der unteren in geringerer Ausdehnung an die Oberfläche gelangt. Bei mikroskopischer Untersuchung findet man die lang gezogenen Knochenbalken mit dichten Zügen fibrösen Gewebes belegt, deren innere Fasern reichliche nahe beieinander liegende Zellen von meist spindelförmigen Charakter zeigen. Nur an einigen Stellen findet sich stärkere Ansammlung grösserer, rundlicher Zellen, die in Begleitung von Blutgefässen durch Lücken der Knochenbalken mit den Markräumen des Knochens zusammenhängen. Es scheint mir hier weniger periostale als vielmehr intraligamentöse sog. intrafasciale Ossifikation vorzuliegen, die von den Markräumen des endochondralen Knochens ausgeht. Die mediale Seitenwand ist, wie auf Querschnitten zu sehen ist, noch zum grossen Teil mit Knorpel überdeckt, der nur in der unteren Hälfte an einer kleinen Stelle fehlt. Hier sind die an die Oberfläche gelangten endochondralen Knochenbalken mit dem Bindegewebe der seitlichen Wand bedeckt. Der vordere Teil der unteren Fläche des Os cuboideum zeigt noch knorpeligen Überzug.

Für dauerndes Periost ist am Würfelbein nur wenig Platz, da vordere und hintere Fläche Gelenkknorpel tragen, ebenso der

grösste Teil der medialen, während ein grosser Teil der äusseren Furche für die Peroneussehne dient.

Auch *Os cuneiforme I* bietet wenig Platz für wahres Periost, da vordere, hintere und mediale Fläche Gelenkflächen sind, an die äussere aber der *Musculus tibialis anticus* und Fascien sich ansetzen; *Os cuneiforme II* und *III* sind endlich fast allseitig von Gelenkknorpeln bedeckt.

Die gleichen Verhältnisse finden sich an den Handwurzelknochen. Bei ihnen ist ebenfalls die Oberfläche grösstenteils mit dauernden Knorpelflächen besetzt, die freieren oberen und unteren resp. äusseren Flächen aber zum Ansatz von Sehnen, Bändern, Fascien bestimmt, zwischen denen nur wenig Platz für wahres Periost vorhanden ist. Die knorpeligen Anlagen dieser Skeletteile ossifizieren endochondral und relativ spät. Bei dem mir vorliegenden Carpus eines ein Jahr und vier Monate alten Kindes sind nur im *Os capitatum* und *hamatum* erst kleine zentrale Knochenkerne vorhanden (Taf. XIII, Fig. 27, B und A), die nur nach oben hin durch einen Gefässkanal mit dem die obere Fläche bedeckenden fibrösen Gewebe in Verbindung stehen. Ausserdem finden sich natürlich, wie überall, in verschiedener Richtung durchschnittene typische Knorpelkanäle. Betrachtet man die obere Hälfte des *Os hamatum* auf Sagittalschnitten bei stärkerer Vergrößerung (Taf. XIII, Fig. 27), so erblickt man hier ebenfalls an einer Stelle in der Knorpelwand einen breiten Kanal, der die Oberfläche mit dem Knochenkern verbindet. In ihm liegen erstens: eine teils schräg, teils in der Längsrichtung durchschnittene (Taf. XIII, Fig. 27 a) dickwandige Arterie und zweitens: eine breite mit Blutkörperchen gefüllte Vene (Taf. XIII, Fig. 27 v), die durch die Vereinigung zweier aus den Markräumen tretender Venen entstanden ist; diese umfassen auf dem vorliegenden Schnitte eine scheinbare Knorpelinsel (Taf. XIII, Fig. 27 kp.), der nach der Markhöhle zu ein junger Knochenbalken anliegt. Weitere Knochenbalken liegen — wie beim *os cuboideum* — teils dem Knorpel flach an, teils treiben sie Sprossen, in die auch hier meist in Gruppen zu drei bis fünf zusammenstehenden hypertrophischen Knorpelzellen der Ossifikationsgrenze. Das Mark ist sehr zellenreich; im Kanal aber sieht man neben lockerem Bindegewebe nur wenige Gruppen resp. Züge von Zellen, die den Osteoblasten zuzurechnen wären. An den Grenzen aber zwischen Knorpel

und äusserem Überzug erkennt man nur die direkte Verbindung des Knorpels mit den sehnig-welligen Faserzügen; wo dann spindelförmige Bindegewebs- oder ovale Sehnenzellen sich im Gebiete junger Knorpelzellen verlieren. Eine den Charakter wahren Periostes resp. Perichondriums tragende Schicht ist nicht zu erkennen. Sehr gerne hätte ich die erste Knochenentstehung gerade am os scaphoideum untersucht, doch dieses war wie die anderen Carpalteile des genannten Kindes noch völlig knorpelig. Dass aber hier die Verhältnisse ohne Zweifel die gleichen sind, wie bei den soeben beschriebenen, dafür sprechen klinische Erfahrungen, die später erörtert werden müssen. Sehr hübsche Bilder, die das bald von der Seite, bald von oben oder unten erfolgende Eindringen von Gefässkanälen in die für die Ossifikation schon vorbereitete Mitte der Carpal- und Tarsalknorpel illustrieren, lieferten endlich Schnitte durch die genannten Teile des mit Berliner Blau injizierten jungen Kaninchens.

Was schliesslich die Patella betrifft, so musste ich mich auf ihre Untersuchung bei Tieren beschränken, da ich menschliche Patellen aus dem dritten bis vierten Lebensjahre, in dem die Ossifikation beginnt, nicht erlangen konnte. Dafür habe ich aber den Prozess an Meerschweinchen, Kaninchen und Katzen in allen Stadien recht genau verfolgen können. — Bei neugeborenen Kaninchen ist die Patella noch ganz knorpelig. Der Knorpel ist noch kleinzellig und zeigt nur einige Knorpelkanäle. Auf Längsschnitten sieht man die inneren Fasern der Quadricepssehne, zwischen denen die jungen Sehnenzellen in Reihen angeordnet liegen, in die vordere Knorpelwand übergehen. Die übrigen Fasern sind dicht durchsetzt von mehr länglichen Zellen und bedecken die ganze Vorderfläche der Patella in ziemlich dicker Schicht, die auch auf das Lig. patellare übergeht, dessen innere Fasern sich ähnlich verhalten und in gleicher Beziehung zu dem unteren Rande der Patella stehen, wie die Sehnen zum oberen. Nach zwei bis drei Wochen ist das Bild bereits ein recht verändertes. Eine Reihe von Querschnitten durch die mittlere Zone der Patella zeigte mir jetzt folgendes: Von der vorderen Bindegewebsschicht, deren Zellen auf dem Querschnitt vorherrschend rundlich aussehen, senken sich die reichlichen Zellen der inneren Lage in eine hier entstandene Lücke des Knorpels (Taf. XIII, Fig. 28). Diese Lücke bildet aber den Anfang eines breiten Kanals, der

in weitere durch Einschmelzung des Knorpels gebildete Markräume führt. Im Kanal erkennt man Blutgefässe und Zellen, die den Osteoblasten gleichen. Diese liegen auch den Seiten der Markräume und den wenigen jungen Knochenbalken an, die bereits zu erkennen sind. Nach aussen ist dieser junge Knochenkern aber von den typischen hypertrophischen und seneszierenden Knorpelzellen umgeben. Es ist also ohne Zweifel genau der gleiche Vorgang, wie wir ihn an den beschriebenen Handwurzel- und vorderen Fusswurzelknochen und an den Wirbelkörpern gefunden haben. Man erkennt aber auch, dass diese zum Knochenkern führenden Kanäle durchaus gleichwertig sind den Kanälen, die von der Diaphyse aus den Fugenknorpel der Röhrenknochen durchsetzen. Wenn sie auch nicht Canales longitudinales perforantes sind wie in den Epiphysen, so darf man sie doch wohl Canales ossiferi laterales nennen. Diese scheinen mir bei der Patella nur von einer kleinen Stelle der mittleren Zone auszugehen. Auf oberhalb und unterhalb gelegenen Querschnitten war ein solcher eindringender Kanal nicht zu sehen. Der in der Abbildung rechts befindliche und mit dem perichondralen Bindegewebe kommunizierende Kanal ist offenbar ein Knorpelkanal.

Das endochondrale Knochengewebe wächst nun rasch in die Länge, Breite und nach vorn; nach hinten weniger, da ja hier der Knorpel als Gelenkfläche stehen bleiben muss. Bei einem ungefähr drei Viertel erwachsenen Kaninchen ist der Knorpel an der Vorderfläche der Patella bereits völlig aufgezehrt, und die endochondrale Ossifikation ist bereits in endotendinale übergegangen. Auf Längsschnitten erkennt man schön, wie an der Vorderfläche das blutgefäss- und osteoblastenführende Markgewebe von innen her nach aussen, oben und unten zwischen den Faserbündeln der Quadricepssehne vordringt. (Taf. XIV, Fig. 29.) Nach innen zu erscheinen die Markräume grösser und nach aussen zu kleiner und schmaler (Taf. XIV, Fig. 29 m) und in den zwischen ihnen liegenden Sehnenbündeln treten dem Beobachter noch Reihen grosser Sehnenzellen entgegen. Ohne Zweifel gehen sie ebenso wie die hypertrophischen Zellen bei der endochondralen Ossifikation zu Grunde und schaffen dadurch Raum für die endotendinale Ablagerung des jungen Knochengewebes. Ob die Kerne der Sehnenzellen dabei die gleiche regressive Metamorphose durchmachen, wie die Knorpelzellen, habe ich nicht mit

Sicherheit konstatieren können. Jedenfalls ist es klar, dass die Sehnenfasern als Stützleisten für die von innen her an sie gelangenden Osteoblasten dienen. Dadurch wird zugleich eine sehr feste Verbindung zwischen Sehne oder Ligament und Knochen hergestellt. Perichondral- resp. periostalgebildete Knochen zeigen die mir vorliegenden Schnitte nirgends; möglich ist indessen, dass an einer kleinen in der Mitte, vielleicht an der Eintrittsstelle des beschriebenen Canalis ossiferus, doch etwas wahres Periost vorhanden ist und sich das ganze Leben hindurch erhält. Nach allem muss ich daher die Patella als ein sehr geeignetes Objekt zur Demonstration endotendinaler und endoligamentaler Ossifikation bezeichnen. Es ist hier ein der beschriebenen Ossifikation der Crista tibiae an der Ansatzstelle des Lig. patellare ganz analoges Bild. Es stimmt hiermit auch der Befund Ranviers¹⁾ an der Grenze zwischen Ligamentum teres und Caput femoris einer alten Katze überein. Auf der beigefügten Abbildung sieht man Sehnenfibrillen in den Knochen übergehen, der hier allerdings scharf abgegrenzt erscheint, entsprechend dem völlig ausgewachsenen Zustande von Knochen und Band.

Soweit war ich mit dem Niederschreiben gekommen als ich in mir das Vorhandensein eines schweren Leberleidens — ohne Zweifel eines Carcinoma hepatis — entdeckte, das sich offenbar schon seit langer Zeit vorbereitet hatte, jetzt aber schnelle Fortschritte zu machen scheint. Ich werde daher in den folgenden — in der Inhaltsübersicht genannten — Abschnitten nur das wesentlichste kurz skizzieren können, die die praktische Chirurgie betreffenden Kapitel vielleicht garnicht mehr in Angriff nehmen. Das würde mir um so mehr Leid tun, als ich glaubte, auf Grund reichlichen von mir gesammelten Materials manche Unklarheiten aufhellen zu können.

8. Knochenmark und Resorption.

Die im innern der Knochen an die kleinen und grossen Markräume grenzenden Knochenbalken sind an vielen Stellen mit etwas zartem Bindegewebe bedeckt, das jetzt „Endosteum“

¹⁾ Ranvier. Lehrbuch etc. 1888. Deutsch von Nicati und Wyss. S. 343.

(Gegenbaur) genannt wird. An anderen Stellen liegen aber dem Knochen die Wandelemente von Lymphgefässen an, die hier jetzt ebenso nachgewiesen sind wie im Periost.

In den neugebildeten Markräumen erscheinen zuerst gleichzeitig mit Capillargefässen Bindegewebszellen verschiedener Gestalt (manche dieser sind wohl schon als Osteoblasten aufzufassen), deren Protoplasma mit zarten Fäden mit dem Gefäss zusammenhängt (Fig. 5, Fig. 32).

Dann sieht man zahlreiche kleine und grössere Markzellen. Mit dem grossen Blutreichtum jungen Knochengewebes hängt es natürlich zusammen, dass man bei mikroskopischer Untersuchung massenhaften roten Blutkörperchen, auch vielen weissen Blutkörperchen und Lymphkörperchen begegnet. Auch Vorstufen der roten Blutkörperchen will man gefunden haben.

Diesen verschiedenartigen Zellen hat man jetzt — hauptsächlich auf Grund von Farbenreaktionen — viele neue interessante Namen gegeben, ist aber der Erkenntnis damit noch nicht wesentlich näher gekommen. Von vielen Seiten wird mit Bestimmtheit behauptet, das Knochenmark sei die Bildungsstätte der roten Blutkörperchen. Ich kann mich dieser Ansicht aus mehrfachen Gründen nicht anschliessen, besonders deshalb, weil schon lange, bevor die Markräume entstehen, Blutkörperchen vorhanden sind und in lebhafter Weise zirkulieren.

Das kindliche Knochenmark ist rot; vom vierten Lebensjahre an wird es mehr und mehr gelb. Zahlreiche Zellen — wahrscheinlich die des Bindegewebes — nehmen grosse Fettmengen in sich auf, gruppieren sich traubenförmig und sind dann durch ein bindegewebiges Gerüst (Langer) voneinander getrennt. Es ist ein Maschenwerk entstanden, in dem die genannten Zellen des Knochenmarkes sich sammeln und in dessen Knotenpunkten man die mit Blutkörperchen gefüllten Gefässe erkennt. Auch hier tritt uns wieder die „Zielstrebigkeit“ (C. E. v. Baer) der Natur vor Augen, die die mit zunehmendem Wachstum auch notwendigerweise vermehrte Schwere der Knochen dadurch einschränkt, dass sie offenbar für den Bestand und die späteren Aufgaben nicht durchaus Notwendiges durch das leichte Fettgewebe ersetzt.

Eine gute Übersicht über unsere bisherigen Kenntnisse vom Bau des Knochenmarkes hat C. M. Jackson¹⁾ geliefert, auf dessen Arbeit hiermit hingewiesen sei.

An den kleinen Markzellen sieht man häufig Vorgänge, die man als Teilung auffassen muss. In welcher Beziehung sie zu den übrigen Zellen des Markes stehen, namentlich zu den Osteoblasten, an denen ich Teilungsvorgänge nicht mit Sicherheit finden konnte, ist noch nicht klar. Ebenso wenig scheint mir das Wesen der grossen vielkernigen Zellen aufgeklärt zu sein, denen von vielen Untersuchern ein bedeutender Einfluss auf die Resorption des Knochengewebes zugedacht wird.

Diese Zellen sind zuallererst von F. Bidder (Müllers Archiv 1843) gesehen und beschrieben worden. Es dürfte von Interesse sein, seine Worte hier wiederzugeben: „Die letzte und grösste Art von Körperchen, von 0,0015" Durchmesser, ist platt, kreisrund oder oblong, schwach, aber doch recht kenntlich konturiert, in dem Inhalte eine geringe Trübung zeigend, ohne dass jedoch deutliche Körnchen zu erkennen wären. Dagegen zeigen sich in ihnen Kerne, die 0,00022—0,00030" Durchmesser haben und in einfacher bis vier- und mehrfacher Zahl vorkommen. Wo nur ein solcher Nucleus vorhanden ist, da ist er kreisrund; sind mehrere da, so haben sie sich aneinander abgeplattet, sodass die Grenzen der einzelnen Kerne nur an einem Teile des Umfanges noch kenntlich sind; endlich scheinen sie ganz zu verschmelzen, und dann treten inmitten jener Körper Kerne von selbst 0,00065" Durchmesser auf. Der beträchtliche Umfang dieser Körper und die nur schwache Trübung ihres Inhaltes bewirken es, dass sie von der übrigen Masse des Markes, die wegen ihrer gelblichen Färbung und dunkelkörnigen Beschaffenheit undurchsichtig erscheint, als grosse, helle Flecken sich unterscheiden, die man auf den ersten Blick für blosse Lücken zu halten geneigt ist und die dieser Knochenmarkmasse unter dem Mikroskop eine entfernte Ähnlichkeit mit dem Aussehen des Froschdotters erteilen. Zuweilen trifft man endlich auf baumförmig verzweigte, helle, durchsichtige Streifen, die von scharfen Konturen umschlossen werden

¹⁾ C. M. Jackson. Zur Histologie und Histogenese des Knochenmarkes. Archiv für Anatomie und Entwicklungsgeschichte von Waldeyer — Anat. Abt., Jahrg. 1904.

und wahrscheinlich Gefässe sind, die vielleicht aus den letztgenannten grossen, hellen Körpern sich entwickeln. In welchem näheren Verhältnis diese verschiedenen Körperchen des Knochenmarkes zu dem späteren Inhalt der Knochenkanäle stehen, darüber muss ich mich vorläufig jeder detaillierten Angabe enthalten.“

Diese Beobachtungen sind noch heute im wesentlichen zutreffend. Sie wurden an frischem Material mit Essigsäurezusatz gemacht.

Später wurden diese mehrkernigen Zellen nach Robin Myeloplaxen, nach Virchow Riesenzellen genannt. Ihre Bedeutung blieb ungewiss, bis A. Kölliker zu der Ueberzeugung gelangt war (die normale Resorption etc., 1873), dass sie die Resorption des Knochengewebes bewirkten. Er nannte sie daher Osteoklasten. Gegen diese Lehre wurde mancher Einwand erhoben, so von Bredichin, Marisier (Archiv für experimentielle Pathologie etc., Bd. 1), die die Osteoklasten als Zerfallsprodukte der Knochensubstanz ansahen. Viel allgemeiner war aber die Zustimmung. Auch die Ansicht Köllikers, dass die Osteoklasten sich aus Osteoblasten entwickelten und nach getaner Arbeit sich wieder zu Osteoblasten zurückbildeten, fand Zustimmung selbst von Seiten Gegenbaur's. Die Beobachtung von Böhm und Davidoff¹⁾, die in Riesenzellen Mitosen gefunden haben wollen, würde allerdings für ein recht aktives Verhalten dieser Zellen sprechen. Alle weiteren Einzelheiten muss ich übergehen, auch die zahlreichen Arbeiten der pathol. Anatomen, die — ich muss sagen — eher zur Verwirrung als zur Klärung der Sache beitrugen²⁾, zumal man alsbald die Riesenzellen aus allen möglichen anderen Zellen entstehen liess; sogar aus den fertigen Epithelien von Drüsenkanälchen.

Ich habe mich bei meinen Untersuchungen an das Knochen- und Markgewebe gesunder Tiere und menschlicher Embryonen gehalten, muss aber bekennen, dass ich trotz aller Bemühungen zu einem bestimmten Urteil nicht gelangt bin. Nur soviel scheint mir sicher, dass im Knochen zwischen Riesenzellen und Riesenzellen ein Unterschied gemacht werden muss.

¹⁾ Mikroskopische Technik.

²⁾ z. B. Ziegler: Über Proliferation, Metaplasie und Resorption des Knochengewebes Virchows Archiv, Bd. 73. S. 369 und 372.

Nur einige Präparate will ich kurz beschreiben. An dem Knorpelrest, der dem periostalen Knochen des Talus eines 6—7 monatlichen Embryo (vergl. Fig. 23) innen naliegt, sieht man eine Protoplasamasse, die von kleinen hellen ovalen Stellen durchsetzt ist (Schaum-Vacuolen? Vergl. W. Berg), vor allem aber fünf grosse ovale Kerne mit Kernkörperchen enthält. (Fig. 30 r.) Bei veränderter Linseneinstellung erscheinen noch einige weitere Kerne. Zarte Protoplasmafäden verbinden diese Riesenzelle mit zwei anderen, von mehr runder Form, die etwas kleiner sind und kleinere, mehr runde Kerne haben; zwischen den beiden letztgenannten Riesenzellen liegt ein Blutgefäss, das einige rote Blutkörperchen enthält (Fig. 30 b.). An einer nebenanliegenden Stelle sieht man der Knochenoberfläche eine grössere, in die Länge gezogene, acht Kerne enthaltende Zelle ziemlich glatt anliegen. (Fig. 31 r.). Nach innen zu grenzt sie an ein viele rote Blutkörperchen enthaltendes Gefäss (Fig. 31 b.).

Sehr schön ist die erste Markraumbildung in dem Manubrium sterni des 25 Wochen alten Embryo — das in natürlicher Grösse in Fig. 20 abgebildet ist — zu sehen. Man erkennt in der Abbildung Fig. 32 einen geschlossenen und rechts davon einen offenen — die rechte Wand ist nicht dargestellt — Markraum. (Fig. 32 r.). In dem ersten ist eine zweikernige Riesenzelle, die einem einige rote Blutkörperchen enthaltenden Gefässe anliegt. Ausserdem zahlreiche, verschieden gestaltete Zellen, die durch Protoplasmafäden verbunden sind und grosse Kerne runder oder länglicher Form enthalten. Die Ränder der Knorpelgrundsubstanz (Fig. 32. k. p.) sind stellenweise glänzend und erscheinen hier durch Aufnahme der beiden Farbstoffe (Haematoxylin und Rubin) bläulichviolett. An einer Stelle (Fig. 32 x) sieht der Knorpel wie in Tröpfchen gesondert, nebenan körnig und streifig aus. An zahlreichen anliegenden Knorpelzellen ist das Zerfallen der Kerne deutlich erkennbar. Wie soll man dieses bunte zellenreiche Bild deuten? Endlich noch einige Abbildungen aus Querschnitten durch die Tibia eines acht Tage alten Kaninchen in der Höhe der Crista. In der Mitte des Markes finden sich zahlreiche Riesenzellen, die eine mehr rundliche Form mit zackigen Rändern haben, die durch feine Protoplasmafäden mit den zahlreichen, umgebenden Markzellen verbunden sind (Fig. 33); die meisten dieser Riesenzellen zeigen

im Innern sehr zahlreiche Kerne, welche kranzförmig dicht aneinandergedrängt liegen (Fig. 33r.). Einige andere, wie die in der Abbildung danebenstehende, umfassen ein Lumen, das sich durch darin befindlichen blauen Injektionsstoff, resp. durch Blutkörperchen in der Tat als Gefässlichtung erweist. Die Kerne sind hier verschieden geformt und nicht so gruppiert wie in der vorher besprochenen Riesenzelle. Weiter unten liegt eine Riesenzelle mit Kernen verschiedener Grösse, eine zweite mit zwei grossen und einem kleinen Kern. Alle Riesenzellen sind durch Protoplasmafäden mit der Umgebung verbunden, die dicht erfüllt ist mit Markzellen von verschiedenster Grösse, Form und Durchsichtigkeit. Die oft wechselnde Form der Riesenzellenkerne ist wohl dadurch zu erklären, dass sie sich in verschiedenen Ebenen bald flach, bald auf die Kante oder gleichsam auf den Kopf gestellt im Gesichtsfeld darbieten. Die Zellen sind ausserdem nicht sehr flach, sondern zeigen meist eine gewisse Dicke. Dort aber, wo die Riesenzelle an die endochondralen Knochenbalken grenzen, sind etwas abweichende Formen, die sich oft denen nähern, die Kölliker zeichnet. In Fig. 33A scheint die Protoplasma-masse einer Riesenzelle r. sanduhrförmig eingeklammert zu sein zwischen zwei Knochenenden. Doch die Betrachtung angrenzender Schnitte lehrt, dass das nicht der Fall ist. Vielmehr liegt das Protoplasma nur in der Konkavität eines gekrümmten Knochenbalkens, dessen Bogen weggeschnitten ist. Die wenigen Kerne der Riesenzelle zeigen eine abweichende, ausgezogene Form und sind unklar.

Die mehr runden, meist in den Knotenpunkten des bindegewebigen, das Mark durchsetzenden, Netzwerkes gelegenen Riesenzellen sind wahrscheinlich besonderer Art. Mir sind sie im Mark eines fast erwachsenen Kaninchens fast ebenso häufig begegnet, wie beim ganz jungen. Neben ihnen sind öfters grössere, dicht mit Blutkörperchen gefüllte Gefässe. Gedenkt man ferner der Riesenzellen, die gleichsam als sehr verdickter Wandteil ein Kapillargefäss umschliessen, so begreift man sehr wohl, dass diese Zellen geradezu als „Angioblasten“ bezeichnet werden konnten, wie es W. Brodowski¹⁾ vor 30 Jahren getan hat.

¹⁾ Brodowski: Über den Ursprung sogenannter Riesenzellen und Tuberkeln im Allgemeinen: Virchows Archiv, Bd. 63, S. 113, 1875.

Die andere Gruppe der Riesenzellen, die mehr in die Länge gezogenen, dem Knochenbalken mehr oder weniger anliegenden, haben öfters nur wenige aber ganz unregelmässig gestaltete Fortsätze. Ihr Protoplasma wird dabei durch die Pikrinsäure der van Giesonschen Lösung fast immer gelblich-grün gefärbt, was bei der erstgenannten Gruppe nicht der Fall ist.

Schon Kolliker ist das chemisch-physikalisch abweichende Verhalten seiner Osteoklasten im Vergleich mit anderen Zellen aufgefallen. Er fand nämlich, dass das Protoplasma der Osteoklasten im Wasser nicht quellt, wenig verändert und ausserdem bedeutenden Druck ertrage. —

Ich kann auf diese Dinge nicht näher eingehen, auch nicht auf die eine Zeit lang vielstudierte Frage, ob und welche etwa durch zellulären Stoffwechsel erzeugte chemische Stoffe die Resorption bewirken. Eine genaue Erörterung dieser Fragen findet sich in der trefflichen Arbeit von G. Pommer.¹⁾ Darauf muss aber besonders hingewiesen werden, dass die normale mit der pathologischen Resorption, wie sie z. B. bei der rarefizierenden Ostitis Regel ist, nicht gleichgestellt werden darf. Ein sehr wichtiger Unterschied besteht schon darin, dass bei Ostitis stets lacunäre Einschmelzung stattfindet, und dass die Ränder der Lakunen feine Zähnelung und Zerklüftung zeigen, auf die ich jüngst aufmerksam gemacht habe (Langenbecks Archiv, Bd. 18) und die von Pommer bestätigt worden ist. Diese Erscheinung findet man bei normaler Resorption nie. Überhaupt ist dabei die Bildung Howshipscher Lakunen eine nicht regelmässige Erscheinung. Dagegen kann man sich in gesundem Knochengewebe überall von dem Vorhandensein sog. „glatter“ Resorption (vergl. F. Busch: Langenbecks Archiv, Bd. 21) überzeugen. Als Kuriosum sei noch erwähnt, dass Strelzoff seinerzeit die Resorption glaubte verwerfen und an ihrer Stelle eine Wanderung der endochondralen Knochenbalken konstatieren zu müssen. Nun, diese konstatierte Behauptung ist von L. Stieda längst ad absurdum geführt worden.

Kolliker führte endlich auch den Begriff „äussere Resorption“ ein, die im früheren Abschnitt 5 schon kurz berücksichtigt wurde. Ich kann darauf nicht näher eingehen, sondern

¹⁾ Über die lakunäre Resorption in erkrankten Knochen. Aus dem 83. Bande d. Sitzb. d. k. Akademie in Wien. III. Abt. 1881.

möchte nur kurz bemerken, dass eine solche Annahme durchaus nicht nötig ist, wenn man bedenkt, wie viel hundert Mal der erwachsene Knochen grösser ist, als der embryonale. Wichtig wäre es, wenn es schon in der Jugend ringsum knöchern umschlossene Öffnungen oder Kanäle gäbe, deren Durchmesser sich bis zum erwachsenen Alter vergrössern müsste. Deren Existenz wäre aber nicht bekannt. Wohl aber scheint zu gewissen Zeiten an bestimmten Stellen die äussere Apposition vom Knochengewebe vorübergehend in verringertem Maße oder gar nicht stattzufinden.

Wie dem auch sein mag, jedenfalls sehen wir, dass bei allen vorher beschriebenen komplizierten Vorgängen, bei dem wunderbaren Zusammenwirken von Apposition und Resorption die äussere Form der Knochen und ihr inneres Gefüge erhalten bleiben und nur kunstvoller modelliert werden im Laufe des Wachstums.

Es ist ein Verdienst Hermann Meyers (Zürich)¹⁾, zuerst darauf aufmerksam gemacht zu haben, einerseits, dass die Spongiosa regelmässig — nach den Anforderungen der Statik — aufgebaut ist und andererseits, dass die ebenso zierliche wie zweckmässige innere Architektur in allen Altersstadien gleich bleibt.

Am wunderbarsten — und was ist in der ganzen Entwicklungsgeschichte nicht wunderbar — ist aber, dass alles bereits im Knorpelstadium des Skelettes „vorgezeichnet“ (J. G. Walter²⁾) ist. Schon in diesem Stadium sind Form und Inhalt der zukünftigen Knochen entschieden und die rätselhafte immanente Kraft der Natur hält mit äusserster Zähigkeit an der Durchführung des bestimmten Planes fest.

Bekannt ist ferner, dass schon im Knorpelstadium und den ihm vorhergehenden Stadien eine Anzahl von Missbildungen vorbereitet ist, die dann späterhin unweigerlich erscheinen. Weniger bekannt dürfte sein, dass das auch für den congenitalen Pes varus gilt. Mir ist es durch einen zufälligen Fund klar geworden. Bei einem kaum über 3 Monate alten Fötus fiel mir nämlich die adducierte und supinierte Stellung des einen Fusses auf; ich präparierte vorsichtig die knorpeligen Fusswurzelteile und fand

¹⁾ Müllers Archiv, 1849, S. 328, ferner: Archiv für Anatomie, Physiologie etc. von Reichert und Dubois, 1867.

²⁾ Siehe Stiedas Monographie.

dabei den Hals des Talus stark nach der medialen Seite gedreht, sodass Körper und Hals einen nach innen offenen Winkel bildeten. Dieses Verhältnis war sehr auffallend, besonders wenn man den normal gebildeten Talus eines gleichalterigen Fötus daneben hielt. Das Präparat besitze ich noch; gern hätte ich es gezeichnet, wenn es nicht so sehr klein wäre. Ich glaube, eine solche Beobachtung erklärt die vielen Fehlschläge bei der rein mechanischen Behandlung des angeborenen Klumpfusses. Diese Widerstandskraft auch deform angelegter Skeletteile lässt es mir auch sehr zweifelhaft erscheinen, dass bei kongenitaler Hüftgelenk-Luxation es wirklich gelingen könnte — wie die modernen Orthopäden meinen — durch wenn auch jahrelange Festhaltung des reponirten Caput femoris in der Pfannengegend dieser die Konkavität wieder zu verschaffen und damit den Kopf an der richtigen Stelle zurückzuhalten. Die scheinbar guten Resultate sind, wie ich fürchte, nur als Temporäre anzusehen; die Entwicklungsgeschichte der das Acetabulum bildenden Teile veranlassen mich zu dieser Prognose. Doch auf diesen wichtigen Gegenstand kann ich leider nicht weiter eingehen. Es seien nur noch die grossen Schwierigkeiten angedeutet, die sich dem Bestreben entgegensetzen, normal vorgebildeten Skeletteilen eine dauernd perverse Stellung zu geben, wie es bei den Verunstaltungen der Chinesinnenfüsse geschieht. Endlich sei hier auch ein in ebengenannter Hinsicht bemerkenswerter Fund erwähnt, den ich vor langen Jahren machte. Ein 59jähriger Mann, der vom ersten Lebensjahre an einen durch spastische Paralyse verursachten Pes equinus dexter gehabt hatte, und mit diesem bis an sein Lebensende stets hinkend umhergegangen war, wurde von mir seziert¹⁾. Die ausgelösten Tali — sie befinden sich im Berliner patholog. anat. Institut — wurden miteinander verglichen. „Der rechte Talus ist in allen Dimensionen etwas kleiner als der linke, der Querdurchmesser der Rolle ist um $\frac{1}{2}$ cm verkürzt, die untere Gelenkfläche des Taluskopfes ist 3 mal so klein als die entsprechende Fläche des linken Talus. Ich will endlich noch hinzufügen, dass der rechte Fuss auch im ganzen kürzer ist als der linke und dass der rechte Unter- und Oberschenkel eine Verkürzung von ungefähr je 2 cm darbieten“.

¹⁾ A. Bidder: Osteom des corpus striatum bei Hemiplegia infantilis. Virchow's Archiv, 88 Bd. 1882.

Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. 68.

Um irrtümlicher Auffassung zu begegnen, dass die Verkleinerung der Gelenkfläche des Taluskopfes durch Ersatz des Knorpels durch blutreiches Bindegewebe bedingt war, ebenso wie der vordere zur Gelenkbewegung nicht benutzte Teil der Talusrolle, sei auf die bekannte Veränderung des Gelenkknorpels bei dauernder Ruhestellung hingewiesen.

Wie geringfügig sind diese Veränderungen, wenn man die ununterbrochene Einwirkung perverser Stellung und Belastung vom 2. Lebensjahre an bedenkt. Die zur Erreichung der von der Natur vorherbestimmten Ziele tätige Kraft ist eine ungeheure, und neben ihr erscheint die „funktionelle Anpassung“ sehr unbedeutend! Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Blutgefässe wie bei der Apposition so auch bei der Resorption eine wichtige Aufgabe zu erfüllen haben. So einfach wird die Sache aber nicht sein, wie schon ausgesprochen worden ist, dass nämlich bei geringem Blutandrang Apposition, bei starkem dagegen Resorption erfolge. Auch die Beantwortung dieser und ähnlicher Fragen muss die Zukunft bringen.

Erklärung der Abbildungen.

(Das Knochengewebe ist überall durch rötlich-bräunlichen Farbenton hervorgehoben.)

- Fig. 1. 9 Monate alter Fötus; endochondr. Knochenbalken aus dem oberen Ende der Tibia-Diaphyse, verbunden durch zahlreiche, bandartige oder spindelförmige Osteoblasten. Vergröss. ca. 250.
- Fig. 2. 3—4 Monate alter Fötus. Proximales Tibiaende; E. = Epiphyse, D. = Diaphyse; pk. = begrenzende perichondrale Ossifikationslamelle; krc. = Knorpelcanäle; cvp. = canalis vasculosus perforans. Vergröss. ca. 30., verkleinert gezeichnet.
- Fig. 3. 4—5 Monate alter Fötus, vorderer Rippenteil. pk. = begrenzende perichondrale Ossifikationslamelle. Bei 30f. Vergröss. teilweise verkleinert gezeichnet.
- Fig. 4. 9 Monate alter Fötus. Distal. Femurende; E. = Epiphyse, D. = Diaphyse; bs. = dicke äussere Bindegewebsschicht, weiter oben nach der Diaphyse hin die begrenzende perichondrale Ossifikationslamelle mit Osteoblastenlagen zu sehen; krc. = Knorpelcanal. Vergröss. 30. Osteoblasten etwas vergrössert gezeichnet.

- Fig. 5. Etwa 8 Tage altes Kaninchen. Obere Hälfte der distalen Radius-Epiphyse; der distale Teil der noch knorpeligen Epiphyse verkürzt gezeichnet. E. = Epiphyse, D. = Diaphyse. Von dieser durch die Knorpelschichten verlaufend ein breiter cvp. = Canalis vasculosus perforans bis gegen die Gelenkfläche reichend; neben ihm ein grosser quergetroffener Knorpelcanal, in dessen Umgebung schon hypertrophische Knorpelzellen (auf angrenzenden Schnitten noch mehr). O. = Osteoblasten der begrenzenden Ossifikationslamelle. An dieser tb. = trabeculäre Lacunen sehr deutlich. Vergröss. 95. Knochenkörperchen u. Osteoblasten stärker vergrössert.
- Fig. 6. 9 Monate alter Fötus; proximales Tibiaende. Sagittalschnitt etwa in der Mitte E. = Epiphyse, D. = Diaphyse; krc. = Knorpelcanal bis zur Ossifikationszone herablaufend. Vergröss. etwa 30.
- Fig. 7. Ca. 8 Tage altes Kaninchen. Sagittalschnitt durch Femur (F.), Kniegelenk und Tibia (T.). pk. = begrenzende perichondrale Ossifikationslamelle. cvp. = canalis vasculosus perforans; cop. = Canalis ossiferus perforans; knk. = Knochenkern der Epiphyse. Ähnliches an der zugehörigen Tibia zu sehen; die durchschnittenen Lig. cruciata noch sehr kernreich. In beiden Epiphysen mehrere seitlich eintretende und den Knorpel durchsetzende Knorpelcanäle zu sehen. P. = Patella; kp. = Knorpelinsel. Bei 30 Vergröss. verkleinert gez.
- Fig. 8. Eintrittsstelle des in Fig. 7 klein gezeichneten Canalis perforans ossiferus von der Diaphyse des Femur in den Fugenknorpel. Vergröss. Zeiss Obj. D. Ocul. I. die Knochenbalken dicht an die hypertrophischen Knorpelzellen herantretend; von den letzteren zeigen viele hydropischen Kern und Zerfall des Protoplasma („senescirend“), rechts zeigen die eröffneten Knorpelkapseln zartes Bindegewebe und eindringende Osteoblasten, links in einigen jungen Markräumen Blutkörperchen. In der Mitte des Kanals liegt ein Knochenbalken kb. von zahlreichen Osteoblasten umlagert; zwischen diesem und der linken Seitenwand ein dicht mit Blutkörperchen gefülltes Gefäss.
- Fig. 9. 8 Tage altes Kaninchen. Ein dem vorhergehenden benachbarter Schnitt, der die ganze Länge des (ein wenig verkürzt gezeichneten) Canalis ossiferus perforans zeigt: von der D. = Diaphyse an bis in den E. = Epiphyse-Knochenkern. Vergröss. 95.
- Fig. 10. Neugeborenes Kind. Distales Femurende; Eindringen eines Canalis ossiferus perf. von der D. = Diaphyse in einen querdurchschnittenen Knorpelcanal des Fugenknorpels. Frontalschnitt. Vergröss. 95.
- Fig. 11. Neugeborenes Kind. Distales Femurende. Mündung eines Canalis ossiferus perf. im E. = Epiphyse-Knochenkern. Frontalschnitt. Vergröss. 95.
- Fig. 12. Halberwachsenes Kaninchen. Teil eines ursprünglich drehrunden S. = Elfenbeinstabes, der quer durch die Tibia getrieben worden war und dort 4 Wochen gelegen hatte. Der Vergleich mit der Fig. 11 dürfte von Interesse sein: Obgleich im toten Elfenbein keine Zellen

wie im Knorpel vorhanden sind, haben die andrängenden Blutgefäße einerseits durch Resorption Canäle erzeugt (s. die R. Volkmannsche „Direkte Vascularisation“ der tela ossea,) andererseits aber auch die Einlagerung jungen Knochengewebes vermittelt. (s. A. Bidder, Langenbecks Archiv, Bd. 18.)

- Fig. 13. 8 Tage altes Kaninchen, Tibia; vorderes oberes Ende; nur der untere Teil der Epiphyse ist gezeichnet. C. = Crista tibiae, Sagittalschnitt. Vergl. Fig. 7. E. = vorderes unteres Stück der Epiphyse; D. = Diaphyse; pk. = begrenzende perichondrale Ossifikationslamelle; e. = endochondrale Knochenbalken; l. = lig. patellare; kp. = Knorpelkern. Bei 95facher Vergrößerung verkleinert gezeichnet.
- Fig. 14. $\frac{3}{4}$ erwachsenes Kaninchen. Tibia-Sagittalschnitt. Vorderer Teil der oberen E. = Epiphyse, von dem knk. der Tuberositas durch eine senkrechte Knorpelwand getrennt. kp. = Gelenkknorpel der Tibia; fk. = Fugenknorpel; D. = Diaphyse; m. = Ligament. mucosum; l. = Lig. patellare; et. = endotendinale resp. endoligamentale Ossifikation. Bei 30facher Vergrößerung verkleinert gezeichnet.
- Fig. 15. 8 Tage altes Kaninchen; Tibia (S. Fig. 13.); Querschnitt durch Crista kp. = Knorpelkern; kb. = Knochenbalken mit ausgesprochen geflechtartigem Gefäße. Zeiss Objektiv D. Ocular I. ez. = embryonale Zellen, die nach der einen Seite Knorpel, nach der anderen Seite Osteoblasten liefern.
- Fig. 16. 4 Monate alter Embryo. Brustwirbel, Horizontalschnitt. Mitte. cvp. = Canalis perforans vasculosus.
- Fig. 17. Derselbe Embryo. Die hinteren Wirbelbögen. Bei 30fach Vergrößerung verkleinert gezeichnet.
- Fig. 18. Höher gelegener Schnitt, durch den Wirbel des viermonatl. Embryo. Perichondrale Ossifikation der Bögen und des angrenzenden vertebralen Rippenendes. Bei 30fach. Vergrößerung verkleinert gezeichnet.
- Fig. 19. Embryo, 6—7 Monate alt; Brustwirbel; Sagittalschnitt. p. = periostaler Knochen der Hinterfläche mit begrenzender perichondraler Ossifikationslamelle. Bei 30fach. Vergrößerung verkleinert gezeichnet.
- Fig. 20. 25 Wochen alter Embryo. Manubrium sterni mit kleinem Knochenkern an der hinteren Wand; Sagittalschnitt: natürliche Grösse.
- Fig. 21. 2 Monate altes Kind; Manubrium sterni; Sagittalschnitt: natürliche Grösse.
- Fig. 22. 6—7 Monate alter Embryo; A. Talus, B. Calcaneus; natürliche Grösse; Sagittalschnitt.
- Fig. 23. Derselbe 6—7 Monate alte Embryo. Talus, dessen vorderes und hinteres knorpeliges Endstück nicht gezeichnet ist. Sagittalschnitt. Bei 30facher Vergrößerung verkleinert gezeichnet.
- Fig. 24. Neugeborenes Kind; A. Talus, B. Calcaneus; natürliche Grösse; Sagittalschnitt.
- Fig. 25. 2 Monate altes Kind. Os cuneiforme III. mit kleinem medial gelegenen Knochenkern. Natürliche Grösse; Frontalschnitt.

- Fig. 26. 2 Monate altes Kind. Oberes Drittel des Os cuboideum, Mitte; Sagittalschnitt. Eintritt von Blutgefässen und Zellengewebe durch eine Lücke der oberen, im übrigen knorpeligen Wand. v. = Vene, mit Blutkörperchen gefüllt. Bei 30fach. Vergröss. verkleinert gez. A. Dasselbe Os cuboideum in natürlicher Grösse. B. Das Os cuboideum eines 3jährigen Kindes; natürliche Grösse; Sagittalschnitt.
- Fig. 27. Kind, 1 Jahr 4 Monat alt; Os hamatum, ein Stück der oberen Wand, Mitte, Sagittalschnitt. a = Arterie, v. = Vene, das dichte Knorpel-lager durchsetzend, kp. = Knorpelinsel. Bei 95fach. Vergröss. verkleinert gezeichnet. A. Dasselbe Os hamatum in natürlicher Grösse, Sagittalschnitt. B. Das nebenanliegende Os capitatum, in natürl. Grösse, Sagittalschn.
- Fig. 28. 2—3 Wochen altes Kaninchen. Patella, Querschnitt durch die Mitte. Beginn der endochondralen Ossifikation. Bei 30fach. Vergröss. verkleinert gezeichnet.
- Fig. 29. $\frac{3}{4}$ erwachsenes Kaninchen; oberer Teil der Patella im Zusammenhang mit der Quadricepsehne; Periost nicht vorhanden. m. = junge Markräume.
- Fig. 30. 6—7 Monate alter Embryo; untere Knochenwand des Talus. r. = Riesenzelle, b. = Blutkörperchen. Zeiss Oelimmersion 3,0 mm, Apert 1,30, Compens. Ocular 4.
- Fig. 31. Dasselbe Präparat; eine in der Nähe liegende Stelle. r. = Riesenzelle, dem Knochen glatt anliegend, b. = rote Blutkörperchen. Der Knochen in beiden Abbildungen rötlich.
- Fig. 32. Aus dem Manubrium sterni des 25 Wochen alten Embryo. (Vergl. Fig. 20.) Sagittalschnitt. Junge Markräume, die links ganz von Knorpelgrundsubstanz mit zum Teil glänzenden Rändern kp. (dunkler gezeichnet) umgeben. r. = Riesenzelle, x. = tröpfchenförmig zerfallender Knorpel. Zeiss Oelimmersion 3,0 mm, Apert. 1,30, Compens. Ocular 4.
- Fig. 33. Aus dem Querschnitt durch die Tibia eines 8 Tage alten mit Berlinerblau injizierten Kaninchens in der Höhe der Crista. Knochengewebe rötlich, dazwischen eine Riesenzelle r. Ocular 1, Himmeler Oelimmersion $\frac{1}{12}$.