

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Gießen
[Direktor: Prof. Dr. Gg. Herzog].)

Knochenmetastasen bei Transplantationstumoren.

Von

Werner Schopper.

Mit 9 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 15. Dezember 1936.)

Auf welchem Wege kommt bei malignen Tumoren die Metastasierung im Knochensystem zustande? Welche Abschnitte des Skeletsystems werden bevorzugt? Entwickeln sich die Metastasen immer zuerst in der Marksubstanz oder gibt es auch primäre periostale Metastasen? Wie gehen die An- und Abbauvorgänge im Knochensystem unter dem Einfluß der Carcinomwucherungen vor sich? Beteiligen sich die Tumorwucherungen direkt an diesen Vorgängen? Dies sind einige von den zahlreichen Fragen, die bei der Untersuchung metastatischer Knochengeschwülste immer wieder auftauchen und bisher noch keine endgültige Klärung gefunden haben.

In der vorliegenden Arbeit sollen experimentell erzeugte metastatische Knochengeschwülste auf diese Fragen hin untersucht und zu vergleichenden Betrachtungen mit sekundären Knochengeschwülsten beim Menschen herangezogen werden.

Während sich die Mehrzahl der Transplantationstumoren bei der Metastasierung auf die angrenzenden Lymphgebiete beschränkt und nur in wenigen Fällen zu umfangreicher Ausbreitung im Organismus führt, ist der den vorliegenden Untersuchungen zugrunde liegende *Brown-Pearce*-Kaninchentumor eine epitheliale Geschwulst von hochgradiger Malignität, die zu rascher, weitgehender Metastasierung befähigt ist. Es handelt sich um einen Kaninchentumor, der im Anschluß an eine alte Luesinfektion des Hodens auftrat. Diese Geschwulst metastasiert innerhalb weniger Wochen nach Implantation in den Hoden in fast alle Organe; besonders imponierende Bilder entstehen nach intravenöser Tumorbreinjektion. Während die Geschwulstzellen von Transplantationstumoren bei intravenöser Tumorbreinjektion nach den Erfahrungen vieler Untersucher (*Apolant*, *Bashford*, *Fichera*, *Sticker* u. a.) sonst meist zugrunde gehen, tritt bei dem *Brown-Pearce*-Tumor nach einer solchen Injektion eine schlagartige Ausbreitung der Tumorwucherungen ähnlich einer Miliartuberkulose in fast alle Organe innerhalb weniger Wochen ein.

Bei Verarbeitung von *Brown-Pearce*-Tumormaterial, das mir Herr *Domagk* lebenswürdigerweise zu Gewebezüchtungszwecken zur Verfügung stellte, untersuchte ich auch das Skeletsystem und fand in zahlreichen Fällen darin Geschwulstherde;

für die Überlassung von Material zur Impfung und von Skeletteilen geimpfter Tiere zur histologischen Verarbeitung bin ich Herrn *Domagk* zu großem Danke verpflichtet.

Für die Untersuchung des Knochensystems auf Metastasen werden am besten intravenös geimpfte Tiere verwendet, da dabei die Ausbeute an Knochenmetastasen reichlicher ist als bei Hodenimplantation, wobei anfangs erst eine Ausbreitung auf dem Lymphwege in die Lymphknoten des Beckens, in Netz, retroperitoneales Gewebe, Zwerchfell und meist erst später in die übrigen Organe stattfindet.

Das Skelettsystem zeigt in vielen Fällen bereits 3—4 Wochen nach intravenöser Impfung ausgedehnte Tumorherde. Am häufigsten finden

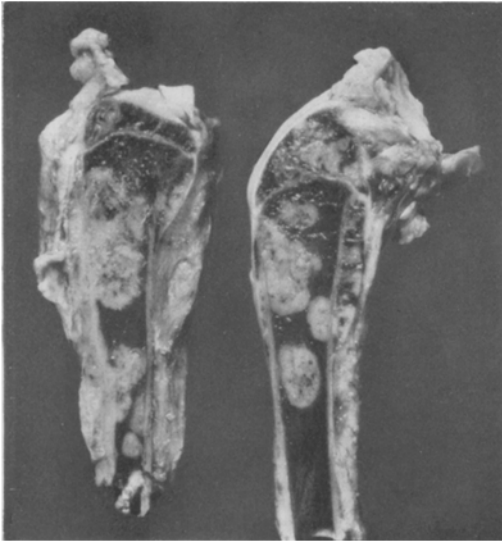


Abb. 1. Metastasen im Mark und Periost der Dia- und Epiphysen von Femur und Tibia (*Brown-Pearce-Kaninchentumor*, 4 Wochen nach intravenöser Tumorbreinjektion).

sie sich in der Wirbelsäule, im Becken und in den Röhrenknochen der hinteren Extremitäten. Die Herde in der Wirbelsäule und im Becken sind im vorliegenden Material meist nur mikroskopisch nachweisbar und weisen keine stärkeren Veränderungen am Knochengerrüst auf; die Metastasen in den Röhrenknochen erreichen dagegen in manchen Fällen bereits nach 3 bis 4 Wochen beachtliche Ausmaße und lassen schon makroskopisch deutlich den Charakter metastatischer Geschwulstwachstums erkennen (Abb. 1).

Während die Wirbelmetastasen meist indiffe-

rente Knochenmarkherde, d. h. Wucherungen ohne Einwirkung auf die Knochenstruktur, darstellen und keine wesentlichen Unterschiede gegenüber solchen Befunden beim Menschen zeigen, fallen an den Röhrenknochen neben ausgedehnten Metastasen in der Marksubstanz zahlreiche primär periostale Herde auf (Abb. 1, 2 u. 3), die bei Knochenkarzinommetastasen des Menschen selten sind.

Die für die Knochenuntersuchung zur Verfügung stehenden Tiere sind meist jung und weisen an den Röhrenknochen noch erhaltene Epiphysenlinien auf. An diesen sind am stärksten die Metaphysen mitunter bis dicht an die Epiphysenlinien befallen, besonders die Kniegelenkgegend sowohl der Ober- als auch der Unterschenkelknochen sind bevorzugt, eine Beobachtung, die für den Menschen nicht in gleicher Form zutrifft, da hier mehr die oberen Abschnitte der Oberschenkel

betroffen werden und die Unterschenkel im ganzen selten Metastasen aufweisen.

Als wesentlicher Befund sollen die eben erwähnten Periostherde etwas eingehender besprochen werden. Während nach den Angaben zahlreicher Untersucher (*Erbslöh, Fischer-Defoy, v. Recklinghausen, M. B. Schmidt* u. a.) die Erstansiedlung sekundärer Knochengeschwülste im allgemeinen in der Marksubstanz stattfindet und die Periostherde als sekundär vom Mark aus entstanden angesehen werden, finden sich hier zahlreiche primär periostale Ansiedlungen (Abb. 3). Mitunter liegt allerdings an entsprechender Stelle darunter im Mark gleichfalls ein Tumorherd, so daß in solchen Fällen die Entscheidung schwierig wird, welche von beiden Metastasen als primär anzusprechen ist (Abb. 2).

Die primär periostalen Metastasen breiten sich häufig nur in den oberflächlichen Schichten der Compacta aus, oder dringen, wie Abb. 3 zeigt, entlang den *Haversschen* Kanälen unter weitgehender Zerstörung der Compacta in die Tiefe vor. Diese Periostherde, die die äußeren Schichten des Periosts meist breit abheben, aber im allgemeinen, wie das auch häufig bei von innen nach außen vordringenden Knochencarcinommetastasen des Menschen zu beobachten ist, nicht durchbrechen, führen sehr oft vor allem in ihren Randbezirken am Übergang zum intakten Knochen zu einer reichlichen Osteophytenbildung (Abb. 4). Durch starke Vermehrung und reihenförmige Anlagerung von Osteoplasten entstehen senkrecht zur Oberfläche schmale, meist

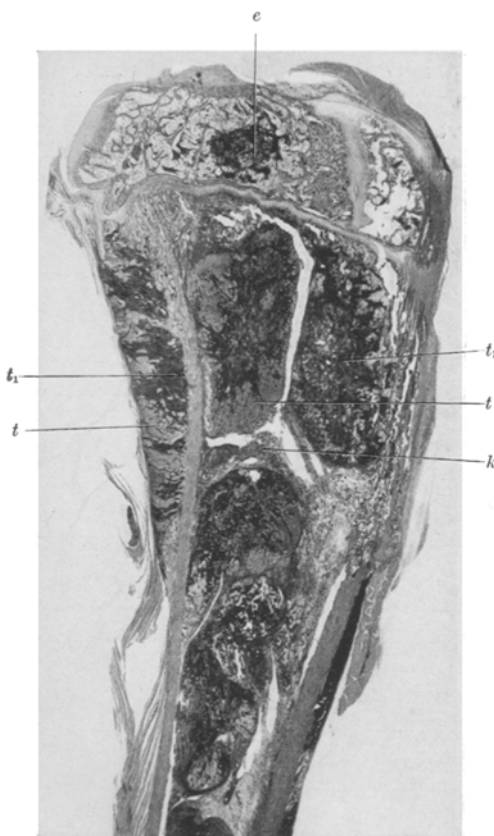


Abb. 2. Multiple Geschwulstknoten im Periost und Mark einer Tibia mit beginnender Zerstörung der Compacta. Kleine Metastase in der Epiphyse (*e*), erhaltene Tumorzellherde aus großen, hellen, blasigen, epithelialen Zellen (*t*), dunkel gefärbte, von Blutungen durchsetzte nekrotische Tumorzellbezirke (*t*₁), Reste von zelligem Knochenmark zwischen den Geschwulstknoten (*k*). (*Brown-Pearce* Kaninchentumor, 5 Wochen nach intravenöser Tumorbreinjektion). Leitz Summar 80 mm, Vergr. 4 ×.

unverkalkte, geflechtartig aufgebaute Knochenspieße, die durch *Sharpey*-sche Fasern zum Teil noch mit den abgehobenen Schichten des Periosts in Verbindung stehen (Abb. 5). Während man bei schwacher Vergrößerung den Eindruck gewinnt, als ob die Compacta allmählich und ohne scharfe Abgrenzung in die darüber liegenden Osteophytenspieße übergeht (Abb. 4), erkennt man bei starker Vergrößerung, daß sich die Compacta durch ihre gleichmäßige lamelläre Struktur an vielen Stellen deutlich von den darüber liegenden Osteophyten absetzt. An älteren und stärker ausgeprägten Osteophytenbildungen entwickeln allerdings auch die

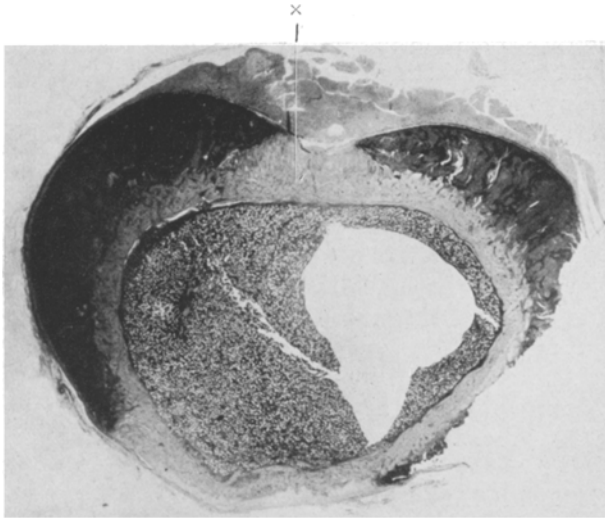


Abb. 3. Übersichtsbild zweier periostaler Metastasen, die stellenweise tief in die Compacta zerstörend eindringen. An den Randpartien der Geschwulstwucherungen ausgedehnte periostale Osteophytbildung. (Querschnitt durch den Femur 4 Wochen nach intravenöser Tumorbreinjektion *Brown-Pearce-Kaninchentumor*.) (× = Ausschnitt für Abb. 4.) Leitz Summar 64.

unteren Schichten allmählich deutliche lamelläre Strukturen, die sich im Aufbau weitgehend der darunter liegenden Compacta anpassen, stellenweise unscharf in diese übergehen und gegenüber den jüngeren Abschnitten einen geringeren Zellgehalt aufweisen (Abb. 5).

Die periostalen Knochenneubildungen erliegen sehr bald wieder den von oben und von der Seite andrängenden und sich rasch vergrößernden Geschwulstwucherungen; diese dringen zwischen die Knochenspieße bis in die Compacta vor. Unter direkter Einwirkung der Tumorzellen ohne Beteiligung von Riesenzell- oder einkernigen Osteoklasten gehen die neugebildeten osteoiden Knochenbälkchen rasch zugrunde. Zuerst verschwinden die Osteoplastenreihen, dann folgen die Knochenbälkchen. Abb. 6 gibt einen Einblick in diese Vorgänge bei stärkerer Vergrößerung. In den nach unten, der Compacta zu gelegenen Abschnitten der Knochenspieße sieht man noch leidlich erhaltene Knochenzellen, während die

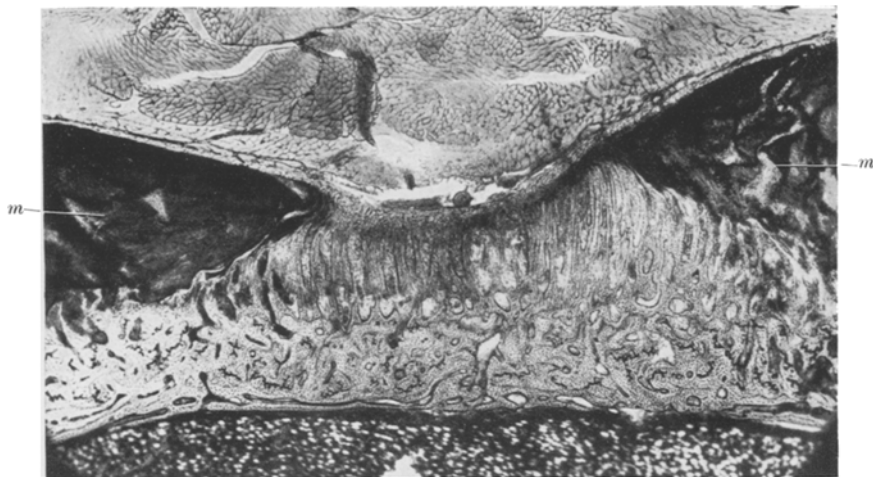


Abb. 4. Ausschnitt aus Abb. 3. Zwischen zwei Periostmetastasen (*m*) ausgedehnte Osteophytenbildung. Unten: rotes unverändertes Knochenmark, darüber Compacta, die stellenweise unscharf in die Osteophytenspitze übergeht. Rechts und links in die Compacta vordringende Geschwulstwucherungen. Oben: Muskulatur. (*Brown-Pearce*-Kaninchentumor 4 Wochen nach intravenöser Tumorbreinjektion.) Leitz Obj. 1, Ok. 5 \times , Vergr. 20 \times .

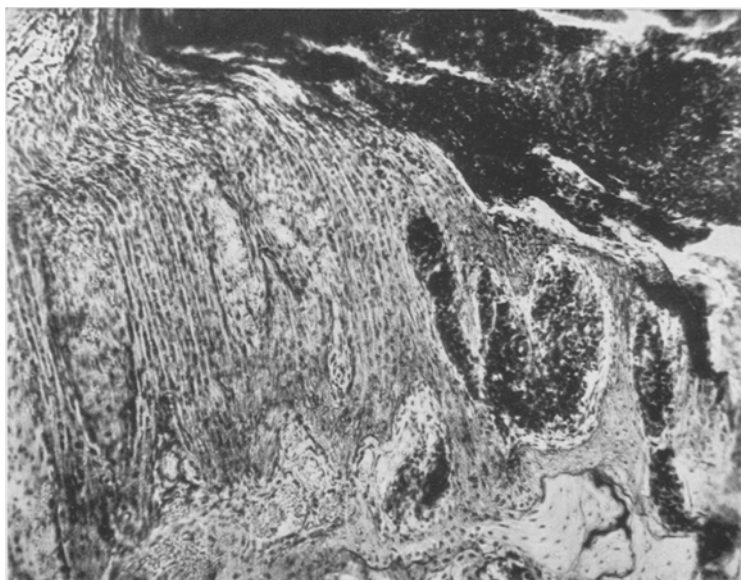


Abb. 5. Beginnende Osteophytenbildung am Rande einer periostalen Metastase. Unten Compacta, links oben abgehobene Faserschicht des Periosts, dazwischen beginnende Osteophytenbildung, Osteoplastenreihen und *Sharpey*sche Fasern; rechts oben Geschwulstwucherungen, die zerstörend gegen den neu gebildeten Knochen vordringen. (*Brown-Pearce*-Kaninchentumor, 4 Wochen nach intravenöser Tumorbreinjektion.) Leitz Obj. 3, Ok. 6, Vergr. 100 \times .

peripheren Abschnitte schwer verändert sind und als Zeichen der Einschmelzung eine unregelmäßig gezackte Oberfläche und eine stark aufgelockerte, fleckig gezeichnete Grundsubstanz sowie pyknotische und blasig aufgetriebene im Untergang befindliche Knochenzellkerne aufweisen. Die Knochenhöhlen verlieren ihre Ausläufer und wandeln sich in rundliche zum Teil unregelmäßig gestaltete Höhlen um. Das Wesentliche dieser Befunde liegt in der direkten zerstörenden Einwirkung der Geschwulstzellen auf die Knochenbälkchen, die heute noch sehr umstritten ist und von vielen nur den mesenchymalen Elementen, in der Hauptsache den Riesenzell-

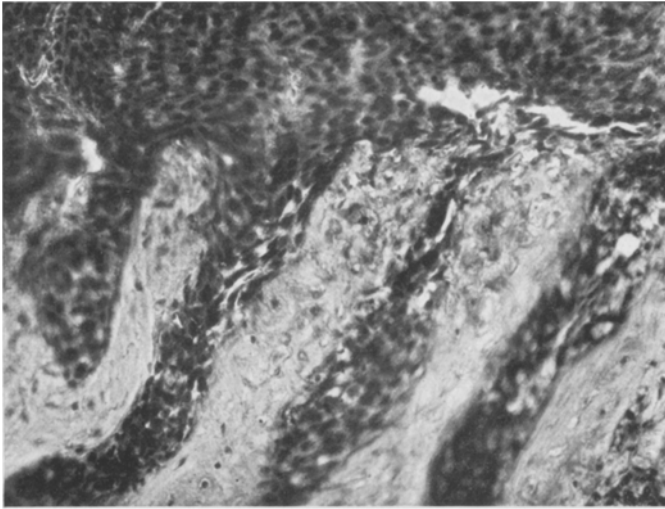


Abb. 6. Ausläufer von periostalem Osteophyt, die unter direkter Einwirkung der vordringenden medullären Geschwulstwucherungen zugrunde gehen. (*Brown-Pearce*-Kaninchentumor, 4 Wochen nach intravenöser Tumorbreinjektion.) Leitz Obj. 5, Ok. 6 \times , Vergr. 200 \times .

osteoklasten vorbehalten wird. Diese Veränderungen an den Knochenbälkchen erinnern an die von *v. Recklinghausen* als *Thrypsis* bezeichneten Abbauvorgänge, die später von *Miyauchi* in einer Arbeit über Knochenmetastasen bestätigt wurden. Wie die Einwirkung der Geschwulstzellen vor sich geht, ob eine Art toxischer Einfluß der Tumorzellen, ob eine mechanische Einwirkung der rasch vordringenden und sich schnell vermehrenden Geschwulstzellen oder ob vielleicht im Zusammenhang damit eine Behinderung der Ernährung eine wesentliche Rolle spielen, ist schwer zu entscheiden; wahrscheinlich wirken mehrere Faktoren zusammen. Die in diesen Abschnitten mit Geschwulstzellen angefüllten *Haversschen* Kanälchen zeigen eine Erweiterung gegenüber anderen Knochenabschnitten, ohne daß eine bestimmte Zelleinwirkung auf die Knochensubstanz festzustellen ist. Der Abbau ist wie in anderen Knochenabschnitten mit Geschwulstherden ursächlich nicht immer morphologisch

faßbar, sondern wohl durch humorale Stoffwechsel-Einwirkungen der Tumorzellen bedingt. Züchtet man dieses Tumorgewebe in der Gewebekultur, so kann man entsprechende Veränderungen beobachten; es fällt eine überaus rasche Verflüssigung und Auflösung des Plasmanährmediums und damit der ganzen Kultur auf, was auf starke plasmolytische Fähigkeiten und wahrscheinlich toxische Einflüsse durch Autolyse zurückzuführen ist.

Verfolgen wir die Tumorwucherungen weiter bei ihrem Vordringen nach der Marksubstanz, so sehen wir, daß hier zuweilen in ähnlicher Form,



Abb. 7. Periostale Oberschenkelmetastase. Links (etwas verwaschen) in die Compacta zerstörend vordringende Geschwulstwucherungen; rechts endostale Neubildung von Knochenbälkchen durch Osteoplastenanlagerung (endostales Osteophyt), rechts daneben (streifig) beginnende Fasermarkbildung. (*Brown-Pearce-Kaninchentumor*, 4 Wochen nach intravenöser Tumorbreiinjektion.) Leitz Obj. 3, Ok. 6 \times , Vergr. 100 \times .

wie vom Mark nach dem Periost zu durchbrechende Tumorwucherungen mitunter periostale Osteophytbildung anregen, die von außen nach innen vordringenden Geschwulstzellen unter Osteoplastenvermehrung am Endost entsprechende Neubildung von Knochenbälkchen, endostales Osteophyt, hervorrufen können. Zu erwähnen ist dabei auch die in so kurzer Zeit an entsprechender Stelle auftretende Umwandlung des roten Zellmarkes in fibröses Mark, die mitunter sehr bald nach dem Eindringen der Geschwulstzellen in die äußeren Schichten der Compacta vor sich geht und somit auf die durch die Tumorzellen hervorgerufenen und bereits in gewisser Entfernung wirkenden Stoffwechseländerungen hinweist (Abb. 7).

Eine auf metaplastischer Grundlage entstehende Neubildung von Knochensubstanz, die sonst bei Carcinommetastasen recht häufig zu

beobachten ist, spielt hier bei der geringen Knochenneubildung fast keine Rolle; in der Marksubstanz sind solche Vorgänge überhaupt nicht zu beobachten und nur ab und zu treten sie im Stroma periostaler Geschwulstwucherungen auf. Es kommt dabei unter Verdichtung und Homogenisierung der Bindegewebsfibrillen zu Verkalkungen und Knochenneubildungen. Die Stromazellen vermehren sich und entwickeln sich zu typischen Knochenzellen.

Die verhältnismäßig häufige primäre Ausbreitung der Geschwulstwucherungen im Periost ist gegenüber den Befunden beim Menschen etwas auffällig und hängt wohl damit zusammen, daß die von den Versuchen zur histologischen Untersuchung zur Verfügung stehenden Tiere meist junge Tiere waren mit einem sehr gefäßreichen, noch stark am Knochenaufbau beteiligten Periost, in dem reichlich Ansiedlungsmöglichkeiten für im Blute kreisende Zellen vorhanden sind. Daß beim Menschen solche Periostherde selten gefunden werden, liegt wahrscheinlich daran, daß maligne Tumoren meist bei älteren Leuten auftreten, bei denen das periostale Gefäßsystem infolge geringer Funktion nicht mehr so reichlich entwickelt ist wie am wachsenden Knochen. Es ist daran deshalb zu denken, weil bei jugendlichen Individuen mit malignen Tumoren ebenso wie bei den Versuchstieren periostale metastatische Knochenherde gar nicht so selten sind, z. B. nach Nebennierentumoren am Schädel; auch bei den malignen Retinagliomen im frühen Kindesalter sind solche periostalen Herde unabhängig von Markmetastasen zu beobachten (*Roman*).

Somit läßt sich sagen, daß die beim Menschen zu beobachtenden Periostherde wohl meist sekundär vom Mark aus durch die *Haversschen* Kanälchen entstehen. Es können aber sicherlich auch primär Periostmetastasen auftreten; sie sind nur an alten Knochen bedeutend seltener als am wachsenden jugendlichen Skeletsystem.

Sehen wir uns die im Mark entwickelten Herde an, so unterscheiden sie sich makroskopisch in ihrer grauweißen-graurötlichen Farbe und ihrer markig-weichen Beschaffenheit in nichts von medullären Carcinomknoten im Knochen des Menschen; sie sind mehr oder weniger scharf gegen die Umgebung abgegrenzt und mitunter von Blutungen durchsetzt. Mikroskopisch handelt es sich um dichte, zum Teil zapfenförmige, zum Teil in Nestern angeordnete Wucherungen mit einem spärlichen Stroma; häufig sind sie im Zentrum nekrotisch. Die Tumorzellen sind im allgemeinen groß mit hellem Protoplasma und großen rundlichen, ovalen oder unregelmäßig gestalteten Kernen; in anderen Herden finden sich mehr kleinere Zellformen mit schmalere Protoplasmasaum.

Infolge der raschen Entwicklung der Geschwulstknoten fällt im Mark mitunter neben einem infiltrativem ein expansives Wachstum auf, das zur Verdrängung und Kompression der angrenzenden Markzellen führt; nur an den Knochenbälkchen brechen sich die andrängenden Wogen der

Tumorzellen. Sobald die Bälkchen von Tumorzellen eingeschlossen sind, erscheinen sie an vielen Stellen schmaler, atrophisch, ohne daß immer ein Resorptionsvorgang histologisch erkennbar wird. Riesenzellen fehlen dabei im allgemeinen.

Die unter der Einwirkung von Carcinomzellen beim Menschen häufig zu beobachtende Umwandlung des roten Zellmarkes in Fasermark im Bereiche der Tumoren tritt hier in wechselnder Stärke ein; in manchen Fällen fehlt sie vollkommen. Dies hängt wohl von der Ausbreitung und Dauer der Herde und nicht zuletzt von der Reaktionsweise des geimpften Tieres ab; so kam es in einem Oberschenkelherd 4 Wochen nach intravenöser Tumorbreinjektion zu einer hochgradigen Fasermarkbildung in der Umgebung des Tumorknotens mit einer in anderen Fällen nicht wieder in diesem Maße beobachteten Entwicklung von Riesenzellosteoklasten. Bis auf geringe Reste sind in dieser kurzen Zeit alle Knochenbälkchen im Bereiche der Metastase in typischer Form abgebaut worden, wie wir das bei lacunärem Abbau in osteoklastischen



Abb. 8. Geschwulstmetastase im Mark eines Oberschenkels. Um den dunkel gefärbten, medullären Tumorherd sehr reichliche (hell gefärbt) Fasermarkbildung. Abbau der Knochenbälkchen im Bereiche der Metastase durch zahlreiche Riesenzellosteoklasten, die am Rande der Knochenbälkchen als kleine schwarze Punkte zu erkennen sind. Oben schmaler Rest der knorpeligen Epiphysenlinie. (Brown-Pearce-Kaninchentumor, 4 Wochen nach intravenöser Tumorbreinjektion.) Leltz Obj. 1, Ok. 6 ×, Vergr. 20 ×.

Carcinommetastasen beobachten können (Abb. 8, 9). Diese Metastase gibt einen Hinweis, wie rasch sich unter entsprechenden Bedingungen wohl auch beim Menschen ein solcher Herd entwickeln kann.

Die Tumorzellabsiedlungen findet man in vorliegendem Untersuchungsmaterial gar nicht selten bis in die kleinsten Gefäßschlingen dicht an der Knorpelknochengrenze. Mit den die Knorpelzellen auflösenden Gefäßwandzellen dringen sie in den Knorpel vor, aber eine direkte Einwirkung und ein Abbau des Knorpels durch Tumorzellen ist nicht mit Sicherheit

nachzuweisen. Es fällt nur stellenweise eine Erweiterung der in den Knorpel hineinragenden Markräume und ein entsprechend unregelmäßiger Aufbau sowie eine mangelhafte Entwicklung der Knochenbälkchen in solchen Abschnitten auf, in denen sich größere Tumorzellansiedlungen dicht an der Knorpelknochengrenze entwickeln.

Auf Grund der wiedergegebenen Befunde handelt es sich bei diesen experimentell erzeugten Geschwulstzellabsiedlungen im Knochen um



Abb. 9. Abschnitt aus Abb. 8 bei stärkerer Vergrößerung. Rechts Tumorzellwucherungen; fibröses Mark (hell gefärbt) zum größten Teil von Knochenbälkchen entblößt. Links reichlich Riesenzellosteoklasten um Reste von Knochenbälkchen. Leitz Obj. 3, Ok. 6. Vergr. 70 \times .

Metastasen, die den Aufbau der beim Menschen beobachteten Knochenmetastasen maligner Geschwülste vollkommen nachahmen. Vorwiegend handelt es sich um rein osteoklastische Herde im Mark und um osteoklastisch-osteoplastische Veränderungen im Periost, wobei auch hier die ersteren bei weitem überwiegen. Ausgedehnte Deformationen und Spontanfrakturen kommen allerdings bei den Versuchstieren nicht zustande, da die Tiere in unserer Versuchsanordnung sehr bald, meist schon 2—4 Wochen nach der Tumorbreinjektion infolge der ausgedehnten Metastasierung in den inneren Organen eingehen.

Viele Untersuchungen haben gezeigt, daß für Knochenmetastasen maligner Tumoren beim Menschen je nach Ort und Art der Primärtumoren sowohl eine hämatogene als lymphogene Entstehung möglich ist. Gerade in den letzten Jahren treten aber besonders im ausländischen Schrifttum zahlreiche Untersucher für die vorwiegend lymphogene Entstehung der Knochenmetastasen ein (*Carnett* und *Howell*, *Handley*, *Kolodny*, *Roberts* u. a.). Die hier angestellten Untersuchungen sollen nicht gegen die bei zahlreichen Metastasen sicher in Frage kommende lymphogene Entstehung sprechen, sondern unter Beweis stellen, daß sowohl typische

Knochenmarks- als auch periostale Metastasen mit Sicherheit auf dem Blutwege entstehen können.

Zu der Frage, welche Skeletabschnitte bei der hämatogenen Entstehung der Knochenmetastasen am häufigsten befallen werden, läßt sich auf Grund des vorliegenden Materiales kein Beitrag liefern, da sich die Untersuchung in den meisten Fällen nur auf die Wirbelsäule, Becken und Extremitäten beschränkte; dabei fällt allerdings ein starkes Befallen-sein der hinteren Extremitäten vor allem im Bereiche der Metaphysen auf.

Für den Abbau der Knochensubstanz in Metastasen kommen im allgemeinen vorwiegend Riesenzellosteoklasten, ferner die unter anderem von *Axhausen* als wesentlich angesehenen einkernigen Osteoklastenformen in Frage; die sog. vasculäre Resorption durch Capillarendothelien wurde besonders von *Pommer*, *Lang* und *Krainz* u. a. beschrieben und an eigenem Sektionsmaterial vor allem in Knochenmetastasen von malignen *Grawitz*- und malignen Schilddrüsentumoren beobachtet. Schließlich ist noch die am meisten umstrittene, direkt abbauende Fähigkeit der Tumorwucherungen zu erwähnen. Die typische Abbauförm durch Riesenzellosteoklasten mit dazwischenliegenden einkernigen Elementen ist an dem vorliegenden Material besonders in zahlreichen Knochenmarksmetastasen zu beobachten. Sichere vasculäre Resorptionsvorgänge lassen sich hier nicht nachweisen; dagegen ist aber eine direkte abbauende Einwirkung der Tumorwucherungen besonders in den periostalen Metastasen festzustellen.

Zusammenfassung.

Typische Knochenmetastasen lassen sich im Experiment vereinzelt nach Hodenimplantation und in großer Zahl nach intravenöser Tumorbreinjektion vom *Brown-Pearce*-Kaninchenhodentumor erzeugen.

Die Knochenmetastasen entstehen zum Teil als indifferente Markherde, vorwiegend aber als osteoklastische, seltener als osteoklastisch-osteoplastische Geschwulstformen im Knochenmark oder Periost unter Bevorzugung der Metaphysen der langen Röhrenknochen.

Die Periostherde treten nicht nur, wie sonst meist bei Knochen-carcinommetastasen, als sekundär vom Knochenmark entstehende Geschwulstwucherungen auf, sondern entwickeln sich hier oft als primäre Periostmetastasen, die in den Randpartien der Periostherde oft reichlich Osteophytenbildung verursachen und bei Eindringen in die Compacta auch endostale Osteophytenbildung anregen können. In diesen Metastasen geht der Knochenabbau sowohl in der üblichen Form durch lacunären Abbau mit Riesenzellosteoklasten als auch unter direkter zerstörender Einwirkung der Geschwulstwucherungen vor sich.

Die Knochenneubildung, die hier besonders an periostalen Osteophytenbildungen zu beobachten ist, geht in der Hauptsache durch Osteoplasten-anlagerung und nur an wenigen Stellen auf dem Wege der Metaplasie aus dem Stroma vor sich.

Trotz des sehr rasch vor sich gehenden Abbaues der Knochenbälkchen im Bereiche der Metastasen werden Deformierungen und Spontanfrakturen nicht beobachtet, da die Tiere infolge der raschen Entwicklung von Metastasen in den inneren Organen meist schon nach 2—4 Wochen eingehen. Hervorzuheben ist die rasche Entwicklung der Skeletveränderungen und die in manchen Fällen rasche Umwandlung des roten Zellmarkes in Fasermark im Bereiche der Metastasen. Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß beim Menschen Knochencarcinommetastasen wohl viel rascher zu schweren Veränderungen führen können, als allgemein angenommen wird.

Schrifttum.

Axhausen, G.: Virchows Arch. **195**, 358 (1909). — *Carnett, J. B. and I. C. Howell*: Ann. Surg. **91**, 811 (1930). — *Domagk, G.*: Verh. dtsch. path. Ges. 27. Tagg **1934**, 108. — *Handley, W.*: Surg. Clin. N. Amer. **7**, 1 (1927). — *Kolodny, A.*: Arch. Surg. **11**, 690 (1925). — *Lang, F. J. u. W. Krainz*: Frankf. Z. Path. **28**, 526 (1922). — *Miyauchi, K.*: Inaug.-Diss. Basel 1916. — *Pommer, G.*: Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. III **83**, 33 (1881), I. Absch., S. 63. — *Recklinghausen, F. v.*: Zbl. Path. **3**, 824 (1892). — *Roberts, O. W.*: Brit. J. Surg. **15**, 652 (1927/28). — *Roman, B.*: Beitr. pat. Anat. **53**, 69 (1912). — *Schmidt, M. B.*: Erg. Path. **7**, 221 (1900/01). — *Schopper, W.*: Metastatische Knochengeschwülste. *Henke-Lubarsch* Handbuch der speziellen Pathologie und Histologie, Bd. 9, 3.