

16. Aldegarmann, Ein Endotheliom d. Mag. In.-Diss. Würzburg 1899.
17. Borst, D., Lehre v. d. Geschwülsten. 1902, 1. Bd., S. 325 und 326.
18. Arnold, Report of a case of prim. sark. of the stomach. Med. and surg. rep. of Boston City Hosp. 1900. Ref. im Ztbl. f. Chir. 1901, S. 27.
19. Tilger, A., Üb. d. stenosis Pylorushypertr. Dieses Arch. 1893., 132. Bd., S. 290 ff.
20. Meinel, A., Unters. üb. d. sog. gutart. Pylorushypertr. u. d. Szirrhos d. Mag. Ziegl. Beitr. 1902, 31. Bd., S. 480 ff.
21. Jungmann, a. a. O.
22. Sobolew, a. a. O.
23. Hanseman, a. a. O.
24. Borrmann, Ein Blutgefäßendotheliom mit bes. Berücks. seines Wachst. Dieses Arch. 1898, 51. Bd. (Suppl.), S. 151—194.  
Derselbe, Z. Wachst. u. z. Nomenklat. d. Blutgefäßgeschwülste. Dieses Arch. 1899, 157. Bd., S. 297—328.

## X.

### **Histologische Studien über die Ursachen und den Ablauf des Knochenumbaus im osteoplastischen Karzinom.**

(Aus der Pathologisch-anatomischen Anstalt des Städtischen Krankenhauses im Friedrichshain.)

Von

Priv.-Doz. Dr. Georg Axhausen,

Assistenzarzt der Chirurg. Klinik der Charité, vormal. Volontärarzt der Anstalt.

(Hierzu Taf. VIII u. IX und 1 Textfig.)

Im Anschluß an Untersuchungen, die ich über den Knochenumbau im osteomalazischen Knochen und im transplantierten Knochen (Mensch und Tier) vorgenommen habe, und über die ich in einigen Arbeiten<sup>28—35</sup> berichten konnte, lag es nahe, auch diejenigen Prozesse zum Studium heranzuziehen, bei denen der Knochenumbau wohl die größten Dimensionen einnimmt: die osteoplastischen Karzinome.

Wie gewaltig die umformenden Vorgänge gerade hier sein müssen, erhellt am deutlichsten aus den Abbildungen der erkrankten langen Röhrenknochen, wie wir sie aus den Abhandlungen von v. Recklinghausen<sup>21</sup>, Kaufmann<sup>14</sup> u. a. kennen. Welcher Umwälzungen bedarf es, um die starke kompakte Knochen-

röhre eines menschlichen Femurs ganz zum Verschwinden zu bringen und an Stelle von Kompakta und Markhöhle das gleichmäßige feinporige, elfenbeinharte Knochengewebe zu setzen, das an Dicke den ursprünglichen Knochen oft um ein Vielfaches übertrifft! Und wie intensiv muß Abbau und Anbau vor sich gehen, wenn man berücksichtigt, daß die ganze Umwandlung sich auf einen relativ kurzen Zeitraum zusammendrängt!

Abgesehen jedoch von dieser Tatsache des Umbaus finden sich noch mancherlei andere Punkte, in denen das osteoplastische Karzinom mit den erwähnten anderen Prozessen in Beziehung tritt. Auch bei der Osteomalazie finden wir in manchen Fällen eine reichliche Anbildung neuen geflechtartig geordneten Knochengewebes im Innern der Markhöhle und der Markräume; hierdurch entstehen in ausgesprochenen Fällen Bilder, die v. Recklinghausen als *Enostose* bezeichnete. Andererseits wurde von v. Recklinghausen angegeben, daß der Ausgang des osteoplastischen Karzinoms vielfach der einer *osteomalalatischen Knocheneinschmelzung* sei, wie sich aus dem reichlichen Vorhandensein halisteretischer Bilder ergäbe.

Und weiter entsprach die neuerdings erst von Askana<sup>15</sup> und seinem Schüler Assmann<sup>17</sup> besonders hervorgehobene Tatsache umfangreicher Nekrotisierung im Knochengewebe des osteoplastischen Karzinoms, der dann die Anlagerung jungen lebenden Knochengewebes und vielleicht der Ersatz durch dieses folgt, durchaus den histologischen Bildern, die wir bei der Knochentransplantation in der Substitution des absterbenden implantierten Knochens durch neugebildetes lebendes Knochengewebe schon lange kennen.

Während jedoch die feineren histologischen Vorgänge bei der Osteomalazie und bei der Knochentransplantation im Laufe der Jahre immer wieder eingehende Untersuchungen erfahren haben, über deren Ergebnis uns die ausführlichen Arbeiten von Pommer<sup>22</sup> auf der einen Seite, von Barth<sup>23</sup> und Marchand<sup>25</sup> auf der anderen Seite unterrichten, sind die Angaben, die bisher über die feineren Vorgänge bei dem Umbau im osteoplastischen Karzinom gemacht worden sind, ungleich spärlicher.

Aus diesen Angaben geht hervor, daß die grundlegenden Fragen über die Ursachen und den Modus des Knochenumbaus

im osteoplastischen Karzinom von verschiedenen Seiten durchaus verschieden beantwortet wurden, und daß von manchen Seiten Vorstellungen zum Ausdruck gebracht wurden, die mit unseren allgemein-pathologischen Anschauungen in auffälligem Kontrast stehen.

Es sei mir gestattet, einige dieser Punkte an der Hand der Literatur zu skizzieren, da ihnen bei den Untersuchungen, über die ich im folgenden berichten will, das Hauptinteresse zugewandt war.

Ich übergehe die Frage nach der ersten Ansiedlung der Krebszellen; durch die Arbeiten von v. Recklinghausen<sup>2</sup>, Braun<sup>5</sup>, Courvoisier<sup>13</sup>, Erbslöh<sup>9</sup> u. a. ist es über jeden Zweifel erwiesen, daß die erste Ansiedlung in den venösen Kapillaren des Knochenmarks erfolgt.

Ich berühre nur kurz die Frage nach den Ursachen der Bevorzugung des Knochenmarks und ganz besonders des ausschließlichen und in größter Ausdehnung beobachteten Befallenseins der Knochen bei bestimmten Karzinomen (besonders Prostata- und Mammakarzinom).

Es ist bekannt, daß von v. Recklinghausen zunächst ausschließlich mechanische Momente für die Bevorzugung des Knochenmarks in Anspruch genommen wurden, Momente, die sich auf die Eigenart der Blutzirkulation innerhalb des Knochenmarks gründen: auf die Weite der Venen und venösen Kapillaren des Knochenmarks, auf die Tatsache, daß ihre Wand äußerst dünn ist und muskulärer Elemente gänzlich entbehrt, und auf den Umstand, daß die venösen Abzugskanäle in eine knöcherne Kapsel eingeschlossen sind, so daß es ihnen unmöglich gemacht wird, durch Lumenänderung auf etwaige Kontraktionen der zuführenden größeren Arterien regulierend zu antworten. Zu solchen Kontraktionen der blutzuführenden Arterien sollten nach v. Recklinghausen mechanische und thermische Reize ganz vorzugsweise Veranlassung geben. Aus allem sollte sich gerade für die venösen Kapillaren des Knochenmarks so leicht die Möglichkeit des häufigen Auftretens von „ruhenden Wandschichten“ ergeben, in denen korpuskuläre Elemente, Zellen, einen sehr günstigen Boden zum Wachstum und zur ersten Verbreitung fänden.

Wenn auch hierdurch verständlich gemacht war, warum gerade die Knochen ein bevorzugter Ansiedlungsort für die im Blute kreisenden Karzinomzellen darstellen, so harpte doch noch immer die Frage der Erledigung, warum gerade für bestimmte Karzinome die Ansiedlung der im Blute kreisenden Krebszellen ausschließlich in den Knochen und oft gleichzeitig fast in allen Knochen des Skelettsystems geradezu typisch ist. In welchem Umfange die letztere Tatsache zutrifft, zeigen am besten die Ausführungen Schmorls auf dem Pathologenkongreß 1908. Aus ihnen geht neben anderem die interessante Tatsache hervor, daß die engen Beziehungen dieser Karzinome zum Knochenmark sich auch auf das Markgewebe heteroplastischen Knochen erstrecken.

In weiterer Ausführung der Theorie v. Recklinghausens glaubte sein Schüler Erbslöh<sup>5</sup> jene Tatsache auf eine besondere Eigenart dieser Karzinome, in Verbindung mit den geschilderten zirkulatorischen Verhältnissen in den Knochen zurückführen zu können. Erbslöh fand in allen von ihm untersuchten fünf osteoplastischen Karzinomen übereinstimmend ein ausgesprochen infiltratives Vordringen der Karzinomzellen im primären Tumor. Dieses infiltrative Vordringen der Krebszellen, ähnlich den Rundzellen, bis in die engsten Gewebsspalten, führte Erbslöh zu dem Schluß, daß der mechanische Zusammenhang zwischen den einzelnen Zellen gelockert sein müsse, da „sie sich sonst nicht den schmalsten Gewebslücken anpassen könnten.“ Bei dem Hängenbleiben einer Krebszelle an der Wand einer Kapillare würden im allgemeinen die durch Teilung neugebildeten Zellen eben wegen dieses lockeren Zusammenhangs durch den Blutstrom fortgerissen werden. Anders aber in den Kapillaren des Knochenmarks. Hier habe die Strömung so an Geschwindigkeit und Kraft eingebüßt, daß selbst der lose Zellverband bestehen bleibt und sich weiter vergrößern kann.

Wie weit der Schluß, den Erbslöh aus dem beschriebenen Wachstum der Krebszellen zieht, berechtigt ist, entzieht sich meiner Beurteilung. Ich kann nicht sagen, daß er sich für mich ungezwungen ergibt. Und auf der anderen Seite ist weder in den Fällen der Literatur, noch in den von uns untersuchten Fällen stets die von Erbslöh beschriebene Eigenart des Wachstums im Primärtumor vorhanden gewesen.

Im allgemeinen hat jedoch diese mechanische Theorie v. Recklinghausens bisher überall Anklang gefunden, wenn auch Einzelheiten, besonders der Einfluß der mechanischen und thermischen Momente, von mancher Seite (Courvoisier, Kaufmann) bestritten wurden.

Wenn von Neusser<sup>3</sup> versucht wurde, die besondere Neigung zu Knochenmetastasen bei Prostata-, Mamma- und Schilddrüsen-Karzinomen allein auf eine „Blutsverwandtschaft dieser Organe unter sich und mit dem Knochenmark“ zurückzuführen, so muß wohl der Versuch in dieser Form als mißglückt anzusehen sein. Mit der zunehmenden Erkenntnis der außerordentlichen Häufigkeit von ausgebreiteten Knochenmetastasen osteoplastischer Form beim Karzinom überhaupt würde, wie Kaufmann treffend sich ausdrückt, diese Organverwandtschaft schon zu einer „allgemeinen Organverbrüderung“ ausarten. Und auch in der etwas modifizierten Form, mit der diese Auffassung von Bamberger und Paltauf<sup>6</sup> zum Ausdruck gebracht wurde, kann die Vorstellung nicht an Wahrscheinlichkeit und Überzeugungskraft gewinnen. Gewiß gibt diese Häufigkeit der Knochenmetastasen überhaupt, die wir an unserem Material im Krankenhaus im Friedrichshain, seitdem bei jedem Karzinom zum mindesten Wirbelsäule und Femur herausgenommen und durchsägt werden, ebenfalls immer wieder bestätigt fanden, eine treffliche Illustration für die Lehre v. Recklinghausens, nach der das Knochenmark aus mechanischen Gründen ein besonders günstiger Ort für das Hattenbleiben der im Blut kreisenden Karzinomzellen darstellt. Ob aber die mechanische Lehre genügt, um alle Erscheinungen zu er-

klären, speziell auch die Tatsache, daß gerade bei Mamma- und Prostata-Karzinomen gelegentlich neben der denkbar ausgebreitetsten Ausdehnung über das ganze Knochensystem nirgends sonst eine durch das Blut vermittelte Geschwulstbildung auffindbar ist, das muß ich dahingestellt lassen. Wenn bei einem typischen Fall jeder einzelne Wirbel, fast jede Rippe, die langen Röhrenknochen, das Becken u. a. m. von ausgedehnten Herden durchsetzt sind, wie zahlreich müssen in solchen Fällen die Karzinomzellen im Blute kreisen! Die besonders günstigen Bedingungen im Knochenmark zugegeben, kann man sich ohne Mühe vorstellen, daß in den weiten Kapillaren der Lunge und der Milz, in den Maschen der kavernösen Organe und auch in der Leber, im Gegensatz zum Knochenmark, nicht in einem einzigen Falle Karzinomzellen haften geblieben sein sollten? Muß man nicht annehmen, daß bei solchen Überschwemmungen des kreisenden Blutes mit Karzinomzellen auch in den übrigen bezeichneten Organen in gewissem Umfang eine Ablagerung erfolgt sein muß? Und liegt es nicht näher, die unzweifelhafte Tatsache des Freibleibens dieser Organe von Karzinom-Wucherungen darauf zurückzuführen, daß die hängen-gebliebenen Zellen an diesen Orten im Gegensatz zum Knochenmark nicht die geeigneten nutritiven Bedingungen vorfanden? Für eine solche Vorstellung lassen sich leicht parallele Fälle aus der Pathologie heranziehen. Wir wissen, daß beim Chromatophorom des Auges mit Vorliebe und oft allein multiple Metastasen in der Leber auftreten; sollten allein mechanische Verhältnisse wiederum es bewirken können, daß im Gegensatz z. B. zum Prostatakarcinom die im Blute kreisenden Geschwulstzellen in diesen Fällen allein in der Leber und nicht auch im Knochenmark hängen bleiben? Vielleicht liegt es näher, für diese wie für jene Fälle anzunehmen, daß die überallhin verstreuten Geschwulstzellen gerade in den betreffenden Organen (Knochenmark resp. Leber) die zu ihrem unbeschränkten Wachstum nötigen chemischen, nutritiv günstigen Verhältnisse angetroffen haben. Sollte nicht der von Ehrlich geschaffene Begriff der „atreptischen Immunität“ auch auf manche Organe eines Individuums Anwendung finden können? Durch eine solche Vorstellung würde die Bedeutung der von v. Recklinghausen angenommenen zirkulatorisch-mechanischen Verhältnisse nicht beeinträchtigt; nur bringt sie noch ein weiteres, chemisches Moment zu den physikalischen hinzu, um die anatomischen Tatsachen verständlich zu machen.

Dieser Punkt soll hier nur berührt werden, da sich eine Entscheidung auf dem Wege der histologischen Untersuchung kaum erwarten läßt. Andere wichtige und umstrittene Fragen sind es, an deren Beantwortung eine genaue histologische Untersuchung mit größerer Aussicht auf Erfolg herangehen kann. Es sind dies, kurz gesagt, die folgenden:

1. die Frage nach der Ursache des ausgedehnten Knochenanbaus, resp. des Knochenumbaus;

2. die Frage nach dem histologischen Ablauf dieses Umbaus und im speziellen nach dem Modus des Ab- und Anbaus, sowie nach dem Anteil, den die Karzinomzellen selbst an diesen Vorgängen nehmen;

3. die Frage nach den Verkalkungsvorgängen im neugebildeten Knochen.

Was die erste Frage anbelangt, so hatte v. Recklinghausen die Ursache hierfür in der einer krebsigen Thrombose der kleinen Venen des Knochenmarks folgenden zyanotischen Hyperämie gesucht und war bestrebt, diese Annahme durch Heranziehung einiger Beispiele aus der allgemeinen Pathologie wahrscheinlich zu machen. Zu diesen Beispielen gehörten die elefantiasischen Verdickungen, welche im Anschluß an venöse Stauungen und variköse Dilatationen an den Unterschenkeln auftreten, weiter die bekannten Trommelschlägelfinger der Lungen- und Herzkranken und schließlich auch die chirurgischen Bestrebungen, die Konsolidation von Frakturen durch künstlich angelegte Stauungshyperämie zu befördern. Als histologische Stütze dieser Annahme vermochte v. Recklinghausen außer der Tatsache der Entwicklung der Karzinomzellen in den Blutbahnen nur das Vorkommen von Pigmentkörnern und Pigmentzellen in den osteoplastischen Karzinomen anzugeben.

Erst in zweiter Linie wollte v. Recklinghausen die Knochenneubildung von chemischen Reizungen abhängig machen, die von den zelligen Eindringlingen ausgehen. Obwohl ihm die Annahme nahe zu liegen schien, daß eine solche chemische Reizung vorhanden sei, um so mehr als die Krebse nicht nur recht bindegewebsreich sind, sondern auch die Bildung von Fasermark in ihrer Nachbarschaft verursachen, glaubte v. Recklinghausen doch, die *Stauung* als die hauptsächlichste Ursache der Knochenbildung annehmen zu müssen.

Im Gegensatz hierzu hatte schon vorher Lenzinger<sup>1</sup> als Wirkung des im Knochen etablierten Krebsembolus oder -thrombus eine in dessen Umgebung entstehende *entzündliche* Reaktion angenommen, die sich in einer kleinzelligen Infiltration und in einer Wucherung der Bindegewebszellen kenntlich mache; hieraus ergäbe sich dann eine Hyperplasie des Bindegewebes, welche das erste Stroma für den sich entwickelnden Krebsknoten liefere. Im weiteren Verlauf werde dann aus diesem neugebildeten Bindegewebe unter der andauernden Wirkung der „Entzündung“ Knochengewebe.

Auch von Courvoisier<sup>2</sup> wurde zwar die Bedeutung der zyanotischen Hyperämie nicht geleugnet; jedoch war er der Ansicht, daß diese Art der indurativen Knochenneubildung eine geringere Rolle spiele als die im Gefolge entzündlicher Reizung auftretende Neuproduktion, wie er sie beobachtete. Zu dieser Überzeugung führten ihn Bilder, in denen eine Wucherung des Marks, Produktion fibrillären Gewebes, eine starke kleinzellige Infiltration, oft die Übersicht über die eingelagerten Krebsnester erschwerend, vorhanden war. Oft schien ihm die Knochenneubildung nicht die Folge der fortschreitenden Tumorentwicklung zu sein, sondern vielmehr das alleinige Produkt dieser fibrösen

Markentzündung, wenn nämlich die Karzinomzellen ganz gegenüber der Bindegewebsentwicklung zurücktraten. Nur die gegenteiligen Befunde an anderen Knochenstücken, wo zwischen den reichlichen Zellen enthaltenden Krebssträngen nur spärliche Bindegewebszüge sichtbar waren, und es trotzdem zur Knochenbildung gekommen war, überzeugten ihn, daß dem Karzinom als solchem die Bezeichnung „ossifizierend“ zukomme. Dieser Auffassung schloß sich auch Kaufmann<sup>14</sup>, der zu den Untersuchungen Courvoisiers in naher Beziehung stand, vollkommen an.

Braun<sup>5</sup> konnte dagegen in seinen Fällen trotz ausgesprochener Knochenneubildung keine Zeichen entzündlicher Wucherung feststellen. Auch Fischer-Defoy<sup>10</sup> und Götsch<sup>18</sup> erwähnen nichts von solchen entzündlichen Vorgängen und deren Konsequenzen. Während Fischer-Defoy der Auffassung von v. Recklinghausen folgt, nimmt Götsch ganz allgemein „chemische, durch die Krebsinvasion hervorgerufene Prozesse“ als Ursache der Knochenneubildung an.

Erst vor kurzem wurde von Assmann<sup>17</sup> ein neues Moment als Ursache der Knochenneubildung in Anspruch genommen. Assmann hob hervor, daß man gegen die Annahme v. Recklinghausens den Einwand machen müsse, daß es ohne weiteres nicht ersichtlich ist, wie eine Hyperämie allein eine Knochenbildung hervorrufen solle, die für gewöhnlich in Fällen allgemeiner wie lokaler Stauung, zumal bei älteren Individuen, ganz ausbleibe. Auch bei der Frakturheilung stelle die künstliche Stauung nur ein begünstigendes, nicht aber das hauptsächliche Moment dar. Tatsächlich erwiesen seien weder die Kongestionen, noch die an zweiter Stelle von v. Recklinghausen und von anderen angenommenen chemischen Reizungen, die zu einer entzündlichen Veränderung des Markgewebes führen sollten. Die Möglichkeit, daß beide Faktoren einen Anteil an den Knochenbildungsprozessen haben, sei gewiß vorhanden. Das eigentlich ursächliche Moment für die Knochenanbildung möchte jedoch Assmann nach seinen Befunden in der Anwesenheit verbreiteter Knochennekrosen erblicken, auf deren Vorkommen schon vorher von Askanazy<sup>15</sup> aufmerksam gemacht worden war.

Zwar wurde von v. Recklinghausen bereits die Anwesenheit eines nekrotisierenden, in Zerfall begriffenen Herdes in einem seiner makroskopischen Präparate erwähnt. Doch fand er hier nur eine Ausnahme für das Gesetz, daß gerade die geringe Tendenz zu degenerativen Vorgängen für das osteoplastische Karzinom charakteristisch sei. Auch von einigen der folgenden Autoren wurden nebenbei Befunde erwähnt, daß die Zellen „mancher Knochenbalken sich schlechter färbten“ oder „einige Spongiosabälkchen nekrotisch“ seien. Zuletzt von Götsch wurde in der bereits zitierten Arbeit<sup>18</sup> die Anwesenheit solcher Nekrosen registriert. Er fand solche Stellen vorzüglich im Innern des Knochens, sie fehlten aber auch da nicht, wo Tumormassen außerhalb der Kompakta weitergewachsen waren. Von Askanazy<sup>15</sup> wurde dann mit besonderem Nachdruck auf die große Verbreitung solcher Nekrosen hingewiesen und zugleich gezeigt, daß die nekrotischen Knochenbalken den

Kern für eine umfangreiche Knochenanbildung abgäben, wobei auf den toten Knochen, der nicht resorbiert wurde, sondern — zunächst wenigstens — persistierte, das junge lebende Knochengewebe einfach aufgelagert wird, so daß das tote Knochengewebe allseitig von einem Mantel lebender Knochensubstanz umschlossen ist.

Diese Befunde nun ließ Askanaazy durch Assmann in einigen Präparaten anderer Fälle verfolgen; sie liegen der von Assmann gegebenen Auffassung zugrunde. Assmann fand eine außerordentliche Verbreitung „miliarer Nekrosen“, die er im einzelnen beschrieb, und denen er eine neue wichtige Bedeutung zuschreiben zu müssen glaubte.

Askanaazy neigte ursprünglich zu der Annahme hin, daß der von lebendem Knochengewebe eingeschlossene tote Knochen später verschwinde und durch neuen Knochen ersetzt würde; da eine lakunäre Resorption nirgends erkennbar war und auch für die bereits eingeschlossenen toten Balken nicht in Betracht kam, glaubte Askanaazy für das Zustandekommen des Ersatzes jenen eigenartigen Modus heranziehen zu sollen, der von Barth und Marchand für die Substitution toten Knochens durch lebenden bei der Knochen transplantation aufgestellt worden war. Hiernach sollte die Substitution auf dem Wege des „schleichenden Ersatzes“ erfolgen, so zwar, daß die deckende junge Knochensubstanz selbst den alten, toten Knochen löse und — unter expansivem Wachstum — in das durch Lösung abgebaute Terrain vorrücke.

Dieser Gedanke wurde von Assmann nicht aufgenommen, vielmehr wurde von ihm die dauernde Persistenz des toten Gewebes als eine wichtige Ursache der so auffälligen Osteosklerose hingestellt. Die Tatsache, daß die Knochenneubildung vornehmlich in Anlehnung an die nekrotischen Bälkchen stattfindet, und die weitere Tatsache, daß in der Umgebung größerer nekrotischer Herde eine besonders lebhafte Entwicklung eines ganzen Netzwerkes von jungem Knochen erfolge, führte Assmann zu der Vorstellung, daß die „Nekrose selbst die Knochenneubildung hervorruft.“

Wenn Assmann die Nekrose als das Primäre hinstellte, dem dann die weiteren Erscheinungen, besonders die Knochenanbildung, erst folgten, so konnte er für ihr Zustandekommen mancherlei Ursachen heranziehen: ganz besonders den Verschluß der Kapillaren durch Krebszellen, weiter das Vorhandensein obliterierender Endarteriitiden und schließlich die Tatsache der Häufigkeit solcher Nekrosen in Tumoren überhaupt — auch ohne erkennbare Ursache. Die weiteren Vorgänge sollten sich dann so vollziehen, daß als erste Reaktion zunächst eine Bindegewebsentwicklung erfolge, welche allmählich an die Stelle des abgestorbenen Gewebes — natürlich mit Ausschluß des Knochengewebes — trete. Im weiteren Verlauf setze sich dann junger Knochen als Saum an die nekrotischen Bälkchen an und bilde außerdem bisweilen ein feines Flechtwerk in den Markräumen. „Die bindegewebige Vernarbung ist hier offenbar die Vorstufe zur knöchernen.“ Aber nicht nur soll die Nekrose an sich für die Umgebung einen Reiz zur Knochenbildung abgeben, auch indirekt soll sie das Gleiche dadurch bewirken, daß der tote Knochen keine mechanische



Leistungsfähigkeit mehr besitze, so daß aus statischen Gründen die umgebenden ossifikationsfähigen Gewebe zu mächtiger reparatorischer Knochenneubildung angeregt würden.

Nach dieser Auffassung würde die Knochenneubildung bei der osteoplastischen Karzinose auf primäre Nekrosen zurückzuführen sein.

Man sieht also, daß von maßgebenden Untersuchern verschiedene Momente als Hauptursache der umfangreichen Knochenanbildung im osteoplastischen Karzinom angenommen wurden, einmal Stauungsvorgänge, ein anderes Mal entzündliche Markveränderungen, ein drittes Mal primäre Knochennekrosen und schließlich auch ganz allgemein gewisse von den Karzinomzellen ausgehende chemische Einwirkungen unbekannter Natur.

Da es sich hier um Fragen handelte, die auf dem Wege rein histologischer Untersuchung aufklärbar erschienen, erschien uns eine weitere Untersuchung an einem größeren Material wünschenswert. Ganz besonders die neuerlich aufgestellte Annahme von der Bedeutung der Nekrosen mußte auf einer breiteren Grundlage von Fällen leicht nach der einen oder der anderen Richtung hin entschieden werden können. Wenn ihnen die Bedeutung, die Assmann ihnen zuschrieb, wirklich zukam, mußte es ein Leichtes sein, die Bestätigung hierfür auch in allen anderen Fällen durch die Auffindung der Nekrosen zu liefern. Namentlich frühe Stadien der Erkrankung waren hierfür als geeignet zu wählen.

An zweiter Stelle erhebt sich die Frage nach dem histologischen Ablauf des Knochenumbaus im osteoplastischen Karzinom.

Man muß von vornherein berücksichtigen, daß die massige Knochensubstanz des typischen osteoplastischen Karzinoms, z. B. der Röhrenknochen, nicht etwa durch eine einfache Addition neugebildeten Knochens an das vorhandene Knochengewebe entstehen kann; wir finden in den aufgetriebenen Röhrenknochen nichts mehr von der alten Kompakta, an ihre Stelle ist feinsporige, schwammähnliche Knochensubstanz getreten. Es handelt sich also um einen elementaren Knochenumbau.

Geht nun dieser Umbau auch hier in der bekannten Wechselwirkung von Resorption und Apposition vor sich, oder spielen andere Vorgänge mit hinein? Erfolgt die Resorption in der bekannten lakunären Form, unter Mitwirkung von Osteoklasten, oder können die Karzinomzellen vielleicht selber als solche fun-

gieren? Gibt es noch andere Formen des Knochenabbaus (Hali-sterese, schleichender Ersatz; lamelläre Abschmelzung), und wie erfolgt der Anbau? Welches ist der Typ des neugebildeten Knochens (lamellär, parallel-fasrig<sup>1)</sup> oder geflechtartig geordnet)? Welches ist der Modus der Knochenbildung (neoplastisch, metaplastisch?) Haben die Krebszellen irgendeinen aktiven Anteil an der Knochenbildung selber?

In diesen prinzipiell gewiß nicht unwichtigen Fragen ist man, soweit sie von früheren Untersuchern überhaupt berücksichtigt wurden, noch keineswegs zu einer einheitlichen Auffassung und zu abschließenden Vorstellungen gekommen.

Was zunächst den Knochenabbau betrifft, so gab v. Recklinghausen an, daß Riesenzellen nur schwer aufzufinden seien. Er fand die Osteoklasten nur im Außenbereich des Knochens, und auch hier sehr spärlich. Der letztere Umstand führte ihn zu der Überzeugung, daß der Knochenabbau zum größten Teil nicht auf dem Wege der lakunären Resorption, sondern „durch eine Destruktion nach Art der osteomalazischen“ erfolge. Diese Annahme glaubte v. Recklinghausen besonders durch die reichlichen Funde der von ihm entdeckten Gitterfiguren in den Knochenbalken der osteoplastischen Karzinome stützen zu können. Diese Gitterfiguren entstehen bekanntlich durch Luft- resp. Gasfüllung unentkalkter Schnitte und stellen dichtgedrängte, der Lamellenrichtung folgende Spalträume dar, die zweifellos mit den Interfibrillarräumen identisch sind. Ihr Auftreten in enormer Reichhaltigkeit an der Grenze zwischen kalkhaltigem Knochen und kalklosem Saum beim osteomalazischen Knochen, sowie ihr Auftreten auch in der Mitte des noch kalkhaltigen Anteils veranlaßte v. Recklinghausen, in diesen Befunden den Ausdruck eines Entkalkungsprozesses zu suchen. Er nahm an, daß an der Grenze der kalklosen Säume gegen das kalkhaltige Knochengewebe „ein Schwund der festen Knochengrundsubstanz erfolge durch Bildung von Kanälen und Spalten auf Kosten der zwischen den Fibrillen liegenden Kittsubstanz“. Dieser Abschnitt entspricht der „körnig-krümeligen Grenzzone“ Pommers. Weiter nach den Markräumen hin sollen dann die Fasern

<sup>1)</sup> Unter parallel-fasrigem Knochengewebe verstehe ich nach v. Ebner jenen Typ des Knochengewebes, bei dem die Grundbestandteile, die kollagenen Fibrillen, wohl einen regelmäßigen, unter sich parallelen Verlauf haben (im Gegensatz zum geflechtartig geordneten Knochen), wie man am besten aus der Anordnung und Richtung der Knochenkörperchen erkennen kann, ohne daß aber ein Wechsel der Faserrichtung innerhalb einzelner Schichten, also die regelmäßige Kreuzung der Faserschichten (Lamellen) zustande kommt, die für das lamellöse oder lamelläre Knochengewebe charakteristisch ist.

des Knochens zusammenbacken, wodurch die vorhandenen Knochenhöhlen und -kanäle sowie die neugebildeten Spalten verschwinden, und wodurch dann die homogene Masse entsteht, als die die osteoiden Säume sich darstellen. Hiernach sah v. Recklinghausen „die Gitterfiguren als ein Wahrzeichen der Einschmelzung an“ und glaubte aus ihrem Vorhandensein auch im osteoplastischen Karzinom schließen zu müssen, daß auch hier ein Abbau nach Art der Osteomalazie, d. h. durch Entkalkung und allmähliche Einschmelzung, vor sich gehe, um so mehr als Riesenzellen, wie schon erwähnt, sich nur spärlich vorfinden.

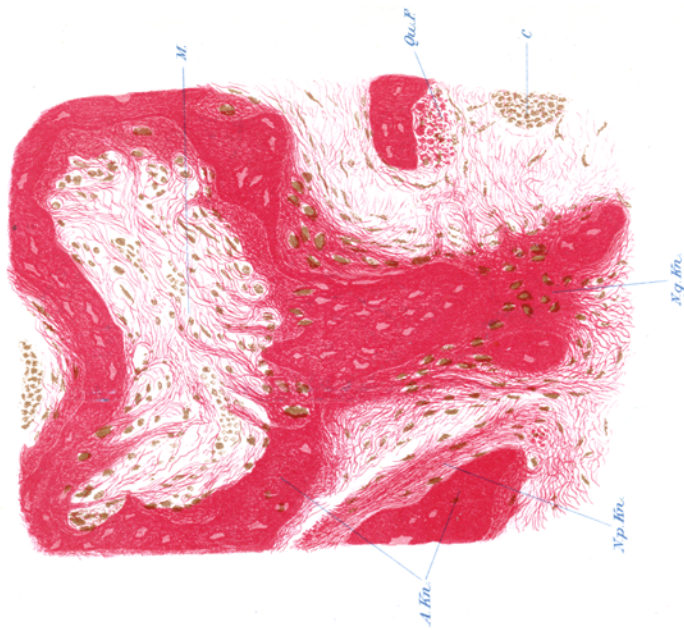
Diese Annahme einer osteomalazischen Destruktion im osteoplastischen Karzinom, von seinem Schüler Apolant<sup>4</sup> weiter ausgeführt, wurde später von einem anderen Schüler v. Recklinghausens, von Erbslöh<sup>5</sup>, auf Grund weiterer Untersuchungen bestätigt und erweitert. Allerdings räumt Erbslöh der lakunären Resorption ein größeres Feld ein. Er gibt an, daß auch im Innern Zeichen der Resorption des Knochens durch Riesenzellen in Howship'schen Lakunen vorhanden seien, und daß namentlich in der Kompakta mit dem Vordringen des Tumors in den Haversschen Kanälen die lakunäre Resorption Hand in Hand gehe. Aber auch er nahm an, daß zum großen Teil das Knochengewebe einer malazischen Einschmelzung ver falle, und er dehnte diese Annahme auch auf den neugebildeten Knochen aus. Für ihn ist „das endgiltige Schicksal des alten wie des neuen Knochens das der Osteomalazie“.

Auch für Erbslöh dürfte die Anwesenheit der Gitterfiguren ausschlaggebend gewesen sein; doch auch andere Bilder werden zur Stütze herangezogen, Bilder, in denen „kalkhaltiger Knochen eingeschlossen lag in einem verquollenen, stellenweise aufgefaserten Gewebe, das durch seine in bestimmten Abständen stehenden, kleinkantigen Höhlen als einstiges Knochengewebe zu erkennen war“.

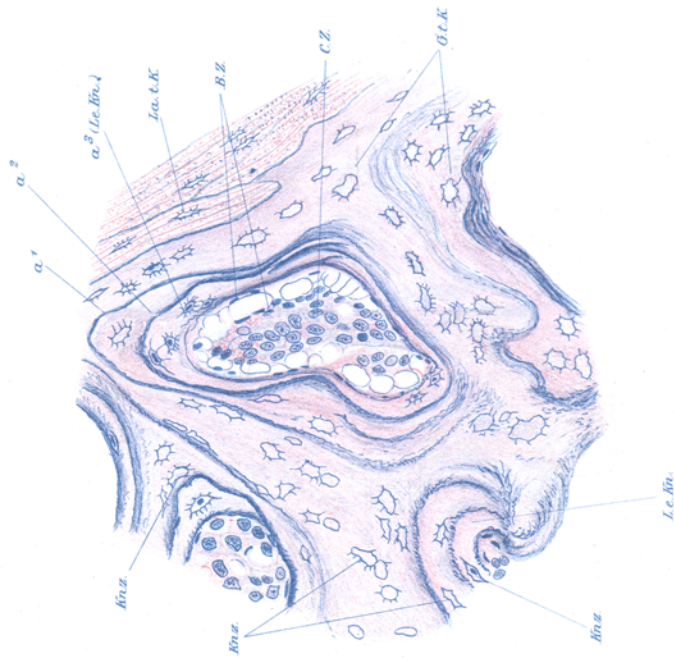
Dieser Annahme eines osteomalazischen Knochenabbaus im osteoplastischen Karzinom ist meines Wissens bisher von keiner Seite widersprochen worden, wenn auch weitere bestätigende Untersuchungen im einzelnen nicht vorliegen. In den folgenden Arbeiten wird entweder diese ganze Lehre mit Stillschweigen übergangen (Fischer-Defoy, Askanaazy, Assmann<sup>6</sup>), oder sie wird kurz als vorhanden registriert resp. als erwiesen angenommen (Bamberger und Paltauf), oder schließlich es wird nur kurz das Fehlen „osteomalazischer Säume“ erwähnt (Götsch) ohne nähere Angabe, was das Kennzeichen solcher Säume darstelle. Auch Kaufmann gibt kurz an, daß an manchen Stellen „eine Erweichung und Auffaserung der festen Masse“ erfolge.

Es wird sich hier zunächst die Frage erheben, wie weit man berechtigt ist, von einer „osteomalazischen Einschmelzung“ überhaupt zu sprechen. Dieser Bezeichnung liegt die Annahme umfangreicher halisteretischer Prozesse im osteomalazischen Knochen zugrunde. Es darf jedoch nicht vergessen werden, daß die Annahme der Halisterese überhaupt durchaus nicht unbestritten ist.

*Fig. 1*



*Fig. 2*



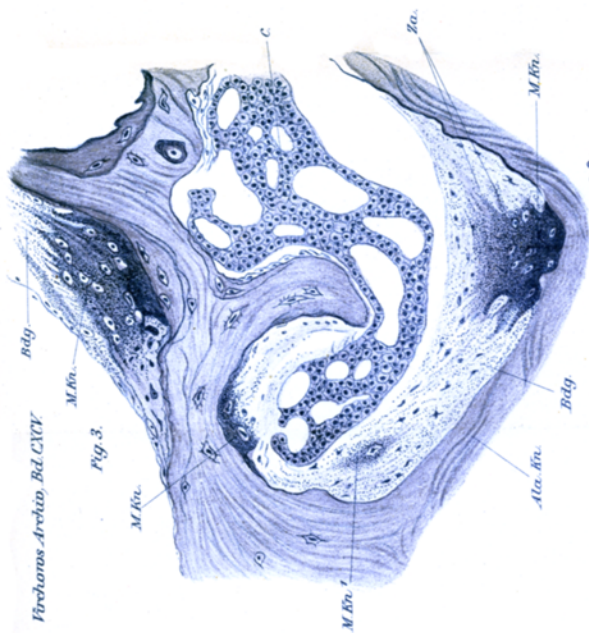


Fig. 3.

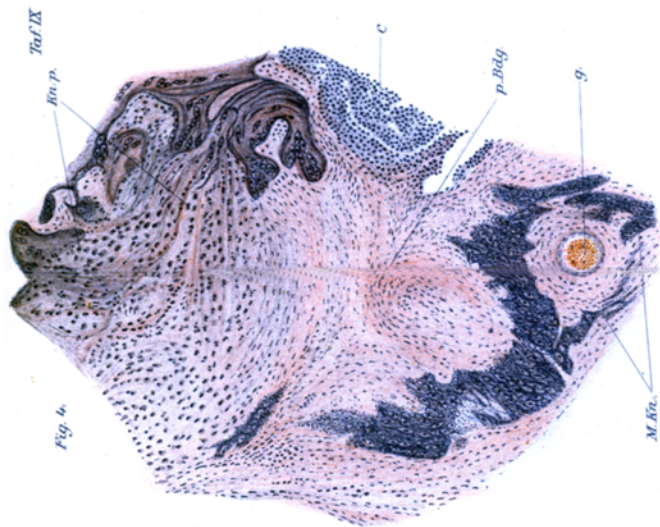


Fig. 4.

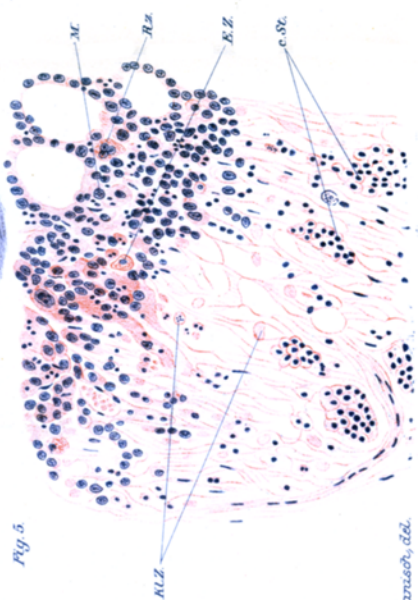


Fig. 5.

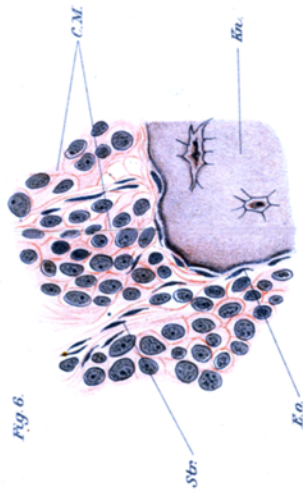


Fig. 6.