

Ein kurzes Eingehen auf dieses vielerörterte Problem wird nicht zu umgehen sein, um so mehr als auf diesem Gebiet durch weitere eingehende Untersuchungen, über die ich kürzlich³⁴ berichtete, neue Gesichtspunkte erschlossen werden konnten. Dann wird im Speziellen die Frage der halisteretischen Einschmelzung auch für das osteoplastische Karzinom zu prüfen sein.

Darin stimmen in der Tat die Angaben auch aller weiterer Autoren über ein, daß die Befunde an Riesenzellen nur auffallend spärlich sind (Courvoisier, Askanazy, Götsch und Assmann). Courvoisier scheint Riesenzellen überhaupt nicht gesehen zu haben; Götsch fand sie trotz eingehenden Suchens nur stellenweise und ganz vereinzelt, und auch Askanazy gibt an, daß „obwohl die Resorption fortduert, wie u. a. frisch eröffnete Knochenhöhlen an der Oberfläche der Bälkchen zeigen, Riesenzellen nur ganz vereinzelt zu bemerken sind“.

Das auffällige Mißverhältnis zwischen diesen Befunden und der offenkundig vorwärts schreitenden Resorption führte zu Versuchen, die Resorption auf andere Prozesse zurückzuführen. Von einigen Autoren wurde trotz des völligen oder fast völligen Fehlens der Riesenzellen das Bestehen von lakanären Konturen erwähnt. Courvoisier fand z. B. oft in vorhandenen Lakunen einkernige Zellen, die in Form und Größe den Krebszellen glichen. Er hielt es jedoch für gewagt, auf Grund dieser Befunde den Krebszellen selber osteoklastische Funktionen zuzuschreiben. Hierfür hatte sich schon vorher Richard Wolff⁷⁸ im allgemeinen ausgesprochen, indem er annahm, daß die Krebszellen von dem Boden, auf dem sie sich entwickelt hatten, die Fähigkeit übernommen hätten, den alten Knochen zu resorbieren. Mit gleicher Entschiedenheit wurde dies kürzlich von Götsch¹⁸ behauptet. Er glaubte, eine direkt Knochensubstanz resorbierende Einwirkung von Krebszellen auf das Knochengewebe konstatieren zu müssen. Dazu führten ihn Befunde, in denen die Krebszellen „förmlich in das Knochengewebe überzugehen schienen, ohne daß ihnen Riesenzellen oder Stromagewebe vorausgehe“. Wenn man an solchen Stellen von Lakunen reden dürfe, so sei jede von einer Krebszelle direkt austapeziert. Der Einfluß der Riesenzellen sei verschwindend gering gegenüber den direktandrängenden Krebszellenmassen anzuschlagen.

Auf der anderen Seite neigte, wie bereits erwähnt, Askanazy dahin, für den Abbau des alten Knochens, soweit er nekrotisch war, ein resorbierendes Vordringen des bereits angelagerten jungen Knochengewebes selbst in Anspruch zu nehmen.

Als ein weiterer Modus des Knochenabbaus, der infolge der Geschwulstwirkung von statten geht, wurde vor wenigen Jahren von v. Muralt¹¹ die „lamelläre Abspaltung“ beschrieben. Ich muß diese Auffassung erwähnen, weil sie von einer maßgebenden Seite (Ernst¹²) Unterstützung gefunden hat. Die Vorstellung gründet sich auf Befunde, die v. Muralt an den Präparaten eines Falles erhoben hat. Ich lasse den Hauptteil der Be-

schreibung folgen, weil ich bei der späteren kritischen Besprechung darauf näher einzugehen habe.

„Mitten in der eingedrungenen Tumormasse sieht man größere und kleinere Knochenstücke, die gänzlich aus dem Zusammenhange losgelöst, sich doch unzweifelhaft durch ihre Färbung, Struktur usw. als Knochen erweisen. Dabei lassen sich von fast intakten Stücken bis zu gänzlich entstellten Zerfallspartikeln alle Übergangsstufen auffinden. Da sind z. B. einige zusammenhängende Knochenlamellen, welche durch die von beiden Seiten her eindringenden Tumorzellen von ihrer Unterlage abgespalten und nachher abgedrängt wurden. Der frühere Zusammenhang ist noch zu erkennen, die dünnen Lamellen aber haben sich, des Haltes ihrer Umgebung beraubt, geworfen, und dadurch wird eine neue Schichtrichtung vorgetäuscht. Weitere solche Knochenstücke von geringerer Größe finden sich in ziemlicher Anzahl zwischen den Tumorzellen zerstreut, meist aber ist es ein Ding der Unmöglichkeit, die Stelle, von der sie abgesprengt wurden, die anderen Teile, mit denen sie nach der Abspaltung noch eine Zeitlang zusammenhängen, und dergleichen zu bestimmen. Es sind vielmehr polymorphe Fragmente, von denen die größeren noch lamelläre Struktur und Knochenzellen zeigen; dabei aber klaffen entweder bereits die Zwischenräume zwischen den einzelnen Lamellen als Beginn weiteren Zerfalls in der Längsrichtung, oder die Kontinuität der einzelnen Lamellen ist an einer oder mehreren Stellen unterbrochen, etwa so, wie wir es an der Muskelfaser bei Myofragmentatio zu sehen gewohnt sind. Ein drittes Stadium endlich bieten uns die meist rundlichen, wieder entsprechend kleineren Gebilde dar, die sich mehr durch ihre helle, homogene Färbung als durch irgendwelche Strukturmerkwürdigkeit aus den Metastasenzellen hervorheben und als die Produkte jener eben beschriebenen Längs- und Querspaltung der Knochenlamellen ausweisen. Das Endergebnis endlich ist ein äußerst feinkörniger, polymorpher Knochensand, der in größeren und kleineren Anhäufungen sich zwischen den Tumorzellen findet.“

Diese Bilder verallgemeinernd, möchte v. M u r a l t in der lamellären Abspaltung eine weitere Form der Knochenresorption überhaupt erblicken.

Auch für diese sich gegenüberstehenden Auffassungen über die Form des Knochenabbaus konnten wir hoffen, aus neuen Untersuchungen weitere Aufschlüsse zu erhalten.

Und wie verhalten sich auf der anderen Seite die Angaben über den Modus des K n o c h e n a n b a u s ?

v. Recklinghausen gab an, daß er nur in den subperiostalen Osteophyten karzinomatöser Knochenteile die charakteristischen Bilder der von den proliferierenden Osteoblasten des Periostes ausgehenden Knochenbildung konstatierte, während „evidente Osteoblastenlager an dem myelogenen Knochen ebenso schwer aufzufinden waren wie Riesenzellen“.

Die Lücke, die hieraus für die Vorstellung von dem Ablauf des ganzen Prozesses resultierte, suchte Richard Wolff dadurch auszufüllen, daß er

die Karzinomzellen selber als Knochenbildner in Anspruch nahm, wie er schon vorher ihnen auch osteoklastische Funktionen zugeschrieben hatte. „Die Zellen, welche dem Knochen anliegen, und welche ich, da es sich um jungen Knochen handelt, als Osteoblasten bezeichne, gleichen den epithelialen Zellen, welche sich zwischen dem Krebsgerüst angehäuft haben, und man wird auch erstere als Krebszellen zu deuten haben.“ Nach diesem Autor vermögen also die Krebszellen selber neuen Knochen aufzubauen.

Diese Annahme fand bei zwei namhaften Untersuchern durchaus Anklang. Courvoisier fand an den Randpartien vieler Knochenbälkchen ganze Ketten epithelartiger Zellen. „Diese, die Knochenproduktion veranlassenden Zellen glichen in Gestalt und Größe, in der Form der Kerne, so sehr den in ihrer Nähe wuchernden Karzinomzellen, daß kein Zweifel daran aufkommen konnte, daß auch sie durch Proliferation dieser entstanden, selbst also Krebszellen waren.“ Und auch Kaufmann schließt sich dieser Auffassung an. Nach ihm läge „an diesen Stellen also eine direkte Ossifikation des Karzinoms vor.“

Auf der anderen Seite erwähnt Askanazy das Vorkommen eines kontinuierlichen hohen Osteoblastenbelags, allerdings gerade bei der Beschreibung der Ablagerung neugebildeten Knochengewebes auf tote Bälkchen.

Auch Fischer-Defoy führt an, „daß die bindegewebigen Stränge, die das Stroma des Krebses bilden, Übergänge in Knochengewebe zeigen, von der Anlage spindelförmiger Osteoblasten längs der Stränge an bis zum vollendeten Knochenbälkchen“. Auffallenderweise schließt er aus diesen Befunden auf eine metaplastische Knochenbildung; sie sind ihm „ein sicheres Zeichen, daß eine Metaplasie des bindegewebigen Stromas zu Knochen stattgefunden habe“. In den zusammenfassenden Sätzen betont er jedoch wieder, daß das Stroma durch Osteoblasten in jungen Knochen verwandelt würde.

Eine schärfere Trennung erfährt die metaplastische und neoplastische Knochenbildung in den Angaben Erbslöh und Götsch. Erbslöh fand, daß nur selten Osteoblasten aneinander gereiht auftreten und Knochenbildung aufweisen. In der Regel sah er das Knochengewebe aus fasrigem Bindegewebe entstehen, das sich zwischen den einzelnen Epithelsträngen entwickelt hatte, und zwar ging das Fasermark in den meisten Fällen, ohne daß Osteoblasten nachzuweisen wären, in osteoides Gewebe über, aus dem dann durch Ablagerung von Kalksalzen fertiger Knochen entstand. Und Götsch gab an, daß der Knochenanbau teilweise auf metaplastischem Wege, teilweise durch Osteoblastentätigkeit, teilweise durch eine Kombination beider Vorgänge vor sich gehe. Als Bild der metaplastischen Verknöcherung beschreibt Götsch: „Man sieht einzelne Bindegewebsstränge eine dichtere, d. h. proosteide Beschaffenheit annehmen, sich später intensiv blau färben (Hämalaun-Eosin), als Zeichen einer beginnenden Verkalkung.“ Seltener erfolgte Knochenbildung durch Osteoblastentätigkeit. Über die Kombination gibt Götsch an: „Um metaplastisch gebildetes proosteoides Grundgewebe scharren sich Osteoblasten.“

Man sieht also, daß auch in der Frage nach den feineren Vorgängen der Knochenanbildung noch manches Detail festzulegen

ist. Vor allem ist schon aus prinzipiellen Gründen die Angabe einer osteoplastischen Funktion der Karzinomzellen nachzuprüfen, die nicht anderes bedeuten könnte, als einen direkten Übergang von epithelialem Geschwulstgewebe in morphologisch normales Knochen- gewebe.

Und schließlich finden wir drittens über den Vorgang der Verkalkung des angebildeten Knochengewebes, der seit den Untersuchungen P o m m e r s über den gleichen Vorgang beim normalen und pathologischen Knochen auf allgemeineres Interesse Anspruch hat, überhaupt keine bestimmten Angaben.

Ich habe bei der gegebenen Literaturzusammenstellung die Arbeit von Matsuoka¹⁶ mit Absicht unberücksichtigt gelassen. An diesem Autor sind die Errungenschaften der letzten Jahrzehnte spurlos vorübergegangen. Er lässt die Knochenzellen aktiv an der Resorption teilnehmen; er lässt Knochenzellen sich in Riesenzellen (Osteoklasten) verwandeln; ihm ist der Unterschied zwischen lamellärem und geflechtartig geordnetem Knochen nicht bekannt. Was M. als „wurmstichig angefressenen“ alten Knochen abbildet, ist ganz offenkundig in Anbildung begriffener, geflechtartig geordneter Knochen, die Maschen des geflechtartig geordneten Knochen- gewebes sind „hineingefressene Löcher“ u. a. m.

Den eben skizzierten Fragen galten vornehmlich die folgenden Untersuchungen, zu denen ich die Anregung Herrn Prosektor Dr. L u d w i g P i c k verdanke, der mir auch das reiche Material seiner Anstalt zur Verfügung stellte und meine Präparate einer sorgfältigen Nachprüfung unterzog.

Ich werde zunächst eine Zusammenstellung der histologischen Befunde, mit besonderer Berücksichtigung der eingangs erwähnten Fragen, geben; nach der genauen Beschreibung der Bilder des ersten Falles werde ich von den folgenden immer nur diejenigen Punkte berücksichtigen, die gegenüber den bereits beschriebenen Neues enthalten.

Meine Untersuchungen erstrecken sich auf zehn Fälle.

Fixierung durch 10% Formalin. Einige der älteren Präparate waren nach P i c k in natürlichen Farben konserviert. Von jedem Knochen wurden die verschiedensten Abschnitte, von Röhrenknochen oft 12 bis 15 Teile genau untersucht. Von einigen weicheren Teilen spongiöser Knochen wurden frische Gefrierschnitte angelegt. Sonst wurden die Stücke der Entkalkung durch 5% Salpetersäure und nachfolgender Einwirkung von 5% Natrium sulfur.-Lösung (nach S c h a f f e r) unterworfen. In der größeren Mehrzahl der Fälle wurden auch entsprechende Abschnitte der unvollkommenen Entkalkung durch M ü l -

ler sche Lösung nach P o m m e r unterzogen. Das Verfahren wurde an den Röhrenknochen, da hier die feste Kompakta es nicht zuläßt, an den weicheren, herausgesägten Markteilen angewandt. Ein Teil der entkalkten Stücke wurde in Gefrierschnitte zerlegt, der weitaus größere in Zelloidin eingebettet.

Färbung unter Anwendung der üblichen Methoden (Hämalaun-Eosin, v a n G i e s o n , Orzein-Hämalaun, Ammoniakkarmi usw.). Frische Schnitte und Gefrierschnitte der P o m m e r - Präparate wurden in der kürzlich von mir beschriebenen^{33, 34} Weise zur Darstellung der luftfüllbaren Spalträume verwandt. Auch der Nachweis der präliminaren Eisenablagerung (G i e r k e , S c h m o r l) wurde mehrfach erbracht, ohne daß sich uns hierbei neue Gesichtspunkte ergaben.

Von der Wiedergabe der genauen Sektionsprotokolle glaube ich absehen zu können, weil es in den folgenden Untersuchungen wesentlich nur auf die histologischen Befunde ankommt.

1. Fall. 53jähriger Mann. **Sektionsdiagnose:** Carcinoma prostaticae. Metastases per multae carcinomatose lympho-glandularum periprostaticarum inguinalium et pelvis. Carcinomata osteoplastica ossium (vertebrarum, costarum, sterni, femorum, humororum, pelvis). Atelectasis incipiens pulmonum. Bronchitis. Tracheitis. Hypertrophy ventriculi sinistri cordis. Atheromatosis valvularum aortae. Atherosclerosis levis universalis. Hämorrhagiae veteres vesicæ urinariae. Cystitis. Hydronephrosis renis sinistri. Pericholecystitis chronica fibrosa.

Tumorgeschwulst: In der rechten Prostatahälfte ein kleiner harter Herd; er zeigt mikroskopisch ein Karzinom von szirrhösem Bau; doch haben die Zellen, die ziemlich klein sind, bei Ausbreitung im Gewebe die Neigung, sich zu Drüsenschläuchen zusammenzuschließen. Ausgesprochener als im Prostataknoten ist das letztere in den regionären Lymphdrüsen der Fall.

Von den Knochen wurden untersucht: 1. der ganze linke Humerus in seinen verschiedensten Abschnitten (von makroskopisch unveränderten Teilen durch alle Phasen hindurch bis zu den am stärksten betroffenen Teilen des Collum chirurgicum), 2. stark veränderte Rippenstücke.

I. An dem untersuchten H u m e r u s lassen sich die einzelnen Phasen des Knochenumbaus auf das schönste verfolgen.

1. Schnitte, die den m a k r o s k o p i s c h u n v e r ä n d e r t e n A b - s c h n i t t e n entnommen wurden, zeigen die folgenden Bilder:

Man sieht auf dem Querschnitt die normale Struktur der Humeruskompakta, dicht gedrängte H a v e r s sche Systeme, die Kanäle meist quer, zuweilen mehr oder weniger schräg getroffen. Nach dem Mark zu sind die Kanäle im allgemeinen weiter. Äußere Grundlamellen sind nur angedeutet, die inneren Grundlamellen durch die weiten H a v e r s schen Kanäle vielfach unterbrochen. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man in den H a v e r s schen Kanälen die dünnwandigen Gefäßquerschnitte oft noch bis zur vollen Rundung mit Blut gefüllt, und neben ihnen einige Bindegewebs- resp. Markzellen; die größeren Markräume sind mit Markgewebe gefüllt.

Verfolgt man nun die Querschnitte der Haverschen Kanäle nach dem Mark zu, so trifft man hier und da einen Querschnitt, in dem unter den Blutkörperchen der gefüllten Gefäße sich Gruppen größerer Zellen mit großem runden, gut gefärbten Kern finden. Durchaus nicht immer liegen die Zellen wandständig. Vergleicht man mehrere solcher Bilder mit den gewöhnlichen Querschnitten, so sieht man als weiteren Unterschied in solchen Fällen sehr häufig das Auftreten wandständiger Riesenzellen an der Kanalwand, meist ganz flacher Formen, manchmal in engen Kanälen von der halbringförmigen Gestalt, wie ich sie bei der ersten Erweiterung der Haverschen Kanäle im transplantierten menschlichen Knochen beschrieben habe²⁹. Ähnliches sieht man auch an einigen längstgetroffenen Gefäßkanälen. Hier liegen die oft aus 15 bis 30 eng aneinanderliegenden Zellen bestehenden Gruppen mitten zwischen den Blutkörperchen. Wieder an anderen Stellen füllen die großen rundkernigen Zellen das ganze Lumen aus, nur das zarte Endothelrohr trennt sie noch von der Umgebung. Nicht selten sieht man in einem Haverschen Kanal neben dem einen zellgefüllten Endothelrohr noch das zweite, und zwar leer liegen. Auch in diesen Fällen sieht man die Zeichen des ersten Abbaus. Stets erfolgt dieser auf dem Wege der lakanären Resorption. Riesenzellen sind hier als Ausfüllung der flachen Lakunen durchaus reichlich zu sehen. Sie sind fast ausnahmslos flach, manchmal fast platt. Ihre Mehrkernigkeit und die vollkommene Kongruenz mit der Lakune läßt über ihr Wesen keinen Zweifel zu. Die Zahl der Kerne ist stets gering, meist finden sich nur 5, 4 oder 3, häufig auch nur 2 Kerne. In manchen der charakteristischen Lakunen finden sich einkernige Zellen, die sich manchmal durch ihren reichereren protoplasmatischen, intensiver eosingefärbten Leib von den Bindegewebzellen unterscheiden, andererseits sich durch die flache spindlige oder scheibenartige Form und ihre völlige Formanpassung an die Lakune gegen die benachbarten Karzinomzellen leicht differenzieren lassen. Der größer werdende Zwischenraum zwischen dem karzinomgefüllten Kapillarrohr und der Kanalwand wird in vielen Fällen zunächst noch allein von lockarem Bindegewebe ausgefüllt, in dem Markzellen, namentlich auch eosinophile Zellen verstreut liegen. An einigen Stellen werden aber schon jetzt kleine Zellstränge neben den Gefäßen sichtbar, während gleichzeitig das Bindegewebe zwischen ihnen sich verdichtet.

Über die geschilderten Zustände ist es in den Haverschen Kanälen dieses Bezirks nicht hinausgekommen. Anders in den größeren Markräumen, die in der Nähe der Markhöhle liegen. Zwar ist auch ein Teil von ihnen noch von völlig normalem Markgewebe erfüllt; in der größten Mehrzahl derselben findet sich jedoch deutliche Karzinomentwicklung: Stränge dichtgedrängter Krebszellen, die in verschiedener Richtung verlaufen. Bei ihnen lassen sich die Beziehungen zu Gefäßen nicht in gleicher Deutlichkeit erkennen. Auch in diesen Fällen ist die lakanäre Resorption der Wandungen vollkommen überzeugend zu erkennen. Gleichzeitig sieht man hier sofort im Anschluß an die Ausbildung des bindegewebigen Stromas auch die erste Knochenanbildung, und zwar meist zunächst an den Wandungen, an denen sich das Bindegewebe des Stromas gewöhnlich etwas verdichtet. Die Osteoklasten verschwinden,

und es zeigen sich dünne Knochensäume, die auf der lakunären Fläche der Wandung abgelagert sind. Reichlicher als im übrigen Bindegewebe finden sich Bindegewebzellen in der unmittelbaren Nachbarschaft dieser Säume; und gewöhnlich sind die Säume selber von mehreren nebeneinanderliegenden Zellen bedeckt, die sich zuweilen zu kurzen Reihen zusammenscharen. Stets sind diese Zellen länglich, meist spindelig, ihre Achsen gehen dem Saum parallel. Manche von ihnen stecken schon zur Hälfte im Saum.

An manchen Stellen kann man die verschiedenen Bilder der Karzinomwucherung in einem Markraume zusammengedrängt finden, z. B. in folgender Weise: In dem Querschnitt eines weiten Gefäßkanals sieht man in der Mitte das weite und dickwandige arterielle Gefäß, in ihm wandständig einen Saum erhaltener roter Blutkörperchen. Dieses Gefäß füllt den Kanal bei weitem nicht aus; der übrige Raum ist eingenommen von einem lockeren Bindegewebe, in dem eine große Anzahl größerer und kleinerer dünnwandiger, oft nur aus dem Endothelrohr bestehender Gefäße rings um die zentrale Arterie angeordnet ist. Während nun ein Teil der letzteren Gefäße von roten Blutkörperchen angefüllt ist, findet man in einem anderen Teile kleinere und größere Haufen von Karzinomzellen, zuweilen neben roten Blutkörperchen, wieder in einem anderen Teil das ganze Rohr von Karzinomzellen vollgepfropft. In der Umgebung dieser letzteren Gefäße macht sich sofort die lakunäre Resorption der Wandung bemerkbar. An einer Stelle ist in unmittelbarem Anschluß an ein mit Karzinomzellen vollgestopftes Gefäß auch eine ganz umschriebene, nur aus zwei kurzen Strängen bestehende karzinomatöse Invasion des umgebenden Bindegewebes eingetreten. In unverkennbarer Abhängigkeit hiervon ist eine straffere und dichtere Formation dieses Bindegewebes und die Anbildung eines zarten wandständigen Knochensaumes auf der offenkundig vorher lakunär arrodierten Wandung erfolgt.

Der neugebildete Knochen, der als Saum den Wandungen aufliegt, trägt den Typ des parallelfasrigen Knochengewebes, d. h. die Knochenkörperchen sind nicht zahlreich, sie sind in regelmäßigen Abständen und in ihrer Achse regelmäßig mit der Achse des Saums übereinstimmend angeordnet. Nirgends jedoch kommt es zur Ausbildung lamellöser Schichtung.

Am Periost ist in diesem Bezirk keine Veränderung nachweisbar. Im Markgewebe der zentralen Markhöhle finden sich karzinomatöse Herde in allen Stadien der Entwicklung. Auch hier ist es bereits zur Bildung von Knochengewebe gekommen, und zwar sowohl auf dem Wege der Metaplasie, indem das vorhandene bindegewebige Stroma einfach durch Homogenisierung (und durch Kalkablagerung) zu Knochen wird, als auch auf dem Wege der Neoplasie; im letzteren Falle sind entweder die Knochenzüge von Reihen spindeliger Zellen (Osteoblasten) bedeckt, oder es findet sich in den unmittelbar angrenzenden Bezirken des Bindegewebes ein größerer Zellreichtum, ohne aber daß die Zellen sich zu richtigen Reihen und Besätzen angeordnet hätten. Namentlich in letzterem Falle bezeugen häufig zahlreiche aus der Knochenanlage heraus und zwischen die Zellen hindurchragende dicke Fibrillenbündel die lebhafte, durch Zellproliferation entstandene Neubildung fibrillärer Grundsubstanz. An

den Stellen, an denen die karzinomatösen Herde an die inneren Grundlamellen stoßen, ist es meist zu einer einfachen Anlagerung jungen Knochengewebes gekommen, so daß die Grenzlinie völlig geradlinig ist. In einigen Fällen hat sich das junge Knochengewebe auch hier auf flach-lakunäre Resorptionsbuchten abgeschieden.

2. In den Querschnitten aus stärker affizierten, schon makroskopisch betroffenen Bezirken sieht man die Krebszellenansiedlung in den Gefäßröhren der Haverschen Kanäle schon fast bis zur äußeren Oberfläche des Knochens vorgeschritten. In manchen Gesichtsfeldern sieht man hier die Mehrzahl der Gefäße mit Zellen teilweise oder ganz gefüllt, während sonst wesentliche pathologische Zustände noch nicht bemerkbar sind, außer der hier und da beginnenden Wandresorption. In den mehr nach dem Markraum zu gelegenen erweiterten Haverschen Räumen ist die Karzinomentwicklung zur Ausbildung deutlich alveolärer Struktur vorgeschritten. Die Anordnung des bindegewebigen Stromas ist fast überall so, daß von einem Ring, der die Wandung des Raumes bedeckt, aus die Septen annähernd radiär nach der Mitte zustreben. An manchen Stellen ist hier der Knochenanbau von den oben beschriebenen Randsäumen auch auf das eigentliche karzinomatöse Stroma übergegangen, und zwar so, daß zunächst der der Wandung resp. dem Wandsaum benachbarte Teil der radiär gestellten Stromazüge verknöchert, wodurch im Schnitt der neugebildete Knochen dem Rand wie ein Sporn aufsitzt, der nach dem Zentrum zu in einem bindegewebigen Stroma seine natürliche Fortsetzung findet. Diese erste Verknöcherung findet oft auf metaplastischem Wege statt. Bei weiterem Vordringen der Verknöcherung stößt man jedoch mit zunehmender Häufigkeit auf Zellwucherungsgebilde. Der Typ dieses neugebildeten Knochens ist der des geflechtartig geordneten Knochengewebes. Dadurch, daß von gegenüberliegenden Seiten her bei vorschreitender Verknöcherung die zuerst spornartigen Knochenbälkchen ineinander übergehen, entsteht zusammen mit dem Randring eine Bretzel- oder Wabenform des neugebildeten Knochengewebes. In den Maschen dieser Bildungen liegen, immer noch durch zartes Stromagewebe getrennt, die Karzinom-Zellenstränge. In diesen Zeichnungen kommt die genetische Abhängigkeit der Knochenneubildung vom bindegewebigen Anteil des Karzinoms zum offenkundigen Ausdruck. Hierbei rechne ich die dünne Bindegewebslage, die das Karzinom außen umgibt und aus der die beschriebenen „Randsäume“ hervorgehen, mit zum Stroma des Karzinoms.

Das Gleiche gilt in noch stärkerem Maße für den noch weiter markwärts gelegenen Abschnitt. Hier hat der ganze Prozeß, der, von einer großen Zahl der vorhandenen Haverschen Kanäle ausgehend, in Abbau und Anbau schon ein vorgeschrittenes Stadium erreicht hat, notwendigerweise zur Folge, daß der größte Teil des ursprünglich hier vorhandenen lamellösen, zu Systemen geordneten Knochens verschwunden ist. An seine Stelle ist das wabenartige neugebildete Knochengewebe getreten. Zwischen den Zügen dieses neuen Knochengewebes, das als solches durch das Fehlen der parallelen Streifung und

durch seine großen, unregelmäßig geordneten Knochenhöhlen unverkennbar ist, liegen noch die Reste des alten, durch Lamellierung und die Kittlinien deutlich charakterisierten Knochengewebes, oft von jungem Gewebe allseitig umschlossen. Diese Bilder gewinnen mit denen, die man bei der Transplantation kompakten Knochens gewinnt, eine ausgesprochene Ähnlichkeit. Auch hier liegen in späteren Stadien die Reste des alten lamellösen Knochens in gleicher Weise zwischen dem neugebildeten, dem Ersatz dienenden geflechtartig geordneten Knochengewebe. Die Übereinstimmung wird noch größer, wenn beim osteoplastischen Karzinom, wie es in den folgenden Abschnitten des Humerus beschrieben werden wird, diese Bezirke des alten Knochens stellenweise ihre Kerne verlieren, nekrotisch werden. In dem Abschnitt, von dem hier die Rede ist, habe ich solche Nekrosen noch nicht finden können.

Der Umbau der dem Marke naheliegenden Kompakta wird noch dadurch beschleunigt, daß von der Markhöhle her gegen die inneren Grundlamellen Karzinommassenandrängen, die an vielen Stellen in Form breiter Züge tief in die Kompakta, oft bis in die Mitte der *Haverschen Systeme* hineinziehen. Und auch in den geschlossenen Markräumen ist nicht überall der destruierende Prozeß zum Stillstand gekommen; neben vielen Stellen der beschriebenen Apposition finden sich auch Wandstrecken, in denen die Resorption offenkundig weiter fortschreitet. Hier wie dort erhebt sich nun die Frage nach dem Modus der sichtlich rasch fortschreitenden Resorption. Sind hier die Krebszellen aktiv beteiligt? Besser als hier läßt sich diese Frage aus den Präparaten des nächsten, gleich zu beschreibenden Abschnitts beantworten.

3. In dem nächsten, am stärksten betroffenen Abschnitt, der der Gegend des Collum chirurgicum entspricht, finden wir schon in der äußersten Schicht der Kompakta Bilder, wie sie in den Präparaten des ersten Abschnitts für die innerste Schicht beschrieben wurden. An vielen Stellen sieht man, daß auch die äußeren Grundlamellen durchbrochen worden sind, und eine karzinomatöse Infiltration des periostalen Bindegewebes erfolgt ist. Überall an diesen Stellen ist es zu umfangreichen Knochenneubildungen gekommen, die jedoch den bekannten Typ des periostalen Osteophyten nur zum Teil tragen. Erstlich ist die Formation des neugebildeten Knochens bei weitem nicht eine so regelmäßige Maschen- und Arkadenform, wie wir sie dort sehen, und wenn auch die Hauptmasse des Knochens auf dem Wege der neoplastischen Bildung erzeugt wird, so kommen doch auch Bilder deutlicher Metaplasie vor, vor allem in den Lagen straffen Bindegewebes der äußeren Periostschichten. Von einer Nekrose des angrenzenden Knochengewebes ist an diesen Stellen nirgends etwas wahrnehmbar.

In den tieferen Schichten ist der vordem beschriebene Ersatz des Knochens weiter vorgeschritten, und zwar räumlich — nach der periostalen Fläche zu — ebenso wie quantitativ — indem in den inneren Schichten das alte Knochengewebe noch mehr zurücktritt. Hier nun tritt zuerst die Erscheinung auf, auf die von *Assmann*, allerdings in anderer Form, kürzlich hingewiesen wurde: ein zunehmender Teil des alten, von dem neugebildeten Knochengewebe eingeschlossenen Knochens wird nekrotisch. Die Nekrose tritt jedoch

an diesen Stellen nicht in der von Assmann beschriebenen miliaren, Knochen gewebe, Mark und Karzinom gleichmäßig umfassenden Form auf. Hier sieht man vielmehr, wie an vielen Stellen von den von neugebildetem Knochenge webe eingeschlossenen Resten der alten Kompakta kleine Bezirke nekrotisch werden. Die Nekrose beschränkt sich ausschließlich auf den eingeschlossenen alten Knochen und manchmal sogar nur auf die zentralen Abschnitte, auf die Abschnitte, die am weitesten von den karzinomgefüllten Markräumen entfernt sind. Die Nekrosen sind oft als frisch deutlich erkennbar, indem die Zellen noch als solche ihrer Form nach wahrnehmbar sind; nur haben sie keine Kern färbung angenommen. Teilweise sind sie älter, wie aus dem Fehlen jedes Inhalts in den Höhlen ersichtlich ist. Manchmal hängen die nekrotischen Bezirke an einer Seite mit den übrigen Kompaktaresten zusammen; alsdann erfolgt der Übergang vom toten zum lebenden lamellären Knochen ganz allmählich. Die Grenze des alten gegen den neuen Knochen ist überall die einer Kittlinie mit außerordentlich flachlakunären Unregelmäßigkeiten. Oft zeichnet sich die Grenze durch eine dunklere Blaufärbung (Hämalaun) aus. Einen Einfluß dieser Nekrosen auf die in den angrenzenden Markräumen vor sich gehende Resorption und Apposition habe ich nirgends erkennen können. Vor allem ist mir eine Steigerung der Knochenbildung in diesen Räumen niemals aufgefallen.

An anderen Stellen der Zirkumferenz wiederum ist in der Gegend der inneren Grundlamellen die alte Knochensubstanz nahezu vollständig geschwunden, und an ihre Stelle das dichte Netz neugebildeten Knochenge webes getreten, das sich aus dem Zusammenfluß der in den einzelnen Markräumen gefundenen Wabenfiguren von selber ergibt. In den gleichen Bezirken sind dann die Bilder des ausgedehnten, aber noch nicht vollständigen Ersatzes, bis nahe an die periostale Oberfläche vorgeschritten. Hier, wie überall, wo die Resorption im vollen Gange ist, bieten dünne Schnitte kleinerer Stücke eine gute Gelegenheit, die Form des Knochenabbaus bei vorgeschrittener Karzinomentwicklung zu studieren.

Zweierlei kann man mit Sicherheit sagen: Erstens, daß in diesem Stadium der Karzinomentwicklung und der Resorptionsvorgänge die Konturen der Wandungen, wenn sie auch immer noch als lakunär erkennbar sind, sich durch eine ganz außerordentliche Flachheit der Lakunen auszeichnen. Wenn auch schon vorher bei der beschriebenen ersten Entwicklung der Karzinomherde hervorgehoben wurde, daß im allgemeinen die Lakunen flach seien und die dort gefundenen Riesenzellen zum größeren Teile niedrig-scheibenförmig, so findet sich dieses Bild hier ungleich stärker ausgeprägt. Und zweitens treten hier die Riesenzellen als Osteoklasten so gut wie ganz zurück. In dem schon erwähnten ersten Stadium wurde bereits betont, daß die Osteoklasten im allgemeinen klein seien, selten mehr als 3 bis 4 Kerne, sehr häufig nur 2 enthielten, und daß daneben auch einkernige Zellen ähnlicher Art in flachen Lakunen gefunden wurden. Das Bild ist in dem vorgeschrittenen Stadium in der Richtung noch weiter

verschoben, daß man nur sehr selten Osteoklasten mit 3 Kernen findet, häufiger schon solche mit 2 Kernen, während die Größe dieser Zellen kaum die der Bindegewebszellen übertrifft. Weitaus in der größten Mehrzahl der Fälle liegen jedoch in diesem Stadium in den flachen kleinen Lakunen einkernige Zellen, die sich durch ihre Kleinheit und elliptische resp. längliche Form, sowie durch die ungleich kleineren, stets intensiver gefärbten Kerne von den andrängenden Krebszellen deutlich unterscheiden. So fand ich manchmal an der ganzen Wandung der breiten, tief in die Kompakta eindringenden Karzinomzapfen und in den Wandungen der von wuchernden Karzinomzellen erfüllten Markräume, in den überall kleinen flachen Lakunen fast nichts anderes als einkernige Zellen (s. Fig. 6, E. O. Taf. IX). Nur hier und da unter ihnen verstreut sieht man nicht nennenswert größere, zweikernige, noch seltener dreikernige Zellen in kaum größeren Lakunen liegen.

Wohl hat man, besonders bei schwacher Vergrößerung und nicht ganz dünnen Schnitten, häufig genug den Eindruck, als ob ein direktes Eindringen der Karzinomzellen in den Knochen vorläge — es sind dies Bilder, zu denen die Beschreibung G ö t s c h s paßt, daß „die Karzinomzellen in das Knochengewebe überzugehen scheinen“ —, allein bei starker und stärkster Vergrößerung sieht man immer wieder, daß vorhandene Lakunen nicht von Karzinomzellen, sondern von eben jenen schmalen einkernigen Zellen mit kleinen, stark gefärbten Kernen eingenommen werden, die sich zwischen Knochen und Karzinomzellen einschieben. Nicht immer, besonders nicht an dickeren Schnitten, kann man dieses Verhältnis vollkommen überschauen, weil die dichtliegenden Karzinomzellen jene flachen Wandbeläge oft verdecken; feine Schnitte aber lassen über dieses Verhältnis einen Zweifel nicht aufkommen, und das Häufige dieser Befunde trägt unverkennbar den Stempel des Gesetzmäßigen. Manchmal kann man diese Befunde auch an weniger feinen Schnitten erheben, an Stellen nämlich, wo sich die Karzinomstränge etwas von der Wand durch die Präparation zurückgezogen haben. Häufig sind dann diese der Wandung und ihren reichlichen lakunären Buchten eng anliegenden einkernigen Zellen nicht mit den Karzinomzellen zurückgetreten, sondern bleiben nun deutlich erkennbar den Lakunen der Wand anhaften, und unter ihnen findet sich dann zuweilen in einer sonst gleichgestalteten Lakune eine zwei- oder dreikernige flache Zelle. Gewiß sieht man auch manchmal bei starker Vergrößerung und dünnem Schnitte eine Karzinomzelle sich direkt an die knöcherne Wand anlegen. In diesen Fällen vermochte ich jedoch niemals an der Wand eine Unregelmäßigkeit zu entdecken, etwa so, daß sich eine solche Zelle unter Kongruenz der Form in eine vorhandene Laktune hineinlegte. Über die Berechtigung, auch jene einkernigen Zellen als Osteoklasten aufzufassen, werde ich in der nachfolgenden zusammenfassenden Besprechung Weiteres zu sagen haben.

Wenn auf solche Resorptionsflächen die Apposition erfolgt, sieht man sofort an einem kürzeren oder längeren Bezirk der Zirkumferenz der Wandung die zarten Säume auftreten, wie ich sie schon vordem beschrieb. Am Rande dieser Säume konnte man nicht immer mit Sicherheit feststellen, ob eine solche lakunenausfüllende einkernige Zelle als einer der beschriebenen Osteoklasten

oder als ein eben erst mit der ersten Anfüllung der Lakune beginnender Osteoblast aufzufassen ist. Einem solchen durch Apposition entstandenen Saum lagern sich fast stets noch einige spindelige Bindegewebsszellen auf; von einem Übergang der Karzinomzellen in solchen Saum konnte ich mich nicht überzeugen. Niemals fand ich auf solchen Säumen kubische Osteoblasten oder sonstwie regelmäßig angeordnete Zellen, die äußerlich den Karzinomzellen glichen.

Neben den beschriebenen zerstreuten zahlreichen Nekrosen eingeschlossener Kompaktreste, für die ich in den folgenden Ausführungen den Ausdruck disseminierte Nekrosen setzen möchte, finden wir nun auch in den Präparaten dieses Abschnittes an zwei Stellen schon makroskopisch erkennbare regionäre Nekrosen von Linsen- bis Erbsengröße, Nekrosen solcher Art, wie sie von Asmann geschildert worden sind. Auf ihre Beschreibung will ich etwas genauer eingehen, nicht nur, weil sie für die Frage nach der Ursache der Knochenanbildung in Betracht kommen, sondern auch weil in ihrer Umgebung sich die neoplastische Knochenbildung in ihrem ganzen Ablauf mit überraschender Deutlichkeit erkennen läßt.

Die eine der Nekrosen ist frisch, sie liegt zum Teil in der noch vorhandenen Kompakta, zum Teil in dem angrenzenden knochenreichen Markgewebe. Man sieht die alveoläre Struktur der in den Räumen liegenden Karzinomherde mit größter Deutlichkeit; nur fehlt die Kernfärbung, und das Ganze hat eine starke diffuse Eosinfärbung angenommen, die jedoch Stroma und Karzinomzellen gut voneinander trennen läßt. Die in dem Herd liegenden teils alten lamellären, teils neugebildeten, geflechtartig geordneten Knochenbalken zeigen keine weitere Veränderung, als daß die Knochenzellen die Kernfärbung verloren haben; man sieht an Stelle des Kerns im Innern der Höhle allein den stark eosingefärbten Zelleib. Die Grenze des Toten gegen das Lebende ist fast überall scharf; oft liegtnekrotisches Karzinomgewebe in dem gleichen Markraum wie lebendes, von ihm in scharfer Linie getrennt; nur einzelne gefärbte Kerntrümmer sieht man noch in dem Grenzabschnitt des Toten. Das Gleiche gilt für den Knochen. Auch hier ist die Grenze im allgemeinen scharf, nur in einigen Zellen der Grenzzone finden sich Bilder, die bei einem Vergleich von vielen Stellen den Vorgang des Zelltodes in den einzelnen Phasen illustrieren. Entweder die Kerne schrumpfen, wodurch das intensiv rot gefärbte Protoplasma in zunehmender Ausdehnung um den Kern herum sichtbar wird, und zerfallen dann in mehrere, intensiv gefärbte Bröckel, die dann ihrerseits allmählich verschwinden, oder aber der Kern quillt auf, wird blasser und blasser und geht allmählich zugrunde. Auch der protoplasmatische Zelleib zerfällt oft weiterhin in zahlreiche Bröckel. In diesem frischen Herd ist von einer Reaktion des umgebenden Gewebes noch nichts zu erkennen.

Dies ist in ausgesprochenem Maße bei dem anderen Herde der Fall, der ganz in dem knochenreichen, die Markhöhle füllenden Karzinomgewebe gelegen ist. Man kann hier deutlich mehrere konzentrische Zonen unterscheiden. In der Mitte (erste Zone) findet sich das Bild der Nekrose, wie es eben für den frischen Herd beschrieben wurde (vergl. die Textfigur S. 384). Hier ist es noch

nicht zur Auflösung der nekrotischen Zellen gekommen. Daran schließt sich nach außen ein breiter Ring, der von einem überaus zarten, durchsichtigen, jungen Bindegewebe eingenommen wird (zweite Zone). Man sieht hier in einer farblosen, durchsichtigen Grundsubstanz zahlreiche langspindelige und sternförmige Bindegewebzellen mit langen Ausläufern. Hier und da liegen Bündel der zartesten, dünnsten fibrillären Substanz und verstreut Längs- oder Querschnitte von zarten, blutkörperchengefüllten Kapillaren; nur ganz vereinzelt finden sich in diesem Bezirk rundliche einkernige Zellen, meist mit wandständigem Kern nach Art der Plasmazellen. Lymphozyten und Leukozyten werden vollkommen vermißt. Die Knochenbalken der Zone sind nekrotisch, die Höhlen sind leer. Die Balken bestehen fast nur aus neugebildetem, geflechtartig geordnetem Knochengewebe, nur an vereinzelten Stellen sind sie lamellös. Das junge Bindegewebe legt sich diesen Balken glatt an, ohne irgendwelche Veränderungen zu zeigen. Weder Resorptionsbilder, noch Verdichtungen, noch Zellwucherungen sind hier wahrnehmbar. Infolgedessen ist jeder Abbau und Anbau in diesem Bezirk auszuschließen. Weiter nach außen folgt die dritte Zone, die im allgemeinen schmal ist — die Zone der Knochenneubildung, der Ablagerung jungen Knochengewebes auf die toten Balken. Hier kann man die Einzelheiten der Knochenneubildung in allen Stadien auf das Genaueste mikroskopisch verfolgen; besonders schön bei der Gieson-Färbung (vgl. Fig. 1 Taf. VIII). Die Ursache hierfür liegt neben der Durchsichtigkeit und Zartheit des umgebenden Bindegewebes, aus dessen spärlichen und verstreuten Zellen der junge Knochen sich bildet, in dem Umstand, daß die Homogenisierung des neugebildeten Knochens erst spät erfolgt. Den Vorgang versuche ich an der Hand zahlreicher Bilder in folgender Weise zu schildern:

Zunächst sieht man, wie an einer Stelle in auffälligem Unterschied zur Umgebung zahlreichere Zellen von der Form der umgebenden Bindegewebzellen sich an einer Stelle der Oberfläche eines toten Knochenbalkens zusammengruppieren, häufig in eine flache Bucht oder in eine tiefere Nische hinein. Gleichzeitig sieht man im Gegensatz zu den spärlichen Bindegewebfasern in dem übrigen Gewebe in der Umgebung dieser Zellen viel zahlreichere Fasern auftreten, die schon bei schwacher Vergrößerung eine zarte Rottfärbung an solchen Stellen hervorrufen, die sie gegen das umgebende durchsichtige Gewebe deutlich abhebt. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man deutlich die Anordnung dieser Fasern oder Fibrillen zu Bündeln, die sich wir durchkreuzen. In den Zellen treten die langspindeligen Formen ganz zurück, während die sternförmigen noch an Volumen zunehmen. Diese behalten auch bei der Lage zwischen den dichten Fibrillen ihre zackige Form. In dem umgebenden Bindegewebe sah ich Bilder, in denen die außerordentlich langen Ausläufer der langspindeligen Zellen sich zu zerfasern schienen. Diese Befunde und das Zurücktreten dieser Formen inmitten der dicht liegenden neugebildeten Fibrillen läßt mit der Möglichkeit rechnen, daß gerade sie durch Umwandlung die Fibrillen liefern. An anderen Stellen liegen die Fibrillen bereits so dicht, daß sie ein zusammenhängendes dichtes Gewebe bilden, welches zackige Zellen einschließt und von zahlreichen massigen

Bindegewebszellen bedeckt ist. Man muß dieses Gewebe als Knochengewebe bezeichnen, wenn schon auch jetzt noch deutlich die fibrilläre Struktur zu sehen ist. Man erkennt im Innern sich geflechtartig durchwirkende Stränge resp. rundliche Querschnitte solcher Stränge. Die letzteren legen sich oft gegen die Zellen an und drücken sich gleichsam bogig in die Zellen hinein, wodurch die zackige Form noch verschärft wird. Die sich durchflechtenden Bündel stehen an vielen Stellen aus dem Geflechtwerk in verschiedener Richtung heraus. Solche Bündel lösen sich fast stets in zahlreiche feinste Fibrillen auf, die in Büschelform weit in die durchsichtige Umgebung hineinragen. Die hervorstehenden Enden gewinnen so das Aussehen von Pinseln oder Schnurrbartspitzen (vgl. den geschlossenen Raum in Fig. 1 Taf. VIII). Die Zellansammlung in unmittelbarer Umgebung der Bündel zeigt an, daß der Prozeß hier im Fortschreiten begriffen ist. Nur selten bleiben die Fibrillen auch an den herausstehenden Enden im Zusammenhang; dann finden sich Bilder von langen gekringelten Schwänzen. Dadurch, daß aus dem umgebenden Bindegewebe immer neue Zellen herantreten, entstehen vollkommene Ausfüllungen von tiefen Buchten und auch umfangreiche Auflagerungen, die bis 30 Zellen einschließen. Auch bei solcher Ausdehnung bleibt häufig der bereits beschriebene Zustand bestehen, daß nämlich dieses Knochengewebe, das sonst durchaus den Typ des geflechtartigen Knochens trägt, deutlich die fibrilläre Struktur erkennen läßt. Diese Zeichnung findet sich an anderen Stellen auch in anderer Form, wenn nämlich durch Zufall eine Anzahl solcher gleichgerichteter Bündel im Querschnitt getroffen ist. Man sieht dann eine enge Zusammengruppierung regelmäßiger, roter, kreisrunder Scheiben, zwischen denen man dann die sich den Zwischenräumen anschmiegenden zackigen Knochenkörperchen erkennen kann (vgl. Fig. 1, Qu. F. Taf. VIII).

Eine andere Anordnung zeigen manchmal die Fibrillen, die sich auf glatte Flächen ablagern. Hier ist es bemerkenswert zu sehen, wie die Anordnung der Bündel zum Unterschied von den bisher beschriebenen Bildern in ausgesprochener Regelmäßigkeit erfolgt, so daß sie annähernd parallel unter sich und parallel zu dem Rande des alten Knochens verlaufen; nur hier und da finden sich Gruppen quergetroffener Fibrillen dazwischengelagert (vgl. Fig. 1, N. p. Kn. Taf. VIII). Man sieht, daß die Zahl der eingeschlossenen Zellen ungleich spärlicher ist, und daß sie unter sich und dem Fibrillenverlauf gleichgerichtet sind. Es handelt sich also hier um eine Knochenanbildung, die zur Ausbildung parallel faserig geordneten Knochens führen muß, von der Beschaffenheit, wie ich sie schon vorher bei den „Randsäumen“ beschrieben habe; aber auch hier wieder die deutliche Zusammensetzung aus kollagenen Fibrillen.

An den meisten Stellen dieses Bezirks ist die Homogenisierung der fibrillären Knochenanlage, die sonst in der Regel der Fibrillenbildung unmittelbar folgt, bis zur Zeit des Todes des Individuums entweder überhaupt ausgeblieben, oder sie ist nur in den zentralen Abschnitten erfolgt. Da man annehmen muß, daß diese Homogenisierung durch die Einlagerung der organischen Substanz, der Kittsubstanz, erfolgt, hat man es also hier mit einem Gewebe zu tun, das den charakteristischen Bau des Knochengewebes (dichtgedrängte Fibrillen

typischer Anordnung und zackige Zellen) zeigt, ohne aber die zur vollen Ausbildung notwendige Ablagerung der Kittsubstanz aufzuweisen.

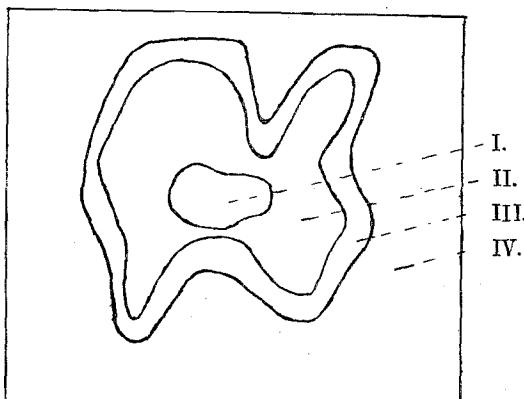
Wenn man sonst osteoides Gewebe geflechtartigen oder parallelfasrigen Baus beobachtet, erscheint es im gefärbten Präparat homogen. Nur am ungefärbten Präparat bei der Untersuchung in Wasser und durch bestimmte Untersuchungsmethoden (Luftfüllung) kann man die fibrilläre Struktur dieses Gewebes erkennen. Hier jedoch ist der fibrilläre Bau auch direkt im gefärbten Präparat sichtbar. Ähnliche, wenn auch nicht gleich übersichtliche Bilder sieht man, wie ich nebenbei bemerken möchte, zuweilen im allerersten Beginn der periostalen Knochenbildung; namentlich die kreisrunden Querschnitte neugebildeter Fibrillenbündel fallen hier manchmal ebenfalls ins Auge.

Dieses hier beschriebene Knochengewebe ist jedenfalls nicht dadurch entstanden, daß in präexistierende Bindegewebsfibrillen einfach organische Knochensubstanz eingelagert wird, auch nicht dadurch, daß sich die Fibrillen „verdichten“, sondern dadurch, daß unter leichter Zellwucherung und als deren Produkt in dem vorhandenen Bindegewebe ungleich zahlreiche Fibrillen neugebildet werden, die, zu bündiger Anordnung zusammittend, die Grundlage des Knochengewebes bilden, das durch eine — allerdings verspätete — Ablagerung von Kittsubstanz fertig wird. Man wird also hier mit Berechtigung von einer neoplastischen Knochenbildung sprechen können, obwohl das Knochengewebe nicht von regelmäßigen Osteoblastenreihen besetzt ist.

Auch in diesem Bezirk der Knochenneubildung ist nicht das geringste von einem Knochenabbau erkennbar. Nirgends sind die früher eingehend beschriebenen Knochenzerstörer auffindbar. Das zarte Bindegewebe zwischen den Balken gleicht völlig dem der vorausgehenden Zone; nur sieht man in dieser Zone schon wieder vielfach die neugebildeten Kapillaren von dichten Karzinomzellhaufen erfüllt! Wo nicht Anbildung erfolgt, lehnt sich das junge Bindegewebe einfach gegen die Wandung des toten Knochens an, und da, wo die Anlagerung erfolgt, sieht man stets die erste Anbildung auf die ebenfalls glatte nackte Knochenwandung erfolgen. Auch bei weiterer Ausbildung der Knochenablagerung entspricht die Grenzlinie von totem und lebendem Knochen durchaus den Konturen, die vordem die nackten Balken zeigten. Bilder, wie sie Barth und Marchand für den „schleichenden Ersatz“ des toten durch lebenden Knochen beschrieben — starkbuchtige Grenzkonturen, halbkugeliges und fast kugeliges Eindringen der neuen Knochensubstanz in den alten Knochen — konnte ich nirgends beobachten. Zum Unterschied von der peripherischen, dem Markraum zugekehrten Seite, wo Zellwucherungen und Knochenbildungsvorgänge sich abspielten, war die zentrale, dem toten Balken zugekehrte Seite größerer Neuablagerungen stets zellärmer, und stets lag zwischen den Zellen der neu angelagerten Substanz und dem alten Knochen eine dünne Schicht fibrillärer Grundsubstanz.

Diese neugebildeten, an Dicke zunehmenden, allmählich homogenisierten Beläge jungen Knochengewebes setzen sich auch in die folgende vierte

konzentrische Zone fort. In ihr finden wir eine ausgesprochene Karzinomwucherung in den vorhandenen Räumen zwischen den Knochenbalken; gleichzeitig hat sich das zarte Bindegewebe der vorigen Zone hier zu einem deutlichen Stroma verdichtet. Die Balken dieser Zone zeigen sämtlich einen nekrotischen Kern; dieser wird von dem bereits erwähnten jungen Knochengewebe wie von einem Mantel umschlossen. Von hier weiter nach außen besteht auch der Kern aus lebendem Knochengewebe. Im Zusammenhang mit jenen Auflagerungen jungen Knochens der 3. und 4. Zone finden wir hier auch auf den lebenden Balken in kontinuierlicher Fortsetzung und steigender Ausdehnung Neuablagerung jungen Knochens. Manchmal ist das Bild so, daß auf einem Knochenbalken, der zur Hälfte tote, zur anderen Hälfte lebende Knochenzellen aufweist, ein Saum jungen Knochengewebes sich vorfindet, der



- I. Zone der unveränderlichen Nekrose.
- II. Zone des hineingewucherten Bindegewebes.
- III. Zone der Knochenneubildung.
- IV. Zone der Karzinomwucherung.

beide Teile bedeckt, dann aber meistens in dem den lebenden Knochen deckenden Teil an Breite zunimmt.

In der Ausbildung der verschiedenen Zonen läßt sich nun eine gewisse Abhängigkeit der einzelnen unter sich nicht erkennen, und zwar äußert sich dies darin, daß die dritte Zone, die Zone der Knochenanbildung, in ihrem Verlauf der Zone der andrängenden Krebszellen im allgemeinen kongruent ist. Die beigegebene Zeichnung soll dieses Verhältnis illustrieren. Man sieht, daß die Zone der Knochenanbildung (III) unabhängig von der Nekrose (I) und der Ausbildung und Ausdehnung des jungen Bindegewebes (II), aber in strenger Abhängigkeit von der Zone der andrängenden Karzinomzellen (IV) verläuft, so daß hier zwei nahezu kongruente Linien entstehen. Wo immer man im Präparat die Bilder der jungen Knochenanlagerung sieht, kann man sicher sein, in der Nähe die Entwicklung von Karzinomherden zu finden.

In der Umgebung dieser Nekrosen finden sich neben einigen Blutungen geringer Ausdehnung herdweise Ablagerungen von hämatogenem Pigment, meist in Bindegewebzellen eingeschlossen.

4. Schnitte aus dem H u m e r u s k o p f zeigen eine besonders starke Entwicklung der Erkrankung. Nur an wenigen Stellen ist die Kortikalis noch als zusammenhängende Knochenschale erhalten, und auch an diesen ist sie durchzogen von weiten karzinomgefüllten Markräumen, die die Anbildung jungen Knochengewebes in der beschriebenen Weise zeigen. Sehr ausgedehnt sind hier die disseminierten Nekrosen der alten Kortikalenteile, so ausgedehnt, daß man manchmal annehmen möchte, daß die ganze vorhandene Kortikalis einer *r e g i o n ä r e n*, d. h. eine ganze Region umfassenden Nekrose verfallen ist, in deren Räume bereits wieder lebendes Karzinomgewebe hineingewuchert ist. Daß dies nicht der Fall ist, zeigen zahlreiche, aber verstreut auftretende und wenig umfangreiche *l e b e n d e* Bezirke im Bereich dieser Kortikalis.

Das ganze Spongiosawerk ist eingenommen von Karzinommassen, die in einem Maschenwerk neugebildeten Knochens liegen, das sich im Innern der Spongiosaräume gebildet hat, und dessen Bälkchen sich zuweilen auf die unveränderten Spongiosabalken, größtenteils aber erst nach deren flach-lakunärer Resorption abgelagert haben. In diesem spongiösen Abschnitt sind disseminierte Nekrosen nicht wahrnehmbar, die ja auch hier denkbar wären. Wohl aber sind in diesen Präparaten an vielen Stellen frischere und ältere regionäre Nekrosen vorhanden. Hier sind Blutungen und Pigmentanhäufungen reichlicher. Gerade aber hier zeigt sich auch deutlich, daß diese Erscheinungen in ihrer Lokalisation an die Umgebung der Nekrosen gebunden sind. Die Pigmentkörper (Hämösiderin) liegen auch hier zum größeren Teile in den Bindegewebskörperchen, z. B. des Karzinomstromas. Einige Male sah ich, wie bei der metaplastischen Verknöcherung solcher Strombezirke, in die Pigment eingelagert war, pigmenthaltige Bindegewebskörperchen als Knochenkörperchen eingeschlossen wurden. Das goldgelbe Pigment in den Zellen des karmingefärbten osteoiden Gewebes gibt ein bemerkenswertes Bild.

Des weiteren stößt man hier auf Befunde, die ein besonderes Vorkommnis in dem histologischen Verlauf der osteoplastischen Karzinose anzeigen; ich möchte es als *r e z i d i v i e r e n d e* Nekrose bezeichnen. Man sieht nämlich an einigen Stellen am Rande einer Nekrose in dem Bezirk, den ich oben als dritte Zone (Zone der Knochenablagerung) bezeichnete, das folgende Bild: In dem zarten Bindegewebe liegt ein Knochenbalken, der in der Mitte einen deutlich lamellösen Kern und außen einen Mantel von geflechtartig geordnetem Knochengewebe aufweist. Die Knochenhöhlen sind in den beiden Abschnitten leer, und auf dem Mantel hat sich aus dem zarten Bindegewebe der Umgebung als *neuer* Mantel junges Knochengewebe abgelagert. Hier nun könnte man noch immer denken, daß eine *e i n m a l i g e* Nekrose einen Spongiosabalken betroffen hätte, der zur Zeit der Nekrose bereits von einer Schicht geflechtartig geordneten Knochengewebes bedeckt war. Nun sieht man aber manchmal im Zentrum, im Gebiet der *n o c h u n v e r ä n d e r t e n* Nekrose (s. Textfigur, Zone I), Bilder, in denen zwar das lamellöse Zentrum nur völlig leere Knochen-

höhlen enthält, während der geflechtartig geordnete, ebenfalls nekrotische Mantel überall noch die stark eosin gefärbten Zelleiber aufweist, die ebenso deutlich zu sehen sind, wie in dem umgebenden Karzinomgewebe. Man wird hier nichts anderes annehmen können, als daß einer ersten Nekrose nach erfolgter Ausfüllung der Räume zwischen den toten Balken mit Karzinomgewebe und Knochenablagerung eine zweite, rezidivierende Nekrose gefolgt ist, die sich gleichsam auf die erste aufgepropft hat.

Das Auftreten solcher rezidivierender Nekrosen wird auch durch die Befunde nahegelegt, die ich in der Beschreibung des vorigen Abschnitts kurz erwähnte, und in denen auch die neu gebildeten Gefäße des zarten, hineingewucherten Bindegewebes schon wieder mit Krebszellen vollgestopft waren. Und die Tatsache der rezidivierenden Nekrose wiederum liefert einen Schlüssel für die komplizierten Bilder der hochgradigen Knochenveränderungen, die ich gleich zu beschreiben haben werde.

II. Rippen. Hier ist die Osteosklerose zu mächtiger Ausbildung gelangt, und der Knochenumbau erreicht das höchste Stadium. Der folgenden Beschreibung lege ich einen Längsschnitt zugrunde, der durch die Mitte einer Rippe geht, da, wo die Markhöhle die größte Ausdehnung besitzt.

Bei schwacher Vergrößerung ist von einer Markhöhle nicht das geringste zu sehen. Man sieht überall im Präparat ein dichtes Maschennetz von Knochengewebe, in dem die einzelnen Maschen sehr breit, die Hohlräume dagegen fast überall schmal sind und sich an vielen Stellen zu kleinen runden Öffnungen und Kanälen verengt haben. Vorhandene Reste der ursprünglichen Kompakta, die sich durch den lamellären Bau, die Längsrichtung der Lamellen und die etwas blassere Färbung aus dem Gewirr des geflechtartig geordneten Knochens herausheben, geben einen Fingerzeig für die Auffassung des Ganzen. Es zeigt sich, daß an beiden Seiten eine etwa 1 bis 2 mm dicke subperiostale Knoenschicht vorhanden ist, die von den genannten Längszügen nach außen liegt. Die subperiostale Schicht hat an vielen Stellen das Aussehen, wie ich es vorher für den Humerus beschrieb: die unregelmäßigen Maschen sind von Karzinommassen ausgefüllt; doch auch nach außen davon, zwischen den strafferen Bindegewebszügen der zurückgedrängten äußeren Periotschichten findet sich Karzinom. An manchen Stellen ist im periostalen Maschenwerk eine Umwandlung insofern eingetreten, als in dem Innenabschnitt eine Verdichtung des Knochens und ein Schwund der Karzinomzellen erfolgt ist. Man sieht hier in dem massigen Knochengewebe, stellenweise in einem ganzen Gesichtsfeld, nur kleine, kreisrunde Öffnungen resp. enge Kanäle, die außer den Gefäßrohren nur wenig Bindegewebszellen, sonst keine zelligen Elemente mehr enthalten. Die Bilder gewinnen hierdurch Ähnlichkeit mit der Umbildung des periostalen Maschenwerks beim Knochenwachstum und bei der Ausbildung des definitiven Kallus; nur daß hier die Einengung der zwischen den Maschen liegenden Hohlräume ohne vorausgehende ummodelnde Resorption und nicht durch konzentrisch geordneten lamellösen Knochen erfolgt, sondern durch einfache wandständige Apposition neuer Schichten geflechtartig geordneten oder höchstens parallelfasrig geordneten Knochens. Man hat hier den Eindruck, als ob die aus-

füllenden Karzinomzellen durch Verengerung der Hohlräume verdrängt würden.

Ähnlich nun, wenn auch nicht überall so ausgesprochen, ist die Formation des Knochengewebes im Innern. Auch hier finden sich an einigen Stellen breite Knochenmassen, fast nur von Gefäßkanälen durchzogen, ohne daß noch Karzinomzellen sichtbar wären. An anderen Stellen liegen in stark verengten Kanälen neben dem Gefäß und wenigem Bindegewebe noch 2 bis 3 große Karzinomzellen; an manchen Stellen sind die Kerne solcher Zellen nur noch eben schattenhaft zu erkennen. Diese Knochenmassen dokumentieren sich durch ihren geflechtartigen Typ als neugebildet; manchmal schließen sie in der Mitte einen Balkenrest lamellöser Spongiosa ein.

Hier finden sich nun auch im neugebildeten Knochen die disseminierten Nekrosen, die ich vordem bei der ersten Entwicklung des Karzinoms für die lamellöse Kompakta beschrieb. Man sieht häufig, daß die von den spärlichen Gefäßkanälen resp. engen karzinomgefüllten Markräumen am weitesten entfernt liegenden zentralen Partien solcher dichter Maschen herdweise und ohne Rücksicht auf die Schichtung leere Knochenhöhlen zeigen, so daß die leeren Höhlen einer Anbildungsschicht nach den Seiten zu in zellig gefüllte Höhlen übergehen. Frische regionäre Nekrosen habe ich hier nicht mehr finden können, wohl aber Bilder, die aus vorausgegangenen rezidivierenden Nekrosen hervorgegangen sein mögen. Man sieht nämlich häufig Stellen, an denen z. B. ein zentraler lamellöser Spongiosabalken von 2, 3, ja 4 getrennten Schichten geflechtartig geordneten Knochengewebes umschlossen ist, die sich durch trennende dunkler blaue Linien und verschiedene Gruppierung der Knochenhöhlen als solche dokumentieren. Manchmal sind Zentrum samt mehreren deckenden Schichtennekrotisch, und nur der letzte schmale Anbildungssaum zeigt lebende Zellen. Solche Bilder werden wir im nächsten Falle in noch stärkerer Ausbildung antreffen. In diesen dichtesten Teilen ist von Abbau überhaupt nichts, von Anbau nur mehr geringe Spuren wahrzunehmen. Zu diesen Bildern führen alle Stadien von anderen, in denen der Befund noch mehr dem vorher beschriebenen mäßigen Grade der Erkrankung gleicht. Hier sind noch zahlreichere größere Markräume vorhanden, die von Karzinomzellen erfüllt sind. Eine eigentümliche Umwandlung ist jedoch hier an vielen Stellen mit dem ausfüllenden Karzinom vor sich gegangen. Während in allen bisher beschriebenen Präparaten und auch noch in der periostalen Wucherung dieses Präparats der strangförmige resp. alveolare Bau des Karzinoms vollkommen ausgesprochen ist, sieht man in den Markräumen hiervon an vielen Stellen nicht mehr das geringste. Die Räume sind vielmehr von locker gefügten, großen, blaß- und großkernigen Zellen erfüllt, die ohne jede typische Struktur nebeneinanderliegen und auf diese Weise die Räume vollkommen einnehmen. Gleichmäßig liegt hier Zelle an Zelle, und zwischen den Zellen liegt ein spärliches, feines netzförmiges Retikulum, das sich nur an den Wandungen an einigen Stellen verdichtet. Auf diese Weise macht hier die Geschwulst manchmal den Eindruck eines großzelligen Sarkoms. In solchen Räumen ist die Wandkontur meist glatt und ohne Zeichen vorwärtsschreitenden

Abbaus. Man hat den Eindruck, daß hier der destruktive Charakter der Geschwulst gegenüber dem Knochen größtenteils verloren gegangen ist. Aber auch die Knochenanbildungsvorgänge sind entsprechend dem fehlenden Stroma nur gering; sie beschränken sich meist auf Teile der Wandung, wo sich, wie schon gesagt, das retikuläre Bindegewebe etwas verdichtet hat. Auch an diesen Stellen ist in diesem Bindegewebe leicht die Quelle der Knochenbildung zu erkennen. Im ganzen sind auch die Anbildungsvorgänge spärlich: der ganze Prozeß scheint hier zur Ruhe gekommen zu sein.

Die eben beschriebenen Formen, wenn sie auch zahlreich vorhanden sind, beherrschen doch nicht das histologische Bild vollkommen. Daneben finden sich auch zahlreiche Räume, in denen noch die Karzinomhaufen, die großzellige und großkernige runde Zellen enthalten, durch Bindegewebsssepten getrennt sind. Die Septen fallen aber auch hier durch eine gewisse Zartheit auf. Gerade an ihnen kann man die metaplastische Knochenbildung sehr gut beobachten. Man sieht, daß die Bindegewebszüge, ohne in den Konturen, besonders nicht durch Zellwucherung verändert zu werden, in zartem Übergang, aber ziemlich rasch, unter Homogenisierung stärkere Färbung annehmen, während gleichzeitig die Bindegewebskörperchen die zackige Form der Knochenzellen zeigen. Einzelheiten des Prozesses, wie ich sie im Fall 4 beschreiben werde, lassen sich hier nicht erkennen. Dieses neugebildete Knochengewebe ist unregelmäßig geordnet. Besonders überzeugende Bilder rein metaplastischer Bildung parallelfasrig geordneten Knochengewebes sah ich ebenfalls in diesen Präparaten, und zwar in den derberen, parallel geordneten Bindegewebssträngen der äußeren Periostschichten. Mitten in diesen, an den Längsschnitten des Knochens leicht verfolgbaren Bindegewebszügen, deren Fibrillen fast völlig gestreckt verlaufen, sieht man an einzelnen Stellen Knochenbildung auftreten. Es geschieht dies so, daß an einer Stelle eines solchen straffen Bindegewebszuges, unter Ausbildung einer spindeligen Verdickung, die fibrilläre Struktur verloren geht, wobei die Bindegewebskörperchen zackige Formen annehmen. Dadurch, daß die schon in diesem Bindegewebe spärlichen und gleichgerichteten Zellen ihre Zahl wahren und ihre Regelmäßigkeit und Richtung behalten, gewinnt das metaplastisch gebildete Knochengewebe naturgemäß das Aussehen des parallelfasrig geordneten Knochengewebes.

Noch eines Punktes ist zu gedenken, der an diesen Präparaten, zumal an dünnen Schnitten, besonders augenfällig ist. Er betrifft die Form der leeren Knochenhöhlen. Während im allgemeinen diese Form in nekrotischen Bezirken unverändert erscheint, ist dies in den älteren Nekrosen keineswegs immer der Fall. Besonders charakteristisch ist dies an den eingemauerten Resten der alten Kortikalis zu beobachten. Hier, wo man an dem Alter der Nekrose kaum zweifeln kann, sieht man oft auf Strecken hin, selbst bei mittlerer Vergrößerung, überhaupt nichts von Knochenhöhlen. Erst bei stärkerer Vergrößerung sieht man hier und da wie Stäubchen erscheinende feinste Pünktchen, die in ihrer Gruppierung den Kontur einer Knochenhöhle mit einigen Ausläufern — ich möchte sagen — mehr ahnen lassen. Nach den Bezirken noch erhaltener Kernfärbung hin, die sich an einzelnen Stellen auch noch in den Resten

der alten Kompakta vorfinden, sieht man nun leicht den allmählichen Übergang dieser sozusagen „schemenhaften“ Figuren zu den unveränderten leeren Höhlen. Die gleichen Befunde konnte ich jedoch auch in den zentralen Abschnitten mancher nekrotischen Partien des neugebildeten Knochens erheben. Auf einen Deutungsversuch dieser Befunde komme ich später zurück. Niemals sah ich eine Erweiterung solcher leerer Höhlen.

Bislang habe ich von dem Vorhandensein kalklosen Knochens und seinen Beziehungen zum kalkhaltigen nicht gesprochen. An den Präparaten, die ich zu diesem Zweck der unvollkommenen Entkalkung nach Pommeyer unterzog, fand ich zu meiner Überraschung, daß trotz der massenhaften Knochenanbildung die Menge des vorhandenen kalklosen Knochengewebes außerordentlich gering ist. Gewiß wird, wie überall, auch hier der Knochen zunächst kalklos angebildet. Aber genau wie beim normalen Wachstum folgt überall die Kalkablagerung so unmittelbar der Knochenbildung, daß es zur Ausbildung eigentlicher osteoider Säume oder osteoider Randzonen kaum kommt. In der Regel sind die Bilder so, daß der dem Markraum zugekehrte Rand in schmaler, wenige Mikromillimeter breiter Ausdehnung einen rötlichen Beiton, nach dem Markraum zu intensiver werdend, zeigt. Dies gilt ganz besonders für die Rippe. Hier zeigen nur die beschriebenen, spärlich vorhandenen metaplastischen Verknöcherungen des zarten Bindegewebsstromas in ihrem jüngsten Abschnitt die Karminfärbung. Aber auch hier beschränkt sich die Kalklosigkeit entweder auf eine schmale Kuppe oder auf einige Zellterritorien der jüngsten Anbildung. Auch dann erfolgt rasche Kalkablagerung. Etwas reichlicher sind die karmingefärbten Bezirke, wie schon aus der vorangegangenen Beschreibung hervorgehen wird, an der Peripherie der Nekrosen der Humerusstücke. Ich sah die Karminfärbung hier natürlich in den beschriebenen Ablagerungen „unhomogenisierter Knochensubstanz“, und auch in einiger Ausdehnung an den bereits homogenisierten Abschnitten dieses Bezirks. Sonst sind aber auch in den Humerusabschnitten die Bilder der raschen Verkalkung anzutreffen. Relativ am reichlichsten war die vorhandene Menge kalklosen Gewebes im Humeruskopf. Hier fanden sich manchmal bei der Verknöcherung des Stromas Gebiete von 10 bis 15 Zellterritorien noch kalklos. Solche Bezirke bilden oft den zentralen Abschnitt der Sporne, die von den Wandungen nach dem Zentrum der Markräume zu vorragen, und stellen also den Bezirk jüngster Knochenbildung dar. Ein anderes Mal bildet das kalklose Gewebe in Form unregelmäßiger Randzonen von 10 bis 20 μ Breite den Wandbelag der Knochensepten; stets waren hier offenkundige Zeichen von Zellwucherung vorhanden. Der gelegentliche Einschluß von Pigment in Zellen osteoiden Gewebes wurde bereits erwähnt.

Trotz dieser Bilder, die an manchen Stellen angetroffen wurden, ist jedoch, alles zusammengenommen, die rasche Verkalkung die Regel auch in diesem Falle.

Nirgends fand ich kalkloses Knochengewebe, wo nicht auch deutliche Zeichen des Knochenanbaus vorhanden waren: entweder bei neoplastischer Bildung ausgesprochene

Zellwucherung resp. deutliche Erscheinungen der Umbildung der Osteoblasten zu Knochenzellen, oder bei metaplastisch gebildetem Knochen das deutliche Vorschreiten von der Wandung des betreffenden Raumes zum Zentrum. Gerade da, wo in der Kompakta der Abbau alten Knochens offenkundig war, vermißte ich kalkloses Gewebe vollständig.

2. Fall. 70jähriger Mann. **Sektionsdiagnose:** Carcinoma prostates. Metastasen der Blasenmukosa, der prävertebralen Lymphdrüsen. Carcinoma osteoplasticum vertebrarum, costarum, calvariae, pelvis, manubrii sterni (in allen untersuchtem Knochen!). Echinococcus hepatis. Emphysema pulmonum. Adhaesiones pleurales. Hydronephrosis dextra.

Primärgeschwulst: Carcinoma simplex, stellenweise von scirrhösem Bau.
Untersucht wurden: I. Rippenstücke, II. Wirbelstücke.

I. Die Rippe erscheint makroskopisch gleichmäßig verdickt; auf einem Querschnitt erkennt man, daß nur etwa $\frac{2}{3}$ des Ganzen der eigentlichen Rippe angehört; das übrige sind periostal gewucherte Karzinommassen. Das Karzinom ist außerordentlich zellreich, die rundlichen, bläfkernigen, massigen Zellen sind nur von spärlichen dünnen Bindegewebszügen durchzogen. In der der Rippe zugekehrten Hälfte des periostalen Karzinoms sind diese Bindegewebszüge metaplastisch verknochert, so daß hier allein dünne Knochenspangen die Grenze zwischen den Karzinommassen bilden.

Man kann an dem Ansatz der Ligamente an beiden Kanten die Lage der Kortikalis leicht erkennen. Man sieht, daß sie vielfach oberflächlich arrodiert, vielfach von Karzinommassen durchbrochen und von weiten, karzinomgefüllten Räumen durchsetzt ist. Die Knochenanbildung in der stark zerstörten Kortikalis hält sich in bescheidenen Grenzen, es findet sich im wesentlichen nur *w a n d s t ä n d i g e Apposition*. Auch im Innern der Rippe erreicht der Anbau bei weitem nicht die Höhe wie im vorigen Falle. Vielfach sind Spongiosabalken einfach resorbiert worden; an anderen Stellen wiederum ist das normalerweise spärliche und dünnwandige Maschennetz der Spongiosa in ein engeres und dickwandiges verwandelt. Von Markgewebe ist nichts sichtbar. Wo kein Knochen liegt, findet sich das zellreiche Karzinomgewebe. Die Verdickungen der Spongiosabalken sind offenbar dadurch zustande gekommen, daß sich *l a g e n w e i s e* neuer Knochen auf den alten wandständig abgelagert hat, ähnlich wie dies in der Rippe des vorigen Falles beschrieben wurde. Die dunkler blauen Grenzlinien, die nach Art von Terrain- oder Höhenlinien verlaufen, geben dem Balken sozusagen eine *A c h a t z e i c h n u n g* (vgl. Fig. 2, Taf. VIII). Den jüngsten Anlagerungen liegen einzelne spindelige Osteoblasten auf. Auch hier konnte ich mich nicht von der knochenbildenden Funktion der Karzinomzellen überzeugen, und das Gleiche, was ich für die Resorption im vorangehenden Falle gesagt habe, gilt auch genau ebenso für diesen. Riesenzellen habe ich in zahlreichen Präparaten nur ganz wenige gefunden, und dann kleine Formen, mit wenig Kernen. Sehr häufig auch stieß ich hier statt auf Riesenzellen auf die kleinen, spindeligen, die Lakune ausfüllenden einkernigen Zellen, die sich namentlich an Stellen, wo bei schwacher Vergrößerung das Karzinom direkt den Knochen anzufressen scheint, stets zwischen diese Zellen und die knöcherne Wand einschieben.

Das Interessante in diesen Präparaten ist die außerordentliche Ausdehnung der Nekrosen. Nicht nur die ganze noch vorhandene Kortikalis, nicht nur fast sämtliche alten, durch ihre lamellöse Struktur erkennbaren Spongiosabalken, sondern auch der weit aus größte Teil der mehrschichtigen Ablagerungen neugebildeten Knochens, alles in allem gut neun Zehntel des überhaupt Vorhandenen ist nekrotisch und dies in allen durchgesehenen Präparaten und allen untersuchten Stücken. Eine Stelle dieser Art habe ich in Fig. 2, Taf. VIII zeichnen lassen. Die Einzelheiten sind aus dieser Zeichnung wohl ohne weiteres verständlich (vgl. auch die Figurenerklärung).

Nur die Knochenbalken im periostalen Karzinom sind sämtlich lebendes Knochengewebe. Kalkloses Gewebe habe ich hier fast gar nicht finden können, immer nur an den beschränkten Gebieten der jüngsten Apposition, in Form einer stärkeren Karminfärbung der schmalsten Randteile.

II. Im Wirbel ist das Bild ähnlich. Auch hier ist die Kortikalis durchbrochen, und es ist eine umfangreiche periostale Karzinombildung mit metaplastischer Verknöcherung des Stromas eingetreten. Auch hier ist im Innern vielfach wandständiger Knochenanbau erfolgt, daneben aber finden sich an Stellen, an denen das Stroma ungleich reichlicher entwickelt ist, zahlreiche Züge neugebildeten Knochens in Fortsetzung der Bindegewebsszüge. An vielen Stellen der Kortikalis sieht man Bilder eines unbehindert fortschreitenden Abbaus, und hier trifft man auf massigere Riesenzellen, die großleibig in großen Lakunen stecken. Wo nun metaplastische Knochenbildung im s t r a f f e n Bindegewebe erfolgt — so in den Außenschichten des Periostes — da finden sich Bilder, die ich im folgenden etwas genauer beschreiben möchte (vgl. Fig. 4, Taf. IX).

Man sieht, daß in einem bestimmten Bezirk das derbe, grobfasrige Bindegewebe sich insofern verändert, als die Fasern einer Quellung ähnlich sich verbreitern, die Zellen mehr rundliche Formen annehmen und einen größeren Kern aufweisen. Dadurch, daß bei Hämalaun-Eosinfärbung die Grundsubstanz mehr und mehr die Rosafärbung verliert und eine an Intensität zunehmende Blaufärbung annimmt, wird der allmähliche Übergang zu Knorpelgewebe offenkundig (Fig. 4, knp., Taf. IX). Weiterhin tritt eine neue Veränderung auf, indem die Zellen der knorpelähnlichen Partien sich in Säulenform gruppieren und zwischen sich Züge mehr dem ursprünglichen Bindegewebe ähnlichen Gewebes einschließen. In den Abschnitten finden sich jetzt dicht zusammenliegende Gruppen von 4 und 6 Zellen; und daran schließt sich die Zone, in der fertiges Knochengewebe vorhanden ist, das sich zunächst nur noch durch eine intensivere Blaufärbung von dem übrigen Knochengewebe unterscheidet. Die gleiche Art des jungen Knochengewebes entsteht an anderen Stellen direkt aus dem derben Bindegewebe (Fig. 4, M. kn). Man sieht, daß in der Umgebung einzelner Bindegewebskörperchen (bei Hämalaunfärbung) feinste stahlblaue Stäubchen und Pünktchen auftreten, die allseitig das Bindegewebskörperchen umgeben und es mit einem blauen Hof einschließen, während gleichzeitig das Körperchen selber zackige Formen annimmt. Durch Auftreten dieser Ver-

änderung an mehreren benachbarten Bindegewebskörperchen entstehen knöcherne Inseln in dem rosagefärbten Bindegewebe. Diese Umwandlung des Bindegewebes zeigt manchmal Beziehungen zu Gefäßen, indem sie in unzweifelhafter Abhängigkeit von einem Gefäß um dieses als Zentrum herum auftritt, so zwar, daß dieses junge Knochengewebe das Gefäß als konzentrischen Ring umgibt, wobei eine ziemlich breite Zone zwischen Gefäß und Knochengewebe von jeder Veränderung frei bleibt und unverändertes Bindegewebe darstellt (Fig. 4, G.). Auch hier wieder fällt die dunkelblaue Färbung des entstandenen Knochengewebes auf; dieselben Bezirke nehmen aber bei der van Gieson-Färbung die leuchtend-rote Farbe des Knochens an.

Nekrosen waren hier nur ganz vereinzelt an getrennten Resten alter Spongiosabalken zu sehen. Größere regionäre Nekrosen fehlten vollkommen, ebenso Blutungen. Hier und da war das Zentrum größerer karzinomatöser Zellhaufen nekrotisch geworden.

3. Fall. 77jährige Frau. *Sektionsdiagnose:* Carcinoma mammae cum ulceratione. Ulcus rodens anguli nasalis oculi dextri. Carcinomata metastatica hepatis, costarum, calvariae, columnae vertebralis totius (andere Knochen nicht untersucht). Pleuritis exsudativa fibrinosa dextra, Adhaesiones pleuralis. Bronchitis purulenta. Hypertrophia et dilatatio cordis. Sclerosis aortae et arteriarum coronariarum. Nephritis parenchymatosa. Cystoma ovarii dextr.

Primärgeschwulst: Typischer Scirrus.

Untersucht wurden: I. Stücke vom 1., 2., 3. und 4. Lendenwirbel, II. Sternum und III. Rippen.

Dieser Fall stellt den reinsten Fall der osteoplastischen Karzinose dar, sofern hier fast überall reichlichster Knochenanbau vorhanden ist, ohne daß das ursprünglich Vorhandene wesentlich verändert wurde. Gleichzeitig gestatteten kleine und kleinste Karzinomherde im Markgewebe einen Einblick in den Einfluß, der von dem Karzinom auf das umgebende, nicht karzinomatöse Markgewebe ausgeübt wird. Hier zeigt sich auch eine wesentlich reichere Entwicklung kalklosen Gewebes, und es läßt sich eine weitere Form der regionären Nekrose erkennen. Da die Bilder in den untersuchten Teilen sich prinzipiell gleich sind, beschreibe ich die Präparate in fortlaufender Form.

Die Entwicklung kleinstter Herde und deren Einfluß auf die Umgebung konnte ich an Schnitten der Rippen und des 1. und 3. Lendenwirbels beobachten. An den Rippen fehlte makroskopisch jede erkennbare Veränderung, an dem ersten Lendenwirbel lag ein kirschkerngroßer Herd vor, an dem dritten Lendenwirbel war die eine Hälfte vom osteoplastischen Karzinom eingenommen.

An der sonst vollkommen normalen Rippe sieht man nur in einem Raum nahe der Kante an Stelle des Markgewebes ein zartes zellarmes Bindegewebe liegen, in dem sich einige Karzinomstränge befinden. In diesem Bindegewebe ist es zur Verknöcherung gekommen in Form von wandständigen Auflagerungen, spornartigen Vorsprüngen usw., wie früher beschrieben. Die benachbarten Markräume sind jedoch von vollkommen normalem Mark gefüllt; weder Stauung, noch Blutungen, noch Entzündungsscheinungen sind hier vorhanden.

An einer Stelle ist das karzinomatöse Gewebe eben durch eine Gefäßöffnung der Wand in den nächsten Markraum durchgewachsen. Hier, am Ausbruchsort, zeigen sich die Erscheinungen, die die Art der Ausbreitung des Karzinoms im Markgewebe charakterisiert. Die gleichen Befunde ergaben sich am ersten Lendenwirbel, da, wo das karzinomatöse Gewebe an das Mark grenzt. Von diesem ist die Zeichnung Fig. 5, Taf. IX genommen.

Im allgemeinen ist die Grenze des Karzinoms gegen das normale Markgewebe durchaus scharf. Nach allem, was man an diesen Stellen sieht, geht die Umwandlung so vor sich, daß unter der Einwirkung der vordringenden Karzinomzapfen die Markzellen *nekrotisch* werden; man sieht an der Grenze des normalen Markes gegen das Karzinom zahlreiche Markzellen mit zerbrockelten Kernen, andere völlig kernlos (Fig. 5, kl. Z., Taf. IX) und schließlich zerfließende, anscheinend in Auflösung begriffene Protoplasmahäufen von der Größe der Zellen. Dadurch entsteht zwischen Karzinom und Mark eine etwas lichtere Zone, in der nur das zarte Retikulum des Markgewebes enthalten ist. Jenseits der lichten Zone ist das Markgewebe in jeder Beziehung intakt, abgesehen von kleinen umschriebenen Veränderungen (bakterielle Nekrosen), die zufällige Nebenbefunde darstellen, und auf die ich gleich zurückkommen werde. Indem nun die Karzinomzapfen in die genannte lichte Zone vordringen und das vorhandene Bindegewebe sich zum Stroma verdickt, ist die *Substitution* des Markgewebes durch das Karzinomgewebe vollendet. In unmittelbarem Anschluß an die Verdichtung des interalveolären Bindegewebes, das in diesem Falle durchweg sehr reichlich entwickelt ist, geht nun rasch die Verknöcherung vor sich, teils auf metaplastischem, teils auf neoplastischem Wege. Die Verknöcherung ergreift manchmal, besonders im zweiten Lendenwirbel, das gesamte reichliche Stroma, so daß innerhalb jedes Spongiosaraumes ein außerordentlich dichtes, engmaschiges Knochennetz resultiert. Resorptionsbilder und Riesenzellen werden hier so gut wie gar nicht gefunden. Nur in der Kompakta des Sternums nimmt der Abbau größere Dimensionen an, offenbar unter der Wirkung des innen wuchernden Karzinoms. Hier ist das Bild des Umbaus der Kompakta genau ebenso wie im Fall 1. Die Resorption geschieht hier ausschließlich unter der Anwesenheit von Riesenzellen.

In allen Präparaten dieses Falles finden sich überall verstreut, reicher im normalen Markgewebe, spärlicher, doch immer noch häufig genug im Karzinomgewebe, kleine, umschriebene, kreisrunde oder elliptische *frische Nekrosen*. Sie liegen stets um ein Gefäßblumen herum, und in den Gefäßen sieht man regelmäßig als Ursache derselben einen Bakterienhaufen liegen. Es handelt sich um dichte Haufen grampositiver Kokken, die oft so massenhaft vorhanden sind, daß sie ganze Ausgüsse von Gefäßnen nebstd Ästen darstellen. In Fällen, wo das kokkengefüllte Gefäß einem Knochen anliegt oder aber in einem Gefäßkanal rings von Knochen umgeben liegt, ist auch der angrenzende Knochen nekrotisch. Nur in solchen Fällen ist es schon zu einer Reaktion der Umgebung gekommen, die dann in einer Ansammlung multinuklearer Leukozyten besteht. In einem Präparat vom dritten Lendenwirbel fand sich auch eine größere (linsengroße) ältere Nekrose, bei der die Ansammlung von Leuko-

zyten die gleiche Ursache annehmen ließ, um so mehr als sämtliche Gefäße in der Mitte von Kokken strotzend gefüllt waren.

Entsprechend der außerordentlich reichen Knochenanbildung in diesem Falle ist auch die Anwesenheit k a l k l o s e n Knochens hier reichlicher. Das kalklose Knochengewebe findet sich überall an den Stellen der jüngsten Anbildung geflechttartig geordneten Knochengewebes, so an der Spitze der Sporne, als Auflagerung neugebildeter Septen usw. An dem parallelfasrigen Knochen in den Markräumen ist die kalklose Randschicht kaum breiter, als im Fall 1 beschrieben. Nicht selten treten kleine Züge nur karmingefärbten Knochengewebes innerhalb der Räume auf. Aber auch an diesen Zügen, wie ähnlich in den zuletzt angebildeten kalklosen Auflagerungen, erkennt man bei stärkerer Vergrößerung in ihrem größten Abschnitt einen zarten Hauch, der sich aus blaugefärbten Stäubchen (Kalk!) zusammensetzt. Also auch hier ist schon eine — allerdings unvollkommene — Kalkablagerung erfolgt. An solchen Stellen erkennt man oft die Abhängigkeit der Kalkablagerung von den Knochenzellen, indem die Anordnung der Stäubchen um die Zellen als Zentrum erfolgt, so daß die Grenze solcher Bezirke oft einen zackigen Verlauf hat. Die Beschaffenheit des kalklosen Gewebes, seine Grenzen gegen das verkalkte, und alle sonstigen Einzelheiten entsprechen genau den Verhältnissen, die P o m m e r in so eingehender Sorgfalt für den normalen und pathologischen Knochen beschrieben hat. Die Kerne waren im kalklosen Gewebe stets — soweit sie nicht im Bereich der umschriebenen Nekrosen lagen — gut gefärbt. Nirgends fanden sich Zeichen der Degeneration, nirgends auch Zeichen von Auflösung oder von Rückbildungsvorgängen in der Umgebung der kalklosen Säume. Fast überall war das kalklose Gewebe von spindeligen Osteoblasten bedeckt, die vielfach Zeichen der Umwandlung aufwiesen. An den Stellen, wo offenkundige Resorption vor sich ging, z. B. in den Resorptionsräumen der Sternum-Kompakta, wurde kalkloses Knochengewebe ganz vermißt.

Wenn auch die Verkalkung des angebildeten Knochens in diesem Falle, besonders im Sternum, nicht g a n z so unmittelbar erfolgte, wie im Fall 1, so muß man trotzdem auch in diesem Falle, alles zusammenommen, zum Unterschiede von der Rachitis und Osteomalazie, eine rasche, der Norm nahe kommende Verkalkung als das Charakteristische betrachten; denn das vorhandene kalklose Gewebe hat doch trotz der kolossalen Knochenanbildung räumlich eine sehr geringe Ausbildung gegenüber der Unmenge neugebildeten, fertig verkalkten Knochengewebes.

4. Fall 77jähriger Mann. S e k t i o n s d i a g n o s e : Carcinoma prostatae. Carcinoma metastatica sterni, costarum, vertebrarum, humerorum, femorum, claviculae (andere Knochen nicht untersucht). Metastases carcinomatosa glandularum lymphaticarum inguinum. Myocarditis interstitialis chronica. Hydrothorax. Oedema pulmonum. Atelectasis partialis lobi inferioris utriusque. Tracheitis et Bronchitis purulenta. Arteriosclerosis. Hydro-nephrosis duplex. Nephritis interstitialis chronica.

Untersucht wurden von Knochen: I. Femurstücke an verschiedenen Abschnitten, II. Sternum desgleichen, III. erster, zweiter und dritter Brustwirbel.

Im ganzen schließt sich dieser Fall eng an den Fall 1 an. Nur der Abweichungen soll hier gedacht werden.

In der Femurrinde ist die Verbreitung auf dem Blutwege bei weitem nicht so ausgesprochen erkennbar. In dem Außenteil sieht man Haverssche Kanäle, die ziemlich weit sind und neben den Gefäßen eine ziemlich reichliche Menge zell- und faserarmen, gallertigen Marks einschließen. Weiter nach innen stößt man auf solche Kanäle und Räume, in denen innerhalb des Bindegewebes Zellstränge auftreten, ohne daß man ihre Lage in Endothelrohren stets als vorhanden erkennen könnte. Sehr rasch füllen die Karzinommassen den ganzen Raum aus, in denen dann sofort eine Erscheinung sichtbar wird, die die Karzinomzellen dieses Falles in allen Präparaten aufweisen: eine deutliche Gruppierung der Karzinomzellen um große, runde oder elliptische Lumina herum. In diesen Räumen geht allseitig eine ausgedehnte Resorption vor sich, für deren Form genau das gilt, was im ersten Falle über diesen Vorgang angegeben wurde. Mit zunehmender Größe dieser Räume tritt nun eine deutliche Verdichtung des sonst innerhalb des Karzinoms spärlichen Bindegewebes an den Rändern ein. Diese parietalen Bindegewebslagen sind im ganzen viel erheblicher als im Fall 1; sie zeichnen sich durch ihre Armut an Zellen und Fasern aus; sie scheinen eine myxoide Beschaffenheit zu haben; ihre spärlichen Fasern verlaufen oft der Wandung parallel; sehr häufig lagern sie sich um eingeschlossene Kapillaren herum. In diesem Stadium treten nun gewöhnlich die ersten Erscheinungen der metaplastischen Umbildung dieses Bindegewebes auf, und gerade hier zeigt sich der Vorgang der Metaplasie in besonderer Schönheit (vgl. Fig. 3, Taf. IX). Man sieht in der Umgebung einzelner Zellen, zunächst nur in der unmittelbaren Umgebung, später sich weiter ausdehnend, feinste stäubchenartige Punkte auftreten, die die einzelnen Zellen wie ein Hof umgeben. Diese Körnchen färben sich mit Hämalaun im vollkommenen kalkten Knochen stahlblau, nach van Gieson leuchtend-rot; dabei ist der Hof nahe der Zelle am stärksten gefärbt, weil hier die Körner am dichtesten liegen. Die Färbung verschwindet ganz allmählich peripherisch. Durch die Färbung der eingelagerten Substanz tritt die zackige Form der Zellen deutlich hervor. Durch weitere Abscheidung dieser Körnchen werden die zwischen den Höfen noch farblosen Räume ebenfalls ausgefüllt, und es entsteht dann das gleichmäßig gefärbte junge Knochengewebe, das sich in diesem Falle auch wieder durch die besonders starke Blaufärbung auszeichnet. Auch in den umfangreicher Knochenbezirken zeigt noch der zackige Grenzkontur die Entstehung durch Zusammenfluß einzelner Zellterritorien an (Fig. 3, Za, Taf. IX). Wo Kapillaren in dem Bindegewebe liegen, erfolgt die Abscheidung der Körnchen in deutlicher Abhängigkeit von den Gefäßen, indem die erste Anlage und auch die weitere Entwicklung eine konzentrische Anordnung um das Gefäß als Zentrum erkennen läßt. Auch bei der fertigen Ausbildung des Knochengewebes tritt dieses nicht bis vollkommen an das Gefäß heran, sondern es bleibt ein schmaler bindegewebiger Ring in unmittelbarer Umgebung des Gefäßrohres von der Verknöcherung frei. Dadurch, daß in den größeren Räumen auch innerhalb der Karzinomherde Bindegewebszüge auftreten, die in gleicher Weise der

metaplastischen Verknöcherung unterliegen, entsteht innerhalb des Raumes ein Maschenwerk jungen Knochengewebes, das sich außer durch die Struktur, auch durch die dunkelblaue Farbe von dem alten Knochen unterscheidet. An den Stellen weiterer Entwicklung sieht man nun das Maschenwerk immer breiter und die Hohlräume immer enger werden, so daß an manchen Stellen in einem ursprünglich durch Resorption entstandenen Raum der Kompakta ein dichtes, breitmaschiges Netz liegt, in dessen engen Hohlräumen oft nur noch die Gefäßblumina und ein wenig Bindegewebe, nichts mehr von Karzinomgewebe sichtbar ist. An anderen Stellen sieht man freilich auch noch einzelne Karzinomzellen, wieder an anderen auch noch dünne Stränge in solchen Maschen liegen. Dadurch, daß der gleiche Prozeß, von den zahlreichen *Haverschen* Kanälen ausgehend, nebeneinander sich abspielt, wird die ganze Kompakta in ein solches engmaschiges Knochennetz verwandelt, und nur einige liegen gebliebene Reste verraten noch die ursprüngliche Anwesenheit kompakten Knochens an solchen Stellen.

Zum Unterschied vom Fall 1 habe ich in diesen Kompaktaresten *niemals Nekrosen feststellen können*. Auch in der Markhöhle, die von gleich gebauten Karzinommassen erfüllt ist, habe ich *weder disseminierte noch regionäre Nekrosen feststellen können*.

Die Bilder an den übrigen Knochenstücken gleichen vollkommen denen, die ich für die Rippe des Falles 1 angegeben habe, so daß ich von einer Beschreibung absehen kann. Auch hier das gleichmäßige dichte Netz neugebildeten Knochengewebes, auch hier die metaplastische Verknöcherung des Stromas u. a. m. Nur habe ich mit alleiniger Ausnahme eines kleinen Bezirks der Kortikalis des zweiten Brustwirbels in diesem Falle *eine Nekrose nicht feststellen können*. Weiter fand ich überall die eben beschriebene Anordnung der Karzinomzellen um Hohlräume herum, und schließlich, was nicht unerwähnt bleiben mag, waren hier an den Stellen vorwärts schreitender Resorption die Lakunen geräumiger und wurden von etwas massigeren Riesenzellen eingenommen. Doch fanden sich daneben auch kleine Formen mit wenigen Kernen und einkernige lakunenfüllende Zellen.

Eine stärkere Blutung, ohne daß eine regionäre Nekrose in der Umgebung nachweisbar gewesen wäre, fand ich nur im oberen Teile des Sternum, in dem die Karzinomentwicklung in dem hier gallertigen Markgewebe auf wenige kleine verstreute Herde beschränkt war. Doch traten gerade an dieser Stelle die osteoplastischen Vorgänge innerhalb der Spongiosa *ganz zurück gegenüber osteoklastischen Prozessen*, wie schon aus den sehr zahlreichen Riesenzellen und ausgesprochen tiefbuchtigen lakunären Konturen deutlich erkennbar war. An den verstreuten Karzinomherden in diesem Sternumteil ließ sich auch mit großer Deutlichkeit feststellen, daß auch das *gallertige* Markgewebe nirgends in der Umgebung der Karzinomherde eine Veränderung erfährt, bis die Karzinomzellen direkt zu seiner Substitution heranwuchern. Und an einigen mikroskopisch kleinen Herden eines anderen sternalen Teiles, die in weitem Bezirk ringsum von unverändertem gefäßhaltigem Mark umgeben waren, konnte man erkennen, wie jedesmal die Knochenanbildung dem ersten Auftreten der karzinomatösen Stränge unmittelbar folgt.

Auch in der Beziehung gleicht dieser Fall dem Fall 1, als die beinahe augenblickliche Verkalkung des angebildeten Knochens die fast ausnahmslose Regel darstellt. Dies gilt für Sternum und Wirbel. Für den Femur konnte der Vorgang der Verkalkung wegen der steinarten Konsistenz der Stücke nicht festgestellt werden.

5. Fall. 70jähriger Mann. *Sektionsdiagnose*: Carcinoma prostaticae. Carcinomata metastatica glandularum lymphaticarum regionis hypogastricæ. Carcinomata metastatica osteoplastica in femore et humero utroque, in sterno, costis, columnæ vertebralis. Oedema pulmonum. Endocarditis verrucosa. Hyperplasia lienis. Hydronephrosis.

6. Fall. 66jähriger Mann. *Sektionsdiagnose*: Carcinoma prostaticae. Carcinomata metastatica glandularum lymphaticarum. Carcinoma metastatica scleroticans columnæ vertebralis (andere Knochen nicht untersucht). Endocarditis chronica fibrosa valvulae aorticae et mitralis. Bronchopneumoniae. Nephritis parenchymatosa. Strictura urethrae.

Untersucht wurden Stücke mehrerer Halswirbel.

Die histologischen Bilder dieser beiden Fälle bieten in bezug auf die vorangegangenen Beschreibungen nichts Neues. Es handelt sich um Befunde, die dem Fall 3 nahestehen. Doch tritt die reine Knochenanbildung nicht so sehr in den Vordergrund wie dort. Verknöcherung des Stomas teils metaphastisch, teils unter deutlicher Zellwucherung. Besonders im Fall 5 fanden sich vielfach an neugebildeten Knochenbälkchen kentinuierliche Reihen von Osteoblasten in Form regelmäßiger Besätze. Die Form der Zellen war auch hier meist spindelig, und zunächst benachbart lagen gewöhnlich Bindegewebsschichten. Doch waren an einigen Stellen die Formen mehr kubisch, aber selbst in diesen Fällen ermöglichte die Anwesenheit von Bindegewebe in unmittelbarer Umgebung die Unterscheidung von den in der Nähe wuchernden Karzinomzellen. Von Nekrosen war in beiden Fällen trotz der reichlichen Knochenanbildung nichts zu sehen, ebensowenig von Blutungen. Eine Untersuchung unvollkommen entkalkter Stücke wurde in diesen Fällen nicht vorgenommen.

7. Fall. 48jähriger Mann. *Sektionsdiagnose*: Carcinoma pancreatis. Carcinomata metastatica hepatis. Carcinomata metastatica osteoplastica et osteoclastica columnæ vertebralis. Tuberculosis pulmonum. Nephritis parenchymatosa. Hypertrophia ventriculi sinistri cordis. Gastritis. Arteriosclerosis. Hydrocele sinistra. Hernia inguinalis dextra.

Untersucht wurden der erste und zweite Lendenwirbel. Im ersten zeigte sich ein haselnußgroßer, rundlicher knochenharter Herd in der Mitte des Wirbels; im zweiten ein etwa gleichgroßer, mehr unregelmäßiger, weicher, fast zerfließlicher Herd. Die gleiche Größe dieser Herde, das Auftreten mitten in normaler Spongiosa und in zwei benachbarten Wirbeln ließen eine Paralleluntersuchung erwünscht erscheinen.

Im ersten Wirbel fand sich an den Stellen des Herdes ein karzinomatöses Gewebe etwa von der Form eines Carcinoma simplex, das ohne Zeichen einer

stattgefundenen Resorption die Räume zwischen den Spongiosabalken ausfüllte. Die Grenze gegen das Markgewebe war auch hier, wie in den Herden des Falles 3, im allgemeinen scharf. Das umgebende Markgewebe zeigte keine morphologischen Veränderungen, die Substituierung ging vor sich, wie vordem beschrieben. Genau wie in den beiden vorausgehenden Fällen ist es an vielen Stellen des verbreiteten Stromas durch metaplastische oder neoplastische Verknöcherung zu einem dichten Netz geflechtartig geordneten Knochengewebes gekommen, das die Spongiosamassen ausfüllt. Nekrosen und Blutungen wurden vollkommen vermieden. An den unvollkommen entkalkten Stücken zeigte es sich, daß auch hier wieder die fast unmittelbare Verkalkung des angebildeten Knochengewebes durchaus die Regel darstellt. Trotz der reichlichen Knochenneubildung waren immer nur die zartesten Randbezirke des angebildeten Gewebes kalklos.

Auch im zweiten Lendenwirbel findet sich ein Geschwulstgewebe vom Bau des Carcinoma simplex. Ein morphologischer Unterschied läßt sich vielleicht insofern feststellen, als die Karzinomzellen besondere Neigung zur Bildung ungewöhnlich großer Formen haben. Es fanden sich Zellen von außerordentlicher Größe, stets rund und mit blassem Zelleib. Ferner findet sich als Stroma gewöhnlich ein jüngeres Bindegewebe, mit reichlicheren größeren Kernen. Und das Einwuchern des Karzinoms in das Markgewebe erfolgt hier nicht in der Regelmäßigkeit, wie vordem beschrieben. Die Grenze ist unscharf, das Eindringen der Stränge erfolgt unregelmäßig. Häufig finden sich zwischen Karzinommassen umschriebene Herde von dichtem, anscheinend zusammengedrängtem Markgewebe. Mit dem Vordringen des Karzinoms gehen die alten Spongiosabalken rasch durch lakunäre Resorption zugrunde. Hier finden sich die bekannten großen tiefen Lakunen, die Auskerbungen und Ausfraisungen — Bilder, wie sie in solcher Ausbildung in den bisher beschriebenen Fällen niemals zu Gesicht kamen, und in den dichtgedrängten Lakunen zahlreiche, oft zu zusammenhängenden Lagen gruppierte massive Riesenzellen, mit stets sehr zahlreichen (oft 30 bis 40) Kernen. Fast überall ist deutlich sichtbar, daß an die Riesenzellen nach außen sich zunächst das bindegewebige Stroma, nicht direkt die Karzinomzellen anlegen. Die Riesenzellen dieser Lage unterscheiden sich von den großen Formen der Karzinomzellen, abgesehen von ihrer ausgesprochen unregelmäßigen, oft zackigen Form und ihrem Kernreichtum, dadurch, daß ihr Protoplasma in weit stärkerer Intensität die Eosinfärbung annimmt, als der protoplasmatische Leib der großen Karzinomzellen, auch selbst als das umgebende Bindegewebe. In der Tat entspricht diese Färbung vollkommen der intensiven Eosinfärbung, die die angenagten Knochenbalken selber angenommen haben, so daß man wohl verstehen kann, daß der Standpunkt vertreten worden ist, daß die Riesenzellen nichts weiter als losgelöste Territorien des Knochengewebes selber wären. Von einer Knochenanbildung ist in diesen Stücken trotz des mitunter reichlichen bindegewebigen Stromas nicht das allergeringste vorhanden; vielmehr ist überall an die Stelle des Knochengewebes reines Karzinomgewebe ohne jede Knochensubstanz getreten. An der Grenze des Karzinoms findet sich nicht nur starke Füllung

der reichlich entwickelten Gefäße, sondern es sind auch herdwiese Blutungen und Pigmentablagerungen vorhanden. Die zentralen Teile des karzinomatösen Herdes sind in größerem Umfange der Nekrose verfallen.

Weiter wurden noch (8. Fall) Stücke osteoplastischer Knochenkarzinome eines Falles von Magencirrhus bei einem 65jährigen Manne, eines Falles (9. Fall) von medullärem Magenkrebss bei einem 53jährigen Manne untersucht, sowie (10. Fall) Teile eines chirurgischen Präparates von einem 45jährigen Manne, das ein großes, teils osteoplastisches, teils osteoklastisches Karzinom der rechten Beckenhälfte darstellt und durch Operation gewonnen wurde. In diesen Präparaten wurden von der bisher gegebenen Beschreibung abweichende Bilder nicht erhoben, so daß ich von der Wiedergabe der Untersuchungsbefunde abssehen möchte. —

Mit einigen Worten habe ich schließlich noch der Untersuchungen zu gedenken, die zur Darstellung der Gitterfiguren vorgenommen wurden. Ich benutzte hierzu teils kleine weichere Partien besonderes des Falles 3, von denen Gefrierschnitte ohne Entkalkung angelegt wurden, teils unvollkommen nach Po m m e r entkalkte Stücke von Fall 1, 3 und 7. Von ihnen wurden teils Gefrierschnitte, teils entzelloidinierte (Alkoholäther) Zelloidinschnitte benutzt. Über die Technik der Untersuchung habe ich kürzlich^{33, 34} nähere Angaben gemacht. Die Schilderungen, die ich dort für den osteomalazischen Knochen gegeben habe, gelten in gleicher Weise auch für die osteoplastische Karzinose. Auch hier ergab sich in jedem einzelnen Falle eine vollkommene Übereinstimmung der luftfüllbaren Spalträume mit der durch die Karminfärbung nachweisbaren Verbreitung kalklosen Knochengewebes. Demgemäß waren die Gitterfiguren zwar sehr verbreitet, aber überall nur wenig ausgedehnt, fast ausschließlich schmale Randsäume, zarte Kuppen usw.; nur im Fall 3 erhielt man Bilder, die, was die Ausdehnung der Gitter betrifft, denen der Osteomalazie noch am ehesten an die Seite gestellt werden könnten. Auch hier konnte man erkennen, daß die Luftfüllung an dem Knochengewebe der verschiedenen Struktur (lamellös, parallelfasrig, geflechtartig) möglich ist, und auch hier vollzog sich der Ablauf in der in der zitierten Arbeit weiter ausgeführten Form. Die Luftfüllung der Knochenhöhlen in den kalklosen Säumen gelang im Fall 3 genau so, wie ich es für die osteomalazischen Säume beschrieb.

Aus den soeben geschilderten histologischen Befunden ergab sich für uns die Möglichkeit, zu den eingangs skizzierten Fragen eine bestimmte Stellung zu nehmen, die ich im folgenden ausführlicher begründen möchte.

1. Über die Ursachen der Knochenbildung.

v. Recklinghausen nahm, wie in der Einleitung ausgeführt, die durch die Krebsthrombose hervorgerufene Staung in erster Linie als Ursache der Knochenbildung an. Einiger Be-

denken, die gegen diese Vorstellung von Assmann erhoben wurden, wurde dort bereits gedacht. Diesen Bedenken glaube ich mich aus allgemeinen Gründen wie nach den Ergebnissen meiner Untersuchungen unbedingt anschließen zu müssen. Schon die Beispiele, die v. Recklinghausen aus der Pathologie und Chirurgie herauszieht, scheinen mir durchaus nicht beweiskräftig zu sein. v. Recklinghausen erwähnt das Auftreten erheblicher Knochenverdickungen infolge variköser Stauungen am Unterschenkel, ferner die Knochenveränderungen an den Fingern und Zehen bei Kranken, die chronische Stauungen aufweisen, und schließlich die chirurgisch-therapeutischen Bestrebungen bei der Frakturheilung.

Was den ersten Punkt anlangt, so sind nach der geläufigen chirurgischen Auffassung für das Zustandekommen dieser Knochenverdickungen in erster Linie die so überaus häufigen, akut-entzündlichen Weichteilerkrankungen als Ursache anzusehen, die in Form von Phlebitis, Periphlebitis, Lymphangitis, Erysipel usw. das Glied betreffen und aus begreiflichen Gründen mit Periostitiden häufig vergesellschaftet sind. Daß alle diese Entzündungen in ihrem häufigen Auftreten, ihrer langen Dauer und ihrer Heftigkeit von der venösen Stauung abhängig sind, unterliegt gewiß keinem Zweifel; immerhin muß als direkte Ursache der Knochenveränderungen die von der bakteriellen Invasion herrührende akute resp. chronische Entzündung angesehen werden, während die Stauung nur indirekt als begünstigende Ursache der Entzündung selber in Rede steht. Der direkt die Knochenbildung auslösende Faktor kann jedoch unter den unkomplizierten Verhältnissen bei den Knochenaffektionen der osteoplastischen Karzinose gar nicht in Frage kommen.

Und die allbekannten Trommelschlägelfinger jugendlich er Herzkranker lassen sich doch auch nur in beschränktem Umfange mit den erstaunlichen Umwälzungen, die im Verlauf der osteoplastischen Karzinose, z. B. an den langen Röhrenknochen stattfinden, in Parallele stellen. Gewiß muß hier zugegeben werden, daß unter dem Einfluß der jahre- und jahrzehntelangen Stauung bei dem Umbau der wachsenden Knochen die der normalen Resorption parallel gehende Apposition reichlicher erfolgt, als es sonst der Fall wäre, so daß im Laufe von Jahren die Struktur

im Sinne einer allgemeinen Verdickung und einer Sklerose im Innern verändert wird. Welcher Unterschied aber in diesen Befunden gegenüber dem elementaren Umbau und dem gewaltigen Anbau im osteoplastischen Karzinom am ausgewachsenen Knochen!

Man wird in der Stauung bei vorhandenen Knochenbildungssprozessen einen begünstigenden Faktor für die quantitative Apposition finden können, kaum aber die eigentliche Ursache zur *K n o c h e n b i l d u n g ü b e r h a u p t*. Und auch der begünstigende Einfluß wird sich in bescheidenen Grenzen halten müssen. Das sehen wir an dem meist doch geringen Umfang der Knochenveränderungen bei der erwähnten jahrelangen Stauung der Extremitäten; das ergibt sich auch aus der Tatsache, daß wir bei monatelanger bis halbjähriger täglicher Stauung von tuberkulösen Gliedmaßen kaum je eine offenkundige Vermehrung der periostalen Apposition feststellen können.

Das gleiche gilt endlich auch für die von v. Recklinghausen herangezogenen therapeutischen Bestrebungen bei der Frakturheilung. Mein verehrter Lehrer, Professor Helferich, als einer der Begründer dieser Therapie, geht nicht weiter, als daß er annimmt, daß bei verzögterer Konsolidation eine häufig applizierte Stauung *z u s a m m e n m i t a n d e r e n M a ß n a h m e n* (Reiben der Fraktur, Klopfen der Bruchstelle usw.) in *m a n c h e n* Fällen eine *B e g ü n s t i g u n g* der Kallusbildung im Gefolge haben kann. Auch hier besteht die Auffassung, daß die aus einer *a n d e r e n* Ursache, nämlich der Fraktur, vor sich gehende Knochenbildung durch die Stauung quantitativ *v e r m e h r t* werden mag.

Ist nun aber die von v. Recklinghausen supponierte Stauung in dem von ihm angenommenen Umfange tatsächlich erwiesen? Auch hier muß ich mich *A s s m a n n* anschließen, der dies kurz in Abrede stellt. Gewiß werden im Gefolge der Verbreitung der Karzinomzellen in dem Netz der venösen Kapillaren und auch in größeren Gefäßästen Zirkulationsstörungen auftreten können; am deutlichsten sieht man dies ja an dem Auftreten der regionären Nekrosen, die ich im vorangehenden ausführlich beschrieb. Stasen und Thrombosen werden im Ablauf des Prozesses unvermeidlich sein; als Ausdruck derselben sind gelegentliche Blutungen und Ansammlungen von Pigment von vielen Untersuchern beschrieben

worden. Wenn man jedoch in einer Stauung die hauptsächlichste Ursache für die Knochenanbildung ganz im allgemeinen erkennen will, müßten die wahrnehmbaren Erscheinungen der Stauung unbedingt in einer Verbreitung vorhanden sein, die den so außerordentlich ausgedehnten Knochenanbildungssprozessen wenigstens annähernd entspräche. Und man müßte die gleichen Erscheinungen auch an frischen Herden, schon bei Beginn der Knochenbildung feststellen können.

Diese Forderung ist nun in keiner Beschreibung auch nur im entferntesten erfüllt. Über auffällige Gefäßerweiterung oder Gefäßfüllung kann ich mich nicht entsinnen, irgendwelche Angaben gefunden zu haben, und die Blutungen und Pigmentablagerungen werden von v. Recklinghausen ebenso wie von späteren Untersuchern nur als gelegentliche Befunde erwähnt.

Auch in meinen eigenen Präparaten habe ich von einer irgendwie verbreiteten auffälligen Gefäßfüllung nichts wahrnehmen können; die häufig noch blutgefüllten Kapillaren der Markhöhle und der Spongiosaräume entsprachen überall den normalen Bildern. Dies gilt ebenso für die Bezirke in unmittelbarer Nachbarschaft der Karzinomherde. Auch Blutungen und Pigmentablagerungen kann ich nur als gelegentliche, nicht als regelmäßige Befunde bezeichnen. Beides sah ich am häufigsten in der Umgebung der regionären Nekrosen, deren Vorkommen ja an sich schon schwere Zirkulationsstörungen anzeigt. Diese Nekrosen stellen aber, wie ich noch weiter auszuführen haben werde, ein weiteres Entwicklungsstadium des osteoplastischen Karzinoms dar, das nur in manchen Fällen beobachtet wird. Zahlreich sogar waren die Fälle, in denen Nekrosen ganz fehlten (Fall 4, 5, 6, 7) Dementsprechend fand ich gerade in diesen Fällen trotz außerordentlich reicher Knochenneubildung nichts von Blutungen und nur ganz vereinzelte Pigmentkörnchen.

Vor allem aber muß hervorgehoben werden, daß gerade im Fall 7 (zweiter Lendenwirbel), wo ein reiner Fall von osteoklastischem Karzinom vorlag, wo trotz reichlichen Bindegewebsstromas auch nicht die geringste Spur von Knochenanbau

dem raschen Abbau folgte, ebenfalls frische Blutungen und Pigmentablagerungen vorhanden waren, die sich dazu noch recht reichlich vorfanden.

Hieraus geht, wie ich glaube, mit Sicherheit hervor, daß man die gelegentlichen Blutungen und Pigmentablagerungen nicht als Stütze der von v. Recklinghausen supponierten allgemeinen, zur Knochenbildung führenden Stauung in Anspruch nehmen kann. Außer diesen Befunden konnte aber auch von v. Recklinghausen keine weitere anatomische Stütze für die supponierte Stauung beigebracht werden. Man wird also zugeben müssen, daß die anatomische Grundlage der ganzen Theorie keineswegs gesichert ist.

Außer den schon von Assmann berührten allgemeinen Bedenken muß ich aber noch eine Reihe weiterer Einwendungen machen, die sich auf festgestellte histologische Befunde gründen.

Ich traf in einem Falle (Fall 3) einen mikroskopisch kleinen karzinomatösen Herd inmitten normalen Markgewebes, einen Herd, der nur aus einem karzinomgefüllten Endothelrohr und einigen durch Bindegewebe getrennten Karzinomsträngen bestand. Sichtlich hatte hier die erste Durchwucherung der Gefäßwandung stattgefunden. Der Herd war ringsum von normalem Markgewebe umgeben, das zahlreiche Gefäßblumina aufwies. In diesem Herde war es bereits an einer Stelle zur Verknöcherung des bindegewebigen Stromas gekommen. Kann man sich vorstellen, daß bei einem so mikroskopisch kleinen Herde, der rings von dem denkbar gefäßreichsten Gewebe umgeben ist, durch die Verstopfung eines kleinen Gefäßrohres Stauungen entstehen, die nicht sofort wieder ausgeglichen würden? Und diese präsumptive Stauung sollte schon in der kurzen Zeit von dem Auftreten des Herdes bis zum geschilderten Anfangsstadium der Entwicklung Knochenbildung in dem eben erst gebildeten Stroma zur Folge gehabt haben?

Und jedesmal mit dem ersten Auftreten von Karzinomzellen im periostalen Gewebe, aber immer erst dann, folgt unmittelbar Knochenbildung. Sollte das Auftreten einiger Zellstränge im Periost, die in vielen Fällen mit Sicherheit als per continuitatem hereingewuchert erkannt werden konnten, erhebliche, unausgleichbare Stauungen in der gefäßreichen Membran hervorrufen

können, die zudem noch nach außen die denkbar reichlichsten Gefäßverbindungen besitzt?

Und weiter: Verfolgt man den Prozeß von den nicht befallenen Stellen der Komptata des Humerus im Fall 1 zu den am stärksten betroffenen, so sieht man, daß keineswegs eine Knochenablösung die zeitliche Folge der Anwesenheit gewuchter Karzinomzellen in den zahlreichen Gefäßrohren der Haverschen Kanäle ist. Bestünde die Ansicht v. Recklinghausen zu Recht, folgte auf die Karzinomzellenthrombose die Stauung, die zur Knochenbildung führt, so könnten die vorhandenen, manchmal schon an sich weiten Haverschen Kanäle nur durch Knochenneubildung eingeengt werden. Das gerade Gegenteil ist der Fall. Die erste Folge ist eine unverkennbare lakunäre Resorption der Wandung, die schon großen Umfang angenommen haben kann, bis schließlich das inzwischen entstandene bindegewebige Stroma des den Raum füllenden Karzinoms zu verknöchern beginnt. Man sieht, nicht Apposition ist die unmittelbare zeitliche Folge der Thrombose und — damit gleichbedeutend — der Stauung, sondern offenkundige lakunäre Resorption. Die Knochenbildung selber erfolgt erst in einem späteren Stadium der Entwicklung, und man wird kaum annehmen können, daß dann erst die Stauung einsetzt. So sah ich auch z. B. im Femur (Fall 4) in den karzinomgefüllten Räumen reichliche neugebildete, blutgefüllte Kapillaren, die nichts von einer Dilatation zeigten, und nirgends fanden sich in diesem Stadium Blutungen.

Ähnlich liegen die Verhältnisse in der Spongiosa. Hier gibt es Fälle, wie z. B. im Fall 7 (1. Lendenwirbel), wo das neugebildete Knochengewebe sich einfach an die Maschen der vorhandenen Spongiosa anlegt. Solche Fälle ließen die von v. Recklinghausen gegebene Vorstellung noch am ehesten zu. Doch gerade in ihnen fehlen Blutungen und Pigment. Sie bilden übrigens die Ausnahme; in der Mehrzahl der Fälle wird auch in der Spongiosa das vorhandene Balkenwerk zum größeren Teile vernichtet, so daß bei weiterer Entwicklung nur noch Reste in dem neugebildeten Knochennetz eingeschlossen sind.

Wie schließlich läßt sich unter der Annahme der zirkulatorischen Theorie die Tatsache deuten, daß in demselben Falle (Fall 7)

an zwei benachbart liegenden Wirbeln der karzinomatösen Gefäßthrombose in dem einen reine Knochenapposition folgt, die zur knöchernen Ausfüllung der Spongiosaräume führt, in dem anderen hingegen reine Knochenresorption, ohne die geringste Knochenbildung in dem vorhandenen reichlichen Stroma, und dies trotz Zeichen von Zirkulationsstörungen, die v. Recklinghausen im Sinne der Stauung deutete?

Aus allen diesen Gesichtspunkten kann ich nicht die Überzeugung gewinnen, daß die von v. Recklinghausen aufgestellte Theorie der knochenbildenden Faktoren durch die Tatsachen genügend gestützt wird. Ich muß mich Assmann anschließen, der die Möglichkeit zugibt, daß eine bestehende Stauung eine vor sich gehende Knochenanbildung zu steigern imstande ist, der aber in ihr das eigentliche, die Knochenbildung auslösende Moment nicht erblicken kann.

Ich resümire als Begründung hierfür:

1. Es ist nicht erwiesen, daß Stauungszustände allein und durch sich selbst ossifikationsfähige Gewebe zur Knochenproduktion veranlassen können, wenn auch die Möglichkeit zugegeben werden muß, daß sie aus anderen Gründen sich entwickelnde Knochenproduktionen zu steigern vermögen.

2. Es ist nicht erwiesen, daß im osteoplastischen Karzinom Stauungszustände in einer Verbreitung bestehen, wie sie bei einem ursächlichen Zusammenhange von Stauung und Knochenbildung vorhanden sein müßten. Allein Blutungen und Pigmentablagerung konnte bisher als Stütze einer solchen Annahme festgestellt werden; doch sind diese Befunde nur gelegentlich vorhanden, und man sieht sie ebenso auch im ausgesprochen osteoklastischen Karzinom.

3. Bei dem osteoplastischen Karzinom handelt es sich überhaupt nicht allein um einen einfachen Knochenanbau, sondern fast stets um einen Knochenumbau, der durch Aufeinanderfolgen von Resorption und Apposition zustande kommt und in der Kompakta langer Röhrenknochen am offenkundigsten ist. Diese Tatsache ist mit einer rein mechanisch-zirkulatorischen Auffassung schwer vereinbar.

4. Es finden sich im osteoplastischen Karzinom an frischen Herden Bilder, bei denen die Knochenanbildung auf zirkulatorische

Störung ohne erheblichen Zwang nicht zurückgeführt werden kann.

Die zweite Theorie, die die knochenbildenden Kräfte dem Verständnis näherzubringen versuchte, war die Annahme einer durch die Krebsinvasion bedingten entzündlichen Reizung des Knochenmarks, die eine fibröse Umwandlung des Marks und, dadurch vermittelt, die Knochenbildung hervorbringen sollte. Schon von Lenziger wurde als Stütze dieser Theorie eine kleinzelige Infiltration und Wucherungen der Bindegewebszellen in der Umgebung der karzinomatösen Herde angegeben. Courvoisier und Kaufmann nahmen die Auffassung an; von dem ersten wurden Bilder beschrieben, in denen „eine Wucherung des Marks, Produktion fibrillären Gewebes und eine starke kleinzelige Infiltration, oft die Übersicht über die eingelagerten Krebsnester erschwerend, vorhanden war.“ Oft schien ihm die Knochenbildung das alleinige Produkt der fibrösen Markinflammation zu sein, wenn nämlich die Karzinomzellen ganz gegenüber der Bindegewebsentwicklung zurücktraten.

Bei der Beurteilung dieser Vorstellung erscheint mir als Hauptpunkt die Frage, wann man berechtigt ist, von einer Markinflammation zu sprechen. Die Anwesenheit auch reichlichen Bindegewebes in den Maschen der Spongiosabalken eines Knochens kann dazu allein nicht berechtigen, solange dies Bindegewebe das Stroma eines vorhandenen Karzinoms darstellt. Es ist selbstverständlich, daß das Karzinom bei seiner Entwicklung in den Räumen des Knochens sich ein bindegewebiges Gerüst schafft, und das Vorkommen bindegewebssreicher, ja scirrhöser Formen kann bei der Art des Primärtumors nicht gerade überraschen. Auch das gelegentliche Auftreten einer kleinzelligen Infiltration in dem Stroma dürfte zu den bekannten Erscheinungen in solchen Karzinomen zählen. Ebenso wenig, wie man einen Scirrus mammae mit verstreuten kleinzelligen Infiltrationsherden als karzinomatöse Mastitis bezeichnet, wird man von einer scirrhösen Knochenmetastase wegen des reichen Vorhandenseins von Bindegewebe und einer in ihr gelegenen kleinzelligen Infiltration als von einer karzinomatösen Ostitis sprechen können. Die Berechtigung zu der Annahme einer Markinflammation ist meines Erachtens erst dann gegeben, wenn das

Markgewebe in der weiteren oder näheren Umgebung eines Karzinomknotens für sich entzündliche Veränderungen erkennen läßt; wenn z. B. ein solcher umschriebener Karzinomknoten von einem breiten Saume fibrillären Bindegewebes umgeben wäre, das von Karzinomentwicklung völlig frei wäre und sich durch seinen Bau als aus dem umgebenden Mark durch entzündliche Proliferation entstanden erwiese. Überzeugende Bilder würden erst dann entstehen, wenn *d i e s e s* Bindegewebe zur Verknöcherung käme. Aus der Beschreibung von *Courvoisier* geht nicht hervor, daß er solche Bilder gesehen hat. Vielmehr lassen seine Angaben deutlich erkennen, daß er nur die im *Innen* des Karzinoms sich etablierenden Vorgänge im Auge gehabt hat. Dahin weist der Ausdruck der „kleinzelligen Infiltration, oft die Übersicht über die eingelagerten Krebsnester erschwerend“, und der weitere von dem „Zurücktreten der Karzinomzellen gegenüber dem Bindegewebe“.

Ich hatte bei meinen Untersuchungen in einer großen Anzahl von Fällen Gelegenheit, die Einwirkung junger Karzinomherde und größerer umschriebener Karzinomknoten auf das umgebende Markgewebe zu studieren, und ich habe auf diese Bilder ein besonderes Augenmerk gerichtet. Solche fanden sich in den zahlreichen Knochenstücken der Fälle 1, 3, 4, 5, 7, 9 und 10. Auf Grund der hier erhobenen Befunde kann ich mit Bestimmtheit sagen, daß auch nicht in einem einzigen Falle in der Umgebung der Karzinomherde irgendwelche besonderen Veränderungen des Markgewebes, geschweige denn solche entzündlicher Natur zu finden gewesen wären. Überall lag in der Umgebung der Karzinomherde vollkommen intaktes Markgewebe. Weder Dilatation der Gefäße, Blutungen, weder kleinzellige Infiltration, noch Wucherungsvorgänge im bindegewebigen Retikulum waren hier zu sehen. Wenn bei der weiteren Entwicklung der Karzinomherde das Markgewebe durch Karzinom verdrängt wurde, so geschah dies einheitlich in der Weise, daß das Markgewebe von dem wuchernden Karzinom *s u b s t i t u e r t* wurde, indem in unverkennbarer Abhängigkeit von den andrängenden Karzinomzellsträngen die angrenzenden Markzellen nekrotisch wurden und zerfielen, wie man an der zunehmenden Zerbröckelung der Kerne und dem darauffolgenden Verschwinden derselben mit Sicherheit erkennen konnte (vgl. Fig. 5, Taf. IX). Erst im Gefolge hiervon wandelt sich das bindegewebige Retikulum zwischen den

eindringenden Zellzapfen in das dichtere Bindegewebe des Stromas um. Und auch in dem Falle, wo Gallertmark an das Karzinom stößt, wie in einem Abschnitt des Sternums (Fall 4), zeigen sich in diesem nicht die geringsten entzündlichen Erscheinungen, wenn auch naturgemäß der Vorgang der Substitution hier nicht in gleicher Weise klar in die Erscheinung tritt. Als Zufall mag es anzusehen sein, daß auch in keinem meiner zahlreichen Präparate eine irgendwie ausgeprägte kleinzellige Infiltration des bindegewebigen Stromas innerhalb des Karzinoms gefunden werden konnte.

Die reichliche Bindegewebswucherung in der Umgebung regionärer Nekrosen hat naturgemäß mit dieser Frage nicht das geringste zu tun. Übrigens war auch in diesen Bezirken von einer kleinzelligen Infiltration nichts zu sehen. Und ebensowenig gehören hierher die Leukozytenansammlungen, die ich an manchen Stellen in der Umgebung der häufigen Nekrosen des Falles 3 fand, da sie auf Kokkenembolien zurückgeführt werden mußten.

Nach allem kann ich auch in entzündlichen Veränderungen des Markgewebes, die durch den Reiz der Karzinomzellen-invasion entstanden wären, nicht die Quelle der knochenbildenden Kräfte im osteoplastischen Karzinom erblicken.

Als neuen und originellen Gedanken brachte nun A s s m a n n , der sich ebenfalls nicht zur Annahme der beiden bisher genannten Theorien entschließen konnte, die Auffassung, daß in p r i m ä r e n N e k r o s e n die Ursache der Knochenbildung zu finden sei. Die Einzelheiten seiner Auffassung wurden in der vorangehenden Zusammenstellung wiedergegeben.

So interessant nun diese Angaben A s s m a n n s sind, so bedürfen sie doch weiterer Bestätigungen, zumal das Untersuchungsmaterial A s s m a n n s nicht gerade als umfangreich bezeichnet werden kann. War die Auffassung A s s m a n n s richtig, so mußte sich auch an einem größeren Untersuchungsmaterial stets mit Leichtigkeit die Abhängigkeit der Knochenneubildung von primären Nekrosen nachweisen lassen.

Diesen Nachweis konnte ich bei der Untersuchung meiner Fälle nicht erbringen. Meine Befunde machen es mir im Gegenteil unmöglich, die Auffassung A s s m a n n s als zutreffend anzuerkennen.

Allerdings fanden sich auch in meinen Präparaten nekrotische Bezirke; in den Fällen 1 und 2 traten solche Nekrosen sogar in großer Reichhaltigkeit auf.

Ich habe in der Beschreibung gezeigt, daß Nekrosen in dreifach verschiedener Form auftreten können. Erstlich fand ich, daß in einem bestimmten Stadium des Umbaus des kompakten Knochens sehr zahlreiche verstreute mikroskopische Knochennekrosen auftreten, die ich als disseminierte Nekrosen bezeichnete. Ich sah nämlich, besonders deutlich im Falle 1, daß in einem Stadium, wo durch umfangreiche Knochenneubildung in den vorhandenen lakunär erweiterten Haverschen Kanälen resp. Räumen nur noch Reste alter Kompakta, von dem neugebildeten Knochen eingeschlossen, zu sehen waren, in diesen Resten, oft zunächst nur im Zentrum, d. h. den von den Markräumen am weitesten abgewandten Bezirken, und dann in weiterer Ausdehnung, die Kernfärbung verloren ging. Man gewinnt bei diesen Bildern den bestimmten Eindruck, daß die ohnehin durch die Karzinomwucherung gestörten nutritiven Verhältnisse allmählich so beeinträchtigt worden sind, daß die ernährenden Säfte nicht mehr in genügender Stärke in das Zentrum der zwischen den Markräumen liegenden Knochenmassen, eben in die eingeschlossenen Bezirke alter Kompaktareste, vordringen konnten. Ähnliches konnte ich jedoch auch am neugebildeten Knochen beobachten. Auch hier sah ich häufig genug, wie an breiten Maschen, besonders an ihren Kreuzungspunkten, in dem Zentrum die Kernfärbung verloren gegangen war, während die mehr peripherischen Teile auch derselben Anlagerungsschicht lebend erschienen.

An zweiter Stelle fand ich — in ausgesprochener Weise eigentlich nur im Falle 1 — die von Assmann beschriebenen miliaren regionären Nekrosen, die, oft schon makroskopisch erkennbar, einen ganzen Bezirk der Geschwulst (Knochen, Mark und Tumorgewebe) umgreifen. Ich fand solche teils frisch, teils älterer Art. Die vorhandenen Bilder geben eine treffliche Illustration des ganzen Vorganges. Durch unausgleichbare Unterbrechung der Zirkulation wird ein größeres, meist rundliches Gebiet ausgeschaltet und nekrotisch. In der Umgebung entstehen zunächst Stasen und Hämorragien; aus der Umgebung wächst später ein ganz zartes, fibrilläres, saftreiches und zellarmes Bindegewebe nach dem Zentrum

vor und bringt die nekrotischen Zellen zur Lösung. (Nie sah ich hier die Ausbildung von richtigem Granulationsgewebe.) Die vorhandenen Blutkörperchen werden in Pigment umgewandelt, das oft von den Bindegewebsszellen eingeschlossen wird. Während dies geschieht, wachsen die Karzinomzapfen aus der Umgebung nach dem Zentrum zu, zwischen die toten Balken in das vorhandene zarte Bindegewebe hinein. Manchmal werden die Karzinomzellen auch wieder auf dem Blutwege weitergeschleppt; man sieht dann auch die neugebildeten Kapillaren dieses zarten Bindegewebes wieder mit Karzinomzellen vollgepfropft. Immer nur in der Umgebung der vordringenden Karzinomzapfen kommt es zur Bildung von Knochengewebe aus dem zarten Bindegewebe und zur Ablagerung desselben auf die vorhandenen toten Balken. Durch zentrales Vordringen werden schließlich alle vorhandenen Räume wieder mit Karzinomgewebe erfüllt, und die toten Balken haben einen Mantel von neugebildetem lebenden Knochengewebe. In diesem Stadium kann nun eine zweite, rezidivierende Nekrose auftreten, wobei sich die ganzen Vorgänge ähnlich wiederholen. Auf diese Weise entstehen die an ausgebildeten Fällen zu beobachtenden schichtenweisen Ablagerungen toten Knochengewebes (Achatzeichnung).

Und an dritter Stelle fand ich im Fall 3 sehr zahlreiche umschriebene Nekrosen, die in der Umgebung von Kokkenembolien entstanden waren. Sie konnten nur als zufällige Nebenbefunde aufgefaßt werden und kommen für die vorliegende Frage nicht in Betracht.

Was nun die Bedeutung der regionären Nekrosen anlangt, in denen Assmann die eigentliche Ursache der Knochenanbildung erblickt, so kann doch ein solcher Zusammenhang nur dann angenommen werden, wenn überall, wo die erste Knochenanbildung erfolgt, auch schon Nekrosen vorhandens sind. Die Tatsache, daß sich in vielen meiner Fälle (4, 5, 6, 7 und in den meisten Stücken des Falles 3) trotz reichlicher Knochenanbildung überhaupt nichts von Nekrose fand, dürfte wohl zur Genüge beweisen, daß ein solcher ursächlicher Zusammenhang nicht bestehen kann. Aber auch da, wo ich solche regionären Nekrosen fand, z. B. im Fall 1, traten sie immer erst in einem vorgerückten Stadium der Entwicklung auf.

Und auch die disseminierten Nekrosen können nicht als Ursache einer Knochenanbildung herangezogen werden; denn erstlich sieht man sie erst in einer späteren Entwicklung des Karzinoms auftreten, wenn schon längst umfangreiche Neubildung stattgefunden hat, und zweitens habe ich da, wo sie auftreten, niemals einen Einfluß auf die Knochenbildungsvorgänge in den angrenzenden Räumen feststellen können.

Nach diesen Befunden, besonders nach dem häufigen Fehlen von Nekrosen überhaupt, kann ich mich auch der weiteren Annahme *Assmanns* nicht anschließen, daß die vorhandene neugebildete Knochenmenge in zweiter Linie darauf zurückzuführen sei, daß das nekrotische Knochengewebe mechanisch nicht mehr leistungsfähig sei und daher die ossifikationsfähigen Gewebe der Umgebung aus *statischen* Gründen zur Knochenbildung veranlasse. In dieser Fassung sind beide Auffassungen aus den oben angeführten Gründen meiner Ansicht nach unannehmbar.

Eine andere Frage ist es, ob nicht im weiteren Verlauf des ganzen Prozesses durch die Nekrosen insofern ein ätiologischer Beitrag zu der auch sonst auftretenden Knochenneubildung geliefert wird, als sie zu einer *Steigerung* der vorhandenen Knochenbildungsvorgänge führen. Die Möglichkeit eines solchen Zusammenhangs möchte ich keineswegs bestreiten. Wie schon erwähnt, habe ich zwar in meinen Präparaten eine sichere anatomische Stütze für eine solche Auffassung nicht finden können. Doch muß ich zugeben, daß die Beurteilung dieses Punktes bei der schon an sich so überaus reichlichen Knochenneubildung recht schwierig ist, so daß ich auch nach meinen negativen Befunden diese Möglichkeit nicht ausschließen will. Und für eine solche Annahme sprechen, wie ich unbedingt zugebe, einige Tatsachen, die uns aus anderen Gebieten her bekannt sind.

Auf ein allgemeineres Niveau gesetzt, würde nämlich die Frage sich folgendermaßen gestalten: Bewirkt eine aseptische Knochennekrose durch sich selbst vermehrte Knochenanbildung der umgebenden ossifikationsfähigen Gewebe?

Diese Frage ist bemerkenswerterweise bisher nur selten diskutiert worden, wie überhaupt die Tatsache einer „aseptischen Knochennekrose“ und die Frage nach ihrer Bedeutung und ihrem Ausgang im allgemeinen bisher wenig Berücksichtigung gefunden

hat, obwohl diese Verhältnisse doch auch in das reich bearbeitete Gebiet der Kallusbildung hinüberspielen. Welche Bedeutung hat bei der Fraktur z. B. die hier zuerst von Bonom ²¹ gefundene, oft sehr umfangreiche, aseptische Knochennekrose für die Kallusbildung? Nicht einmal das Faktum dieser Nekrosen ist in einer kürzlich erschienenen Arbeit von Vogel ³⁶ unter den Momenten, die als Anreiz zur Knochenneubildung dienen, erwähnt worden. Und doch verfügen wir über Tatsachen, die die Annahme solcher anregender Einflüsse durchaus nahelegen. Es ist z. B. bekannt, daß bei der Entfernung größerer Bezirke des Periosts von der Knochenoberfläche die oberflächlichsten Schichten des Knochens der Nekrose verfallen, wie sich aus dem mikroskopischen Verhalten der Knochenzellen ergibt. Im Anschluß daran findet im Innern dieser Bezirke eine vom Markgewebe ausgehende und zum Ersatz führende umfangreiche Knochenneubildung statt.

Hierher gehört wohl die bekannte Tatsache, daß zur Erzeugung heterotopischen Knochens es sich empfiehlt, dem transplantierten Periost etwas — natürlich absterbenden — Knochen anhaftend zu lassen. C. Sultan ²⁶ gab an, daß die periostalen Wucherungen sich besonders stark an solchen vorhandenen Splittern abspielen.

Gewiß besteht auch die Möglichkeit, daß der vorhandene Kalk es ist, der den Boden für die umfangreichere Bildung kalkhaltigen Knochengewebes gerade an solchen Stellen abgibt; aber auch die ersten Wucherungs vorgänge des Periosts treten schon mit Bevorzugung der Stellen anhaftenden toten Knochens auf!

Hierher gehört auch vielleicht die schon von J. Wolff ¹⁹ erwähnte anscheinend paradoxe Tatsache, daß bei der Knochentransplantation unter sonst gleichen Bedingungen die Knochenbildungsvorgänge von seiten des deckenden Periosts, wenn man das periostgedeckte Stück ungestielt verpflanzt, erheblich umfangreicher sind, als wenn man das deckende Periost durch einen Stiel mit dem umgebenden Periost in Verbindung läßt, obwohl doch die Ernährungsbedingungen für das gestielte Periost ungleich günstiger sind. Diese Tatsache, die Wolff sich nicht erklären konnte, wird vielleicht dadurch verständlich, daß in dem Falle des gestielten Periostes nicht, wie im anderen, das ganze Knochenstück nekrotisch wird, sondern, wie zuerst von Barth mikroskopisch

nachgewiesen wurde, zum größten Teile — und zwar gerade im subperiostalen Abschnitt — am Leben bleibt, und daß infolgedessen hier der von der Knochennekrose ausgehende Anreiz fehlt, der in dem anderen Falle zu gesteigerter Tätigkeit des deckenden, leben bleibenden Periostes führt. Ich hoffe, der Frage nach der pathologisch-anatomischen und der chirurgischen Bedeutung der aseptischen Knochennekrose auf experimentellem Wege näherzukommen. Darüber an anderer Stelle!

Nach solchen Tatsachen, die zweifellos noch weiterer Verfolgung bedürfen, muß man im Prinzip die Möglichkeit eines von den aseptischen Knochennekrosen ausgehenden besonderen Anreizes des umgebenden ossifikationsfähigen Gewebes zur Knochenbildung auch für das osteoplastische Karzinom durchaus anerkennen. Was das innerste Wesen dieses Reizes ist, wird sich zunächst kaum feststellen lassen. Daß es statische Momente sind, die hier eine Rolle spielen, will mir nicht ohne weiteres einleuchten. Ich kann *A s s - m a n n* darin nicht folgen, daß ein Bezirk toten Knochens, der organisch mit dem lebenden zusammenhängt, bloß wegen seines Todes *m e c h a n i s c h* leistungsunfähig sei. Wir sehen doch auch z. B. bei der Einpflanzung toten mazerierten Knochens in Röhrenknochendefekte, daß dieser tote Knochen, wenn er an den Enden knöchern mit dem lebenden verbunden ist, eine mechanische Leistungsfähigkeit bis zur vollen Funktion des betreffenden Gliedes entfaltet. Und dies ist nicht etwa erst dann der Fall, wenn der tote Knochen durch lebenden von den Enden her ersetzt ist, sondern schon lange vorher, sobald nur an den Enden die feste Verknöcherung erfolgt ist, wie mit Sicherheit aus einem Falle hervorgeht, den ich unlängst in anderem Zusammenhang ausführlicher erwähnte²⁹.

Die Möglichkeit einer *Steigerung* der Knochenanbildung wird man nach allem auch für die Umgebung der aseptischen Nekrosen im osteoplastischen Karzinom gewiß zugeben müssen. Daß aber auf der anderen Seite im osteoplastischen Karzinom nicht *i m m e r* der Nekrose eine erhebliche Knochenanbildung folgt, geht am klarsten aus dem Fall 2 (Rippe) hervor, bei dem trotz außerordentlich ausgedehnter Nekrosen nur relativ geringe Knochenanbildungsvorgänge vorhanden sind.

Wenn auch aus analogen Befunden aus anderen Gebieten her angenommen werden darf, daß die in dem osteoplastischen Karzinom

zuweilen auftretenden regionären Nekrosen eine Steigerung der Knochenbildungsvorgänge in der Umgebung verursachen, so können die für das osteoplastische Karzinom im allgemeinen so ungemein charakteristischen Knochenveränderungen (umfangreiche, immer frühzeitig, zuweilen unmittelbar eintretende Knochenanbildung innerhalb des Karzinoms) aus den oben zusammengestellten Gründen unmöglich mit diesen Nekrosen in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden.

Daß in vielen Fällen die Persistenz des toten Knochens zu der makroskopisch wahrnehmbaren Sklerose beiträgt, wie Asmann betont, gebe ich auch nach meinen Befunden zu. Für die dem Umbau dienenden Vorgänge machte es in meinen Präparaten keinen Unterschied, ob das betreffende Knochengewebe tot oder lebend war. Die Resorption bevorzugte keineswegs die toten Stellen. Der junge Knochen legte sich in gleicher Schicht einem Balken an, der zur Hälfte lebend, zur Hälfte tot war, und gerade wie hier ein Stück lebender Kompakta, blieb dort ein Stück toter Kompakta bis zum Augenblick der Untersuchung in oft mehrschichtigen jüngeren Knochenanlagen eingeschlossen. Ebenso legt sich auch im Markraum, wo reine Apposition vorhanden ist, das junge Knochengewebe häufig direkt den toten wie den lebenden Balken auf. Dadurch, daß das tote Knochengewebe sich analog dem lebenden verhält und wie dieser von neugebildetem Knochengewebe eingeschlossen wird und persistiert, wird naturgemäß die Masse des an Ort und Stelle vorhandenen Knochens trotz der Nekrose vermehrt. Insofern trägt zweifellos die Persistenz des toten Knochengewebes zu dem zuletzt vorhandenen Bilde der Sklerose bei.

Als Gründe, warum ich die Knochennekrosen als Ursache der Knochenbildungsvorgänge nicht anerkennen kann, resümiere ich die folgenden Tatsachen:

1. Die Nekrosen treten durchaus nicht in der Reichhaltigkeit auf, daß damit die vorhandene überaus reichliche Knochenbildung in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden kann.

2. In mehreren meiner Fälle habe ich trotz reichlichster Knochenbildung in keinem der untersuchten Stücke auch nur die geringsten Spuren von Nekrose wahrgenommen (Fall 4, 5, 6, 7 und größtenteils 3).

3. In der Rippe des Falles 2, wo die weitaus ausgedehntesten Knochennekrosen gefunden wurden, war die Knochenanbildung relativ am geringsten.

4. In den Fällen frischester Karzinomentwicklung und Knochenanbildung in den Spongiosaräumen und in den ersten Stadien des Knochenumbaus, die ich in Fall 1 und 4 verfolgen konnte, sah ich den Beginn und ersten Ablauf der Knochenanbildung vor sich gehen, während ich die Anwesenheit von Knochennekrosen ausschließen konnte. Die Nekrose trat erst in weiterer Entwicklung des Prozesses hinzu.

5. In den von mir untersuchten Fällen habe ich allgemein einen Einfluß der vorhandenen Nekrosen auf die Resorptions- und Appositionsvorgänge in der Umgebung nicht konstatieren können.

Gestatten nun die histologischen Befunde überhaupt keinen Einblick in die Ursachen der Knochenbildungsvorgänge?

Eine Tatsache, die immer wieder bei dem Studium der Präparate sich aufdrängt, ist die örtliche Abhängigkeit der Verknöcherung von den Karzinomzellen. Niemals sah ich z. B. bei umschriebenen Karzinomherden Knochenbildung in dem umgebenden Mark auftreten, wie man bei den erwähnten ersten zwei Annahmen wohl hätte erwarten müssen, ganz besonders aber unter der Annahme einer zur Knochenbildung führenden „Markinflammation.“ Stets trat die Knochenbildung erst in dem bindegewebigen Stroma auf, nachdem dieses sich zwischen den Krebszellsträngen regelmäßig recht ausgebildet hatte. Diese Verknöcherung erfolgte zuweilen sehr rasch; ich erwähnte bereits die Bilder, in denen der erste Durchbruch der Karzinomwucherung durch einen Gefäßkanal und die erste Entwicklung von Zapfen und Stroma in unmittelbarer Umgebung erfolgt war, und in denen schon in diesen ganz jungen Stromazügen Verknöcherung eingetreten war. Hier kann weder Stauung, noch Entzündung, noch Nekrose die Veränderung erklären.

In anderen Fällen kommt es zunächst zu einer größeren räumlichen Ausbildung der Karzinomwucherung, die entweder die unveränderten oder die lakunär erweiterten Spongiosaräume erfüllt. Solche Wucherung führt auch unter Wandungsresorption der Havarschen Kanäle zu den karzinomgefüllten Räumen der

Komakta. Hier hat das Karzinom einfach seine Wachstumsenergie entfaltet und die Umgebung (Mark oder Knochen) zum Schwund gebracht. Erst nach Gewinnung einer größeren Ausdehnung erfolgt dann die Knochenbildung, die sich in dem Bindegewebsanteil des Karzinoms abspielt.

Immer ist die Knochenbildung räumlich an das Vorhandensein der Karzinomzellen gebunden. Niemals fand ich Knochenbildung in Spongiosaräumen oder H a v e r s schen Resorptionsräumen, wo nicht auch Karzinomgewebe vorhanden gewesen wäre. So fand ich in den Spongiosaräumen, die ringsum von karzinomgefüllten Räumen umgeben waren, selber aber noch unverändertes Mark enthielten, niemals Knochenbildung vor sich gehen, während die umgebenden Räume dichte Netze davon enthielten (Fall 3). Weiter sah ich bei der starken periostalen Karzinomwucherung der Rippe des Falles 2, daß in dem spärlichen, aber ziemlich regelmäßigen Stromanetz der periostalen Karzinomwucherung immer nur in der der Rippenoberfläche anliegenden, also ältesten Zone dieses Stromagewebes verknöchert war. Hier schienen also die Verknöcherungsvorgänge von einem gewissen Alter der Karzinomentwicklung abhängig zu sein.

Sehr deutlich zeigte sich auch die genannte Abhängigkeit der Knochenbildung in den periostalen Wucherungen des Humerus (Fall 1). Trotz massiger Entwicklung von Karzinom nicht nur in der Markhöhle, sondern auch in den H a v e r s schen Kanälen bis nahe an die Oberfläche heran war noch nichts von periostaler Wucherung zu erkennen, sondern immer erst dann, wenn die Karzinomstränge die letzte Knochenschicht durchbrochen und auf der periostalen Oberfläche selber sich fortentwickelt hatten.

Die gleiche Abhängigkeit der Knochenbildung von der Anwesenheit der Karzinomzellen zeigt sich in der Umgebung der regionären Nekrosen, wie ich es vorher eingehend beschrieben habe. Nicht überall erfolgte aus dem hineingewucherten jungen Bindegewebe, das die umfangreichen Räume zwischen den toten Balken innehatte, Knochenablagerung auf diese, sondern immer nur da, wo auch schon die Karzinomzellen von außen her hereingewuchert waren. Durch die oben gegebene schematische Zeichnung (S. 384) versuchte ich diese Verhältnisse zu illustrieren. Ferner wurde die Schicht neugebildeten Knochengewebes um so dicker, je weiter man peripherisch

in die Zone der wuchernden Karzinomzellen hineinkam, und ich erwähnte bereits, daß innerhalb eines längeren radiären Balkens der zu einer Hälfte im Bezirk der Nekrose, zur anderen peripherisch, noch im Lebenden lag, nicht nur hier und dort unter der Nachbarschaft der wuchernden Karzinomzellen eine zusammenhängende Schicht neugebildeten Knochengewebes entstanden war, sondern daß diese im Bezirk des lebenden Knochenteils ungleich massiger entwickelt war. Solche Befunde sprechen offenbar weniger für einen Einfluß der Nekrose, als für eine Einwirkung derandrängenden Karzinomzellen.

Nach allem kann ich mir nur vorstellen, daß von den Karzinomzellen selber ein Reiz ausgeht, der wohl kaum anders als chemischer Natur sein kann, und der die Eigenschaft hat, vorhandenes ossifikationsfähiges Gewebe zur Verknöcherung anzuregen. In einem Falle stärker vorhanden, bewirkt dieses Agens die unmittelbare Verknöcherung des eben erst gebildeten Stromas, das ja seinen Ursprung aus dem Mark resp. Periost nehmen muß; in anderen Fällen weniger intensiv wirkend, äußert es seinen Einfluß erst nach einer längeren Einwirkung, so daß die Karzinomwucherung selber schon eine gewisse Ausdehnung erreicht hat, bevor die Verknöcherung einsetzt. Wenn man annimmt, daß im Karzinom überhaupt das bindegewebige Stroma als Reaktion eines von den Karzinomzellen ausgehenden Reizes entsteht, von dem z. B. auch die verschiedengradige Ausbildung des Stromas abhängig ist, so wird man auch wohl der Vorstellung Raum geben können, daß unter bestimmten Verhältnissen ein ähnlicher Reiz von ihnen ausgehen mag, der das ossifikationsfähige Bindegewebe zur Ausübung seiner spezifischen Tätigkeit veranlaßt. Irgendwelche chemische Stoffe müssen es ja auch sein, die beim Vordringen des Karzinoms gegen das normale Mark die Nekrose der Markzellen veranlassen, die ich mikroskopisch nachweisen konnte, und die die Substitution des Markgewebes durch Karzinomgewebe ermöglicht (Fig. 5, Taf. IX).

Man könnte nun vermuten, daß z. B. bei dem Umbau des kompakten Knochens der Kalk, der durch Resorption der Wandung frei wird, es sei, der durch Häufung im benachbarten Gewebe die Verknöcherung des Bindegewebes veranlasse. Daß dies nicht der Fall ist, beweisen die Fälle, die ich vorher als Fälle rein er

osteoplastischer Karzinose bezeichnete: dort fand sich die reichlichste Knochenbildung ohne jeden vorangegangenen Abbau. Auch kann es kaum derselbe Reiz sein, der die Wucherung des Bindegewebes und die Verknöcherung anregt, sonst müßte letztere stets erfolgen, und die benachbarten Bilder reiner osteoklastischer Formen wären nicht zu erklären. Es müssen wohl von jenen gesonderte Agentien angenommen werden, die das aus anderen Gründen gewucherte Bindegewebe in der bezeichneten Weise beeinflussen, und die in den Fällen reiner Osteoklasie nicht zur Abscheidung gelangen oder durch andere Faktoren neutralisiert werden, so daß hier allein die destruierende Einwirkung zur Geltung kommt.

Unter dieser Annahme sind die vorher erwähnten Bilder vollkommen verständlich. Wenn in einer mikroskopisch kleinen, eben aus einer Kapillarthrombose hervorgegangenen Karzinomwucherung in den eben erst gebildeten Stromazügen schon Ossifikation eintritt, so wird man sich vorstellen müssen, daß neben dem Reiz der wuchernden Karzinomzellen, die die Bildung der Bindegewebsstränge aus dem zarten Markretikulum veranlassen, ein weiteres, stark wirkendes Agens vorhanden ist, das die fast unmittelbar folgende metaplastische Umbildung des jungen Stomas auslöst. Und wenn bei der Rippe des Falles 2 nur die älteren Stromaabschnitte verknöchern, so stimmt dies vollkommen mit dem Bild im Innern der Rippe überein, wo überhaupt die Knochenanbildungsvorgänge relativ spät erfolgen. Hier bedarf es anscheinend in beiden Fällen erst einer längeren Einwirkung, bis die Metaplasie des Bindegewebes einsetzen kann. Das Gleiche gilt für die Fälle, in denen die Verknöcherung erst einsetzt, nachdem die einfach destruierenden Vorgänge eine gewisse Zeit angedauert haben (Humerus Fall 1, Femur Fall 4). Schließlich sprechen auch alle Bilder in den peripherischen Abschnitten der regionären Neukrosen dafür, daß in das reichlich vorhandene wuchernde junge Bindegewebe erst durch die Nähe der heranwuchernden Karzinomzellen der Stoff hereingetragen wird, der sie veranlaßt, zur Knochenbildung überzugehen.

Wie stark dieser von den Karzinomzellen ausgehende Knochenbildungsreiz sein muß, ergeben die Befunde in weiter vorgesetzten Bezirken, z. B. der Rippe Fall 1, Femur Fall 4, Sternum

Fall 4. Hier sieht man, wie die karzinomgefüllten Hohlräume des neugebildeten Knochennetzes oft kleiner und kleiner werden, während die Balken immer mehr durch Anlagerung an Masse zunehmen; oft sieht man neben dem zentralen Gefäß nur noch vereinzelte Karzinomzellen liegen, die oft verblaßte Kerne zeigen, und schließlich fand ich häufig Bilder, in denen solche Räume zu engen Kanälen geworden waren. Solche Kanäle fand ich oft mehrere in Querschnitten nebeneinander, in umfangreiche Knochenmassen eingelassen; sie enthielten dann nur noch das zentrale Gefäß. Zahlreiche Bilder zeigen, daß es sich um einen zusammenhängenden, vorwärts schreitenden Prozeß handelt. Ich glaube, man kann solche Bilder nicht anders deuten, als daß hier die unter dem Reiz der Karzinomzellen fortschreitende Knochenanbildung schließlich die in den Maschen liegenden Karzinomzellen erdrückt.

Mit dieser Annahme eines direkten, von den Karzinomzellen ausgehenden chemischen Reizes als Ursache der Knochenbildungssprozesse wird nun freilich keineswegs ein neuer Gedanke eingeführt.

Schon v. Recklinghausen nahm an, daß von den zelligen Eindringlingen chemische Reizungen ausgingen, die auf die Knochenbildung nicht ohne Einfluß blieben. Aber er stellte dieses Moment, das er nur kurz berührte, ganz zurück gegenüber der von ihm als Hauptursache angenommenen zyanotischen Hyperämie. Und auch der Theorie Lenzinger-Courvoisiers lag die Annahme einer von den Karzinomzellen ausgehenden Reizung zugrunde; sie glaubten indessen, daß diese Reize zu einer Entzündung führten, und daß die Knochenbildung ein Produkt der Markentzündung sei. Schließlich hat auch Götsch ganz unbestimmt „allgemeine chemische, durch die Krebsinvagination hervorgerufene Prozesse“ als Ursache der Knochenbildung bezeichnet.

Im Gegensatz zu v. Recklinghausen bin ich, wie oben begründet, der Überzeugung, daß eine zyanotische Hyperämie, wenn sie überhaupt zum Wesen des osteoplastischen Karzinoms gehört, was bisher durch nichts erwiesen ist, keinesfalls die Hauptursache des elementaren Knochenumbaus darstellen kann, der sich hier abspielt, sondern daß sie höchstens ein begünstigendes Moment in gewissem Umfange darstellen mag. Dagegen muß ich

den von ihm an zweiter Stelle ausgeführten Gedanken in den Vordergrund rücken und die direkt wirkenden Reize als die eigentliche Ursache bezeichnen. Doch ist es auszuschließen, daß diese Reize zu einer entzündlichen Einwirkung auf das Mark führen, und daß die Knochenbildung auf dem Umwege einer Entzündung erfolgt. Das Markgewebe wird vielmehr durch die Karzinomentwicklung einfach substituiert, und erst im fertig gebildeten Stroma kommt es unter der direkten Einwirkung der Karzinomzellen zur Verknöcherung.

Auch Assmann, dessen eigene Theorie nach den weiter ausgeführten Befunden unmöglich aufrechterhalten werden kann, tritt dem Gedanken einer direkten chemischen Reizwirkung nahe, indem er die Auffassung als „durchaus begründet und beachtenswert“ bezeichnet, nach der „die mit einer Bindegewebswucherung einhergehende Knochenneubildung nichts anderes darstellt, als die spezifische Reaktion der sämtlichen Stützgewebe gegen die Karzinominvasion“. Wenn er sich dieser Anschauung nicht anschloß, so geschah dies, weil ihm nach den einheitlichen Befunden an regionären Nekrosen, die er zufällig — es handelte sich um vorgesetzte Stadien — in allen seinen Präparaten antraf, eine andere Deutung näher zu liegen schien. Außerdem schien ihm aber auch eine von Götsch angegebene Tatsache dagegen zu sprechen, die mit der Annahme einer solchen direkten Einwirkung nicht vereinbar schien. Götsch glaubte nämlich auch Knochenbildung in weiter Entfernung von jedem Krebsherde in völlig normalem Markgewebe gefunden zu haben. Über ein solches Vorkommen ist bisher von keiner Seite berichtet worden. Auch Assmann konnte keine bestätigende Befunde angeben. In meinen Untersuchungen habe ich, trotzdem ich große Strecken karzinomfreien Knochengewebes durchschnitten habe, niemals etwas Ähnliches gesehen. An sich wäre es ja wohl denkbar, daß bei einer Karzinomentwicklung, die zur Beeinträchtigung der mechanischen Leistungsfähigkeit führt, also vornehmlich bei den osteoklastischen Formen, auch in weiterer Entfernung aus statischen Gründen Knochenbildungsvorgänge auftreten, die als reparatorische oder kompensatorische Vorgänge aufzufassen wären. Die Anwesenheit solcher Bilder würde noch keineswegs mit der oben gegebenen Auffassung unvereinbar sein. Tatsächlich

habe ich aber auch an den von mir untersuchten Fällen osteoklastischer Karzinome höchst bemerkenswerterweise nicht das geringste von solchen Vorgängen feststellen können; auch an zahlreichen anderen, nur makroskopisch untersuchten Fällen habe ich nichts von einer auffälligen kompensatorischen Knochenwucherung wahrnehmen können, wie ja auch der unheilvolle mechanische Ausgang solcher osteoklastischer Karzinome gegen die Anwesenheit irgendwie erheblicher kompensatorischer Knochenneubildung spricht.

Die betreffende Angabe Götschs stützt sich auf einen Befund, von dem er eine Abbildung gegeben hat. Ich habe mir diese Abbildung immer und immer wieder angesehen und mit allem verglichen, was ich bisher an normalen und pathologischen Knochenbildern zu sehen bekommen habe: ich muß gestehen, daß ich mich nicht davon überzeugen konnte, daß das hier in dem Markgewebe zwischen den Fettzellen gezeichnete Gewebe überhaupt Knochengewebe ist. Ich glaube auch bestimmt, daß jeder, der mit Knochenbildern eingehender vertraut ist, mir beipflichten wird, wenn ich behaupte, daß das, was hier als Knochengewebe gezeichnet ist, zum mindesten in dem Bild nicht als solches überzeugend kenntlich ist.

Bei der prinzipiellen Bedeutung, die Assmann mit Recht den von Götsch gemachten Angaben zuschreibt, müßten erst einwandsfreiere Befunde vorgelegt werden, ehe man die von Götsch aufgestellte Behauptung als erwiesen hinnehmen kann, daß auch weitab von den karzinomatösen Herden, aber unter ihrer Einwirkung, im normalen Knochenmark Knochenneubildung erfolge. Und selbst wenn solche oder ähnliche Bilder gefunden würden, könnten sie zunächst noch mit Berechtigung als mechanisch-kompensatorische Vorgänge gedeutet werden. Jedenfalls kann durch die bisherigen Angaben nicht die aus allen sonstigen Bildern sich aufdrängende Auffassung als beeinträchtigt gelten, nach der die Hauptursache der Knochenbildungsvorgänge im osteoplastischen Karzinom auf chemische, von den Karzinomzellen ausgehende und direkt den bindegewebigen Anteil des Karzinoms zur Verknöcherung anregende Agentien zurückzuführen ist.

2. Über den Modus des Knochenabbaus und
Knochenanbaus im osteoplastischen
Karzinom.

I.

Wie bereits erwähnt, handelt es sich in den meisten Fällen bei den Knochenveränderungen im osteoplastischen Karzinom nicht um einen einfachen Anbau, sondern um einen komplizierteren Vorgang, einen elementaren Knochenumbau. Auf die Tatsache eines solchen Umbaus und die Analogie dieser pathologischen Vorgänge mit den physiologischen Prozessen des Wachstums wurde schon vor Jahren von Ziegler²⁰ ausdrücklich hingewiesen. Bei einem solchen Umbau muß in irgendeiner Weise eine Beseitigung des vorhandenen dem Anbau neuen Gewebes vorausgehen. Die naheliegende Annahme, daß dieser Abbau auf dem gewöhnlichen Wege der lakunären Resorption erfolge, stieß schon bei den ersten Untersuchern auf Schwierigkeiten, die sich daraus ergaben, daß die Zahl der gefundenen Riesenzellen in keiner Weise dem offenkundig reichlichen Abbau entsprach. Hierauf machte schon v. Recklinghausen aufmerksam, und seitdem zieht sich der auffällige Kontrast zwischen dem Befund an Riesenzellen und den vorhandenen Resorptionserscheinungen durch alle Angaben hindurch.

Dieser Kontrast bildete die Veranlassung, daß immer wieder der Versuch gemacht wurde, das Zustandekommen des Knochenabbaus sich auf einem anderen Wege zu erklären. Diese Versuche bewegen sich in vier Richtungen; es sollte der Abbau zurückzuführen sein:

- a) auf Destruktion nach Art der osteomalazischen Einschmelzung (v. Recklinghausen, Apolant, Erbslöh);
- b) auf osteoklastische Tätigkeit der Karzinomzellen selber (Wolff, Götsch);
- c) auf direkte Substitution des alten nekrotischen Knochens durch neugebildetes jugendliches Knochengewebe (Askanazy);
- d) auf lamelläre Abspaltung (Ernst, v. Muralt).

Es sei mir gestattet, auf diese vier Punkte nacheinander mit einigen Worten einzugehen.

a) Die Auffassung v. Recklinghausen's hängt eng zusammen mit den Anschauungen, die er über die Natur des kalklosen Knochengewebes in der Knochenpathologie überhaupt hat. Nach diesen Anschauungen v. Recklinghausen's, die sich in der Beurteilung der typischen Osteomalazie gleichsam konzentrieren, besteht die Möglichkeit, daß kalkloses Knochengewebe sowohl neugebildet und unverkalkt, als auch alt und entkalkt (halisteretisch) sein kann, so daß das Vorhandensein kalklosen Knochengewebes entweder als ein Zeichen des Knochenanbaus oder als ein Zeichen halisteretischen Knochenabbaus aufgefaßt werden könne. Die nächste Handhabe zur Entscheidung, ob das eine oder das andere der Fall sei, bot sich in dem Typ des vorhandenen Knochengewebes. Da das Knochengewebe des erwachsenen Menschen lamellären Bau hat, mußte etwa vorhandenes „geflechtartig geordnetes“ Knochengewebe, das sich auch schon bei schwacher Vergrößerung durch seine Struktur deutlich kenntlich macht, sich leicht als neugebildet ergeben, so daß für solches Gewebe allein die Deutung: neugebildeter unverkalkter Knochen möglich ist (vgl. aber S. 429 Erbslöh). Die Möglichkeit der zweiten Annahme beschränkte sich demnach auf das etwa vorhandene kalklose Knochengewebe, das dem Typ des normalen Knochengewebes entspricht, also lamellären Bau zeigt. Solches finden wir im osteomalazischen, wie im rachitischen Knochen in großer Ausdehnung in Form der bekannten osteoiden Säume und der ganz oder partiell kalklosen geschlossenen Haverschen Systeme.

Auf die Deutung dieser letzteren Knochengebiete allein erstreckt sich die eigentliche Streitfrage, indem von v. Recklinghausen für sie in den meisten Fällen die Annahme einer halisteretischen Entstehung in Anspruch genommen wurde, während von anderen maßgebenden Seiten (Cohnheim, Pommere, Schmorl) auch für sie in allen Fällen die erste Annahme als zutreffend erachtet wurde.

So einfach, wie Götsch¹⁸ es sich denkt, ist nun freilich die Entscheidung dieser Frage nicht. Götsch weist auf die Verschiedenheit hin, die in Form, Zahl und Anordnung der Knochenkörperchen in den verschiedenen Bezirken kalklosen Knochengewebes besteht, und möchte aus der Tatsache, daß die Knochen-

körperchen wenig zahlreich, gleichgerichtet und schmal sind, auf eine Entstehung durch Entkalkung, aus der Tatsache, daß die Knochenkörperchen zahlreich sind, ungeordnet liegen und plumpe Formen aufweisen, auf die Entstehung dieses Knochengewebes durch Ausbleiben der Verkalkung schließen. Was G ö t s c h mit dieser Trennung charakterisiert, die, schon äußerlich durch den Druck hervorgehoben, von ihm für eine neue Erkenntnis gehalten zu werden scheint, ist nichts anderes als die schon seit v. E b n e r allgemein bekannten verschiedenen K n o c h e n t y p e n s e l b e r . Jene gleichgerichteten usw. Knochenkörperchen finden sich in den Säumen, nicht weil diese alten entkalkten Knochen darstellen, sondern einzig und allein, w e i l d i e F i b r i l l e n l a m e l l ö s g e o r d n e t s i n d .

Und auch die Beweisführung G ö t s c h s erscheint nicht gerade glücklich. Er macht den angedeuteten Schluß von der Form usw. der Knochenkörperchen auf die Natur des kalklosen Gewebes, weil in den o s t e o m a l a z i s c h e n Säumen, die d o c h o f f e n k u n d i g h a l i s t e r e t i s c h s e i e n , eben jene gleichgerichteten usw. Knochenkörperchen vorhanden seien. Das nähert sich stark einer Petitio principii. Auch im osteomalazischen Knochen sind sie vorhanden, einzig und allein weil der Knochen l a m e l l ö s ist, und gerade um die N a t u r j e n e r Säume d r e h t s i c h j a d i e g a n z e S t r e i t f r a g e . Man sieht: was G ö t s c h zur Lösung der Streitfrage beiträgt, ist nur die Streitfrage selber¹⁾.

Wenn überhaupt bei der Neubildung H a v e r s s e r Systeme, die nach P o m m e r s grundlegenden Arbeiten nicht nur beim wachsenden, sondern auch beim ausgewachsenen Knochen vor sich geht, und bei der die Anbildung stets zuerst kalklos auftritt — wenn auch gewöhnlich die Verkalkung der Anlage fast unmittelbar erfolgt —, wenn bei dieser Neubildung die Verkalkung längere

¹⁾ Nebenbei möchte ich hier bemerken, daß ich dem Urteil, das S c h m o r l in der neuesten Ausgabe seiner „histologischen Untersuchungsmethoden“ über die von G ö t s c h angegebene Methode zur Darstellung der Knochenhöhlen und ihrer Ausläufer abgibt, nach eigenen Erfahrungen durchaus zustimmen muß. Wer die klaren und schönen Bilder der S c h m o r l schen Färbung kennt, wird die G ö t s c h s che Modifikation nicht für eine Verbesserung halten können.

Zeit auf sich warten läßt, wie man dies in gleicher Weise auch bei dem sicher neugebildeten geflechtartigen Knochengewebe der Osteomalazie und Rachitis beobachten kann, so müssen jene Säume und Systeme lamellös geordneten kalklosen Knochens entstehen, sie müssen also jene von Götsch erwähnten Kennzeichen aufweisen. Die lamellöse Anordnung kann also unmöglich allein für ein Zeichen der Hali sterese genommen werden, wie Götsch dies in seinen Ausführungen nahelegt. Die Streitfrage besteht eben darin, ob dieses lamellös geordnete resp. parallelfasrig geordnete Knochengewebe in dem einen oder anderen Sinne zu deuten ist.

Auf eine ausführliche Wiedergabe der Gründe, die v. Recklinghausen veranlaßten, für das Knochengewebe der zuletzt genannten Formen eine Entkalkung präexistierenden kalkhaltigen Knochens anzunehmen, glaube ich hier verzichten zu können, ebenso wie auf die Zusammenstellung der Argumente, die seine Gegner gegen seine Deutung und für ihre Auffassung vorbrachten. Alles, was ich hier zu sagen hätte, ist in einer Arbeit, die gerade beim Niederschreiben dieser Ausführungen erschienen ist, nämlich von Loos ³⁷, eingehend und klar ausgesprochen worden:

Nur auf zwei Punkte möchte ich hinweisen, die vielleicht den Argumentationen Looss als Zusatz und Stütze dienen könnten. Der erste bezieht sich auf die mikroskopischen Bilder, die von v. Recklinghausen und seinen Schülern als Zeichen von Rückbildungsprozessen innerhalb und in der Umgebung der kalklosen Säume des osteomalazischen Knochens beschrieben wurden, der zweite auf die bereits erwähnten Gitterfiguren.

v. Recklinghausen gab als charakteristisch für die in Einschmelzung begriffenen kalklosen Säume der Osteomalazie an, daß sie „ärmer an Knochenkörperchen und Knochenkanälchen“ wären, und daß „von den Verzweigungen der letzteren meist nur Bruchstücke zu erkennen wären.“ Ferner sollen die „Konturen der Knochenkörperchen verwischen“ sein und „Protoplasma und Kern der Knochenzellen auch mit den zweckmäßigsten Tinktionsmitteln nicht deutlich hervortreten“. Der weitere Umstand, daß er bei seiner Luft- resp. Gasfüllung die Knochenhöhlen in den Säumen nicht darstellen konnte, ebensowenig wie die Interfibrillär räume, führten ihn zu der Annahme, daß durch Verbackung der

Fibrillen allmählich Knochenhöhlen und Intersfibrellärräume verloren gingen, die Knochenzellen verschwanden, und allmählich vom Rande her die Auflösung erfolgte.

Man muß zugeben, daß bei der Karminfärbung die Knochenhöhlen in den osteoiden Säumen des osteomalazischen Knochens oft nicht die charakteristische Zackenform aufweisen. Der Unterschied gegenüber den Knochenhöhlen des kalkhaltigen Knochens wird um so auffälliger, weil in letzteren bei gut gewässerten Hämalaunpräparaten sehr häufig noch die Anfangsteile der Ausläufer mit gefärbt sind und dadurch der zackige Charakter der Knochenhöhle noch schärfer hervortritt. Und manchmal erscheinen auch die (mit Ammoniakkarmin) rot gefärbten Kerne in dem roten Untergrund der Grundsubstanz des kalklosen Knochens etwas blasser als in der ungefäßt bleibenden Grundsubstanz des verkalkten Knochens. Es läßt sich jedoch leicht erweisen, daß es sich hier um nur optische resp. tinctorielle Erscheinungen handelt. Bei Hämalaunfärbung habe ich niemals, auch nicht an einer einzigen Stelle, irgend welche Beeinträchtigung der Kernfärbung an den kalklosen Säumen nachweisen können. Hier und besonders bei der aufeinanderfolgenden Einwirkung von Hämalaun, Salzsäurealkohol und Ammoniakkarmin treten die meist etwas vulminöseren Kerne der osteoiden Zonen in absolut einwandsfreier Färbung an allen Stücken heraus. Besonders schön zeigen dies bei der zuletzt erwähnten Färbung die tiefblauen Kerne in dem roten Untergrund der kalklosen Knochensubstanz. Auf der anderen Seite kann man durch die Schmorlsche Färbung stets nachweisen, daß auch die Ausbildung der Höhlen und Ausläufer in dieser osteoiden Zone nichts von Verkümmерung zeigt. Ebenso konnte ich durch die eingangs erwähnte Modifikation der Luftfüllung in jedem einzelnen Falle erweisen, daß auch die kalklosen Säume überall Knochenhöhlen und Ausläufer in durchaus regelmäßig und unverkümmelter Form aufweisen. Und schließlich konnte ich auf die gleiche Weise zeigen, daß luftfüllbare Intersfibrellärräume durch dichteste Gitterbildung im ganzen überhaupt vorhandenen kalklosen Knochengewebe nachzuweisen sind, besonders auch an den osteoiden Säumen. Es kann mithin

von einem „Verbacken der Fibrillen“, von einem „Verschwinden der Interfibrillärräume und der Knochenhöhlen“, wie von Schwund oder Nekrose der Knochenzellen in den osteoiden Säumen nicht gesprochen werden. Ausführlich habe ich diese Punkte in der bereits zitierten Arbeit³⁴ dargestellt.

Aus diesen und aus den schon von Loosser zusammengestellten Gründen muß ich mit Loosser nicht nur den Vorgang der Halisterese bei den hier in Rede stehenden Bildern des osteomalazischen Knochens als nicht erwiesen bezeichnen, sondern ich muß die Annahme der Halisterese überhaupt für eine irrite Deutung der Befunde ansprechen. Und ich muß mich durchaus Loosser anschließen, wenn er genau das Gleiche auch für die histologisch mit der Osteomalazie identische Erkrankung, die Rachitis, gelten läßt.

Man kann daher meiner Ansicht nach weder von „typischen osteomalazischen Knochenbildern“, noch von „malazischen Säumen“ sprechen, noch auch von einer „osteomalazischen Destruktion“ im Sinne eines halisteretischen Knochenabbaus.

Es dürfte sich, wie ich hier in Parenthese bemerken möchte, vielleicht empfehlen, die Bezeichnung Osteomalazie als pathologisch-anatomischen Begriff überhaupt fallen zu lassen, da sie doch immer unmittelbar die Vorstellung eines Weichwerdens harter Knochens und damit den Vorgang einer Entkalkung suggeriert. Das richtige Verständnis des osteomalazischen Knochenprozesses wird ermöglicht durch die von Pommere festgestellte Tatsache eines steten inneren Umbaus auch im fertigen Knochen, eines Umbaus, der von den Haversschen Gefäßkanälen aus auf dem Wege der aufeinander folgenden Resorption und Apposition vor sich geht. Für die einfache Atrophie konnte Pommere zeigen, daß nicht so eine Zunahme der Resorption das Wesen der Erkrankung darstelle, sondern vielmehr ein erhebliches Zurückbleiben der Apposition, die die durch die Resorption geschaffenen Defekte nur höchst unvollkommen deckt. Auch das Wesen des osteomalazischen Knochenprozesses besteht in einem Mißverhältnis zwischen Resorption und Apposition — aber nicht in einfach quantitativer Beziehung, sondern auch in qualitativer Beziehung. In beiden Beziehungen ist die normale Regulierung verloren gegangen. Die

Apposition folgt nicht in richtigem Abstand der Resorption, sondern bleibt meist weit zurück: es werden daher die resorptiven Defekte viel größer als unter normalen Verhältnissen und sie werden später und auch dann nur höchst unvollkommen gedeckt. Manchmal aber schießt auch die Apposition über das Ziel hinaus (Enostose!); am ausgesprochensten ist dies bei jener Abart der Osteomalazie der Fall, die wir als die hypertrophische Form kennen und die gewöhnlich als *Ostitis fibrosa s. deformans* bezeichnet wird. Aber auch in qualitativer Beziehung ist die Regulierung verloren gegangen, indem nämlich erstlich der neugebildete Knochen gar nicht oder erst sehr spät verkalkt, und zweitens indem die ersetzende Apposition auch innerhalb der Kompakte sehr häufig gegen die Norm, unter Änderung des Typs, geflechtartig geordnetes Knochengewebe liefert.

Es handelt sich also bei der Osteomalazie nicht um ein einfaches Zurückbleiben der Apposition, wie bei der Atrophie, sondern um eine fehlerhafte Richtung, die die Apposition einschlägt: um einen dystrophischen Prozeß.

Im Wesen der gleiche Prozeß findet sich bei der Rachitis wieder, modifiziert nur durch den Umstand, daß es sich um wachsenden Knochen handelt. Hierdurch ist es bedingt, daß infolge des intensiveren Umbaus die mechanischen Störungen rascher bemerkbar sind und daß die Mehrleistung der Apposition häufiger im Vordergrund steht als bei der typischen Osteomalazie. Aber schon Pommer konnte zeigen, daß mit zunehmendem Alter der rachitischen Kinder sich auch in diesen Beziehungen die histologischen Bilder denen der puerperalen Osteomalazie nähern. Und seitdem ist eine Fülle von Fällen beschrieben worden, teils als späte Rachitis, teils als frühe oder kindliche Osteomalazie, teils als Osteopsathyrosis, die in allen Nuancen die Brücke zwischen den beiden Haupttypen bilden. Es will mir scheinen, als wäre es empfehlenswert, nach der histologischen Grundlage diese Erkrankungen im Gegensatz zur Knochenatrophie mit dem Ausdruck der Knochen-dystrophie (*Osteodystrophia*) zusammenzufassen. Man würde dann pathologisch-anatomisch als Unterarten eine *Osteodystrophia infantilis* (Rachitis), eine *Osteodystrophia juvenilis* („Rachi-

tis tarda“ oder „frühe Osteomalazie“), eine *Osteodystrophia pueralis* (typische Osteomalazie) und eine *Osteodystrophia senilis* (Osteomalacia senilis) unterscheiden können.

Ich glaube, daß ein solcher Vorschlag wohl diskutierbar ist. Damit würde auch der Streit, ob man bei einem Auftreten der Erkrankung in späteren Kinder- oder Pubertätsjahren von einer *Rachitis tarda* oder von einer *frühen Osteomalazie* sprechen solle (Loosser³⁷, Axhausen^{28, 32}), endgültig erledigt sein.

Wenn nun auch halisteretische Vorgänge für die osteoiden Säume der osteodystrophischen Knochen abgelehnt werden müssen, spielen solche Entkalkungsprozesse vielleicht bei dem Abbau des osteoplastischen Karzinoms eine Rolle? Der Fall wird hier noch etwas komplizierter, weil Ebslöh auch für den neu gebildeten geflechtartig geordneten Knochen der osteoplastischen Karzinome die Möglichkeit eines sekundären halisteretischen Abbaus annahm, so daß nun auch für das geflechtartig geordnete kalklose Knochengewebe die gleiche Frage nach seiner Natur entsteht. Auch machte Ebslöh für das osteoplastische Karzinom neue mikroskopische Angaben, die sich auf die Umgebung des kalklosen Gewebes bezogen. Er gab an, daß an vielen Stellen „der kalkhaltige Knochen eingeschlossen lag in ein verquollenes, stellenweise aufgefaseretes Gewebe, das durch seine in bestimmten Abständen stehenden kleinen kantigen Höhlen als einstiges Knochengewebe zu erkennen war“. Hier sei das Gewebe in Schmelzung übergegangen.

Über die Anordnung und Ausdehnung kalklosen Knochengewebes in meinen Fällen habe ich in der vorausgehenden Beschreibung nähere Angaben gemacht. Zusammenfassend möchte ich hervorheben, daß die Verbreitung des kalklosen Knochengewebes entsprechend der außerordentlich reichlichen Knochenbildung sehr groß ist, da auch hier wie überall der Knochen kalklos angelegt wird. Der Umstand aber, daß in meinen Fällen die Kalkablagerung fast ausnahmslos der Anbildung jungen Knochengewebes wie in der Norm fast unmittelbar folgt, bewirkt, daß trotz großer Verbreitung die Menge vorhandenen kalklosen Knochengewebes nur gering ist; es findet sich fast nur in Form zarter Randsäume und schmalster Kuppen. Über

die etwas erheblichere Ausdehnung im Fall 3 habe ich vorher gesprochen. Diese Befunde vermögen die Tatsache nicht abzuschwächen, daß die fast unmittelbare Verkalkung des angebildeten Knochengewebes das Charakteristische für das osteoplastische Karzinom ist.

In allen Präparaten ergab sich nun der gleiche Befund: überall da, wo offenkundiger Abbau vorlag, wie z. B. in der Femur- und Humeruskompakta bei vorschreitender Tumorentwicklung, fand sich über haupt nichts von kalklosem Knochengewebe. Und nirgends fand sich ein solches, wo nicht auch deutliche Zeichen vorwärtsschreitender Knochenanbildung vorhanden gewesen wären, sei es, daß spindlige Osteoblasten die Säume der Randbezirke deckten, wobei Umbildungsbilder häufig waren, sei es, daß eine einfache Zellwucherung in der Umgebung des neugebildeten Knochens zu erkennen war, wobei auch wiederum Umbildungsvorgänge erkennbar waren, ohne daß die Zellen sich zu richtigen Besätzen ordneten, sei es schließlich, daß das kalklose Gewebe die am meisten zentral gelegenen Kuppen metaplastisch verknöcherten Stromagewebes darstellten. Da überall, wie vorher eingehend beschrieben, die Verknöcherung in den Räumen von den Wandungen zur Mitte vorschreitet, muß es sich auch im letzteren Falle um die Bezirke jüngster Knochenbildung handeln. Noch weitere beweisende Befunde, wie z. B. der Einschluß von Pigment, das in den umgebenden Bindegewebsszellen reichlich vorhanden ist, in einzelnen Knochenzellen bei metaplastischer Verknöcherung, wurden ebenfalls erwähnt.

Daß an solchen Stellen geflechtartig geordneten Knochengewebes Erschlöß Gitterfiguren gefunden haben mag, kann nach dem, was ich darüber ausführte, nicht wunder nehmen; sie zeigen eben nur ganz allgemein das Vorhandensein kalklosen Knochengewebes an. Und wenn Erschlöß von einer Halisterese auch des neugebildeten Knochens spricht, so wird man annehmen können, daß dies von ihm wohl eben wegen des Nachweises der Gitterfiguren geschehen ist.

Bei einem eingehenden Studium meiner zahlreichen Präparate konnte ein Zweifel darüber nicht aufkommen, daß alle vorhandenen Bilder übereinstimmend dafür sprachen, daß alles vorhanden -

den e kalklose Knochengewebe einer frischen Anbildung seine Entstehung verdankt.

Welche Bilder Erbslöh mit der oben wiederholten Beschreibung gemeint hat, ist aus der Angabe selber nicht klar ersichtlich. „Auffaserndes Gewebe“ sah ich wohl auch in der Umgebung knöcherner Balken: hier handelte es sich um die erste fibrilläre Anlage jungen Knochengewebes, das sich um alte Balken ablagerte und in dem an vielen Stellen einige Fibrillenbündel in Büschelform aus dem Gewirr der übrigen herausragten (s. Fig. 1, Taf. VIII). Niemand wird daran zweifeln können, daß diese „Auffaserung“ auf junge Anbildung fibrillärer Substanz zurückzuführen ist. Ein zellarmes, vielleicht „verquollenes“ Bindegewebe sah ich im Fall 4 dem kalkhaltigen Knochen angelagert. An manchen Stellen zeigte es deutliche Umbildung zu Knochengewebe (Fig. 3, Taf. IX). Ein Blick auf die Figur zeigt, daß dieses Bindegewebe, das mit scharfer Grenze und deutlichem Kontrast sich an das lamellöse kalkhaltige Knochengewebe anlegt, nicht gut aus dem Knochengewebe entstanden sein kann; und das vorhandene Knochengewebe in dem Bindegewebe (Fig. 3 M. Kn., Taf. IX) zeigt sich durch den unregelmäßigen Bau als neugebildet an; dazu ist die Grenze gegen den benachbarten lamellösen Knochen scharf sichtbar. Die vorhandenen Bilder zeigen auch hier einwandsfrei, daß es sich um metaplastische Knochenbildung aus dem an den Wandungen etwas verbreiterten Bindegewebstroma des Karzinoms handelt, nicht um die Umwandlung lamellären Knochens in „verquollenes“ Bindegewebe.

Nach der Erkenntnis der wahren Natur der Gitterfiguren und nach allen sonstigen Befunden in den von mir untersuchten Präparaten halte ich die Auffassung für gerechtfertigt, daß auch im osteoplastischen Karzinom ein halistereitischer Knochenabbau auszuschließen ist, und daß das vorhandene kalklose Knochengewebe einzig und allein neugebildeten, noch nicht verkalkten Knochen darstellt.

b) Die Ansicht, daß die Karzinomzellen selber osteoklastische Funktionen übernehmen könnten, wurde, wie bereits erwähnt, zuerst kurz von Wolff ausgesprochen und dann von Götsch mit Entschiedenheit vertreten.

Es handelt sich hier insofern um eine prinzipielle Frage, als dann epithelialen Elementen (den Karzinomzellen) eine Funktion zugesprochen würde, die unter allen sonstigen bekannten Verhältnissen allein den Bindegewebszellen resp. Endothelzellen zukommt. Es bedarf überzeugender Bilder, um eine solche Annahme zur Tatsache zu erheben.

Ich habe auf solche Bilder mit besonderem Eifer gefahndet, wozu mir die zahlreichen untersuchten Stücke des in allen Stadien begriffenen Umbaus des Humerus 1 und des Femur 4 besonders günstige Gelegenheiten boten. Ich muß nach eingehenden Untersuchungen diese Annahme vollkommen ablehnen.

Die in folgendem zusammengestellten Ergebnisse meiner Untersuchungen über den Modus der Resorption überhaupt enthalten zugleich die Ansicht, die ich mir über die Frage der direkten Beteiligung der Karzinomzellen am Knochenabbau bilden mußte. Ich beschränke die Angaben zunächst auf die Befunde an den genannten kompakten Knochen; ihnen lasse ich einige Bemerkungen über die gleichen Verhältnisse in der Spongiosa folgen.

Zunächst muß ich sagen, daß ich die Angabe des Fehlens oder der unverhältnismäßig geringen Zahl von mehrkernigen Osteoklasten, die sich fast überall findet, durchaus nicht für alle Stadien des Knochenabbaus unterschreiben kann. Von E r b s l ö h wurde schon kurz erwähnt, daß er „namentlich in der Kompakta mit dem Vordringen des Tumors in den H a v e r s schen Kanälen die lakunäre Resorption durch Osteoklasten Hand in Hand gehen sah“. Diese Angaben habe ich zunächst für die Bilder aus der Kompakta durchaus zu bestätigen. Wo immer in meinen Präparaten die Ansiedlung der Karzinomzellen im Gefäßlumen der H a v e r s schen Kanäle sichtbar wurde — und diese Bilder fand ich besonders in Stücken des Falles 1 in größter Verbreitung —, machte sich sofort an den Wandungen die typische lakunäre Resorption mit Anwesenheit von Riesenzellen geltend, und dies dauerte bis zu einer nicht unerheblichen Erweiterung der Kanäle an. Zweierlei aber fällt hier sehr auf: zunächst die Flachheit und Kleinheit der Lakunen und dann die Form der Osteoklasten.

Was die Form der Lakunen betrifft, so bestand ein nicht unerheblicher Unterschied zwischen diesen Lakunen und denen, die man sonst wohl beim Knochenabbau zu finden gewohnt ist, und wie

ich sie in größter Verbreitung bei den osteoklastischen Karzinomen antraf. Hier zeigten sich die charakteristisch ausgesägten, wie ausgemeißelten Konturen, die halbkreisförmigen, tief einschneidenden Buchtens, es fanden sich kreisförmige Löcher als Zeichen der flächenhaft angeschnittenen Lakunen, und — was am zweiter Stelle herzuheben ist — die ausfüllenden Osteoklasten waren groß, massig, von beträchtlicher Dicke und mit sehr zahlreichen Kernen versehen. Zum Unterschied hiervon waren bei der lakunären Erweiterung innerhalb des osteoplastischen Karzinoms die Lakunen ohne Ausnahme kurz und flach, die ausfüllenden Osteoklasten klein, dünn, zuweilen halbmondförmig, walzenförmig oder fast spindlig, die Zahl der Kerne, die gewöhnlich in einer Reihe angeordnet waren, betrug höchstens 5, meist 4, 3, ja sehr häufig nur 2. Mit der Entwicklung des Karzinoms machen die größeren Formen immer mehr den kleineren, kernarmen Platz.

Von einem gewissen Stadium der Entwicklung an fand ich Bilder, die die Angaben der Autoren über das Fehlen der Riesenzellen trotz offensichtlicher Resorption durchaus zutreffend erscheinen lassen. Eins muß jedoch sofort betont werden, die Tatsache nämlich, daß auch jetzt noch die Konturen der Wandung unzweifelhaft lakunär sind, wenn auch die Kürze und Flachheit der Lakunen hier noch ausgesprochener ist als in den früheren Stadien, und wenn es auch vorkommen kann, daß infolge dieser Lakunenformationen bei s c h w a c h e r Vergrößerung die Wandungen fast glatt erscheinen. Während nun in den vorher erwähnten Stadien bereits konstatiert werden konnte, daß zwischen den drei- und zweikernigen Osteoklasten auch einkernige Zellen von sonst gleichem Bau als Ausfüllung gleichgeformter Lakunen auftraten, so bestand die Ausfüllung der Lakunen in dem zuletzt erwähnten Stadium fast ausschließlich aus solchen einkernigen Zellen. Nur selten fand ich in diesem Stadium zwischen den einkernigen Zellen auch noch hier und da zwei- und dreikernige, sonst fast gleichgebaute Zellen. Diese einkernigen Zellen ließen sich in meinen Fällen durch ihre Kleinheit, ihre walzenförmige oder elliptische Gestalt und ihre kleinen, meist länglichen, stets intensiv gefärbten Kerne leicht und sicher von den großen, rundlichen, groß- und blaßkernigen Karzinomzellen unterscheiden. Ihrer ganzen Erscheinung nach muß man sie als Abkömmlinge des Bindegewebes auffassen, wenn sie

auch manchmal ihr etwas reicherer Zelleib von den Bindegewebeskörperchen des umgebenden Stromas unterscheidet. Diese einkernigen lakunenfüllenden Zellen fand ich häufig über die ganze Wandung mehrerer nebeneinanderliegender Resorptionsräume verteilt, und nur hier und da unter ihnen eine zweikernige, kaum größere Zelle. Diese Beziehung von drei- und zweikernigen Zellen zu den einkernigen, die alle in gleicher Weise den flachen Lakunen unter völliger Anpassung anliegen, sowie die Regelmäßigkeit, mit der die einkernigen Zellen sich in einem gewissen Stadium der Entwicklung in den Lakunen finden, wo offenkundige vorschreitende Resorption, jedenfalls nirgends ein Zeichen von Apposition vorhanden ist — diese Tatsachen verschafften mir die Überzeugung, daß es sich auch bei diesen einkernigen Zellen um knöchenerstörende Elemente, um Osteoklasten handelt. Fig. 6, Taf. IX zeigt eine besonders charakteristische Stelle dieser Art. Ähnliche Bilder mögen es gewesen sein, die Courvoisier gesehen hat, als er einkernige Zellen als Inhalt der Lakunen beschrieb. Es muß an der Eigenart des von ihm untersuchten Materials gelegen haben, daß er die Zellen nicht von den umgebenden Karzinomzellen unterscheiden konnte, was in meinen Fällen mit völliger Sicherheit möglich war. Und auch von v. M u r a l t wurde die Anwesenheit solcher einkernigen lakunenfüllenden Zellen — allerdings im Osteosarkom — beschrieben, worauf ich gleich zurückzukommen habe.

Bei diesen stets wiederkehrenden Bildern, bei der zweifellos vorhandenen massenhaften Resorption, bei dem Fehlen sonstiger Osteoklasten wird man an den knöchenerstörenden Funktionen dieser Zellen um so weniger zweifeln können, als in allen diesen Präparaten ein Beweis oder auch nur eine Stütze für die Annahme, daß die Karzinomzellen selber den Knochenabbau betreiben, nicht gefunden werden konnte. Wohl hat man, wie schon bei der Beschreibung der Präparate erwähnt, manchmal den Eindruck, als ob ein direktes Eindringen der Karzinomzellen in den Knochen vorliege. Allein bei stärkster Vergrößerung sieht man immer wieder, daß vorhandene Lakunen nicht von den Karzinomzellen, sondern von jenen schmalen einkernigen Zellen eingenommen werden, die sich zwischen Knochen und Karzinomzellen einschieben (vgl. Fig. 6, Taf. IX). Manchmal kann man diese Befunde auch an weniger

feinen Schnitten erheben, an Stellen nämlich, wo sich die Karzinomstränge etwas von der Wand durch den Prozeß zurückgezogen haben. Häufig genug sind dann diese der Wand und ihren lakunären Buchten anliegenden einkernigen Zellen nicht mit zurückgetreten, sondern bleiben nun deutlich erkennbar den Lakunen der Wand anhaftend. Manchmal auch bilden die einkernigen Zellen, wenn sie sich mit zurückziehen, den peripherischen Besatz des karzinomatösen Markrauminhalts. In allen Fällen, in denen dünne Schnitte angelegt werden konnten, ließen die Bilder keinen Zweifel in ihrer Deutung zu. Wenn einmal auch bei starker Vergrößerung Karzinomzellen direkt der Wand anlagen, vermochte ich niemals an der Wand eine Unregelmäßigkeit zu entdecken, etwa so, daß sich eine solche Zelle in eine vorhandene Lakune hineinlegte. Wenn aber den Karzinomzellen überhaupt eine aktive Beteiligung bei der Knochenresorption zugesprochen werden soll, so müßte man doch gerade solche Bilder in größter Häufigkeit erwarten — wenigstens unter der Annahme, daß eine solche Resorption die uns bekannte lakunäre Form annähme. Gegen eine Resorption anderer Art, wie sie von anderen Beobachtern als lamelläre Abspaltung, glatte Resorption u. a. m. hier und da beschrieben, immer aber von autoritativer Seite wieder energisch bestritten wurde, spricht der in solchen Fällen stets vorhandene lakunäre Kontur, wenn auch die einzelne Lakune nur kurz und seicht ist. Gegen die Annahme, daß hier vielleicht unter dem Einfluß derandrängenden Karzinomzellen die Resorption unter Entkalkung und Einschmelzung erfolgt, spricht außer dem lakunären Kontur, der schon erfahrungsgemäß die Anwesenheit kalklosen Gewebes an solchen Stellen unwahrscheinlich macht, der Umstand, daß ich an unvollkommen entkalkten Schnitten und Karminfärbung an solchen Stellen niemals kalkloses Gewebe finden konnte.

Einem Einwurf ist aber hier sofort zu begegnen, der gegen die gegebene Deutung dieser einkernigen Zellen erhoben werden könnte. Es könnte eingewandt werden, daß es sich bei ihnen um die ersten Zeichen beginnender Apposition handeln könne, dergestalt, daß die einkernige Zelle den Osteoblasten vorstelle, der sich soeben erst zur Ausfüllung der Lakune angelegt habe. Solche Bilder finden sich erfahrungsgemäß nicht selten da, wo die Apposition die Resorption abzulösen beginnt. Auch in meinen Präparaten

fanden sie sich hier und da in der Umgebung offenkundiger Apposition. Man sieht hier in zahlreichen Stadien, wie solche Zellen unter Ausfüllung der Lakunen eine allmählich zunehmende färbbare Substanz abgelagert haben, die, von benachbarten Zellen her untereinander zusammenschmelzend, sich als neugebildetes Knochengewebe dokumentiert, das sich der vorhandenen lakunären Resorptionsfläche als schmaler Saum anlegt. Hier kann ein Zweifel darüber nicht bestehen, daß wir es mit einer knochenbildenden Zelle zu tun haben, die eben ihre Arbeit auf der vorhandenen Resorptionsfläche beginnt. Dies vermag aber jene oben gegebenen Beobachtungen nicht zu erschüttern. Man müßte sich dann vorstellen, daß z. B. in drei nebeneinander liegenden, von Karzinomzellen dicht erfüllten Räumen, die alle drei ringsherum jene oben beschriebenen Bilder zeigen, genau zu derselben Zeit sich in die überaus zahlreichen Lakunen Osteoblasten hineingelegt haben, die alle zusammen zu gleicher Zeit und wie auf ein Kommando mit der ersten Ausfüllung der Lakunen beginnen, wobei es aber noch in keinem einzigen Falle zu einer als solchen wahrnehmbaren Knochenanbildung gekommen ist. Diese Vorstellung würde um so unwahrscheinlicher sein, als man dann annehmen müßte, daß nur in den vereinzelten, im übrigen ebenso geformten Lakunen, in denen eine kaum größere, aber zweikernige Zelle liegt, die Resorption vorschreitet.

An und für sich hat die Auffassung, daß solche einkernigen Zellen einmal als Osteoklasten, ein anderes Mal als Osteoblasten gedeutet werden, durchaus nicht das Widersprechende, wie es zunächst scheinen mag. Haben sich doch alle maßgebenden Forscher für den innigen Zusammenhang zwischen beiden Zellarten ausgesprochen, und erblicken viele von ihnen doch in den typischen Riesenzellen eine Quelle der Entstehung für die später an ihre Stelle tretenden Osteoblasten. Unter dieser geläufigen Ansicht würde es sogar als durchaus annehmbar erscheinen, daß dieselbe einkernige Zelle nach Beendigung ihrer osteoklastischen Funktion, abhängig von uns allerdings in jeder Beziehung unbekannten Einflüssen, zu osteoblastischer Tätigkeit übergeht. Wollte man solche Zellen deswegen als Osteoblasten bezeichnen, die osteoklastische Funktionen gewinnen, so könnte man dies nur als ein Spiel mit Worten bezeichnen. Selbstverständlich läßt sich histo-

logisch niemals feststellen, ob es dieselbe Zelle ist, die die erste Ausfüllung einer Lakune beginnt, und die vorher die Lakune geschaffen hat. Nach der herrschenden Auffassung kann man es jedenfalls als durchaus möglich hinstellen. Als Tatsache muß ich es jedenfalls bezeichnen, daß bei dem Vordringen der karzinomatösen Stränge in die Knochensubstanz in solcher Häufigkeit und solcher Regelmäßigkeit und Ausdehnung einkernige, von den Krebszellen leicht zu unterscheidende und zu den Bindegewebszellen gehörige kleine Zellen, unter genauer Anpassung der Form, in kleinen Lakunen liegen, daß man sie in ihrem Auftreten nicht als Knochenbildner, sondern samt den unter ihnen verstreuten, ebenfalls kleinen zwei- und dreikernigen Zellen als Knochenzerstörer auffassen muß. Nicht unerwähnt möchte ich lassen, daß sich eine entsprechende Form des Knochenabbaus auch im transplantierten Knochen wiederfindet; ich verweise auf meine diesbezüglichen Ausführungen a. a. O. 31, 35.

Nicht unerwähnt möchte ich in diesem Zusammenhange lassen, daß auch in dem grundlegenden Werke von Kölliker einkernige Zellen als Osteoklasten zugelassen wurden, wenn auch Einzelheiten dieses Modus nicht geschildert werden. Und weiter wurden auch von v. M u r a l t im Knochen s a r k o m Bilder beschrieben, in denen kleine Lakunen (lacunes en miniature) von einkernigen Zellen regelrecht ausgefüllt wurden, die er wegen der Übereinstimmung von Lakune und Zellform als einkernige Osteoklasten auffassen zu müssen glaubte. Hier würden auch aus begreiflichen Gründen keine prinzipiellen Bedenken der Annahme v. M u r a l t s gegenüberstehen, daß diese einkernigen Zellen mit den Geschwulstzellen (Sarkomzellen) genetisch zusammengehören.

Nach allem aber, was ich in meinen zahlreichen Fällen von Knochenkarzinom gesehen habe, muß ich diese einkernigen Osteoklasten als Abkömmlinge des bindegewebigen Anteils des Karzinoms ansehen, und ich muß von ihnen, nicht von den eindringenden Karzinomzellen, die Aufzehrung der Knochenwandung abhängig machen.

Die Abbildung, die Götsch seinen Ausführungen beigibt, vermag mich nicht von dem Gegenteil zu überzeugen. Man sieht

hier bei mittlerer Vergrößerung einen Knochenbalken in ziemlich gerader Linie mit dichtgedrängten Karzinomzellen zusammenstoßen. Eine Grenzkontur ist nicht gezeichnet, vielmehr scheint das eine in das andere ohne Grenze überzugehen. Da die Knochenoberfläche nach Götsch eine Resorptionsfläche darstellen soll, kann ein solcher Übergang nicht stattfinden. Es müßte vielmehr ein Grenzkontur vorhanden sein, der aber in diesem Falle von den dichtgedrängten Zellen größtenteils überdeckt zu sein scheint, wie dies bei mittlerer Vergrößerung und nicht ganz dünnen Schnitten nicht selten der Fall ist. Meiner Ansicht nach geht es aus der Zeichnung nicht hervor, ob es sich um eine Resorptionsfläche, Appositionsfläche oder neutrale Fläche handelt. Am wahrscheinlichsten ist mir noch das letztere, und zwar scheinen sich die angrenzenden Karzinomzellen etwas über den wohl schräg getroffenen Knochenrand herüberzulegen. Zum Beweise der osteoklastischen Wirkung der Karzinomzellen selber bedarf es meiner Ansicht nach überzeugenderer Bilder, und ich muß wiederholen, daß ich solche trotz eifrigem Suchens in keinem meiner Fälle finden konnte. Und gerade da, wo die Resorption am schönsten und ungestörtesten verläuft, wo das vorhandene Knochengewebe sichtlich rasch vor denandrängenden Karzinomzellen einschmilzt, gerade bei der reinen osteoklastischen Form der Karzinome konnte ich ebenso sicher feststellen, daß die Karzinomzellen selber an der hierbei tätigen Resorption keinen Anteil haben, und dies hier um so leichter, als die Osteoklasten in allen Fällen kernreiche Formen aufwiesen. Bei dem Fall 7 (zweiter Lendenwirbel) z. B. sprach nicht das geringste dafür, daß die Riesenzellen genetisch mit den Karzinomzellen zusammenhingen. Wohl fand ich in diesem Falle auch unter den Karzinomzellen manchmal recht große Formen, doch waren solche Karzinomzellen rundlich, enthielten meist nur einen oder wenige große blasse Kerne und ein zart gefärbtes Protoplasma, während die Osteoklasten unregelmäßige oder eckige Formen zeigten, außerordentlich kernreich waren (bis 40) und eine Färbung des Zelleibs aufwiesen, die in ihrer Intensität etwa der Färbung des arrodierten Knochens selber gleichkam. Außerdem stießen in diesem Falle die Reihen der Osteoklasten zunächst an das Bindegewebe des Karzinoms, das sie von den Karzinomzellen selber deutlich trennte.

Wenn man nun zur Beurteilung der Angaben über das seltene Vorkommen von Riesenzellen im osteoplastischen Karzinom die Verhältnisse innerhalb der Spongiosa in meinen Fällen prüft, so sieht man zunächst, das in manchen Fällen das Fehlen der Osteoklasten in der Natur der Sache liegt. Es sind dies die Fälle, die in den vorangehenden Seiten als *reine osteoplastische Formen* bezeichnet wurden. Hier erfolgt die umfangreiche Knochenanbildung innerhalb der Spongiosa, während die alten Balken selber unverändert bleiben. Diese Bilder fand ich im Fall 3, 7 und 9. Andererseits gibt es ganz weit vorgesetzte Stadien, in denen das vorhandene dichte, neugebildete Knochennetz von locker gefügten Karzinomzellen ausgefüllt ist. Hier sieht man fast nichts mehr von einer fortschreitenden Resorption, und auch die Knochenanbildung innerhalb des spärlichen Stromas ist auf einen sehr geringen Umfang eingeschränkt. Der ganze Prozeß scheint — wenigstens im Innern — zur Ruhe gekommen zu sein, und der Fortschritt geht fast ausschließlich an der periostalen Oberfläche vor sich. Auch in diesen Fällen — Rippe von Fall 1, Sternum von Fall 4 z. B. gaben solche Bilder — kann das Fehlen der Riesenzellen nicht wundernehmen. Wo nun aber innerhalb der Spongiosa Abbau dem Anbau vorausgeht, da finden sich im allgemeinen die Bilder, die ich für das erste Stadium der Resorption der Kompakta beschrieben habe: seichte Lakunen von kleinen flachen Osteoklasten, mit wenig zahlreichen Kernen ausgefüllt. Auch hier finden sich hier und da einkernige Osteoklasten, jedoch nirgends auch nur annähernd in der Verbreitung, wie ich sie für die vorgesetzte Karzinomentwicklung in der Kompakta beschrieb. Daneben traf ich jedoch hier auch zuweilen auf massigere Formen, so namentlich in der Kortikalis des Sternum von Fall 3, und ganz besonders innerhalb des Faserknorpels der Intervertebralscheiben. Da, wo das Karzinom in diesen Faserknorpel hineinwuchert, fand ich zuweilen ganze Gruppen von voluminösen Osteoklasten, die diesen Faserknorpel wie sonst den Knochen aufzuzechren scheinen. Bemerkenswert war hier nur der *großzackige*, manchmal *großfaserige* Kontur der Lakunen, der sich von den glatten Konturen der Knochenlakunen auffällig unterschied. Und gerade wie Stücke alter Kompakta, fanden sich hier auch häufig Inseln von Faserknorpel bei weiterer

Entwicklung des Prozesses ringsum von neugebildetem Knochen-
gewebe umschlossen.

c) Mit einigen Worten habe ich der Möglichkeit des Knochen-
abbaus zu gedenken, auf die einige Ausführungen Askanazy's
hindeuten. Bei der Beschreibung der Befunde in der Peripherie
der regionären Nekrosen, bei Bildern, in denen die toten Bälkchen
fast überall von einem Mantel neugebildeter junger Knochen-
substanz eingeschlossen sind, gibt Askanazy dem Gedanken
Raum, es könnten die Kerne nekrotischen Knochengewebes durch
eine direkte Substitution durch lebende Substanz abge-
baut werden, in Analogie der Vorgänge, die Barth und Mar-
chand für die Substitution des transplantierten toten Knochen-
gewebes durch neugebildete Knochensubstanz beschrieben haben.
Die letztere Auffassung wurde zunächst so präzisiert, daß die Osteo-
blasten „gleichzeitig mit der Bildung neuer Knochensubstanz die
Fähigkeit besäßen, alte Knochensubstanz zu lösen“. Diese Auf-
fassung, der man so häufig in der Literatur wiederbegegnet, kann
jedoch für das Verständnis des Vorgangs nicht genügen. Wir
bezeichnen als Osteoblasten doch nur die Zellen, die sich zum
Übergang in Knochenkörperchen anschicken oder zum
Teil von der von ihnen gebildeten Knochensubstanz umschlossen
sind; sind sie erst vollkommen von Knochen umgeben, so sprechen
wir nicht mehr von Osteoblasten, sondern von Knochenkörperchen
oder Knochenzellen. Die Vorstellung gleichzeitig knochen-
lösender Osteoblasten kann also nur Bilder umfassen, in denen
eine Lakune von einer einkernigen Zelle ausgefüllt ist, die eben eine
Schicht junger Knochensubstanz abzuscheiden beginnt. Zum Ver-
ständnis dieser Bilder braucht man jedoch, wie ich vorher (vgl.
S. 435 ff.) ausführte, nicht diese komplizierte Deutung. Es steht
dann stets frei, anzunehmen, daß die Lakune vorher von einer
anderen Zelle — oder auch von derselben Zelle (vgl. S. 436) als
Osteoklasten gebildet wurde. Die Schwierigkeit beginnt erst, wenn
der tote Knochen, wie es fast überall der Fall ist, von einer Schicht
jungen Knochengewebes bedeckt ist. Marchand²⁴ trug diesem
Umstande Rechnung, indem er bei einer späteren Präzision seiner
Auffassung dem jungen Knochengewebe selber die
Fähigkeit zusprach, in den alten Knochen resorbierend einzudringen, wobei die knochenlösenden Eigenschaften wohl nur von

den Knochenkörperchen abhängig sein können. Hierbei nahm Marchand die Annahme eines expandiven Wachstums des jungen Knochengewebes zu Hilfe. Die Möglichkeit eines solchen Wachstums will ich keineswegs bestreiten; gerade durch die von mir beschriebenen Methoden der Luftfüllung lassen sich an den Stellen jüngster Knochenbildung (z. B. im periostalen Osteophyten) Befunde erheben, die einer solchen Anschauung als Stütze dienen können. Auf die Schwierigkeiten, die dieser Auffassung gleichwohl noch entgegenstehen, hat Askanazy in überzeugender Weise aufmerksam gemacht. Ich konnte zeigen, daß sie in gleichem Maße auch bei der Knochentransplantation sich geltend machen. Und als einheitliches Ergebnis meiner diesbezüglichen Untersuchungen an Menschen und am Tierkörper mußte ich immer wieder hervorheben, daß die histologischen Bilder die Annahme einer solchen neuen ungewöhnlichen Form des Ersatzes keineswegs nötig machen, sondern daß sie sich auf dem bekannten Wege der aufeinander folgenden Resorption und Apposition vollauf erklären lassen.

Was die analogen Verhältnisse bei der osteoplastischen Karzinose betrifft, so habe ich mich nicht davon überzeugen können, daß überhaupt Bilder vorhanden sind, die diese Annahme eines Eindringens des jungen Knochengewebes in den toten Knochen nahelegen. Vergleicht man die nackten Balken mit den von jungem Knochengewebe bedeckten in den verschiedenen Bezirken der Nekrosen, so sieht man immer wieder, daß das junge Gewebe eine Addition zu dem vorhandenen Knochen darstellt, teils als Auflagerung auf geradlinige Ränder, teils als Ausfüllung von Nischen und Hohlräumen (s. Fig. 1, Taf. VIII). Dieser Eindruck wird um so dringlicher, als die Grenze zwischen Lebendem und Totem hier fast stets glatt und geradlinig ist und nicht die tiefbuchtigen Konturen aufweist, wie Barth und Marchand sie in ihren Fällen gefunden haben (s. die Zeichnung bei Marchand²⁴), und die wohl den Eindruck des Vordringens zu erwecken vermögen. In meinen Fällen (osteoplastische Karzinose) entsprechen die Grenzlinien durchaus den Rändern der weiter nach innen gelegenen nackten Balken, die zur Zeit, als die Nekrose erfolgte, größtenteils Appositionsflächen darstellten. Und daß in dem hineingewucherten zarten Bindegewebe vor der Apposition eine laktinäre Resorption stattgefunden hätte, ist aus allen Präparaten

mit völliger Sicherheit auszuschließen. Hierzu kommt, daß man, wenn man an älteren Nekrosen die nekrotischen Zentren der Balken nach der Peripherie hin verfolgt, von einer Aufsaugung oder selbst einer auffälligen Verschmächtigung des zentralen Knochenkerns nichts sehen kann; und wo eine Dickenzunahme der Auflagerungen bemerkbar ist, findet sie stets nach außen in den Markraum hinein statt.

Dies alles, neben den Bildern der dauernden Persistenz toten Knochengewebes, wie sie auch in den vorgesrittensten Fällen noch deutlich zu erkennen war, läßt die Annahme einer Substitution des toten Knochens durch das aufgelagerte lebende Knochengewebe für das osteoplastische Karzinom meiner Ansicht nach nicht zu. Und aus der Tatsache, daß Assmann als Schüler Askanazys in der mehrfach zitierten Arbeit gerade die Persistenz des toten Knochens mit als Ursache der Sklerose heranzieht, möchte ich schließen, daß auch Askanazy diesen Gedanken für das osteoplastische Karzinom aufgegeben hat. Das von der jungen Knochensubstanz eingeschlossene, tote, persistierende Knochengewebe bleibt bei der Fortdauer der Anlagerung, die zuweilen von einer neuen Nekrose unterbrochen wird, der dann wieder eine neue junge Anlagerung folgt, immer im Zentrum der sich verbreiternden Maschen liegen. Auch in den hochgradigen Fällen der Erkrankung (Rippe 1) sieht man solche eingemauerten Resten alter Kompakta. Eine weitere Veränderung an diesen Resten toten Knochens läßt sich nur an den leeren Knochenhöhlen konstatieren. Gerade in den ältesten Abschnitten verblassen die sonst scharfen Konturen der leeren Knochenhöhlen mehr und mehr, sie werden schattenhaft und gehen allmählich ganz verloren. Es scheint, daß in solchen Fällen die Knochenhöhlen als Hohlräume verschwinden. Ich stelle mir vor, daß diese Befunde dadurch zustandekommen, daß die notwendigerweise in den leeren Knochenzellen vorhandene Gewebsflüssigkeit unter Einschluß organischer Substanz selber verkalkt, wodurch der Hohlraum verloren geht. Eine auffällige Erweiterung von Knochenhöhlen habe ich weder in den nekrotischen Bezirken, noch auch sonst irgendwo im osteoplastischen Karzinom finden können.

d) Was schließlich den an letzter Stelle erwähnten Typus der lamellären Absaltung anlangt, so glaube ich, auf Grund meiner Erfahrungen, die sich nunmehr auf sehr zahlreiche

Untersuchungen normalen fertigen, normalen wachsenden, osteomalazischen, rachitischen und tuberkulösen Knochens, sowie auf die osteoplastische Karzinose und die Knochentransplantation erstrecken, nicht unbefugt zu handeln, wenn ich der sicheren Überzeugung Raum gebe, daß es sich in allen diesen Fällen um Kunstsprodukte handelt, abhängig vom Schneiden des auch nach der Entkalkung noch derben Knochengewebes, das wegen seines lamellösen Gefüges auch bei der Zertrümmerung lamellös geformte Produkte mit Vorliebe erzeugt. Alle Befunde v. Muralts, die ich in der Einleitung absichtlich in extenso wiedergegeben habe, habe ich mit sämtlichen Einzelheiten bis zu dem Übergang in den Knochensand, genau so wie v. Muralts sie beschrieben hat, bei allen den obenerwähnten Knochen nicht selten getroffen. Ganz besonders reichlich finden sie sich bei Gefrierschnitten und sind dann keineswegs immer auf die Ränder der Schnitte beschränkt. Bei gut entkalkten Zelloidinschnitten treten sie dagegen meist nur in der Nähe dieser Ränder auf. Meine ersten Befunde dieser Art im osteomalazischen Knochen täuschten mich ebenfalls über die wahre Natur dieser Bildungen, und ich glaubte zunächst gleichfalls an einen destruktiven Prozeß; im Speziellen glaubte ich, die Spaltbildung mit den Volkmannschen Kanälen in Beziehung setzen zu können. Bei weiterer Fortsetzung der Untersuchungen und bei Gewinnung einer sichereren Technik bin ich von alledem vollkommen zurückgekommen und habe mit absoluter Sicherheit erkannt, daß es sich bei diesen Bildungen um Kunstprodukte handeln muß. Dementsprechend habe ich in allen meinen zahlreichen Präparaten der osteoplastischen Karzinose, die sicher vollkommen entkalkt, vorsichtig in Zelloidin eingebettet und vorsichtig geschnitten wurden, solche Bildungen immer nur in den Randbezirken der Präparate angetroffen, wo auch sonst Zeichen der Gewalteinwirkung unverkennbar waren. Das gleiche gilt für die in letzter Zeit untersuchten Knochen anderer Art.

Diese Tatsachen, zusammen mit dem Umstand, daß v. Muralts sie nur in einem Falle in größerer Reichhaltigkeit fand, und daß er für seine Präparate seinen Angaben nach zum Teil Gefrierschnitte benutzte, lassen wohl die Behauptung berechtigt erscheinen, daß eine Knochenresorption durch lamellöse Abspaltung nicht existiert.

II.

Auch für die Vorstellungen von den Knochenanbildungsvorgängen bestand eine größere Schwierigkeit; sie ergab sich aus dem Umstand, daß Osteoblastenbesätze häufig vermißt wurden. Wie anfangs weiter ausgeführt, suchte man die Lücke auf zweierlei Weise auszufüllen. Zunächst wurde von Wolff behauptet, daß die Karzinomzellen selber als Osteoblasten funktionieren könnten — eine Auffassung, der sich Courvoisier und Kaufmann anschließen zu müssen glaubten, und zweitens wurde von Fischer-Delfoy und Erbslöh das Vorkommen der metaplastischen Verknöcherung neben der neoplastischen beschrieben; der letzteren Auffassung folgte Götsch, indem er die metaplastischen Vorgänge weiter verfolgte und eine Kombination beider Formen zuließ.

Was den ersten Punkt anlangt, so wird man zugeben müssen, daß einer solchen Auffassung schwerwiegende prinzipielle Bedenken gegenüberstehen. Nicht nur, daß hier, wie ich es in gleicher Weise bei der Frage der Osteoklasie durch Karzinomelemente hervorhob, die Epithelzellen die Funktion übernehmen würden, die sonst nur Abkömmlingen von Bindegewebszellen zukommt, und Epithelzellen zu Gewebszellen einer Bindesubstanz würden — es würde sich hier sogar eine pathologische Epithelzellenwucherung in eine normale Bindesubstanz umwandeln. Wenn man behauptet, daß vorhandene Zellbesätze einerseits Abkömmlinge der Karzinomzellen sind, andererseits Osteoblastenreihen darstellen, so kann damit nur gemeint sein, daß, wie auch sonst bei Osteoblastenbesätzen, ein Teil der Zellen die Knochengrundsubstanz liefere, während ein anderer Teil als Knochenkörperchen eingeschlossen wird. Es müßten dann also in diesem Falle aus einem Teil der Epithelzellen Knochenfibrillen i. e. collagene Fibrillen werden, während der andere Teil der Epithelzellen als Knochenzellen eingeschlossen wird! Denn noch von keiner Seite ist je behauptet worden, daß das im osteoplastischen Karzinom angebildete Knochengewebe wesentlich etwas anderes sei als gewöhnliches, morphologisch normales Knochengewebe. Allerdings fehlen Angaben über die Morphologie der angebildeten Knochensubstanz fast in sämtlichen Beschreibungen — mit Ausnahme der wiederkehrenden Angabe, daß der neugebildete

Knochen zellreicher sei als der alte. Jedenfalls müßten es vollkommen einwandsfreie und durchaus überzeugende Befunde sein, die Veranlassung geben könnten, hier durch die Annahme eines Übergangs von Karzinomzellen in Knochengewebszellen einen Durchbruch der Lehre von der Spezifität der Epithelzellen anzunehmen.

Anders verhält es sich mit der Möglichkeit metaplastischer Knochenbildung im osteoplastischen Karzinom. Wenn auch solche Vorgänge innerhalb des Knochengewebes weder beim Umbau normalen Knochens noch bei dem atrophischen oder dystrophischen Knochen angenommen werden, so stehen doch der Metaplasie keineswegs die gleichen prinzipiellen Bedenken gegenüber. Allein es scheint, als ob die Grenze zwischen neoplastischer und metaplastischer Knochenbildung nicht ganz leicht zu ziehen ist; von manchen Autoren, so von Fischer-Defoy, wird die Gegenüberstellung nicht scharf durchgeführt, von anderen werden Kombinationen angenommen, und so fort.

Es sei mir gestattet, den Angaben über die diesbezüglichen Befunde an unseren Fällen einige allgemeine Bemerkungen vorauszuschicken, die mir für die Trennung der metaplastischen und neoplastischen Verknöcherung notwendig erscheinen.

Als Grundlage des Knochengewebes müssen wir seit v. Ebners Untersuchungen die kollagene Fibrille ansehen, die mit der kollagenen Fibrille des gewöhnlichen Bindegewebes identisch ist. Wir wissen, daß die verschiedenen Knochengewebstypen im wesentlichen durch die verschiedene Anordnung dieser Fibrillen entstehen. Gerade durch die Luftfüllungsmethoden läßt sich diese Tatsache rasch und überzeugend an oculos demonstrieren.

In allen Fällen ordnet sich eine Anzahl Fibrillen zu Fibrillenbündeln zusammen. Gruppieren sich nun diese Bündel zu einem wirren Geflecht zusammen, in dessen Maschen die Zellen zu liegen kommen, so entsteht die Grundlage des „geflechtartig geordneten“ Knochengewebes, wie es in periostalen Osteophyten am deutlichsten vertreten ist. Erfolgt die Gruppierung der Fibrillenbündel so, daß ein Teil eine gleichlaufende Richtung einnimmt, so daß eine deutliche parallele Faserung erscheint, ohne daß andere, die Züge ohne bestimmte Regel durchkreuzende Fibrillenbündel den Eindruck der Hauptfaserung zu beeinträchtigen

vermögen, so entsteht das parallelfasrig geordnete Knochengewebe v. Ebner's.

Ungleicher komplizierter ist bekanntlich die Gruppierung im lamellösen Knochen, dem eigentlichen Knochengewebe des erwachsenen Menschen. Hier treten die Fibrillenbündel in einer Richtung, wie die Stäbe einer Jalousie, aneinander und bilden durch Hinzutreten der organischen Substanz Lamellen, die sich nun so aufeinanderlegen, daß sich die Richtung der Fibrillenbündel kreuzt. So wechseln z. B. bei der Gruppierung um ein zentrales Gefäß Lamellen mit konzentrisch gerichteten Fibrillenbündeln und solche mit längsgerichteten Fibrillenbündeln einander ab. Alles dies und die Einwirkungen dieser Anordnung auf die Form und Richtung der eingeschlossenen Knochenzellen ist uns durch die klassischen Untersuchungen v. Ebner erschlossen worden.

Ein solches lamellös geordnetes Knochengewebe wurde im osteoplastischen Karzinom — wenigstens in meinen Präparaten — nicht neugebildet. Niemals sah ich in einem in Anbildung begriffenen oder schon weiter in der Anbildung vorgeschrittenen Markraum eine wandschichtige Anlagerung lamellösen Knochens, wie wir ihn in den Resorptionsräumen, z. B. des osteomalazischen Knochens, teils verkalkt, teils unverkalkt so häufig vorfinden. Der regelmäßige Typ, der angetroffen wurde, war der Typ des parallelfasrig geordneten Knochens, und auch er fand sich nur in recht bescheidenem Umfange. Zur Anordnung der Fibrillenbündel in sich kreuzenden Lamellen besteht offenbar nach der Natur des pathologischen Prozesses keine Möglichkeit. —

Allein nicht nur in der Hauptkomponente, eben der Fibrille, besteht die Übereinstimmung zwischen Knochen und Bindegewebe. Nahe Beziehungen lassen sich auch in der Anordnung der Fibrillen finden.

Auch im Bindegewebe treten die Fibrillen zu Bündeln zusammen, und auch hier lassen sich zwei Typen unterscheiden, die zu den Typen des Knochengewebes in Analogie stehen: ein Bindegewebe mit paralleler Anordnung der Fasern, wie wir es z. B. in den oberflächlichen Periostschichten antreffen, und ein anderes mit mehr unregelmäßig geordneten, ja sich durchflechtenden Fasern, das wir in lockerer Form im Interstitialgewebe, in strafferer Form z. B. im Stromagewebe des Karzinoms finden. Da hier sowohl die

Grundlage des Gewebes, die Fibrillen, als auch die Anordnung der Fibrillen übereinstimmt, so ist es durchaus begreiflich, daß unter Umständen Knochengewebe sich auf dem Wege bildet, daß zu diesem lange präexistierenden Bindegewebe einfach noch die Komponenten sich hinzugesellen, die außer der fibrillären Grundlage die Bestandteile des Knochens ausmachen: die organische Substanz, die zur Homogenisierung der Fibrillen führt, und der Kalk. Es begreift sich, daß durch die Einlagerung dieser Bestandteile aus dem parallelfasrigen Bindegewebe ein Knochengewebe entstehen muß, das dem Typ des parallelfasrigen Knochengewebes nahesteht oder entspricht, während der gleiche Vorgang bei dem unregelmäßig geordneten Bindegewebe zur Bildung ungeordneten oder geflechtartig geordneten Knochengewebes führen muß. Dieser reine metaplastische Typ der Knochenbildung findet sich im osteoplastischen Karzinom, wie ich gleich weiter ausführen werde, in reichem Maße vertreten.

Die Parallele zwischen Bindegewebe und Knochengewebe beschränkt sich jedoch nur auf das geflechtartig geordnete und das parallelfasrig geordnete Knochengewebe; es erstreckt sich nicht auf das lamellös geordnete Knochengewebe. Es liegt in der Natur der Sache, daß für dieses so kompliziert und trotz aller Kompliziertheit so regelmäßig gebaute Knochengewebe eine Analogie im einfachen Bindegewebe nicht vorhanden ist. Hieraus geht hervor, daß lamellöses Knochengewebe auf metaplastischem Wege nicht entstehen kann, sondern nur auf neoplastischem Wege; d. h. bei der Bildung kann nicht ein präexistierendes fibrilläres Bindegewebe direkt als fibrilläre Grundlage des zu bildenden Knochens benutzt werden, sondern es muß mit dem Akt der Knochenbildung auch erst die fibrilläre Grundlage selber geschaffen werden, die dann von vornherein die bekannte typische Anordnung annimmt. Daß die Neubildung fibrillärer Grundsubstanz ohne eine wahrnehmbare Zelltätigkeit, die ihrerseits unter dem Bilde der Proliferation einhergehen wird, kaum vorstellbar ist, liegt auf der Hand.

Nichts steht aber im Wege, daß durch den gleichen Vorgang, d. h. durch Neubildung von fibrillärer Grundsubstanz, auch der parallelfasrig und geflechtartig geordnete Knochen zustande kommt. Es würde dann innerhalb vorhandenen Bindegewebes auf dem Wege der Zellproliferation und

Zellproduktion ein dichteres Gewebe von Fibrillenbündeln entstehen, das mit samt den schon vorhandenen Fibrillen zur Grundlage des sich bildenden Knochengewebes wird. Solche Vorstellungen sind nach dem in Fig. 1, Taf. VIII gegebenen Bilde wohl verständlich. Eine Zellvermehrung in der Umgebung solcher Knochenbalken würde zunächst als ein Kennzeichen dieser Vorgänge aufzufassen sein. Keineswegs aber erscheint es notwendig, anzunehmen, daß die wuchernden Zellen stets in Form eines regelmäßigen reihenförmigen Zellbesatzes auftreten müßten. Gewiß kommen auch solche Bilder vor: auch in meinen Präparaten fanden sich Säume parallelfasrigen Knochens, die von Reihen spindlicher Zellen bedeckt waren, die teilweise schon halb oder fast ganz in den von ihnen gebildeten Säumen steckten, und andererseits fanden sich auch im Innern der Markhöhle Züge geflechtartig geordneten Knochens, die von ähnlichen Reihen spindlicher Zellen bedeckt waren. Man kann aber nicht behaupten, daß eine solche Anordnung nach der Natur des Vorganges notwendig erscheine; nur die Zellvermehrung in unmittelbarer Umgebung des neugebildeten Knochengewebes erscheint ein notwendiges Desiderat, weil ohne sie eine intensive Neubildung fibrillärer Substanz kaum denkbar ist. Freilich muß man sich nicht vorstellen, daß die Zellvermehrung besonders hohe Grade zu erreichen braucht. Ein Blick auf die Fig. 1, Taf. VIII zeigt, daß eine solche Vorstellung irrig wäre. Ich fand in meinen Präparaten in fließendem Zusammenhang Bilder, in denen regelmäßige Osteoblastenreihen noch andeutungsweise vorhanden waren, zu solchen, in denen nur von einer mäßigen Zellvermehrung in der Umgebung der Knochenbalken gesprochen werden konnte, während die sonstigen Befunde die Neubildung fibrillärer Substanz mit absoluter Deutlichkeit bewiesen. Ich kann daher den Ausführungen Orths²⁷ doch nicht ganz unbedingt folgen, der in einem regelmäßigen Osteoblastenbesatz das Wahrzeichen neoplastischer Knochenbildung finden möchte. Die Schwierigkeit des Erkennens besteht nur darin, daß man die von den einfach vermehrten Zellen ausgehende Neuproduktion fibrillärer Substanz nicht immer deutlich wahrnehmen kann, weil der Neuproduktion gewöhnlich

unmittelbar die Homogenisierung folgt, so daß die Deutung verständlich erscheint, daß das entstehende homogenisierte Gewebe durch einfache Verdichtung und Homogenisierung des schon vorhandenen Bindegewebes entsteht — wie dies auch von Orth angenommen wurde. Dazu kommt, daß in vielen Fällen das präexistierende Bindegewebe schon an sich dicht ist, wie z. B. bei der periostalen Knochenneubildung.

In dieser Beziehung nun scheinen mir die Befunde in der Peripherie der Nekrose von erheblicher prinzipieller Bedeutung zu sein. Hier besteht der Vorteil, daß das umgebende Bindegewebe zell- und faserarm sowie durchsichtig ist, und daß die Homogenisierung, wie schon früher erwähnt, längere Zeit ausbleibt. Der ganze Vorgang ist daher hier auf das klarste zu erkennen. Man sieht (vgl. Fig. 1, Taf. VIII), daß die Zellvermehrung in der Umgebung der kalklosen Knochenschichten zwar vorhanden, aber durchaus nicht erheblich ist, und daß nirgends eine deutliche Anordnung zu regelmäßigen Reihen erfolgt ist. Trotzdem geht aus den Befunden mit Sicherheit hervor, daß hier die fibrilläre Grundlage an Ort und Stelle neugebildet ist, und daß von einer einfachen Verdichtung vorhandenen Bindegewebes nicht gesprochen werden kann. Entsprechende Bilder fand ich übrigens auch bei der periostalen Knochenbildung transplantierten Knochengewebes, was ich hier nur kurz erwähnen möchte. Nach solchen Bildern dürfte es erlaubt sein, auch da, wo die fibrilläre Struktur nicht mehr in solcher Deutlichkeit vorhanden ist, weil die Homogenisierung rasch erfolgt, eine gleiche Entstehung anzunehmen, so daß z. B. die zapfenförmigen oder spindligen Fortsätze des neugebildeten Knochengewebes, die zwischen den Zellen manchmal in Büscheln sich auflösend herausstehen und die in einer Zeichnung Orths wiedergegeben sind, nicht verdichtetes vorhandenes Bindegewebe, sondern homogenisierte neugebildete Fibrillenbündel darstellen. Daß daneben im periostalen Kallus auch metaplastische Verknöcherungen vorkommen, soll von mir keineswegs in Abrede gestellt werden.

Es scheint mir, daß das Wesen der neoplastischen Knochenbildung aus vorhandenem Bindegewebe darin besteht, daß zu den vorhandenen Fibrillen eine reichliche Neubildung von

solchen zur Erzeugung der fibrillären Grundsubstanz des Knochens erfolgt. Keineswegs ist hierzu notwendig, daß die fibrillenbildenden Osteoblasten sich zu regelrechten Reihen gruppieren; schon eine einfache Zellvermehrung, selbst nicht sehr erheblicher Art, in dem Bindegewebe der Umgebung des Knochenbalkens genügt als Äußerung der produktiven Tätigkeit, und die gleiche Deutung ergibt sich aus vorhandenen dichteren, zwischen den Zellen aus dem Knochenbalken hervorstehenden Zapfen, Büscheln, Pinseln usw.—Erscheinungen, die bei der gleich zu besprechenden sicher metaplastischen Knochenbildung aus Bindegewebe niemals beobachtet werden.

Eine Komplikation ergibt sich daraus, daß G ö t s c h das Vorkommen einer Kombination angab — einen meta-neoplastischen Typ. Er führt hierfür Bilder an, in denen sich „um metaplastisch gebildetes proosteoides Grundgewebe Osteoblasten scharen“. Da man diesen V o r g a n g selber unmöglich sehen kann, wird man in dem Falle, daß um proosteide Grundsubstanz Osteoblasten geschart sind, schwer nachweisen können, daß dieses eingeschlossene Knochengewebe wirklich metaplastisch gebildet und nicht ein Produkt der deckenden Osteoblasten ist. Ich meine, daß man daran festhalten muß, daß überall da, wo bei Knochenanbildungsprozessen Zellwucherung in wahrnehmbarem Umfange vorhanden ist, tatsächlich neoplastische Knochenbildung erfolgt, während man mit Berechtigung von metaplastischer nur da sprechen kann, wo die Knochenbildung ohne jede Zellwucherung erfolgt und doch offenkundig weiter vorwärtsschreitet.

Ob nun die fibrillenproduzierenden Bindegewebzellen sich zu Reihen gruppieren oder nicht — immer wird man sie wegen der durch ihre produktive Tätigkeit entstehenden Bildung von Knochengewebe als Osteoblasten bezeichnen müssen, wenn auch das von ihnen gebildete Knochengewebe den Typ des geflechtartigen oder des parallelfasrigen Knochengewebes trägt. Ich kann mich daher K a u f m a n n nicht anschließen, der in den Ausführungen seines Lehrbuchs „Lamellenknochen“ mit „Osteoblastenknochen“ identifiziert. Lamellenknochen ist stets O s t e o b l a s t e n - k n o c h e n , aber nicht jeder O s t e o b l a s t e n k n o c h e n ist Lamellenknochen. Diese Tatsache geht, wie ich hoffe, aus den vorausgeschickten Ausführungen überzeugend hervor.

Den eben geschilderten Bildern der Knochenneubildung gegenüber zeigen die Befunde sicher *m e t a p l a s t i c h e r* Knochenbildung, wie schon betont, eine ganz andere Gestalt. Am schönsten zeigt sich der Vorgang der metaplastischen Knochenbildung im Karzinomstroma des Femur im Falle 4 (s. Fig. 3, Taf. IX).

Hier sieht man in dem zellarmen, zartfasrigen Bindegewebe, das sich in Zusammenhang mit dem Stroma des Karzinoms an den Wandungen der Resorptionsräume in etwas reicherer Ausbildung gebildet hat, auch die Details des Vorgangs in großer Deutlichkeit, wiederum wohl infolge der hohen Durchsichtigkeit des zur Verknöcherung dienenden Substrats. Man sieht im *v ö l l i g e n t k a l k t e n* Schnitt, daß hier und da um einige Bindegewebzellen ein zarterer Hof durch Einlagerung einer neuen Substanz entsteht, die sich in Form feinster, durch Hämalaun blau, nach *v a n G i e s o n* rot gefärbter Pünktchen und Stäubchen zwischen die vorhandenen spärlichen Bindegewebsfibrillen in zunehmender Dichtigkeit niederschlägt. Die Anwesenheit der Fibrillen in dem präexistierenden Bindegewebe zeigt sich, wie ich nebenbei bemerken möchte, deutlich erst bei der *v a n G i e s o n*-Färbung, während sie in dem Hämalaunpräparat, das in Fig. 3, Taf. IX gezeichnet ist, nicht gleich deutlich erkennbar ist. Es wird naheliegen, diese neu auftretende Substanz, die keineswegs Kalk sein kann, mit der organischen Additionssubstanz zu identifizieren. Daß es sich nicht etwa um Kalteinlagerung handeln kann, geht mit Sicherheit daraus hervor, daß die punktförmige Einlagerung sich an absolut zuverlässig entkalkten Stücken findet. Die Abhängigkeit dieser Ablagerungen von den Zellen ist unverkennbar. Stets gruppieren sich die ersten Stäubchen unmittelbar um eine Zelle, und die Zelle bleibt auch bei weiterer Zunahme der Einlagerung in der Mitte derselben, während sie in immer deutlicherer Weise durch die Dunkelfärbung der umgebenden Grundsubstanz ihre zackige Form erkennen läßt. Der Hof selber gewinnt mehr und mehr die Form eines spitzwinkligen Parallelogramms (Fig. 3, Taf. IX, M. Kn.¹). Bilder, wie hier gezeichnet, sah ich häufig in meinen Präparaten, und auch beim Zusammenfließen mehrerer benachbarter verknöchernder Zellterritorien verraten vorspringende Zacken, wie sie Fig. 3 Za wiedergibt, die Entstehung aus ebensolchen Territorien. Daß diese Zacken mit den erwähnten zapfen- oder büschelförmigen

Fortsetzungen bei der neoplastischen Knochenbildung nicht im mindesten verglichen werden können, braucht kaum erwähnt zu werden. Nach diesen Bildern kann es einem Zweifel nicht unterliegen, daß die Produktion dieser organischen Einlagerung, mit Wahrscheinlichkeit der Kittsubstanz, von den Zellen als Quelle ausgeht, eine biologische Funktion dieser Zellen darstellt, da die Ablagerung quantitativ und räumlich von der unmittelbaren Umgebung der Zellen nach allen Seiten fortschreitet. Ebenso ist es aber unzweifelhaft, daß hier dieselbe Zelle, die bislang Bindegewebszelle war, Knochenzelle wird, und daß die gleichen Fibrillen, die bislang dem Bindegewebe angehörten, jetzt als fibrilläre Grundsubstanz in dem metaplastisch gebildeten Knochengewebe eingeschlossen sind. Von einer Neuproduktion fibrillärer Substanz ist auch bei der van Gieson-Färbung niemals etwas zu sehen — entsprechend der vollkommenen fehlenden Zellwucherung.

Es ergibt sich von selber, daß in einem weniger zarten Bindegewebe diese körnige Form der Ablagerung nicht in gleicher Weise erkennbar sein wird. Auch vollzieht sich hier der ganze Prozeß der Einlagerung für gewöhnlich so plötzlich und ausgiebig, daß man die Einzelheiten der Einlagerung nicht so erkennen kann wie in dem beschriebenen Falle. Man sieht für gewöhnlich, daß das Bindegewebe plötzlich an einer Stelle mit glatter Grenze durch Einlagerung einer neuen Substanz homogenisiert wird, ohne daß Zeichen von Zellwucherung vorhanden sind. Auch wird bei einem größeren Zellreichtum als in dem eben beschriebenen Falle die Abhängigkeit der Einlagerung von den Zellen kaum in dieser übersichtlichen Weise festzustellen sein. Um so mehr mußten die Befunde in dem Fall 4 interessieren. Freilich habe ich über das Verhältnis der Kalkablagerung zu der geschilderten Ablagerung der Grundsubstanz in diesem Falle keine Anschauung gewinnen können, weil ich die Femurkompakta mit Müller'scher Flüssigkeit nicht in genügender Weise bis zur Schnittfähigkeit entkalken konnte. Die Bilder aber, die ich bei der metaplastischen Verknöcherung der Rippe im Fall 1 erhielt, bei der die Vorgänge der Metaplasie ähnlich, wenn auch nicht vollkommen so übersichtlich erkennbar waren, zeigen, daß die Kalkablagerung der Ablagerung der organischen Grundsubstanz sehr rasch folgt; und auch in der Ablagerung der Kalkstäubchen war an vielen Stellen, wie schon

in der Beschreibung erwähnt, eine Abhängigkeit von den Knochenzellen unverkennbar, insofern als diese auch hier im Beginn stets das Zentrum der Ablagerung darstellten. Götsch gibt an, daß die Bindegewebsstränge an einer Stelle eine proosteide Beschaffenheit annehmen und „sich später intensiv blau färben, als Zeichen der beginnenden Verkalkung“. Man muß daraus schließen, daß Götsch unverkalkten oder unvollkommen entkalkten Knochen untersucht hat, obwohl er dies nicht besonders erwähnt. Jedenfalls ist danach nicht anzunehmen, daß diese Blaufärbung mit der Blaufärbung, die ich oben als das Resultat der Einlagerung organischer Substanz beschrieb, identisch ist.

Die entsprechende Form der metaplastischen Knochenbildung konnte ich an einer anderen Stelle (Wirbel 2) auch in dem dichten Bindegewebe des Periosts konstatieren (s. Fig. 4, Taf. IX). Auch hier konnte man sich bei starker Vergrößerung an den Rändern von der korpuskulären Beschaffenheit der Einlagerungen (Stäubchenform) und der Abhängigkeit von den Zellen leicht überzeugen.

Einen unverkennbaren Einfluß auf die Knochenbildung mußte ich auch den Gefäßen zuschreiben. Wie ich in der Beschreibung weiter ausführte, legt sich häufig die Knochenbildung frühzeitig um die Querschnitte präexistierender Gefäße herum; auch in der Fig. 4 G, Taf. IX sind Andeutungen hiervon zu erkennen. Immer blieb hier jedoch der dem Gefäße unmittelbar anliegende Abschnitt des Bindegewebes frei von Verknöcherung. Ein solcher Einfluß der präexistierenden Gefäße auf den Verknöcherungsprozeß ruft Vorstellungen in das Gedächtnis, die zur Erklärung mancher auffälliger Befunde bei der Osteomalazie gebildet werden mußten: ich meine die kalklosen Höfe um durchbohrende Gefäßkanäle. Auch hier muß man die Gefäße, wenigstens in der größten Mehrzahl der Fälle, als präexistierend auffassen. Und um sie legen sich bei weiterer Apposition die Lamellen herum. Genau nun wie im Bindegewebe in Abhängigkeit von dem zentralen Gefäß der Verknöcherungsvorgang in einem bestimmten kreisförmigen Bezirk der Nachbarschaft vermißt wird, kann man sich wohl vorstellen, daß bei der Anlage der Lamellen in gewöhnlicher Weise die Verkalkung in einem ebenso umschriebenen Bezirk in Abhängigkeit von dem zentralen Gefäß ausbleiben kann. Man wird daher aus diesen Befunden ebensowenig schließen dürfen, daß in der Umgebung

der Gefäße durch die austretenden Säfte eine Entkalkung stattfindet, als man annehmen kann, daß die bindegewebige Umgebung der Gefäßrohre dadurch entsteht, daß ursprüngliches Knochengewebe in Bindegewebe zurückverwandelt worden ist. Die Möglichkeit dieses zuletzt erwähnten Vorganges kann man nach allen sonstigen Bildern mit Sicherheit ausschließen.

Ein gewisser Unterschied ergab sich manchmal für das metaphastisch entstandene, geflechtartig geordnete Knochengewebe im osteoplastischen Karzinom insofern gegen das gewöhnliche Bild dieses Typus, als entsprechend dem oft relativ geringeren Zellreichtum des präexistierenden Bindegewebes auch die Zahl der Zellen im fertigen Knochen an vielen Stellen geringer war, als man es sonst im geflechtartig geordneten Knochengewebe, z. B. im periostalen Osteophyten, der neoplastisch entsteht, zu sehen gewohnt ist. Insofern bot in der Tat das im osteoplastischen Karzinom am reichlichsten vorhandene Knochengewebe eine vom normalen Knochentyp leicht abweichende Abart; doch ist die Abweichung geringfügig und durchaus nicht prinzipieller Natur; keineswegs läßt sie jedoch die Auffassung des hier vorhandenen Knochengewebes als eines pathologischen Gewebes zu. Auch in der Ausbildung der fibrillären Grundsubstanz müssen ja zweifellos Verschiedenheiten möglich sein. Wenn ich z. B. das Knochengewebe, das auf dem oben beschriebenen Wege aus dem zartfasrigen und faserarmen Bindegewebe des Falles 4 metaphastisch entsteht, mit dem gleichen Gewebe vergleiche, das im Fall 3 aus dem vorher dichten und dickfasrigen seirrhösen Stroma durch einfache Metaplasie sich bildet, so kann ein Zweifel darüber nicht vorhanden sein, daß in diesem eine ungleich reichere Menge fibrillärer Grundsubstanz eingeschlossen ist als in jenem. Daß in jenem Falle vor der Metaplasie eine Vermehrung der Fibrillen, etwa durch Abscheidung der Zellen ohne Wucherung dieser selbst, entsteht, habe ich niemals sehen können, obwohl die Bilder so klar waren, daß man es nicht hätte übersehen können, wenn solche Vorgänge vorhanden gewesen wären. Eine gleiche, wenn nicht noch größere Dichte der fibrillären Grundsubstanz wie für Fall 3, Taf. IX, war im allgemeinen bei der neoplastischen Entstehung des geflechtartig geordneten Knochengewebes anzunehmen (vgl. Fig. 1, Taf. VIII). Alle diese Befunde zeigen nur an, daß auch der Ausbau der fibrillären

Grundsubstanz, sein quantitativer Anteil am Ganzen im unregelmäßig geordneten Knochengewebe durchaus verschieden sein kann.

Rein metaplastische Verknöcherung fand ich auch im intrakarzinomatösen Stroma des Falles 4, ebenso auch an gleichen Stellen der Rippe von Fall 1. Die gleiche Verknöcherungsform fand sich im parallelfasrigen straffen Bindegewebe des Periostes dieser Rippe. Ich sah hier mitten im Verlauf eines straffen Bindegewebszuges an einer umschriebenen Stelle unter leichter spindlicher Verdickung des Zuges Knochengewebe mit gleichgerichteten Körpchen auftreten. Weiter erfolgt ein großer Teil der Knochenbildung in der Rippe von Fall 2 auf dem Wege der Metaplasie, namentlich deutlich zu sehen an dem nur teilweise verknöcherten Stroma der subperiostalen karzinomatösen Wucherungen. Einzelheiten des metaplastischen Vorganges waren in diesem Falle ebensowenig zu erkennen wie im vorigen. Deutlich war stets die scharfe, glattbogige Grenze des homogenisierten Abschnitts gegen das Bindegewebe und das Fehlen jeder Zellwucherung an der Übergangsstelle. Stets erfolgte hier die Verkalkung unmittelbar.

An dem Wirbel desselben Falles sieht man schließlich auch Stellen, an denen die Knochenbildung aus dem Bindegewebe auf dem Umwege des Knorpels erfolgt. Eine solche Stelle ist in Fig. 4, Taf. IX, bei Knp. gezeichnet.

Neoplastische Bildung parallelfasrig geordneten Knochengewebes fand ich an den im allgemeinen wenig verbreiteten Randsäumen der Fälle 1, 2, 3, 5 und 6, am reichsten noch im Fall 1 und 3. Die deckenden Osteoblasten hatten fast ausnahmslos Spindelform, die Achse dem Verlauf des Saumes gleichgerichtet. Die gleiche Bildung geflechtartig geordneten Knochens zeigte reichlich Fall 1, 3, 5, 7. Nur in einem Falle (Fall 5) waren hier und da die Züge und Balken des geflechtartig geordneten Knochengewebes von solchen Osteoblastenreihen besetzt, in denen die Zellen rundlichere Formen zeigten.

Über die Frage der Beteiligung der Karzinomzellen an der Knochenbildung kann ich mich kurz fassen. Nach meinen Präparaten muß ich sagen, daß ich nicht allein nirgends Bilder fand, die den geforderten überzeugenden Beweis hierfür liefern konnten, sondern daß die vorhandenen Be-

funde ganz im Gegenteil übereinstimmend gegen eine solche Annahme sprachen.

Schon im allgemeinen Bilde zeigt sich eine offenkundige Analogie in der Anordnung des angebildeten Knochengewebes und dem bindegewebigen Anteil des Karzinoms. Ich beschrieb die wandständigen Sporne, die sich in das bindegewebige Stroma fortsetzen, ich beschrieb die Bretzel- und Wabenform des neugebildeten Knochens innerhalb der Resorptionsräume usw. Dies gilt ganz besonders für die Fälle, in denen gerade die reichste Knochenanbildung vorhanden war.

Von vornherein war es klar, daß für die gesamte, im ganzen erhebliche Masse des *metaplastisch* gebildeten Knochens die Frage gar nicht in Betracht kam; und auch für das junge Knochengewebe, das in der Peripherie nekrotischer Zonen auf die toten Balken abgelagert wird, kam diese vermeintliche Quelle der Knochenbildung nicht in Frage, wie aus den vorangegangenen Ausführungen hervorgehen dürfte. Andererseits war bei der neoplastischen Bildung parallelfasrig geordneten Knochengewebes die Form der deckenden spindlichen Osteoblasten von den Karzinomzellen so verschieden und ihre Entstehung aus dem anliegenden Bindegewebe so offenkundig, daß auch an diesen Stellen beim Studium der Präparate die genannte Möglichkeit nicht einen Augenblick zum Bewußtsein kam. Auch an vielen Stellen des neoplastisch gebildeten, *geflechtartig* geordneten Knochengewebes war die Entstehung aus wuchernden Bindegewebzellen einwandsfrei sichtbar. Man konnte die Verbindung der ruhenden Bindegewebzellen mit den etwas voluminöseren Formen der Wuchungsschicht fast überall deutlich erkennen.

Zwei Arten von Stellen waren es in meinen Präparaten, in denen die Frage allein mit einer gewissen Berechtigung diskutiert werden konnte: einmal die Stellen, an denen den Zügen geflechtartig geordneten Knochengewebes Osteoblastenreihen aufsitzen, die eine mehr runde Form der Zellen aufweisen. Dies waren wohl die Bilder, auf die von Courvoisier hingewiesen wurde. Ich sah sie nur an manchen Stellen des Falles 5; aber auch hier fand ich fast stets diese Reihen zunächst von Bindegewebe umgeben, das sie von den Karzinomzellen trennte. Und wo die Karzinomzellen einmal an die Reihen herantraten, hingen die Reihen an diesen

Stellen mit jenen der anderen kontinuierlich zusammen. Auch sah man bei starker Vergrößerung auch hier wieder oft eine spindlige Bindegewebszelle sich dazwischenschlieben. Diese Tatsachen und die große Seltenheit dieser Bilder läßt wohl die Annahme hinfällig erscheinen, daß gerade diese wenigen Osteoblasten Abkömmlinge der Karzinomzellen seien.

Die andere Art von Bildern fand sich in den Fällen, die überhaupt von Anfang an zellreich sind (Fall 2), oder in denen, wo, wie beschrieben, die Karzinomzellen im Endstadium der Entwicklung als lockeres Gefüge die Räume vollständig ausfüllen. Auch solche Fälle hat Courvoisier seiner Annahme zugrunde gelegt.

In beiden Fällen ist die Anbildung gering; in beiden Fällen weisen spornartige Vorsprünge, die von den Wandungen ins Innere der Räume vorragen, auf innige Beziehungen zu dem bindegewebigen Anteil des Karzinoms hin; und wo in den zellgefüllten Räumen neugebildete Randsäume auftreten, denen die Karzinomzellen unmittelbar anzuliegen scheinen, fand ich bei stärkerer Vergrößerung so gut wie stets, daß sich kleine spindlige Bindegewebszellen dazwischen einschoben, die dem spärlichen retikulären Bindegewebe angehörten, das in diesen Fällen zwischen den Karzinomzellen lag, und das sich an manchen Stellen sogar an den Wandungen etwas verdichtete. Und gerade an diesen Stellen des verdichteten Bindegewebes fanden sich am häufigsten die beschriebenen appositionellen Randsäume. Hier ließen sich auch häufig unmittelbar dem Saum anliegende, in Umbildung begriffene Zellen nachweisen, die sich durch ihre relative Kleinheit, ihre elliptische Form und den länglichen, intensiv gefärbten Kern von den großen, blaßkernigen Karzinomzellen sofort unterscheiden ließen.

Danach muß ich schließen, daß die osteoplastische Funktion der Karzinomzellen nicht nur nicht erwiesen ist, sondern daß vielmehr die Befunde in meinen Präparaten einheitlich dafür sprechen, daß das neugebildete Knochengewebe seinen Ursprung ausschließlich in dem bindegewebigen Anteil des Karzinoms findet.

Es sei mir gestattet, zum Schluß die Stellung, die ich nach meinen Untersuchungen zu den schwebenden Fragen bezüglich der

feineren Vorgänge im osteoplastischen Karzinom einnehmen muß, in den folgenden Sätzen zusammenzustellen:

1. Nur in seltenen Fällen handelt es sich bei den Knochenveränderungen der osteoplastischen Karzinose um einen reinen Knochenabbau; weitaus häufiger findet ein wirklicher Knochenumbau statt, der an vielen Stellen, besonders in der Kompakta, sich zu elementaren Umwälzungen steigert. Der Knochenumbau geht auf dem Wege der wechselnden Resorption und Apposition vor sich.

2. Die eigentliche Ursache dieser Knochenveränderungen und ganz besonders des massenhaften Knochenanbaues konnte ich weder in einer zyanotischen Hyperämie (v. Recklinghausen) noch in entzündlichen Veränderungen des Knochenmarks (Lenziger, Courvoisier, Kaufmann) noch in dem Vorhandensein primärer Knochennekrosen (Askanazy, Assmann) finden. Nach meinen Befunden muß ich die Ursache, die v. Recklinghausen an zweiter Stelle anführt, nämlich chemische, von den Karzinomzellen ausgehende Reize, als eigentliche Ursache in den Vordergrund rücken. Diese Reize veranlassen den bindegewebigen Anteil des Karzinoms zur Verknöcherung.

3. Der Knochenabbau erfolgt weder durch halisteretische Einschmelzung (v. Recklinghausen), noch durch direkte zerstörende Einwirkung der Karzinomzellen (Wolff, Götsch), noch innerhalb der Nekrose durch direkte Substitution des toten Knochengewebes durch lebendes (Askanazy), noch auch endlich durch lamelläre Abspaltung (v. Murralt, Ernst).

Der Abbau erfolgt ausschließlich in der Form der lakunären Resorption, und die Osteoklasten werden von dem bindegewebigen Anteil des Karzinoms geliefert. Doch zeichnen sich die Lakunen durch Kleinheit und Flachheit aus, und auch die Osteoklasten zeigen auffällig kleine Form und wenig zahlreiche Kerne (5 bis 2). In einem bestimmten Stadium der Resorption treten neben vereinzelten drei- und zweikernigen Osteoklasten fast ausschließlich einkernige Zellen auf, die sich als Abkömmlinge des Bindegewebes erkennen lassen und die, in entsprechenden Lakunen liegend, osteoklastische Funktionen besitzen.

4. Die Quelle des Knochenanbaus liegt ausschließlich im vorhandenen Bindegewebe, das teils auf metaplastischem, teils auf

neoplastischem Wege in Knochengewebe übergeht. Der Annahme, daß die Karzinomzellen selber als Osteoblasten funktionieren und Knochen produzieren (Wolff, Courvoisier, Kaufmann), ist zu widersprechen. Nirgends fanden sich für eine solche Auffassung die unbedingt notwendigen beweisenden Befunde; die vorhandenen Bilder sprachen im Gegenteil unbedingt gegen eine solche Auffassung.

5. Das im osteoplastischen Karzinom vorhandene kalklose Knochengewebe stellt ausschließlich neugebildetes, noch nicht verkalktes Knochengewebe dar. Wie überall, wird auch im osteoplastischen Karzinom das Knochengewebe kalklos angebildet, die Verkalkung erfolgt in der überwiegenden Mehrzahl der von mir untersuchten Fälle, wie in der Norm, fast unmittelbar nach der Anbildung. Nur in wenigen Fällen fand eine gewisse, wenn auch nicht erhebliche Verzögerung der Kalkablagerung statt. Im allgemeinen ist trotz der massenhaften Anbildung die rasche Verkalkung der charakteristische Befund im osteoplastischen Karzinom.

L i t e r a t u r.

- 1886: 1. Lenzinger, Die Knochenmetastasen bei Krebs. Diss. Zürich.
- 1891: 2. v. Recklinghausen, Die fibröse oder deform. Ostitis, die Osteomal. u. d. osteoplast. Karzinose in ihrer gegenseit. Bezieh. Festschr. d. Assistenten für R. Virchow.
- 1892: 3. Neusser, Klin.-hämatolog. Mitteil. Wien. klin. Wochenschr. S. 41 u. 64.
- 1893: 4. Apolant, Üb. d. Resorption u. Apposition von Knochengew. b. d. Entwickl. bösart. Knochentum. Dieses Arch. Bd. 131, S. 40.
- 1896: 5. Braun, Üb. d. osteoplast. Karz. d. Prostata. Wien. med. Woch. Heft 12.
- 1899: 6. Bamberger u. Palt auf, Ein Fall von osteoplast. Prostatakarz. Wien. klin. Woch., S. 1100.
- 7. Wolff, Richard, Z. Kenntnis d. metastat. Erscheinungen d. Prostatakarz. D. Zeitschr. f. Chir. Bd. 52, S. 397.
- 8. Derselbe, Üb. d. bösart. Geschwülste d. Prostata. Ebd. Bd. 53, S. 126.
- 1901: 9. Erbslöh, Fünf Fälle von osteoplast. Karz. Dieses Arch. Bd. 163, S. 20.
- 10. Fischer-Defoy, Vier Fälle von osteoplast. Prostatakarz. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. III. S. 195.

11. v. M u r a l t , Üb. verschied. Formen d. Knochenresorption durch Metastasen maligner Tum. Diss. Zürich.
12. E r n s t , Verschied. Arten d. Knochenresorption durch Metastasen malign. Geschw. Verhdl. d. D. Pathol. Ges. S. 241.
13. C ourvoisier , D. Prostatakarzinom. Diss. Basel.
- 1902: 14. K a u f m a n n i n S o c i n - B u r c h a r d t , Krankh. d. Prostata. Lfg. 53 der D. Chir.
15. A s k a n a z y , Beitr. z. Knochenpathol. Festschr. f. M. Jaffé.
- 1904: 16. M a t s u o k a , Üb. d. Knochenresorption durch maligne Geschw. D. Zeitschr. f. Chir., Bd. 73, S. 204.
- 1907: 17. A s s m a n n , Z. Verständnis d. Knochenneubild. bei d. osteoplast. Karz. Dieses Arch. Bd. 188, S. 32.
18. G ö t s c h , Üb. d. Einfluß von Karzinommetastasen auf d. Knochen- gew. Ziegls. Beitr. Bd. 39, S. 218.
19. W o l f f , J., Z. Osteoplastik. Berl. klin. Woch. 1869, S. 492.
20. Z i e g l e r , Proliferation, Metaplasie und Resorption d. Knochen- gew. Dieses Arch. Bd. 73, 1878.
21. B o n o m e , Z. Histogen. d. Knochenregener. Dieses Arch. Bd. 100, S. 293, 1885.
22. P o m m e r , Untersuch. üb. Osteomal. u. Rach. Leipz. 1885.
23. B a r t h , Histolog. Unters. üb. Knochenimplantation. Zieglers Beitr. Bd. 17, 1895.
24. M a r c h a n d , Z. Kenntnis d. Knochentransplantation. Verhdl. d. D. Pathol. Ges. 1899, S. 368.
25. D e r s e l b e , Prozeß d. Wundheil. „Deutsche Chir.“, Stuttgart 1901.
26. S u l t a n , Üb. d. Einpflanzung von totem Knoch. in indifferente Weicht. usw. Verhdl. d. D. Ges. f. Chir. 1902, Bd. 1, S. 56.
27. O r t h , Ein Beitr. z. Kenntn. d. Knochenkallus. v. Leuthold-Gedenkschrift. Bd. 2, 1906.
28. A x h a u s e n , Z. Frage d. Osteomal. im Kindesalter. v. Leuthold-Gedenkschrift. Bd. 2, 1906.
29. D e r s e l b e , Histolog. Untersuch. üb. Knochentransplantation am Mensch. D. Zeitschr. f. Chir., Bd. 91, S. 388, 1907.
30. D e r s e l b e , Die patholog.-anat. Grundl. d. Lehre von d. freien Knochentransplantation beim Mensch. u. beim Tiere. Beih. 2 der „Mediz. Klinik“, 1908.
31. D e r s e l b e , Die histol. u. klin. Gesetze d. freien Osteoplastik auf Grund v. Tierversuchen. Lang. Arch. 88. Heft I.
32. D e r s e l b e , Osteogen. imperfecta tarda od. frühe Osteomal. als Grundl. d. idiopath. Osteopsathyrosis? D. Zeitschr. f. Chir., Bd. 92, S. 42, 1908.
33. D e r s e l b e , Üb. d. Wesen u. d. Bedeut. d. v. Reckling- hauseschen Gitterfig. Ztbl. f. Pathol., Bd. 19, S. 97, 1908.
34. D e r s e l b e , Üb. die bei d. Luft- resp. Gasfüllung d. Knochengew. auftret. Phänom. u. ihre Deut., insbes. üb. d. v. Reckling- hauseschen Gitterfig. Dieses Arch. Bd. 194: S. 371.

35. Axhausen, Über Sequestrierung innerhalb transl. Knochengewebes nebst neuen hist. Untersch. üb. Knochentranspl. am Mensch. Lang. Arch. Im Druck.
 36. Vogel, Üb. Frakturheil. mit besond. Berücksicht. d. Bedeut. d. Blutergusses f. d. Kallusbild. D. Zeitschr. f. Chir., Bd. 91, S. 143, 1907.
 37. Loosser, Üb. Spätrach. u. d. Bezieh. zw. Rach. u. Osteomal. Mitt. aus d. Grenzgeb., Bd. 18, S. 678, 1908.
-

Erklärung der Abbildungen auf Taf. VIII und IX.

Fig. 1. Aus der Peripherie einer regionären Nekrose des Humers. Fall 1: Entkalkung nach Schaffer. Zelloidin. van Gieson. Man sieht die Ablagerung jungen Knochengewebes aus dem zarten Bindegewebe, das zwischen die nekrotischen Balken hineingewuchert ist, auf diese Balken. Deutliche Vermehrung der fibrillären Substanz unter leichter Zellproliferation. Die Osteoblasten sind nicht zu Reihen geordnet. Die Fibrillen sind bald wie durchflochten (N. g. Kn.) zur Bildung von geflechtartig geordneten Knochengewebe, bald liegen sie der Mehrzahl nach parallel (N. p. Kn.) zur Bildung parallelfasrig geordneten Knochengewebes. Bei Qu. F. quergetroffene fibrilläre Anlage. Im geschlossenen Markraum M. sind die herausstehenden „Büschele“ gut zu sehen. Die Grenze des neuen gegen den alten Knochen ist fast überall glatt. Bei C andrängende Karzinomstränge.

Fig. 2. Aus der Rippe des Falles 2. Entkalkung nach Schaffer. Zelloidin. Orzein-Hämalaun. Man sieht einen alten lamellös geordneten Spongiobalken (La. t. K.) der nekrotisch ist und auf dem neues, ebenfalls wieder abgestorbene Knochengewebe in verschiedenen Anlagerungsschichten aufgelagert ist (a^1, a^2, a^3). Nur die letzte jüngste Anlagerung besteht aus lebendem Knochengewebe mit deutlich gefärbten Kernen; ihr direkt auf liegt zunächst erst eine zarte bindegewebige Schicht (B. Z.); dann erst folgen die Karzinomzellen (C. Z.). Die einzelnen Anlagerungen sind durch dunkelblaue Linien voneinander abgegrenzt.

Fig. 3. Aus der Femurkompakta des Falles 4. Entkalkung nach Schaffer. Zelloidin. Hämalaun. In den Resorptionsräumen des kompakten Knochens (A. la. Kn.) sieht man Karzinommassen (C). Reichliche Entwicklung einer parietalen Bindegewebsschicht (Bdg.). In dieser ist die reine metaplastische Verknöcherung deutlich sichtbar. Erster Beginn bei M. Kn.¹ durch Einlagerung feinsten Körnchen in deutlicher Abhängigkeit von der Zelle. Die Abhängigkeit zeigt sich auch bei zusammengeflossenen Territorien noch an der zackigen Grenzkontur (Za.). Die Zahl der Zellen im metaplastisch gebildeten Knochen entspricht der des umgebenden Bindegewebes.

Fig. 4. Aus dem periostalen Karzinombezirk des Wirbels Fall 2. Entkalkt nach Schaffer. Zelloidin. Hämalaun. Eosin. Man sieht in dem

derben periostalen Bindegewebe (p. Bdg.) deutlich sowohl die rein metaplastische Verknöcherung (M. Kn.), bei der die Abhängigkeit der Knochenformation von dem Blutgefäß G. gut erkennbar ist, als auch die Knochenbildung, die auf dem Umwege über Knorpelgewebe erfolgt (Knp.). Weiteres im Text.

Fig. 5. Aus dem 2. Lendenwirbel des Falles 3. Entkalkt nach Schaffer. Zelloidin. Hämalaun-Eosin. Grenze der andrängenden Karzinomstränge (C.-St.) gegen das Markgewebe (M.) Im Markgewebe Riesenzellen (Rz.) und eosinophile Zellen (E. Z.). Das Markgewebe zeigt keine Besonderheiten. Zwischen Karzinom und unverändertem Mark eine lichte Zone durch Nekrose der Markzellen. Man sieht zahlreiche kernlose Zellen und solche, die nur noch Kernbröckel enthalten (Kl. Z.).

Fig. 6. Aus einem karzinomgefüllten Raum der Kompakta des Falles 1. Entkalkt nach Schaffer. Zelloidin. Hämalaun-Eosin. Man sieht die kleinlakunäre Kontur der knöchernen Wand des Raumes (Kn.). Nicht Karzinomzellen, die den Raum dicht ausfüllen (C. M.) liegen in den Lakunen, sondern einkernige Zellen (E. O.), die sich in diesem Fall besonders deutlich als Abkömmlinge des bindegewebigen Stromas (Str.) dokumentieren.

XI.

Über Regeneration in der Leber.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Bonn.)

Von

Dr. Arturo Carraro,

erstem Assistenten an dem Institut für allgemeine Pathologie in Padua.

(Hierzu Taf. X.)

Der Zweck dieser Arbeit ist zu zeigen, wie sich die regenerativen Vorgänge der Kaninchenleber, an der versuchsweise ausgedehnte Zerstörungen des funktionellen Parenchyms herbeigeführt sind, vollziehen.

Die Regeneration des Lebergewebes ebenso wie die anderer hoch differenzierter Gewebe, wurde früher in Zweifel gezogen; man nahm an, daß in diesen Fällen die Substanzverluste nur durch eine Wucherung des Bindegewebes ersetzt werden können. Aber sowohl durch die zahlreichen experimentellen Arbeiten, als auch die Beobachtungen, die an der menschlichen Leber bei verschiedenen pathologischen Zuständen ausgeführt werden konnten,