

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Genf
(Direktor: Prof. Dr. E. RUTISHAUSER)

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Ischämie auf den Knochen und das Mark

Von

E. RUTISHAUSER, A. ROHNER und D. HELD

Mit 15 Textabbildungen in 26 Einzeldarstellungen

(Eingegangen am 7. Januar 1960)

Die kasuistische Untersuchung der Durchblutungsstörungen des Knochens hat sich bis jetzt hauptsächlich auf den Knocheninfarkt konzentriert: Das Problem wurde zuerst unter dem Gesichtswinkel der aseptischen Knochennekrosen angegangen; seine Diskussion erfuhr seit 1910 Auftrieb durch zahlreiche Arbeiten, welche der Caisson-Krankheit gewidmet waren. Seither hat die verhältnismäßig einfache pathogenetische Erklärung der Ischämie verschiedene Untersucher veranlaßt, sie experimentell hervorzurufen (KISTLER; HUGGINS u. WIEGE; BRAGDON, FOSTER u. SOSMAN; FOSTER, KELLY u. WATTS); die Forscher haben jedoch meist nur akute Veränderungen erzeugen können, welche bald ausheilen und sich somit vom spontanen chronischen Knocheninfarkt unterscheiden. Es wurde ein cystischer Infarkt der Fibula beschrieben, bei welchem das Fortbestehen einer geringen Gefäßversorgung eine schwache Entwicklungsfähigkeit erhalten zu haben schien (RUTISHAUSER 1949). VEYRAT berichtet über einen subakuten Infarkt der Tibia beim Hund, welcher wohl mehr der verzögerten Ausheilung einer akuten Läsion als dem Übergang zu einer chronischen Entwicklung gleichsieht.

Unsere Kenntnisse von dem weiten Gebiet, welches sich zwischen der normalen Blutversorgung des Gewebes und der extremen, zur Nekrose führenden Ischämie erstreckt, sind noch geringer; doch sieht man aus den vorhandenen Arbeiten, daß eine Verminderung der Durchblutung nicht zu einer einfachen (harmonischen) Atrophie des Knochens und seiner Komponenten führt (RECKLINGHAUSEN; HASLHOFER; WIENBECK; WEPLER; RUTISHAUSER u. ROHNER).

Bis jetzt ist der experimentelle Beitrag zum Problem der Knochenischämie sehr fragmentarisch geblieben. KISTLER beschreibt bei der arteriellen Embolie des Kaninchenfemurs durch Kohlepertikel neben Nekrosen fibrovasculäre Bezirke, welche er als Sequestrationsprozesse auslegt. DE MARNEFFE erhält durch die Ausschaltung des Ernährungs- und des periostalen Kreislaufs eine Markfibrose, welche von Osteoklasie begleitet ist. Die Aufklärung dieser Veränderungen und ihrer Beziehungen zur Ischämie ist jedoch bei weitem noch nicht abgeschlossen.

Wir haben diese Probleme experimentell angegangen, indem wir mit 2 verschiedenen Versuchsanordnungen eine osteomedulläre Ischämie verursachten:

1. Durch die Verlegung der kleinen intramedullären Arterien nach dem Kistlerschen Vorgehen.

2. Durch transkorticale Injektion von Thrombin, welches die Marksinus thrombosiert (Phlebographie, s. Literatur bei CHASSOT).

Versuchstechnik

Wir haben 50 Kaninchen von 2000—3300 g verwendet. Bei diesem Gewicht ist das Wachstum der Epiphysenknorpel vermindert oder schon erloschen.

Die Stammlösung zur Einspritzung besteht aus Ringerscher Flüssigkeit mit 0,5% Gelatine und 2% Tierkohle, deren Teilchen maximal 30μ Durchmesser haben; sie wird vor der Injektion auf 37° erwärmt. Narkose durch eine wäßrige, sterile, 10%ige Chloralhydratlösung mit 0,05 Morphin.

a) Intraarterielle Einspritzung. Bei 25 Tieren wird die rechte Arteria femoralis freigelegt und in Höhe der Teilung der Arteria circumflexa femoris fibularis, nach temporärer Abklemmung der anderen Strombahnen, die Hauptmasse, im Mittel 1 cm^3 , in die Arteria nutritia femoris injiziert.

b) Intramedulläre Einspritzung. 25 Kaninchen wird mit dem Zahnbohrer in halber Höhe der Femurdiaphyse an der Außenseite ein Loch von 1 mm Durchmesser gebohrt. $0,5\text{ cm}^3$ der Stammlösung, der einige Thrombinkristalle (Topostasin Roche) zugefügt worden sind, werden langsam injiziert. Um tödliche Embolien zu vermeiden, muß man den Rückfluß des Blutes während 30 sec. durch Kompression der unteren Hohlvene unterbrechen; unter diesen Bedingungen reagiert das Tier auf die Wiederherstellung des Kreislaufs nur mit einer Atmungsarrhythmie von kurzer Dauer.

In einem Teil der Fälle werden, um Tiere zu sparen, beide Femora nacheinander injiziert; da immerhin die Gefahr einer Sensibilisierung gegenüber der Flüssigkeit besteht, ist der Zeitraum zwischen der 1. und 2. Operation nie länger als eine Woche gewählt worden.

Kontrollversuche zur Feststellung der Wirkung anderer Faktoren außer der Thrombose betreffen das Operationstrauma mit und ohne Injektion: eingespritzt werden die Stammlösung ohne Thrombin und mit Thrombin ohne Kohle. Die Verträglichkeit des Thrombins wird erprobt.

c) Dauer der Experimente. Eine Stunde bis 5 Monate. Beide Femora werden entnommen, die nichtinjizierten dienen zur Kontrolle; alle werden in 3 gleiche Teile zersägt und in 5%iger Formollösung fixiert. Nach Entkalkung in Säure oder in neutraler Versenatlösung Einschluß in Paraffin. Färbung: Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Azan, Silberimprägnation nach GÖMÖRI, Fibrinfärbung nach WEIGERT und MALLORY, PAS, Toluidinblau, Alcianblau, Fischler, Nilblau, Scharlachrot, Berlinerblau, Turnbull. Die Anwendung des Polarisationsmikroskops erleichtert die Deutung gewisser Faserstrukturen.

Ergebnisse

A. Veränderung des Markkreislaufs durch die Injektion; Verhalten der eingespritzten Substanz im Gewebe

a) Intraarterielle Injektion. Sofort nach der Einspritzung findet man die eingespritzte Substanz in den Arterien; sie versperrt in Schollen die Capillaren von 20 — 30μ Durchmesser (Abb. 1). Seltener bilden sich grobe Konglomerate, welche das Lumen von Arterien bis zu 300μ verlegen. In den ersten Tagen beobachtet man oft einen Spasmus der Arterienwand um die Fremdkörper. Die Gefäßsegmente stromaufwärts vom Hindernis weisen im allgemeinen eine Ektasie auf, welche 1—2 Monate nach der Injektion noch sichtbar ist; nicht selten bemerkt man Zeichen einer Wandnekrose in unregelmäßiger Verteilung.

Nach 12 Std erweitern sich die Sinus 2. und 3. Ordnung progressiv (Abb. 8a); später überwiegt in diesen ektasierten Sinus der Plasmaanteil des Blutes, während die Blutkörperchen sich zusammengeballt haben.

Die intercytären Sinusoide (RUTISHAUSER 1949, HELD u. RUTISHAUSER), welche man normalerweise im blutbildenden Mark kaum sieht, erleiden ein ähnliches Los. Nach einigen Stunden stellt man stellenweise eine abnormal deutliche Eosinophilie der dünnen Wand fest (Abb. 6): Sie befindet sich in Nekrose und kann zerreißen. Beide Phänomene — Ektasie der Sinusoide und interadipocytäre Blutung durch Wandruptur — sind oft vergesellschaftet: Der Anteil, welcher jeder dieser Erscheinungen zukommt, ist schwer zu bestimmen.

Nach mehreren Wochen sieht man zwischen den Fettzellen weite Interstitien ohne blutbildende Zellen; sie enthalten eine Flüssigkeit, deren färberische Qualitäten analog dem Plasma sind (Plasmostase, RUTISHAUSER 1956) (Abb. 3). Die Bedeutung dieser Erscheinung, welche

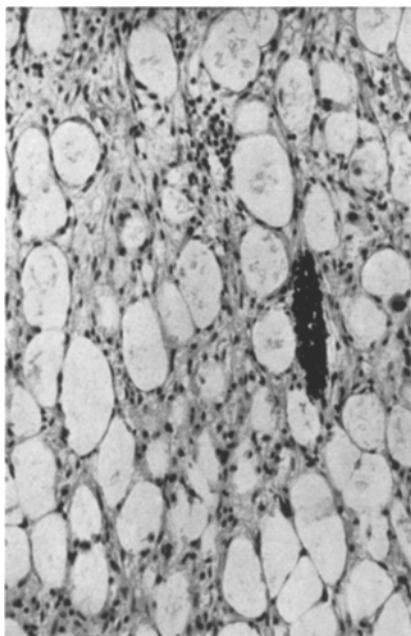


Abb. 1

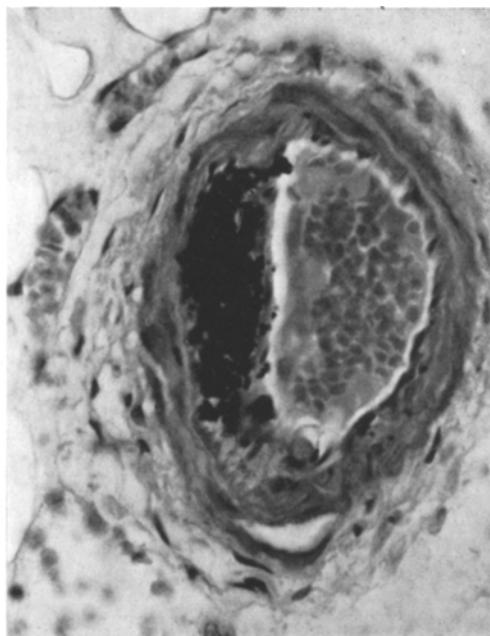
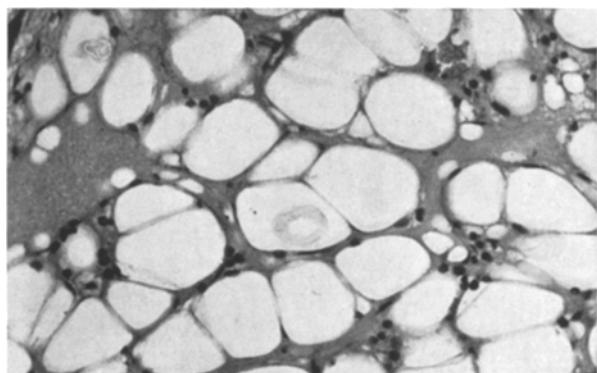


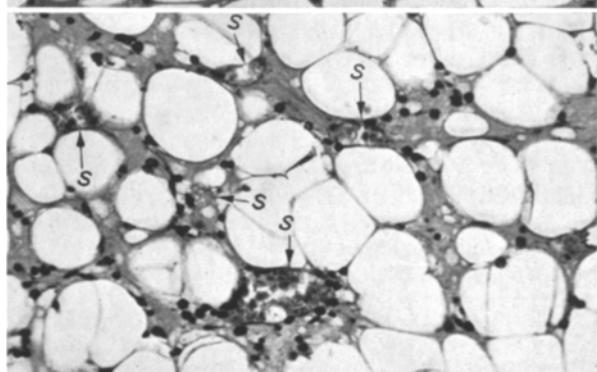
Abb. 2

in der spontanen Pathologie häufig ist, wird weiter unten (S. 111) diskutiert. In fast sämtlichen Fällen ist dieser Ausdruck der Zirkulationsstörung nicht dauernd, sondern verschwindet nach und nach: Nach 3—5 Monaten trifft man ihn nicht mehr an.

Zwei Tage nach der Injektion kann die Kohle in einzelnen Partikeln oder kleinen Häufchen inmitten des blutbildenden Marks erscheinen. Manchmal findet sie sich im Zentrum einer Nekrose oder



a



b

Abb. 1. K. 114. Arterielle Injektion, 10 Tage. H-E, 114 \times . Reticuläre Wucherung zwischen den Fettzellen. Eine Arteriole mit Kohlenteilchen verlegt

Abb. 2. K. 209. Arterielle Injektion, 15 Tage. H-E, 550 \times . Die Kohlepartikel befinden sich in diesem Falle in der Arterienwand

Abb. 3 a u. b. K. 111. Mark, 2 Monate. H-E, 197 \times . a Plasmastase. b Interstitielle Plasmorrhagie. S Sinus

Abb. 3

fibro-histiocytären Wucherung; häufiger mitten im normalen Mark, welches sich vom Fremdkörper nicht abgegrenzt hat. Mit der Zeit nimmt die Zahl und Größe der Ablagerungen ab, während der Kohlegehalt der Lungen zunimmt¹.

In den Fällen von 2 Wochen und mehr können Kohleteilchen mitten in der Wand von Arterien von 100μ und mehr Durchmesser liegen (Abb. 2). Es handelt sich nach der ganzen Textur nicht um künstliche Verschiebungen. In den Weichteilen befinden sich die Fremdkörper nach einem entsprechenden Zeitraum selten an gleicher Stelle, sondern in den peripheriellen Lymphgefäßen.

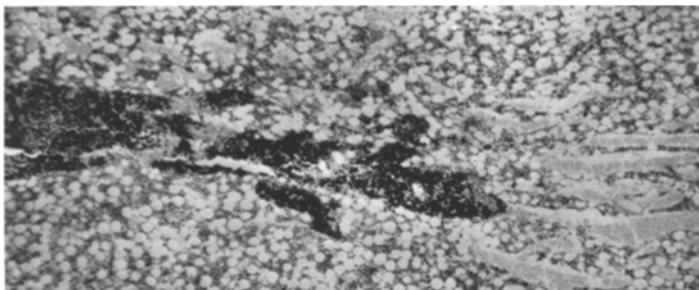


Abb. 4

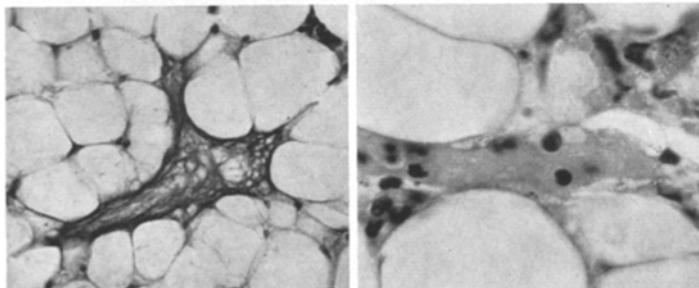


Abb. 5

Abb. 6

Abb. 4. K. 107. Mark, 1 Tag. H-E, 30 \times . Zentralsinus-Aggregat, bestehend aus Kohle, Fibrin und Blutkörperchen. Rechts davon einige stark erweiterte Sinus 2. Ordnung

Abb. 5. K. 102. Mark, 2 Tage. Fibrin nach WEIGERT, 210 \times . Erweiterter Sinus 3. Ordnung. Im Lumen geronnenes Plasma unter dem Bilde von feinmaschigem Fibrin

Abb. 6. K. 043. Mark, 1 Std. H-E, 530 \times . Pränekrotisches Sinusoid

b) Intramedulläre Injektion. Wie bei jeder Phlebographie fließt die eingespritzte Substanz in die Zentralvene, deren erweiterte Lichtung an vielen Stellen bis in die Metaphysen von groben Zusammenballungen von Kohle, Fibrin und roten Blutkörperchen eingenommen ist (Abb. 4). Manchmal beobachtet man Thromben gleicher Natur bis in die weite Hauptvene, welche zwischen Trochanter major und Schenkelhals aus der Corticalis austritt. Auch Sinus 2. Ordnung können verstopft sein, doch nie Arterien noch arterielle Capillaren.

In wenigen Fällen hat das eingespritzte Material teilweise das Mark von der Corticalis abgehoben; diese Ablösung kann sich bis zu den Metaphysen erstrecken. Der Spalt wird durch eine Blutung ausgefüllt und vom 2. Tag an durch eine histiocapilläre Wucherung organisiert.

Das Schicksal dieser Thrombi kann in 2 Richtungen verlaufen. Eine kleine Anzahl, welche meistens die Sinus 2. Ordnung einnimmt, wird organisiert und bleibt dadurch ein Strömungshindernis; die anderen rufen, jedoch als einzige, inkonstante Reaktion, eine mäßige Einwanderung von Leukocyten hervor. Die Größe dieser Thromben und ihre Zahl nehmen

¹ Die in den Lungen dadurch hervorgerufenen Läsionen werden von Y. KAPANCI u. B. LITSIOS in einer besonderen Arbeit studiert (Modifications histologiques du poumon consécutives à l'embolisation des capillaires pulmonaires [embolies répétées de graisse et de charbon]; in Vorbereitung).

proportional zur Dauer des Experimentes ab, und die entsprechende Zunahme von Kohle in den Lungen läßt den Schluß zu, daß die Blutpfröpfe mit der Zeit auseinanderfallen, ein Vorgang, der wohl durch ihre zusammengesetzte Struktur begünstigt wird.

Die Verlegung der Lichtung hat auf das ganze Gefäßnetz Einfluß. Oft sind die erweiterten Lumina der Sinus 2. und 3. Ordnung und sogar die Sinusoide von einem mehr oder weniger dichten Fibrinnetz verhängt (Abb. 5); die Thrombose wird wohl durch die Ausbreitung des injizierten Thrombins und die Verlangsamung des Blutstromes begünstigt. Die Pfröpfe sind auch nach dem Verschwinden des Haupthindernisses nach 2 Monaten noch nachweisbar und verzögern die Wiederaufnahme des normalen Kreislaufs; sie können auch organisiert werden. Häufiger jedoch beobachtet man Sinus, deren plasmatischer Inhalt einzelne eosinophile Flocken enthält, ohne daß man mit Sicherheit eine intravitale Plasmagerinnung annehmen kann.

Die ursprünglich venöse Kreislaufstörung ruft die gleichen Veränderungen wie die intraarterielle Injektion hervor; nach einigen Tagen jedoch konzentrieren sich die Erscheinungen ganz deutlich in den metaphysären Sektoren, wo sie während 1—3 Monaten bestehen, um dann zu verschwinden.

Auch die in den Interstitien befindliche Kohle wandert nach und nach in die Metaphysen ab und lagert sich dort mit Vorliebe längs der Spongiosabälkchen an. Sie kann hier die gleichen Reaktionen hervorrufen wie bei arterieller Einverleibung, doch findet man sie nie in den Arterienwänden.

B. Knochen- und Markveränderungen

Sie sind qualitativ bei beiden Versuchsarten gleich, doch ist ihre Verteilung, wie die der Kreislaufstörung, verschieden: Bei intraarterieller Injektion können sie sich überall im Markraum entwickeln, während sie sich bei intramedullärer Einspritzung vor allem in der Nähe der Metaphysen finden.

An Orten, wo die Ischämie am stärksten erscheint, kann man nach 1—3 Tagen morphologisch eine Gewebsnekrose auftreten sehen. Wenn ausgedehnte Bezirke vom Gewebe stöd befallen sind, kann man eine periphere Differenzierung beobachten, wobei sich 3 verschiedene Zonen entwickeln (Abb. 7). Die erste ist schmal und grenzt an das morphologisch gesunde Gewebe; sie enthält tote Adipocyten, welche an der großen Brechkraft der Zellmembran und am ausgeflockten Zellinhalt erkenntlich sind. Im Interstitium, welches von den blutbildenden Zellen verlassen worden ist (s. unten), beginnt eine reticuläre Wucherung. Auch die zweite, mittlere Zone ist schmal; sie ist durch eine Homogenisierung des eosinophil werdenden Protoplasmas und durch eine Fragmentation und ein Verschwinden der Zellkerne gekennzeichnet. Die dritte, innere, größte Zone der Nekrose fällt durch die Langsamkeit auf, mit welcher die Kernveränderungen fortschreiten; während das Protoplasma in wenigen Tagen verschwindet, erhalten sich die Kerne histologisch 2—8 Wochen in Pyknose, doch kann man sie deutlich erkennen. Das nekrotische Material wird nicht verflüssigt: nach Monaten kann man die abgeblaßte Silhouette der Fettzellen noch erkennen.

Die gewebliche Resorption der Nekrosen tritt spät und langsam auf; oft bleibt sie aus, und die Reaktion des lebenden Gewebes beschränkt sich auf den Aufbau einer fibrösen Kapsel aus dichten, parallel liegenden, kollagenen Bündeln. Marknekrosen finden sich nicht in allen Fällen, und die allgemein ischämischen Gewebsveränderungen treten auch ohne sie auf.

Nach 2—3 Tagen erscheinen einige Osteocyteneinkrosen; in den folgenden Tagen werden sie häufiger. Zu ihnen gesellt sich Onkose. Die Herde sind im allgemeinen klein, doch ist ihre Verbreitung größer als die der Marknekrosen.

In Gebieten, welche nicht dem Zelltod verfallen, kann man eine *fortschreitende Elimination des blutbildenden Markes feststellen*. Sie ist nach 2—5 Tagen beendet und läßt das Interstitium, welches nur noch ein fibrilläres, lockeres Netz mit seltenen Reticulumzellen enthält, weit, leer und verödet. Dieser Ausstoßung der Markzellen entspricht die Beobachtung, daß man solche hier und da unter den Blutzellen der erweiterten Sinus trifft (Abb. 8 b).

Wenn die Blutbildungsserde an ihrem Platz bleiben, bemerkt man von den ersten Tagen an eine *verlangsamte Reifung ihrer Zellen*; die Hemmung hält mehrere Monate an. Obwohl Knochenschnitte sich schlecht für feinere cytologische Untersuchungen eignen, ist der Vorgang deutlich an der Verminderung der segmentierten und der stabkernigen myeloischen Elemente zu erkennen (Abb. 9).

Nach dem Verschwinden der blutbildenden Zellen kann das Mark nach einigen Wochen die Gestalt gewöhnlichen Fettmarkes annehmen. Da man bei diesem Vorgang nie Lipoblasten sieht, erfolgt diese teilweise Restitution wahrscheinlich auf dem Weg der Fettzellhypertrophie.

Die Ausschwemmung der Blutmarkzellen kann auch die erste Etappe komplizierterer Veränderungen sein. Im verödeten, interadipocytären Interstitium erscheint nach 3 Tagen eine Retikelzellwucherung, welche von den geschwollenen Endothelien ausgeht; diese Hyperplasie

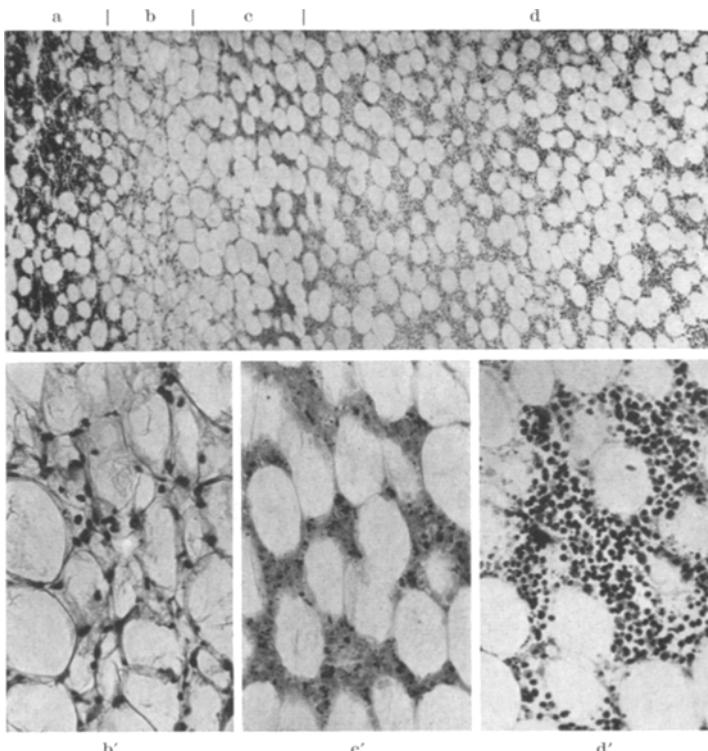


Abb. 7a—d. K. 045. Arterielle Injektion, 15. Tage. H-E, $55 \times$ (b', c', d': $160 \times$). Eine ausgedehnte Marknekrose nach 15 Tagen. Man sieht von links nach rechts: a Normales, blutbildendes Mark. b, b' Das hämatopoetische Mark ist verschwunden; Fettzellnekrose und interstitielle Reticulumzellwucherung. c, c' Heterolytische Randnekrose. d, d' Zentrale Nekrose

wird vom 5.—7. Tag vom Auftreten von Capillaren begleitet, welche sich durch ihre Wucherung in Arkaden (Abb. 10) von den arteriellen Capillaren des normalen Marks unterscheidet.

Die Fettzellen, welche sich in diesen Zonen reticulärer Umwandlung befinden, verschwinden auf 2 verschiedene Arten:

a) Sie können atrophieren (HELD u. RUTISHAUSER). Diese Fettzellen erscheinen außer ihrer Verkleinerung histologisch normal; die Atrophie verläuft erstaunlich rasch und endet oft in wenigen Tagen im vollständigen Verschwinden der Adipocyten: Der ganze Raum ist dann dem sich entwickelnden Reticulumgewebe überlassen (Abb. 10).

b) An anderen Orten verfallen die Fettzellen unter Erhaltung ihres Volumens der Nekrose und werden, nachdem ihre Membran eine eigenartige Veränderung durchgemacht hat, durch Wucherung von Fremdkörperriesenzellen langsam resorbiert (Abb. 14, Kartusche) (RUTISHAUSER, HELD u. ROHNER).

Das Reticulumzellgewebe besteht im Beginn aus vielen Fibroblasten und einem weitmaschigen, argyrophilen Stroma, in welchem auch einige Lymphocyten liegen. Sein Aufbau

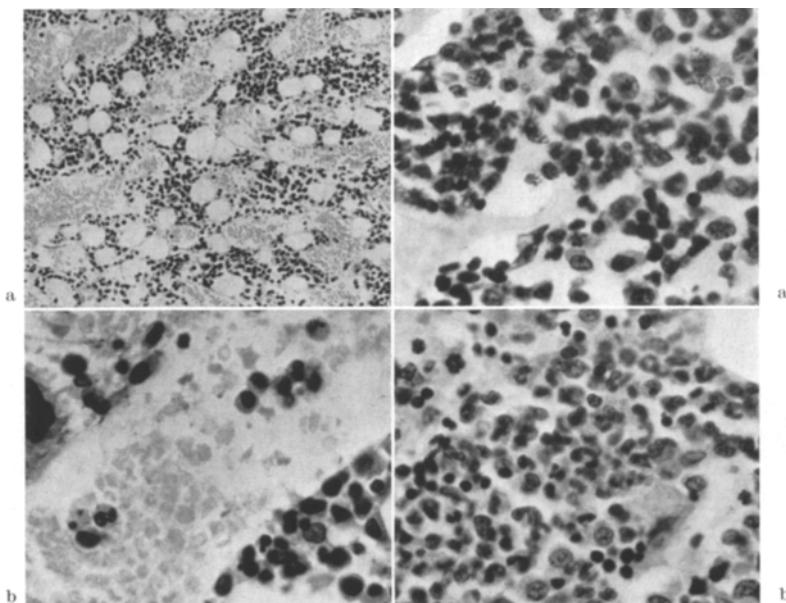


Abb. 8a u. b. K. 145. Mark, 2 Tage. H-E. a (80 \times) Die Hämatopoiese ist im Verschwinden begriffen. Ektasie der Sinus. b (430 \times) Unreife Markzellen in einem Sinus

Abb. 9a u. b. H-E, 400 \times . a K. 116. Mark, 15 Tage. Verzögerung der Markreifung an Stellen, wo die Kreislaufstörung diskret ist. b Extreme Leukozytenarmut im Vergleich mit dem normalen Kaninchen

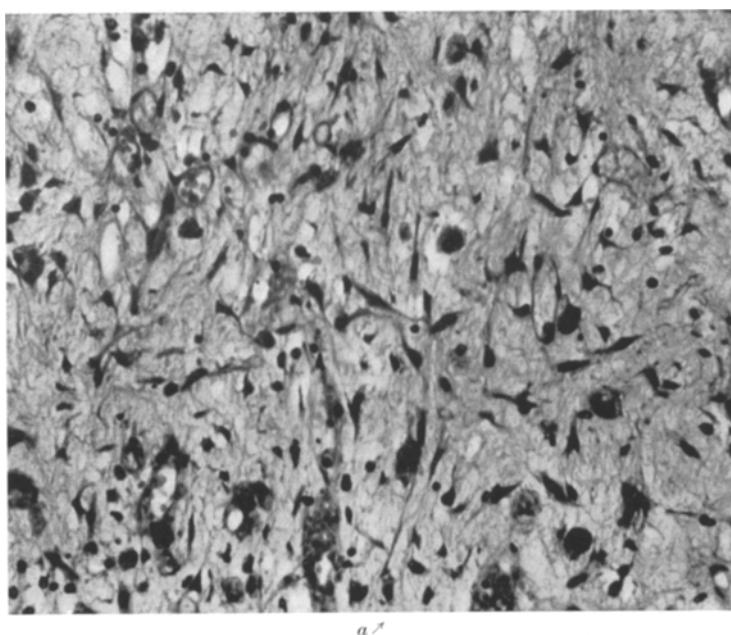


Abb. 10. K. 4. Arterielle Injektion, 15 Tage. H-E, 230 \times . Das normale Mark ist durch Reticulumgewebe ersetzt; die Fettzellen sind durch Atrophie verschwunden. Die endotheliale Herkunft der Reticulumzellen erscheint deutlich, da die Sinusoide, deren Verschwinden sich oft früher ereignet, an dieser Stelle teilweise noch erhalten sind. Es besteht eine Capillarwucherung (a)

geht mit einer tiefgreifenden Umwandlung der Blutverteilung einher. Die intercytären Sinusoiden und die Sinus 3. Ordnung sind verschwunden; einzig ein paar größere, erweiterte Sinus, vorwiegend mit Plasma gefüllt, sind erhalten geblieben. Die arteriellen Capillaren hingegen sind etwas zahlreicher.

Wenn sich dieses neue Gewebe nicht in einigen Wochen zurückbildet, nimmt es den Typus einer Fibrose mit unreifen Fasern an, welche in der van Gieson-Färbung nur selten fuchsinophil sind. Es bildet dann ausgedehnte Faserbezirke, welche man noch nach 3—5 Monaten antreffen kann.

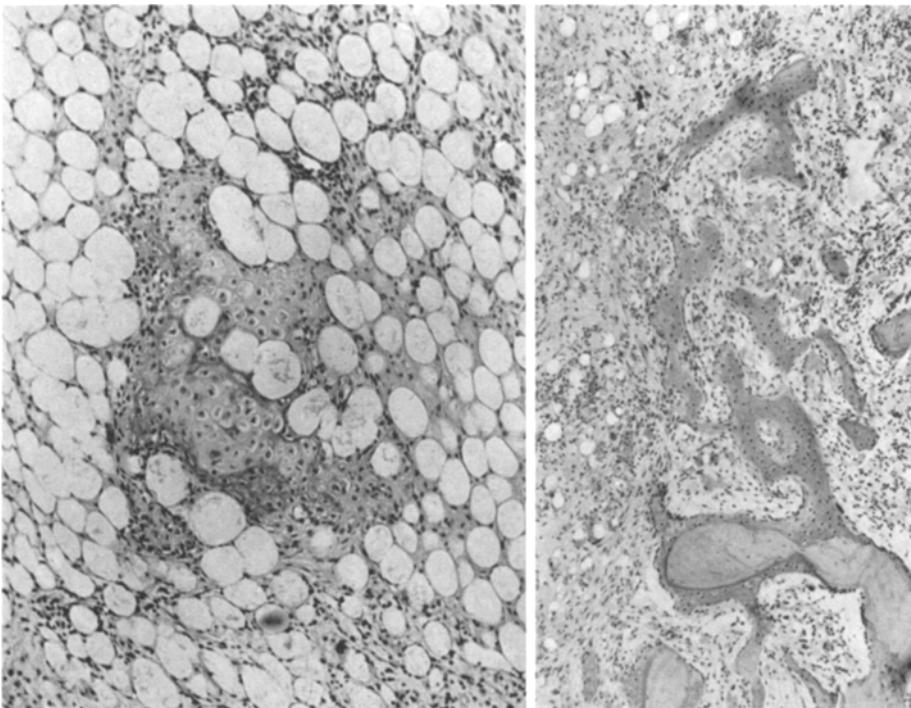


Abb. 11. K. 114. Arterielle Injektion, 10 Tage H-E, 82×. Fibrös-knorpelige Markmetaplasie

Abb. 12. K. 038. Arterielle Injektion, 31 Tage. H-E, 60×. Bündel von metaplastischer Endophytose

5—10 Tage nach Versuchsbeginn wird auch das Endost in den Zonen reticulärer Wucherung hyperplastisch. Es bedeckt die Bälkchen mit rasch gebildeten *osteoblastischen Appositionen* (Abb. 15b) oder baut sie seltener durch *osteoklastische Resorption* ab (Abb. 15c). Gleichzeitig erscheinen die ersten Herde *knöcherner Metaplasie* (Abb. 15b); letztere beobachtet man praktisch immer in der Nachbarschaft eines vorbestehenden Bälkchens. Zwischen Spindelzellen kondensiert sich verkalkendes Osteoid, welches im van Gieson-Schnitt fuchsinophile Fasern enthält. Die eingemauerten Reticulumzellen werden rundlich, erhalten einen hellen Hof und entwickeln sich zu typischen, knochenbildenden Histiocytten. Das initiale Stadium der Metaplasie ist übrigens zeitlich und örtlich begrenzt: der metaplastische Kern wird durch Apposition, welche den Anschluß an ein Nachbarbälkchen findet, vergrößert (Abb. 12).

Es besteht keine feste, topographische Übereinstimmung zwischen der endostalen Tätigkeit und der Metaplasie einerseits und den Herden von Osteocytennekrosen anderseits: der Umbau geht in unseren Versuchen in gleicher Weise an toten und lebenden Bälkchen vor sich.

Manchmal stößt man auf ein neugebildetes Knochenbälkchen, dessen Zentrum nicht von Faserknochen, sondern durch ein Kohleteilchen (Abb. 13) oder durch ein Agglomerat verkümmter lipophager Fremdkörperriesenzellen (Abb. 14 und S. 106) gebildet ist.

In einem einzigen Fall von 10tägiger Entwicklungsdauer ist kein Knochen, sondern ein *fibröses Knorpelknötchen* entstanden (Abb. 11); es ist nicht von Perichondrium umgeben und liegt mitten in der Diaphyse weitab von jeder vorher gebildeten Knorpelstruktur, in einem Gebiet interadiopcytärer Reticulose.

Mit dem Erscheinen der endostalen Reaktion und der knöchernen Metaplasie sind alle die Teilerscheinungen aufgezählt, welche in verschiedener Mischung das polymorphe Markbild gestalten, welches man in den folgenden Wochen beobachten kann.

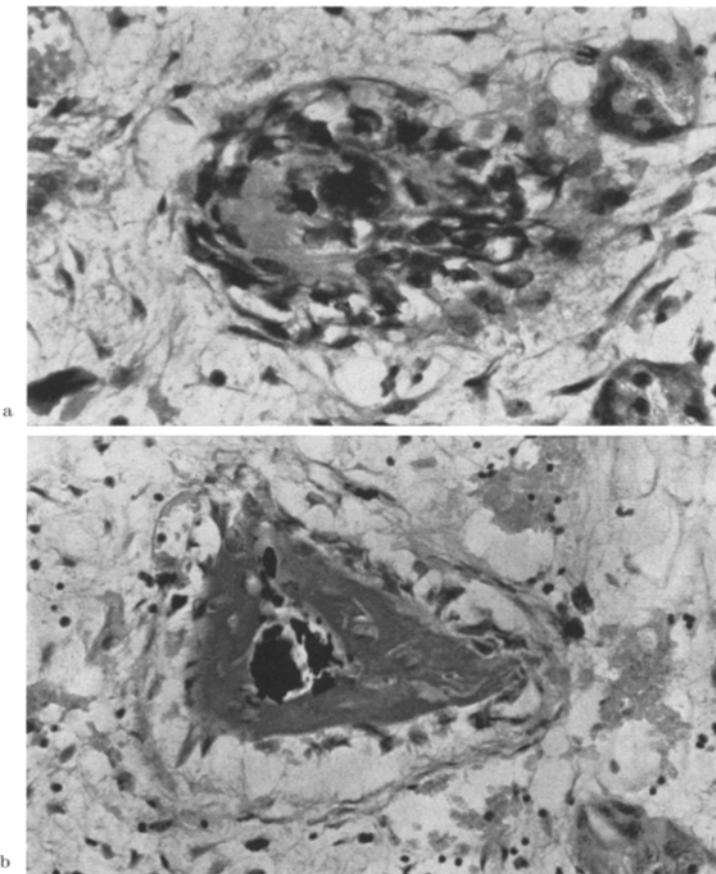


Abb. 13a u. b. K. 4. Arterielle Injektion, 15 Tage. H-E; a $345\times$; b $230\times$. Zwei sich folgende Stadien der Knochenbildung um Kohleteilchen

Die verschiedenen Veränderungen verlieren jedoch nach ihrer vollen Entwicklung rasch an Progressivität, und bald erscheinen die Zeichen eines *Rückgangs der Läsionen*. Die zellarme Reticulose wuchert nicht mehr weiter, und man sieht in ihr kleine Kolonien von wachsenden Fettzellen auftreten. Die Osteoblastentätigkeit nimmt ab und macht einer Osteoklasie Platz, welche nach und nach alle während des Stadiums der nichtkompensierten Ischämie überstürzt gebildeten Bälkchen resorbiert. Nach 3—5 Monaten ist der Ausgangszustand in der Mehrzahl der Fälle fast vollständig wieder hergestellt: die Reticulose ist verschwunden und durch Fettmark oder sogar blutbildendes Mark ersetzt, welch letzteres oft arm an ausgereiften Formen ist. Kein einziges neugebildetes Knochenelement hat die Zurückbildung überlebt, und die Architektur des Knochens hat, alles in allem, ihre ursprüngliche Anordnung wieder-gewonnen. Zwei Zeichen erlauben es noch, die vollendete Regeneration zu erkennen: die kleinen Histiocytenhäufchen, welche Lipidreste enthalten, die von der Riesenzellverdauung der

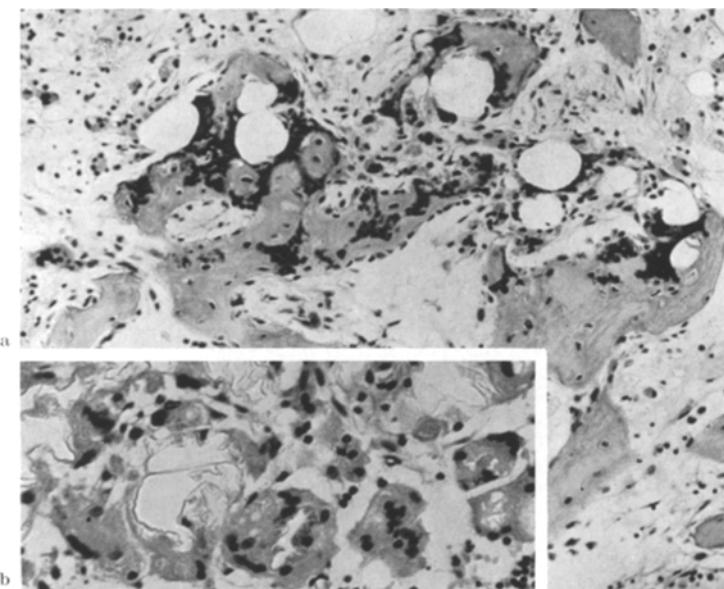


Abb. 14 a u. b. K. 038. Arterielle Injektion, 31 Tage. H-E, 120×. Ein junges Knochenbalkchen, welches aus dem Anbau um degenerierte Riesenzellen entstanden ist. Die Riesenzellen stellen eine „Fremdkörperreaktion“ dar, welche die nekrotischen Fettzellen resorbiert (Details in Kartusche; 220×)

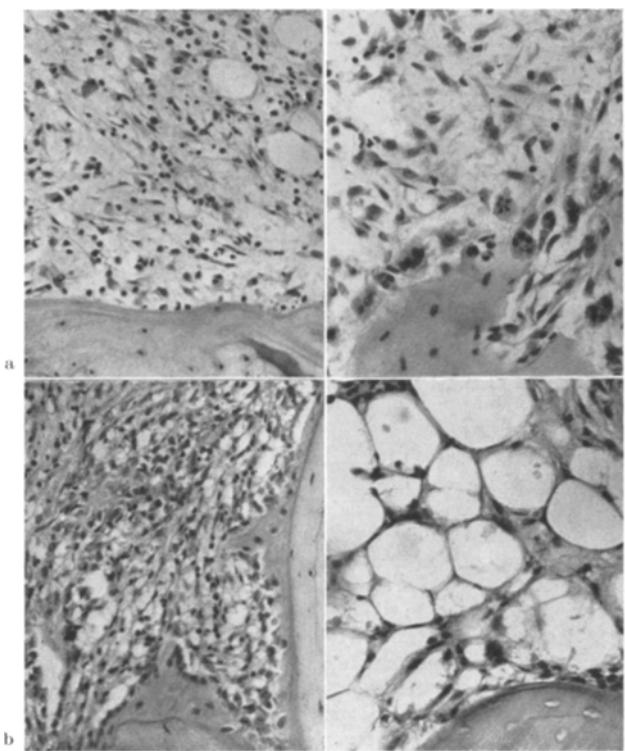


Abb. 15 a—d. Progression der osteomedullären Veränderungen als Ausdruck des Ischämiegrades. a K. 104. Mark, 5 Tage. H-E, 120×. Fall 2. Reticulumzillhyperplasie leichten Grades. Die Fettzellen befinden sich in Atrophie oder sind schon verschwunden. Lebendes Bälkchen, Endost nicht sichtbar. b K. 103. Mark, 5 Tage. H-E, 110×. Fall 3. Stark proliferierende reticuläre Hyperplasie; die Atrophie der Fettzellen ist vollständig, auch die Sinus sind verschwunden. Die ursprünglichen, lebend gebliebenen Bälkchen sind von endostaler Apposition überzogen. Ein kleiner Herd mit Verdickung der Zwischensubstanz meldet den Beginn der knöchernen Metaplasie. Hier werden die Histiocytens rundlich und von einem hellen Hof umgeben („histiocytes ostéogéniques“). c K. 104. Mark, 5 Tage. H-E, 160×. Fall 4. Das Mark ist dem vom Fall 3 gleichartig; ein lebendes Bälkchen wird lebhaft osteoklastisch erodiert. d K. 098. Mark, 5 Tage. H-E, 180×. Fall 5. Die Fettzellen sind sichtbar, aber in Nekrose, die Blutmarkzellen auf Kosten einer diskreten Reticulumzellwucherung verschwunden. Der Knochen ist tot, das Endost praktisch inaktiv (s. auch Tabelle)

toten Adipocyten übriggeblieben sind, und das Vorkommen von toten Knochenbälkchen, welche entweder keinen Resorptionsreiz auf das umgebende lebende Mark ausüben oder von einer frischen Lamelle lebenden Knochens umgeben sind.

Nach 3—5 Monaten kann man höchstens, in vereinzelten Fällen, ausgedehnte Knochenmarknekrosen beobachten, welche eingekapselt sind oder sich in langsamer Organisation befinden; anderseits können große fibröse Herde ohne Aktivitätszeichen noch bestehen.

Diskussion

Die mitgeteilten Befunde sind auf 2 sehr verschiedene Arten erzeugt worden: Das gesetzte Durchblutungshindernis ist in einem Fall prä-, im anderen postkapillär. *Die Natur und die qualitativen Folgen der Zirkulationsstörung sind bei beiden Versuchsanordnungen praktisch gleichartig und scheinen also unabhängig vom Ort der Gefäßverlegung.*

Man ist berechtigt, die Gewebsveränderungen, welche durch die Thrombosen bei intramedullärer Injektion von Thrombin entstehen, ausschließlich der Durchblutungsstörung zuzuschreiben. Andere traumatische oder toxische Faktoren kommen nach Kontrollversuchen nicht in Betracht (Perforation der Corticalis ohne Einspritzung, Injektion von Kohlepartikeln und Gelatin ohne Thrombin, subcutane Injektion von Thrombin). JÜRGENS u. STUDER haben übrigens bewiesen, daß Thrombin keine toxischen Eigenschaften gegenüber lebendem Gewebe besitzt. In der Klinik ist die Phlebographie als solche wenig und nur lokal traumatisierend.

Auch wenn man bei der Auslegung morphologischer Bilder in ihrer funktionellen Bedeutung äußerst vorsichtig sein muß, darf man sicher schließen, daß die gesetzten Durchblutungshindernisse eine *Ischämie* zur Folge haben, und zwar eine *Stauungischämie*.

Das Schrifttum schlägt folgende Definitionen für diese Ausdrücke vor:

Ischämie. Verminderung des Minutenvolumens pro Gewichtseinheit (nach ASCHOFF, Ischämie: Verminderung oder völlige Aufhebung des Blutstromes in einem Organ oder Körperteil).

Stauung. Verminderung der Strömungsgeschwindigkeit (nach ABDERHALDEN, Stauung: Verlangsamung der Bewegung einer Flüssigkeit).

Die vorgeschlagenen Definitionen haben den Vorteil, genau bestimmte und theoretisch faßbare, physikalische Größen auszudrücken (Minutenvolumen, Schnelligkeit).

Das *morphologische Bild der ischämischen Stase* im Knochenmark resultiert aus der Kombination zweier Erscheinungen:

Der *Ektasie* der Sinus jeder Größenordnung; in der Tat kann sich die Sinuswand schon 12 Std nach Versuchsbeginn ganz beträchtlich entfalten und ausdehnen.

Der *Entmischung* des Blutes in Plasma und Blutkörperchen; die Erscheinung kann nicht als einfache Leichensedimentation des Blutes gedeutet werden. Übrigens überwiegt im allgemeinen die Plasmafraktion ganz bedeutend.

In den intercytären Sinusoiden erzeugen beide Phänomene zusammen das Bild der *Plasmostase* (RUTISHAUSER 1956¹). Doch kann ein durchaus ähnliches

¹ Die funktionelle Auslegung dieses Bildes findet in den Befunden von KROGH und LANDIS an den lebenden Capillaren eine Bestätigung: infolge der axialen Verteilung der roten Blutkörperchen im fließenden Capillarblut kann in die abzweigenden Capillaren bei verlangsamter Strömung reines Plasma fließen ("plasma skimming").

Bild dadurch entstehen, daß eine morphologisch gleich beschaffene Flüssigkeit in den erweiterten, interadipocytären Interstitien liegt; vielleicht handelt es sich um eine Plasmorrhagie oder ein eiweißreiches interstitielles Ödem, das genauso fleckig verteilt ist (Abb. 3). Man kann diese Möglichkeiten übrigens nur selten auseinanderhalten, da die hauchdünne Wand der Sinusoide nur selten zu erkennen ist (HELD u. RUTISHAUSER).

Die Sinuserweiterung ist nicht ganz einfach zu deuten; sie folgt zweifelsohne den kaum erforschten hämodynamischen Gesetzen komplexer Art, welche die Markdurchblutung bestimmen (RUTISHAUSER u. HELD).

Die *geweblichen Auswirkungen* dieser Ischämie mit Stauung sind Funktion ihres Intensitätsgrades.

Starke Ischämie erzeugt eine *Mark- und Knochennekrose*, welche jedoch, auch bei größerer Ausdehnung, durch ein Ausbleiben der Liquefaction gekennzeichnet ist (Abb. 7). Nur in einer schmalen Grenzzone verblassen die Kerne schnell, und es tritt eine allgemeine Eosinophilie des Protoplasmas auf, charakteristische Zeichen der *Heterolyse*¹; zentral behält das Gewebe seine Kernbasophilie, und die Gestalt des Kernes verändert sich nur langsam. Das Markgewebe scheint in unseren Experimenten durch ausgesprochen schwache hetero- und autolytische Vorgänge gekennzeichnet zu sein; erste Versuche mit der Autolyse in der feuchten Kammer und Isolierung von Markgewebe in seiner eigenen Knochenkapsel beim lebenden Kaninchen bestätigen diesen Befund.

Der Fettnekrose mit Riesenzellreaktion, welche wir in der Beschreibung unserer Befunde erwähnten, wurde eine besondere Arbeit gewidmet (RUTISHAUSER, HELD u. ROHNER).

Die Marknekrose ruft im lebenden Mark eine späte und geringe Reaktion hervor, welche sich auf das langsame Eindringen eines Organisationsgewebes oder die Bildung einer Kapsel dichter, fibröser, parallel angeordneter Fasern beschränkt; die Läsion erinnert an eine neugebildete Knochencyste. Unter diesem Gesichtswinkel waren unsere Experimente von zu kurzer Dauer. Experimente zur Erzeugung von Knochencysten haben bis jetzt in dieser Hinsicht Enttäuschungen gebracht, da sie ausschließlich akute Nekrosen erzeugten, welche vernarben. Der ganz eigenartig liegende Fall von VEYRAT ist in dem Sinne eine Ausnahme.

Im Rahmen der hier beschriebenen Experimente, welche die Untersuchung einer chronischen, mäßigen Ischämie zum Ziel haben, stellt die Nekrose nur eine extreme, nicht vorauszusehende Konsequenz der Durchblutungsstörung dar; *die anderen Folgen, welche nun zu diskutieren sind, hängen nicht von der Gegenwart einer massiven Nekrose ab und können deshalb nicht als Ausdruck ihrer Ausheilung gelten.*

Die erste Veränderung ist die Ausstoßung der reifen und unreifen Blutmarkzellen über die Venen.

Schon DRINKER u. DRINKER teilen mit, daß nach Unterbrechung des arteriellen Zuflusses zum Knochen während 30 min das aus der austretenden Vene entnommene Blut Normoblasten in erhöhter Zahl enthält; die Rolle der Anoxie bei diesem Phänomen scheint bewiesen durch die Beobachtung der gleichen Autoren, daß die Einatmung einer sauerstoffarmen Luft die gleiche Wirkung hat.

¹ Siehe BAUER. An anderer Stelle (RUTISHAUSER, HELD u. ROHNER) wird die Heterolyse als eine Veränderung definiert, welche totes Gewebe befällt, wenn es sich im humoralen Aktionsradius von lebendem Gewebe befindet.

Im hämopoetischen Mark stellt die Ausstoßung der blutbildenden Zellen eine Vorbedingung aller folgenden, produktiven Markveränderungen dar. Erst nachher sieht man in den verlassenen Interstitien eine Zellproliferation, welche von den Endothelien der Sinusoide ausgeht. Die Reticulumzellen sind nach einigen Tagen von wenigen Capillaren von embryonalem Typ begleitet. Bei der Spärlichkeit dieser Gefäße erscheint der Beitrag der Adventitia der Arterien zur Proliferation spät aufzutreten und unbedeutend zu sein.

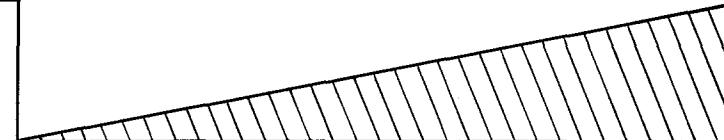
Mit Fortschreiten der Reticulose verschwinden die Fettzellen auf 2 Arten: schnelle vitale Atrophie in weniger als einer Woche (HELD u. RUTISHAUSER) oder Resorption der toten Fettzellen durch Fremdkörperriesenzellen (RUTISHAUSER, HELD u. ROHNER). In 5—7 Tagen ist das Reticulumgewebe voll entwickelt: In Zusammenhang damit tritt ein Knochenumbau der toten oder lebenden Trabekel ein. Im allgemeinen überwiegt die zum großen Teil *metaplastische Knochenbildung* den Abbau bei weitem; in einem Fall tritt nach 10 Tagen ein fibröser Knorpel auf. In diesen Experimenten erscheint die Knochenmetaplasie nur inmitten eines Marks vom reticulären Typ. Unter den gleichen Bedingungen scheint der Knochenumbau nicht durch die Nekrose der Osteocyten bestimmt zu sein; er tritt sogar hauptsächlich an lebend gebliebenen Trabekeln auf. Umgekehrt beobachtet man manchmal nach mehreren Monaten nekrotische Trabekel in normalem, lebendem, reaktionslosem Mark; an anderen Stellen wieder sind die toten Trabekel von einem Rahmen frischen Knochens umgeben.

Alle diese Veränderungen entwickeln sich in enger Beziehung zueinander und erzeugen ein sehr gemischtes, verwirrendes Bild. Die morphologische Analyse beweist jedoch, daß die Verteilung nicht zufällig ist.

Die Untersuchung der Fälle, welche nach 5—7tägiger Dauer des Experimentes getötet wurden, erweist, daß die verschiedenen Typen der Veränderungen sich räumlich in einer bestimmten Ordnung abwickeln, vom Normalzustand ausgehend und mit der Nekrose endend. Wir versuchen, diese Entwicklung als Funktion der Durchblutungsgröße synoptisch zusammenzufassen (Tabelle).

0. Normale Durchblutungsverhältnisse.
1. Die Hauptveränderung des sonst praktisch normalen Marks besteht in einer gehemmten Ausreifung der blutbildenden Zellen.
2. Das Mark besteht aus einem lockeren Geflecht nur wenig wuchernder Reticulumzellen; es enthält stellenweise noch einige unvollkommen atrophierte Fettzellen. Die Osteocyten sind erhalten, das Endost ruht (Abb. 15a).
3. Das reticuläre Mark proliferiert, die Fettzellen und die Sinusoide verschwinden. Der lebende Knochen wird mit reichlichen, *osteoblastischen Appositionen* bedeckt, welche gegen das Mark zu in *metaplastische Knocheninseln* oder -zacken übergehen (Abb. 15b).
4. Gleicher Marktypus; sowohl der lebende als auch der tote Knochen unterliegt einem intensiven *osteoklastischen Abbau* (Abb. 15c).
5. Die Fettzellen sind nicht atrophiert, sondern tot. Vom lebenden Interstitium in Form mäßig wuchernder, oft protoplasmareicher Zellen sind die blutbildenden Zellen verschwunden; von ihnen geht später die Resorption der toten Fettzellen durch Fremdkörperriesenzellen aus. Der Knochen ist nekrotisch; das Endost ist oft schwierig zu erkennen, jedenfalls ist es nicht aktiv (Abb. 15d).

Tabelle. *Auswirkung einer osteomedullären Ischämie einer Dauer von 5—7 Tagen dargestellt als Funktion ihrer örtlichen Intensität*



Das Diagramm zeigt eine horizontale Achse mit einem diagonalen Gradienten von links nach rechts. Von links nach rechts sind die Bereiche: 'unreif', 'Ausschwemmung', 'nicht sichtbar', 'in Nekrose', 'in Atrophie', 'zwischen den Fettzell-„Leichen“', 'vorhanden', 'inaktiv', 'anbauend', 'resorbiert' und 'inaktiv'. Die Achse ist beschriftet mit 'Grad der Ischämie' (oben) und 'Totalnekrose' (rechts).

Grad der Ischämie	Ausschwemmung				in Nekrose				Totalnekrose				
Blutbildungszellen	unreif	Ausschwemmung				in Nekrose				Totalnekrose			
Sinusoide	normal	nicht sichtbar				in Nekrose				Totalnekrose			
Fettzellen	normal	in Atrophie				in Nekrose				Totalnekrose			
Reticulumzellproliferation	in Flächen				zwischen den Fettzell-„Leichen“				Totalnekrose				
Knochenmetaplasie	vorhanden				Totalnekrose				Totalnekrose				
Endost	inaktiv	anbauend	resorbiert	inaktiv	Totalnekrose				Totalnekrose				
Knochen	lebend				in Nekrose				Totalnekrose				

6. Das Mark ist nekrotisch; dieses Stadium wurde am Anfang der Diskussion besprochen.

Wenn man annimmt, daß diese Veränderungen durch die Ischämie bedingt sind, darf man *in ihrer Anordnung die Folgen eines spatialen Gradienten dieser Ischämie sehen*. Die unregelmäßige Verteilung der Injektionsmasse erscheint auf jedem anatomischen Präparat; es ist nie möglich, durch eine Einspritzung alle Gefäße zur Darstellung zu bringen (RUTISHAUSER, ROUILLER u. VEYRAT; CHASSOT). So wechselt auch im Experiment die Blutverteilung von einer Stelle zur anderen; zwischen den Extremen einer normalen Durchblutung und einer nekrotisierenden Ischämie finden sich alle Abstufungen: Eine derselben z. B. genügt, um den Knochen lebend zu erhalten, nicht aber für den Unterhalt des blutbildenden oder des Fettmarks, welche verschwinden. Eine andere Durchblutungsstufe ist zu niedrig, um das Überleben des Knochens zu garantieren; sie genügt jedoch für die Wucherung des Reticulumgewebes. Mit anderen Worten scheint der Gradient der Veränderungen durch die Mindestanforderungen bestimmt zu sein, welche die Zellarten oder elementaren Zellkomplexe des osteomedullären Gewebes an die Ernährung stellen.

Die Vorgänge sind sicher noch komplizierter, als es diese Deutung darstellt. In der Tat verändern sich beim ersten Erscheinen der Reticulose die Grundlagen der Ischämie, da ein großer Teil der ganz feinen Gefäße durch die Reticulose verlegt werden; die grundlegende Veränderung des Blutkreislaufs liegt *auf der venösen Seite*, hauptsächlich im Bereich der Sinusoide. Diese Veränderung verleiht den neuen, örtlichen Kreislaufverhältnissen eine gewisse Autonomie gegenüber den Ursachen, welche sie hervorgerufen haben. Dazu kommt noch, daß die Masse, welche die Gefäße verlegt, nach und nach verschwindet. Endlich darf man annehmen, daß die vielen Einzelzellnekrosen durch den Ausfall der Kompetition den Grad der Ischämie für die Überlebenden ändern. Es wird somit verständlich, daß die Veränderungen sehr bald nicht mehr die Zusammenhänge aufweisen, welche man am Ende der 1. Woche feststellen kann.

Als wichtige Tatsache ergibt sich aus dieser Analyse, daß die Ischämie nicht einfach eine Atrophie der Bausteine des Knochens und des Marks hervorruft, sondern ein ganz neuartiges Gewebe mit einer ihm eigenen Gefäßorganisation aufbaut. *Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, scheint die Reticulose weniger ein Substitutionsprozeß „a minima“ zu sein als vielmehr ein Produkt der Anpassung eines sehr kompliziert zusammengesetzten Gewebes an ein anderes Minutenvolumen.* Die Fülle der Gewebsneubildungen, welche auf Grund der Ischämie entstehen, und die Tatsache, daß diese Markveränderungen sich relativ schnell zurückbilden können, sind beachtenswert. Vielleicht muß man der bandförmig verlaufenden Fibrose, welche manchmal die Nekrosen begrenzt und zugleich durch schwache Evolutionsmöglichkeiten und eine große Fixität charakterisiert ist, eine etwas andere Bedeutung zuschreiben.

Wir haben einmal eine *fibros-knorpelige Metaplasie* angetroffen (Abb. 11); nach den Begleitumständen zu schließen, entspricht sie einer Ernährungslage, welche nicht genügt, um Knochen entstehen zu lassen oder Fettgewebszellen zu erhalten, wohl aber für eine Proliferation der Reticulumzellen ausreicht.

Die *Knochenneubildung* kann zwei, auf den ersten Blick ganz verschiedene Formen annehmen:

1. Sie besteht in unregelmäßigen Auflagerungen auf schon vorhandene Trabekel.

2. Es können mitten im Mark dünne Verästelungen aus Osteoid entstehen, welche fast immer an einem Trabekel ansetzen; es entsteht so der Eindruck eines in verkleinertem Maßstabe gebildeten Spongiosa-Aufbaus. Es ist der charakteristische Anblick der *Endophytose* (Abb. 12).

Diese 2 Formen sind mehr in ihrer Morphologie als in ihrer Natur verschieden. In der Tat wird zuerst ein metaplastisches Zentrum gebildet; das weitere Wachstum geschieht durch einen Anbau, welcher sich in nichts von demjenigen unterscheidet, welchen man an lamellär gebauten Trabekeln feststellt.

Die Knochenneubildung entwickelt sich konstant an schon bestehenden Knochenstrukturen oder in ihrer unmittelbaren Nachbarschaft (beide neugebildeten Knochenarten werden somit metaphysär gebildet, da das Mark des Kaninchenfemurs frei von Trabekeln ist). Der Kreislauf des Knochens als Organ zerfällt schematisch in den Knochengewebs- und in den Markgewebsanteil; der Kreislauf des Marks ist sehr eigenartig wegen des Vorhandenseins der Sinusoide und des Zusammenhangs der letzteren mit den intercytären Spalten. Dies ändert sich jedoch mit

dem Auftreten der Reticulose, welche die Sinusoide zerstört und somit diese vasculäre Organisation in einen „Knochentypus“ umwandelt¹.

Im Spezialfall der osteoplastischen Prostatakrebsmetastasen hat ASKANAZY den trabekulären Mikronekrosen eine ausgesprochene osteogene Reizwirkung zugesprochen. Wenn auch im Rahmen unserer Experimente dieser Zusammenhang vorkommt, erscheint er jedoch als rein zufällig.

Mehrfach konnten wir osteoplastischen Knochenanbau um Fremdkörper herum feststellen (Kohleteilchen, Abb. 13, oder degenerierte Riesenzellen mit ihrem Inhalt, Abb. 14). Man darf wohl annehmen, daß, wenn einmal die Kreislauf- und humoralen Bedingungen erfüllt sind, der ursprüngliche Knochen die Rolle eines Appositionszentrums oder -kernes annimmt.

Die lamelläre Knochenneubildung, welche beim normalen Umbau allein entsteht, ist an Oberflächen gebunden; ihre Möglichkeiten sind als solche durch den funktionellen Rhythmus der Osteoblasten und durch die Trabekeloberflächen begrenzt. Wenn aus mikroskopisch nicht immer klar ersichtlichen Gründen eine akute Verstärkung des Knochengewebes nötig erscheint, genügt die Oberfläche der Trabekel nicht mehr, um Knochen in raschem Tempo neu zu bilden: In diesem Falle greift der Organismus auf die metaplastische Bildung von Trabekeln zurück. Doch hat dieser zeitlich und örtlich begrenzte Ausweg nur die Bedeutung, dem Organismus ein zusätzliches Substrat der Apposition zu geben; die Bedeutung der Metaplasie als einer Aushilfe kommt in der Tatsache zum Ausdruck, daß der Organismus, wenn er kann, auch knochenfremdes, schon daliegendes, totes Material als Appositionszentrum benutzt.

Das Erscheinen einer Markosteophytose drückt wohl die Notwendigkeit einer mechanischen Verstärkung der Knochenstruktur aus. Diese Annahme findet im Beispiel der experimentellen Knochenüberlastung (RUTISHAUSER u. MAJNO) und des atrophischen Stadiums des Sudeckschen Syndroms (ROHNER) eine Bestätigung. ROHNER zeigte, daß im atrophischen Stadium des Sudeckschen Syndroms die metaplastische Knochenneubildung zur Verstärkung der Trabekel beiträgt und histologisch Knoten an den atrophischen Trabekeln (atrophie noueuse) erzeugt; RUTISHAUSER u. JACQUELINE deuten diese Strukturen als Versteifungsmanschetten an den Knickbiegungspunkten der atrophischen Trabekel.

Das Experiment setzt ein Durchblutungshindernis, welches sich nach und nach wieder auflöst; damit ist die Ischämie zeitlich begrenzt und macht bald einer graduellen Wiederherstellung des normalen Kreislaufs Platz. Die kollateralen Gefäße tragen auch zu diesem Ausgleich bei. Die Veränderungen sind somit nicht die Konsequenz einer dauernden Ischämie, welche zu untersuchen sicher interessant gewesen wäre; diese müßte jedoch mit anderen Methoden erzeugt werden.

Die Rückkehr normaler Kreislaufzustände erlaubt es, die Restitutionsmöglichkeiten der ischämischen Veränderungen zu untersuchen.

Das Mark, welches ganz am Anfang durch die Ausschwemmung der blutbildenden Elemente verändert wurde, kann zu normalem Fettmark werden; das

¹ Man darf wohl annehmen, daß dieser Strukturunterschied der morphologische Ausdruck unterschiedlicher funktioneller Bedürfnisse ist; leider ist noch wenig bekannt über diese Frage. Erwähnt sei hier eine Arbeit von BORLE, NICHOLS und NICHOLS: Die Autoren fanden, daß im Knochengewebe der O_2 -Verbrauch niedrig und die Glucoseaufnahme hoch ist und schließen daraus auf das Überwiegen der Glykolyse gegenüber dem Tricarbonsäurecyclus; mit anderen Worten, daß der Stoffwechsel des Knochengewebes teils anaerob verläuft.

Reticulumgewebe und der frisch gebildete Knochen können abnehmen, verschwinden und einem fett- oder blutbildenden Mark Platz machen. Diese Rückbildung der Reticulose verläuft zeitlich sehr verschieden; nach mehreren Monaten noch kann man weite Bezirke fibro-reticulären Gewebes ohne Rückbildungstendenz beobachten. Dies hängt mit der mehr oder weniger tiefgreifenden Veränderung der Durchblutung zusammen; doch fällt die Schnittebene nicht in jedem Präparat auf den ursächlichen Gewebsschaden.

Die Marknekrosen können nach 3—5 Monaten noch fast ohne Reaktionserscheinungen weiterbestehen.

Die experimentellen ischämischen Veränderungen des Knochens und seines Markes tragen bestimmte Züge, welche man bei Knochenkrankheiten findet; doch liegen die Verhältnisse ungleich komplizierter. In diesem Zusammenhang sind in erster Linie Arthrose und Überlastungsschaden zu nennen, ferner das Sudecksche Syndrom. Beim Morbus Paget sind die Durchblutungsbedingungen pathologisch: Sein Kreislauf bewirkt einen zu raschen arteriovenösen Durchfluß. Die Verlegung der Markvenen durch Krebszellen muß bei der Auslegung der Morphologie des Knochenkrebses beachtet werden. Ein großes Feld bietet der Forschung unter diesem Gesichtswinkel die Fraktur.

Die Resultate, welche die experimentelle Ischämie zeitigt, schärfen das Auge für die Analyse der spontanen Knochen- und Knochenmarkserkrankungen und ermutigen uns, die Ätiologie der fokalen Angioreticulosen hauptsächlich in einer Ischämie wechselnder Intensität zu sehen.

Zusammenfassung

Der teilweise Verschluß des arteriellen oder venösen Kreislaufs des Kaninchenfemurs erlaubt, die Folgen der Ischämie an Knochen und Knochenmark zu untersuchen. Die Empfindlichkeit der einzelnen Zellelemente ist sehr verschieden, die Kreislaufstörung von Ort zu Ort sehr wechselnd. Das Knochenmark adaptiert sich an die neuen Kreislaufverhältnisse durch Verschwinden der Blutbildung und Ersatz des Fett- durch reticuläres Bindegewebe. In letzterem spielt sich ein starker Knochenumbau ab mit beträchtlicher metaplastischer Knochenneubildung. Bei längerer Versuchsdauer von bis zu 5 Monaten normalisieren sich die Kreislaufverhältnisse wieder unter gleichzeitiger Rückbildung der ischämischen Vorgänge. Die Versuchsanordnung erlaubt, die Beziehungen zwischen Durchblutung und den normalen wie pathologischen Funktionen des Knochen- und Knochenmarkgewebes zu erfassen. Die Befunde bestätigen, daß die Funktion des hämopoetischen bzw. Fettmarks einerseits und der Knochenumbau andererseits mit verschiedenen Durchblutungsverhältnissen einhergehen.

Summary

It is possible to study the effects of ischemia from partial occlusion of the arterial or venous circulatory system of bone and bone marrow of the rabbit. The immediate response to ischemia of the bone marrow consists chiefly in a widening of the sinuses. The circulatory disturbance is different from area to area and shows a wide variation extending from the normal condition to necrosis. The bone marrow lying between areas of complete ischemia and normal blood supply shows a disappearance of hemopoesis and a replacement of fatty tissue by reticular tissue; in the latter, a considerable bone transformation with bone

metaplasia is observed. In long term experiments, the circulation becomes more and more normal and most of these processes become normal. The experiments show that normal marrow function and bone transformation are associated with different circulatory conditions.

Diese Arbeit wurde dank der Unterstützung des Schw. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung ermöglicht.

Wir möchten auch hier Frl. H. OSTERMANN, welche uns bei diesen Experimenten assistiert und die histologischen Schnitte angefertigt hat, sowie Frl. K. LEEST für die Tabelle und Frl. J. MERLO für die Photographien danken.

Literatur

- ABDERHALDEN, R.: Medizinische Terminologie. Basel: Benno Schwabe & Co. 1948. — ASCHOFF, L.: Pathologische Anatomie, Bd. I. Jena: Gustav Fischer 1923. — ASKANAZY, M.: Zit. nach ASSMANN. — ASSMANN, H.: Zum Verständnis der Knochenneubildung bei der osteoplastischen Karzinose. *Virchows Arch. path. Anat.* **188**, 32 (1907). — BAUER, J.: Modellversuche zur Koagulationsnekrose. *Frankfurt. Z. Path.* **57**, 122 (1943). — BORLE, A. B., N. NICHOLS and G. NICHOLS: Metabolic studies of bone in vitro. *J. Biochem.* (im Druck). — BRAGDON, J. H., L. FOSTER and M. C. SOSMAN: Experimental infarction of bone and marrow. *Amer. J. Path.* **25**, 709 (1949). — CHASSOT, C.: L'image phlébographique du sternum humain et son histologie. *Ann. anat. path.* **4**, 265 (1959). — DRINKER, C. K., and K. R. DRINKER: A method for maintaining an artificial circulation through the tibia of the dog, with demonstration of the vaso-motor control of the vessels. *Amer. J. Physiol.* **40**, 514 (1916). — FOSTER, L. N., R. P. KELLY and W. M. WATTS: Experimental infarction of bone and bone marrow. *J. Bone Jt Surg.* **A 33**, 396 (1951). — HASLHOFER, L.: Kreislaufstörungen des Knochens. In *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. Bd. IX/3. Berlin: Springer 1937. — HELD, D., et E. RUTISHAUSER: L'interstice de la moelle osseuse et du tissu adipeux: structure normale et pathologie ischémique. *Ann. anat. path.* (im Druck). — HUGGINS, C., and E. WIEGE: The effect on the bone marrow of disruption of the nutrient artery and vein. *Ann. Surg.* **110**, 940 (1939). — JÜRGENS, R., u. A. STUDER: Zur Wirkung des Thrombins. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **6**, 130 (1948). — KISTLER, G. H.: Sequences of experimental infarction of the femur in rabbits. *Arch. Surg. (Chicago)* **29**, 589 (1934). — KROGH, A.: Studies on the physiology of capillaries. II. The reaction to local stimuli of the blood vessels in the skin and wels of the frog. *J. Physiol.* **55**, 412 (1921). — LANDIS, E. M.: The capillary pressure in frog mesentery as determined by microinjection methods. *Am. J. Physiol.* **75**, 548 (1926). — MARNEFFE, R. DE: Recherches morphologiques et expérimentales sur la vascularisation osseuse. Bruxelles: Edit. Acta medica belgica 1951. — RECKLINGHAUSEN, F. v.: Zit. nach ASSMANN. — ROHNER, A.: Contribution à l'étude histopathologique de la dystrophie de Sudeck. *Ann. anat. path.* **3**, 477 (1958). — RUTISHAUSER, E.: Infarctus chronique kystique du péroné. *Rev. méd. Suisse rom.* **69**, 697 (1949). — Kystes nécrobiodiques des l'os: problèmes de la vascularisation osseuse. *Schweiz. med. Wschr.* **82**, 848 (1952). — Vascularity of bone in relation to pathological studies. Ciba Foundation Symposium on Bone Structure and Metabolism, p. 239, 1956. — RUTISHAUSER, E., et D. HELD: Dynamique de la vascularisation osseuse. *Archives Sciences (Genève)* (im Druck). — RUTISHAUSER, E., D. HELD et A. ROHNER: Sur une forme particulière de stéatonécrose. *Schweiz. Z. Path.* (im Druck). — RUTISHAUSER, E., et F. JACQUELINE: Les coxites rhumatismales. *Documenta rheumatologica „Geigy“*, Nr 16, 1959. — RUTISHAUSER, E., et G. MAJNO: Les lésions osseuses par surcharge dans le squelette normal. *Schweiz. med. Wschr.* **79**, 281 (1949). — RUTISHAUSER, E., et A. ROHNER: L'interessamento dell'osso nell'angioite necrosante. *Arch. Vecchi Anat. pat.* **28**, 1 (1958). — VEYRAT, R.: Infarctus subaigus du tibia chez un jeune chien. *Rev. suisse Zool.* **62**, Suppl., 319 (1955). — WEPLER, W.: Über Skelettveränderungen bei Periarteriitis nodosa. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **32**, 153 (1950). — WIENBECK, J.: Endangiitische Osteomyelosklerose. *Virchows Arch. path. Anat.* **309**, 767 (1942). — ZIMMERMANN, H.: Über eine symptomatische Osteomyelosklerose der unteren Extremität als Folge einer relativen Durchblutungsinsuffizienz bei Endangiitis obliterans. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **39**, 376 (1956).

Professor Dr. E. RUTISHAUSER,
Direktor des Pathologischen Instituts der Universität
Genf/Schweiz