

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin, Charité
[Direktor: Prof. Dr. Rössle].)

Sarkom auf dem Boden einer Ostitis deformans Paget. (Kasuistischer Beitrag.)

Von
G. C. Parenti und **H. Lüdeke,**
(aus Florenz) Assistent am Institut.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 13. September 1935.)

Gerstel und *Janker* haben im Jahre 1933 das gesamte Schrifttum über die Sarkomentstehung bei Ostitis deformans Paget (O. d. P.) einer kritischen Durchsicht unterzogen und konnten 39 derartige Fälle — den eigenen mitgerechnet — zusammenstellen. Soweit uns das Schrifttum zugänglich war, haben wir es durchgesehen und schließen uns der von *Gerstel* und *Janker* vorgenommenen kritischen Sichtung in allen wesentlichen Punkten an. Seither ist nur noch 1 Fall von *Perlmann* veröffentlicht worden.

Eine kritische Beurteilung der hierhergehörigen Arbeiten ist alles andere als leicht, vor allem wegen der Verwirrung der Systematik und Namengebung auf dem Gebiet der malacischen metapoetischen Knochenkrankungen. Um für die Beurteilung unserer Mitteilung von vornherein klare Verhältnisse zu schaffen, sei erwähnt, daß wir uns bezüglich der Systematik dieses Gebietes an die Einteilungen von *Pick*, *Schmorl* und *Michaelis* halten.

Es sind demnach zu unterscheiden:

1. *Ostitis fibrosa generalisata Recklinghausen*, eine endokrin bedingte Störung des Kalkstoffwechsels (Epithelkörperchentumoren!), bei der es immer zu wesentlichen, spezifischen Umbauvorgängen im Knochen kommt, die immer von einer Fibrose des Marks begleitet werden.

2. *Ostitis fibrosa localisata*. Immer eine lokale Erkrankung.

Die bei beiden Erkrankungen gefundenen braunen Tumoren und Cysten sind akzidentelle Gewebsbildungen — Reaktionstumoren — und keine Sarkome (*Lubarsch*, *Konjetzny*, *Pick*).

Bei diesen zwei Erkrankungen ist bisher in keinem einzigen Fall die Sarkomentstehung sicher nachgewiesen. Der von *Wanke* mitgeteilte Fall (Sarkom auf dem Boden einer Ostitis fibrosa localisata des Oberkiefers) kann diese Erfahrung nicht erschüttern. Er ist durch Resektion geheilt worden und hat keine Gelegenheit gehabt, seine Bösartigkeit zu beweisen. Daß das histologische Bild bei derartigen Knochenkrankungen für die

Beurteilung der Bösartigkeit eines Tumors nicht immer *allein* entscheidend ist, wird auch von *Wanke* zugegeben.

3. Als dritte hierhergehörige selbständige Erkrankung kennen wir die *Ostitis deformans Paget*, die nach *Schmorl*, auch wenn sie polyostotisch auftritt, als lokale Erkrankung anzusehen ist. Die O. d. P. ist eine Erkrankung der höheren Lebensalter (am häufigsten im 5.—7. Jahrzehnt) und befällt mit Vorliebe die durch Funktion und Belastung am stärksten beanspruchten Knochen. Nur das häufige Befallensein des Schädels erscheint bisher noch nicht ausreichend erklärt. Während in ausgeprägten Fällen der makroskopische Befund am Schädel und den langen Röhrenknochen infolge der plumpen Verunstaltung des ganzen Knochens, der Aufblätterung und Verdickung der Knochenrinde bei der klinischen und Röntgenuntersuchung, sowie am Sektionstisch eindeutig erscheint, ist die Erkennung der beginnenden und makroskopisch noch uncharakteristischen Formen schwer. Durch *Schmorls* Arbeiten wissen wir, daß der histologische Befund der ungeordneten Mosaikstrukturen für die Diagnose O. d. P. entscheidend ist. Diese Strukturen sind nach *Schmorl* Folge des überstürzten An- und Abbaues bei Überwiegen der Anbauvorgänge. Die fibröse Umwandlung des Marks ist eine Veränderung, die im Verlauf der Krankheit bald und regelmäßig eintritt. Da über die Ursachen der O. d. P. nichts bekannt ist, beruht ihre Diagnose neben dem makroskopischen Befund wesentlich auf der Kenntnis ihres histologischen Bildes.

Die Sarkomentstehung auf dem Boden einer Ostitis deformans Paget ist gesichert, so daß kein Anlaß wäre, den unten aufgeführten Fall mitzuteilen, wenn nicht in den letzten Arbeiten auf diesem Gebiet einige Fragen aufgetaucht wären, die die Beziehung O. d. P.-Sarkom in einem besonderen Licht erscheinen lassen.

1. Wie *häufig* entwickelt sich ein Sarkom auf dem Boden einer O. d. P.?

2. Darf man die O. d. P. als präsarcomatöse Erkrankung auffassen?

3. Gibt es bei der O. d. P. eine multizentrische Sarkomentstehung?

Ad 1. Schon über die *Häufigkeit* der O. d. P. gehen die Angaben verschiedener Autoren weit auseinander. *Bird* fand am *Peter-Bent-Brigham-Hospital* in Boston unter 45000 Aufnahmen 15 Fälle von O. d. P. (1 : 3000). Zur Erklärung dieser verhältnismäßig hohen Zahl fügt *Bird* aber hinzu, daß etwa 80% aller Neuaufnahmen in dem genannten Krankenhaus eingehend röntgenologisch untersucht wurden. Für die übrigen Krankenhäuser in Boston gibt *Bird* die Zahl 1 : 15000 an. Weitere auf die gleiche Weise gewonnenen Zahlen von *Hurwitz* 1 : 10000 (*Johns-Hopkins-Hospital*), da *Costa* (zit. nach *Bird*) 1 : 13000, *Carrman* und *Garriek* 1 : 16000 (Mayo Clinic) liegen etwa in der gleichen Größenordnung und gehen alle auf das mehr oder weniger zufällige Ergebnis klinischer Untersuchungen zurück. *Schmorl* dagegen konnte durch seine

während fast 5 Jahren ad hoc unternommenen anatomischen Untersuchungen zeigen, daß die O. d. P. sehr viel häufiger vorkommt, als es früher bekannt war.

Schmorl hat im Zeitraum 1926—1930 in seinem Sektionsmaterial bei allen über 40 Jahre alten Personen (4614) systematisch das Knochengüst untersucht und fand dabei 138 Fälle von O. d. P. (3%). Viele von diesen Kranken haben während des Lebens niemals irgendwelche Erscheinungen ihrer Knochenveränderung geboten, besonders wenn die Erkrankung geringfügig oder auf irgendeinen verborgenen Knochen beschränkt war, zeigten aber bei der anatomischen Untersuchung die sicheren Merkmale der O. d. P.

Die großen Unterschiede der Häufigkeitszahlen erscheinen durch die Verschiedenheit der anatomischen und klinischen Untersuchungsmethodik hinreichend begründet, besonders wenn man bedenkt, daß der Kliniker die Diagnose O. d. P. nur dann stellt, wenn die Veränderungen am Schädel oder an den Extremitätenknochen und der Wirbelsäule augenfällig sind bzw. die vom Kranken geäußerten Beschwerden eine genaue Röntgenuntersuchung des Knochengüstes veranlaßt haben. Aus den gleichen Gründen sind die älteren Angaben über die Häufigkeit der Sarkomentstehung bei O. d. P. mit Vorsicht zu bewerten. Für ein wechselnd großes Material wird diese von *Bird* mit 11%, *da Costa* 9,5%, *Gruner-Scrimger-Foster* 9%, *Packard-Steele-Krikbride* 7,5% angegeben. *Speiser* schätzt die Häufigkeit auf etwa 2%. *Coley-Sharp* fanden unter 71 osteogenen Sarkomen in 20 Fällen (28,1%) die Kombination O. d. O. + Sarkom. Bei *Schmorl* finden sich keine Angaben, wie häufig er dem Sarkom bei O. d. P. begegnet ist. Nur *Wanke* zitiert eine persönliche briefliche Mitteilung *Schmorls* über einen derartigen von ihm gesehenen Fall, der unten noch einmal erwähnt wird. Nach alledem hat *Wanke* sicher recht, wenn er betont, daß es heute noch gar nicht zu übersehen sei, *wie häufig die O. d. P. überhaupt vorkommt, und daß es sicherlich nur bei einem kleinen Teil der Vielzahl der Pageterkrankungen zur Entwicklung eines Sarkoms kommt.*

Die zweite oben gestellte Frage, *ob man die O. d. P. als präsarcomatöse Erkrankung im Sinne der präcarcinomatösen Erkrankungen (Orth) ansehen muß*, ist ebenfalls nicht ohne weiteres zu beantworten. Die Sarkome bei O. d. P. haben nach allen bisher vorliegenden Mitteilungen das gemeine Bild des osteogenen Sarkoms in seinen vielfältigen Erscheinungsformen geboten und zeigten histologisch keinerlei gemeinsame Merkmale, die etwa nur für das Sarkom bei O. d. P. spezifisch gewesen wären. Weiterhin tritt das Sarkom bei O. d. P. — vom Schädel abgesehen — besonders häufig an denselben Stellen auf, wie die gewöhnlichen osteogenen Sarkome des jugendlichen Alters. Diese Ansicht von *Coley* und *Sharp* läßt sich auch bis zu einem gewissen Grade nach der negativen Seite hin dadurch bestätigen, daß solche Knochen,

die auch sonst selten Sitz des osteogenen Sarkoms sind, wie etwa Kreuzbein und Wirbelsäule, auch selten oder gar nicht bei der O. d. P. an Sarkom erkranken, obwohl sie nach *Schmorl* besonders häufig Sitz der Pageterkrankung sind. Ausnahmen bilden anscheinend nur die Fälle *Goodhart*, *Fedder* und *Wissing*. Daraus geht hervor, daß der Krankheitsverlauf bei der O. d. P. allein nicht unmittelbar die Fähigkeit der Sarkomentwicklung in sich trägt, sondern daß dieser Erkrankung vielleicht nur die *Fähigkeit zukommt, an solchen Stellen eine Tumorentstehung zu begünstigen*, die schon für gewöhnlich — vielleicht durch den verwickelten Ablauf der Wachstumsvorgänge und der funktionellen Beanspruchung — eine physiologische Störungzone darstellen, wie z. B. die Metaphysen der langen Röhrenknochen. Daß die Häufigkeit der Sarkomentstehung bei O. d. P. schwer einzuschätzen ist, wurde schon betont. Geht man von den durch klinische und röntgenologische Untersuchungen gewonnenen Häufigkeitszahlen aus (*Bird* 11%, *Coley-Sharp* 28,1%), so müßte man, wie es die genannten Autoren auch getan haben, die O. d. P. als präsarcomatöse Erkrankung bezeichnen. Auf Grund der planmäßigen Leichenuntersuchungen von *Schmorl* sind wir jedoch berechtigt anzunehmen, daß die Pageterkrankung der Knochen gar nicht so selten ist, und daß demnach die Zahlen für die Sarkomentwicklung von *Coley-Sharp* und *Bird* kaum zutreffen dürften. *v. Albertini*, der die von *Speiser* geschätzte Zahl (2%) für noch zu hoch hält, meint deshalb, daß man eine Erkrankung nicht als Präsarcomatose bezeichnen dürfte, wenn sie, wie die O. d. P., nur in weniger als 2% der Fälle tatsächlich zur Sarkomentstehung Anlaß gibt.

Speiser benutzt die genannte Zahl noch für einen Vergleich zwischen der Häufigkeit des Pagetsarkoms und der des osteogenen Sarkoms überhaupt und zieht dafür eine Statistik von *v. Miliecki* heran. Unter 7186 Sektionen des *Virchow*-Krankenhauses waren 560 bösartige Geschwülste: 516 Krebse, 31 Sarkome, darunter 5 Knochensarkome = 0,07% der Gesamtzahl der Sektionen. *Speiser* schließt daraus, daß bei der O. d. P. das osteogene Sarkom etwa 30mal häufiger auftritt (2%) als es sonst zu erwarten wäre. Man kann diese Zahl mit gewissen Einschränkungen gelten lassen.

Daß eine unmittelbare genetische Beziehung zwischen den beiden Erkrankungen bestehen muß, und es sich nicht bloß um ein zufälliges Zusammentreffen handelt, scheint uns nach alledem sicher zu sein. Besonders deutlich wird die Sonderstellung des Pagetsarkoms gegenüber den gewöhnlichen Knochensarkomen, wenn man die Altersstufung in beiden Fällen vergleicht. Während beim gemeinen Knochensarkom der Gipfelpunkt der Alterskurve zwischen dem 10. und 28. Lebensjahr liegt (*Christensen-Behring* zit. nach *Konjetzny*) liegt der Altersdurchschnitt des Pagetsarkoms bei 59 Jahren (zusammengestellt aus der von *Gerstel* und *Janker* veröffentlichten Übersicht). Die relativ und absolut größte

Erkrankungsziffer an unkomplizierter O. d. P. liegt nach *Schmorl* etwa im gleichen Lebensalter, nämlich im 7. Lebensjahrzehnt.

Ob man sich nun mit einer derartigen Formulierung zufrieden gibt oder der O. d. P. den Stempel „Präsarkomatose“ aufdrückt, erscheint ganz nebensächlich. Die Grenzen dessen, was man unter präcanceröser bzw. präsarcomatöser Erkrankung verstehen soll, können nur willkürlich gezogen werden und beruhen auf durchaus subjektiven Begriffsbildungen, ganz abgesehen von den Einwänden, welche man gegen den Gebrauch dieser Bezeichnungen überhaupt machen kann.

Da das Pagetsarkom keine ganz seltene Erscheinung ist, fordern *Coley-Sharp* und *Gerstel-Janker* die zeitweise Nachuntersuchung dieser Kranken. Die bisher absolut schlechte Prognose des Pagetsarkoms wird man durch derartige zweifellos notwendige Maßnahmen wohl kaum ändern können, da alle bisherigen Mitteilungen entweder den tödlichen Ausgang trotz frühzeitiger Operation und intensiver Bestrahlung melden oder sich über den endgültigen Ausgang ausschweigen.

Nun zu der dritten oben aufgeworfenen Frage: *Gibt es eine multizentrische Sarkomentstehung?* In 15 Fällen des Schrifttums sind in mehreren pagetkranken Knochen bzw. in einem Knochen an mehreren Stellen Sarkomknoten gefunden worden (*v. Albertini*, *Bird* VI, *Breslich*, *Coley-Sharp* I und II, *Fedder*, *Gegner-Boas*, *Goodhart*, *Gruner-Scrimger-Foster*, *v. Kutscha* bei *Speiser*, *Packard-Steele-Kirkbride*, *Perlmann*, *Volkman*, *Wanke*, *Wissing* I und II). Ferner findet sich bei den Fällen *Bird* V, *Cabot*, *Gruner-Scrimger-Foster* und *Paget* I noch die Angabe, daß in dem ebenfalls an O. d. P. erkrankten Schädeldach Metastasen eines an anderer Stelle sitzenden primären Pagetsarkoms vorhanden waren. Die Mehrzahl dieser Mitteilungen ist wenig eingehend, so daß man sich schwer ein Urteil darüber bilden kann, ob es sich um gleichzeitig multizentrisch auftretende Gewächsbildungen gehandelt hat oder ob ein anderwärts lokalisiertes Sarkom nur in den ebenfalls von O. d. P. befallenen Knochen metastasiert hat. Das letztere wäre auch eine besondere Eigenschaft des Pagetsarkoms und spräche dafür, daß der pagetkranke Knochen einen besonders geeigneten Boden für die Ansiedlung von Sarkomen abgibt.

Nun ist eine multizentrisch gleichzeitige Entwicklung gleichartiger Geschwülste unter Umständen sogar in verschiedenen Knochen doch etwas durchaus Ungewöhnliches, und man wird sie nur ungern anerkennen, besonders wenn auch die hämatogene metastatische Entstehung daneben noch möglich erscheint. Bis zu einem gewissen Grade kann die histologische Untersuchung für die Beurteilung, welche Entstehungsart vorliegt, entscheidend sein. Ausreichende Beweise für die multizentrische Sarkomentstehung haben im Schrifttum unseres Erachtens nur *v. Albertini*, *Coley-Sharp* (Fall I), *Perlmann* und *Wanke* geliefert. In diesen Fällen wurden außer einem oder mehreren großen Sarkomknoten in den paget-

kranken Knochen zahlreiche diffuse und herdförmige, zum Teil mikroskopisch kleine Veränderungen gefunden, die entweder histologisch kleinsten Sarkomknoten entsprachen (*Perlmann, Wanke*) oder fortschreitende Entwicklungen von der einfachen Markfibrose über großzellige herdförmige und diffuse, noch gutartige Veränderungen bis zum ausgesprochen bösartig wachsenden Sarkom zeigten (*v. Albertini, Coley-Sharp*). Außerdem führt *Wanke* noch eine persönliche briefliche Mitteilung *Schmorls* über die Beobachtung einer Ostitis deformans mit multipler Sarkombildung an, bei der „die im Bereich der Pagetherde sitzenden Tumoren durchaus den Eindruck erweckten, daß sie als selbständige Tumoren zur Entwicklung gekommen wären“.

Wir wollen gleich hier erwähnen, daß wir auch in unserem Fall neben einem großen Sarkom zahlreiche kleinste Sarkomknoten in der pagetkranken Tibia gefunden haben, die zum Teil in weiterer Entfernung vom Haupttumor saßen. Das mikroskopische Aussehen dieser Knötchen (Abb. 4, 5) entspricht ganz denjenigen Befunden, die *Perlmann* und *Wanke* in ihren Arbeiten abgebildet haben.

Auszug aus der Krankengeschichte (für die Überlassung des Amputationspräparats sowie der Krankengeschichte haben wir Herrn Prof. *Nordmann, Martin-Luther-Krankenhaus, Berlin*, zu danken).

67jähriger Arzt; aufgenommen am 18. I. 34 in das Martin-Luther-Krankenhaus.

Vorgeschichte. Familienanamnese belanglos.

Eigene Vorgeschichte. Patient hat während seines ganzen Lebens immer viel gestanden, nur wenig gegessen, viel Sport getrieben, besonders Wandern. Mit 28 Jahren bemerkte Patient, daß sein rechtes Schienbein etwas dicker wurde. Patient hatte dabei keine Beschwerden. Etwa 2 Jahre später traten erhebliche unregelmäßig begrenzte Rauigkeiten an der Vorderfläche des rechten Schienbeins auf. Der damals zugezogene Chirurg (Prof. *Braun*, Berlin) ließ eine Röntgenaufnahme anfertigen — diese ist inzwischen verloren gegangen — und stellte die Diagnose *Periostitis ossificans*. Im Kriege (1917) flog dem Patienten ein Stück einer Fliegerbombe gegen den rechten Unterschenkel. Keine sichtbare äußere Verletzung, keine Fraktur. Patient konnte seinen Dienst weiter versehen, hatte aber während eines Vierteljahres Schmerzen im rechten Unterschenkel. 1928 beim Schlittschuhlaufen hingefallen; Bluterguß im rechten Knie, der schnell zurückging, ohne Beschwerden zu hinterlassen. 1929 während des Stehens heftige Schmerzen im rechten Unterschenkel. Patient mußte sich sofort hinlegen. Untersuchung durch Prof. *Wollenberg* (der damalige Untersuchungsbefund ist mit einer Röntgenaufnahme der erkrankten Tibia von Dr. *H. Ferbert* unter dem Titel *Ostitis fibrosa localisata* veröffentlicht worden). *Damaliger Röntgenbefund:* Starke Verbiegung der plump verdickten Tibia nach vorn. Knochenrinde teils verdickt, teils verschmälert, dabei unregelmäßig aufgefasert, an anderen Stellen verdichtet. Etwas unterhalb der Mitte mehrere quer verlaufende helle Linien, offenbar Frakturlinien. — Patient trug daraufhin während 1½ Jahren einen Schienenhülsenapparat und war danach wieder voll leistungsfähig.

November 1933 plötzlich Schmerzen im rechten Unterschenkel. Untersuchung und Röntgenaufnahme: In der unteren Hälfte des rechten Unterschenkels periostitische Vorwölbung; Gehen nur kümmerlich an zwei Stöcken. Seit dem 4. 12. *Crepitation* im rechten Unterschenkel gespürt. Die Schmerzen, die anfangs nur bei Belastung des rechten Unterschenkels vorhanden waren, traten in den folgenden

Wochen häufiger und heftiger auch im Liegen auf. 18. 1. Im unteren Drittel des rechten Unterschenkels eine 2 Querfinger lange, 1 Querfinger hohe, 2 Querfinger breite, leicht federnde Vorwölbung am rechten Schienbein, die nicht fluktuiert. Im Bereich der Verdickung besteht abnorme Beweglichkeit; dabei keine Crepitation 19. 1. *Röntgenbefund*: Die in toto schwer ostitisch veränderte Tibia zeigt in der

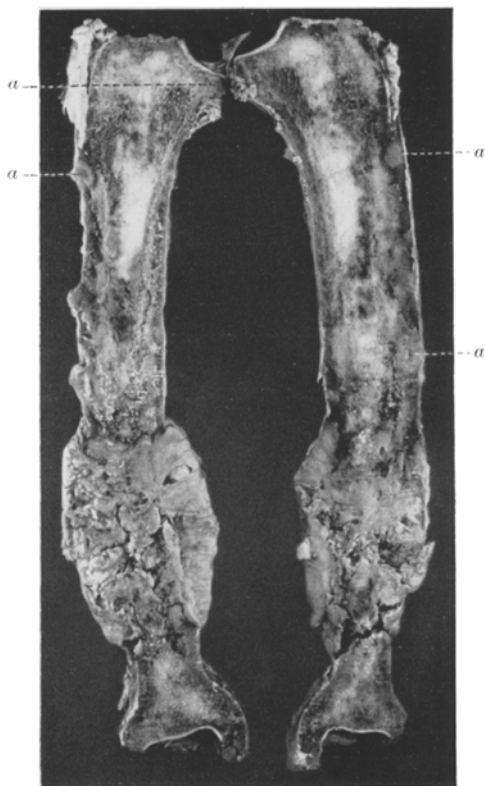


Abb. 1. Frontalschnitt des Schienbeins. Deutlich die plumpe, für Ostitis deformans Paget typische Verdickung des Schaftes mit Aufblättern der Compacta. a Multizentrisch entstandene kleinere Sarkomknoten.

unteren Hälfte einen 4 cm breiten, fast den gesamten Knochenquerschnitt betreffenden destruktiven Prozeß mit maximaler Aufhellung des Gebietes. Die klinisch einwandfreie Fraktur ist hier auch im Röntgenbild wahrscheinlich. Am Übergang zu den nicht destruierten Partien spitze Knochenzacken. Anlegung eines Gipsverbandes. 28. 2. Nach wie vor trotz Gipsverbandes lokale Beschwerden. Appetitlosigkeit. Patient ist deutlich schwächer geworden. 2. 3. Operation: Evipanarkose; Blutleere. Typischer Gritti. Art. femoralis zeigt mäßige Arteriosklerose. 6. 3. Operation gut überstanden. 1. 4. Wunde gut geheilt. Zunehmende Schwäche. 14. 4. Tod. Sektion wurde nicht gestattet. *Operationspräparat* (E. N. 206/34): 38 cm lange Tibia, die an der Grenze zwischen mittlerem und unterem Drittel durch eine spindelig-ovale doppelt faustgroße derbe Geschwulst aufgetrieben ist. Eröffnung durch frontalen Sägeschnitt. An der Stelle, wo oben und unten der Tibiaschaft in die Geschwulst eintritt, bestehen querverlaufende, stark gezahnte Bruchlinien (Abb. 1). Auf dem Schnitt ist die Geschwulst eiförmig, 12 cm lang, an der mächtigsten Stelle 9 cm breit. Im Inneren der Geschwulst liegen in Verlängerung des Tibiaschaftes noch einige größere Sequester aus harter Compacta, die von dem umgebenden, teils derb

weißlichen, teils matschig gelblichen Geschwulstgewebe überall angenagt erscheinen. Die Geschwulstmasse selbst hat sich unter dem Periost entwickelt, das sich von der Tibia auf die Geschwulst hinüberzieht, und diese in ganzer Ausdehnung einhüllt. Die äußeren Teile der Geschwulst sind meist fest, weißlich-grau mit feiner, von den alten Compactaresten radiär nach außen ziehender, stellenweise sehnig glänzender Faserung. In den zentralen Teilen ist die Geschwulst stark zerfallen.

Der Aufbau der ganzen Tibia außerhalb des Tumors schwer verändert: Die Knochenrinde im Schaft ist ganz unregelmäßig dick, vielfach mit knorrigen plumpen größeren und kleineren Auswüchsen nach außen und gegen die Markhöhle. Von der ursprünglichen Compacta nur noch vereinzelte streifenförmige Reste, die durch

breite Auflagerungen von dichten bimssteinartigen porösen Knochenschichten in die Tiefe gegen die Markhöhle hin abgedrängt sind. Fast überall ist die alte Knochenrinde durch derartigen feinporig aufgeblätterten Knochen von graurotem Aussehen ersetzt. Der Knochen ist an diesen Stellen so weich, daß man ihn leicht mit dem Messer schneiden kann. Außerhalb der Geschwulst ist die Markhöhle mit matschig gelblichen und weißlichen Gewebsmassen gefüllt. In der proximalen Epiphyse fehlen im Bereich dieser gelben Gewebsmassen größere Bezirke der Spongiosa. *Außerdem in beiden Epiphysen und an mehreren Stellen der Schafttrinde bis erbsengroße graue,*

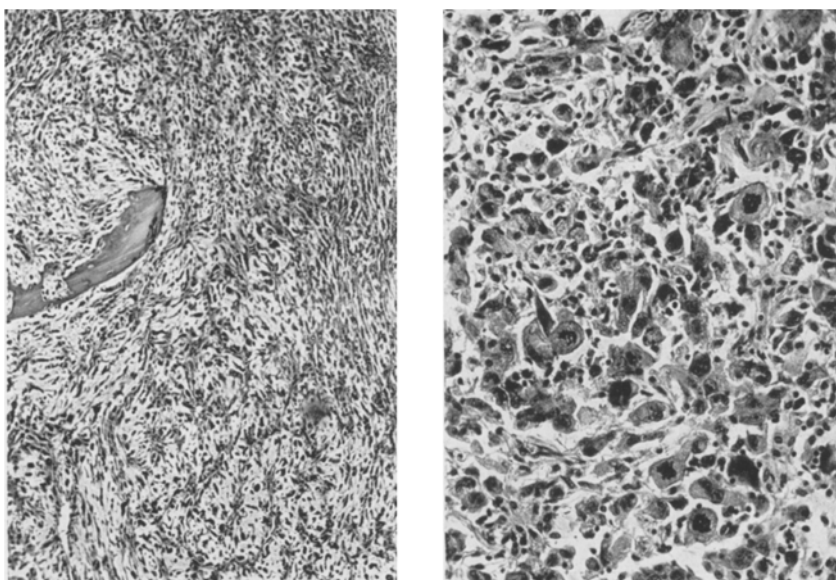


Abb. 2. Verschiedene Stellen aus dem Haupttumor. a Tumorperipherie: Spindelzellsarkom. Schwache Vergrößerung. b Tumorzentrum: starke Zellpolymorphie. Starke Vergrößerung.

feste, zum Teil unscharf abgegrenzte Geschwulstherde von ziemlich derber Beschaffenheit (Abb. 1a).

Mikroskopische Untersuchung. Aus mehreren Längs- und Querschnitten von verschiedenen Stellen des Tibiaschaftes läßt sich etwa folgendes Bild zusammenstellen: Die Schicht der ehemaligen Knochenrinde ist meist breiter als gewöhnlich, wobei in den äußeren Schichten der Knochenrinde der sonst hier anzutreffende kompakte Knochen durch ein Gerüst aus kurzen, plumpen, ungleichmäßig verzweigten Knochenbälkchen ersetzt ist. Als innere Begrenzung der Knochenrinde gegen die Markhöhle liegen an einigen Stellen noch größere Stücke von altem Rindenknochen. Darin finden sich verschieden große Resorptionsräume, die teils mit der Markhöhle, teils mit den Markräumen in der außen angebauten Spongiosa in offener Verbindung stehen. Alle diese Räume enthalten *fibröses Mark* und häufig weite, stark gefüllte dünnwandige Blutgefäße. An der knöchernen Wand dieser Räume ab und zu Osteoblastensäume, häufiger aber buchtige Annagungen des Knochens durch große Osteoclasten. Bei vielen von diesen Räumen, besonders den großen, ist es gar nicht mehr zu unterscheiden, ob erweiterte und ausgenagte *Haverssche Räume* oder *Volkmannsche Kanäle* vorliegen. Der außen neu angebaute spongiöse Knochen erscheint im Schnitt unter dem Bild von plumpen, in den inneren

Schichten stärker, weiter außen weniger verzweigten Knocheninseln, die in ein lockeres fibröses Gewebe eingestreut sind. Dieses erscheint teils blaß, ödematös und zellarm, an anderen Stellen auch einmal zellreicher und enthält vielfach stark gefüllte dünnwandige Blutgefäße. Die Knocheninseln selbst erscheinen aus zahlreichen rundlichen, polygonalen und länglichen Einzelstücken zusammengefügt, wobei sich die einzelnen Bausteine innerhalb der Bälkchen durch wellenförmige, vielfach gezähnte, dunkler gefärbte Kittlinien voneinander abgrenzen. So entsteht innerhalb der Knochenbälkchen *das typische Bild ungeordneter Mosaikstrukturen*. Auf der Oberfläche der meisten Knochenbälkchen Säume von fast epithelartig angeordneten Osteoblasten, dazwischen in flacheren und tieferen Buchten zahlreiche große Osteoclasten. Periost überall gleichmäßig dünn. Die Intensität der Auf- und Abbauvorgänge wechselt in Schnitten von verschiedenen Stellen innerhalb weiter Grenzen. Im ganzen *überwiegt* aber der *Knochenanbau* erheblich.

In der Markhöhle teils feinfaseriges Mark, das stellenweise mit homogen geronnenen Plasmamassen durchtränkt ist, an anderen Stellen Fettmark. Von dem feinen spongiösen Knochengestüt im Inneren der Markhöhle finden sich nur noch vereinzelte größere, meist nach Pagettypus umgebaute Bruchstücke, die recht ungleichmäßig verkalkt erscheinen. Daneben zahlreiche kleinste, vielfach nekrotische Spongiosatrümmer. Nur ganz selten vereinzelte Zellen der blutbildenden Reihe.

Diagnose. Ostitis deformans Paget.

Tumor. Eine einheitliche Beschreibung für alle Teile der Geschwulst läßt sich schwer geben, da jede untersuchte Stelle wieder andere Bilder zeigt. Der *Grundtypus* der Geschwulst ist der eines *Spindelzellsarkoms* von sehr geringer Gewebereife, in dem die einzelnen protoplasmaarmen spindeligen Elemente zu straffen, vielfach durchflochtenen Bündeln zusammengefaßt sind (Abb. 2a). An anderen Stellen ist das viel abwechslungsreicher: die Geschwulstzellen werden größer und kürzer, die Bild Kerne vielgestaltiger und chromatinreicher. Hier kommt es auch zur Bildung von großen Zellen mit einem oder mehreren Kernen, die eine klumpige eigenartige Verteilung des Chromatins zeigen (Abb. 2b). Dazwischen massenhaft atypische Mitosen. In diesen Partien kommt es nur ganz selten zur Bildung feiner kollagener Fibrillen, meist nur in der Umgebung von Gefäßen. Überall wo derartige Teile der Geschwulst an alten kompakten Knochen anstoßen, wird dieser durch die Geschwulstzellen in breiter Front restlos vernichtet. Daneben ist der Tumor mit breiten Zapfen und Bündeln in das fibröse Mark zwischen den Bälkchen der spongiös umgebauten Knochenrinde eingedrungen und vernichtet hier die Knocheninseln sowohl durch flächenhaften Abbau als auch in Form der lacunären Resorption, die durch anscheinend aus dem Geschwulstgewebe entstandene Osteoclasten besorgt wird.

In den zentralen Teilen der Geschwulst finden sich große flächenhafte Nekrosen der Geschwulstmassen und der von ihnen eingeschlossenen, zum Teil recht großen Knochensequester.

An einigen Stellen zeigt sich eine ziemlich weit fortgeschrittene Ausreifung der Geschwulst, indem sich zwischen den Zellen eine *osteoid Grundsubstanz in kleinen Bälkchen* entwickelt hat, die dann weiterhin durch Einschluß von Geschwulstzellen und zentrale, wenn auch geringfügige Verkalkung zu richtigen *Knochenbälkchen* weiter entwickelt werden. Die Geschwulstzellen legen sich an diese Bälkchen dann nach Art von Osteoblasten an, so daß an diesen Stellen ein spongiöses Knochengestüt entsteht, dessen einzelne Balken von breiten osteoiden Säumen eingefafßt erscheinen (Abb. 3). An einigen Stellen ordnen sich diese im Tumor entstehenden Knochen und Osteoidbälkchen radiär bzw. senkrecht zum Periost, wie man es auch sonst in osteogenen Sarkomen zu sehen bekommt. Unmittelbar daneben hat sich innerhalb des Tumors in einer osteoidartigen Verdichtung der Grundsubstanz *chondroides Gewebe* entwickelt.

Ein überraschender Befund ergab sich nun an zahlreichen Stellen des pagetkranken Knochens in größerer Entfernung von dem Haupttumor. In der spongiös

umgebauten äußeren Schaftrinde und vereinzelt auch in der Markhöhle treten rundliche zellreichere Herde innerhalb des fibrösen Marks auf, die meist aus wirbelförmig vereinigten Bündeln von größeren Spindelzellen bestehen. An einigen derartigen Knoten, die übrigens zahlreiche, manchmal aber auch nur einzelne dünnwandige Gefäße enthalten, ist die bündelartige Zusammenordnung der Zellen so deutlich und regelmäßig, daß man fast den Eindruck eines zellreichen Fibroms

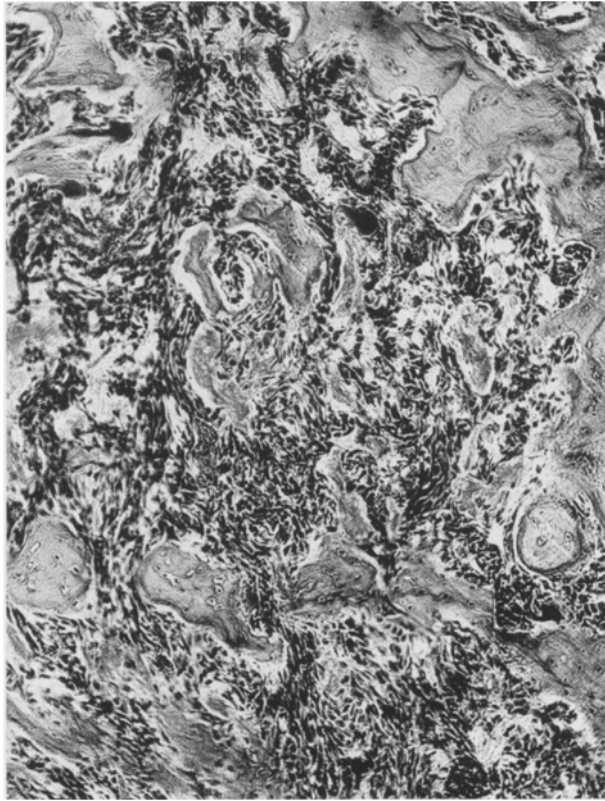


Abb. 3. Knochenbildung im Tumor. Man beachte die breiten osteoiden Säume, denen die vielgestaltigen Geschwulstzellen häufig nach Art von Osteoblasten angelagert sind. Daneben auch Knochenabbau durch aus dem Tumor hervorgehende Riesenzellen.

mit geringer Zellpolymorphie hat. Häufiger aber sind Herde, in denen das Zellbild durchaus dem des polymorphen Spindelzellsarkoms entspricht. Durch die meisten derartigen Herde wird der Knochen in ganz ähnlicher Weise wie innerhalb der Hauptgeschwulst zerbrochen und aufgezehrt (Abb. 4). Gegen die Umgebung sind diese Knötchen meist leidlich gut begrenzt. An den meisten Herden, besonders den jüngeren, in denen der Knochen verhältnismäßig wenig gelitten hat, fällt der manchmal fast unmerkliche Übergang der zellreicheren Sarkompartien in das umgebende fibröse Mark auf (Abb. 5).

Nach Durchsicht zahlreicher Schnitte ist nicht daran zu zweifeln, daß es sich bei diesen Herden um kleine Sarkomknoten handelt. Nirgendwo hat man aber

den Eindruck, als ob hier metastatische ortsfremde Geschwülste vorlägen, vielmehr spricht die gute Einfügung der Knoten in das fibröse Mark, der häufig allmähliche Übergang in die Umgebung dafür, daß es sich um zahlreiche autochthon entstandene kleine Sarkomknoten handelt. *Diagnose: Osteogenes Sarkom mit spindelzelligen, polymorphzelligen, knorpel- und knochenbildenden Partien. Multizentrische Sarkomentstehung an zahlreichen Stellen des pagetkranken Knochens.*

Der Befund dürfte im großen und ganzen klar sein. Schwierigkeiten entstehen nur bei der Deutung der zuletzt beschriebenen kleineren

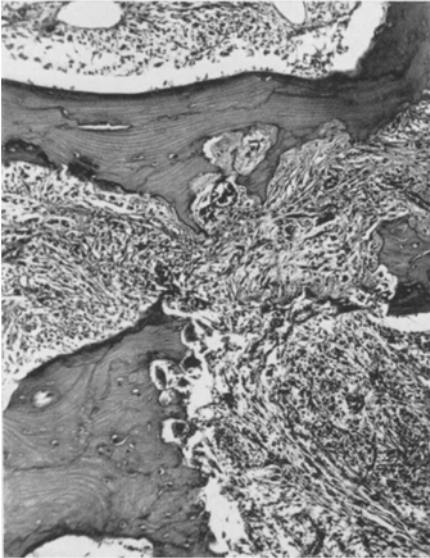


Abb. 4. Randteil eines kleinen Sarkomknotens aus der Corticalis in größerer Entfernung vom Haupttumor. Lebhaftige Zerstörung des alten Rindenknochens durch das Sarkomgewebe.

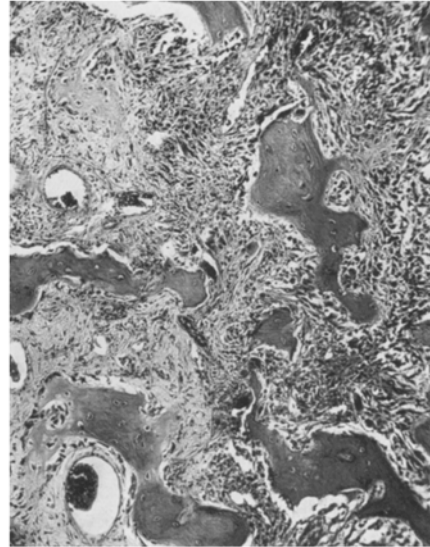


Abb. 5. Randteileines kleinen Sarkomknötchens. Allmählicher Übergang des Sarkomgewebes in das umgebende ziemlich gefäßreiche fibröse Mark. Junge, noch nicht nach Pagetttypus umgebaute Spongiosabälkchen.

Sarkomknoten, die wir, wie schon erwähnt, auf Grund des Zellbildes, der Beziehung zu ihrer Umgebung und des aggressiven Wachstums besonders gegenüber dem Knochen als echtes multizentrisch entstandenes Sarkomgewebe ansehen müssen. Sofern man berechtigt wäre, von einem derartigen Befund aus auf die Wachstumskraft eines Tumors Schlüsse zu ziehen, müßten wir vielen dieser Knötchen auf Grund der Identität ihres histologischen Bildes mit dem des Haupttumors und der lebhaften aktiven Knochenzerstörung dieselbe Wachstumsenergie zutrauen, wie dem Haupttumor. Es ist dann aber nicht einzusehen, weshalb alle diese Knoten über eine bestimmte geringe Größe nicht hinausgekommen sind. Eine Hemmung ihres Wachstums dürfte kaum daran Schuld sein. Man müßte also, da nach dem mikroskopischen Bild eine hämatogen-metastatische Entstehung sehr unwahrscheinlich und die kontinuierliche

Metastasierung innerhalb des kranken Knochens in dieser Form kaum vorstellbar ist, daran denken, daß die autochthone multizentrische Geschwulstentstehung *schlagartig* eingetreten ist. Eine schlüssige Erklärung dafür können wir nicht geben.

Die zuletzt erwähnte Beobachtung bei unserem Fall können wir den Befunden an die Seite stellen, die schon *v. Albertini*, *Coley-Sharp*, *Perlmann* und *Wanke* mitgeteilt haben. Nur sind in unserem Fall die *kontinuierlichen Übergänge* von der einfachen Markfibrose über prä Sarkomatöse Zwischenstufen bis zum Sarkom *nicht derartig augenfällig und ausgebreitet*, wie sie unter den Genannten zuerst und am ausführlichsten *v. Albertini* beschrieben hat. Die multizentrische Geschwulstentstehung haben die genannten Autoren als wesentlichsten Beweis dafür angeführt, daß zwischen der O. d. P. und der Sarkomentwicklung eine enge genetische Beziehung besteht.

Zusammenfassung.

Bei einem 67jährigen Arzt hat sich auf dem Boden einer seit etwa 35 Jahren bestehenden Ostitis deformans Paget des rechten Schienbeins ein Knochensarkom gebildet, das durch Zerstörung des Knochens zum Bruch des Schienbeinschaftes führte. Der Kranke ist 6 Wochen nach der Absetzung des Unterschenkels trotz guter Wundheilung unter zunehmender Entkräftung gestorben. Eine Sektion durfte nicht vorgenommen werden.

Die Untersuchung des Schienbeins zeigte die Merkmale einer sehr alten Ostitis deformans Paget mit lebhaftem Knochenumbau. An der Grenze zwischen mittlerem und unterem Drittel saß ein Sarkom, das neben spindelizelligen und polymorphzelligen Bezirken auch Knorpel und Knochenbildung nach Art des gewöhnlichen osteogenen Sarkoms zeigte. Ferner fanden sich in größerer Entfernung von dem Haupttumor in der kranken Tibia zahlreiche kleinere Sarkomknoten, die auf Grund ihres Zellbildes und des Verhaltens zu ihrer Umgebung als multizentrisch gleichzeitig entstandene Sarkomknoten gedeutet werden.

Schriftennachweis.

v. Albertini: Virchows Arch. **268**, 259 (1928). — Fortschr. Röntgenstr. **1**, 443 (1930). — *Bird*: Arch. Surg. **14**, 1187 (1927). — *Cabot*: Boston med. J. **195**, 1215 (1926). — *Coley-Sharp*: Arch. Surg. **23**, 918 (1931). — *Fedder*: Fortschr. Röntgenstr. **31**, 391 (1923). — *Ferbert*: Z. orthop. Chir. **53**, 285 (1930). — *Genner-Boas*: Acta radiol. (Stockh.) **11**, 398 (1930). — *Gerstel-Janker*: Dtsch. Z. Chir. **238**, 577 (1933). — *Gruner-Scrimger-Foster*: Arch. int. Med. **9**, 641 (1912). — *Hurwitz*: Bull. Hopkins Hosp. **24**, 263 (1913). — *Konjetzny*: Arch. klin. Chir. **176**, 336 (1933). — *Michaelis, L.*: Erg. Chir. **26**, 389 (1933). — *Packard-Steele-Kirkbride*: Amer. J. med. Sci. **122**, 552 (1901). — *Perlmann*: J. Bone Surg. **16**, 595 (1934). — *Pick*: Verh. Ges. Verdgskrkh. **1930**, 160. — *Schmorl*: Virchows Arch. **283**, 694 (1932). — *Speiser*: Arch. klin. Chir. **149**, 274 (1928). — *Volkmann*: Zbl. Chir. **1931**, 795. — *Wanke*: Dtsch. Z. Chir. **237**, 198 (1932). — *Wissing*: Fortschr. Röntgenstr. **40**, 457 (1929).