

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. W. BÜNGELER)

Der Strukturumbau der Wirbelspongiosa*

Von

MAX EDER

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 22. Juli 1960)

In der Biologie und Pathologie des Skeletsystems nimmt die Wirbelsäule eine Sonderstellung ein. Während fast alle übrigen Skeletabschnitte des Körpers aus kompaktem und spongiösem Knochen aufgebaut sind, bestehen die Wirbelkörper, abgesehen von den Deck- und Grundplatten nur aus einem spongiösen Knochengüst (PETERSEN, SCHMORL und JUNGHANNS). Daraus ergibt sich, daß im Unterschied zum übrigen Skeletsystem, bei dem die mechanische Funktion zu einem wesentlichen Teil durch die Compacta gewährleistet ist, die statische Leistung der Wirbelkörper ausschließlich auf der Spongiosastruktur beruht. Da bei experimentellen Entmineralisierungsvorgängen vorzüglich die Spongiosa betroffen wird (BAUER u. Mitarb., ALBRIGHT u. Mitarb.), was für die übrigen Skeletteile auf Grund der geringeren Bedeutung für die mechanischen Funktionen verständlich erscheint, ergibt sich die Frage, ob dies auch für die Wirbelspongiosa zutrifft. Darüber hinaus ergeben sich aus diesem Aufbau bei der klinischen und pathologisch-anatomischen Untersuchung besondere Schwierigkeiten, obwohl die Wirbelsäule bevorzugt zur Beurteilung von Skeletveränderungen herangezogen wird. Während die übrigen Skeletteile mit kompakten Knochenabschnitten etwa durch Dickenmessungen objektivierbare Maße für die Beurteilung von Veränderungen liefern, ist die Beurteilung von Veränderungen des knöchernen Maschenwerkes der Wirbelkörper weitgehend auf subjektive Eindrücke angewiesen. Erst Veränderungen, die zu groben Defektbildungen, Deformierungen, Deckplatten-einbrüchen (SCHMORL u. JUNGHANNS) oder eindeutigen histologischen Umbauerscheinungen geführt haben, sind objektiv erfaßbar. Die Schwierigkeiten einer morphologischen Analyse des Spongiosagerüsts der Wirbelkörper machen es verständlich, daß zwar zahlreiche Angaben über vor allem an Macerationspräparaten gewonnene Strukturumbauvorgänge (PUTSCHAR) bekannt sind, objektivierbare Strukturanalysen jedoch weitgehend fehlen (s. PETERSEN, SCHMORL und JUNGHANNS). Da sich neuerdings die moderne Knochenpathologie bereits mit Fragen der Ultrastruktur, des molekularen Aufbaus der anorganischen und organischen Knochenanteile befaßt (s. BARTELHEIMER und SCHMITT-ROHDE), erschien es uns besonders notwendig, durch morphologische Untersuchungen diese Lücke zu schließen.

Nachdem frühere Untersuchungen von BURKHARDT und HARTL gezeigt hatten, daß durch die Bestimmung des spezifischen Gewichts Umbauvorgänge des Knochens auf einfache Weise festgestellt werden können, und daß die am Schädeldach beschriebenen Umbauprozesse wie Enostose mit Strukturverdichtung oder

* Die Arbeit wurde gemeinsam mit Priv.-Doz. Dr. F. HARTL begonnen, dessen Tod die Fertigstellung verzögerte und eine Umarbeitung notwendig machte.

Hyperostose mit Rarefizierung regelmäßig von wesensgleichen Umbauprozessen am Schlüsselbein und Femur begleitet sind, lag es nahe, derartige Bestimmungen auch an der Wirbelsäule vorzunehmen. Über deren Ergebnis ist von BURKHARDT berichtet worden. Es zeigte sich, daß mit geringen Unterschieden bei beiden Geschlechtern das spezifische Gewicht mit zunehmendem Alter eindeutig abnimmt. Damit verhält sich bezüglich des spezifischen Gewichtes die Wirbelspongiosa nicht anders als der Knochen der Schädelkalotte oder der Clavicula. Strukturell jedoch muß bei dem spongiösen Knochen der Wirbelsäule ein wesentlich anderer Umbauvorgang vorliegen als an den übrigen Skeletteilen. Dessen Analyse bereitet jedoch besondere Schwierigkeiten. Zu ihrer Charakterisierung wurde von BURKHARDT versucht, an projizierten histologischen Schnittpräparaten durch Bestimmung der Grenzfläche zwischen Knochen und Marksubstanz unter Beziehung auf die Flächeneinheit des Schnittbildes einen Spongiosierungsindex aufzustellen, um so zu Anhaltspunkten über die Dichte der Spongiosastrukturen zu gelangen. Da jedoch mit diesem Relationsmaß lediglich das Verhältnis der strukturbestimmenden Größen erfaßt wird und die Möglichkeit besteht, daß verschiedene Strukturmuster ein gleiches Verhältnis aufweisen, haben wir versucht, die strukturbestimmenden Größen direkt zu erfassen. Das Ziel unserer Arbeit war, durch deren Bestimmung sowie durch gleichzeitige morphologische Untersuchungen zu einer grundsätzlichen Vorstellung über den Aufbau und die Veränderungen der Wirbelstruktur zu gelangen und festzustellen, worin das Wesen des Strukturumbaus besteht. Wir waren uns, insbesondere nachdem von röntgenologischer Seite auf Altersdifferenzen im Beginn und der Schwere von Wirbelosteoporosen hingewiesen wurde (SCHINZ), darüber im klaren, daß eine Abgrenzung zwischen physiologischen und krankhaften Umbauvorgängen in zahlreichen Fällen nicht eindeutig vorzunehmen sein würde.

Methodik

Aus dem aus der Wirbelsäule gesägten Keil wurde je eine 1 cm dicke Scheibe aus dem 12. BWK und 1. LWK entnommen, in Luft und Wasser gewogen und so das spezifische Gewicht bestimmt. Nach Entkalkung des 12. BWK wurde in Celloidin eingebettet und mit Hämalaun-Eosin gefärbt. Von jedem Fall wurden zusätzlich die Nieren sowie die inkretorischen Drüsen histologisch untersucht. Zur Auswertung kamen insgesamt 83 Fälle, die älter als 20 Jahre waren. Nach der Bestimmung des spezifischen Gewichtes wurden 3 Gruppen aufgestellt: 1. hohes spezifisches Gewicht über 1,23, 2. mittleres spezifisches Gewicht von 1,11—1,22 und 3. niedriges spezifisches Gewicht unter 1,10. Von 40 untersuchten männlichen Personen wiesen 9 ein hohes, 15 ein mittleres und 16 ein niedriges spezifisches Gewicht auf; von 43 untersuchten weiblichen Personen wiesen 13 ein hohes, 17 ein mittleres und 13 ein niedriges spezifisches Gewicht auf. Eine Auslese fand nicht statt, so daß die Fälle hinsichtlich Alter und Krankheit einer Zufallsreihe aus einem nicht ausgesuchten Obduktionsgut entsprechen. Die histologischen Schnitte wurden projiziert und ein Ausschnitt bei 15facher Vergrößerung gezeichnet, der die Spongiosa unter der Deckplatte im äußeren Drittel des Wirbelkörpers erfaßte. An 45 weiteren Wirbelkörpern wurden Macerationspräparate in 3 horizontalen und 4—5 vertikalen Ebenen in allen 3 Raumrichtungen stereoskopisch untersucht.

Berechnung

Der Schlüssel zum Verständnis für den komplizierten Bau der Wirbelspongiosa und ihre Transformation liegt in der Kenntnis der 3 strukturbestimmenden Merkmale: Bälkchenstärke, Bälkchenanzahl und Bälkchenabstand. Um die Abhängigkeit dieser 3 Größen sowie zusätzliche mathematische Einheiten kennenzulernen, wurde von A. GARRELT an einem möglichst wirklichkeitsgetreuen Modell eine Gerüstzelle, die etwa einem von Knochenbälkchen

umschlossenen Markraum entspricht, analysiert (s. GARRELT). Zur Übertragung der im Modellbeispiel analysierten Beziehungen gingen wir von der Vorstellung aus, daß ein Spongiosamaschenwerk mit dem Maschengestüt eines Schwammes vergleichbar ist. Bei einem Schwamm bestimmter Porenweite und bestimmter Wandstärke mußte es möglich sein, die durchschnittliche Weite der Maschen und die mittlere Dicke der Schwammwandungen festzustellen, wenn in zwei aufeinander senkrechten Ebenen eine ausreichend große Anzahl von Meßstäben durch den Schwamm gesteckt werden. Aus der Summe der durchstochenen Wandungen, ihrer durchschnittlichen Stärke und der Länge der Meßstäbe selbst mußte sich ein Durchschnittswert für die Größe der Poren sowie für die Stärke der Wandungen berechnen lassen. Gewisse Fehler mußten dadurch entstehen, daß im Wirbel kein in allen Richtungen gleichmäßig ausgebildetes Schwammgerüst vorliegt, sondern ein längsgerichtetes Wabenwerk. Dieser Fehler wird teilweise dadurch korrigiert, daß immer eine Vielzahl von Meßlinien, im Durchschnitt etwa 30, ausgewertet und die errechnete Endsumme wieder durch die Anzahl der durchschnittenen Knochenbälkchen dividiert wurde. Den Gesetzen des Zufalls blieb es überlassen, ob ein Bälkchen mehrmals oder überhaupt nicht von einer Meßlinie berührt wurde. Tangentialschnitte blieben unberücksichtigt. Daß die im Einzelfall untersuchte Gewebprobe aus dem 12. BWK repräsentativ für die betreffende Wirbelstruktur ist, haben Messungen an Stufenschnitten ergeben. Eine Ausnahme hiervon bildet das mittlere Drittel des Wirbelkörpers, das unberücksichtigt blieb (s. unten). Da sämtliche Fälle nach dem gleichen Prinzip untersucht wurden, sind die Werte für die Einzelfälle untereinander vergleichbar.

Die Stärke eines Bälkchens, d. h. also seine Dicke, wird mit sk bezeichnet, der Abstand zweier benachbarter Knochenbälkchen mit s , wobei zu bemerken ist, daß dieser Abstand nicht dem freien Markraum entspricht, sondern vom Beginn eines Knochenbälkchens bis zum Beginn des nächsten berechnet wurde (s. GARRELT). Zur Bestimmung wurden die bei 15facher Vergrößerung gezeichneten Schnittpräparate auf Millimeterpapier übertragen und die für die Wirbelspongiosa repräsentativen Strukturbereiche durch seitliche Begrenzungslinien abgesteckt, deren Länge für die Berechnung des durchschnittlichen Bälkchenabstandes wesentlich ist. In Abständen von 0,5 cm wurde die Stärke der in Längs- und Querrichtung angetroffenen Knochenbälkchen mit dem Stechzirkel gemessen. Ihre Endsumme geteilt durch die Anzahl der von den einzelnen Meßlinien durchschnittenen Bälkchen ergibt dann die durchschnittliche Bälkchenstärke der in Quer- oder Längsrichtung verlaufenden Knochenbälkchen

nach der Formel: $sk\text{-Mittel} = \frac{\sum sk \cdot i}{nB \cdot v}$. Dabei ist $sk \cdot i$ die Stärke aller durchschnittenen

Knochenbälkchen, nB die Anzahl der darin in einer Richtung angetroffenen und ausgemessenen Knochenbälkchen und v der lineare Vergrößerungsmaßstab. Nach ähnlichen Gesichtspunkten

berechnet sich der durchschnittliche Bälkchenabstand nach der Formel: $s\text{-Mittel} = \frac{\sum LSch}{nB \cdot v}$,

wobei $LSch$ die Gesamtlänge der in einer Richtung durchgelegten Schnittlinien beträgt. Deren Summe ergibt sich aus der Addition aller (z. B. in Querrichtung) im Abstand von 0,5 cm durch die Zeichnung gelegten Meßlinien. Ihre Einzellänge entspricht natürlich der seitlichen Begrenzungslinie. nB und v sind die Zeichen für die Anzahl der getroffenen Knochenbälkchen und die lineare Vergrößerung. Da die in der Zeichnung durch seitliche Begrenzungslinien abgesteckten repräsentativen Strukturbereiche z. T. unterschiedlich große Flächenausschnitte ergaben, konnte der Wert für L nicht direkt, sondern erst nach Umrechnung auf die Vergleichsfläche von gleichbleibender Kantenlänge (100 mm) ermittelt werden. Da die Wirbelspongiosa ein gerichtetes Gitterwerk darstellt, werden die Ergebnisse der Messungen in Querrichtung im wesentlichen durch die vertikalen Bälkchen und ihren Abstand bestimmt, bei Messung in Längsrichtung durch die horizontalen Bälkchen.

A. Messungen

Bälkchenstärke. Die Bälkchenstärke, die als Durchschnittswert bei den einzelnen Fällen in Quer- oder Längsrichtung gemessen wurde, weist eine beträchtliche Schwankung auf (Extremwerte 0,138 und 0,458 mm). Die längsverlaufenden Bälkchen zeigen bei 53% aller Fälle eine Stärke von 0,141—0,180 und bei 31% eine Stärke von 0,181—0,220 mm. Dabei findet sich ein deutlicher Geschlechtsunterschied, da in der 1. Gruppe das Verhältnis der männlichen zu den weiblichen

Personen 62:42% beträgt, während in der 2. Gruppe das Verhältnis von 28:35% vorliegt. Bälkchenstärken über 0,220 finden sich bei 7,8% aller weiblichen Personen und bei 15% aller Männer. Bälkchenstärken über 0,260 kommen nur bei Männern vor. Für die querverlaufenden Bälkchen ergeben sich ähnliche Gesetzmäßigkeiten (*sk* 0,201—0,240 weiblich 23%, männlich 17%; *sk* 0,241—0,280 weiblich 25%, männlich 35%; *sk* 0,281—0,320 weiblich 23%, männlich 28%).

Die Beziehung zwischen der Bälkchenstärke und spezifischem Gewicht der Wirbelkörper ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

	Längsverlaufende Bälkchen		Querverlaufende Bälkchen	
	♀	♂	♀	♂
Niedriges spezifisches Gewicht	0,126	0,172	0,256	0,258
Mittleres spezifisches Gewicht.	0,169	0,184	0,267	0,276
Hohes spezifisches Gewicht.	0,269	0,222	0,290	0,301

Es ergibt sich, daß die Durchschnittswerte für die Bälkchenstärken in den 3 spezifischen Gewichtsklassen deutlich mit dem spezifischen Gewicht koordiniert sind. Bei hohem spezifischen Gewicht liegen im Durchschnitt dicke Bälkchen vor, bei mittlerem wesentlich dünnere, bei niedrigem spezifischen Gewicht sind die Bälkchen noch dünner, jedoch ist der Unterschied zwischen mittlerem und niedrigem spezifischen Gewicht geringer als der zwischen hohem und mittlerem. Die horizontalen Bälkchen (Querverbindungen) zeigen besonders starke Unterschiede in allen 3 Gewichtsklassen. Einschränkend ist aber festzustellen, daß die Variationsbreite der Einzelfälle sehr groß ist, worauf noch einzugehen sein wird.

Bälkchenabstand. Neben der Bälkchenstärke ist der Abstand der Bälkchen die zweite strukturbestimmende Größe (*s*). *s* wird durch die Zahl der Bälkchen (*n*) bestimmt, die wir zur Kontrolle getrennt berechnet haben.

In Tabelle 2 ist die Beziehung des Bälkchenabstandes zum spezifischen Gewicht der Wirbelkörper dargestellt.

Tabelle 2

	Abstände zwischen den			
	längsverlaufenden Bälkchen		querverlaufenden Bälkchen	
	♀	♂	♀	♂
Niedriges spezifisches Gewicht	2,19	1,88	3,55	2,69
Mittleres spezifisches Gewicht.	1,58	1,38	2,75	2,33
Hohes spezifisches Gewicht.	1,07	1,19	1,52	1,62

Aus den Untersuchungen geht hervor, daß die Bälkchenabstände in jeder einzelnen Spezifischen-Gewichts-Gruppe absolut eindeutige Unterschiede zeigen. Bei spezifisch hohem Gewicht finden sich geringe Bälkchenabstände, bei spezifisch mittlerem Gewicht weitere Abstände und bei spezifisch niedrigem Gewicht noch größere Abstände, die z. T. doppelt so breit sind wie bei spezifisch hohem Gewicht. Diese Beziehung gilt für beide Geschlechter mit der Besonderheit, daß bei spezifisch hohem Gewicht Frauen in Quer- und Längsstruktur engere Bälkchenabstände aufweisen als die Männer, während bei spezifisch niedrigem Gewicht die Zunahme bei den Frauen so stark ist, daß die Werte für Männer wesentlich

übertroffen werden. Altersunterschiede zwischen Männern und Frauen in den jeweiligen Untersuchungsgruppen spielen dabei keine Rolle, da nach Korrektur (Ausscheidung von Fällen mit extremen Alterswerten, so daß in den einzelnen Gruppen gleiche Altersdurchschnitte vorliegen) dieses unterschiedliche Verhalten nach wie vor zum Ausdruck kommt.

Da sich also in den einzelnen Spezifischen-Gewichts-Klassen sowohl Bälkchenstärke wie Bälkchenabstand verändern, haben wir das Verhältnis von Bälkchenstärke zu Bälkchenabstand $\left(\beta = \frac{sk}{s}\right)$ untersucht (Tabelle 3), da sich theoretisch bei gleichem β die Zahl der Bälkchen unter Veränderung von Stärke und Abstand ändern und trotzdem das spezifische Gewicht gleich bleiben kann. Diese theoretische Möglichkeit wurde jedoch bei unseren Untersuchungen in keinem Fall beobachtet.

Tabelle 3

	Mittelwerte für β in den einzelnen spezifischen Gewichtsgruppen			
	bei längsverlaufenden Bälkchen		bei querverlaufenden Bälkchen	
	♀	♂	♀	♂
Niedriges spezifisches Gewicht	0,058	0,091	0,072	0,045
Mittleres spezifisches Gewicht.	0,107	0,133	0,097	0,118
Hohes spezifisches Gewicht.	0,242	0,183	0,190	0,173

Bei der engen Altersabhängigkeit der Veränderungen des spezifischen Gewichtes und den damit kombinierten Strukturveränderungen erschien die Untersuchung der Strukturveränderungen in Beziehung zum Lebensalter von besonderem Interesse. Da nach unseren morphologischen Untersuchungen sowie den Angaben von M. B. SCHMIDT ein unterschiedliches Verhalten in Quer- und Längsstruktur zu erwarten war, wurden die entsprechenden Größen getrennt untersucht, um einen Vergleich zu ermöglichen (Abb. 1).

Beim weiblichen Geschlecht zeigen die senkrecht verlaufenden Bälkchen zwischen der Altersgruppe I (20—40 Jahre) und II (41—50 Jahre) eine deutliche Verschmälnerung, während zwischen Gruppe II und III (61—80 Jahre) keine weitere Verringerung eintritt. Beim männlichen Geschlecht zeigen diese 3 Altersgruppen insofern ein andersartiges Verhalten, als hier eine Abnahme erst zwischen Gruppe II und III feststellbar ist.

Der Abstand zwischen den senkrecht verlaufenden Bälkchen nimmt bei beiden Geschlechtern in den 3 Altersgruppen zu, besonders ausgeprägt beim weiblichen Geschlecht, bei dem anfänglich die Bälkchen sogar etwas dichter stehen als beim männlichen.

An den querverlaufenden Bälkchen sind die Veränderungen wesentlich stärker ausgeprägt. Während die senkrecht verlaufenden Bälkchen bei den Frauen im früheren Lebensalter nur etwas kräftiger sind als bei den Männern, ist bei den querverlaufenden Bälkchen dieser Unterschied sehr stark ausgeprägt. Wie bei den Längsbälkchen findet sich eine allerdings viel stärkere Verdünnung der Bälkchen bei der Altersgruppe II. Der Mittelwert der Bälkchenstärke für die Altersgruppe III liegt nicht mehr unter dem der Gruppe II, sondern sogar deutlich höher.

Vollkommen anders ist das Verhalten der Dicke der querverlaufenden Bälkchen beim männlichen Geschlecht, bei dem überhaupt keine durchschnittliche

Abnahme, sondern sogar eine Zunahme in Gruppe II und weniger stark in Gruppe III zu erkennen ist.

Die Abstände zwischen den querverlaufenden Bälkchen nehmen dagegen in allen 3 Altersgruppen außerordentlich stark zu (z. T. auf über das Doppelte), besonders stark beim weiblichen Geschlecht.

Daraus ergibt sich, daß sich die strukturbestimmenden Größen in Längs- und Querstruktur nicht nur quantitativ sondern auch qualitativ unterschiedlich verändern. Dieses Ergebnis mußte in den morphologischen Untersuchungen besonders berücksichtigt werden.

Darüber hinaus zeigte sich bei jeder untersuchten Größe ein deutlicher Geschlechtsunterschied, dessen Feststellung für die Erklärung der gesamten Umbauprozesse von besonderer Bedeutung ist.

Da der Wirbelsäule und damit auch der Wirbelspongiosa bei den statischen Funktionen wesentliche Aufgaben zukommen, war es notwendig, eventuelle Einflüsse des Körpergewichts zu untersuchen. Wir haben dabei das durchschnittliche Körpergewicht für die verschiedenen Spezifischen-Gewichts-Klassen (hohes, mittleres und niedriges spezifisches Gewicht der Wirbelkörper) sowie

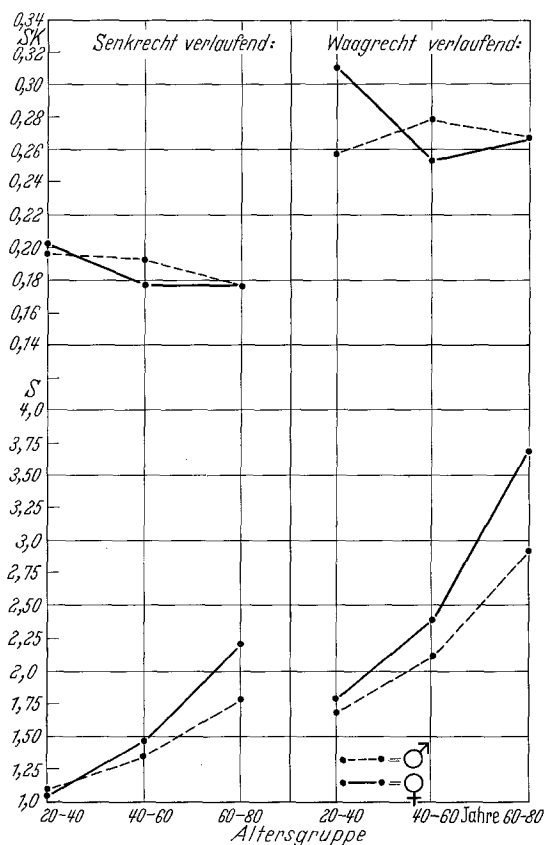


Abb. 1. Stärke der Bälkchen (sk) und ihr Abstand (s) der Wirbelspongiosa beim männlichen und weiblichen Geschlecht, nach Altersgruppen und Quer- und Längsstruktur aufgeschlüsselt

für die 3 genannten Altersgruppen berechnet, da das Verhalten des durchschnittlichen Bälkchenabstandes sowie der durchschnittlichen Bälkchenstärke für diese Klassen aufgeschlüsselt dargestellt wurde und sich eindeutige Veränderungen fanden.

Die Durchschnittskörpergewichte betrugen für die Männer in den 3 Spezifischen-Gewichts-Klassen 54,3, 58,0, 59,8 kg, für Frauen 54,3, 54,2, 51,6 kg. Für die 3 Altersklassen ergaben sich für Männer folgende durchschnittliche Körpergewichte: 59,0, 56,9, 59,3 kg und für Frauen 58,0, 54,5, 50,3 kg. Daraus ergibt sich, daß, obwohl in den einzelnen Spezifischen-Gewichts-Klassen vom hohen zum niedrigen spezifischen Gewicht bei Männern und Frauen der Bälkchenabstand zunimmt und die Bälkchenstärke abnimmt, das Körpergewicht in dieser Reihenfolge bei Frauen nur gering abnimmt, bei Männern sogar zunimmt. Für die 3 Altersgruppen zeigt das Körpergewicht eine geringe Abnahme mit einer Gesamt-

differenz von 8 kg, für die Männer dagegen zeigt sich keine wesentliche Veränderung. Daraus kann gefolgert werden, daß die für die Altersgruppen festgestellten Veränderungen der strukturbestimmenden Größen der Wirbelspongiosa entweder nur geringfügig (was für Frauen zutreffen könnte) oder gar nicht (Männer) durch das Körpergewicht beeinflusst werden.

Aus dem gleichen Grunde wurde versucht, eventuelle Beziehungen von Bälkchenstärke und Bälkchenabstand zu den verschiedenen Körperbautypen festzustellen. Die Körperbautypen wurden nach einer früher veröffentlichten Methode (HARTL) erfaßt, wobei wir uns über die Grenzen einer derartigen Untersuchungsmethodik durchaus im klaren sind. Immerhin ist es mit Sicherheit möglich, hierdurch bestimmte extreme Körperbautypen (Pykniker, Leptosome, Athleten) voneinander abzugrenzen. Eindeutige Beziehungen waren nicht feststellbar.

B. Untersuchung an Einzelfällen

Nachdem im vorigen Abschnitt das wesentliche Ergebnis unserer Untersuchungen über die Veränderungen der strukturbestimmenden Größen der Wirbelspongiosa dargestellt wurde, erschien es von Interesse, zu prüfen, ob sich trotz der großen Variabilität und der Schwierigkeiten der Analyse aus dem Verhalten bestimmter Einzelfälle Aufschlüsse über besondere krankhafte Bedingungen gewinnen lassen.

Bei den eindeutigen Beziehungen des spezifischen Gewichtes der Wirbelkörper zum Lebensalter war das Auftreten niedriger spezifischer Gewichte im frühen Lebensalter auffallend. — In einem Fall handelte es sich dabei um einen Zustand nach Gravidität mit physiologischer Schwangerschaftsosteomalacie. Bei weitgehend altersgemäßer Struktur ist die Abnahme des spezifischen Gewichtes hier ausschließlich auf die Verminderung der anorganischen Knochenbestandteile zurückzuführen. — Ein abnorm niedriges spezifisches Gewicht fand sich auch bei 2 Männern zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr, wobei strukturell die Abnahme des spezifischen Gewichtes (trotz hohen Körpergewichts) auf eine starke Verdünnung der Bälkchen zurückzuführen ist bei normalem Bälkchenabstand. In beiden Fällen lag eine jahrelange pulmonal bedingte Cyanose vor. Im Hinblick auf diesen Befund ist von Interesse, daß die stärksten Bälkchen und die engsten Bälkchenabstände bei einer 26jährigen Frau mit einer über 1 Jahr verlaufenden Arteriitis pulmonalis gefunden wurden.

Besonders auffallend erscheint, daß bei 7 Frauen im Alter von 50—70 Jahren mit den niedrigsten Bälkchenstärken oder den größten Bälkchenabständen 5mal eine ausgesprochene Adipositas vorlag, eine Kombination, auf die bereits BURKHARDT hinwies. Zwei dieser Frauen zeigten darüber hinaus chronische Magenulcera, ein Befund, der anscheinend bei Frauen mit Osteoporose relativ häufig beobachtbar ist (URIST). In einem Fall wurde zusätzlich eine Hyperostosis frontalis interna und ein angedeuteter Virilismus bei Adipositas beobachtet.

C. Morphologische Untersuchungen

Während frühere morphologische Untersuchungen mit der Stereolupe an macerierten Wirbelkörpern uns keine eindeutige Klarheit über die Veränderungen an den Wirbelkörpern lieferten, waren durch die Ergebnisse der dargestellten Messungen für eine erneute morphologische Untersuchung klare Fragestellungen gegeben. Es erschien uns nunmehr nötig, zu klären, welche strukturellen Umbauvorgänge den festgestellten alters- und geschlechtsunterschiedlichen Veränderungen der strukturbestimmenden Größen zugrunde liegen. Dann versuchten wir, durch diese Untersuchungen festzustellen, ob ein bestimmtes Baumuster der Wirbelspongiosa Ausgangspunkt für diese Veränderungen ist und endlich, zu klären, ob sich Anhaltspunkte dafür finden, daß die bei den Querstrukturen festgestellten hohen Mittelwerte der Bälkchenstärken bei Männern auf eine tatsächliche Stärkezunahme zurückzuführen sind, oder ob sie nur auf einer relativen Zunahme bei Ausfall dünner Knochenbälkchen zurückgeführt werden müssen.

Während seit dem Beginn der anatomischen Untersuchungen der Wirbelkörper bekannt war, daß die Wirbelspongiosa nicht ein regelloses Maschenwerk von Knochenbälkchen darstellt, sondern aus senkrechten Bälkchen mit Querverstreungen besteht, die meist rechtwinklig ansetzen (PETERSEN), liegen über die weitere Anordnung der Spongiosa nur relativ wenig exakte Angaben vor. Bei der von ROUX getroffenen Einteilung der verschiedenen Spongiosatypen, die auch PETERSEN übernimmt, wird von diesem angegeben, daß eine tubuläre Anordnung der Spongiosa beim Menschen nicht vorkommt, während BARGMANN und BENNINGHOFF ihr Vorkommen in der Spongiosa des menschlichen Röhrenknochens angeben. Für die Wirbelspongiosa wird von PETERSEN von einer typischen Spongiosa trabeculosa gesprochen, während SCHMORL und JUNGHANS angeben, daß es sich hierbei um dünne Knochenplatten handle, die sich gegenseitig durchschneiden und zahlreiche Löcher enthalten.

Ebenso wie DIETRICH sind wir bei unseren Untersuchungen davon ausgegangen, daß die Mittelzone der Wirbelkörper mit ihrem Knochengerüst im wesentlichen durch die horizontal verlaufenden zu- und abführenden Gefäße bestimmt wird, so daß eine entsprechende Untersuchung im Sinne unserer Fragestellung sich nur auf die äußeren Drittel der Wirbelkörper beziehen kann. Aus dem gleichen Grunde wurden auch die zur Messung verwandten projizierten Schnittbilder nicht aus der Mittelzone der Wirbelkörper genommen. Nachdem die stereoskopische Untersuchung vor allem jugendlicher Wirbelkörper, aber auch von Wirbelkörpern des höheren Lebensalters uns gezeigt hat, daß die Knochenbälkchen häufig als Platten eines Segmentes einer Röhre imponieren, wobei die Röhrenwand in unterschiedlichem Maße perforiert ist, zeigten die in den verschiedenen Raumebenen angefertigten Schnitte, vor allem die Querschnitte parallel zur Deckplatte, daß in diesem Abschnitt die Wirbelspongiosa in Form eines Röhrenwerks angeordnet ist. Diese Tubuli verlaufen senkrecht und lassen sich häufig mit einer dünnen Nadel bis zu einem Drittel des Wirbelkörpers sondieren. Dieser gerade Verlauf zeigt eindeutig, daß hier also häufig senkrechte Röhren vorliegen. Gerade bei jugendlichen Wirbelkörpern ist im Querschnitt dieses auffällig regelmäßige Röhrenwerk erkennbar. In diesem Röhrenwerk finden sich nun zahlreiche Fensterungen, so daß DIETRICH von einer Spongiosa tubulosa incompleta im Sinne von ROUX spricht.

Unsere eigenen Beobachtungen führen uns zu einer vollkommen gleichen Beobachtung, wobei uns der von DIETRICH gebrauchte Vergleich mit einem Bienenwabenmuster, bei dem im Bereich der Fensterungen die Wände fehlen, besonders zutreffend erscheint.

Nach dem Ergebnis unserer Messungen war es nicht überraschend, daß wir mit zunehmendem Lebensalter immer häufiger Fensterungen in diesen Röhren feststellten, die im Extremfall die eigentliche tubuläre Anordnung kaum mehr erkennen lassen. Mit dem Vorgang einer zunehmenden Fensterung ist gleichzeitig zu beobachten, daß z. T. zahlreiche Tubuli einen unterschiedlichen Durchmesser aufweisen, so daß hierdurch gleichfalls das regelmäßige Strukturbild immer unkenntlicher wird (s. Abb. 2).

Mit der Kenntnis dieser morphologischen Veränderungen lassen sich die im Schnittbild gewonnenen Meßergebnisse näher interpretieren. Die gemessene Verringerung der Bälkchenstärke, insbesondere der Längsbälkchen, ist z. T. auf eine klar erkenntliche echte Verdünnung zurückzuführen; z. T. beruht sie aber

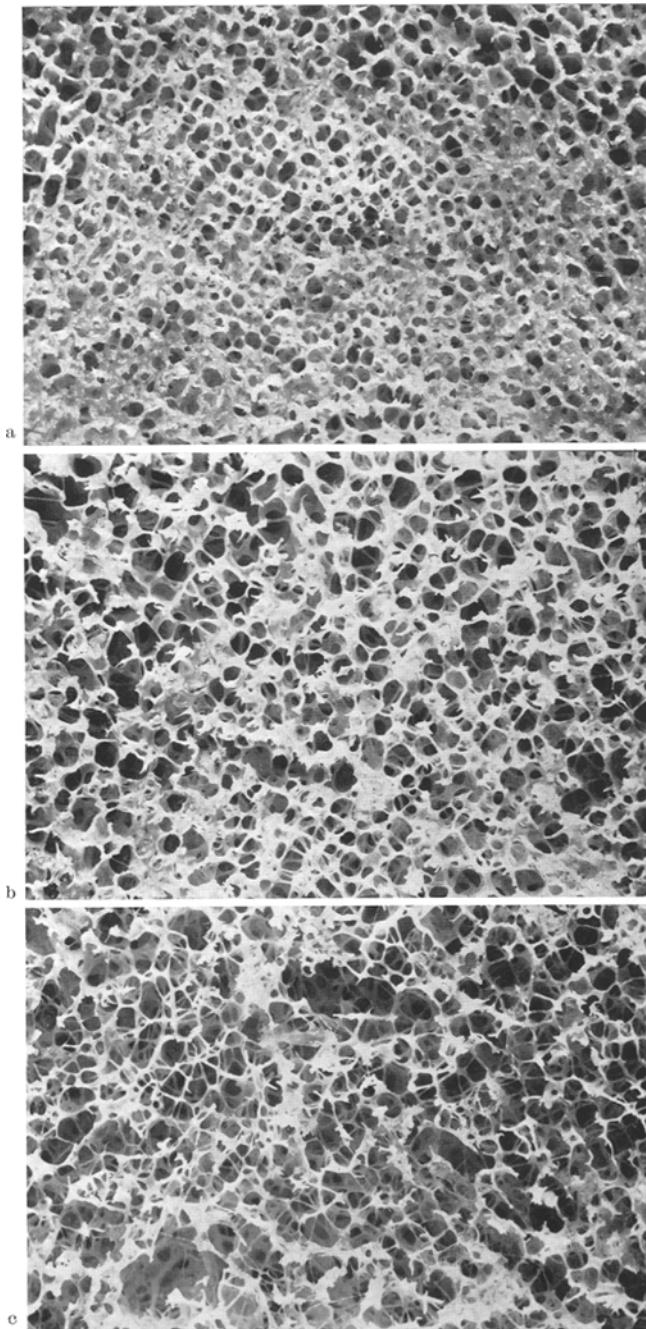


Abb. 2a—c. Querschnitt durch den 11. BWK 3 mm unter der Deckplatte. a 31 Jahre, ♂, Tod bei Verkehrsunfall; b 56 Jahre, ♂, Herzinfarkt; c 81 Jahre, ♂, Lungenembolie. Alle Aufnahmen bei gleicher Vergrößerung. Beschreibung s. Text

auch darauf, daß bei zunehmender Fensterung von Platten Trabekel übrigbleiben, die im Schnittbild dünn imponieren, da keine Schrägschnitte durch die Platten mehr vorliegen. Gleiches gilt für die Bälkchenstärke der Querverbindungen; die

wesentlich stärkeren Unterschiede in den gemessenen Werten beruhen hier jedoch darauf, daß die Umwandlung vom Plattenmuster in Trabekel durch zunehmende Fensterung hier besonders eindrucksvoll ist. Besondere Schwierigkeiten in der Analyse bereitete die Tatsache, daß hier im höheren Lebensalter die Bälkchenstärken z. T. wieder zunehmen. Dabei handelt es sich teilweise um eine relative Zunahme, da von den Querverbindungen zahlreiche Bälkchen ausfallen und zwar anscheinend die dünnen, wie dies bereits M. B. SCHMIDT angibt. Dies kommt besonders eindrucksvoll in dem außerordentlich starken Anstieg der Bälkchenabstände zum Ausdruck. — Dagegen scheint im hohen Lebensalter bei besonders weiten Bälkchenabständen in mehreren Fällen tatsächlich die Bälkchenstärke wieder zuzunehmen und zwar in Form von Plattenbildung als Ausdruck eines kompensatorischen Wiederaufbaues. Die Vergrößerung der Bälkchenabstände ist im wesentlichen, wie betont, auf eine stärkere Fensterung zurückzuführen, wobei insbesondere in den Querverbindungen, z. T. aber auch in den Längsverbindungen, Struktureinheiten ausfallen. Dieser Prozeß kommt jedoch morphologisch sinnfällig nur bei krankhaften Osteoporosen zum Ausdruck, was unseres Erachtens darauf zurückzuführen ist, daß bei einem langsamen Umbau der verstärkten Resorption eine zum Erhalt des Strukturgefüges ausreichende Apposition gegenübersteht.

Diskussion

Ausgangspunkt unserer Untersuchung war die Beobachtung, daß das spezifische Gewicht verschiedener Skeletabschnitte vom Zeitpunkt der Geschlechtsreife bis zum hohen Lebensalter generell abnimmt, wobei deutliche Geschlechtsdifferenzen zu beobachten sind (BURKHARDT und HARTL). Noch 1937 äußerte M. B. SCHMIDT in der zusammenfassenden Handbuchbearbeitung die Ansicht: „Soviel wir aus der Struktur und den Gewichtsverhältnissen entnehmen können, bewahrt das Knochensystem des gesunden Menschen für Jahrzehnte den Bestand, welchen es am Ende der Wachstumsjahre erreicht hat.“ Auf Grund der erwähnten Untersuchungen ist diese Vorstellung einer Korrektur bedürftig, wobei festgestellt wurde, daß hierbei Umbauprozesse des Knochens auftreten, von denen Beziehungen zu Änderungen in der inneren Sekretion vermutet wurden. RÖSSLE hatte bereits früher geringe Schwankungen des spezifischen Knochengewichts in mittleren Lebensjahren festgestellt, die allerdings auf konstitutionelle Gründe zurückgeführt wurden und mit Änderungen der Härte bzw. Brüchigkeit, nicht jedoch mit Schwankungen des Kalkgehalts einhergingen.

Wie bereits von BURKHARDT berichtet wurde, zeigen auch die Wirbelkörper eine über das ganze Leben reichende generelle Abnahme des spezifischen Gewichts.

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, daß hier ein erheblicher Strukturumbau eintritt, der allerdings am rein spongiösen Knochen der Wirbelkörper anders verläuft als an den übrigen Skeletteilen.

Formal zeigt dieser Umbauprozess wesentliche Geschlechtsunterschiede und verläuft wie dargestellt an den senkrecht und quer verlaufenden Spongiosabälkchen unterschiedlich. Erst die Kombination unserer an Schnittpreparaten gewonnenen Meßergebnisse mit dem an Macerationspräparaten beobachteten räumlichen Bild ergab eine klare Vorstellung dieser Umbauprozesse.

Während PETERSEN der Ansicht war, daß im Wirbelkörper eine reine trabekuläre Spongiosa vorliege, konnten wir ebenso wie DIETRICH feststellen, daß die Wirbelspongiosa, abgesehen von der Mittelzone, in Form von senkrechten Röhren

angeordnet ist, deren Wände verschiedenartig unterbrochen sind. Dieser Aufbau entspricht der Spongiosa tubulosa incompleta im Sinne von Roux. Mit der während des Lebens eintretenden Porosierung, in deren Verlauf die Röhrenwände immer stärker durchlöchert werden, tritt in zunehmendem Maß das Bild eines scheinbaren trabekulären Aufbaus in den Vordergrund, insbesondere dann, wenn später ganze Gerüsteinheiten ausfallen.

Das Wesen des Strukturumbaus besteht, wie aus den Ergebnissen hervorgeht, darin, daß anfangs einige Röhren immer weiter werden, wobei gleichzeitig auch die Wände in vertikaler Richtung von ovalen Fenstern durchbrochen werden, so daß „Bälkchen“ resultieren und der gleiche Prozeß als Erweiterung der Bälkchenabstände bezeichnet werden kann. Die senkrecht verlaufenden Bälkchen und Wände stehen im frühen Lebensalter der Frau etwas dichter und sind etwas stärker als beim Mann. Allerdings werden dann beim weiblichen Geschlecht die Abstände rasch viel größer, besonders stark im höheren Lebensalter; beim Mann verläuft dieser Prozeß gleichsinnig, jedoch wesentlich schwächer. Besonders eindrucksvoll ist der Geschlechtsunterschied an der Dickenänderung dieser senkrechten Bälkchen und Wände zu erkennen, die bei der Frau zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr stark reduziert werden, beim Mann erst zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr. — Für die längsovalen Röhrenfenster, die später als Abstände der querverlaufenden Spongiosabälkchen in Erscheinung treten, findet sich ein gleichartiges Verhalten. — Dagegen ist nur beim weiblichen Geschlecht eine allgemeine Verdünnung der querverlaufenden Knochenbrücken und -bälkchen feststellbar, und zwar wieder zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Daß diese Beobachtung beim Mann nicht gemacht werden kann, obwohl auch hier die Bälkchenabstände zunehmen, bedeutet, daß hier keine generelle Verdünnung der Querbälkchen eintritt, sondern nur ein Ausfall der dünneren, so daß relativ mehr starke Knochenbälkchen vorliegen. Diese Feststellung deckt sich mit der Beobachtung von M. B. SCHMIDT bei den Frühveränderungen der Altersosteoporose. Darüber hinaus jedoch ergab sich der Eindruck, daß z. T. auch eine echte Verdickung (in der Plattenbildung) im höheren Lebensalter bei sehr weiten Abständen eintreten kann.

Mit der Kenntnis dieser formalen Genese der Umbauprozesse an der Wirbelspongiosa ergibt sich die Frage nach deren Ursache, die eng mit der Problematik der verschiedenen Entstehungsursachen der krankhaften Osteoporose zusammenhängt.

Für die Beantwortung dieser Frage müssen folgende Punkte berücksichtigt werden:

1. Die Umbauprozesse zeigen einen deutlichen Geschlechtsunterschied und laufen besonders intensiv postklimakterisch ab.

2. Die Umbauvorgänge sind jedoch nicht auf diesen Zeitabschnitt beschränkt, sondern erstrecken sich über das ganze Leben. Sie sind auch beim männlichen Geschlecht zu finden.

3. Die Wirbelspongiosa der Frau ist in jungen Jahren etwas dichter angeordnet als beim Mann, ungeachtet des später eintretenden starken Umbaus, der zum entgegengesetzten Verhältnis führt.

4. Die beschriebenen Knochenumbauvorgänge betreffen die Makrostruktur.

Aus dem letzten Punkt geht hervor, daß die Ursache der Umbauprozesse in Veränderungen der Bildungs- und Resorptionsstätten der in stetem Umbau

befindlichen Makrostruktur und nicht primär in Veränderungen der Mikro- oder Ultrastruktur zu suchen ist.

Seit den grundlegenden Arbeiten von ALBRIGHT und REIFENSTEIN ist die Bedeutung der hormonellen Steuerung der Osteoblasten und zwar der Bildung der organischen Knochensubstanzen immer klarer zutage getreten. Die darauf aufgebaute Erklärung der (postklimakterischen) Osteoporose stellt die Abnahme der anabol wirksamen Sexualhormone in den Mittelpunkt, so daß durch Unterfunktion der Osteoblasten ein verminderter Anbau organischer Knochenmatrix resultiert (Osteoblasten-Osteoporose). Diese Vorstellung hat weitgehend Anerkennung gefunden, und die erfolgreichen therapeutischen Konsequenzen scheinen ihre Bedeutung zu unterstreichen.

Für die Erklärung des von uns beobachteten, über das ganze Leben ablaufenden physiologischen Porosierungsvorganges reicht die ursprüngliche These von ALBRIGHT und REIFENSTEIN jedoch nicht aus. Erst die Ergänzungen, wie sie REIFENSTEIN 1956 vorgenommen hat, führen zu einer schlüssigen Deutung. Es wird festgestellt, daß nicht nur das Absinken anaboler Stoffwechsellormone für die Entstehung der Osteoporose verantwortlich sein kann, sondern daß entscheidend erst das Verhältnis aus anabol und antianabol bzw. katabol wirksamen Hormonen ist. Diese von REIFENSTEIN gezeigte Erklärungsmöglichkeit leitet sich ab von der Analyse der Beziehungen zwischen Knochenveränderungen und hormonellem Gleichgewicht beim Morbus Cushing (SISSENS) und gründet andererseits auf den umfangreichen Hormonanalysen von PINCUS u. Mitarb. Diese Untersuchungen geben erstmalig Aufschluß über die Veränderungen des Hormongleichgewichts stoffwechselwirksamer Hormone in den verschiedenen Lebensaltern. Die von REIFENSTEIN publizierten graphischen Darstellungen dieser Ergebnisse stimmen mit dem Verhalten des spezifischen Gewichtes und den Veränderungen der Struktur der Wirbelspongiosa fast vollkommen überein. Einem anfänglichen Überwiegen anaboler Hormone beim weiblichen Geschlecht folgt ein starker Abfall, so daß das Verhältnis zugunsten antianaboler oder kataboler Hormone verändert wird, während beim männlichen Geschlecht eine im Prinzip gleichartig verlaufende, jedoch wesentlich langsamere Umstellung feststellbar ist. In diesen Feststellungen sehen wir die einzig schlüssige Erklärungsmöglichkeit, die jede der beobachteten Tatsachen erklärt.

Die Ursache der beschriebenen Umbauvorgänge ist demnach auf Änderungen in der hormonellen Steuerung der Knochenbildungsstätten zurückzuführen. Die experimentellen Untersuchungen zur Analyse dieser hormonellen Steuerungsfaktoren des Knochenan- und abbaus (s. DONTENWILL und MANCINI) stehen damit in Übereinstimmung.

Als Folgerung aus unseren Untersuchungen ergibt sich, daß die verschiedenen zu krankhafter Osteoporose führenden Faktoren (s. BARTELHEIMER und SCHMITT-ROHDE) in ihrer Auswirkung wesentlich davon abhängig werden, wann sie eintreten, da sowohl Art wie Ausmaß durch den Gewebszustand bestimmt werden, auf den sie treffen.

Eine weitere Folgerung betrifft die klinisch-röntgenologische Diagnostik. Unsere Untersuchungen haben nämlich gezeigt, daß die bereits im Frühstadium einer Osteoporose feststellbare Abnahme der Röntgendichte nicht etwa nur auf Veränderungen in der mineralischen Zusammensetzung, sondern vor allem auf einen wesentlichen Strukturumbau der Spongiosa selbst zurückzuführen ist.

Letztlich stellt das Ergebnis unserer Untersuchungen ein Beispiel dafür dar, wie mit fortschreitenden Kenntnissen eine sog. Alterserscheinung des Gewebes näher aufgeschlüsselt werden kann und sich als Ausdruck von Änderungen der Steuerungsmechanismen erweist.

Zusammenfassung

Zur Erfassung der Struktur der Wirbelspongiosa werden neben morphologischen Untersuchungen an macerierten Wirbelkörpern histologische Schnitte nach einer Methode ausgemessen, die eine Berechnung der durchschnittlichen Bälkchenstärken und -abstände ermöglicht. Dabei zeigt sich, daß die Wirbelspongiosa, entsprechend der Abnahme des spezifischen Gewichts, einen vom jugendlichen bis ins hohe Lebensalter reichenden Strukturumbau aufweist. Dieser besteht sowohl in einer Verdünnung der Bälkchen, als auch vor allem in einer Vergrößerung der Abstände, wobei beide Prozesse nicht regelmäßig miteinander kombiniert sind. Räumlich liegt dabei eine Erweiterung der ursprünglich röhrenförmig angeordneten Spongiosa vor mit gleichzeitiger Fensterung der Röhrenwandungen. Der über das ganze Leben stattfindende Umbauprozess zeigt Unterschiede in dem Verhalten der längs- und querverlaufenden Strukturen, besonders jedoch eindeutige Geschlechtsunterschiede; er ist unabhängig vom Körpergewicht. Ursächlich wird der Umbauvorgang auf Änderungen des Verhältnisses der anabolen zu den antianabolen bzw. katabolen Hormonen zurückgeführt. Die Kenntnis dieser Umbauprozesse zeigt, daß Art und Ausmaß krankhafter Osteoporosen bei Einwirkung zusätzlicher Faktoren wesentlich durch den Gewebszustand bestimmt werden, der zum jeweiligen Zeitpunkt vorliegt.

Summary

Besides studying macerated vertebrae grossly in order to clarify the structure of the vertebral spongiosa, histological sections were measured using a method which permitted calculation of the average width of the trabeculae and of the interstices. As shown, the vertebral spongiosa undergoes a structural remodeling from youth to advanced old age. This corresponds with the decrease of the specific gravity. The changes consist of a thinning of the trabeculae and especially an increase in size of the interstices. Usually both processes are not associated with one another. An enlargement of the originally tubular spongiosa occurs with a simultaneous fenestration of the tubular walls. Differences in the character of the longitudinal and the transverse structures are evident in the process of remodeling taking place over the entire life span. Distinct differences are especially evident between the sexes. The remodeling process is independent of body weight. It is caused by the changes in the relationships between the anabolic and the catabolic hormones. Knowledge of the remodeling process shows that both the type and extent of osteoporosis associated with disease are determined by additional factors, primarily by the condition of the tissue at the time.

Literatur

- ALBRIGHT, F., W. BAUER, M. ROPES and J. C. AUB: Studies of calcium and phosphorus metabolism; effect of parathyroid hormone. *J. clin. Invest.* **7**, 139 (1929).
ALBRIGHT, F., and E. C. REIFENSTEIN jr.: The parathyroid glands and metabolic bone diseases. Baltimore: Williams & Wilkins Company 1948.
BARGMANN, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Stuttgart: Georg Thieme 1956.
BARTELHEIMER, H., u. J. M. SCHMITT-ROHDE: Osteoporose als Krankheitsgeschehen. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.*, N. F. **7**, 454 (1956).

- BAUER, W., J. C. AUB and F. ALBRIGHT: Studies of calcium and phosphorus metabolism, study of bone trabeculae as readily available reserve supply of calcium. *J. exp. Med.* **49**; 451 (1929).
- BENNINGHOFF, A.: Lehrbuch der Anatomie des Menschen, Bd. I. München: J. F. Lehmann 1939.
- BURKHARDT, L.: Über Umbau und Strukturtypen der Wirbelspongiosa als Ausdruck allgemeiner Gesetzmäßigkeit der Knochenmodellierung. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **38**, 250 (1954).
- BURKHARDT, L., u. F. HARTL: Über Strukturumbau des Skelets, besonders des Schädeldachs und Schlüsselbeins beim Erwachsenen und seine Beziehungen zur Hypophyse nach Maßgabe des spezifischen Gewichts und histologischen Befundes. *Virchows Arch. path. Anat.* **322**, 503 (1952).
- DIETRICH, J.: Zur Spongiosaarchitektur menschlicher Wirbelkörper. Inaug.-Diss. Würzburg 1956.
- DONTENWILL, W., u. A. M. MANCINI: Experimentelle Untersuchungen über hormonale Beeinflussung des Knochenwachstums beim Kaninchen. *Beitr. path. Anat.* **117**, 50 (1957).
- GARRELT, A.: Zur Variabilität von Gestalt und Struktur des menschlichen Wirbelkörpers in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter und Körperbau nach Messungen und histologischen Schnitten. Inaug.-Diss. München 1954.
- HARTL, F.: Beziehungen menschlicher Habitusformen zur Morphologie der Carcinome. *Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre* **32**, 449 (1955).
- PETERSEN, H.: Die Organe des Skeletsystems. In MÖLLENDORFFS Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. II, Teil 2, S. 247. Berlin: Springer 1930.
- PINCUS, G.: In E. T. ENGLE and G. PINCUS, Hormones and the aging process. New York: Academic Press 1956.
- PUTSCHAR, W. G. J.: General pathology of the muskula-skeletal system. In F. BÜCHNER, E. LETTERER, F. ROULETS Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. III, Teil 2, S. 363. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960.
- REIFENSTEIN jr., E. C.: In H. NOWAKOWSKI, Hormone und Psyche. Die Endokrinologie des alternden Menschen, S. 161. Berlin u. Wien: Springer 1958.
- RÖSSLE, R.: Untersuchungen über Knochenhärte. *Beitr. path. Anat.* **77**, 174 (1927).
- ROUX, W.: Gesammelte Abhandlungen über die Entwicklungsgeschichte der Organismen, Bd. I, S. 702. Leipzig: Wilhelm Engelmann 1895.
- SCHINZ, H. R., W. E. BAENSCH, E. FRIEDL u. E. UEHLINGER: Lehrbuch der Röntgendiagnostik. Stuttgart: Georg Thieme 1952.
- SCHMIDT, M. B.: Atrophie und Hypertrophie des Knochens einschließlich der Osteosklerose. In HENCKE LUBARSCHS Handbuch der speziellen Anatomie und Histologie, Bd. IX, S. 3, Teil 1. Berlin: Springer 1937.
- SCHMORL, G., u. H. JUNGHANS: Die gesunde und kranke Wirbelsäule in Röntgenbild und Klinik, 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme 1951.
- SISSONS, H. A.: Osteoporosis of Cushing's syndrome. In K. RODAHL, J. T. NICHOLSON and E. M. BRAUN, Bone as a tissue. New York-Toronto-London: McGraw-Hill Book Comp. 1960.
- URIST, M. R.: Observations bearing on the problem of osteoporosis. In K. RODAHL, J. T. NICHOLSON and E. M. BROWN, Bone as a tissue, p. 18. New-York-Toronto-London: McGraw-Hill Book Comp. 1960.