

(Aus dem Kaiser Wilhelm-Institut für Hirnforschung
[Direktor: Prof. Dr. *Spatz*] Berlin-Buch.)

Über das Vorkommen von Knochengewebe in Gehirnarterien¹.

Von
Charlotte Krücke.

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. Dezember 1939.)

Heterotope Knochenbildung kommt in vielen Körperorganen vor. Am häufigsten in Muskeln, Gaumenmandeln, atrophischen Augen, in verkalkten Lungen-, Leber- und Lymphknotenherden und im Gefäßsystem. Im Gehirn ist die Bildung von Knochengewebe eine seltenere Erscheinung, während es in den Hirnhäuten öfter gefunden und beschrieben wurde, ist es in der nervösen Substanz selbst selten. Abgesehen von dem Vorkommen in Tumoren sind uns aus dem Schrifttum 21 Fälle mit Verknöcherungsherden im Gehirn bekannt geworden. *Der hier mitzuteilende Befund von Knochengewebe im Lumen von Hirnarterien ist neu.*

Die Art und die Bedingungen der Entstehung heterotopen Knochens werden verschieden gedeutet. Für die direkte Metaplasie setzen sich bei ihren Fällen *Lubarsch* und *Pollack* ein, *Mebius* glaubt es vorwiegend mit indirekter Metaplasie zu tun zu haben, während *Gruber* für die Weichteilverknöcherung die Bezeichnung Metaplasie durch Heteroplasie ersetzen möchte. *Fischer-Wasels*, *Tendeloo* und *Weidenreich* nehmen die direkte Metaplasie von hyalinem Bindegewebe zu Knochengewebe als erwiesen an. Von einem großen Teil der Autoren werden als wichtigste Bedingungen für die metaplastische Knochenbildung das Zusammentreffen von jungem, wucherndem Bindegewebe und Kalksalzen angegeben (*Fischer-Wasels*, *Borst*, *Sacerdotti* und *Frattin*), begünstigend wirken Blutungen (*Gruber*, *Seemen*) und eventuell gewisse statische Verhältnisse (*Gruber*). Vorausgehende Verkalkung ist nach den Beobachtungen von *Gruber*, *Seemen* und *Welcker* nicht erforderlich, auch *Mebius* sah in einem seiner Fälle Knochenbildung ohne Anlehnung an Kalkmassen. Daß diese genannten Vorbedingungen allein zur „metaplastischen“ Knochenbildung nicht ausreichen, zeigt die Tatsache, daß es nicht gelungen ist durch Schaffung derselben experimentell mit Sicherheit Knochengewebsbildung zu veranlassen. Erst in letzter Zeit ist es *Lucinesco* und *Cavalli* sowie *Welcker* gelungen, durch Verpflanzung von Harnblasenepithel in Weichteile, in sämtlichen Versuchsfällen heterotope Knochenbildung zu erzeugen. Die Frage der Entstehungsbedingungen konnten

¹ D 30.

sie jedoch nicht klären. *Welcker*, hält die dabei auftretenden nekrotisierenden Vorgänge für wichtig, weiter müsse durch das Harnblasenepithel ein spezifischer Reiz auf das Lagerbindegewebe ausgeübt werden, der wohl in einer Änderung des chemischen Milieus bestehe.

Im folgenden soll zunächst über die überraschende Beobachtung des Vorkommens von Knochengewebe in Gehirnarterien berichtet werden¹. Zugrunde liegen 5 Fälle. Im Schrifttum konnten wir nichts finden, was dafür gesprochen hätte, daß eine derartige Beobachtung bereits einmal gemacht worden wäre. Die Fälle mit Verknöcherungsherden im Gehirn, die anhangsweise besprochen werden sollen, schließen sich mehr an Bekanntes an. Bei 4 von den Gefäßfällen lag die von *Spatz* zuerst beschriebene cerebrale Form der Thromboendangiitis obliterans vor. Es fanden sich sowohl Endothelwucherung wie auch Thrombenbildung in beginnender und vorgeschrittener Organisation mit dem Endzustand des lockeren Füllgewebes bei zumeist intakter Media und Elastica interna².

Neugebildetes echtes Knochengewebe, sowie ein Gewebe das als Vorstufe von Knochengewebe (Knochenkeimgewebe) aufgefaßt werden kann, kam in Begleitung dieser Veränderungen an vereinzelt Arterien, in einem Fall auch häufiger zur Beobachtung.

Im Falle R. Nr. 113/37 (57j. ♂, Diag.: Thromboendangiitis obliterans) lag eine Schnittserie vor, durch einen in Paraffin eingebetteten, unentkalkten Hemisphärenblock. Es wurden folgende Färbungen angewandt: H. E., El. *van Gieson*, Perdrau, Darstellung der Knochenkörperchen nach *Schmorl*, Kalkreaktion nach *Kossa*. Wenn man nun einige der Arterienäste auf Serienschnitten verfolgt, findet man diese zuerst durch ein lockeres, retikuläres, capillarreiches Bindegewebe verschlossen, das reichlich mesodermale Fett- und Pigmentkörnchenzellen sowie kleine Rundzellen enthält. Auf weiteren Schnitten tritt in diesem Füllgewebe ein homogener, mit Eosin rosa gefärbter Bezirk auf, dem sich Bindegewebszellen saumartig anlagern. Weiterhin vergrößert sich diese Masse, das Zentrum erscheint geschichtet und enthält längliche Zellen, die in deutlichen Höhlen liegen, darauf folgt eine mit Hämatoxylin blaufärbte, ungeformte Zone, der sich wieder ein homogener roter Saum anschließt. In diesen Massen treten Räume auf, die ein von Fettkörnchenzellen durchsetztes Bindegewebe und Capillaren enthalten und auch von einem homogenen Saum ausgekleidet sind. Nach und nach erkennt man deutliche Knochenbälkchen, zwischen welchen jedoch noch ungeformte krümelige Massen liegen, in denen sich Zellen finden, die von einer deutlichen Kapsel umgeben sind. Die Knochenbälkchen nehmen immer mehr

¹ Wir danken Prof. *Nordmann*, der uns bei Durchsicht der Präparate auf das Knochengewebe aufmerksam machte.

² Diese Fälle gehören zu den von *R. Lindenberg* eingehend untersuchten Fällen von Thromboendangiitis obliterans. *Z. Neur.* **167**, 554 (1939). — *Virchows Arch.* **305**, 531—557 (1939).

an Größe zu, bis schließlich das ganze Gefäß von einem, von Markräumen durchsetzten, Knochenstückchen ausgefüllt ist. Der Knochen ist deutlich

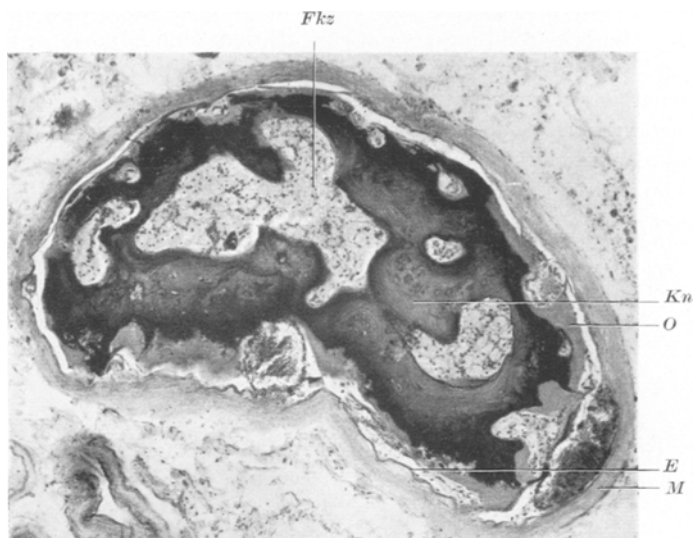


Abb. 1. Hämatox.-Eosin. 58mal. *E* Elastica int. *Fkz* Markraum mit Fettkörnchenzellen, *Kn* Knochengewebe, *O* osteoider Saum, *M* Media.



Abb. 2. Schmorlsche Färbung. 405mal. *Knk* „Knochenkörperchen“.

lamellär geschichtet, die Markräume enthalten ein retikuläres, capillarreiches Gewebe, in dessen Maschen reichlich mesodermale Fettkörnchenzellen, Rundzellen und Histiocyten liegen (Abb. 1). Die Knochenhöhlen

lassen sich in nach *Schmorl* gefärbten Schnitten mit ihren Ausläufern deutlich erkennen (Abb. 2). In der Peripherie des Knochens liegt ein schmaler, unregelmäßiger mit Hämatoxylin diffus blau angefärbter Streifen (Knochenbildungszone, *Schmorl*) dem eine homogene, mit Eosin rosa gefärbte Zone folgt, die in Höhlen liegende Zellen enthält und lacunenartig eingebuchtet ist. In diesen Lacunen liegt ein lockeres, sehr gefäßreiches Bindegewebe. Dem homogenen osteoiden Saum liegen fibrocytenähnliche Zellen in Reihen an, in mehreren Lacunen auch epithelartig gelagerte, plumpe, eckige Zellen, die als Osteoblasten aufzufassen sind (Abb. 3). Diesem, mit Knochengewebe angefüllten Gefäß-

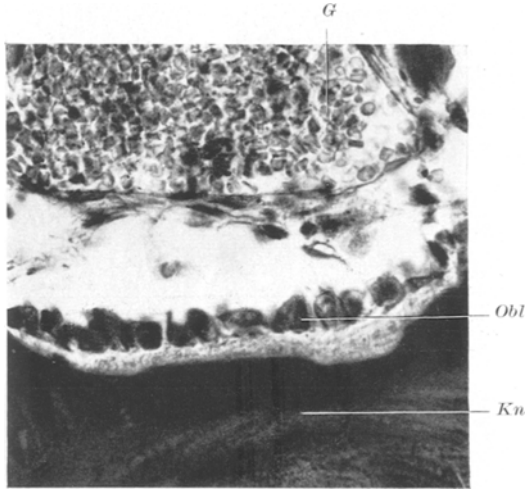


Abb. 3. Hämatox.-Eosin 405mal. Osteoblasten in gefäßhaltiger Knochenbucht.
G Blutgefäß, Obl Osteoblasten, Kn Knochengewebe.

abschnitt, folgt dann wieder das lockere Füllgewebe. Andere Gefäße sind ganz ausgefüllt von einer ungeformten, bröckeligen Masse, die im *van Gieson*-Bild meist rot, im H.E.-Schnitt bläulich angefärbt ist. Sie ist zum Teil von feineren, nach *van Gieson* rotgefärbten Faserzügen und auch Silberfibrillen durchzogen, die die Detritusmassen in einzelne Felder teilen. In diesen Massen liegen ungeordnet zum Teil in Nestern Zellen, die an Knorpelzellen erinnern. Sie haben einen ovalen, hellen Kern mit deutlicher Chromatinstruktur, großen lappigen Plasmaleib und liegen in scharf umrandeten Kapseln, die zum Teil stark blau angefärbt sind (Abb. 4 und 5). In einigen Gefäßen treten am Rande dieser ungeformten Massen schmalere oder breitere Schichten auf, in denen die Grundsubstanz nicht mehr ungeformt ist, sondern lamellär konzentrisch geschichtet erscheint. Die darin liegenden Zellen sind kleiner, länglicher, sie liegen in eckigen, länglichen Höhlen und sind den Lamellen entsprechend geordnet (Abb. 5). Alle diese beschriebenen Veränderungen

füllen das betroffene Gefäß jeweils nur auf kürzere Strecken aus, zu beiden Seiten ist es angefüllt von lockerem Bindegewebe oder frischen

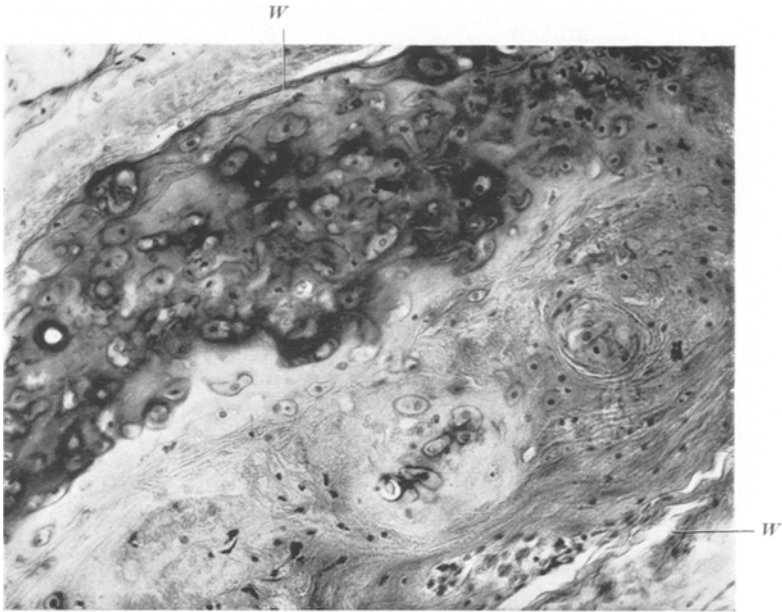


Abb. 4. Elast. v. *Gieson*. 168mal. Knorpelezellähnliche Zellen in Thrombusrest.
W Arterienwand.

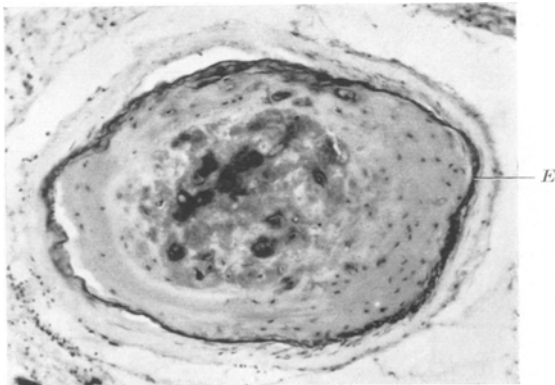


Abb. 5. Hämatox.-Eosin 108mal. Beginnende Knochenbildung am Rand.
E Elastica interna.

Thromben. Die Kalkreaktion nach *Kossa* war immer negativ. Die Elastica interna war im wesentlichen intakt, die Media verdünnt und kernarm, aber nicht durchbrochen (Abb. 1 und 5).

Auch im Falle J. Nr. 108/37 (60j. ♂) sind die Konvexitätsgefäße im Sinne der Thromboendangiitis obliterans verändert. Zum Teil enthalten sie jedoch eine Masse, die teils bröckelig, teils homogen ist, manchmal auch grobfaserig und Capillaren sowie regelmäßig Zellen enthält, die von einem freien Hof und einer Kapsel umgeben sind. In zweien dieser Arterien ist es zur Bildung echten Knochengewebes gekommen. In der detritus-artigen Masse sind kleine und größere Hohlräume aufgetreten, die von einem lockeren, feinfaserigen Maschenwerk und Capillaren ausgefüllt

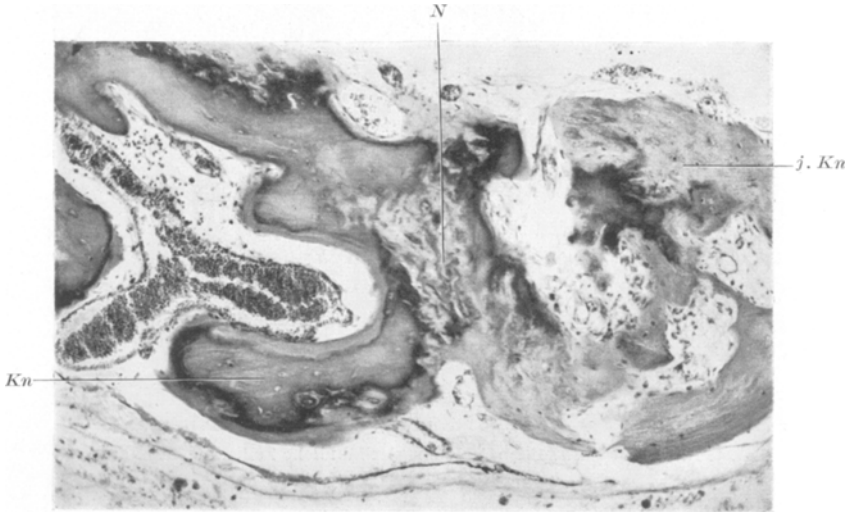


Abb. 6. Elast. v. Gieson. Simal. Kn Knochengewebe, N Nekrose, j. Kn junger Knochen.

sind. Daneben findet sich auch ein grobfaseriges Grundgewebe, das wieder in Kapseln gelegene Zellen enthält. Um einen Teil dieser Räume finden sich in größerer oder geringerer Ausdehnung Knochenbalken (Abb. 6), diese sind gegen den Detritus durch einen mit Hämatoxylin blau gefärbten körnigen Streifen und weiterhin durch einen osteoiden Saum begrenzt, dem längliche Zellen angelagert sind. Man gewinnt den Eindruck, als ob die Verknöcherung um den gefäßhaltigen „Markraum“ beginne und nach der Detritusmasse zu fortschreitet. Eines der Gefäße ist durch Knochengewebe fast ganz ausgefüllt, es enthält einen zentralen Markraum, der reichlich Fettkörnchenzellen aufweist. An der Peripherie sind noch Reste ungeformter Massen zu erkennen. Zwischen diesen und der Gefäßwand liegt ebenfalls ein lockeres, gefäßreiches Bindegewebe.

Im Falle S. Nr. B 2/36 (44j. ♂, Diag.: Thromboendangiitis obliterans), der an seinen Gefäßen dieselben Veränderungen zeigte wie die vorigen, fand sich ebenfalls ein Arterienast, der vollständig von Knochengewebe

ausgefüllt war. Die Muscularis der Arterie ist verdünnt, die *Elastica interna* intakt. Ein entsprechend ihrem gewellten Verlauf zackig geformtes Knochenstückchen füllt das ganze Gefäßlumen aus, es ist von lamellärem Bau und zeigt deutliche Knochenkörperchen. Der Rand hat sich auch hier mit Hämatoxylin dunkelblau angefärbt. Im Zentrum des Knochens liegt ein großer Markraum, der im lockeren Bindegewebe sehr reichlich Fettkörnchenzellen und lymphoide Zellen sowie viele Gefäße enthält. Außer diesem großen Markraum ist das Knochengewebe noch

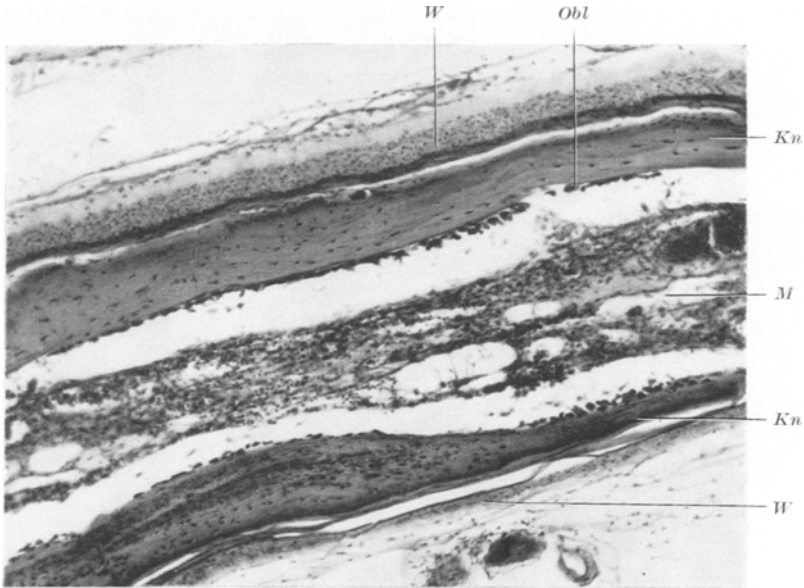


Abb. 7. Elast. v. Gieson. 75mal. Arterienlängsschnitt. *Kn* Knochengewebe, *Obl* Osteoblasten, *M* Markraum, *W* Arterienwand.

von einigen kleineren durchsetzt. Nirgends traten in diesem Falle Osteoblasten auf.

Im Falle H. Nr. 187/37 (65j. ♂, Diag.: Thromboendangiitis obliterans) liegen mit El. *van Gieson* gefärbte Quer- und Längsschnitte durch einen Arterienast vor. Dieses Gefäß ist auf eine längere Strecke von einem Knochenrohr ausgefüllt, dessen äußere Wand etwa dem Verlauf der *Elastica interna* entspricht und von einem homogenen osteoiden Saum begrenzt wird (Abb. 7). Die innere Wand ist von einem Zellbelag ausgekleidet, der aus großen, kubischen Zellen besteht, die zweifellos als Osteoblasten zu bezeichnen sind. Der Innenraum enthält ein sehr lockeres, retikuläres Bindegewebe, das auch wieder Fettkörnchenzellen und sehr reichlich kleine Rundzellen und Histiocyten sowie auch viele Capillaren aufweist (Abb. 7). Im weiteren Verlauf des Gefäßes ist das

Knochenband öfter unterbrochen und das Füllgewebe reichlicher, bis endlich darin nur einzelne Knochenbezirke liegen, die von einem osteoiden Saum umgeben sind, dem sich längliche Zellen dicht anlagern. Im lokaleren Gewebe finden sich umschriebene Flecken, die aus einer, bei *van Gieson* gelbroth gefärbten Grundsubstanz bestehen, in der in kleinen Höhlen rundliche bis ovale Zellen liegen (Abb. 8, dasselbe Gefäß wie Abb. 7). Es lassen sich also in diesem Gefäßlängsschnitt die einzelnen Phasen der Knochenbildung nacheinander verfolgen. In einem anderen

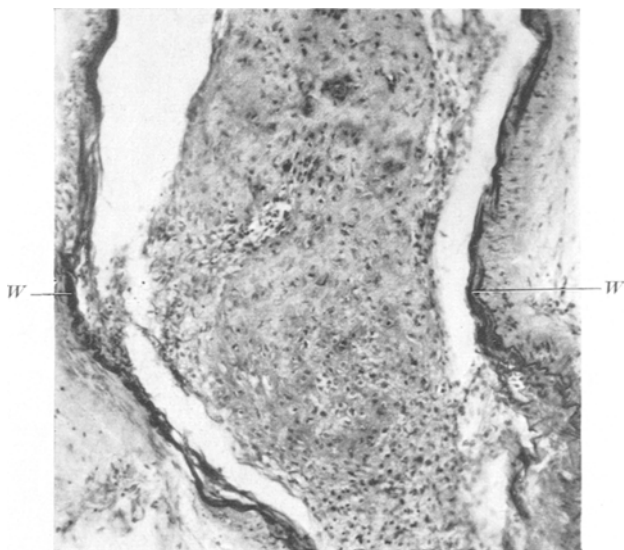


Abb. 8. Dasselbe Präparat wie Abb. 7. Elast. v. *Gieson*. 108mal. W Arterienwand. Beschreibung im Text.

Gefäß findet sich ein ganz ähnliches Gewebe, dessen Grundsubstanz aber zum Teil homogen, zum Teil grobfaserig ist, sie enthält auch die in deutlichen Höhlen liegenden länglichen Zellen. Es ist jedoch noch nicht zur Ausbildung fertigen Knochens gekommen.

Im Falle B. Nr. 222/37 (65j. ♀, Diag.: Arteriosklerose, multiple Erweichungsherde) bestand eine starke Arteriosklerose der Basis- und Konvexitätsarterien. Eine Arterie der weichen Häute ist vollständig verschlossen, und zwar vorwiegend durch ein kernarmes, grobfaseriges, mit *van Gieson* rotgefärbtes Gewebe. Nur in den Randpartien tritt ein feinfaseriges, maschiges Bindegewebe in Erscheinung, in dem kleine Rundzellen und mit Pigment vollgepfropfte Körnchenzellen liegen. Die Intima ist nicht mehr erkennbar, die *Elastica interna* sehr stark aufgesplittert. Die *Media* ist nicht sehr hochgradig verändert. An einer Seite des Gefäßes findet sich zwischen dem lockeren Bindegewebe und

der Gefäßwand ein Knochenbälkchen. Dieses legt sich der Wand in etwa einem Drittel ihres Umfanges an und ist in der Mitte durch eine diffus blau angefärbte, nekrotische Masse unterbrochen, welche sich auch zwischen dem Knochengewebe und der Gefäßwand findet. In ihr liegen reichlich mit Hämatoxylin dunkelblau angefärbte Krümel und Körner. Das Knochengewebe selbst weist einen geschichteten Bau der Grundsubstanz auf und deutliche, in zackigen Höhlen liegende Knochenzellen. Gegen das lockere Bindegewebe ist es von einer schmalen, blauen Zone, der ein etwas breiterer, homogener Saum folgt, begrenzt. In diesem osteoiden Streifen liegen einzelne längliche Zellen, solche sind auch seinem Rande saumartig angelagert.

Gemeinsam ist diesen 5 Fällen, daß innerhalb des Gefäßlumens echtes Knochengewebe auftritt. Nekrotische Thromben oder Thrombenteile, die nicht organisiert und abgebaut wurden, werden durch echtes, lebendes Knochengewebe ersetzt. Solche nekrotischen Thromben, die nicht organisiert wurden, kommen wohl bei der Thromboangiitis obliterans öfter vor, auch *Spatz* beschreibt in seinem Falle an einer aufgetriebenen Stelle eines Gefäßes einen nekrotischen Thrombusteil, der keine Zeichen von Organisation aufwies, während das Gefäß zu beiden Seiten desselben von dem gewöhnlichen lockeren Bindegewebe ausgefüllt war (l. c. Abb. 18, S. 115).

Man kann sich den Vorgang etwa so vorstellen: die nekrotischen Massen üben einen Reiz auf das angrenzende retikuläre gefäß- und zellreiche Bindegewebe aus. Dieses durchsetzt den Detritus in kleinen Zügen, zum Teil wandern junge Mesenchymzellen daraus in diesen ein und bilden wohl auch aktiv Grundsubstanz. Die Nekrose wird zum Teil abgebaut, wie aus dem sehr reichlichen Auftreten von Fett- und Pigmentkörnchenzellen im vorgefundenen lockeren Bindegewebe hervorgeht. Möglich ist wohl, daß die Nekrose zum Teil auch in die Grundsubstanz eingebaut wird. Den bereits gebildeten Teilen von Grundsubstanz lagern sich wieder längliche Mesenchymzellen saumartig an, die dann selbst wieder Grundsubstanz bilden. Nach und nach wird die ganze nekrotische Masse so von lebendem Knochengewebe ersetzt (Abb. 1). Welche Ursachen hier zur Knochenbildung führen, kann nicht sicher gesagt werden. Verkalkung konnte nicht festgestellt werden, wie die Kalkreaktion nach *Kossa* ergab. In keinem Falle konnten wir an dem Knochengewebe regressive Vorgänge feststellen. Bei vorgeschrittener Knochenbildung kommt es auch zum Auftreten von echten Osteoblasten, wie Abb. 3 zeigt, doch ist das ein seltenes Vorkommnis. Auch nach *Borst* sind die Osteoblasten bei der metaplastischen Knochenbildung nicht notwendig. Die auf Abb. 4 und 5 dargestellten Bilder zeigen einen etwas anderen Typ der Verknöcherung. Es liegen in den nekrotischen Massen Zellen, die sehr an Knorpelzellen erinnern. In Abb. 5 sehen wir in den Randpartien bereits ein geordnetes, geschichtetes Gewebe entstanden, welches

mehr dem Knochen als dem Knorpel ähnelt. Die Zellen sind länglicher mit zackigen Fortsätzen, ebenso die Höhlen eckiger und ähneln den Knochenkörperchen. Es handelt sich hier wohl um ein sehr frühes Stadium der Knochenbildung, das *A. Hartmann* bei der Entwicklung des Bindegewebsknochens etwa folgendermaßen beschreibt: Das Bindemittel (Grundsubstanz) entsteht aus dem Zellplasma, es trennt sich Ekto- und Endoplasma, es wird daraus Bindemittel und Osteoblast. In diesem Stadium sieht der junge Knochen dem Knorpel sehr ähnlich, um die Osteoblasten entsteht bei Abtrennung des Ektoplasmas ein kleiner Hohlraum. Sie betont auch wieder, daß es sich bei der normalen Entwicklung des Bindegewebsknochens nicht um eine sekundäre Verknöcherung ausdifferenzierten Bindegewebes handelt, sondern um Neubildung von Knochen direkt aus dem embryonalen Mesenchym. Die Knochenbildung ist also eine aktive Leistung der Mesenchymzelle. Auch *Krompecher* bezeichnet die gefäßbegleitenden Mesenchymzellen als Matrix der Osteoblasten und betont, daß diese aktiv Grundsubstanz bilden. Wir fanden junges, gefäßreiches, retikuläres Gewebe in stärkerer oder geringerer Ausdehnung überall dort, wo Knochen gebildet wurden. Wir können wohl annehmen, daß die Mesenchymzellen, die in die nekrotischen Massen eingewandert sind, ihren Ursprung in Zellen haben, welche die Gefäße dieses lockeren Granulationsgewebes begleiten und sich zu Osteoblasten entwickeln. Die Markräume werden von demselben lockeren Gewebe ausgefüllt, das reichlich mesodermale Fettkörnchenzellen (Pseudoxanthomzellen) enthält, blutbildendes Knochenmark konnte nicht gefunden werden, es handelt sich hier wohl um fibröses Mark.

Wie gesagt haben wir im Schrifttum das Vorkommen von Knochengewebe im Lumen von Gehirnarterien sowie auch Körperarterien nirgends erwähnt gefunden. Vielleicht gehört in den Rahmen unserer Fälle eine Beobachtung von *Marburg*. Er berichtet unter dem wenig glücklichen Namen „Endarteriitis cartilaginosa“ über 3 Fälle mit Veränderungen in den großen Hirngefäßen, die sehr den im Falle R. gefundenen frühen Stadien der Knochenbildung ähneln. Er beschreibt innerhalb des Elasticarings zum Teil hyaline Bindegewebswucherungen, darin Zellen mit einer Kapsel, die zum Teil rosa, zum Teil blau gefärbt war, während der Rest des Gefäßlumens von lockerem Bindegewebe mit Gefäßen ausgefüllt war. Verf. hält diese Veränderung für metaplastische Knorpelbildung aus dem Bindegewebe in einem wandständigen Thrombus. Im Vergleich mit unseren Bildern ist aber zu fragen, ob es sich hier nicht auch um ein frühes Stadium von Knochenbildung handelt. Ob vielleicht auch bei 2 Fällen von *Juba* — mit Veränderungen an Gehirnarterien über „mikrogyr“ veränderten Rindenteilen bei Säuglingen — etwas Verwandtes vorgelegen hat, muß dahingestellt bleiben¹. In Venen (nicht

¹ Wir danken Herrn Dr. *Juba* für die freundliche Überlassung von Präparaten.

des Gehirns) fand *Wylder* bei der Untersuchung von Venensteinen, zwischen den verkalkten, nicht organisierten Venenthromben und der Venenwand lockeres, gefäßhaltiges Bindegewebe, um welches Säume von Knochengewebe aufgetreten waren. Den Anreiz zur Knochenbildung spricht er den Kalkmassen zu. Der Typ der Verknöcherung ist jedoch ein anderer als wir ihn in Gefäßen fanden, er gleicht dem später noch zu beschreibenden bei verkalkten Nekroseherden im Gehirn. Das Vorkommen heterotopen Knochens in Gefäßen ist an sich nicht sehr selten. Die Beobachtungen im Schrifttum beziehen sich jedoch auf Knochenbildung nicht im Lumen, sondern in der Gefäßwand arteriosklerotischer Gefäße, etwa gleich häufig in der Intima wie in der Media. *Rohmer* sowie *Mönkeberg* fanden in endokarditisch veränderten Herzklappen und auch in Media und Intima verkalkter Arterien Knochenbildung, und zwar zwischen lockerem Bindegewebe und Kalkmassen. *Rohmer* nimmt an, daß das Bindegewebe aus der Adventitia, *Mönkeberg* daß es aus subendothelialen Zellen stammt, beide stimmen darin überein, daß es durch den Kalk zur Knochenbildung angeregt wurde. Auch *Bunting*, der einen Knochenherd mit echtem Knochenmark in der Aorta beschreibt, ist derselben Auffassung. *Mebius*, *Rühl* und auch *Harasaki* fanden solche Knochenbildung in Gefäßwänden in Anlehnung an Kalkablagerungen, immer fanden sie auch daneben gewuchertes, gefäßreiches junges Bindegewebe. *Rupprecht* fand in vielen Fällen in der Ductus *Botalli*-Narbe bei Rindern Knochenherde, auch er kommt zu der Auffassung, daß gewucherte Mesenchymzellen bei Anwesenheit von Kalk zu Osteoblasten werden können. *Bergstrand* beschreibt einen Fall von *Sturge-Weberscher* Krankheit, bei dem einige der Angiome Verknöcherung zeigten, ohne aber die Lage des Knochens näher zu beschreiben, so daß daraus nicht hervorgeht, ob dieser in der Gefäßwand oder im Lumen aufgetreten ist. Übereinstimmend wird von allen Autoren als wesentlicher Punkt für die „metaplastische Knochenbildung“ das Zusammenreffen von Kalksalzen und jungem Bindegewebe angegeben, welches jedoch in unseren Fällen nicht immer gegeben war. Wie wir eingangs schon erwähnten, ist die vorausgehende Verkalkung keine unbedingte Voraussetzung für die heterotope Knochenbildung, während das Vorhandensein einer Nekrose als sehr wesentlich angesehen werden muß. Es ist aber wahrscheinlich, daß die Verkalkung dieser Nekrose die Knochenbildung begünstigt.

Anhangsweise sollen kurz einige andersartige Fälle von Knochenbildungen im Gehirn mitgeteilt werden.

Es handelt sich dabei um Parasiten, die das typische Bild abgestorbener Cysticercen bieten, wie es von *Krause*, *Lehmann* und *Henneberg* beschrieben wurde. In 3 Fällen sahen wir die nekrotischen, verkalkten Reste dieser Parasiten, zum Teil durch Knochengewebe ersetzt. Es sind alle Übergänge vorhanden, von der Bildung erst eines Cytoosteons

(*Krompecher*) (Abb. 9) bis zu größeren Knochenkomplexen von lamellärem Bau (Abb. 10), die aus zusammenfließenden Knochenbalken- und

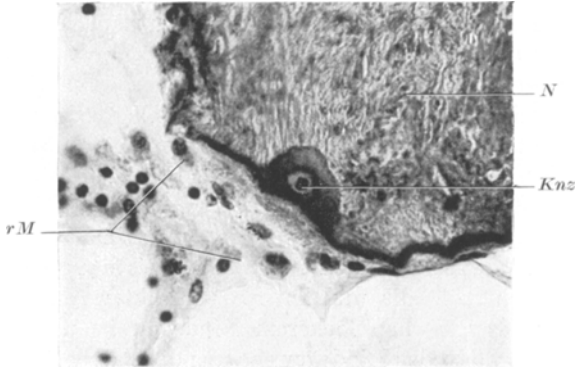


Abb. 9. *Cysticercus*. Hämatox.-Eosin. 405mal. *N* Nekrose, *Knz* Knochenzelle mit Grundsubstanz, *rM* retikuläres Maschengewebe.

-ringen entstanden sind. Abb. 11 läßt die Verknöcherung nekrotischer Randpartien sowie von Teilen der restlichen Cysticercenmembran erkennen. Zwischen der Nekrose und der derben Bindegewebskapsel ist

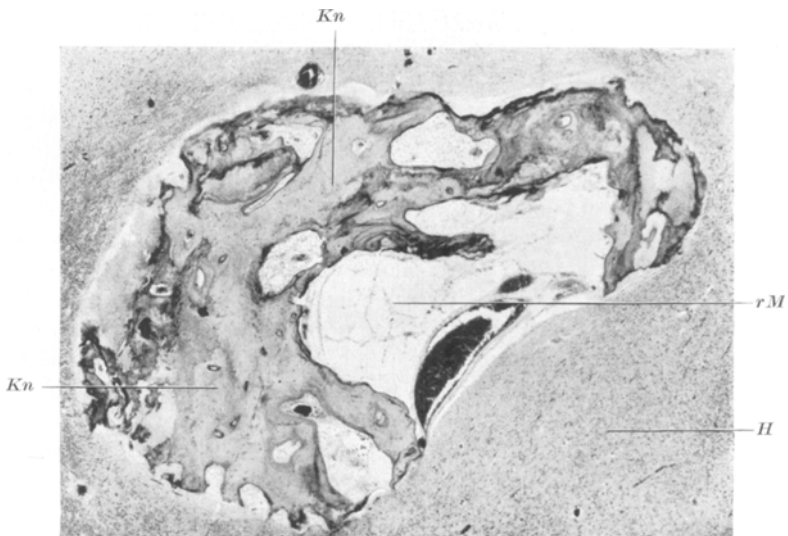


Abb. 10. *Cysticercus*. Hämatox.-Eosin. 23mal. *Kn* Knochengewebe, *rM* retikuläres Maschengewebe, *H* Gehirngewebe.

regelmäßig ein lockeres, feinfaseriges, retikuläres Bindegewebe zu finden, dessen Maschen reichlich Plasmazellen, Lymphocyten sowie mesodermale Körnchenzellen enthalten. Dieses junge Bindegewebe dringt in Zügen

in den Detritus ein, baut ihn ab und am Rande der dadurch auftretenden Buchten entsteht Knochengewebe. Die Matrix der Osteoblasten ist wohl auch hier in diesem gefäßreichen Granulationsgewebe zu suchen. Es ist aber besonders zu betonen, daß wir in keinem Falle Verknöcherung der derben Bindegewebskapsel sahen, während es innerhalb dieser Kapsel zu ausgedehnter Knochenbildung kam. Es wäre denkbar, daß es zum vollständigen Ersatz der nekrotischen Massen durch Knochengewebe kommen kann, und als Endzustand ein massives Knochenknötchen zurückbliebe, das von einer Bindegewebskapsel umgeben wäre. Weiter ließe sich vorstellen, daß nur Randpartien der Nekrose verknöchern,

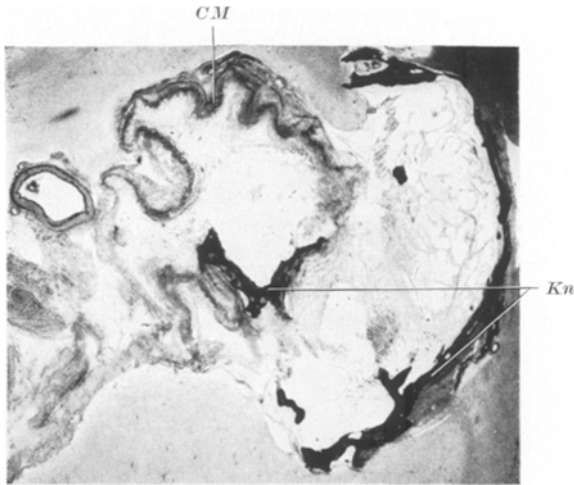


Abb. 11. *Cysticercus*. Elast. v. *Gieson*, 6mal. *Kn* Knochengewebe, *CM* Cysticercenmembran.

und eine von Detritusmassen ausgefüllte Kugel entstände. In den von uns untersuchten Fällen ist es jedoch noch nicht zu solchen Endzuständen gekommen, überall fanden sich Zeichen von anhaltender Knochenbildung. Dasselbe histologische Bild, wie wir es bei diesen Fällen sahen, ist wie schon erwähnt, von *Wylder* bei der Verknöcherung von Venensteinen beschrieben, er fand das gleiche lockere zellhaltige Gewebe in die verkalkten Massen eindringend und die entstandene Höhle von einem Knochengewebssaum ausgekleidet. Auch die von *Mebius* beschriebene Knochenbildung in verkalkten Lungen-, Lymphknoten- und Leberherden gleicht im wesentlichen den in unseren Fällen gefundenen Erscheinungen. Er bezeichnet sie als indirekte Metaplasie, da das Knochengewebe aus Zellen eines Granulationsgewebes gebildet werde. Die von *Pollak* beschriebenen knochenhaltigen Herde in der Lunge zeigen einen ähnlichen Bau. Er glaubt aber auch Verknöcherung der bindegewebigen Kapsel gesehen zu haben. Er nimmt an, daß der Knochen durch direkte Metaplasie aus neugebildetem derbem Bindegewebe hervorgeht, und daß

periphere Teile des verkalkten Zentrums noch nicht ganz abgestorben seien und daraus durch Metaplasie Knochen gebildet werden könne. Da die Knochenbildung ein aktiver Lebensvorgang ist, und nicht ein regressiver Vorgang zum Teil schon abgestorbener Gewebe, ist diese Ansicht wohl abzulehnen.

In einem weiteren unserer Fälle ist es zur Knochenbildung in einem Erweichungsherd gekommen (Abb. 12). Hier sind keine nekrotischen Massen nachweisbar. Da aus der schon makroskopisch sichtbaren rostbraunen Verfärbung der Wände der Erweichungshöhle und der mikroskopisch nachgewiesenen Eisenspeicherung in Glia und Körnchenzellen

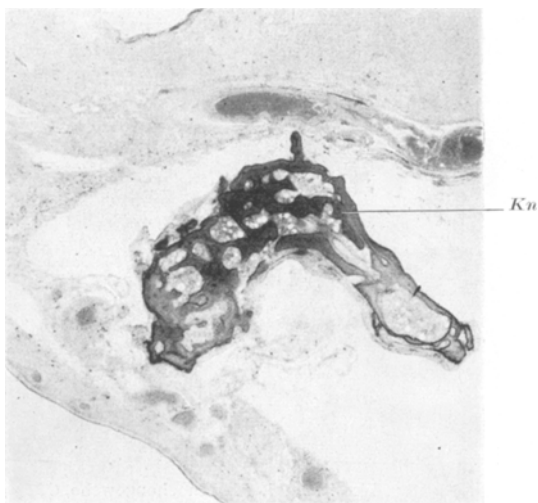


Abb. 12. Erweichungsherd III. Stad. Hämatox.-Eosin. 12mal. *Kn* spongiöses Knochenstück mit Markräumen.

hervorgeht, daß eine Blutung in den Erweichungsherd vorgelegen hat, könnte man annehmen, daß diese Blutmassen nicht zur vollständigen Resorption gelangten, entsprechend dem Vorgang bei den anderen Fällen wäre es dann in den Resten derselben zu Knochenbildung gekommen. Es ist auch wahrscheinlich, daß vorher eine Verkalkung stattgefunden hat, da in der Umgebung des Knochens noch einzelne Kalkkonkremente vorhanden sind. Da Knochenbildung in einem Erweichungsherd durchaus ungewöhnlich ist, muß in unserem Falle die Ursache in der vorausgegangenen Blutung gesucht werden. Aus dem Schrifttum ist uns ein sicherer Fall von Knochenbildung in einem Erweichungsherd nicht bekannt geworden. Bei dem von *Siedlicka* beschriebenen Fall ist es nur eine Annahme der Verfasserin, daß es sich um einen Erweichungsherd handelt, in dem sekundär Knochengewebe aufgetreten sei. In einem Fall von *Brunner* könnte es sich um ein ähnliches Vorkommnis handeln,

er erwähnt, daß sich um einen teils aus Detritus, Kalk und teils aus Knochengewebe bestehenden Herd, eine alte Encephalomalacie finde.

Einen Teil der aus dem Schrifttum bekannten Verknöcherungsherde im Gehirn können wir nach der Beschreibung zu der von uns beobachteten Knochenbildung in abgestorbenen Parasiten in Beziehung setzen. Unseren Bildern sehr ähnlich sind die knochenhaltigen, intracerebralen Knoten, die von *Bidder*, *Brunner*, *Lehoczky* und *Berner* beschrieben wurden. Auch in ihren Fällen handelt es sich um zum Teil verkalkte nekrotische Massen, die Bindegewebig abgekapselt wurden, wobei dann Knochengewebe zwischen Kapsel und Detritus auftrat. Nur *Berner* nimmt in einem Falle einen *Echinococcus* an, es handelte sich dabei um den Fund eines hohlen Knochenkörpers, in der Schädelhöhle eines Skelets, während von den anderen Autoren für die umschriebenen Nekrosen Parasiten nicht in Betracht gezogen wurden. Ein Fall eines *Coccidium oviforme*, bei dem sich ebenfalls um die zentrale Detritusmasse ein Knochenring gebildet hatte, beschreibt *Thomas*. Vielleicht gehören die Beobachtungen von *Witkowski*, *Ebstein* und *Ranvier*, die umschriebene, von Bindegewebe umgebene Knochenherde im Kleinhirn fanden, auch in diese Gruppe, die Größe derselben und das Vorkommen „amorpher Grundsubstanz“ ließen daran denken. Auch *Virchow* erwähnt 3 Fälle mit „heteroplastischen Osteomen“ des Gehirns, bei welchen das Knochengewebe von einer Bindegewebskapsel umgeben war. Er glaubt, daß der Knochen aus Bindegewebe hervorgehe, welches ein „irritatives Produkt“ der Neuroglia sei. Ebenso erwähnt *Meschede* einen walnußgroßen, von gefäßreichem Bindegewebe umgebenen Knoten in einem Scheitellappen. *Brunner* beschreibt einen weiteren Fall, wobei es in einer Hirnduranarbe auch in Anlehnung an Detritusmassen zum Auftreten von Knochengewebe kam. Im Falle *Oberndorfers* kam es zur Bildung von Knochenbälkchen in Anlehnung an ausgedehnte Verkalkungen in der Hirnsubstanz, von welchen Verfasser annimmt, daß es sich um verkalkte nekrotische Massen handelt.

Knochenherde im Zentralnervensystem kommen weiterhin häufig in Tumoren vor, in gemischten Geschwülsten oder Teratomen (*Marcuse*, *Reitano* und *Loi*, *Bristowe*, *Derman*, *Mackay*, *Scheidegger*). Experimentelle Knochenherzeugung im Gehirn gelang *Leriche* und *Policard*, die Knochen splitter in das Gehirngewebe einpflanzten. Nach 26 bzw. 110 Tagen fanden sie diese nekrotisch, während am Rande des alten Knochens neues Knochengewebe gebildet war.

Aus dieser kurzen Übersicht, der bisher im Schrifttum bekanntgewordenen Fälle mit cerebralen Verknöcherungsherden ist zu entnehmen, daß es sich in den meisten Fällen um bindegewebig abgekapselte, nekrotische Massen handelte, wie dies auch von *Lehoczky* bereits betont wurde. In einem Teil dieser Fälle können wir vielleicht als Ausgangspunkt der Verknöcherung abgestorbene Cysticercen annehmen, die wohl

die häufigste Ursache solcher umschriebenen Nekrose sind, und die beschriebenen Bilder große Ähnlichkeit mit den unseren zeigen. In den letzten Jahrzehnten kommen Cysticercen seltener vor, doch fanden wir sie im laufenden Sektionsmaterial des Institutes öfter, und zwar nicht so häufig in Form der ausgedehnten Cysticercose der Meningen, wie als Nebebefund in einzelnen kleinen Exemplaren. Ein weiterer Teil der Fälle aus der älteren Literatur ist wie *Mackay* schon hervorhob, vielleicht den knochenhaltigen Tumoren zuzurechnen.

In allen von uns beobachteten Fällen deuten wir die Entstehung von Knochengewebe innerhalb nekrotischer Massen im Sinne eines eigenartigen Organisationsvorganges.

Bei den abgestorbenen Parasiten, die umschriebene Nekrosen mit Verkalkung und bindegewebiger Abkapselung aufweisen, gleicht das Bild im wesentlichen den bekannten Vorgängen in verkalkten Herden anderer Organe.

In den Fällen mit Knochenbildung in thrombosierten Arterien sieht man ein vielfältigeres Bild. Auch hier besteht in allen Fällen ein Nebeneinander von Nekrose und gefäßreichem retikulärem Bindegewebe. Eine derbe, bindegewebige Abkapselung wurde hierbei niemals beobachtet. Man sieht einerseits Bilder wie bei der gewöhnlichen bindegewebigen Organisation, d. h. es wandern junge Bindegewebszellen in die nekrotischen Massen ein und bauen diese offenbar ab. Auf der anderen Seite beobachtet man ein Einwachsen von Mesenchymzellen, das begleitet wird von der Bildung einer homogenen Grundsubstanz, in welche die Zellen schließlich als Knochenzellen eingelagert sind. Seltener beobachteten wir Bilder, die offenbar eine andere Stufe des Vorganges darstellen. Dabei bildet sich beim Eindringen der Mesenchymzellen ein grobfaseriges Gewebe, das von freien Höfen umgebene Zellen enthält. Dieses ähnelt dem von *Welcker* und *Lexer* beschriebenen Knochenkeimgewebe. Weiterhin können sich die Mesenchymzellen auch über ein knorpelzellähnliches Stadium zu Knochenzellen umwandeln. Endlich fanden wir seltener echte Osteoblasten an Stellen vorgeschrittener Knochenbildung.

Der vielfältige Vorgang des Abbaues von nekrotischen Massen und des Neuaufbaues von Knochengewebe gleicht im wesentlichen sowohl der normalen Knochenentwicklung (*A. Hartmann*, *Krompecher*) wie auch der Regeneration von Knochengewebe bei der Knochenbruchheilung (*Hueck*). Daß die Matrix der knochenbildenden Zellen in einem lockeren Granulationsgewebe zu suchen ist, geht aus mehrfachen Beobachtungen hervor. Wahrscheinlich ist auch nach unseren Befunden, daß diese „Osteoblasten“ von gefäßbegleitenden Zellen oder auch Gefäßzellen selbst abstammen und wir es mit „angiogener Knochenbildung“ (*Krompecher*) zu tun haben.

Welche Ursachen können für diese ungewöhnliche Knochenbildung in Betracht gezogen werden? Einwandfreie Kalkablagerungen konnten

wir nicht in allen Fällen feststellen, so daß diese nicht als unbedingte Vorbedingung der Verknöcherung angesehen werden kann. Wie schon erwähnt, haben auch die ausgedehnten Versuche *Welckers* in letzter Zeit gezeigt, daß man regelmäßig Knochengewebsbildung ohne vorausgehende Verkalkung erzeugen kann. Die begünstigende Rolle der Blutung können wir für die Knochenbildung in den Fällen mit Thrombosen und dem Erweichungsherd anführen. Unter Berücksichtigung aller bisherigen Beobachtungen muß man den Anstoß zur Knochengewebsbildung durch Zellen eines jungen, mesenchymalen Gewebes bei Anwesenheit nekrotischer Massen einem morphologisch nicht faßbaren, chemisch-biologischen Wirkstoff zusprechen, der möglicherweise bei dem Gewebszerfall entsteht.

Besonders ist aber zu betonen, daß wir niemals eine direkte Metaplasie von Bindegewebe zu Knochengewebe beobachten konnten. Auch die Bezeichnung indirekte Metaplasie möchten wir hier nicht anwenden, da an der Stelle, an der das Knochengewebe auftritt, kein differenziertes Gewebe vorhanden war, sondern nekrotische Gewebsreste (Abb. 9). Da es in allen unseren Fällen zum Abbau nekrotischer Massen und Ersatz durch Knochengewebe gekommen ist, kann man den Vorgang als „knöcherne Organisation“ bezeichnen.

Zusammenfassung.

1. Bei 5 Fällen von Thrombenbildung in Gehirnarterien — davon vier auf dem Boden der *von Winiwarter-Buergerschen* Krankheit (Thromboendangiitis obliterans) entstanden — wurde teils vereinzelt, teils häufiger Knochengewebe im Arterienlumen festgestellt. Die Knochenbildung ist aber keine notwendige Begleiterscheinung der Thromboendangiitis obliterans.

2. Die Knochengewebsbildung in den Arterien stellt offenbar eine besondere Art der Organisation arterieller Thromben dar. Verkalkung ist dabei keine notwendige Voraussetzung.

3. Bei anderen Fällen wurden Verknöcherungsherde im Gehirn gefunden, und zwar 3mal Knochengewebe in abgestorbenen Parasiten und 1mal in einem alten Erweichungsherd.

4. Da es sich auch bei diesen Fällen offenbar um einen Ersatz von nekrotischen Massen durch Knochengewebe, bei Anwesenheit junger undifferenzierter Mesenchymzellen handelt, so kann man auch hier den Vorgang im Sinne einer „knöchernen Organisation“ deuten.

Diese Deutung als Organisationsvorgang weicht von der gewöhnlichen Auffassung der heterotopen Knochenbildung ab.

Schrifttum.

Bergstrand, Olivecrona, Tönnis: Gefäßmißbildungen und Geschwülste des Gehirns. Leipzig 1936. — *Berner*: Virchows Arch. **270**, 487 (1938). — *Bidder, A.*:

Virchows Arch. 88, 91 (1882). — *Borst, M.*: Lehre von den Geschwülsten, Bd. 2. Wiesbaden 1902. — *Bristowe*: Trans. path. Soc. Lond. 6, 25 (1855). — *Brunner*: Z. Neur. 72, 193 (1921). — *Bunting*: Fol. haemat. (Lpz.) 3, 244 (1906). — *Derman*: Virchows Arch. 259 (1926). — *Ebstein*: Virchows Arch. 49, 145 (1870). — *Fischer-Wasels*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie des Menschen, Bd. 14/II, Teil 2, S. 1212. — *Gruber, G. B.*: Virchows Arch. 260, 457 (1926). — *Harasaki, A.*: Trans. jap. path. Soc. 25, 530 (1935). — *Hartmann, A.*: Arch. mikrosk. Anat. 76, 2 (1910). — *Henneberg*: Handbuch der Neurologie, 1936. — *Hueck, W.*: Morphologische Pathologie. Leipzig 1937. — *Juba*: Arch. f. Psychiatr. 104, 663 (1936). — *Krause*: Mschr. Psychiatr. 31 (1912). — *Krompecher, St.*: Die Knochenbildung. Jena: Gustav Fischer 1937. — *Lehmann*: Frankf. Z. Path. 38, 439 (1929). — *Lehoczky, T.*: Virchows Arch. 265, 366 (1927). — *Leriche u. Policard*: Bull. Soc. Chir. Paris 45 (1919). — *Lexer, E.*: Dtsch. Z. Chir. 217, 1 (1929). — *Lindenberg, R. u. H. Spatz*: Virchows Arch. 305, 531—557 (1939). — *Lucinesco u. Cavalli*: Arch. ital. Chir. 42 (1936). — *Mackay*: Arch. of Neur. 34, 844 (1935). — *Marburg*: Zbl. Path. 13, 300 (1902). — *Marcuse*: Z. Neur. 12, 281. — *Mebius*: Virchows Arch. 255 (1925). — *Meschede*: Virchows Arch. 35, 472 (1866). — *Mönkeberg*: Virchows Arch. 167, 191 (1902). — *Oberndorfer*: Verh. dtsh. path. Ges. 15, 316 (1912). — *Pollak*: Virchows Arch. 165, 129 (1901). — *Ranvier*: Bull. Soc. Anat. Paris 37, 219 (1862). — *Reitano u. Loi*: Ref. Zbl. Path. 63, 207. — *Rohmer*: Virchows Arch. 166, 13 (1901). — *Rühl*: Gangarten der Arteriosklerose. Jena: Gustav Fischer 1929. — *Ruprecht*: Vet.-med. Inaug.-Diss. Leipzig 1932. — *Sacerdotti u. Frattin*: Virchows Arch. 168, 431 (1902). — *Scheidegger*: Virchows Arch. 303, 423 (1939). — *Schmorl, G.*: Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden. Berlin 1934. — *Seemen, H. v.*: Dtsch. Z. Chir. 217, 33 (1929). — *Siedlicka, A.*: Ref. Zbl. Neur. 44 (1926). — *Spatz*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 136, H. 1/2 (1935). — *Tendeloo*: Allgemeine Pathologie. Berlin 1925. — *Thomas*: Med. a. Sur. Rep. of the Boston City Hospital. Boston 1899. — *Virchow*: Die krankhaften Geschwülste, Bd. 2. Berlin 1864/65. — *Weidenreich*: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 2, Teil 2. — *Welcker*: Arch. klin. Chir. 191 I, 372 (1938). — *Witkowski*: Arch. f. Psychiatr. 72, 193 (1921).