II.

Die Osteoblastentheorie auf normalem und pathologischem Gebiet.

Von

F. Busch,

a. o. Professor der Chirurgie an der Universität zu Berlin.

Im vorigen Jahre habe ich die Theorie der Knochenbildung durch Zellen, die mit besonderen gewebsbildenden Fähigkeiten ausgestattet sind, die sogenannten Osteoblasten nach den bisher in der Literatur darüber vorhandenen Angaben zusammengestellt (v. Langenbeck's Archiv Bd. 21. S. 150—181).

Auf der unter Mitwirkung von Sharpey, Bruch und A. Baur durch H. Müller geschaffenen Basis ist diese Lehre durch Lovén, Gegenbaur und Waldeyer aufgebaut und durch Kölliker, Stieda, Strelzoff und Steudener weiter ausgebildet.

Unter den Chirurgen war es besonders Ollier, welcher, gestützt auf seine Versuchs- und Operationsergebnisse für die Knochenbildung eine besondere Schicht postulirte, die er *Couche osteogène* nannte, und die er sich in früheren Zeiten als Blastem, in der späteren Zeit als eine zwischen Periost und Knochen gelegene Zelllage vorstellte.

Billroth fasste im Jahre 1865 (v. Langenbeck's Archiv Bd. 6) die Verhältnisse des Periosts folgendermaassen auf: „Wenn man die dem Knochen anliegende Muskelschicht als die Grenze des Periosts nach aussen betrachtet, so zerfällt letzteres hier in drei Schichten: 1) die äussere aus lockerem Bindegewebe bestehende Schicht; 2) die aus längsverlaufenden zum grössten Theil elastischen Fasern bestehende Schicht, das was man gewöhnlich kurzweg Periost nennt, und 3) aus der dem Knochen anliegenden Zellschicht, die man auch Cambium nennt. Ob diese letztere Zellschicht, das Material aus welchem der Knochen entsteht, dem Periost oder dem

Knochen selbst angehört, ist eine Frage, die man nur willkürlich entscheiden kann, da diese Zellschicht ebenso sehr der Vergrößerung und Verdickung des Periosts als dem peripherischen Wachsthum des Knochens dient. Da sie sich tief in den Knochen und die Havers'schen Kanäle hineinerstreckt, möchte ich sie lieber als zum Knochen gehörig betrachten; meiner Ansicht nach wächst hier der Knochen aus sich selbst heraus und das Periost hat daran sehr wenig Antheil“ (S. 714).

Wie man sieht, war Billroth damals der Auffassung ziemlich nahe, dass das Knochengewebe durch besondere Zellen gebildet werde. In der späteren Zeit verliess er jedoch diesen Weg und in der 7. Auflage seiner Allgemeinen chirurgischen Pathologie vom Jahre 1875 findet sich keine Spur mehr davon. Hier lässt er für die im Verlauf der Knochenentzündung auftretende Knochenneubildung nicht nur das ganze Periost ohne jede weitere Berücksichtigung seiner Schichten eintreten, sondern ertheilt nach dessen Zerstörung durch Eiterung auch dem umgebenden Bindegewebe ausgedehnte knochenbildende Fähigkeiten.

In meiner früheren Arbeit hatte ich ferner erwähnt, dass (nach einem Citat bei Ollier) Ranvier in seiner Thèse: *Considérations sur le développement du tissu osseux* Paris 1865 eine der Gegenbaur-Waldeyer'schen Theorie ähnliche Lehre aufgestellt zu haben scheine. Diese These ist mir auch bis jetzt nicht zugänglich geworden. Die in Ranvier's *Traité technique d'histologie* (Deutsche Uebers. 1877. S. 405—433) dargelegten Anschauungen nähern sich wohl bis zu einem gewissen Grade denen der oben citirten Anatomen, bleiben jedoch hinter denselben in Klarheit der Auffassung und Consequenz der Durchführung erheblich zurück.

Bei diesem literarischen Rückblick hatte ich zwei Autoren übersehen, die gleichfalls für die Bildung des Knochengewebes durch besonders geartete Zellen eingetreten waren, nämlich Robin und Sédillot.

Ch. Robin führte die Knochenbildung auf eine besondere zwischen Knochen und Periost gelegene Zellschicht (*Couche osteogène*) zurück, die er als Theil des Knochens und nicht des Periosts betrachtet. Im Uebrigen unterscheidet er für die Knochenbildung zwei Typen: die *Formation osseuse par substitution* und die *F. o. par envahissement*. Er unterscheidet beide folgendermaassen: „*Je dis formation osseuse par substitution, parceque un tissu se substitue à un autre qui existait, et formation par envahissement, parce que la trame cartilagineuse et l'os envahissent une place ou ni cartilage ni*

os n'existaient; ils envahissent cette place en repoussant et prenant la place d'autres tissus, lesquels se résorbent et s'accroissent du côté apposé (Observations sur le développement de la substance et du tissu des os. Comptes rendus et mémoires de la Société de biologie 1850. p. 127).

Diese nicht sehr klar definirten Typen dürften mit den in der neuesten Zeit so viel genannten metaplastischen und neoplastischen Ossificationstypen zusammenfallen, so dass die O. p. substitution dem metaplastischen, die O. p. envahissement dem neoplastischen Ossificationstypus entspräche.

Nach Robin verwandeln sich die ersten Knorpelanlagen durch Metaplasie in Knochen. Ist die gesammte erste Knorpelanlage auf diese Weise zu Knochen geworden, so fügen sich die neuen Schichten des Wachsthum durch Neoplasie hinzu. Aus bindegewebiger Grundlage bilden sich die Knochen durch Neoplasie und bewahren denselben Typus beim Wachsthum.

Sédillot war nicht auf dem Wege der directen Untersuchung, sondern auf dem Wege der Deduction aus seinen Versuchs- und Operationsergebnissen dahin gekommen, eine besondere Zellschicht für die Knochenbildung zu postuliren, die auch er mehr geneigt ist zum Knochen zu rechnen, als zum Periost. — Auf dem gleichen Wege hatte er bereits die drei Stellen, an welchen sich die Knochenbildung vollzieht: die an das Periost grenzende Aussenfläche des Knochens, die an das Markgewebe grenzende Innenfläche desselben und das Lumen der Gefässräume richtig erkannt und verwandte diese Erkenntniss als Einwand gegen die knochenbildende Fähigkeit der fibrösen Membran, welche die Grundlage des Periosts bildet. Dieselbe erlange ihre knochenbildende Fähigkeit erst durch die ihrer Innenfläche anhaftende Zellschicht. Eitere das Periost an seiner Innenfläche, so gehe diese Zellschicht meist zu Grunde, das Periost werde dadurch zu einer gewöhnlichen fibrösen Membran und verliere jede besondere Fähigkeit zur Knochenbildung (De l'évidence des os. 2 edit. Paris 1867¹⁾).

1) Sédillot hatte, wie ich erst in der letzten Zeit fand, sich bereits der Galvanokaustik zur experimentellen Herstellung von Nekrosen bedient. Er verfuhr jedoch dabei wesentlich anders als ich. Er bohrte die Markhöhle nur an einer Stelle an und konnte dementsprechend mit dem Galvanokauter der sogen. galvanokaustischen Nadel nicht bis in erhebliche Tiefe eindringen. Er operirte ferner nur in wenigen Fällen auf diese Weise und gelangte dadurch zu keinen besonderen Ergebnissen. Exp. VII. Perforation de l'humerus droit et introduction dans son canal médullaire d'un double fil de platine de 0,024 M. de longueur (!) porté au rouge au moyen de l'appareil de Middeldorf (p. 92).

Stellen wir nun die beiden Theorien der Knochenbildung einander gegenüber um zu zeigen, wodurch sie sich unterscheiden. Die ältere Theorie der metaplastischen Knochenbildung ging von dem Satze aus, dass sämtliche Gewebe der Bindesubstanzgruppe sich in einander umwandeln könnten. Für diese Theorien hatte es nicht die geringste Schwierigkeit aus jedem beliebigen Bindegewebe und Knorpel Knochengewebe entstehen zu lassen, einfach dadurch, dass die Zellen der früheren Gewebe zu Knochenkörperchen wurden und die Grundsubstanz derselben sich in die organische Grundlage des Knochengewebes verwandelte und durch Aufnahme von Kalksalzen verhärtete.

Die neuere Theorie der neoplastischen Knochenbildung verwirft diesen Vorgang der unmittelbaren Umwandlung von Bindegewebe und Knorpel in Knochensubstanz. Sie behauptet vielmehr, dass die der Knochenbildung vorausgehenden Gewebe bis auf geringe Reste ihrer Grundsubstanz vernichtet werden. Diese Reste bilden, indem sie verkalken, die ersten Stützbalken für das neu zu bildende Knochengewebe, welches durch Zellen, die mit besonderen Fähigkeiten zur Knochenbildung ausgestattet sind und denen man deshalb den Namen der Osteoblasten gegeben hat, auf diese Stützbalken aufgelagert wird.

Ein Theil der Anatomen betrachtet den einen oder den anderen dieser beiden Typen als die im Thierkörper unter normalen und pathologischen Verhältnissen ausschliesslich vorkommende Art der Knochenbildung, ein anderer Theil huldigt einem gemischten System, indem er den einen Typus der Knochenbildung für den vorherrschenden, den anderen dagegen für den gleichzeitig vorkommenden jedoch selteneren hält.

Die erstere Theorie werde ich als die metaplastische, die zweite als die neoplastische oder die Osteoblastentheorie bezeichnen. Betrachten wir nun die erste embryonale Knochenbildung im Sinne dieser beiden Theorien.

Die metaplastische Theorie fasst den Vorgang folgendermaassen auf: Die erste Anlage des Knochens besteht theils aus Knorpel, theils aus membranartig ausgebreitetem zellenreichem Bindegewebe. Zu einer gewissen, für die einzelnen Knochen sehr verschiedenen Zeit tritt in diesen Geweben unter dem Einfluss eindringender Blutgefässe Kalkabscheidung ein. Während nun die Intercellularsubstanz sich in die dem Knochengewebe zu Grunde liegende Art der Bindesubstanz verwandelt, nehmen die Zellen durch die Einschliessung in diese Grundsubstanz Sternform an und werden dadurch zu

Knochenkörperchen. Bei den Knochen, die sich aus bindegewebiger Grundlage entwickeln, persistirt ein Theil derselben als umhüllende Membran: das Periost und vermittelt durch metaplastische Umwandlung seiner inneren Schichten in Knochensubstanz das spätere Längen- und Dickenwachsthum. Bei den knorplig präformirten Knochen persistirt ein Theil der Knorpelanlage als Epiphysenknorpel. Die die Knorpelanlage umgebende bindegewebige Haut: das Perichondrium wird nach der Verknöcherung zum Periost. Ersterer vermittelt auf metaplastischem Wege das Längenwachsthum, letzteres auf demselben Wege das Dickenwachsthum.

Die metaplastische Theorie fasst dagegen den Vorgang folgendermaassen auf: Zu einer bestimmten Zeit scheidet sich die umhüllende Membran der bindegewebigen oder knorpligen Knochenanlage in zwei Schichten eine äussere fibrilläre und eine innere rein zellige. Diese letztere Schicht hat durch die vollzogene Scheidung die Fähigkeit erlangt Knochengewebe zu bilden, und deshalb wird sie mit dem Namen der Osteoblastenschicht bezeichnet. Aus dieser Osteoblastenschicht dringt nur ein Zellhaufen, dem aus der äusseren fibrillären Schicht der Umhüllungsmembran kurze Zeit darauf Gefässe und fibrilläres Bindegewebe folgen, in das umhüllte Gewebe ein und zerstört die dort befindlichen Knorpel- und Bindegewebszellen.

Von dem früheren Gewebe bleiben nur einzelne Reste von Grundsubstanz übrig, welche verkalken und dadurch ein provisorisches Stützgerüst für das neu zu bildende Knochengewebe schaffen. Dieses verkalkte Balkenwerk wird bei der Knochenbildung aus bindegewebiger Grundlage mit dem Namen der Sharpey'schen Fasern belegt, bei der Knochenbildung auf knorpliger Grundlage sind es die seit Strelzoff so viel genannten Reste der verkalkten Knorpelgrundsubstanz.

Bei jedem aus knorpliger Grundlage hervorgehenden Knochen, wie z. B. bei jedem langen Röhrenknochen combinirt sich die Knochenbildung auf knorpliger und auf bindegewebiger Grundlage. Die erstere wird mit dem Namen der intercartilaginösen oder endochondralen, die zweite mit dem Namen der intermembranösen oder periostalen Knochenbildung belegt. Im weiteren Fortschreiten bedingt die endochondrale Verknöcherung das Längenwachsthum, die periostale Verknöcherung das Dickenwachsthum. Beide Formen der Verknöcherung sind jedoch auf die Thätigkeit von Osteoblasten zurückzuführen, d. h. auf Zellen, welche in ununterbrochener Reihe von denjenigen Zellen abstammen, welche bei der Scheidung des Periosts

die innere Schicht bildeten und welche vermöge des Eindringens dieser Zellschicht in das Gewebe der Knochenanlage nun sowohl in der Markhöhle und in den Havers'schen Kanälen wie zwischen Periost und Knochen vorhanden sind.

Die Verschiedenheit der endochondralen und periostalen Verknöcherung beruht also nur darauf, dass im ersteren Falle das provisorische Stützgerüst, auf welches das neue Knochengewebe aufgelagert wird, aus verkalkter Knorpelsubstanz, im letzteren Falle aus verkalkten bindegewebigen Fasern besteht. — Die Bildung der Zellreihen im Epiphysenknorpel ist ein Process, welcher das Längen- und das Breitenwachsthum des Epiphysenknorpels bedingt, mit der Knochenbildung jedoch nur insofern in Verbindung steht, als er ein geeignetes Gerüst für die Ablagerung des neuen Knochengewebes schafft. Die geblähten Knorpelzellen selbst, die an die Markräume angrenzen, gehen weder direct noch indirect in Knochenzellen über, sie haben überhaupt mit der Knochenbildung nichts zu thun, sondern gehen zu Grunde. Wie Rollet bereits hervorhob (Stricker, Handb. der Gewebelehre. 1871. S. 98), sieht man niemals Uebergänge der grossen hellen Knorpelzellen durch Theilungs- und Furchungsstadien hindurch zu den dunkelkörnigen Zellen der Markräume, welche plötzlich an dieselben anstossen. Solche Uebergänge müsste man aber als häufig erwarten, wenn die Knorpelzellen als Mutterzellen das Mark durch Theilung produciren würden.

Die neuen Knochenkerne, welche nach der Geburt mitten im Knorpel entstehen, wie z. B. in den bis dahin rein knorpeligen Epiphysen werden vorbereitet durch die von H. Müller so genau beschriebenen und mit dem Namen der Knorpelkanäle belegten Gebilde. Dieselben sind Züge fibrillären Bindegewebes, welche von verschiedenen Seiten der Peripherie herstammend convergiren und sich bis mitten in den Knorpel hineinstrecken. Diese Bindegewebszüge sind sowohl die Träger der Blutgefässe, als was wichtiger ist, der Osteoblastenzellen, welche sie von der Aussenfläche des Knochens bis mitten in das Centrum der Knorpelanlage tragen. Aus dem Nährmaterial des zugeführten Blutes bildet die Zellthätigkeit der Osteoblasten auch hier auf den Resten verkalkter Knorpelgrundsubstanz den ersten kleinen centralen Knochenkern, dessen Wachsthum sich dann in der bereits beschriebenen Weise fortsetzt. Jeder neue zur Bildung gelangende Knochenkern wiederholt demnach im Wesentlichen den Typus der ersten Knochenbildung.

Vergleicht man diese beiden Theorien mit einander, so imponirt die erstere sofort durch ihre Einfachheit, aber diese ihre anscheinende

Stärke ist gleichzeitig ihre Schwäche; denn wenn das Knochengewebe durch einfache Metaplasie von Bindegewebe und Knorpel entsteht, so fehlt uns jede Spur einer Erklärung, warum sich dieser Process nur am Periost und dem Epiphysenknorpel vollzieht, und nicht auch an der grossen Menge anderen Bindegewebes und Knorpels, welche so massenhaft im Thierkörper verbreitet sind.

Diese Theorie steht aber auch in unlöslichem Widerspruch mit einer wohl constatirten Thatsache. Ollier hat durch die Transplantationen isolirter Gewebsstücke (*Traité de la régénération des os* T. 1) festgestellt, dass nur die transplantierten Perioststücke Knochen bildeten und keins der übrigen Gewebe der Binde substanz. Es ist damit direct bewiesen, dass das Periost mit Fähigkeiten zur Knochenbildung ausgestattet ist, welche dem übrigen Bindegewebe fehlen, und weigert man sich diese Fähigkeiten an besonders gear tete zellige Organismen, wie es eben die Osteoblasten sind, für gebunden zu halten, so bleibt, so viel ich sehen kann, kein anderer Ausweg für die Vertreter dieser Theorie übrig, als hierfür latente Kräfte zu supponiren.

Mit dieser Modification würde dann also die metaplastische Theorie lauten: Das Periost ist gewöhnliches fibrilläres Bindegewebe, nichts als fibrilläres Bindegewebe — aber es unterscheidet sich von dem gesammten übrigen fibrillären Bindegewebe des Körpers dadurch, dass es mit der an keine besonderen Zellen gebundenen Fähigkeit der Knochenbildung ausgestattet ist, und ebenso ist der Epiphysenknorpel einfacher hyaliner Knorpel — aber von allem anderen hyalinen Knorpel durch diese selbe Fähigkeit unterschieden.

Dass dies ein unhaltbarer Standpunkt ist, liegt auf der Hand, und demnach sind wir hier auf einem Punkte angelangt, wo die metaplastische Theorie sich als ungenügend erweist. Sie erklärt eben nichts, weil sie zu viel und zu einfach zu erklären beansprucht.

Ganz anders verhält sich in der Beziehung die Osteoblastentheorie. Sie erklärt die Knochenbildung dadurch, dass in einer ziemlich frühen Zeit der Fö talperiode durch die Scheidung einer Membran in zwei Schichten eine Zelllage entstand, welche mit der Fähigkeit der Knochenbildung ausgestattet ist. Diese fundamentale Thatsache ist von K ö l l i k e r, S t i e d a, S t r e l z o f f und S t e u d n e r durch directe Beobachtung festgestellt, und ich selbst habe mich an den Fussknochen des menschlichen Fötus davon überzeugt (*Archiv für mikr. Anatomie*. Bd. 14. S. 486). Dass durch eine derartige Scheidung die Ausstattung von Zellen mit besonderen Fähigkeiten

stattfindet, ist eine der gewöhnlichsten Erscheinungen der Entwicklungsgeschichte und an vielen anderen Orten über jeden Zweifel erwiesen. Nehmen wir, um bei den Geweben der Binde substanz zu bleiben, z. B. die Bildung des Elfenbeins (der Dentine), so gilt es, so viel mir bekannt ist, als festgestellte Thatsache, dass sich sowohl für die Milchzähne als für die bleibenden Zähne aus dem embryonalen Bindegewebe der ersten Pulpaanlage bestimmte Zellen zu Elfenbeinzellen differenzieren, welche mit der besonderen Fähigkeit der Dentinbildung ausgestattet sind.

Waldeyer, welcher diesen Vorgang als Vergleich zur Knochenbildung zuerst herbeizog, nannte die Elfenbeinzellen deshalb auch Odontoblasten und stellte sie den Osteoblasten vollkommen analog. Für die Bildung des Elfenbeins ist die Specificität der dieses Gewebe bildenden Zellen auch so viel ich weiss, nie ernstlich bestritten, und die Lehre von der Metaplasie der Gewebe der Binde substanzgruppe nannte stets nur das Schleimgewebe, das fibrilläre Bindegewebe, Knorpel und Knochen und übergang die Elfenbeinsubstanz mit Stillschweigen.

Wir haben also in der Bildung der Elfenbeinsubstanz einen zweiten Punkt, in dem sich die Theorie der Metaplasie sämtlicher Gewebe der Binde substanzgruppe als unzureichend erweist und in dem wir gezwungen sind auf Zellen zu recurriren, welche innerhalb der Fötalperiode mit besonderen geweb sbildenden Fähigkeiten ausgestattet sind. Nach dieser Richtung ist die Bildung der Elfenbeinsubstanz als Analogon für die Knochenbildung von der allergrössten Bedeutung.

Für die Pathologie, besonders für die malignen Geschwülste endet die Specificitätslehre, wie sie Thiersch auf der von Remak geschaffenen Basis aufbaute, allerdings damit, dass Epithel nur aus Epithel und Gewebe der Binde substanz nur aus Geweben der Binde substanz entstehen. Für die normalen Verhältnisse aber und vielfach auch für die entzündlichen Geweb sbildungen, welche den normalen viel näher stehen als die Geschwülste, reicht die Specificitätslehre sowohl für das Epithel als für die Binde substanz, die ich hier mit Uebergehung von Nerven- und Muskelgewebe allein berücksichtigen will, noch weit darüber hinaus.

Die Differenzirung des Epithels während der Fötalperiode stattet, abgesehen von den einfachen Deckepithelien, fast alle anderen Epithelien mit bestimmten, unter sich sehr verschiedenen Fähigkeiten aus, die sie dann während des ganzen Lebens dauernd und unverändert behalten. Fragen wir z. B., warum die Brustdrüse das Secret

liefert, welches wir Milch nennen, so gibt es doch darauf keine andere Antwort als die: weil in der Fötalperiode diejenigen Zellen des äusseren Keimblattes, welche sich an dieser Stelle in das darunter liegende Bindegewebe einsenken, mit der bestimmten Fähigkeit ausgestattet worden sind, aus dem allgemeinen Ernährungsmaterial des Blutes ganz bestimmte Stoffe aufzunehmen und dieselben alsdann durch ihre eigene Thätigkeit in bestimmter Weise verarbeitet in die zwischen ihnen befindlichen Kanäle (Acini und Drüsengänge) wieder abzugeben, und ebenso steht es mit jeder anderen secernirenden Drüse. Dass in der nach-fötafen Zeit ein Wechsel in diesen Functionen der verschiedenen Drüsen eintreten könne, ist nie beobachtet. Eine einfache Deckepithelzelle kann nie eine secernirende Drüsenzelle werden, und eine Drüsenzelle, die ein bestimmtes Secret zu liefern im Stande ist, kann ihre Function nie soweit ändern, dass sie auf einmal ein Secret liefert, welches einer anderen Drüse eigenthümlich ist. Bei den Geschlechtsdrüsen kommt hierzu noch die hoch merkwürdige Thatsache, dass dieselben die in der Fötalperiode verliehenen Fähigkeiten eine grosse Reihe von Jahren bewahren können, ohne sie auszuüben und erst spät in ihre Functionen eintreten. Nichts desto weniger bezweifelt wohl Niemand, dass diese Drüsen ihre specifischen Fähigkeiten in der Fötalperiode erhalten haben und nicht erst in dem Augenblick, in dem die Secretion beginnt.

In wie fern Nerveneinfluss bei den verschiedenen Secretionen mit in Betracht kommt, ist hierbei ganz gleichgültig; da wohl Niemand auf den Gedanken kommen dürfte, die verschiedenen Secrete aus verschiedenem Nerveneinfluss zu erklären. Mag, abgesehen von vasomotorischen Wirkungen, der directe Nerveneinfluss auf die Drüsensecretion so bedeutend sein wie er will, so kann man denselben auf alle Fälle doch nur als einen mehr oder weniger stark wirkenden Reiz betrachten, welcher die mit der specifischen Fähigkeit einer bestimmten Secretion ausgestatteten Drüsenzellen zu mehr oder weniger lebhafter Thätigkeit anregt. Eine Speicheldrüse liefert eben immer Speichel und niemals Milch oder irgend ein anderes der von anderen Drüsen gelieferten Secrete und keinerlei Nervenreizung oder Nervendurchschneidung ist im Stande diesen Grundcharakter des Secrets zu ändern. Ich halte wenigstens in diesem Punkt die Virchow'sche Auffassung der cellularen Physiologie für unangreifbar und jeden Versuch einer neuro- oder humoral-physiologischen Erklärung für vollkommen unmöglich.

So äussert sich Waldeyer in seiner auf der Hamburger Natur-

forscherversammlung gehaltenen Rede: Ueber die einfachsten Lebenserscheinungen der Organismen (Tageblatt der H. N. V. 1876. S. 35) über diese Verhältnisse folgendermaassen: „Nun ist es keinem Zweifel unterworfen, dass alle Zellen, aus denen ein noch so complicirter Organismus besteht, in letzter Instanz von ein und derselben Mutterzelle der Eizelle abstammen, und so scheint es, als ob diejenigen im Unrecht wären, welche verschiedene und zugleich constante Arten von Zellen annehmen. Aber sehr früh bereits tritt in der Gesamtmasse der jungen Zellen eines Embryo nach dem Princip der Arbeitstheilung eine Sonderung ein. Gewisse Zellgruppen übernehmen diese, andere jene Function, und soweit die Entwicklungsgeschichte es übersehen lässt, tritt in der That einmal ein Zeitpunkt ein, von dem ab die Zellen sich in constante Artgruppen differenzieren. Das will sagen, von diesem Zeitmoment ab bilden sich die Zellen einer Gruppe niemals aus denen einer anderen, sondern stets von Zellen derselben Gruppe, und dürften wohl als sichere Artgruppen die vorgenannten vier: Epithelzellen, Binde-substanzzellen, Nervenzellen und Muskelzellen aufgeführt werden. Im weiteren Verlauf der Entwicklung scheint die Trennung noch weiter zu gehen, so dass wenigstens bei höheren Thieren auch die verschiedenen Formen der Epithelzellen z. B. sich untereinander nicht vertreten können. Damit hängt dann zusammen, dass die Regenerationsfähigkeit der Organe eine immer beschränktere wird.“

„So haben die neueren Untersuchungen über die Regeneration der genannten vier Gewebe ausnahmslos gezeigt, dass sich z. B. Epithelien nur von vorhandenen Epithelien, Muskeln nur von Muskeln, Binde-substanz nur von Binde-substanz aus regenerieren. Eine Muskelzelle liefert nie eine Epithelzelle oder umgekehrt, wenigstens bei höheren Thieren. Wie ich auch noch heute behaupten muss, ungeachtet zahlreicher Angriffe, die frühere Angaben von mir und anderen in dieser Beziehung erfahren haben, findet dasselbe Gesetz auch für die pathologischen Neubildungen, die krankhaften Geschwülste seine volle Anwendung. Wenn wir eine Epithelgeschwulst, eine Muskel- oder Nervengeschwulst finden, so können wir sicher sein, dass der Mutterboden dieses Tumors entsprechend ein epithelialer, musculöser oder nervöser war. Mit anderen Worten: hat irgend eine Zelle einmal einen gewissen Grad der Differenzirung erreicht, so verliert sie das Vermögen, anders geartete Nachkommenschaft zu liefern, als sie selbst repräsentirt. Die nunmehr von ihr hervorgebrachte Sippe bleibt constant, sie erhält sich entweder äusseren abändernden Einflüssen gegenüber, trotz ihnen, überwindet

sie, oder geht an ihnen zu Grunde, fleetirt aber nicht, ändert nicht ab.“¹⁾

Ueber die Gewebe der Binde substanzgruppe äussert sich Waldeyer nach dieser Richtung hin nicht. Es dürfte jedoch keinem Zweifel unterliegen, dass auch zwischen einzelnen dieser Gewebe in früher Fötalperiode eine derartige Differenzirung eintritt, dass sie sich nicht mehr ineinander umzuwandeln vermögen.

So differenziren sich, wie bereits erwähnt, die Elfenbeinzellen aus dem embryonalen Bindegewebe der ersten Anlage der Pulpa und erlangen dadurch die Fähigkeit aus dem allgemeinen Ernährungssaft des Blutes ganz bestimmte Stoffe aufzunehmen und dieselben nach der anderen Seite als ein ganz bestimmtes Gewebe das Elfenbein zu verarbeiten. Eine Elfenbeinzelle kann zu Grunde gehen, sie kann erkranken und ein krankes Elfenbein bilden, aber sie fleetirt nicht, nie kann sie ihre Thätigkeit dahin ändern, dass sie ein anderes Gewebe producirt, als eben das Elfenbein, und ebenso wenig haben wir Grund anzunehmen, obgleich ein Beweis in dieser Hinsicht kaum zu führen sein dürfte, dass in der nach-föta len Zeit eine gewöhnliche Pulpazelle einfachen bindegewebigen Charakters im Stande wäre sich in eine Elfenbeinzelle umzuwandeln.

Ganz ebenso nun steht es, wie ich glaube nachweisen zu können, mit dem Knochengewebe. Auch hier entstehen zu einer be-

1) Es sei mir gestattet noch folgenden Passus aus der Waldeyer'schen Rede anzuführen, weil derselbe zeigt, wie sich in der Specificitätslehre der Zellen die Specificitätslehre der Arten widerspiegelt: „Leicht können Sie diese verschiedenen Lebensphasen auch an den einzelnen Organismen wiederfinden, ebenso aber auch in der Reihenfolge der verschiedenen Thier- und Pflanzenstämme, in dem grossen Reich der Lebewesen. Ich bekenne mich als entschiedenen Anhänger der Descendenzlehre; aber man muss nicht soweit gehen, dass man die Abänderungsfähigkeit jeder Art existirender Thiere und Pflanzen zugibt. Gerade wie es junge Zellen gibt, die flexibel sind, gibt es auch junge Arten, die wir vielleicht heute zu Tage am meisten noch im Stamme der Protozoen und Würmer zu suchen haben. Diese sind der Transmutation unterworfen und können neue Arten im Lauf der Zeit aus sich hervorgehen lassen. Andere Arten sind älter, haben eine bestimmte Constanz erworben, sind nicht mehr abänderungsfähig. Ganze Thierstämme vielleicht, die der Echinodermen und der Vögel z. B. dürften hierher zu rechnen sein. Das heisst, diese Stämme, diese Arten werden immer nur ihres Gleichen, also nicht abänderungsfähige Individuen erzeugen, so lange die Bedingungen für ihre Existenz günstig sind. Werden letztere ungünstig oder ändern sich, so ändern sie sich nicht etwa ab, sondern sie gehen einfach im Laufe der Zeit zu Grunde. Das ist der Tod der Art, der Tod des Stammes. Es sind das Punkte, welche, wie ich glaube, von den Anhängern der Descendenzlehre noch zu wenig in Rechnung gebracht sind.“

stimmten Zeit der Fötalperiode Zellen, die mit spec. gewebsbildenden Fähigkeiten ausgestattet sind. Auch sie nehmen aus dem allgemeinen Nahrungsmaterial des Blutes bestimmte Stoffe auf und verwandeln dieselben in die Grundsubstanz des Knochengewebes, in welche sie sich selbst einschliessen. Ihre Thätigkeit ist, abgesehen von der Fötalperiode, am lebhaftesten zur Zeit des Wachstums des Knochengerüstes. Ist das Wachsthum vollendet, so verringert sich ihre Thätigkeit auf ein verhältnissmässig sehr geringes Maass, aber ganz sistirt sie nie. Langsam und kaum bemerkbar führen sie den Knochen aus den jugendlichen Formen, welche derselbe nach Abschluss des Längenwachstums hatte, in die derben Formen des reiferen Alters über und diese schliesslich in die atrophischen Formen des Greisenalters (siehe meine Arbeit: Ueber den Werth der Krappfütterung etc. v. Langenbeck's Arch. Bd. 22. Heft 2).

Aber selbst die Osteoblasten des höchsten Greisenalters stammen noch in unmittelbarer Reihe von den ersten Osteoblasten, welche sich zur Zeit der fötalen Scheidung des Periosts in seine beiden Schichten bildeten, und haben durch diese Abstammung die Function dieser ersten Osteoblastenzellen ererbt. Aus vielen Gründen ist es durchaus unwahrscheinlich, dass in der nach-fötalen Zeit eine gewöhnliche Bindegewebszelle noch in eine Osteoblastenzelle übergehen könne. Aus sich selbst heraus ersetzen die Osteoblasten durch Theilung den Verlust, den sie durch den Verbrauch einer grossen Anzahl von Zellen zur Gewebsbildung erleiden.

Diese Auffassung ist allerdings nicht durch directe Beobachtung zu erweisen, ebensowenig allerdings auch durch directe Beobachtung zu widerlegen. Sie ist eben eine Theorie und wird gehalten durch analoge festgestellte Thatsachen und dadurch, dass sie die normalen und pathologischen, am Knochen zur Beobachtung gelangenden Erscheinungen besser zu erklären vermag, als die bisherigen Anschauungen speciell also die metaplastische Theorie. Leistet sie das, so ist sie berechtigt, leistet sie es nicht, so stürzt sie zusammen.

Prüfen wir nun diese Theorie zuerst an den normalen Verhältnissen. Bei den Säugethieren ist, so viel ich sehen kann, die Theorie im Stande alle Verhältnisse der Knochenbildung und des Knochenwachstums zu erklären. Wo sich hier Knochensubstanz in der nachfötalen Zeit bildete, ist der Kern dazu entweder schon in der fötalen Zeit ausgebildet, oder die Bildung eines neuen Kerns erklärt sich, wie z. B. in den bei der Geburt noch rein knorpeligen Epiphysen, in der bereits oben angeführten Weise durch die H. Müller'schen

Knorpelkanäle, welche als die Träger der Osteoblastenzellen und der Gefässe zu betrachten sind. Es ist mir nicht bekannt, dass sich im Leben eines Säugethiers unter normalen Verhältnissen ein neuer Knochenkern bildet, der ganz ausserhalb irgend welcher Continuität mit dem bei der Geburt bereits ausgebildeten Skelet stünde und für den die obige Erklärung nicht genügt.

Bei den Vögeln verhält sich die Sache allerdings anders, zwar nicht bei den eigentlichen Skeletknochen, wohl aber bei den nach dieser Richtung hin so eigenthümlichen verknöchernden Sehnen. Hier entwickeln sich im höheren Lebensalter Knochenkerne, die in keinerlei Verbindung mit den bis dahin ausgebildeten Skeletknochen stehen, und bedingen damit eine wirkliche Schwierigkeit der Erklärung für die Osteoblastentheorie.

Der Verknöcherungsprocess der Vogelsehnen ist sehr verschieden gedeutet. S. Lessing, der unter der Leitung von Henle arbeitete, hielt denselben für eine einfache Petrification, einen chemischen Process in einem morphologisch ganz gleich gebliebenen Gewebe. Nach der Entfernung des Kalkes durch eine Säure sollte das Gewebe gänzlich unverändert wieder zu dem werden, was es vor dem Acte der Kalkablagerung war (*Zeitschrift für ration. Medic.* 3. Reihe. Bd. 12. 1861. S. 330).

Lieberkühn dagegen deutete den Process als eine directe Umwandlung der Sehnensubstanz in Knochensubstanz, indem jene die Sehnenstructur verliert und Knochenstructur annimmt (*Reichert u. du Bois Archiv* 1860, 1862, 1863).

H. Müller endlich wies nach, „dass in der ossificirenden Sehne gefässhaltige Markräume auftreten, den Markräumen im Knorpel entsprechend, welche mit einer weichen nicht verkalkten Substanz ausgefüllt sind. Von diesen Gefässräumen her erfolge die Anbildung einer festen alsbald verkalkenden Substanz, welche dem echten Knochen mehr oder weniger nahesteht“ (*Würzb. naturw. Zeitschrift* Bd. 4. 1863. S. 46). „Die Substanz, welche in den Gefässräumen gebildet wird, steht zwischen Sehne und echtem Knochen in der Mitte, indem sie bald mehr dahin, bald mehr dorthin neigt.“

Ranvier schliesst sich eng an Lieberkühn an (*Traité technique*. D. A. 1877. S. 427).

Nach eignen Untersuchungen stimme ich H. Müller bei. Als Vorbereitung der Verknöcherung erfolgt eine homogene Verkalkung des Bindegewebes der Sehne. In diese verkalkten Stellen dringen gefässtragende Zapfen lockeren Bindegewebes und schaffen in dem verkalkten Sehnengewebe Kanäle von ziemlich beträchtlichem Durch-

messer. Durch Ablagerung lamellenartig geschichteter Knochensubstanz verengen sich diese Räume wieder bis auf ein kleines centrales Lumen, in dem das Gefäss verläuft. Dieser Vorgang ist also genau derselbe wie der, durch welchen aus einem Havers'schen Raum ein Havers'sches Lamellensystem mit centralem Gefäss sich bildet.

Was nun die Deutung dieses Processes anbetrifft, so ist es meiner Ansicht nach unzweifelhaft, dass nur die auf die letztere Weise gebildete Knochensubstanz der Substanz der Skeletknochen analog gestellt werden darf. Die vorbereitende homogene Verkalkung unterscheidet sich durch den Mangel lamellöser Grundsubstanz und typisch geordneter Knochenkörperchen in ganz eclatanter Weise von normalem Knochengewebe, jedoch habe ich nichts dagegen einzuwenden, wenn man sie zum Unterschiede von diesem mit dem Namen des metaplastischen Bindegewebsknochens belegen will.

Die concentrischen Lagen neoplastischer Knochensubstanz, welche die Gefässräume umgeben, bieten dagegen sowohl durch die Art ihrer Bildung, wie durch ihr Ansehen grosse Aehnlichkeit mit normaler lamellöser Knochensubstanz dar, und es liegt daher die Vermuthung nahe, dass sie durch Osteoblasten gebildet sind.

Wo diese Osteoblastenzellen herkommen, bin ich allerdings nur vermuthungsweise anzugeben im Stande. Die verknöchernden Sehnen liegen dem Os metatarsi unmittelbar auf und werden durch eine ligamentöse Scheide umhüllt und zusammengehalten, welche eine directe Fortsetzung des Periosts jenes Knochens ist. Es scheint mir daher nicht unmöglich, dass die in die verkalkten Sehnen eindringenden gefässhaltigen Bindegewebszapfen Osteoblasten mitführen, welche von dem Periost des Os metatarsi herkommen.

Sei dem nun wie ihm wolle, der ganze Vorgang der Verknöcherung der Vogelsehnen bildet so vollkommen ein feines Detail der normalen Anatomie, dass ich mich nicht im Stande fühle denselben weiter zu behandeln als hier geschehen. Dagegen gebe ich mich der Hoffnung hin, dass dieser Punkt die Aufmerksamkeit der Anatomen erringen und durch die daraus hervorgehenden Untersuchungen seine competente Erledigung finden wird.

Ebensowenig bin ich im Stande die tiefer stehenden Thierklassen in Bezug auf ihre Knochenbildung nach dieser Richtung hin zu prüfen. Auch diese Lücke wird hoffentlich von kompetenter anatomischer Seite ausgefüllt werden.

Es bleibt dann noch ein Punkt zu untersuchen übrig, welcher bereits an der Grenze des Normalen und Pathologischen steht, näm-

lich die Verknöcherung zahlreicher Knorpel im höheren Alter. Stehen diese Knorpel in unmittelbarer Berührung mit Knochen, wie die Rippenknorpel, und vollzieht sich die Verknöcherung in directem Anschluss an den angrenzenden Knochen und nicht durch isolirte Knochenkerne mitten im Knorpel, so bietet die Erklärung dieses Processes der Osteoblastentheorie nicht die geringste Schwierigkeit. Die angrenzenden, im Knochen während des ganzen Lebens vorhandenen Osteoblastenzellen greifen unter dem Einfluss des Allgemeinzustandes, welchen wir mit dem Namen der senilen Involution belegen, auf das angrenzende Knorpelgewebe über, zerstören die Zellen und bilden auf den Resten verkalkter Knorpelsubstanz Ablagerungen eines kalkhaltigen Gewebes, welches mit normalem Knochengewebe vollkommen übereinstimmt.

So wenigstens liesse sich der Process deuten, wenn an Stelle des Knorpelgewebes sich lamellöse echte Knochensubstanz bildet. Bekanntlich ist dies aber vielfach nicht der Fall. Das was makroskopisch als Knochen erscheint, ergibt sich bei der mikroskopischen Untersuchung oft als einfach verkalkter Knorpel, oder als ein Gewebe, welches zwar dem normalen Knochengewebe nahe steht, ohne jedoch demselben ganz gleich gesetzt werden zu können.

Bei dem einfach verkalkten Knorpel sind die Kalksalze in krümllicher Form im Gewebe abgelagert und extrahirt man dieselben mit Säuren, so bleibt ein Gewebe zurück, welches deutlich die Kennzeichen des Knorpelgewebes darbietet. Es gibt dagegen auch eine Form der Verkalkung von Bindegewebe und Knorpel, bei welcher die Kalksalze gleichmässig in der Grundsubstanz verbreitet sind, und die eingeschlossenen Zellen die bekannte Sternform der Knochenkörperchen angenommen haben. Dieses Gewebe gleicht dadurch ausserordentlich dem normalen Knochengewebe, unterscheidet sich aber von demselben durch die Abwesenheit der in bestimmten Systemen angeordneten Lamellen und der diesen Lamellen entsprechend angeordneten Knochenkörperchen. Es steht daher in der Mitte zwischen einfach verkalktem Gewebe und echtem Knochengewebe und verdankt seine Existenz einer einfachen Metaplasie. Hier liegt demnach ein Fall metaplastisch entstandener Knochensubstanz vor, aber die Abwesenheit der Lamellensysteme liefert ein ausreichendes Unterscheidungsmerkmal dieses Gewebes gegenüber dem normalen auf neoplastischem Wege entstandenen Knochengewebe.

Für diejenigen im höheren Alter verkalkenden Knorpel, welche nicht mit Knochen in Continuität stehen, wie besonders die Knorpel des Larynx und der Trachea ist man nicht im Stande die Osteo-

blastentheorie anzuwenden, dagegen ist es auch durchaus noch nicht erwiesen, dass diese Verknöcherungen aus normalem lamellenartig geschichteten Knochengewebe bestehen und nicht vielmehr stets aus einfachem verkalktem Knorpel, oder aus metaplastisch entstandener Knochensubstanz. Erst weitere, besonders hierauf gerichtete Untersuchungen können hierüber bestimmte Resultate ergeben.

Soweit die Prüfung der Osteoblastentheorie an den Verhältnissen der normalen Knochenbildung. Sehen wir jetzt zu, wie weit diese Theorie die pathologischen Knochenbildungen zu erklären im Stande ist.

Auch hierfür ist es wichtig diejenigen pathologischen Knochenbildungen, welche sich in unmittelbarer Continuität aus dem normalen Knochengewebe entwickeln, von denjenigen zu unterscheiden, welche als isolirte Kerne mitten in einem Weichgebilde entstehen. Für die ersteren ist es dann wieder von Wichtigkeit die auf entzündlicher Basis entstandenen Knochenbildungen von denen zu trennen, welche den Charakter eines Tumors an sich haben.

Beschäftigen wir uns zuerst mit den entzündlichen Knochenbildungen, die sich in unmittelbarer Continuität aus dem normalen Skelet entwickeln.

Als Fundamentalobject der Untersuchung diene mir hierfür der lange Röhrenknochen eines Hundes, den ich durch Eingriffe in die Markhöhle in Entzündung versetzt hatte. Für dieses Object, welches, soviel ich sehen kann, durch kein anderes mit gleichem Vortheil für die Untersuchung ersetzt werden kann, glaube ich in meiner früheren Arbeit (v. Langenbeck's Archiv Bd. 21. S. 150) erwiesen zu haben, dass sämtliche Erscheinungen nur durch die Osteoblastentheorie erklärt werden können, während die metaplastische Theorie sich als hierzu vollkommen ungenügend erweist. Da meine frühere Arbeit der erste mir bekannte Versuch ist, die Osteoblastentheorie zur consequenten Anwendung auf pathologischem Gebiet zu bringen, so schien mir eine gewisse Vorsicht in der Schlussfolgerung geboten. Heute wo ich mich auf diesem neuen Boden bereits sicherer fühle, bedarf ich derselben nicht mehr und trete für Alles das mit Entschiedenheit ein, was ich damals mit einer gewissen Zurückhaltung vorbrachte.

Auf dem Boden der Osteoblastentheorie wird auch, wie ich glaube, die Callusfrage, welche trotz der seit Duhamel und Haller über ein Jahrhundert alten darüber geführten Discussion noch weit davon entfernt ist, zu einer auch nur in den Fundamentalpunkten gleichen Auffassung geführt zu haben, ihre definitive Erledigung finden.

Der Callus ist eben nichts Anderes als eine beschränkte traumatische Entzündung des Knochens, deren Endeffect meistens der ist, dass die getrennten Knochenstücke wieder vereinigt werden. Sämmtliche bei der Bildung desselben auftretenden Processe sind daher mit den soeben erwähnten Processen der auf den ganzen Knochen verbreiteten Entzündung identisch und lassen sich an jenem Object viel klarer studiren, weil dort die Störungen fortfallen, welche in der Aufhebung der Continuität des Knochens, dem Blutextravasat, den Quetschungen und Zerreissungen der angrenzenden Weichtheile vorliegen. Der Process ist demnach folgender:

Unmittelbar nach dem Knochenbruch ergiesst sich aus den zerrissenen Gefässen so viel Blut, bis der Gegendruck des Extravasats, die Coagulation des Blutes oder die Contraction der verletzten Gefässe den weiteren Blutaustritt hindert. Als Folge der Verletzung entwickelt sich eine acute Entzündung mit Hyperämie und Exsudation aus den Gefässen sämmtlicher an die Bruchstelle angrenzender Gewebe. Unter dem Einfluss des hierdurch reichlich zuströmenden Ernährungsmaterials wuchern die Osteoblasten, welche sich bei Kindern reichlicher, bei Erwachsenen spärlicher an den drei bekannten Stellen: 1) zwischen Periost und Knochen, 2) in den Haverschen Kanälen, 3) in dem Markgewebe befinden. Gleichzeitig wuchert das interstitielle Bindegewebe der die Fracturstelle umgebenden Muskeln, während die quergestreifte Substanz vielfach zerfällt. Auf diese Weise bildet sich eine entzündliche fibröse Degeneration der angrenzenden Musculatur. Das Blutextravasat schwindet durch einfache Resorption und hat an der Gewebsbildung auch nicht den geringsten Antheil. Es zeigt sich das besonders klar am entzündeten Knochen, an welchem, ohne dass ein Blutextravasat vorhanden ist, ebenso reichliche entzündliche Neubildungen von Knochengewebe entstehen, als beim Callus. Ebensowenig haben die unter dem Einfluss der Entzündung auswandernden weissen Blutkörperchen an der Gewebsbildung Theil, wie ich des Weiteren in meiner Arbeit: Ueber die Deutung der bei der Entzündung des Knochens auftretenden Processe (diese Zeitschrift Bd. VIII. 1877. S. 293—319) auseinandergesetzt habe.

Während sich unter dem Einfluss vermehrten Blutzufusses und der Wucherung des in den Havers'schen Kanälen enthaltenen Bindegewebes die Gefässräume in den Bruchenden durch die glatte Resorption (v. Langenbeck's Archiv Bd. 21. S. 178) bedeutend erweitern und mit einem durch die Anwesenheit der Osteoblasten verknöcherungsfähigen Gewebe anfüllen, hat sich aus Periost und

Markgewebe bereits ein ziemlich fester, obgleich noch unverkalkter Gewebsring gebildet, welcher den Fragmenten bereits eine gewisse Festigkeit gegeneinander verleiht. Durch Osteoblastenthätigkeit entwickelt sich nun die Verknöcherung in den von Periost und Markgewebe gebildeten Geweben sowie in dem osteoblastentragenden Bindegewebe, welches die zu Havers'schen Räumen erweiterten Havers'schen Kanäle ausfüllt. Durch Zusammenfluss der aus diesen drei Quellen stammenden Gewebe bildet sich die lockere Knochenmasse, welche Dupuytren als *Cal provisoir* bezeichnete. Allmählich schwindet die äussere sowie die in der Markhöhle enthaltene Knochenmasse. Das zwischen den beiden Bruchenden befindliche Knochengewebe consolidirt sich durch Entstehung von Havers'schen Räumen und Ausfüllung derselben mit regelmässigen Lamellensystemen aus dem schwammigen Gefüge, welches entzündlich entstandenes Knochengewebe stets darbietet, zu dem festen geschlossenen Gefüge normaler Knochensubstanz, und damit ist der Endeffect der Wiederherstellung der Continuität des gebrochenen Knochens erreicht, den sich teleologisch angelegte Gemüther so gern als einen von Anfang an beabsichtigten Zweck vorstellen.

Die umgebenden Weichtheile nehmen an dieser Wiederherstellung auch nicht den geringsten Antheil. Allenfalls tragen sie durch die fibröse Degeneration zu der ersten leichten Fixirung der Bruchenden etwas bei. Da sie der Osteoblasten entbehren, so sind sie der Verknöcherung unfähig. In seltenen Fällen scheint die Wucherung der von den Geweben des gebrochenen Knochens herstammenden Osteoblasten auf die umgebenden Muskeln überzugreifen und dadurch zu dauernden Muskelverknöcherungen zu führen. Das ist aber der seltene Ausnahmefall. In der bei Weitem grösseren Zahl der Fälle tritt nichts dem Aehnliches ein; die der entzündlichen fibrösen Degeneration verfallenen Muskeln stellen allmählich ihre normalen Verhältnisse wieder her, und wenn die Heilung ohne Verkürzung und Dislocation erfolgte, so deutet nach längerer Zeit nichts auf die stattgehabte Störung. Es stimmt diese Darstellung der Callusbildung übrigens fast genau mit der von Ollier gegebenen überein (*Traité* T. 1. p. 217).

Diese beiden Arten der Knochenbildung: die weit verbreitete Periostose und der Callus können der acuten Entzündung zugerechnet werden. Sowie nun überhaupt die acute Entzündung leicht zur Eiterung führt, so ist es auch bei diesen acut entzündlichen Knochenbildungen der Fall und es tritt die Frage auf: in welcher Weise wird die Knochenbildung durch den Eintritt der Eiterung beeinflusst?

Derjenige, welcher sich mit dieser Frage am eingehendsten beschäftigt hat, ist Sédillot. Er kam dabei zu dem Resultat, dass ein Periost, welches an seiner Innenfläche eitert, fast ausnahmslos seine knochenbildenden Fähigkeiten einbüsst und durch den Verlust seiner osteogenen Schicht zu einer gewöhnlichen fibrösen Membran wird.

Was die Eiterbildung anbetrifft, welche im Verlauf der acuten Entzündung des Knochens so häufig zwischen Knochenoberfläche und Periost eintritt, so habe ich früher bereits Gelegenheit genommen, auf diesen Punkt einzugehen (v. Langenbeck's Archiv Bd. 22. S. 795). Ich zeigte dort, wie von Scarpa und Lévillé das Zusammentreffen derjenigen Stellen, an welchen der Sequester eine glatte Aussenfläche zeigt, mit den Lücken in der Sequesterkapsel als eine constante Erscheinung bemerkt war und von den Späteren so gedeutet wurde, dass hier im Anfang der Entzündung eine eitrige Ablösung des Periosts eingetreten sei, und dass das Periost in Folge dieser Ablösung seine knochenbildenden Fähigkeiten an diesen Stellen eingebüsst habe.

Ich bestätigte in allen meinen Versuchsergebnissen das Zusammentreffen der glatten Aussenfläche des Sequesters mit den Lücken der Sequesterkapsel und schloss mich dieser Erklärung vollkommen an. Ich hob jedoch hervor, dass diese Einbusse des Periosts, wenn sie auch unzweifelhaft die Regel sei, doch in seltenen Fällen ausbleiben scheine, wie sich besonders am Humerus zeigt, wo bisweilen trotz der Abstossung eines Sequesters, der auf eine längere Strecke die ganze Dicke der Diaphyse mit glatter Aussenfläche darstellt, unverkürzter continuirlicher Ersatz stattfindet.

Auf diesem Standpunkte stehe ich auch noch heute. Das Zusammentreffen der glatten Aussenfläche des Sequesters mit den Lücken in der Kapsel ist ein so eclatantes, dass von einem Zufall hierbei in keiner Weise die Rede sein kann. Der Umstand ferner, dass diese in der Sequesterkapsel befindlichen Lücken vielfach durch eine derbe fibröse Membran überbrückt sind, welche die continuirliche Fortsetzung des Periosts der angrenzenden Knochentheile ist, beweist, dass hier nicht etwa das Periost in seiner ganzen Dicke durch Entzündung und Eiterung zerstört ist. Unter diesen Umständen kann nur die Osteoblastentheorie die Entstehung dieser Lücken erklären, indem sie dieselben auf den Verlust der osteogenen Schicht des betreffenden Perioststücks durch die Eiterung zurückführt. Die metaplastische Theorie, welche im Periost überhaupt nur eine gewöhnliche fibröse Membran sieht, ist nicht im Stande zu erklären,

warum dieser derbe fibröse Ueberrest des Periosts sich an der an anderen Stellen so reichlich eingetretenen Knochenbildung nicht theiligt hat.

Was übrigens das Zugrundegehen der osteogenen Schicht durch die Eiterung betrifft, so erklärt sich dasselbe sehr leicht und einfach durch die Virchow'sche Eitertheorie, nach welcher die gewucherten Gewebszellen in Eiterkörperchen übergehen und von der exsudirten Blutflüssigkeit fortgeschwemmt werden. Auf diesem Standpunkt der Erklärung stand Sédillot. Andererseits bietet aber auch die Cohnheim'sche Theorie eine leichte und natürliche Erklärung dadurch, dass die ausgewanderten weissen Blutkörperchen nebst der exsudirten Blutflüssigkeit die Zellschicht von der Innenfläche des Periosts ablösen und mit sich fortführen.

Beide Erklärungen lassen es übrigens durchaus nicht unwahrscheinlich erscheinen, dass ein derartiger Verlust der osteogenen Schicht wohl die Regel ist, dass aber auch Ausnahmen von derselben vorkommen, indem die osteogene Schicht trotz der Eiterung auf mehr oder weniger ausgedehnte Strecken erhalten bleibt, und wir sehen daraus, dass das inconstante Verhalten des Periosts, welches in seltenen Fällen durch die Eiterung an seiner Innenfläche seine knochenbildende Fähigkeit nicht einbüsst, durchaus keine Thatsache ist, zu deren Erklärung wir gewagte und unwahrscheinliche Hypothesen herbeizuziehen genöthigt wären.

Sehr eng schliesst sich hier die Frage an, in wiefern wir berechtigt sind von dem mechanisch abgelösten Periost, wie dasselbe nach subperiostalen Resectionen zurückbleibt, Knochenbildung zu erwarten. Diese für die praktische Chirurgie so ausserordentlich wichtige und vielfach discutirte Frage ist von zwei der hervorragendsten französischen Chirurgen in demselben Jahre besonders eingehend behandelt: von Ollier in seinem *Traité de la régénération des os*. Paris 1867 in positivem Sinne, von Sédillot in seinem *De l'évidement des os*. 2. Edit. Paris 1867 in negativem Sinne. Die grosse chirurgische Erfahrung, welche beiden Autoren zu Gebote steht und die Schärfe der Dialektik, mit welcher der eine für, der andere wider die Regenerationsfähigkeit von Seiten des abgelösten Periosts plaidirt, lässt diese beiden Bücher in ihrer Zusammenstellung besonders interessant erscheinen für jeden, welcher dieser hochwichtigen Frage ein reges objectives Interesse entgegenbringt.

Was meine Ansicht in dieser Streitfrage betrifft, so hat Sédillot sich dadurch ein unbestreitbares Verdienst erworben, dass er jene zahlreichen phantastischen Berichte über die ausgedehntesten Rege-

nerationen in der zurückgelassenen Periostscheide, wie sie von vielen Seiten, unter Anderen auch von dem eigentlichen Vater der subperiostalen Resektionen von Larghi (de Verceil) selbst herstammten (*Gazette medicale de Paris*. 1847 u. 1859 und *Operazioni sottoperiostee et sottocapsulari*. Torino 1855), durch eine mit geistreicher Malice reich gewürzte Kritik auf ihren wahren Werth zurückführte und damit den hochgespannten Erwartungen einiger sanguinischer Chirurgen einen wirksamen Damm entgegensetzte. Andererseits geht er in seiner Skepsis wohl unzweifelhaft zu weit, wenn er die Bildung von Knochengewebe in der abgelösten Periostscheide als ein gar so seltenes Ereigniss betrachtet, welches bisher nur durch spärliche sicher constatirte Fälle bewiesen sei.

Meine eigenen Erfahrungen auf diesem Gebiet sind mehr allgemeiner Natur, da mir kein casuistisches Material zu Gebote steht, aus dem ich einzelne Fälle als Beleg für meine Ansichten citiren könnte. Diese ganze Frage hängt jedoch so genau mit der Osteoblastentheorie zusammen, kann, soviel ich sehe, nur durch die Osteoblastentheorie beantwortet werden, dass ich kein Bedenken trage, meine im Verlauf von 7 Jahren an einem grossen chirurgischen Material gebildeten Ansichten trotz ihrer Allgemeinheit hier darzulegen.

Vor Allem muss man unterscheiden zwischen der Regenerationsfähigkeit des abgelösten Periosts während des kindlichen Alters und während der späteren Zeit.

Das jugendliche Periost besitzt an seiner Innenfläche noch einen ausgedehnten Osteoblastenbelag, der etwa bis zur Pubertät eine sehr lebhaft Thätigkeit entfaltet und von der Pubertät bis zum vollendeten Längenwachsthum zwar in erheblich verringerter Intensität gegen früher, aber immerhin noch ziemlich bedeutender Intensität gegen später sich äussert. Dass nun das mit sorgfältiger Schonung seiner Innenfläche abgelöste jugendliche Periost im Stande ist in sich Knochen zu bilden, ist wohl über jeden Zweifel erhaben und wird auch von Sédillot nicht bestritten. Er erkennt vielmehr als unzweifelhaft an, dass in einem Falle von Giraldès bei einem vierjährigen Kinde in der abgelösten Periostscheide des Humerus nach Entfernung eines 6½ Cm. langen Stücks der Diaphyse sehr ausgiebige Regeneration mit nur ganz geringer Verkürzung stattgefunden habe (*De l'evidem.* p. 282). Der Grad der Eiterung, welcher sich nach der Operation einstellt, übt indess auch in diesem Lebensalter auf die Regenerationsfähigkeit des Periosts einen unzweifelhaften Einfluss. Durch die Eiterung kann die Regeneration voll-

kommen verhindert werden, was besonders bei schlecht genährten scrophulösen Kindern vorkommt, sie kann aber auch trotz einer ziemlich bedeutenden Eiterung zu Stande kommen. Die Erklärung hierfür ist die obige. Der Exsudationsstrom kann die Zellen der osteogenen Schicht mit fortführen oder er kann sie (wenigstens zum Theil) an Ort und Stelle lassen. Häufig kommt es daher auch vor, dass sich kein continuirlicher Knochen entwickelt, sondern nur eine Reihe von Knochenkernen, welche perlschnurartig in der fibrösen Grundlage des Periosts aufgereiht sind.

In der Zeit zwischen Pubertät und vollendetem Längenwachsthum ist die Regenerationsfähigkeit des abgelösten Periosts auf alle Fälle bereits erheblich geringer, und die Fälle dürften hier allerdings schon sehr selten sein, in denen sich in dem abgelösten, nicht durch vorausgehende Entzündung verdickten Periost in dieser Lebensperiode ein ausgiebiger knöcherner Ersatz bildet.

Nach vollendetem Längenwachsthum hat das abgelöste, nicht durch vorausgehende Entzündung verdickte Periost nur noch eine sehr geringe Fähigkeit der Knochenbildung, und man kann in keiner Weise auf knöchernen Ersatz rechnen, wenn man in diesem Lebensalter ein Stück von der ganzen Dicke eines Knochens mit Zurücklassung der Periostscheide exstirpirt.

Das Periost erlangt aber auch im erwachsenen Alter seine knochenbildende Fähigkeit wieder, wenn es sich entzündet und dadurch seine osteogene Schicht erneut. Exstirpirt man bei einem erwachsenen Thier, bei dem man auf experimentellem Wege einen Knochen in Entzündung versetzt hatte, etwa in der 2. bis 4. Woche nach dem Experiment ein Knochenstück mit Zurücklassung des verdickten Periosts, wie es Ollier und Sédillot gethan haben, so stellt sich die Chance der Regeneration ausserordentlich viel günstiger als wenn das zurückgebliebene abgelöste Periost zur Zeit der Operation nicht entzündet war. Auch hier kann eine ausgedehnte Eiterung, ein schlechter allgemeiner Ernährungszustand, schlechte hygieinische Verhältnisse etc. die Regeneration verhindern, aber die Chance der Regeneration im abgelösten verdickten und entzündeten Periost ist stets viel grösser als im abgelösten normalen. Dies ist auch der Grund, warum beim Menschen die secundären Verletzungsresectionen so sehr viel bessere Aussichten auf Regeneration gewähren als die primären. Bei den letzteren bleibt das dünne normale Periost in der Wunde zurück, welches einer ausgedehnten osteogenen Schicht an seiner Innenfläche entbehrt, bei jenen das verdickte stark vascularisirte Periost, dessen Innenschicht von einer continuirlichen

Osteoblastenlage bedeckt ist und bisweilen bereits von jungen neugebildeten Knochenlagen, die bei der Resection mit dem Elevatorium von der Oberfläche des darunter liegenden Knochens mit abgelöst wurden.

So gibt die Osteoblastentheorie, so viel ich sehen kann, vollkommen genügenden Aufschluss über die Verhältnisse der Knochenbildung im abgelösten Periost, während die metaplastische Theorie durchaus ungenügend ist. Nach dieser letzteren, welche in ihrer ursprünglichen Fassung lautet: das Periost ist gewöhnliches Bindegewebe und besitzt keine grösseren knochenbildenden Fähigkeiten als jedes andere Bindegewebe, käme es gar nicht darauf an, was man nach der Exstirpation eines Knochenstücks in der Wunde zurücklässt, wenn es nur Bindegewebe ist. Periost, Fascie, intermusculäres Bindegewebe, Alles wäre gleich gut um den Knochendefect zu ersetzen, und vor dieser Consequenz dürfte wohl jeder Chirurg zurückschrecken.

Ausser den acut entzündlichen Knochenbildungen gibt es auch noch Knochenbildungen chronisch entzündlichen Charakters. Die bekanntesten Beispiele dieser Art sind der Reiterknochen und der Exercirknochen.

Unter dem Einfluss oft wiederholter mechanischer Schädlichkeiten entwickeln sich hier beträchtliche Knochenauswüchse, welche beim Reiterknochen in den Bahnen der Adductorensehnen, beim Exercirknochen in der Bahn des M. deltoideus fortschreiten. Die Erklärung, welche die Osteoblastentheorie hierfür liefert, ist folgende: Die häufig wiederholte mechanische Schädlichkeit führt zuerst zu einer localen Wucherung der Osteoblasten zwischen Knochen und Periost. Die hierdurch hervorgegangenen Zellen schieben sich in das fibröse Gewebe des Periosts hinein, durchsetzen dasselbe und schreiten in den präformirten Bahnen bestimmter Sehnen und Muskel fort, Knochengewebe bildend und selbst wieder an der äussersten Spitze des neugebildeten Knochens wuchernd und weiterschreitend.

Die metaplastische Theorie würde dieses Verhältniss einfach so erklären, dass sie sagt: Das häufig gezerzte und gequetschte Bindegewebe von Sehne und Muskel geräth in den Zustand chronischer Entzündung und wandelt sich in Knochengewebe um. Auf diese Weise wäre nur nicht erklärt, warum diese Knochenbildungen stets ihren Ursprung von präexistirenden Knochen nehmen und warum sie nicht viel mehr ebenso häufig isolirt in Sehnen und Muskeln vorkommen. Der Vorzug der durch die Osteoblastentheorie gelieferten

Erklärung scheint mir eben darin zu liegen, dass sie dies Verhältniss zum alten Knochen mit zu erklären im Stande ist.

Auf diese selbe Weise erklärt nun die Osteoblastentheorie alle jene Sehnen- und Muskelverknöcherungen, die von dem einen Insertionspunkt am Knochen ihren Ursprung nehmend bisweilen so lange fortschreiten, bis sie an dem anderen Insertionspunkt ihr Ende finden. Im Privatbesitz des Herrn Geheimrath v. Langenbeck befindet sich ein für diese Verhältnisse vorzügliches Specimen, an dem ein grosser Theil des M. psoas eine solche Verknöcherung durchgemacht hat.

Eine mächtige Knochenmasse beginnt mit breiter Insertion in der rechten Darmbeingrube und setzt sich von dort, das Hüftgelenk überbrückend, bis zum Trochanter minor fort, an dem sie wieder mit breiter Insertion haftet. Von welchem Punkt hier die Knochenbildung begonnen hat, dürfte sich kaum mehr feststellen lassen, wahrscheinlich wohl vom Becken und von dort sind die Osteoblastenzellen in den präformirten Bahnen des M. iliopsoas fortgewandert, bis sie sich mit den an der Innenfläche des Periosts am Trochanter minor befindlichen wohl gleichfalls durch fortgeleitete chronische Entzündung gewucherten Osteoblasten vereinigten und damit ihre Insertion am Oberschenkel fanden.

Auf diese Weise ist die Osteoblastentheorie im Stande alle jene mehr oder weniger auf chronischer Entzündung beruhenden Muskel- und Sehnenverknöcherungen zu erklären, welche in unmittelbarer Continuität mit einem Insertionsknochen stehen, ja sie hat vor der metaplastischen Ossificationstheorie den grossen Vortheil diese Continuität des alten Knochens mit dem neugebildeten Knochengewebe als eine Nothwendigkeit darstellen zu können, während die metaplastische Theorie dieselbe höchstens als eine Zufälligkeit aufzufassen im Stande ist.

Dieselbe Entstehungsart haben auch die knöchernen Ankylosen, obgleich sie der Heftigkeit nach, mit welcher der Process meistens beginnt, eher zu den acut entzündlichen Knochenneubildungen gerechnet werden könnten. Unter dem Einfluss der auf die knöchernen Gelenkenden übergreifenden oder von denselben ausgehenden Entzündung wuchern die dort befindlichen Osteoblasten der subperiostalen Schicht und schreiten in den präformirten Bahnen der Gelenkkapsel und Bänder weiter fort, bis sie den zweiten das Gelenk bildenden Knochen erreichen. Auf diese Weise schaffen sie aus den bis dahin rein fibrösen Theilen knochenbildungsfähige Gewebe. Unterdessen sind die Gelenkknorpel selbst durch Wucherung

ihrer Zellen erweicht und gelockert, und verschmelzen entweder direct mit einander in der Form der Knorpelankylose, oder gehen durch Zerklüftung der Intercellularsubstanz auf metaplastischem Wege in fibrilläres Bindegewebe über, welches von beiden Seiten her zusammenwächst und dadurch fibröse Ankylose bildet. Beide Zustände, die knorpelige sowohl als die fibröse Ankylose können dann entweder als solche persistiren, oder sie wandeln sich durch Uebertritt von Osteoblasten, die wahrscheinlich aus den Maschen der Spongiosa der Gelenkenden stammen, in Knochengewebe um. Die Stelle, an welcher die beiden Gelenkflächen zusammenstiessen, bleibt anfangs durch eine Lage compacter Knochensubstanz angedeutet. Später schwindet vielfach diese Lage durch Vergrößerung der zwischen den Knochenbälkchen enthaltenen Maschen und ohne jede erkennbare Grenze geht dann das spongiöse Gefüge der beiden Gelenkenden in einander über.

Der gleiche Vorgang findet statt, wenn es gelingt eine nach Fractur zurückgebliebene Pseudarthrose durch eines der vielen Verfahren zu heilen, welche darauf ausgehen, eine acute Entzündung in den beiden angrenzenden Knochenstücken hervorzurufen. Der eingeführte fremde Körper, sei es nun ein Elfenbeinstift oder ein Setaecum führt zur Entzündung und damit zur Wucherung der subperiostalen Osteoblastenschicht. Diese wuchernde Zellschicht findet in den ligamentösen die beiden Knochen verbindenden Strängen präformirte Bahnen, in denen die Zellen fortschreiten. So entsteht aus fibrillärem Bindegewebe verknöcherungsfähiges Gewebe, durch dessen Uebergang in Knochengewebe die Heilung erfolgt. Oft freilich wird dieser Zweck nicht erreicht und zwar entweder, weil der Reiz zu gering war, um eine starke entzündliche Hyperämie hervorzurufen, die dann zu einer ausgiebigen Gewebsbildung hätte führen können, oder weil der Reiz zu stark war und deshalb die entzündliche Hyperämie sofort in Eiterbildung überging, oder drittens weil die gewebsebildenden Processe bei den alten und decrepiden Individuen, bei denen besonders oft Gelegenheit für derartige Operationen gegeben ist, so sehr darniederliegen, dass sie auch durch eine starke entzündliche Hyperämie nicht mehr in ausreichender Weise angeregt werden können.

Gehen wir nun zu den Knochenbildungen über, welche aus dem alten Knochen hervorgehend, nicht den Charakter der entzündlichen Gewebsbildung, sondern den Charakter der Geschwulst, des Tumors im engeren Sinne darbieten. Man bezeichnet diese Knochengeschwülste bekanntlich mit dem Namen der Exostosen. Nach Virchow's Vor-

gange (Geschwülste Bd. 2. 1865. S. 9) unterscheidet man zwei Arten derselben: diejenigen Exostosen, welche an ihrer Oberfläche von Knorpel bedeckt sind (die *Exostosis cartilaginea* von A. Cooper), und die bei Weitem häufigeren, welche eine rein bindegewebige Umhüllung haben.

Die uns hier in Bezug auf diese Geschwülste interessirende Frage ist die: Entstehen diese Geschwülste durch Metaplasie theils aus Bindegewebe und theils aus Knorpel, oder liefern Bindegewebe und Knorpel auch hier nur das provisorische Stützgerüst, auf welches die Osteoblastenzellen das neugebildete Knochengewebe auflagern?

Die directe Untersuchung, die ja in allen diesen Fragen das erste Wort zu reden hat, hat auf diese Frage, so viel ich sehen kann, keine bestimmte Antwort gegeben. Das Wachsthum der meisten Exostosen ist ein relativ langsames, und man kann daher nicht erwarten bei der Untersuchung diejenigen Processe, welche dasselbe bewirken, sehr deutlich ausgeprägt zu finden. Ist man doch auch in der späteren Zeit des Knochenwachsthums, etwa zwischen Pubertät und vollendetem Längenwachsthum, nicht mehr im Stande durch die mikroskopische Untersuchung die Processe zu erkennen, durch welche das Wachsthum sich vollzieht.

Gibt somit die directe Untersuchung der Wachstumszone keine bestimmte Antwort auf obige Frage, so müssen wir uns fragen für welche Ansicht sich aus allgemeinen Gesichtspunkten die grössere Wahrscheinlichkeit ergibt, und hierfür scheint mir von Bedeutung, dass fast alle diese Geschwülste aus der Schicht zwischen Knochen und Periost ihren Ursprung nehmen. Eine sehr seltene Ausnahme bilden die im Knochenmark entstehenden Osteome, die deshalb mit dem Namen der Enostosen belegt sind (Virchow l. c. S. 42). Es ist daher unzweifelhaft, dass die Exostosenbildung als eine locale Steigerung desselben Processes zu betrachten ist, welcher das normale Dickenwachsthum des Knochens bewirkt, und Virchow hat besonders darauf aufmerksam gemacht, dass gerade die Exostosenbildung vielfach irritativ entzündlichen Ursprungs ist, und dass sich bei ihnen eine scharfe Grenze zwischen dem eigentlichen Tumor und der entzündlichen Neubildung nicht ziehen lasse. Wer nun das ganze normale Dickenwachsthum und die entzündlichen periostalen Auflagerungen nur für eine einfache metaplastische Umwandlung von fibrillärem Bindegewebe in Knochen hält, der wird natürlich auch die Exostosenbildung auf keinen anderen Process zurückführen. Wer aber die knochenbildende Fähigkeit des Periosts als

an eine besondere Osteoblastenschicht gebunden hält, der wird nicht daran zweifeln, dass auch die locale Steigerung dieser Fähigkeit die zur Exostosenbildung führt, auf diese selbe Zellschicht zurückzuführen ist.

Nun aber ist die letztere Auffassung, wie ich glaube oben bei der Betrachtung der normalen und entzündlichen Verhältnisse nachgewiesen zu haben, die bei Weitem besser begründete. Es ist unmöglich zu leugnen, dass das Periost in viel näherer Beziehung zur Knochenbildung steht als irgend eine andere fibröse Membran, und diese Fähigkeit kann das Periost nur besitzen vermöge einer ihm anhaftenden Zellschicht, welche den anderen fibrösen Membranen fehlt.

Sowie uns diese Ueberlegung dahin führt, für das normale Dickenwachsthum der Knochen die einfach metaplastischen Processe auszuschliessen und neoplastische an deren Stelle zu setzen, welche sich auch an jugendlichen Knochen, deren Wachsthumenergie noch eine grosse ist, durch die directe Untersuchung nachweisen lassen, so müssen wir folgerichtig auch die Exostosenbildung als eine locale Steigerung dieses normalen Processes auf Osteoblastenwirkung zurückführen.

Ob die Oberfläche der Exostosenbildung von Knorpel oder von Bindegewebe bedeckt ist, bildet dabei keinen principiellen Unterschied. Wir wissen vom entzündeten Knochen, dass die Osteoblastenschicht des Periosts ausgewachsener Knochen, wenn sie durch starke Reize zu einer sehr lebhaften Knochenbildung angeregt wird, Knorpelgewebe bilden kann. Virchow hat das für den Callus und die Pfannenbildung bei veralteten Luxationen (l. c. S. 16) nachgewiesen, Ollier für die transplantierten abgetrennten Perioststücke (Traité T. 1. p. 100), ich selbst für die entzündliche Periostose (v. Langenbeck's Arch. Bd. 21. S. 166). Dieses Knorpelgewebe geht dann erst wieder in Knochengewebe über, und dieser Uebergang dürfte allerdings durch einfache Metaplasie erfolgen. Es ist dabei jedoch zu bedenken, dass dieses aus der gewucherten Osteoblastenschicht hervorgegangene Knorpelgewebe in functioneller Beziehung nicht nothwendiger Weise mit dem gewöhnlichen Hyalinknorpel für identisch zu halten ist. Nach dieser Auffassung wäre also der Knorpelbelag der damit versehenen Exostosen so zu deuten, dass er hervorgegangen ist aus einer besonders lebhaften Osteoblastenthätigkeit. Es würde damit übereinstimmen, dass die Knorpel-exostosen, wie Virchow hervorhebt, ein lebhafteres Wachsthum haben, als die von Bindegewebe bedeckten (l. c. S. 10).

Eine zweite Erklärung führt den Knorpelbelag dieser Exostosen auf persistirende Ueberreste der ersten Knorpelanlage oder des Epiphysenknorpels zurück (Virchow l. c. S. 14). Schliesst man sich dieser Hypothese an, so liegt es ebenso wie bei den von Bindegewebe umhüllten Exostosen in der Natur der Sache, dass sich das Wachsthum der Exostose von ihrem Knorpelbelag in derselben Weise vollziehen wird, wie das Wachsthum der Diaphyse vom Epiphysenknorpel.¹⁾ Wer nun dieses Wachsthum als einen metaplastischen Process auffasst, der wird natürlich auch das Wachsthum der Knorpel-exostosen in derselben Weise deuten, wer dagegen das normale Längenwachsthum als neoplastischen Process betrachtet, wird dieselbe Voraussetzung auf die Knorpel-exostosen übertragen. Eine Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten ist durch die directe Untersuchung noch nicht erfolgt, da man bisher wohl kaum die Wachsthumzone schnellwachsender Knorpel-exostosen nach den hierbei in Betracht kommenden Richtungen untersucht haben dürfte.

Die oben erwähnten seltenen Fälle von Enostosen bieten der Erklärung durch die Osteoblastentheorie nicht die geringste Schwierigkeit, da die Anwesenheit der Osteoblastenzellen im Markgewebe während des ganzen Lebens wohl als sichere Thatsache zu betrachten ist.

Hier müssen wir noch einen kurzen Blick auf diejenigen Geschwülste werfen, welche Virchow von den Knochengeschwülsten trennt und als verknöchernde Geschwülste bezeichnet.

Dass Carcinome, Sarkome, Enchondrome die vom Knochen ausgehen, sei es nun vom Markgewebe oder von der subperiostalen Schicht in sich ein Knochengerüst neuer Bildung enthalten, ist eine Thatsache, welche der Osteoblastentheorie nicht die geringste Schwierigkeit der Erklärung darbietet. Schwerer zu erklären würde es sein, wenn die Metastasen solcher vom Knochen ausgehenden Geschwülste auch in den Weichtheilen den knochenbildenden Charakter beibehielten. Bei dem Krebs der Knochen ist das aber nie der Fall (Virchow, Deutsche Klinik 1858. S. 481). Das medulläre und periostale ossificirende Knochensarkom metastasirt bekanntlich nur selten und dann meist mit weichen Geschwulstknoten. Es sind jedoch einige Fälle bekannt, in denen die Metastasen dieser Geschwülste den ossificirenden Charakter beibehielten. So beschreibt

1) Bekanntlich wächst nur die Diaphyse durch die vorbereitenden Processe des Intermediärknorpels, welcher deshalb auch besser Diaphysenknorpel hiesse. Die Epiphyse wächst von demjenigen Theil der epiphysären Knorpelanlage, dessen letzter Rest als Gelenkknorpel zurückbleibt.

Virchow (Geschwülste Bd. 2. S. 304) drei Fälle von periostalem Knochensarkom, in denen sich verknöcherte metastatische Knoten in den Lungen vorfanden, und ein Fall von Cooper Forster lehrt, dass auch das medulläre Knochensarkom Metastasen in den Lungen mit knöcherner Beimengung erzeugen kann (Virchow, Geschwülste Bd. 2. S. 334).

Auch zur Erklärung der Knochenbildungen in diesen metastatischen Knoten kann die Osteoblastentheorie möglicher Weise herbeigezogen werden. Wir wissen freilich noch nicht auf welchem Wege die metastatische Verbreitung der Geschwülste zu Stande kommt. Sollte jedoch die vielfach ausgesprochene Vermuthung begründet sein, dass Zellen der primären Geschwulst in den Blutstrom gelangen und von demselben fortgeführt werden, bis sie an irgend einer Stelle festsitzen, wo sie sich dann weiter entwickeln, so wäre es immerhin möglich, dass Osteoblastenzellen von der primären Geschwulst auf diesem Wege in die Lungen gelangen und dass somit auch die Knochenbildung der secundären Knoten auf Osteoblastenthätigkeit beruht. Der Umstand, dass diese Metastasen der Knochensarkome bisher nur in den Lungen gefunden sind, dient dieser Art der Entstehung als wesentliche Stütze.

Schliesslich komme ich zu denjenigen Knochenbildungen, welche, seien sie entzündlichen oder geschwulstartigen Charakters, mitten in den Weichtheilen ohne jede Continuität mit dem normalen Skelet entstanden sind. — Abstrahiren wir einmal zuerst von den Knochenbildungen in den Dermoidcysten, auf deren Besprechung ich sogleich zurückkomme, und versuchen wir das Verhältniss der relativen Häufigkeit jener Knochenneubildungen, welche sich in Continuität aus einem normalen Knochen entwickeln, zu denjenigen bei welchen das nicht der Fall ist, auf allgemeine Schätzung hin in Zahlen auszudrücken, so kommen wir vielleicht auf das Verhältniss von 1000:1. Also auf 1000 Fälle, in denen (mit Uebergang der normalen Knochenbildung) die entzündliche und geschwulstartige Knochenbildung vom alten Knochengewebe ihren Ursprung nimmt, kommt etwa ein Fall in dem sich eine solche mitten in den Weichtheilen vorfindet. Man kann diese Schätzung freilich als eine willkürliche angreifen, ich glaube auch nicht, dass ich das Glück gehabt habe auch nur annähernd das richtige Zahlenverhältniss zu finden; ich wollte eben nur die allgemein anerkannte Thatsache einigermaassen zahlenmässig ausdrücken, in welcher erdrückenden Majorität die vom alten Knochengewebe ausgehenden Knochenbildungen sich gegenüber den frei und isolirt innerhalb der Weichtheile entstehenden befinden.

Einfach dieses Verhältniss ist meiner Ansicht nach schon genügend, um die metaplastische Theorie der Knochenbildung aus Knorpel und Bindegewebe für den grössten Theil der pathologischen Knochenbildungen zurückzuweisen, denn wenn dem so wäre, so müssten wir erwarten, dass jedes beliebige Knorpel- und Bindegewebe diesen selben Veränderungen annähernd in derselben Häufigkeit wie der Epiphysenknorpel und das Periost unterlägen. Wir müssten erwarten, pathologische Knochenbildungen annähernd ebenso häufig in Muskeln, Sehnen und Fascien zu finden wie am Periost. Da dem nun aber nicht so ist, da vielmehr jeder isolirt in den Weichtheilen aufgefundene Knochenherd als eine der besonderen Beschreibung würdige Seltenheit betrachtet wird, so liegt meiner Ansicht nach hierin der zwingende Grund zuzugeben, dass die von Seiten des Periosts bewirkte Knochenbildung etwas anderes ist als eine einfache Metaplasie aus gewöhnlichem fibrillärem Bindegewebe.

Gehen wir nun behufs der Erklärung dieser isolirten Knochenbildungen zuerst auf die bereits erwähnten Dermoidcysten über, so weiss man für diese schon lange, dass es sich hier um embryonale Zellhaufen handelt, welche zum Aufbau der normalen Körpergewebe unverwendet geblieben, ihre besondere von den normalen Bildungsgesetzen vollkommen abweichende Entwicklung durchmachen können. Wir haben also in diesen Fällen nicht mehr Veranlassung uns darüber zu wundern, wenn wir in der Wand dieser Cysten Knochen und Zähne finden, als wenn wir in ihnen Haare und Drüsen, Muskeln und Nerven antreffen. Für die Dermoidcysten des Ovariums liegt ausserdem auch die Möglichkeit vor, dass es sich bei diesen Bildungen um gestörte Entwicklungen befruchteter oder unbefruchteter Eier handelt (s. Waldeyer, Archiv für Gynäkologie Bd. 1. 1870. S. 305).

Während somit für die Dermoidcysten ein von den normalen Bildungsgesetzen abweichender fötaler Zellhaufen als Keim der Geschwulstbildung allgemein anerkannt werden dürfte, so hat diese selbe Deutung noch ein erheblich weiteres, wenngleich weniger klar zu beweisendes Gebiet.

R. Remak war der Erste als er im Jahre 1854 (Deutsche Klinik S. 172) auf Grund seiner embryologischen Untersuchungen das Auftreten von Epithelialzellen an Stellen, an welchen sie nicht als abgeschnürt von ihrem epithelialen Mutterboden betrachtet werden konnten, mit der Möglichkeit erklärte, dass ein epithelialer Keim während der embryologischen Entwicklung sich verirrt habe, längere Zeit latent geblieben und später zur Basis einer epithelialen Wuche-

rung geworden sei. Thiersch schloss sich im Jahre 1865 (Der Epithelkrebs namentlich der Haut) dieser Hypothese an und erklärte durch dieselbe das primäre Auftreten von Epithelcarcinomen in rein bindegewebigen Organen. In demselben Jahre sprach Virchow die Vermuthung aus, dass (wie bereits oben erwähnt) einige Fälle von Exostosis cartilaginea und Enchondrom auf unverwendet liegen gebliebene Reste der ersten Knorpelanlage oder des Epiphysenknorpels zu beziehen seien und führte damit die Hypothese vom Epithel auf die Bindesubstanz über. In neuester Zeit erklärte Virchow aus solchen kleinen Knorpelresiduen die Entstehung von Knocheneysten (Monatsberichte der Berlin. Akademie math. n. Cl. vom 12. Juni 1876). Lücke führte die circumscripten Adenome der Brustdrüse auf solche embryonale Bildungen zurück (Die Lehre von den Geschwülsten in Pitha-Billroth's Handbuch der Chir. 1869. Bd. 2. S. 281). Cohnheim verwandte diese Hypothese nicht nur zur Erklärung sämtlicher maligner und heterologer Geschwülste, sondern sämtlicher Geschwülste überhaupt (Allg. Pathologie 1877. Bd. 1. S. 634).

So sehr ich nun auch der Ansicht bin, dass eine gewisse Vorsicht in der Verwendung dieser Hypothese wünschenswerth ist, so halte ich es doch für ganz sicher, dass ein Theil der in Weichtheilen vorkommenden Knochenbildungen und besonders diejenigen, welche sich am auffallendsten von den normalen Bildungsverhältnissen des betreffenden Theils entfernen, auf diese Weise erklärt werden können und müssen.

So sind die Knochenbildungen in Sept. corp. cavernos. penis, wie ein derartiger Fall von J. Lenhossék in Virchow's Archiv Bd. 60. S. 1 nebst Literaturangabe beschrieben ist, wohl unzweifelhaft auf diese Weise zu deuten und gleichzeitig als thierähnliche Bildung aufzufassen. Ebenso dürften die isolirten Knochenbildungen, die sich nicht selten mitten in der Falx cerebri vorfinden, so aufzufassen sein, dass ein Häufchen von Osteoblastenzellen, welches sich bei der Bildung oder dem ersten Wachsthum der Schädeldecke von der Innenfläche der Schädelkapsel abgespalten hat, in die Falx hineingelangt ist. Dieselbe Erklärung dürften die seltenen Fälle gestatten, in welchen mitten im Gehirn und zwar besonders im Kleinhirn Knochenbildungen vorkommen. W. Ebstein beschreibt einen derartigen Fall in Virchow's Archiv Bd. 49. S. 145 mit Angabe der ähnlichen beobachteten Fälle und der für diese Bildungen aufgestellten Erklärungen. Auch jene räthselhafte Geschwulst, die von J. Müller mit dem Namen des bösartigen Osteoids von Virchow als Osteosarcoma und Osteochondroma benannt (Geschwülste Bd. 1.

S. 538), bisweilen primär in Weichtheilen: Fascien, Lunge, Lymphdrüsen vorkommt und ossificirende metastatische Knoten in innere Organe entsendet, dürfte hierher zu rechnen sein.

Die isolirten Knochenkerne einer zweiten Gruppe haben das Gemeinsame, dass ihre Entstehung in enger Verbindung mit entzündlichen Processen steht. Hierher gehören die Knochenbildungen in Sehnen und Muskeln (die übrigens auch bisweilen auf fötale Keime zu beziehen sind. Virchow, Geschwülste Bd. 2. S. 87), die Knochenbildungen im Endocard, in der Pleura, den Häuten von Hirn und Rückenmark, in der Choroidea und im Glaskörper phthisischer Bulbi. An verirrte Keime ist hier wohl nicht zu denken und, da auch Osteoblastenzellen benachbarter Organe für diese Knochenbildungen nicht in Anspruch genommen werden können, so dürfte die einzige mögliche Erklärung die sein, dass es sich hier um metaplastisch entstandene Knochensubstanz handelt.

Dieselbe Erklärung glaube ich auch für die dritte Gruppe isolirter Knochenkerne in Anspruch nehmen zu dürfen, nämlich für diejenigen, welche als Theilerscheinung der senilen Involution auftreten, und welche sich demnach in ihrer Entstehung eng an die senile Verknöcherung der sogenannten permanenten Knorpel anschliessen. Eins der eclatantesten Beispiele dieser Gruppe ist die Knochenbildung in den Lungen, von welcher Virchow den ausge dehntesten bisher bekannt gewordenen Fall beschreibt und abbildet (Geschwülste Bd. 2. S. 101), ebenso dürften die kleinen Osteome, die sich bisweilen in der Haut alter Leute finden, hierher zu rechnen sein (ebendas. S. 104).

Wenn somit auch ein Theil dieser so ausserordentlich seltenen Fälle isolirter Knochenbildungen mitten in Weichtheilen eine Erklärung durch die Osteoblastentheorie nicht zulässt und uns nöthigt auf metaplastische Processe zurückzugreifen, so sind diese seltenen Vorkommnisse doch durchaus nicht geeignet, um die Osteoblastentheorie zu stürzen und der metaplastischen Ossificationstheorie für normale und pathologische Knochenbildung als Stütze zu dienen.