

Untersuchungen über Wachstum und Altern der menschlichen Rippenknorpel

Günter Rahlf

Pathologisches Institut der Universität Göttingen
(Direktor: Prof. A. J. Linzbach)

Eingegangen am 20. April 1972

Studies on the Growth and Ageing of Costal Cartilage

Summary. The surface area of cross-sections of costal cartilage increases in both sexes up to the age of 30 years. Fibrillation as well as "asbestos degeneration" starts at the age of 11–15 years. A brown colour of the central area (surrounded by the white cortex) appears at 26–30 years only. The white cortex diminishes with advancing years thereafter. The density of the cell population decreases in the central area with age. In any age group the density of the cell population is highest in the periphery and diminishes toward the centre. In the white cortical zone a density of 120 cells per mm^2 of cross-sectional surface area is maintained during life.

Warburg's model of critical thickness of tissue sections is not applicable to costal cartilage without amendments. One can conclude that the diffusion rate within the costal cartilage depends on age.

Zusammenfassung. Die Querschnittsflächen des Rippenknorpels vergrößern sich bei Männern und Frauen nur bis zum 30. Lebensjahr. Die ersten degenerativen Umschichtungen in Form der Faserdemaskierung und Asbestfaserung treten in der Altersgruppe von 11 bis 15 Jahren auf. Eine makroskopisch sichtbare weiße Rindenzone und ein bräunliches Zentrum bilden sich erst in der Altersklasse von 26–30 Jahren aus. Die weiße Rindenzone verschmälert sich mit zunehmendem Alter. Die Zelldichte der gesamten Knorpelquerschnitte vermindert sich mit jeder höheren Altersklasse. In jeder einzelnen Altersgruppe nimmt die Zelldichte von der Oberfläche zum Zentrum ab. In der weißen Rindenzone kann während des gesamten Lebens bei Männern und Frauen eine Zelldichte von 120 Zellen pro mm^2 aufrechterhalten werden.

Das Modell der Grenzschnittdicke Warburgs ist nicht ohne weiteres auf das lebende Rippenknorpelgewebe übertragbar. Die Güte der Diffusion ist altersabhängig.

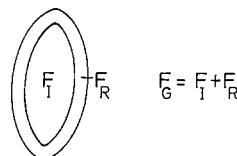
Einleitung

Das Knorpelgewebe der Rippen enthält nur wenig Capillaren. Sauerstoffversorgung und Ernährung erfolgen durch Diffusion von der Oberfläche. Auf Querschnitten durch Rippenknorpel des Erwachsenen erkennt man eine äußere weiße Ringzone und ein bräunliches Zentrum. Die äußere Ringzone könnte als intakte Knorpelschicht im Sinne der Grenzschnittdicke Warburgs gedeutet werden, die zentrale Zone als Knorpelgewebe mit degenerativen Veränderungen. Wenn diese Voraussetzung gilt, müßte der kleine Durchmesser von Knorpelquerschnitten bei Kindern ohne degenerative Veränderungen im Knorpelgewebe doppelt so groß sein wie die Dicke der äußeren Ringzone des Erwachsenen. Zur Prüfung dieser Annahme wurden die Knorpel der 2.—8. rechtsseitigen Rippen von 100 männlichen und 100 weiblichen Leichen im Alter von 1—80 Jahren untersucht.

Methode

Von den Rippen wurden 5 cm lange Stücke mit den Knorpel-Knochengrenzen entnommen und 24 Std in 4%igem Formalin fixiert. Die größeren longitudinalen Durchmesser der Rippen wurden mit einer Schublehre an der Knorpel-Knochen-grenze gemessen. An jeder Rippe wurde medial von der Knorpel-Knochengrenze im Abstand des jeweiligen Durchmessers eine Knorpelscheibe von 0,5—1 mm Dicke herausgeschnitten oder gesägt. Nach Entfernen des Perichondriums wurden diese Knorpelscheiben (pro Fall 7 Stück) mit einem photographischen Vergrößerungsapparat im Maßstab 2:1 auf Papier projiziert und ihre Umrisse mit einem harten Bleistift nachgezeichnet. Wenn die weiße Ringzone der Erwachsenen bereits ausgebildet war, erschien sie in der Projektion als dunkles Band, das sich scharf von dem helleren Zentrum absetzte. Die Grenze zwischen Ringzone und Zentrum konnte so abgezeichnet werden. Waren die Rippenknorpel nicht in Scheiben schneidbar, wurden die Oberflächen der Knorpelquerschnitte geglättet. Auf durchsichtigem Papier wurden dann die Umrisse der Knorpelflächen und die Grenzen zwischen bräunlichen Zentren und weißen Ringzonen im Maßstab 1:1 durchgezeichnet.

Die Größe der Querschnittsflächen wurden planimetrisch bestimmt. Als Gesamtfläche F_G bezeichneten wir die Fläche, die innerhalb des äußeren Umfangs lag. Die Innenfläche F_I bildete das bräunliche Zentrum. Die weiße Ringzone wurde als Ringfläche F_R bezeichnet.



Aus den Werten der 3 Flächengrößen der 2.—8. Rippe errechneten wir für jeden Fall den Mittelwert der Flächen. Aus diesen Mittelwerten wurden die mittlere Ringdicke, die mittlere Länge der kleinen Ellipsenhalbachse für die Gesamtfläche und für die Innenfläche abgeleitet. Wir machten dabei die Voraussetzung, daß die Durchschnittsfläche die Gestalt einer Ellipse hatte, deren große Ellipsenhalbachse (b) doppelt so lang ist wie die kleine Ellipsenhalbachse (a). Der Flächeninhalt wurde nach der Formel $F = \pi b a$ berechnet, den Umfang (U) ermittelten wir nach der Formel $U = \pi (a + b)$, die Ringdicke (d_R) nach der Gleichung $d_R = \frac{F_R}{U}$. Die statistische Streuung der Mittelwerte wurde nach der Formel

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

die Streuung der Stichprobenmittel nach der Formel $s_m = \frac{s}{\sqrt{n}}$ errechnet.

Die Flächen wurden in mm^2 , die Strecken in mm angegeben.

Histologisch untersuchten wir aus jeder Altersklasse 3 Fälle. Gefärbt wurden die Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin. Wir verwendeten nur Gefrierschnitte, deren Dicke 10μ betrug. Zur Bestimmung der Zelldichten in verschiedenen Schichten

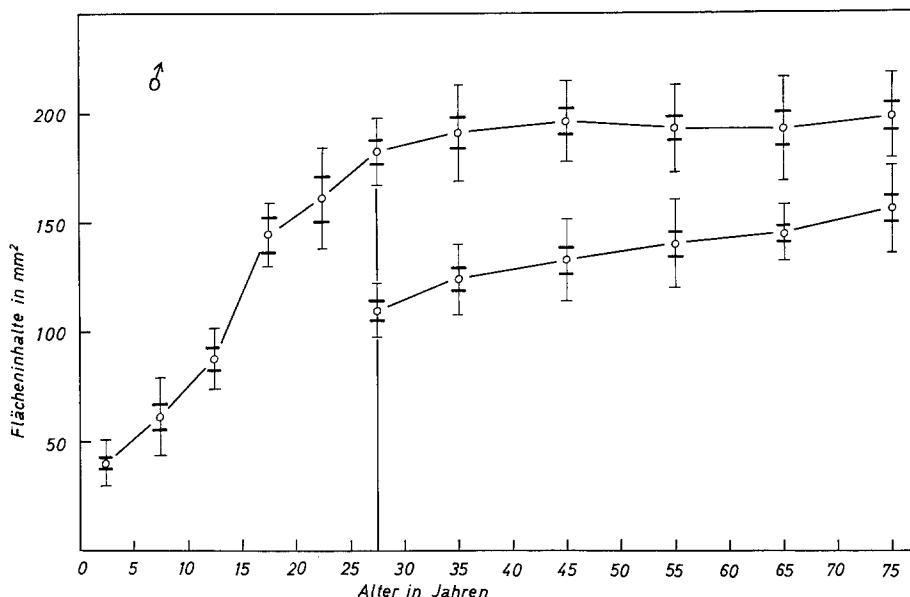


Abb. 1. Wachstum der Gesamtknorpelquerschnittsfläche F_G und Innenfläche F_I in mm^2 für Männer in den einzelnen Altersklassen. Obere Kurve = F_G , untere Kurve = F_I

der Querschnittsfläche wurden Schnitte ausgewählt, deren Flächengröße und Ellipsenhalbachse dem errechneten Durchschnittswert für jede Altersklasse entsprach. Diese Schnitte wurden 1:80 vergrößert und die Zellen mit einem Zeichengerät auf Zeichenpapier übertragen. Die Zellzeichnungen wurden dann auf maßstabsgerecht vergrößerte graphische Darstellungen der Ellipsenhalbachsen eingetragen. Insgesamt fertigten wir 66 dieser Zelldarstellungen an und errechneten aus 3 Fällen pro Altersklasse die Mittelwerte für die Zelldichten.

Ergebnisse

In der ersten Abbildung wird das Wachstum Knorpelquerschnittsflächen bei den Männern dargestellt. Auf der Ordinate ist der Flächeninhalt in mm^2 , auf der Abszisse das Alter in Jahren abgetragen und in Altersklassen zusammengefaßt. Außerdem ist die statistische Streuung der Mittelwerte und die Streuung der Stichprobenmittel mit eingezeichnet. Die obere Kurve zeigt die Werte der mittleren Gesamtquerschnittsflächen an. Die untere Kurve gibt die Größe der mittleren Innenflächen an. Die Abstände der beiden Kurven entsprechen den Ringflächen. Nach Abschluß des Wachstums im Alter von 30 Jahren ist bei den Männern die mittlere Gesamtquerschnittsfläche um 50 mm^2 größer als bei den Frauen. Die bräunliche Innenfläche läßt sich von der weißen Rindenschicht erst vom 26.—30. Lebensjahr an deutlich abgrenzen. Sie vergrößert sich mit zunehmendem Alter. Die mittlere Größe der Ringfläche nimmt mit zunehmendem Alter bei beiden Geschlechtern ab. Die Ringfläche ist bei den Männern in allen Altersstufen gleichbleibend etwa 10 mm^2 größer als bei den Frauen. Die Ring-

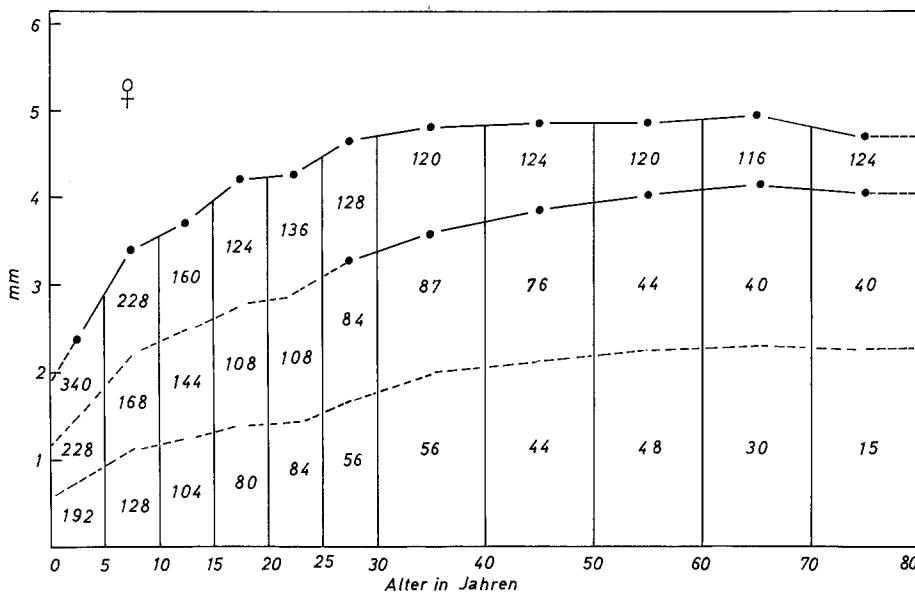


Abb. 2. Darstellung der Zelldichten in verschiedenen Höhen des Knorpelquerschnitts bei Frauen. Ab der Altersklasse von 26—30 Jahren wird in der mittleren Kurve die Größe der kleinen Ellipsenhalbachse der Innenfläche dargestellt

dicke ist proportional der 3. Wurzel der Ringfläche, aber bei Männern und Frauen fast gleich groß.

Die Zelldichte des gesamten Knorpelquerschnittes vermindert sich mit zunehmendem Lebensalter. In jeder einzelnen Altersgruppe nimmt die Zelldichte von der Oberfläche zum Zentrum ab (Abb. 2).

In Abb. 3 sind die Zellmuster in den einzelnen Altersklassen und in den verschiedenen Höhen des Knorpelquerschnittes halbschematisch dargestellt. Nur in der weißen Rindenzone kann während des gesamten Lebens bei Männern und Frauen eine nahezu konstante Zelldichte aufrechterhalten werden (etwa 120 Zellen pro mm^2). Mittlere Zelldichten, die über dem Grenzwert von 120 Zellen pro mm^2 liegen, finden sich ausschließlich im jungen, noch reifenden Knorpelgewebe. Erst in der Altersklasse von 11—15 Jahren treten Zelldichten unter diesem Grenzwert in der zentralen Zone auf. Das ist genau der Zeitpunkt, in dem sich die ersten Degenerationen im Knorpelgewebe ausbilden. Mit zunehmendem Alter findet dann in der zentralen Zone ein ausgeprägter Zellschwund statt.

Aufschlußreich ist ein Vergleich der kleinen Durchmesser von Knorpelquerschnitten bei Kindern ohne zentrale degenerative Veränderungen im Knorpelgewebe mit der Ringdicke von jungen Erwachsenen, bei welchen sich eine Abgrenzung der Rindenzenen ausbildet (Abb. 4 und 5).

Entgegen dem erwarteten Ergebnis kann bei Kindern der kleine Durchmesser der Knorpelquerschnittsflächen bis auf den 4fachen Wert der äußeren Ringdicke des Erwachsenen im Alter von 26—30 Jahren heranwachsen, ohne daß degenera-

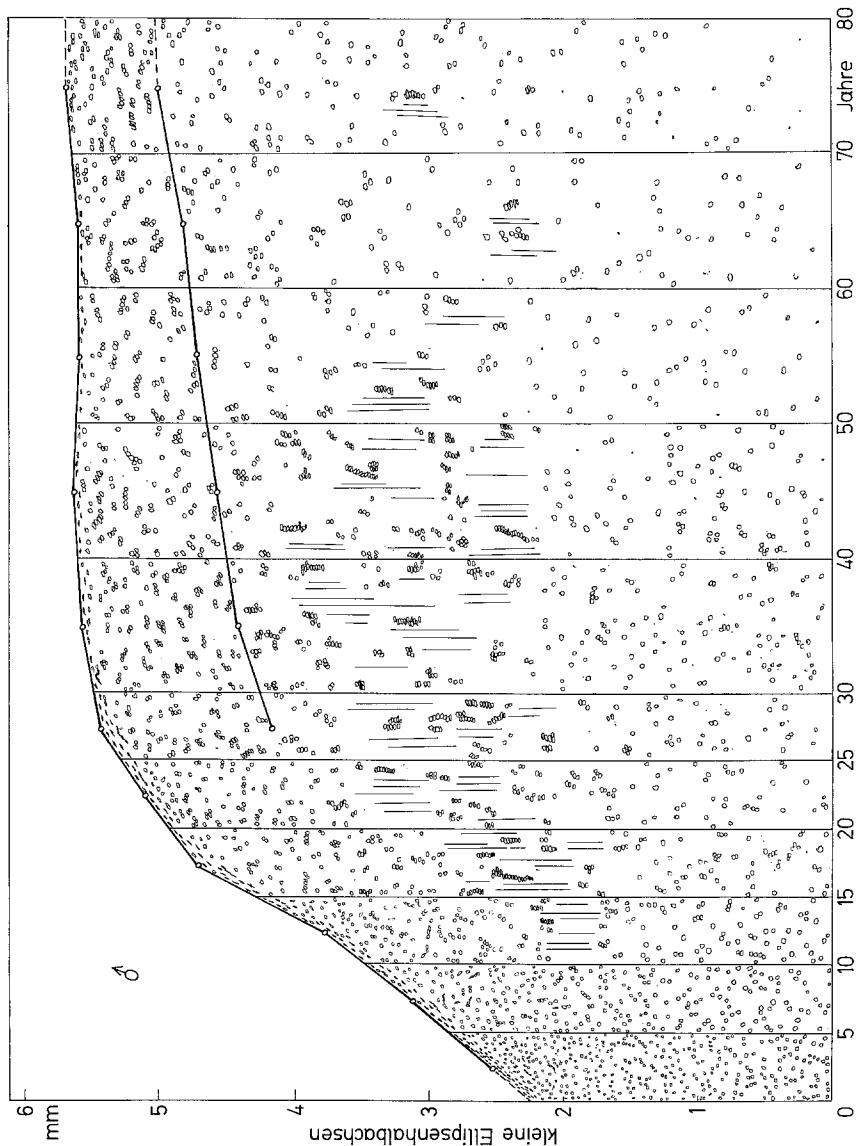


Abb. 3. Maßstabsgerichtete halbschematische Darstellung des Zellmusters und der Asbestfaserung in den einzelnen Altersklassen bei den Männern. Obere Kurve: Größe der kleinen Ellipsenhallbachse der Gesamtknorpelschnittfläche. Untere Kurve: Größe der kleinen Ellipsenhallbachse der Innenfläche

tive Veränderungen sichtbar sind. Erst wenn dieser Ellipsendurchmesser überschritten wird, bildet sich langsam bis zum 30. Lebensjahr eine makroskopisch deutlich sichtbare Schichtung in bräunlich gefärbtes degeneratives Zentrum und weißlich gefärbte intakte Ringzone aus.

Diskussion

Die mittleren Querschnittsflächen der Rippenknorpel wachsen bis zur Altersklasse von 26—30 Jahren. Danach vergrößern sich die Gesamtflächen nicht mehr.

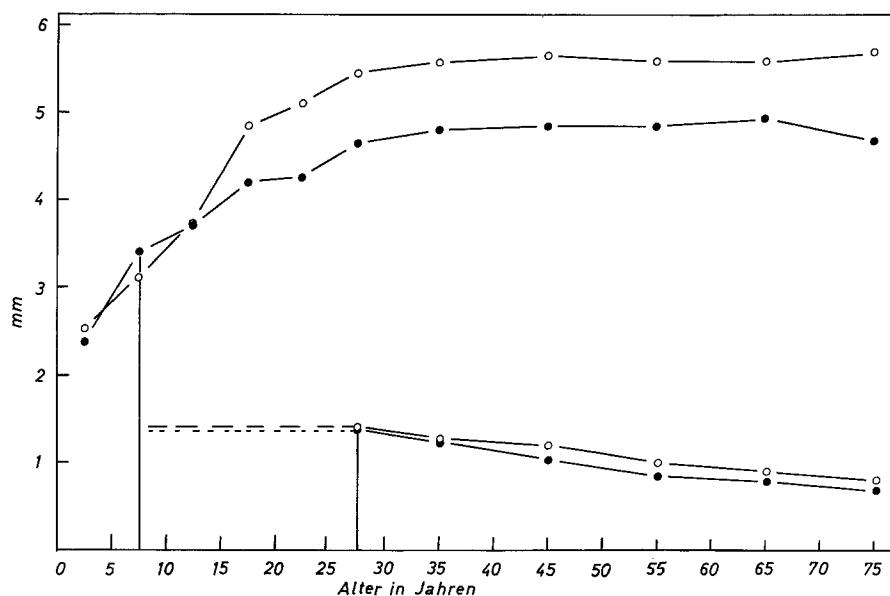


Abb. 4. Vergleich der Länge der kleinen Ellipsenhalbachse der Gesamtflächen bei Männern und Frauen in der Altersklasse von 6—10 Jahren mit den Ringdicken in den Altersklassen von 26—30 Jahren an. Obere Kurven = kleine Ellipsenhalbachsen. Untere Kurven = Ringdicken. ○ Männer, ● Frauen

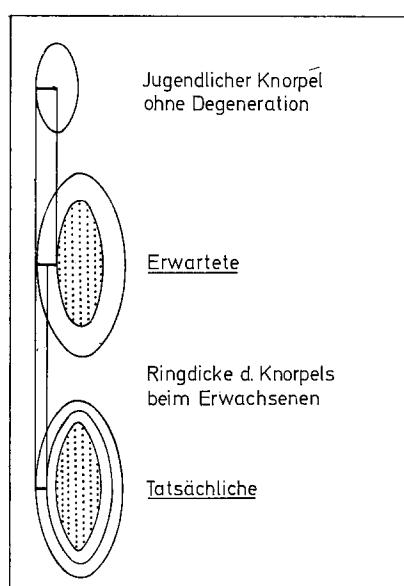


Abb. 5. Schematische Darstellung der Ausgangsüberlegung und dem tatsächlich erzielten Untersuchungsergebnis

Vergleichbare Befunde sind auch am Trachealknorpel erhoben worden (Linzbach, 1944; Beneke, 1966). Die ersten degenerativen Veränderungen wie Faserdemaskierung und Asbestfaserung treten in der Altersgruppe von 11—15 Jahren auf (Böhmig, 1929; Geisbe et al., 1967; Tischer und Leutert, 1967). Gromzewa (1950) sah sie schon im 9.—10. Lebensjahr. Bis zur Altersklasse von 26—30 Jahren ordnen sich die morphologischen Umschichtungen und degenerativen Prozesse zu einer makroskopisch sichtbaren Zweischichtung in weißliche Rindenzone und bräunliches Zentrum. Die weiße Ringschicht verschmälert sich dann mit zunehmendem Alter. Da die Gesamtfläche und der äußere Umfang nach dem 30. Lebensjahr gleich bleiben, die Ringfläche sich aber verkleinert, muß die Ringdicke absolut abnehmen. Die zentrale Degenerationsschicht vergrößert sich demgegenüber mit zunehmendem Alter absolut.

Hass (1943) stellte in seinen Untersuchungen über die Rippenknorpel fest, daß vom 20. Lebensjahr an in der Knorpelperipherie eine nahezu konstante Zelldichte pro Flächeneinheit ausgebildet ist. Im Zentrum nimmt dagegen die Zelldichte mit zunehmendem Alter deutlich ab. In diesen Untersuchungen werden die Zelldichten aber nicht bestimmten, klar definierten Regionen des Rippenknorpelquerschnitts wie z.B. der Ringzone zugeordnet.

Nach dem Diffusionsgesetz ist das Quadrat der Diffusionsstrecken (x) proportional der Diffusionszeit (t). $x^2:t = \text{konstant}$. Geringe Veränderungen der Diffusionsstrecken ziehen eine große Veränderung der Diffusionszeit und damit in der Güte der Ernährung eines diffusionsabhängigen Gewebes nach sich. 1923 gab Warburg eine Methode an, die Grenzschnittdicke eines Gewebsschnittes zu bestimmen. Sie bezeichnet jene größte Schnittdicke eines Gewebes, bei der die Länge des Diffusionsweges für Sauerstoff mit der Dicke des noch tätigen und unveränderten Gewebsanteils übereinstimmt. Überträgt man das Modell der Grenzschnittdicke auf die Verhältnisse im lebenden Rippenknorpel, so ergibt sich, daß die Grenzschnittdicke im jugendlichen Knorpel doppelt so groß ist wie im Rippenknorpel von Erwachsenen im Alter von 26—30 Jahren. Berechnet man in der Altersklasse von 6—10 Jahren eine Ringfläche, deren Ringdicke der Altersklasse von 26—30 Jahren entspricht und zieht diesen Wert von der Gesamtfläche in der Altersgruppe von 6—10 Jahren ab, so kommt man zu folgendem Ergebnis: die so berechnete Innenfläche beträgt noch immer 30% der Gesamtfläche in der Altersgruppe von 6—10 Jahren. In dieser Innenfläche sind keine degenerativen Gewebsveränderungen nachzuweisen. Die Diffusionsbedingungen sind demnach im jungen, noch ausreifenden Knorpel besser. Durch den Volumenzuwachs des Knorpels während des Wachstums kommt es dann zu zentralen lokalen Ernährungsschwierigkeiten des Knorpelgewebes. Die Folge ist eine Störung des Gleichgewichts von Einlage und Abtransport der Stoffwechselprodukte im Rippenknorpel. Das Rippenknorpelgewebe verdichtet mit zunehmendem Alter. Die Diffusionsverhältnisse verschlechtern sich, zuerst im Zentrum, dann von dort immer weiter zur Oberfläche. Übrig bleibt eine Ringzone in der Altersgruppe von 26—30 Jahren, in der Nährstoff und Sauerstoff die Unterhaltung eines gesunden Gewebes gewährleisten können. Zunehmende Anhäufung von Schlackensubstanzen sowie altersbedingte Gefäßveränderungen im Perichondrium schränken dann das Ausmaß der zugeführten Nährstoffe und des Sauerstoffs weiter ein. Die Dicke der Ringzone nimmt mit fortschreitendem Alter weiter ab.

Die organische Intercellularsubstanz des Knorpels besteht hauptsächlich aus einem Mucopolysaccharidkomplex und Kollagen. Als Hauptbestandteil der MPS ist die Chondroitinschwefelsäure schon lange erkannt worden (Mörner, 1889; Schmiedeberg, 1891). Autoradiographische Studien mit S³⁵ haben gezeigt, daß die Chondroitinschwefelsäure in der Knorpelzelle gebildet wird (Boström, 1952; Amprino, 1955; Curran und Gibson, 1956; Dziewiatkowski, 1962). Gross et al. (1960) glauben sogar, daß der Mucopolyproteincomplex als eine Einheit in der Knorpelzelle gebildet wird. Elektronenoptische Untersuchungen haben ergeben, daß auch die Fibrillogenese eine Zelleistung darstellt (Godman und Porter, 1960; Knese und Knopp, 1960; Revel und Hay, 1963).

Diese Befunde zeigen, daß Störungen in der Ernährung der Knorpelzelle sich auf das gesamte Knorpelgewebe auswirken müssen. Eine geringe Stoffwechselaktivität des Knorpelgewebes (Bürger, 1957) kann auf die geringe Zelldichte im Knorpelgewebe zurückgeführt werden. Mit zunehmendem Alter wird die Zellzahl durch den ausgeprägten Zellschwund vornehmlich der zentralen Zone weiter vermindert. Die Stoffwechselaktivität fällt ab (Hagerty et al., 1960). Parallel den morphologischen Umbauvorgängen kommt es mit fortschreitendem Alter zu chemischen Veränderungen im Rippenknorpelgewebe. Der Wassergehalt vermindert sich. Der Calcium-Stickstoffgehalt nimmt zu (Bürger und Schlomka, 1927). Das Mucopolysaccharidmuster ändert sich (Meyer und Kaplan, 1959; Quintarelli und Dellovo, 1966). Der Gehalt an Chondroitinschwefelsäure fällt ab (Sylven, 1947; Loewi, 1953).

Literatur

- Amprino, R.: Autoradiographic research on the S³⁵ sulfate metabolism in cartilage and bone differentiation and growth. *Acta anat. (Basel)* **24**, 121—163 (1955).
- Beneke, G., Endres, O., Becher, H., Kulka, R.: Über Wachstum und Degeneration des Trachealknorpels. *Virchows Arch. path. Anat.* **341**, 365—380 (1966).
- Böhmig, R.: Über die kataplastischen Veränderungen im menschlichen Rippenknorpel. *Beitr. path. Anat. (Jena)* **81**, 172—210 (1929).
- Boström, H.: On the metabolism of the sulfate group of chondroitin-sulfuric acid. *J. biol. Chem.* **196**, 477—481 (1952).
- Bürger, M.: Altern und Krankheit. Grundlagen einer Biomedizinischen Nosologie, 3. Aufl. Leipzig: VEB Georg Thieme 1957.
- Bürger, R., Schlomka, G.: Beiträge zur Physiologischen Chemie des Alterns der Gewebe. Untersuchungen am menschlichen Rippenknorpel. *Z. ges. exp. Med.* **55**, 287—302 (1927).
- Curran, R. C., Gibson, T.: The uptake of labelled sulfate by human cartilage cells and its use as a test for viability. *Proc. roy. Soc. B* **144**, 572—576 (1956).
- Dziewiatkowski, D. D.: Intracellular synthesis of chondroitin-sulfate. *J. Cell Biol.* **13**, 359—364 (1962).
- Geisbe, H., Flach, A., Müller, G.: Morphologische Untersuchungen am resezierten Rippenknorpel bei Trichterbrust. *Frankfurt. Z. Path.* **76**, 164—178 (1967).
- Godman, G. C., Porter, K. R.: Chondrogenesis, studied with the electron microscope. *J. Cell Biol.* **8**, 719—760 (1960).
- Gromzewska, K. E.: Histologische Untersuchungen des Knorpels. I. Wachstumsveränderungen des Hyalinknorpels einiger Organe. *IzV. Akad. Nauk SSSR.* **4**, 100—107 (1950).
- Gross, J. I., Mathews, M. B., Dorpmann, A.: Sodium chondroitin sulfate-protein complexes of cartilage. II. Metabolism. *J. biol. Chem.* **235**, 2889—2892 (1960).
- Hagerty, R. F., Calnoon, T. B., Lee, W. H., Cuttino, J. T.: Characteristics of fresh human cartilage. *Surg. Gynec. Obstet.* **110**, 3—8 (1960).
- Hass, G. M.: Studies of cartilage. IV. A morphologic and chemical analysis of aging human costal cartilage. *Arch. Path.* **35**, 275—284 (1943).

- Knese, K. H., Knopp, A. M.: Über den Ort der Bildung des Mucopolysaccharid-Proteinkomplexes im Knorpelgewebe. Elektronenmikroskopische und histochemische Untersuchungen. *Z. Zellforsch.* **53**, 201—258 (1960/61).
- Linzbach, A. J.: Vergleich der dystrophischen Vorgänge an Knorpel und Arterien als Grundlage zum Verständnis der Arteriosklerose. *Virchows Arch. path. Anat.* **311**, 432—508 (1944).
- Loewi, G.: Changes in the ground substance of ageing cartilage. *J. Path. Bact.* **65**, 381—388 (1953).
- Meyer, K., Kaplan, D.: Ageing of human cartilage. *Nature (Lond.)* **183**, 1267—1268 (1959).
- Mörner, C. T.: Chemische Studien über den Trachealknorpel. *Skand. Arch. Physiol.* **1**, 210—243 (1889).
- Quintarelli, G., Dellovo, M. C.: Age changes in the localization and distribution of glycosaminoglycans in the human hyaline cartilage. *Histochemistry* **7**, 141—167 (1966).
- Revel, J. P., Hay, E. D.: An autoradiographic and electron microscopic study of collagen synthesis in differentiating cartilage. *Z. Zellforsch.* **61**, 110—144 (1963).
- Schmiedeberg, G.: Über die chemische Zusammensetzung des Knorpels. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. (Lpz.)* **28**, 355—404 (1891).
- Sylven, B.: Cartilage and chondroitin sulphate. I. The physiological role of the chondroitin sulphate in cartilage. *J. Bone Jt Surg. B* **29**, 745—752 (1947).
- Tischer, W., Leutert, G.: Über histologisch-histochemische Veränderungen der Rippenknorpel bei Trichterbrust. *Thoraxchirurgie* **13**, 113—120 (1967).
- Warburg, O.: Versuche an überlebenden Carcinomgewebe (Methoden). *Biochem. Z.* **142**, 317—333 (1923).

Dr. G. Rahlf
Pathologisches Institut
der Universität Göttingen
D-3400 Göttingen
Goßlerstr. 10
Deutschland