

(Aus der pathologisch-anatomischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses,
Berlin [Abteilungsdirektor: Professor Dr. *Erwin Christeller* †].)

Die Tatsache des Erscheinens der Epiphysenlinien durch die Erythropoese.

Von

Dr. Ercole Ragnotti,

Assistent am pathol. Institut der Kgl. Universität in Perugia (Italien)
(Dir. Prof. *F. Pentimalli*).

Mit 8 Abbildungen im Text.

(*Eingegangen am 10. Januar 1930.*)

Schon seit langer Zeit ist die Tatsache bekannt, daß das rote Knochenmark der langen Röhrenknochen des kindlichen und jugendlichen Skelets sich nach Abschluß des Knochenwachstums in gelbes Fettmark umwandelt und daß dieser Vorgang sich etwa zu der gleichen Zeit vollzieht, zu der, entsprechend dem Abschluß des Längenwachstums des Skelets, die knorpeligen Epiphysenlinien verschwinden.

Ebenso sind wir durch die klassischen Untersuchungen *E. Neumanns* darüber genau unterrichtet, daß in den Fällen pathologisch gesteigerter Inanspruchnahme der Blutbildung die Wiederausbreitung des roten Knochenmarks sich nicht regellos vollzieht oder etwa diffus gleichzeitig über das ganze Mark der Röhrenknochen hin beginnt, sondern daß sie bestimmte Wege dabei nimmt.

Trotz dieser allbekannten auf *Neumann* zurückgehenden Lehre ist aber eine bemerkenswerte Tatsache der Beachtung entgangen, nämlich die, daß die Ausbreitung des roten Knochenmarks in den langen Röhrenknochen im subepiphysären, metaphysären Teil beginnend an der alten, schon makroskopisch verschwundenen Epiphysenlinie halt macht und diese dadurch scharf wieder zur Erscheinung bringt.

Diese Tatsache, die sich bei aufmerksamer Betrachtung des täglich zur Untersuchung gelangenden Obduktionsmaterials ohne weiteres ergibt — da es sich um einen ganz auffallenden und durchaus häufigen Befund handelt —, veranlaßte mich auf Anregung von Professor *Christeller*, diesen Befunden am laufenden Material des Rudolf-Virchow-Krankenhauses systematisch nachzugehen und die Bedingungen für ihr Zustandekommen zu erforschen.

Man kann sagen, daß schon im jugendlichen Alter die Verminderung des roten Knochenmarks, d. h. die Umbildung des erythropoetisch-tätigen Marks in gelbes sozusagen untätigtes Mark beginnt. Während man beim Fetus nur rotes Knochenmark findet, beginnt schon im jugendlichen Alter das Mark der langen Knochen an der unteren Epiphyse sich in gelbes Mark umzuwandeln. Diese physiologische Erscheinung vollzieht sich in zentripetaler Richtung, bis im Erwachsenen das rote Mark auf die flachen und kurzen Knochen, auf Brustbein, auf Wirbel, und oft, aber nicht immer, auf Oberschenkel- und Oberarmkopf beschränkt ist.

Das Mark verliert aber nicht deshalb seine keimesgeschichtliche Eigenschaft, Blutzellen zu erzeugen, und wenn es für den erwachsenen Organismus notwendig ist, findet die pathologische Umwandlung des gelben in rotes Knochenmark statt. Schon im Jahre 1882 stellte *Neumann* auf Grund seiner Untersuchungen fest, daß diese Wiederausbreitung eine zentrifugale Richtung verfolgt: sie beginnt vom Rumpf und von den oberen Epiphysen des Oberarm- und des Oberschenkelknochens, dehnt sich aus bis zu den Diaphysen und dann auf die oberen Epiphysen, Diaphysen, die unteren Epiphysen des Vorderarms, des Beines und später zu den Knochen der Hand, der Fußwurzel, zu den metakarpalen und metatarsalen Knochen und endlich bis in die Phalangen der Hand und des Fußes.

Es handelt sich nicht um eine vollkommene Umwandlung, als deren Folge das Mark einheitlich rot erscheint, sondern häufiger zeigt sich, daß das rote Mark sich unregelmäßig ausbreitet; man kann sogar sagen, daß je nach der Größe der Umwandlung man öfters ein gelbes Knochenmark mit roten Flecken beobachtet in den Fällen mit schwacher erythropoetischer Reaktion und rotes Knochenmark mit gelben Flecken bei Fällen mit einer stärkeren erythropoetischen Reaktion. In den langen Knochen, besonders im Oberschenkelknochen, dehnt sich die rote Blutbildung mehr nach unten, die Peripherie entlang, aus.

Nach *Picks* Forschungen sollen die Knochenbalken im Inneren der schwammigen Substanz eine besondere Bedeutung für die makroskopische Verteilung des roten Knochenmarks haben. Er hat nämlich hervorgehoben, daß öfters die Erythropoese im Oberschenkelknochen ungefähr bei der Hälfte der Diaphysen mit einer scharfen Linie aufhört, der ein queres knöcherne Diaphragma entspricht. Diese knöchernen Querbrücken, welche schon von *Zschocke* (1892), *Recklinghausen* (1893) und *Triepel* beobachtet wurden, kann man manchmal im Oberschenkelknochen finden, besonders in der unteren Hälfte; und sie werden von einigen Verfassern (*Roux*) in Beziehung zu der mechanischen Beanspruchung der Spongiosa gebracht (Zug- und Drucklinien); nach anderen Verfassern sind es die Reste der verknöcherten provisorischen Verkalkungszonen der enchondralen Verknöcherung, die der völligen Aufsaugung entgangen sind. Einige Verfasser (*Looser*) behaupten, daß

die knöchernen Querbrücken in der Nähe der Wachstumszone auf eine vorangegangene Rachitis deuten.

Askanazy erwähnt die Tatsache, daß man auch bei starker erythropoetischer Reaktion am Oberschenkelkopf und am Trochanter major zwei Gebiete von gelbem untätigen Knochenmark finden kann. Meines Wissens ist diese Bemerkung von *Askanazy* die einzige, die ich diesbezüglich im Schrifttum finden konnte, und nur auf die oberen Epiphysen des Femur beschränkt. Die Form dieser Teile, ihre Beziehungen zu der Knochensubstanz und zu den Blutgefäßen, die Häufigkeit ihres Erscheinens bei den verschiedenen Krankheiten und dem Maße der blutbildenden Reaktion, und endlich die Ursache ihres Auftretens sind nicht erwähnt worden. Der Zweck folgender Untersuchungen ist es eben, alle diese verschiedenen Bedingungen festzustellen.

Während einiger Monate wurde jeder Leiche von Erwachsenen, die zur Sektion gelangte, der Oberschenkel entnommen; wenn der Grad der erythropoetischen Reaktion so stark war, daß man vermuten mußte, auch in den anderen Knochen rotes Mark in Überfluß zu finden, wurde auch der Oberarm und das Schienbein herausgenommen. Die Knochen wurden der Länge nach seziert und jeder Fall wurde in *Kaisertlingscher Flüssigkeit* fixiert und aufbewahrt, nachdem das Diagramm der makroskopischen Form des roten Marks gezeichnet worden war. Die Gesamtzahl der beobachteten Fälle ist so groß, daß es unmöglich ist, die Aufzeichnung vollständig wiederzugeben, ich werde mich darauf beschränken, von den typischen Fällen, der Klassifizierung und der Statistik zu berichten. Im ganzen wurden 160 Oberschenkelknochen untersucht. Vier von ihnen hatten noch die knorpeligen Epiphysenlinien und sind darum nicht in Betracht genommen worden. Drei gehörten Kindern von 2, 5 und 10 Jahren an, der vierte Fall einem Manne von 25 Jahren, der an lymphatischer Leukämie gestorben war, und bei dem die knorpeligen Epiphysenlinien noch bestanden, obwohl zu einem ganz dünnen Plättchen vermindert. Fälle mit Knorpellinien und mit gelben Epiphysen sind nicht beobachtet worden.

Schon die Untersuchungen der ersten Fälle bewiesen, daß der Befund der vom roten Knochenmark gezeichneten Linie unbestreitbar ist, und weniger selten, als eine oberflächliche Untersuchung und das Fehlen jeder bisherigen Beobachtung es haben annehmen lassen. Die Fälle, in denen sie beobachtet wurde und die ich der Einfachheit halber positiv nennen werde, haben bewiesen, daß das rote Knochenmark in denselben ungefähr an der Hälfte des Kopfes aufhört, in einer nach unten konkaven Kurve, die mehr oder weniger regelmäßig ist, aber meistens so scharf ist wie bei einer Fahne (Abb. 1, Femur 1). In einigen Fällen zeigte sich, daß diese Linie in ihrem Mittelstück durch ein gelbes Dreieck mit der Grundfläche in der Richtung der Linie und der Spitze in der Richtung des Halses unterbrochen war (Abb. 1, Femur 3). Wir werden

im folgenden sehen, wie diese Verteilung zu erklären ist. In anderen Fällen war die Linie klar gezeichnet, aber unter derselben wies das rote Knochenmark gelbe Flecke auf (Abb. 1, Femur 4 und Abb. 2, Femur 2).

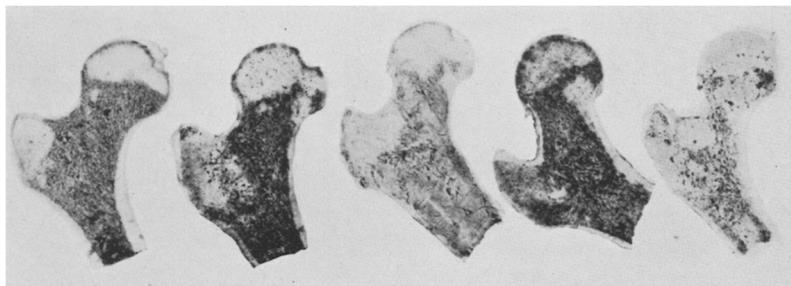


Abb. 1. Von links nach rechts: Femur 1 Aortenaneurysma. 51jähriges Weib. Femur 2 Brustdrüsengeschwulst. 47jähriges Weib. Femur 3 Lungenkrebs. 65jähriges Weib. Femur 4 Sepsis nach Fehlgeburt. 28jähriges Weib. Femur 5 Eierstockkrebs. 39jähriges Weib.

Die dem großen Trochanter entsprechende Linie findet man nicht so oft und nicht so scharf wie die Linie, die dem Kopfe entspricht; meistenteils ist sie zackig und unscharf, obwohl der obere Teil des großen Trochanter immer von gelbem Knochenmark besetzt bleibt; wir werden

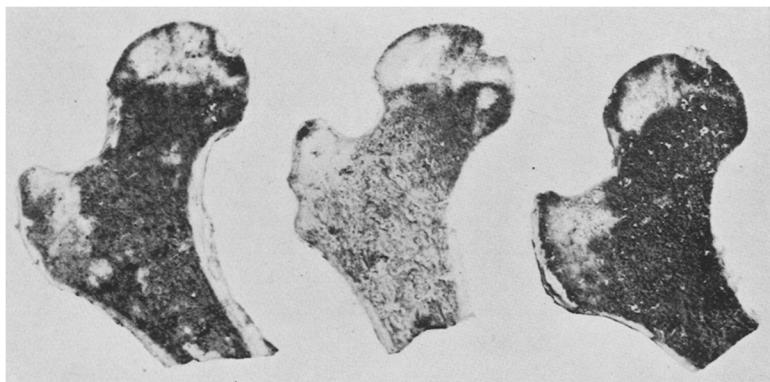


Abb. 2. Von links nach rechts: Femur 1 Meningitis purulenta. 53jähriges Weib. Femur 2 Nephritis. 50jähriger Mann. Femur 3 Eierstockkrebs. 50jähriges Weib.

später sehen, wie diese verschiedenartige Bildung des roten Marks der beiden Narbenstellen der ehemaligen knorpeligen Epiphysenlinien entsprechend zu erklären ist. Diese Tatsache hat mich dazu gezwungen, um Unklarheiten zu vermeiden, in der Klassifizierung der Fälle nur die dem Femurkopf entsprechende Linie zu betrachten.

In den positiven Fällen wurden häufig unter dem Gelenkknorpel des Kopfes ein Streifen von rotem Knochenmark gefunden, der mehr

oder minder ausgedehnt war, in einigen Fällen so breit, daß sich die Enden mit dem roten Knochenmark, das die Linie bildet, vereinigen (Abb. 2, Femur 3). Ich habe diese Fälle als positiv betrachtet, weil das letzte Ende des Kopfes wohl zum Teil vom roten Knochenmark bis über die Linie hinaus besetzt war, aber dieses ging nach Neumanns Gesetz von dem Subchondralgebiete aus und kam nicht aus dem unterstehenden roten Knochenmark hervor. In einigen Fällen ist derselbe Befund an dem großen Trochanter bemerkt worden.

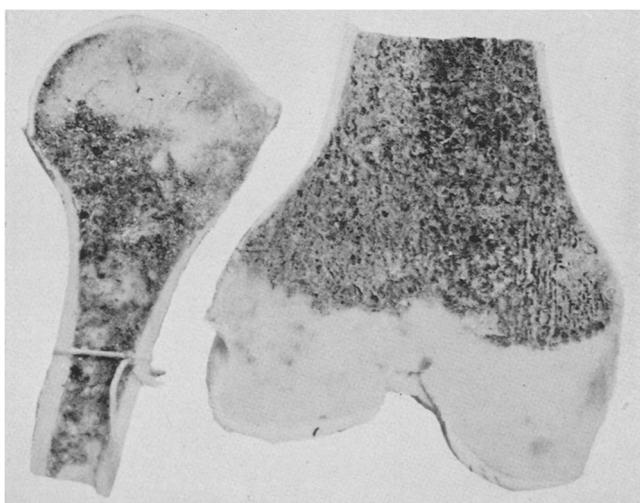


Abb. 3. Obere Epiphyse des Humerus. 31jähriges Weib. Gehirntumor. Untere Epiphyse des Femur. 48jähriges Weib. Endocarditis lenta.

Nicht immer erreicht die Blutbildung denselben Grad in den beiden Oberschenkelknochen; in einigen Fällen, in denen ich sowohl den rechten wie den linken Oberschenkelknochen entnommen hatte, habe ich bemerken können, daß es nicht nur vorkommt, daß die Linie auf einer Seite da ist und auf der anderen nicht, sondern auch, daß der Grad der erythropoetischen Wiederausbreitung verschieden sein kann. Diese Beobachtung bestätigt die Vermutung, daß außer den allgemeinen auch örtliche Ursachen den Grad und die Anordnung der erythropoetischen Wiederausbreitung beeinflussen.

Ich habe gefunden, daß in den Fällen, in denen das rote Knochenmark besonders entwickelt ist, auch die Blutbildung in der oberen Epiphyse des Humerus eine ungefähr der Grenze zwischen dem Hals und dem Kopf entsprechende, wenn auch nicht vollkommen klare Linie aufwies (Abb. 3). In einem Falle, in dem die ganze Knochenmarkhöhle ganz vom roten Knochenmark ausgefüllt war, war dasselbe, den unteren

Epiphysen entsprechend, von zwei scharfen Kurven in dem metaphysären Gebiet begrenzt, während das äußerste Gebiet des Gelenkkopfes vom gelben Knochenmark ausgefüllt war (Abb. 3). In zwei Fällen ist diese Grenze der Blutbildung an der oberen Epiphyse des Schienbeines und in einem Falle an der unteren Epiphyse des Wadenbeines gefunden worden. Auch im Oberarmknochen und im Schienbein ist der erythropoetische Subchondralstreifen bemerkt worden.

Auf Grund der Ergebnisse der makroskopischen Untersuchung des Oberschenkelmarkes kann das gesamte Material in folgende sechs Gruppen unterschieden werden:

1. Keine Blutbildung. 12 Fälle (7,7%).
2. Wenige erythropoetische Flecken nur am Halse und in der oberen Hälfte der Diaphyse. 61 Fälle (39,1%).
3. Ausgedehntere Blutbildung, aber immer auf den Hals und die obere Hälfte der Diaphyse beschränkt. 19 Fälle (12,2%).
4. Die Blutbildung, von der oberen knorpeligen Epiphysenlinie, die nicht vollkommen und regelmäßig gezeichnet ist, ausgehend, füllt den Hals und die Diaphyse aus. 20 Fälle (12,8%).
5. Die Blutbildung bezeichnet mit einer scharfen und regelmäßigen Linie die Stelle, die vorher von der knorpeligen Epiphysenlinie besetzt war und nimmt, sich nach unten hin ausbreitend, den Hals und einen großen Teil der Diaphyse ein. 34 Fälle (21,8%).
6. Die Linie ist nicht sichtbar, weil der Kopf vollkommen von tätigem Knochenmark ausgefüllt ist, das sich nach unten ausbreitet und fast vollkommen die Oberschenkelknochenhöhle besetzt. 10 Fälle (6,4%).

In die Gruppen 4 und 5 gehören die Fälle, die ich positiv genannt habe, in denen nämlich das Mark in seiner Ausbreitung mehr oder minder scharf der Wachstumslinie entsprechend aufhörte. In den Gruppen 1, 2, 3 war die Linie nicht in Erscheinung getreten, weil die Erythropoese sie nicht erreicht hatte. Vom theoretischen Standpunkte aus kann man diese Fälle nicht als negativ bezeichnen: man kann annehmen, daß sie positiv geworden wären, wenn die Ausbreitung des roten Knochenmarks die Stelle der Linie erreicht hätte. Negative Fälle im eigentlichen Sinne des Wortes sind also nur diejenigen der 6. Gruppe: in diesen war die ganze Epiphyse von funktionierendem Knochenmark besetzt. Wir werden im folgenden sehen, wie man das besondere Verhalten dieser Fälle erklären kann.

Nachdem wir durch die makroskopische Untersuchung dieses Materials die Gewißheit dieser Tatsache als solcher erlangt hatten, mußten wir besondere Untersuchungsmethoden gebrauchen, um die Bedingungen, die diese Erscheinung verursachen, möglichst klarzustellen.

In den Knochen der Erwachsenen wird die Stelle, die während der Wachstumsperiode von der knorpeligen Epiphysenlinie besetzt ist, durch die Gegenwart der Knochenbalkchen offenbart, welche eine

besondere Anordnung einnehmen, die sich von der örtlichen architektonischen Struktur der Spongiosa unterscheidet. Schon im Jahre 1882 hatte *Wolff* anlässlich des Studiums der Knochenmorphologie und der Gesetze, die deren Architektur und deren Entwicklung bestimmen, Gelegenheit, die Gegenwart dieser Wachstumszone zu beobachten und *Wolffs* Macerationspräparate (in der Berliner medizinischen Gesellschaft)

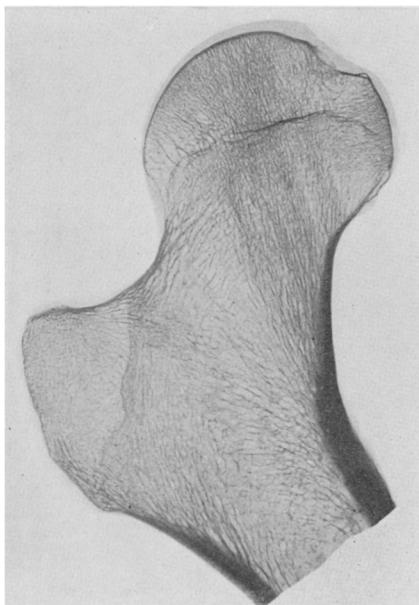


Abb. 4. Röntgenaufnahme einer Knochenplatte 1 cm dick; Längsschnitt durch die Mitte der Epiphyse des Femur. Lungentumor.
58-jähriger Mann.

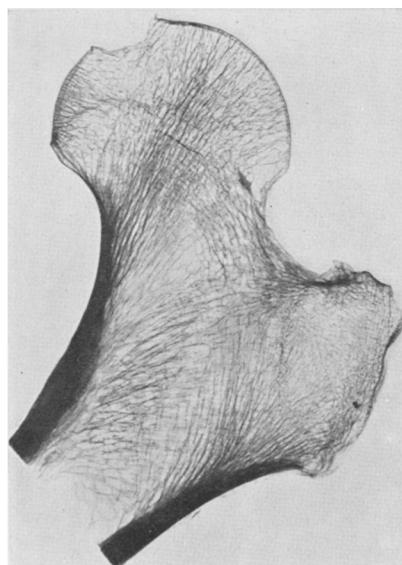


Abb. 5. Röntgenaufnahme einer Knochenplatte 1 cm dick; Längsschnitt durch die Mitte der Epiphyse des Femur.
Herzkrankheit. 26-jähriger Mann.

weisen öfters das Vorhandensein dieser von ihm Vernarbungsstelle der Epiphysengrenze genannten Linie auf. Weder *Wolff* noch andere Forscher, die sich mit der Knochenarchitektur beschäftigt haben, widmen ihr besondere Aufmerksamkeit. Mir schien es von Bedeutung, die Beziehung, in der die Vernarbungsstelle der Wachstumszone in meinen positiven Präparaten zu der vom roten Knochenmark gezeichneten Grenze steht, klar aufzuweisen; die Knochenmaceration konnte ich nicht gebrauchen, weil sie mir das Vergleichsobjekt, nämlich das Mark, zerstört und mir außerdem die Architektur der Knochenbalken nur an der Schnittfläche gezeichnet hätte; deshalb habe ich die Röntgenaufnahme der positiven und negativen Fälle benutzt. Die schärfsten Bilder habe ich bei den Plättchen von ungefähr 1 cm Durchmesser erhalten (Abb. 4).

Um das Knochenmark und die Architektur der Spongiosa zu vergleichen, mußte ich die Röntgenplatte auf das Präparat legen. Diese Untersuchungen haben es mir ermöglicht festzustellen, daß in den positiven Fällen die Grenzlinie des roten Knochenmarks immer der Querlinie der Knochenbalken entspricht. In einigen Fällen, in denen die makroskopischen Untersuchungen zeigten, daß das rote Knochenmark keine scharfe, sondern eine zackige Linie bildete, hat die Röntgenaufnahme bewiesen, daß die Querlinie der Knochenbalken nicht gleichmäßig fortlaufend, sondern im Gegenteil gebrochen und an manchen Stellen unterbrochen war (Abb. 5). Die Röntgenuntersuchungen haben weiter ergeben, daß die dem großen Trochanter entsprechende Vernarbungsstelle der Verknöcherungszone viel öfters als die dem Kopf entsprechende unregelmäßig und unterbrochen ist. Dies steht in Übereinstimmung mit dem vorher betreffs der Grenze des roten Knochenmarks am großen Trochanter Gesagten, daß nämlich diese oft unregelmäßig und unscharf ist. In den Fällen, in denen, wie schon bemerkt wurde, der Zusammenhang des roten Knochenmarks an der Linie durch einen dreieckigen Herd von gelbem Mark unterbrochen war, habe ich dies mit der Tatsache in Beziehung bringen können, daß die senkrechten Knochenbalken an jener Stelle dicker waren und fast ohne Unterbrechung des Zusammenhangs sich aneinander anschlossen.

Durch diese Untersuchungen hatte ich somit festgestellt, daß das rote Knochenmark seitens der Knochenplättchen, welche an der vorher vom Wachstumsknorpel eingenommenen Stelle ein ununterbrochenes transversales System bilden, in seiner Ausbreitung gehemmt wird in ähnlicher Weise, wie dies *Pick* in der Femurdiaphyse gefunden hatte. Danach hielt ich es, auch im Hinblick auf die Bedeutung, welche dieser Forscher betreffs Erklärung seines Befundes der Blutversorgung beilegt, für zweckmäßig, die zwischen dem roten Knochenmark und den Gefäßen der metaphysären Zone vorhandenen Beziehungen gebührend hervorzuheben. Die Forschungen von *Nußbaum*, *Nemilow* u. a. (siehe *Nußbaums* Arbeit) haben uns bewiesen, daß die Epiphyse über die Wachstumszone hinaus tatsächlich nur von den Arterien, welche durch den Synovialisüberzug des Halses laufen (von der Art. circumflexa med. aus) und durch das Ligamentum teres (von der Art. obturatoria ausgehend) versorgt wird. Durch die Wachstumszone hindurch besteht keine Überleitung der Gefäße, noch bestehen zwischen den Zweigen der beiden Gefäßgebiete Anastomosen.

Um diese Frage in bezug auf meine Untersuchungen klarzustellen, habe ich an den Präparaten, welche vorher mit Berlinerblau injiziert worden waren, die *Spalteholzsche* Methode der Durchsichtigmachung benutzt: Um auch die dünnsten Gefäße richtig zu füllen, wurde die Einspritzung so schnell wie möglich nach dem Tode, und zwar an

unversehrten Leichnamen gemacht. Die Technik, die ich gebraucht habe, und die nach den ersten Prüfungen sich als die beste für die Injektion der Gefäße des Femurkopfes erwiesen hat, ist folgende:

Nach Unterbindung der Arteria iliaca der Seite, von welcher aus die Einspritzung gemacht werden sollte, wurde die Arteria femoralis an der Spitze des Dreieckes von Scarpa isoliert und unterbunden. In einer Öffnung oberhalb der Unterbindung wurde die Kanüle einer Spritze in zentripetaler Richtung eingeführt; dann wurde die Flüssigkeit eingelassen. Wenn nur kurze Zeit nach dem Tode verlaufen war, wurde einfach eine Lösung von Berlinerblau mit Formalin eingespritzt; wenn dagegen längere Zeit verstrichen war, so daß man befürchten

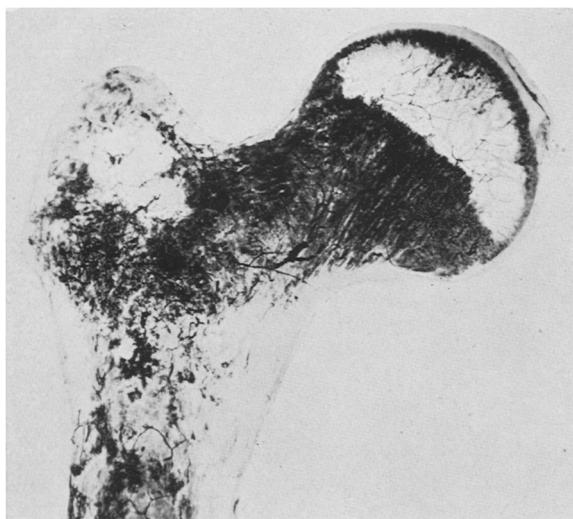


Abb. 6. Aufnahme eines Präparates nach Spalteholz. Gefäße injiziert mit Berlinerblau. Platte aus der Epiphyse des Femur 2 cm dick. Aortenaneurysma. 42jähriges Weib.

mußte, daß Gerinnung das vollkommene Eindringen der färbenden Flüssigkeit verhindern könne, wurde vorher eine Einspritzung von Kalilauge gemacht. Diese Methode hat sich besser bewährt als die Mischung der Lösung von Berlinerblau mit Milchsäure. Die färbende Flüssigkeit wurde sehr langsam eingespritzt, und die Einspritzung unterbrochen, sobald die Haut der Schenkelwurzel und der Genitalien genügend blaugefärbt schien. Die Erfahrung hat mich gelehrt, daß 1 Liter vollkommen ausreicht, um dieses Ergebnis zu erzielen und die Gefäße des Femurkopfes genau auszufüllen.

Diese Präparate, mit der Spalteholzschen Methode durchsichtig gemacht, haben die Bilder der Blutbildung und der Verteilung der Gefäße, deren Beziehungen ich besonders hervorheben wollte, völlig klargestellt (Abb. 6). Die Röntgenaufnahme ihrerseits gab mir das dritte Vergleichselement, nämlich den Bau der Spongiosa.

Diese Präparate beweisen, daß die im gelben Gebiete über der Wachstumszone verlaufenden Gefäße, obwohl sie von derselben Arterie

(circumflexa med.) ausgehen wie die Äste, welche den unteren Teil des Halses und des Kopfes versorgen, nicht in das Gebiet unterhalb der Wachstumszone eindringen und umgekehrt, sofern die Knochenbälkchen an der betreffenden Stelle eine regelmäßige und ununterbrochene Linie bilden. In einigen Fällen, bei denen die Linie des roten Knochenmarks zackig war und die Knochenbälkchen nicht regelmäßig und fortlaufend gezeichnet waren, konnte man beobachten, daß Äste, die von Gefäßen des einen Gebietes ausgingen, in das andere Gebiet eindrangen (Abb. 7). Ich habe nicht feststellen können, ob zwischen den beiden Gebieten Anastomosen vorkommen.

Diese Präparate dürften meines Erachtens die Annahme rechtfertigen, daß die Wachstumszone auch beim Erwachsenen fortfährt, eine Trennung zwischen den Gefäßgebieten des Kopfes und des Halses zu bilden, wofern die queren Knochenbälkchen an der Wachstumszone keine Unterbrechungen des Zusammenhangs darbieten, welche den Gefäßen des einen Gebietes das Eindringen in das andere ermöglichen. In diesen Fällen ist auch der Umriß des roten Knochenmarks unregelmäßig. Der Bau der Knochenbalken wie auch die Verteilung der Blutversorgung sind eben Umstände, welche die Form des roten sich ausbreitenden Knochenmarks beeinflussen. Die ersten hängen voneinander ab und die letztere (die Form) ihrerseits hängt wiederum von jenen ab.

Bei den Präparaten nach *Spalteholz*, welche alle von über 25 Jahren alten Individuen stammen, habe ich hervorgehoben, daß nur in einigen Fällen wenige und außerordentlich dünne Gefäße, die für sich allein den oberen Teil des Kopfes nicht ernähren können, durch das Ligamentum teres hindurch in den Kopf eindringen.

Ich habe auch, um die Verteilung der Gefäße hervorzuheben, Röntgenaufnahmen der mit Kontrastmittellösungen eingespritzten Präparate gemacht. Aber dieses Verfahren hat mir nicht dieselben klaren Ergebnisse geliefert wie die Methode *Spalteholz*. Auch bei den mikroskopischen



Abb. 7. Aufnahme eines Präparates nach *Spalteholz*. Gefäße injiziert mit Berlinerblau. Längsschnitt durch die Mitte der Epiphyse des Femur 1 cm. dick.
Apoplexia cerebri. 69jähriges Weib.

Präparaten kann die Tatsache klar hervorgehoben werden, daß das rote Knochenmark an den Knochenlamellen, welche die Vernarbungsstelle der Wachstumszone bilden, scharf begrenzt wird (Abb. 8). Die Untersuchungen der mikroskopischen Präparate hat auch ergeben, daß in allen Fällen des Wiedererscheinens der knorpeligen Epiphysenlinie es sich um eine Rückkehr zur erythropoetischen Funktion handelt

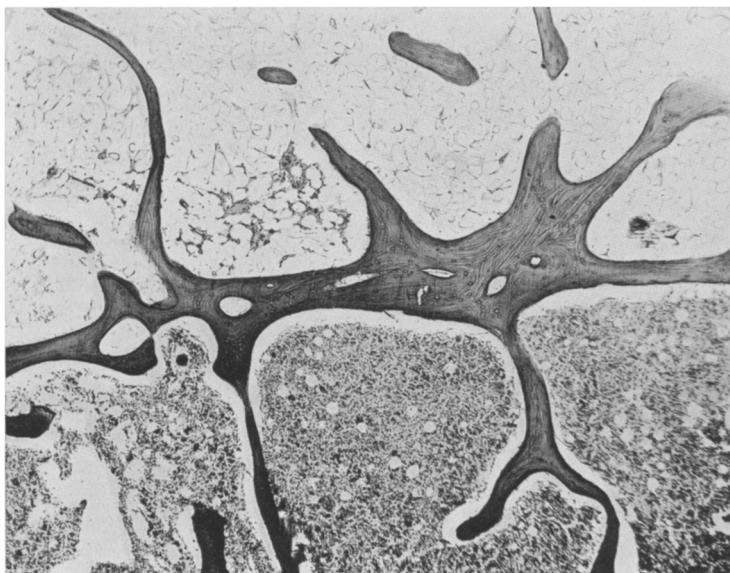


Abb. 8. Mikrophotographie eines Präparates der Linie entsprechend. Auf einer Seite des ununterbrochenen, an der Stelle des verschwundenen Wachstumsknorpels gelegenen Knochenbalkens befindet sich zellenreiches Mark, an der anderen Seite Fettmark. Magenkrebs. 47 jähriges Weib. v. Gieson-Färbung. Leitz 3. Brillenglaskondensor 40. Grüntfilter. Vergrößerung 82 : 1.

und nicht um eine einfache Hyperämie, wie man vielleicht bei einer oberflächlichen und nur makroskopischen Beobachtung denken könnte. Die Hyperämie kann die erythropoetische Wucherung des Markes begleiten, sie kann auch fehlen, während die Hauptsache immer die wirkliche Rückkehr des Knochenmarks zur Blutbildung bildet; dies gilt für alle von mir beobachteten Fälle, auch für die Fälle von Herzkrankheit mit Stauung in denen, wie man im folgenden sehen wird, das rote Knochenmark sehr oft einen großen Teil der Markhöhle ausmacht.

Es gehört eigentlich nicht in die Grenzen dieser Arbeit, noch Beobachtungen anderer Art über die Ausbreitung des roten Knochenmarks zu machen; um jedoch andere Ergebnisse des untersuchten Materials hervorzuheben und den Befund der Linie mit anderen Beobachtungen

zu vergleichen, habe ich es für zweckmäßig gehalten zu untersuchen, wie oft einige Krankheiten und einige der häufigsten Krankheitsgruppen, die Verschiedenheit des Blutreichtums und Ernährungszustandes, des Alters und Geschlechtes in den verschiedenen Gruppen zu finden sind. Diese Gruppen nämlich bilden unabhängig von der Betrachtung der Blutbildungsgrenze verschiedene Grade der blutbildenden Tätigkeit des Knochenmarks.

Tabelle 1. *Krankheiten.*

	I	II	III	IV	V	VI
Akute Infektionskrankheiten	9%	57%	14%	13%	7%	—
Tuberkulose	7%	21%	22%	29%	14%	7%
Lues	—	72%	4%	10%	14%	—
Bösartige Geschwülste . .	12%	39%	11%	8%	28%	2%
Herz- und Nierenkrankheiten	—	9%	2%	23%	61%	5%
Leukämie	—	—	—	—	—	100%

Aus dieser Statistik, zu deren Zusammenstellung ich nur einige der häufigsten und wichtigsten Krankheiten in Betracht gezogen habe, geht hervor, daß in den akuten Infektionskrankheiten, welche den Kranken in einer verhältnismäßig kurzen Zeit sterben lassen, das Knochenmark nicht die Möglichkeit hat, seine Funktion, Blutkörperchen zu erzeugen, in hohem Maße wiederzugewinnen, obwohl in den meisten Fällen der Organismus ein großes Bedürfnis danach hat. Bei der Tuberkulose dagegen kann man alle verschiedenen Stadien der Blutbildung finden, ohne daß eine Gruppe die andere entschieden überwiegt. Das ist verständlich, wenn man an die verschiedenartigen Formen dieser Krankheit denkt. Die Lues verursacht weniger häufig eine starke Blutbildung, trotzdem ist der Prozentsatz der positiven Fälle ziemlich hoch. Bei den bösartigen Geschwülsten ist der Prozentsatz der positiven Fälle sehr groß. Am häufigsten war der Befund positiv in den Fällen, wo Herzkrankheiten mit Stauung und Nierenkrankheiten zum Tode geführt hatten. In diesen Fällen, in 89% der von mir beobachteten, füllte das rote Knochenmark fast immer den größeren Teil der Markhöhle aus. Die Erklärung dieser Tatsache ist nicht leicht, man kann sie vielleicht auf die Gesetze zurückführen, die *M. Burrows* mit den neuen Methoden der experimentellen Morphologie aus der Beobachtung der Wachstums- und Vermehrungsfaktoren der Zellen des Körpers abgeleitet hat. Nach diesem Forscher ist der erste Anreiz zur Zellenwucherung, wie er in den Gewebskulturen beobachtete, durch den übergroßen Andrang (crowding) im kleinen Raum und durch die Stauung (stagnation) des Zellstoffwechsels gegeben. Wenn wir also annehmen, in den Geweben des Körpers seien die Bedingungen der Zellenwucherung von derselben Natur wie für Züchtung der Zellen „in vitro“, so könnte man denken, die Ursache dieser sicher festgestellten und in der Rückkehr

des Markes der Röhrenknochen zur Blutbildung bei den Herzkrankheiten bestehenden Tatsache beruhe auf ungenügender Blutversorgung, also auf Mangel an Sauerstoff im Markgewebe. Einige Teile dieses Gewebes sterben deshalb ab; dadurch wird gleichzeitig nützliches Ernährungsmaterial den überlebenden, zu Wucherung angeregten Teilen geliefert. Bei der Leukämie wurde die Markhöhle immer von myeloidem Mark ausgefüllt gefunden, also waren alle Fälle negativ. Diese Tatsache, anstatt den Wert des Befundes zu verringern, verstärkt ihn meines Erachtens, weil es sich hier nicht mehr um erythropoetische Ausbreitung handelt, sondern weil das Mark selbst der Sitz der Krankheit ist.

Tabelle 2. *Ernährungs- und Blutbildungszustand.*

	I	II	III	IV	V	VI
1. Schlecht mit Blutarmut .	14%	36%	15%	13%	12%	10%
2. Gut mit Blutarmut . :	—	—	9%	55%	36%	—
3. Gut ohne Blutarmut . : (Normal)	4%	68%	16%	7%	5%	—

In den schlechten Ernährungszuständen, die von Blutarmut begleitet sind, ist die Blutbildungsreaktion nicht sehr stark und also ist in diesen Fällen die Linie nicht sehr häufig; man beachte, daß die 10% der 6. Gruppe (Nr. 1) von den obengenannten Leukämiefällen gegeben sind. Die Fälle mit mangelhaftem Ernährungszustande, die nicht von Blutarmut begleitet sind, haben fast niemals die Linie aufgewiesen, während eine sehr fortgeschrittene Blutarmut bei kräftigen Menschen (Nr. 2) immer zu einer starken erythropoetischen Reaktion und fast immer (91%) zur Erscheinung der Linie führt. Die Fälle dieser Kategorie gehören fast alle akuten oder subakuten Blutungen an. Bei normalen Erwachsenen in gutem Ernährungs- und Blutbildungszustand (Nr. 3) ist die Linie sehr selten zu finden, die Blutbildung ist also sehr schwach, aber fast niemals fehlt sie vollständig. Wenn man im ganzen die Ergebnisse dieser Statistik betrachtet, kann man sagen, daß die Blutarmut immer zu einer um so stärkeren Erythropoese führt, je subakter sie ist und je besser der Ernährungszustand des Organismus ist; wenn dieser sehr mangelhaft ist, dann ist die Blutbildung sehr schwach, auch wenn die Blutarmut stark ist.

Tabelle 3. *Alter.*

Jahre	I	II	III	IV	V	VI
20—40	3%	33%	24%	17%	16%	6%
40—60	5%	35%	15%	18%	22%	5%
60—∞	14%	50%	10%	8%	10%	8%

Im Alter vermindert sich die Blutbildung erheblich: die Zahl der positiven Fälle (Gruppe 4 und 5) sinkt auf 18% herab. Der Prozentsatz der 6. Gruppe besteht zum großen Teil aus den Leukämiefällen. Zwischen den Zwanzig- und Sechzigjährigen weist die Erythropoese keinen großen Unterschied auf. Den Unterschied zwischen den Zwanzig- bis Vierzigjährigen und Vierzig- bis Sechzigjährigen in der 4. und 5. Gruppe (33% und 40%) kann man durch das Material erklären: akute Infektionskrankheiten findet man häufiger bei jungen und bösartige Geschwülste, Herz- und Nierenkrankheiten bei erwachsenen Menschen. Die Gruppierung nach den Krankheitsarten hat uns bewiesen, wie diese letzten Formen häufiger eine starke Blutbildung aufweisen.

Hedinger hat in einer großen Zahl von Fällen (500) den Ausbreitungsgrad des roten Knochenmarkes im Femur je nach dem Alter beobachtet. Die Ergebnisse seiner Statistiken stimmen mit den meinigen überein, besonders in bezug auf die Seltenheit des vollkommen gelben Knochenmarkes, die Abnahme der Blutbildung im Alter, die äußerste Seltenheit des gallertigen Markes.

Tabelle 4. *Geschlecht.*

	I	II	III	IV	V	VI
Männer	11%	49%	13%	14%	10%	3%
Frauen	2%	24%	12%	20%	30%	12%

Der Grad des Unterschiedes der Blutbildung bei den beiden Geschlechtern, wie er aus dem von mir untersuchten Material hervorgeht, ist ohne Zweifel bedeutend; und um ihn zu erklären, genügt es nicht zu erwähnen, daß Männer leichter einem gewaltsamen Tode unterliegen. Bei aller Vorsicht in der Erklärung scheint mir doch die Tatsache einige Bedeutung zu besitzen, daß man bei Frauen leichter oligämische Zustände findet, und daß bei ihnen das Knochenmark physiologisch durch die Bedingungen ihres Geschlechtslebens gesteigert sein kann. Wir wissen nämlich, daß auch kleine Blutverluste von 200—300 ccm die Regeneration anregen (*Paltau*). Die 1. und die 2. Gruppe enthalten nämlich Frauen, welche fast alle das 50. Lebensjahr überschritten hatten, während man dies von den männlichen Fällen derselben Gruppen nicht sagen kann.

Um nun die Ergebnisse meiner Untersuchungen zusammenzufassen, kann man feststellen, daß dieselben das *Neumannsche Gesetz* vollkommen bestätigen, wobei jedoch folgendes hinzuzufügen ist: Bei den Röhrenknochen fängt die Wiederausbreitung der Blutbildung an den oberen Epiphysen immer unterhalb der Narbe der Wachstumszone an mit einer Linie, die manchmal sehr scharf ist; und bei den unteren

Epiphysen geht sie nicht über die obengenannte Stelle hinaus. Bei sehr starker Blutbildungsreaktion kann auch der äußerste Teil der oberen Epiphysen von funktionierendem Knochenmark besetzt sein, das in zentrifugaler Richtung vom subchondralen Rande ausgeht und sich mit dem roten Knochenmark unterhalb der Wachstumszone vereinigte. Diese Gestaltung des roten Markes hängt von der Anordnung der Knochenbalken an der Stelle der verschwundenen Epiphysenknorpel ab und von der Verteilung der Blutversorgung, welche ihrerseits wiederum von der Architektur der Spongiosa abhängt. Die dargelegten Umstände verleihen diesem Knochengebiet eine weitgehende Unabhängigkeit, welche für die Entstehung der pathologisch-anatomischen Veränderungen dieser Gegend, nämlich für die metaphysären Entzündungsvorgänge, für die mit Vorliebe im epiphysen Gebiet stattfindenden Veränderungen, wie die Nekrosen und die Infarkte (*Gastreich, Axhausen*) des Femurkopfes durch Unterbrechung des Blutkreislaufes in dem im Synovialüberzug des Hüftgelenkes verlaufenden Gefäße infolge von traumatischen (Frakturen, s. *Schmorl*) oder entzündlichen Ursachen, für die Lokalisationen von idiopathischen Formen (Osteitis fibrosa-subchondrale, s. *E. Christeller*) von außerordentlicher Wichtigkeit sind.

Meine systematischen Untersuchungen beweisen folgendes: die Blutbildung sinkt erheblich im Alter; im Oberschenkel ist das Mark fast niemals vollkommen gelb; gallertartiges Mark findet man äußerst selten; die Krankheiten, bei denen man am häufigsten eine starke Blutbildungsreaktion und die Erscheinung der Linie beobachtet, sind die Herzkrankheiten; die Erythropoese ist unter gleichen Umständen immer ausgedehnter bei Individuen weiblichen, als bei denen männlichen Geschlechtes.

Die vorstehenden Untersuchungen wurden im Jahre 1928 ausgeführt und waren bereits vollendet, ehe das vorzeitige Hinscheiden des tiefbeklagten Professor *Christeller* der Wissenschaft einen unersetzblichen Verlust bereitete. Dem Andenken des Verblichenen gilt mein ehrerbietiger Gruß.

Schrifttum.

- Ascanazy, M.:* Knochenmark. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie von *Henke u. Lubarsch*. Bd. 1, Teil 2, S. 775. Berlin 1927. — *Axhausen, G.:* Über anämische Infarkte am Knochensystem und ihre Bedeutung für die Lehre von den primären Epiphysennekrosen. Arch. klin. Chir. **151**, 72. — *Burrows, M. u. C. G. Johnston:* Production of tumors. Arch. int. Med. **36**, 293 (1925). — *Christeller, E.:* Verh. dtsch. path. Ges. **1926**, 7. — *Gallois u. Bosquette:* Étude sur l'architecturé interieur des os. Rev. de Chir. **28**, 45. — *Gastreich:* Arch. klin. Chir. **129** (1924). — *Hedinger, E.:* Die Verbreitung des roten Knochenmarkes im Oberschenkel des Menschen. Klin. Wschr. **50**, 46, 2121 (1913). — *Looser, E.:* Über Spätarthritis und Osteomalacie. Dtsch. Z. Chir. **152**, 210. — *Nemilow, W. N.:*

Zur Frage über die Blutversorgung des Femurkopfes und Halses. Wjestinik Chir. 7, 22. Leningrad 1926. — Neumann, E.: Das Gesetz der Verbreitung des gelben und roten Knochenmarkes in den Extremitätenknochen. Zbl. dtsch. med. Wissenschaft 18 (1882). — Nußbaum, A.: Die arteriellen Gefäße der Epiphysen des Oberschenkels und ihre Beziehungen zu normalen und pathologischen Vorgängen. Bruns' Beitr. 130, 495 (1924). — Paltauß, R.: Pathologie der Erythropoese. Krehls Handbuch der allgemeinen Pathologie. S. 96. — Pick: Zur morphologischen Bedeutung der Querbrücken in den Markhöhlen der Röhrenknochen. Verh. Berl. Ges. path. Anat., Sitzg 19. Nov. 1925. — Roux, W.: Anpassungslehre, Histomechanik und Histochemie. Virchows Arch. 209, 168. — Schmorl: Münch. med. Wschr. 40 (1924). — Triepel: Die Architektur der Knochenspongiosa in neuer Auffassung. Z. Konstit.lehre 8, 4 (1912). — Wolff, Y.: Das Gesetz der Transformation der Knochen. Berlin 1882.