

(Aus dem Pathologischen Institut der Albertus-Universität zu Königsberg i. Pr.
[Direktor: Professor Dr. *Kaiserling*.])

Ein Beitrag zur Knochencarcinose.

Von

Dr. Berthold Müller,
Assistent am Institut.

Mit 1 Textabbildung.

(*Ein gegangen am 26. September 1923.*)

Seitdem *v. Recklinghausen* im Jahre 1891 den 1. Fall einer osteoplastischen Carcinose eingehender beschrieben und untersucht hat, sind viele Befunde von Krebsmetastasen im Knochensystem veröffentlicht und zum Teil recht eingehend untersucht worden. Schon bei oberflächlicher Durchsicht der veröffentlichten Fälle kann man sie ganz grob in 2 Gruppen einteilen. Bei der einen Art von Knochencrebssen handelt es sich um allgemeine Carcinosen, die schließlich auch zu Metastasen im Skelett geführt haben; hierbei finden wir immer eine Zerstörung der Knochensubstanz. Die anderen haben das Gemeinsame, daß bei ihnen ein noch nicht sehr weit vorgesetzter Primärtumor, der vielfach klinisch nicht einmal diagnostiziert wurde, frühzeitig in den Knochen ausgedehnte Veränderungen hervorrief, ohne vorher wesentliche Metastasen in anderen Organen gesetzt zu haben. Bei diesen Metastasen überwiegt meist der Knochenabbau (osteoklastisches Carcinom), in seltenen Fällen herrscht der Knochenanbau vor; man spricht dann von osteoplastischen Carcinomen.

Besonders häufig neigen zu diesen frühzeitigen Metastasen die Carcinome der Prostata und Mamma; worauf dies zurückzuführen ist, ist noch gänzlich ungeklärt; es sind nur Hypothesen darüber aufgestellt worden (vgl. *Axhausen, Kaujmann* u. a.). Die Krebszellen siedeln sich erfahrungsgemäß am häufigsten in den Wirbeln, dann im Becken, in den Oberschenkelknochen, in den Rippen und am seltensten im Schädel an. Fälle, bei denen Wirbelmetastasen fehlten, sind bisher noch nicht beschrieben worden.

Nach *v. Recklinghausen, Apolant* und *Erbslöh* wird in den Knochenmetastasen der ursprünglich neugebildete Knochen halisteretisch und verfällt der Einschmelzung. Nach *Wolff* und *Götsch* bilden und zerstören die Krebszellen selbst den Knochen. Der lacunären Resorption wird

nur ein geringes Feld eingeräumt. *Axhausen* behauptet, der Knochenabbau erfolge ausschließlich auf dem Wege der lacunären Resorption; als Osteoklasten sollen an Stellen, an denen der Knochenabbau erst beginnt, vielfach einkernige, recht kleine, spindelförmige Zellen wirken.

Der Knochenanbau erfolgt nach von *Recklinghausen*, *Fischer-Defoy* und *Askanazy* durch Anlagerung von Osteoblasten. Später wird in der Literatur sehr scharf zwischen meta- und neoplastischer Knochenneubildung unterschieden; beide Arten sollen nebeneinander vorkommen. Erst *Dietrich* lehnt neuerdings einen prinzipiellen Unterschied zwischen ihnen ab. *Lang* und *Krainz* betonen für das osteoplastische Carcinom, daß die Knochenneubildungsvorgänge allein durch den physiologischen Knochenneubauapparat hervorgerufen würden. *Axhausen* weist besonders darauf hin, daß bei allen von ihm untersuchten Knochenmetastasen Knochenanbau- und Abbauprozesse nebeneinander vorkommen, daß also ein Knochenumbau stattfindet.

Die Ursache des ausgedehnten Knochenneubaus beim osteoplastischen Carcinom sehen *v. Recklinghausen* und *Fischer-Defoy* in einer chronischen Stauung, die durch Verstopfung der Gefäße im Knochenmark mit Krebsmassen hervorgerufen wurde. In 2. Linie soll auch ein von den Krebszellen ausgehender chronischer Reiz die Knochenneubildung begünstigen können. *Kaufmann* führt als Ursache der Knochenvermehrung eine chronische Entzündung des Knochenmarks mit kleinzelliger Infiltration an. *Askanazy* und *Assmann* fanden zahlreiche nekrotische Herde im Knochen, um die sich neues Gewebe anlagern soll. *Axhausen*, *Schmorl*, *Götsch* sehen die Ursache der Knochenneubildung in einem chemischen vom *Carcinom* ausgehenden Reiz.

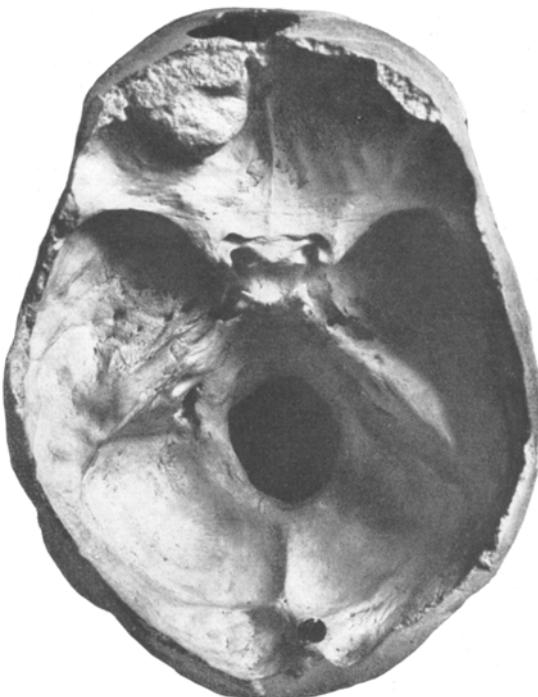
Fall 1.

Im vorliegenden Falle handelt es sich um einen 56jährigen Kellner, der wegen Beschwerden beim Urinieren und wegen Knochenschmerzen die Königsberger Medizinische Klinik aufsuchte. Die Untersuchung ergab im wesentlichen Zeichen einer Prostatahypertrophie und eines Aortenaneurysmas; außerdem wurden schlechte Pupillenreaktion, linksseitiger Exophthalmus und ein Knochenvorsprung medial vom linken Malleolus lat. curvis festgestellt. Die Wa.R. war schwach positiv. Da es gelang, durch Verabreichung von Jodkali den Knochenvorsprung zurückzubringen und auch den Exophthalmus etwas zu bessern, stellte die Klinik die Diagnose auf multiple Gummiknoten im Skelett, insbesondere im Schädel und auf eine unabhängig von der Syphilis bestehende Prostatahypertrophie; nach 10 monatlicher Behandlung, u. a. auch durch Tiefenbestrahlung der Lendenwirbelsäule und des kleinen Beckens, trat unter zunehmender Kachexie der Tod ein.

Bei der *Sektion* wurde folgende anatomische Diagnose gestellt: Allgemeine Anämie, geringe Pleuraadhäsionen beiderseits, Hypertrophie des rechten und linken, starke Dilatation des linken Ventrikels. Gallertige Atrophie des Herzfettes, Sklerose und Schlängelung der Kranzarterien; überfaustgroßes Aneurysma der Aorta ascendens und des Arcus; Mesaortitis syphilitica der diffus erweiterten Brustaorta und sekundäre Skleratheromatose. Carcinom der Prostata mit Schleimhautmetastasen im Trigonum der Blase; Baldeblase; Pachy- und Leptomeningitis carcinomatosa; knotige und flächenförmige Hypertrophie des Schädelinnern, besonders hochgradig am Dach der Augenhöhle. Kompression beider Stirnlappen und kleine Blutungen in der Rinde. Hyperämie und Ödem aller Lungenlappen, vereinzelte bronchopneumonische Herde in beiden Unterlappen, Bronchitis catarrhalis, narbige Abglättung des Zungengrundes, Hyperplasie der Milz. Hydropyonephrose beiderseits, pyelonephritische Nierenabscesse beiderseits in Mark und Rinde. Muskatnussleber. Strahlige Geschwürsnarbe an der vorderen Magenwand.

Die carcinomatös erkrankten Organe mögen kurz beschrieben werden: Die Blase ist stark gefüllt; ihre Schleimhaut sieht graurot aus und ist von vorspringenden Leisten durchzogen. Im Trigonum finden sich zahlreiche weiße, bis pfefferkorngroße, harte Knötchen. Die Vorstehdrüse ist vergrößert, sie hat eine graue, mit weißen Fleckchen durchsetzte Schnittfläche. Kopfhöhle: Der Schädelknochen erscheint verdickt und weist knochenharte, bohnengroße und größere Vorsprünge auf. Über dem Dach der linken Augenhöhle besteht ein walnußgroßer, harter Knochenvorsprung; die harte Hirnhaut lässt sich schwer abziehen, alle Schädelgruben sind durch die Vorsprünge abgeflacht. Auf der Innenfläche der harten Hirnhaut sind kleine gelbliche, sowie größere bis über erbsengroße, dunkelrote Knoten sichtbar; die weiche Hirnhaut ist im Verlaufe der Gefäße und auch sonst von hirsekorngrößen, gelblichen Knötchen durchsetzt. Am linken vorderen Hirnpol, etwas weniger am rechten lassen sich leichte Eindellungen der Gehirnsubstanz feststellen, die an diesen Stellen blutig verfärbt ist. Diese Eindellungen entsprechen den Exostosen. Bei der weiteren Sektion des Gehirns sind Veränderungen nicht zu beobachten.

Das Aufschlagen der Lenden- und unteren Brustwirbelsäule ergibt keinen Anhalt für Knochenmetastasen. Am skelettierten Schädel lässt sich folgender makroskopischer Befund erheben:



Auf der horizontalen Sägefläche, die 2 Querfinger breit oberhalb des oberen Orbitalrandes durch den Schädel gelegt ist, erscheint der Knochen fast überall verdickt (bis zu 10 mm), die Diplöe ist geschwunden, eine Grenze zwischen Tabula externa und interna lässt sich nicht mehr feststellen. Der Knochen ist vielmehr überall kompakt, an den meisten Stellen sogar so dicht wie Elfenbein. Auf diese kompakte Knochenschicht sind stellenweise lockere, feinporige Knochenmassen aufgelagert, die teils in Form von Vorsprüngen, teils flächenförmig in das Innere des Schädels hineinragen. So sieht man auf dem Dach der Augenhöhle in der linken vorderen Schädelgrube einen walnußgroßen Knochenvorsprung mit rauher, leicht höckeriger Ober- und feinporiger Sägefläche. Der Boden der rechten vorderen Schädelgrube ist nach dem Schädelinneren zu in Form von bis 4 mm hohen, stümpfen Erhabenheiten vorgebuckelt, die eine matte Oberfläche haben. An der vorderen Wand der linken Schädelgrube ragt über dem rechten Auge ein 8 mm hoher, 2:3 cm im Umfang messender Knochenvorsprung mit rauher, feinporiger Oberfläche in das Schädelinnere hinein. Auch die übrigen Schädelgruben, sowie die Innen- und Außenseite der Schädelkapsel weisen ziemlich ausgedehnte, fein- und grobporige Auflagerungen auf, die 0,5 bis 2 mm dick sind. Infolge dieser Auflagerungen ist innen nur noch die Kranznaht, außen keine Naht mehr zu erkennen. Die beiden vorderen Schädelgruben werden durch diese Veränderungen in erheblichem Maße, links mehr als rechts, verkleinert.

Außer diesen mit einer Vermehrung der Knochensubstanz einhergehenden Veränderungen lassen sich auch Stellen nachweisen, an denen der Knochen zerstört ist. So ist an der Grenze zwischen vorderer und hinterer Schädelgrube in der Gegend des Sägeschnittes der Knochen in einer Ausdehnung von 0,5 cm im Durchmesser zackig ausgehölt, so daß hier nur noch eine papiertünn Knochenlamelle das Schädelinnere von der Außenwelt trennt. Am Boden der linken mittleren Schädelgrube hat eine grobschwammige Auflockerung der Knochensubstanz stattgefunden; in der Mitte der aufgelockerten Partie befindet sich eine zackige, 3 mm tiefe Aushöhlung. Auch an der Außenfläche der Schädelbasis ist im Bereich des linken großen Keilbeinflügels und hinter dem rechten Condylus occipitalis der Knochen aufgelockert; an einer Stelle besteht sogar eine offene Verbindung mit dem Schädelinneren. Die Basis der Hypophyse erscheint deutlich vertieft; die Lehne des Türkensattels ist feinschwammig aufgelockert und an einer Stelle papiertünn. Diese Auflockerung der Knochensubstanz hat auf den vordersten Abschnitt des Clivus Blumenbachii sowie in erheblicherem Maße nach auf die Spitze der rechten Felsenbeinpyramide übergegriffen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der erkrankten Organe ergibt sich folgendes Bild:

Vorsteherdrüse: In lockeres Bindegewebe sind Krebsnester von medullärem Bau eingebettet. Von diesen Nestern aus dringen Krebszellenstränge infiltrierend in die Maschen des Bindegewebes, in die Muskulatur sowie längs der Nervenscheiden vor. Die Form und Größe der Krebszellenkerne ist außerordentlich verschieden; die meisten Zellen haben einen ovalen, manchmal leicht eingebuchteten Kern. Häufig sieht man aber auch lange, spindelförmige, große rundliche, oder aber nahezu quadratische, mitunter sogar korallenstockförmige Kerne. Es liegen auch im Gewebe zellenähnliche, mit Eosin gefärbte, ungefähr ovale Gebilde, die etwa viermal so groß als die anderen Zellen sind; ihr Zentrum besteht aus einer feinkörnigen, mit Hämatoxylin intensiv blaugefärbten Substanz, die ohne scharfe Grenze in die rotgefärbte Peripherie übergeht. Vom Drüsengewebe selbst ist nichts mehr zu erkennen.

Die Hypophyse weist zahlreiche basophile Zellen auf; die Grenze zwischen Vorder- und Hinterlappen ist in ein carcinomatöses Gewebe verwandelt, das in seiner Struktur dem eben beschriebenen Prostatakrebs ungefähr gleich ist. Im Gegensatz

hierzu haben die Krebsmetastasen in der harten Hirnhaut einen ganz anderen Charakter: Es sind hier solide Krebsknoten mit polyedrischen Zellen entstanden, deren Zentrum vielfach nekrotisch ist; die Tumormassen halten sich vorwiegend in den Gefäßen, die häufig mit Krebszellen vollgepfropft sind.

Von den Knochenmetastasen wurde der in die linke vordere Schädelgrube hineinragende, große Knochenvorsprung einer mikroskopischen Untersuchung unterzogen:

Die untersuchten Schnitte weisen alle ziemlich kompakte Knochenmassen auf. Die Markräume sind klein. Ungefähr parallel zu den Begrenzungslinien zwischen Mark und Knochen verlaufen in der Knochensubstanz unscharfe, dunklere Linien. Man hat den Eindruck, als ob sich an diesen Linien frische Knochenmassen in immer wieder neuen Schichten auf die alten Spongiosa-Balken aufgelagert hätten. Die ungefähr spindelförmigen Knochenzellen, deren Kern überall gut gefärbt ist, sind den oben beschriebenen Linien parallel gestellt. In den Markräumen hat sich das Knochenmark in ein im Schnitt parallelfasriges Gewebe mit mäßig reichlichen Spindel- und ganz seltenen Rundzellen umgewandelt. Dies Gewebe ist von spärlichen, dünnwandigen, stellenweise stark erweiterten Gefäßen durchzogen, deren Lumen häufig völlig mit Krebszellen in Form von Thromben angefüllt ist. Die Mitte dieser Krebsknoten ist an vielen Stellen nekrotisch geworden. In einigen Fällen hat es den Anschein, als ob die Krebszellen, nachdem sie das Gefäßlumen sehr erweitert haben, schließlich die Gefäßwand zerstört hätten und ins Mark hineingewuchert wären. Sie füllen an diesen Stellen den ganzen Markraum aus. Stets aber bleibt der solide Krebsknoten von einer wenn auch noch so dünnen bindegewebigen Kapsel umgeben; nirgends kommt es zu einer direkten Berührung zwischen Knochenwand und Krebszelle. Die nicht mit Krebsmassen angefüllten, venösen Capillaren sind erweitert und ziemlich prall mit Blut gefüllt. Dicht am Knochen erscheint das Bindegewebe des Markes verdichtet, die einzelnen Fasern sind nicht mehr voneinander zu trennen. Das Gewebe wird schließlich homogen, färbt sich mit Hämatoxylin bläulich und geht ohne scharfe Grenze in die Knochensubstanz über. Diese aus osteoidem Gewebe bestehenden Säume sind den Knochenbalken in großer Ausdehnung angelagert. Ein Osteoblastenbesatz oder irgendeine andere Zellansammlung in der Nähe des Knochens ist nirgends zu beobachten. An anderen Stellen ist der Übergang von Knochen zu Mark scharf; die Knochenwand weist hier stellenweise sehr seichte Buchten auf; in diesen Buchten sieht man hin und wieder kleine, spindelförmige Zellen unmittelbar am Knochen liegen, die sich von anderen Bindegewebszellen nicht unterscheiden. Im allgemeinen überwiegen die Partien mit osteoiden Säumen bei weitem. Einige Markräume sind sogar fast völlig verschwunden und in Knochen umgewandelt.

Es handelt sich also im wesentlichen um folgendes: Ein infiltrierendes, teils medulläres, teils scirrhöses Prostatacarcinom hat frühzeitig, ohne vorher Metastasen in den anderen inneren Organen gesetzt zu haben, im Skelettsystem, und zwar wahrscheinlich ausschließlich im Schädel, Tochtergeschwülste hervorgerufen. Die Metastasen haben recht erhebliche Veränderungen des Schädels veranlaßt, und zwar meist im Sinne eines Knochenanbaus. Ob die Lokalisation der Krebsmetastasen hier in irgendeinem Zusammenhang mit der tertiären Syphilis steht, muß ich dahingestellt sein lassen. Auffällig ist es jedenfalls, daß nur Metastasen im Schädel festgestellt werden konnten, an dem ja sonst besonders häufig die tertiäre Syphilis in Erscheinung tritt. Die Vielgestaltigkeit der Kerne des Primärtumors läßt sich durch die vorgenommene Tiefen-

bestrahlung erklären, es sind ähnliche Bilder von *Lazarus*, *Wickham* und anderen nach Röntgen- und Radiumbestrahlung beschrieben worden. Merkwürdig bleibt aber, daß die Metastase in der Hypophyse in ihrem Bau und ihren degenerativen Kernformen völlig dem Primärtumor gleicht, während die Tochtergeschwülste in der harten Hirnhaut und den Knochen aus ziemlich regelmäßigen polyedrischen Epithelzellen bestehen, die sich beim Weiterwuchern streng an die Gefäße halten. Offenbar ist die Hypophysenmetastase schon sehr früh entstanden; man wird daher die Möglichkeit nicht aus dem Auge verlieren dürfen, ob diese Geschwulst nicht das Auftreten der Schädelmetastasen irgendwie begünstigen könnte.

Um die Möglichkeit zu haben, diese rein osteoplastischen Carcinommetastasen mit osteoklastischen Krebsen vergleichen zu können, wurden 3 weitere Carcinomfälle mit Knochenmetastasen genau durchuntersucht.

Fall 2.

Es handelt sich um ein Cancroid der Brustwarze, das Metastasen im ganzen Körper, darunter auch in der Wirbelsäule, verursacht hatte.

Neben dem zweiten und dritten Lendenwirbel liegt ein faustgroßer, derber, gelbbrauner Tumor, von dessen Schnittfläche man einen milchartigen Saft aussprechen kann. Nach Aufmeißeln der Wirbel wird im Körper des zweiten Lendenwirbels ein etwa haselnußgroßer, gelbbrauner Tumor festgestellt, der sich bis in den dritten Lendenwirbel fortpflanzt und mit der eben beschriebenen Geschwulst in der Wirbelsäule in Verbindung steht. Mikroskopisch besteht die Geschwulst neben der Wirbelsäule aus fibrösem Bindegewebe, in das Nester und Züge von etwa zylinderförmigen Epithelien eingebettet sind; dazwischen liegen Herde von Stachelzellen, in deren Mitte manchmal Hornperlen festgestellt werden können. Stellenweise ist das Bindegewebe verkalkt und hat sich in knochenähnliche Bälkchen mit angenagten Rändern umgewandelt.

Bei den Knochenmetastasen ist das Mark fast völlig in Bindegewebe umgewandelt, in dessen Maschen zahlreiche Nester und Züge von Epithelzellen liegen. Mit Krebszellen gefüllte Gefäße, wie sie im ersten Falle beschrieben wurden, sind nirgends sichtbar. Die Balken der Spongiosa sind fast völlig geschwunden, nur hin und wieder ist eine vereinzelte Knocheninsel übergeblieben, deren Rand tiefe Lacunen aufweist; in ihnen liegen reichlich Osteoklasten, teils mit vielen Kernen, teils auch nur mit einem Kern. Osteoide Säume bestehen hier nicht. An anderen Stellen lassen sich Zeichen eines Knochenanbaus nachweisen. In ziemlicher Ausdehnung, gewöhnlich da, wo Lakunen nicht vorhanden sind, ziehen sich an der Knochenwand osteoide Säume hin. Stellenweise sind auch Osteoblastenreihen sichtbar, vorzugsweise im Bereich der osteoiden Säume. Im allgemeinen geht die osteoide Substanz allmählich in das Bindegewebe des carcinomatösen Markes über, nur selten ist der Übergang scharf und lakunenförmig ausgehöhlt. Hin und wieder sind in kleineren Knochenpartien Kerne und Knochensubstanz schlechter gefärbt. Man hat den Eindruck, als ob der Knochen hier nekrotisch wäre. Irgendwelche Beziehungen dieser nekrotischen Partien zum Knochenan- und Abbau ergeben sich nicht. An der Corticalis der erkrankten Wirbel fällt an der periostalen Seite ein breiter osteoider Saum auf, der allmählich in ein dichtes, durchflochtenes, ziemlich homogenes, mit Hämatoxylin leicht bläulich gefärbtes Bindegewebe übergeht, in dem

sich knorpelzellenähnliche Gebilde befinden. Die Innenseite der Corticalis ist in buntem Wechsel lacunenförmig ausgehöhlt oder weist osteoide Säume und Osteoblasten auf.

Fall 3.

Ein noch nicht sehr weit vorgeschriftenes Carcinoma scirrhosum simplex mammae hat hier frühzeitig Metastasen ausschließlich im Knochensystem, und zwar in der Wirbelsäule, in den Rippen und im Becken hervorgerufen. Makroskopisch überwiegt der Knochenanbau.

Mikroskopisch hat das carcinomatöse Gewebe des Knochenmarkes einen adenomatösen Charakter. Der Knochen ist in größerer Ausdehnung zerstört, die Knochenbalken sind mehr oder minder tief in Form von Lakunen ausgehöhlt. Riesenzellen sieht man in ihnen nur selten. Auch mitten im Knochen kann man hin und wieder Krebsinseln feststellen. Die Krebszellen liegen dem Knochen sehr nahe; es läßt sich aber bei starker Vergrößerung stets, auch im Bereich der Krebsinseln, ein ganz dünner Bindegewebszug zwischen Knöchenwand und Krebszellennest nachweisen. In diesem Bindegewebe finden sich einkernige, längliche Zellen, die größer als die gewöhnlichen spindelförmigen Bindegewebsszellen sind und sich häufig dem Verlauf der Knochenwand anpassen. Nur an einer Stelle scheinen direkt am Knochen, ohne daß Bindegewebe dazwischen nachgewiesen werden konnte, zwei Zellen zu liegen, die wie Epithelzellen aussehen, aber nicht die Größe der anderen Epithelzellen erreichen. An den Stellen, an denen Lakunen nicht vorhanden sind, geht der Knochen allmählich ins Bindegewebe über. Bei Versilberung der Bindegewebefasern nach *Bielschowsky-Maresch* löst sich unter starker Vergrößerung der lakunenfreie Rand des Knochens in ein dichtmaschiges Netz von Fibrillen auf, das allmählich weitmaschiger wird und so schließlich in Bindegewebe übergeht.

Fall 4.

Es handelt sich hier um eine allgemeine Carcinose unklarer Herkunft, die schließlich auch eine Metastase in einer Rippe gemacht hat. Die erkrankte Rippe ist kolbenförmig aufgetrieben, morsch und eindrückbar.

Die Tumormassen bieten *mikroskopisch* das Bild eines Carcinoma simplex scirrhosum. Die erkrankte Rippe hat mikroskopisch folgendes Aussehen: Die Spongiosabalken sind meist zerstört; es stehen nur noch Knocheninseln. Das Knochenmark ist in ein ziemlich dicht mit Rundzellen infiltriertes Bindegewebe umgewandelt, in dessen Maschen Züge und Inseln von Epithelzellen ohne bestimmte Anordnung eingebettet sind. Der stehengebliebene Knochen weist am Rande reichlich Lacunen auf, in denen teils Riesenzellen, teils die früher beschriebenen spindelförmigen, einkernigen Zellen liegen. Osteoide Säume und Riesenzellen sind sehr selten. An der periostalen Seite der Corticalis zieht sich straffes Bindegewebe hin, das ziemlich selten Epithzellennester von 3—4 Zellen aufweist. An einigen Abschnitten beginnt das Bindegewebe hyalin zu werden und sich stellenweise mit Hämatoxylin bläulich zu verfärben. Schließlich geht es vielfach in faserigen, asbestartigen Knorpel über, der seinerseits an einigen Punkten allmählich in Knochen übergeht. Osteoblasten sind hier nicht vorhanden.

Einen Befund, bei dem die Krebsmetastasen vorwiegend wie im Falle 1 im Schädel saßen, hat *v. Recklinghausen* beschrieben. Neben anderen kleineren Metastasen in Wirbelsäule und Rippen bestand hier

eine große Exostose im linken Stirnbein; sie war aber so weich, daß sie leicht aus dem Schädel ausgelöst werden konnte. Auffällig ist im vorliegenden Falle, daß Metastasen in der Wirbelsäule nicht festgestellt werden konnten; eine mikroskopische Untersuchung ist aber leider nicht vorgenommen worden.

Aus der Betrachtung der histologischen Präparate aller Fälle ergibt sich, daß Krebszelle und Knochenmark niemals so dicht beieinander liegen, daß man den Carcinomzellen selbst osteoblastische oder osteoklastische Eigenschaften zuschreiben könnte. Aus der einen Stelle, an der wirklich epithelzellenähnliche Gebilde unmittelbar am Knochen zu liegen schienen, wird man allgemeine Schlüsse nicht ziehen können. Die von Bindegewebe umgebenen Krebsinseln des Falles 3 lassen sich so erklären, daß der Schnitt die Kuppe einer ungefähr halbkuglichen Knochenaushöhlung getroffen hat, in die carcinomatöses Gewebe hineingewuchert war. Lacunen mit Osteoklasten mit mehreren oder mit einem Kern sind in den Fällen 2 und 4 reichlich vorhanden. Bei den Fällen 1 und 3 könnten die in den flachen Lacunen dicht am Knochen liegenden, spindelförmigen Zellen den von *Axhausen* beschriebenen einkernigen Osteoklasten entsprechen. Demnach kann man mit einiger Wahrscheinlichkeit annehmen, daß bei allen hier beschriebenen Metastasen der Knochenabbau durch lacunäre Resorption erfolgt.

Neuer Knochen ist am reichlichsten im Falle 1 gebildet worden. Man sieht nirgends Osteoblasten, das Bindegewebe geht allmählich in die osteoiden Säume über. Bei den Präparaten der anderen Fälle treten uns alle Arten der Knochenneubildung entgegen. Wir haben Osteoblastenreihen an der Innenfläche der Corticalis und an den Knochenbälkchen, die teils erhebliche Knochenneubildung (breite osteoide Säume und Schichtung des Knochens) hervorgerufen, teils keinen Einfluß ausgeübt zu haben scheinen. Offenbar hat die Knochenneubildung hier noch nicht begonnen, oder die Osteoblasten haben nicht mehr die Kraft, eine Knochenbildung anzuregen. An der periostalen Seite der Corticalis sind Osteoblastenreihen nur selten zu sehen; trotzdem sind die Knochenneubildungsvorgänge lebhaft. Das am Knochen liegende hyaline Bindegewebe geht allmählich teils in knorpelähnliches Gewebe, teils direkt in Knochen über. Osteoide Säume sind fast immer nur dann nachzuweisen, wo Zeichen einer lebhafteren Knochenneubildung vorhanden sind. Es scheint, als ob an den Stellen, an denen der Knochen schnell und in großer Ausdehnung gebildet wird, die metaplastische Knochenneubildung vorherrscht; eine bestimmte Norm läßt sich aber nicht aufstellen; neo- und metaplastische Knochenneubildung kommen regellos durcheinander vor.

Für die Ursache der Knochenveränderungen hat die Untersuchung wesentliche Anhaltspunkte nicht ergeben. Eine erhebliche Stauung

ist nicht vorhanden; sie würde solch weitgehende Veränderungen nicht hervorrufen können. Nekrosen waren im Falle 1, bei dem der Knochenanbau vorherrschend ist, nicht vorhanden. Das Knochenmark fällt durch Zellarmut auf, von einer entzündlichen Infiltration kann also hier keine Rede sein. Nicht einmal die unmittelbare Nähe von Krebsgewebe ist zum Knochenanbau nötig; das bindegewebige Mark wandelt sich bereits in Knochen um, wenn das Carcinom die Gefäße noch nicht verlassen hat. Eine Knochenneubildung bei unverändertem Knochenmark, wie sie *Götsch* beschrieben hat, war hier nicht zu sehen. Das langsam wachsende Carcinom hat vielleicht das Knochenmark durch den chronischen Reiz allmählich in Fasermark umgewandelt. Daß schließlich jedes Gewebe unter dem Einfluß eines chronischen Reizes zu Knochen werden kann, ist bekannt. Es ist anzunehmen, daß die Knochenneubildung in einem allseitig von Knochen umgebenen Markraum, wie hier, in dessen Nähe womöglich noch Knochenabbauprozesse stattfinden, infolge größerer Nähe von Kalksalzen leichter vor sich gehen wird. Schließlich darf man die Möglichkeit, auf die *Schmorl* hingewiesen hat, nicht aus dem Auge verlieren, daß bei einem ausgesprochen osteoplastischen Carcinom die Krebszellen die spezifische Eigenschaft haben könnten, Knochen zu bilden.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Kaufmann*, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. — ²⁾ *Schmorl*, Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden. — ³⁾ *Lenzinger*, Die Knochenmetastasen bei Krebs. I. D. Zürich 1886. — ⁴⁾ *Recklinghausen*, v., Die fibröse und deformierende Ostitis, die Osteomalacie und die osteoplastische Carcinose in ihren gegenseitigen Beziehungen. Festschr. für R. Virchow 1891. — ⁵⁾ *Neußer*, Klinisch-hämatologische Mitteilungen. Wien. klin. Wochenschr. 1892, S. 41 u. 64. — ⁶⁾ *Apolant*, Über die Resorption und Apposition von Knochengewebe bei der Entwicklung bösartiger Knochenentumoren. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **41**, 40. 1893. — ⁷⁾ *Braun*, Über das osteoplastische Carcinom der Prostata. Wien. med. Wochenschr. 1896, H. 12—14. — ⁸⁾ *Bammberger und Paltau*, Ein Fall von osteoplastischem Prostatacarcinom. Wien. klin. Wochenschr. 1899, S. 1100. — ⁹⁾ *Wolff, Richard*, Zur Kenntnis der metastatischen Erscheinungen des Prostatacarcinoms. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **52**, 397. 1899. — ¹⁰⁾ *Courvoisier*, Das Prostatacarcinom. I. D. Basel 1901. — ¹¹⁾ *Erbstöh*, 5 Fälle von osteoplastischem Carcinom. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **163**, 20. 1901. — ¹²⁾ *Askanazy, M.*, Beiträge zur Knochenpathologie, über Anschmelzung jungen Knochengewebes an totes. Festschrift für Jaffé. 1901, S. 197. — ¹³⁾ *Kaufmann*, In Socin Bürckhardt: Krankheiten der Prostata. Dtsch. Chirurgie, Lieferung 53. 1902. — ¹⁴⁾ *Fischer-Defoy*, Vier Fälle von osteoplastischem Prostatacarcinom. Zeitschr. f. Krebsforsch. **103**, 95. 1905. — ¹⁵⁾ *Zade*, Ein Fall von primärem Magenkreb mit zahlreichen Skelettmetastasen und Stauungspapille. Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **37**, H. 3, S. 568. — ¹⁶⁾ *Götsch*, Über den Einfluß von Krebsmetastasen auf das Knochengewebe. Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **39**, 218. 1907. — ¹⁷⁾ *Assmann*, Zum Verständnis der Knochenneubildung beim osteoplastischen Carcinom. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **188**, 32. 1907. —

- ¹⁸⁾ *Schmorl*, Über Krebsmetastasen im Knochensystem. Verhandl. der Dtsch. pathol. Gesellsch. 12. Tagung, S. 89, 1908. — ¹⁹⁾ *Axhausen*, Über das Wesen und die Bedeutung der v. Recklinghausenschen Gitterfiguren. Zentralbl. f. Pathol. **19**, 97. 1908. — ²⁰⁾ *Looser*, Über Spätrachitis und die Beziehungen zwischen Rachitis und Osteomalacie. Mitt. aus d. Grenzgeb. **18**, 678. 1908. — ²¹⁾ *Axhausen*, Histologische Studien über die Ursachen und den Ablauf des Knochenumbaus am osteoplastischen Carcinom. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **195**, 358. 1909. — ²²⁾ *Bumpus*, Carcinoma of the prostate. Referiert: Zentralbl. f. Chirurg. **11**, 522. 1921. — ²³⁾ *Lang* und *Krainz*, Über das zystische osteoplastische Carcinom im Vergleich zu seiner verdichtenden Form. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **28**, 526. — ²⁴⁾ *Dietrich*, Der Periost-Streifen bei Chondrodystrophie. Verh. d. Dtsch. pathol. Gesellsch. 18. Tagung, S. 73. — ²⁵⁾ *Lazarus*, On the histological Changes produced in certain Neoplastic and normal Tissues in Alan by the Gamma-Rays of Radium. In „Medieval uses of Radium“. London 1922.
-