

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

Neue Befunde bei Akromegalie und nachfolgender Arthrose

Von

W. REMAGEN

Mit 15 Textabbildungen

(Eingegangen am 20. November 1964)

Die Skeletveränderungen bei Akromegalie, insbesondere die der Gelenke, sind oft beschrieben worden. In der neueren Literatur bilden die beiden großen Arbeiten von ERDHEIM (1, 2) über die Veränderungen des Knorpels und der Wirbelsäule bei der Akromegalie den Rahmen für jede erneute Diskussion dieses Leidens. Zwei Probleme sind es im besonderen, welche nicht hinreichend geklärt erscheinen: Einerseits die akromegale *Osteoporose*, welche röntgenologisch bei fortgeschrittenen Fällen immer mehr oder weniger ausgeprägt festzustellen ist; andererseits die akromegale Arthrosis deformans.

Eine Kranke, welche schon seit längerer Zeit von der hiesigen Medizinischen Poliklinik wegen ihrer Akromegalie behandelt wurde und welche im Gefolge einer Hypophysektomie verstarb und zur Sektion gelangte, veranlaßte uns, die beiden erwähnten Probleme erneut aufzugreifen.

Befunde

64 Jahre alt gewordene Hausfrau (Autopsie-Nr. A 131/57). Erste Regelblutung mit 19 Jahren, Heirat mit 34 Jahren, ein Jahr später Geburt eines normalen Kindes. Mit 41 Jahren Menopause. Mit 42 Jahren erste Symptome der Akromegalie. Mit 54 Jahren röntgenologisch Vergrößerung der Sella turcica. Mit 55 Jahren Strumektomie. Im Laufe der letzten Jahre Gesichtsbehaarung, welche die Kranke zwang, sich dreimal wöchentlich zu rasieren. Im Alter von 62 Jahren wurde poliklinisch folgendes festgestellt: Gewicht 77 kg bei 152 cm Größe. RR 180/100. Bitemporale Hemianopsie, blasse Papillen, beiderseits unscharfer temporaler Rand. Zahlreiche „Kalkspritzer“, Gunn +, Innenohrschwerhörigkeit. Stark erhöhter Grundumsatz, hypochrome Anämie, beschleunigte BSG, erhöhter Blutzucker und -phosphor, Zuckerbelastungskurve vom diabetischen Typ. Leichte Verminderung der Albumine, Vermehrung der 17-Ketosteroide. Röntgenologisch akromegale und arthrotische Veränderungen des gesamten Skelets.

Behandlung. Röntgenbestrahlung der Sella (16000 r), männliche Geschlechtshormone, Injektionen von Hydrocortison in die rechte Schulter. Da nach kurzer Besserung die Hemianopsie weiter zunahm, wurde das Adenom operativ entfernt.

Histologisch: Eosinophiles Adenom (Prof. RUTISHAUSER).

Die Patientin verstarb am 6. Tage nach der Operation infolge einer Nachblutung in das Operationsgebiet. *Sektionsbefund.* Wulstige Lippen, vorragende Überaugenwülste, dicke Nase. Schwere Extremitäten, aufgetriebene Finger und Zehen mit verdickter Haut. Außergewöhnlich starke Gesichts- und Körperbehaarung von männlichem Typ. Vergrößerung aller Bauchorgane. Makroglossie; knotige, ziemlich große Thyreoidea. Mäßige, links-rechts-konvexe Skoliose der Wirbelsäule, Osteoporose der Wirbelkörper. Verdickte Schädelkalotte mit innerer, frontaler Osteophytose. Erweiterte Sella turcica.

Bis auf eine Kolloidstruma war der histologische Befund der inneren Organe ohne Besonderheiten.

Von den entnommenen Skelet-Teilen wurden Röntgenaufnahmen angefertigt, die Knochen darauf zersägt und von den Sägeschnitten weitere Röntgenaufnahmen gemacht. Die Fixation erfolgte in 10%igem neutralisiertem Formalin, die Entkalkung mit der Schnellentkalkungsmethode nach PLANK u. a. Der überwiegende Teil der Knochenscheiben wurde in Celloidin, einzelne dünnere auch in Paraffin eingebettet und mit Hämatoxylin-Eosin, nach VAN GIESON, mit der Versilberung nach GOMORY, mit der PAS-Reaktion und Toluidinblau gefärbt.

Gelenkknorpel. An der Knorpel-Knochengrenze ist die Lamina terminalis infolge einer trägen enchondralen Verknöcherung unregelmäßig gezackt und gewellt; die Verkalkungszone des Knorpels rückt gegen den Gelenkspalt, so daß man bis zu acht übereinanderliegende Grenzlinien finden kann, wobei die älteren oft blaß und undeutlich sind. Im Bereich der Hauptbelastung finden sich alle Formen akromegaler und arthrotischer Veränderungen: Ausgehend vom normalen Bild (Abb. 1) mit einzelnen Zellen in senkrechten Reihen und mäßig ausgeprägter Territorienbildung sieht man als nächstes eine Vermehrung der Zellen in der Längsrichtung der Zellsäulen (5–10); sie haben dann einen schwach eosinophilen Hof in einer ziemlich basophilen Zwischensubstanz. Bei noch stärkerer Proliferation liegen sie in kugeliger Anordnung in einem blaß eosinophilen Hof, wobei die Territorien in gegeneinander versetzten Reihen angeordnet sind. Die Grundsubstanz ist dann meist vermehrt und weist alle Formen der Degeneration auf: Zuerst eine feine Auffaserung, gefolgt von Spaltbildungen in senkrechter Richtung. Ferner finden sich kleinste bis sehr große Herde, beginnend mit Asbestfaserung zwischen den Territorien und endend mit vollständigem Strukturverlust ausgedehnter Bezirke, einschließlich der Zellen. Bei den kleineren mit Asbestfaserung ist die Doppelbrechung im polarisierten Licht vermindert, bei den größeren mit völligem Strukturverlust ganz aufgehoben. Recht oft ist über diesen Herden, besonders wenn sie senkrecht zur Oberfläche ihre größte Ausdehnung haben, die Knorpeloberfläche etwas vorgewölbt.

In der Tangentialschicht schwindet die deutliche Territorienbildung. Die Grundsubstanz ist einheitlich mäßig eosinophil, die Zellen sind klein und ungeordnet. Eine Zellproliferation kann sich, mit Ausnahme der Verkalkungszone, in jeder Schicht jeweils unabhängig von den anderen entwickeln; in der vorwiegend betroffenen Druckzone sieht man sie meist in den oberflächlichen Schichten, aber auch in der Tangentialzone. In einer Gelenkfläche kann das Ausmaß der Proliferation von einer Stelle zur anderen wechseln.

In der Patella und in den Femurkondylen findet sich zusätzlich zur vertikalen eine Spaltbildung parallel zur Gelenkoberfläche etwa in der Mitte der Druckzone, wobei die Enden des Spaltes basalwärts einbiegen. Die Tangentialschicht über dem Spalt kann durchtrennt sein.

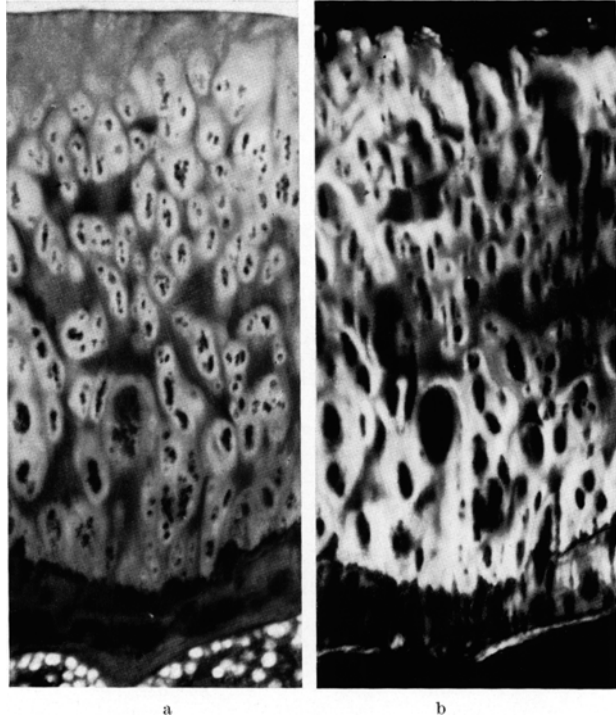


Abb. 1 a u. b. Akromegalie, linker Oberarmkopf, craniale Entlastungszone. H. E. 29,4 \times . Ursprünglicher hyaliner Gelenkknorpel, mäßige Zellvermehrung in Territorien der ganzen Knorpelbreite. Im polarisierten Licht weitgehende Abtragung der Tangentialzone

Der Knorpel unter dem Spalt hat meist stark proliferiert; es finden sich bis zu 100 Zellen in einem Territorium (Abb. 2). Das Bild kann auch in der Weise abgeändert sein, daß der Spalt von unten kommend schräg zur Knorpeloberfläche aufsteigt, so daß nur eine Zunge entsteht. Die außen vom Geschwür liegenden Zellsäulen, welche in die Zunge führen, sind zum

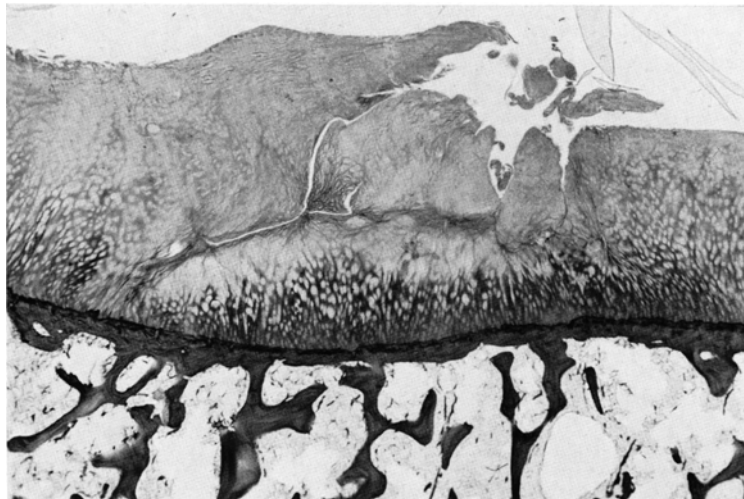
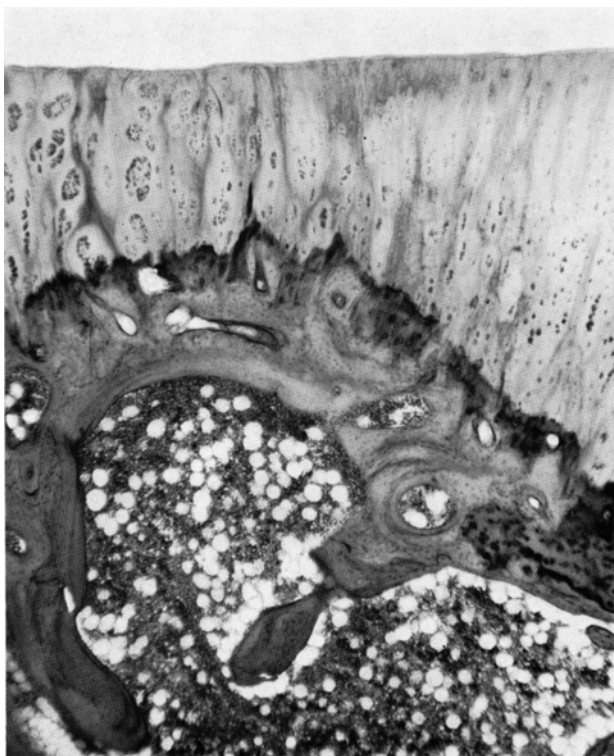


Abb. 2. Akromegalie, Gelenkfläche der linken Kniescheibe, H. E. $7\times$. Knorpelgeschwür in der Mitte der Gelenkfläche. Typischer Aufbau nach ERDHEIM mit schrägen Knorpelzungen, die den Geschwürsgrund überlappen. „Umkippen“ der Zellsäulen des Knorpels zum Geschwür hin. Geringe Zellproliferation im Geschwürsgrund



Geschwür hin „umgekippt“, was darauf hinweist, daß im Geschwür ein Substanzverlust vor sich gegangen ist und der außerhalb des Geschwürs liegende Knorpel unter dem Einfluß des Belastungsdruckes den freien Raum eingenommen hat. Entlang dem Spalt hat die Knorpelgrundsubstanz in einem schmalen Streifen ihre Basophilie verloren; sie ist schwach bis ziemlich stark eosinophil und weist eine diffuse Proliferation kleiner, einfachen Bindegewebszellen

Abb. 3. Akromegalie, linker Oberarmkopf: Craniale Entlastungszone. H. E. $29,4\times$. Eine lebhaft enochondrale Verknöcherung hat einen Knochenbuckel in den Knorpel vorgetrieben. Rechts unten ist ein Rest der ursprünglichen Verkalkungszone stehengeblieben. Der verdünnte Knorpel ist ein Faserknorpel, der links und rechts, ohne scharfe Abgrenzung, in den Hyalinknorpel übergeht. Die neugebildete Lamina terminalis besteht ausschließlich aus Lamellenknochen

ähnlicher Elemente auf. Der Geschwürsgrund kann zwischen den Territorien senkrecht aufgefaserter sein.

Lamina terminalis. Durch die enchondrale Verknöcherung rückt die L. t. ganz unregelmäßig in Abschnitten verschiedener Breite in den Knorpel vor. Mehrfach kann man beobachten, daß die Verknöcherung buckelartig vordringt, während zu beiden Seiten der Knorpel normal breit ist. Die Verkalkungszone des Knorpels kann in wechselnder Ausdehnung davon ausgespart in der Tiefe liegen bleiben (Abb. 3). Der über diesen buckelartigen Verknöcherungen liegende Knorpel geht ohne scharfe Begrenzung in einen Faserknorpel mit mittlerer Zellzahl und ohne Proliferationszeichen über. Beiden Knorpelformen fehlt in diesen Bezirken die Tangentialschicht, die durch Abschleiß verlorengegangen ist. Sehr häufig findet sich diese Erscheinung auch als stufenförmiges Tiefertreten der L. t. am Übergang eines Randosteophyten in die Gelenkfläche. Der Knorpel verkalkt, dann dringen Gefäßsprossen in ihn ein und teilweise bis in den unverkalkten Knorpel vor, bauen ihn ab und ersetzen ihn durch Knochen (Abb. 4).

Knochen. In allen Knochen ist die Zahl der Knochenbälkchen vermindert. Die vorhandenen Bälkchen sind länger und dicker als normal. In den Femurkondylen zeigen sie nicht mehr die regelhafte Anordnung mit meist rechtwinkligem Abgang aus der Lamina terminalis, sondern bieten ein unruhiges Bild. Sie sind meist aus mehreren, durch deutliche Kittlinien gegeneinander abgegrenzten Lamellen zusammengesetzt, die in der Längsachse der Bälkchen aneinandergesetzt sind (Abb. 5c). Andererseits finden sich auch Bälkchen, die aus zahlreichen, fast „mosaikartig“ zusammengestückten, unregelmäßig begrenzten Lamellenteilen zusammengesetzt sind. Zusätzlich können sie gegen das Mark von Lamellen begrenzt sein, die sowohl breiter als auch länger als die normalen Lamellen erscheinen (Abb. 5d). Andere Bälkchen können bereits vollständig aus diesem neuen, vergrößerten Lamellentyp gebildet sein (Abb. 5e). In der Belastungszone des linken Humeruskopfes und beider Femurköpfe, in der linken Schulterpfanne sowie in beiden artikulierenden Knochen des rechten Schultergelenkes ist der Knochen stärker verändert. Die stark vergrößerten Bälkchen schließen sich teilweise zu großen Blöcken breittrabekulären Knochens zusammen, wobei es zu einer starken Einengung der dann von mehreren konzentrischen Kittlinien umgebenen Markräume kommt. An anderen Stellen sind die Kittlinien ungeordnet, teilweise verbreitert und wie verschmiert, so daß wieder „mosaikartige“ Strukturen entstehen. Besonders dicht unter der Gelenkoberfläche der Belastungszonen findet ein lebhafter Knochenumbau statt. Alte Bälkchen aus Lamellenknochen werden vom Mark osteoklastisch und durch Gefäße abgebaut. An anderen entsteht, in Anlehnung an alten Lamellenknochen, aber auch frei im Markgewebe, metaplastisch junger Geflechtknochen. Zu den sklerotischen Blöcken, welche sich im Bereich der Belastungszone finden, kontrastieren weite, fast knochenfreie Räume in den lateralen Teilen der Gelenköpfe und zur Diaphyse hin. Die vergrößerten Trabekel sind teilweise über 1 cm lang und bis zu 1 mm dick. Der sklerotische Block im rechten Oberarmkopf erreicht bis zu 1 cm Dicke. In den Osteophyten sieht man vielfach, daß die primitiven, aus Geflechtknochen gebildeten Knochenbälkchen sekundär durch Lamellenknochen ersetzt werden. Die Osteophyten werden

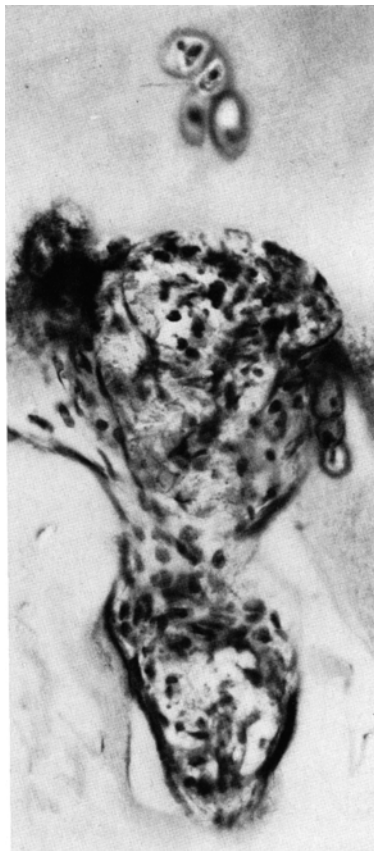


Abb. 4. Akromegalie, linker Femurkondylus, Mitte der Belastungszone (van Gieson). 300 ×. Tiefenvaskularisation des Gelenknorpels

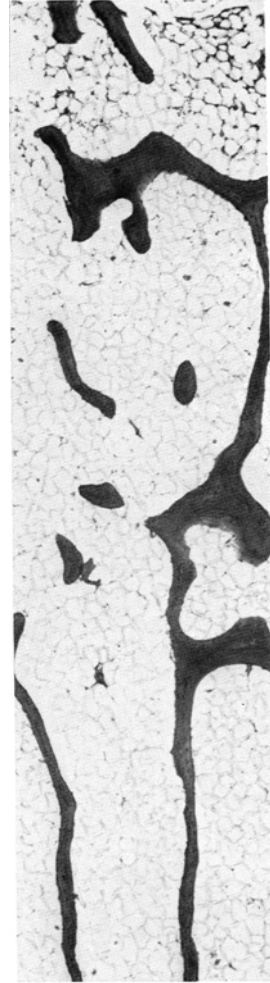
dadurch vergrößert, daß an ihren Außenseiten das umliegende Bindegewebe metaplastisch neuen Geflechtknochen anlagert, welcher dann in der beschriebenen Weise von innen her ersetzt wird. Besonders in den Randbezirken von Überlastungs-Cysten kann man vielfach An- und Abbauvorgänge dicht beieinander beobachten,

Die *Corticales der Diaphysen* sind teilweise erheblich verdickt und innen ziemlich stark spongiosiert, wobei die Resorption noch weiter fortschreitet. Die laterale Corticalis des linken Humerusschaftes ist massiv, etwa 3—4 mm dick und nur von engen Volkmannschen Kanälen durchzogen.

Der Knochen erreicht seine größte Dichte an den Stellen, an denen er als Eburnisation an der Gelenkoberfläche unmittelbar belastet wird (Abb. 8). Hier sieht man nur noch vereinzelte, kleine Markräume. Im eburnisierten Knochen nimmt von der Tiefe zur Oberfläche hin der Lamellenknochen zugunsten eines Knochens mit etwas unregelmäßiger Geflechtstruktur immer mehr ab. An der Oberfläche enthält dieser Knochen dann nur noch wenige Einsprengungen lamellären Knochens. In dem Geflechtknochen finden sich auch dicht unter der Oberfläche noch zahlreiche lebende Knochenzellen. Andererseits kann es zur regelrechten Sequesterbildung kommen, wobei dann diese abgestorbenen Knochenstückchen von Bindegewebe eingehüllt und resorbiert werden. Hier und da liegen im eburnisierten Knochen bis zu ziemlicher Tiefe kleinste Inseln von verkalktem hyalinem Knorpel.



a



b

Abb. 5a. Akromegalie, Röntgenaufnahme einer 1 cm dicken frontalen Scheibe aus der Mitte des linken Oberarmkopfes. Unter der Gelenkfläche liegt eine Zone sehr dichten Knochens, die gegen die mediale Corticalis und nach lateral in eine breitsträhnige, weitmaschige Spongiosa übergeht. Trabekel verlängert und verbreitert. Randosteophyten

Abb. 5b—e. Spongiosabälkchen des Akromegalie- und des normalen Vergleichsfalles. H. E., alle Bilder 30,6 ×. b Humeruskopf des normalen Vergleichsfalles ohne Besonderheiten; c Tibiakopf des Akromegaliefalles: verbreiterte und verlängerte Bälkchen, die aus mehreren Lamellen zusammengesetzt, in der Längsrichtung angestückt sind; d Schenkelhals des Akromegaliefalles: stark verbreitertes und verlängertes Bälkchen mit fast „mosaikartigem“ Bild, zum Mark hin teilweise durch verbreiterte und verlängerte Lamellen begrenzt; e Femurcondylen des Akromegaliefalles: neu gebildetes Bälkchen aus stark verlängerten und verbreiterten Lamellen. (Weitere Erläuterungen im Text)

Im Inneren der Belastungszone besonders des rechten Oberarmkopfes findet man eine Endophytose in Form ausgedehnter Ansammlungen kleiner und kleinster, ungeordneter, dicht beieinander liegender und größtenteils aus Geflechtknochen bestehender Bälkchen, an denen sekundär Lamellenknochen angelagert sein kann.

In der rechten Schulterpfanne finden sich kleine Inseln eines Knochens mit unregelmäßiger Faserstruktur in den sonst regelhaften Lamellenknochen eingesprengt. Bei diesem



Abb. 5c

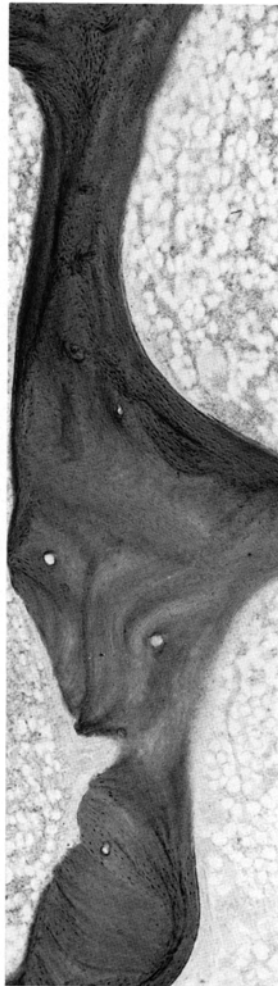


Abb. 5d



Abb. 5e

Knochen handelt es sich um ein Gewebe, welches auf den ersten Blick leicht mit Geflechtknochen verwechselt werden kann. Bei näherer Untersuchung, vor allem im polarisierten Licht, stellt es sich dann heraus, daß die Fasern des Knochens nicht grob gepackt sind und in verschiedenen Raumebenen verlaufen, wie bei Geflechtknochen, sondern daß es sich vielmehr um dichtliegende und im wesentlichen in einer Ebene verlaufende Fasern wie bei Lamellenknochen handelt. Sie werden jedoch durch quer zu ihrer Verlaufsrichtung ziehende, breite Fasern gekreuzt, welche vielfach an die Osteoplasten zu führen scheinen. Die Knochenkörperchen sind vergrößert, ihre Begrenzungen häufig unscharf, die Zellkerne überwiegend pyknotisch. So kommt, vor allem im polarisierten Licht, der Eindruck zustande, daß es sich um einen Geflechtknochen mit großen Osteoplasten handle; tatsächlich liegt ein Lamellen-

knochen mit einstrahlenden v. Korffschen Fasern und dadurch verflochtener Fasertextur vor (Abb. 9).

Auch das Knochengewebe selbst wird bei Akromegalie in einem vergrößerten Maßstab erstellt. Zur Kontrolle unseres Eindrucks, daß die Einflußsphäre der Osteocyten vergrößert sei, d. h., die Einheit Knochenmasse weniger Zellen enthielte, sind wir in folgender Weise



Abb. 6. Akromegalie. Frontalschnitt durch den rechten Oberarmkopf. H. E. 1,5 \times . Hochgradige Deformierung des Gelenkkopfes, Spongiosaumbau und Randosteophyt. Der craniale Randosteophyt ist porotisch mit „Riesenbälkchen“; die craniale Entlastungszone weist einzelne kleine Osteophyten auf und wird von einer fibrovasculären Synovialausbreitung, einem „arthrotischen Pannus“ ohne entzündliche Erscheinungen, überzogen; die Belastungszone besteht aus eburnisiertem, die Gelenkoberfläche bildendem Knochen; der caudale

Randosteophyt ist, da in die Funktion einbezogen, sklerotisch

verfahren: Es wurden von ca. 5 μ dicken Paraffinschnitten der Spongiosa der verschiedenen Knochen sowie von möglichst gleich dicken derjenigen einer gleich alten, gleich großen und gleich schweren Frau ohne Skeletaffektion, Bälkchen mit einer gleichen Zahl von Osteocyten auf ein möglichst homogenes Papier projiziert, die Projektionen umrissen, ausgeschnitten und gewogen. Die Wägungen ergaben durchgehend ein teilweise beträchtlich größeres Gewicht bei unserem Akromegaliefall. Bei der statistischen Auswertung der Werte des Quotienten mg Papier/100 Zellen für neun verschiedene Knochen aus dem gesamten Skelet mit der Methode nach FISHER lag p zwischen 0,05 und 0,02; der Unterschied zwischen den beiden Skeleten ist demnach mit 95%iger Wahrscheinlichkeit signifikant.

Über Unterschiede in der submikroskopischen Struktur zwischen dem Akromegalie- und dem Normalfall haben wir an anderer Stelle ausführlich berichtet (STOLPMANN u. a.); die Kollagenfibrillen der Akromegalen waren signifikant dünner.

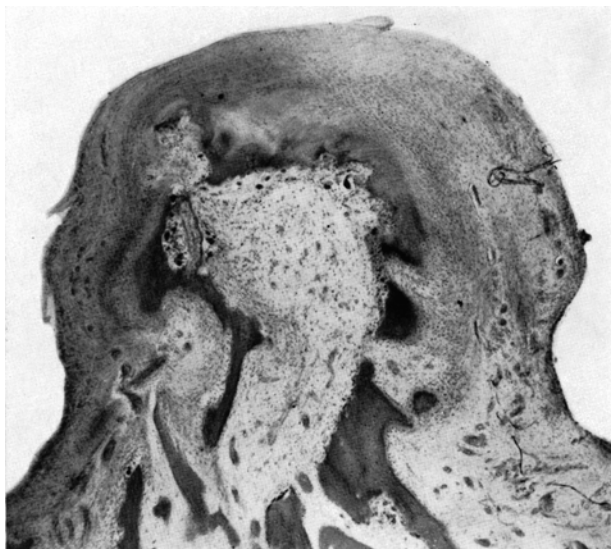
Besprechung der Befunde

Wir wollen versuchen, die eigentlichen akromengalen Veränderungen des Gelenkknorpels und des Knochens hervorzuheben und sie gegen die senil-arthrotischen Gelenkveränderungen abzugrenzen, wobei wir uns darüber im Klaren sind, daß letztere gleichfalls sehr stark von der Akromegalie beeinflusst worden sind und sich deshalb mit ihnen vermischen. Wir werden uns in unserer Besprechung vor allem auf die Untersuchungen von ERDHEIM beziehen. Der Vergleich stützt sich jeweils auf Befunde an einem Einzelfall. Verallgemeinernde Schlüsse sind daher nur in sehr beschränktem Maße zulässig.

Die Befunde, die wir am Knorpel unseres Falles erheben konnten, unterscheiden sich in einzelnen Punkten von den Ergebnissen der Erdheimschen Untersuchungen, in anderen sind sie in der Lage, sie zu ergänzen. ERDHEIM hat bei

seinem Fall eine Zellproliferation in den tiefen Schichten der Druckzone gefunden. In dieser Zellage bildeten sich dann die parallel zur Oberfläche ziehenden Spalten, die zur Ausbildung der Knorpelgeschwüre führten. Er hatte von der Verkalkungszone weit in den unverkalkten Knorpel reichende Kalkzapfen gefunden, welche „dem Knorpel, der durch die Wucherung an Festigkeit verloren hat, neuen Halt verleihen sollen“. Die enchondrale Verknöcherung war bei seinem Fall ausgesprochen träge und nur an Stellen schwerer akromegaler Knorpelveränderungen geringgradig gesteigert, ohne daß Gefäßsprossen in den unverkalkten Knorpel vordrangen. Er betrachtete die Tatsache, daß bei gewöhnlicher Arthrosis deformans Gefäßsprossen schon sehr frühzeitig in den unverkalkten Knorpel vordringen, bei der akromegalen aber selbst in fortgeschrittenen Stadien der Knorpelveränderungen die Verkalkungszone nicht überschritten wurde, als eigentlich kennzeichnenden Unterschied.

In unserem Fall weist der hyaline Knorpel der Gelenkoberfläche eine diffuse Proliferation aller Zellschichten auf. Im Bereich der Druckzone sind die



a



b

Abb. 7a u. b. Akromegalie. Rechter Oberarmkopf: Pannus über einem Osteophyten der kranialen Entlastungszone. H. E. 29,4 \times . Die Synovialis überzieht als Pannus einen aus Geflechtknochenbälkchen bestehenden Osteophyten. An den Stellen, an denen sie, auf dem Scheitel des Osteophyten, belastet worden ist, hat sie ihre Gefäße verloren und vermehrt kollagene Fasern gebildet (Abb. b, polarisiertes Licht). Der Knochenrahmen des Osteophyten wird von innen osteoklastisch abgetragen, während außen vom Pannus metaplastisch neue Knochensubstanz an ihn angelagert wird

gewucherten Zellen in Territorien vereint. Im linken Hüftgelenkshkopf ist die tiefe Druckzonenschicht lange Zeit aus den Proliferationsvorgängen ausgespart. Die von ERDHEIM beschriebenen oberflächenparallelen Spaltbildungen im Knorpel finden sich nur in den Hüft- und Kniegelenken; Spaltbildungen finden sich sonst meist zwischen den Territorien gewucherter Zellen in Schlangenlinien von der Basis zur Oberfläche ziehend. Wir müssen auf Grund dieser Befunde schließen, daß ein oberflächenparalleler Spalt und aus diesem ein Knorpelgeschwür nur dann entstehen, wenn neben der hormonellen Beeinflussung bestimmte gelenkmechanische Voraussetzungen, wie sie nur für die Hüft- und Kniegelenke zutreffen,

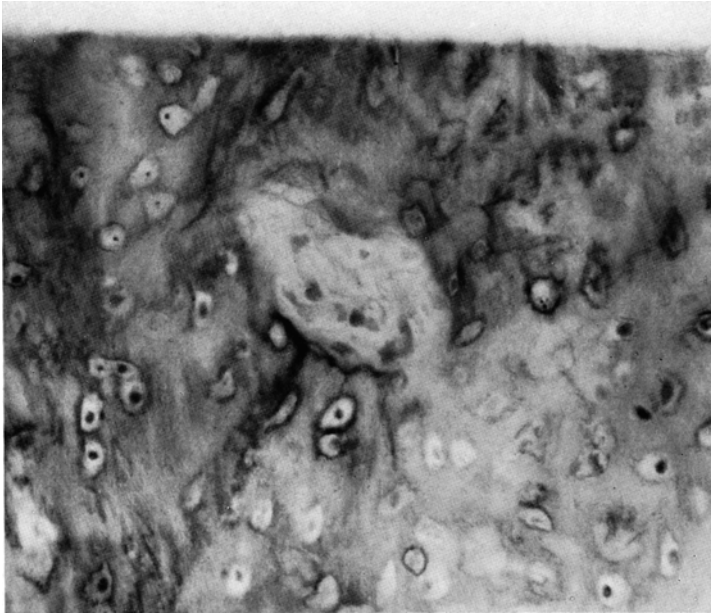
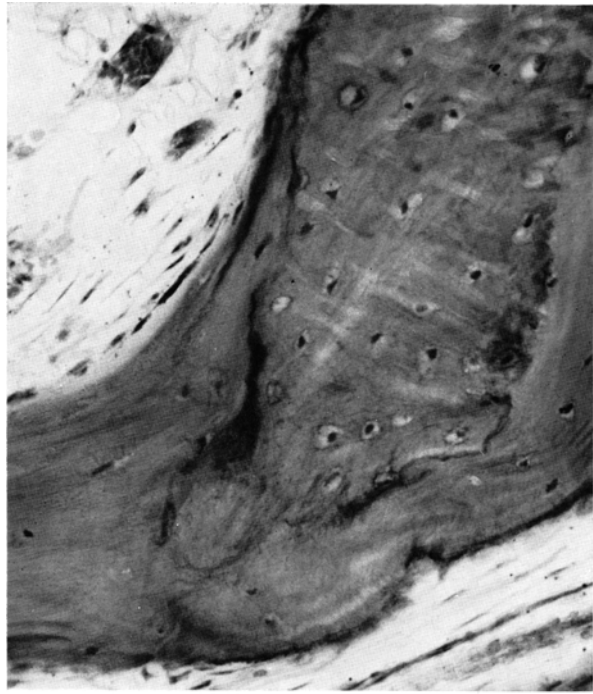


Abb. 8. Rechte Schulterpfanne, Belastungszone. H. E. 300 \times . Der eburnisierte Knochen der oberflächlichen Schicht besteht aus Geflechtknochen mit sehr dicht stehenden, großen Osteoplasten, die bis dicht unter die Oberfläche lebende oder in Nekrobiose befindliche Osteocyten enthalten; einzelne Höhlen bieten das Bild der Onkose (Mitte rechts neben dem hellen Feld)

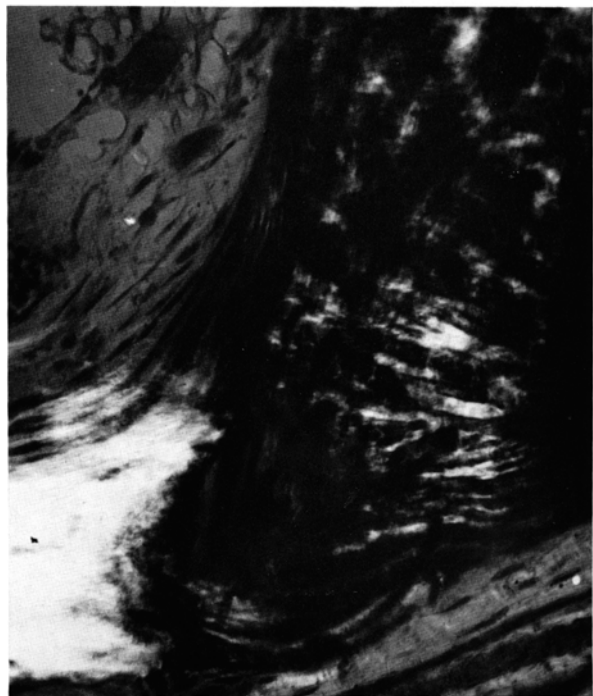
gegeben sind, nämlich eine tangentielle Scherung des Gelenkknorpels, die durch relativ einförmige Bewegungen unter starkem Belastungsdruck erzeugt wird. Die von ERDHEIM beschriebenen Kalkzapfen haben wir in unserem Material nicht gefunden.

Wir haben eine lebhaft enenchondrale Verknöcherung feststellen können, bei der Gefäße bis in den unverkalkten Gelenkknorpel vordringen, auch wenn dieser nur geringe Degenerationserscheinungen aufweist. Die Verknöcherung findet sich vielfach herdförmig, hat sich buckelartig in den Knorpel vorgeschoben, wobei die Verkalkungsschicht unterbrochen worden ist. Im darüberliegenden Knorpel haben sich dann eine oder auch mehrere neue Verkalkungsschichten gebildet. Vielfach sind an der Basis solcher Verknöcherungsbuckel Teile der alten Verkalkungsschicht im Knochen erhalten geblieben. Wo es in der Belastungszone infolge der völligen Zerstörung des Gelenkknorpels zur Sklerose des freiliegenden Knochens gekommen ist, findet man mehrfach in verschiedener Tiefe kleine

Knorpelreste im Knochen eingeschlossen. Die Verknöcherung muß also zum großen Teil den Knorpel ersetzt haben, und nur seine oberflächlichen Schichten sind mechanisch zerstört worden. Auch sonst ist die enchondrale Verknöcherung sehr lebhaft; neugebildeter Knorpel wird sehr schnell durch Knochen ersetzt. Der neugebildete Knochen ist zum großen Teil, besonders in den Eburnisationszonen, ein Knochen mit grobem Fasergeflecht, wie man besonders deutlich im polarisierten Licht erkennt. Nur selten findet sich ein Haverssches System lamellären Knochens, von dem man sicher sagen kann, daß es nicht als Rest älterer Strukturen stehen geblieben ist. Die metaplastische Entstehung des Faserknochens aus dem Bindegewebe ist vielfach zu beobachten. Dort, wo er die Oberfläche von Eburnisationszonen bildet, ist er in viel geringerem Maße nekrotisch als der lamelläre Knochen einer gewöhnlichen arthrotischen



a



b

Abb. 9a u. b. Akromegalie. Rechte Schulterpfanne, Belastungszone. H. E. 53,4 \times . Knochen mit v. Korffschen Fasern: Lamellenknochen mit dicht liegenden und im wesentlichen in einer Ebene verlaufenden Fasern (im Bild von oben nach unten). Breite Aufhellungsbänder, teilweise bis an die Knochenhöhlen reichend, kreuzen die Faserung (Abb. b, polarisiertes Licht); es handelt sich um v. Korffsche Fasern (im Bild von links nach rechts)

Eburnisation. Man kann hieraus schließen, daß es sich um relativ jungen Knochen handelt, dessen oberflächliche Osteocyten noch nicht durch den Belastungsdruck zerstört worden sind.

Die experimentellen Untersuchungen von SILBERBERG u. a. (1) geben Hinweise für eine Erklärung der Unterschiede zwischen den Erdheimschen und unseren Befunden. Auch beim Meerschweinchen überwiegen zuerst die proliferativen Erscheinungen am Knorpel, und die Verknöcherung tritt erst später in den Vordergrund, wobei zusätzliche lokale oder all-

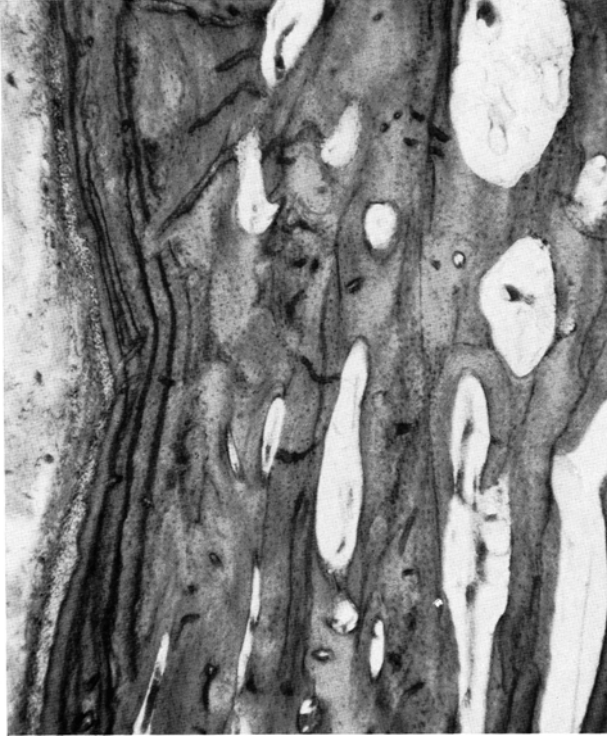


Abb. 10. Akromegalie. Linke Schulterpfanne: Medialer Rand der sklerotischen Knochenplatte. H. E. 29,4 \times . Bis zu acht parallele Haltelinien in verschiedenen Abständen weisen auf die voraufgegangene, lebhaft Apposition hin

gemeine Faktoren postuliert werden. Die starke Produktion von Faserknochen weist auf pathogenetische Beziehungen zur „arthrose d'urgence“ von RUTISHAUSER u. a. hin. Sie steht dort im Zusammenhang mit speziellen Veränderungen des Gefäßsystems. Nach FROST kann Faserknochen sehr rasch in wenigen Tagen gebildet werden. Er ist im allgemeinen kurzlebig und wird gewöhnlich durch lamellären Knochen ersetzt; es kann aber auch ein Umbau mit weiterem Faserknochen vorkommen. Nach KNESE ist er primitiver im Aufbau und soll die Vorform des Lamellenknochens darstellen. Es ist daher wohl berechtigt, an solchen Stellen mit ausgedehnten Faserknochenbezirken auf einen besonders schnellen Umbau zu schließen. Die Frage, welche Rolle das Gefäßsystem dabei spielt, soll hier nicht berührt werden.

Dort, wo rein lamellärer Knochen vorliegt,

finden sich starke Anbauerscheinungen. In den Sklerosebezirken des eburnierten Knochens zeigen die Haversschen Systeme in der Tiefe eine Einengung ihrer Zentralkanäle durch erneute Anlagerung von Knochenlamellen, wobei man oft verschiedene Phasen an Hand des Verlaufs der Haltelinien unterscheiden kann. Subperiostal finden sich bis zu acht solcher paralleler Linien (Abb. 10). Häufig sind die Haltelinien breit, unscharf und verschmiert, aber auch oft besonders deutlich, sicher stark basophil; sie sehen „toxisch“ aus, wie ERDHEIM das bei Tuberkulose beschrieben hat.

ERDHEIM hat sich in seinen Untersuchungen am Kniegelenk auch ausführlich mit der Spongiosa beschäftigt. Er schildert die Knochenbälkchen als spärlicher, in Unordnung geraten, wenig oder nicht mehr senkrecht an der knöchernen Grenzlamelle ansetzend, und dabei dicker. Er bezeichnet diesen neuen Zustand als

sklerosierende Osteoporose. Die Verdickung werde nicht einfach durch neue Auflagerungen auf die alten Bälkchen erzielt, sondern dadurch, daß die alten Bälkchen völlig abgebaut und ganz neue, dickere aufgebaut würden. Diese Veränderungen vollzögen sich dort, wo das Fettmark eine starke Hyperämie aufwiese.

An unserem Material lassen sich die Probleme der sklerosierenden Osteoporose am besten an den Femurkondylen studieren, wo die Verhältnisse nicht durch konkurrierende arthrotische Veränderungen verwischt sind. Das Knochenmark ist hier ein reines Fettmark mit einer mäßigen Hyperämie des venösen Schenkels, bei der vor allem die deutlich sichtbaren Sinus 3. Ordnung eine meist pralle Füllung mit Erythrocyten aufweisen. Stärkere osteoklastische Veränderungen finden sich kaum. Gelegentlich sieht man eine Gruppe von 3—4kernigen Osteoklasten in einer seichten Knochenlakune (Abb. 11). Die Spongiosabälkchen zeigen ein Aussehen, welches meist der Erdheimschen Beschreibung entspricht, jedoch lassen sich an unserem Material vier verschiedene Umbautypen unterscheiden; *einmal* finden sich verdickte Bälkchen, die zahlreiche parallele Kitt-

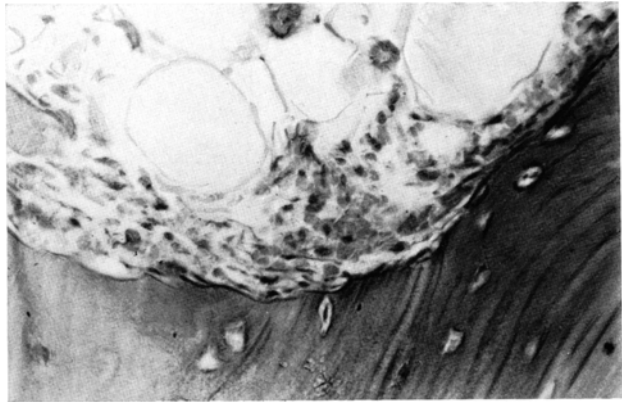


Abb. 11. Akromegalie. Rechter Oberarmkopf: Cranialer Randosteophyt. H. E. 285 \times . Spongiosabälkchen aus lamellärem Knochen unterliegt der Resorption durch kleine Gefäße capillären Typs, in deren Wand sich vereinzelt mehrkernige Osteoklasten finden (Mitte)

linien aufweisen, ohne daß die einzelnen, angebauten Lamellen sich von dem Normalbild unterscheiden. Wenn diese Bälkchen länger als normal sind, so wird das durch Anstückelung verschiedener Lamellen in der Längsachse erreicht. Als *zweiten Typ* findet man an besonders dicken Bälkchen eine Knochenstruktur, die besonders deutlich auf den vorausgegangenen lebhaften Umbau hinweist. Es finden sich zahlreiche kleine, teilweise mosaikartig aneinandergestückte Knochenbreccien, die an das Bild bei Morbus Paget erinnern. Sehr häufig sind diese Bezirke zum Mark hin durch neugebildete Knochenlamellen abgegrenzt, die sich nun, als *dritter Typ*, dadurch auszeichnen, daß sie sowohl breiter als auch länger sind als normale Knochenlamellen. Sie zeigen am reinsten die resultierende vergrößerte Struktur des akromegalen Umbaus und können sich auch allein zu neuen Bälkchen zusammenschließen. Alle diese Veränderungen sind bei unserem Fall völlig unabhängig von den akromegalen Knorpelveränderungen. Sie finden sich gleichmäßig in der gesamten Spongiosa der Femurkondylen, während ERDHEIM abgestufte Veränderungen in Abhängigkeit von den Gelenkknorpelveränderungen verschiedener Stärke beschrieben hat. Unter Verwendung der geschilderten, teilweise neuen Bauelemente werden die Strukturen 2. und 3. Ordnung (KNESE u. a.) in der Weise abgeändert, daß die „nicht benötigten“ Bälkchen beschleunigt und teilweise radikal abgetragen, die „benötigten“ in stark vergrößertem Maßstab erstellt werden. So entsteht das röntgenologische und histologische Bild mit

Riesenbalken in den belasteten und weiten osteoporotischen Räumen in den unbelasteten Bezirken.

Auch am Knochengewebe bewirkt die Überschwemmung mit Wachstumshormon Abweichungen vom Normalen. Die Osteoplasten und ihre Zellen sind vielfach, wenn auch nicht überall, größer als normal; die Tatsache, daß diese Veränderung nicht durchgehend beobachtet wird und auch nicht für den Knorpel zutrifft, braucht nicht gegen unsere Begründung ihrer Entstehung zu sprechen, da sich die akromegalen Veränderungen auf der höheren Stufe, dem Knochen, auch nicht gleichmäßig überall finden, weil die endokrine Ansprechbarkeit im Rahmen desselben Gewebes verschieden ist. Eine weitere qualitative Veränderung der Knochensubstanz besteht in der signifikanten Vergrößerung des einem Osteocyten zugeordneten Grundsubstanzblocks, wie die flächenvergleichende Auszählung der Osteocytendichte in den verschiedenen Knochen ergibt, wobei die Streuung bei der Akromegalie viel größer als bei der Normalen ist.

Schließlich zeigt die elektronenoptische Untersuchung der Ultrastruktur des akromegalen Knochens Abweichungen vom Normalen, die unsere Auffassung stützen, daß der Umbau des Knochengewebes unter dem Einfluß des Wachstumshormons beschleunigt ist: Die Kollagenfibrillen sind bei wesentlich größerer Streubreite signifikant dünner als die des Vergleichsfalles (STOLPMANN u. a.). Daraus wurde auf einen hormonal induzierten erhöhten Knochenumbau geschlossen, weil diese Fibrillen unreif sind und daher ihre signifikante Vermehrung auf eine Vermehrung jungen, neu angebauten Knochens hinweist.

Die Vergrößerung der einzelnen Knochen hat GÜNTHER in exakten metrischen Untersuchungen nachgewiesen.

Die von uns aus den Strukturabweichungen gefolgerte Beschleunigung der Umbauvorgänge ist an den Stellen, wo noch Veränderungen im Gange sind, klar zu erkennen. Es findet ein sehr lebhafter Abbau von Knochensubstanz statt, wobei in großem Maße Gefäße vom Typ venöser Sinus eine Rolle spielen. Seite an Seite mit diesen Abbauvorgängen finden sich alle Formen der Neubildung von Bindegewebe und seiner Umwandlung in Knorpel und Knochen. Diese teilweise regellos miteinander abwechselnden Prozesse haben, vor allem in der rechten Schulter, zu einem förmlichen Umsturz der Gelenkstruktur geführt.

Es ist außerordentlich schwierig, eine pathogenetische Erklärung für die Knochenveränderungen zu geben.

Bei der Akromegalie spielt die Beschleunigung des Stoffwechsels ohne Zweifel eine entscheidende Rolle; sie ist auf eine Stimulation durch das Wachstumshormon zurückzuführen. SILBERBERG u. a. (2) sind der Ansicht, daß es sich bei diesem Wirkstoff um ein allgemein den Stoffwechsel und den Eiweißanbau förderndes Hormon handelt, ohne spezifisch chondrotrope Wirkung. Die experimentellen Untersuchungen mit dem „Wachstumshormon“ haben gezeigt, daß die Entwicklungsprozesse im allgemeinen beschleunigt werden. An unserem Fall wird deutlich, daß dieses Hormon darüber hinaus — bei ausreichend langer Einwirkung — auch zu einer Vergrößerung der verschiedenen, den Knochen bildenden Strukturen führen kann. Dieser Umbau ist jedoch nicht überall gleichmäßig und in der gleichen Stärke nachzuweisen, sondern es findet eine Dezentralisation des Gewebewachstums statt, wobei die Umbaubezirke des Knochens selbständig

werden. Es liegt nahe, auch hier, wie beim Morbus Paget, eine Veränderung der Gefäßversorgung als vorausgehende, pathogenetisch auslösende Ursache anzunehmen. In den stark arthrotisch veränderten Gelenken ist ein vasculärer Faktor offensichtlich. Es ist anzunehmen, daß hier die arthrotischen Gelenkveränderungen eine Stimulation durch das „Wachstumshormon“ erhalten, wobei das Ausmaß des hormonellen Einflusses nur noch schwer abzuschätzen ist. Unklar bleiben die Umformungen der Knochensubstanz in den nur wenig veränderten Gelenken, speziell im Knie, da hier bei fehlenden arthrotischen Veränderungen der vasculäre Faktor fast vollständig zurücktritt.

Zusammenfassend läßt sich über die Veränderungen in den stärker umgebauten Gelenken sagen, daß oft eine funktionelle Strukturierung nicht mehr zu erkennen ist. Im ganzen entsprechen jedoch die neu entstandenen Bälkchenkonstruktionen offenbar den veränderten Bedürfnissen der arthrotisch verformten Gelenken, wobei Akromegalie und Arthrose, eng ineinander verzahnt, wechselseitig kausale Beziehungen eingehen: Die akromegale Wucherung des Gelenkknorpels schafft die Voraussetzungen für die Arthrose, diese verändert die äußere Form und die innere Struktur, wobei dann überschießende Reaktionen der beteiligten Gewebe — wie es dem Beobachter scheint — zu einer Übertreibung, einer Karikatur der erforderlichen Strukturen führen, angetrieben durch das im Überschuß vorhandene Wachstumshormon.

Das Bindegewebe der Gelenkkapsel unterliegt gleichfalls der Stimulation durch das Wachstumshormon, wie bereits von früheren Untersuchungen bekannt ist. Besonders charakteristisch sind die teilweise enormen villösen Wucherungen der Synovialis und ihre Verknorpelung und Verknöcherung. Im rechten Schultergelenk ist es infolge ihres Eindringens von der Gelenkkapsel her in den durch weitgehende Abtragung der Gelenkflächen nach kranial keilförmig klaffenden Gelenkspalt zur Bildung einer fibrovasculären Synovialis-Ausbreitung, eines „arthrotischen Pannus“ gekommen (Abb. 6 und 7), wobei die Umformung und Modellierung der darunter liegenden Gewebe jetzt erstaunlich gering ist, was möglicherweise mit der intraartikulären Cortison-Behandlung zusammenhängt. Auch in zahlreichen anderen Gelenken wurden, ohne daß eine derartig schwere Arthrose bestanden hätte, solche pannusartigen Veränderungen beobachtet, die definitionsgemäß von der Synovialis ihren Ausgang nehmen. Sie haben im Zusammenhang mit den von RUTISHAUSER kürzlich (47. Tgg. d. dtsh. Ges. Path.) entwickelten Vorstellungen ein besonderes Interesse. Ihre genaue Darstellung soll daher anderenorts im Rahmen der Kreislaufsituation erfolgen. Hier sei nur bemerkt, daß die Entstehung dieses Pannus mit der starken allgemeinen Blutstauung im Zusammenhang steht, wobei wiederum die Stimulierung durch das somatotrope Hormon zusätzlich berücksichtigt werden muß.

Eine Arthrose entsteht dann, wenn in einem Gelenk das Gleichgewicht zwischen Form und Funktion gestört wird (RUTISHAUSER u. a.). Bei der akromegalen Arthrose ist es das Wachstumshormon, welches am Anfang der Kausalkette steht, indem es die verschiedenen Abkömmlinge des Bindegewebes zwar zu gesteigerten Leistungen antreibt, sie aber gleichzeitig auch fragiler als normal werden läßt, so daß der Boden für Veränderungen bereitet ist, ohne daß die Belastung zuzunehmen braucht. Es tritt also ein „Ungleichgewicht“ ein, in dem die funktionelle Belastung Übergewichtig ist. Die dadurch hervorgerufenen

Form- und Strukturveränderungen werden dann durch die erhöhte Fähigkeit und Bereitschaft der beteiligten Gewebe, neuen Bedingungen durch Umbau Rechnung zu tragen, noch beschleunigt und sind in der rechten Schulter bis zur grotesken Deformierung gesteigert. Diese endokrine Arthrose ist also eine typische sekundäre Arthrose (RUTISHAUSER u. a.).

Am linken Schultergelenk lassen sich verschiedene Probleme, die der Knorpel stellt, gut studieren. Im polarisierten Licht zeigt sich deutlich, daß die Tangentialfaserschicht des hyalinen Knorpels (Abb. 1) verschwunden, „abgehobelt“ worden ist. Dabei sind Verkalkungsschicht und Grenzlamelle an dieser Stelle noch nicht verändert. Ein weiteres Problem, welches hier aufgeworfen wird, ist das der „Entdifferenzierung“ des Hyalinknorpels. Dieser Ausdruck ist unglücklich gewählt, da er eine Rangordnung impliziert, in welcher der Hyalinknorpel den höchsten Grad der Differenzierungsmöglichkeiten des Knorpelgewebes darstellt. Bei funktioneller Betrachtungsweise ist es aber klar, daß der Hyalinknorpel andere Aufgaben zu erfüllen hat als der elastische oder der Faserknorpel, und daß an einer Stelle, wo Faserknorpel den vorher dort vorhanden gewesenen Hyalinknorpel ersetzt hat, neuartige Beanspruchungen aufgetreten sind, denen zu begegnen die Struktur des ersteren besser geeignet ist. Er unterscheidet sich von den bei GRASSET beschriebenen „démasquage fibrillaire“ und „état fibrillaire“ durch eine Reihe von Eigenschaften: Solche Bezirke liegen mitten in der Gelenkfläche und nicht im Randosteophyten; sie sind wesentlich ausgedehnter als die relativ schmalen Faserbündel des démasquage fibrillaire, außerdem ist das Strukturbild gleichmäßiger. Vom état fibrillaire unterscheiden sie sich durch das Vorhandensein einer regelmäßigen Verkalkungsschicht und Grenzlamelle, wobei allerdings diese beiden infolge der enchondralen Verknöcherung des Hyalinknorpels neu entstanden sind. Der in der Mitte der Abb. 3 zu erkennende Faserknorpel geht ohne scharfe Abgrenzung an beiden Seiten in den Hyalinknorpel über; das ist besonders deutlich im polarisierten Licht. Es kommt offenbar zu einer „Umdifferenzierung“ des Hyalinknorpels in Faserknorpel, die von der Verschmälerung des Knorpels und der Neubildung der Lamina terminalis abhängig ist; diese Bedingungen sind sowohl beim arthrotischen Randosteophyten als auch bei den akromegalen Verknöcherungsbuckeln gegeben. Wie diese Strukturveränderung vor sich geht und warum der Faserknorpel offenbar den lokalen Bedingungen besser entspricht, läßt sich hier nicht klären.

Zusammenfassung

Bei einer Frau von 64 Jahren, die an einer seit 22 Jahren progredienten Akromegalie mit nachfolgender schwerer Arthrose gelitten hatte, wurden folgende Befunde erhoben: Der „sklerosierenden Osteoporose“ entspricht morphologisch eine tiefgreifende Umformung des Knochens, vor allem der Spongiosa, welche in vergrößertem Maßstab neu erstellt wird, wobei die Riesenbälkchen neben aus in vermehrter Zahl aneinandergereihten Lamellen und Lamellenteilen üblicher Größe auch aus verbreiterten und verlängerten Lamellen aufgebaut sind. Der einem Osteocyten zugeordnete Knochensubstanzblock ist statistisch signifikant größer als normal. Auch die Osteocyten samt ihren Höhlen sind vielfach größer als normal, die Kollagenfibrillen statistisch signifikant dünner als normal.

Die hormonelle Stimulation der mesenchymalen Gewebe führt also einerseits zu einer tiefgreifenden Abwandlung der Strukturen des Skelets, andererseits ruft sie über die Veränderungen des Gelenkknorpels eine sekundäre Arthrose hervor; letztere wiederum führt, infolge des durch das Grundleiden beschleunigten Umbaus, teilweise zu einem Umsturz der Gelenkstruktur.

Für die Entstehung des von ERDHEIM beschriebenen Knorpelgeschwürs bedarf es bestimmter gelenkmechanischer Voraussetzungen. Die Erdheimschen Ansichten über Unterschiede zwischen akromegaler und primärer Arthrose lassen sich für die fortgeschrittenen Stadien nicht als allgemeingültig aufrechterhalten.

New Findings in Acromegaly and Subsequent Arthrosis

Summary

In a 64 year old woman who had suffered from progressive acromegaly for 22 years with subsequent severe arthrosis the following was found: The "sclerosing osteoporosis" corresponded morphologically to an extensive alteration of the bone, especially of the spongiosa, which was newly constructed on a coarser scale, and was characterized by giant trabeculae of enlarged, elongated lamellae as well as other trabeculae made up of increased numbers of normal lamellae. The unit of osseous substance per osteocyte was statistically increased over normal. The osteocytes including their lacunae, were also larger than normal; the collagen fibrils were statistically thinner than normal.

The hormonal stimulation of the mesenchymal tissues, on the one hand, led to a radical transformation of the skeleton; on the other hand, it called forth a secondary arthrosis by means of changes in the articular cartilage. As a consequence of the accelerated alteration caused by the basic disease, the arthrosis led to a partial collapse of the joint structure.

Certain prerequisites related to joint mechanics are needed for the development of the cartilaginous ulcers described by ERDHEIM. ERDHEIM's opinion that differences exist between acromegalic and primary arthrosis cannot be supported as generally valid for the advanced stages.

Literatur

- ERDHEIM, J.: (1) Die Lebensvorgänge im normalen Knorpel und seine Wucherungen bei Akromegalie. Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen. Berlin: Springer 1931a.
— (2) Über Wirbelsäulenveränderungen bei Akromegalie. Virchows Arch. path. Anat. **281**, 197—296 (1931b).
- FROST, H. M.: Bone remodelling dynamics. Springfield, Ill.: Ch. C. Thomas 1963. Zit. nach W. G. J. PUTSCHAR, Allgemeine Morphologie und Dynamik des Knochenumbaus unter normalen und pathologischen Bedingungen. Verh. dtsh. Ges. Path. **47**, 113—129 (1963).
- GRASSET, E. J.: La Coxarthrose. Genève-Paris: Georg Masson 1960.
- GÜNTHER, H.: Skelettdeformation bei Akromegalie, Nachweis und Deutung. Endokrinologie **29**, 176—189 (1952).
- KNESE, K. H., u. M. v. HARNACK: Über die Faserstruktur des Knochengewebes. Z. Zellforsch. **57**, 520—558 (1962).
- PLANK, J., u. A. RYCHLO: Eine Schnellentkalkungsmethode. Zbl. allg. Path. path. Anat. **89**, 252—254 (1952).
- RUTISHAUSER, E.: Kreislaufstörungen im Knochensystem. Verh. dtsh. Ges. Path. **47**, 91—112 (1963).

RUTISHAUSER, E., R. LAGIER u. E. GRASSET: Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Arthrose-Arthritis-Forschung. In: Medizinische Grundlagenforschung, Bd. II, S. 224—296. Stuttgart: Georg Thieme 1959.

SILBERBERG, M., and R. SILBERBERG: (1) Effects of prolonged injections of bovine anterior pituitary extract on bone and cartilage of guinea pigs. Arch. Path. **29**, 355—367 (1940).

— — (2) Die Rolle der Hormone im Wachstum und Altern des Skelets und ihre Bedeutung für die Pathogenese der Arthritis deformans. Schweiz. med. Wschr. **79**, 127—132 (1949).

STOLPMANN, J. H., u. W. REMAGEN: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Fibrillendicke im normalen und akromegalen Skelet. Verh. dtsch. Ges. Path. **47**, 172—175 (1963).

Dr. W. REMAGEN
Pathologisches Institut der Universität
23 Kiel, Hospitalstr. 42