

## Über Wachstum und Degeneration des Trachealknorpels

G. BENEKE, O. ENDRES, H. BECKER und R. KULKA

Pathologisches Institut der Justus Liebig-Universität Gießen  
(Direktor: Prof. Dr. W. SANDRITTER)

Eingegangen am 16. Juli 1966

Bradytrophe Gewebe (straffes Bindegewebe, Sehnengewebe, Knorpelgewebe) sind gefäßlos und in ihrer Ernährung auf Diffusionsvorgänge angewiesen. Somit schafft schon allein das „normale Wachstum“ eines solchen Gewebes die Grundlage für spätere degenerative Veränderungen (BÜRGER, 1947; LINZBACH, 1955). Dieses „normale Wachstum“ ist korreliert mit dem Gesamtkörperwachstum. An den bradytropen Geweben bewirken aber daneben mechanische Kräfte lokale Wachstumsvorgänge, die die Entwicklung und Gestaltung mit beeinflussen (Literaturübersicht, s. ALTMANN 1964).

Die Aufgabe der vorliegenden Untersuchungen war es, Beziehungen zwischen dem Wachstum, der mechanischen Beanspruchung und der morphologischen Umgestaltung eines solchen Gewebes unter Berücksichtigung des Alters zu finden. Für diese Untersuchungen erschien Knorpelgewebe geeignet. Es ist gegen die Umgebung gut abgrenzbar, hat eine homogene Struktur und ist in seiner Feinstruktur übersichtlich.

### Material und Methode

Für die Untersuchungen wurden Trachealknorpel verwandt. Die Luftröhren wurden dem laufenden Sektionsgut entnommen. Sie sind sorgfältig von ihrer Umgebung abpräpariert worden. Die Hauptbronchien wurden am Lungenhilus abgesetzt und der Kehlkopf aus seiner Umgebung gelöst. Nachdem die Luftröhren zur Volumenbestimmung mit Paraffin ausgeslossen worden waren (über diese Ergebnisse wird an anderer Stelle berichtet, BENEKE u. Mitarb., 1966), wurden sie freihängend in 4%igem gepuffertem Formalin nach LILLIE (1954) 48 Std lang fixiert. Danach wurde die pars membranacea aufgeschnitten und der Paraffinausguß entfernt. In der vorderen Medianlinie der Trachea wurde dann ein etwa 3 mm breiter Streifen herausgeschnitten (s. Abb. 1), der somit alle Trachealringe enthielt. In gleicher Weise wurde ein 3 mm breiter Streifen aus dem lateralen Bereich der Trachea (s. Abb. 1) entnommen. Diese Gewebsstücke wurden über die aufsteigende Alkoholreihe in Paraffin eingebettet und histologisch untersucht.

Zur Messung des Durchmessers und der Flächen der Trachealknorpel wurden die methylenblaugefärbten histologischen Schnitte in einem Zeichengerät in der Vergrößerung 1:15 auf weißes Filtrierpapier projiziert und die Umrisse jedes einzelnen Knorpels abgezeichnet. Der Längs- und Querdurchmesser (s. Abb. 2) wurde an den so gezeichneten Knorpelflächen gemessen. Die Ermittlung der Flächengröße erfolgte durch Planimetrie. Alle gemessenen Werte wurden in die realen Größen umgerechnet, wobei die Dimension mm bzw.  $\text{mm}^2$  verwandt wurde. Aus den gemessenen Werten wurden das Widerstandsmoment, der Umfang und der Volumen-Oberflächen-Quotient (VOQ) berechnet.

Für die mechanische Belastbarkeit eines Körpers gibt das Widerstandsmoment einen Anhalt. Zur Berechnung des Widerstandsmomentes wurde die in der Technik übliche Formel  $W = \frac{D \cdot d^2}{6}$  benutzt. (Erläuterung der Symbole s. Abb. 2.)

Die Berechnung des Knorpelumfangs erfolgte nach der Formel für den Umfang einer Ellipse:  $U = \pi \cdot \frac{D + d}{6}$  (Erläuterung der Symbole s. Abb. 2.)

Wir überzeugten uns von der Anwendbarkeit dieser Formel, in dem wir die durch Planimetrie ermittelten Flächengrößen mit den nach der Ellipsenformel berechneten verglichen. Auf beiden Wegen ließen sich weitgehend übereinstimmende Werte ermitteln. Damit war bewiesen, daß die reale Knorpelfläche weitgehend der Fläche einer Ellipse entspricht. Somit war es gerechtfertigt, auch den Knorpelumfang nach der Formel für den Umfang einer Ellipse zu berechnen.

Zur Berechnung des Volumen-Oberflächen-Quotienten (VOQ) wurden die Knorpelflächen an  $6 \mu$  dicken Schnitten bestimmt. Es wurde die Annahme gemacht, daß sich die gemessene Fläche in einer Schichtdicke von 1 mm nicht verändert. Somit konnte das Knorpelvolumen

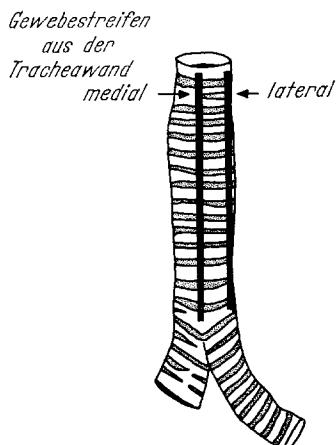


Abb. 1

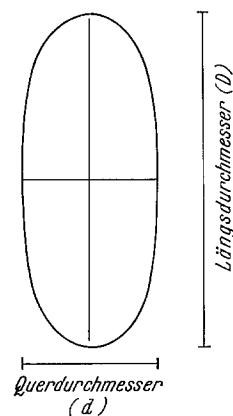


Abb. 2

Abb. 1. Schematische Darstellung der Lokalisation der für die Untersuchung entnommenen Gewebestreifen  
 Abb. 2. Durchmesser des ellipsenförmigen Knorpelquerschnittes

und die Knorpeloberfläche (für einen Knorpelzylinder von 1 mm Höhe) mit der gemessenen Grundfläche und der angenommenen Höhe von 1 mm berechnet werden.

Für die Messung der Zellzahl, der Zellgrößen und der Intercellularsubstanz wurden azan-gefärbte histologische Schnitte verwendet. An je zehn verschiedenen Stellen im Randbereich und im Zentrum der Trachealknorpel wurden mikroskopische Aufnahmen in der Vergrößerung 200mal angefertigt. Diese Photographien wurden in einem Zeichengerät im Maßstab 1:10 nachvergrößert und die Umrisse der Knorpelzellen auf weißem Filterpapier nachgezeichnet. Außerdem wurden im selben Maßstab die Umrisse der gesamten photographierten Knorpelausschnitte gezeichnet. Die Fläche der Knorpelzellen und die Fläche der Knorpelausschnitte wurden planimetriert. Aus der Differenz der Knorpelausschnittfläche minus der Gesamtzellfläche (in dem Knorpelausschnitt) ergab sich die Intercellularsubstanzfläche. Sämtliche Werte wurden zunächst in  $\mu^2$  umgerechnet. Außerdem wurde die Zellzahl in den Knorpelausschnittflächen gezählt.

Die in der Flächendimension (F) gemessenen Werte wurden in ein Volumen von  $1 \text{ mm}^3$  Knorpel nach der Formel  $V = \sqrt{F^3}$  umgerechnet. Diese Umrechnung führt nicht zu exakten absoluten Werten. Es lassen sich aber wertvolle Vergleichswerte ermitteln.

Für alle gemessenen Werte wurden die Mittelwerte errechnet. Die statistische Streuung der Mittelwerte wurde nach der Formel

$$s = \pm \sqrt{\frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{N}}{N-1}}.$$

ermittelt.

### Ergebnisse

Die Ergebnisse basieren auf Meßwerten, die aus histologischen Stufenschnitten sämtlicher Knorpel von 20 Luftröhren gewonnen wurden.

*Morphologische Beschreibung des Trachealknorpels.* Die menschliche Trachea enthält etwa 16—20 hufeisenförmig gestaltete Knorpel. Jeder Knorpel wird von

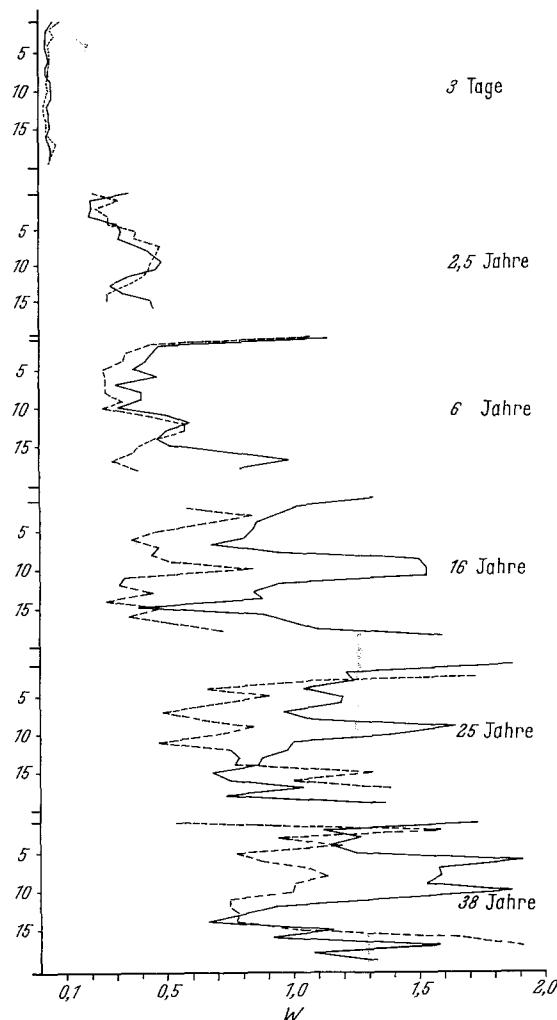


Abb. 3. Darstellung des Widerstandsmomentes ( $W$ ) für die einzelnen Knorpelspangen in medialen und lateralen Bereichen in Abhängigkeit vom Lebensalter

zellreichem kollagenen Bindegewebe umgeben. Das Perichondrium geht in die Ligamenta anularia trachealia über. Sie verbinden die Knorpelringe untereinander. Die dorsal offenen Knorpelringe werden durch die Pars membranacea verschlossen.

Im hyalinen Knorpel junger Kinder liegen die Knorpelzellen einzeln. Mit zunehmendem Alter findet man eine Zusammenlagerung der Knorpelzellen zu kleinen Gruppen, die von einer Knorpelzellkapsel umgeben werden. An die

Knorpelzellkapsel schließt sich der Knorpelzellhof an, der durch eine starke Anfärbung mit basischen Farbstoffen gekennzeichnet ist. Er ist Bestandteil der Intercellularsubstanz. Zwischen den Knorpelzellgruppen mit ihren Höfen (Territorien) findet sich die meist schwächer basophil oder sogar eosinophil färbbare

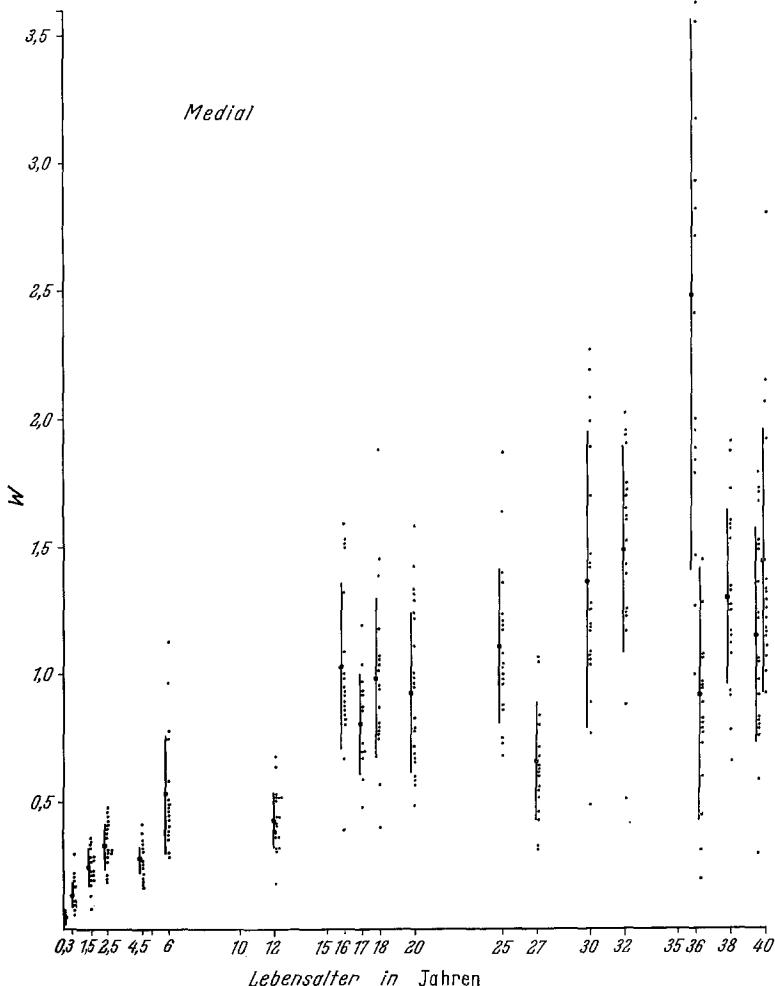


Abb. 4. Darstellung des Widerstandsmomentes ( $W$ ) im medialen Bereich in Abhängigkeit vom Lebensalter.  
 ● Einzelwerte; ○ Mittelwert; — Bereich der statistischen Streuung

Interterritorials substanz (Ursache der Eosinophilie s. BENEKE u. Mitarb., 1966). Die Zellzahl, die Zellgröße, die Zellkerngröße und die Zellform variieren sowohl nach dem Lebensalter wie auch nach der Lokalisation innerhalb des Knorpels. Auf diese Veränderungen wird besonders bei der Darstellung der Meßergebnisse eingegangen werden.

*Berechnung des Widerstandsmomentes der Trachealknorpel.* Entwicklung und Wachstum hyalinen Knorpels werden von physikalischen Beanspruchungen beeinflußt. Somit stellt die Knorpelform, die Knorpellänge, die Knorpelbreite und die Knorpeldicke (Höhe) eine Anpassung an diese physikalischen Kräfte dar.

Einen Anhaltspunkt für die Belastbarkeit des Knorpels gibt das Widerstandsmoment, das auch in der Technik für statische Berechnungen Anwendung findet.

In Abhängigkeit vom Lebensalter wurden die Widerstandsmomente der Trachealknorpel berechnet. In Abb. 3 sind die Widerstandsmomente für jeden einzelnen Trachealknorpel der Luftröhre eines 3 Tage, eines 2,5 Jahre und eines 6 Jahre alten Kindes sowie eines 16, 25 und 38 Jahre alten Mannes dargestellt. Die ausgezogenen Linien geben die Widerstandsmomente wieder, die aus Messungen in der vorderen Medianlinie (vgl. Abb. 3) gewonnen wurden, während die Widerstandsmomente der lateralen Knorpelbereiche (vgl. Abb. 3) durch gestrichelte

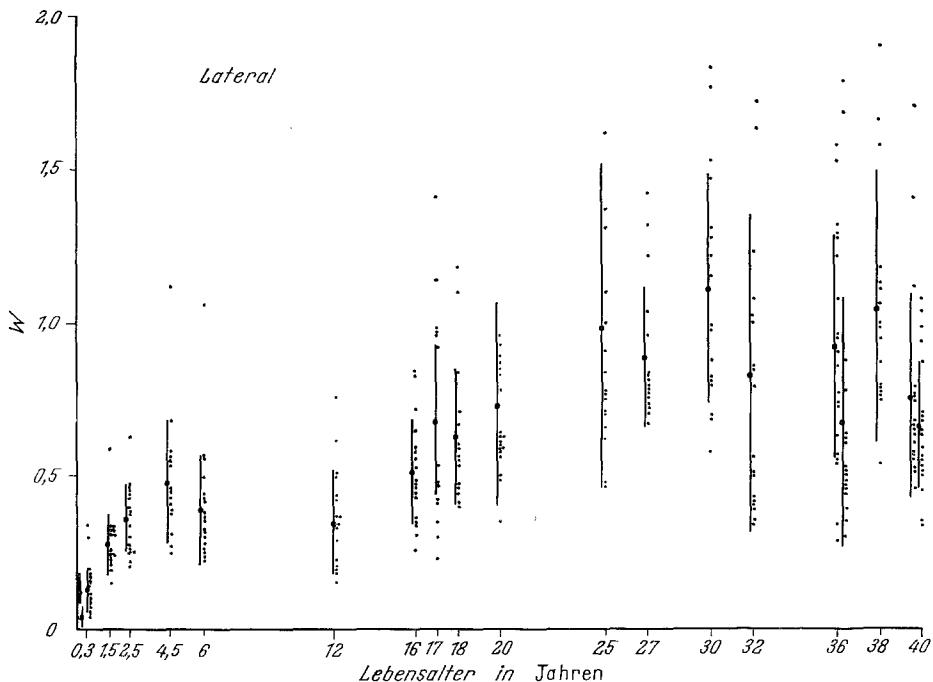


Abb. 5. Darstellung des Widerstandsmomentes ( $W$ ) in lateralen Bereichen in Abhängigkeit vom Lebensalter.  
 ● Einzelwerte; ● Mittelwert; — Bereich der statistischen Streuung

Linien gekennzeichnet sind. Das Widerstandsmoment ist in allen Knorpelringen bei Neugeborenen etwa gleich groß (Abb. 3). Mit zunehmendem Lebensalter vergrößert sich das Widerstandsmoment in allen Trachealknorpeln. Diese Erhöhung ist im medianen Knorpelbereich größer als im lateralen. Außerdem kann festgestellt werden, daß die Widerstandsmomente der ersten (Kehlkopfnähe) und der letzten (Bifurkationsnähe) Knorpelringe mit zunehmendem Alter besonders groß werden. Daneben kommt es, bereits mit  $2\frac{1}{2}$  Jahren beginnend, zu einer beträchtlichen Erhöhung des Widerstandsmomentes der Knorpel in Tracheamitte. In Abb. 4 (Widerstandsmomente in Abhängigkeit vom Alter in medianen Knorpelbereichen) und Abb. 5 (Widerstandsmomente in Abhängigkeit vom Alter in lateralen Knorpelbereichen) sind die Widerstandsmomente in Abhängigkeit vom Alter dargestellt. Die kleinen Punkte geben die einzelnen berechneten Werte für jeden Trachealring an, die größeren Punkte stellen die daraus berechneten Mittelwerte dar. Die ausgezogenen Linien zeigen den Bereich der statistischen

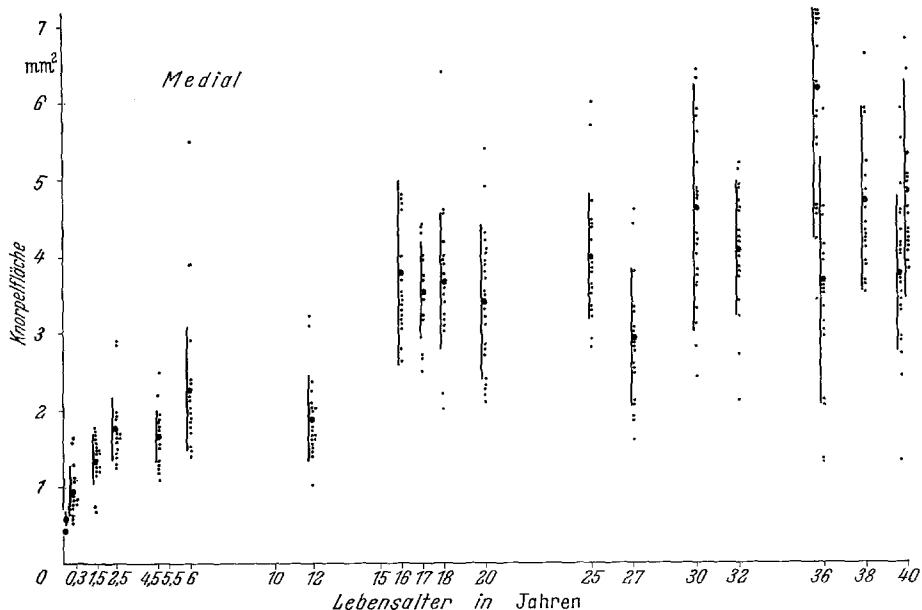


Abb. 6. Darstellung der Knorpelquerschnittsflächen im medialen Bereich in Abhängigkeit vom Lebensalter.  
 ● Einzelwerte; ● Mittelwert; — Bereich der statistischen Streuung

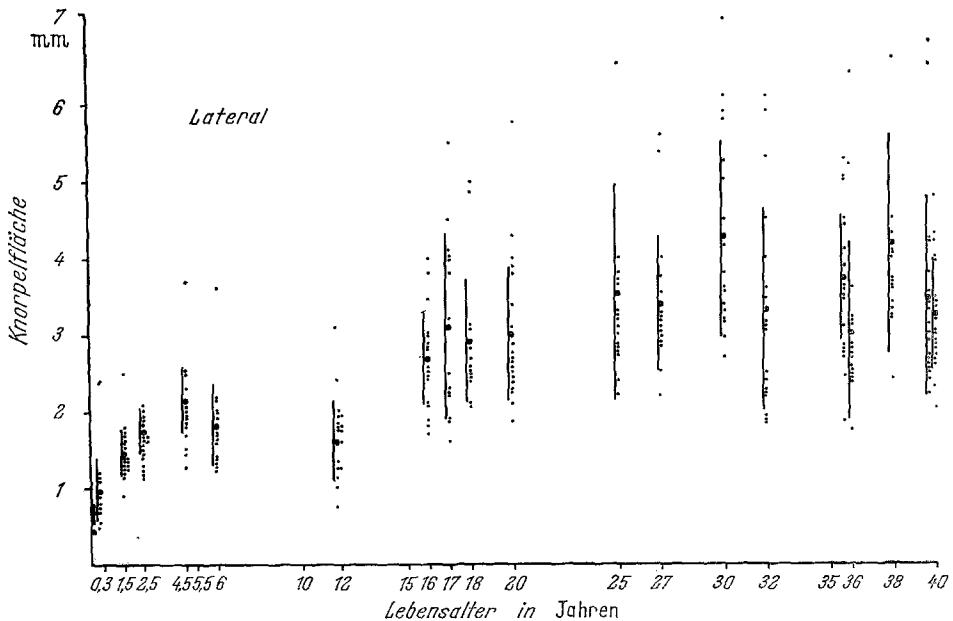


Abb. 7. Darstellung der Knorpelquerschnittsflächen in lateralen Bereichen in Abhängigkeit vom Lebensalter.  
 ● Einzelwerte; ● Mittelwert; — Bereich der statistischen Streuung

Streuung an. Im Vergleich beider Kurven erkennt man, wie auch bereits aus Abb. 3 hervorging, daß die Widerstandsmomente der Trachealknorpel in der vorderen Medianebene höher sind als in den lateralen Knorpelbereichen. In Abhängigkeit vom Alter vergrößert sich das Widerstandsmoment (Mittelwerte)

exponentiell, wobei etwas um das 30. Lebensjahr ein nahezu gleichbleibender Wert erreicht wird. Die statistische Streuung der Einzelwerte um den Mittelwert ist recht erheblich. Dies erklärt sich dadurch, daß innerhalb einer Trachea die einzelnen Knorpelspangen recht unterschiedliche Widerstandsmomente haben (vgl. Abb. 3).

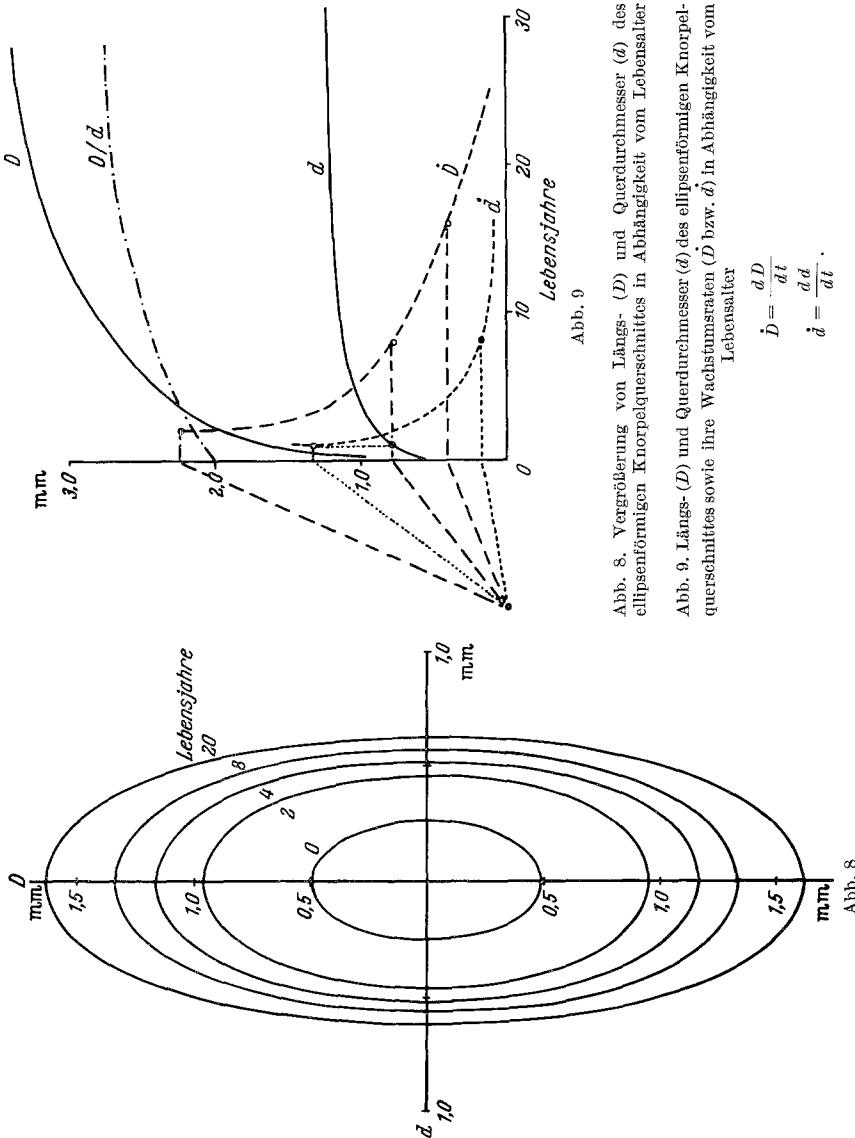
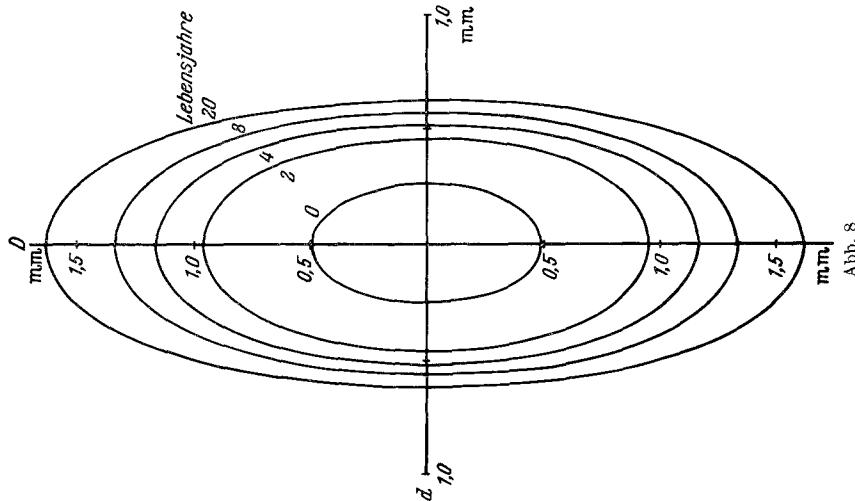


Abb. 8. Vergrößerung von Längs- ( $D$ ) und Querdurchmesser ( $d$ ) des ellipsenförmigen Knorpelquerschnittes in Abhängigkeit vom Lebensalter

Abb. 9. Längs- ( $D$ ) und Querdurchmesser ( $d$ ) des ellipsenförmigen Knorpelquerschnittes sowie ihre Wachstumsraten ( $\dot{D}$  bzw.  $\dot{d}$ ) in Abhängigkeit vom Lebensalter



*Messung der Knorpelfläche.* Die Erhöhung des Widerstandsmomentes ist durch eine Vergrößerung der Knorpelquerschnittsfläche bedingt. Abb. 6 (Knorpelfläche in der vorderen Medianebene) und Abb. 7 (Knorpelfläche in lateralnen Bereichen) lassen erkennen, daß mit zunehmendem Alter die Knorpelfläche zunimmt. Aus den Abbildungen geht hervor, daß die Knorpelfläche in medianen Bereichen der

Trachealringe absolut größer ist als in den lateralen. In beiden Bereichen vergrößert sich die Knorpelfläche exponentiell. Etwa vom 30. Lebensjahr an behält sie einen nahezu gleichbleibenden Wert. In Abb. 8 wurde die Wachstumsform und in Abb. 9 die Wachstumsrate der Knorpelspangenquerschnitte nach den Meßwerten in Abhängigkeit vom Lebensalter konstruiert. Beide Durchmesser der

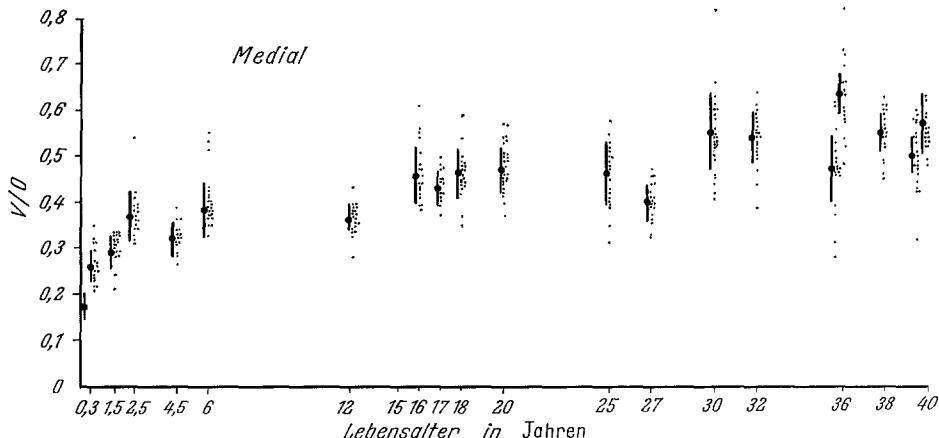


Abb. 10. Darstellung des Volumen-Oberflächen-Quotienten ( $Q = \frac{\text{Volumen}}{\text{Oberfläche}}$ ) im medialen Bereich in Abhängigkeit vom Lebensalter. ● Einzelwerte; ○ Mittelwert; — Bereich der statistischen Streuung

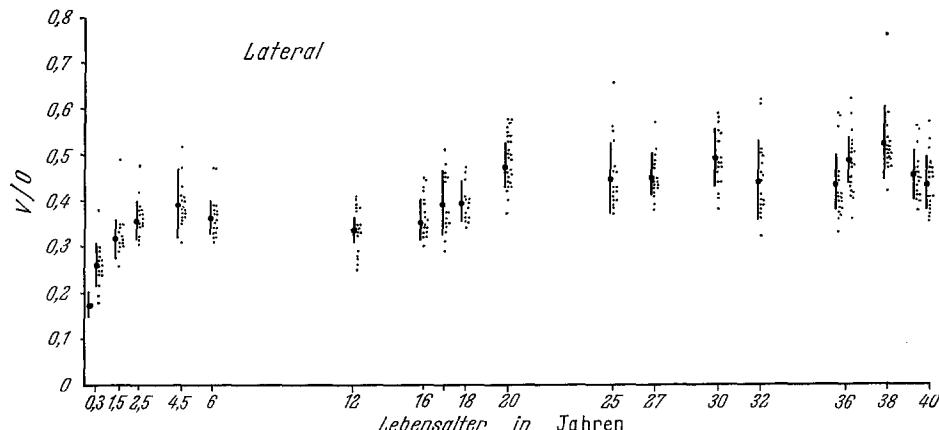


Abb. 11. Darstellung des Volumen-Oberflächen-Quotienten ( $Q = \frac{\text{Volumen}}{\text{Oberfläche}}$ ) in lateralen Bereichen in Abhängigkeit vom Lebensalter. ● Einzelwerte; ○ Mittelwert; — Bereich der statistischen Streuung

ellipsenförmigen Knorpel vergrößern sich mit zunehmenden Alter (Abb. 8). Da der craniocaudale Durchmesser schneller wächst als der ventrodorsale, entsteht eine langgezogene Ellipse, was für die Oberflächen-Volumen-Beziehungen von Bedeutung ist. Die Längenzunahme der Durchmesser in der Zeit (Lebensalter) ist in Abb. 9 dargestellt. Der ventrodorsale Durchmesser (d) stellt praktisch mit dem 10. Lebensjahr sein Wachstum ein. Dagegen zeigt der craniocaudale Durchmesser (D) bis zum 30. Lebensjahr eine kontinuierliche Verlängerung, die die Flächenzunahme der Knorpelspangenquerschnitte (Abb. 6 und 7) bedingt. Die

Differentialfunktionen  $\frac{dD}{dt}$  ( $\dot{D}$ ) bzw.  $\frac{dO}{dt}$  ( $\dot{O}$ ), geben die Wachstumsraten wieder. Die größte Längenzunahme der Ellipsendurchmesser erfolgt bis zum 5. Lebensjahr. Später werden sie wesentlich geringer.

*Berechnung des Verhältnisses von Knorpelvolumen zu Knorpeloberfläche.* Da der gefäßlose hyaline Knorpel allein durch Diffusion ernährt wird, sind Veränderungen des Verhältnisses von Knorpelvolumen ( $V$ ) zu Knorpeloberfläche ( $O$ ) interessant. Alle für die Knorpelnährung notwendigen Stoffe müssen durch eine bestimmte Oberfläche diffundieren, um ein bestimmtes Knorpelvolumen zu versorgen. Wie die Abb. 10 und 11 zeigen, verändert sich dieses Verhältnis ( $V/O$ -Quotient) in Abhängigkeit vom Alter. Die deutlichsten Veränderungen liegen sowohl im medianen wie im lateralen Knorpelbereich zwischen dem ersten und dem 20. Lebensjahr. Bis zu diesem Lebensjahr steigt der Quotient von annähernd 0,15 auf Werte um 0,45 an. Das bedeutet, daß am Ende dieser Altersperiode gegenüber einem Neugeborenen das dreifache Knorpelvolumen durch die gleiche Knorpeloberfläche ernährt werden muß. Vom 20. Lebensjahr an bis zum 40. Lebensjahr bleibt der  $V/O$ -Quotient weitgehend konstant. Offenbar ist jetzt also die kleinstmögliche Knorpeloberfläche erreicht, die für die Ernährung des Knorpelvolumens gerade noch ausreicht.

Obgleich sich der  $V/O$ -Quotient bis zum 20. Lebensjahr deutlich verschlechtert, wird die nachweisbare Erhöhung des Quotienten durch das unterschiedliche Wachstum der beiden Ellipsendurchmesser (Abb. 9) möglichst gering gehalten. Würden beide Durchmesser der Knorpelspangenquerschnitte, wie sie beim Neugeborenen gemessen wurden, gleichmäßig wachsen, wäre der  $V/O$ -Quotient weit aus höher und damit die Ernährung ungünstiger.

*Zellzahl in 1 mm<sup>3</sup> Knorpelvolumen.* Die bisher beschriebenen Veränderungen des hyalinen Knorpels der Trachea ließen vermuten, daß sich die mikroskopische Struktur des Knorpels ebenfalls verändern muß. Wie in Abb. 12 dargestellt ist verringert sich die Zahl der Zellen in 1 mm<sup>3</sup> Knorpel in Abhängigkeit vom Lebensalter. In den Randteilen des Knorpels verringert sich die Zellzahl pro Volumeneinheit gering, sehr stark aber im Knorpelzentrum. So finden sich z. B. im Knorpelzentrum bei einem Neugeborenen Kind in einem 1 mm<sup>3</sup> Knorpel etwa  $1,8 \cdot 10^5$  Zellen, während bei einem Erwachsenen zwischen 30 und 40 Jahren in gleicher Lokalisation nur noch zwischen  $3-4 \cdot 10^3$  Zellen vorhanden sind.

*Volumen Intercellularsubstanz pro Knorpelzelle.* Das Volumen Intercellularsubstanz, das auf eine Knorpelzelle entfällt, nimmt im Randgebiet des hyalinen Knorpels mit dem Alter nur relativ wenig zu (Abb. 13). Wie jedoch zu erwarten war, steigt die Intercellularsubstanzmenge, die auf eine Knorpelzelle entfällt, im Knorpelzentrum gewaltig an. Dieser Anstieg ist besonders stark zwischen dem 2. und dem 20. Lebensjahr. Zwischen 20 und 40 Lebensjahren ist nur noch ein geringer Anstieg des Intercellularsubstanzvolumens pro Knorpelzelle zu beobachten.

*Zellfläche bzw. Zellvolumen in 1 mm<sup>3</sup> Knorpel.* Die gemessenen Zellgrößen wurden in Abb. 14 in Abhängigkeit vom Alter in Häufigkeitsverteilungen, getrennt für den Knorpelrand und das Knorpelzentrum, dargestellt. Mit zunehmendem Alter nimmt die Zellgröße zu. Vom 3. Lebensjahr an findet man im Knorpelzentrum mehr größere Zellen als im Knorpelrand. Außerdem zeigen die Häufig-

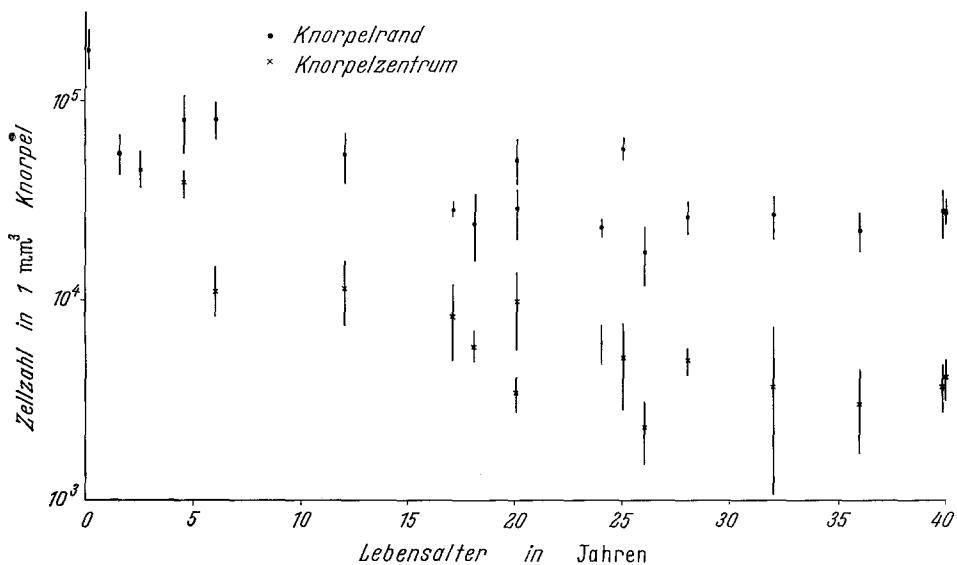


Abb. 12. Zellzahl in  $1 \text{ mm}^3$  Knorpel im Knorpelrand (●) und im Knorpelzentrum (×) in Abhängigkeit vom Lebensalter. ● bzw. × Mittelwert; — Bereich der statistischen Streuung

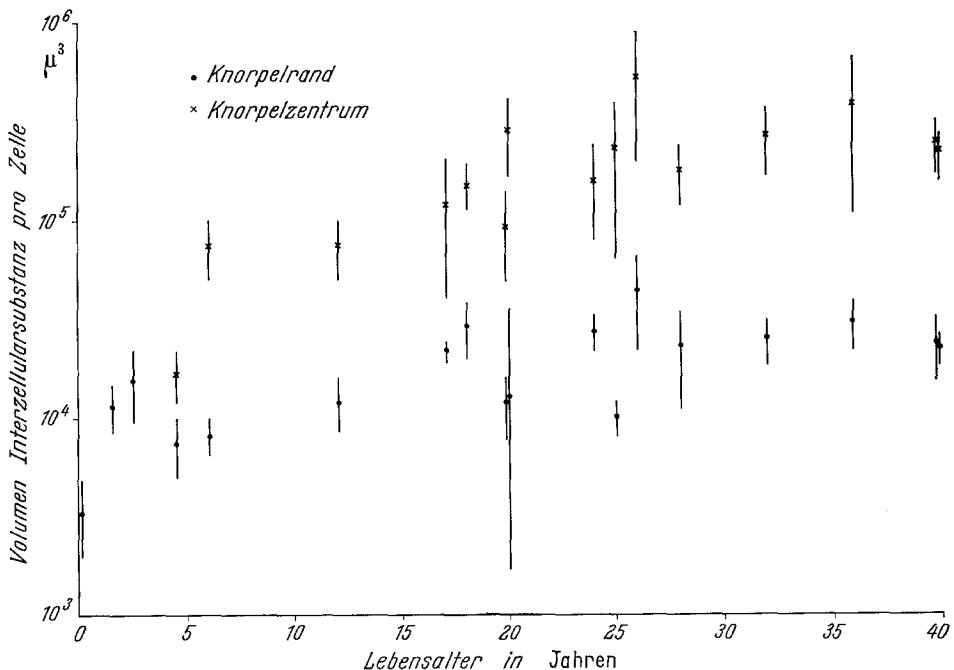


Abb. 13. Volumen Interzellulärsubstanz ( $\mu^3$ ) pro Knorpelzelle im Knorpelrand (●) und im Knorpelzentrum (×) in Abhängigkeit vom Lebensalter. ● bzw. × Mittelwert; — Bereich der statistischen Streuung

keitsdiagramme der Knorpelzellen aus den Randgebieten eine einseitige Verteilung, während sich bei den Knorpelzellen aus dem Zentrum eine zweiseitige Verteilung ergibt. Daraus kann geschlossen werden, daß die Knorpelzellen vornehmlich in der Knorpelperipherie wachsen und in der Mehrzahl große Zellen in das Knorpelzentrum verlagert werden (appositionelles Knorpelwachstum).

In Abb. 15 ist das Zellvolumen in einem  $\text{mm}^3$  Knorpel in Abhängigkeit vom Lebensalter dargestellt. Daraus geht hervor, daß das Zellvolumen pro Knorpelvolumeneinheit im Randgebiet des Knorpels bis zum 40. Lebensjahr nahezu

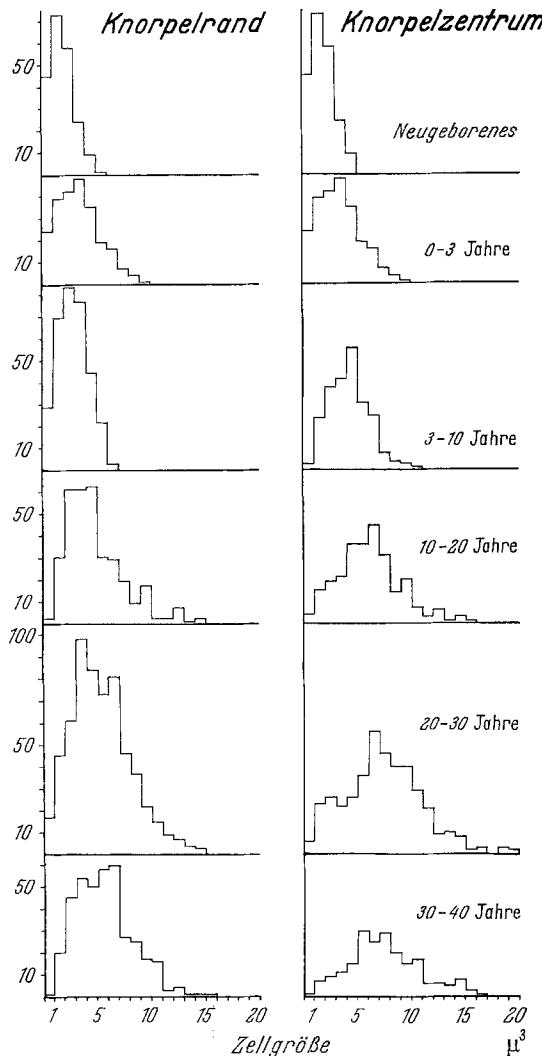


Abb. 14. Häufigkeitsverteilungen der Zellgrößen im Knorpelrand und im Knorpelzentrum in Abhängigkeit vom Lebensalter

gleichbleibt. Da wir festgestellt hatten (vgl. Abb. 14), daß sich auch im Randgebiet die durchschnittliche Zellgröße vergrößert, muß sich gleichsinnig mit der Zellvergrößerung die Menge der Intercellularsubstanz im Randgebiet vermehren. Im Knorpelzentrum nimmt dagegen das Zellvolumen in einem  $\text{mm}^3$  Knorpel mit zunehmendem Alter ab, obgleich die einzelne Zelle im Knorpelzentrum (vgl. Abb. 14) größer wird. Dies kann nur durch eine Verringerung der absoluten Zellzahl oder durch eine unverhältnismäßig große Vermehrung der Intercellularsubstanz im Knorpelzentrum gedeutet werden.

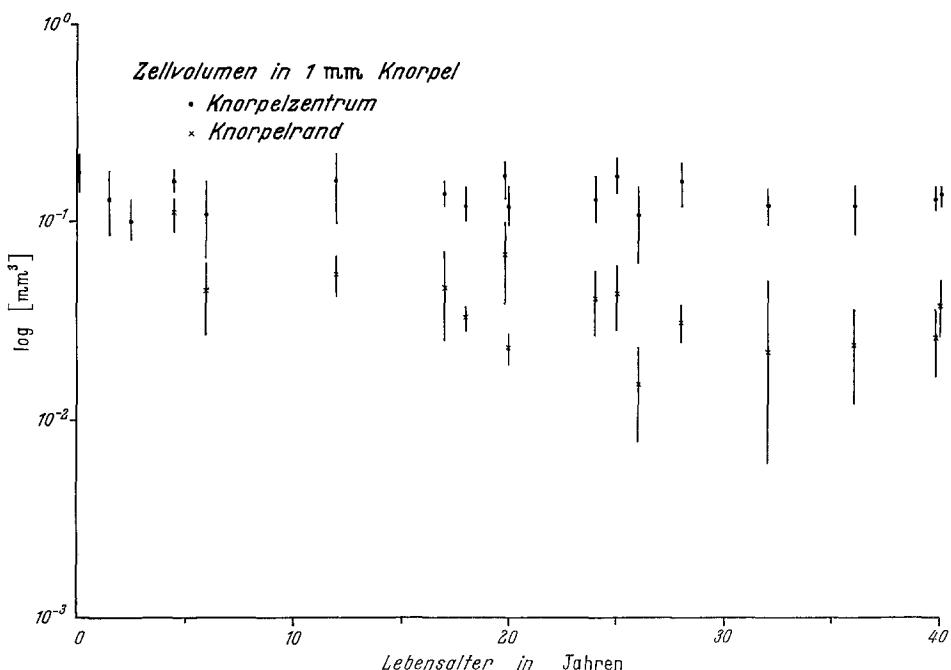


Abb. 15. Gesamtzellvolumen in  $1 \text{ mm}^3$  Knorpel im Knorpelrand (●) und im Knorpelzentrum (×) in Abhängigkeit vom Lebensalter. ● bzw. × Mittelwert; — Bereich der statistischen Streuung

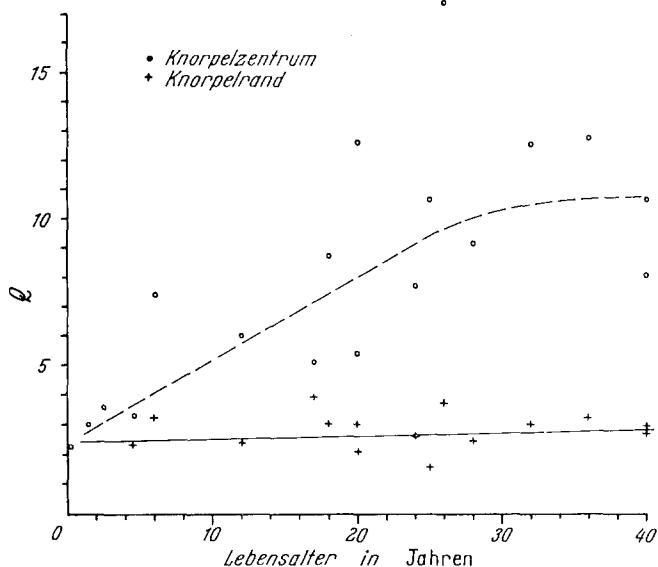


Abb. 16. Darstellung des Quotienten von Intercellularfläche zu Gesamzellfläche in  $1 \text{ mm}^2$  Knorpel für den Knorpelrand (+) und das Knorpelzentrum (○) in Abhängigkeit vom Lebensalter. ○ bzw. + Mittelwert;  

$$Q = \frac{\text{Intercellularsubstanzfläche in } 1 \text{ mm}^2 \text{ Knorpel}}{\text{Gesamzellfläche in } 1 \text{ mm}^2 \text{ Knorpel}}$$

*Zellfläche pro Intercellularsubstanzfläche in Abhängigkeit vom Lebensalter.* Es konnte festgestellt werden, daß sowohl die Zellfläche bzw. das Zellvolumen in der

Volumeneinheit Knorpel wie auch das Volumen der Intercellularsubstanz zunimmt. Daher sollte nun geprüft werden, wie die Vergrößerung der Zellfläche mit der Vergrößerung der Intercellularsubstanzfläche korreliert ist. In Abb. 16 sind die Ergebnisse dargestellt. Dabei zeigt sich, daß der Quotient  $Q$ , der die Intercellularsubstanzfläche dividiert durch die Zellfläche wiedergibt, in den untersuchten Lebensaltern im Knorpelrand gleichbleibt. Das bedeutet, daß bis zum 40. Lebensjahr im Knorpelrand, dort wo neuer Knorpel gebildet wird, ein konstantes Verhältnis von Zellfläche und Intercellularfläche besteht. Die geringe Abnahme der Zellzahl pro Volumeneinheit (vgl. Abb. 12), wird durch eine geringe Vergrößerung der Zellfläche und damit des Einzelvolumens (vgl. Abb. 14) ausgeglichen, wodurch das gesamte Zellvolumen pro Volumeneinheit konstant bleibt (vgl. Abb. 15).

Anders sind die Verhältnisse im Zentrum des Knorpels. Hier steigt der Quotient von Intercellularsubstanz- zu Zellfläche mit erheblicher Streuung deutlich an (Abb. 16). Die Intercellularsubstanzfläche vergrößert sich stärker als die Zellfläche. Die starke Verminderung der Zellzahl pro Volumeneinheit (vgl. Abb. 12), wird durch die absolute Vergrößerung des Einzelzellvolumens (vgl. Abb. 14) nicht mehr kompensiert. Dadurch verringert sich das gesamte Zellvolumen pro Volumeneinheit Knorpel (vgl. Abb. 15). Es resultieren somit schlechtere Erhaltungsbedingungen für die Intercellularsubstanz.

### Diskussion

Der Trachealknorpel wächst bis etwa zum 25. Lebensjahr (gemessen an der Knorpelquerschnittsfläche) in medialen Bereichen der Knorpelspangen stark und in lateralen weniger stark. Die Querschnittsfläche bleibt dann weitgehend konstant, wenn man von statistischen Schwankungen absieht. Die Dicke und Höhe verleihen den Knorpelspangen ein physikalisches Widerstandsmoment, dessen Größe für die mechanische Belastbarkeit wesentlich ist. Gemäß der Flächenvergrößerung erhöht sich das Widerstandsmoment mit zunehmendem Alter. Es ist in medialen Knorpelbereichen größer als in lateralen. Die Vergrößerung des Widerstandsmomentes ist aber nicht in allen Knorpeln der gleichen Trachea gleich groß. So wird das Widerstandsmoment der ersten (Kehlkopfnähe) und letzten (Bifurkationsnähe) Trachealknorpel schon um das 6. Lebensjahr wesentlich stärker vergrößert als das der anderen Knorpelspangen. Zwischen 10 und 20 Jahren tritt eine erhebliche Erhöhung der Widerstandsmomente in den mittleren Knorpelspangen auf, die bis zum 40. Lebensjahr nachweisbar ist. Diese unterschiedliche Erhöhung des Widerstandsmomentes hängt mit der quantitativ verschiedenen mechanischen Beanspruchung der einzelnen Knorpelspangen zusammen (vgl. BENEKE u. Mitarb., 1966; HARTUNG und DÜWELING, 1964; HARTUNG, 1964).

Die notwendige mechanische Belastbarkeit des Knorpels, ausgedrückt im Widerstandsmoment, wird hauptsächlich durch ein Dickenwachstum gewährleistet. Dieses Dickenwachstum bleibt jedoch nicht ohne Folgen für die Ernährung des Knorpels.

Da hyaliner Knorpel gefäßlos ist, erfolgt die Ernährung ausschließlich durch Diffusion. Die Menge diffundierter Stoffe ist direkt proportional einem spezifischen Proportionalitätsfaktor, dem Querschnitt durch den die Diffusion

erfolgt, dem Konzentrationsgefälle, der Zeit und umgekehrt proportional der Diffusionsstrecke. Für einen Körper, der von einem Stoff diffundiert werden soll, ist also bei gleichen äußeren Bedingungen (Diffusionskonstante, Konzentrationsgefälle, Zeit) das Verhältnis von Volumen zu Oberfläche ( $V/O$ -Quotient) wichtig. Beim Trachealknorpel zeigt sich, daß dieser Quotient bereits im ersten Lebensjahrzehnt erheblich ansteigt, so daß um das 15. Lebensjahr, verglichen mit einem Neugeborenen, bereits das zwei- bis dreifache Volumen durch die gleiche Oberfläche ernährt werden muß. Der Anstieg der  $V/O$ -Quotienten wäre noch größer, würden nicht die beiden Durchmesser des ellipsenförmigen Knorpelquerschnittes ungleichmäßig wachsen. Vom 15.—40. Lebensjahr nimmt der Volumen-Oberflächenquotient nur noch in den medialen Anteilen der Knorpelringe gering zu. Nach dem Diffusionsgesetz ist das Quadrat der Diffusionsstrecke proportional der Diffusionszeit. Es wird daher auch die Diffusionszeit bei der Zunahme des Volumens erheblich ansteigen. (Verzehnfachung des Diffusionsweges = Verhundertfachung der Diffusionszeit.) Die Ernährungsverhältnisse müssen also in den zentralen Knorpelabschnitten schlechter werden. Die Verschlechterung erfolgt schon bis zum 15. Lebensjahr.

Mit diesen physikochemischen Bedingungen steht die gewebliche Umgestaltung, die der hyaline Knorpel erfährt, in Einklang. Sie ist im wachsenden Knorpel der Randbereiche eine andere als im Zentrum, eine Tatsache, die in biochemischen Untersuchungen meist unberücksichtigt bleibt.

Im *Randgebiet* entsteht mit zunehmendem Alter eine geringe Abnahme der Zellzahl in der Volumeneinheit. Damit ergibt sich eine Vermehrung des Interzellulärsubstanzvolumens pro Zelle. Da sich aber die Einzelzelle vergrößert, bleibt das Verhältnis von Interzellulärsubstanz- zu Gesamtzellvolumen in der Volumeneinheit Knorpel bis zum 40. Lebensjahr konstant. Ob die Zellvolumenvergrößerung auf einer Cytoplasmasubstanzvermehrung oder einer Zellschwellung beruht, kann noch nicht entschieden werden.

Im *Zentrum des Knorpels* verringert sich die Zellzahl viel stärker als im Randgebiet. Damit verringert sich die DNS-Menge pro Knorpelsubstanzmenge (HILZ u. Mitarb., 1963).

Auch die von BÜRGER (1947) festgestellte Verminderung des Kaliums (vorwiegend intracelluläres Kation) im alternden Knorpel, die bisher nicht erklärt werden konnte, ist dadurch bedingt. Obgleich nun in zentralen Knorpelabschnitten mit zunehmendem Alter die einzelnen Knorpelzellen auch vergrößert sind, reicht die Zellvolumenvergrößerung nicht aus, um ein konstantes Verhältnis zwischen Interzellulärsubstanzvolumen und Zellvolumen pro Knorpelvolumeneinheit zu gewährleisten. Mit zunehmendem Alter verschiebt sich dieses Verhältnis kontinuierlich zugunsten des Interzellulärsubstanzvolumens. Da der Umsatz der Interzellulärsubstanz aber eine Funktion der Zellen ist, müssen für die Erhaltung der Interzellulärsubstanz zunehmend schlechtere Bedingungen resultieren. So wird z.B. im alternden Knorpel der Einbau von  $S_{35}$  vermindert (HILZ u. Mitarb., 1963).

Die *morphologische Umgestaltung* des Knorpels bietet das Bild eines „protrahierten Infarktes“ (LINZBACH, 1955), der durch den „normalen“ Wachstumsablauf bedingt ist. Er beginnt mit dem Wachstum und hat offensichtlich bis zum

40. Lebensjahr ein Gleichgewicht erreicht, das gerade noch mit der Existenz des Knorpelgewebes vereinbar ist.

Während dieser morphologischen Umgestaltung des hyalinen Knorpels, tritt auch eine Änderung im Mucopolysaccharidmuster ein. Sie beginnt um das 20. Lebensjahr und ist etwa um das 40. Jahr abgeschlossen. Wie KAPLAN und MEYER (1959) am Rippenknorpel des Menschen zeigen konnten, wird das Chondroitinsulfat A, das hauptsächlich beim Neugeborenen zu finden ist, durch Chondroitinsulfat C und Keratosulfat ersetzt. Die biologische Bedeutung dieses Vorganges ist noch nicht bekannt.

Fast gleichzeitig ändert sich auch der Eiweißbestand der Intercellularsubstanz. Etwa mit dem 20. Lebensjahr beginnend, können tyrosin- und tryptophanhaltige Eiweißkörper in recht starker Menge auftreten, die im kindlichen Knorpel nicht nachweisbar sind (SANDRITTER und BENEKE, 1965; BENEKE, 1965; SANDRITTER und BENEKE, 1966). Sie blockieren die Sulfatgruppen der Mucopolysaccharide und verhindern damit eine metachromatische Färbung. Die Knorpelgrundsubstanz erscheint somit eosinophil. Diese Eiweißeinlagerungen sind histochemisch nachweisbare Initialveränderungen der Intercellularsubstanz und Folge der Zellveränderungen des Knorpels. Sie sind die Grundlage für die Entstehung der albuminoidkörnigen Degeneration, der Asbestfaserung und der Verkalkung, die schließlich zu Cystenbildungen und Verknöcherungen des Knorpels führen. Damit führen diese Eiweißeinlagerungen im Zentrum den endgültigen Untergang des Knorpelgewebes herbei, weil nun die Diffusionsbedingungen durch die eingelagerten und denaturierten Proteine noch schlechter werden.

### Zusammenfassung

An Stufenschnitten sämtlicher Knorpelspangen von 20 menschlichen Lufttröhren wurden das Widerstandsmoment, die Knorpelquerschnittsfläche, das Verhältnis von Knorpeloberfläche zu Knorpelvolumen, die Zellzahl pro Volumeneinheit und die Zellgröße gemessen bzw. berechnet.

Die Trachealknorpelspangen passen sich der höheren mechanischen Belastung, die mit zunehmendem Alter erfolgt, durch einen Wachstumsprozeß an. Dadurch wird das Widerstandsmoment des Knorpels erhöht. Andererseits bedingt das Wachstum schlechtere Ernährungsbedingungen für das Knorpelgewebe. Dies lässt sich aus der Vergrößerung der Durchmesser des ellipsenförmigen Knorpelquerschnittes und aus dem Volumen-Oberflächenverhältnis ableiten. Die Veränderung dieser beiden Größen lässt auf schlechtere Diffusionsbedingungen im Knorpel mit zunehmendem Alter schließen. Die Folgen sind: Verminderung der Zellzahl pro Volumeneinheit Knorpel (besonders im Knorpelzentrum), und Degenerationen in der Intercellularsubstanz (albuminoid-körnige Degeneration, Cystenbildungen), die schließlich eine Knochenbildung innerhalb des Knorpels bedingen.

### Growth and Degeneration of the Tracheal Cartilage

#### Summary

In step-sections of all cartilaginous rings of 20 human tracheae the following were measured or calculated: the resistance factor, the cross-sectional area of the cartilage, the relationship between the surface of the cartilage to its volume, the

number of cells per unit volume, and the area or volume of the cells. With advancing age the cartilaginous rings adapt to the increased mechanical stress by a growth process. The resistance factor of the cartilage thus becomes increased. On the other hand, the growth results in poorer nutrition for the cartilage. This may be inferred from the enlargement of the diameter of the elliptical cross-section of the cartilage and from the volume/surface ratio.

The changes of these values point to poorer conditions of diffusion into the cartilage with advancing age. The results of this are: a decrease in the cell number per unit volume, especially of the center of the cartilage, and a degeneration of the intercellular substance (albuminous, granular degeneration, cyst formation), which eventually leads to the formation of bone within the cartilage.

### Literatur

- ALTMANN, K.: Zur kausalen Histogenese des Knorpels. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1964.
- BENEKE, G.: Zur Pathogenese degenerativer Gelenkerkrankungen. Ref. Hamburger Ärzteblatt **19** (1964).
- O. ENDRES, H. BECKER u. H. NITSCHKE: Wachstum und altersabhängige Strukturveränderungen der menschlichen Trachea. (Im Druck.)
- H. NITSCHKE, G. SCHLÜTER u. W. SANDRITTER: Untersuchungen zur Eosinophilie hyalinen Knorpels. (Im Druck.)
- BÜRGER, M.: Altern und Krankheit. Leipzig: Thieme 1947.
- HARTUNG, W.: Zur Histomechanik der Trachea. Verh. dtsch. Ges. Path. **48**, 330—331 (1964).
- , u. A. DÜWELING: Histomechanische Messungen an menschlichen Leichentracheen. Medicina thoracalis **21**, 257—274 (1964).
- HEIDENHAIN: Über die Mallorysche Bindegewebsfärbung mit Karmin und Azokarmin als Vorfarben. Z. wiss. Med. **32**, 361—372 (1915).
- HILZ, H., C. ERICH u. D. GLAUBITT: Veränderungen von Zelldichte und Polysaccharidstoffwechsel im alternden Bindegewebe. Klin. Wschr. **41**, 332—335 (1963).
- KAPLAN, D., and K. MEYER: Ageing of human cartilage. Nature (Lond.) **183**, 1267—1268 (1959).
- LILLIE, R. D.: Histopathologie technic and practicel histochemistry. The Blakiston Division. New York-Toronto-London: McGraw-Hill Book Co. 1954.
- LINZBACH, A. J.: Vergleich der dystrophischen Vorgänge an Knorpel und Arterien. Virchows Arch. path. Anat. **311**, 432—508 (1944).
- Quantitative Biologie und Morphologie des Wachstums einschließlich Hypertrophie und Riesenzellen. In: F. BÜCHNER, E. LETTERER u. F. ROULET, Handbuch der Allgemeinen Pathologie, Bd. VI/1. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- SANDRITTER, W., u. G. BENEKE: Histochemische Modelluntersuchungen zur Pathogenese des Rheumatismus. Rheumatismus **36**, 1—12 (1965).
- — Reaktionsmöglichkeiten von Bluteiweißkörpern im Bindegewebe und deren Bedeutung für das rheumatische Geschehen. Rheumatismus. (Im Druck.)

Doz. Dr. G. BENEKE  
Pathologisches Institut der Justus Liebig-Universität  
63 Gießen, Klinikstr. 32g