

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich
[Direktor: Prof. Dr. H. von Meyenburg].
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. A. v. Albertini.)

Über das Phänomen der dissezierenden Knochenresorption bei Osteodystrophia fibrosa generalisata von Recklinghausen¹.

Von
Karl Thüer.

Mit 9 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 2. August 1935.)

Noch ist die Diskussion über das Wesen der Osteodystrophia fibrosa generalisata von Recklinghausen (O. f. g. v. R.) in vollem Gang. Die Erkrankung beansprucht das Interesse großer Forscherkreise, besonders seitdem die Untersuchung aus dem Rahmen der rein morphologischen Betrachtung herausgetreten ist und versucht hat, das Problem im Lichte der pathologisch-physiologischen Forschung zu erfassen. Die wichtige Entdeckung von Beziehungen zwischen pathologischer Funktion der Epithelkörperchen und Morbus Recklinghausen haben diese neue Forschungsperiode eingeleitet. Diese Beziehung wurde zum erstenmal 1903 von Askanazy^{1a} ausgesprochen, als er bei einem typischen Fall von O. f. g. v. R. einen Tumor der Parathyreoidea fand und aufforderte, die genetischen Beziehungen von solchen Tumoren zur O. f. g. zu prüfen. Erdheim² (1906) ist wohl der erste, der solche Nachforschungen folgerichtig betrieben hat. Mandl³ hat dann 1926 das experimentum crucis geliefert, indem er zeigen konnte, daß eine O. f. g. v. R. nach Exstirpation eines E. K. Tumors abheilte. Damit schien die Pathogenese des Morbus Recklinghausen klaggestellt; es erfolgten denn auch weitere Mitteilungen von positiven anatomischen Befunden, d. h. Befunde von E. K. Tumoren bei Morbus Recklinghausen, andererseits wurde der therapeutische Erfolg Mandls teils bestätigt, teils aber auch nicht. Inzwischen hatte sich auch die klinische Forschung eingehend mit der Recklinghausenschen Erkrankung befaßt und die wichtigsten klinischen Symptome, wie die Erhöhung des Blutkalkspiegels und die Calcinurie, herausgearbeitet. Das Leiden wird von Lièvre⁴ als *Ostéose parathyroïdienne* bezeichnet. Der Hyperparathyreoidismus tritt immer mehr in den Vordergrund der ätiologischen Betrachtung. Auch auf experimentellem Weg gelang es, die These zu stützen, indem von zahlreichen Untersuchern (Jaffé, Bodansky, Blair⁵, Rutishauser^{6a}) gezeigt werden konnte, daß die Einverleibung von Nebenschilddrüse beim Tier das Bild der O. f. g. v. R. hervorbringt.

¹ Dissertation der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich.

Aber bald kommt auch diese einfache und an sich einleuchtende These wieder ins Wanken. Zwar kann der primäre Hyperparathyreoidismus als Ursache der O. f. g. nicht widerlegt werden, aber es wird bald gezeigt, daß sie nicht die alleinige Ursache des Leidens sein kann. Aus den Mitteilungen von *Katase*⁷, *Rutishauser*^{6b}, *Askanazy* und *Rutishauser*⁸, *Oberling* u. *Guérin*⁹, *Schmidtman*¹⁰ u. a. geht hervor, daß im Versuch auch *primär exogene Faktoren*, wie die Azidose, bestimmte Ernährung, toxische Stoffe wie Pb., Thyroxin, Vigantol, sowie gewisse, noch nicht genau definierte Umweltfaktoren das Krankheitsbild der O. f. g. auslösen können. Allerdings scheint auch bei der primär exogen bedingten O. f. g. in vielen Fällen der Hyperparathyreoidismus als intermediäres Glied in der Kette der ursächlichen und auslösenden Faktoren in Erscheinung zu treten, in diesem Sinne ist wohl die Hyperplasie der E. K. bei solchen Versuchen zu verstehen.

Die experimentelle Pathologie hat somit den Beweis erbracht, daß die künstliche O. f. g. auf zwei Wegen ausgelöst werden kann, indem der ätiologische Faktor (z. B. die Blutazidose), wie sich *Askanazy*^{1c} ausdrückt, direkt am Knochen angreifen kann oder aber indirekt, d. h. endogen am E. K. durch Überfunktion seiner Steuerung. Wie auf allen Gebieten der Medizin dürfen auch hier die Ergebnisse der experimentellen Forschung nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden. Über die Ätiologie der O. f. g. des Menschen wissen wir verhältnismäßig wenig, d. h. es steht u. E. immerhin soviel fest, daß die Erkrankung auch beim Menschen in den meisten Fällen auf einem primären Hyperparathyreoidismus beruht, daß aber andererseits auch exogene Schädigungen, wie z. B. die Pb.-Intoxikation, die Krankheit verursachen können.

Trotz des großen Interesses, das die experimentelle Forschung für sich beanspruchen darf, dürfen wir das Studium der humanen Fälle von O. f. g. nicht vernachlässigen. Die morphologische Forschung bleibt deshalb gerade für die menschliche O. f. g. eine unentbehrliche Forderung. Bedenkt man nur zum Beispiel die eine Tatsache, daß es auch heute immer noch Forscher gibt, welche die O. f. g. nicht als Morbus sui generis gelten lassen wollen und immer wieder versuchen, die Abgrenzung dieses Leidens gegen andere Knochenerkrankungen, wie z. B. den Morbus Paget, zu verwischen. Solche Feststellungen zwingen uns, die Analyse menschlicher Fälle von O. f. g. möglichst weit zu treiben und immer wieder zu versuchen, die Eigenart dieser Knochenerkrankung herauszuarbeiten, um dadurch Mittel in die Hand zu bekommen, die uns gestatten, auch die histologische Diagnose mit Sicherheit zu stellen und das Krankheitsbild mit Sicherheit gegen verwandte Krankheiten abgrenzen zu können.

Der Fall, der dieser Mitteilung zugrunde liegt, ist bereits von *A. von Albertini*¹¹ in Form einer Demonstration in der Ges. der Ärzte in Zürich kurz mitgeteilt worden. Es wurde schon auf die wesentlichen Punkte

des Falles hingewiesen. In dieser Mitteilung soll eine ausführliche Wiedergabe des Falles erfolgen.

Die *Krankengeschichte* verdanken wir Herrn Dr. F. Boesch, Chefarzt des Kreis- asyl Männedorf, wo die Patientin gelegen hat. *F.-Anamnese*: Vater an Arterienverkalkung, Mutter an Halskrebs gestorben. *Eigene Anamnese*: Die jetzt 38jährige Frau hat seit 3 Jahren unbestimmte Beschwerden. Beginn der Erkrankung mit Erbrechen, Polyurie und starkem Durst (Diabetes insipidus). Allmählich treten Beschwerden beim Gehen auf, „rheumatische“ Schmerzen in den Füßen und gürtelförmige Schmerzen unter dem Herzen. Nach einem 5wöchigen Spitalaufenthalt vor 4 Jahren habe sie fast gar nicht mehr gehen können, sei an Stöcken gegangen. Seit 3 Monaten könne sie nicht mehr gehen, habe nach einem Spaziergang heftigste Schmerzen in der rechten Hüfte gehabt. Wurde dann einige Zeit zu Hause behandelt. Heute [2.1.32] sei sie beim Überschreiten einer Schwelle etwas gestolpert, knickte ein und hatte rasende Schmerzen in der rechten Hüfte, habe das Bein nicht mehr abstellen und bewegen können.

Status. Sehr fette Frau, die über starke Schmerzen in der rechten Hüfte klagt. Sensorium frei. Kopf: Frei beweglich, nicht klopfempfindlich, am Scheitel nußgroß, weicher, unter der Haut sitzender Tumor. Druck auf den Tumor ruft keine unangenehmen Gefühle hervor. Augen: Leichter Strabismus convergens concomitans, Pupillen rund, gleich weit, reagieren prompt auf Licht und Konvergenz. Gehör gut. Tonsillen, Rachen und Zähne o. B. Hals ohne Drüsen, kleine Struma. Thorax breit. Herz und Lungen o. B. Auf der Höhe der dritten Rippe links vorn wird ein gürtelförmig sich nach hinten ziehender Schmerz angegeben. Bauch: Starker Panniculus, durch den nichts palpiert werden kann. Genitale: Uterus auf das Doppelte vergrößert, Parametrien und Adnexe o. B.

Gliedmaßen: Schwächegefühl im linken Unterarm, palpatorisch kein Befund. Das rechte Bein ist leicht nach außen rotiert. Der rechte Oberschenkel ist deutlich dicker als der linke, die geringste Bewegung löst in der Hüfte sehr starke Schmerzen aus. Knie- und Sprunggelenke frei in den Bewegungen, Bewegung im rechten Hüftgelenk aktiv unmöglich. Zug und Stauchung am rechten Bein lösen starke Schmerzen im Hüftgelenk aus.

Röntgenologisch findet sich eine Schenkelhalsfraktur rechts mit Querfraktur unter dem Trochanter, wo eine walnußgroße Cyste vorliegt. Die ganze Schenkelhalsgegend ist vollständig verschwunden.

Blutbild: Hämoglobin 80/70, Erythrocyten 5 100 000, Leukocyten 12 600, differenziert: Neutro. 68, Lympho. 26, Mono. 5, Eosinophile 1. Plättchen normal; geringe Anisocytose, 1 kernhaltiger polychromat. Erythrocyt.

Verlauf. Die sehr fettsüchtige Frau zeigt wieder Zeichen eines Diabetes insipidus. Trink- und Urinmenge von 6—7 Litern. Da man an einen Hypophysentumor denkt, wird ein Röntgen-Bild des Schädels angefertigt, und dieses zeigt einen ganz flachen Türkensattel. Die Herzaktivität wird zusehends schlechter, man denkt an eine Thrombose. Die Frau wird nach einigen Tagen komatös und stirbt am 11. Tage des Krankenhausaufenthaltes. 14. 1. 32 Obduktion. *Sektionsbefund*, *Protokollauszug*: Nr. 44/1932, Pathol. Institut der Universität Zürich: J., Marie, 37 J., gest. 13. 1. 32, seziiert am 14. 1. 32.

Die mittelgroße, ziemlich fettleibige, weibliche Leiche zeigt äußerlich mit Ausnahme einer abnormen Beweglichkeit des rechten Oberschenkels keine Besonderheit.

Schädelhöhle. Bei der Sektion der Schädelhöhle fällt über dem linken Parietale unter der Galea ein 3 : 3 : 1 cm messender kugeligter Tumor auf, der am Schädel eine deutliche Impression verursacht hat. Der Tumor besteht auf Schnitt aus gelblichem Fettgewebe. Im übrigen ist die Schädeloberfläche glatt. Die Beschreibung des knöchernen Schädels erfolgt im Zusammenhang mit dem Skelet.

Hirnhäute zart, die Sektion des Gehirns und seiner Gefäße ergibt keine Besonderheit. Die Sella turcica ist mittelweit, die Hypophyse mittelgroß, etwas abgeplattet.

Zusammengefaßter Befund von Brust und Bauchhöhle. Subcutanes Fettgewebe sehr reichlich entwickelt. Muskulatur transparent, Peritoneum glatt. Im Situs abdominalis keine Besonderheit. Rippenknorpel leicht bräunlich verfärbt, die Rippen auffallend weich, lassen sich mit dem Messer schneiden.

Im vorderen Mediastinum ein von reichlich Fettgewebe durchwachsender, lappiger Thymusrest. Im Situs thoracicus außer leicht lösbaren Verwachsungen beider Lungen spitzen keine Besonderheit.

Herzbeutel zart, ohne abnormen Inhalt. Das Herz entsprechend groß. In allen Herzhöhlen reichlich flüssiges Blut und Cruor. Sämtliche Klappen sind zart, die Ostien mittelweit. Die Herzhöhlen, besonders die Kammern, etwas erweitert.



Abb. 1.
Hauptzellenadenom
des linken unteren
Epithelkörperchens.

Halsorgane mit Ausnahme der Schilddrüse ohne Besonderheit. Diese mißt beidseits 10:5:4 cm und zeigt einen vorwiegend lappigen Bau mit nur vereinzelt Knoten, die bis zu 2 cm Durchmesser halten. Das lappige Gewebe ist gut transparent, blaßgraurötlich. An der Stelle des unteren Epithelkörperchens links, d. h. in der Gegend der Gabelung der Arteria thyroidea inferior, findet sich ein kugelig, weißlicher, ziemlich scharf begrenzter Geschwulstknoten von markigem Aussehen (Abb. 1). Er mißt 2,7 × 3,2 cm. Seine Konsistenz ist mittelderb, von der Schnittfläche läßt sich kein Saft abstreichen.

Der Respirationstractus zeigt nur geringe Veränderungen. In verschiedenen Lungenabschnitten, an beiden Ober- und im rechten Mittellappen finden sich leicht vorstehende, hellgraurötliche, bronchopneumonische Herde. Das ganze Lungengewebe ist ziemlich blutreich. In beiden Spitzen finden sich kleine, schiefrig indurierte, subpleurale Herde. In den Unterlappen Hypostase. Die Lungenarterien zeigen keinen abnormen Inhalt.

Die Milz zeigt ziemlich starke Hyperämie und einen 6 mm messenden, abgekapselten, verkalkten Herd.

Nebennieren zeigen deutliche Schichtung, sind mittelgroß.

Die Niere ist von leicht abziehbaren Kapseln umgeben, die Fettgewebskapsel mittelstark entwickelt. Oberfläche der Nieren glatt. Beide Nieren messen 12:6:3 cm. Mittlere Rindenbreite 6 mm. Das Gewebe graurötlich, etwas trüb, Konsistenz und Brüchigkeit nicht abnorm. Nierenbecken o. B. In Harnblase und Vagina kein abnormer Inhalt. Im Uterus ein kleiner, 2 cm messender Myomknoten. Ovarien klein, fibrös umgewandelt.

Die Leber mißt 24:19:6 cm, zeigt eine glatte Oberfläche, nur an einer Stelle eine narbige Einziehung, darunter ein 5 mm messender, verkalkter, gelblichweißer Herd. Im übrigen zeigt die Schnittfläche Muskatnußbeschaffenheit, etwas weiche Konsistenz, vermehrten Blutgehalt und vermehrte Brüchigkeit. Magen-Darmtractus ohne Besonderheit. Pankreas mittelkräftig, feinelappig.

Die Aorta im ganzen eher etwas schmal, im Brustteil 4½ cm, im Bauchabschnitt 3½ cm. In der Intima nur vereinzelt gelbliche, fleckige Stellen. In den Femoralvenen beidseits, der Wand adhärente Blutgerinnsel, auf der rechten Seite bis ins Gebiet der Vena cava inferior reichend.

Skelet. Entsprechend der Forderung Loosers^{12a} wurde das Skelet in möglichst weiter Ausdehnung verschiedenen Untersuchungsmethoden unterzogen. Zwar war es aus äußeren Gründen nicht möglich, sämtliche, besonders auch die kleinen

Fuß- und Handknochen, für die Untersuchung heranzuziehen. Zur Untersuchung kamen: Schädel, Wirbelsäule, Rippen, Becken, Ober- und Unterschenkelknochen, Scapulae und Humeri.

Makroskopische Beschreibung am frischen Skelet. Das ganze Skelet ist auffallend weich, läßt sich fast überall mit dem Messer schneiden. Die verschiedenen Skeletabschnitte zeigen im großen ganzen auffallend gleichartige Veränderungen, die nur in verschiedenem Ausmaß ausgebildet sind. In den langen Röhrenknochen fällt auf, daß diese unregelmäßig verdickt sind, dies besonders im Bereich von Femur und Tibia. Der rechte Femur zeigt eine schiefe Fraktur durch den Hals. Unter dem Trochanter eine ganz unregelmäßige Querfraktur, deren Ränder eigentümlich ausgehöhlt sind, entsprechend der im Röntgenbild nachgewiesenen walnußgroßen Cyste. Die übrigen Knochen zeigen keine Kontinuitätsunterbrechung, hingegen findet man an zahlreichen Stellen, teils in der Corticalis, teils in der Spongiosa, und zwar besonders im Becken, kleine unregelmäßige, cystische Hohlräume mit klarem, flüssigem Inhalt.

Die langen Röhrenknochen zeigen als charakteristische Veränderung in fast allen Abschnitten eine mehr oder weniger stark ausgesprochene, lamelläre Aufblätterung und Verdickung der Corticalis. Die ganze verdickte Corticalis ist dunkelgraurot bis braunrot verfärbt. Die feine Aufblätterung geht in den verdickten Abschnitten ohne scharfe Grenze in die Spongiosa über. Die Spongiosa selbst ist in den Röhrenknochen z. T. eher etwas atrophisch, stellenweise aber auch feinspongiosiert. Das Mark ist in den langen Röhrenknochen verschieden. In den meisten metaphysären Abschnitten findet sich dunkelrotes bis braunrotes, weiches Mark, stellenweise auch weit in die Diaphysen hinabreichend, in den letzteren vorwiegend Fettmark. Ganz besonders auffallend ist das bunte Bild, welches das Mark in einzelnen Abschnitten ergibt, indem verschiedene Färbungen, teils dunkelbraunrote, teils dunkelgraugelbe, miteinander abwechseln.

Schädelknochen weich, läßt sich auf Druck verbiegen. Mittlere Schädeldicke 7—8 mm. Die Schichten sind schlecht gegeneinander abgegrenzt, die Schnittfläche zeigt einen einheitlichen, feinlamellären Bau ohne Abgrenzung von Corticalis und Diploë. Die Farbe des Schädelknochens ist dunkelgraurot. Außen- und Innenfläche glatt.

Die Wirbelsäule ist gerade, zeigt keine Verbiegung; die einzelnen Wirbelkörper sind eher schmal, die Spongiosa erscheint sehr dicht, das Mark ist dunkelgraurot. An einzelnen Stellen lassen sich in der verdichteten Spongiosa kleine, bis 5 mm messende Hohlräume nachweisen. Nirgends läßt sich eine Infraktion der Wirbelkörper auffinden.

Untersuchung am macerierten Skelet. Die oben schon angedeuteten Veränderungen der Corticalis der langen Röhrenknochen treten hier noch viel deutlicher hervor. Besonders die lamelläre Aufblätterung und Verdickung der Corticalis in den Röhrenknochen ist sehr deutlich zu sehen, ebenso die schlechte Abgrenzung der Corticalis gegen die Spongiosa. Auf der Außenseite ist die Spongiosa der langen Röhrenknochen nicht glatt, sondern zeigt eine rauhe Oberfläche mit zahlreichen kleinen Rinnen und Eindellungen, die wie kleine Substanzdefekte aussehen. Nur an wenigen Stellen sind der Oberfläche filigranartige Knochenmassen aufgelagert. Die Scapula zeigt eine sehr ausgedehnte Porosierung und feine Spongiosierung. In den dickeren Abschnitten, ganz ähnlich wie in den langen Röhrenknochen, findet man, von außen gesehen, eine ausgedehnte Porosierung mit feinen, teils länglichen, teils rundlichen Defekten in der Oberfläche. In den dünnen Abschnitten ist der ganze Knochen fast transparent und von zahlreichen Poren durchsetzt.

Die Clavicula zeigt, wie die langen Röhrenknochen, ebenfalls eine lamelläre Aufblätterung der Corticalis und eine feine Porosierung im Innern. Besonders imponant sind die Veränderungen an den Wirbelkörpern. Diese sind im ganzen

etwas verkleinert. Von außen gesehen zeigen sie eine sehr deutliche Porosierung an der Oberfläche. Auf der Schnittfläche eine ganz dichte, feinporöse Spongiosa aus feinen Knochenbälkchen und Plättchen.

Pathologisch-anatomische Diagnose (unter Berücksichtigung des histologischen Befundes). Osteodystrophia fibrosa generalisata von Recklinghausen. Hauptzellenadenom des linken unteren Epithelkörperchens. Spontanfraktur des rechten Oberschenkels. Kalkinfarkte in den Nieren. Erweiterung der Herzkammern. Herzinsuffizienz. Stauung und Verfettung der Leber. Chronische Stauung der Milz. Thrombose beider Femoralvenen. Bronchopneumonie in beiden Lungenoberlappen, Hypostase in den Unterlappen. Verkalkte Konglomerattuberkel in Leber und Milz. Schiefriige Indurationsherde in beiden Lungenspitzen, mit Pleuraverwachsungen darüber.

Histologische Untersuchung.

Innere Organe. *Herz:* Der Herzmuskel zeigt etwas braune Atrophie. *Leber und Milz* zeigen schwere venöse Stauung, die Leber außerdem ausgedehnte mittelgroßtropfige Verfettung. Die beiden verkalkten Knoten erweisen sich als verkalkte

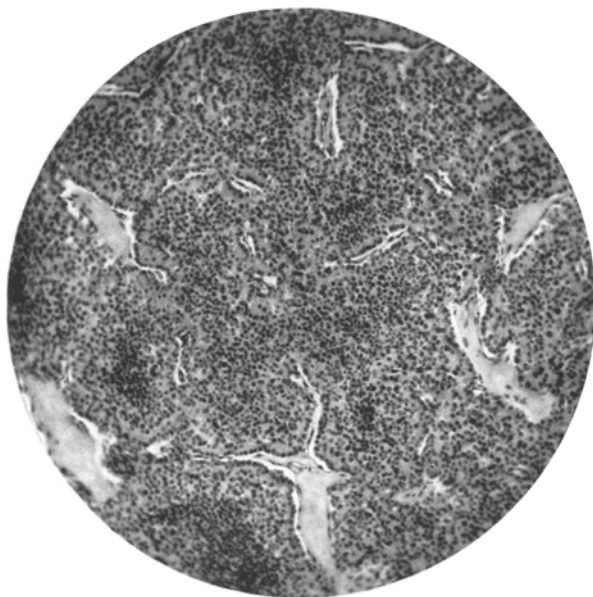


Abb. 2. Hauptzellenadenom des linken unteren Epithelkörperchens. Vergr. 1:90.

Nekroseherde, die z. T. noch umgeben sind von einem Granulationsgewebe mit Epitheloidzellen und vereinzelten Riesenzellen. *Die Lunge* zeigt in beiden Oberlappen zahlreiche bronchopneumonische Herde.

Die Hypophyse zeigt im Vorderlappen in gleicher Menge eosinophile und Hauptzellen. Das Stroma ist schmal. Der Mittellappen ist nur klein und zeigt einige kolloidgefüllte Schläuche mit kubischem Epithel. Der Hinterlappen besteht aus einem mittelzellreichen und faserreichen Gliagewebe.

Niere. Glomeruli mittelgroß, die Schlingen gut blutgefüllt. Tubuli contorti zeigen ziemlich hohes Epithel, oft ziemlich große Kerne. In einzelnen Tubuli contorti finden sich feinkörnige Kalkmassen im Lumen. Das Epithel ist dabei

stellenweise nekrotisch. In den Tubuli recti sind die Kalkzylinder bedeutend zahlreicher. Auch im Interstitium findet man zahlreiche feinkörnige Kalkschollen abgelagert. Die Blutgefäße im Interstitium zeigen in allen Abschnitten starke Hyperämie. Nierenbecken o. B. *Epithelkörperchen*: Der Geschwulstknoten zeigt histologisch einen ziemlich gleichmäßigen Aufbau (Abb. 2). Er ist in einzelne Bezirke von rundlicher Form aufgeteilt durch eigenartige, wechselnd breite Septen, welche zartwandige Blutgefäße führen. Die eigentliche Septenwand besteht aus einem ganz kernarmen, hyalinen Stroma. Zwischen diesen Septen liegen die Geschwulstzellen in bestimmter Anordnung. Man erkennt vielfach ein deutliches Zentrum, das an zahlreichen Stellen nekrotisch ist. Dieses Zentrum ist umgeben

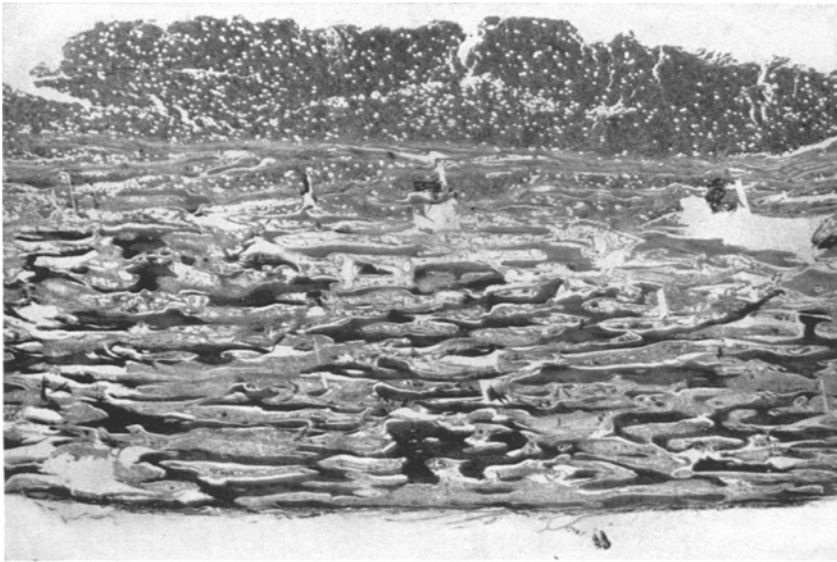


Abb. 3. Interlamelläre Resorption in der Femurcorticalis (Diaphyse). Vergr. 1:8. Die Corticalis ist in parallele Lamellen (dunkel) aufgelöst, zwischen diesen das fibröse Mark (hell).

von einer Zone kleiner, pyknotischer Zellen mit chromatinreichem, pyknotischem Kern. Gegen die Peripherie zu finden sich größere, meist polygonale Zellen mit vorwiegend rundlichen, mäßig chromatinreichen Kernen. Einzelne von ihnen fallen auf durch besonders große Kerne und auch besonders großen Chromatinreichtum. An der Peripherie der soliden Zellmassen, an der Grenze gegen die Gefäße, ist meist eine regelmäßige Zellreihe aus polygonalen bis kubischen Zellen festzustellen. Das Protoplasma der beschriebenen Tumorzellen bildet in den äußeren Abschnitten einen ziemlich großen Hof um die Kerne. Es färbt sich mit Hämalun-Eosin leicht rosa an. Eosinophilie des Protoplasmas ist nicht nachweisbar. Glykogen konnte wegen Formalinfixierung nicht mehr nachgeprüft werden.

Histologische Befunde am Knochensystem. In allen untersuchten Knochengebieten ließen sich weitgehend übereinstimmende Befunde erheben. Verschiedenheiten ließen sich hauptsächlich in Bezug auf die verschiedenen Knochenarten feststellen. So unterscheiden sich z. B. im gleichen Stadium die Veränderungen der Corticalis von denjenigen

der Spongiosa in deutlicher Weise, auch die Reaktion der Spongiosa ist verschieden, je nachdem es sich um zentrale oder compactanahe Zonen handelt.

Die *Corticalisabschnitte* lassen, in ziemlich gleichartiger Weise und Ausdehnung, eine interlamelläre Resorption durch osteoclastenreiches, fibröses Mark erkennen, das von den *Haversschen* Kanälen aus den

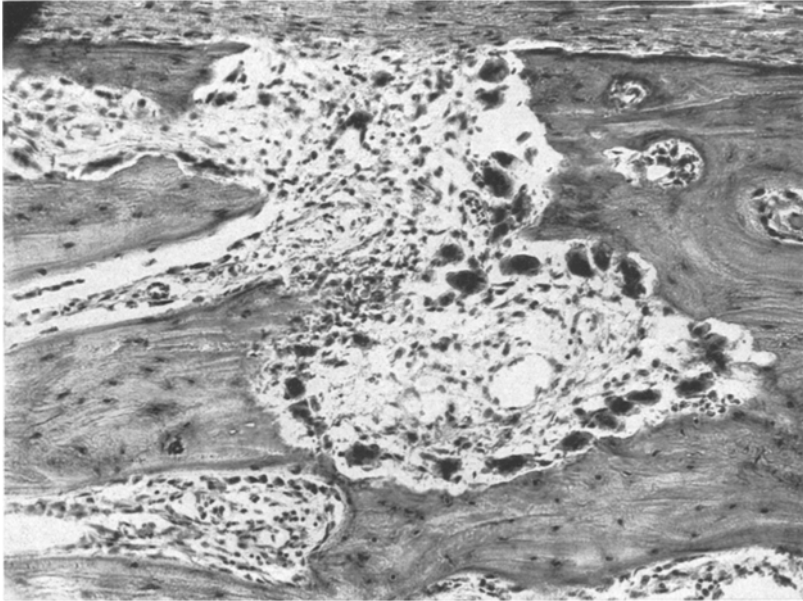


Abb. 4. Osteoclastische Resorption der Compacta (Schädeldach). Vergr. 1:160. Osteoclasten in *Howshipschen* Lacunen. Hier vorwiegend Abbau in der Richtung der *Haversschen* Kanäle.

kompakten Knochen in parallel verlaufende Lamellen und Kulissen aufgelöst hat (Abb. 3). Deutlich ausgebildet ist diese Veränderung besonders in der *Corticalis* der langen Röhrenknochen, sofern sie im Längsschnitt getroffen ist. Im Querschnitt dagegen findet man das Bild einer unregelmäßig spongiös aufgelockerten Compacta aus wechselnd dicken, eher schmalen Bälkchen. Zwischen den Bälkchen liegt fibröses Mark, das an vielen Stellen große Schwärme von Osteoclasten zeigt, die z. T. in *Howshipschen* Lacunen (Abb. 4) liegen, z. T. in großen Haufen im fibrösen Mark.

Das fibröse Mark ist in den im Umbau begriffenen *Corticalis*gebieten sehr gefäß- und zellreich. Deutliche Osteoblastensäume sind nicht zu sehen. Das *Endost* ist an einzelnen Stellen als wechselnd dickes Häutchen, von den Bälkchen abgelöst, deutlich zu erkennen.

Die beschriebenen Umbauvorgänge in der Compacta sind es, welche zu der lamellären Auflockerung der Corticalis geführt haben. Dieser Vorgang ist u. E. für die O. f. g. v. R. nicht unbedingt spezifisch. Im Gegensatz hierzu ergibt die Untersuchung der spongiösen Knochengebiete Veränderungen, die nur bei O. f. g. v. R. zu finden sind. Bei der binokulären Betrachtung des Schliffes eines macerierten Wirbelkörpers

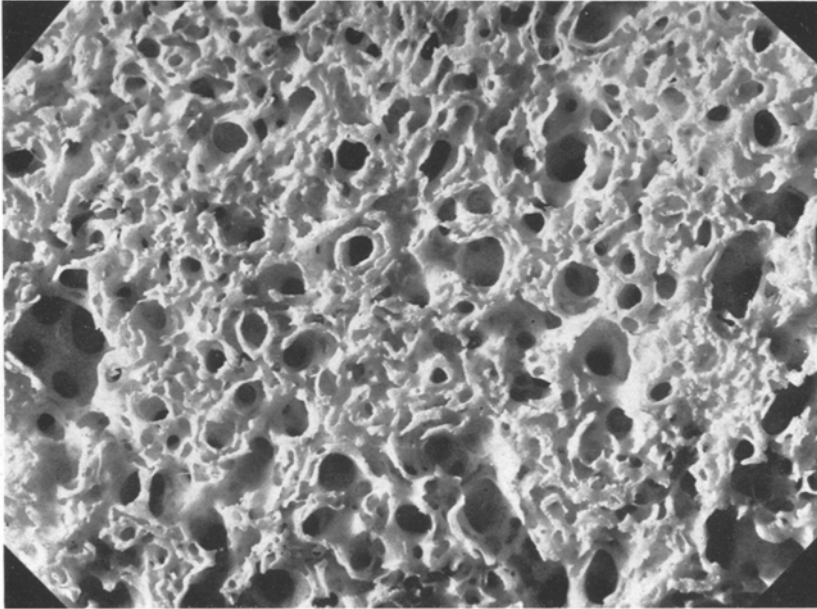


Abb. 5. Knochenschliff, Querschnitt durch die Mitte eines Wirbelkörpers. Lupenaufnahme. Stark vermehrte Septen. Die großen Höhlen sind die Behälter des blutbildenden Markes, durch wechselnd große Poren miteinander verbunden. Die Wände des Schwammes (d. h. die Septen) bestehen aus zwei oder mehr parallel verlaufenden dünnen Knochenlamellen. Dazwischen die Spalträume für das fibröse Mark.

(Abb. 5) nach der von *Schmorl*^{14a} angegebenen Methode treten diese Veränderungen deutlich hervor. Bei dieser Betrachtung fällt vorerst auf, daß die Bälkchen und Septen sehr stark vermehrt sind gegenüber dem normalen Wirbelkörper, und zwar, dies ist besonders in der mittleren Zone der Abb. 5 deutlich zu erkennen, beruht diese Vermehrung der Septen in einer *Verdoppelung* oder *Vermehrfachung* derselben. Statt einer Lamelle sind zwei bis drei parallel verlaufende Lamellen zu sehen, die durch tiefe Spalträume voneinander getrennt sind. Zwischen den Lamellen finden sich rundliche Hohlräume. Die Lamellen selbst sind im großen ganzen ziemlich gleichmäßig dünn, dünner als die normalen. Setzt man die Kenntnis des histologischen Befundes voraus, so ergibt sich folgende Erklärung des Macerationsbefundes:

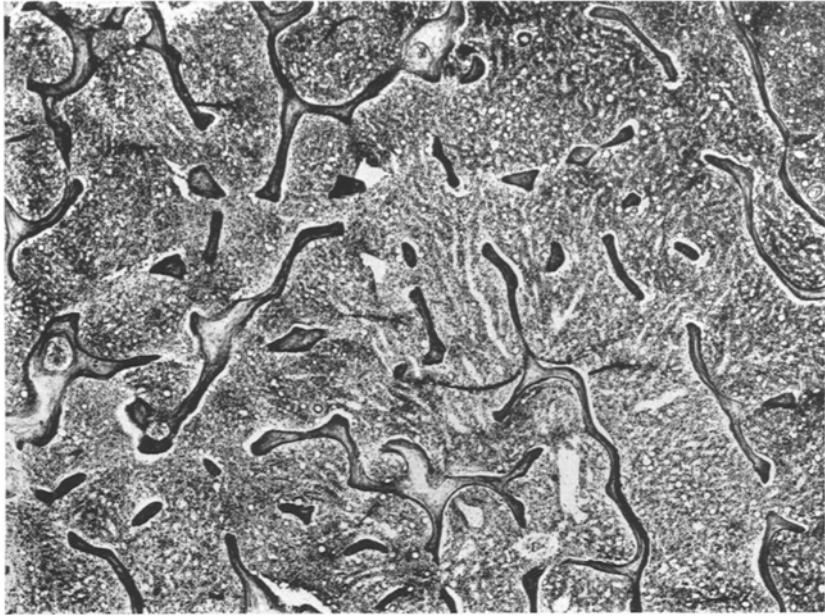


Abb. 6. Horizontaler Schnitt durch den Wirbelkörper. Übersichtsbild. Vergr. 1:16,5. Stark vermehrte Spongiosa (vgl. Abb. 7 eines normalen Wirbelkörpers). Die Bälkchen verdoppelt, zwischen ihnen die Straßen aus fibrösem Mark. Außen blutbildendes Mark.

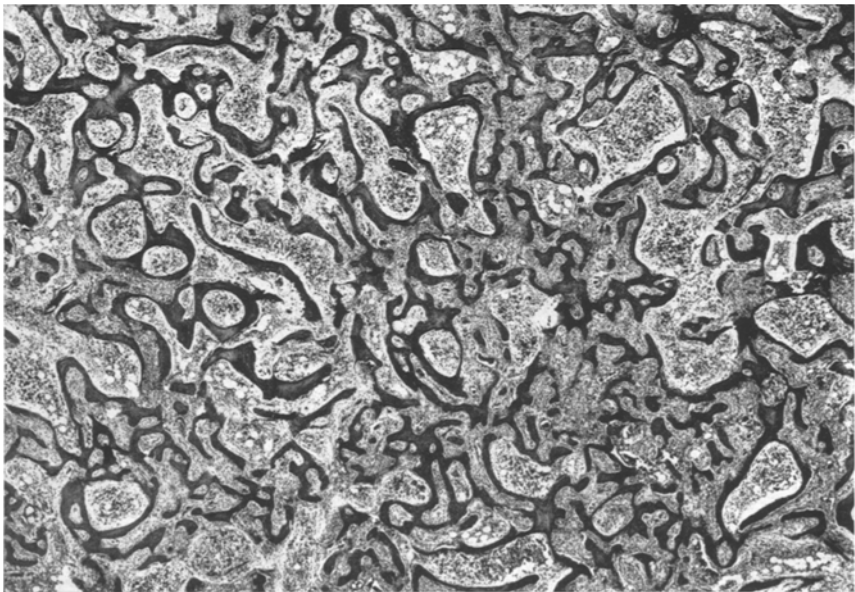


Abb. 7. Horizontalschnitt durch einen normalen Wirbelkörper. Vergr. 1:16,5.

Die großen Höhlen sind die *Behälter des blutbildenden Markes*. Die kleinen rundlichen Poren sind die Verbindungsöffnungen zwischen den großen Markbehältern. Diese sind voneinander getrennt durch ein *schwammartiges Septensystem*, dessen Wände verdoppelt sind. In den Spalten zwischen den verdoppelten Lamellen liegt das *fibröse Mark*. Die Abb. 6 gibt uns die Unterlage zu der oben erwähnten Deutung. Vergleicht man dieses Bild mit Abb. 7, Schnitt eines normalen Wirbelkörpers, so fällt die starke Vermehrung der Bälkchen auf, wobei auch auf diesem die Verdoppelung der Bälkchen ganz deutlich in Erscheinung

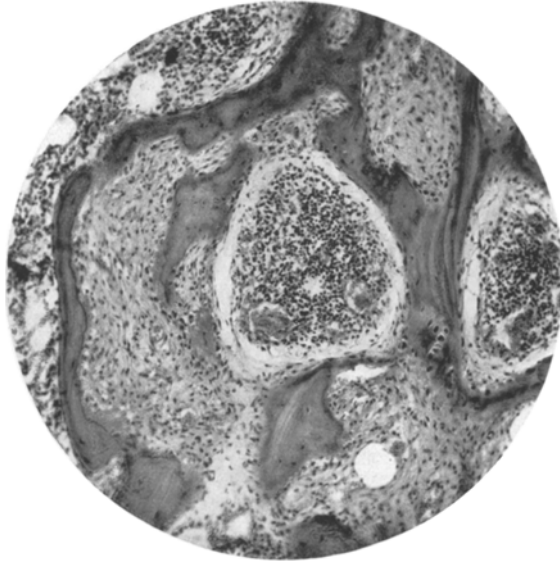


Abb. 8. Einzelheiten aus Abb. 6, Wirbelkörper. Vergr. 1:84. Verdoppelte Bälkchen, dazwischen die fibrösen Markstraßen. Außerhalb Inseln aus blutbildendem Mark.

tritt. In Abb. 8 sind die Einzelheiten besser zu erkennen als im Übersichtsbild, dies besonders in Bezug auf die verschiedenen Markarten. Man erkennt hier deutlich breite Züge fibrösen Markes zwischen den verdoppelten Bälkchen. An der Innenseite der Knochenbälkchen sieht man an zahlreichen Stellen lacunäre Resorption, außen liegt den Bälkchen meist ein zartes Endosthäutchen auf. Dieses bildet die Abgrenzung des Bälkchens gegen das blutbildende Mark.

Am schönsten und klarsten sind die beschriebenen Spongiosaveränderungen in den Wirbelkörpern zu erkennen. Sie sind aber auch in der Spongiosa anderer Knochen, wie Femur, und in gewissen Abschnitten der Beckenknochen deutlich zu erkennen. Vielfach zeigt die Spongiosa ein etwas anderes, weniger charakteristisches Bild, indem ausgedehnte Markbezirke fibrös umgewandelt sind. In diesen liegen schmale Spongiosabälkchen regelmäßig verteilt (Abb. 9).

In Abb. 9 ist eine weitere histologische Eigentümlichkeit festgehalten, es ist dies die eigenartige Entstehungsgeschichte gewisser kleiner Knochenzysten, wie sie uns schon makroskopisch aufgefallen sind. Wir haben an vielen Stellen, besonders in der Beckenschaufel, kleine Cysten und „braune Tumoren“ vermutet. Die histologische Untersuchung hat uns aber gezeigt, daß die bräunlichen Markstellen aus ganz dichtem, blutbildendem Mark bestehen, und daß die Entstehung der kleinen Cysten auf eine

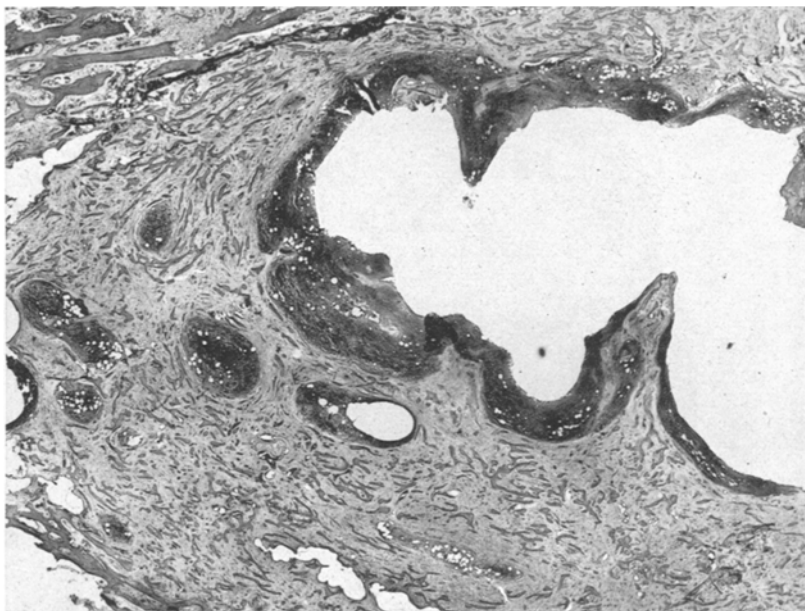


Abb. 9. Ausschnitt aus dem Becken (Os ilium) mit Pseudocysten (autolytische Erweichung in großen roten Markinseln). Vergr. 1 : 14,5.

Autolyse im Innern solcher Markinseln zurückzuführen ist. Das blutbildende Mark ist in den meisten Gebieten, wo es normalerweise diffus angeordnet ist, auf kleinere, scharf umschriebene Inseln zusammengedrängt. In diesen läßt sich eine auffallende Dichte erkennen, eine starke Vermehrung der Erythroblasten und Myelocyten. Wir müssen diese Befunde im Sinne einer kompensatorischen Hyperplasie des blutbildenden Markes interpretieren.

Echte Knochenzysten (Blutungscysten im Sinne *Pommers*^{16a}) sowie „braune Tumoren“ konnten wir an keiner Stelle finden.

Im Bereich der Spontanfraktur im rechten Femur finden wir die oben beschriebenen charakteristischen Veränderungen der O. f. g. v. R. mit Autolyse größerer Markbezirke.

In seiner vorläufigen Mitteilung hat *von Albertini* bereits darauf hingewiesen, daß uns der vorliegende Fall als unkomplizierter Frühfall von Osteodystrophia fibrosa generalisata von Recklinghausen (O. f. g. v. R.) auf das histol. Hauptcharakteristikum dieser Erkrankung, nämlich die sog. *dissezierende Resorption*, hinweist. Diese, für die *Recklinghausensche* Krankheit charakteristische Erscheinung ist seit langer Zeit bekannt und unter verschiedenen Namen beschrieben worden. Als erster hat *Askanazy*^{1b} im Jahre 1901 in seinem Fall von progressiver Knochenatrophie auf dieses Symptom hingewiesen und hat uns folgende Beschreibung des Vorganges gegeben:

„Blickt man bei ganz schwacher Vergrößerung mitten in die Spongiosa (von Wirbel und Kreuzbein) hinein, so erkennt man, daß die Knochenbälkchen in merkwürdiger Weise verändert sind. Mitten im Zentrum der allermeisten Bälkchen fällt ein Bindegewebsstreifen auf, der sich im Verhältnis zu dem umgebenden Markgewebe durch größere Kernarmut auszeichnet und das einzelne Knochenbälkchen (im Längsschnitt) in zwei „Hälften“ zu teilen scheint, welche er deutlich auseinander drängt. Dieser Bindegewebszug ist gewöhnlich so breit, wie beide „Hälften“ der Knochenbälkchen zusammen, vielfach aber noch wesentlich breiter. Von seiner zentralen axialen Entwicklung überzeugt man sich sowohl an Längsschnitten, wo ihn zwei in ihrer Breite wechselnde Knochenleisten außen begrenzen und umrahmen, als auch an Querschnitten, wo der Knochen einen Ring um ihn bildet. Es steckt also gewissermaßen ein Bindegewebsbalken in einer knöchernen Hülse, ersterer ist neugebildet, letztere das durchwachsene, alte Knochenbälkchen. Durch weite Gesichtsfelder, ja manchmal selbst durch den größten Teil des Knochens hindurch, läßt sich verfolgen, wie das Gerüst der Knochenbälkchen von solchen Bindegewebsstraßen durchbrochen ist (Taf. V, Fig. 1).“

*Von Recklinghausen*¹³ hat den Vorgang als *interlamelläre Dissektion* bezeichnet. *Schmorl*^{14b} und *Pick*¹⁵ gebrauchen den Ausdruck *dissezierende Resorption* und halten diesen Vorgang für eine charakteristische Erscheinung der O. f. g. v. R. Auch *Pommer*^{16b} erwähnt die Beobachtung von *Askanazy* als einen charakteristischen Vorgang der Ostitis fibrosa. Seine Abb. 25 auf Seite 58 der Arbeit über Osteoporose zeigt in selten schöner Weise den Vorgang der dissezierenden Knochenresorption.

Auf Grund der erwähnten, in der Literatur niedergelegten Beobachtungen und Ausführungen und gestützt auf unsere eigenen histologischen Feststellungen, glauben wir berechtigt zu sein, in dem Vorgang der *interlamellären dissezierenden Knochenresorption* den charakteristischen Krankheitsvorgang der O. f. g. v. R. zu sehen. Wenn heute nach *Schmorl*^{14b} die Ostitis deformans Paget als spezifische Knochenkrankung charakterisiert ist durch die Mosaikstrukturen, so dürfen wir wohl sagen, daß die O. f. g. v. R. ihrerseits charakterisiert ist durch die *interlamelläre dissezierende Knochenresorption*. Es ist dies, wie wir gezeigt haben, nichts Neues, aber wir halten es dennoch für richtig, diesen scharf umschriebenen Vorgang als *spezifische Erscheinung der O. f. g. v. R.* hervorzuheben. Die allermeisten krankhaften Knochenprozesse sind durch irgendeine spezifische Veränderung charakterisiert und lassen sich auf Grund derselben differentialdiagnostisch gegen andere Erkrankungen abgrenzen. So haben wir

u. E. in der dissezierenden Resorption ein histologisches Mittel, um die O.f.g.v.R. von der O.d.P. mit Sicherheit abzugrenzen, wie dies ja schon *Schmorl*^{14b} in seiner Arbeit von 1932 mit aller Deutlichkeit ausgesprochen hat, ausgehend von den Mosaikstrukturen der O. d. P. Die interlamelläre dissezierende Knochenresorption ist, um es hier nochmals zusammenzufassen, histologisch charakterisiert durch das Eindringen osteoclastenreichen, fibrösen Markes in die Knochenbälkchen und Auskehlung derselben in axialer Richtung. Der Prozeß spielt sich vor allem in der Spongiosa ab. In der Compacta führt er zu einer feinlamellären Aufblätterung des Knochens. Die Compacta wird durch die Resorption in parallel gelagerte, dünne Lamellen aufgeteilt, welche durch das aus den *Haversschen* Kanälchen eingewucherte fibröse Mark voneinander getrennt sind. In der Spongiosa kommt es zu besonders charakteristischen histologischen Bildern, indem, wie dies unsere Abb. 6 und 8 zeigen, die Spongiosabälkchen innen ausgehöhlt sind. Es entstehen auf diese Weise im Schnitt unregelmäßige Bänder, welche sich am besten mit Straßen vergleichen lassen, die beiderseits von Trottoirs begleitet werden. Die Straße selbst wird vom eingedrungenen fibrösen Mark gebildet, die Trottoirs bestehen aus den verdrängten und wahrscheinlich von außen appositionell neugebildeten Knochenbälkchen. Je weiter der Prozeß vorgeschritten ist, um so breiter werden die Straßen, bis schließlich die Knochenbälkchen sich berühren. Wenn der Anbau nicht mehr möglich ist, erfolgt nur noch der Abbau und es resultiert schließlich eine vollständige fibröse Umwandlung und mehr oder weniger vollständiger Schwund des Knochengewebes.

Andererseits zeigt der beschriebene Fall wie auch der schon mitgeteilte Frühfall von *Askanazy*^{1a}, daß Cysten und braune Tumoren, ob schon sie beim Morbus Recklinghausen in den meisten Fällen gefunden werden, kein unbedingtes Erfordernis für die Diagnose dieser Erkrankung sein können, und daß wir sie, trotz ihres häufigen Vorkommens, nur als akzidentelle Komplikationen der O.f.g.v.R. werten dürfen. Daß sie für diese Erkrankung nicht spezifisch sind, ist ja von *Looser*^{12b u. c} u. a. gezeigt worden. Die in unserem Frühfall festgestellten Cysten haben sich nicht als echte Knochencysten erwiesen. Es ließ sich feststellen, daß es sich zum großen Teil um Pseudocysten handelt, welche innerhalb der erhaltenen roten Markinseln durch Autolyse des Markgewebes entstanden sind. Nur vereinzelte kleine Cystchen sind als Folgezustände der Knochenresorption, besonders in der Corticalis, zu werten.

Unser Fall bildet auch in bezug auf das Verhalten des blutbildenden Markes eine Besonderheit, indem er zeigt, daß trotz der fortschreitenden Ausbreitung des fibrösen Markes das rote Mark lange Zeit erhalten bleibt und ohne Zweifel eine kompensatorische Hyperplasie erkennen läßt. So verstehen wir auch, daß trotz der Verdrängung des roten Markes die Symptome der Anämie lange Zeit ausbleiben können, daß sie aber

andererseits bei genügender Ausbreitung des Prozesses unfehlbar in Erscheinung treten müssen.

Zum Schluß wiederholen wir die von *Albertini*¹¹ in Bezug auf unseren Fall aufgestellten *Schlußfolgerungen* mit einigen Ergänzungen:

1. Es handelt sich um einen der seltenen Frühfälle von O. f. g. v. R. mit E. K.-Hauptzellenadenom. 2. Der Fall zeigt die Pathogenese der O. f. g. v. R. im Frühstadium, d. h. bevor „mechanische Irritationen“ das histologische Bild kompliziert haben. 3. Braune Tumoren und Blutungscysten fehlen. 4. Als *histologisches Hauptcharakteristikum der O. f. g. v. R. ist der Vorgang der interlamellären dissezierenden Knochenresorption anzusehen*, welcher sich sowohl an der Compacta, als vor allem am spongiösen Knochengewebe abspielt. 5. Blutungscysten und braune Tumoren sind akzidentelle Komplikationen der O. f. g. v. R., welche wohl meist erst in späteren Stadien, nach ausgedehnter Knochenresorption, als Folge mechanischer Schädigungen auftreten. 6. Die Spätstadien sind außerdem durch hochgradigen Knochenschwund als Folge der den Anbau überwiegenden Knochenresorption ausgezeichnet. 7. Die O. f. g. v. R. ist somit, soweit wir dies heute beurteilen können, eine durch endokrine Fehlsteuerung (der Parathyreoidea) bedingte *Knochendystrophie*, und zwar eine Knochen-Systemerkrankung eigener Art, die sich ohne weiteres von anderen endokrinen Osteopathien, sowie auch von der Ostitis deformans *Paget* abgrenzen läßt. Es erscheint somit die Forderung berechtigt, den Morbus Recklinghausen mit dem Namen der *Osteodystrophie fibrosa generalisata von Recklinghausen* belegt zu lassen.

Literatur.

- ¹ *Askanazy, M.*: a) Tübinger Arbeiten auf dem Gebiete der pathologischen Anatomie, Bd. 4, S. 3. 1903. b) *Jaffes* Festschrift. Braunschweig: F. Vieweg & Sohn 1901. c) Schweiz. med. Jb. 1932. — ² *Erdheim, J.*: Sitzgsber. ksl. Akad. Wiss. Wien 116, Abt. 3, 311 (1907). — ³ *Mandl, F.*: Zbl. Chir. 53 (1926). — ⁴ *Lièvre, J. A.*: L'ostéose parathyroïdienne et les ostéopathies chroniques. Paris: Masson & Co. 1932. — ⁵ *Jaffé, H., A. Bodansky u. J. Blair*: Klin. Wschr. 1930 II, 1717. — ⁶ *Rutishauser, E.*: a) Zbl. Path. 53, Nr 8, 305. b) Experimentelle Studien über die bei chronischer Bleivergiftung vorkommenden Knochenveränderungen von der Art der Ostit. fibr. v. Recklinghausen und dabei nachweisbarer Epithelkörpervergrößerung. Berlin: Julius Springer 1932. — ⁷ *Katase, A.*: Der Einfluß der Ernährung auf die Konstitution des Organismus. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1931. — ⁸ *Askanazy, M. u. E. Rutishauser*: Virchows Arch. 291, Schlußh. 3., 663 (1933). — ⁹ *Oberling et M. Guérin*: Ann. d'Anat. path. 11, No 2 (1934). — ¹⁰ *Schmidtmann, M.*: Virchows Arch. 280 (1931). — ¹¹ *Albertini, A. von*: Schweiz. med. Wschr. 1935 I, 566. — ¹² *Looser, E.*: a) Dtsch. Z. Chir. 189, 113 (1924). b) Verh. dtsch. path. Ges. Freiburg 1926, 91. c) *Schinz-Baensch-Friedls* Lehrbuch der Röntgendiagnostik, 1932. — ¹³ *Recklinghausen, F. von*: Untersuchungen über Rachitis und Osteomalazie. Jena: Gustav Fischer 1910. — ¹⁴ *Schmorl, G.*: a) Beitr. path. Anat. 87, 585. b) Virchows Arch. 283, 694 (1932). — ¹⁵ *Pick, L.*: Zit. bei *Schmorl*^{14b}: Verh. Ges. Verdgskrkh. 10. Tagg Budapest 1931. — ¹⁶ *Pommer, G.*: a) Arch. orthop. Chir. 17, 41. b) Arch. klin. Chir. 135, H. 1.