

(Aus der Pathologisch-anatomischen Abteilung der Militärärztlichen Akademie
[Leiter: Oberfeldarzt Professor Dr. P. Schürmann] und dem Pathologischen
Institut des Stubenrauch-Kreiskrankenhauses [Leiter: Dr. Walkhoff] Berlin.)

Beitrag zur Histogenese der Ostitis deformans Paget¹.

Von

Heinz Koops.

Mit 3 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 27. April 1939.)

Die Beschreibung, die Paget 1877 von der später nach ihm benannten Knochenerkrankung gab, war eingehend und klar. Dem klinischen Bilde wie auch dem der makroskopischen Befunde am Knochensystem haben die späteren Untersucher kaum noch etwas Neues hinzuzufügen vermocht.

Es war ihm schon aufgefallen, daß in der Hauptsache Menschen befallen wurden, die das 50. Lebensjahr überschritten hatten. Bei dem Fall, an Hand dessen er die neue Krankheit abgrenzte, traten die ersten Beschwerden im 46. Lebensjahr auf. Es begann mit unbestimmten Beschwerden in den Beinen, und nach einiger Zeit fiel eine langsam zunehmende Verunstaltung derselben auf, die auf eine solche der Knochen zurückging. Der ihr zugrunde liegende Umbildungsprozeß erstreckte sich über Jahre. Auch der Schädel wurde in die Verunstaltung miteinbezogen; er nahm stetig an Umfang zu.

Durch Druck des sich vermehrenden Knochengewebes auf Nervenstränge treten dann die oft, vor allem im Beginn, als rheumatisch oder neuralgisch gedeuteten Schmerzen auf. Bei Miterkrankung des Schädels kann es zu Hirndruckercheinungen kommen, denn das Wachstum der Schädelknochen richtet sich nicht nur nach außen, sondern auch nach innen. Wenn Reichard die Auffassung vertritt, daß es nie einen primär zu engen Schädel, sondern immer nur ein primär zu großes Gehirn gäbe, und sich hieraus allein das Mißverhältnis zwischen Schädelumfassungsv ermög und Hirnvolumen ergäbe, so macht zum mindesten der Schädel bei der Pagetschen Knochenerkrankung davon eine Ausnahme.

Neben Schädel und Gliedmaßen können auch alle anderen Knochen befallen werden. Mit Vorliebe kommt es zu Erkrankungen der Wirbelsäule, so besonders der Lendenwirbelsäule und des Kreuzbeines (*Schmorl*). Der Knochen zeigt eine unregelmäßig dichte, manchmal compactaähnliche Beschaffenheit. Besonders gut ist dieser Umbau am erkrankten Schädelknochen zu erkennen, der in einzelnen Fällen bis 8 cm dick sein kann und eine Unterteilung in äußere und innere Tafel und in Diploe nicht mehr erkennen läßt.

Paget hielt die Erkrankung für eine Entzündung des Knochens und nannte sie daher Ostitis deformans. Die Kenntnis des Krankheitsbildes ist in der Folgezeit durch zahlreiche weitere Beobachtungen erweitert worden. Vor allem durch die histologischen Untersuchungen Schmorls erfuhr das histologische Bild eine wesentliche Ergänzung.

Nach ihm ist das Bild der vollausgebildeten Erkrankung durch einen regellosen Aufbau der Knochenbälkchen aus kleinen Stücken lamellären Knochens, die durch

¹ D 11.

stark betonte Kittlinien miteinander verbunden sind, gekennzeichnet. In geringem Umfang gäbe es diese Mosaikstruktur zwar auch in der Umgebung von anderen Krankheitsherden des Knochens, z. B. in der Randzone eines tuberkulösen Prozesses, aber in der typischen Form, vor allem in größerem Umfange, käme sie nur bei der Ostitis deformans vor. Hand in Hand mit der Änderung der feingeweblichen Struktur geht aber auch eine Veränderung der gröberen Bauweise des Knochens. In einem gesunden Knochen sind die Bälkchen in einem statischen System eingeordnet, es wird mit einem möglichst geringen Materialaufwand eine möglichst hohe Festigkeit erreicht. Bei der Ostitis deformans ist es zu einer gewissen Autonomie der An- und Abbauvorgänge des Knochens gekommen; die Bälkchen scheinen in ihrer Lagerung zueinander statischen Gesetzen nicht mehr unterworfen zu sein, sie sind vollkommen regellos gelagert.

Diese Erkenntnisse führten dazu, die Erkrankung unter anderen Gesichtspunkten zu betrachten, und der Gedanke an eine entzündliche Genese trat mehr und mehr zurück gegenüber der Meinung, es handle sich doch wohl eher um eine Systemerkrankung. Gefördert wurde diese Anschauung vor allem dadurch, daß die Ostitis deformans von *Paget* mit einer anderen Knochenkrankheit zusammengeworfen wurde, mit der einige Jahre nach *Paget* von *v. Recklinghausen* beschriebenen Ostitis fibrosa. Ja man sah diese beiden Erkrankungen nur als verschiedene Erscheinungsformen ein und desselben Leidens an, und *Christeller* faßte beide unter dem Namen Osteodystrophia fibrosa zusammen, durch die Bezeichnung auch darauf hinweisend, daß er an eine entzündliche Entstehung nicht glaube.

Eine Trennung war erst wieder möglich, als *Schmorl* zeigte, daß das mikroskopische Bild beider Krankheiten doch wesentliche Unterschiede aufweist. Insbesondere konnte er bei der *v. Recklinghausenschen* Ostitis keine Mosaikstruktur nachweisen. Die Ostitis fibrosa konnte auch insofern noch als eine Krankheit eigener Art abgegrenzt werden, als es gelang, in einer Erkrankung der Epithelkörperchen die übergeordnete Störung nachzuweisen. Durch Exstirpation der veränderten Epithelkörperchen ist es bekanntlich möglich, die Ostitis fibrosa *v. Recklinghausen* zur Ausheilung zu bringen.

Es wurde nun vielfach versucht, eine ähnliche ursächliche Klärung für die *Pagetsche* Krankheit zu finden; insbesondere wurden innersekretorische Störungen angeschuldigt. Steigerungen der Schilddrüsentätigkeit (*Meyer-Borstel*, *Higbee*, *Jahn*), Hypophysenunterfunktion (*Rummert*), pluriglanduläre Insuffizienz mit Dysfunktion der Hypophyse, Nebenniere und Schilddrüse (*Morone*) wurden mit der Entstehung der Ostitis deformans in Zusammenhang gebracht. Erkrankungen des Nervensystems sahen *Stilling* und *Medea* als Ursache an. Da die an einer Ostitis deformans Leidenden auf Grund ihres höheren Alters zum Teil eine beträchtliche Arteriosklerose aufwiesen, sah man auch in vasculären Ernährungsstörungen eine Ursache für die Erkrankung. *Ménétrier*, *Gütschow*, *Gailliard*, *Meyer-Borstel* und vor allem *Stenholm* haben diese Auffassung vertreten.

Das Auftreten der Krankheit bei nahen Verwandten gab der ursächlichen Forschung eine andere Richtung. So erwägen *Lunn*, *Kilner*, *Stahl*, *Chauffard*, *Gutman* und *Roberts* die Frage der Erbllichkeit. *Hanke*, der vier an Ostitis deformans erkrankte Brüder beobachtete, glaubte die Ursache für die Erkrankung aber eher in der bei allen Brüdern festgestellten Hypovitaminose A sehen zu müssen.

Nach *Schmorl* ruft eine statische Überbeanspruchung die Knochenveränderung hervor. Ebenfalls als Versagen der Knochensubstanz gegenüber den Ansprüchen des täglichen Lebens glaubt *Bittner* sie erklären zu können. Auf dem Wege über eine Stoffwechselsteigerung der Knochenzellen käme es zu Ernährungsstörungen des Knochengewebes, an die sich dann der Umbau anschließe. *Lang* und *Haslhofer* sahen *Paget*-Veränderungen an durch Osteomalacie geschädigten Knochen auftreten.

Die meisten der genannten Untersucher beschäftigten sich in erster Linie mit der Ätiologie der Erkrankung. Die Frage, in welcher Weise die angeschuldigten verschiedenartigen Einflüsse zu den feingeweblichen Veränderungen führen, als was diese Veränderungen aufzufassen seien, trat mehr zurück. Nur wenige Untersucher hielten daran fest, daß es sich um eine chronische Ostitis handle, so *Looser* und *Lehner*. Wie *v. Recklinghausen*, der in der Ostitis deformans eine chronische fibröse Osteomyelitis sah, hervorgerufen durch Reizung des vasomotorischen Apparates infolge der Einwirkungen des täglichen Lebens, machten sie chronische Schädigungen teils mechanischer, teils chemisch-bakterieller Art für die Entzündung verantwortlich. *Lang* glaubt, daß Stauungs- und Entzündungsvorgänge in den durch die Osteomalacie geschädigten Knochen den Umbau herbeiführten.

Erst in den letzten Jahren trat die Erkenntnis, daß die Ostitis deformans doch eine Entzündung sei, wieder mehr in den Vordergrund, insbesondere durch die Arbeiten von *Erdheim*, *Brunner*, *Karplus*. Aber auch mit diesen Untersuchungen konnte ein endgültiger Beweis für die entzündliche Natur der bei dieser Erkrankung vorhandenen geweblichen Veränderungen nicht geführt werden. So erscheint es berechtigt, sich von neuem mit der Frage der Histogenese zu beschäftigen. Allerdings muß vorausgeschickt werden, daß nicht jeder Fall von Ostitis deformans geeignet ist, zur Klärung der noch strittigen Fragen herangezogen zu werden. Vor allem können diejenigen Fälle nicht berücksichtigt werden, bei denen die Veränderungen voll ausgeprägt sind, denn hier wird es kaum noch möglich sein, über die Vorgänge bei der Entstehung der Veränderungen etwas in Erfahrung zu bringen. Anders ist es bei noch in der Entwicklung begriffenen jüngeren Stadien. Da uns der Zufall einen Fall in die Hände gespielt hat, der noch nicht allzusehr vorgeschrittene Veränderungen zeigt, sei versucht, die bei ihm erhobenen Befunde für die Klärung der Histogenese auszuwerten.

66jähriger Mann, aufgenommen am 11. 7. 36, der angibt, er habe seit ungefähr 2 Monaten heftige ziehende Schmerzen in der Rückenseite des rechten Beines sowie starke Kreuzschmerzen. 1906 habe er sich syphilitisch infiziert, 1912 sei er wegen eines Gummiknotens am Schädel operiert worden, anschließend habe er mehrere antiluetische Kuren gemacht.

Die Untersuchung ergab neben einem im allgemeinen normalen körperlichen Befund eine träge Reaktion der ungleichen Pupillen und einen leichten Klopfschmerz des Beckens. Luesreaktion im Blut stark positiv, im Liquor negativ. Beginnende psychische Störungen: Größenideen.

Schneller körperlicher Verfall. Am 22. 7. 36 Tod.

Klinische Diagnose: Lues cerebrospinalis.

Bei der Sektion (Prosektor Dr. Walkhoff) fand sich ein kirschgroßes Carcinom eines mittleren Bronchus des linken Lungenunterlappens, mit mehreren subpleuralen Metastasen beider Lungenhälften. Lendenwirbelsäule, Becken und der rechte Femurkopf zeigen eine mehr oder weniger umfangreiche Verdichtung der Spongiosa zu weißen festen Herden. An den Lendenwirbeln sind vor allem die subchondralen Zonen und Randgebiete der Wirbelkörper befallen, während die zentralen Partien relativ frei von Veränderungen zu sein scheinen. Das Schädeldach ist erheblich verdickt und in eine feste, stellenweise etwas poröse Masse umgewandelt. Die Verdickung betrifft vor allem das Stirnbein. Die Außenfläche des rechten Scheitelbeines zeigt eine flache, ungefähr markstückgroße Einsenkung (Stelle, an der das Gumma gesessen hat?). Am Sektionstisch wurden diese Knochenveränderungen als ossifizierende Metastasen des Bronchialcarcinoms gedeutet.

Erst die Untersuchung der Schnittpräparate ergab, daß es sich nicht um Carcinomherde handele, sondern daß eine Ostitis deformans *Paget* vorliege.

Erkennt man schon makroskopisch starke Unterschiede zwischen Schädel und Wirbel in bezug auf den Umfang der pathologischen Veränderungen, so wurde dieses durch das mikroskopische Bild bestätigt.

Das Schädeldach zeigt einen stark vorgeschrittenen Prozeß, normale Knochenstruktur ist nicht mehr zu erkennen. Vor allem ist die Grenze zwischen Diploe und den beiden Tafeln vollkommen verwischt. Die ehemalige Compacta ist durchsetzt von zahlreichen größeren und kleineren Markräumen, deren umgebende Knochenbälkchen, ebenso wie die der ehemaligen Spongiosa, zu Mosaikbälkchen umgebaut sind. Ausgefüllt sind die neugebildeten Markräume, denn auch die Räume der Diploe sind wesentlich größer als im normalen Schädel, von Fasermark, welches teils grobfaserig, dicht, zellarm, besonders in den medialen Teilen, oder feinfaserig, weitmaschig, zellreicher ist. Die Bindegewebszellen haben hier teilweise einen jugendlichen Charakter mit hellem, wabigem Kern. Neben diesen Fibrocyten finden sich kleine protoplasmaarme Zellen mit dunklem, rundem Kern, die lymphocytenähnlich sind, und Plasmazellen. In den Randgebieten der äußeren Tafel sieht man häufig Zellanhäufungen, in denen zahlreiche Leukocyten vorhanden sind. Diese Randzone zeichnet sich noch durch die besondere Stellung ihrer Knochenbälkchen aus. Diese haben hauptsächlich eine senkrechte Stellung zur Oberfläche und bestehen zum Teil noch aus lamellär gebauten Bälkchen ohne Mosaikstruktur, an denen ein lebhafter An- und Abbau stattfindet. Die Erklärung kann man wohl darin sehen, daß es sich hier um vom Periost angebaute Knochensubstanz handelt (s. auch *Schmorl*), die sekundär umgebaut wird. Wie die zahlreichen Osteoclasten und *Havers*schen Lacunen zeigen, ist dieser Umbau noch in vollem Gange.

Die innersten Partien des Schädelknochens, die der inneren Tafel zugehörige Achatschicht, zeigen eine wechselnde Stärke. Normal sollte sie aus 3—4 Lagen lamellären Knochens bestehen (*Erdheim*), in diesem Falle zählt sie an manchen Stellen 8—9 Schichten, an anderen nur eine einzige oder ist sogar ganz unterbrochen, weil die Markräume des *Paget*-Knochens in sie hinein vorgedrungen sind.

Die stellenweise starke Zunahme der lamellären Schichten des Achatknochens kann wohl als sicheres Zeichen des Knochenanbaus gedeutet werden.

Ist hier der Krankheitsprozeß älteren Datums und der Knochen in seiner ganzen Breite ergriffen, so scheinen die Veränderungen an den Wirbelkörpern jünger zu sein, vor allem sind die Randpartien erfaßt, besonders die den Knorpelscheiben benachbarten Zonen, während die Erkrankung auf die anderen Teile erst im Übergreifen begriffen ist. Wir finden ein Nebeneinander von Gesundem und Krankem, wodurch es möglich ist, den Beginn und die Entwicklung der *Pagetschen* Krankheit zu verfolgen.

Vor der Betrachtung der Wirbelpräparate ist es vielleicht angebracht, kurz einen Blick auf den Bau eines normalen Wirbels in diesem Alter zu werfen.

Der Wirbel ist fast vollständig aus Spongiosa aufgebaut, eine Compacta ist nur in sehr spärlicher Form vorhanden. Sie überschreitet nur an wenigen Stellen die Dicke eines Bälkchens. Und zwar sind die Seitenwände auf der Höhe der Konkavität und die Grundplatten in ihrem lateralen Teil verstärkt. Diese Verstärkung, welche kaum 3fache Bälkchendicke erreicht, liegt an den Stellen, die vor allem den alltäglichen, normalen Belastungen ausgesetzt sind. Die Knochenbälkchen sind in den an die Grundplatte angrenzenden Teilen schmal, verlaufen ohne feste Richtung und umgrenzen kleine Markräume, weiter der Mitte zu sind sie breiter, zeigen eine Hauptrichtung von oben nach unten. Die Markräume sind hier größer, vor allem länger, sie enthalten reines myeloisches Mark, während sich in den kleineren subchondralen Räumen zellarmes Fettmark findet. Fasermark ist nirgends zu entdecken. An- und Abbauvorgänge sind ganz selten. Sowohl im Fett- wie im myeloischen Mark finden sich viele, meist prallgefüllte Capillaren.

Die erkrankten Wirbel bieten folgendes Bild:

In den mittleren Teilen, dort, wo auch bei den gesunden die größeren Markräume liegen, besitzen sie große, von normalen Bälkchen umgebene und von normalem myeloischen Mark erfüllte Räume. An den Rändern der Markräume sehen wir die ersten Anzeichen des fortschreitenden Prozesses. Die Zellen werden zahlreicher und liegen hier wesentlich dichter als im übrigen Markraum. Der Knochen ist in diesen Bezirken noch vollkommen unverändert. Dafür tritt unter der Zellverdichtung, welche hauptsächlich aus runden Zellen besteht, die man auch bei stärkeren Vergrößerungen wegen ihrer dichten Lagerung nicht sicher differenzieren kann, eine Verbreiterung des Endosts auf. Die Endostzellen, welche normalerweise ganz platt sind, werden breiter und vermehren sich, so daß sie mehrere Schichten bilden, zwischen denen Fasern erkennbar sind. Die Grenzscheide des Bälkchens, die bisher noch erhalten war, wird als solche beseitigt. Es treten Osteoclasten auf, und aus dem Knochen werden Lacunen ausgegabt. In ihnen bemerkt man neben zahlreichen feinen, zumeist parallel verlaufenden Fasern viele Zellen, die aber nicht so dicht liegen, wie in der eben genannten Zellanhäufung. So ist es möglich, sie besser zu unterscheiden. Wir erkennen, daß es sich zum Teil um stab- und segmentkernige Leukocyten, zum Teil um Lymphocyten und histiocytäre Wanderzellen handelt.

In benachbarten Markräumen kann man Bilder antreffen, die etwas vorgeschrittenere Entwicklungsstadien zeigen (s. Abb. 1). An den begrenzenden Knochenbälkchen ist der lacunäre Abbau weitergegangen, sie sind schon in Bruchstücke zerfallen, gleichsam dissoziiert. Wenn auch der Abbau noch überwiegt, so ist an den Resorptionslacunen stellenweise auch schon ein geringfügiger Anbau von neuem, jungem Knochen zu sehen (s. Abb. 2). Gleichzeitig hat auch das Mark sein Aussehen geändert. Die den Bälkchen anliegende Markraumrandzone ist nicht mehr so

dicht wie vorher, und man sieht jetzt deutlich in den Maschenräumen des retikulären Markbindegewebes eine eiweißhaltige Flüssigkeit, sowie eine Schwellung und leichte Vermehrung der retikulären Bindegewebszellen, spärliche Leukocyten, lymphocytenartige Zellen, Plasmazellen und histiocytäre Wanderzellen (s. Abb. 2). Die gleiche Zone enthält auch reichliche, zumeist gut gefüllte Capillaren. Neben ihnen gibt es aber auch schmale Haargefäße, deren Lichtung so eng ist, daß ein Erythrocyt gerade darin Platz hat. Viele bestehen sogar nur aus einem engen Endothelschlauch, der oft in einer einreihigen Zellschicht, einer Capillarsprosse, endet. Es sind hier also

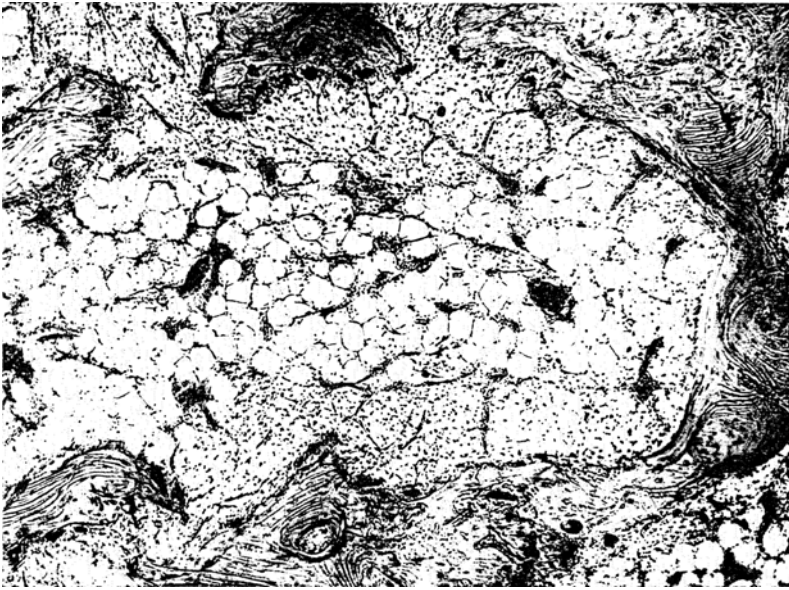


Abb. 1. Markraum eines Wirbelkörpers mit Schwund der Markzellen, Hyperämie, seröser Durchtränkung, vermehrten Leukocyten, Lymphocyten und histiocytären Wanderzellen, sowie Schwellung und Wucherung der retikulären Bindegewebszellen und Neubildung von Capillaren im Bereiche der Markraumrandzone. An den Knochenbälkchen eine starke hämäre Resorption, jedoch noch keine Mosaikstruktur. In der Markraummitte Fettmark.

auch neue Capillaren gebildet worden. Die myeloischen Zellen sind in der Markraumrandzone völlig geschwunden. Das gilt auch für die Markraummitte, nur hat sich hier das retikuläre Markbindegewebe in Fettgewebe umgewandelt.

Der im Beginn der Veränderung zunächst noch schmale endostale Streifen ist breiter geworden, und im Verlaufe der weiteren Entwicklung geht aus ihm wie aus der serös durchtränkten Markraumrandzone das Fasermark hervor, das in den Markräumen eines vollausgeprägten Krankheitsherdos anzutreffen ist. Die retikulären Bindegewebszellen, die nach Schwund der Markzellen als geschwollen und gewuchert sichtbar werden, nehmen allmählich spindelige Formen an. Das Gewebe bleibt zunächst noch maschig. In der mit Eosin gut färbbaren serösen Flüssigkeit, die in den Maschenräumen liegt, entstehen jedoch immer mehr feine Fasern (s. Abb. 2): die Wanderzellen treten dabei zunehmend zurück. Schließlich verliert das Gewebe des Markraumes auch sein lockeres Gefüge. Die Fasern liegen dichter und sind stärker, und was sich an Zellen findet, sind nur noch spindelige Fibroblasten, die mit den Bindegewebsfasern gebündelt sind und als Bündel sich nach den verschiedenen Richtungen des Raumes durchflechten (s. Abb. 3). Auch die Capillaren sind dabei spärlicher geworden.

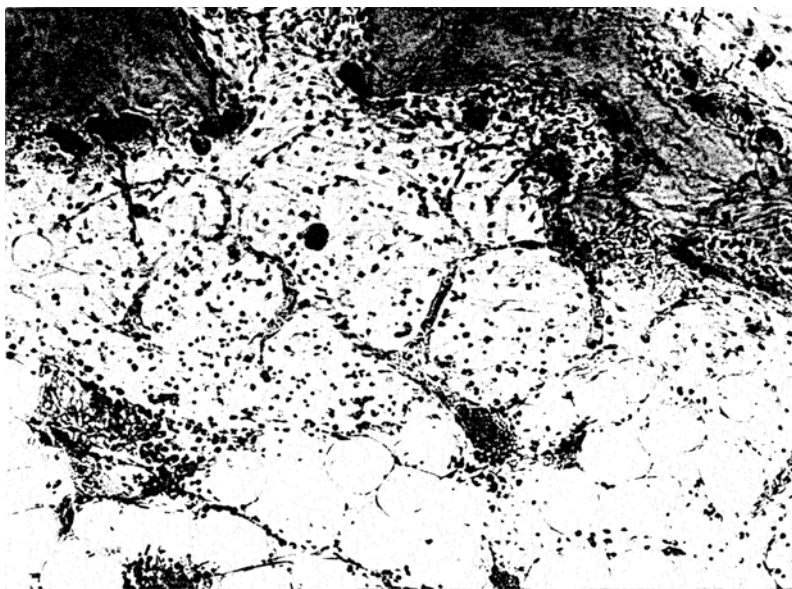


Abb. 2. Starke Vergrößerung aus Abb. 1. Im Bereiche einer Resorptionslücke bereits beginnender Knochenanbau. In der serös durchtränkten Markraumrandzone sind neben Wanderzellen, vermehrten und geschwollenen Bindegewebszellen feine Bindegewebsfasern erkennbar.



Abb. 3. Umwandlung des serös entzündet gewesenen Markgewebes in Fasermark. An den Knochenbälkchen das Bild der ausgeprägten Mosaikstruktur.

In solchen Markräumen setzt sich das die Räume ausfüllende Gewebe nunmehr wieder mit scharfer Grenzlinie von den Knochenbälkchen ab. An diesen ist der Abbau und weitgehend auch der Anbau zum Stillstand gekommen. Sie sind aus kleinen Stückchen lamellären Knochens zusammengesetzt und von stark betonten Kittlinien durchzogen, zeigen also das Bild der Mosaikstruktur im Sinne *Schmorls*. Häufig sind diese Bälkchen dabei breiter als die der entsprechenden normalen Spongiosa.

Faßt man die Befunde zusammen, so ergibt sich folgendes Bild:

Bei einem 66jährigen Mann, der gut 2 Monate lang über Kreuzschmerzen und ischiasähnliche Beschwerden geklagt hatte und nach Anamnese und Blutbefund an einer Lues litt, fand sich als Hauptleiden ein Bronchialkrebs mit Lungenmetastasen. Das Knochensystem, vor allem die Lendenwirbelsäule, zeigte weißliche Verdichtungsherde, das Schädeldach ist, besonders im Bereiche des Stirnbeins, verdickt. Die mikroskopische Untersuchung ergibt, daß eine Ostitis deformans *Paget* vorliegt.

Diese Diagnose ist gesichert durch den Nachweis der geforderten Trias (*Schmorl, Erdheim*): Aufbau der Knochenbälkchen aus kleinsten Bausteinen, starke Betonung der diese verbindenden Kittlinien und Fasermarkbildung.

Das Schädeldach ist von der Erkrankung völlig ergriffen, normales Knochengewebe ist nicht mehr zu finden. An den Wirbeln ist die Veränderung noch nicht so alt; hier gibt es noch nichterkrankte Bezirke; fortgeschrittenere Veränderungen zeigen nur die Randgebiete. An diesen Stellen lassen sich alle Entwicklungsstadien der fortschreitenden Erkrankung erkennen.

Als erstes sieht man eine Zellverdichtung in der äußersten Randzone des Markraumes, der sonst von normalem, myeloischem Mark ausgefüllt ist. Die angrenzenden Knochenbälkchen sind regelrecht aufgebaut. An die Zellverdichtung scheint sich eine Auflockerung und Verbreiterung des Endostes anzuschließen. Die Grenzlinie des Knochenbälkchens wird dabei unscharf, und es setzt eine lacunäre Resorption ein. Während der Abbau der Knochensubstanz fortschreitet, ändert das Mark sein Aussehen, wobei die Art des sich hier abspielenden krankhaften Prozesses immer klarer zutage tritt. Die Markzellen schwinden, und in der Markraumrandzone wird eine capilläre Hyperämie, eine Durchtränkung des Gewebes mit eiweißhaltiger Flüssigkeit, eine Schwellung und Wucherung der retikulären Bindegewebszellen und eine lockere Ansammlung von Leukocyten, Lymphocyten, Plasmazellen und histiocytären Wanderzellen sichtbar (s. Abb. 1 und 2). Es sind das offenbar die Zellen, die im Frühstadium die Verdichtung der Randzone verursachen. In der Markraummitte tritt an Stelle des myeloischen Gewebes Fettmark. Im Verlaufe der weiteren Entwicklung treten die Wanderzellen zurück, und durch Wucherung des Endostes und Umwandlung des serös durchtränkten Markbindegewebes entsteht ein immer dichteres Fasermark (s. Abb. 3). An den Knochenbälkchen ist zu dem lacunären Abbau auch wieder ein

Anbau getreten. Sobald sich das Mark in ein zellärmeres Fasermark umgewandelt hat, erscheint auch der Umbau der Knochenbälkchen abgeschlossen; sie bieten dann das Bild der Mosaikstruktur mit den stark betonten Kittlinien.

Die hier geschilderte Entwicklung der geweblichen Veränderungen bei der *Pagetschen* Knochenerkrankung wurde aus den Befunden nur eines Falles abgeleitet. Aus einem Nebeneinander der Veränderungen wurde auf ein Nacheinander geschlossen. Das birgt natürlich die Möglichkeit zu Fehlschlüssen in sich. *Schmorl* hatte deshalb gefordert, zum Studium der Histogenese nur kleinste Herdchen mit Erkrankung nur weniger Bälkchen heranzuziehen, eine Forderung, deren Berechtigung von *Looser* u. a. jedoch bestritten wurde. Auf Grund seiner Untersuchungen sieht *Schmorl* in dem Umbau der Knochenbälkchen den ersten Akt des histologischen Geschehens. Nach *Looser* beginnt die Erkrankung mit der Entstehung großer Resorptionsräume, in denen sich ein albuminöses, zellarmes Exsudat und stark erweiterte Gefäße finden. In dem Exsudat, das nach *Looser* die Ursache für den Abbau des Knochens sei, bilde sich später aus Endost und Markreticulum das Fasermark. *Freund* ist der Meinung, daß die Resorptionsbuchten und -räume von vornherein mit Fasermark ausgefüllt seien. Ein Exsudat hat er im Anfangsstadium nicht gesehen, wohl dagegen im vorgeschrittenen Stadium. Was die Resorption veranlaßt, erwähnt er nicht. *Erdheim* sah in der Randzone von Herden als erstes Zeichen des Fortschreitens der Erkrankung eine Verdichtung des zelligen Markes, wie auch wir sie feststellen konnten. Die Zellen zeigten wenig Protoplasma und lymphocytenartige, runde, dunkle Kerne. Dieser einleitenden Veränderung folge nach *Erdheim* der An- und Abbau der Knochenbälkchen bald nach. *Brunner* ist der Meinung, daß dem Knochenumbau eine Endostveränderung vorausgeht. Nach *Karplus* besteht die einleitende Veränderung in einer capillären Hyperämie und einer Ansammlung von Wanderzellen um die reichlich sichtbaren Gefäße. Der Reichtum an Blutgefäßen wird im übrigen auch von anderen Untersuchern (*Packard, Stahl, Stilling, Cuan, Koch*) hervorgehoben, auch kleine Blutungen sind beobachtet worden (*Erdheim, Brunner*).

Von Einzelheiten abgesehen, stehen unsere Befunde und die aus ihnen abgeleitete Entwicklung der Erkrankung in Übereinstimmung mit den Untersuchungsergebnissen von *Erdheim* und *Karplus*. Die Erkrankung beginnt in der Randzone des Markraumes des Knochens. Der Knochenumbau wie auch die Fasermarkbildung sind erst spätere Akte in dem krankhaften Geschehen. Die Art der primären Markraumveränderung ist eine Entzündung. Legten sich *Erdheim, Karplus* und *Brunner* in der Kennzeichnung des primären Prozesses als Entzündung noch gewisse Beschränkungen auf, so halten wir nach den auch in den Abbildungen wiedergegebenen Befunden diese Beschränkungen nicht mehr für ange-

bracht. Hyperämie, gelegentlich auch mit Blutaustritten, eiweißreiches Exsudat, spärliche Blut- und Gewebswanderzellen, sowie die spätere Sklerosierung des serös durchtränkten lockeren Bindegewebes kennzeichnen den im Markraum ablaufenden Prozeß als eine schleichende seröse Entzündung im Sinne *Rössles*. Was an den Knochenbälkchen vor sich geht, ist nur eine weitere Auswirkung des primär im Markraum sich ausbildenden entzündlichen Vorganges. Es ist ein Umbau der geweblichen Struktur, wie er von anderen Organen wohl bekannt ist, eine Metallaxie im Sinne von *Jores*, zurückgehend auf die seröse Entzündung. Mit ihr werden die geordneten Beziehungen zwischen terminaler Blutstrombahn und Organteilkörpern gestört, beide werden dissoziiert und die Teilkörperbausteine sich weitgehend selbst überlassen. Soweit diese nicht zu schwer geschädigt sind und zugrunde gehen, passen sie sich unter Entfaltung der vorhandenen Regenerationsfähigkeiten den neuen Umweltverhältnissen an. Sie zeigen dabei keine größere und keine geringere Autonomie als z. B. bei der Lebercirrhose die isolierten Leberzellinseln auch zeigen. Im Strukturbild des Knochens heißt das, daß die Bälkchen nicht gerichtet sind und keinen Anschluß an die funktionelle Beanspruchung finden. So wie sich auf das Knochenbild bei der Ostitis deformans der Begriff der Metallaxie anwenden läßt, so läßt sich z. B. bei der Lebercirrhose oder -sklerose das hier vorhandene Bild auch mit dem Begriff der Mosaikstruktur kennzeichnen. Die Unterschiede, die zwischen den einzelnen Organen bei den mit Umbau einhergehenden Erkrankungen vorhanden sind, sind nur teilweise grundsätzlicher Art: sie sind in erster Linie durch den organspezifischen Bauplan, die Art der Teilkörper und naturgemäß auch durch die Beschaffenheit der Teilkörperbausteine bedingt. Die Art der Beseitigung geschädigter Leberzellen und die regenerativen Möglichkeiten weniger geschädigter Zellen sind naturgemäß bei der Leber andere als beim Knochen.

Nach der Deutung, die wir den Befunden bei der Ostitis deformans glauben geben zu dürfen, braucht sie nicht mehr als eine Erkrankung angesehen zu werden, zu der es im übrigen Organismus ein Analogon nicht gibt. Dennoch wird mit ihrer Kennzeichnung als schleichende seröse Ostitis nur ein Beitrag zur Histogenese der einzelnen Krankheitsherde, nicht aber ein solcher zum Wesen der Gesamtkrankheit und ihrer Ätiologie geliefert. Wir wissen nach wie vor nicht, warum es sich bei diesem Leiden um eine nur das Knochensystem befallende Erkrankung handelt, und was diese Erkrankung verursacht. Ein Anhaltspunkt dafür, daß es sich um eine Folge einer allgemeinen Arteriosklerose handle, liegt in keiner Weise vor.

Zusammenfassung.

An Hand der mikroskopischen Befunde eines günstig liegenden Falles von Ostitis deformans *Paget* wird gezeigt, daß die Erkrankung nicht an

den Knochenbälkchen, sondern in der Randzone des Markraumes beginnt. Es entsteht hier zunächst eine Verdichtung des zelligen Markes, eine Auflockerung des Endostes, und erst im Anschluß daran zeigen sich die ersten Anfänge eines Abbaues am Knochenbälkchen. Mit einem alsdann auftretenden Schwund der Markzellen enthüllt sich der am Mark sich abspielende Prozeß als eine schleichende seröse Entzündung, die am Markgewebe mit einer Fasermarkbildung bzw. Sklerose, an den Knochenbälkchen mit der Mosaikstruktur endet, insgesamt also zu einem Umbau oder zur Metallaxie im Sinne von Jores führt. Ein Vergleich mit schleichenden serösen Entzündungen anderer Organe ergibt wesentliche, grundsätzliche Ähnlichkeiten. Die Frage der Ätiologie wird durch die Kennzeichnung der Pagetschen Knochenerkrankung als schleichende seröse Ostitis nicht geklärt.

Schrifttum.

- Bittner, H.: Arch. klin. Chir. 188, 175 (1937). — Brunner, H.: Mschr. Ohrenheilk. 56, 810 (1922). — Z. Hals- usw. Heilk. 30, 110 (1931). — Klin. Wschr. 1931 II, 2174. — Brunner, H. u. E. Grabscheid: Virchows Arch. 298, 1 (1936). — Caan, P.: Dtsch. med. Wschr. 1924 II, 1367. — Chauffard, M.: Bull. Acad. Méd. Paris 49, 1 (1903). — Christeller, E.: 21. Tagg Verh. dtsch. path. Ges. 1926. — Erdheim, J.: Beitr. path. Anat. 96, 1 (1935). — Freund, E.: Virchows Arch. 274, 1 (1930). — Gailliard: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 25. Juli 1901. Ref. Philad. med. J. 1902 I. — Gutman, A. B. and H. Kasabach: Amer. J. med. Sci. 191, 361 (1936). — Gutschow, A. u. Fr. Walter: Klin. Wschr. 1924 I, 71. — Hanke, H.: Dtsch. Z. Chir. 245, 641 (1935). — Haslhofer, L.: Wien. klin. Wschr. 1930 I, 263. — Die Pagetsche Knochenerkrankheit. Labarsch-Henkes Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 9. Berlin 1937. — Higbee and Ellis: J. med. Res. 24 (1911). Ref. Zbl. Path. 23, 219 (1912). — Jahn: Münch. med. Wschr. 1927 I, 168. — Karplus, H.: Z. Path. 50, 190 (1936). — Kilner, W. J.: Lancet 1904 I, 221. — Koch, M.: Verh. dtsch. path. Ges. 14, 1107 (1909). — Lang, F. J.: Virchows Arch. 257, 594 (1925). — Lannelongue, M.: Bull. Acad. Méd. Paris 49, 299 (1903). — Looser, E.: 21. Tagg Verh. dtsch. path. Ges. 1926. — Schweiz. med. Wschr. 1926 I, 598. — Aussprache zu Schmorl: 25. Tagg Verh. dtsch. path. Ges. 1930. — Arch. klin. Chir. 180, 379 (1934). — Lunn, J. R.: St. Thomas' Hôsp. Rep. 13 (1883). — Ménétrier et Gawkler: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 1903. Ref. Zbl. Chir. 2, 1166 (1903). — Meger-Borstel: Bruns' Beitr. 148, 436, 510 (1929). — Morone, G.: Bull. Soc. méd. chir. Pavia 1 (1926). Ref. Z. org. Chir. 37, 225 (1927). — Packard, Fr. A., J. D. Steele and Th. S. Kirkbride: Amer. J. med. Sci. 122, 552 (1901). — Paget, J.: Med. chir. Transact. Lond. 60, 37 (1877). — Recklinghausen, F. v.: Festschr. Assist. für Virchow 1891. — Reichardt, M.: Allg. Z. Psychiatr. 75, 34 (1919). — Roberts, R. E. and Morris J. Cohen: Ref. Zbl. Radiol. 1 (1926). — Rösle, R.: 27. Tagg Verh. dtsch. path. Ges. 1934. — Klin. Wschr. 1935 I, 769. — Runnert: Fortschr. Röntgenstr. 49, 85 (1934). — Schirmer, K. G.: Zbl. Grenzgeb. Med. u. Chir. 11, 561 (1908). — Schmorl, G.: 21. Tagg Verh. dtsch. path. Ges. 1926. — 25. Tagg Verh. dtsch. path. Ges. 1930. — Virchows Arch. 283, 694 (1932); 290, 396 (1933). — Stahl, Fr.: Amer. J. med. Sci. 143, 525 (1912). — Stenholm, T.: Ref. Z. org. Chir. 33, 9 (1926). — Stilling, H.: Virchows Arch. 119, 542 (1890).