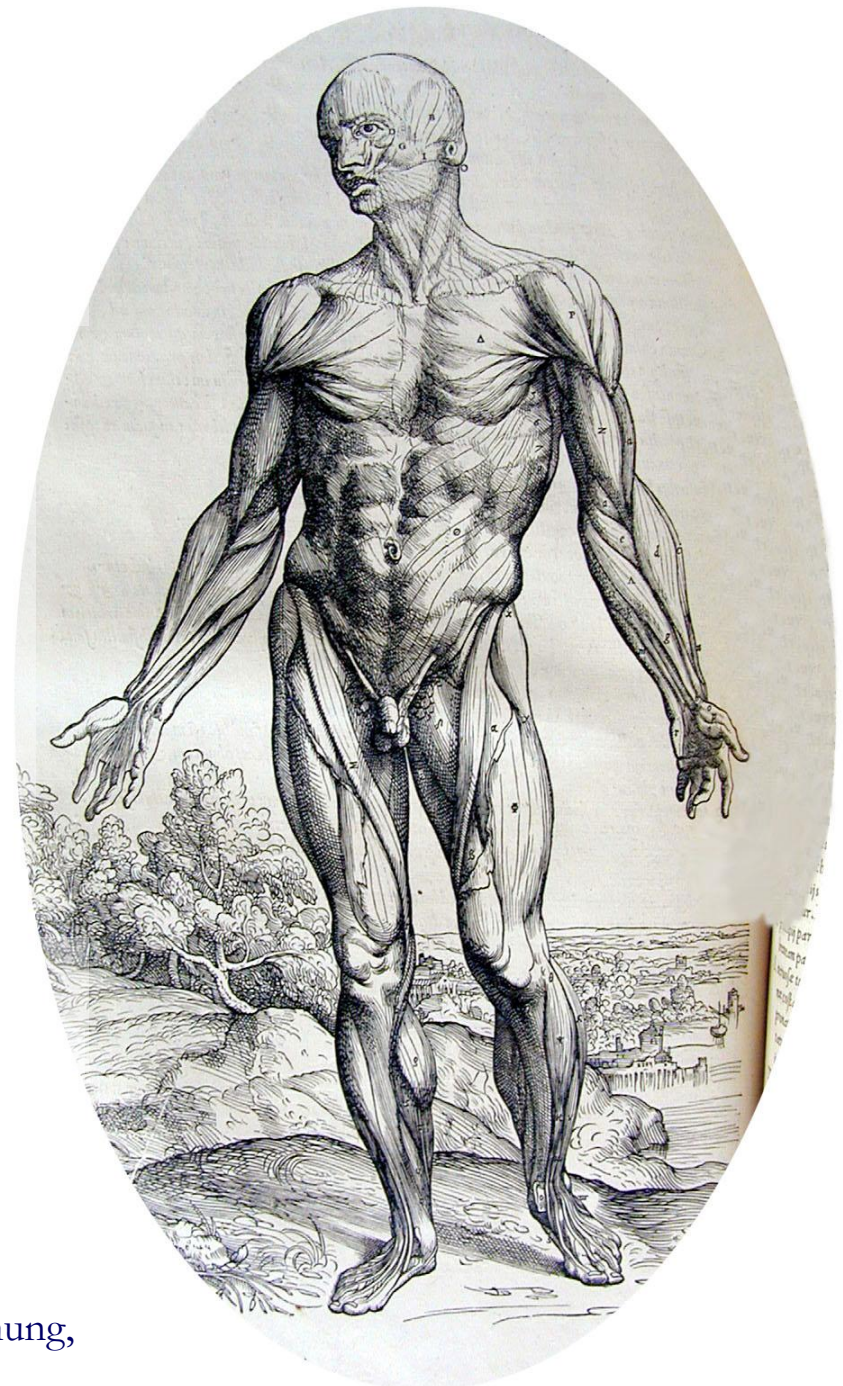

∞ ∞
∞ ∞

Pathologie der Knochen

*Semmelweis Universität
II. Institut für Pathologie*

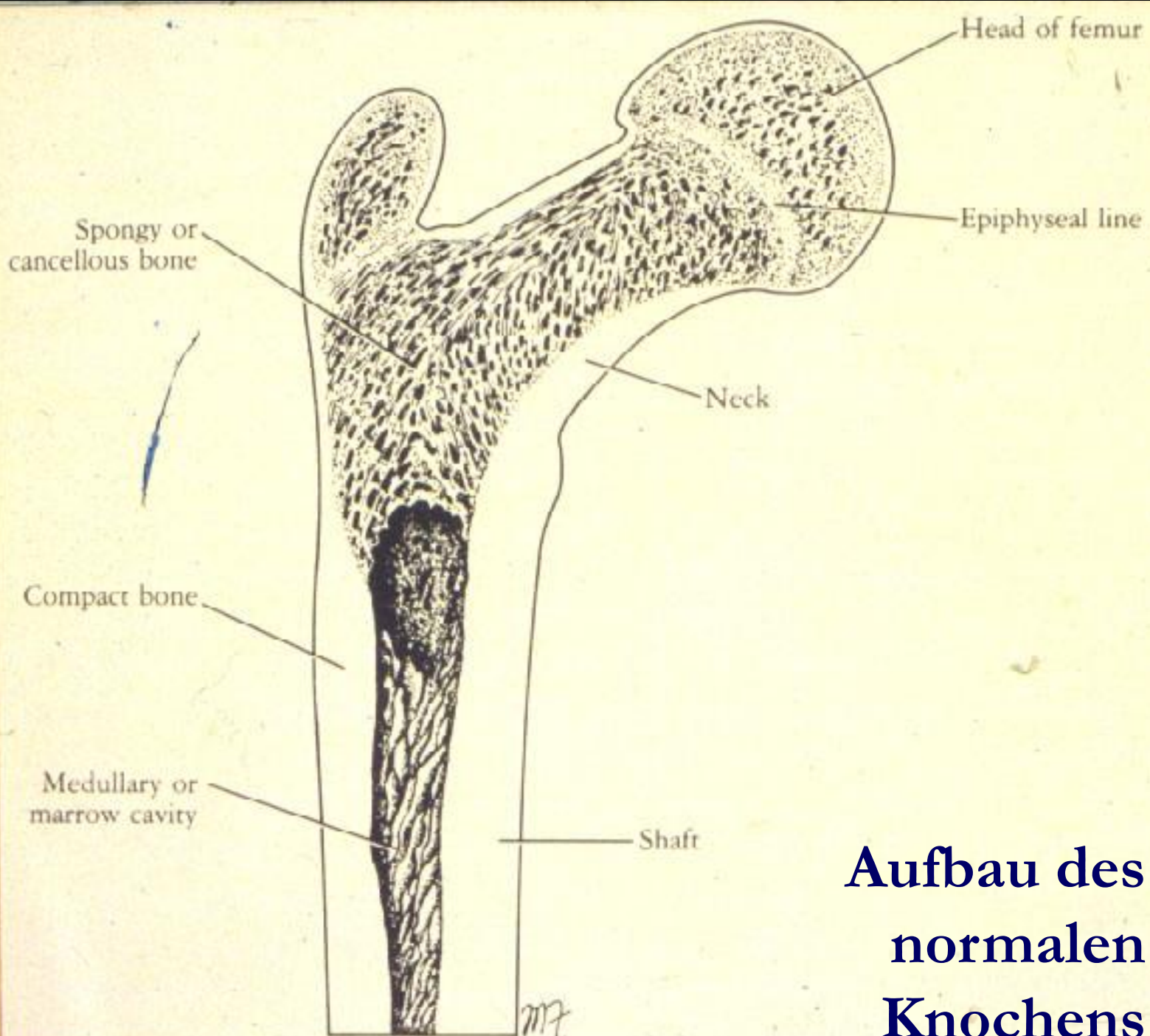
*2017/2018 - Herbstsemester
Dr. med. Tibor Glasz*

∞ ∞
∞ ∞



Dr. Glasz verdankt den Großteil dieses Vortrags
Frau Dr. med. Gabriella Arató,

I. Institut für Pathologie und Experimentelle Krebsforschung,
Semmelweis Universität



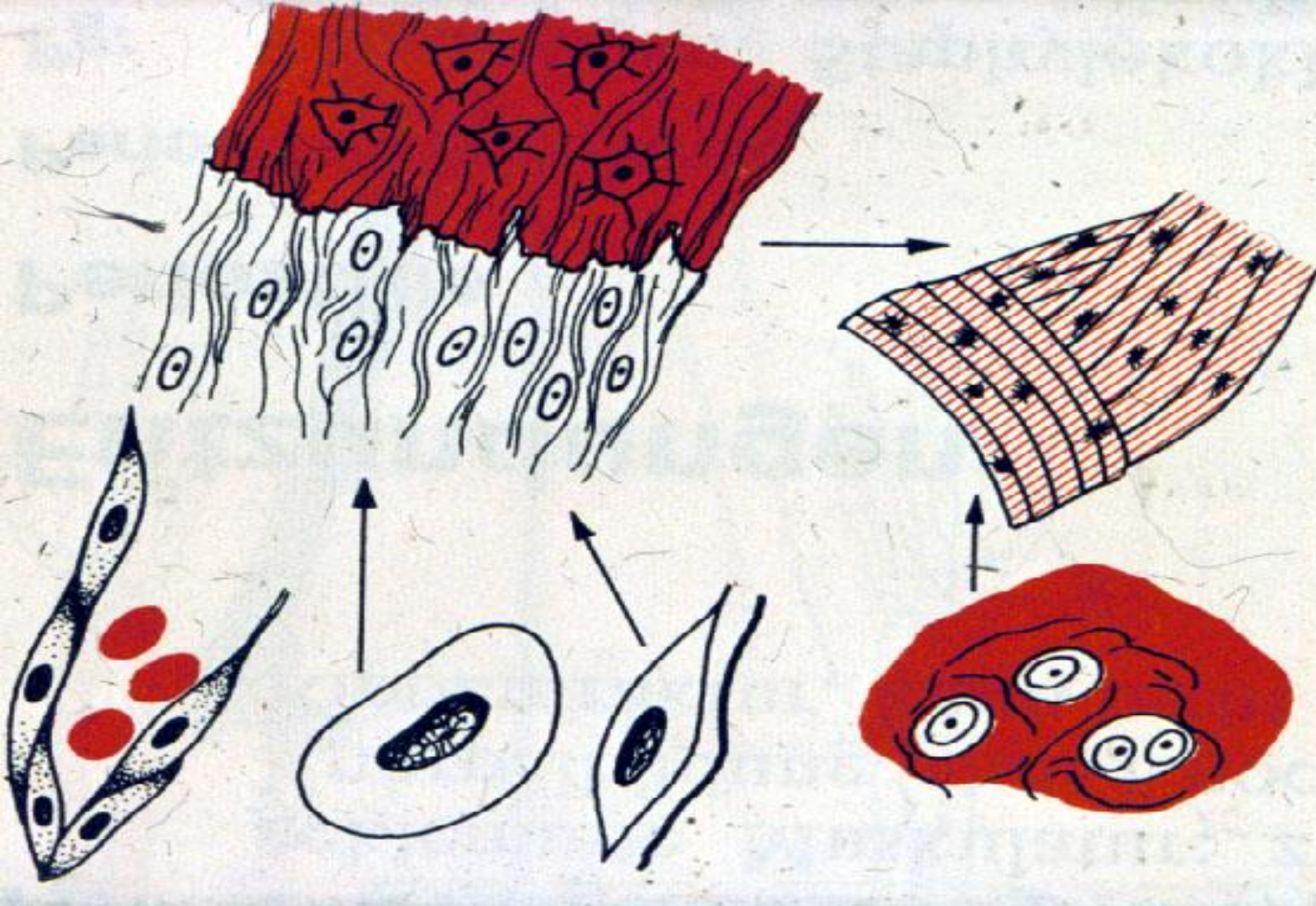
Aufbau des normalen Knochens

Funktionen des Knochengewebes

- *mechanisch*
 - Unterstützung der Körperteile (*Körpergerüst*)
 - Schutzfunktion (*Gehirn, Rückenmark*)
- *Metabolismus von Mineralien* – Ca, Ph, Mg, Na, K
- *Hämatopoiese* – Blutbildung im Knochenmark

Komponenten des Knochengewebes

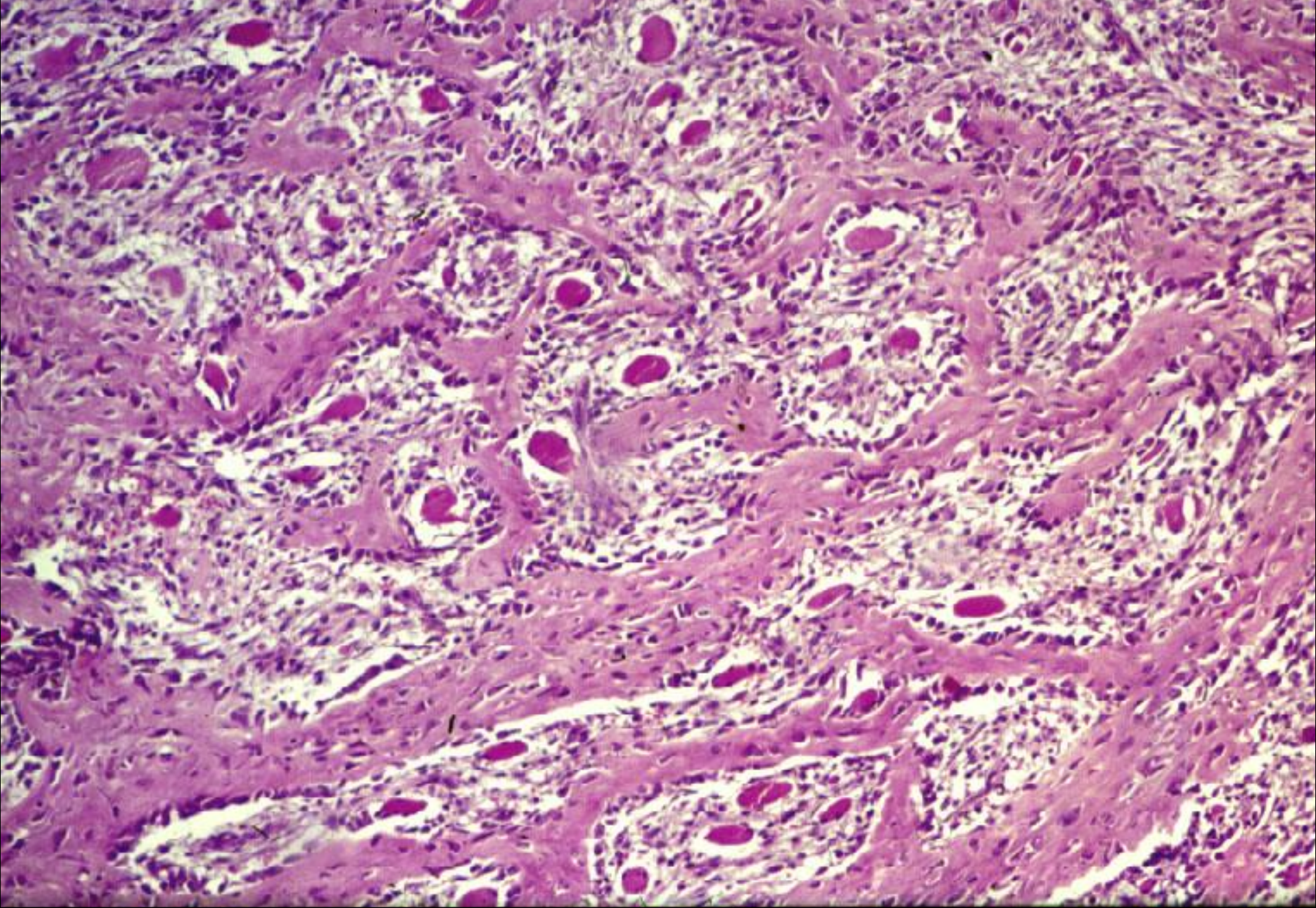
- *Zellen (10%)* – Osteoblasten
 - Osteozyten
 - Osteoklasten
- *organische Matrix (30%)* – Kollagen Typ I.
 - Glukosaminoglykane
 - Proteoglykane
- *mineralisierte Phase (60%)* – Hydroxiapatit (kristallisierte Kalzium und Phosphate)



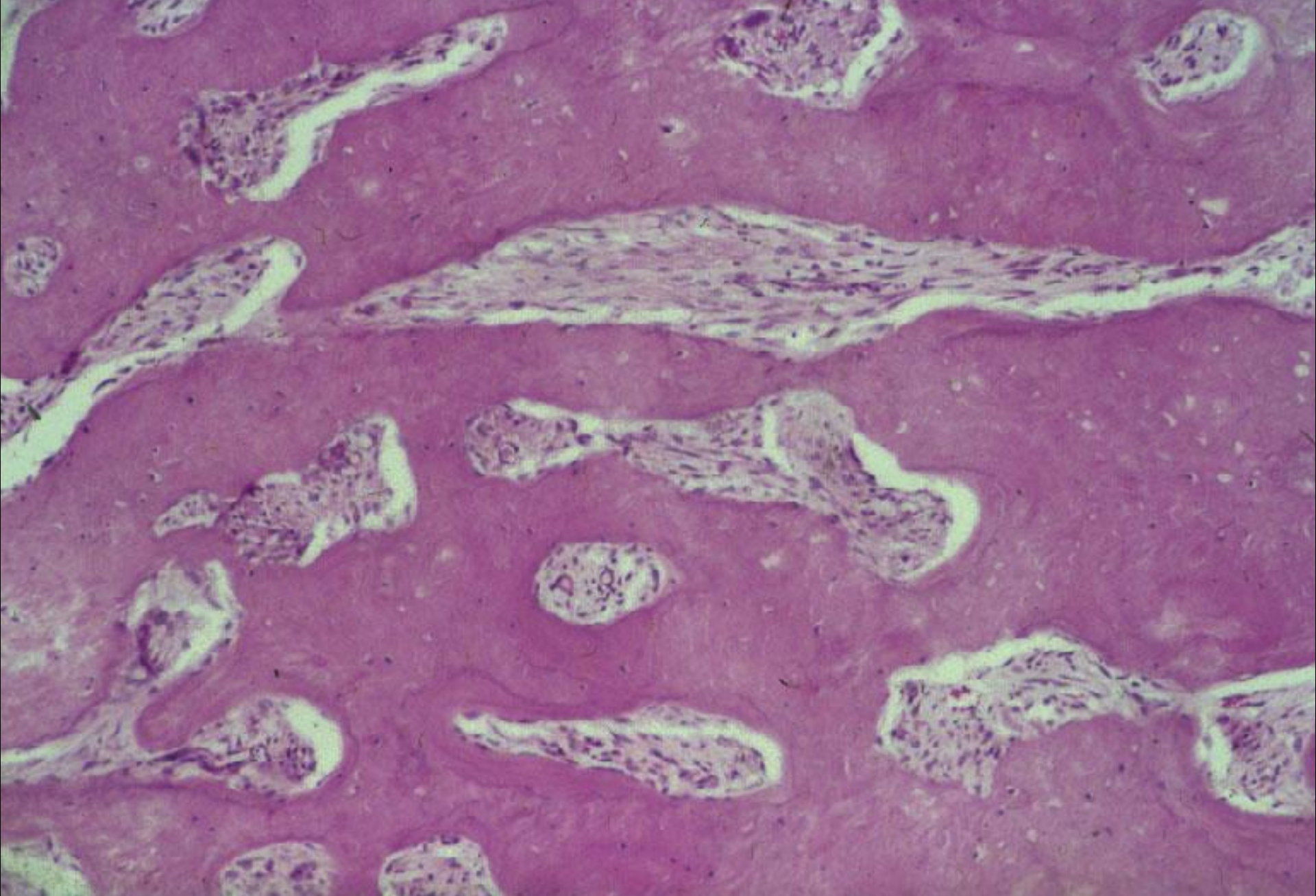
Die metaplastische Knochenbildung

Feingewebliche Strukturierung des Knochengewebes

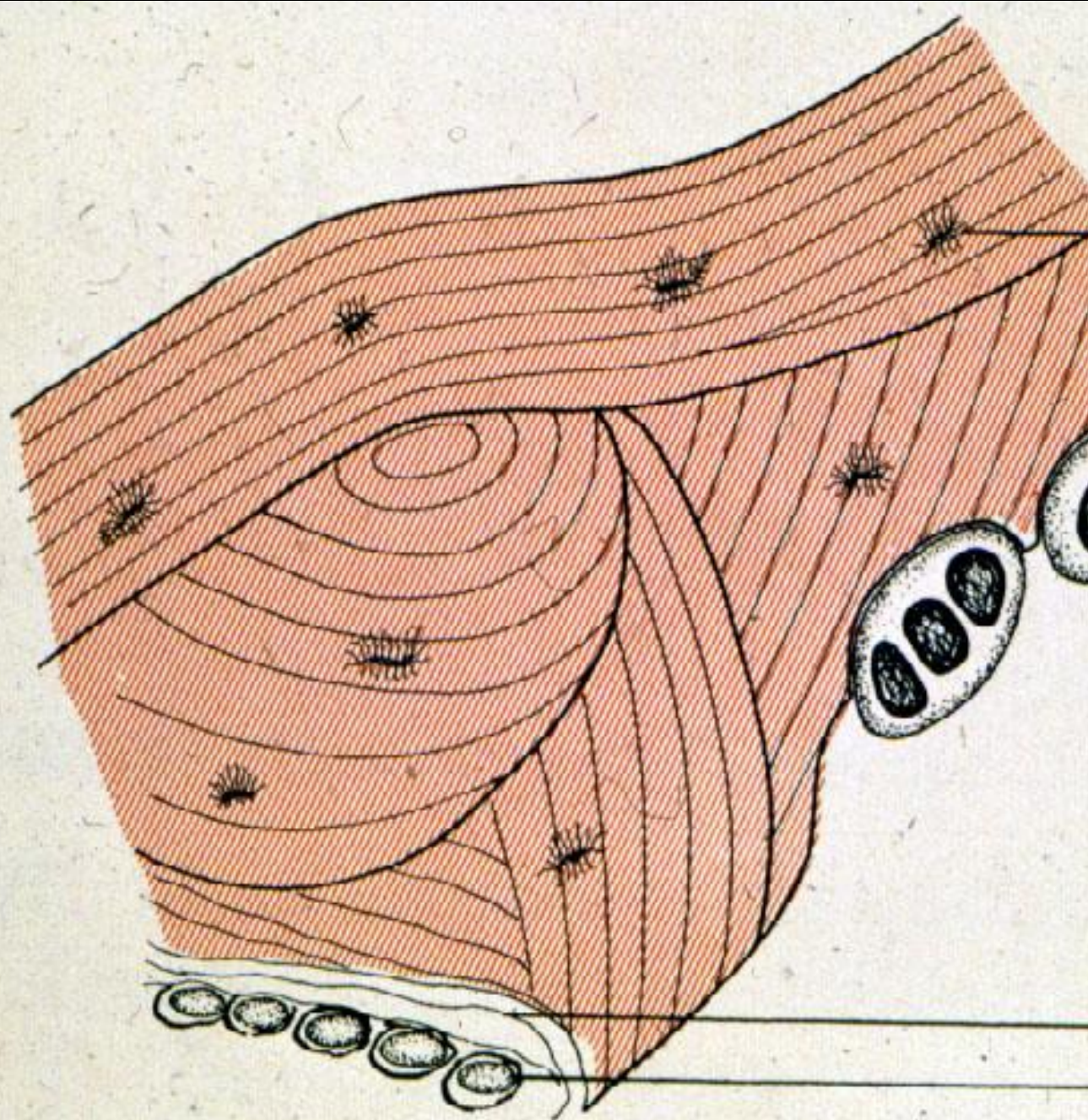
- *Geflechtknochen*
 - ungeordnete Struktur
 - zahlreiche Osteozyten
 - bei Neugeborenen überwiegt
 - bei Erwachsenen kommt nur während reaktiver Knochenbildung vor und stellt daher immer eine pathologische Lage dar
- *lamellärer Knochen*
 - regelrechte Strukturierung
 - bei Erwachsenen
 - stärkstes Gewebe des Körpers



Geflechtknochen – reaktiver Knochen bei Knochenkallus



Lamellärer / inaktiver Knochen



Osteozyt

Osteoklast

Aufbau des normalen Knochens

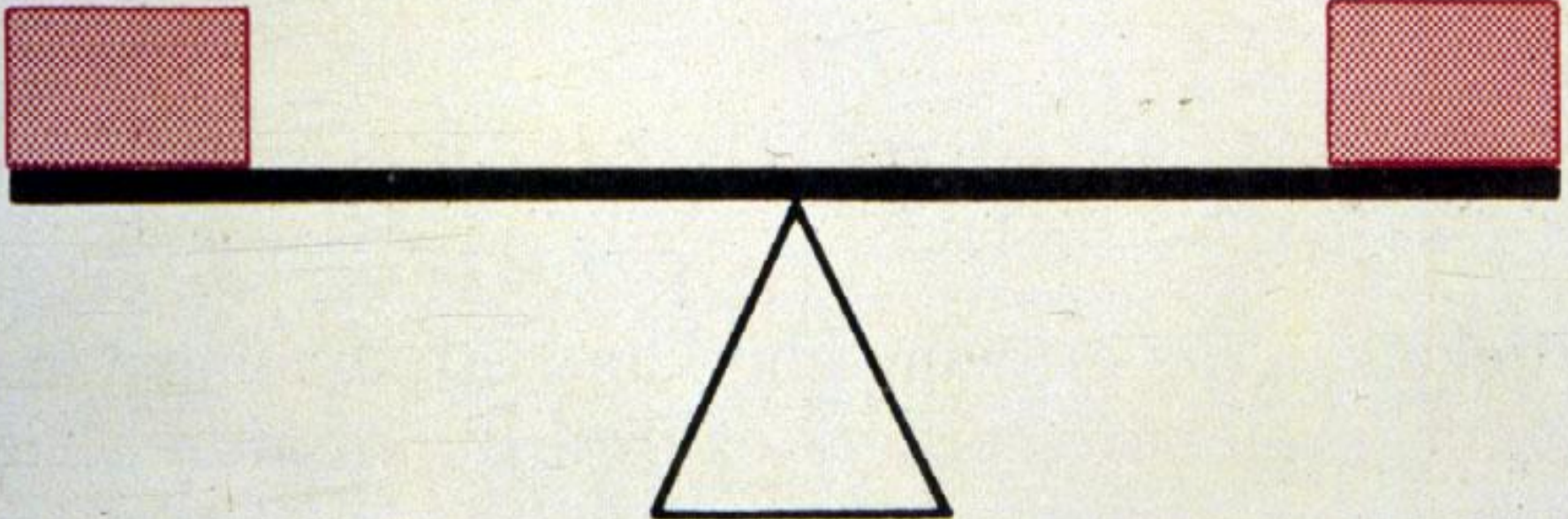
Kollagen Typ I.

Osteoblast

Der gesunde Knochen

Resorption

Aufbau



Physiologisches Gleichgewicht im normalen Knochen

Hormonale Faktoren mit ossealen Wirkungen

Knochenaufbau

- Thyrokalzitonin
- Androgene
- Östrogene
- anabolische Steroide

Knochenabbau

- Parathormon
- Glykokortikoide
- renale Faktoren

Nebenschilddrüsenbedingte endokrine Knochenveränderungen

- *Hyperparathyreoidismus*

- primär (Hyperplasie, Adenom) >> Se Ca ↑, Se PO₄ ↓
 - diffus >> Osteoporose
 - lokal >> tumorartige Knochenveränderungen, wie bei *Osteodystrophia fibrosa cystica generalisata Recklinghausen* ('brauner Tumor')
 - ektopische Verkalkung – Nieren, Magen, usw.
- sekundär (chr. Nierenerkrankung > Phosphate-Ausscheidung ↓ > P ↑ + P bindet Ca [*und setzt sich nieder v.a. in Blutgefäßen – stenosierende Arteriosklerose – AMI, Stroke, Hautulzera, usw.*] > Se Ca ↓ > sekundäre Hyperparathyreoidismus)
 - renale Osteodystrophie
 - chr. Pyelonephritis, chr. Glomerulonephritis, Nierentbc

- *Hypoparathyreoidismus* – Se Ca ↓ >> Tetanie

Unterschenkel RTG-Aufnahme bei Hyperparathyreoidismus

- Knochenresorption
und Tibiafraktur





Histologisches Bild des Knochens bei Hyperparathyreoidismus:
brauner Tumor

Metabolismus der osseogenen Mineralien (Ca, PO₄)

- *Se Ca* = 2,2 - 2,6 mmol/l

– herabgesetzt durch Thyrokalzitonin

– gesteigert durch

Parathormon >> PO₄-Exkretion, Knochenresorption

Glykokortikoide

- *Se PO₄* = 1,0 - 1,5 mmol/l

– Ca : P Verhältniss im Serum = 2 : 1

'Kalzium-Metastase' (ektopische Verkalkung)

- *Se Ca hoch*

- bei Hyperparathyreoidismus, D-Hypervitaminose
- der aus den Knochen herausgelöste Kalzium wird in anderen (pathologischen) Stellen abgelagert
- Lungen- und Niereninterstitium, Magenschleimhaut

Dystrophische Verkalkung

- *Se Ca nicht hoch, Ursache lokal (i.d.R. bradytrophe Gewebspartien)*
 - bei Z.n. Gewebsnekrosen >> z.B. Herz-, Niereninfarkt
Sonderform: ‘Steinfetus’ - *Lithopaedion*
 - bei Z.n. Entzündungen >> Phlebolithen, Lungentbc.
 - bei Tumoren >> Uterusmyome (*Leiomyoma petrificatum*)
 - beim Altern >> Rippen, Kehlkopf
 - bei Atherosklerose >> kalzifizierte Plaques

Das Wesentliche in Osteoporose

↑ Knochenresorption - Ursachen

systemische Einflüsse

- Östrogene ↓
- Kalzitinin ↓
- PTH ↑

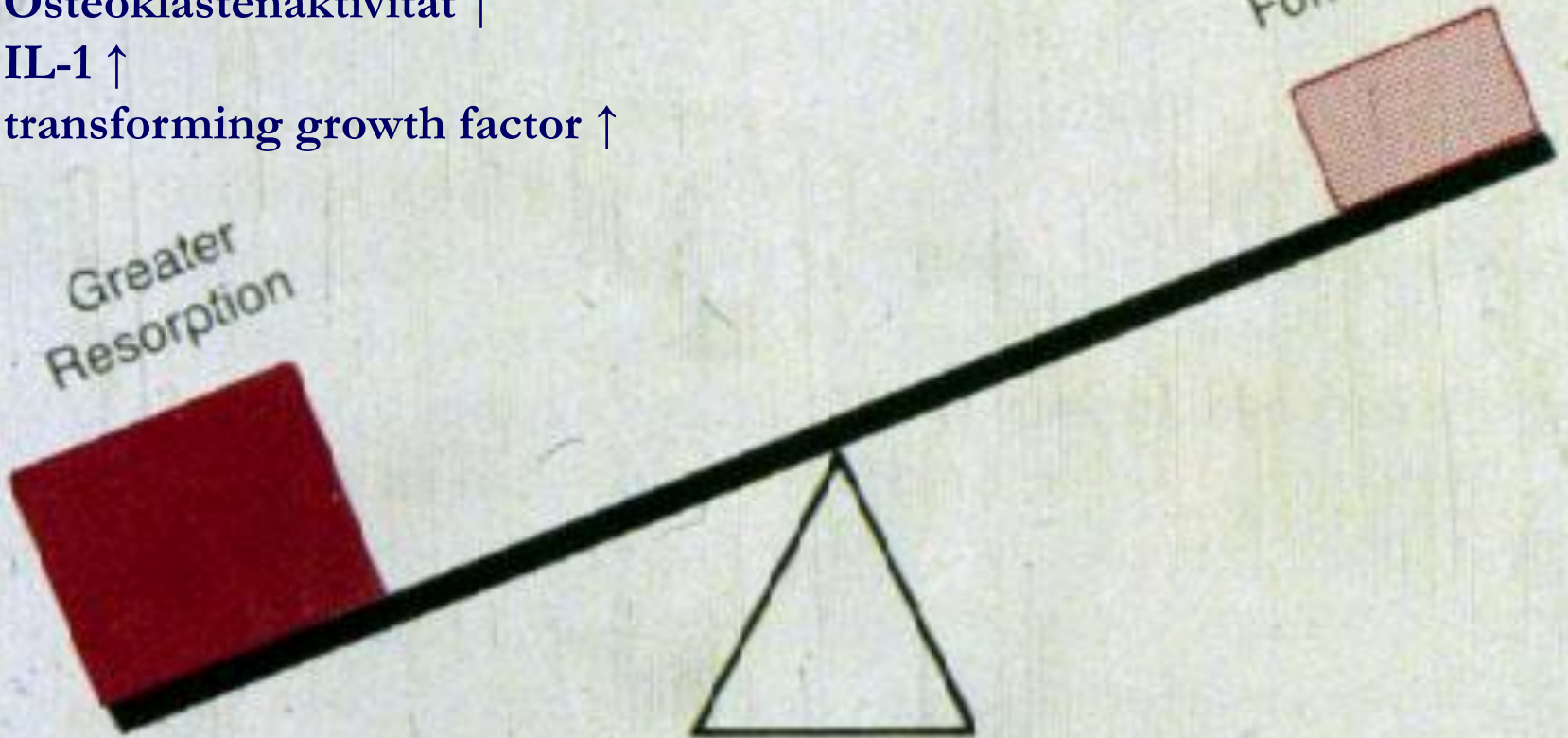
lokale Einflüsse

- Osteoklastenaktivität ↑
- IL-1 ↑
- transforming growth factor ↑

↓ Knochenbildung - Ursachen

- Calcium ↓
- Vitamin D ↓
- physikale Aktivität ↓

OSTEOPOROSIS



Zu Osteoporose führende klinische Zustände

- *Alter*

- involutions-, postmenopausale, senile Osteoporose

- *endokrine Zustände*

- Cushing-Syndrom, Hyperparathyreoidismus, Hyperpituitarismus, Diabetes mellitus

- *Ernährungsmängel*

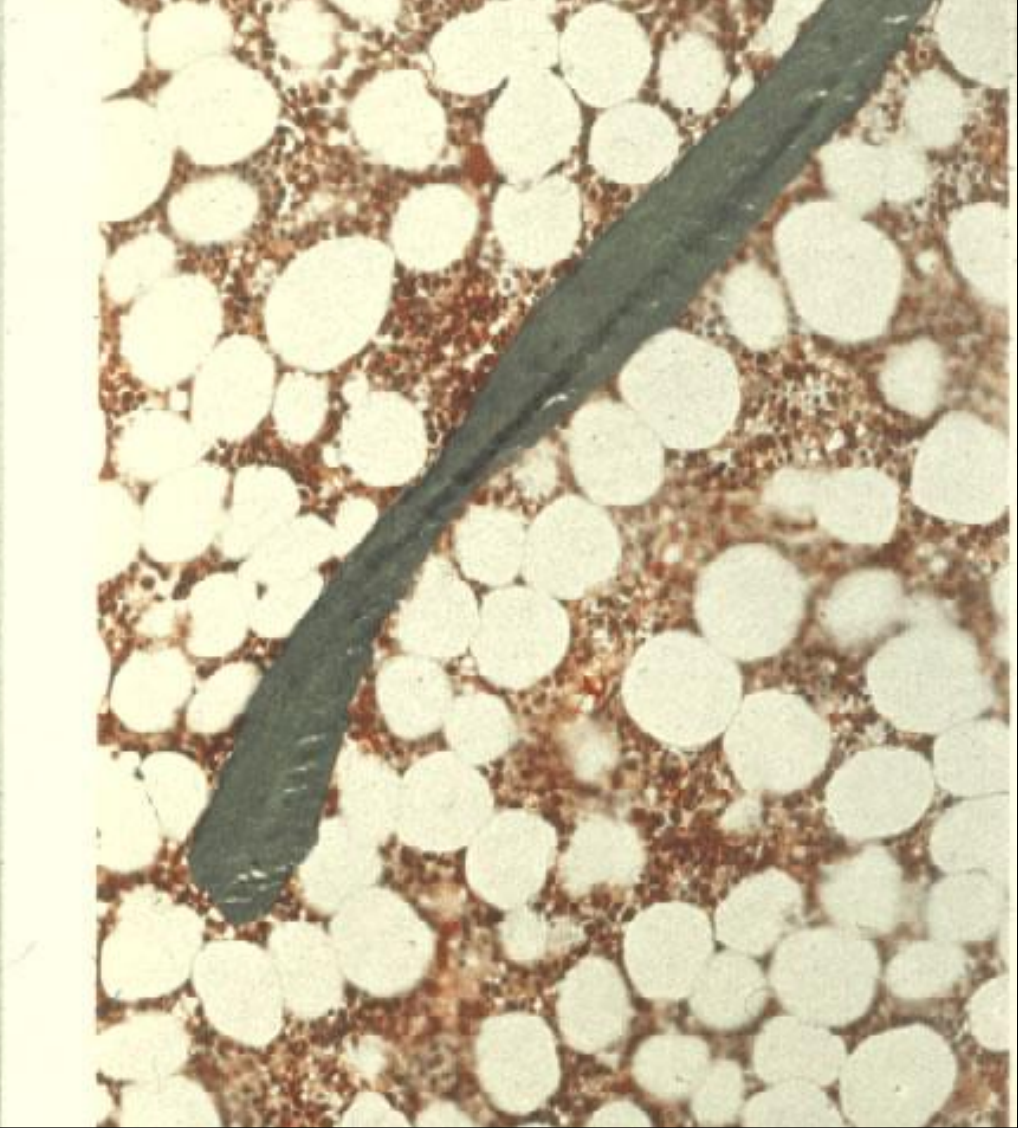
- Ca-, Vitamin C-, Vitamin D-Mangel

- *chemische Substanzen, Drogen, Medikamente, Gifte*

- Alkohol, Heparin, Methotrexate

- *sonstige*

- Immobilisierung, rheumatoide Arthritis, chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen, metabolische Azidose



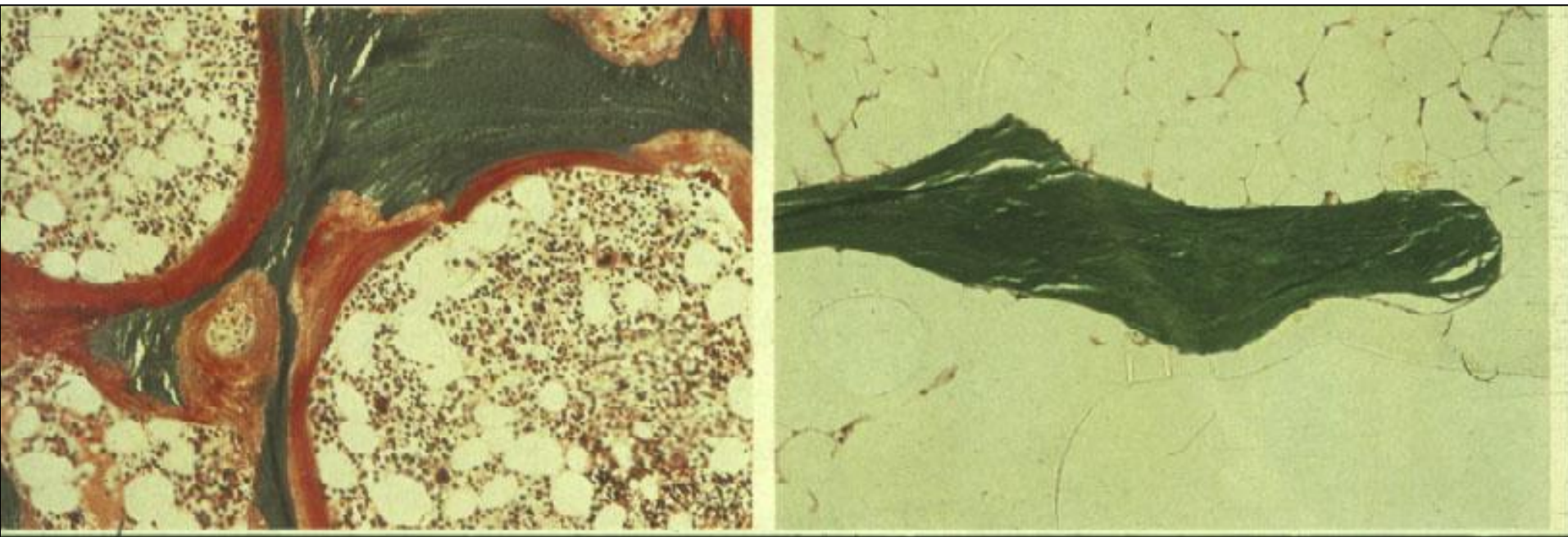
Histologisches Bild bei gleicher Vergrößerung
des normalen und des osteoporotischen
Knochens (*Goldner Färbung, unentkalkt*)

Osteomalazie

- Rachitis im Erwachsenenalter
- weiche, kalkarme Knochen
- Störung der Kalziumaufnahme, bzw. -ablagerung

- Ursachen

- Vitamin D-Mangel
- mangelhafte Ernährungsqualität (Hungern)
- Malabsorption (Diarrhö)
- früher: Schwangerschaft – heute (in der westlichen Hemisphäre) nicht mehr
- renale Rachitis

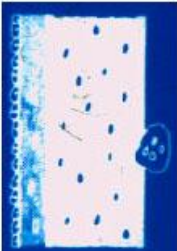




Histologisches Bild des Knochens
in Osteomalazie und im normalen Zustand
(*Goldner Färbung; unentkalkt*)

Osteodystrophien des Erwachsenenenskeletts

Knochenmorphologie

Blutserumwerte

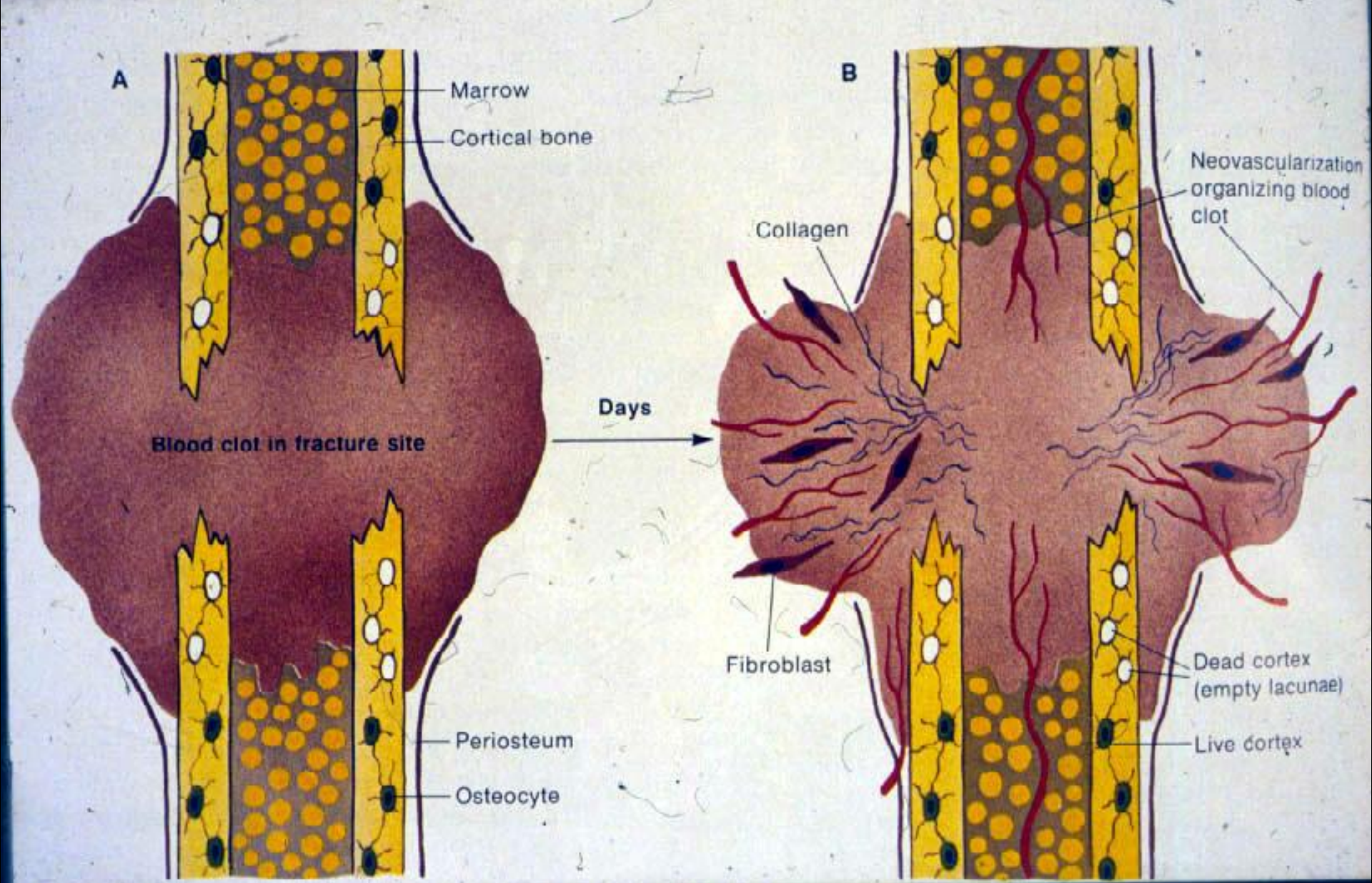
		<u>Ca²⁺</u>	<u>HPO₄²⁻</u>	<u>alk.Phosphatase</u>
– Normal		→	→	→
– Osteomalazie		↓	↓↑	↑
– Osteoporose		→	→	→

Knochenfrakturen

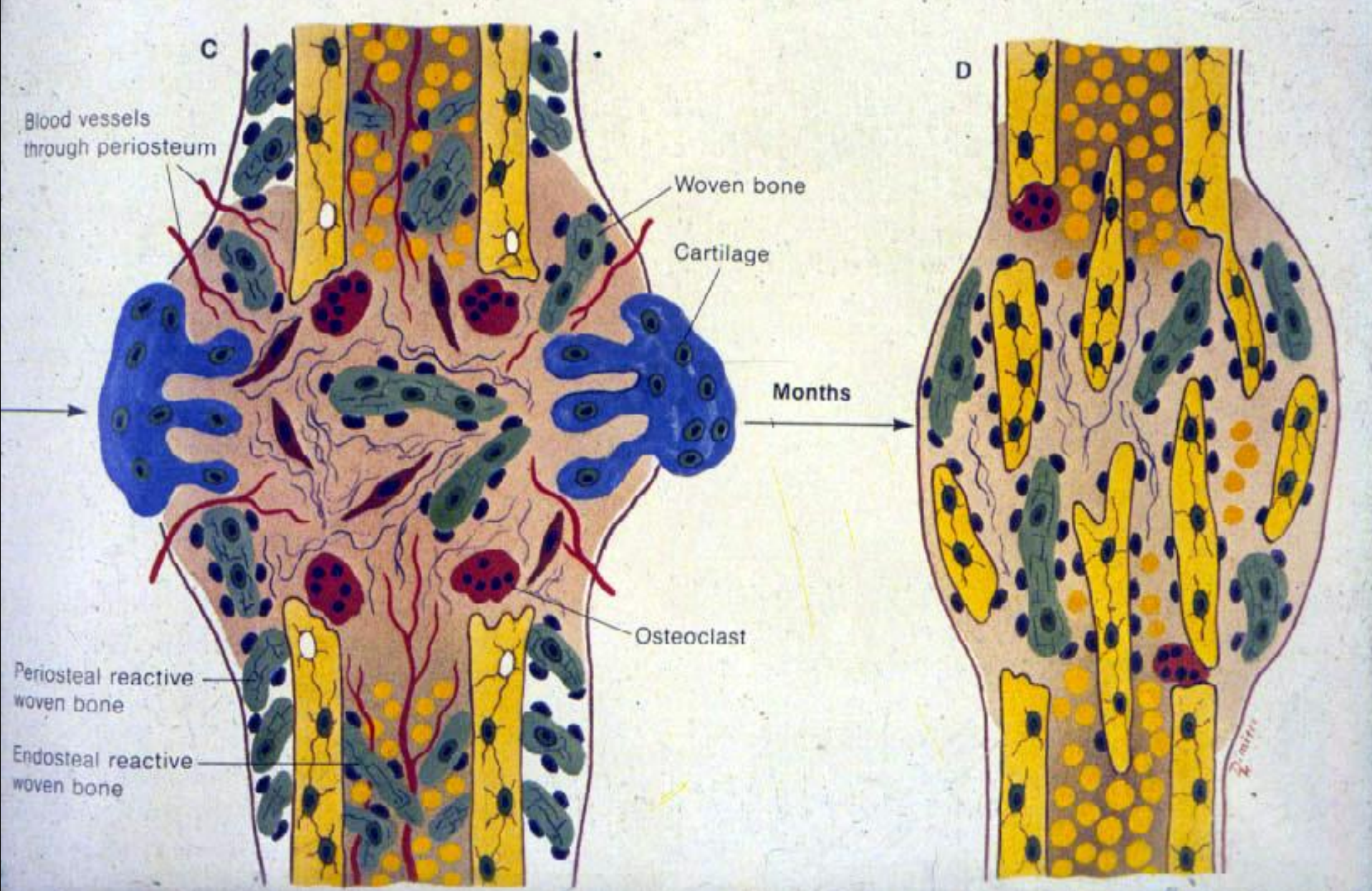
- *einfache Knochenfraktur* – nur der Knochen wird beschädigt
- *komplizierte Knochenfraktur* – Knochenfraktur mit Weichteilschädigung >>

Blutversorgung des Knochens sowohl aus dem Periosteum als auch vom Knochenmark beschädigt >> schlechte Heilungstendenz

- *offene Knochenfraktur* – Hautdefekt mit freigelegten Bruchspitzen
- *Stressfraktur (Ermüdungsfraktur)* – bei Dauermikrotraumatisation: Marathonrennen, übertriebene Sportaktivität, Vibration >> nach kurzer Ruhephase spontane Heilung
- *Grünholzfraktur* – Fraktur ohne periostealen Defekt. Insbes. bei Kindern. Schnelle Heilungstendenz.
- *Abrißbruch* – Sehnenansatzfraktur durch Zug einer Sehne
- *Kompressionsfraktur* – Bruch v.a. eines Wirbelkörpers aufgrund Osteoporose, Sturz aus der Höhe o. im Rahmen einer pathologischen Fraktur
- *Trümmerbruch (Zersplitterung)* – Bruch eines Knochens in mehrere Teile, wie z.B. Fraktur des *Os calcanei* bei Sturz aus der Höhe
- *pathologische Fraktur* – Fraktur bei normaler mechanischer Belastung. Ursächlich kommen Osteoporose, Metabolismusstörungen, osteolytische Tumormetastasen in Betracht



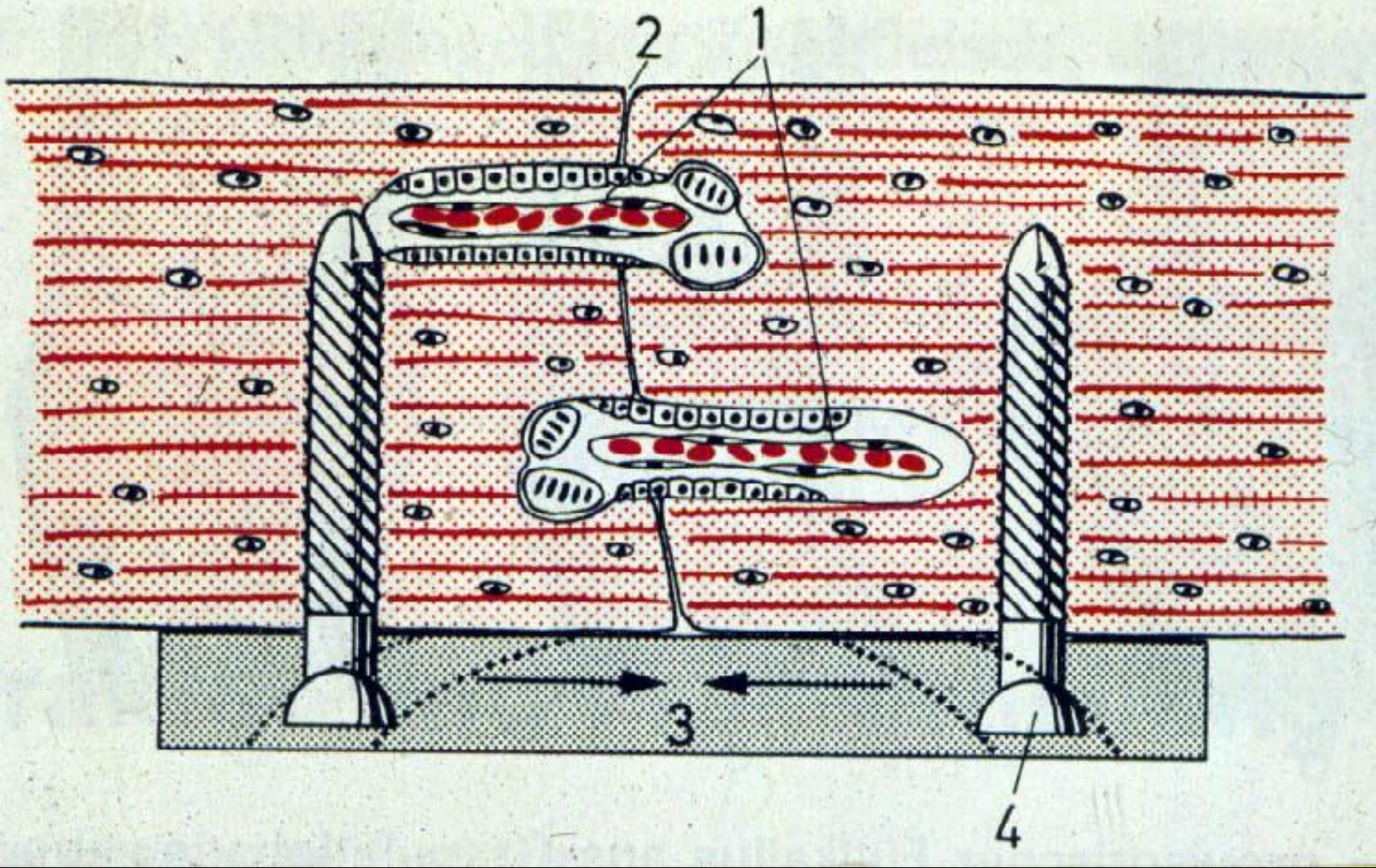
Knochenheilung – Phase 1.



Knochenheilung – Phase 2.

Faktoren der Knochenheilung

- Therapie
 - Zeitfaktor
 - Genauigkeit der Knochenreposition
- Lebensalter des Patienten
- Schweregrade der Fraktur (z.B. offene Fraktur, Trümmerfraktur)
- Blutversorgung des gebrochenen Knochenteils
- Allgemeinzustand des Patienten



Osteosynthese – äußere Stabilisierung (*fixateur externe*)

Entwicklungsanomalien

- *Syndactylie* – Zusammenwachsen von benachbarten Fingern bzw. Zehen
- *Polydactylie* – Verdoppelung von Fingern o. Zehen
- *Achondroplasie (Chondrodystrophie)* – Störung der enchondralen Verknöcherung mit Ausbreitung und unregelmäßiger Wucherung des Epiphysenknorpels >> defektes Längswachsen der Extremitäten. Kopf- und Rumpfbereich normal entwickelt. Häufigste Ursache des Zwergwuchses. Normale geistige Entwicklung. Autosomal dominanter Erbgang.
- *Osteosklerose (Osteopetrose, M. Albers-Schönberg, Marmor Knochenkrankheit)* – überaus harte, rigide, daher leicht brechende Knochen. Zumeist Wirbel-, Becken- u. Rippenknochen betroffen. Histologisch dicke Knochenbälkchen, Einengung o. gar Schwund der Markräume >> Minderung der medullären Blutelemente >> chr. Anämie, extramedulläre Blutbildung >> Einengung der Nervendurchtrittspforten der Schädelbasis >> sensorische (u.a. Seh- u. Hör-) Störungen

Entwicklungsanomalien

- *Hyperelastosis cutis (Ehlers-Danlos Syndrom)* – gestörte Kollagensynthese der Fibroblasten >> abnormal ausdehnbare Hautdecke, schlechte Wundheilungstendenz, überaus lockere Gelenke (Patienten können ausgezeichnete Zirkusakrobaten werden!), verletzbar schmale Gefäßwände mit oft tödlichen inneren Blutungen. Histologisch neben Elastikavermehrung deutliche Abnahme an Kollagengehalt mit progressiver Verkalkung der elastischen Faser

Achondroplasie (chondrodystropher Zwergwuchs)

- vererbte Krankheit
- Funktionsmangel des Epiphysenknorpels
- kurze (dackelartige) Glieder
- verhältnismäßig großer Kopf und Rumpf
- intakte geistige Fähigkeiten

Chondrodystrophie

B760/1984



Chondrodystrophie



Henri de Toulouse-Lautrec
(1864 – 1901)

Entwicklungsanomalien

- *Osteogenesis imperfecta (fragilitas osseum)* – mutationsbedingte Störung der Produktion von Kollagen Typ I. (Typ I. Kollagen macht 90% der organischen Knochengrundsubstanz aus) >> die rezessive Form ist früh fatal: multiple Knochenfrakturen bereits intrauterin o. früh postpartal, Knochenheilung mit übermäßigem Kallus; die dominante Form tritt im Erwachsenenalter auf (*osteogenesis imperfecta tarda*): häufige Knochenfrakturen mit schlechter Heilungstendenz und Langzeitdeformitäten. Der genetische Fehler betrifft über Knochen hinaus auch das ganze mesenchymale System >> schlaffe Gelenksligamente; dünne, bläulich durchscheinende Skleren; spinnenfußartig lange, schmale Finger (*Arachnodactylie*); zystische Mediadegeneration (sec. Erdheim-Gsell) der Aorta mit Fragmentierung der elastischen Faserstruktur, Ablagerung von saueren Mukopolysachariden, daher häufiger Wanddissektion und Ruptur – *Marfan-Syndrom*

Osteogenesis imperfecta (fragilitas osseum)

Prävalenz

- die häufigste hereditäre Knochenerkrankung
- Osteogenesis imperfecta tarda – weniger schwer

Makroskopie

- multiple Knochenfrakturen – auch intrauterin!
- bläulich schimmernde Sklera
- schlaffe Gelenksehnen
- Medianekrose der Aorta >> Dissektion, Ruptur
- Arachnodactilia (Spinnenfinger)

Marfan'sches
Syndrom

Ätiologie

- Synthese krankhafter mesenchymaler Kollagenfaser
- Lathyrus odoratus (*'sweet pea'*) - Osteolatyrismus

Osteogenesis imperfecta – RTG



Morbus Paget

(osteodystrophia/osteitis deformans)

Prävalenz

- nach der 4. Lebensdekade, bei Männer häufiger
- familiäre Anhäufung

Makroskopie

- monostotische Form – Schädelbefall >> der alte Hut wird klein
- Gesichtsbeffall >> *leontiasis ossea*
- polyostotische Form – Knochenverdickung mit Porosität >> Knochen mit Messer schneidbar

Mikroskopie

- Knochenab- und -aufbau >> mosaikenartige Struktur

Ätiologie

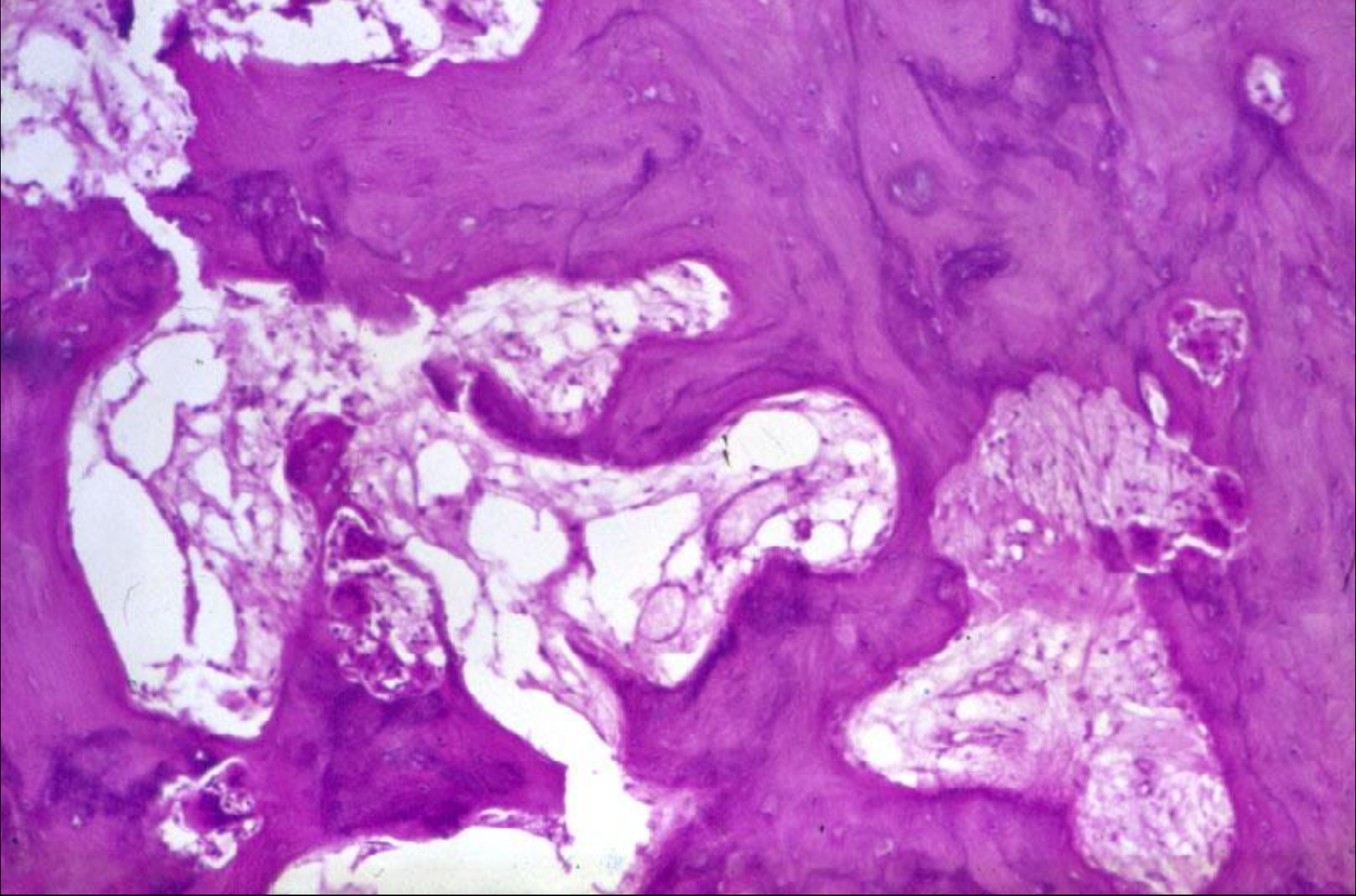
- unbekannt (Virus?)

Therapie

- Calcitoningabe



Morbus Paget



Morbus Paget – histologisches Bild

Entzündungsformen der Knochen

Knochenhautentzündung (*periostitis*)

– akute Periostitis

– chronische Periostitis >> *periostitis ossificans*

Knochenmarkentzündung (*osteomyelitis*)

Spezifische Entzündungen

Knochenmarkentzündung

akute Osteomyelitis

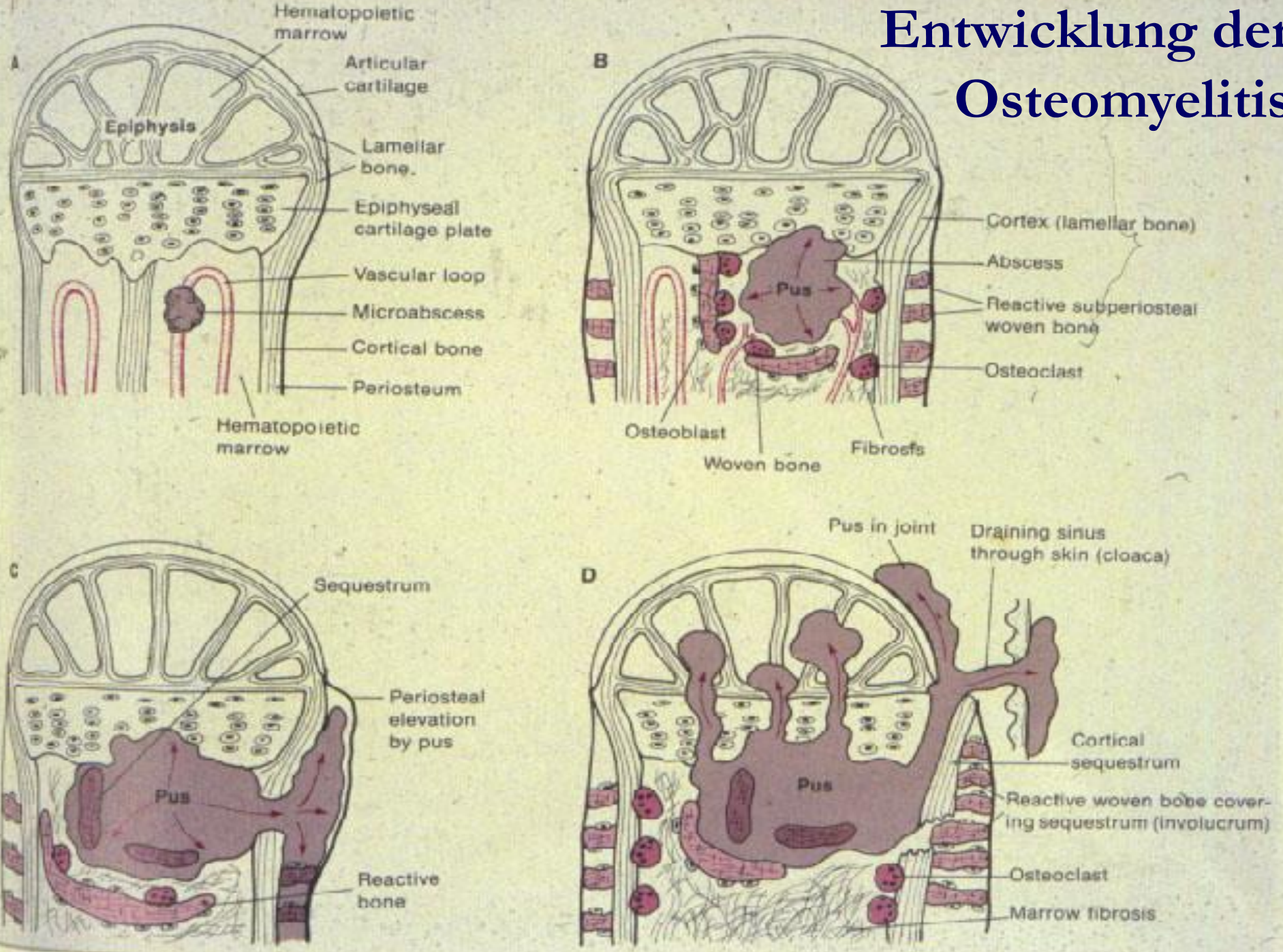
- hämatogene Streuung
- Trauma
- Jugendliche
- Sequesterbildung
- Differentialdiagnose: Ewing-Sarkom

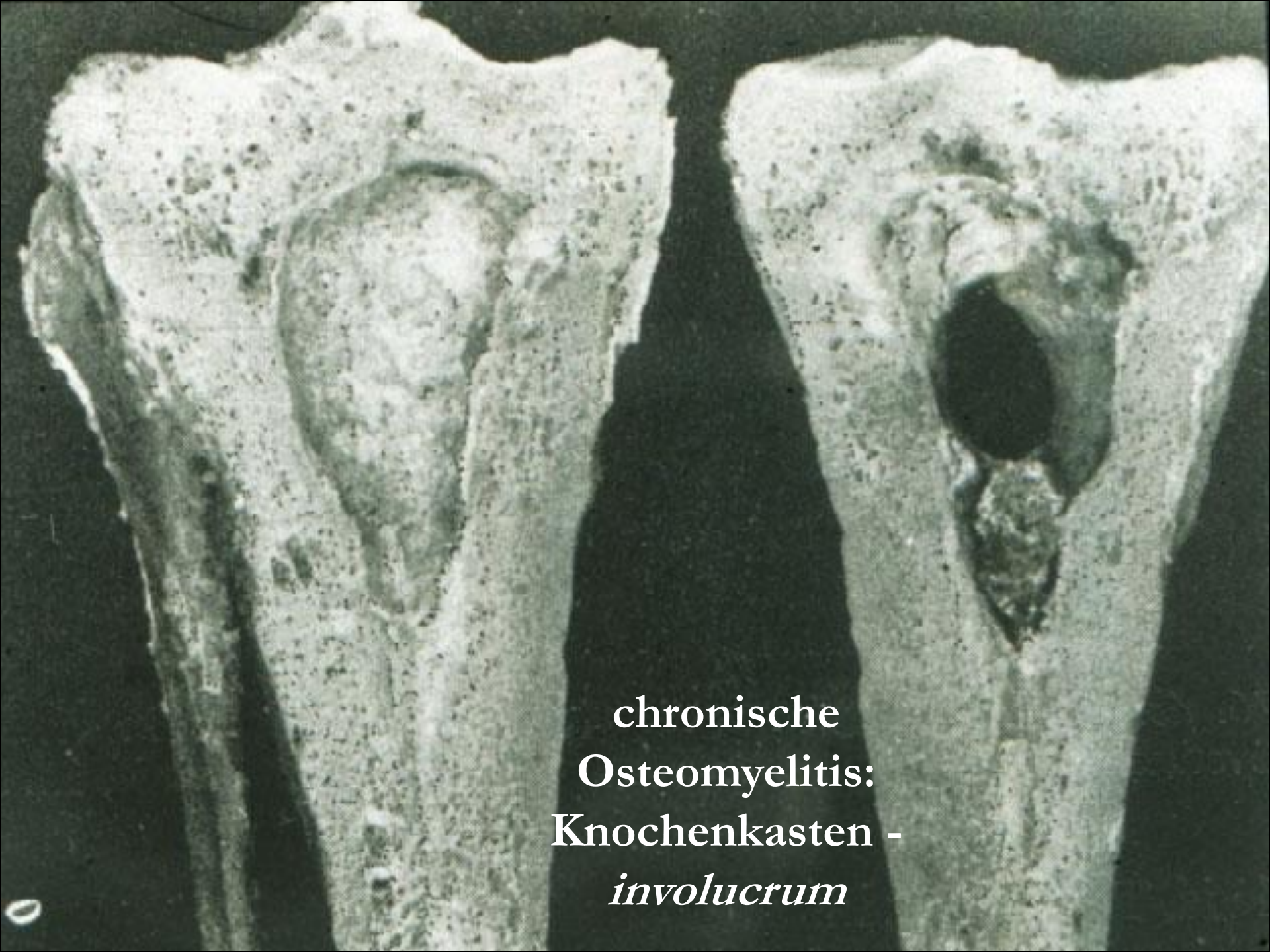
Knochenmarkentzündung

chronische Osteomyelitis

- Knochenkasten (*involucrum*)
- Fistelung >> verzögerter Verlauf >> sekundäre Amyloidose
- Brodie-Abszess
 - umschrieben
 - subperiosteal
 - häufig tibiale Lokalisation
- sklerotisierende Osteomyelitis sec. Garré

Entwicklung der Osteomyelitis



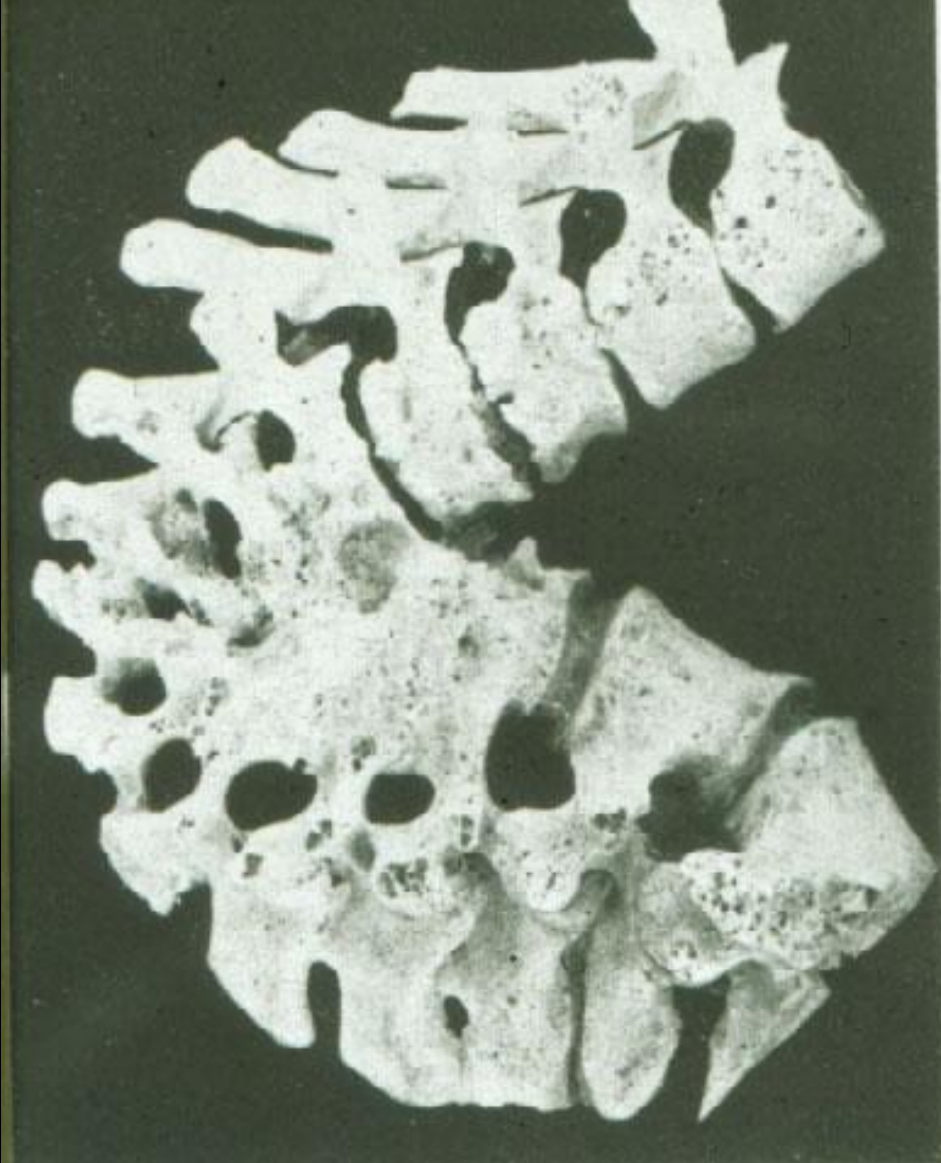


chronische
Osteomyelitis:
Knochenkasten -
involucrum

Knochentuberkulose

Im Stadium der hämatogenen Streuung

- Wirbelsäulentbc (*spondilitis tuberculotica*)
 - Gibbus malum Potti
 - kalter Abszess
 - Ausbildung von Blockwirbelkörpern
- histologisch
 - *caries tuberculotica*
 - *ostomyelitis caseosa tuberculosa*



Gibbus

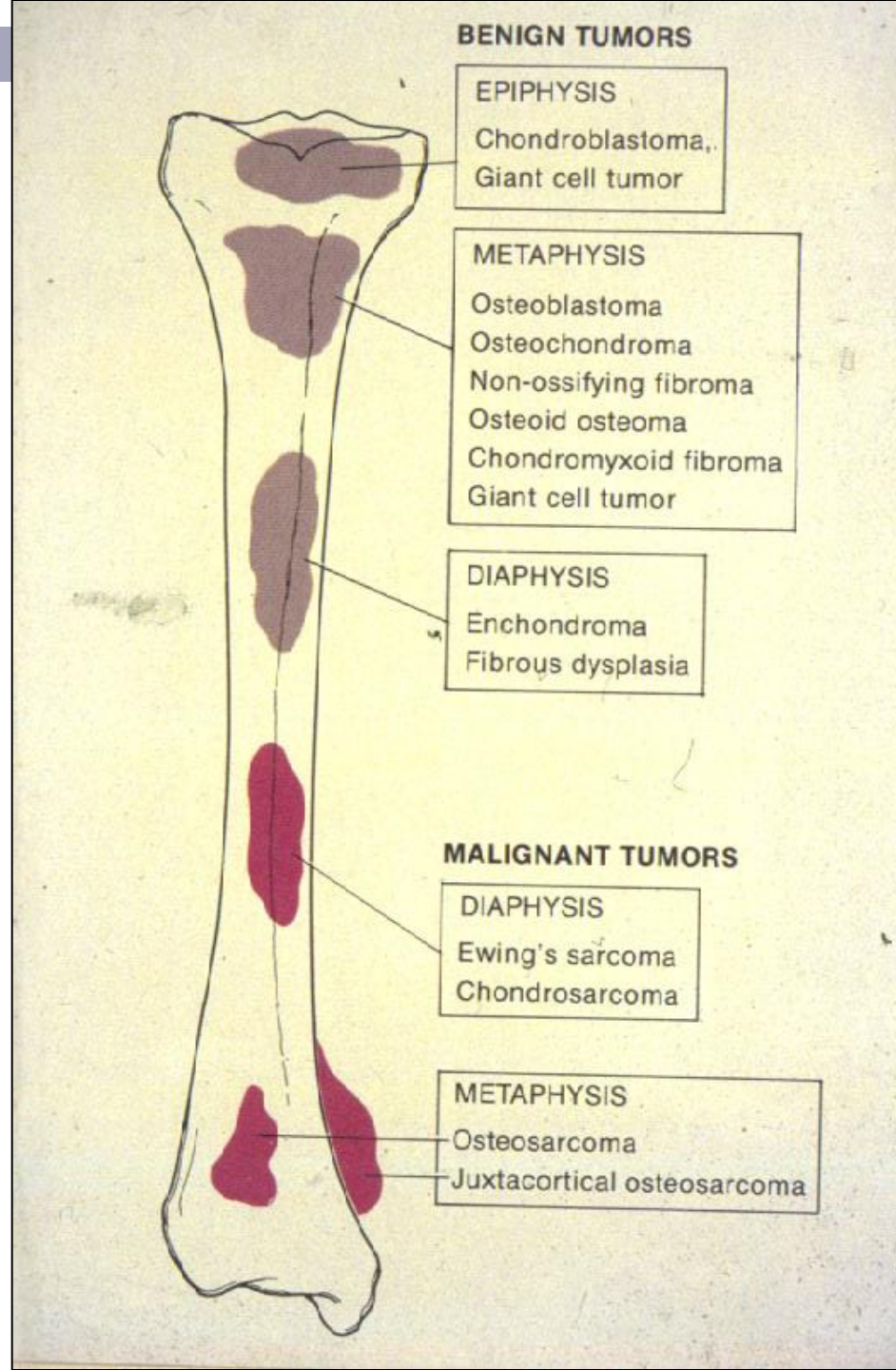


Blockwirbelkörper

Knochtumoren

- Häufigkeitsrate
 - 0,7-1% aller humanen Tumoren
 - 10% aller Tumoren im Kindesalter
- Verlauf der Diagnosestellung
 - klinische Symptome, physikalische Untersuchung
 - radiologisches Bild
 - entscheidend: die histopathologische Auswertung
- durch die histopathologische Diagnose wird bedingt
 - das Leben des Patienten
 - das Erhalten / Opfern des betroffenen Gliedes

Ausgangsstellen der Knochentumoren



Osteoplastische Knochentumoren

– gutartig

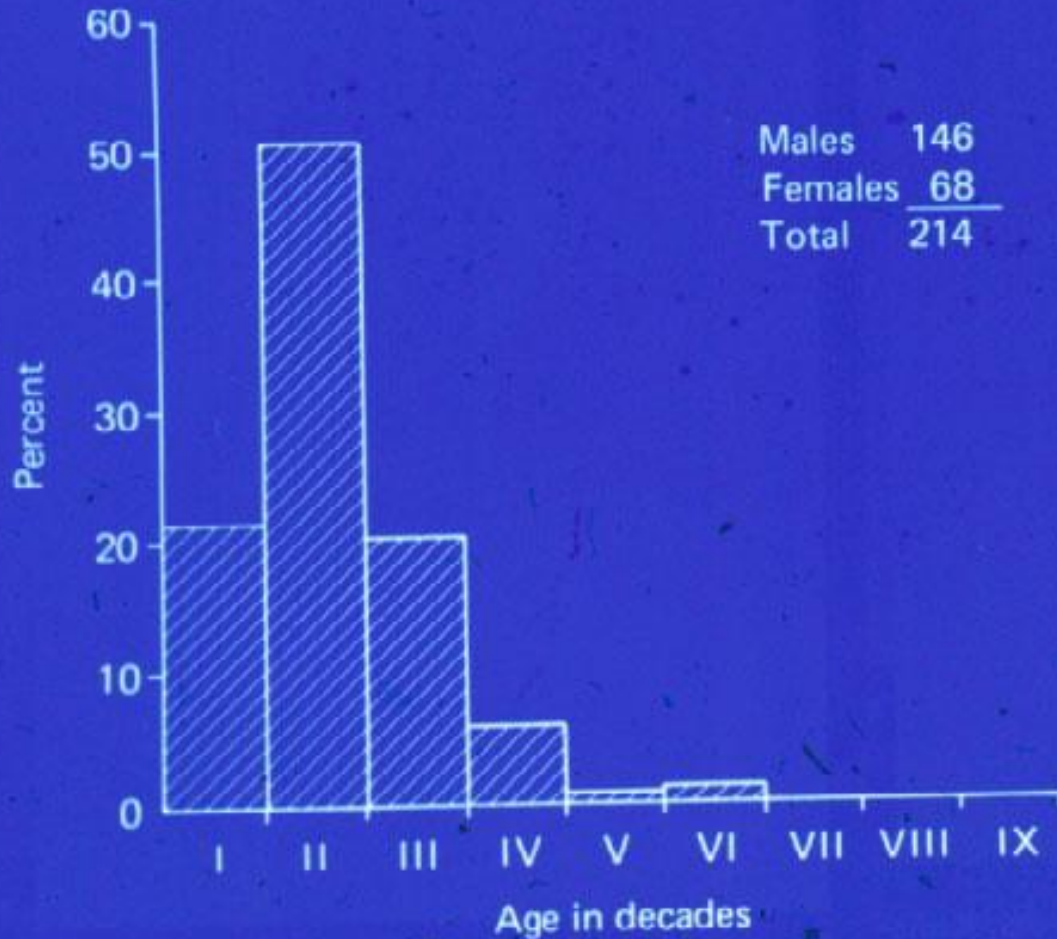
- Osteoid-Osteom
- Osteoblastom

– bösartig

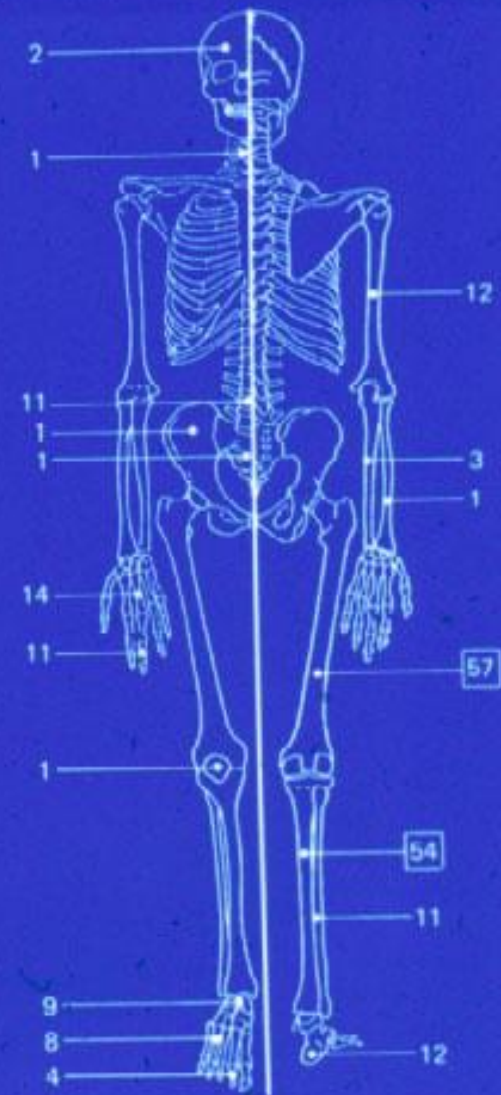
- Osteosarkom (osteogenes Sarkom)

Circumscribed Osteoblastoma (Osteoid Osteoma)

Number of cases: 214

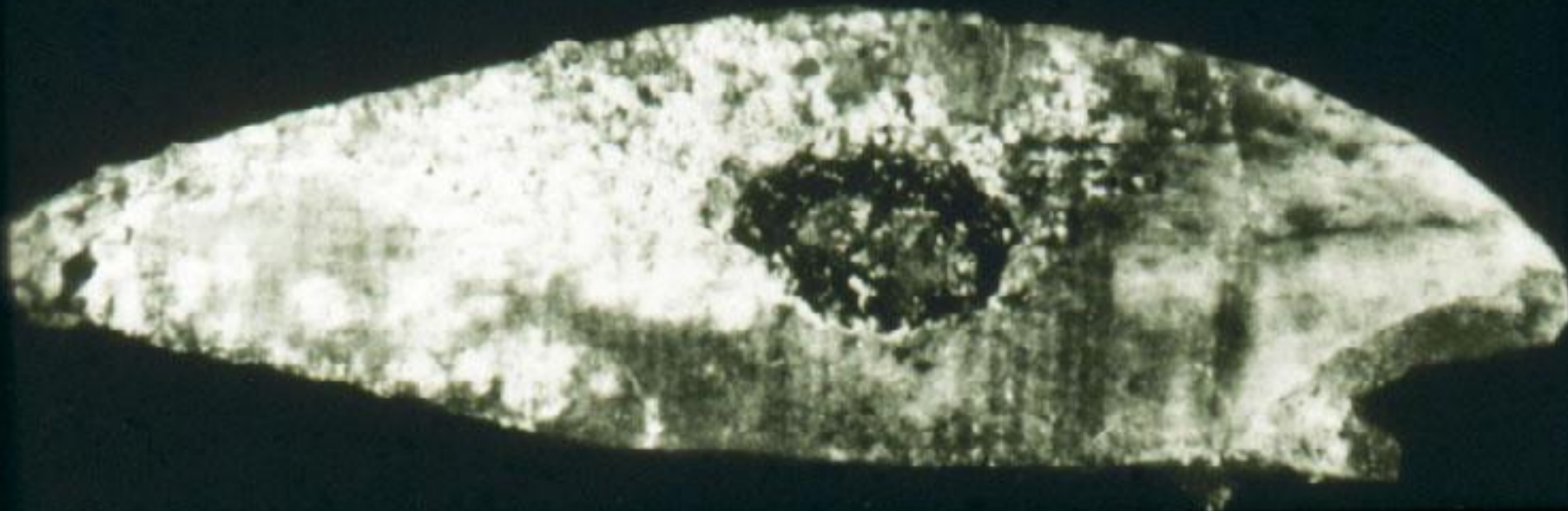
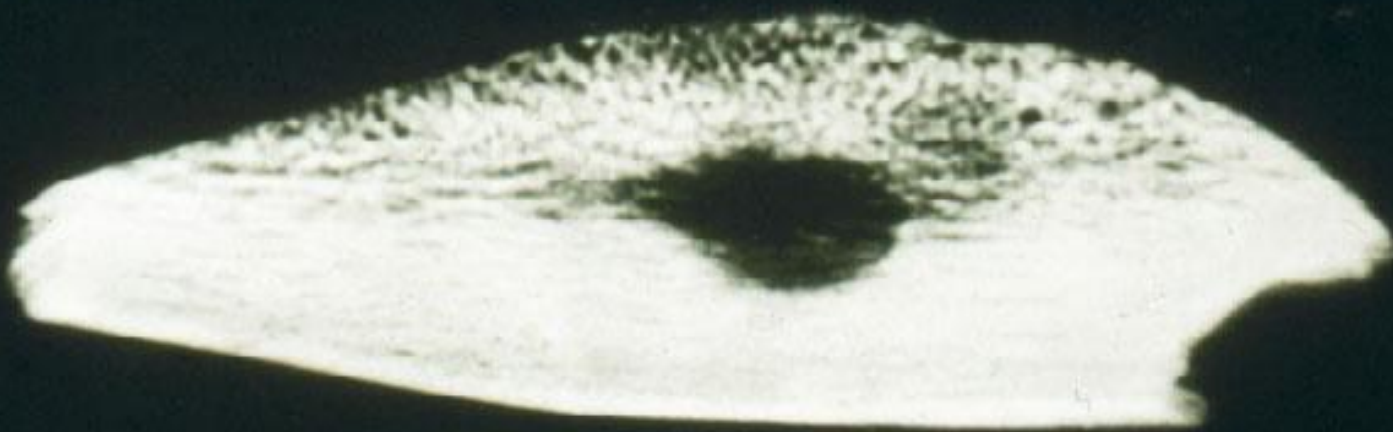


Males	146
Females	68
Total	214

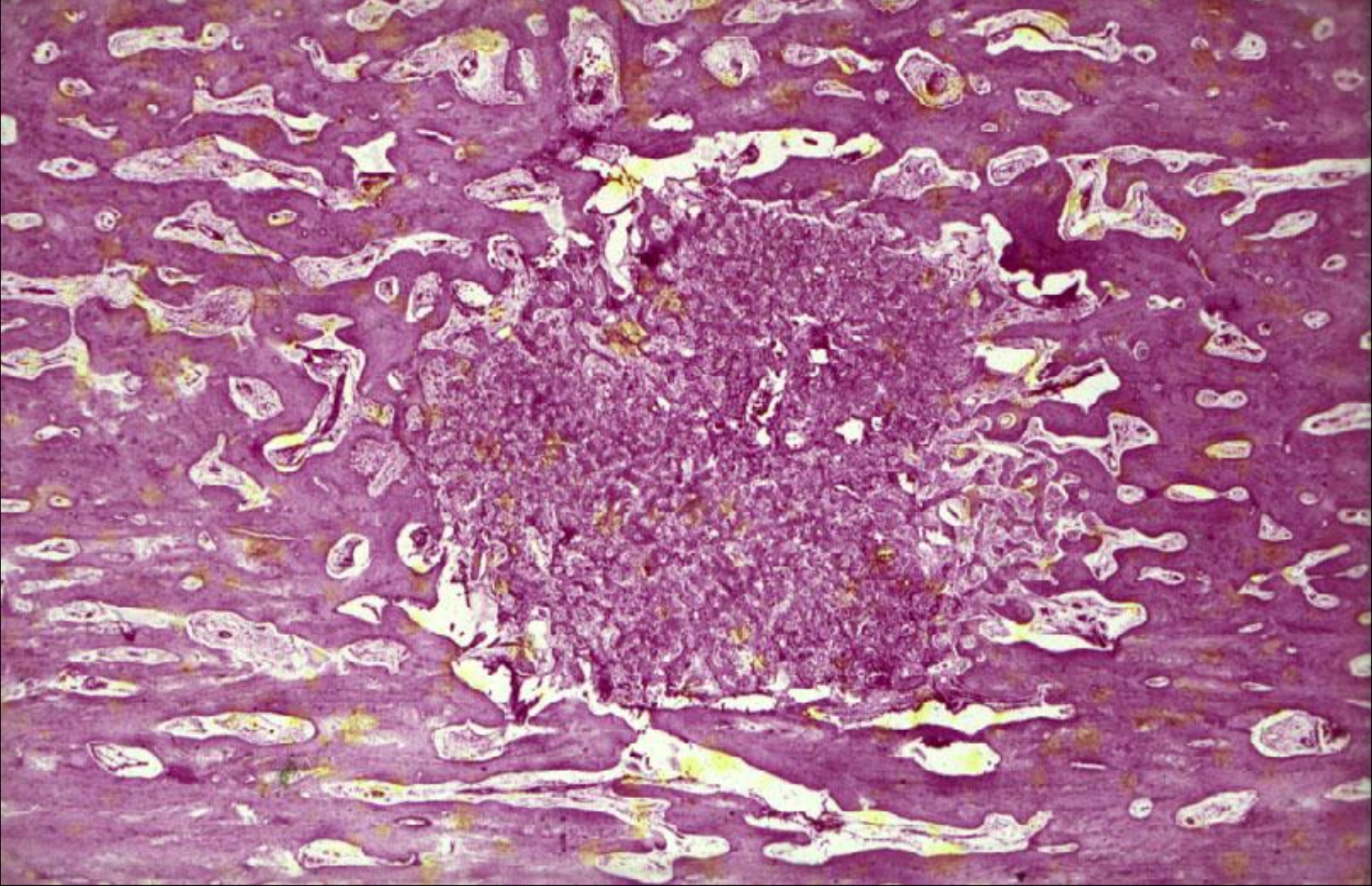


Scheme I.1.

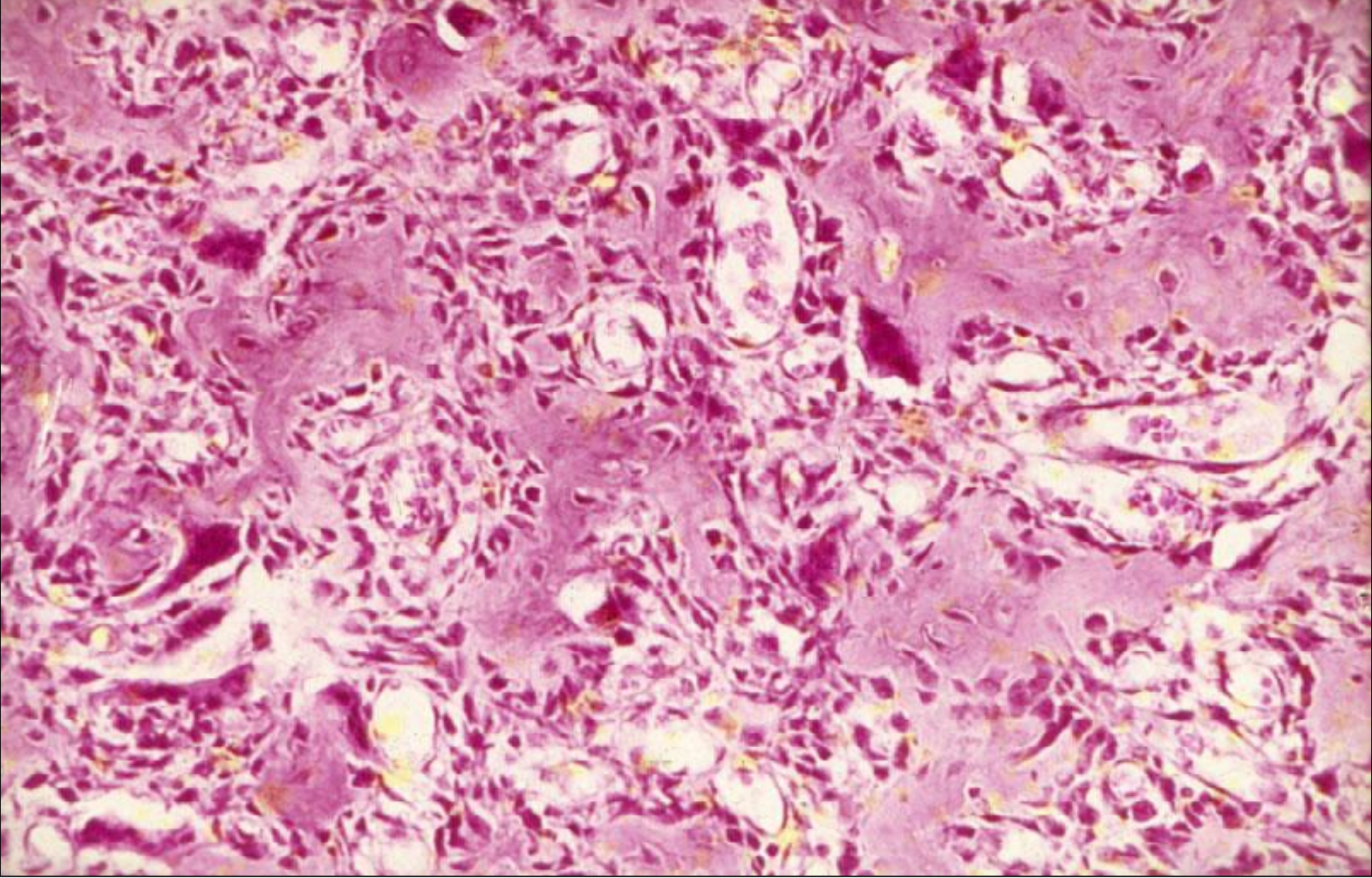
Osteoid-Osteom



Osteoid-Osteom



Osteoid-Osteom



Osteoid-Osteom

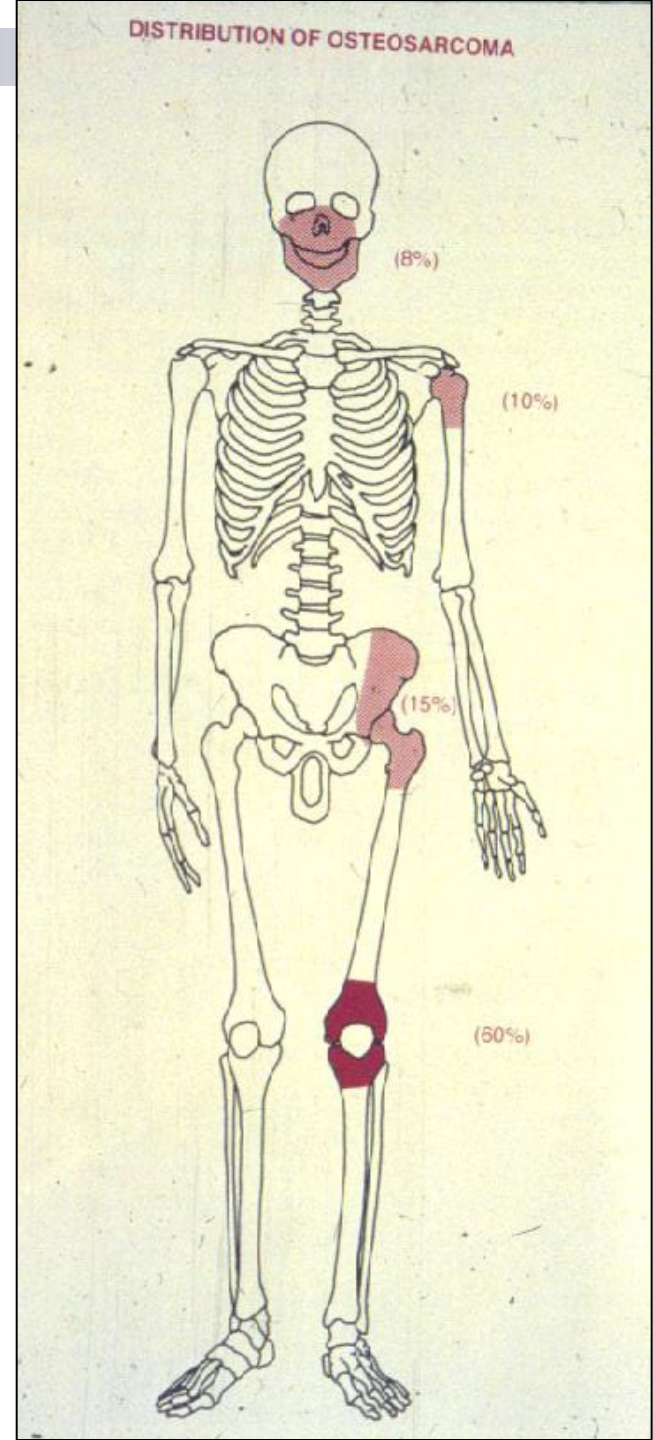
Osteosarkom (osteogenes Sarkom)

- der häufigste primäre maligne Knochentumor (1/5 aller maligner Tumoren)
- eine Läsion hoher Malignität
- Häufigkeitsgipfel: zwischen dem 10.-20. Lebensjahr
- Lokalisation: Metaphyse der langen Röhrenknochen (Knieregion)
- Laborwerte: Se-alk. Phosphatase hoch
- radiologisches (RTG) Bild: Codman'sche Dreieck
- Therapie: neoadjuvante Chemotherapie + chirurgische Entfernung
- 5-Jahres Überlebensrate 10-60%

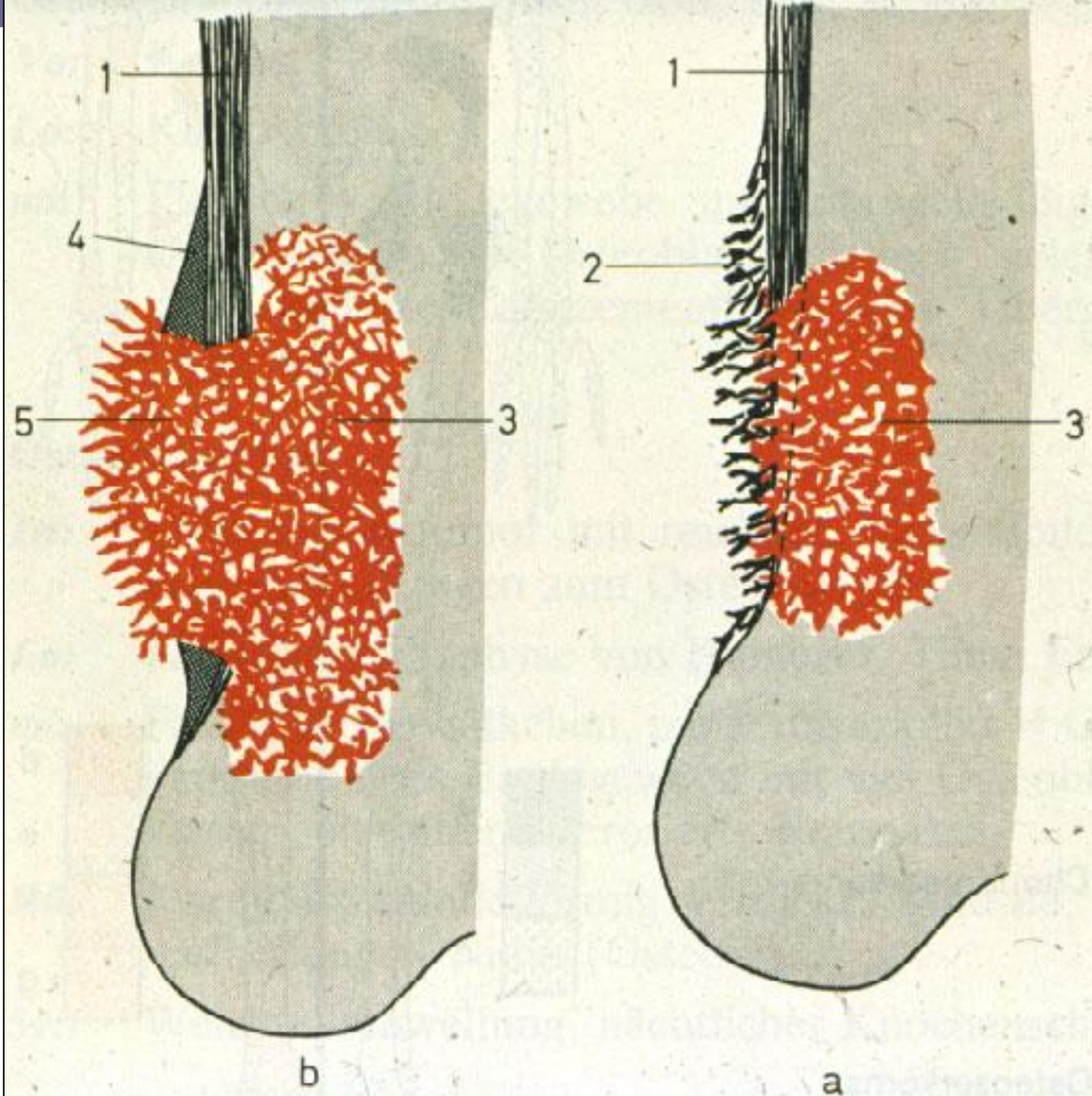
Konventionelles zentrales Osteosarkom

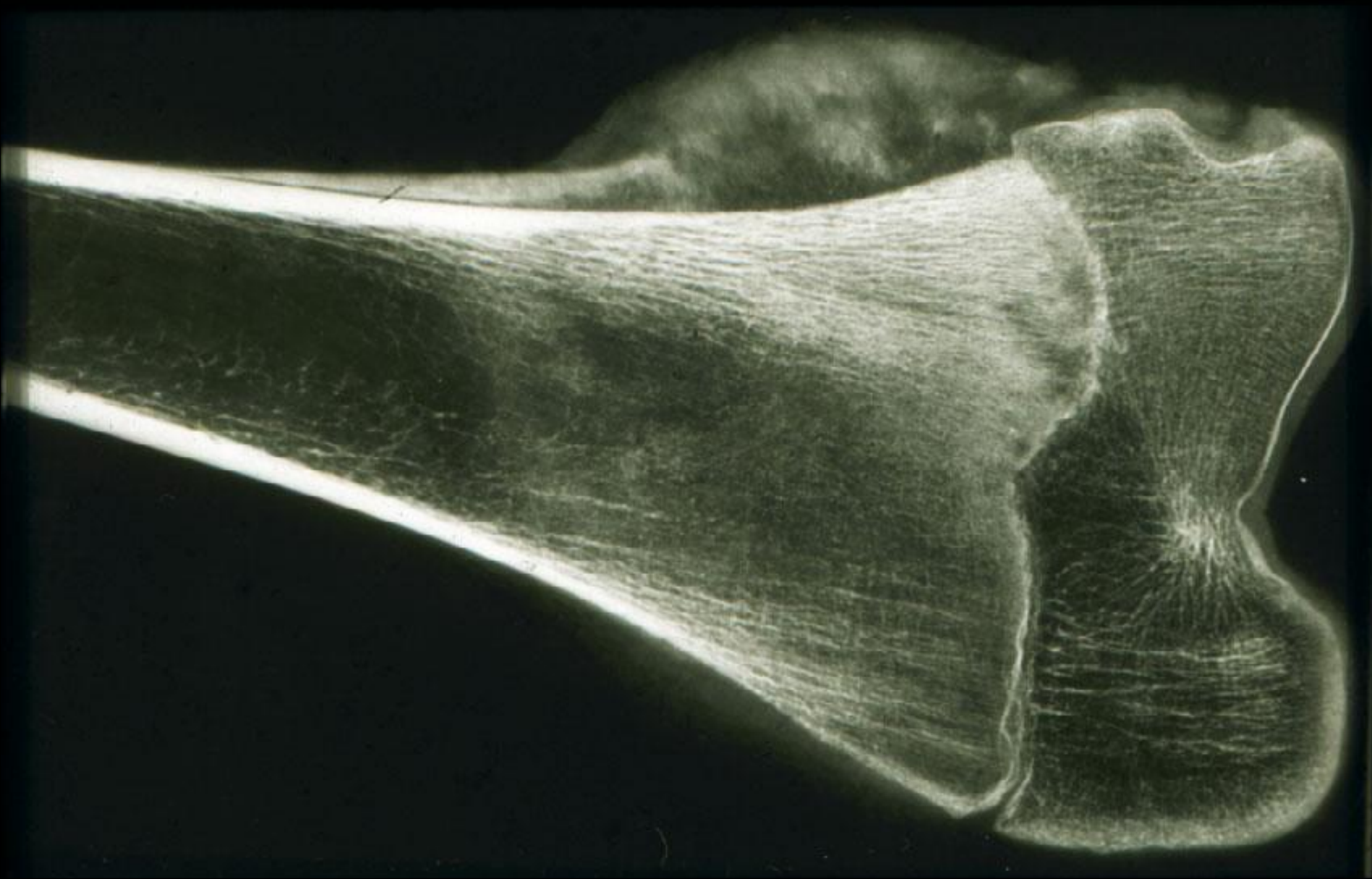
- Häufigkeit: 90% aller Osteosarkome gehören hier
- Häufigkeitsgipfel: in der 2. Lebensdekade
- Lokalisation: Metaphyse der langen Röhrenknochen
Knieregion

Verteilung der Osteosarkome



Wachstums- schemata der Osteosarkome

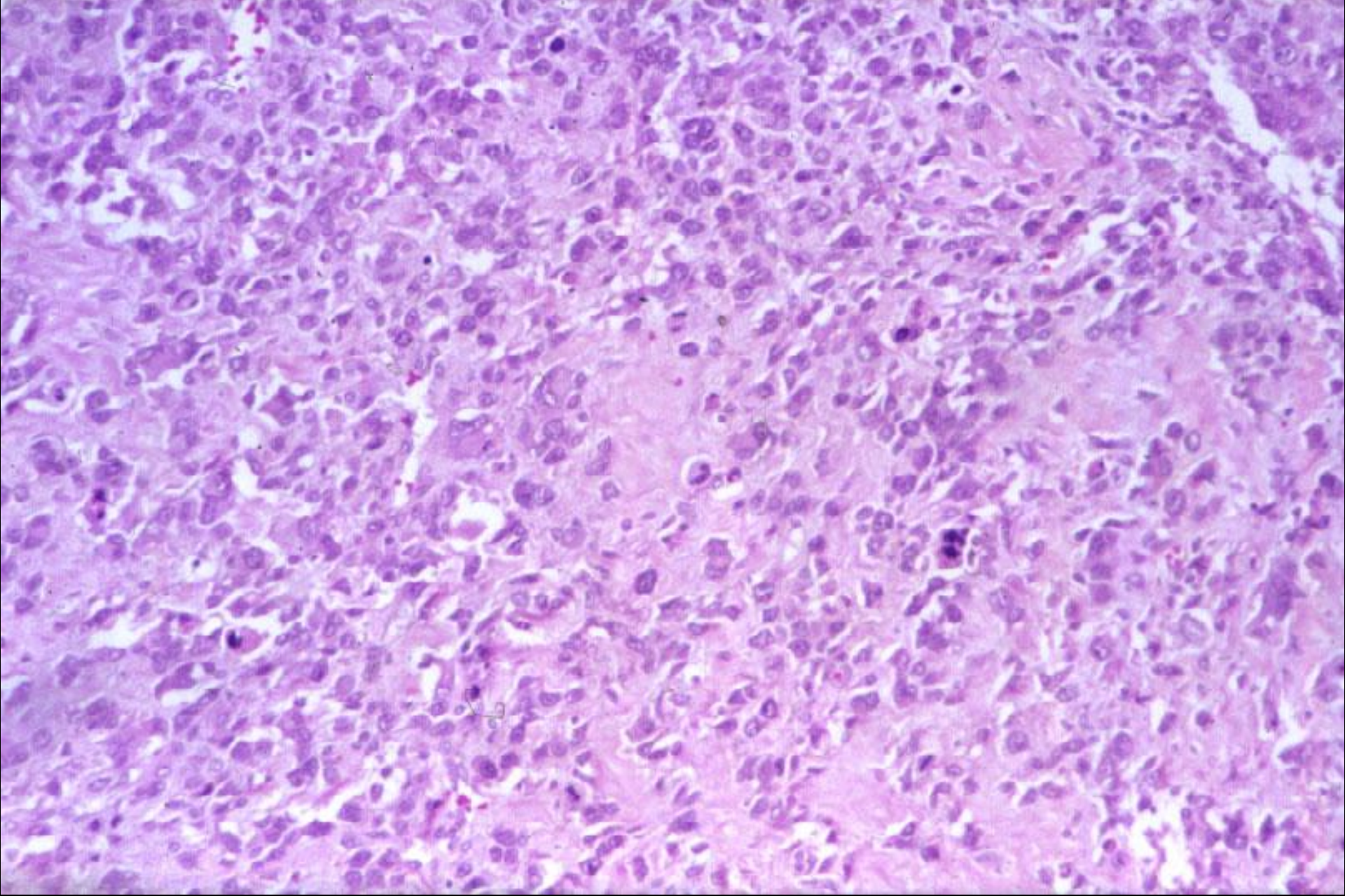




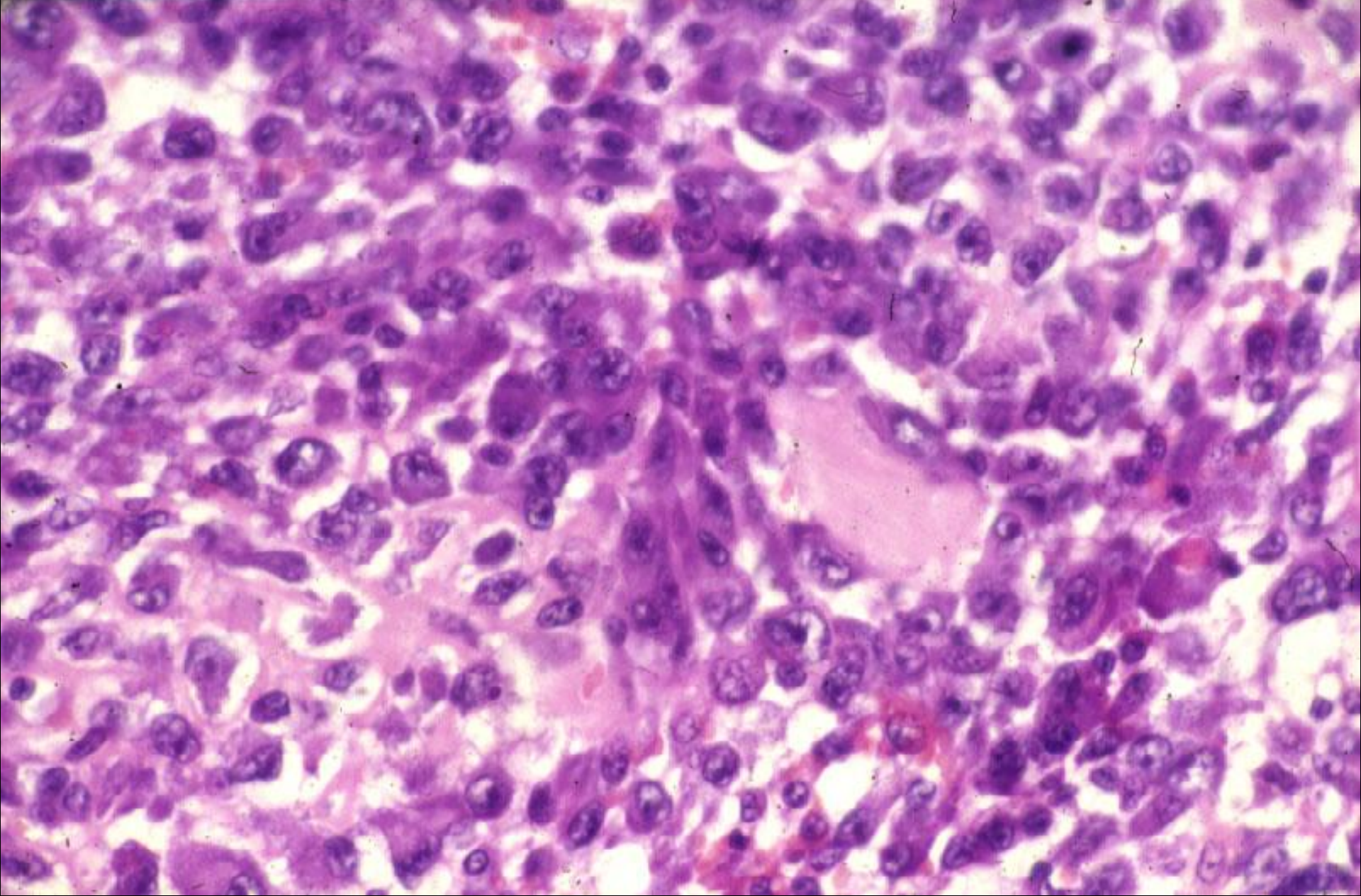
Osteosarkom – RTG
(*Codman'scher Dreieck*)



Osteosarkom – Makroskopie



Osteosarkom – histologisches Bild (HE)



Osteoblasten-Osteosarkom – histologisches Bild (HE)



Chondroplastische Knochentumoren

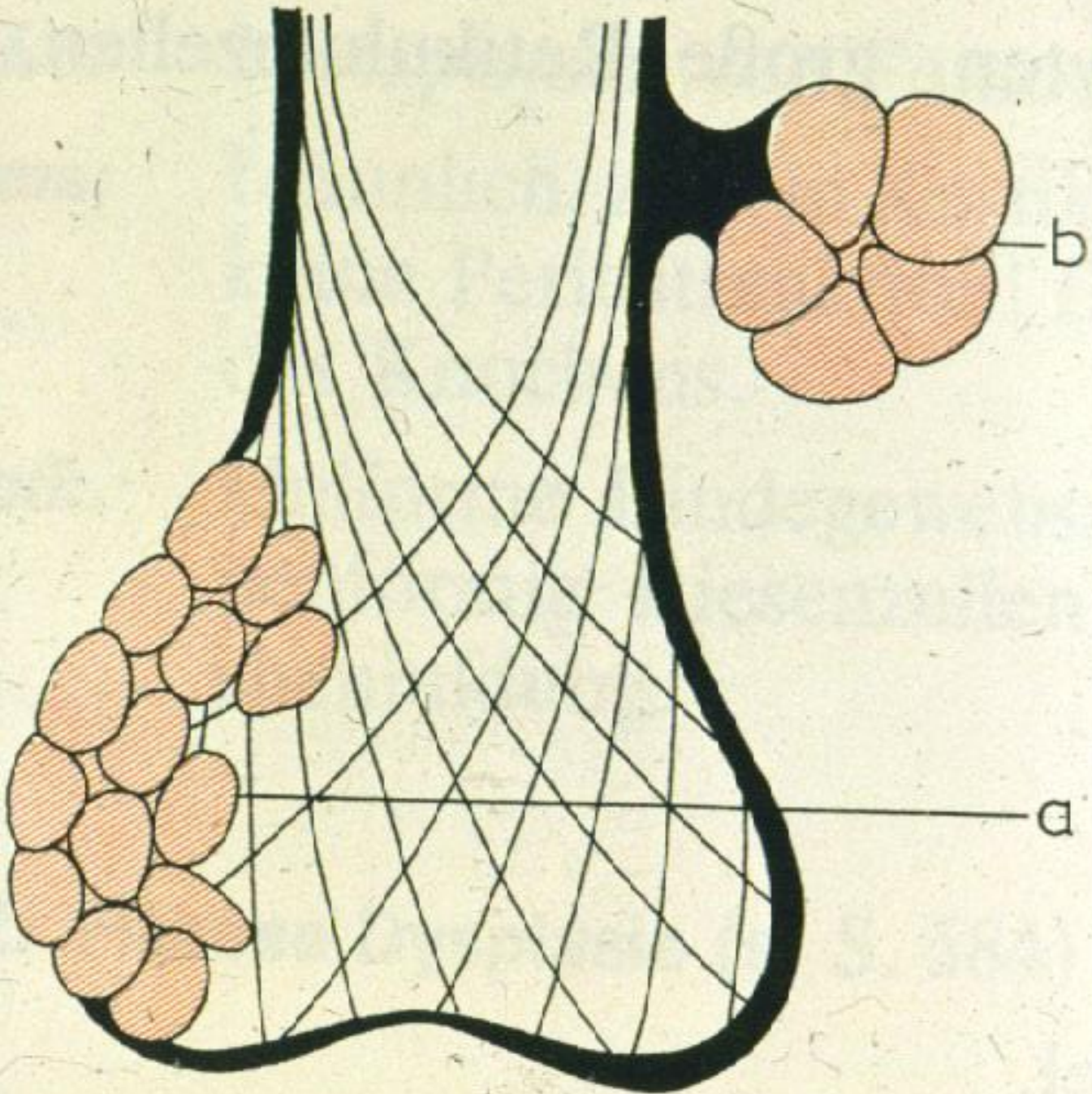
– gutartig

- Enchondrom
- Osteochondrom
- Chondroblastom

– bösartig

- Chondrosarkom

Chondrome

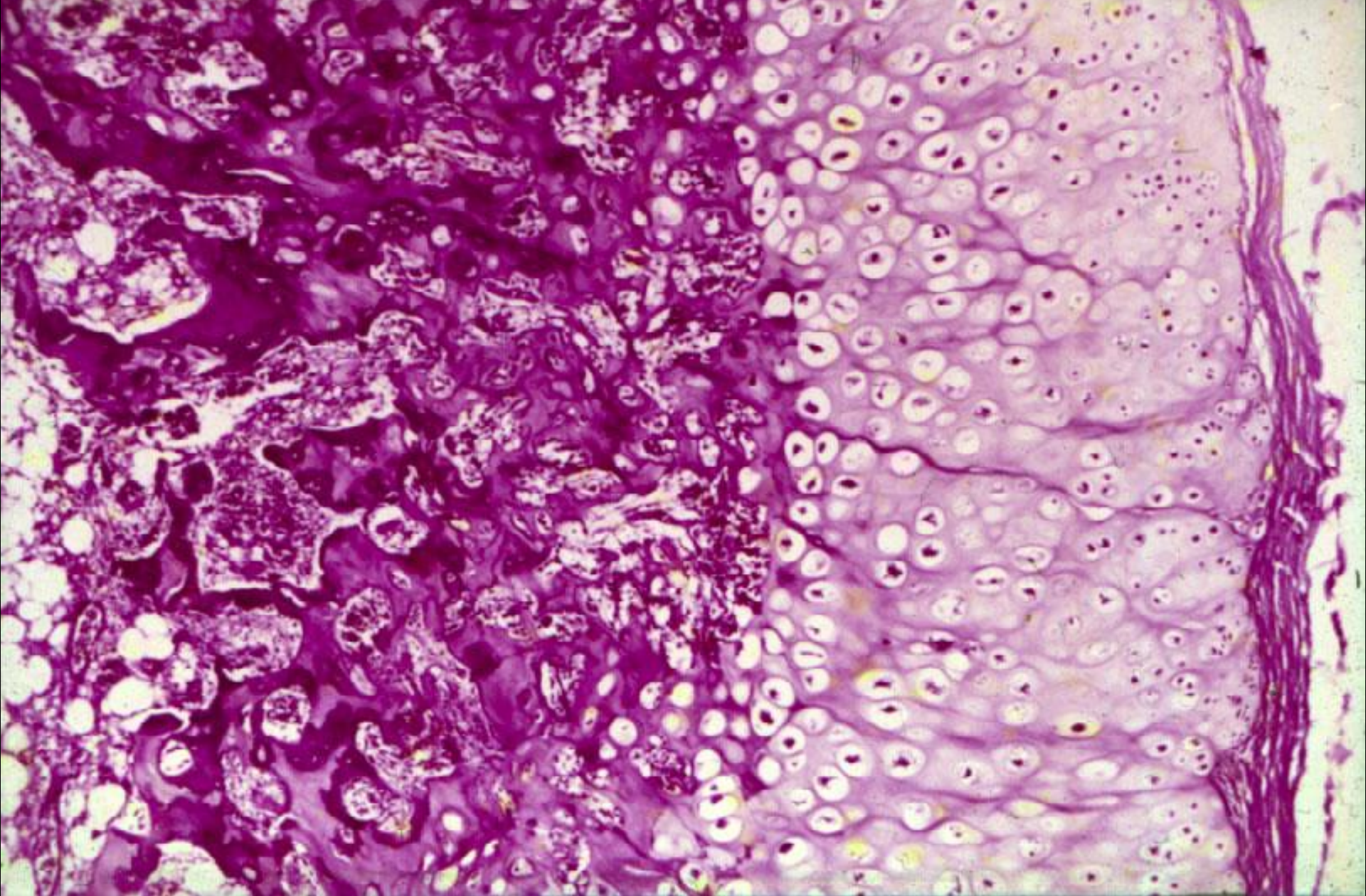


Osteochondrom

Enchondrom



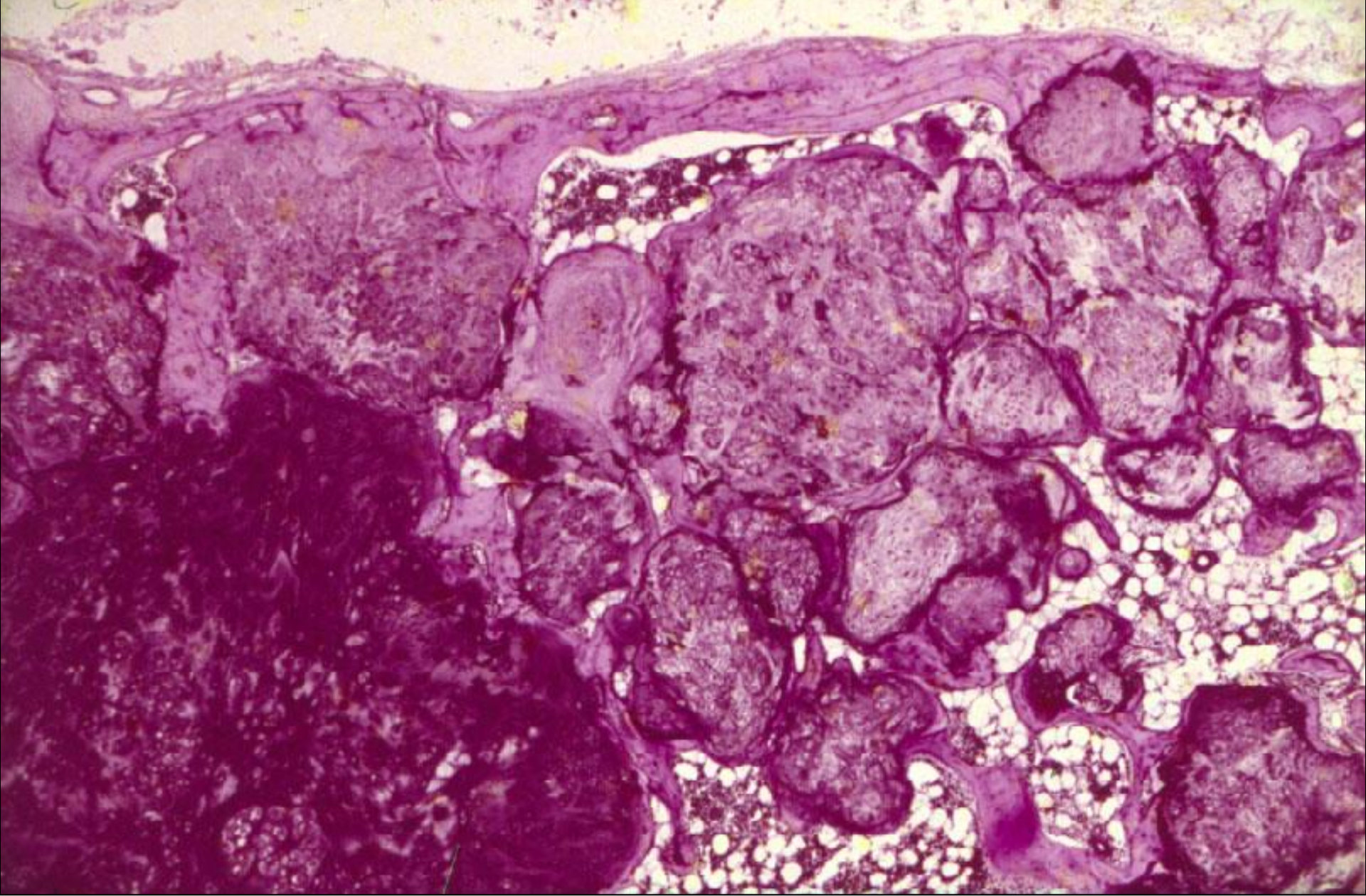
Osteochondrom



Osteochondrom



Chondrom

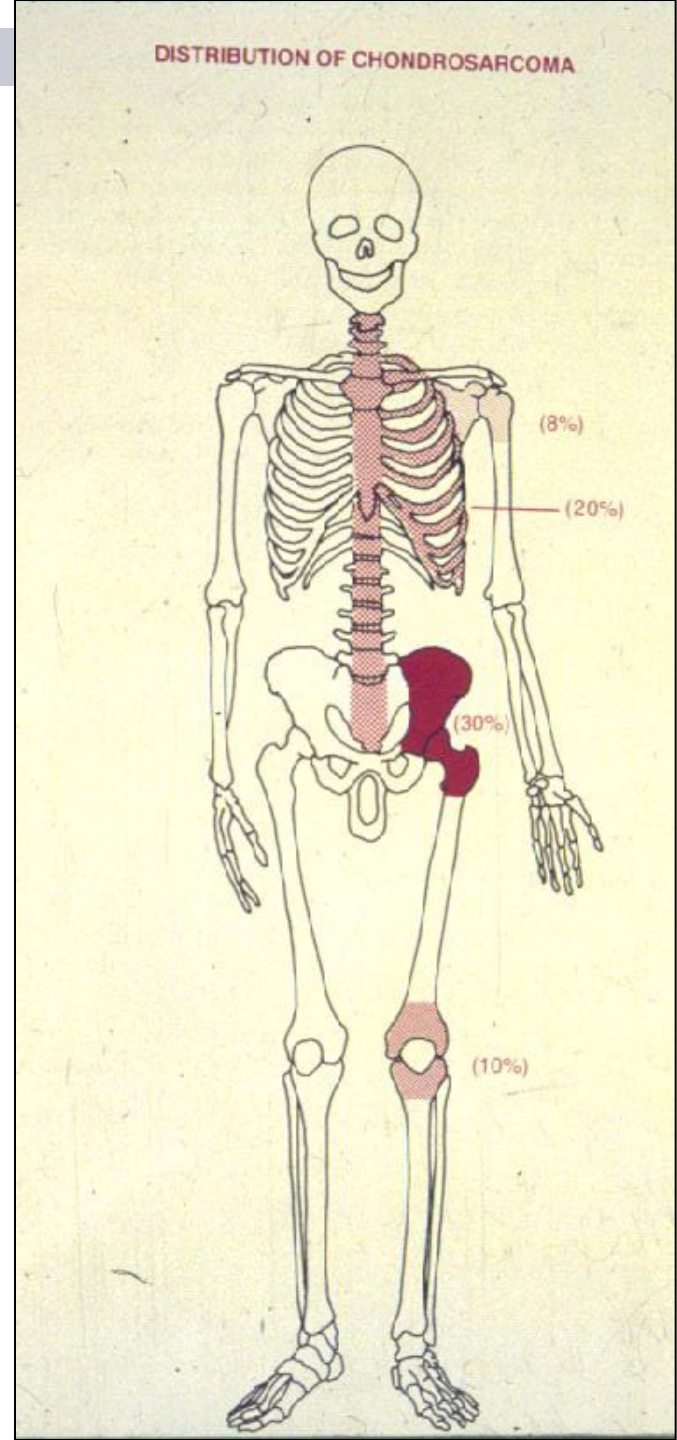


Chondrom

Chondrosarkom

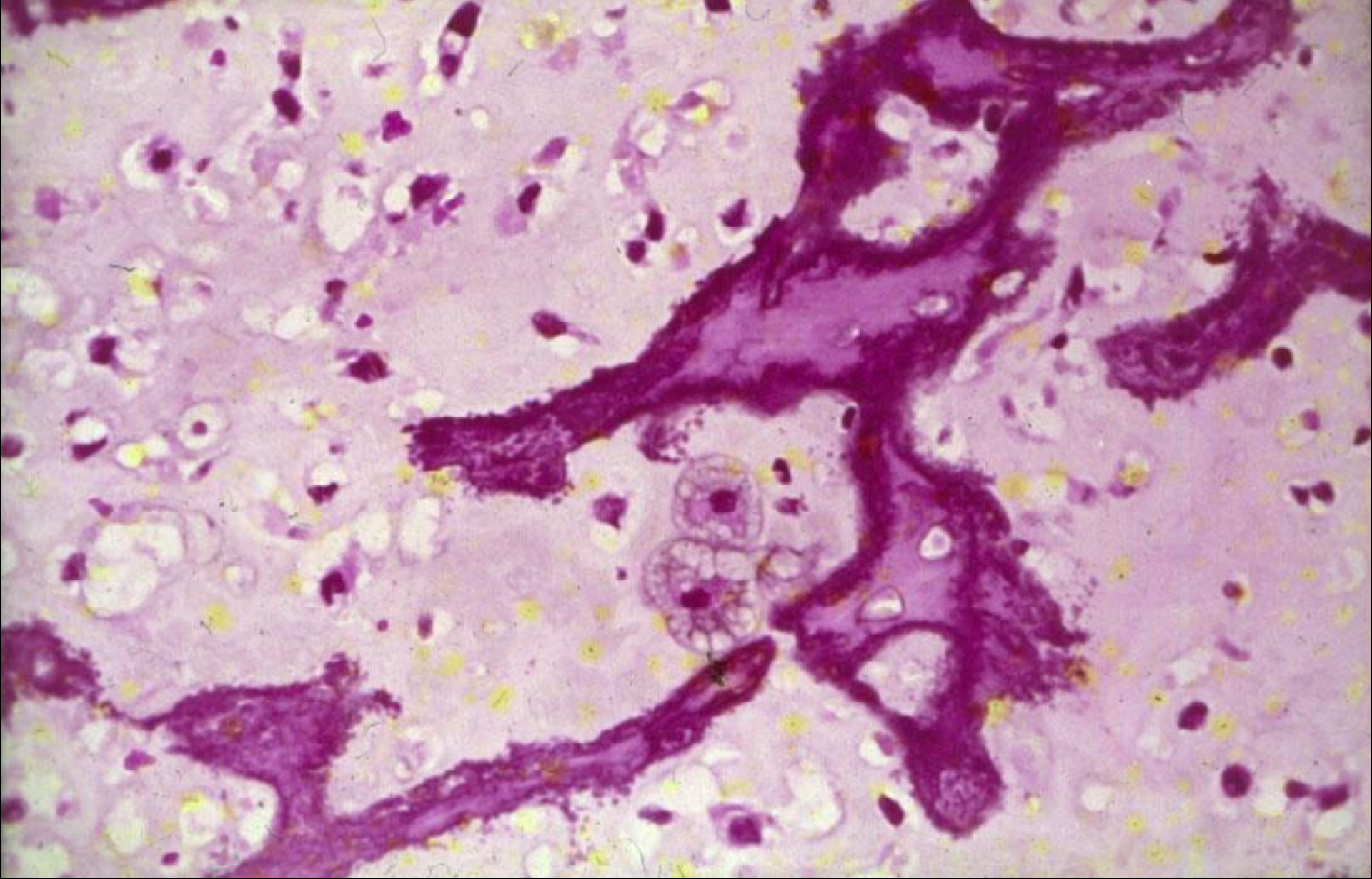
- maligner Tumor
- Tumorzellen sind durch eine Knorpelbildung und nicht eine Knochenbildung gekennzeichnet
- es ist von einem Chondrom aufgrund seiner gesteigerten Zellularität und Polymorphismus abzugrenzen
- typisch ist das Vorkommen von vergrößerten, zweikernigen Chondroblasten
- Mitosen sind spärlich

Verteilung der Chondrosarkome

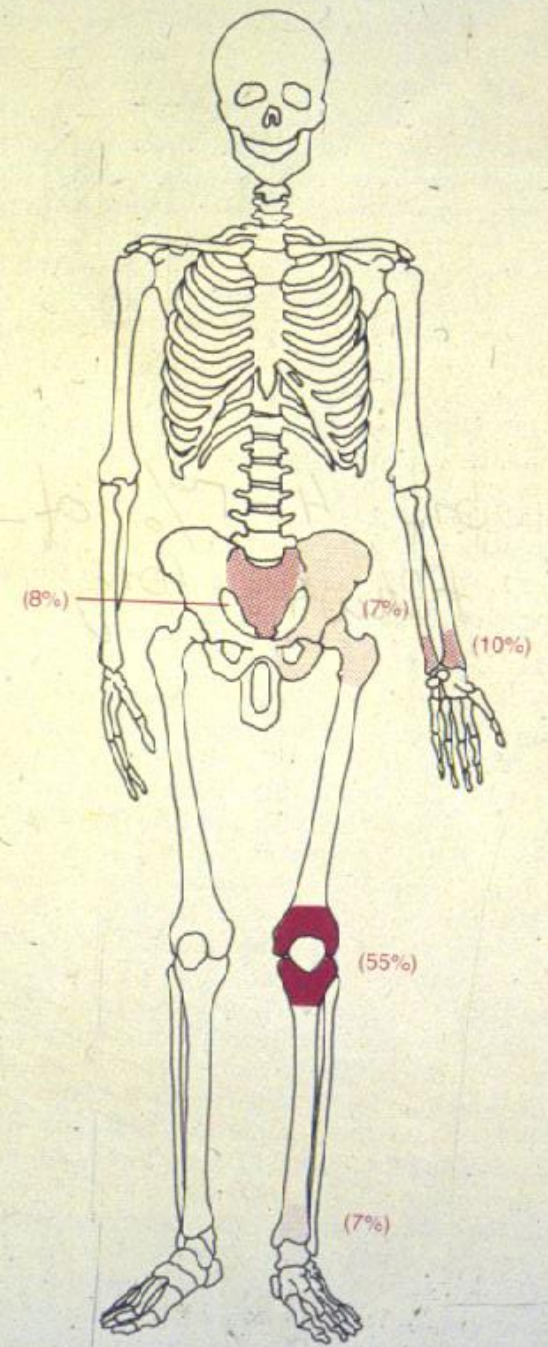


Chondrosarkom

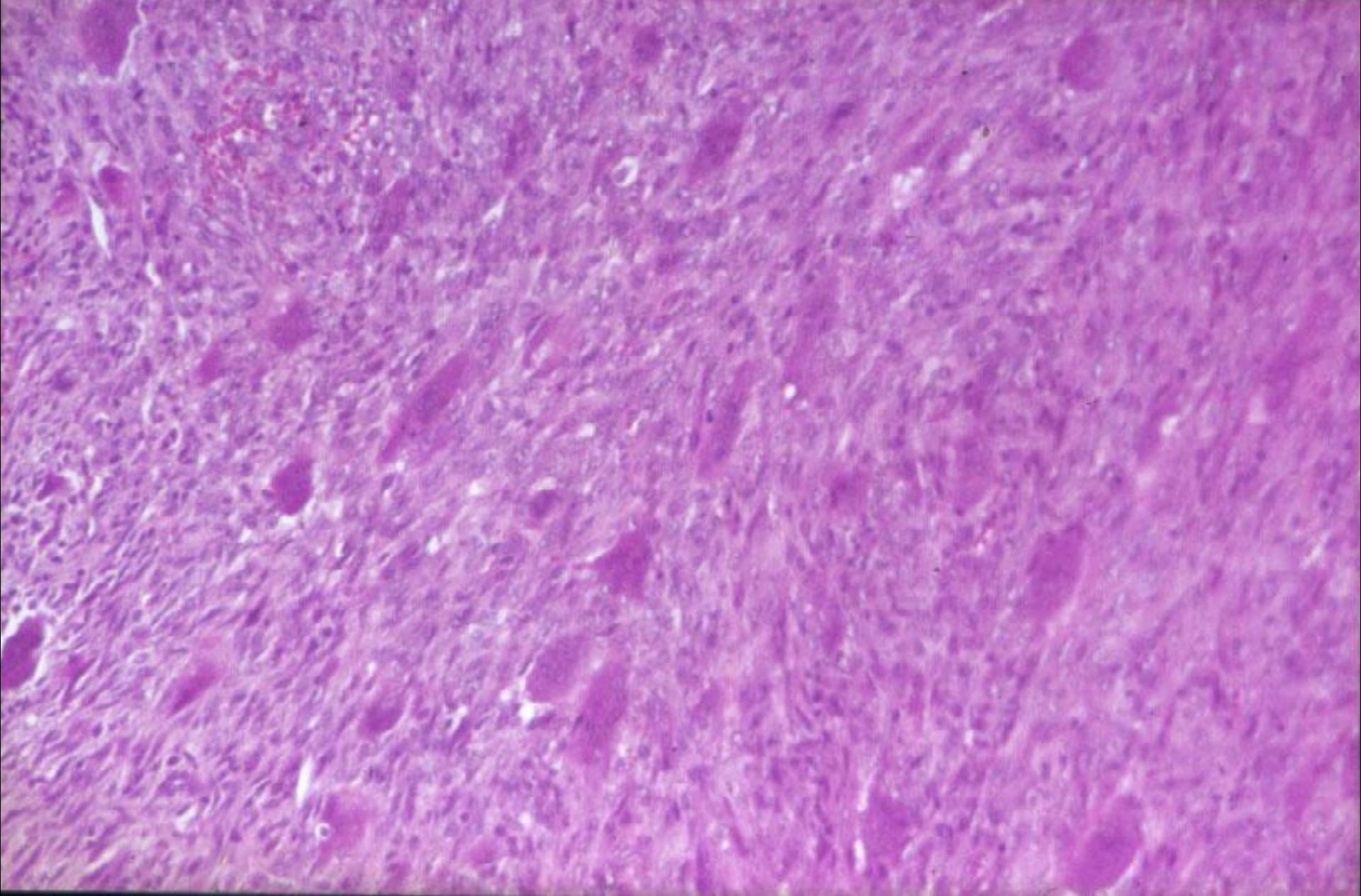




Chondrosarkom im histologischen Bild



Verteilung der Riesenzelltumoren



Riesenzelltumor im histologischen Bild

Ewing-Sarkom

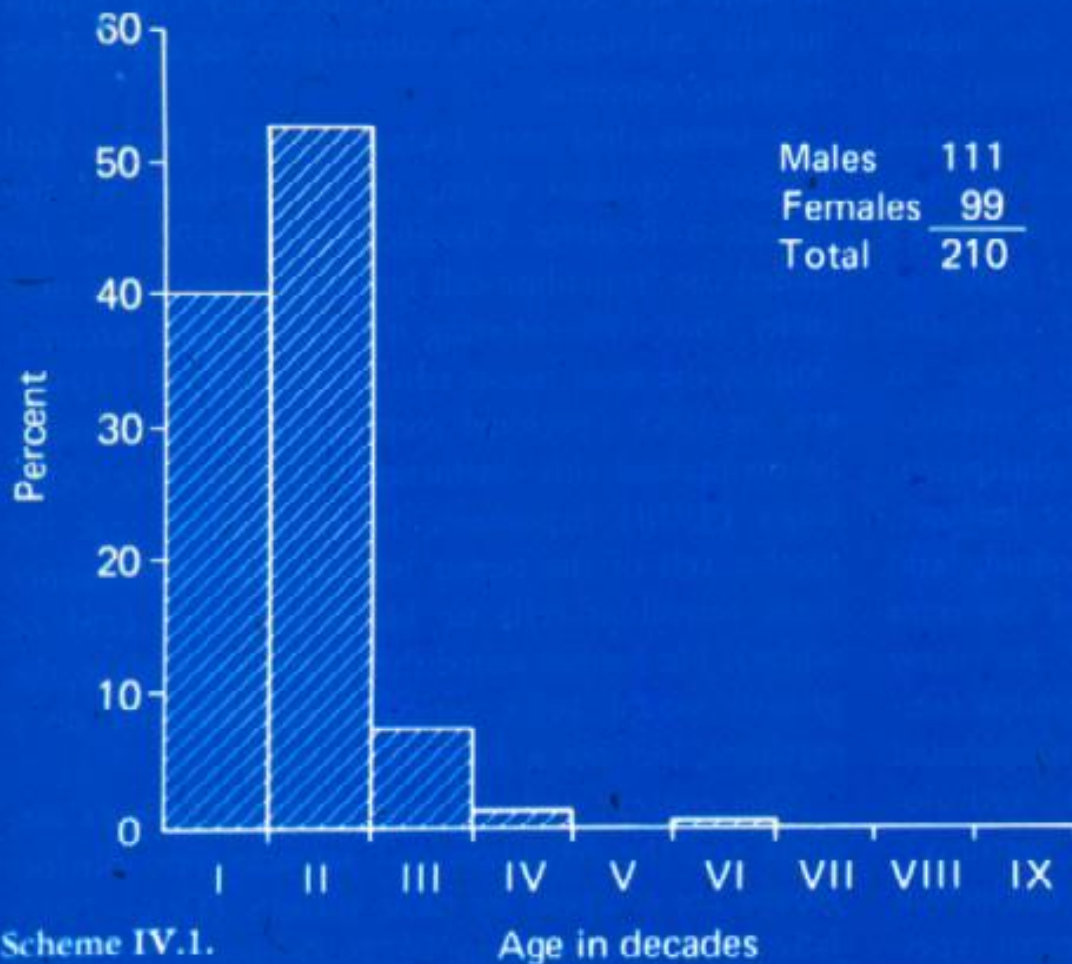
- gehört zu den blau- und kleinzelligen Tumoren
- ein Tumor der primitiven Knochenmarkelementen o. der mesenchymalen Zellen
- relativ seltener Tumor (4-5%)
- Häufigkeit: vor dem 20. Lebensjahr mit Gipfel i.d. 1. Lebensdekade
- Lokalisation: Diaphyse der langen Röhrenknochen, Beckenregion
- radiologisches (RTG) Bild: zwiebelblattartige Struktur (periosteale Reaktion)
- Therapie: neoadjuvante Chemotherapie + chirurgische Entfernung
- 5-Jahres Überlebensrate 50%

from the other malignant round-cell tumors.

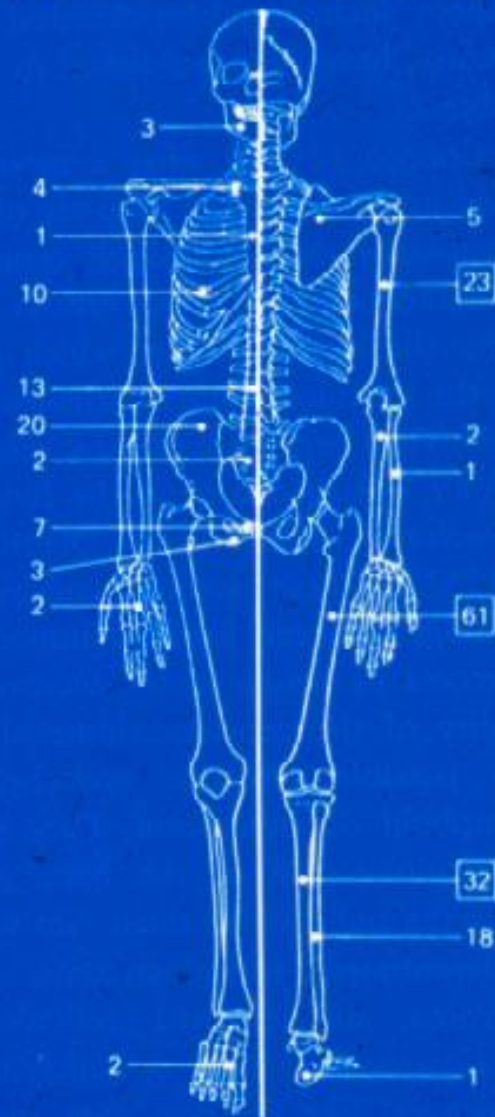
shows the distribution according to sex and age. It

Ewing's Sarcoma

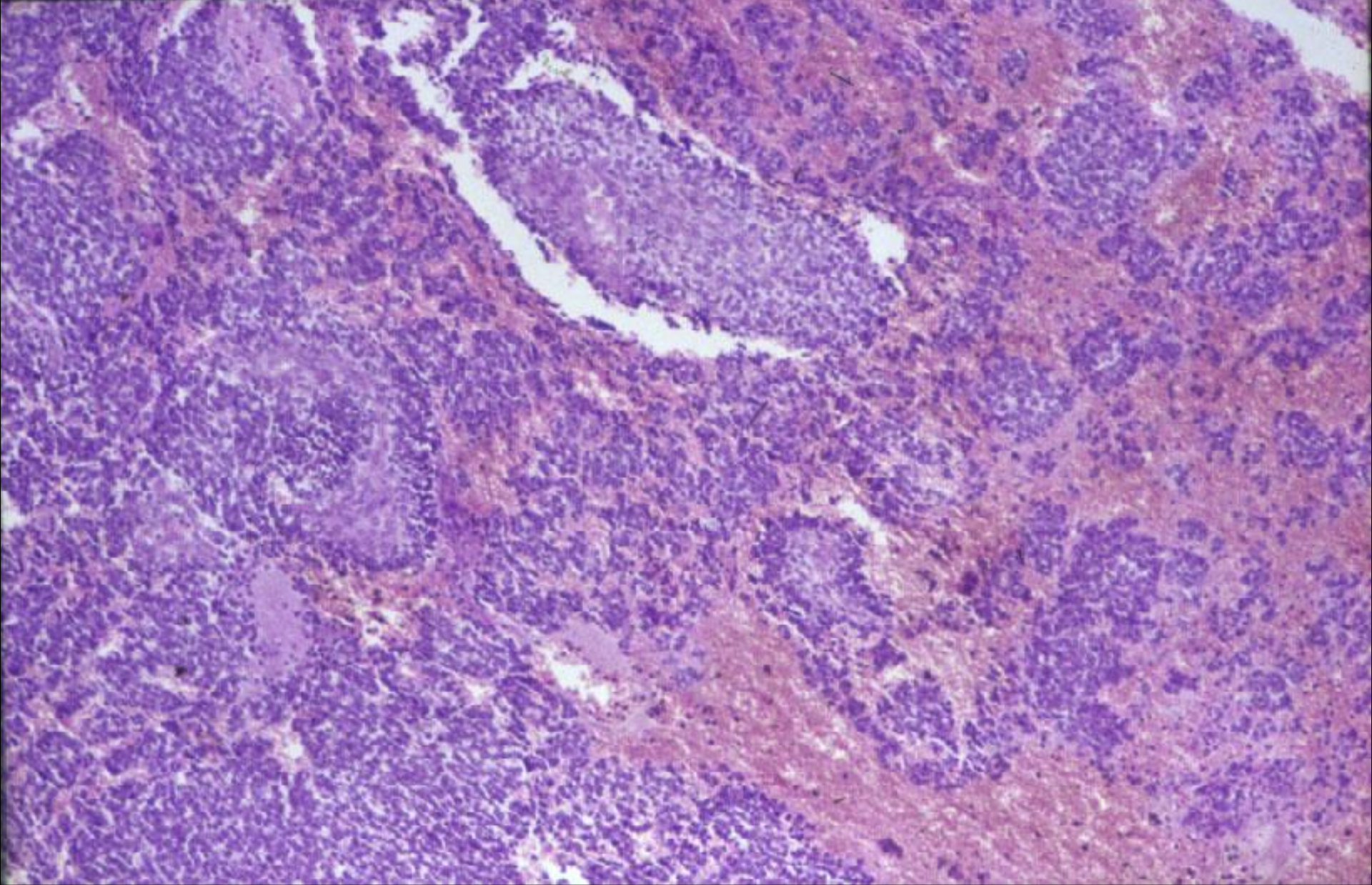
Number of cases: 210



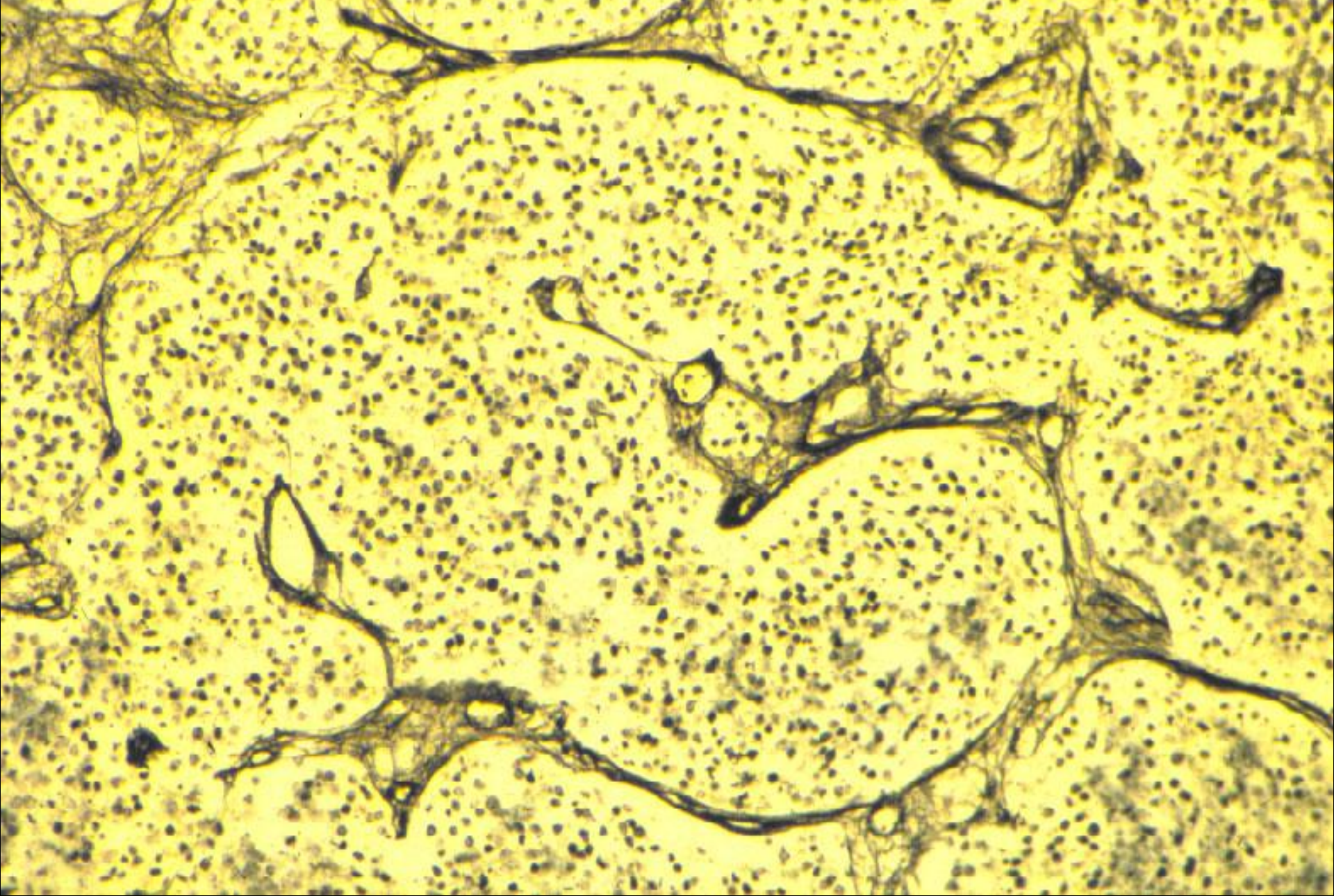
Males	111
Females	99
Total	210



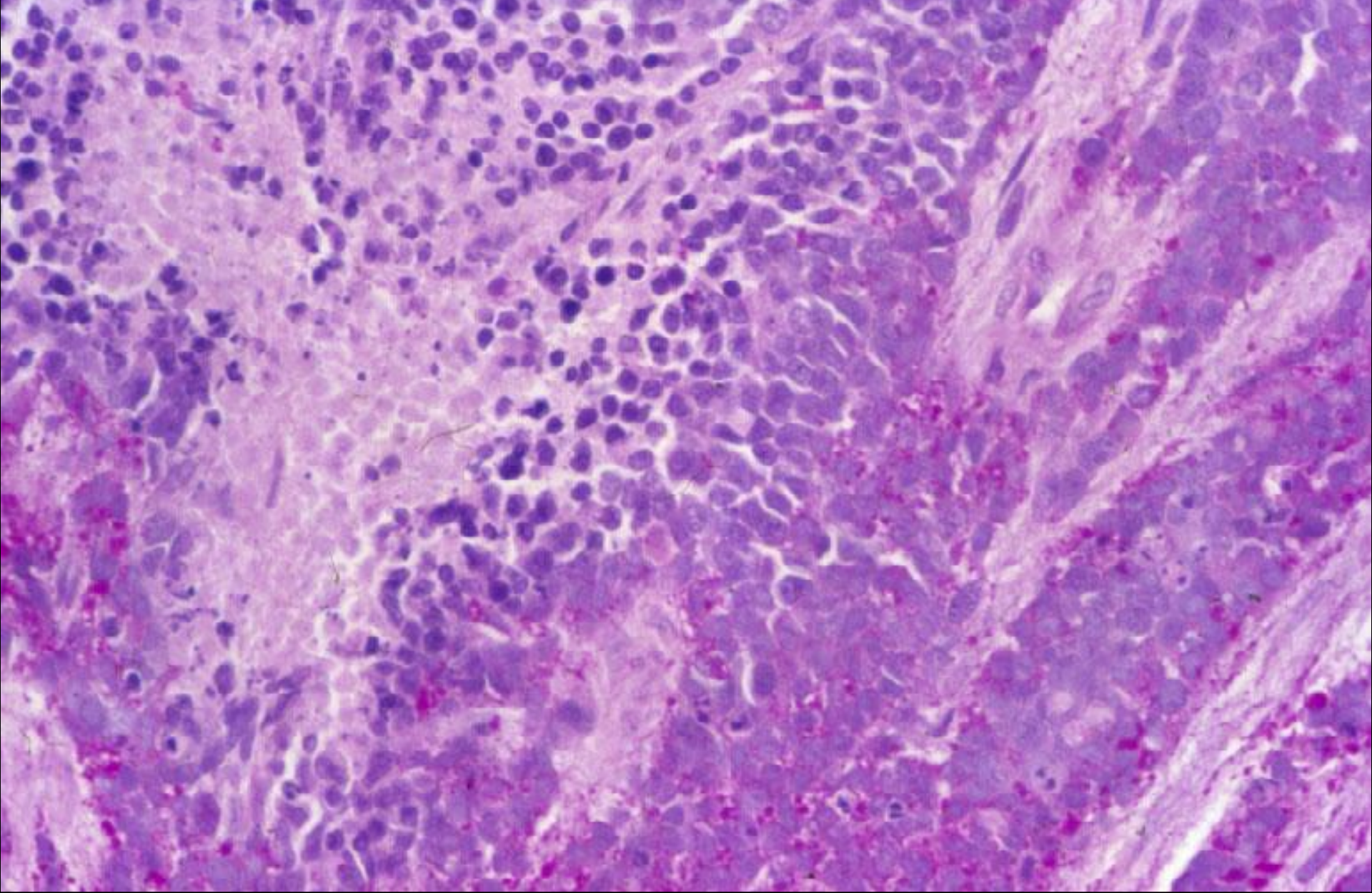
Ewing-Sarkom



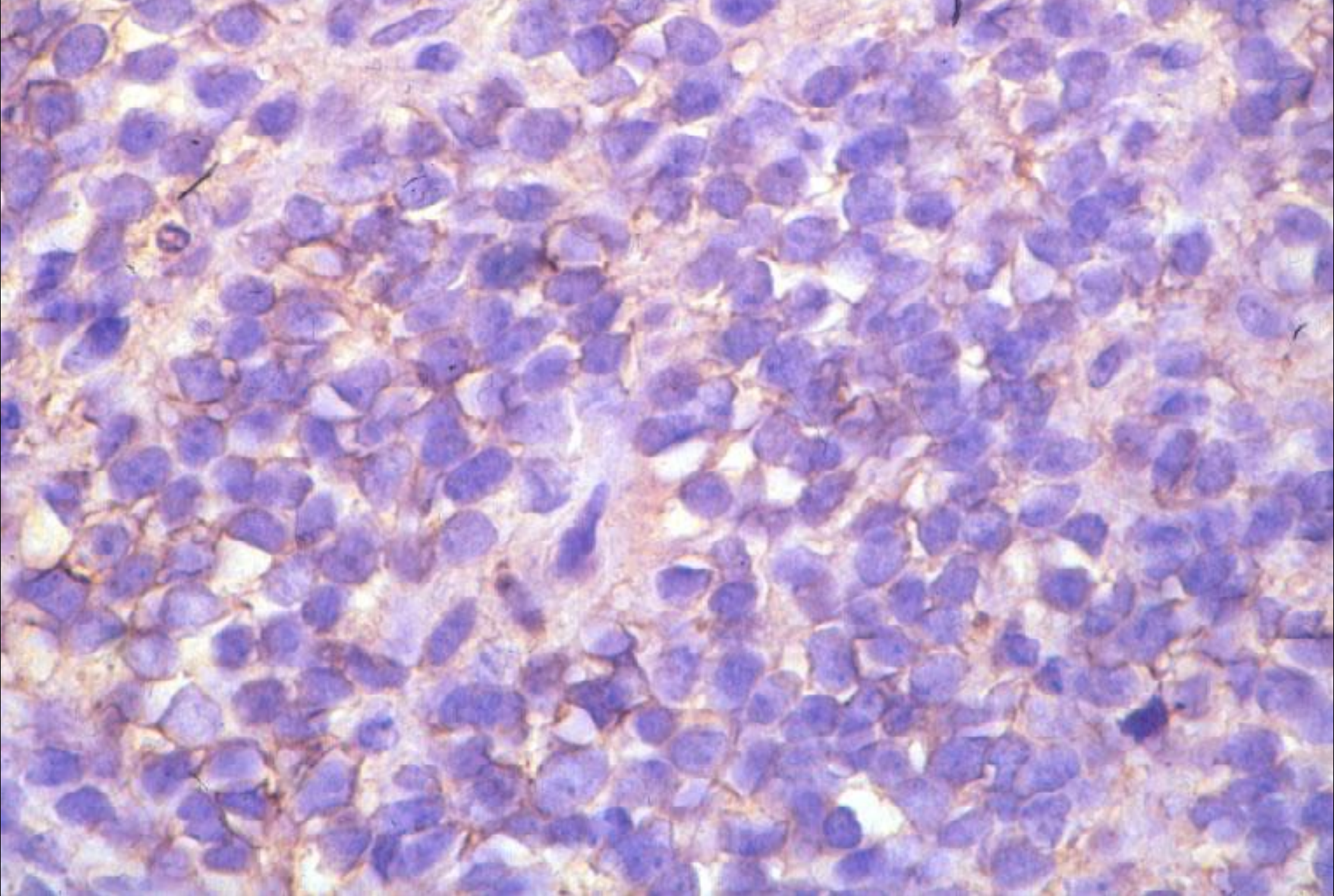
Ewing-Sarkom im histologischen Bild (*HE-Färbung*)



Ewing-Sarkom im histologischen Bild (*Gömöri-Färbung*)



Ewing-Sarkom im histologischen Bild (*PAS*)



Ewing-Sarkom im histologischen Bild
(*CD-99 – immunhistochemische Reaktion*)

Metastatische Knochentumoren

- die häufigsten malignen Knochentumoren überhaupt sind Karzinometastasen
- knochenauflösende (osteolytische) Metastasen sind typisch bei
 - Schilddrüsentumoren
 - gastrointestinalen Tumoren
 - Nierentumoren

>> Gefahr von sog. pathologischen Frakturen!
- knochenbildende (osteoplastische/osteogenetische) Metastasen findet man bei
 - Prostatakarzinomen
 - Mammakarzinomen
 - Lungenkarzinomen

Tumorartige Läsionen

- aneurysmatische Knochenzyste
- fibröse Dysplasie
- eosinophiles Granulom (Histiocytosis X)
- fibröser metaphysärer Defekt (nicht ossifizierendes Fibrom)
- Myositis ossificans