

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bonn. — Direktor:
Prof. W. Ceelen.)

Die Zellvorgänge bei der Knochenatrophie (Osteoporose). Histologische Untersuchungen an atrophischen Rippen.

Von

Dr. P. Gunkel, Volontär-Ass.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Juli 1927.)

Die regressiven trophischen Störungen des Knochens, die Atrophie und die Erweichung haben das Gemeinsame, daß der Knochen seine Festigkeit verliert und brüchig oder biegsam wird. Dieser äußeren Ähnlichkeit des Krankheitsbildes steht eine große Verschiedenheit im histologischen Aufbau des kranken Knochens gegenüber. Während bei der Osteomalacie und Rachitis die Bälkchen nicht schwinden, sondern sich sogar oft verdichten, aber aus minderwertigem, kalklosem Material aufgebaut werden, bleiben bei der Atrophie die Bälkchen kalkhaltig, lichten sich aber beträchtlich, und die Compacta bekommt große Höhlen, die mit Mark gefüllt sind; sie wird porös (Osteoporose). Man scheidet allgemein das Bild dieser beiden Krankheitsgruppen sehr scharf voneinander. *Axhausen*¹ nennt sie die atrophischen und dystrophischen Erkrankungen. Bei der ersten Gruppe ist nach seiner Auffassung die Stärke des Anbaues, die Stärke des Umbaues und das ausgeglichene Verhältnis des Anbaues zu den Abbauvorgängen gestört, nicht Art und Wesen des Knochenanbaues, während bei den dystrophischen Erkrankungen der Knochen aus minderwertigem weichen Material aufgebaut ist in verminderter oder vermehrter Menge (*Christeller*: porotische und hyperostotische Form der achalikotischen Malacien).

Bei diesen Erweichungserkrankungen ist deshalb die Tätigkeit der Zellen gar nicht oder erst sekundär gestört. Es ist weder die Lebenskraft im Knochenanbau gelähmt noch ist die Abbaufunktion durch veränderte Bedingungen von vornherein gereizt.

Anders ist es bei den atrophischen Vorgängen. Dort sind primär die Zellen leistungsunfähig. Den morphologischen Unterschieden entspricht also auch ein Wesensunterschied der Ursache und Entstehungsweise der Krankheit. Der wesentliche Grund der Osteomalacie ist eine

¹ Arch. f. klin. Chir. **94**. 1911.

Stoffwechselstörung. Man beobachtet sie besonders bei so weit gehenden Umstellungen des Stoffwechsels, wie sie mit der kindlichen Rachitis einhergehen und auch die Schwangerschaft begleiten können. Die Zellen arbeiten dann unter Bedingungen, unter denen sie wohl ungehemmt leben und arbeiten können, aber der von ihnen aufgebaute Knochen bleibt kalklos.

Die Leistungsunfähigkeit der aufbauenden Zellen und das gestörte Zelleben der abbauenden Teile, das das Wesen der Osteoporose ausmacht, erfolgt aus den verschiedensten allgemeinen Ursachen: den Formen der Unterernährung, allgemeinen oder lokalen Zellreizen, oder Störungen in der allgemeinen Regelung von An- und Abbau.

Die erste Folge einer chronischen quantitativen Unterernährung wird eine herabgesetzte Tätigkeit des Knochenaufbaues sein, weil die aufbauenden Zellen atrophisch werden. Eine solche Unterernährung der knochenbildenden Zellen kann die Folge der verschiedensten Veränderungen des Körpers sein. Alle diese Ursachen jedoch wirken im Sinne einer Rückbildung der Osteoblasten und eines Stillstandes ihrer Tätigkeit.

Die andere Möglichkeit einer Entstehung porotischer Veränderungen durch ein verändertes Zelleben ist der Reiz zu einer erhöhten Osteoklastenbildung, vermehrter Osteoklastentätigkeit oder anderweitiger erhöhter anregender Resorption. Den Reiz zu solcher Resorption sieht *Pommer*¹ allein in Kreislaufstörungen im Sinne einer chronischen Stauung. Er beobachtete, daß die Endothelien der Capillaren resorbierende Fähigkeit annehmen können (Abb. 6, S. 11) und leitet die Osteoklasten von den Endothelien der Blutgefäße der Haversschen Räume, des Markinnern und des Periostes und den Zellscheiden dieser Gefäße her.

Außer einer mechanisch verursachten Stauung der kleinsten Gefäße kann auch eine durch unzureichende Ernährung hervorgerufene Gefäßwandschädigung die Resorptionstätigkeit der Capillaren und die Osteoklastenbildung steigern. Diese Wirkung beobachtet man bei der gesteigerten Resorption bei Zuständen des Hungers und der Kachexie. Auch die Altersosteoporose erklärt *Pommer* nicht nur durch eine Atrophie der Osteoblasten, sondern durch eine durch Alter und Ernährung bedingte Gefäßschädigung mit nachfolgender gesteigerter Knochenresorption (s. u.).

Die Tätigkeit der Knochenzellen wird nicht nur von dem quantitativen Nährgehalt der Blutes und dem Blutkreislauf im Knochen bestimmt, sondern auch durch seine Beanspruchung und dem Gehalt des Blutes an Mineralsalzen und Hormonen. *Roux*² sieht die auslösende Ursache

¹ Arch. f. klin. Chir. **136**. 1925.

² *W. Roux*, Über nen. funktionelle Anpassung. Enzyl. Jahrb. **4**, **18**, **19**. 1894. Ges. Abhandl. I. Bd. Leipzig 1895. S. 767, 768.

der funktionellen Reize zur Knochenbildung in molekularen Erschütterungen. Ein anderer funktioneller Reiz zur Tätigkeit der Osteoblasten ist der Gehalt des Blutes an gewissen Mineralsalzen. So bewirkt nach *Müller*¹ die Gegenwart von Kalk, Phosphorsäure und Strontium vermehrte Tätigkeit der Osteoblasten. Auch die Gegenwart gewisser Hormone wirkt in erster Linie auf die Osteoblasten, wie *Pommer* bei der Besprechung der Osteogenesis imperfecta sagt.

Wir haben die Wesensverschiedenheiten der atrophischen und dystrophischen Knochenerkrankungen erkannt. Gleichzeitig besteht die Möglichkeit, daß sich dystrophische und atrophische Vorgänge verbinden, sich gegenseitig beeinflussen und verstärken. Mit einer quantitativen Unterernährung der Zellen kann sich sowohl eine Gefäßschädigung mit Knochenarrosion als auch eine qualitative Ernährungsstörung mit kalklosem Knochenanbau vereinigen, und der schlechte Knochenbau beeinflußt seinerseits wieder die Tätigkeit der aufbauenden und besonders der abbauenden Zellen. Auch bei reinen oder vorwiegenden Porosen ist es schwer zu sagen, ob die Schädigung oder Reizung der Knochenelemente mehr die aufbauenden oder abbauenden Zellen betrifft, deren Lebensvorgänge ja auch in gegenseitiger Abhängigkeit stehen. Tatsächlich sehen wir auch, wenn wir die Krankheiten betrachten, bei denen Osteoporosen und Erweichung vorkommen, daß die Scheidung der Vorgänge und Einflüsse sehr schwierig ist und daß in der Deutung der Knochenveränderung bei diesen Krankheiten unter den Forschern keineswegs Einigkeit herrscht².

Man ist sich in der Wesensbeurteilung des Krankhaften darin einig, daß die Knochenveränderungen, die wir bei den dystrophischen Erkrankungen sehen, vorwiegend humoral bedingt sind, während die atrophischen Veränderungen durch unmittelbaren Einfluß auf die Zellen entstehen. In der genauen Sonderung der konkreten Krankheitsbilder jedoch trennen sich die maßgebenden Autoren immer noch nach ihrer Anschauung über das Wesen der Verkalkungs-, Bildungs- und Abbauvorgänge im Knochen.

Bei den schweren Knochenveränderungen, die man bei den Hungern im Kriege beobachtete, fand man sowohl eine schwere Störung des Stoffwechsels als auch Zeichen schwerer allgemeiner Zellatrophien (Atrophie der inneren Organe) und besonders Kreislaufstörungen (Ödeme, Hämosiderose), also alle drei wesentliche Faktoren zur Entstehung sowohl dystrophischer als auch atrophischer und arrozierender Vorgänge³. Selbst bei ausreichender Calorienzahl können ja durch ein-

¹ *Walter Müller*, Die normale und pathologische Physiologie des Knochens. Leipzig: Barth 1924.

² Vgl. hierüber zu *Christeller*, Die Formen der Ostitis fibrosa usw. Lubarsch-Ostertag, Ergebn. 1922/1923, S. 3, letzter Absatz.

³ *Lubarsch*, im Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkrieg.

seitige Ernährung nicht nur die dystrophischen Veränderungen im Knochen als Folge dem Wesen nach veränderten Stoffwechsels erwartet werden, sondern die begleitenden Kreislaufstörungen (hämorrh. Diathese bei *Möller-Barlow*) können leicht eine osteoporotische Kombination durch Osteoklastenvermehrung und Resorption durch veränderte Capillaren hervorrufen. Der Osteoklastenreichtum bei Hungerosteopathie wird auch sehr verschieden angegeben. *Gans* fand ihn deutlich vermehrt, dasselbe gibt *Pommer* und *Walter Müller* an.

Ein Hungerzustand des Organismus ist auch die Kachexie, die man im Gefolge der zehrenden Krankheiten findet. Da hierbei eine Unterernährung eine größere Rolle spielt als dystrophische Störungen, wird man vorwiegend atrophische Veränderungen erwarten dürfen. Eine gesteigerte Resorption ließe sich durch die mit schwerer Kachexie verbundenen Gefäßveränderungen erklären. Man sieht schwere Osteoporosen auch junger Leute bei bösartigen Gewächsen, chronischen Eiterungen, Tuberkulose, Syphilis und perniziöser Anämie. Eine besondere Aufmerksamkeit wurde der Osteoporose bei Darm- und Gallen fisteln geschenkt, die schon *Paulow* bei seinen berühmten Versuchen an Gallengangs-, Pankreas- und Darmfisteln beobachtete. Die Knochenveränderungen, die man bei diesen Fisteln fand, waren unverhältnismäßig hochgradig. Die morphologischen Veränderungen wurden zuerst von *Looser*¹ als rein atrophisch aufgefaßt, während *Recklinghausen*² besonders an Rippen auch beachtenswerte dystrophische Veränderungen fand.

Die erste Folge einer Gallen fistel ist die Kachexie, und es ist anzunehmen, daß diese sowohl eine Atrophie der Knochenaufbauzellen als auch durch Gefäßstörungen eine vermehrte Osteoklastenbildung und Annagung durch Blutgefäße zur Folge hat. Die bei jedem Hungerzustand auftretenden Stoffwechselstörungen sind bei den Gallen fisteln besonders stark: Die Galle ist alkalisch und ihr ständiger Abfluß hat einen starken Alkaliverlust zur Folge. Auf diesen Punkt macht *Rabl* besonders aufmerksam, der ja die Acidose für das Wesentliche an den Stoffwechselstörungen hält, die Knochenveränderungen hervorrufen. Außerdem legt es *Dietrich*³ in seiner Arbeit ausführlich dar, warum der Kalk- und Fettstoffwechsel, der ja für den Knochen sehr wichtig ist, durch den ständigen Abfluß kalkhaltiger Galle besonders notleidet.

Am einheitlichsten werden wohl noch die Knochenveränderungen aufgefaßt, die im Greisenalter auftreten. Das Zelleben des ganzen Körpers läßt nach; Herz, Leber, Milz werden atrophisch; die Haut wird trocken und glänzend, in der Niere schwindet parenchymatöses Gewebe. So kann man verstehen, daß die Reaktionsfähigkeit der Osteoblasten

¹ Pathologentagung 1907.

² *Recklinghausen*, Untersuchung über Osteomalacie und Rachitis. 1910.

³ *Dietrich*, Bruns' Beitr. z. klin. Chir. 134, 530.

nicht mehr genügt, um auf die funktionellen Reize, die dazu im Alter noch wesentlich herabgesetzt sind, durch Vermehrung und Arbeit zu reagieren. Wenn dabei die Resorption bestehen bleibt, so werden die Markräume weiter; ehemals kompakter Knochen wird spongiös, ohne daß Zeichen einer erhöhten Resorption beobachtet werden. Sowohl *Arxhausen* als auch *Pommer* nehmen an, daß die reine Altersatrophie durch verringerten Anbau bei normaler Resorption entsteht.

Eine so ganz isolierte Wirkung des Alters ist jedoch nicht häufig. *Pommer* weist darauf hin, daß man auch bei den Altersosteoporosen gesteigerte Resorption findet. Das Alter bringt ja auch eine Veränderung der kleinen Gefäße mit sich; wir sehen auch in anderen Organen hyaline Veränderungen der Gefäßwände (Milz), selbst ohne hochgradige Veränderungen der großen und mittleren Gefäße. Auch darin, daß alte Leute leicht frieren, sehen wir vielleicht einen Hinweis, daß die Reaktions- und Kontraktionsfähigkeit der kleinen Gefäße nachläßt. Die Greisenveränderungen in Bau und Funktion der kleinen Gefäße macht *Pommer* dafür verantwortlich, daß sich bei einer Altersosteoporose doch recht häufig Zeichen einer vermehrten Resorption finden und die Wirkungen der Atrophie verstärken.

Diese Feststellung der Bedeutung der Veränderungen kleiner Gefäße bei alten Leuten legt die Frage nahe, wie wohl die Einengung größerer Gefäße, z. B. der Verschluß der Rippenzwischenarterien an ihrer Abgangsstelle durch sklerotische Intimaveränderungen der Aorta auf den Knochen wirkt. Man findet nämlich auch bei nicht sehr alten Leuten dann oft eine hochgradige Osteoporose, wenn sie eine Arteriosklerose der großen Gefäße haben. Bei der arteriosklerotischen Osteoporose ist es denkbar, daß die Wirkungen einer Anämie sich verbinden mit Veränderungen an den kleinen Gefäßen, die mit der Arteriosklerose verknüpft sind, sei es, daß sie aus derselben Ursache wie die Arteriosklerose entstanden sind, sei es, daß sie als trophische Störungen eine Folge der Arteriosklerose sind.

Durch Veränderungen der kleinen Gefäße und des Blutkreislaufes im Knochen wäre es erklärlich, daß auch die Bildung von Osteoklasten gesteigert wird und die gestauten und geschädigten Gefäße die Knochensubstanz annagen und man so bei der arteriosklerotischen Osteoporose eine gesteigerte Resorption findet neben der verminderten Anbautätigkeit. Ähnliche Störungen der Kreislaufverhältnisse, wie die eben beschriebenen, liegen wohl der Beobachtung *Stöltzners* an einem senkrecht erhobenen Bein eines liegenden rachitischen Kindes zugrunde, wo er eine rasch fortschreitende Porosierung des Knochens fand. Unter diesen Bedingungen ist, wie *Pommer* näher ausführt, eine Anämie (senkrechte Stellung) mit einer Stauung (Beugestellung) vereinigt, und *Pommer* führt die auftretende Porosierung des Knochens auf die gesteigerte Resorption im Gefolge der Stauung zurück.

Ganz eindeutig können wir die Verhältnisse eines gestauten Kreislaufs im Knochen beobachten bei Fällen einer allgemeinen chronischen Stauung im großen Kreislauf oder bei Kreislaufstauungen ganzer Extremitäten. Wir finden bei diesen Fällen eine hochgradige Osteoporose auch bei jugendlichen Menschen.

Wenn man morphologisch nachweisen kann, daß bei allen Osteoporosen, die ohne Störung des allgemeinen Stoffwechsels entstehen, das Bild durch trophische Störungen der Aufbauzellen und gesteigerte Resorption erklärt werden kann und man keine humorale Ursache zu Hilfe zu nehmen braucht, und wenn man auch bei den Fällen der kombinierten Knochenerkrankungen dieselben Bedingungen wiederfindet, dann hat man eine Trennung der Entstehungsursache der Osteomalacie von der der Osteoporose mindestens wahrscheinlich gemacht und muß sich hüten für beide morphologisch scharf getrennten Formen eine einheitliche Ursache anzunehmen.

Falls es sich bestätigt, daß die Atrophien ohne wesentliche dystrophische Veränderungen verlaufen, und wir annehmen können, daß veränderte Zelltätigkeit das Bild allein verursacht, so wird uns immer noch interessieren, diese Zellvorgänge näher kennenzulernen, die ja durch die verschiedensten Grundkrankheiten verursacht sind. Ich habe deshalb, um sowohl den Grad der aufbauenden und abbauenden Zelltätigkeit als ihre Art und ihr Wesen im histologischen Bild zu untersuchen, die Rippen von 30 Fällen beginnender und hochgradiger Atrophie untersucht und mir dabei im besonderen folgende Fragen vorgelegt:

Kommt die Atrophie lediglich durch Zelltätigkeit zustande oder spielt die Annagung durch Zellen eine so geringe Rolle, daß man auch humorale Einwirkungen annehmen muß? Sind die Zellvorgänge bei der Atrophie typisch für das Alter der Patienten oder das Stadium und die Ursache der Atrophie?

Eine Atrophie des Knochensystems findet man recht häufig. Die Rippen lassen sich in solchen Fällen bei eröffnetem Brustkorb mit einer Hand leicht einbrechen, was bei gesunden Rippen nie gelingt. Bei hochgradigen Fällen brechen die Rippen schon im Leben ohne sonderlich starke Einwirkung.

Unter den 30 Fällen, deren Rippen ich untersuchte, waren 8 Männer und 22 Frauen. Im ganzen erblickte ich bei 13 Fällen, 8 Frauen, 5 Männer, den Grund der Atrophie in einer Kachexie. Diese war entstanden bei 2 Fällen in hohem Alter, bei 5 Fällen infolge Carcinom, 2 Fälle durch Tuberkulose, 2 bei Syphilis und Paralyse, 1 Fall bei einer Kotfistel und 1 Fall bei subakuter gelber Leberatrophie. Kein Fall zeigte eine stärkere Veränderung der Kreislauforgane.

Bei 4 Fällen fand ich die Knochenatrophie bei einer Anämie, 2 von diesen Fällen infolge von Krebs und 1 Fall mit perniziöser Anämie

im Alter von 36 Jahren. Unter die Anämien zähle ich auch eine Patientin (S.-Nr. 80/26 Greifswald), die mit einer mittelstarken Knochenatrophie an fibrinöser Pneumonie starb. Sie war 59 Jahre alt, ohne eigentlich kachektisch zu sein. Die Ursache der Anämie konnte nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Arteriosklerose lag nicht vor. Bei einem Fall von Endocarditis lenta bestand neben einer Anämie eine schwere Kreislaufstörung mit Stauungserscheinungen infolge Herzinsuffizienz. Bei diesem Falle nahm ich in der chronischen Stauung den Grund der Knochenatrophie an.

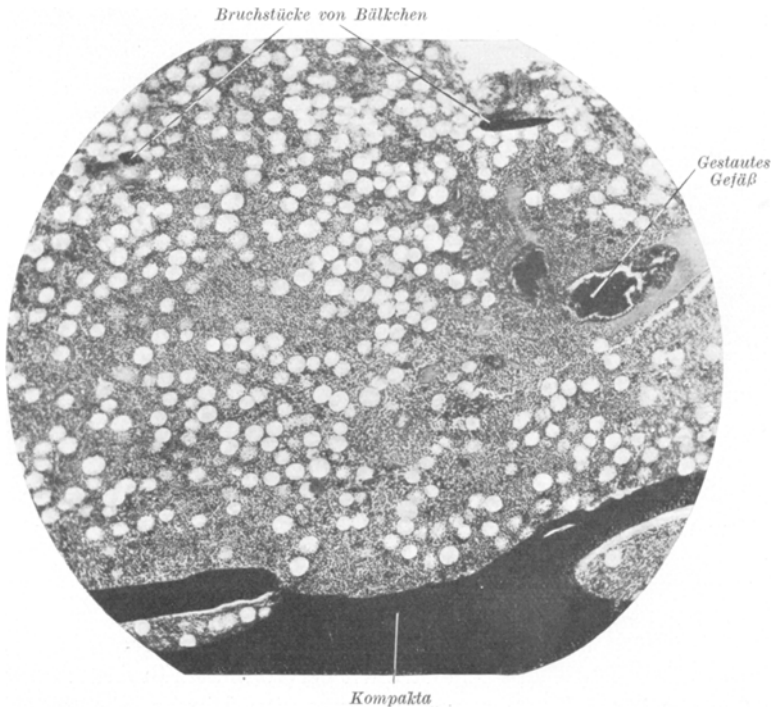


Abb. 1. 142/26 Greifswald. Hochgradige Osteoporose: Übersichtsbild. Nur dicht bei der Kompakta sind noch Bälkchen zu erkennen. Von dem Bälkchengerüst der Spongiosa sind nur kleine Bruchstücke erhalten, die meist angefressen sind.

7 Fälle mit Knochenatrophie zeigten chronische allgemeine Stauung (darunter 4 Fälle mit einer mittelstarken Arteriosklerose). Eine schwere Arteriosklerose fand sich bei 10 Osteoporosefällen, von diesen wiesen 4 eine chronische allgemeine Stauung auf und wurden unter die Stauungsfälle eingeordnet.

Von allen 30 Fällen standen 2 im 3., 3 im 4., 3 im 5., 7 im 6., 8 im 7., 3 im 8. und 4 im 9. Jahrzehnt.

Von den 5 Fällen im 3. und 4. Jahrzehnt zeigte 1 eine allgemeine Stauung, 1 eine Krebsanämie und 1 eine perniziöse Anämie. Bei den

2 übrigen Fällen war eine Kachexie, bei operierter Kotfistel und subakuter gelber Leberatrophie, zu beobachten.

Den Grad der Atrophie beurteilte ich nach der Dichte und dem Aussehen der Bälkchen. „Beginnend“ bezeichnete ich die Fälle, bei denen die Bälkchen etwas spärlich sind, aber noch Gerüste bilden. Viele Bälkchen sind stark zernagt. Bei „starker“ Atrophie sind die Bälkchen in den zentralen Abschnitten der Spongiosa sehr spärlich, am Rande findet man aber noch lange, schmale Bälkchen, oft unterbrochen und zernagt. Bei den „hochgradigen“ Fällen sind überhaupt keine längeren Bälkchen mehr zu sehen, nur Bruchstücke und kurze schmale Spangen (Abb. 1).

Bei den Fällen mit Arteriosklerose konnte ich nur hochgradige Atrophien beobachten, auch bei den Anämien und Kachexien sind die starken und hochgradigen Atrophien bei weitem in der Überzahl, während bei den Fällen mit chronischer allgemeiner Stauung die beginnenden Osteoporosen in gleicher Anzahl wie die hochgradigen gefunden wurden:

	bei Kachexie	Anämie	Stauung	Arteriosklerose
beginnende . .	3	—	3	—
starke	5	1	1	—
hochgradige . .	5	3	3	6
Atrophie von .	13	4	7	6 Fällen

Folgende Tabelle soll zeigen, wie sich die 30 Fälle verschiedener Ursache auf die Lebensalter verteilen:

Dezennium	Kachexie ¹	Anämie	Stauung ²	Arteriosklerose ³	beginnende	starke	hochgradige
3 u. 4	2	2	1	—	1	2	2
5 u. 6	4	2	3	—	4	2	4
7	4	—	3	2	1	1	6
8 u. 9	7	—	—	4	—	2	5
von	13	4	7	6	6	7	17 Fällen

Bei Betrachtung der histologischen Veränderungen ist zunächst der Grad des Knochenanbaues und des Knochenabbaues ins Auge zu fassen, denn die Festigkeit des Knochens hat ein geregeltes Verhältnis des Anbaues zum Abbau zur Voraussetzung. Zu einer Atrophie kann es jedenfalls nur dann kommen, wenn die Abbauvorgänge das Übergewicht

¹ Der jüngste Kachexiefall, den ich histologisch untersucht habe, ist der von subakuter gelber Leberatrophie (32 Jahre). Einen anderen Fall habe ich auf dem Sektionstisch beobachtet, der eine starke Kachexie bei Lungentuberkulose aufwies mit einer mäßigen Osteoporose im Alter von 21 Jahren. Ein Junge von 17 Jahren mit der hochgradigsten Kachexie bei Lungentuberkulose zeigte nicht die geringsten Veränderungen der Rippen. Beim wachsenden Knochen liegen offenbar die Verhältnisse anders. Bei ihm tritt eine Atrophie schwerer ein.

² Drei Fälle mit chronischer allgemeiner Stauung ohne Arteriosklerose sind 28, 51 und 63 Jahre alt, die 4 Fälle mit Arteriosklerose kombiniert haben ein Alter von 43, 49, 51 und 68 Jahren.

³ Der jüngste Fall von Arteriosklerose ohne Stauung ist 64 Jahre alt.

vor dem Anbau haben. Der Anbau kann dabei gesteigert ($++$), normal ($+$), herabgesetzt ($-$) oder völlig erloschen (\emptyset) sein, er muß nur hinter dem Abbau zurückbleiben. Es lassen sich deshalb folgende Kombinationen denken:

Anbau		Abbau
$++$		$+++$
$+$		$++$
$-$	(herabgesetzt	$+$ (normal)
\emptyset (fehlt)¶		$-$ (herabgesetzt, aber noch vorhanden).

Hat sich aber eine Atrophie ausgebildet, so kann der Vorgang zum Stillstand kommen, der Anbau hält mit dem Abbau gleichen Schritt, oder man kann gar beides nicht mehr nachweisen.

Einen sehr geringen Anbau fand ich bei 16 Fällen, also etwa der Hälfte aller Fälle.

In allen Fällen, wo die Atrophie fortschreitet, wird der Knochen lebhaft abgebaut. Ich vermißte nur bei 5 Fällen hochgradiger Atrophie stärkere Resorptionerscheinungen. Dort sind Anbau- und Abbauvorgänge fast erloschen, der Vorgang ist nahezu zum Stillstand gekommen (Fall Nr. 297/26 Bonn, 50, 105, 186/26 Greifswald). Besonders stark war der Abbau bei den Fällen sehr schnell fortschreitender Kachexie (111, 134, 182/26 Greifswald).

Weniger beständig zeigte sich der Knochenanbau. Sowohl im normalen Knochenbild als auch bei einer Atrophie im allerersten Beginn (191/26 Greifswald) konnte ich nur vereinzelt Zeichen eines Anbaues an der Mark-Knochengrenze erkennen. Steigert sich die Atrophie, so werden mit den zunehmenden Resorptionerscheinungen die Osteoblastenreihen und Säume frisch angebauten Knochens häufiger. Bei starken Atrophien vermißt man wieder den Anbau bei stetig fortschreitendem und wachsendem Abbau durchweg. Bei ganz hochgradigen Atrophien konnte ich doch wieder recht häufig ziemlich lebhaften Anbau beobachten.

Ich fand lebhaften Anbau bei beginnender Atrophie 5mal von 6 Fällen, bei starker Atrophie 2mal von 7 Fällen, bei hochgradige Atrophie 10mal von 17 Fällen.

Besonders rasch verlaufene Kachexien und Anämien zeigten auch im Stadium hochgradiger Knochenatrophie noch lebhaften Anbau (113, 111, 134, 182/26 Greifswald).

Vergleicht man die Anbauverhältnisse der Osteoporosen bei verschiedenen Grundkrankheiten miteinander, so kann man nur feststellen, daß bei der Arteriosklerose Zeichen frischen Anbaues spärlicher sind.

Anbau	Kachexie	Anämie	Stauung	Arteriosklerose
lebhaft	7	1	4	—
träge	6	3	3	6

Dieser Eindruck wird durch die Beobachtung verstärkt, daß von den Osteoporosen mit chronischer allgemeiner Stauung die Fälle, die mit Arteriosklerose verbunden sind, geringen Anbau zeigen, während die reinen Fälle in demselben Lebensalter und demselben Stadium lebhaften Anbau erkennen lassen (164/26 Greifswald einerseits und 142/26 Greifswald andererseits).

Das Alter hat auf den Grad des Knochenanbaues nicht einen so großen Einfluß wie Stadium und Verlauf des porotischen Prozesses. Man sieht wohl, daß im Alter vorwiegend der Anbau fehlt, aber auch in jüngeren Jahren fehlt dann jedes Zeichen eines frischen Knochenanbaues, wenn die Atrophie vorgeschritten ist.

Im 3. u. 4.	5. u. 6.	7.	8. u. 9.	Jahrzehnt war der Anbau gering
4mal	4mal	3mal	5mal	unter
5	10	8	7	Fällen.

Außer dem Grad von Abbau und Anbau ist es besonders die Art der Annagungsvorgänge, die unsere Aufmerksamkeit erregt.

Bei allen Fällen fand ich eine starke Beteiligung zelliger Gebilde, oder wenigstens ließ die Vorherrschaft der Lakunen und Zähnelungen vor flächenhaften, tryptischen Erweichungen, die ich bei allen Fällen fand, auf eine Zelltätigkeit schließen.

Wie auch *Kaufmann* in seinem Lehrbuch angibt, sind es nicht nur Osteoklasten, die man in den Lakunen findet, sondern es liegen auch spindelförmige, den Fibroblasten ähnliche Zellen (Endothelien?), Gefäße und neugebildete Bindegewebsfaserzüge mit schmalen Zellen den Lacunen oder gezähnelten Bälkchen an. Ebenso konnte ich faserige Resorptionen feststellen, doch scheinen sie an den Extremitäten häufiger zu sein als an den Rippen.

Eine tryptische Lösung des Knochens ohne Beteiligung von Zellen konnte ich nicht mit Sicherheit beobachten. Osteoide Säume fanden sich nicht sehr häufig und waren stets schmal und kurz. Wenn sie nicht mit deutlichen Osteoblasten besetzt waren, sondern mit schmalen Spindelzellen oder ohne Zellbelag, so waren es doch immer Fälle, bei denen man an anderen Stellen Zeichen eines regen Anbaues (Osteoblasten) fand. Man muß also wohl die schmalen Spindelzellen, die man ja auch als veränderte Osteoklasten auffassen könnte (*Kaufmann*), eher für Osteoblasten halten und auch die leeren osteoiden Säume für frischen Knochen.

Bei einem Fall hatte man den Eindruck, als ob das Knochenmark selbst die Bälkchen anlage. Es ist dies der Fall von perniziöser Anämie (136/26 Greifswald).

Der Abbauvorgang beginnt mit einer Knochenarrosion durch gestaute Gefäße. Die Adventitiazellen dieser Gefäße und die Endothelzellen der kleinen Capillaren beginnen zu wuchern (Abb. 2). Derartig veränderte

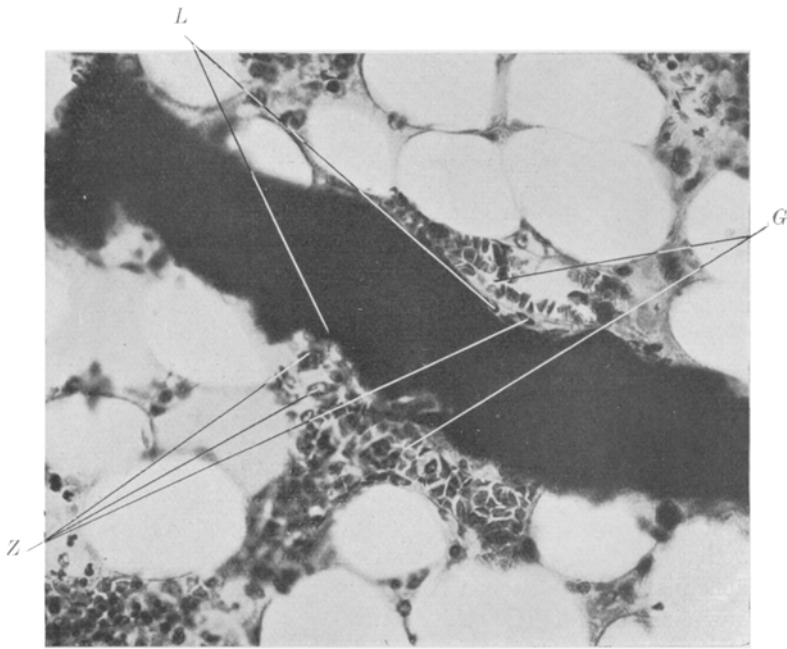


Abb. 2. 316/26 Bonn. Obj. 6. Okul. 1. Zwei mit Blut gefüllte Gefäße (G) mit gewucherten Adventitiazellen (Z) liegen einem Knochenbälkchen an. Die von der Gefäßwand abstammenden Zellen liegen in Lakunen (L).

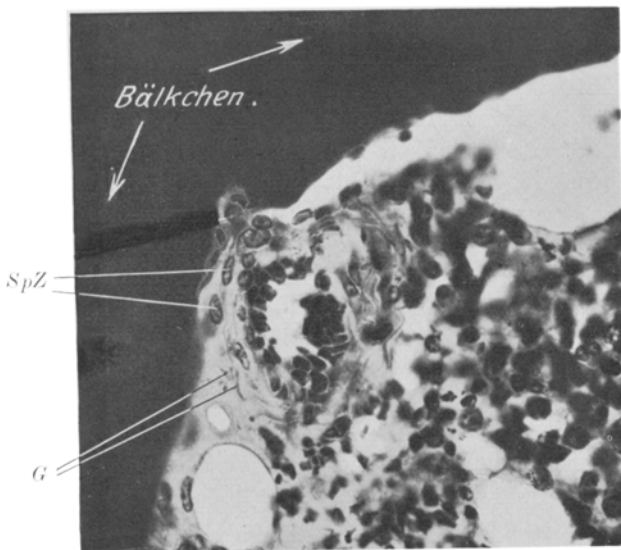


Abb. 3. 316/26 Bonn. Obj. 6. Okul. 1. Große und kleine Spindelzellen (SpZ) von der Wand eines quergetroffenen Gefäßes (G) abstammend, haben eine breite Lakune gebildet.

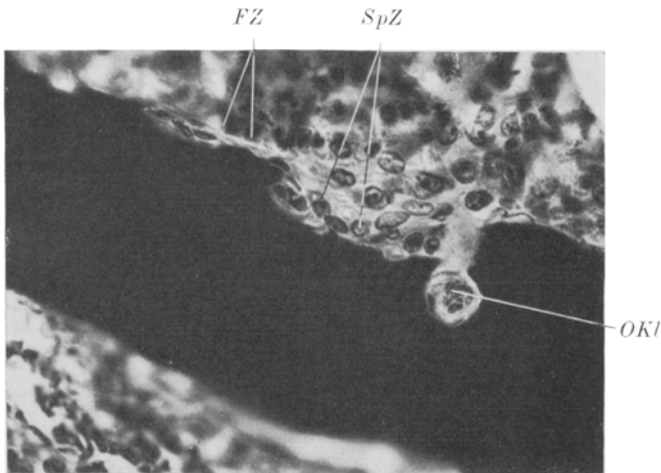


Abb. 4. 316/26 Bonn. Obj. 6. Okul. 1. In einer großen Lakune liegen große spindelige Zellen reihenförmig, ein Osteoklast (*OKI*) in einer tiefen Lakune. Links oben neben 3 schmalen spindeligen Zellen Faserzüge (*FZ*) wie von einem veränderten Gefäß.

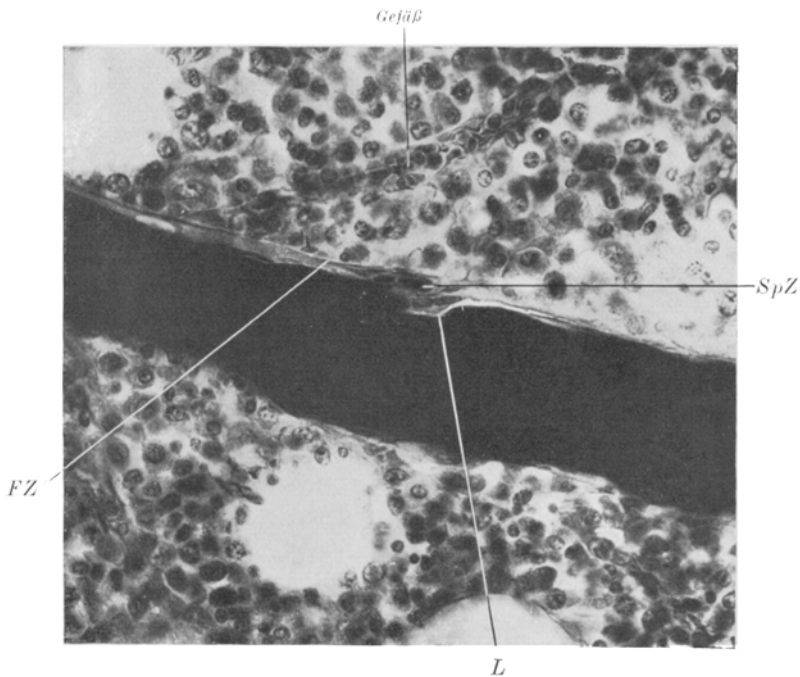


Abb. 5. 142/26 Greifswald. Obj. 6. Okul. 1. Ein in feine Faserzüge umgewandeltes Gefäß liegt einer flachen Annagungsstelle eines Bälkchens an. Vier Spindelzellen (*SpZ*) haben eine eigene Lakune (*L*) gebildet. *FZ* = Faserzüge.

Gefäße wandeln sich in die verschiedenen Zellgebilde um, die wir den Annagungsstellen angelagert finden: Osteoklasten, spindelförmige, breite oder schmale, den Fibroblasten ähnliche Zellen, meist in Reihen angeordnet und feine Faserzüge mit spärlichen schmalen Spindelzellen (Abb. 3 u. 4).

Osteoklasten von ganz typischem Bau fand ich nicht so sehr häufig. Sie lagen vereinzelt in Lakunen der Periostknochengrenze bei Fällen beginnender Atrophie, bei den auch arrozierende Gefäße häufig waren.

Die überwiegend größte Rolle bei dem Knochenabbau spielt die Resorption durch die fibroblastenähnlichen Spindelzellen (Abb. 5). Ich konnte die Zellen reichlich reihenförmig angeordnet bei allen Fällen beobachten, bei denen überhaupt eine wesentliche Knochenresorption zu erkennen war.

Wenn die gestauten und annagenden Gefäße sich tatsächlich in Angioplasten oder Fibroplasten und Faserzüge umwandeln, muß man arrozierende Gefäße vorwiegend bei den beginnenden Fällen oder frischen Rückfällen erwarten und Faserzüge vor allem bei vorgeschrittenen Fällen.

Ich beobachtete auch tatsächlich in den Lacunen

		Gefäße	Faserzüge
bei <i>beginnender</i> Atrophie von	6 Fällen . . .	5mal	3mal
„ <i>starker</i> Atrophie von	7 „ . . .	3 „	3 „
„ <i>hochgradiger</i> Atrophie von	17 „ . . .	12 „	9 „

In Fällen, bei denen ein starkes Hervortreten Ebnerscher Kittlinien auf ein rhythmisches Aufflackern der Abbauvorgänge schließen läßt, ist auch ein erneutes Auftreten arrozierender Gefäße in späteren Atrophiestadien erklärt.

Unter den 15 Fällen starker und hochgradiger Atrophie mit annagenden Gefäßen fand ich 5 solcher späten Rückfälle.

Es mag sein, daß zum Teil auch die starke Brüchigkeit der Rippen bei hochgradiger Osteoporose erneut durch Gewebsverschiebungen zu Gefäßstauungen und Gefäßwandveränderungen führt. Die große Anzahl der Fälle mit Gefäßveränderungen bei hochgradiger Atrophie wäre dadurch erklärt.

Die beiden Beobachtungen, daß gestaute Gefäße sich in resorbierende Zellbezirke umwandeln, und daß der Knochenanbau bei beginnender Osteoporose lebhafter ist als im normalen Knochen, stimmen sehr gut überein. Es stammen ja auch die Osteoblasten von Gefäßen ab (*Weidenreich*). Die Gefäßstauung führt also sowohl zur Bildung aufbauender als auch abbauender Zellen. Während aber im weiteren Verlauf des Krankheitsprozesses die typischen Osteoblasten in ihrer Tätigkeit bald nachlassen und ihre Bildung immer mehr aufhört, kann man abbauende Zellprodukte der Gefäße noch bis in die letzten Stadien der Atrophie beobachten. Nur die typischen Osteoklasten werden spärlicher und die Spindelzellreihen werden faserreicher.

Die Frage, ob Fälle verschiedener Ursache typische Unterschiede in der Art der Resorption erkennen lassen, kann man dahin beantworten, daß bei Atrophien mit Veränderung der Kreislauforgane die anna-

genden Gefäße lange bestehen bleiben, während sich bei den Kachexiefällen früh Faserbildung zeigt, die aber bei hochgradigen Fällen, die sich nicht sehr reißend ausgebildet haben, wieder zu vermissen ist. Dort findet man nur Spindelzellreihen und Lakunen oder Zähnelungen ohne Zellbelag.

Ich fand I. annagende Gefäße

von Fällen mit	13 Kachexie	4 Anämie	7 Stauung	6 Arteriosklerose
bei beginnender Atrophie . . .	2mal	—	3mal	—
„ starker Atrophie	2 „	—	1 „	—
„ hochgradiger Atrophie . . .	3 „	3	2 „	4mal
II. Faserzüge				
bei beginnender Atrophie . . .	2mal	—	—	—
„ starker Atrophie	2 „	—	1	—
„ hochgradiger Atrophie . . .	3 „	1	—	2

Die 5 Fälle mit starker und hochgradiger Knochenatrophie bei Kachexie mit erhaltenen arrodiierenden Gefäßen sind teilweise sehr rasch verlaufene Kachexien (111, 134) oder Rezidive (104).

Die Resorption durch Faserzüge beobachtet man, wie die Tabelle zeigt, bei Kachexie häufiger und früher. Von den 3 Fällen, bei denen sich bei hochgradiger Atrophie noch Faserzüge an Resorptionsstellen zeigen, sind 2 schnell fortschreitende Kachexien (134, 182).

Alle Fälle mit hochgradiger Atrophie bei Stauung und Arteriosklerose zeigen Bindegewebsfasern an den Annagungsstellen, soweit man überhaupt noch einen Belag an arrodierten Stellen feststellen kann.

Die verschiedenen Lebensalter lassen keinen wesentlichen Unterschied in der Art der Resorptionserscheinungen erkennen.

Die faserige Resorption oder fibröse Atrophie, die *Sauerborn* beschrieben hat, und auch früher schon *Orth*¹ bekannt war, der sie frisch an herausgezupften Bälkchen untersuchte, fand ich bei 6 Fällen. An den Rippen konnte ich allerdings nie sehr hohe Grade beobachten, ich sah sie dort nur an einzelnen Bälkchen so ausgesprochen, wie auch *Sauerborn*² sie beschrieb. Bei einem Fall (122/26 Greifswald), bei dem ich den Oberschenkelkopf untersuchte, konnte ich dort die faserige Resorption in hohem Maße feststellen. An den Schnittpräparaten der Rippen desselben Falles war nur an sehr wenigen Bälkchen eine Auffaserung zu erkennen. Vielleicht ist an den Extremitätenknochen die Veränderung regelmäßig stärker. Von diesen 6 Fällen haben 4 Arteriosklerose, 1 Fall hochgradige Stauung, bei Aortitis syphilitica und nur 1 Fall eine sehr hochgradige Kachexie mit sehr vorgeschrittener Atrophie der Rippen im Alter von 81 Jahren. Dort ist die Veränderung sehr ge-

¹ *Orth*, Diagnostik. 7. Aufl. 1909. S. 746.

² *Sauerborn*, Über fibröse Atrophie des Knochens. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 201, 467.

ring. Die fibröse Atrophie tritt also nur bei hochgradigen Fällen in Erscheinung, vielleicht noch früher, wenn eine Veränderung der Kreislauforgane das Bild der Atrophie verursachte. (Abb. 6).

Beobachtet man die Abbauvorgänge vom Periost aus und innerhalb der beiden Kompaktablätter der Rippen, so kann man der endostalen Resorption entsprechende Verhältnisse finden.

Die periostale Resorption bildet sich früher aus. Bei stärkeren Atrophien hat aber der endostale Abbau bei weitem die Oberhand, während bei den hochgradigen Porosen — vielleicht durch Periostreizung der wenig widerstandsfähigen Rippen — im Periost wieder reichlich

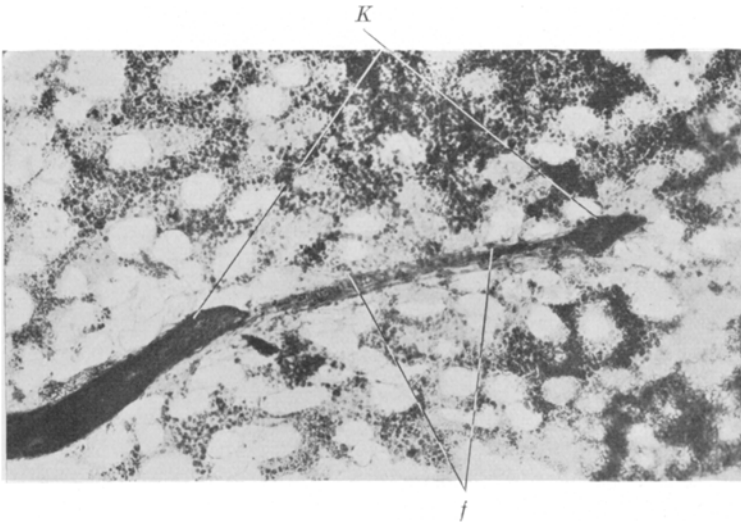


Abb. 6. 164/26 Greifswald. Obj. 3. Okul. 3. Fibröse Atrophie eines Knochenbälkchens. Der kompakte lamellöse Knochen (K) ist in ein Bündel grober, paralleler Fasern (f) umgewandelt. (In Serienschnitten festgestellt.)

abbauende Gebilde auftreten. Ebenso zeigen die Osteoporosen, die sich sehr schnell ausgebildet haben, auch in den spätesten Stadien Knochenarrosion vom Periost aus (z. B. Fall 118), oft beobachtet man sie auch schon früh (z. B. Fall 316/26 Bonn, 140/26 Greifswald).

Ich habe nicht feststellen können, daß die Ausbildung der Resorption von den Haverschen Kanälen aus in einem bestimmten Stadium erfolgt, sie beginnt oft früh, oft spät.

Bei Osteoporosen infolge von *chronischer allgemeiner Stauung* scheint die Erweiterung der Haversschen Kanäle und damit auch die Markraumbildung früher einzusetzen.

(Zwei Fälle, Fall 316/26 Bonn, 191/26 Greifswald, zeigten schon als beginnende Atrophien weite Haverssche Kanäle. Die Ursache beider Atrophien war eine allgemeine Stauung.)

Markraumbildung in der Kompakta fand ich bei Fällen mit

Stauung unter	7 Fällen	4mal
Kachexie unter	13 „	4 „
Arteriosklerose ohne Stauung	5 „	2 „

Dabei ist unter den Kachexie- und Arteriosklerosefällen der Anteil an vorgeschrittenen Atrophien größer.

Das Knochenmark war meist ein zellreiches, blutbildendes. Bei manchen Fällen war das Fettgewebe stellenweise vermehrt als Ausdruck einer Untätigkeit und Atrophie des Knochenmarks, besonders bei hochgradigen Atrophien im Alter und bei fehlendem Anbau; namentlich in der Umgebung glatter schmaler Bälkchen findet sich bei den Fällen, wo die Anbau- und Abbautätigkeit ruht, eine schmale Zone von Fettgewebe, die Bälkchen vom zellreichen Mark abtrennend.

Fibröse Markveränderungen fand ich nicht häufig. Bei hochgradigen Atrophien waren einzelne von Bälkchen umschlossene Markbezirke fibrös. Sie lagen stets unter der Compacta. Die periphere Zone des Marks wird ja auch bei der Rachitis nach den Angaben *Pommers* bei der Bildung fasrigen Marks bevorzugt. Die Capillaren des Marks waren bei den meisten Fällen gestaut, oft sehr hochgradig. Eine Ausnahme bildeten einige Fälle hochgradiger Atrophie im Greisenalter, bei denen der Prozeß ziemlich still steht, ferner der Fall mit perniziöser Anämie und mit Endocarditis lenta. Die Krebsanämien hatten alle stark bluthaltige Capillaren. Ich glaube aber, daß der Blutgehalt des Knochenmarks auch unter normalen Bedingungen sehr wechselt.

Blutungen ins Knochenmark fand ich auch bei einigen Fällen, besonders bei solchen mit Kachexie. Das bekräftigt doch den Gedanken, daß bei der Kachexie auch die Capillaren und feinen Gefäße des Knochens erkranken.

Daß die kleinen Gefäße des Knochens auf die Umstellungen im Organismus reagieren, geht daraus hervor, daß ich bei einem Fall von allgemeiner Amyloidose bei Syphilis (60/26 Greifswald) auch eine amyloide Entartung der Gefäße des Knochenmarks fand.

Die Wandung der kleinen Gefäße war überhaupt bei den untersuchten Fällen von sehr verschiedener Dicke. Oft hatte ich den Eindruck einer recht erheblichen Wandverdickung und geringer Einlagerung von Hyalin. Es sind dies sowohl Fälle von Atrophie bei Kachexie wie bei Arteriosklerose.

Das starke Überwiegen der lakunären Resorption in ihren verschiedenen Arten durch Zellen und Zellgebilde vor einer tryptischen flächenhaften Auflösung durch Körpersäfte beweist, daß bei der Atrophie des Knochens im scharfen Gegensatz zu den dystrophischen Erkrankungen im Sinne *Axhausens* die Zelle die alleinführende Rolle spielt.

Bei dem Vergleich der Atrophiefälle fällt trotz der verschiedenen

Ursache eine große Einheitlichkeit auf. Im wesentlichen ist der Verlauf einer Atrophie derselbe. Wir sahen, daß der verminderte Anbau bei den Fällen von Anämie und wohl auch bei denen mit Arteriosklerose eine größere Rolle spielt und bei der Kachexie und bei der Stauung erst später zur Geltung kommt. Die Annagung durch Gefäße bleibt bei den Fällen mit allgemeiner Stauung länger bestehen, während man bei den Kachexiefällen an Stelle der Gefäße in den späteren Stadien öfter schmale Streifen junger Bindegewebsfasern findet.

Das Alter spielt insofern eine Rolle, als die Atrophien in den jüngeren Jahren mit einer regeren Zelltätigkeit verlaufen sowohl im Anbau als im Abbau des Knochens.

Am eindeutigsten trennen sich die histologischen Merkmale innerhalb der verschiedenen Grade der Atrophie. Im allerersten Beginn ist bei einem nicht wesentlichen gesteigerten Anbau eine schnell zunehmende Vermehrung annagender Gefäße zu beobachten. Auch der Anbau steigert sich im weiteren Fortschreiten der Atrophie. Zu den arrodierenden Gefäßen, die man im Periost, im Mark und den Haversschen Kanälen findet, kommen schon früh fibroblastenähnliche Gebilde und Osteoklasten. Später bildet sich die Annagung durch Gefäße zurück, und man findet die Lacunen oft leer und meist mit Reihen von Spindelzellen und oft mit feinen Bindegewebsfaserzügen besetzt. Dazu kommt fibröse Bälkchenatrophie. Später verschwindet fast jegliche Abbautätigkeit, auch der Anbau liegt darnieder. Die Atrophie ist sehr hochgradig und bleibt jetzt fast stationär. Bei diesen Fällen findet man die Knochen-Markgrenze glatt und ohne irgendeinen Zellbelag. Dieser typische Verlauf erfährt allerdings mannigfache Änderungen. Er kann durch Nachschübe verändert oder periodenweise unterbrochen und durch eine besonders rasch verlaufende Krankheit beschleunigt werden. Die Einheitlichkeit, die aber trotzdem die Histogenese der Osteoporose aufweist, spricht dafür, daß die verschiedenen Grundkrankheiten im wesentlichen einen Angriffspunkt haben. Es sind die feinen Gefäße und Capillaren, auf die verschiedenartige Allgemeinkrankheiten in gleicher Richtung einwirken.

Zusammenfassung.

1. Die atrophischen Veränderungen des Knochens werden lediglich durch veränderte Zelltätigkeit hervorgerufen, der Abbau des Knochens erfolgt dabei nur durch Zellen und nicht durch chemische Einwirkung der Gewebsflüssigkeit.

2. Alle abbauenden Zellen (Osteoklasten, spindelige Zellen) und Zellkomplexe (zellreiche und zellarme Faserzüge) und vielleicht auch die aufbauenden Zellen stammen von den Blutgefäßen ab.

3. Die Umwandlung der Blutgefäße zu abbauenden Gebilden beginnt sowohl im Periost als auch in den Haversschen Kanälen und im Mark mit einer Gefäßstauung und Adventitiawucherung.

4. Die Histogenese der Knochenatrophie ist im wesentlichen bei allen Atrophien einheitlich. Ein Unterschied zwischen den Atrophien ist nur insofern zu beobachten, als die Umwandlung der Gefäße bei Fällen mit Erkrankung der Kreislauforgane sich langsamer vollzieht, und man bei der Kachexie schon früh die abbauenden Umwandlungsprodukte der Blutgefäße vorherrschend findet. Das histologische Bild wird also in erster Linie vom Stadium und Verlauf der Osteoporose bestimmt, in zweiter Linie von ihrer Ursache und dem Alter des Patienten.

5. Gleichzeitig mit der Ausbildung der Gefäße zu abbauenden Gebilden steigt auch die Bildung der Osteoblasten und die Anbautätigkeit. Sie läßt aber schon bald nach und verschwindet, ehe der Abbau seinen Höhepunkt erreicht hat.

6. Die fibröse Atrophie tritt nur bei hochgradigen Fällen, besonders bei Krankheiten mit Veränderungen der Kreislauforgane auf.
