

- Baumgarten, Über die histologische Differentialdiagnose zwischen den tuberkulösen und syphilitischen Prozessen. Wiener med. Wochenschrift 1900, Nr. 47.
- Bock, Über das Zusammentreffen von Leberzirrhose mit Tuberkulose. In.-Diss. Freiburg 1901.
- Clement, Über seltene Arten der Kombination von Krebs und Tuberkulose. Dieses Archiv, Bd. 139, S. 46 ff.
- Elliesen, P., Über multiple Solitärtuberkel in der Leber. In.-Diss. Erlangen 1900.
- Ernst, Isolierte Konglomerattuberkel der Leber. Verhandlungen der Deutschen Pathol. Gesellschaft IV.
- Gilbert et Claude, Variétés de la tuberculose hépatique etc. Zit. nach Pertik, Lubarsch-Ostertags Ergebnisse VIII, 2.
- Gilbert et Weil, Étude anatomo-pathologique comparative de la tuberculose etc. Zit. nach Pertik, Lubarsch-Ostertags Ergebn. VIII, 2.
- Henke, F., Die Pathogenese des Chalazion nebst Bemerkungen zur histologischen Differentialdiagnose der Tuberkulose und über Fremdkörperriesenzellen. Verhandlungen der Deutschen Pathol. Gesellschaft IV, S. 166 ff.
- Miller, J., Die Histogenese des hämatogenen Tuberkels in der Leber des Kaninchens. Zieglers Beiträge, Bd. 31, Heft 2.
- Orth, Über lokalisierte Tuberkulose der Leber. Dieses Archiv, Bd. 66, S. 113.
- Simmonds, Über lokalisierte Tuberkulose der Leber. Zentralblatt für allg. Pathologie, Bd. 9, S. 865.
- Stroebe, H., Über ein Gummi der Hypophysis, nebst Bemerkungen über Riesenzellen und Tuberkelstrukturen. Zieglers Beitr., Bd. 37, S. 455.
- Suzuki, Über die Lebertuberkulose bei Tuberkulose anderer Organe. In.-Diss. Würzburg 1899.

### III.

## Zum Verständnis der Knochenneubildung bei der osteoplastischen Karzinose.

Von

Dr. H. Assmann,

II. Assistenten am Pathologischen Institut der Universität Genf.

(Mit 2 Abbildungen im Text.)

v. Recklinghausen<sup>1</sup> bezeichnet in seiner grundlegenden Arbeit über die osteoplastische Karzinose als Ursache dieser eigenartigen Knochenwucherung die innerhalb der Knochen auftretenden Zirkulationsstörungen. Diese sollen vornehmlich

in einer „zyanotischen Hyperämie“ bestehen, welche der kreb-  
sigen Thrombose der kleinen Venen des Knochenmarks folgt.  
Zur Stütze dieser Annahme führt er mehrere Beispiele an, in  
denen eine Knochenneubildung bei Stauung stattfindet, so die  
ossifizierende Periostitis der Extremitätenknochen bei jugend-  
lichen Herzkranken und Bronchiektatikern mit Zyanose, die  
Beschleunigung der Frakturheilung durch künstlich geschaffene  
lokale Stauung usw. Die meisten Autoren, welche nach ihm  
ähnliche Fälle beschrieben, pflichten ihm in dieser Erklärung  
bei, wenn sie überhaupt zu dieser Frage Stellung nehmen.  
In zweiter Linie erwähnt v. Recklinghausen noch chemische  
Reize, die von den Karzinomzellen ausgehen und eine Knochen-  
neubildung anregen könnten und findet in Goetsch<sup>2</sup> einen  
Anhänger, der diese Deutung wenigstens für einige besondere  
Fälle in Anspruch nimmt. Gegenüber der ersten Annahme  
darf wohl vom theoretischen Gesichtspunkt aus der Einwand  
erhoben werden, daß es ohne weiteres nicht ersichtlich ist,  
wie eine Hyperämie allein eine Knochenbildung hervor-  
rufen soll, welche doch für gewöhnlich in Fällen allgemeiner  
wie lokaler Stauung, zumal bei älteren Individuen, ganz aus-  
bleibt. Auch bei der Frakturheilung stellt doch die künstliche  
Stauung nur ein begünstigendes, nicht aber das ursächliche  
Moment dar, welches eben in dem durch die Fraktur gesetzten  
„funktionellen Reize“ gegeben ist. Daß die angenommene  
zyanotische Hyperämie an der Knochenneubildung einen wesent-  
lichen Anteil hat, ist dagegen auch bei den osteoplastischen  
Krebsen wohl denkbar, und ebenso wie die Einflüsse chemischer,  
von den Karzinomzellen ausgehender Reize als theoretische  
Möglichkeit nicht in Abrede zu stellen. Tatsächlich erwiesen  
sind jedoch weder diese noch die Kongestionen; wenigstens  
erwähnt v. Recklinghausen keine anatomische Beobachtung  
bei Schilderung der osteoplastischen Karzinose. Die von ihm  
erwähnten „braunen Pigmentkörner und pigmentierten Zellen“  
beweisen nur, daß an den betr. Stellen ehemals Blutungen  
stattgefunden haben, die auch in anderer Weise erklärt werden  
können (siehe weiter).

Um so wertvoller erscheint unter diesen Umständen jede  
neue Tatsache, welche Beziehungen zu den Knochenverände-

rungen aufweist. In seiner Arbeit „Über Anschmelzung jungen Knochengewebes an totes“ teilt nun Askanazy<sup>3</sup> einen Fall von Osteosklerose infolge von Knochenmetastasen eines primären Prostatakarzinoms mit und beschreibt folgenden Befund: „Bei genauerem Zusehen zeigt sich, daß die Knochenbälkchen teils aus kernlosem, abgestorbenem Knochen, zuweilen mit eigenartig zerklüfteter Grundsubstanz (Gitterfiguren), teils aus kernhaltigem und dann als neugebildet zu erkennendem Knochengewebe bestehen. Der tote Knochen bildet einen breiten, zentralen Kern der Bälkchen, wird von jungen Knochenschichten mehr oder weniger vollständig umhüllt oder er stößt direkt an das Tumorgewebe. . . . Die Grenze zwischen dem jungen und toten Knochen ist scharf, eine gestreckte oder zackige Linie.“

Gleiche Befunde sind bis jetzt in der Literatur nicht mitgeteilt worden. v. Recklinghausen spricht wohl von einer schlechten Färbbarkeit und geringeren Anzahl der Knochenkörperchen von pathologisch entkalktem Knochen in Fällen von „reiner Osteomalacie“ und sagt auch nachher S. 66 bei der Abhandlung der osteoplastischen Krebse: „Trotzdem war es auch mikroskopisch leicht zu verfolgen, daß neben diesem Anbau neuen Knochens auch ein Abbau, nämlich eine Destruktion nach Art der malacischen, Platz gegriffen hatte. Inmitten der alten Knochenbälkchen, und zwar ihrer gut kalkhaltigen Teile, kamen deutliche Gitterfiguren zum Vorschein. . . . Diese Interfibrillärräume treten besonders deutlich, namentlich in solchen alten Knochenbälkchen hervor, welche von evidenter neuer Knochensubstanz eingesäumt waren, nicht etwa dort, wo kein Knochenanbau, sondern ein Abbau stattfand.“ Vielleicht entsprechen diese Bilder denen, die Askanazy als „kernlose, abgestorbene Zonen mit eigenartig zerklüfteter Grundsubstanz“ bezeichnet, doch erwähnt v. Recklinghausen bei den osteoplastischen Krebsen nirgends besonders den völligen Mangel von Färbbarkeit der Knochenzellen und spricht an keiner Stelle von einer „Nekrose der Knochenbälkchen“, nur von einer Nekrose und Degeneration der Karzinomzellen. Ebenso wenig tut dies Fischer-Defoy<sup>4</sup>, der vielleicht ähnliche Bilder wie die geschilderten gesehen hat, wenn er schreibt: „Zuweilen läßt sich, abgesehen von Unterschieden der Färbung, eine deutliche

Grenzlinie zwischen dem zellärmeren Innern und den zellreicheren Rändern beobachten.“ Speziell im Hinblick auf die Arbeit von v. Recklinghausens sagt Erbslöh<sup>5</sup>: „Sowohl die alten wie die neuen Balken zeigen an einzelnen Stellen die Halisterese. Degenerationen in großem Maßstabe waren bei den Knochenmetastasen in unseren Fällen nicht vorhanden.“ Zade<sup>6</sup> erwähnt „Reste alter Knochenbalken mit teilweise noch färbbaren Knochenzellen.“ Nur Cone<sup>7</sup> spricht von einer „evidence of necrosis of the old trabeculae of the tibia“, und Goetsch<sup>2</sup> schreibt in einem Falle: „Stellenweise sind ganze Krebszellen samt dem umgebenden Mark und Spongiosabalken abgestorben.“ Nirgends aber findet sich eine Unterscheidung einer inneren kernlosen alten Zone und äußeren kernhaltigen neugebildeten Schichten, wie Askanazy sie schildert.

Die Angaben der Literatur über diesen hier interessierenden Punkt sind also sehr spärlich, und nirgends ist den hier und da konstatierten Knochennekrosen eine besondere Bedeutung beigemessen. Herr Professor Askanazy hielt die in seinem Falle erhobenen Befunde einer weiteren Verfolgung für wert und betraute mich mit der mikroskopischen Untersuchung dreier anderer Fälle von osteoplastischem Karzinom nach primärem Prostatakrebs. In sämtlichen Fällen war eine schon mit bloßem Auge deutlich erkennbare Knochenverdickung vorhanden. Auf die genaue Wiedergabe der Sektionsprotokolle und Beschreibung der primären Tumoren glaube ich verzichten zu können, da sich dieselben in allen wesentlichen Punkten mit den erschöpfenden Angaben v. Recklinghausens decken, und hier allein das mikroskopische Verhalten der Knochen interessiert. Es kamen Stücke aus den verschiedensten Teilen: Becken, Wirbel, Sternum, Femur zur Untersuchung, deren nähere Bezeichnung in folgendem fortgelassen ist, da die Resultate überall analog waren. Das Material ist nach Vorbehandlung mit Müller-Formalin in Alkohol gehärtet, mit 6prozentiger Salpetersäure entkalkt, in Zelloidin eingebettet und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt worden.

#### Fall I.

Die Markräume sind fast vollständig von Karzinommassen erfüllt, die aus kubischen Zellen bestehen und an vereinzelt Stellen drüsen-

artige Lumina aufweisen. Im ganzen kommt ein annähernd alveolärer Bau dadurch zu stande, daß zwischen den Krebsmassen einzelne freie, teils klaffende, teils kollabierte Gefäße (meist Kapillaren) verlaufen, umgeben von sehr spärlichen Bindegewebszügen. An einigen Kapillaren ist die Ausbreitung des Karzinoms auf dem Blutwege deutlich zu beobachten. Während die venösen Kapillaren stellenweise mit Blut von normaler Zusammensetzung gefüllt sind, zeigen sie an anderen Orten eine Ausstopfung mit Tumorzellen, die das Lumen vollständig verschließen und die Endothelwand spindelförmig aufbauchen. Auch ist an einer Stelle die Verzweigung einer Kapillare zu sehen, deren einer Ast normal bluthaltig ist, während der andere von Krebszellen völlig erfüllt und enorm ausgeweitet erscheint. Normales „lymphoides“ Markgewebe ist nur in ganz spärlichen Resten vorhanden, fibröses Bindegewebe findet sich außer in spärlichen Mengen zwischen den Krebspartien in größerer Ausdehnung rings um die gleich näher zu besprechenden miliaren Nekrosen herum verbreitet.

Das Knochengerrüst ist im ganzen weit stärker als normal entwickelt, indem sowohl die einzelnen Bälkchen dicker als gewöhnlich sind, als auch stellenweise zu diesen noch kleine schmale Spangen hinzukommen, welche in den Markräumen zwischen den dickeren Balken liegen und sich an diese ansetzen. Fast an allen Knochenbälkchen ist folgendes eigenartige Verhalten deutlich ausgesprochen: Das Innere der Bälkchen ist kernlos, zeigt nur leere Knochenhöhlen. Die äußere Grenze dieser nekrotischen Zentralzone wird meist durch eine diffuse bläuliche Färbung in breiterer Ausdehnung bzw. eine oder mehrere leicht geschwungene dunkle blaue Linien bezeichnet. Scharf von dieser kernlosen Innenschicht heben sich zu beiden Seiten meist etwas intensiver rot gefärbte, mehr oder minder dicke Säume ab, in denen die Färbung der Knochenkörperchen völlig gut erhalten ist. An einigen Stellen erschienen diese Außenschichten von der inneren Zone durch dünne freie Zwischenräume getrennt, künstliche, beim Schneiden entstandene Risse, welche die nur lockere Adhärenz bzw. die verschiedene Beschaffenheit beider Schichten aufs deutlichste dokumentieren. Während die inneren abgestorbenen Teile zweifellos alt sind, zeigen die äußeren Säume ganz den Charakter jungen Knochens. Ihre Grundsubstanz läßt im Gegensatz zu den zentralen Resten keine lamelläre Schichtung erkennen; enthält dagegen zahlreiche parallel verlaufende, zur Längsrichtung senkrecht gestellte Sharpeysche Fasern, welche nach der Methode v. Recklinghausens zur Darstellung gebracht wurden. Die Knochenhöhlen und Knochenzellen bzw. ihre Kerne sind meist deutlich größer als im alten Knochen (sofern hier überhaupt noch Kerne erkennbar sind); an der Peripherie des Anbaus sind die Knochenzellen oft unregelmäßig verteilt, so daß bisweilen zwei dicht nebeneinander liegen. Außen zeigen die hier nach offenbar neugebildeten Bälkchen einen kontinuierlichen Belag von platten Zellen; Überzüge mit höheren kubischen Zellen, den typischen Osteoblasten, sind nirgends vorhanden. An einigen Stellen liegen diese

platten Zellen in kleinen halbmondförmigen Einbuchtungen an der Oberfläche des Knochens oder werden von diesem schon halb umschlossen, ein Zeichen, daß hier die Knochenneubildung noch fortschreitet.

Dieser fast überall erkennbaren Apposition stehen keinerlei Abbauphänomene in Gestalt Volkmannscher Kanäle, Howshipscher Lakunen und Ostoklasten gegenüber. In allen Präparaten verbreitet sind

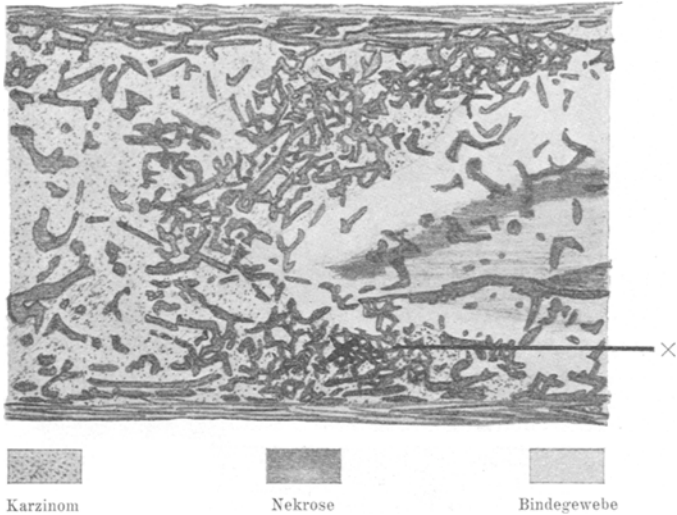


Fig. 1. Verg. 8. Schnitt durch das Sternum von Fall I. Rechts nekrotischer Herd, in den dunkleren Partien Kernpyknose. In der Umgebung heller Ring von Bindegewebe, hieran anschließend im Bereiche der lebenden Krebsmassen starke Knochenwucherung. Links geringere Knochenneubildung.

dagegen miliare herdförmige Nekrosen, die sowohl die Krebszellmassen wie die zwischen ihnen gelegenen Knochenbälkchen umfassen. Als typisches Beispiel sei hier das Verhalten einer etwa kleinpfefferkorngroßen Nekrose im Sternum näher beschrieben. (Vgl. Textfig. 1.) Im Zentrum des Herdes (in der Abbildung rechts) ist keine Spur einer Kernfärbung vorhanden, alles durch Eosin gleichmäßig rot gefärbt, an den Rändern ist dann eine Karyorhexis der die Markräume ausfüllenden Krebszellen bemerkbar. Eingefaßt wird der Herd von einem breiten Ringe ziemlich straffen Bindegewebes, das die Markräume ganz einnimmt und reichliche Hämosiderinkörner enthält. In der weiteren Umgebung dringt das Bindegewebe zwischen die noch gut gefärbten Karzinommassen in dünnen Zügen vor und bildet hier ein feines Netzwerk. Gerade hier am Rande der Nekrose, aber schon innerhalb der lebenden Tumormassen und normale Gefäße aufweisenden Partien ist eine lebhaft Knochenneubildung

erkennbar. (Vgl. Textfig. 2.) Die zentrale Zone der Bälkchen ist noch in weitester Entfernung von dem nekrotischen Herde abgestorben, ohne Kernfärbung. Hieran aber setzen sich Säume jungen Knochens mit gut gefärbten Knochenkörperchen an und an diese wieder kleine dünne Spangen, welche an der Spitze oft an die beschriebenen Bindegewebszüge sich anlehnen und ein dichtes Geflecht bilden, die Markräume zum großen Teil erfüllend. In weiterem Abstand von dem Zentrum der Nekrose nimmt

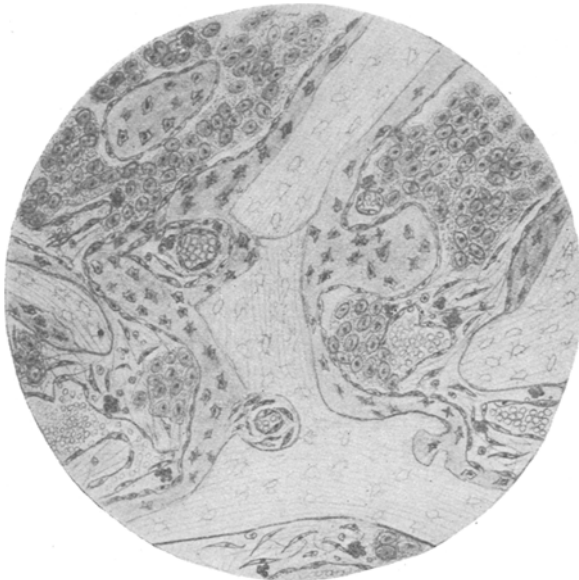


Fig. 2. Leitz Obj. 5. Ok. 3. Vergr. 250. Eine Stelle des Knochenwalles in der Umgebung der Nekrose ( $\times$  in Fig. 1). Toter, kernloser Knochen umrahmt von jungem, kernhaltigem. In den Markräumen Krebsmassen und geringe Bindegewebsentwicklung. Um die Gefäße herum Hämosiderinkörner.

diese Knochenanbildung immer mehr ab, junge Randschichten umgeben noch die kernlosen inneren Partien, es fehlen aber die vielen Verzweigungen innerhalb der Markräume, die hier fast ganz von Krebs eingenommen werden. In noch weiterer Entfernung treten dann vereinzelt auch im Innern kernhaltige Bälkchen auf, denen auch teilweise noch neugebildete Säume aufliegen. Bemerkenswerterweise fehlt aber an einigen gut erhaltenen Bälkchen eine Apposition jungen Knochens vollständig.

An einem Punkte fällt die reichliche Menge neugebildeter Bälkchen im Periost auf, das von Karzinom durchwachsen ist. Auch diese Stelle ist einer im Innern des Knochens liegenden Nekrose dicht benachbart. An einigen Arterien sind endarteriitische Veränderungen bemerkbar.

## Fall II.

Die Markräume werden größtenteils eingenommen von ziemlich zell-armem, einige Hämosiderinablagerungen enthaltendem Bindegewebe und Strängen von Krebszellen, die der Form nach den Ausgüssen erweiterter Gefäßbahnen entsprechen. Meist sind diese Züge von Tumorzellen von einem Endothelbelag eingefasst, an manchen Stellen ist aber eine solche Einsäumung nicht deutlich erkennbar. Einige Stränge sind nekrotisch. Normale Markbestandteile sind fast gar nicht vorhanden.

Das Knochengerüst ist noch mehr wie im ersten Falle verstärkt. Ebenso sind auch hier nekrotische Herde, Markräume und Bälkchen umfassend, vorhanden. Eine Unterscheidung einer zentralen kernlosen und einer äußeren kernhaltigen Schicht ist auch hier besonders in der Umgebung der nekrotischen Herde deutlich, auch sonst häufig. Es gibt aber auch alte gut erhaltene Bälkchen, an denen sich außen junger Knochen angebildet hat. Diese Knochenauflagerungen werden eingesäumt von Reihen von Zellen, die meist etwas höher als die im ersten Falle beschriebenen sind und besonders um die Nekrosen herum stellenweise ganz typischen Osteoblasten gleichen. Eine besonders reichliche Knochenneubildung in der Umgebung der nekrotischen Herde ist hier nicht zu konstatieren; vielmehr sind fast sämtliche Balken an sich verdickt, von nur wenig sich verästelnden jungen Auflagerungen in ziemlich gleichmäßiger Stärke umgeben. Zeichen von Abbau in Gestalt perforierender Kanäle, Lakunen und Riesenzellen sind auch hier nicht bemerkbar. Einige kleine Arterien sind der Sitz einer Endarteriitis obliterans.

## Fall III.

Ein altes Museumspräparat, von dem nur die Wirbel aufgehoben sind. Laut Protokoll waren in fast allen Knochen Metastasen eines primären Prostatakrebses vorhanden.

Makroskopisch wie mikroskopisch ist in den Wirbeln ein dichtes Fachwerk ziemlich grober Knochenbälkchen mit feineren Ansätzen erkennbar, das die Markräume erheblich einengt. Normales Markgewebe ist fast nirgends nachzuweisen, nur an einigen Stellen sind noch Reste gallertig-atrophischen Markes erhalten. Im übrigen sind die Markräume fast völlig von Krebsmetastasen eingenommen. Teils treten diese in Form schlauchartiger Bildungen von mehrschichtigem, hohem Zylinderepithel auf; die Lumina dieser drüsenähnlichen Formationen sind entweder leer oder enthalten eine mit Hämatoxylin blau gefärbte, fädige, schleimartige Substanz. An anderen Stellen erscheint das Karzinom in Gestalt kompakter, unregelmäßiger Massen kubischer Epithelien, die die Markräume völlig ausstopfen und bisweilen deutlich innerhalb von Kapillarwänden liegen. Zwischen den Krebszellen verlaufen feine Züge von Bindegewebe.



Auch in diesem kaum 2 qcm haltenden Präparat finden sich mehrere submiliare nekrotische Herde, in welchen sämtliche Gewebe abgestorben sind. In gleicher Weise wie in den vorigen Fällen sind diese Herde umgeben von Zügen ziemlich straffen Bindegewebes mit reichlichen Hämosiderinkörnern und einigen Hämatoidinkristallen. An diese Zone schließt sich außen, schon innerhalb lebender Krebsmassen gelegen, eine Region mit lebhafter Knochenneubildung an, in der junger, kernhaltiger Knochen an die alten abgestorbenen Bälkchen apponiert wird. Diese Auflagerungen, welche teils von platten Zellen, teils von höheren Osteoblasten eingesäumt werden, sind als junge Bildungen durch sämtliche im ersten Falle hervorgehobenen Merkmale charakterisiert. Am stärksten ist die Knochenanschmelzung in der Umgebung der Nekrosen, aber auch an entfernteren Stellen zeigt sich derselbe Gegensatz zwischen jungen kernhaltigen Außenschichten und einem kernlosen Innern. An einigen wenigen Partien sind hier am alten, abgestorbenen Knochen, wo diesem keine jungen Säume aufliegen und derselbe von Bindegewebe eingefasst wird, lakunäre Vertiefungen bemerkbar, in denen keine Zellen, insbesondere keine Osteoblasten liegen.

---

Das Ergebnis der Untersuchungen läßt sich etwa im folgenden zusammenfassen:

In allen drei Fällen haben sich die Krebsmassen innerhalb der Markräume auf dem Wege der Blutbahn allenthalben verbreitet. Während die Zellen im zweiten Falle noch deutlich innerhalb der Gefäße liegen und diese ganz erfüllen und verschließen, hat im ersten und dritten Falle eine schrankenlosere Wucherung bis zur fast völligen Einnahme der Markräume stattgefunden, in denen noch einige bluthaltige Kapillaren erhalten sind. Markgewebe ist nur noch in Spuren vorhanden. Im zweiten Falle ist innerhalb der Markräume eine ausgedehnte Bindegewebsbildung erfolgt, im ersten und dritten handelt es sich nur um einige Züge innerhalb der Tumormassen und um die bindegewebige Umgrenzung der nekrotischen Herde. Das Knochengestüt ist wesentlich verstärkt und zeigt zum größten Teil ein besonderes Verhalten. Es besteht meist eine deutliche Scheidung zwischen einer abgestorbenen kernlosen Innenzone und Auflagerungen neugebildeten lebenden Knochens, der die Balken wie ein Mantel allseitig umgibt und außerdem noch an besonderen Stellen ein verzweigtes Netzwerk darüber bildet. Diesem lebhaften, überall

nachweislich in Progression begriffenen Anbau stehen keinerlei nennenswerte Abbauerscheinungen der obengenannten Art gegenüber. Daß tatsächlich ein langsamer Schwund des toten Knochens und Ersatz durch neuen an der Grenzlinie zwischen beiden Zonen nach dem Modus der „insensiblen Resorption“ stattfindet, ist dagegen in hohem Maße wahrscheinlich. Bekanntlich ist diese Art des Knochenumbaus, nämlich ein unmerkliches Verschwinden toter Knochensubstanz unter dem Einflusse neu entstehenden Knochengewebes zuerst von Barth<sup>8</sup> und Marchand<sup>9</sup> bei ihren Studien über Knochenimplantation beschrieben worden.

Als offensichtliche regressive Bildungen fallen in allen Präparaten verstreute miliare Nekrosen auf, die alle Gewebe, Knochen, darunter auch bisweilen apponierten jüngeren Knochen, wie Markrauminhalt, umfassen. Während in der Umgebung dieser Herde kernhaltiges Bindegewebe entwickelt ist und sich an dieses lebende Tumormassen anschließen, setzt sich die Nekrose der Knochenbälkchen noch weithin nach allen Seiten ausstrahlend fort, kenntlich an den leeren Knochenhöhlen der zentralen Zone. Die Masse der nekrotischen Bälkchen macht einen beträchtlichen Anteil des gesamten Knochengerüsts aus, und es darf wohl besonders darauf hingewiesen werden, daß in den beschriebenen Fällen die Sklerose nicht nur durch die Knochenneubildung, sondern auch in sehr wesentlichem Maße durch die Persistenz toten Knochens bedingt ist. Zurückzuführen sind diese ausgedehnten Nekrosen wohl fast ausschließlich auf den überall sichtbaren Verschluß der Kapillaren durch Krebszellen, außerdem kann vielleicht noch eine vereinzelt beobachtete Endarteriitis obliterans und die erfahrungsmäßig festgestellte Tatsache in Betracht kommen, daß maligne Tumoren oft ohne erkennbare Ursache mitsamt dem Stroma ausgedehnte Nekrosen erleiden.

Von besonderem Interesse dürfte das Verhalten des jungen Knochens zum abgestorbenen für die Frage nach der Ursache der Knochenneubildung sein. Die durchgehends zu beobachtende Erscheinung, daß die Knochenneubildung vornehmlich in Anlehnung an die nekrotischen Bälkchen stattfindet, und besonders

das charakteristische Bild des ersten Falles, indem die weitaus lebhafteste Entwicklung eines ganzen Netzwerkes von jungem Knochen ausschließlich und allseitig in der Umgebung eines großen nekrotischen Herdes erfolgt (siehe Textfig. 1), legen den Gedanken nahe, daß die Nekrose selbst die Knochenneubildung hervorruft. Der Verstopfung eines Gefäßes durch Krebszellen folgt die Nekrose des versorgten Bezirkes, wenn die Ernährungsstörung nicht durch benachbarte Gefäße ausgeglichen werden kann. In der Umgebung kommt es zu Blutaustritten, von denen die hier besonders reichlich abgelagerten Hämosiderinkörner zeugen. Als erste Reaktion auf den Vorgang des Absterbens eines Gewebsherdes folgt dann zunächst eine Bindegewebsentwicklung, welche, vom Rande aus beginnend, in der Umgebung der Nekrosen überall sichtbar ist und allmählich an die Stelle der abgestorbenen Gewebe tritt, wie aus dem Befunde von Hämatoidinkristallen innerhalb des Bindegewebes hervorgeht. In weiterer Entfernung ist dann zu verfolgen, wie sich junger Knochen als Saum an die nekrotischen Bälkchen ansetzt und außerdem bisweilen ein feines Flechtwerk in den Markräumen bildet, dessen Enden in Bindegewebszüge übergehen. Die bindegewebige Vernarbung ist hier offenbar die Vorstufe zur knöchernen. Von besonderer Bedeutung für die Knochenanbildung sind vermutlich statische Momente. Da der tote, eines Stoffwechsels entbehrende Knochen nicht mehr leistungsfähig ist, ist ein funktioneller Reiz für die Bildung eines Ersatzes gegeben, und dieser findet, den unveränderten statischen Einflüssen folgend, ganz in der alten Weise statt, indem sich junges Knochengewebe allseitig an die toten Bälkchen ansetzt. Wo eine herdförmige Nekrose vorhanden ist, bildet sich um sie herum ein stärkerer Wall jungen Knochens, auch innerhalb der Markräume, und scheinbar mehr regellos, ähnlich einer Kalluswucherung in der Umgebung einer Fraktur. Außerdem werden aber durch die multiplen, miliaren Nekrosen die statischen Verhältnisse im allgemeinen verändert und die Festigkeit des Knochens im ganzen nimmt ab; hierdurch wird eine ausgedehnte Knochenneubildung erforderlich, wenn ein Zusammenbruch der Knochen verhütet werden soll. Durch diese Deutung würde sich auch die von Goetsch<sup>2</sup> beobachtete

Tatsache leicht erklären lassen, der eine Knochenneubildung in weiter Entfernung von jeder Krebsentwicklung mitten in normalem Gewebe vorfand, wofür er ihrer Natur nach jedenfalls sehr dunkle, „im allgemeinen chemische, durch die Krebsinvasion hervorgerufene Prozesse“ vermutungsweise verantwortlich macht. In demselben Falle beschreibt er ausdrücklich die bereits in der Einleitung erwähnten Nekrosen von Krebspartien, Mark und Spongiosabalken. Gerade diese Beobachtung von Goetsch, zu der ich bei der ausgedehnten Krebsinfiltration in meinen Fällen keine Analoga finden konnte, scheint mir von hoher theoretischer Bedeutung zu sein. Denn da hier Knochenanbau und Krebspartien räumlich weit voneinander getrennt waren, versagt in diesem Falle völlig eine sonst gewiß begründete und beachtenswerte Auffassung, nach der die mit einer Bindegewebswucherung einhergehende Knochenneubildung nichts anderes darstellt als die spezifische Reaktion der sämtlichen Stützgewebe gegen die Karzinominvasion ähnlich der enormen Entwicklung des Stromas bei Skirrhen, z. B. der Mamma.

Es ist hiermit versucht worden, die Knochenneubildung bei der osteoplastischen Karzinose auf primäre Nekrosen zurückzuführen. Ohne die Bedeutung der von v. Recklinghausen angeführten zirkulatorischen und chemischen Einflüsse leugnen zu wollen, scheint mir bei der Seltenheit der Erkrankung das übereinstimmende Verhalten sämtlicher Knochen in allen drei bzw. (mit dem von Askanazy mitgeteilten) in vier Fällen bemerkenswert genug, um den Nekrosen einen wichtigen Anteil bei dem Zustandekommen der Osteosklerose zuzuerkennen. Übrigens dürfte sich diese Deutung nicht nur auf Prostatakrebs beschränken, sondern auch auf Knochenkarzinome anderen Ursprungs auszudehnen sein. Es sei nur auf die ähnlichen Befunde hingewiesen, die Askanazy<sup>3</sup> in der genannten Arbeit an karzinomatös infiltriertem Knochen nach primärem Magenkrebs beschrieben hat.

---

Meinem hochverehrten Chef, Herrn Professor Askanazy, spreche ich für die Anregung zu dieser Arbeit meinen ergebenen Dank aus.

## Literatur.

1. Recklinghausen, v., Die fibröse Ostitis etc. Festschrift zu R. Virchows 71. Geburtstage, 1891.
2. Goetsch, Über den Einfluß von Karzinometastasen auf das Knochengewebe. Zieglers Beiträge, 39. Band, 2. Heft, 1906.
3. Askanazy, M., Beiträge zur Knochenpathologie. Festschrift zum 60. Geburtstage von Max Jaffe.
4. Fischer-Defoy, Vier Fälle von osteoplastischem Prostatakarzinom. Zeitschrift für Krebsforschung, 3. Bd., 2. Heft, 1905.
5. Erbslöh, Fünf Fälle von osteoplastischem Karzinom. Dieses Archiv, 163. Bd.
6. Zade, Ein primäres Magenkarzinom mit Skelettmetastasen. Zieglers Beiträge, 37. Bd., 3. Heft, 1904.
7. Cone, A case of carcinoma metastasis in bone from a primary tumor of the prostate. Bulletin of the John Hopkins Hospital, 1898.
8. Barth, Histologische Untersuchungen über Knochenimplantationen. Zieglers Beiträge, 17. Bd., 1895.
9. Marchand, Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft II, 1899.
10. Sasse, Ostitis carcinomatosa bei Carcinom der Prostata. Langenbecks Archiv f. klinische Chirurgie, 48. Bd., 1894.
11. Braun, Wiener medicin. Wochenschrift, 1896.
12. Bamberger u. Paltauf, Ein Fall von osteoplastischem Prostatakarzinom. Wiener klin. Wochenschrift, 1899, S. 1100.
13. Wolff, Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, 52. Bd.
14. Comisso, Über osteoplastische Karzinome. Wiener klin. Wochenschrift, 1902, S. 1330.
15. Schmidt, M. B., Allgemeine Pathologie der Knochen. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse, 1897.

## IV.

**Die Entwicklung der Hypophysadenome.**

Ein Beitrag zur Lehre von den Geschwülsten.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bonn.)

Von

Dr. C. Löwenstein.

(Mit 2 Abbildungen im Text und Tafel II.)

Nachdem die Cohnheim-Ribbertsche Theorie von der Entstehung der Geschwülste aus embryonalen oder postembryonal isolierten Gewebskeimen durch neu aufgefundene Tatsachen immer mehr gestützt werden konnte, indem es vor allem