

(Aus dem Pathologischen Institut Zürich. — Direktor: Prof. Dr. H. von Meyenburg.)

## Über Sarkombildung auf dem Boden der Ostitis deformans Paget.

(Kasuistischer Beitrag.)

Von

A. von Albertini, Zürich.

Prosektor des Pathol. Institutes.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 19. November 1927.)

Obschon man nach den Angaben des Schrifttums annehmen könnte, daß die Sarkombildung auf Grund einer Ostitis deformans Paget<sup>2\*</sup> durchaus nichts Außergewöhnliches sei, so ist man bei genauer Nachprüfung der Fälle erstaunt, wie nur wenige derselben einwandfrei sind. An Hand des vorliegenden Falles, den wir hier vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus mitteilen wollen, hat Speiser<sup>4</sup> in einer gleichzeitig erscheinenden Arbeit gezeigt, daß nach den bis heute vorliegenden Mitteilungen Sarkombildung bei Ostitis deformans doch sehr selten ist (nach seiner Zusammenstellung ungefähr 2%). Schon aus diesem Grunde sollte jeder sichere Fall dieser Art mitgeteilt werden. Es liegen aber noch weitere Gründe vor, welche uns zur Veröffentlichung der vorliegenden Beobachtung bewogen haben, vor allem die Feststellung, daß sich auf dem Boden der langdauernden, chronischen Erkrankung im Sinne der Ostitis deformans Paget ein *prä-sarkomatöser Zustand des Knochenmarkes herausgebildet hatte, aus dem an mehreren bestimmten Stellen eine bösartige Geschwulst in Form eines polymorphzelligen Sarkoms* hervorgegangen ist. Außerdem soll die versicherungstechnische Bewertung des Falles kurz gestreift werden.

### *Eigener Fall.*

Es handelt sich um einen Kranken R., der im Alter von 51 Jahren an der allgemeinen Ausbreitung eines Knochensarkoms starb und bei uns seziert wurde. Durch die Schweizerische Unfallversicherungsanstalt, die uns den Fall zur Begutach-

\* Entgegen dem Vorschlag von Christeller<sup>1</sup> wenden wir hier die Originalbezeichnung Ostitis deformans im Sinne von Paget<sup>2</sup> an, indem wir es mit Looser<sup>3</sup> für richtiger halten, diese Knochenkrankung mit ihren ausgesprochen entzündlichen Erscheinungen nicht als Unterform in die große Gruppe der „Osteodystrophia fibrosa Christeller“ einzureihen.

tung übergab, erhielten wir Einblick in die Krankengeschichte des R. Aus dieser seien hier nur die wesentlichen Daten hervorgehoben.

Patient R. hatte schon vor 5 Jahren, also im Alter von 46 Jahren, bei Dr. *Looser*, Chefarzt der chir. Klinik im Kantonsspital Winterthur, in Behandlung gestanden wegen einer von Dr. *Looser* festgestellten, typischen Ostitis deformans Paget. Die Erkrankung hatte das linke Bein, vor allem die untere Hälfte des Oberschenkels und der Tibia, sowie den linken Schambeinast und einen Knöchel des linken Fußes befallen. Die Knochen zeigten die klassischen Veränderungen dieser Krankheit, daneben bestand eine Arthritis deformans im linken Hüftgelenk. Durch die Behandlung gelang es Dr. *Looser*, den R. wieder vollständig arbeitsfähig zu machen. Diese Besserung hielt an bis im Herbst 1925, als angeblich durch einen Unfall die Krankheit eine neue Wendung erhielt. R. stürzte beim Kohlenschaufeln nach vorn auf einen Kohlenhaufen und verspürte sogleich einen starken Schmerz im linken Oberschenkel, vom Knie nach oben und konnte kaum mehr auf diesem Bein stehen. Der Kranke soll sich durch den Sturz eine Quetschung des Oberschenkels zugezogen haben. Nach vorübergehender Besserung trat eine stete Verschlimmerung des Zustandes ein. An der Innenseite des Oberschenkels, unmittelbar über dem Kniegelenk, entwickelte sich eine Geschwulst, die  $3\frac{1}{2}$  Monate nach dem Unfall eine Ausdehnung von 23 cm im Durchmesser aufwies und zum Teil schwappte. Ein zugezogener Spezialist stellte fest, daß eine Geschwulst auf Grund einer chronischen Ostitis vorliegen müsse und riet zur Absetzung des Beines. Diese wurde nach eingehender klinischer und röntgenologischer Untersuchung in der chirurgischen Klinik Zürich vorgenommen.

Nach der Operation wurde uns, dem Pathologischen Institut Zürich, das halbe Amputationspräparat zur Verfügung gestellt mit der speziellen Anfrage der Versicherungsanstalt, inwiefern ein Zusammenhang zwischen dem Unfall und der Gewächsbildung einerseits, sowie der vorangegangenen Knochenkrankheit und dem Gewächs andererseits bestehe.

Die mitzuteilenden Befunde stützen sich also auf die pathologisch-anatomische Untersuchung des Amputationspräparates sowie auf die später von uns ausgeführte Leichenöffnung.

#### *Beschreibung des Amputationspräparates (vgl. Abb. 1).*

Das 27 cm lange Oberschenkelstück, umgeben von den Weichteilen, zeigt im obersten Abschnitt eine unveränderte Rindenschicht von im Mittel 1 cm Dicke. Der Markkanal ist gut erhalten und enthält Fettmark. Im unteren Abschnitt dagegen ist der Knochen eigenartig verändert, die ganze Struktur wird nach unten zu immer unschärfer, die Rindenschicht verdünnt sich und ist in den untersten Abschnitten nicht mehr zu erkennen. Der Knochen zeigt im ganzen Schaft einen lamellären Bau; die Lamellen stehen mehr oder weniger dicht, so daß die Schnittfläche zum Teil grobporig, zum Teil fast kompakt aussieht. Die Farbe ist in den meisten Abschnitten grauweiß, stellenweise mehr gelblich. Das untere Oberschenkelende ist von einem unversehrten Knorpel überzogen, die Grenze zwischen Knorpel und Knochen scheint überall scharf zu sein.

Auf der inneren Seite sitzt dem unteren Femurabschnitt eine kugelige Geschwulst auf von 8 cm Höhe und 10 cm Breite. Sie ist mit der Knochenunterlage fest verbunden und dringt in die umgebenden Weich-

teile, vor allem in die Muskulatur vor. Sie besteht aus einem ziemlich derben grau-weißlichen Gewebe, das an zahlreichen Stellen von gelblichen und gelb-grünlichen Inseln durchsetzt ist und außerdem eine

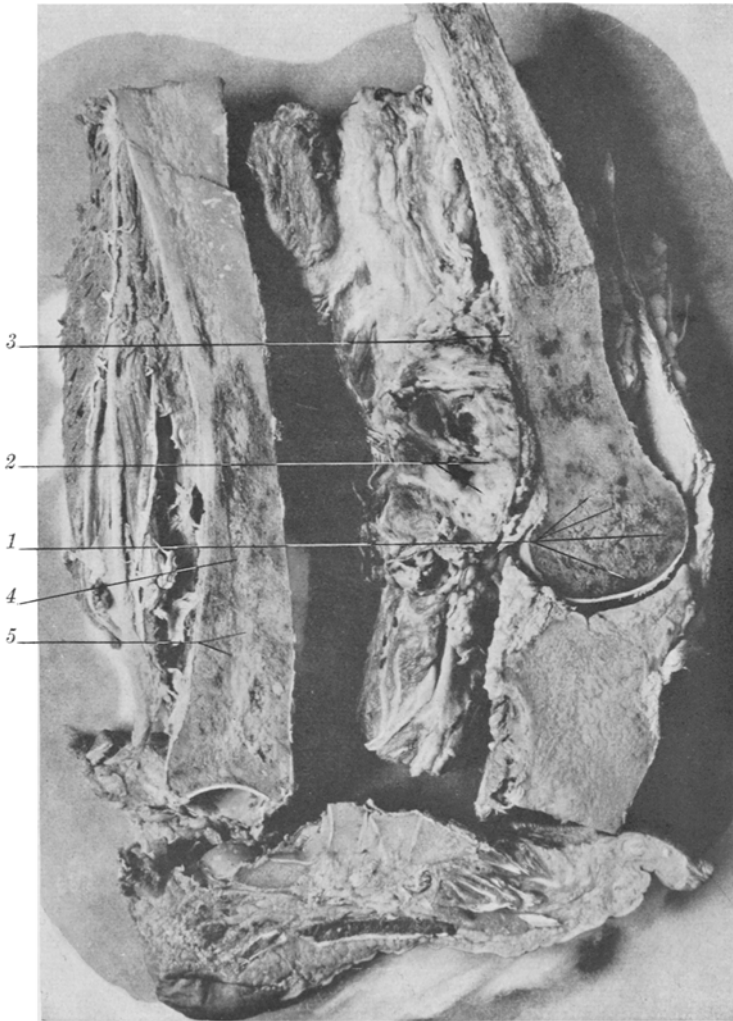


Abb. 1. Amputationspräparat: Femur. 1. = Aufbau des Knochens völlig verwischt durch Sarkom und Ostitis def. Gelenkkapsel erhalten; 2. = In die Weichteile eingebrochener Gewächsteil; 3. = Knochenspannen von der Knochenhaut. — Tibia. 4. = Ostitis deformans mit Verschmälerung und Aufblätterung der Rinde. Schwinden des Markkanals; 5. = Allmählicher Übergang in Sarkom.

große Zahl von Gefäßspalten aufweist, die durch ihre dunkle Färbung hervortreten. Seitlich der Austrittsstelle der Geschwulst aus dem

Knochen finden sich strahlige stachelförmige Knochenspannen, die in das umgebende Fettgewebe ausstrahlen. Der Gelenkknorpel ist glatt.

Das Schienbein zeigt eine ziemlich starke Verbiegung nach vorn-außen. In seiner oberen Hälfte weist es einen völlig erhaltenen Knochen mit einer im Mittel 7 mm dicken Rindenschicht auf. Die untere Hälfte des Schienbeins ist im selben Sinne verändert wie der Oberschenkel. Der befallene Abschnitt, mit einer Längenausdehnung von 18 cm, ist hier ziemlich scharf vom gesunden abgesetzt. Die Rinde verjüngt sich nach unten zu und blättert sich wenige Zentimeter nach der Grenze zum gesunden vollständig auf. Auch hier zeigt der ganze Schaft eine teils poröse, teils knöchern-sklerotische Beschaffenheit. Der Markkanal ist, kaum mehr angedeutet, nur noch im oberen Abschnitt des befallenen Stückes zu erkennen. Das dichte Knochengewebe ist sehr hart und grau-weißlich gefärbt. Es läßt sich mit dem Messer nicht schneiden. Das beschriebene Gewebe ist sowohl gegen die Knochenhaut wie gegen den Gelenkknorpel scharf begrenzt. *Fußskelett* o. B.

Die *histologische Untersuchung der erkrankten Knochen* wurde in möglichst ausgedehntem Maße durchgeführt. Die Knochenstücke wurden in Ebnerscher Flüssigkeit langsam entkalkt und in Celloidin eingebettet. Zur histologischen Untersuchung wurden außer den üblichen Färbungen (Hämalaun-Eosin, van Gieson und Elastin) noch die *Darstellung der Knochenkörperchen nach Schmorl*<sup>9</sup> und die von Masson angegebenen Methoden (Hämalaun-Erythrosin-Saffran und Anilinblau) versucht.

Schon ungefähr 2 Monate nach der Amputation starb der Patient an einem örtlichen Rezidiv mit ausgedehnter Metastasierung und kam am 16. III. 1926 zur Obduktion, die kurz zusammengefaßt folgenden Befund ergab:

*Befund nach Amputation des linken Oberschenkels wegen Sarkom des Oberschenkels: Rezidiv im Amputationsstumpf. Einbruch in die großen Beinvenen, Geschwulstthrombus in der linken Vena iliaca communis bis hinauf in die Vena cava inf. Lungenembolie. Ausgedehnte Metastasierung in den Lungen, im Epikard, in den bronchialen und retroperitonealen Lymphknoten, in Nieren und Leber. Subkapsuläre Leberblutung, verursacht durch Metastasen, welche die Kapsel abgehoben hatten. Pleuritis serofibrinosa haemorrhagica dextra. Atelektase des rechten Lungenunterlappens. Verfettung von Herz und Leber. Partielle Hyperämie im Dünndarm. Struma nodosa colloides. (Unser ausführliches Sektionsprotokoll ist in der Arbeit von Speiser wiedergegeben.)*

#### *Makroskopischer Oberschenkelbefund.*

Der stark aufgetriebene Amputationsstumpf zeigt in der Muskulatur zahlreiche Metastasen, von meist rundlicher Form von 1—2 cm Durchmesser. Der Knochenstumpf ist frei von Geschwulstgewebe, er zeigt auf dem Querschnitt eine sehr kräftige Rinde von etwa 8 mm Durchmesser. Der Markraum ist fast frei von Spongiosa, enthält rotes Mark. Das Periost ist am Stumpf verdickt. Im Periost findet man, im Bereich des Stumpfes, zum Teil sehr starke, knotenförmige Verknöcherung in einem größeren Bezirk von  $1\frac{1}{2}$  : 3 cm. Das obere Femurende zeigt eine sehr lockermaschige Spongiosa bis in die Gegend der Trochanteren und des Schenkelhalses. Im Schenkelhals und im Gelenkkopf findet sich eine sehr dichte Spongiosa, ebenso in den Trochanteren.

*Hüftgelenk:* Sowohl die Fläche der Gelenkspfanne als des Gelenkkopfes ist sehr unregelmäßig beschaffen; der Knorpel ist in ausgedehntem Maße angefressen, zeigt unregelmäßiges Verhalten, zum Teil fetzig, zum Teil wulstförmig; stellenweise liegt der Knochen frei.

Die *histologische Untersuchung* des Sektionsmaterials und die des Amputations-

präparates sollen hier im Zusammenhange wiedergegeben werden, mit Beschränkung auf das Wesentliche, vor allem auf den Knochen- und Geschwulstbefund.

### I. Becken.

a) *Gelenkpfanne und Umgebung.* Die Gelenkfläche zeigt einen stark zerstörten Knorpel, und zwar findet man meist zellarmen Faserknorpel, der nach innen und außen unscharf begrenzt ist. Stellenweise ist der Knorpel durch fibrilläres Bindegewebe mit zahlreichen Gefäßen ersetzt, an anderen Stellen liegt an der Oberfläche ein schmales Band aus solchem Bindegewebe und unter diesem ein eigenartiges, zellreiches Gewebe, das später beschrieben wird, das aus der Spongiosa des Knochens gegen das Gelenk vordringt, wo der Gelenkknorpel zerstört ist. Der Knochen selbst, der die Gelenkfläche umgibt, zeigt ein sehr wechselndes Bild, indem seine Spongiosa stellenweise sehr dicht ist und plumpe Bälkchen von lamellärem Bau aufweist; an anderen Stellen aber sind die Knochenbälkchen sehr schmal und spärlich. Die plumpen Bälkchen sind meist sehr unregelmäßig geformt; sie zeigen eine deutliche Zeichnung, die man als typische Mosaikstruktur im Sinne von *Schmorl*<sup>8</sup> deuten kann. Die Knochenkörperchen sind in den beschriebenen Bälkchen gut erhalten, zeigen deutliche Kernfärbung und lassen sich nach der Methode von *Schmorl*<sup>9</sup> gut darstellen. Während die erstgenannten, porotischen Abschnitte meist nur Fettmark aufweisen, findet man in den hyperostotischen Abschnitten ein eigenartig umgewandeltes Fettmark, das bei der ersten Betrachtung den Eindruck eines zellreichen Geschwulstgewebes erweckt. Es besteht aus großen, länglichen, ziemlich dichtgelagerten Zellen mit großen, ovalären Kernen, die im Mittel 12 : 8  $\mu$  messen. Sie zeigen meist 1—2 deutlich erkennbare Kernkörperchen, ein lockeres Chromatingerüst und eine deutliche Kernmembran (Abb. 6). Zwischen diesen spindeligen Zellen ist reichlich kollagene Zwischensubstanz ausgebildet. Die Fettzellen sind zum großen Teil noch deutlich erhalten, aber durch das zellreiche Gewebe auseinander gedrängt. Die beschriebenen, plumpen Knochenbälkchen werden durch das zellreiche Gewebe im allgemeinen nicht zerstört. Auch die Blutgefäße, vor allem die Venen, werden vom Geschwulstgewebe nirgends durchbrochen. In den porotischen Abschnitten dagegen ist das Fettmark nur stellenweise von diesem zellreichen Geschwulstgewebe durchwachsen, jedoch nicht in so ausgedehntem Maße wie in den hyperostotischen Abschnitten. Die Abgrenzung vom Fettmark zum zellreichen, geschwulstartigen Markgewebe ist meist sehr unscharf.

b) *Oberer Schambeinast.* Die Gelenkfläche zeigt auch hier die beschriebenen Veränderungen. Das Knochengewebe ist bis ziemlich weit in den Schambeinast hinauf auf die beschriebene Art umgewandelt. Das zellreiche, geschwulstartige Mark zeigt auch hier eine auffallende Regelmäßigkeit.

### II. Oberschenkel.

Der Oberschenkelkopf zeigt in seiner Mitte eine sehr dichte Spongiosa mit Fettmark in den Räumen. Die Gelenkfläche ist ganz ähnlich verändert wie in der Pfanne, der Knorpel ist zum großen Teil zerstört, an anderen Stellen als Faserknorpel gewuchert. Im Epiphysenabschnitt findet man hier wiederum ähnliche Bilder wie im Becken, indem sich in ausgedehntem Maße zellreiches, geschwulstartiges Markgewebe nachweisen läßt und nur sehr spärliche Reste des Fettmarkes zu erkennen sind. Auch hier sind die Knochenbälkchen im großen ganzen eher spärlich, teils plump und unförmig, teils schmal. Abbauvorgänge durch das Geschwulstgewebe lassen sich an den Knochenbälkchen sozusagen nicht nachweisen. Man hat eher den Eindruck, daß das zellreiche Mark von den Knochenbälkchen ausgeht und von hier in die Umgebung eingedrungen ist. Gegenüber den oben

beschriebenen Abschnitten läßt das geschwulstartige Mark insofern deutlichere Unterschiede erkennen, als seine Zellen hier schon eine deutliche Vielgestaltigkeit zeigen, die Kerne vielfach einen vermehrten Chromatingehalt aufweisen und sich nicht selten Kernteilungsfiguren erkennen lassen. Im *Schenkelhals* findet sich zellreiches Mark. Der Knochen weist hier fast ausschließlich porotische Bilder auf, zwischen den schmalen lamellären Bälkchen findet sich Fettmark und rotes Mark. Im *obern Abschnitt des Oberschenkels* (Amputationsstumpf) ist die Markhöhle fast ausschließlich von rotem Mark eingenommen. Die stark verdickte Rindenschicht zeigt sehr breite Knochenbalken mit lamellärem Bau. Die Knochenhaut ist stark verdickt und läßt stellenweise neugebildeten Knochen erkennen, der meist schon deutliche lamelläre Struktur aufweist.



Abb. 2. *Ostitis deformans* im unteren Femurabschnitt. 1. = Entzündliche Infiltration des Fasermarks mit Lymphocyten und Plasmazellen, vorwiegend um die Gefäße; 2. = Lacunärer Abbau des alten Knochens durch Riesenzellen und das entzündliche Infiltrat; 3. = Periostaler Knochenanbau. Vergr. 1:79.

Der *mittlere Femurabschnitt* zeigt einen noch deutlich erhaltenen Markkanal, der zum Teil von Fettmark, zum Teil von rotem Mark ausgefüllt ist. Der Knochen zeigt ein sehr wechselndes Bild. Die Rinde ist hier bereits sehr schmal, während das Periost wiederum verbreitert ist und reichlich verflochtene Lamellen aus schmalen Knochenbalken aufweist, die breite Osteoblastensäume zeigen. In diesen periostalen Abschnitten findet sich Fasermark. Von der eigentlichen Rindenschicht ist nur noch ein schmales subperiostales Band als kompakte Schicht erhalten, während der größte Teil des Knochens aufgelockert ist. Die breiten lamellären Knochenbalken weisen große Löcher auf (Abb. 5), in denen das Markgewebe von Lymphocyten und Plasmazellen dicht durchsetzt ist. Da wo das entzündlich veränderte Mark die Knochenfläche berührt, finden sich meist zahlreiche Osteoklasten in Howshipschen Lacunen. Die entzündlichen Infiltrate sind vielfach auch um die Blutgefäße herum gelagert (Abb. 2). Durch den osteoklastischen Pro-

zeß entstehen zahlreiche Inseln von Resten lamellären Knochens. Gegen unten zu wird die Zerstörung des Knochens immer ausgedehnter, daneben läßt sich aber besonders in den periostwärts gelegenen Abschnitten eigenartige Knochenneubildung nachweisen. Das Fasermark, welches die alten Bälkchen umgibt, bildet sich durch Kalkaufnahme zu mittelbreiten Knochenbälkchen um, die in einem dichten geflechtartigen Verband stehen und den alten Bälkchen unmittelbar aufsitzen. Dieser neugebildete geflechtartige Knochen ist stellenweise äußerst dicht (Abb. 3).

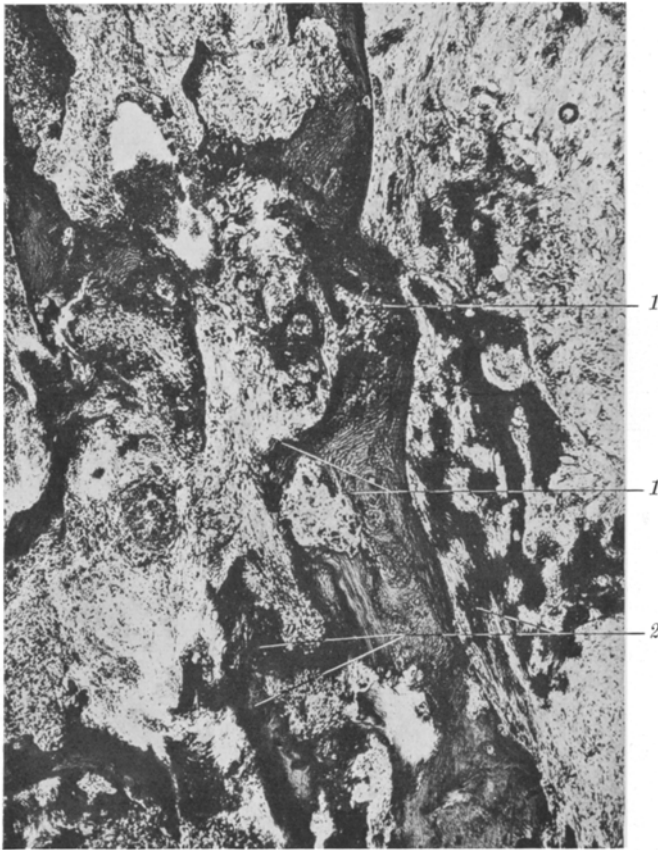


Abb. 3. *Ostitis deformans*. 1. = ausgedehnte Zerstörung des lamellären Knochens, 2. = Bildung von geflechtartigem Knochen durch Verkalkung der Markfasern. Vergr. 1:37.

Im unteren Drittel des Oberschenkels ändert sich das Bild allmählich, indem auch hier wieder das Knochenmark in das oben beschriebene großzellige Geschwulstgewebe übergeht, das vorwiegend aus den ovalären hellen Zellen besteht. Die Knochenbälkchen, die auch durch das zellreiche Mark nicht zerstört werden (Abb. 4), sind meist sehr plump und lassen vielfach deutliche Mosaikstruktur erkennen. In diesen Zonen sind die histologischen Bilder oft außerordentlich bunt, indem die entzündlichen Abschnitte mit den großzelligen in sehr unregelmäßiger Weise abwechseln und ohne scharfe Grenze ineinander übergehen. Noch

bunter wird die histologische Vielgestaltigkeit im *untersten Abschnitt* (in der Metaphyse). Hier treten nun plötzlich mitten im großzelligen Markgewebe Stellen auf, die sich durch ihre unregelmäßigen Zellformen auszeichnen. Die Geschwulstzellen sind bedeutend kleiner, sie zeigen im Mittel eine Kerngröße von  $7 : 10 \mu$ . Die Kerne sind sehr reich an Chromatin und äußerst vielgestaltig. Außer eiförmigen und spindeligen Zellen erkennt man in diesem Abschnitt auch zahlreiche, unregelmäßig geformte, mehrkernige Riesenzellen, die im Mittel ungefähr 5 Kerne aufweisen. Ihre Begrenzung ist sehr unregelmäßig, die Form meist länglich. Zwischen diesen Geschwulstzellen ist meist nur spärlich kollagenes Zwischengewebe ausgebildet, jedoch in wechselnder Menge. In diesen Gewebsabschnitten finden sich zahlreiche spaltförmige Gefäße, die meist unmittelbar vom Geschwulstgewebe begrenzt werden (Abb. 7). Das Gewebe zeigt auch an zahlreichen Stellen Nekrose. Als

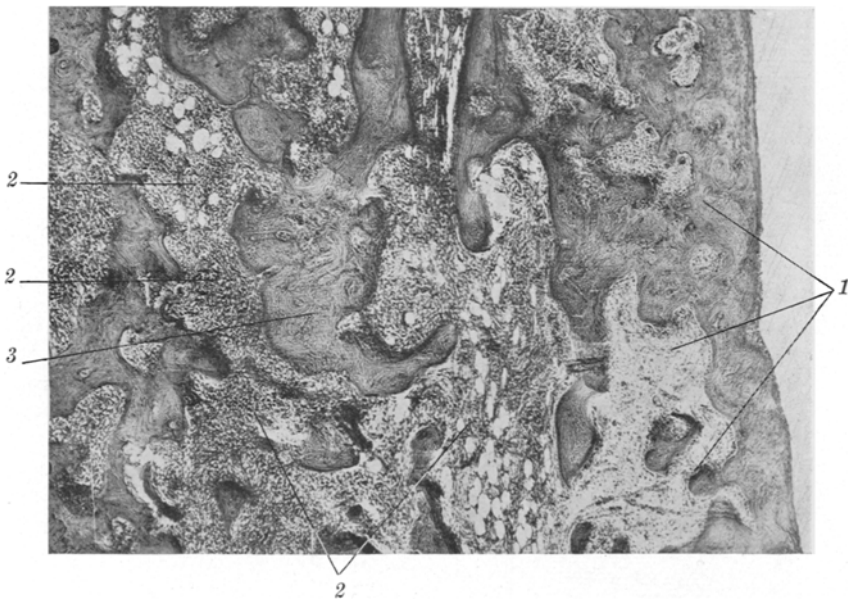


Abb. 4. *Ostitis deformans mit prä Sarkomatöser Umwandlung des Fasermarks*. 1. = Stark zerstörte Rinde mit entzündlichen Infiltraten im Fasermark; 2. = Fettmark mit großzelliger Infiltration (Prä-sarkomatose des Marks); 3. = Plumpe, unregelmäßige Knochenbälkchen, durch die Ostitis deformans entstanden, durch das großzellige Infiltrat nicht wieder zerstört. Vergr. 1:37.

wesentlichen Unterschied gegenüber den großzelligen Markabschnitten finden wir hier eine ausgedehnte Zerstörung des Knochens durch die letztbeschriebenen polymorphzelligen Gewebsabschnitte. In großen Bezirken ist der Knochen vollständig verschwunden. Diese polymorphzelligen Abschnitte dehnen sich bis gegen den Gelenkknorpel aus. Dieser selbst ist überall erhalten. Die Gelenkfläche ist glatt. Die Rindenschicht des unteren Femurabschnittes ist besonders auf der Innenseite in ausgedehntem Maße zerstört, und an einer breiten Stelle hat das Geschwulstgewebe die Rinde durchbrochen und ist, das Periost ebenfalls durchbrechend, in die umgebende Oberschenkelmuskulatur eingedrungen. In der Umgebung der Austrittsstelle zeigt das Periost eine starke Verdickung und Bildung von zahlreichen strahlenförmig angeordneten Knochenspannen, die einen regelmäßigen Aufbau zeigen und im Wesen dem neugebildeten geflechtartigen Knochen, wie



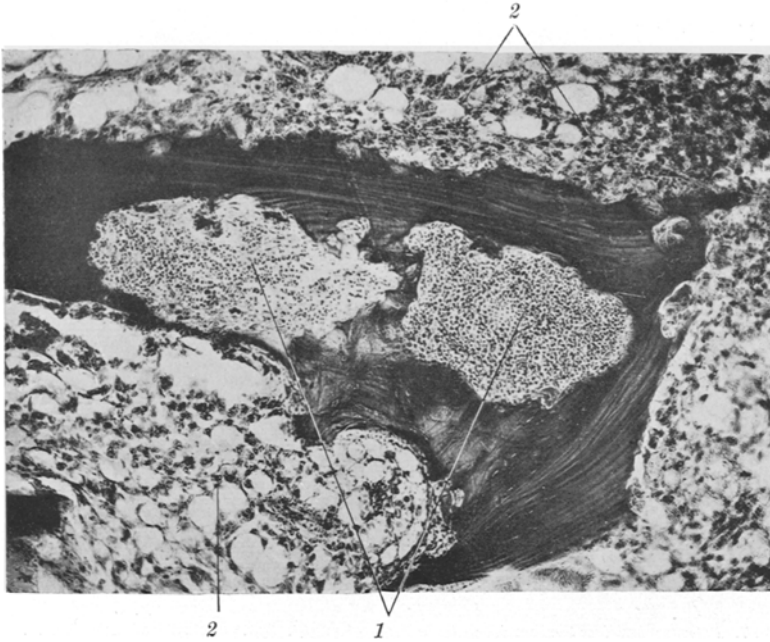


Abb. 5. Knochenbalken bei Ostitis deformans. 1. = Mit entzündlichen Resorptionshöhlen; 2. = umgeben von prä Sarkomatösem Mark. Vergr. 1:94.

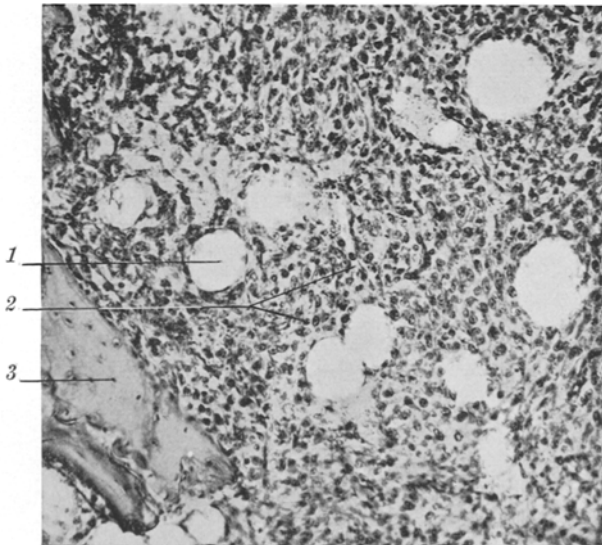


Abb. 6. Prä Sarkomatöses Mark aus dem Becken. 1. = Fettgewebszelle; 2. = Große helle Spindelformen des praesarkomatösen Markes; 3. = Knochenbälkchen nicht zerstört. Vergr. 1:130.

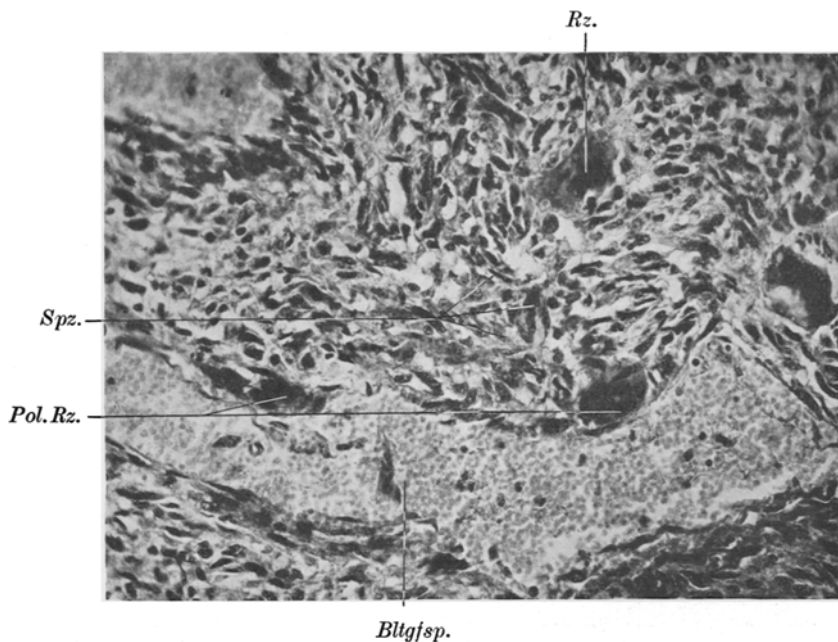


Abb. 7. Polymorphzelliges Sarkom im unteren Femurabschnitt. *Spz.* = Spindelzellen; *Pol.Rz.* = Polymorphe Riesenzellen, zum Teil den *Bltgfsp.* = Blutgefäßspalten aufgelagert. Vergr. 1:250.

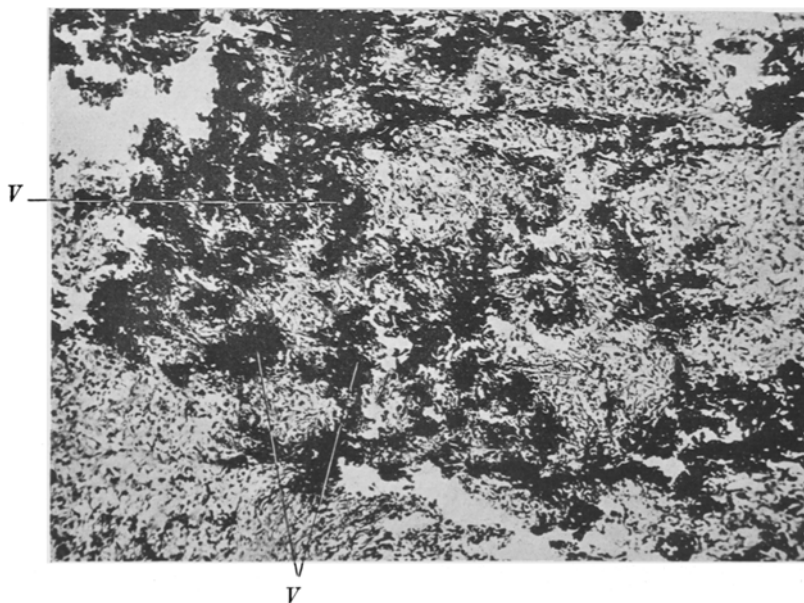


Abb. 8. Unregelmäßige Verkalkung im Sarkomgewebe (Weichteilabschnitt). *V* = Verkalkung des faserigen Zwischengewebes. Vergr. 1:59.

er schon weiter oben im Bereich der Knochenhaut beschrieben wurde, gleichen. Die Geschwulstabschnitte, die außerhalb des durchbrochenen Unterschenkelabschnittes liegen, zeigen im großen ganzen dasselbe polymorphzellige Bild, wie es innerhalb desselben gefunden wurde. Hier läßt sich nun ein infiltratives Wachstum in die Muskulatur hinein erkennen, vor allem lassen sich hier an zahlreichen Stellen Einbrüche in große und kleine Venen nachweisen in Form typischer Intimasarkomatose im Sinne von *Hedinger*. Stellenweise erkennt man in diesen Abschnitten außer den beschriebenen polymorphzelligen mehr spindelförmigen Abschnitten, in deren Bereich reichlich kollagene Zwischensubstanz ausgebildet ist, die stellenweise in ausgedehntem Maße verkalkt ist. Es entstehen dadurch sehr unregelmäßig begrenzte knochenähnliche Herde, die eine gewisse Ähnlichkeit mit dem früher beschriebenen neugebildeten geflechtartigen Knochen zeigen, sich aber von diesem durch ihre ausgesprochene Unregelmäßigkeit unterscheiden. (Abb. 8.)

### III. Schienbein.

Im Schienbein finden sich Veränderungen, die sowohl in bezug auf die Lagebeziehungen als auch in bezug auf die Form der Bestandteile in völliger Übereinstimmung mit den Veränderungen des Oberschenkels stehen. Auch hier findet man im unteren Abschnitt das ausgesprochene Bild der Ostitis deformans mit schwerer Zerstörung der Rindenschicht und ausgedehnter periostaler Neubildung. Die entzündlichen Infiltrate im fibrösen Mark sind auch hier sehr ausgedehnt und bestehen vorwiegend aus Plasmazellen, daneben nur aus spärlichen Leukocyten. Auch hier ist an den plumpen Knochenbälkchen die typische Mosaikstruktur zu erkennen. Die Umbildung zu zellreichem großzelligen Markgewebe findet sich auch hier in den unteren, durch Ostitis deformans veränderten Abschnitten. In ganz ähnlicher Weise wie im Femur, zeigen in der Tibia die alleruntersten Abschnitte große, herdförmig auftretende Bezirke von polymorphzelligem Geschwulstgewebe, das wiederum einen allmählichen Übergang zum großzelligen Markgewebe erkennen läßt. Auch hier ist der Gelenkknorpel unversehrt geblieben. Die Rindenschicht ist durch das polymorphzellige Geschwulstgewebe an keiner Stelle durchbrochen.

### IV. Histologische Untersuchung des übrigen Skeletts.

1. *Eine Rippe*: Die Corticalis ist kräftig gebaut, die Spongiosa besteht aus mittelbreiten lamellären Balken, die zum Teil von schmalen kalklosen Säumen umgeben sind und nur wenige Osteoklasten erkennen lassen. Die Markräume sind von einem zellreichen roten Mark ausgefüllt.

2. *Clavicula*: Sie zeigt ebenfalls einen unveränderten Knochen mit vorwiegend rotem Mark.

3. *Sternum*: Auch hier ist der Knochen unversehrt, zeigt ebenfalls rotes Knochenmark. Die Bälkchen sind ziemlich stark verkalkt.

4. In den *Wirbelkörpern* ebenfalls rotes Mark, die Spongiosabälkchen sind mittelbreit, das Mark zellreich, myeloid.

### V. Histologische Untersuchung der Lungenmetastasen.

Sie gleichen im großen ganzen den polymorphzelligen Stellen der Oberschenkelgeschwulst. Jedoch finden sich in den Lungen vereinzelte Stellen, die besondere Erwähnung verdienen. Es sind dies Abschnitte, wo das Lungengewebe noch recht gut erhalten ist und auf eine eigentümliche Weise von Sarkomgewebe durchsetzt wird, so daß Bilder entstehen, die an eine chronische Pneumonie erinnern. Geschwulstzapfen durchsetzen die Lungencapillaren, erweitern diese stellenweise außerordentlich, sprengen sie und dringen blattförmig in die Alveolen ein mit einem schmalen

Stiel, der von Geschwulstzellen und zahlreichen Fasern gebildet wird. Im Hohlraum der Alveolen, wo das Geschwulstgewebe sich entfalten kann, treten die feinen Zwischenzellfasern wie Rippen eines Blattes auseinander, zwischen sich die Geschwulstzellen einschließend. Oft ist in diesen Geschwulstpfropfen die Zwischenzellsubstanz eigenartig gequollen, die Zellen selbst zeigen eine Andeutung von Kapseln, so daß knorpelartige Gewebsbilder entstehen. Selten findet sich sichere Knochenbildung.

In anderen Lungenabschnitten zeigt aber das Parenchym ausgedehnte Zerstörung durch ein zellreiches, polymorphzelliges Geschwulstgewebe. Auch Bronchien sind zum Teil stark zerstört. In den Ästen der Lungenarterie findet man vielfach Geschwulstembolien, während sich in den kleinen Venenästen an zahlreichen Stellen Intimasarkomatose nachweisen läßt.

Die Metastasen in den übrigen Organen gleichen dem Muttergewächs vollständig und brauchen hier deshalb nicht weiter beschrieben zu werden.

Zusammenfassend erheben wir folgenden

*pathologisch-anatomischen Befund.*

Ostitis deformans Paget in der linken Beckenhälfte, in der Umgebung der Gelenkpfanne, übergreifend auf den oberen Schambeinast, im peripheren Abschnitt des Femurgelenkkopfes, im unteren Abschnitt des linken Femurs und im unteren Abschnitt der linken Tibia. Systematische sarkomartige Umwandlung des fibrösen Markes der von der Ostitis deformans befallenen Knochenabschnitte, mit herdförmigem Übergang in ein polymorphzelliges knochenbildendes Sarkom im Bereich der Metaphyse von Femur und Tibia. Durchbruch des polymorphzelligen Geschwulstknotens im unteren Femurabschnitt mit Einwuchern in die Weichteile und in die Gefäße. Metastasen in zahlreichen Organen, besonders in den Lungen.

Nach diesem Ergebnis der pathologisch-anatomischen Untersuchung kommen wir zu dem Schluß, daß die klinische Diagnose (Dr. Looser) Ostitis deformans Paget bestätigt werden kann, und daß es sich um einen sehr chronischen Fall handeln muß, bei dem der Umbau des Knochens in weitgehendstem Maße ausgebildet ist. Auch ausgedehnte periostale Knochenbildung läßt sich in den alten Herden der Ostitis deformans in weitem Umfang nachweisen. In allen befallenen Abschnitten ist der normale Knochenbau nicht mehr zu erkennen. Wir finden teils osteoporotisches, an den meisten Stellen aber „dichtes, sklerotisches Knochengewebe“ (Looser<sup>1</sup>) mit plumpen, unförmig gebauten Knochenbalken, welche die typische Mosaikstruktur erkennen lassen.

Außer diesen alten, chronischen Veränderungen konnten wir an zahlreichen Stellen frische entzündliche ostitische Herde zeigen, die vor allem durch die entzündlichen Infiltrate, sowie durch die ausgedehnte lacunäre Resorption ausgezeichnet sind. Wir können somit schließen, daß eine typische Ostitis deformans im Sinne von Paget vorliegt, und

zwar sind es vorwiegend Bilder des sehr chronischen Stadiums, daneben aber auch Bilder eines verhältnismäßig frischen Schubes.

In allen Abschnitten, die von der Ostitis deformans, sei es in chronischem, sei es in frischem Stadium, befallen sind, konnten wir ferner eine eigenartige Umwandlung des Knochenmarkes in ein sarkomartiges Gewebe aus ziemlich regelmäßigen großen Zellen nachweisen. Dieses großzellige Gewebe zeichnet sich dadurch aus, daß seine Zellen eine gewisse Regelmäßigkeit erkennen lassen, gelegentlich aber doch ziemlich vielgestaltig erscheinen und auch vereinzelte Kernteilungsfiguren aufweisen.

Obwohl nach diesen morphologischen Befunden das Gewebe als echtes Sarkom gedeutet werden könnte, so glauben wir in der *Tatsache, daß dieses Gewebe seine Umgebung vollständig schont* (Abb. 4), *ein Merkmal zu haben, das gegen die Bösartigkeit spricht*. Es ist aber nicht möglich, diese typischen Gewebsabschnitte als entzündlich veränderte Markabschnitte aufzufassen, denn der außerordentliche Zellreichtum, sowie die bereits angedeutete Vielgestaltigkeit der Kerne lassen sich nicht als gewöhnliche Folgen der Entzündung auffassen. Diese großzelligen sarkomartigen Gewebsabschnitte nehmen sowohl morphologisch als auch biologisch eine Zwischenstellung ein zwischen den entzündlichen Erscheinungen im Knochenmark einerseits und dem echten polymorphzelligen Sarkomgewebe andererseits. Wir glauben aus diesen Überlegungen heraus berechtigt zu sein, dieses Gewebe als eine *prä-sarkomatöse Vorstufe* ansprechen zu können. Wesentlich sind die bereits hervorgehobenen Beziehungen, daß nämlich das prä-sarkomatöse Gewebe überall da aufgetreten ist, wo sich der chronische Vorgang der Ostitis deformans Paget abgespielt hat, und daß das echte Sarkom sich nur an zwei typischen Stellen aus dem prä-sarkomatösen Gewebe herausgebildet hat, nämlich in den beiden Metaphysenabschnitten von Femur und Tibia.

Solche prä-sarkomatöse Knochenveränderungen sind im Knochen noch nicht beschrieben worden. *Konjetzny*<sup>5</sup> hat die Vermutung ausgesprochen, daß eventuell die braunen Tumoren der Knochen ein prä-sarkomatöses Stadium sein könnten; es wurde aber weder von ihm noch von anderen Forschern nachgewiesen, daß die Bildung eines echten Sarkoms aus Geschwülsten, wie sie *Konjetzny* beschrieben hat, je hervorgegangen ist. *Harbitz*<sup>6</sup> hat 2 Fälle von Sarkom nach Osteomyelitis beschrieben, bei denen er teils chronische, teils akute Entzündung als Ursache für die Sarkombildung annimmt, ohne aber ein prä-sarkomatöses Stadium besonders hervorzuheben.

Daß in unserem Fall der chronischen Ostitis deformans die Rolle des geschwulstauslösenden Reizes zukommt, dürfte ohne weiteres klar sein. Vor allem der Nachweis einer prä-sarkomatösen Zwischenstufe in

der Sarkomentwicklungsreihe scheint mir die oben geäußerte Annahme zu erhärten.

Ferner möchten wir an dieser Stelle noch auf zwei eigenartige Tatsachen hinweisen, einmal darauf, daß sich das polymorphzellige Sarkom nicht überall herausgebildet hat, wo der Knochen von der chronischen Ostitis befallen war, sondern nur an zwei ziemlich scharf umschriebenen Stellen, nämlich in den unteren Endabschnitten von Oberschenkel und Schienbein, also an den Stellen, wo auch die spontanen Osteosarkome aufzutreten pflegen. Diese Beobachtung scheint uns für die allgemeine Geschwulstlehre insofern von Bedeutung zu sein, als sie dartut, daß der geschwulstauslösende Reiz nicht überall, sondern nur an einigen, topographisch übereinstimmenden, bestimmten Stellen zur echten Geschwulstbildung geführt hat. Ob diese Stellen die Geschwulstbildungsfähigkeit ihrer Entwicklung oder ihrer Regenerationsfähigkeit, oder aber anderen, z. B. mechanischen Faktoren verdanken, soll hier nicht erörtert werden. Beweisend sind solche Zusammenhänge nur, wenn sie an einem großen Material gezeigt werden können.

Die zweite Eigentümlichkeit, die wir noch hervorheben wollen, liegt an sich in der Feststellung des multizentrischen Erscheinens von Sarkomknoten.

Daß auf dem Boden der Ostitis deformans mehrere Geschwülste im Sinne eines echten Sarkoms entstehen, ist an sich eine Seltenheit. Der einzige Literaturfall dieser Art ist der von *Fedder*<sup>7</sup> mitgeteilte Fall *Christellers*, den der letztere in seinem Freiburger Bericht erwähnt hat. Es handelt sich dort (ref. n. *Christeller*) um einen 50jährigen Mann, der seit 20 Jahren an der „hyperostitisch-porotischen Paget-Form der Osteodystrophia fibrosa“ (*Christeller*) gelitten hatte. Im rechten Humerus fand sich der typische Umbau des Knochens mit Aufblätterung der Rinde, während die Markhöhle von grobknotigen knochenharten Knoten durchsetzt war, von denen der eine in die Weichteile durchgebrochen war. Das Becken war durch eine kindskopfgroße Geschwulst verlegt. Die histologische Untersuchung ergab in den genannten Knochenabschnitten das typische Bild der „Osteodystrophia fibrosa“ (Paget-Form); das Beckengewächs sowie die Geschwulstknoten im Humerus erwiesen sich als echtes rundzelliges, knochenbildendes Sarkom. „Ob der Beckentumor als Primärknoten anzusprechen sei, oder ob man von einer multizentrischen Osteosarkomatose sprechen wolle, sei Ansichtssache,“ bemerkt *Christeller* am Schluß.

In dem von uns mitgeteilten Fall liegt es unseres Erachtens auf der Hand, das Vorkommen mehrerer gleichartiger Gewächsknoten nebeneinander in verschiedenen Knochenabschnitten als „multizentrische Osteosarkomatose“ zu deuten. Diese Annahme findet wohl ihre Hauptstütze darin, daß sich an den beiden Stellen im Knochen, wo sich das

echte Sarkom herausgebildet hatte, der gesamte Entwicklungsrhythmus: Ostitis deformans — Präsarcomatose — polymorphzelliges Sarkom — wiederholt, während in den auf dem Blutweg entstandenen Tochtergewächsen einzig und allein das bösartige polymorphzellige Sarkom zu finden ist.

Zur *Unfallfrage* in unserem Fall ist folgendes zu sagen:

Durch den vorliegenden Befund war die Unfallfrage leicht zu beantworten. Der angegebene Unfall mußte als sarkomauslösendes Moment abgelehnt werden. Der Sturz nach vorne mag eine Rolle gespielt haben beim Zustandekommen des Durchbrechens der Geschwulst im unteren Oberschenkelabschnitt, da, wo sie in die Weichteile übergang. Es besteht aber die ebenso große Möglichkeit, daß eine Spontanfraktur, bedingt durch Zerstörung seitens der Geschwulst selbst, vorliegt. Der vorliegende Fall zeigt, wie außerordentlich vorsichtig man sein muß bei der Annahme eines „traumatischen Sarkoms“.

#### Literaturverzeichnis.

- <sup>1</sup> *Christeller*, Referat über die Osteodystrophia fibrosa. Dtsch. pathol. Ges. Freiburg 1926. — <sup>2</sup> *Paget*, Med. chir. trans. act. **60**, 37. 1877. — <sup>3</sup> *Looser*, a) Über Ostitis deformans und mit ihr angeblich und wirklich verwandte Knochenerkrankungen. Schweiz. med. Wochenschr. **56**, Nr. 24. 1926. b) Zur pathol. Anatomie der Ostitis deformans. Dtsch. pathol. Ges. Danzig 1927. — <sup>4</sup> *Speiser, F.*, Arch. f. klin. Chir. 1927 (im Druck). — <sup>5</sup> *Konjetzny*, Die sog. lokalisierte „Ostitis fibrosa“. Arch. f. klin. Chir. **212**. 1922. — <sup>6</sup> *Harbitz*, Chronische und akute Entzündungen als Ursache für Sarkom. Acta radiol. et microb. scandinav. **1**, Nr. 4. 1924. — <sup>7</sup> *Fedder*, Ostitis def. mit sekund. Rundzellensarkomatose. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **31**, 391. 1922. — <sup>8</sup> *Schmorl*, Zur Kenntnis der Ostitis fibrosa. Dtsch. pathol. Ges. Freiburg 1926. — <sup>9</sup> *Schmorl*, Darstellung der Knochenkörperchen und ihrer Ausläufer an entkalkten Schnitten durch Färbung. Dtsch. pathol. Ges. Dresden 1899.