

Aus der propäd.-chir. Klinik der Kaiserl. Mil.-Mediz.-Akademie
zu St. Petersburg. (Direktor: Prof. W. A. O p p e l.)

Beiträge zur freien Knochenüberpflanzung.

Von Dr. med. **N. J. Baschkirzew**, Marinearzt, vormals kommandiert zur Klinik
und Dr. med. **N. N. Petrow**, Assistent der Klinik und Privatdozent f. Chirurgie.

(Mit 19 Abbildungen.)

Die freie Knochenüberpflanzung ist in den letzten Jahren nach einer ganzen Anzahl von Fällen gelungener Anwendung beim Menschen Allgemeingut der Chirurgen geworden.

Im großen und ganzen ist man sich bereits auch über die praktischen Regeln bei solchen Überpflanzungen einig. Lebenswarme oder irgendwie frisch konservierte periostbedeckte menschliche Knochenstücke werden ziemlich einstimmig bevorzugt. Dagegen sind die histologischen Einzelheiten im weiteren Schicksal von überpflanzten Knochen trotz vieler Arbeit noch lange nicht in erschöpfender Weise aufgeklärt.

Die verschiedenen Ansichten über den Gegenstand, welche im Laufe der Jahre auftauchten und untergingen, sind schon mehrmals zusammengestellt worden (Literat. bei *M a r c h a n d*, *A x h a u s e n*¹⁾); wir wollen sie nicht alle wieder auseinandersetzen, möchten aber der Schilderung unserer eigenen Ergebnisse einige literarische Angaben vorausschicken, und zwar erstens über diejenigen Forschungen, welche einen größeren Einfluß auf die ganze Frage ausgeübt haben, zweitens über einige neue Befunde, welche uns bedeutsam erscheinen.

An erster Stelle sind hier die vielseitigen, durch Jahrzehnte fortgeführten Untersuchungen *O l l i e r s* zu nennen, welche wohl

1) *M a r c h a n d*, Der Prozeß der Wundheilung. Deutsche Chirurgie, Lief. 16. Stuttgart 1901.

2) *A x h a u s e n*, Die pathol.-anat. Grundlagen usw. Med. klinik. II. Beiheft 1908; Die histolog. und klin. Gesetze der freien Osteoplastik. Archiv f. klin. Chir. 1908, Bd. 88.

gewürdigt, auch sehr viel zitiert, jedoch anscheinend lange nicht von allen Autoren an der Urquelle, an dem bezüglichlichen Hauptwerke ¹⁾ des großen Forschers studiert worden sind. Nur auf diese Weise ist es zu erklären, daß Olliers Ansichten über das Schicksal überpflanzter Knochen öfters dahin zusammengefaßt werden, daß nach seiner Ansicht der transplantierte Knochen am Leben bleiben und wachsen könne, das mittransplantierte Periost neues Knochengewebe produziere.

Trotz des Mangels an verschärften Untersuchungsmethoden hat Ollier bereits mit großer Bestimmtheit die verschiedene Rolle der einzelnen Bestandteile des Knochens bei seiner Überpflanzung auseinandergesetzt und nicht etwa das einfache Weiterleben des Transplantates im ganzen behauptet, was ihm öfters mit Unrecht zugeschrieben wird. Über das Schicksal ganzer transplantiertter Knochen heißt es bei ihm wörtlich: „Regressive Erscheinungen, Widerstand gegen die Destruktion, progressive Veränderungen — alle drei sind bei der Knochentransplantation zu finden; sie existieren nebeneinander bei der Mehrzahl der Pfropfungen von ganzen Knochen; ein Teil der Gewebe wird resorbiert, ein anderer leistet der Resorption Widerstand, wieder ein anderer proliferiert.“ (S. 424.) Das aktive Einheilen wird den „weichen Elementen“ des Knochens, d. h. den Zellen der Markräume und der Haversschen Kanälchen zugeschrieben. „Je jünger das Knochengewebe, je reicher es an weichen, proliferationsfähigen Elementen ist, desto besser heilt es ein“ (S. 425); und weiter: „Das Einheilen ist sogar für Fragmente kompakter Knochensubstanz möglich und zwar durch die Vermittlung des Markgewebes der Haversschen Kanälchen“ (S. 426). Auch eine destruktive Arbeit wird den Markelementen gegenüber dem Knochen zugeschrieben: „Die lebenden Teile des Knochens werden durch den Mechanismus der Medullisation, d. h. der Verwandlung von Knochengewebe in Markgewebe zerstört, die toten Teile werden mit der Zeit durch eine rein chemische Einschmelzung resorbiert“ (S. 425).

Die Aufklärung der Bedeutung der Knochenhaut für die Knochenregeneration ist bekanntlich das Hauptverdienst der

¹⁾ Ollier, *Traité expérimental et clinique de la régénération des os* t. I—II. 1867. Paris.

Ollierschen Versuche. Desto interessanter ist es hervorzuheben, daß nach Olliers eigenen Angaben die Knochenneubildung aus überpflanzten Perioststücken nur bei jungen Tieren sicherzustellen sei; bei älteren sei dagegen keine Ossifikation zu bemerken, vielmehr bleibe das Periost fibrös und gehe allmählich durch Resorption zugrunde (S. 78). Selbst bei jungen Tieren (Kaninchen, Hund, Katze) wird, nach Olliers Angaben, der aus dem transplantierten Periost entstandene Knochen öfters nach 3—4 monatlicher Zeitdauer wieder resorbiert, jedoch in Einzelfällen erweist er sich dauerhafter und kann selbst nach Jahren als solcher entdeckt werden (S. 412—13). In seiner spätesten wissenschaftlichen Äußerung — am Kongreß 1890 — betont Ollier¹⁾ mit noch größerer Bestimmtheit die temporäre Bedeutung der osteogenen Fähigkeit von überpflanztem Periost, gegenüber solchem, welches an seinem normalen Mutterboden festhaftet: „Wenn Periost und Knochen in entfernte Teile transplantiert werden, kann die knochenproduzierende Energie eine Zeitlang in überschüssige Tätigkeit versetzt werden, bald aber wird sie erschöpft und gibt dauerhafter Sterilität Platz.“

Aus diesen Sätzen ist klar zu erschen, daß Ollier keineswegs das einfache Weiterleben eines überpflanzten Knochens an dem neuen Orte angenommen hatte; vielmehr beschrieb er ein eigen tümliches Nebeneinander von Resorption und Proliferation, welches den heutigen Kenntnissen nahesteht. Bei der Proliferation schrieb er den zelligen Elementen der Markräume und Haverschen Kanälchen, und ganz besonders den Osteoblasten der Knochenhaut eine hervorragende Rolle zu.

Bei seiner vielseitigen Forschung auf dem Gebiete der Knochenregeneration ist es Ollier nicht entgangen, daß noch eine andere Quelle für diese Regeneration besteht, nämlich die Ossifikation der umgebenden Weichteile. Über diesen Gegenstand äußert er sich (allerdings nicht bei Besprechung der freien Knochenüberpflanzung) folgendermaßen: „Wir können nicht genügend darauf hinweisen, daß alle Gewebe der Bindestanz sich ossifizieren können und zwar bei Einwirkung bestimmter irritativer und pathologischer Bedingungen, welche wir

1) Ollier, De l'ostéogénèse chirurgicale. Verhandl. des internat. med. Kongresses zu Berlin 1890.

leider weder beherrschen, noch regulieren vermögen. Wir haben aber feststellen können, daß die greifbarste Ursache dieser Ossifikationen im Kontakte mit gereiztem Knochen oder Perioste liegt. Deshalb überschreitet die Verknöcherung bei Splitterfrakturen und Knochennekrosen die Grenzen des Periosts. Aus dieser Tatsache, welche ganz sichergestellt ist, soll jedoch nicht gefolgert werden, daß die umgebenden Weichteile für sich allein ein irgendwie bedeutendes Knochenstück wiederherstellen können“ (S. 254—55).

Von den nach Ollier erschienenen experimentellen Untersuchungen über Knochentransplantation hat die Barthsche Arbeit¹⁾ (unter Marchand) während über einem Jahrzehnt den größten Anklang gefunden.

Das faktische Ergebnis der Barthschen Versuche läßt sich bekanntlich dahin zusammenfassen, daß in überpflanzten Knochen fast alle zelligen Elemente zugrunde gehen und allmählich durch neues, aus dem umgebenden autochthonen Knochen entstandenes Knochengewebe ersetzt werden. Die Versuche sind tadellos ausgeführt, die Präparate nach guter Methode fixiert und eingehend mikroskopisch untersucht worden — die Ergebnisse sind infolgedessen an sich richtig, leider haben sie aber den Verfasser zu etwas weitgehenden Schlüssen verleitet. Die Versuche betreffen nämlich in der großen Mehrzahl die Replantation von ausgesägten Trepanationsscheiben, einige wenige wurden mit wandständig resezierten Stücken langer Röhrenknochen, nur ein einziger mit einem zirkulär resezierten Röhrenknochen angestellt; parallel ausgeführte Versuche mit Implantation von totem Knochen in ein knöchernes Lager haben dem Verfasser (Barth) gezeigt, daß auch in diesen Bedingungen ein Ersatz durch neugebildeten Knochen möglich ist — und nun hat Barth den Schluß gezogen, daß bei freier Knochentransplantation der überpflanzte Knochen in allen seinen Teilen absterbe und daß toter Knochen, ebenso wie lebender, durch neuen ersetzt werde; praktisch sei also toter Knochen vorzuziehen.

Einiges Fehlerhafte in dieser Behauptung hat eigentlich bereits derjenige selbst nachgewiesen, auf dessen Veranlassung

1) A. Barth, Histologische Untersuchungen über Knochenimplantation. Zieglers Beiträge, 1896, Bd. 17.

die Barthschen Versuche angestellt worden waren -- nämlich Marchand. In seinem Werke über Wundheilung (l. c.) ist eine Reihe neuer, von ihm selbst stammender Versuche, und zwar ebenfalls mit Replantation von Trepanationsscheiben angeführt. Alle Versuche mit abgetötetem Knochen (ausgekochtem, maceriertem, ausgeglühtem) haben einstimmig ergeben, daß der Ersatz durch neugebildeten Knochen hier weit langsamer als nach Implantation von lebenden Knochenscheiben vor sich geht (S. 489 ff.). Toter Knochen ist also lebendem nicht gleichwertig.

Ein weiteres Abweichen in den Anschauungen Marchands gegenüber den Schlußsätzen der Barthschen Arbeit besteht darin, daß Marchand auf Grund eigener und der von ihm veranlaßten Saltykowschen Versuche¹⁾ von Knochenüberpflanzung in Weichteile hervorhebt, daß dabei das mitüberpflanzte Periost, eventuell auch Mark, die Neubildung von Knochensubstanz besorgen könne, während die transplantierte Knochensubstanz auch hier abstirbt. Für diese Fälle erkennt also Marchand die Richtigkeit der Ollierschen Sätze an (S. 487).

Das Hauptergebnis der Barthschen Arbeit -- nämlich das Absterben nahezu aller zelligen Elemente in lebend transplantierten Trepanationsscheiben und den allmählichen Ersatz seitens der umgebenden Schädelknochen -- haben die neuen Versuche von Marchand in vollem Maße bestätigt und somit für diese Verhältnisse wohl auch endgültig bewiesen.

Für die Mehrzahl der Chirurgen im letzten Jahrzehnt des verflossenen und auch im ersten des laufenden Jahrhunderts galten aber nicht nur die durchaus richtigen Ergebnisse der Barthschen Arbeit, sondern auch seine etwas weitgehenden Schlüsse als feststehend. Nun sind mit den großen Fortschritten der praktischen Chirurgie die einschlägigen Operationen am Menschen häufiger geworden; dabei erwiesen sich -- besonders für Röhrenknochen -- lebend übertragene Menschenknochen jedem toten Material überlegen, indem letzteres nur ausnahmsweise guten Erfolg erzielen ließ, während ersteres besser einheilte und sogar nach temporärer Fistelbildung und Sequesterabstoßung

1) Saltykow. Über Transplantation zusammengesetzter Teile. Archiv f. Entwicklungsmechanik, 1900, Bd. 9.

festen Konsolidation und gute Funktion ergeben konnte. Somit wurde es einleuchtend, daß ein prinzipieller Unterschied zwischen lebend überpflanztem und tot übertragenem Knochen bestehen muß. Es bedurfte neuer, auf breiter Basis angestellter Versuche, um den scheinbaren Widerspruch zwischen den Ergebnissen der experimentellen Forschung und der klinischen Beobachtung aufzuklären.

Solche Versuche sind vor einigen Jahren von Axhausen (l. c.) veröffentlicht worden und diese Arbeit bedeutet wieder einen Wendepunkt in den Anschauungen der Chirurgen über den Gegenstand.

Axhausen transplantierte periostbedeckte und periostlose, lebende und abgetötete, autoplastisch, homoplastisch und heteroplastisch entnommene, einfach ausgesägte und längsgespaltene usw. Stücke von Röhrenknochen in ein knochenhaltiges Lager und in Weichteile. In Übereinstimmung mit Barth konnte er feststellen, daß die Knochenzellen der Transplantate in ihrer großen Mehrzahl allmählich absterben, daß aber deswegen lebend überpflanzter Knochen dem abgetöteten keineswegs gleichkommt, weil eben ersterer lebendes Periost und Mark mit sich trägt, aus welchen sich dann der Ersatz durch neues Knochengewebe vollziehen kann. Nach Axhausens Ausführungen kommt „als Quelle des Ersatzes in erster Linie das mitüberpflanzte Periost und zweitens erhaltene Teile des mitüberpflanzten Knochenmarks in Betracht; an dritter Stelle, aber nur in der Gegend des knöchernen Lagers, die knochenbildenden Gewebe dieses Lagers“.

Diese Schlußfolgerung hat vieles mit demjenigen gemeinsam, was seinerzeit Ollier gelehrt und auch Marchand (um nur den Bedeutendsten zu nennen) für die Knochentransplantation in Weichteile angenommen hatte (vgl. bei Marchand S. 487). Es fehlen aber bei Axhausen die Einschränkungen, auf welche Ollier hingewiesen hatte, nämlich daß die Proliferationsfähigkeit des überpflanzten Periosts nur bei jungen Individuen zu konstatieren ist, und daß die Dauerhaftigkeit der auf diesem Boden entstandenen Ossifikation keineswegs immer bedeutend ist.

Eine neue Versuchsreihe von Salykow¹⁾ über das Schick-

1) Salykow, Über Replantation lebender Knochen. Zieglers Beiträge. 1909, Bd. 45.

sal replantierter Trepanationsscheiben mit besonderer Berücksichtigung der Rolle des mitüberpflanzten Periosts (durchweg bei ganz jungen Kaninchen) ergab wiederum das Absterben der Knochenzellen, während im Periost, nach einer anfänglichen Schrumpfung, vom sechsten Tage ab Zellenneubildung eintrat; auch Knochenneubildung von hier aus war festzustellen, jedoch war über deren Dauerhaftigkeit nicht viel zu entscheiden, indem sie bald von derjenigen nicht abzugrenzen war, welche aus den Nachbarknochen heraus erfolgte.

Mit gutem Grunde hat es daher Frangenheim¹⁾ unternommen, eine neue Versuchsreihe mit Überpflanzung von Röhrenknochen auszuführen und dieselbe auf längere Zeit hinauszudehnen, um die Dauerhaftigkeit der osteogenetischen Funktion des mitüberpflanzten Periosts zu studieren. Seine Versuche sind ebenfalls an jungen Tieren (Kaninchen und Hunden) ausgeführt worden, welchen ca. 3 cm lange Stücke aus der Ulnadiaphyse reseziert und teils replantiert, teils ausgetauscht wurden; die Versuchsdauer erstreckte sich bis etwas über ein Jahr, zur Kontrolle wurden noch einige Versuche mit macerierten Knochen angestellt.

Nun konnte Frangenheim, ebenso wie Barth und Axhausen beobachten, daß die Knochenzellen der Transplantate in ihrer Mehrzahl absterben und durch neue Knochenelemente ersetzt werden, jedoch ein Teil der alten Zellen blieb sogar in den Versuchen längster Dauer färbbar, also anscheinend lebend. „Die Tatsache“, schreibt Frangenheim, „ist um so merkwürdiger, als der transplantierte Knochen, wiewohl einmütig angenommen wird, nach der Verpflanzung abstirbt. . . . Der Annahme, daß die Knochenkerne sich erholt, ihre Vitalität wieder erlangt hätten, möchte sich der Verfasser nicht anschließen. Die endgültige Entscheidung dieser Frage müssen wir schuldig bleiben“ (S. 249). Der maceriert eingehheilte Knochen trat viel schlechter in Verbindung mit den Sägeflächen, dennoch wurde er in einigen Fällen in guter Verbindung gefunden und war auch an ihm eine beginnende Substitution durch neuen, leben-

1) Frangenheim, Dauererfolge der Osteoplastik. Archiv f. klin. Chir. 1910, Bd. 93.

den Knochen zu sehen, jedoch schritt diese sehr viel langsamer vor sich als bei Überpflanzung lebender Knochen. Ebenfalls im Einklang mit Axhausen fand Frangenheim das mitüberpflanzte Periost lebensfähig und knochenproduzierend, allein trat die periostale Osteogenese gegenüber derjenigen aus den Sägeflächen der Knochen des Mutterbodens in den Hintergrund; auch verfiel der periostal neugebildete Knochen schneller der Resorption. Deshalb hält es Frangenheim für notwendig, die Frage aufzuwerfen, ob der vom überpflanzten Perioste gelieferte Knochen überhaupt längere Zeit bestehen, in die Tiefe vordringen und hier den alten Knochen aufzulösen und zu ersetzen vermag. Auch diese Frage wagt Frangenheim nicht mit Sicherheit zu lösen, weil er in seinen Versuchen niemals das Periost und das Knochenmark des Mutterbodens zerstört, also niemals ihre knochenbildende Arbeit ausgeschaltet hatte. Jedenfalls unterliegt nach Frangenhaims Ausführungen die Dauerhaftigkeit der Osteogenese aus dem mitüberpflanzten Periost einem berechtigten Zweifel.

Die Ergebnisse der experimentellen Forschung sind in den letzten Jahren durch eine Anzahl histologischer Untersuchungen an menschlichem Material ergänzt worden. Dieses betrifft fast durchweg periostbedeckte Knochenstücke, welche zu therapeutischen Zwecken eingepflanzt waren und nach verschieden langem Zeitraum wegen fehlerhafter Stellung, Rezidiv der ursprünglichen Krankheit, oder bei Gelegenheit des Todes der Patienten wieder herausgenommen und untersucht werden konnten. Solcher Fälle sind uns 18 bekannt geworden; sie betreffen in der großen Mehrzahl Röhrenknochenspannen oder ganze Diaphysenstücke, welche als Ersatz für fehlende Knochen eingepflanzt und nach verschieden langer Zeit wieder herausgenommen wurden und zwar drei Fälle von Axhausen^{1 2 3}) (51, 82 und 60 Tage, einer

1) Axhausen, Histolog. Untersuch. über Knochentransplant. am Menschen. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1907, Bd. 91.

2) Axhausen, Partielle Sequestrierung transplant. Knochengewebes. Arch. f. klin. Chir. 1909, Bd. 89.

3) Axhausen, Kritische Bemerkungen und neue Beiträge z. freien Knochentransplant. Arch. f. klin. Chir. 1911, Bd. 94.

von L ä w e n ¹⁾ (78 Tage), einer von Frankenstein ²⁾ (147 Tage), drei von Frangenheim ³⁾ (2 Monate, 1 und 2½ Jahre), einer von Pokotilo ⁴⁾ (10 Tage), sechs von Lobenhoffer ⁵⁾ (86 Tage, 2 Jahre, 5, 4, 3 und 2 Monate), zwei von Streißler ⁶⁾ (6 und 20 Monate) und einer von Pawlow-Silwanski ⁷⁾ (ca. 2 Jahre).

Fast allen Beschreibungen gemeinsam ist der Bericht über weitgehende Nekrose des überpflanzten Knochens. Nur Frankenstein will ihn in sehr großer Ausdehnung am Leben gefunden haben; da er aber selbst von herabgesetzter Vitalität und Minderwertigkeit der Kernfärbung spricht und seine Abbildung bei schwacher Vergrößerung wiedergegeben ist, so kann das wirkliche Leben des Knochens in großer Ausdehnung nicht als bewiesen gelten. Im Falle von Pawlow-Silwanski, wo ebenfalls über lebend gebliebenen Knochen berichtet wird, war überhaupt nur ein kleines Stück des Transplantats untersucht worden, und die Überpflanzung war nicht frei, sondern gestielt ausgeführt worden.

Kleinere Bezirke gut färbbarer Knochenzellen sind in den Präparaten menschlicher Knochen manchmal gefunden, manchmal auch vermißt worden, was uns wohl nicht wundern soll, denn systematische Untersuchungen eingepflanzter Menschenknochen an Serienschnitten wurden natürlich nicht ausgeführt. Über größere am Leben gebliebene Knochenteile berichtet Streißler, und zwar für einen Fall von autoplastischem De-

1) L ä w e n, Zur Histologie des frei transpl. periostgedeckten Knochens beim Menschen. Arch. f. klin. Chir. 1909, Bd. 90.

2) Frankenstein, Über freie Knochentransplantation. Beiträge zur klin. Chir. 1909, Bd. 64.

3) Frangenheim, Experimentelle und klinische Erfahrungen über Arthrorese durch Knochenbolzung. Arch. f. klin. Chir. 1909, Bd. 90.

4) Pokotilo, Das Schicksal lebend überpflanzten Knochengewebes (russisch). Chirurgia 1910, Bd. 27 u. Arch. f. klin. Chir. 1910, Bd. 93.

5) Lobenhoffer, Beiträge zur Lehre von der freien Osteoplastik. Beitr. z. klin. Chir. 1910, Bd. 70.

6) Streißler, Der gegenwärtige Stand unserer klinischen Kenntnis über die Transplantation menschlicher lebender Knochen. Beitr. z. klin. Chir. 1911, Bd. 71.

7) Pawlow-Silwanski, Zur Knochentransplantation. Chirurgia, 1911, Bd. 29 (russisch).

fektersatz in dem Humerus durch eine Tibiaspange bei einer 68 jährigen Frau. Das Präparat wurde nach 20 Monaten bei Gelegenheit der nachträglichen Amputation gewonnen und nun fand sich in der äußeren Hälfte des Transplantats in der Höhe seines mittleren Teiles ein bedeutender Bezirk mit gut färbbaren, allem Anscheine nach alten Knochenzellen, so daß für diesen Bezirk ein fortdauerndes Leben anzunehmen war. Die Streißlersche Beschreibung erscheint uns nicht ganz unanfechtbar. Die Fixation des Knochens war nicht tadellos, die Zellfärbung im ganzen Präparate ließ nach Verfassers eigenem Gestehen zu wünschen übrig und bei solchen Verhältnissen ist bekanntlich über die feinere Struktur von Zellkernen nicht viel zu entscheiden; allein bei der Länge des nach der Überpflanzung verflossenen Zeitraumes (20 Monate) ist es wohl kaum wahrscheinlich, daß abgestorbene Zellkerne auch nur ungefähr so wie normale aussehen würden, was doch an der Fig. 13 des Verfassers zu sehen ist. Deswegen kommen wir zu der Ansicht, daß selbst bei strengem Urteil, wenn nicht alle, so doch viele Knochenzellen, welche Streißler als überlebende anspricht, es auch in der Tat gewesen sind. Mit den oben angeführten Frangenhaimschen experimentellen Befunden, wo ebenfalls manche Knochenzellen nach längerer Zeit lebend erschienen, stehen die Ergebnisse von Streißler am Menschenknochen in gutem Einklang.

Beim Tier wie beim Menschen scheint also wohl die Mehrzahl, nicht aber die Gesamtzahl der Knochenzellen in frei überpflanzten Knochenstücken der baldigen Nekrose entgegenzugehen.

Was die Neubildung von Knochengewebe in menschlichen Transplantaten angeht, so ist eine solche fast in allen Fällen gesehen worden; nur in der 10 Tage alten Beobachtung von Pokotilo waren noch keine neuen Knochenschichten zu entdecken. Und auch Pawlow-Silwanski will in dem von ihm 2 Jahre nach der Überpflanzung untersuchten Phalanxstücke, welches unter die Nasenhaut transplantiert war, keinen neugebildeten Knochen gesehen haben. Ein vollständiger Umbau mit gänzlichem Verschwinden des alten abgestorbenen Knochens ist scheinbar noch nicht gesehen worden, wenigstens nicht bei gewöhnlicher Überpflanzung in Knochendefekte, und selbst in dem 2 Jahre nach Überpflanzung in einen Schädeldefekt bei

einem Kinde zur Untersuchung gelangten Rippenstück waren noch nekrotische Knochenreste zu finden (Fall *Lobenhoffer*).

Die Schichten des neugebildeten Knochens waren nach allen Beschreibungen hauptsächlich an der Oberfläche des übertragenen absterbenden Knochens, also subperiostal, teilweise auch um die Haversschen Kanälchen, hie und da auch um die Markhöhle herum entwickelt. Wohl daraus ist der Schluß zu erklären, welchen wir bei allen Autoren begegnen, daß nämlich die Quelle der Knochenneubildung in dem mitüberpflanzten Periost, event. auch Mark, zu suchen sei. Überzeugende Gründe für irgendeine präzise Annahme in dieser Beziehung sind jedoch unseres Erachtens an dem menschlichen Material kaum zu erbringen, weil die einzelnen Präparate, welche ziemlich lange Zeit nach der Transplantation gewonnen und untersucht werden, keinen vorurteilslosen Schluß über die Quelle der erfolgten Regeneration ziehen lassen; ist doch ein bestimmtes Urteil selbst an ganzen Serien von experimentell gewonnenen Präparaten so schwer zu fällen!

Spezielle Angaben über die mikroskopische Untersuchung des Periosts am überpflanzten Menschenknochen (nach 86 Tagen) finden wir bei *Lobenhoffer*. Er ist, wie viele andere, zur Überzeugung gelangt, daß „die Knochensubstanz des Transplantats abstirbt und nur das Periost am Leben bleibt und der Mutterboden für die Knochenneubildung und den schließlichen Ersatz des toten Knochens durch lebenden wird“. Um nun festzustellen, ob das überpflanzte Periost in seinem Ganzen am Leben geblieben ist, unternahm *Lobenhoffer* die elektive Färbung der elastischen Fasern; dabei stellte es sich heraus, daß „von der doch sehr starken Fibroelastica des Periosts nur ganz spärliche Reste übrig geblieben waren, die an einzelnen Stellen als Knäuel lagen, ohne jeden Zusammenhang miteinander“. Eine richtige Pfropfung des Periosts im ganzen war also nicht nachzuweisen und kann demnach das Weiterleben höchstens für die innerste sogenannte Osteoblastenschicht des transplantierten Periosts behauptet werden.

Über die Resorption in überpflanzten menschlichen Knochen wird ungefähr dasselbe mitgeteilt, was aus den Experimenten bekannt geworden ist; es kommt Arrosion und lakunäre Zerstö-

rung durch Riesenzellen, daneben aber auch allmähliche Substitution zur Beobachtung. Höchst eigentümlich erscheinen die Frangenhaimschen Befunde über die Resorption bei Knochenbolzung, also bei Überpflanzung eines Knochenstückes in das Innere von spongiösen Knochen und Knochenteilen. Hier geht mit der Zeit der ganze Bolzen samt Mark, Corticalis und Periost verloren, wenigstens ist er nicht mehr als solcher zu erkennen und bleibt nur an seiner Stelle eine ringförmige Verdichtung der Spongiosabälkchen des gebolzten Knochens; auf der Höhe des Gelenkspaltes kann als einziges Zeichen des dagewesenen periostbedeckten Bolzens eine einfache bindegewebige Verwachsung entstanden sein, so daß am Röntgenbilde der Schatten des Bolzens an dieser Stelle unterbrochen erscheint. In praktischer Hinsicht will Frangenheim die Frage vom Nutzen des Periosts für die zur Bolzung verwendeten Knochenstücke dahingestellt lassen.

Eine eingehende mikroskopische Untersuchung eines abgetötet überpflanzten Knochens beim Menschen (8 cm langes Stück in einen Tibiadeфекt gut eingeheilt und nach 9 Monaten herausgenommen) finden wir bei Kausch¹⁾. Neben Abbau war hie und da auch Anbau neuen Knochens, aber in sehr beschränktem Maße, zu entdecken.

Wenn wir nun auf Grund der angeführten Forschungen eine Übersicht der heutigen Kenntnisse über unseren Gegenstand entwerfen dürfen und zunächst nur das streng Erwiesene im Auge behalten, so kommen wir zu folgenden Ergebnissen: Bei Überpflanzung artgleichen lebenden Knochens geschieht in demselben zunächst ausgedehnte Degeneration der zelligen Elemente, dann Resorption und zugleich Ersatz durch neue Knochenelemente; letztere lagern sich, an der Peripherie unter dem Periost, tiefer um die Haversschen Kanälchen, event. auch um die Markhöhle herum ab. Form und Größe der Transplantate können nach erfolgter Regeneration und Umbau erhalten oder verändert, und nämlich den neuen funktionellen Ansprüchen angepaßt wer-

1) Kausch, Freie Transplantation toten Knochens. Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Chir. Kongreß 1909; Über Knochenersatz, Beitr. z. klin. Chir. 1910, Bd. 68.

den. Bei Übertragung abgetöteten Knochens kommt es ebenfalls zur Resorption und, wenn die Überpflanzung in ein knochenhaltendes Lager erfolgt war, so geschieht auch Ersatz durch neue Knochenelemente von seiten des autochthonen Knochens, aber jedenfalls viel langsamer und mangelhafter als bei lebend transplantiertem Knochen.

Dies sind wohl die hauptsächlichen Kenntnisse, welche heutzutage als vollständig sichergestellt gelten können. Viele Einzelheiten in dem Regenerationsprozeß und ganz besonders die respektive Bedeutung des mitüberpflanzten Periosts und der Elemente des Mutterbodens sind noch nicht genügend klargestellt. Wir wollen uns darüber unten bei der Schilderung unserer eigenen Ergebnisse insofern äußern, als dazu das neue Material Gelegenheit geben kann.

Eigene Untersuchungen.

Unsere Versuche sind in ihrer überwiegenden Mehrzahl von dem einen von uns (B.) auf Veranlassung des anderen (P.) ausgeführt worden. Begonnen wurden sie bereits vor über drei Jahren, noch vor dem Erscheinen der großen Arbeit Axhousens. Die ursprüngliche Aufgabe, welche wir uns damals gestellt hatten, bestand darin, in ganz systematischer Weise und jedesmal an ein und demselben Versuchstier das Schicksal überpflanzter Knochen je nach autoplastisch oder homoplastisch erfolgter Transplantation miteinander zu vergleichen. Dabei wollten wir jede knochenbildende Tätigkeit von seiten eines knochenhaltenden Mutterbodens ausgeschaltet wissen, welche bei der Beurteilung der Quelle eventueller Regenerationsprozesse an den Transplantaten störend wirken könnte; deshalb beschlossen wir die Knochen in Weichteile zu transplantieren und zwar in ein Muskellager aus dem Grunde, weil ein solches auch in der Norm die Umgebung von Röhrenknochen darstellt und auf ihre Form und Leben bekanntlich in hohem Maße einwirkt. Auf diese Weise hofften wir zur Lösung der immer noch strittigen Frage über das Weiterleben oder Absterben und über die Quelle der Regeneration bei Überpflanzung von Röhrenknochen beitragen zu können.

Inzwischen erschien die Axhausen'sche Arbeit, Lexer¹⁾ veröffentlichte seine schönen klinischen Erfahrungen, Barth²⁾ änderte seinen früheren extremen Standpunkt, es kamen immer neue Fälle von Knochenüberpflanzung beim Menschen zur histologischen Untersuchung — mit einem Worte erfolgte in kurzer Zeit ein unerwartet schnelles Wachstum des chirurgischen Könnens und auch des Wissens auf dem Gebiete der freien Osteoplastik. Hand in Hand mit diesem Wachstum tauchten naturgemäß neue Fragestellungen auf, welche wir in unseren Versuchen ebenfalls berücksichtigen wollten und so entstand eine ziemlich bedeutende Versuchsreihe, deren größter Teil bereits vor über einem Jahr abgeschlossen und von dem einen von uns (B.) als Doktordissertation publiziert worden ist³⁾. Dasselbst sind die bezüglichen Versuchsprotokolle ausführlich mitgeteilt, so daß wir davon an dieser Stelle nur das Hauptsächlichste erwähnt wissen möchten. Dazu kommen noch einige neue Versuche, welche nachträglich ausgeführt wurden (von P.) und als Ergänzung soll ein röntgenologisch und auch histologisch untersuchter Fall von periostloser Knochentransplantation beim Menschen geschildert werden, welchem unseres Wissens bisher kein analoger zweiter bekannt geworden ist.

Alle Versuche sind an Kaninchen und zwar fast durchweg an erwachsenen Tieren angestellt worden. Die große Mehrzahl der Tiere sind am Ende des Versuchs getötet worden, um die herausgeschnittenen überpflanzten Knochen mitsamt einer dünnen Schicht der umgebenden Muskulatur in ganz frischem Zustande fixieren zu können. Die Fixation geschah im Hellyschen Gemisch (Zenker-Formol), dann folgte die Auflösung der Hg-Salze in Jod-Alkohol, Dekalkination in 5—6proz. Salpetersäure, Abwaschung, Entwässerung, Einbettung in Celloidin und Halbierung eines jeden Stückes, um aus der einen Hälfte Querschnitte, aus der anderen Längsschnitte herzustellen.

Die erste Versuchsserie umfaßt 20 Kaninchen, welchen pe-

1) Lexer, Die Verwendung der freien Knochenplastik. Arch. f. klin. Chir. 1908, Bd. 86.

2) Barth, Über Osteoplastik. Arch. f. klin. Chir. 1908, Bd. 86.

3) Baschkirzew, Über die Überpflanzung von Röhrenknochen. Diss. S. Petersburg 1910 (russisch).

riostbedeckte und mit Knochenmark versehene $\frac{3}{4}$ — $1\frac{1}{2}$ cm lange Stücke von Metatarsalknochen in die Glutealgegend tief intramuskulär überpflanzt wurden. Jedes Tier bekam zwei Knochenstücke überpflanzt, das eine — in die eine Glutealgegend — aus seinem eigenen Metatarsus (Autoplastik), das andere — in die andere Glutealgegend — aus dem nämlichen Knochen eines anderen Kaninchens von annähernd gleicher Größe und Gewicht (Homoplastik). Die Versuchsdauer war 2, 3, 4, 8, 9, 9, 11, 13, 17, 19, 23, 24, 27, 29, 46, 65, 100, 182, 289 und 365 Tage. Die Schilderung der Ergebnisse wollen wir in zwei Teile zerlegen und zunächst die regressiven, dann die progressiven Veränderungen beschreiben, welche sich um und in den Transplantaten entrollen.

Von außen nach innen gehend begegnen wir zuerst den Muskelbündeln, welche den überpflanzten Knochen umgeben. In diesen Bündeln sind in den ersten Tagen ganz unzweideutige Zeichen degenerativer Veränderungen, unscharfe Begrenzung, Homogenisation der Streifung, Verklumpung und Zerfall zu erkennen. Diese Veränderungen sind auf eine ziemlich dünne Muskelschicht begrenzt, welche dem Transplantate am nächsten zu liegen kommt. Ihre Ursache liegt offenbar in der Traumatisierung beim Einschieben des Transplantats. In den späteren Tagen (8 und mehr) sind keine solchen Bündel mehr zu entdecken, wohl aber liegen hier und da in der angrenzenden Granulationschicht einzelne abgestorbene und verklumpte Reste von Muskelfasern, welche als Nährmaterial von den jungen Granulations-elementen benutzt werden.

Das Periost der Transplantate läßt nach 4 Tagen ziemlich weitgehende regressive Veränderungen erkennen. Zwischen seinen Bindegewebsbündeln findet sich körniger Zerfall und Blut-elemente; die eigenen Zellen des Periosts, darunter auch die Osteoblasten, sind lange nicht überall färbbar. Im weiteren Verlauf sind aber degenerative Erscheinungen hier nicht mehr zu entdecken; über die progressiven wollen wir weiter unten berichten; eine elektive Färbung der elastischen Fasern wurde leider nicht ausgeführt.

In den zelligen Elementen der Knochensubstanz ist eine ausgedehntere Degeneration ebenfalls nach 4 Tagen mit aller

Schärfe zu konstatieren; die Zahl der kernlosen Knochenkörperchen ist schon recht ansänlich und nimmt im weiteren Verlaufe schnell, aber nicht regelmäßig zu. So sind z. B. nach 9, 11, 13 Tagen fast nur in den periphersten Knöchenschichten gut gefärbte Zellkerne zu erkennen, während in den 27, 29 Tage langen Experimenten wiederum ziemlich viele scharf tingierte Zellkerne in verschiedener Tiefe der alten Knöchensubstanz zerstreut sind. Noch bis zu den Versuchen 100 tägiger Dauer sind ganz unzweideutig im alten Knöchengewebe hier und da lebende Zellkerne zu sehen; solche sind zwar auch in den längsten Ver-



Fig. 1. Querschnitt durch einen homoplastisch transplantierten periostbedeckten Knochen nach 365 Tagen. Die inneren Knöchenschichten bestehen aus regeneriertem Knochen, nach außen bei A. K. liegt eine Lamelle alten Knöchens mit teilweise lebenden Kernen G. K. Zeiß. Ob. B. Oc. z.

suchen (bis 365 Tage) wahrzunehmen, besonders in den homoplastischen Transplantaten, wo der Umbau weniger vollständig ausgesprochen ist, jedoch ist es hier oft nicht möglich, einen bestimmten Bezirk von Knöchensubstanz mit meistens leeren und einigen lebenden Zellen mit aller Sicherheit als alten Knochen zu bezeichnen, weil eben auch neugebildeter Knochen manchmal in großer Ausdehnung der sekundären Resorption unterliegt. Mit großer Wahrscheinlichkeit schienen uns dennoch in einigen Präparaten einzelne Lamellen mit teilweise gefärbten Kernen als alte Knöchensubstanz anzusprechen zu sein, so z. B. in der Homoplastik nach 365 Tagen (Fig. 1 bei G. K.). Jetzt, nachdem Fran-

genheim ebenfalls nach großen Zeiträumen färbbare Kerne in der alten Knochensubstanz von Transplantaten gefunden hat (vgl. oben S. 497) und Streißler dasselbe bei einem Falle von Knochentransplantation am Menschen konstatieren konnte (vgl. oben S. 499—500), stehen unsere Befunde nicht mehr vereinzelt da, vielmehr können wir mit Wahrscheinlichkeit annehmen, daß ein wenn auch kleiner Teil der Knochenzellen nach der Überpflanzung längere Zeit am Leben bleiben kann.

An der Grundsubstanz der transplantierten Knochen war sichere Degeneration nach 8 Tagen festzustellen. Die Oberfläche der Knochen war zu dieser Zeit in der Mitte noch glatt, an den freien Enden jedoch deutlich rauh und zackig; die Lamellenzeichnung erschien an vielen Stellen verwischt. Im weiteren Verlaufe kam es hier und da zur Arrosion und lakunären Resorption teils durch Riesenzellen, teils durch größere gefäßreiche Bindegewebsp sprossen, welche tief in den Knochen eindringen und öfters in einem erweiterten Haversschen Kanälchen endigen, so daß das ganze Bild so aussieht, als ob sich einzelne Haverssche Kanälchen nach außen geöffnet hätten. An anderen Orten sieht man ein einfaches Einschmelzen der alten Knochenlamellen, welche durch Bindegewebe ersetzt werden (besonders in den homoplastischen Transplantaten); wieder an anderen Stellen ist eine ganz allmähliche Substitution der alten Lamellen durch neue zu verzeichnen. In den Versuchen längerer Dauer sind an den autoplastischen Transplantaten nur spärliche Reste der alten Grundsubstanz in Form homogener zackiger Lamellen zu sehen; in den längsten Versuchen (289 und 365-tägiger Dauer) war an vielen Schnitten überhaupt nichts mehr von der alten Grundsubstanz zu sehen, hingegen in den homoplastischen Versuchen derselben Dauer waren alte Lamellen stets ziemlich reichlich aufzufinden.

In den Zellen des Knochenmarkes ist nach 4 Tagen eine weitgehende Nekrose bemerkbar, so daß nur einige wenige gut färbbar bleiben; in den nächsten Tagen bekommt die ganze Marksubstanz das Aussehen eines weitmaschigen Fettgewebes mit Haufen von körnigem Zerfall und entweder gar keinen oder sehr wenigen leidlich färbbaren Zellkernen; im weiteren Verlauf setzen progressive Veränderungen ein, über welche unten berichtet wird.

Die progressiven Veränderungen setzen bereits in den ersten Tagen mit der Bildung einer ziemlich breiten Granulationsschicht ein, welche das ergossene Blut und das ausgeschiedene Fibrin umwächst, den Transplantat mit den Geweben des Mutterbodens verbindet und einerseits zwischen die Muskelbündel des letzteren, andererseits in die degenerierenden Teile des Periosts des übertragenen Knochens eindringt. Diese Granulationsschicht wird naturgemäß bald zur jungen Bindegewebsschicht, und ihre tiefsten Fibroblasten, welche dem Transplantate am nächsten zu liegen kommen, sind öfters nicht mit Sicherheit von den eventuell am

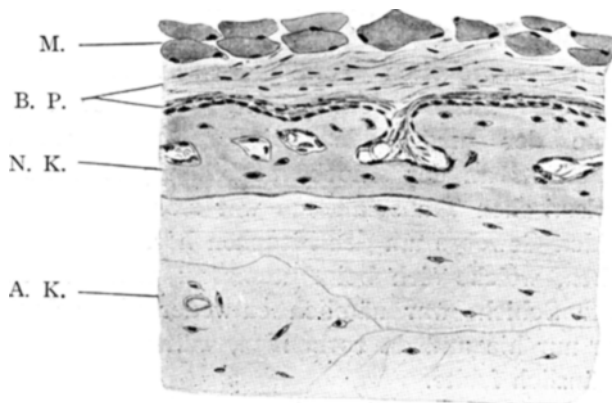


Fig. 2. Querschnitt durch die Oberfläche eines autoplastisch und periostbedecktransplantierten Knochens nach 11 Tagen. AK. Altes Knochengewebe; NK. Neugebildeter Knochen; BP. Umhüllendes Bindegewebe und Periost; M. Muskulatur. Zeiß. Ob. E. Oc. 2.

Leben gebliebenen Osteoblasten der überpflanzten Knochenhaut zu unterscheiden. Nach 8 Tagen war bereits in den autoplastischen Transplantaten eine ununterbrochene bis 0,18 mm breite Schicht osteoiden bzw. jungen Knochengewebes entwickelt, welche unmittelbar der äußeren knöchernen Oberfläche des übertragenen Knochens wie angeschmiegt anlag, mit großen chromatinreichen Zellen versehen und von außen her von einer Reihe langgezogener Bindegewebszellen (Osteoblasten) ausgekleidet war. Hier und da dringen Osteoblasten- und Gefäßsprossen in diese neugebildete Schicht ein, und die vielen breiten gefäßhaltigen Räume, welche sich in ihr befinden, sind ebenfalls von den

nämlichen langgezogenen Zellen ausgekleidet (Fig. 2). Nach außen von der beschriebenen osteoiden Schicht ist eine Bindegewebsschicht mit schmäleren langgezogenen Zellen zu sehen; diese dringt einerseits in alle Unebenheiten und offenen Gefäßräume des osteoiden Gewebes, andererseits zwischen die umgebenden Muskelbündel des Mutterbodens ein; eine bestimmte Grenze zwischen eigentlichem Periost und umgebendem Bindegewebe ist nicht zu ziehen; hie und da sind auch in letzterem, in gewisser Entfernung von der Oberfläche des Knochens, Inseln osteoiden Gewebes zu sehen, welche durch Homogenisierung der Bindegewebsfasern und Auftauchen großer heller Zellen aus dem Bindegewebe entstehen.

Bei solchen verwickelten Verhältnissen waren wir in dieser Versuchsreihe nicht imstande, den Grad der respektiven Teilnahme der umgebenden Bindesubstanz und des überpflanzten Periosts an der Knochenneubildung festzustellen. An den homoplastischen Transplantaten war stets die Entwicklung des osteoiden Gewebes um den Knochen herum hinter derjenigen geblieben, welche sich bei Autoplastik erkennen ließ; die neugebildete Schicht war nämlich entweder viel schmäler oder überhaupt nur hie und da vorhanden, während sie an anderen Stellen gänzlich fehlte.

Im späteren Verlauf unterliegt die besprochene periphere Schicht jungen Knochens einer weitgehenden Resorption, denn als solche ist sie bereits nach 46 Tagen nicht mehr zu finden. Ihr tiefster Teil verschmilzt wahrscheinlich so innig mit der unterliegenden Knochensubstanz, daß keine bestimmte Grenze zwischen beiden zu ziehen ist, die teils glatte, teils zackige Peripherie des überpflanzten Knochens besteht zu dieser Zeit aus neuem Knochengewebe mit gut färbbaren typischen Knochenzellen, dazwischen sind aber zahlreiche leere Zellen, also abgestorbene Knochensubstanz eingeschoben. Auch um die Haversschen Kanälchen der Transplantate sind jetzt schon viele ringförmige Lamellen neuer Knochensubstanz ausgebildet, welche in der dritten Woche ihren Anfang zu nehmen scheinen. Später, so nach 182 Tagen, ist noch eine Besonderheit in der Knochenneubildung zu notieren. Man gewinnt nämlich den Eindruck, daß die Haversschen Kanälchen durch die um sie herum fortschrei-

tende Ablagerung von neuem Knochengewebe zunächst verjüngt, dann ganz obliteriert werden. So wird allmählich der ganze neugebildete Knochen sehr gefäßarm, an manchen Schnitten sind überhaupt keine gefäßhaltenden Kanäle im Knochen sichtbar und sämtliche Knochenkörperchen erscheinen langgezogen und der Oberfläche parallel geordnet. Damit ist die Substitution des alten Knochengewebes durch neues und der ganze Umbau der Transplantate zu Ende gelangt, was an der Fig. 3 abgebildet ist, welche einen Querschnitt durch einen autoplastisch transplantierten Knochen nach 365 Tagen darstellt.

Bei der Homoplastik waren analoge Vorgänge, aber bei weitem weniger vorgeschritten, zu beobachten; selbst im längsten Versuche (von 365 tägiger Dauer) waren z. B. an Querschnitten neben umgebauten gefäßarmen, mit langgezogenen lebenden Zellen versehenen Knochenteilen solche zu sehen, wo der Umbau noch im Gange und sogar alte Knochenlamellen zu finden waren (vgl. Fig. 1).

Was die Knochenneubildung von seiten des mitüberpflanzten Knochenmarkes angeht, so ließ sich eine solche stets am frühesten an den freien Enden der Transplantate feststellen, wo nämlich die umgebende junge Bindegewebsschicht in die Markhöhle hineinwucherte. Hier waren bereits nach drei Wochen neue Knochenbälkchen in großer Anzahl vorhanden, welche den betreffenden Knochenpartien die Ähnlichkeit mit einem spongiösen Knochen verliehen. Erst später entstanden einzelne ziemlich spärliche Streifen jungen Knochens, welche sich der Innenfläche des Transplantats in der Höhe seiner Mitte von seiten der Markhöhle anschmiegen; niemals erreichten sie auch nur annähernd die Mächtigkeit der äußeren subperiostalen Auflagerungen. Über die Quelle der inneren Auflagerungen konnten wir keine be-

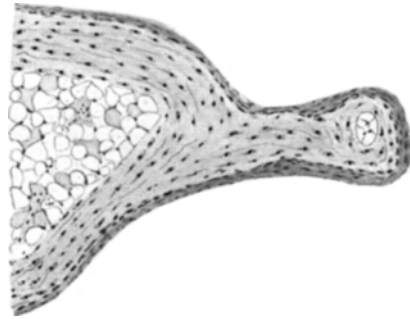


Fig. 3. Querschnitt durch einen autoplastischen Transplant nach 365 Tagen Vollständiger Umbau des Knochens; an der Figur ist nur ein Teil des vollständigen Knochenringes gezeichnet. Zeiß. Oc. 2, 06, B.

stimmte Vorstellung gewinnen; inwieweit dabei am Leben geliebene Osteoblasten der endostalen Schicht, inwieweit eingewucherte Bindegewebszellen tätig waren, konnten wir nicht entscheiden. Jedenfalls waren diese Auflagerungen, ebenso wie die äußeren, in den späteren Versuchen nicht mehr als solche zu finden; sie scheinen gänzlich resorbiert zu werden.

Bevor wir die Ergebnisse dieser Versuchsreihe zusammenfassend betrachten, möchten wir noch die große Bedeutung des Alters der Tiere für den Ablauf der verschiedenen Prozesse in knöchernen Transplantaten betonen. Drei Versuche der eben geschilderten Serie waren an jungen, ca. 3 Monate alten Kaninchen ausgeführt, während bei allen anderen Versuchen nur ausgewachsene Tiere zur Verwendung gekommen sind. Die Dauer der drei betreffenden Experimente war von 19, 23 und 24 Tagen und die mikroskopische Untersuchung der transplantierten Knochen ergab in allen drei Fällen einen viel weiter vorgeschrittenen Umbau als bei erwachsenen Tieren nach einem ungefähr gleichen Zeitraum; nur nach 6 Monaten war bei erwachsenen dasjenige erreicht, was bei jungen in 3 Wochen bereits fertig war. Ausdrücklich betonen möchten wir noch, daß die jungen Tiere auch in den homoplastisch überpflanzten Knochen ein sehr schnelles Vorschreiten des Umbaus (obgleich nicht so schnell wie bei Autoplastik) erkennen ließen. Die homoplastischen Knochen waren ebenfalls jungen Tieren entnommen. Über den Ablauf der Prozesse bei Knochenüberpflanzung von jungen Tieren auf erwachsene besitzen wir keine eigenen Beobachtungen.

Aus der beschriebenen Versuchsreihe ergibt sich folgendes: Bei Einheilung eines frei überpflanzten periostbedeckten und markhaltigen autoplastisch oder homoplastisch entnommenen Röhrenknochenstückes in einem Muskellager kommen schwere degenerative Veränderungen in allen Teilen des Transplantats zustande. Die Knochenzellen sterben in der Mehrzahl ziemlich schnell ab, jedoch scheinen einige von ihnen längere Zeit ihre Vitalität zu behalten. Im ganzen Periost und in denjenigen Teilen des Markes, welche in der Nähe der Sägeflächen gelegen sind, werden die degenerativen Erscheinungen sehr bald durch energische Regeneration ersetzt, deren Quelle zum Teil in das

umgebende Granulationsgewebe bzw. junge Bindegewebe zu verlegen ist. An beiden Oberflächen des allmählich absterbenden Knochenrohres (also außen und innen) lagert sich junges Knochengewebe ab, welches aber in großer Ausdehnung wieder resorbiert wird. Dennoch kommt es mit der Zeit zum Ersatze des abgestorbenen Knochens durch neuen, welcher den alten von den Oberflächen und den Haversschen Kanälchen her substituiert und allmählich selbst sehr gefäßarm und dünnwandig wird; die Richtung seiner Lamellen und auch seiner Zellen erscheint an Querschnitten sehr regelmäßig und den Oberflächen parallel geordnet. Bei homoplastisch entnommenen Transplantaten verläuft die Regeneration und der Umbau stets viel langsamer und in viel weniger vollkommener Weise als bei Autoplastik. Knochen von jungen, wachsenden Tieren, ebensolchen Tieren überpflanzt, werden viel schneller regeneriert, als ausgewachsene Knochen bei erwachsenen Tieren.

Eine Frage von hoher prinzipieller Bedeutung, nämlich diejenige nach der Rolle der mitüberpflanzten Knochenhaut für die Regeneration der Transplantate, wurde von uns in der beschriebenen Versuchsreihe mehrmals aufgeworfen, konnte aber nicht gelöst werden. Die regenerative Tätigkeit dieses Periosts konnten wir eben nicht von derjenigen des umgebenden Bindegewebes scharf trennen.

Um uns in dieser Frage näher zu unterrichten, haben wir es unternommen, ebenfalls eine systematische Versuchsreihe von Knochentransplantationen auszuführen, diesmal aber mit gänzlicher Ausschaltung des Periosts. Die Versuchsanordnung war im ganzen dieselbe wie bei der ersten Serie, nur daß die resezierten Knochenstücke vor ihrem Einsenken ins Muskellager vom Periost entblößt und mit dem Skalpell an der Oberfläche abgeschabt wurden --- letzteres um eventuell haftende Zellen der tiefsten Periostschicht möglichst vollständig zu entfernen. Solcher Versuche waren zunächst 12 ausgeführt worden, wobei ein jedes Tier je einen autoplastischen und einen homoplastischen Transplant erhielt. Die Versuchsdauer war von 1, 2, 6, 10, 18, 26, 30, 60, 104, 134, 165 und 175 Tagen. Bei der großen prinzipiellen Bedeutung, welche uns die erzielten Ergebnisse darzubieten schienen, stellten wir nachträglich noch 8 analoge Ver-

suche an, bei welchen jedoch nur autoplastische Knochen zur Überpflanzung kamen, diese dauerten 42 Stunden, 90 Stunden, 10, 14, 21, 57, 60 und 102 Tage. Die Ergebnisse sind analog ausgefallen; wir wollen sie deshalb alle zusammen schildern.

Wenden wir uns zunächst den degenerativen Veränderungen zu, so sehen wir Bilder, welche denjenigen der ersten Serie analog sind, jedoch ist hier das Tempo der Degeneration im ganzen ein schnelleres.

Über die Veränderungen in den umgebenden Muskelbündeln haben wir nichts Neues mitzuteilen.

Die Knochenzellen sind nach 1 Tage, 42 und 48 Stunden in der großen Mehrzahl noch gut färbbar; am meisten haben diejenigen von ihnen gelitten, welche in der Nähe der freien Enden des Transplantats liegen und deshalb nicht nur der plötzlichen Unterbrechung der Blutzufuhr, sondern auch einem unmittelbaren Trauma beim Abkneifen unterworfen waren. Mehr Veränderungen sind zu dieser Zeit an den Zellen der Haversschen Kanälchen zu sehen, von welchen bereits nach 42 Stunden nur wenige gut erhalten, die Mehrzahl dagegen geschrumpft und schlecht färbbar erscheint. In den nächsten Versuchen schreitet das Absterben der Knochenzellen fort, so daß nach 90 Stunden ca. 50 Proz., nach 10 Tagen nicht unter 75 Proz. nicht mehr zu färben sind, jedoch bis in den längsten Experimenten (5½ Monate) sind noch gefärbte, allem Anscheine nach alte Knochenzellen zu finden. Hingegen scheinen die zelligen Elemente der Haversschen Kanälchen fast alle ziemlich schnell abzusterben, wenigstens sind in den sicherlich alten, keine Regeneration zeigenden Kanälchen vom 10. Tage an nirgends mehr erhaltene Zellen zu finden — an ihrer Stelle ist nur körniger Zerfall sichtbar.

An der Grundsubstanz der Knochen schritt die Degeneration schneller vor sich als bei periostbedeckten Transplantaten, was besonders scharf bei der Autoplastik zu sehen war. Hier trat die lakunäre Resorption durch Bindegewebssprossen in den Vordergrund und die Oberfläche der Transplantate wurde bald uneben, mit tiefen Einbuchtungen und Vorsprüngen. Bei Homoplastik schritt die Resorption etwas langsamer, führte aber öfter

wegen mangelhafter Regeneration zu definitivem Verschwinden des Knochengewebes und dessen Ersatz durch Bindegewebe. Während bei Autoplastik Querschnitte durch die Mitte des Transplantats nur in einem Falle (57 tägiger Dauer) größere Kontinuitätsdefekte im Knochenring entdeckten, traten solche bei Homoplastik in mehreren Fällen (104, 134, 175 Tage) in großer Ausdehnung hervor. Die Degeneration am Knochenmarke unterschied sich nicht von derjenigen, welche bei der ersten Versuchsserie beobachtet war.

Nun zur Regeneration. Entgegen unseren Erwartungen, welche auf den herrschenden Ansichten über das Schicksal periostlos in Weichteile überpflanzter Knochen begründet waren, erwies sich die Regeneration, besonders bei Autoplastik, sehr energisch und erfolgreich.

Schon nach 90 Stunden war das Transplantat von einem breiten Saume Granulationsgewebes mit Fibroblasten und zahlreichen Mitosen umgeben; nur hier und da lagen unmittelbar am Knochen degenerierende Muskelfasern. Nach 6 Tagen war dieser Saum fast ebenso breit wie die Knochenwände des Transplantats und bestand aus jungem zellreichen Bindegewebe, in welchem schon jetzt ganz deutlich hier und da die Entstehung von osteoidem Gewebe mit großen hellen Zellen wahrzunehmen ist. Nach 10 Tagen ist dieser Prozeß in seiner Entwicklung bereits sehr stark vorgeschritten; von unseren zwei Versuchen 10 tägiger Dauer war in einem ein breiter unregelmäßiger, aber ununterbrochener Ring osteoiden Gewebes um den bereits sehr stark arrodieren Knochen entstanden; in dem zweiten waren osteoide Ablagerungen an $\frac{1}{3}$ der ganzen Peripherie des Knochens zu sehen. Die Art der Entstehung des osteoiden Gewebes aus dem jungen Bindegewebe war gerade an diesem zweiten Falle sehr gut zu verfolgen und ist auf der Fig. 4 wiedergegeben. Man sieht das Zusammenfließen und Homogenisieren der Bindegewebsfasern, die Verwandlung der Fibroblasten in große, helle, rundliche Zellen, welche den Knorpelzellen ähneln. Gefäßhaltige Bindegewebs sprossen dringen in die Oberfläche des Knochens ein und besorgen seine Resorption.

Von den Auflagerungen auf periostbedeckten Transplantaten unterscheiden sich die ohne Periost entstehenden dadurch,

daß sie weniger regelmäßig konturiert sind und weniger ähnlich dem fertigen Knochengewebe aussehen. Ihre Quelle ist zweifellos ins umgebende Bindegewebe zu verlegen, denn Periost war keines da und von einer Entstehung aus dem Endost peripher gelegener, am Leben gebliebener und nach außen geöffneter Haversschen Kanälchen kann gar keine Rede sein, weil erstens der Inhalt dieser Kanälchen abgestorben war und zweitens diese selbst unter den osteoiden Auflagerungen nicht verbreitet erschienen und nach außen nicht kommunizierten.

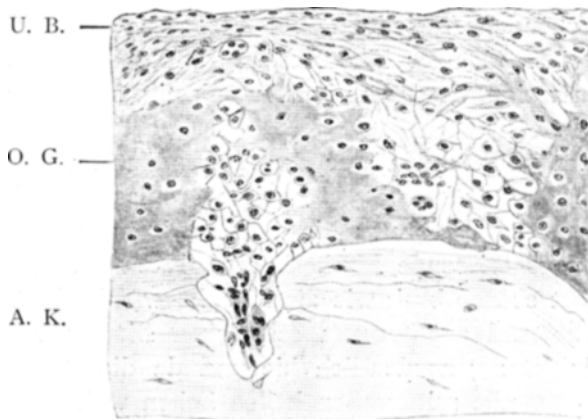


Fig. 4. Querschnitt durch die Oberfläche eines autoplastisch periostlos transplantierten Knochens nach 10 Tagen. A. K. Alter Knochen; O. G. Neugebildetes osteoides Gewebe; U. B. Umhüllendes Bindegewebe, welches zu osteoidem Gewebe metaplastiert. Zeiß. Ob. Ex. 2.

Breite osteoide Auflagerungen stellen nicht den einzigen Modus der Knochenregeneration aus dem umgebenden Bindegewebe dar; an einigen Präparaten zweiwöchentlicher Dauer waren daneben auch andere Bilder zu sehen, welche auf der Fig. 5 abgebildet sind. Hier ist eine unmittelbare Verwandlung von Fibroblasten in Osteoblasten (bei O.) sichtbar und zwischen letzteren und altem Knochen ist bereits neue Knochengrundsubstanz entstanden, allem Anscheine nach aus dem Material von zugrunde gegangenen peripheren Knochenlamellen. Daß diese Osteoblasten zufällig der Abschabung entgangene Periostzellen darstellen, ist absolut unwahrscheinlich; dazu waren sie

zu regelmäßig und in zu großer Ausdehnung dem Knochen angelagert.

Im weiteren Verlaufe wurden die osteoiden Auflagerungen, ebenso wie bei periostbedeckter Transplantation, in ihrer Hauptmasse wieder resorbiert, hingegen die tiefsten Schichten, welche unmittelbar dem alten Knochen angeschmiegt oder in denselben eingedrungen waren, verwandelten sich in fertigen neuen Knochen und ersetzten den alten. Dabei entstanden zunächst tiefe

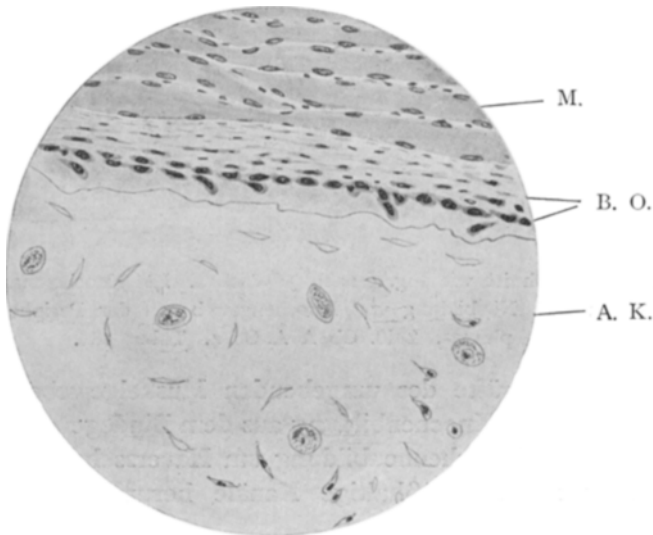


Fig. 5. Querschnitt wie Fig. 4 nach 14 Tagen. AK. Alter Knochen mit meistens abgestorbenen Zellen und Kaverschen Kanälchen, welche mit Zerfall gefüllt sind. BO. Umhüllendes Bindegewebe, dessen Fibroblasten zu Osteoblasten werden und neuen Knochen produzieren. M. Muskulatur. Zeiß. Obj. 2 Ob. AA.

Einbuchtungen, welche mit Osteoblasten ausgekleidet erschienen und neue Knochenlamellen um sich herum ablagerten (Fig. 6), allmählich wurde so die ganze Knochenwand von breiten Bindegewebe- und gefäßhaltenden Kanälen durchsetzt (Fig. 7), endlich aber, und zwar viel früher als bei periostgedeckter Überpflanzung, nämlich bereits nach 104 und 134 Tagen, kamen vollständig regenerierte, gefäßarme, mit langgezogenen, der Oberfläche parallel geordneten Zellen und Lamellen versehene Knochenringe zur Beobachtung (Fig. 8). Die Markhöhle solcher re-

generierter Knochen war gewöhnlich breiter, die Knochenwand stets viel schmaler als in der Norm; am Querschnitt erschien der Knochen abgeflacht, langgezogen, mit soliden Fortsätzen versehen, was wohl kaum anders, als durch den Einfluß der

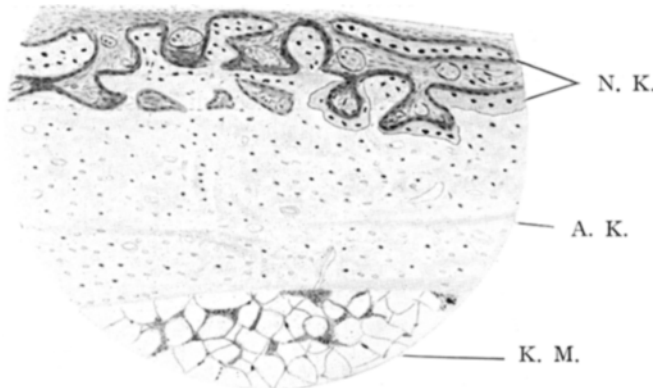


Fig. 6. Querschnitt wie Fig. 4 nach 3 Wochen. KM.Knochenmark; AK. Alter Knochen; NK. Neubildung von Knochengewebe an der Peripherie des Transplantates. Zeiß. Ob. A A. Oc. 4. Tubus 180.

elastischen Kräfte des umgebenden Muskelgewebes und durch metaplastische Knochenbildung aus dem Bindegewebe zu erklären ist (Fig. 9). Knochenneubildung um Haverssche Kanälchen bzw. überhaupt um gefäßhaltige Kanäle herum war bereits nach



Fig. 7. Querschnitt wie Fig. 4 nach 3 Monaten. Ausgebuchtete, aber fast vollständig regenerierte Knochenwand. Zeiß. Ob. AA. Oc. 4. Tubus 180.

drei Wochen an der Peripherie (vgl. Fig. 6), später auch in der Tiefe zu beobachten. Von diesen Kanälen war die große Mehrzahl breit und enthielt sicherlich von außen her eingedrungene Bindegewebelemente; einige dagegen blieben in ihrem Umfange

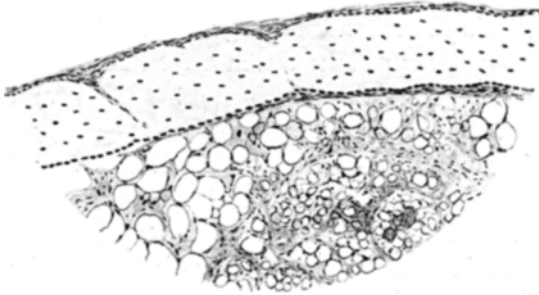


Fig. 8. Querschnitt wie Fig. 4 nach 134 Tagen. Vollständige Regeneration und Umbau. Keine Haversschen Kanälchen, Knochenwand sehr verdünnt. Zeiß. Ob. AA. Oc. 2. Tubus 180.

nicht verändert und können eventuell als alte angesprochen werden, deren Endost am Leben geblieben war und zur neuen Knochenablagerung beitrug. Später unterlagen die gefäßhaltigen Räume, ebenso wie es bei der ersten Serie beschrieben ist, einer sekundären Obliteration und so entstanden die gefäßarmen,

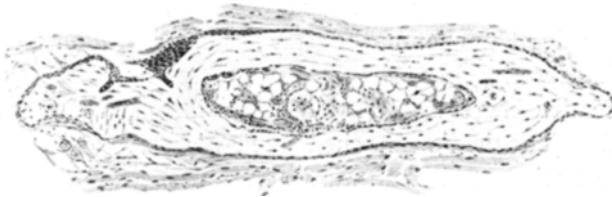


Fig. 9. Totaler Querschnitt durch einen autoplastisch periostlos transplantierten Knochen nach 104 Tagen. Abflachung des Knochens, knöcherne Fortsätze von beiden Seiten. Bei Zeiß. Ob. DD. Oc. 2 gezeichnet, dann verkleinert.

sklerotischen Knochenringe, wie sie auf Fig. 8 und 9 abgebildet sind.

Was die Knochenneubildung von seiten der Markhöhle betrifft, so konnten wir in dieser Serie die nämlichen Bilder, wie in der vorigen beobachten.

Homoplastische Transplantate blieben ausnahmslos im Ver-

gleiche mit den parallelen autoplastischen in bezug auf Regeneration sehr stark zurück. Niemals entstanden bei der Homoplastik auch nur annähernd so vollständig regenerierte Knochenringe, wie dieses bei der Autoplastik nach 104 bis 175 Tage der Fall war; vielmehr behielten die degenerativen Erscheinungen stets die Oberhand und große Bezirke abgestorbenen alten Knochens wurden nicht durch neuen Knochen ersetzt, sondern blieben längere Zeit als solche bestehen und unterlagen allmählich der fortschreitenden Arrosion.

Des weiteren wollten wir über die Bedeutung des mitüberpflanzten Knochenmarkes bei Knochenüberpflanzung Auskunft bekommen. Zu diesem Zwecke wurden 20 Versuche ausgeführt, wo den Tieren in die Glutealmuskulatur beiderseits periostlose Diaphysenstücke aus ihren eigenen Metatarsalien transplantiert wurden; das eine Stück behielt sein Knochenmark und seine Röhrenform, dem anderen wurde entweder ein Splitter in der ganzen Länge abgekniffen, um das Mark unmittelbar mit den Geweben des Mutterbodens in Kontakt zu bringen, oder es wurde das Mark mittels feiner Glasstäbchen ausgekratzt und die Knochenstücke entweder ganz leer oder mit Mosetigscher Jodoformplombe ausgefüllt zur Überpflanzung verwendet. Die Dauer dieser Versuche schwankte zwischen 2 und 120 Tagen.

Aus den Versuchen hat sich ergeben, daß bei gänzlicher Entfernung des Knochenmarkes bzw. nach Ausfüllung der Markhöhle mit Mosetigscher Plombe eine ziemlich bedeutende Verspätung in der Regeneration der Transplantate eintrat. Mit der Zeit wurden jedoch die Knochen auch bei solchen Bedingungen (also ohne Periost und ohne Mark) in ganz beträchtlichem Maße regeneriert und entstanden aus ihnen zwar dünnwandige und unregelmäßig konturierte, jedoch lebende, mit neuen, gut färbaren Zellkernen ausgestattete Knochen. Somit erscheint die Rolle des mitüberpflanzten Markes bei der Knochentransplantation jedenfalls von untergeordneter Bedeutung zu sein; die Anwesenheit des Markes beschleunigt und vervollkommnet vielleicht die einsetzende Regeneration, jedoch auch ohne Mark findet eine solche in bedeutender Weise statt. Allerdings sind wir bei dieser Behauptung zu einer gewissen Reserve verpflichtet, denn bei unserer Versuchsanordnung war es nicht möglich, die

äußerste, unmittelbar dem Knochen anliegende Zellschicht des Markes, das Endost, auf welches es scheinbar doch am meisten ankommt, mit Sicherheit restlos zu entfernen.

Bei den Versuchen mit Abkneifung eines Teiles der Knochenwand konnten wir die Axhausen'schen Angaben bestätigen, daß der unmittelbare Kontakt zwischen Markhöhle und Mutterboden die regenerativen Prozesse beschleunigt. Auf das Endresultat hatte dieses aber keinen bedeutenden Einfluß; ein ganzes Knochenrohr, ebenso wie ein solches, wo eine breite Fissur angebracht war, verwandelte sich nach 2—4 Monaten in neuen umgebauten Knochen.

Als nicht unwichtiges Ergebnis dieser Versuchsreihe, wo alle Knochen periostlos und abgeschabt überpflanzt wurden, sei darauf hingewiesen, daß sich hierbei eine vollkommene Bestätigung unserer zweiten Versuchsreihe ergeben hat. Periostlos in Weichteile überpflanzte Knochen erwiesen sich wiederum regenerationsfähig; mitüberpflanztes Periost ist eben für diese Regeneration ebensowenig unentbehrlich wie Knochenmark.

Nun könnte man glauben, wenn bei freier Knochenüberpflanzung die eigentliche Knochensubstanz abstirbt, die nachträgliche Regeneration aber selbst in einem knochenlosen Lager auch ohne mitübertragenen Periosts und Knochenmarks möglich ist, so werden vielleicht von vorneherein abgetötete knöcherne Transplantate ungefähr zu den gleichen regenerativen, bzw. metaplastischen Erscheinungen Veranlassung geben, wie lebend überpflanzte. Um diesen Gedanken nachzuprüfen, unternahmen wir unsere letzte Versuchsreihe, wo ausgekochte oder ausgeglühte Metatarsenstücke Kaninchen in die Glutealmuskulatur verpflanzt wurden; die Knochen waren denselben Tieren, oder anderen Kaninchen frisch entnommen und entweder 5 Minuten lang in physiologischer Kochsalzlösung gekocht oder auf einem Asbestnetze über einem Bunzenbrenner $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde lang ausgeglüht. Im ganzen wurden 12 abgetötete Knochenstücke auf 8 Tiere überpflanzt und nach verschiedenen Zeiträumen, bis 5 Monate für die ausgeglühten, bis 6 Monate für die ausgekochten, herausgeschnitten und untersucht.

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung erwiesen sich in allen Fällen grundverschieden von denjenigen, welche wir bei Überpflanzung lebenden Knochens zu sehen gewohnt waren.

Über degenerative Erscheinungen ist eigentlich bei abgetötetem Knochen nicht gut zu sprechen; die bezüglichen Veränderungen sind richtiger als Zerfall zu bezeichnen. Die Knochenzellen fehlen natürlich vollständig im ausgeglühten Knochen, dagegen sind sie im ausgekochten sehr lange sichtbar; nach 3 Tagen waren fast alle Zellkerne sehr gut färbbar, nach 1 Monat färbten sie sich weniger intensiv, waren jedoch gut zu erkennen, nach 2 Monaten erschienen bereits ziemlich viele Zellen ganz leer, einige behielten aber auch nach 3 und sogar nach 6 Monaten blaß färbbare, jedoch deutlich zu unterscheidende Kerne. Die Resorption der Grundsubstanz schritt an beiden Arten abgetöteten Knochens langsamer als bei lebend eingepflanztem. Nach 5 Monaten war der Knochenring am ausgeglühten Transplantat noch ziemlich regelmäßig, kaum hie und da arrodirt; nach 6 Monaten erschienen im ausgekochten Knochen bereits tiefe Usuren, wo zahlreiche Riesenzellen ihre destruirende Arbeit leisteten.

Von Knochenmark war ebenfalls an ausgeglühten Knochen nichts zu sehen, an ausgekochten blieben bis in den spätesten Versuchen (6 Monate) geschrumpfte körnige Massen an einzelnen Stellen bestehen.

Über die Regeneration ist nicht viel zu sagen. Im Sinne einer Neubildung von Knochengewebe fehlte sie gänzlich in allen Versuchen. Es bildete sich eine Granulationsschicht, welche in den ersten Tagen reichliche Mitosen aufwies und in ausgeglühten Knochen leicht in die leeren Haversschen Kanälchen eindrang, woselbst nach 10 Tagen mehrmals große helle protoplasmareiche Zellen zu finden waren; daneben hie und da Blutgefäße; nach 2 und 5 Monaten waren aber fast alle diese Elemente hyalinisiert. In ausgekochte Knochen drangen zellige Elemente sehr wenig ein, wahrscheinlich wegen der Verstopfung der Knochenkanälchen durch die beim Kochen fixierten Zellen und Gefäße.

Die Knochenmarkhöhlen der abgetötet überpflanzten Knochen füllten sich mit faserigem Bindegewebe, welches bei ausgeglühten sehr schnell, bei gekochten viel langsamer eindrang und teils ziemlich dicht, teils sehr weitmaschig, fast wie Fettgewebe aussah. Von einer Auskleidung des Knochens mit großen Zellen

(Osteoblasten) war weder von seiten der Markhöhle, noch von außen irgendeine Spur zu erkennen.

Also im ganzen bei Überpflanzung abgetöteten Knochens in Weichteile — verzögerte Resorption und, wenigstens während eines halben Jahres, gar keine Knochenneubildung.

Bevor wir nun zu den Schlußfolgerungen aus unseren gesamten Experimenten schreiten, möchten wir noch unsere Ergebnisse mit den bezüglichen Angaben und Ansichten anderer Forscher vergleichen.

In Übereinstimmung mit den meisten und maßgebendsten Angaben fanden wir in allen unseren Versuchen, daß die Mehrzahl der Knochenkörperchen ziemlich bald abstirbt, jedoch einige von ihnen mußten wir, ebenso wie Fr a n g e n h e i m (s. o. S. 497), selbst in langdauernden Versuchen als am Leben gebliebene ansprechen. Wenn wir noch hervorheben, daß selbst diejenigen Teile, wo die Kerne nahezu sämtlich abgestorben waren, z. B. die freien Enden der Transplantaten, sich in bezug auf Resorption und Neubildung von Knochengewebe wesentlich anders verhielten als abgetötet überpflanzte Knochen, so können wir uns nicht damit einverstanden erklären, kurzweg von einem Absterben lebender Knochen bei ihrer Transplantation zu sprechen. Den Zustand solcher Knochen möchten wir eher als ein eigenartiges, minderwertiges Leben bezeichnen, wobei das Absterben einzelner Elemente sehr beschleunigt, daneben aber auch ein besonderer spezifisch-plastischer Reiz auf die Umgebung ausgeübt wird. In unserer ersten Versuchsserie, also bei periostgedeckter Transplantation, konnten wir die Hauptquelle der Knochenneubildung nicht mit Sicherheit bestimmen. Dieselbe gemäß der heute herrschenden Ansicht ins mitüberpflanzte Periost zu verlegen, fanden wir keine zwingenden Gründe. Bereits am Anfange dieser Arbeit haben wir auseinandergesetzt, daß die klassischen Forschungen von Ollier in keiner Weise zur Bestätigung der Ansicht herangezogen werden dürfen, daß frei überpflanztes, erwachsenen Tieren entnommenes Periost zur bedeutenden und dauerhaften Produktion von Knochengewebe fähig sei. In der letzten Zeit hat Fr a n g e n h e i m (s. o. S. 498) auf Grund seiner Experimente an jungen Kaninchen gegen die Dauer-

haftigkeit der Osteogenese aus dem mitüberpflanzten Periost berechtigten Zweifel erhoben.

Nun haben unsere zweite Versuchsreihe und alle unsere anderen Versuche mit lebend überpflanzten Knochen, welche sämtlich mit Fortnahme der Knochenhaut ausgeführt worden sind, bewiesen, daß auch entblößte Knochen regeneriert werden können. Damit ist unseres Erachtens die Behauptung nicht mehr haltbar geworden, daß das Periost die Hauptquelle, geschweige denn die einzige Quelle der Regeneration bei Knochenüberpflanzung darstelle. In der Literatur hat sich seit Olliers Zeiten (Ollier l. c. S. 425) die Meinung fest eingewurzelt, daß periostlos überpflanzte Knochen nur aus knochenhaltigem Mutterboden regeneriert werden können; bei Transplantation in Weichteile müssen sie deshalb notwendigerweise der Resorption anheimfallen. Allein mit beweiskräftigem experimentellem oder klinischem Material ist diese Meinung unseres Wissens bisher nicht belegt worden, und unsere oben mitgeteilten Experimente sowie die weiter zu schildernde klinische Beobachtung erscheinen in hohem Grade dazu geeignet, dieser alten Meinung den Boden zu entziehen. Übrigens sind auch von anderer Seite Beobachtungen veröffentlicht worden, welche dem rein passiven Verhalten und der obligatorischen Resorption von periostlos in Weichteile überpflanzten Knochen widersprechen. So zeigten einige von den wenigen bezüglichen Versuchen, welche wir bei Axhausen finden, einen ziemlich weitgehenden Umbau des Knochens (Versuche Nr. 40 und 67¹⁾). Selbst Ollier, der große Verfechter der osteoplastischen Eigenschaften des Periost, äußerte die Meinung, daß bei Splitterfrakturen, wo eine Art Selbstüberpflanzung von losgelösten Stücken der Compacta vorkommt, solche Stücke einer echten Einheilung (greffe) fähig seien und zwar durch die Vermittlung der zelligen Elemente der Haversschen Kanälchen (l. c. S. 426). Die Fähigkeit des Binde-

1) Allerdings lokalisierte sich dieser einsetzende Umbau nicht wie bei uns hauptsächlich an der Peripherie des Knochens, sondern in dem nach dem Markteile zu gelegenen Abschnitt. Vielleicht ist dieser Unterschied dadurch zu erklären, daß in diesen Versuchen nicht ganze Stücke von Röhrenknochen, sondern wandständig resezierte Tibiastücke benutzt worden waren, welche also mit beiden Oberflächen den Mutterboden berührten.

gewebes in unmittelbarer Nähe von Periost und Knochen sich selbst in Knochen zu verwandeln, ist ebenfalls von Ollier betont und die betreffende Stelle von uns im Anfange dieser Arbeit zitiert worden (s. o. S. 493—494).

Eine weitgehende Resorption der Transplantate ist in mehreren unserer Versuche sowohl bei periostloser, als bei periostgedeckter Überpflanzung vorgekommen und zwar besonders bei Homoplastik; eine solche ist auch bei periostgedeckter Knochen transplantation am Menschen mehrmals beschrieben worden (zusammengestellt bei Streißler). Ebensowenig wie das Ausbleiben von Resorption auf erfolgte Regeneration schließen läßt, gestattet eine sehr weitgehende Resorption die Behauptung, daß keine Regeneration vor sich gegangen war. Im Gegenteil wird sehr oft neu abgelagerte Knochensubstanz in weitem Maße wieder resorbiert. Die Fähigkeit, Regeneration zu erzeugen und die Widerstandsfähigkeit der Produkte des Ersatzes gegen eine nachträgliche Resorption sind eben ganz voneinander unabhängige Eigenschaften, deren erste ein jedes lebend übertragene Knochenstück mit sich bringt, deren zweite aber von verschiedenen lokalen Bedingungen der Ernährung und der Funktion abhängt, welchen dieses Stück im neuen Mutterboden unterworfen wird.

Unsere letzte Versuchsserie mit Überpflanzung abgetöteten Knochens ist insofern von Bedeutung, als ihre Ergebnisse mit denjenigen verglichen werden können, welche bei Transplantation lebender Knochen erhoben wurden. Bei der Überpflanzung von abgetöteten Knochen in ein knöchernes oder wenigstens knochenhaltendes Lager (Marchand l. c., Frangenheim l. c., Kausch l. c.) haben sich gegenüber lebend transplantierten Knochen quantitative Unterschiede ergeben, indem der Ersatz durch neuen Knochen langsamer vor sich schritt; nur bei der Transplantation in Weichteile erhielten wir den Eindruck eines qualitativen Unterschiedes, indem die abgetöteten Knochen, wenigstens solange die Versuche gedauert hatten, also bis 6 Monate lang, gar keine Spur von Ersatz durch neues Knochengewebe erkennen ließen.

Wir haben bereits gesehen, daß lebend überpflanzte Knochen regeneriert werden können, auch wenn sie ohne Periost und ohne Mark transplantiert werden. Warum ist denn das Schicksal tot

übertragener Knochen so grundverschieden von demjenigen der lebend überpflanzten? Die Knochenzellen selbst, deren einige am Leben bleiben, sind überhaupt nicht regenerationsfähig; die Endostzellen der gefäß- und markhaltenden Kanälchen und Räume scheinen fast sämtlich abzusterben; wenn von ihnen auch einige am Leben bleiben, was sehr wahrscheinlich ist, so können sie wohl, ebenso wie die ihnen genetisch gleichwertigen Endostzellen des Markes und Osteoblasten der Knochenhaut zur Regeneration des Transplantats in einem gewissen Maße beitragen; ganz unwahrscheinlich ist es jedoch, daß bei Fehlen von Mark und Periost aus diesem inneren Endost allein die ganze Regeneration entstehe. Dieser Annahme widerspricht die direkte Beobachtung, welche uns gezeigt hat, daß auf der Oberfläche entblößter Transplantate osteoide und knöcherne Ablagerungen entstehen zu einer Zeit, wo die darunterliegenden Kanälchen mit körnigem Zerfall gefüllt erscheinen (vgl. unsere 2. Versuchsserie und die Fig. 5). Es bleibt uns also nichts anderes möglich, als anzunehmen, daß die Hauptquelle der Regeneration bei Knochenüberpflanzung in Weichteile in dem jungen Bindegewebe liegt, welches aus der ursprünglichen Granulationsschicht um die Transplantate herum entsteht. Die Nachbarschaft des minderwertig lebenden, zum größten Teil allmählich absterbenden Knochens, scheint auf dieses Bindegewebe einen spezifischen Reiz auszuüben und die metaplastische Bildung von Knochengewebe in hohem Maße zu fördern. Der alte Knochen dient dabei als Gerüst, an und in welchem sich der Prozeß des Ersatzes abspielt; eigentliche Regeneration und Knochenneubildung aus zelligen Elementen des Endostes und des Periostes (wenn solches vorhanden ist) ist nicht zu leugnen, jedoch von minderer Bedeutung als der Ersatz aus den Elementen des Bindegewebes.

Dem abgetöteten Knochen fehlt es, gegenüber dem lebenden, nicht nur an regenerationsfähigen Bestandteilen, sondern auch an der Eigenschaft, den nötigen osteoplastischen Reiz auf das Bindegewebe zu erzeugen.

Nun kommen wir zu unserer klinischen Beobachtung:

Einem 20jährigen Manne wurde wegen einer irr tümlicherweise als Sarkom angesprochenen Tuberkulose der rechten Ulna dieser Knochen in einer Ausdehnung von 9 cm nicht nur mitsamt Periost,

sondern sogar mit den anliegenden Muskelschichten reseziert. Der Defekt ist durch ein entsprechend langes, subperiostal reseziertes, also periostloses Stück der eigenen linken Fibula ersetzt worden (Operation von Dr. N. Petrov am 27. II. 1907 ausgeführt). Glatte Heilung und vollständige Funktionstüchtigkeit des operierten Armes; nur die Extension im Ellenbogen blieb zwar ganz unbedeutend, aber dauernd beschränkt. Das Schicksal des Transplantates und des Periostes an der Entnahmestelle sind an zwei Serien von Röntgenbildern zu beurteilen, welche in verschiedenen Zeiträumen, von einem Monat bis zu 4 Jahren, aufgenommen wurden. Auf der ersten Serie ist deutlich zu sehen, wie sich an der Entnahmestelle, also an der Fibula, aus dem stehengebliebenen Periost neuer Knochen gebildet hat; wir bringen hier nur das letzte Bild dieser Serie, welches nach 4 Jahren aufgenommen wurde und die periostale Knochenregeneration darstellt (Fig. 10). An der zweiten Serie, aus welcher hier 7 Bilder wiedergegeben sind (Röntgenbilder, Fig. 11—17), möchten wir folgendes hervorheben: Erstens ist zwischen dem 6. und 8. Monate eine knöcherne Vereinigung am distalen Ende des Transplantates eingetreten, während proximal bis heutzutage eine Pseudarthrose besteht; zweitens ist ein Überwuchern des Periostes von den Sägeflächen der Ulna auf das Transplantat, wenn überhaupt, so doch nur in ganz unbedeutender Ausdehnung am distalen Ende anzunehmen, wo nach 2 Monaten eine winzige Osteophytenschicht zu sehen ist (Fig. 13 bei a). Bedeutendere Osteophyten sind aus dem Periost des proximalen Ulnastückes entstanden, dieselben sind aber von dem Transplantat entfernt geblieben und sind zu diesem auch mit der Zeit in keine unmittelbare Beziehung getreten (Fig. 13—16 bei b). Somit war also der überpflanzte periostlose Knochen sich selbst überlassen und nur an einer ganz kleinen Oberfläche mit den Knochen des Mutterbodens verwachsen — und dennoch sieht man weder irgendwie bedeutende Resorption, noch Arrosion. Form und Größe des Transplantates sind ohne größere Veränderungen geblieben, nur daß in der Gegend der



Fig. 10. Regeneration eines 9 cm langen Diaphysenstückes der Fibula aus dem stehengebliebenen Periost (zwischen a u. b). 4 Jahre nach der Operation.

Pseudarthrose sich vom 20. Monate an eine stiefelförmige Umbiegung herausgebildet hat, welche offenbar den Funktionsansprüchen an dem Orte entspricht (Fig. 16 und 17).

Nach 4 Jahren guter Funktion des Armes wollte der Patient von dem einen Verbindungsdrahte befreit werden, welcher an der Pseudarthrostelle saß und stechende Schmerzen verursachte. Bei der kleinen Operation, welche am 28. II. 1911, also genau 4 Jahre nach der Transplantation vorgenommen wurde, erwies sich, daß der Draht im Transplantat festsaß, dagegen den Ulnastumpf durchschnitten hatte und deshalb bei den Bewegungen im falschen Gelenke Schmerz auslösen konnte. Der Draht wurde entfernt und ist deswegen an Fig. 17 nicht mehr zu sehen; bei dieser Gelegenheit wurde ein kleines Stückchen aus der Corticalis des Transplantates in der Nähe des falschen Gelenkes (ungefähr da, wo der Pfeil a auf der Fig. 17 anzeigt) mitsamt einer dünnen Schicht des bedeckenden Bindegewebes herausgemeißelt,

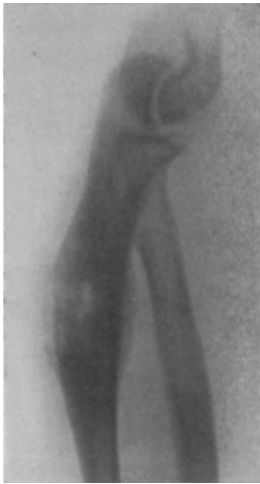


Fig. 11.

Tuberkulose der Ulna.

im Hellyschen Gemische fixiert und der mikroskopischen Untersuchung unterworfen. Nebenbei sei bemerkt, daß bei dem operativen Entblößen des Transplantates derselbe ganz wie normaler Knochen aussah und von einer periostähnlichen, leicht abziehbaren Membran bedeckt war. Bei der histologischen Untersuchung des winzigen bei der Operation gewonnenen Knochenstückchens erwies sich die Mehrzahl seiner Knochenkörperchen entweder leer oder mit geschrumpften Kernen, bzw. Kernresten versehen. Dagegen fanden sich mehrere Gesichtsfelder mit gut färbbaren, normalen und auch mit größeren chromatinreichen, offenbar jungen Zellkernen. Letztere sind besonders dicht an der Oberfläche, also unter der die Knochenhaut ersetzenden Bindegewebshülle zu finden (Fig. 18 bei J. Z.); auch um die gefäßhaltenden Kanäle des Transplantates (Fig. 18 G. K.) sind unzweideutig neue Knochenzellen zu sehen. Ein Teil der Knochenzellen besitzt zwar gut färbbare, aber etwas geschrumpfte Kerne; diese sind als abgestorben zu betrachten, jedoch ist es wohl kaum anzunehmen, daß ihr Absterben bereits vor 4 Jahren, also bald nach der Transplantation stattgefunden hatte, sonst würden wohl keine Kernreste mehr zu sehen sein; viel wahrscheinlicher ist es anzunehmen, daß diese Zellen vor einem verhältnismäßig kurzen Zeitraum degeneriert sind, daß sie also bis dahin gelebt haben. Sehr bemerkenswert war an den Präparaten das Vorhandensein von einer ziemlich zahlreichen Gruppe großer heller knorpelähnlicher Zellen in einer homo-



Fig. 12.
1 Monat nach der Operation.

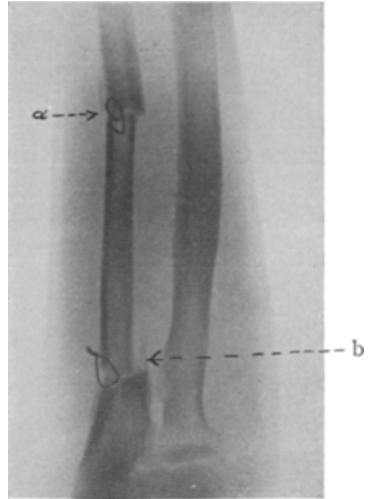


Fig. 13.
2 Monate nach der Operation.

genisierten Grundsubstanz. Diese Gruppe lag im Bindegewebe in der Nähe der Oberfläche des Knochens, stand aber mit diesem in keiner unmittelbaren Berührung.

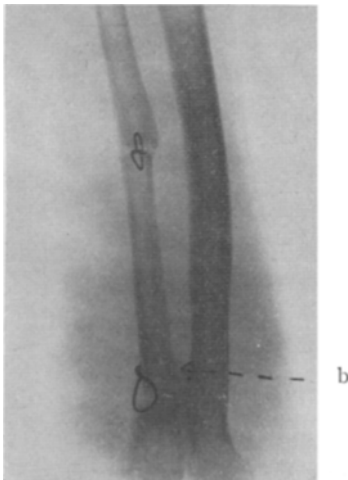


Fig. 14.
6 Monate nach der Operation.

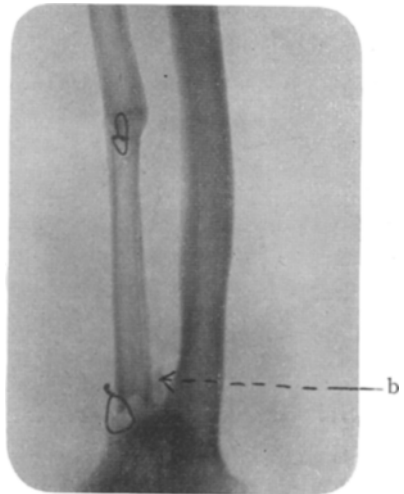


Fig. 15.
8 Monate nach der Operation.

Unsere klinische Beobachtung bestätigt für den Menschen dasjenige, was wir am Tierexperiment gesehen hatten. Ein autoplastisch periostlos transplantiertes 9 cm langes Röhrenknochenstück, welches nur an der einen Sägefläche mit dem Knochen des Mutterbodens in Verbindung trat, also unmöglich von hier aus regenerieren konnte, ist während vier Jahren keiner Resorption anheimgefallen, funktionierte an dem neuen Orte durchaus befriedigend und zeigte bei mikroskopischer Unter-

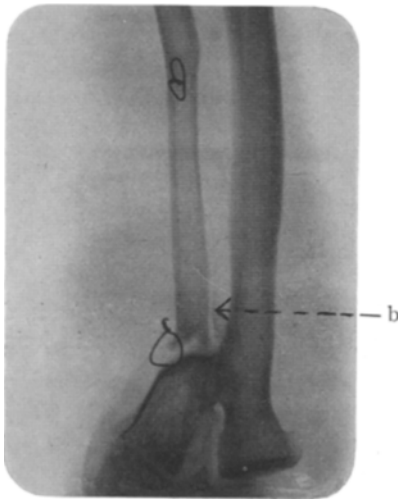


Fig. 16.
3 Jahre nach der Operation.

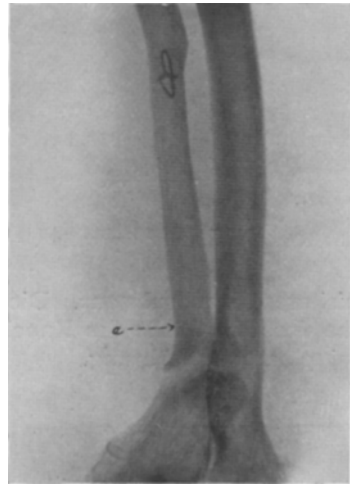


Fig. 17.
4 Jahre nach der Operation.

suchung eines winzigen Splitters neben vielen toten auch viele lebende, teilweise junge Knochenkörperchen. Die Lokalisation dieser Regenerationsprodukte in unmittelbarer Nähe der umhüllenden bindegewebigen Membran und die in letzterer aufgefundenen großen knorpelähnlichen Zellen lassen eben diese Membran als Hauptquelle der erfolgten Regeneration betrachten.

Schreiten wir nun zur Übersicht der gewonnenen Resultate, so ergibt sich folgendes:

1. Bei freier Knochentransplantation geht die große Mehrzahl der Knochenkörperchen bald zugrunde; einige von ihnen, welche lebenskräftiger sind, oder in besonders günstige Ernäh-

rungsverhältnisse gelangen, können sehr lange am Leben bleiben, bis sie endlich dem natürlichen Erschöpfungstode erliegen.

2. Das Mitüberpflanzen von Periost und Knochenmark ist für die Regeneration von in ein Muskellager transplantierten Knochen nicht unbedingt notwendig, da die Regeneration auch ohne diese Teile in weiten Grenzen vor sich gehen kann. Selbst

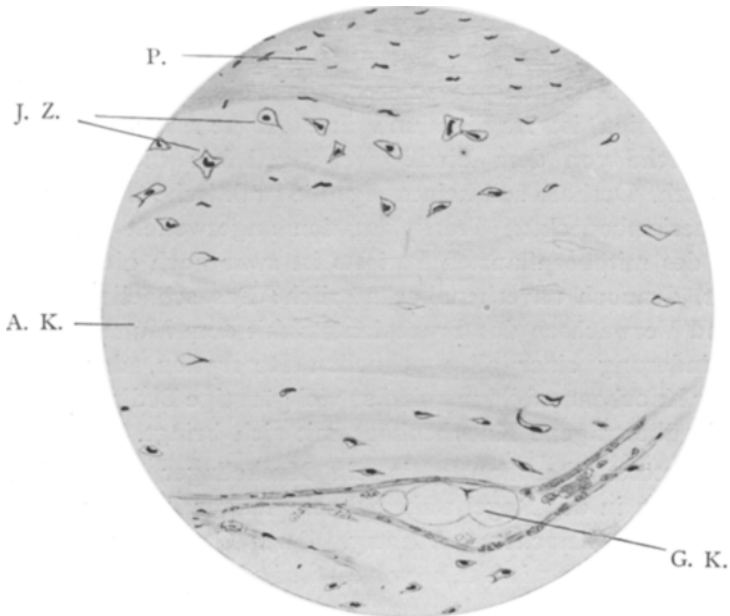


Fig. 18. Schnitt durch ein Knochenstückchen, welches aus der Oberfläche eines vor vier Jahren bei einem Manne periostlos transplantierten Knochens gewonnen ist. A. K. Alte Knochensubstanz mit teils kaum sichtbaren Zellen; J. Z. Junge Knochenzellen; P. Bindegewebige Membran, welche als Periost funktioniert; G. K. Gefäßhaltende Kanälchen im Knochen, um welches herum neue Knochenkörperchen entstanden sind.

ein größeres periostberaubtes und in ein periostloses Muskellager übertragene Knochenstück verfällt keineswegs mit Notwendigkeit der Resorption; vielmehr kann es einheilen und durch neues Knochengewebe ersetzt werden.

3. Autoplastisch entnommene Knochenstücke sind in bezug auf die Regeneration den homoplastischen weit überlegen; die

destruktiven Vorgänge treten bei ihnen viel weniger, der Ersatz dagegen viel stärker und vollständiger zutage.

4. Als Hauptquelle der Regeneration bei Knochenüberpflanzung in ein Muskellager kommen junge bindegewebige Elemente in Frage, welche die Knochen umwachsen, in alle Mark- und Gefäßräume und Kanälchen eindringen und zu Osteoblasten und Knochenzellen metaplasieren.

5. Das mitüberpflanzte Periost und Endost unterliegen teilweise der Nekrose; der Überrest mag regenerationsfähig sein und auch neuen Knochen produzieren, allein die Dauerhaftigkeit dieser Produktion ist fraglich und ihre Abgrenzung von derjenigen, welche von dem Bindegewebe geliefert wird, ist oft nicht möglich. Deshalb soll keineswegs die praktische Überlegenheit der periostbedeckten Transplantation angezweifelt werden; die Rolle des mitüberpflanzten Periosts ist zwar noch nicht ganz aufgeklärt, dennoch unverkennbar nützlich: Das schnellere Verkleben und Verwachsen des Transplantats mit dem Mutterboden, die Verhinderung einer allzu schnellen Resorption, der erste Anstoß zur Knochenneubildung sind so viel günstige Bedingungen, welche die übertragene Knochenhaut mit sich bringt.

6. Abgetötet überpflanzte, in ein Muskellager eingehelte Knochen geben in der Regel während sehr langer Zeit gar keine Veranlassung zur Knochenneubildung. Zum Grundgesetze der freien Osteoplastik erhebt sich demnach das Prinzip der Transplantation von artgleichen lebenden Knochen.

7. Die Reaktion der Binde substanz des Mutterbodens auf überpflanzten Knochen ist sehr verschieden, je nachdem individuell eigener oder arteigener, periostbedeckter oder periostloser, lebender oder toter Knochen verwendet wird. Hier sind jedesmal feinere, auf chemischer Affinität beruhende Wechselwirkungen im Spiele, deren Wesen noch dunkel ist.

Nachtrag bei der Korrektur. Als Nachtrag möchten wir noch eine Figur bringen, welche einem neuen Experimente entstammt. Diese zeigt mit aller Schärfe die Entstehung von osteoidem Gewebe aus der Granulationsschicht, welche einen periostlos überpflanzten Knochen umwächst.

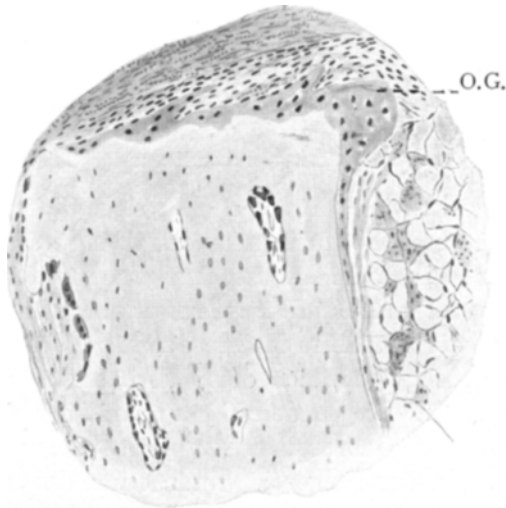


Fig. 19. Längsschnitt durch einen autoplastisch periostlos überpflanzten Knochen nach 14 Tagen. Das osteoide Gewebe (O. G.) hat sich am freien Ende, also an der Sägefläche des Transplants entwickelt. Hier kann es unmöglich zufälligen Periostresten entstammen, ebensowenig etwa am Leben gebliebenen Endoste von Haversschen Kanälchen, da solche in unmittelbarer Nähe nicht vorhanden sind.

(Zeiß Oc. 4 Obj. A. A. Tubus 180.)
