

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut des Krankenhauses der Stadt Wien.  
Vorstand: Prof. J. Erdheim.

## Über Heilungsvorgänge in Knochenmetastasen.

Von  
**J. Erdheim.**

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. März 1929.)

Gelegentlich eines vor kurzem gemeinsam mit Professor *Kienböck* im Wiener Medizinischen Doktorenkollegium gehaltenen Vortrages (Wien. klin. Wschr. 1928) über einige Fragen der Knochenpathologie, hatte ich zu bewundern, wieviel dieser treffliche Knochenradiologe über *Ausheilungsvorgänge* an Krebsmetastasen zu sagen hatte und welches erhebliche, zum Teil im Decursus verfolgte Material er vorzulegen in der Lage war. Erstaunlich gering ist hingegen das Interesse, welches der pathologische Anatom diesem Gegenstande entgegenbringt. Wohl unter dem Einfluß der berühmt gewordenen Arbeit von *Recklinghausens* haben sich mehrere Autoren für das *osteoplastische* Carcinom interessiert; eine ebenso wertvolle Arbeit über das *osteoklastische* Carcinom aber ist, seitdem wir eine vollwertige pathologische Knochenhistologie haben, nicht ausgeführt worden. Es sei daher wenigstens über einen hierher gehörigen Fall aus meiner Sammlung berichtet. Es handelt sich um osteoklastische Knochenmetastasen, in denen es zu erstaunlich weit gediehener Rückbildung des Carcinoms und Heilungsvorgängen gekommen ist.

Daß das bei Knochenmetastasen möglich ist, zeigen schon in ganz grober Weise die schon mehrfach bekannt gewordenen, aber im allgemeinen noch sehr wenig bekannten Fälle von *guter Callusheilung* bei Spontanfraktur infolge osteoklastischer Metastasen (*Schmorl*, Zbl. Path. 19, 405 [1908], *Troell*, Arch. klin. Chir. 111 [1919], *Kienböck*, Wien. med. Wschr. 1928, Nr 44, Wien. klin. Wschr. 1928 u. a.). Ein solcher Fall ist mir sogar bei einem myelogenen Sarkom untergekommen, welches den Femur fast in seiner ganzen Länge einnahm und bei dem der Chirurg, weil die Spontanfraktur knöchern geheilt ist, an der schon an einer Probeexcision gemachten mikroskopischen Sarkomdiagnose zweifelte. Die spätere Amputation bestätigte die Sarkomdiagnose. Ein andermal

erlitt eine Frau nach Mammaamputation wegen Carcinom eine Spontanfraktur des Humerus, die zur Zeit der Obduktion ohne Dislokation knöchern vereinigt war. Am merkwürdigsten war der Fall einer Spontanfraktur des Femurs infolge Schilddrüsencarcinommetastase, von deren richtiger radiologischer Diagnose der Chirurg abkam, weil der Bruch heilte und die schwere Frau sich sogar touristisch wieder betätigte. Aber nach  $2\frac{1}{2}$  Jahren Spontanfraktur an gleicher Stelle, Amputation, typische kolloidbildende Adenocarcinommetastase. Troell hat noch 1919 gegen die allgemein verbreitete Meinung anzukämpfen, daß Spontanfrakturen infolge osteoklastischen Carcinoms nie mehr heilen können.

In der vorliegenden Mitteilung sei das Hauptgewicht auf die *mikroskopischen* Vorgänge bei weitgehender Heilung von osteoklastischen Metastasen gelegt.

B., Anna, 74 Jahre alt, 5. IX. 1924. Aus dem *anatomischen* Befund: Beiderseitiges, malignes, papilläres Ovarialcystom mit Metastasen in Herz, Lunge, Pankreas, Sternum und Wirbelsäule; beginnende Peritonitis tuberculosa.

Die *Knochenmetastasen* saßen im Knochenmark und um die Knochen herum, waren zum Teil vom gewöhnlichen, osteoklastischen Typus, zum Teil aber sehr sonderbar dadurch, daß sie im Zentrum in oft großer Ausdehnung ein glasiges, ödematoses Bindegewebe enthielten, daß eine große Ähnlichkeit mit Amyloid oder etwa mit hyalinisiertem Fibrin in altem, abgesacktem, pleuritischem Exsudat hatte. Stellenweise stand dieses Bindegewebe so im Vordergrund, daß sowohl das Carcinom als auch das Knochengewebe ganz an Menge zurücktraten.

Die Erklärung dieser wohl ungewöhnlichen Erscheinung war sofort klar: Wenn eine Metastase in einem weichen Organ, etwa der Leber, sitzt und zentral nach vorangehender Nekrose durch Narbengewebe ersetzt wird, so fällt es diesem Narbengewebe sehr leicht, zu schrumpfen, es bleibt daher dauernd klein und zieht die Oberfläche nabelförmig ein. So kann auch ein Scirrus der Brustdrüse, obwohl er schon die ganze Mamma ersetzt hat, bloß walnußgroß und noch kleiner sein. Eine im harten, unnachgiebigen Knochen sitzende osteoklastische Metastase kann aber, wenn sie, vom Zentrum ausgehend, durch Narbengewebe ersetzt wird, nicht schrumpfen; vielmehr muß das Volumen der Metastase dem des von ihr ersetzten Knochens gleich sein und bleiben und ebenso die zentrale Narbe bei *ihrem* fortschreitenden Ersatz der Metastase genau das Volumen der letzteren beibehalten. Daher muß die Narbenmasse immer größer werden, und wenn eine Metastase schon das ganze Innere eines Wirbelkörpers ersetzt hat und zu Narbengewebe geworden ist, so wird dieses ebenso groß sein wie ein ganzer Wirbelkörper, vorausgesetzt, daß seine Corticalis sich noch erhalten hat. Zu diesem sonderbaren Bilde muß es also kommen, wenn eine osteo-

klastische Carcinommetastase im Knochen große Neigung zu bindegewebigem Ersatz hat. Dies lag hier in der Tat vor.

Die Metastasen in Sternum und Wirbelsäule verhielten sich *mikroskopisch* ganz gleich und ließen den ganzen Werdegang von ihrem allerersten Auftreten bis zur weitgehenden Rückbildung und *Heilung* verfolgen, welche aber natürlich *niemals vollständig* erreicht worden ist. War also auch von einer völligen Heilung des Krebses nirgends die Rede, so ist doch stellenweise die Rückbildung erstaunlich weit gediehen. Die folgende Beschreibung gibt den zeitlichen Ablauf des ganzen Vorganges wieder.

Bei der *ersten Krebsinvagination* (Abb. 1) sieht man folgendes. Die Krebsalveolen rundlich (*l*), langgestreckt (*m*) oder netzig verbunden (*n*), schmal, durchschnittlich 3 Zellen in der Breite, solid; nur ganz selten in breiteren Zügen ein Lumen. Das stets fein- und lockergefaserte Bindegewebsgerüst (*o*) macht schon da einen namhaften Teil des Geschwulstgewebes aus, wo dieses am Rand ins normale Knochenmark eindringt und wo auch Blutcapillaren des letzteren in die Geschwulst eintreten. Mitten im Geschwulstgewebe mit seinen gleichmäßig verteilten Krebsalveolen treten ohne ersichtlichen Grund Herde besonders lebhafter Krebswucherung auf mit dunkleren Zellen, breiteren Alveolen, spärlicherem Stroma und Verdrängung des älteren, umgebenden Krebsgewebes, was an Leberzellregenerate erinnert.

Außerhalb der Metastase ist die lamellär gebaute Spongiosa (*c*) in jeder Hinsicht normal, das Knochenmark (*p*) überwiegend zellig mit ganz mäßig zahlreich eingestreuten Fettzellen und unmittelbar am Krebsrand viel Hämosiderin in Zellen als Folge von Blutungen im Geschwulstgewebe. Wo dieses eindringt, wird das *Knochenmark-Reticulum* zum Krebsgerüst, aber das *zellige Mark* schwindet sofort, erst später die Pigmentkörnchenzellen und zuletzt erst die Fettzellen, die man noch ein gut Stück im Krebsgerüst verfolgen kann. Die *Knochenbälkchen* sind für das infiltrative Einwachsen des Geschwulst nicht das mindeste Hindernis (*f*), wie ein Gitter im Fluß. In unmittelbarer Nähe der Metastase, also sichtlich unter ihrem rein örtlichen Einfluß und nicht aus statischem Bedürfnis, umgeben sich manche der alten, roten, lamellären Spongiosabälkchen (*f*) bei guter Kernfärbung mit Hüllen neuen, blauen, geflechtartigen, also primitiveren Knochens (*g*), wobei der Osteoidsaum schmal, die Osteoblasten platt sind. Sowie aber die Bälkchen ins Geschwulstgewebe geraten, werden sie, ohne nekrotisch zu werden, durch Osteoklasten lacunär abgebaut, finden sich daher nur in einem schmalen Randsaum der Metastase (*h*), fehlen also in ihrem Innern (*k*) vollständig. Wiewohl bei einer solchen von Bandscheibe bis Bandscheibe reichenden kugeligen, osteoklastischen Metastase der Ausfall an Knochensubstanz sehr groß, also die Herabsetzung der Festigkeit des Wirbelkörpers sehr erheblich ist, sieht man an der nur etwas vom Geschwulstrand entfernten Spongiosa nicht die Spur einer Bälkchenverdickung, die statisch so dringlich erforderlich scheint.

Wo die Metastase gegen die Bandscheibe vordringt, wird nicht nur die knöcherne Grenzlamelle und die verkalkte Knorpelschicht zerstört, sondern auch der *kalklose Knorpel*. Letzterer wird aber nicht durch Chondroblasten abgebaut, sondern nach *Wechselbaum-Pommerschem Typus*, d. h. von der Knorpelgrundsubstanz wird bloß die Kittsubstanz humoral entführt, die Fibrillen aber bleiben, werden mit neuen Bindegewebsszellen ausgestattet und dieses Bindegewebe geht ohne Grenze in das Fasergewebe über, das an der Stelle des schwindenden Geschwulstgewebes verbleibt.

Die Heilungsvorgänge werden durch die Rückbildung des Geschwulstgewebes eingeleitet, welche stets herdförmig (*l*), bald in der Mitte der Metastase, bald an ihrem äußersten Rande einsetzt, schließlich aber den größten Teil des Knotens betrifft und in zweierlei Weise vor sich geht, durch 1. einfache Atrophie oder 2. Nekrose, was wohl davon abhängt, ob die örtliche Blutversorgung weitgehend gestört oder ganz unterbunden ist. Bei der einfachen Atrophie werden die Krebsalveolen sehr spärlich, blaß, klein, bestehen bloß aus 2–3 Zellen, zum Schluß aus

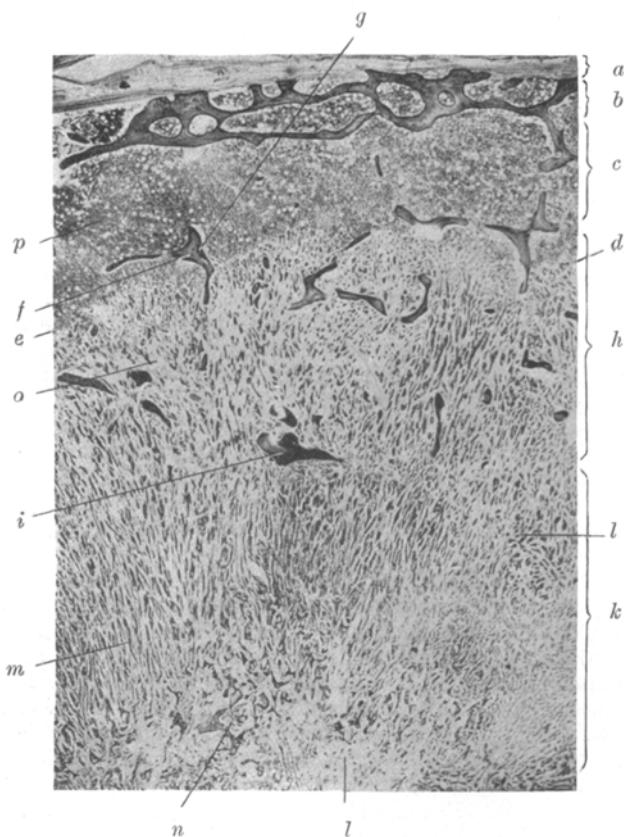


Abb. 1. Infiltrierendes Wachstum der osteoklastischen Metastase im Wirbelkörper. Vergr. 12½fach.  
*a* = Perlost; *b* = Cortikalis; *c* = Spongiosa mit zelligem und Fettmark (*p*). Das ursprüngliche helle Bälkchen *f* von dunkler Hülle neuen Knochens = *g* eingehüllt. Zwischen dem normalen Knochenmark und dem Carcinom scharfe Grenze *d-e*; *h* = Randabschnitt der osteoklastischen Metastase mit schwindenden Bälkchen, eines darunter = *i* mit geheilter Mikrofraktur; *k* = bereits knochenfreies Carcinomgewebe, bei *l* bereits mit beginnender Vernarbung.

einer einzigen, die, anfangs noch gut gefärbt, schließlich nach Pyknose oder Ausblassen des Kernes vergeht; das Gerüst überwiegt und bleibt endlich allein zurück, seine dauernd feinen Fibrillen liegen nur etwas dichter, die Bindegewebszellen sind reichlicher, Gefäße viel spärlicher, viele Blutungen, einzelne Exsudatzellen.

Bei der Nekrose ist anfänglich der ganze Gewebsaufbau erhalten, aber die Kerne der Krebszellen sind mattgrau, die Bindegewebskerne pyknotisch oder

fehlend; später erscheinen die Krebsalveolen als homogene rote Massen, und hier liegende Knochenbälkchen werden auch nekrotisch. In diese Nekroseherde dringt träge von außen organisierend Bindegewebe vom Krebsgerüst aus ein, oft ohne Zuhilfenahme von Gefäßen; bloß spindelige Bindegewebzellen dringen vor und ausschließlich einzeln eingestreute, großprotoplasmatische *Wanderzellen* besorgen den *Abbau*. Ist dieser Ersatz fertig, so sieht man bald einen kleinen, randständigen Teil der Metastase, bald ihren weitaus größten, zentralen Teil, bis auf einen Randsaum durch *Bindegewebe* (Abb. 2*f*, 3*h, i*) ersetzt. Da aber eine solche Metastase nach Vernichtung aller Tela ossea oft die ganze Dicke des Sternums oder die ganze Höhe eines Wirbelkörpers einnimmt, so heißt das, an die Stelle des krebsig zerstörten Knochens ist in ausgedehntester Weise Bindegewebe getreten (Abb. 2*f*, 3*h, i*), was eben die Besonderheit dieses Falles ausmacht.

Dieses *Bindegewebe* stammt vom Krebsgerüst, mittelbar also vom Knochenmarkreticulum, seine Fasern sind wirr, locker und fein, daher das Bindegewebe stets blaß gefärbt, nie scirrhös, die Bindegewebzellen mäßig an Zahl, oft finden sich weite, meist ganz leere, selten gut gefüllte Gefäße mit capillarer Wand und Färbung der Endothelzellen, selten netzig zusammenhängende, enge, gut gefüllte Capillaren und sehr oft Blutungen, Phagocytose der roten Blutkörperchen und Pigmentkörnchenzellen. Hier und da beginnen auch neue Fettzellen im Bindegewebe aufzutreten. Im Bindegewebe einzeln eingestreut Lymphocyten und sehr verschieden aussehende Wanderzellen, welche schon bei der Organisation den Abbau des nekrotischen Krebsgewebes besorgten, jetzt aber noch immer vorhanden sind, obwohl mikroskopisch nichts mehr zu sehen ist, was abzubauen wäre. Sie haben 1—2 kleine, dunkle oder etwas größere helle Kerne, ein reichliches, gut gefärbtes, scharf und rundlich begrenztes oder in Zacken ausgezogenes oder in Pseudopodien wie zerflatterndes Protoplasma. Solche Wanderzellen fehlen im unverehrten Geschwulstgewebe, und wenn es richtig ist, daß sie, die fremdes Material aufnehmen und verarbeiten, auch die Bildungsstätte der Immunstoffe sind, so könnte man sich vorstellen, wie ihre Anwesenheit dem Bindegewebe eine Art örtlicher Immunität gegen das Krebsgewebe verleiht, welche schützende Eigenschaft sie vielleicht auch dem Bindegewebe selbst verleihen könnten, schon bevor oder nachdem sie sich ihm wieder einverleibt haben. Es ist nämlich erstaunlich zu sehen, daß das um einen solchen riesigen Bindegewebsherd liegende Krebsgewebe in ihn auch dann zu allermeist nicht eindringt, wenn er auch gut gefüllte Gefäße führt oder die Wanderzellen schon fehlen (Ausnahmen siehe unten). Und wenn hier und da in diesem Bindegewebe noch Krebsalveolen liegen, so sind sie in Rückbildung, die Krebszellen schrumpfen, ihr Protoplasma fast fehlend. Endlich verfällt auch das Bindegewebe selbst unter dem Bilde der hydropischen Degeneration der Rückbildung, jegliche Zellen fehlen, die Fasern werden noch viel spärlicher, liegen weit auseinander, machen kleinen Erweichungscysten Platz. Da hier Exsudatstellen fehlen, muß die Abfuhr humorale erfolgen. Eine Schrumpfung und scirrhöse Verdichtung des sich rückbildenden Bindegewebes ist nicht möglich, da es im unnachgiebigen Knochen eingeschlossen liegt.

Während sich am Krebsgewebe diese weitgehenden Rückbildungsvorgänge abspielen, macht die *Tela ossea* einen Versuch sich wieder herzustellen. Mitten in der an der Stelle des Carcinoms verbliebenen Bindegewebssmasse kann man den allerersten Beginn von Knochenbildung auf bindegewebiger Grundlage verfolgen. In großen Gebieten treten im Bindegewebe, ohne vorangehende Ausbildung von Kittsubstanz, in diesem allerfeinsten, spritzerartige Kalkkörnchen auf, die sich bald zu großen, dichten, ganz dunkelblauen Kalkmassen vereinigen; sie lassen keine Knochenstruktur, kaum die des Bindegewebes erkennen. Das ist mehr verkalktes Bindegewebe als Knochen. An anderen Stellen sieht man

aber ebenso Bälkchen aus wirklichem, geflechtartigem, dunkelblauviolettem Knochengewebe entstehen, allseitig in Anbau mit schmalem Osteoidsaum, manchmal platten Osteoblasten und Bindegewebsbündel als Sharpeysche Fasern in sich aufnehmend. Ohne sich in seinem Oberflächenanbau zu unterbrechen, geht das neue geflechtartige Bälkchen allmählich dazu über, echtes lamelläres Knochengewebe zu bilden, welches sich von dem des alten Knochens durch die mehr violette Farbe unterscheidet. Solche innen geflechtartige, außen lamelläre, ohne Unterbrechung des Anbaues entstandene Bälkchen sehen denen des Neugeborenenknochens täuschend ähnlich.

In weiterer Nachahmung normaler Vorgänge beginnt an diesem neuen Knochen ein Umbau. In die durch Osteoklasten ausgehobenen Lacunen der ersten Bälkchen lagern sich erst ganz dunkelblaue Globuli ab, die ohne Unterbrechung in neuen lamellären Knochen übergehen. Indem sich dieser Vorgang des Ab- und Anbaues

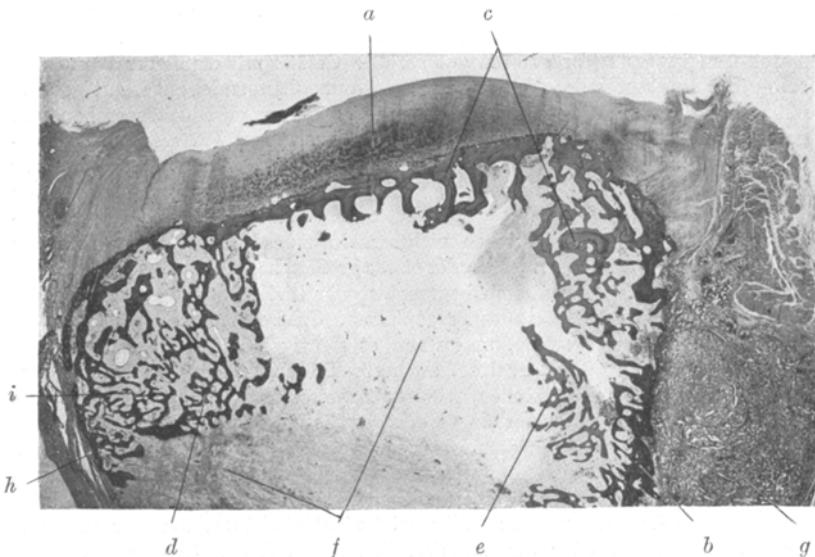


Abb. 2. Oberes Ende des Manubrium sterni. Vergr. 6fach. *a* = Gelenkknorpel; *b* = zum Teil noch alte Cortikalis; *h* = Periost; *c* = Einschlüsse ursprünglichen Knochens mit dicken neuen Hüllen; *d*, *e* = völlig neue Spongiosa; *f* = carcinomfrei gewordenes Innere ohne Bälkchen, nur Bindegewebe enthaltend (nicht auskopiert); *g* = dicke Masse parastalen Carcinoms.

oft wiederholt, entstehen die neuen Bälkchen (Abb. 2 *d*, *e*) mit dem verwickeltesten inneren Aufbau: Außen ein feiner Osteoidsaum oder eine dicke, dunkelblaue Grenzscheide und innen ebenso dicke, dunkelblaue Haltlinien und Kittlinien in wirrstem Durcheinander, welche die verschiedensten Knochenarten, vom primitivsten verkalkten Bindegewebe bis zum lamellären Knochengewebe voneinander scheiden, dieses meist als letzte, reifste Außenhülle. Diese mehrfach umgebauten neue Tela ossea bildet bald feinste (Abb. 2 *i*), bald überaus dicke (Abb. 2 *c*), bald einzeln stehende Bälkchen (Abb. 3 *m*), bald eine zusammenhängende Spongiosa (Abb. 2 *d*, *e*); eine neue Corticalis bildet sich, die bald gut ausgebildet (Abb. 2 *b*), sogar abnorm dick ist, bald mehrfach unterbrochen (Abb. 3 *d*, *e*) oder ganz fehlend. Ebenso kann die neue Spongiosa stellenweise dicht angehäuft sein (Abb. 2 *d*, *e*) oder auf weiten Gebieten vollständig fehlen (Abb. 2 *f*, 3 *h*, *i*) und nie erinnert ihr Gesamtaufbau auch nur im entferntesten an den der normalen Spongiosa (Abb. 2).

Im vorgeschrittenen Stadium ist sehr häufig folgendes Bild anzutreffen: Der Wirbel (Abb. 3) oder das Sternum (Abb. 2) von einer groben (Abb. 2 b), oft unterbrochenen (Abb. 3 d, e) neuen Corticalis oder Grenzlamelle (Abb. 3 f) an der Bandscheibe umsteckt, die zuweilen nekrotische Einschlüsse des ursprünglichen lamellären Knochens aufweisen kann (Abb. 2 c); an diese Corticalis anschließend die neue Spongiosa (Abb. 2 d, e) mit fibrösem Mark, die aber bald aufhört, während

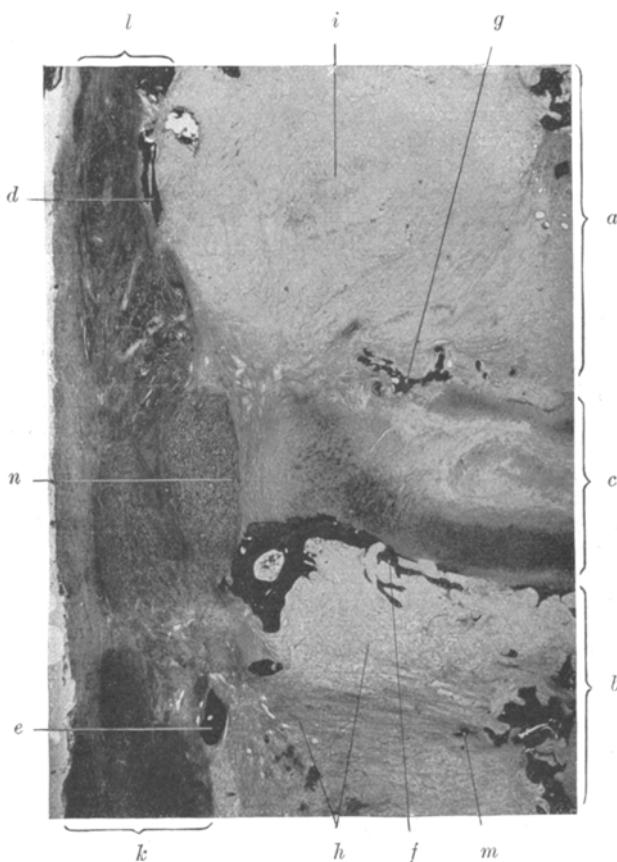


Abb. 3. Ausschnitt aus der Wirbelsäule. Vergr. 7fach. Zwischen den beiden Wirbelkörpern = a, b liegt die Bandscheibe = c; Knochengewebe nur äußerst dürrig entlang der Vorderfläche der Wirbelkörper = d, e sowie entlang der Bandscheibe f, g. Der Wirbelkörper besteht im wesentlichen aus krebsfreiem Bindegewebe = h, i; das Krebsgewebe in dicker Masse parostal k-l an der Vorderfläche entlang der Wirbelfläche und Bandscheibe.

der größte Teil des Inneren von einer ganz knochenfreien Bindegewebssmasse eingenommen ist (Abb. 2 f, 3 h, i), in der es, vielleicht infolge schlechter Füllung der Gefäße, nicht zur Knochenbildung gekommen ist. Ein solches Bild könnte radiologisch den Eindruck einer „Cyste“ machen und, da bei Aufnahmen in Zeitabständen das Bild gleich bleibt, scheint endgültige Ausheilung vorzuliegen, was aber in Wirklichkeit (siehe unten) *nicht der Fall* ist. Doch kommt es auch vor, daß auch im Inneren sich eine höchst ungleich verteilte neue Spongiosa ausbildet,

Dieser verworrene Aufbau jedes einzelnen Bälkchens und der Spongiosa als Ganzes ist das Resultat ganz ebenso verworrender statischer Zustände, wie sie eben dem unberechenbaren Wachstum einer bösartigen Neubildung eigen ist. Diese zerstört den Knochen bald da, bald dort, und kurz nachdem oder sogar noch bevor der Knochen noch mit dem einen Unternehmen, einen statischen Ausgleich zu schaffen, fertig ist, führt die krebsige Zerstörung des Knochens schon eine ganz andere Lage herbei, und so wird das Bestreben des Knochens, sich der neuen Lage anzupassen, sozusagen hin und her geworfen. Die Resultante dieser Bestrebungen ist der geschilderte, uns ganz unverständlich, ja wild verworren erscheinende Aufbau der neuen Tela ossea. Dazu kommt, daß infolge der unberechenbaren Ernährungsverhältnisse die neue Tela ossea bald in ihrer Gänze nekrotisch ist, bald wenigstens die äußerste neue Knochenlage der Bälkchen frei ist von Nekrose oder aller neuer Knochen wohl erhalten ist.

Der höchste hier erreichbare Gipfelpunkt der Wiederherstellung ist dann gegeben, wenn das fibröse Mark dank der leidlich dichten neuen Spongiosa sich so weit statischer Ruhe erfreut, daß es zu vollständig typischem Fettmark wird, welches sogar schon beginnt, zelliges Mark aufzunehmen, womit aber das Bild des überwiegend zelligen Markes an normalen Stellen des Knochens bei weitem noch nicht erreicht ist. Ob jedoch die neuen Bälkchen in diesem Fettmark die erste neue Generation darstellen oder die *xste*, ist nicht zu erkennen. Soviel aber ist sicher, daß da und dort neu aufschießenden Krebsherde die *neuen Bälkchen*, welcher Generation sie immer sein mögen, wieder zerstören, und so wird die Wiederherstellung von neuer Zerstörung abgelöst, ohne daß man sagen kann, wie oft sich das wiederholt. Man sieht dann um einen neuen Krebsherd die neue Spongiosa in lacunärem Abbau und daher das Geschwulstgewebe selbst ganz knochenfrei, oder Krebsalveolen dringen infiltrativ zwischen die Fettzellen des neuen Fettmarkes in die neue Spongiosa vor, wie wenn das Fasermark mit seiner Umbildung zu Fettmark seine lokale Immunität ganz verloren hätte. Damit hebt das Spiel des osteoklastischen Carcinoms von neuem an.

Bevor wir die Tela ossea verlassen, soll auch noch von den verschiedenartigen Brüchen berichtet werden, die sich am ursprünglichen und neuen Knochen finden, welcher zwar vollkommen gut verkalkt, aber infolge krebsiger Zerstörung an Menge unzureichend ist. Diese Brüche zeigen gute Heilungstendenz. Von Brüchen ursprünglichen und neuen Knochens seien bloß je 2 Beispiele angeführt: So war 1. ein Wirbelkörper infolge *Kompressionsbruches* sehr niedrig und keilförmig und enthielt viele nekrotische Bruchstücke ursprünglicher, lamellärer, roter Bälkchen regellos durcheinander geworfen, von neuem, mehr blauem Knochen eingehüllt und miteinander zu einem Spongiosamassiv verbunden, das sich von Bandscheibe zu Bandscheibe erstreckt, aber nur wenige Reststücke von Knorpelcallus führt. 2. Ein in seiner Gestalt unveränderter Wirbelkörper enthält eine sehr große, frische, osteoklastische Metastase. Ein ursprüngliches, altes, lamelläres, rotes Bälkchen ist schon ganz in Krebsgewebe eingebettet (Abb. 1 i) und als einziges in dem den ganzen Wirbelkörper enthaltenden Schnitt zerbrochen: Eine *Mikrofraktur*, ein Kleinbruch. In das eine gabelige Bruchende das andere spitze disloziert und gomphotisch eingetrieben, dabei die eine Gabelzinke durch Wegquetschen abgebrochen. Die den Bruchenden nahen Knochenzellen nekrotisch. An der gebrochenen Stelle das Bälkchen dadurch spindelig aufgetrieben, daß es in einen Callus aus violettem, geflechtartigem Knochen eingehüllt ist, dem Knorpelzellen ganz fehlen. 3. Die vordere, ganz neue Corticalis des Manubrium sterni gebrochen: Infraktion. Zwischen den unter  $90^{\circ}$  nach vorne gerichteten Bruchstücken eine Detritushöhle und ausschließlich an der vorderen, periostalen, also konvexen Seite ein mächtiger, periostaler Knorpelcallus, aus dessen enchondraler

Verknöcherung an seiner freien Oberfläche eine ihn einhüllende neue Knochenschale hervorgegangen ist. 4. In einem umgrenzten Gebiete des Sternums mehrere neue Bälkchen zerbrochen und durch deren fortdauerndes Aneinanderreiben und Zerbröckeln die Bruchflächen geglättet und abgerundet und in einer Höhle verschieden große *Fragmente* bis zu feinstem Detritus durcheinander geworfen. Andere Splitter wieder sind mit ihren ursprünglichen scharfen Bruchflächen und Kanten im Bindegewebe eingehüllt oder durch noch neueres Knochengewebe wieder miteinander verbunden.

Erst nachdem man diese verschiedenenartigen Brüche kennen gelernt hat, versteht man die folgenden, häufig anzutreffenden Bilder. In manchen Gebieten finden sich weithin zerstreut, in die neue Spongiosa auf die verschiedenste Weise eingefügt, einzelne bis sehr viele, kleinste bis sehr große Stücke meist primitiveren *Knorpels*, bald als kleine zentrale Einschlüsse in Knochenbalken, bald als große Masse mit nur dünnem Knochensaum ringsum, bald nackt und als Schaltstück zwischen 2 Knochenbalken eingefügt, selten eine Detritushöhle beherbergend. Es ist klar, daß es sich hier um Überbleibsel von Callus handelt, die dem Umbau entgangen sind und zeigen, wie dieser die oft komplizierten, früheren Perioden des pathologischen Geschehens nach und nach bis zur Unkenntlichkeit verwischt.

Nachdem wir gesehen haben, wie weit die Rückbildung des Krebsgewebes einerseits, die Wiederherstellung des Knochengewebes andererseits gehen kann, bleibt nur noch übrig zu zeigen, wo in diesem späten Stadium die noch *fortschreitenden Gebiete* des doch unausrottbaren Geschwulstgewebes zu finden sind. Schon aus der bisherigen Schilderung geht hervor, daß, mit unwesentlichen Ausnahmen, die Metastase der Hauptsache nach im Zentrum sich rückbildet und am Rande fortschreitet. Nachdem sie so die äußerste Grenze des Wirbelkörpers oder Sternums erreicht hat, breitet sie sich eben *parostal* aus (Abb. 2 g, 3 k—l), also in den Geweben außerhalb des Knochens, d. h. im Binde-, Fett- und Muskelgewebe. Am klarsten ist das Bild noch an Stellen, wo noch wenigstens die neue Corticalis besteht, denn da liegt ihr das Carcinomgewebe außen unmittelbar an oder eine Spur Bindegewebe ist dazwischen (Abb. 2). Wo aber die Corticalis ganz fehlt, sieht man das Carcinom, zwischen den Spongiosabälkchen durch, ohne Unterbrechung ins parostale Gewebe bis tief hinein in die Muskulatur vordringen. Doch folgt auch hier vom Zentrum aus Rückbildung des Carcinomgewebes und Zurücklassung des schon beschriebenen feinfaserigen Bindegewebes, welches, wo das parostale Carcinom völlig verloren gegangen ist, vom Inneren des Knochens her ohne Unterbrechung ganz allmählich ins parostale Gewebe übergeht. Dann ist der Knochen weder durch eine Corticalis noch durch ein Periost nach außen abgegrenzt, es gibt keine Knochengrenzen mehr, und so verwischt sich der Wirbel in seiner individuellen Existenz. Wo das parostale Carcinomgewebe in seiner flächenhaften Ausbreitung das Perichondrium der Bandscheiben erreicht, wächst es von außen auch in diese zerstörend hinein (Abb. 3 n) und dann ist es eine bald dünner, bald 5 mm dicke parostale Krebsschicht (Abb. 3 k—l), welche sozusagen die Wirbelsäule nach außen begrenzt. An der dem Wirbelkanal zugewendeten Fläche der Wirbelkörper fehlt parostales Krebsgewebe sonderbarerweise ganz oder ist nur sehr spärlich.

Und nun sieht man, nachdem das Innere des Wirbelkörpers sozusagen ausgebrannt ist und das Carcinom schon außerhalb desselben um sich fräßt, wie es nicht selten aus dem parostalen Gewebe wieder zurück in den Knochen vordringt. Sehr in die Augen springend ist dies in der Bandscheibe, wo von außen nach innen das Perichondrium sowie das anstoßende Stück Bandscheibenknorpel zum Opfer fällt. Wo aber das Carcinom in den Knochen rückeinwächst, geschieht dies nur selten und in sehr beschränktem Maße in der dem Krebs eigenen infiltrativen

Weise, d. h. durch Vorschieben einzelner Krebsalveolen in die riesige zentrale Bindegewebsmasse des Wirbels oder Sternums (siehe oben), die so zum Krebsstroma wird. An den allermeisten Stellen ist es dem Carcinom aber nicht möglich, in dieses doch sehr lockere Bindegewebe infiltrativ einzuwachsen, so als hätte dieses eine lokale Immunität, die es dem Geschwulstgewebe unmöglich macht, hier fortzukommen. Vielmehr wächst das Carcinom *expansiv* wie ein *gutartiger* Tumor und wo er auf Knochen stößt, zwängt er sich knollig-bauchig zwischen zwei Bälkchen gegen das Bindegewebe im Inneren des Wirbels mit glatter, scharfer, bogenförmiger Grenze vor, das Bindegewebe vor sich herdrängend und zu einer dünnen, konzentrischen „Bindegewebskapsel“ verdichtend, die sich dann so rot färbt, wie gewöhnliches Bindegewebe und gegen das anstoßende lockere, blasse absticht. Im dünnen Corpus sterni stoßen die expansiv knolligen Vorwölbungen des parostalen Carcinoms der vorderen und hinteren Knochenfläche im zentralen Bindegewebsherd des Knochens bereits zusammen.

Nur auf einige Punkte soll hier noch näher eingegangen werden. Zweifellos sind Fälle *so weitgehender fibröser Ausheilung* osteoklastischer Metastasen, wie im beschriebenen Fall, wo schon makroskopisch die Narbenmasse das ganze Bild beherrschte, *sehr selten*. Besondere Umstände liegen der ganzen Erscheinung zugrunde. Es muß dies zunächst eine Geschwulst sein, welche, wie ein Scirrus mammae, in hohem Grade zu narbiger Ausheilung neigt und eine so lange Lebensdauer gestattet, daß die Zerstörung und Heilung den geschilderten hohen Grad erreichen kann. Überdies kommt auch noch folgender Umstand in Betracht. Es unterliegt keinem Zweifel, daß bestimmte Carcinome im Knochenmark ihnen ganz besonders zusagende Bedingungen vorfinden (*Schmorl, Axhausen, Virchows Arch. 195, 358 [1909]* u. a.). Wenn aber alles Knochenmark bereits durch die Geschwulst ersetzt ist, dann muß sie sich dazu bequemen, bei ihrer zentrifugalen Ausbreitung in das ihr sehr viel weniger zusagende parostale Gewebe vorzudringen, wo sie, nach dem mikroskopischen Bilde zu urteilen, nur recht kümmerlich fortkommt, ihr Wachstum daher wohl auch stark verlangsamt und so dem sozusagen leergebrannten Knocheninnern zu weitgehenden Heilungsvorgängen Zeit läßt. Es sei ausdrücklich betont, daß das Carcinom, nachdem es das Knocheninnere überschritten hat, sich nicht etwa allein im Periost ausbreitet, sondern dieses sehr bald überrennt und in die parostalen Gewebe eindringt.

Wenn die bei der Heilung der Metastase entstehende *Narbenmasse* schließlich so groß wird, als etwa der ganze Wirbel, so kommt das nur daher, daß sie ihr Bestreben, auf ein kleines Volumen zusammenzuschrumpfen, nicht in die Tat umsetzen kann, weil sie ja im starren Knochen eingeschlossen liegt, vielmehr kommt ihre Neigung zur Rückbildung in hydropischer Degeneration zum Ausdruck, die bis zur Entstehung von Erweichungscysten führt.

Daß aber diese riesige zentrale Narbenmasse, obwohl sie sehr oft viele und weite, stellenweise sehr gut gefüllte Gefäße besitzt, nicht

neuerdings vom Carcinomgewebe besiedelt wird, ist eine so außerordentlich auffallende Erscheinung, daß sie zum Nachdenken auffordert. Wohl könnte dies ähnlich wie beim parostalen Gewebe darauf beruhen, daß das Carcinom etwas für sein Fortkommen Notwendiges in der Narbenmasse nicht genügend vorfindet; aber in die parostalen Gewebe dringt es doch ein und kommt bloß schwerer, aber doch fort. Die zentrale Narbenmasse aber meidet das Carcinom offensichtlich nicht nur so, als ob in ihr bloß etwa notwendige Wuchsstoffe fehlen würden, sondern so, *als ob* dort dem Geschwulstgewebe geradezu *schädliche Stoffe* vorhanden wären. Das kommt ganz besonders darin zum Ausdruck, daß da, wo das Carcinom infolge rein räumlicher Beschränkung aus dem parostalen Gewebe doch zentripetal zurück in das Wirbelinnere verwiesen wird, es nicht infiltrativ vorwächst, das Narbengewebe nicht als Matrix verwendet, sondern gegen dasselbe sich mit scharfem, buchtigem Kontur vorwölbt und das lockere Narbengewebe rein passiv zu einer dichten Bindegewebskapsel zusammendrängt. Dies macht ein beniges Adenom ganz genau ebenso, aber nur, weil es nicht die Fähigkeit hat, infiltrativ zu wachsen. Hier aber macht es ein Carcinom, dessen infiltratives Wachstum, im normalen Knochenmark z. B., sich bereits als ganz schrankenlos erwiesen hat. Da drängt sich die Vermutung auf, daß es eine *lokale Immunität* der Narbenmasse gegen das Carcinom ist, die es letzterem förmlich verwehrt, infiltrativ einzudringen. Diese Immunität aber könnte dem Narbengewebe durch die Wanderzellen des Bindegewebes verliehen werden, welches doch wohl in letzter Reihe vom Knochenmarksreticulum stammt. Dazu kommt noch, daß man diese Zellen beim Abbau des schwindenden Carcinomgewebes beobachten kann, was ja die Vorbedingung für die Entwicklung einer, hier gegen das Carcinomgewebe spezifisch gerichteten aktiven Immunität ist. Diese ganze Vorstellung kann, wie sich das bei rein morphologischen Studien sowie bei den sehr verwickelten Verhältnissen der Geschwulstimmunität von selbst versteht, nur mit großer Vorsicht konzipiert werden.

Bemerkenswert ist es noch, wie das das Geschwulstgewebe ersetzende *Narbengewebe entsteht* und bis zu welchem Grade es *ausreift*. Da, wo am Rande der Metastase das Krebsgewebe erstmals ins Knochenmark eindringt, schwinden die Knochenmarkszellen und das Knochenmarksreticulum wird zum Krebsstroma. Wo sich aber im fertigen Carcinomgewebe die Zirkulation verschlechtert, schwinden die Krebszellen durch einfache Atrophie völlig und nur, wo die Zirkulation völlig sistiert, sterben die Carcinomzellen ab; beide Male aber vermehrt sich das Krebsstroma und beherrscht schließlich allein das Feld. Noch später nimmt aber an besonders günstigen Stellen dieses Bindegewebe Fettzellen auf und kann zu typischem Fettmark werden, das stellenweise sogar schon

beginnt, mit Knochenmarkszellen ausgestattet zu werden. Aber auch ohne diese scheint das zu Fettmark gewordene Bindegewebe seine Immunität wieder zu verlieren, denn man sieht Carcinom in solches Fettmark wieder infiltrativ vordringen. Es scheint somit die Immunität in der Tat an den bindegewebigen Zustand des neuen Gewebes gebunden zu sein.

Über das *Verhalten des Knochengewebes* ist folgendes zu bemerken. Beim erstmaligen Eindringen des Krebses sieht man außerhalb desselben, aber nur in nächster Nähe seines Randes, neue Belege eines etwas primitiveren Knochengewebes auf der Oberfläche der alten, nicht nekrotischen Bälkchen; dessen unbeschadet werden aber diese Bälkchen, sobald sie ins Krebsgewebe hineinragen, sehr bald lacunär abgebaut, entsprechend der osteoklastischen Natur der Geschwulst. Daß aber die Knochenneubildung nur hier geschieht, spricht sehr dafür, daß der Reiz dazu nicht statischer Natur ist, sondern vom Krebs ausgeht, was für das osteoplastische Carcinom *Schmorl, Axhausen* u. a. angenommen haben. Daß dies aber auch bei einem so hochgradig osteoklastischen Carcinom der Fall ist, ist sehr bemerkenswert und ist nicht etwa eine Ausnahme, sondern vielleicht sogar eine regelmäßige Erscheinung beim osteoklastischen Carcinom überhaupt. So kann man in nicht seltenen Fällen nicht nur an verschiedenen Knochen desselben Menschen, sondern sogar an ein und demselben Knochen osteoklastische und osteoplastische Vorgänge nebeneinander vorfinden.

Wir sind gewohnt, beim Knochen, dem reinsten Typus eines statischen Gewebes, alles, was an ihm vorgeht, unter *statischem* Gesichtswinkel zu betrachten. Darum muß es als sehr *verwunderlich* erscheinen, daß, nachdem eine von Bandscheibe bis Bandscheibe reichende, ganz frische Metastase alles Knochengewebe in ihrem Bereich zerstört hat, die außerhalb derselben verbliebene, normale, *alte Spongiosa nicht* den geringsten Versuch macht, sich kompensatorisch zu *verdichten*.

Hingegen findet man sehr wohl Neubildung von Knochengewebe da, wo erst der alte Knochen durch das Carcinom zerstört wurde, dann dieses selbst zugrunde gegangen ist. Das ist dann ein *Knochenumbau*, allerdings einer, der sich unter besonders schweren pathologischen Verhältnissen abspielt. Da dabei ein osteoklastisches Carcinom im Spiele ist, ist das endgültige Resultat doch eine hochgradige Verminde rung des gesamten Knochengewebes. Trotzdem widerstrebt es uns, dabei von Osteoporose zu sprechen, für die doch der trajektorielle Aufbau genau ebenso Gesetz ist, wie für die normale Spongiosa. Nichts davon aber sieht man beim osteoklastischen Carcinom, wo die neuen Bälkchen bald fein, bald grob, bald dicht, bald schütter sind, oder ganz fehlen, höchst ungleichmäßig verteilt sind und nie die normale Architektur erreichen. Das ist aber auch gar nicht zu erwarten, wenn man

berücksichtigt, wie die von den Ernährungsverhältnissen abhängige Wucherung und Rückbildung des Carcinoms unaufhörlich störend in den Knochen eingreift, der hier zerstört, dort neugebildet und kurz darauf wieder zerstört wird. Diese höchst verworrenen statischen Verhältnisse drücken sich schon im wirrsten Durcheinander von Halte- und Kittlinien des einzelnen Bälkchens aus. Aber auch, nachdem das Krebsgewebe den Knochen zentrifugal überschritten und nur noch außerhalb desselben wuchert, bildet sich kein neuer *normaler* Wirbel, sondern die riesige zentrale Narbenmasse in ihm ist bloß von einer oft unterbrochenen neuen Corticalis umstellt, an die sich innen nicht einmal immer einige nur peripher vorhandene Bälkchen anschließen. Radiologisch könnte dies den Eindruck einer Knochencyste machen, und wenn das Carcinom nur noch außerhalb des Knochens wuchert, bei wiederholten Aufnahmen ein sich gleichbleibendes Knochenbild geben, so daß der Eindruck der Heilung entstehen muß. In seiner Abbildung 8 gibt *Kienböck* das schematische Röntgenbild der hierhergehörigen Form, wo eine neue, sehr dünne Corticalis, im Inneren einige feine Bälkchen und außerhalb des Knochens eine knochenfreie Geschwulstmasse zu sehen ist.

Was aber den *Vorgang bei der Bildung dieses neuen Knochens* betrifft, so muß gesagt werden, daß hier alle Arten vom primitivsten bis zum reifsten Typus vertreten sind und daß aller neuer Knochen sich vom mehr roten, alten dadurch unterscheidet, daß er bald mehr, bald weniger einen blauen Ton aufweist. Auch die Grenzscheiden und damit auch die Haltelinien sind besonders dunkelblau, dick und dadurch stärker betont. Der neue Knochen ist bald lamellär, bald geflechtartig, bald noch primitiver oder bloß eher ein verkalktes Bindegewebe als Knochen. Der Anbau geschieht bald durch Osteoblasten, bald auf bindegewebiger Grundlage und das Osteoid bleibt stets sehr dünn. Alle diese Vorgänge haben nichts Besonderes oder gar Spezifisches an sich, denn sie finden sich genau in der gleichen Weise überall, wo kalkhaltiges Material abgebaut wird, sogar beim Abbau verkalkten Käses und damit auch bei jedem dystopischen Knochen, z. B. in einer tuberkulösen Nebenniere. Diese Knochenneubildung ist also *nicht* als *osteoplastische* unter dem unmittelbaren Einfluß des Krebsgewebes entstandene Komponente der Carcinommetastase anzusehen. Speziell im Knochencarcinom haben sich mit der Art der Knochenbildung *Axhausen, Max Meyer* (Z. Hals- usw. Heilk. 1, 285 [1922]) u. a. beschäftigt.

Daß *Knochenbrüche* beim osteoklastischen Carcinom vorkommen und heilen können, ist schon oben gesagt. Doch bezeichnet *Kienböck* solche Spontanfrakturen im Vergleich mit der großen Ausbreitung der Metastasen im Skelett als „stets auffallend spärlich“. Das gilt gewiß für die größeren, der radiologischen Diagnose zugänglichen Brüche. Daß

die mikroskopische Untersuchung viel reichlichere Resultate aufweist, ist selbstverständlich und durch vorliegenden Fall belegt. Wenn man bedenkt, wie unendlich wenig Gewebe der Histologe unter dem Mikroskop zu sehen bekommt, selbst wenn er sehr viele Schnitte anfertigt, so muß man sagen, daß die Zahl der hier vorgefundenen Brüche erstaunlich groß war. Und ob es sich um eine Kompressionsfraktur mit Zusammensinken eines ganzen Wirbelkörpers handelt oder um eine Infraktion oder gar nur um eine Mikrofraktur, stets war Bruchheilung eingetreten.

Daß die beim Kompressionsbruch und der Infraktion bestehende Dislokation der Bruchstücke zur *Deformierung des Knochens* beitragen, ist selbstverständlich. Daß aber auch Mikrofrakturen zur Knochendeformierung führen können, erkennt man daran, daß, wenn im Schnitt durch den ganzen Wirbelkörper auch nur *ein* Bälkchen gebrochen ist, die Bruchenden gegeneinander, wenn nur etwas, verschoben sind, was auf die Materialspannung ein besonderes Licht wirft. So ist es auch bei den Mikrofrakturen, die man bei Rachitis, Osteomalacie und Osteoporose findet. Freilich müssen Mikrofrakturen viele Male nacheinander auftreten, wenn sie schließlich die Gesamtform des Knochens beeinflussen sollen.

Daß beim Umbau des Knochens namentlich kleinere geheilte Brüche dadurch völlig verschwinden, daß die Bruchstelle ganz dem Abbau verfällt, erkennt man im vorliegenden Falle daran, daß man mitten in neuer Spongiosa oft Knorpelherden begegnet, die man als bald anscheinliche, bald kleinste Überreste eines ehemaligen Knorpelcallus ansprechen muß. Es ist für den alles verwischenden Umbau sehr bezeichnend, daß selbst so eingreifende Veränderungen, wie geheilte *Brüche, spurlos verschwinden* können.

---