

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich  
[Direktor: Prof. H. v. Meyenburg].)

## **Osteofibrosis deformans juvenilis.** **(Polyostotische fibröse Dysplasie Jaffe-Lichtenstein.)**

Von  
**E. Uehlinger.**

Mit 19 Abbildungen im Text (28 Einzelbildern).

(Eingegangen am 22. Januar 1940.)

Im Jahre 1938 hat *Lichtenstein*, auf Anregung von *Jaffe*, erstmals 8 Fälle einer bis anhin unbekannten, selbständigen Skeleterkrankung beschrieben, nach ihrem besonderen Erscheinungsbild wie nach ihrer besonderen Ätiologie als *polyostotische fibröse Dysplasie* (Polyostotic fibrous dysplasia) bezeichnet und folgende Definition gegeben: Es handelt sich um eine meist einseitig beschränkte Fehlentwicklung des Skeletes, mehrere oder viele Knochen umfassend. Die Markräume der erkrankten Knochen sind mit einem derben, grauweißen, fibrösen Gewebe gefüllt. Der Zustand beruht auf einer Fehldifferenzierung des knochenbildenden Mesenchyms. Die Krankheit beginnt in der Kindheit und verläuft protrahiert in Schüben. Die klinischen Erscheinungen bestehen in Gliederschmerzen, Deformitäten und Spontanfrakturen. Eine gute Vorstellung von Form und Lokalisation der Skeletveränderungen geben die *Synonyme*: Osteodystrophia (Osteitis) fibrosa unilaterialis (*Borak* und *Doll*, *Goldhamer*), halbseitige *Recklinghausensche* Knochenkrankheit), Ostitis fibrosa disseminata (*Albright*, *Butler*, *Hampton*, *Smith*), polyostische Ostitis fibrosa, Osteitis fibrosa mit multiplen Foci (*Turnbull*), Cystofibromatose des Skeletes (*Kienböck*), Ostitis fibrosa mit Knorpelbildung. Gute Röntgenbilder vermitteln die Arbeiten von *Bergmann*, *Freund-Meffert*, *Lichtenstein*, *Meyer-Borstel* und *Willich*. Die pathologisch-anatomische Untersuchung einer ganzen Gliedmasse mit ausgezeichneten Abbildungen verdanken wir *Telford*.

Im deutschen Schrifttum finden sich nur vereinzelte Beobachtungen von polyostotischer fibröser Dysplasie, ohne daß diesen Fällen eine Sonderstellung zuerkannt worden wäre (Tabelle I—4), die unter der Bezeichnung Ostitis fibrosa localisata, Osteodystrophia unilaterialis oder multiple Cystofibromatose des Skeletes veröffentlicht worden sind. Im Handbuch von *Henke-Lubarsch-Rössle* ist das Krankheitsbild nicht erwähnt.

Auf Grund einer eigenen Beobachtung, bei der erstmals eine vollständige Sektion und, in Erfüllung der Forderungen von *Looser* und *Schmorl*, eine makroskopische und histologische Untersuchung des

gesamten Skeletes wie des endokrinen Systems durchgeführt werden konnte, soll die Selbständigkeit der polyostotischen fibrösen Dysplasie geprüft und eine klare differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber den übrigen Skeleterkrankungen mit Markfibrose gegeben werden.

*Vorgeschichte.* Hans W., geb. 1871, gest. im Alter von 67 Jahren am 4. 8. 38. Mit 11, 12 und 20 Jahren drei *Spontanfrakturen des rechten Femurs* an gleicher Stelle, die unter *hirtenstabartiger Verkrümmung und Verkürzung des Femurs um 15 cm ausheilen*. Trotz der Verunstaltung des rechten Beines ist H. W. später vollkommen leistungsfähig und kann seinen Beruf als Schuster ausüben. Zu Beginn seines 67. Lebensjahres, 8 Monate vor dem Tode, erkrankt er unter den Erscheinungen einer *diffusen Bauchfelltuberkulose*, die am 22. 4. 38 zur Einweisung in die chirurgische Abt. der Krankenanstalt Neumünster führt (Chefarzt Dr. Th. Tobler<sup>1</sup>). *Eintrittsbefund:* Schilddrüse nicht vergrößert, keine Epithelkörperchengeschwülste. Brustkorb tief, faßförmig, starr. Herz etwas nach links verbreitert, Aktion regelmäßig, 108. Töne rein, leise. Bd. 120/70. Lungenemphysem und Stauungskatarrh mit einigen nicht klingenden, feuchten Rg. Bauchdecken vorgetrieben, gespannt, nicht druckempfindlich. Zwerchfellhochstand. Leber vergrößert. Milz nicht zu fühlen. Entlang dem unteren Leberrand Strang aus großen harten Knoten. Reflexe normal. Skrotal- und Knöchelödeme. Temp. 37.6°. Urin: E Spuren, Z neg., Urobilin und Urobilinogen pos., im Sediment Lc., Ep., granuliert und hyaline Zylinder, Oxalate. BSR. 42/61/69 mm nach 1, 2 und 24 Stunden. Blutbefund: Rote Bk. 3260000, mit Makro- und Anisocytose. Hb. 55%, F. I. 0.88, weiße Bk. 4600, davon 12% neutro. stabk., 61.5% neutro. segm., 8% Mono., 17% Lympho., 1.5% Plasmazellen. *Serumcalcium* 9.1 und 10.2 mg-% (3. und 31. Mai). Anorganische *Serumphosphate* 3.3 mg-% (3. Mai)  $\frac{1}{2}$  Blutharnstoff 44 mg-% (7. Juli), Bluteholesterin 80 mg-% (5. Juli), Alkalireserve 48.1 und 51.9 mg-% (11. und 31. Mai). *Plasmaphosphatase* nicht erhöht (14. Mai). Verlauf: Andauernd Fieber um 38° mit Tagesschwankungen von 1°. Zunehmende Zirkulationsinsuffizienz, fortschreitende Gewichtsabnahme. Tod am 4. 8. 38. *Klinische Diagnose:* Peritonitis tuberculosa. Makrocytäre hypochrome Anämie. Insufficiencia cordis. Status nach Entfernung von zwei Myxomen am rechten Ober- und Unterschenkel. Osteodystrophia fibrosa generalisata Recklinghausen?

*Sektionsbefund* (S.-N. 953/38). *Hämatogene Tuberkulose* mit miliarer tuberkulöser Aussaat in Lungen, Leber, Milz und Knochenmark. Großknotige käsige Bauchfell- und Netztuberkulose. Käsig Tuberkulose der tracheobronchialen, pancreaticoduodenalen und portalen Lymphknoten. Dilatatio cordis. Braune Atrophie und Verfettung des Myokards. Hydroperikard. Hydrothorax duplex. Skrotal- und Beinödeme. Fetteirrhose der Leber. Entzündliche Schwellung und Hämosiderose der Milz. Sekundäre Anämie. Harnsand. Alterslipomatose der Epithelkörperchen. Kachexie. *Polyostotische fibröse Dysplasie. Narben am rechten Ober- und Unterschenkel.*

Aus dem Sektionsprotokoll sei nur der Befund an den endokrinen Drüsen und am Skeletsystem wiedergegeben: *Hypophyse:* Von normaler Größe, im Vorderlappen regelmäßige Verteilung der chromophoben und chromophilen Zellen. Hinterlappen o. B. *Schilddrüsenlappen* messen je 8:4:3 cm, bestehen histologisch aus einem großfollikulären, kolloidreichen Drüsengewebe. Von den *Epithelkörperchen* werden nach längerem Suchen drei normal große gefunden, die stark von Fettgewebe durchwuchert sind und fast ausschließlich aus glykogenhaltigen Hauptzellen bestehen. *Pankreas, Nebennieren, Hoden und Nebenhoden* o. B.

<sup>1</sup> Herrn Chefarzt Dr. Tobler bin ich für die Überlassung der Krankengeschichte, Herrn Dr. Rohrer für die Überlassung der klinischen Röntgenbilder zu Dank verpflichtet.

Die klinischen, röntgenologischen und pathologisch-anatomischen Befunde des *Bewegungsapparates* sind folgende:

1. *Klinischer Befund.* Bei der Spitalaufnahme, 4 Monate vor dem Tod, findet sich in der rechtsseitigen Oberschenkelmuskulatur eine kindskopfgroße und in der Wadenmuskulatur eine gut faustgroße, grobknotige, prall elastische, knochen-unabhängige, nicht druckempfindliche Geschwulst. Beide Tumoren werden am 30. 5. in Lokalanästhesie ausgeschält. Es handelt sich um zwei 18:13:7 und 7:7:7 cm messende, aus mehreren Lappen zusammengesetzte, zentral cystisch erweichte, zellarme, ausgesprochen gutartige Fibromyxome (MB. Nr. 7287/38, Abb. 1). Am Skeletsystem können äußerlich mit Ausnahme des um 15 cm verkürzten rechten Oberschenkels keine Verunstaltungen, insbesondere auch keine Verkrümmungen der Schienbeine, festgestellt werden. Beweglichkeit im rechten

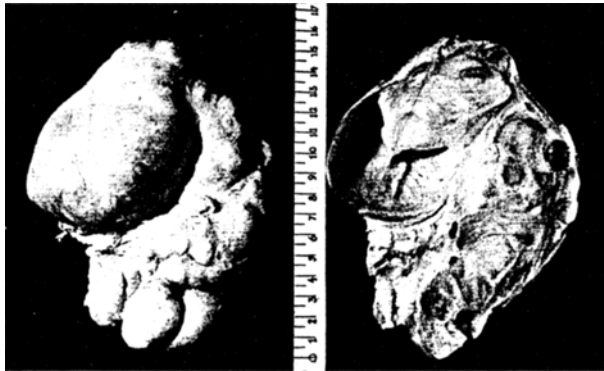


Abb. 1. Hans W., 67J., Polyostotische fibröse Dysplasie. Parostales cystisches Fibromyxom vom rechten Oberschenkel.

Hüftgelenk mit Ausnahme der Abduktion recht gut. Beweglichkeit der übrigen Gelenke normal. Das Schädeldach ergibt lauten, klaren Klopfschall.

2. *Röntgenologische Befunde.* Die Veränderungen sind sehr charakteristisch. Sie betreffen nur einen Teil der Knochen. Intakt sind Wirbelsäule, Rippen, Hand- und Fußknochen, der gesamte Schädel mit Ausnahme einer fraglichen Sklerose der Felsenbeine. Erkrankt sind in erster Linie die langen Röhrenknochen und die zugeordneten, lateralen Abschnitte des Schulter- und Beckengürtels. Veränderungen finden sich in allen vier Extremitäten. Sie sind asymmetrisch, rechts wesentlich schwerer ausgebildet als links, proximal stärker als distal, sowohl in bezug auf das gesamte Skelet als auch in bezug auf die einzelnen Röhrenknochen. Epiphysen und Gelenke, bis auf wenige Ausnahmen, intakt (Abb. 18 Typus d).

An *Scapulae* und *Claviculae* sind die schultergelenknahen Abschnitte am stärksten verändert, verdickt und zeigen eine grob- und weitmaschige Spongiosastruktur. Die rechte Clavicula ist in der akromialen Hälfte unter gleichzeitiger Verschmälerung und kelchartigem Auseinanderweichen der Corticalis plump keulenförmig aufgetrieben. Im Bereich der Anschwellung typisches Seifenblasenbild mit unregelmäßiger Kammerung. Kammersepten 1—2 mm breit. Sternales Claviculaende intakt. Im verdickten akromialen Ende der linken Clavicula mehrere kirschgroße, rundliche Aufhellungen mit ringförmiger Randsklerose. Die gleichen Veränderungen von grobfleckiger Osteolyse, verbunden mit streifiger Sklerose, welche von Kienböck als *fibrocystischer Umbau* bezeichnet werden, zeigen beide *Scapulae*, besonders die *Spinae* und die angrenzenden supra- und infraspinale

Blattabschnitte, die Proc. coracoidei, die Gelenkpfannen und rechterseits der ganze laterale Blattrand. Beide *Humeri* sind stark ausgeweitet, der rechte stärker als der linke. Schaft des rechten Humerus leicht nach außen gebogen mit einer maximalen Scheitelhöhe von  $2\frac{1}{2}$  cm. Linker Humerus gerade. Schaftdicke rechts 4 cm, links 3 cm. Die Ausweitung ist an der proximalen Metaphyse am stärksten mit allmählicher Verjüngung gegen die distale Epiphyse. Compacta hochgradig exzentrisch verschmälert, kaum 2 mm dick, streckenweise in der Längsrichtung lamellär aufgesplittert, nirgends vollständig unterbrochen. Außenkonturen glatt. Markraum durch einzelne Knochenleisten gekammert. Epiphysen



Abb. 2. Hans W., 67j.. Polyostotische fibröse Dysplasie. Rechter Femur und Becken. Aufnahme vom 26. 4. 33 (Dr. Rohrer, Krankenhaus Neumünster, Zürich). Hirtenstabartige Verkrümmung des rechten Femurs. Fibrocystischer Umbau der prox. Femurhälfte und der rechten Beckenhälfte, Impression der rechten Hüftgelenkpfanne. Linke Beckenhälfte vollständig intakt.

normal mit Ausnahme einer unregelmäßig fleckigen Osteosklerose rechts proximal. Gelenkkonturen glatt, Gelenkspalten nicht verschmälert. Von den beiden Vorderarmknochen rechts ist nur der Radiuschaft erkrankt, gleichmäßig verbreitert, überspannt in bogenartiger Verkrümmung die gerade Ulna. Compacta auf lange Strecken vollkommen spongiosiert, ohne scharfe Grenze in die außerordentlich engmaschige, nicht sehr kalkdichte, zentrale Spongiosa übergehend. Epiphysen beiderseits normal.

Wesentlich schwerer als die Veränderungen des Schultergürtels und der oberen Gliedmaßen sind die Prozesse am Beckengürtel und den unteren Gliedmaßen. Die rechte *Beckenhälfte* ist unter dem Druck des Femurkopfes eingedrückt, der Beckeneingang verengt, von unregelmäßig asymmetrisch dreieckiger Form (Abb. 2). Symphyse nach links verdrängt. Distantia cristarum 27,5 cm, Distantia spinarum

24 cm, Distanz zwischen den Tubera ischii 9,5 cm. Beckeneingang: Querdurchmesser 11,5 cm, gerader Durchmesser 8 cm, 1. schräger Durchmesser 10,5 cm, 2. schräger Durchmesser 12,5 cm. Linksseitige Beckenknochen und Kreuzbein intakt. Die rechtsseitigen Beckenknochen sind teilweise verbreitert, zeigen glatte Außenkonturen und einen fibrocystischen Spongiosaumbau, eine gleichmäßige, herdförmige, alveoläre Osteolyse und eine fleckig-streifige Osteosklerose mit besonders starker Verdichtung des ganzen Pfannenbodens. Die rundlichen Waben sind  $\frac{1}{2}$ , 1 und 2 cm breit. Linke Hüftpfanne durch Randleisten vertieft.

Im linken Femur auf Trochanterhöhe zwei rhomboide Ringsklerosen mit zentraler Aufhellung, über der distalen Metaphyse medial eine periostale Knochen-schale. Besonders charakteristisch und für die polyostotische fibröse Dysplasie pathognomonisch ist die *hirtenstabartige Verkrümmung des rechten Femurs* (Abb. 2 und 6). Das ganze proximale Femurdrittel ist kolbig aufgetrieben und spitzwinklig umgebogen. Der Schenkelhals verläuft schräg nach hinten unten. Der Trochanter major bildet den Bogenscheitel und stützt sich auf die Darmbeinschaukel ab. Proximale Schafthälfte und Schenkelhals bilden einen nach unten offenen Winkel von etwa 80°. Beide Metaphysen, die proximale stärker als die distale, verbreitert. Maximale Schaftbreite rechts 5,5 cm, links 3 cm. Markhöhle ausgeweitet, Compacta auf der konvexen Seite der spitzbogigen Verkrümmung hochgradig verschmälert, kaum 1 mm breit, aber nirgends vollständig unterbrochen, entlang der inneren Kontur stark verdickt, gelegentlich zweischichtig. Ganzer Femurbogen durch radiäre Compactaleisten, die von der inneren zur äußeren Kontur ziehen, verstärkt, wodurch im Röntgenbild eine gewisse Kammerung der proximalen Metaphyse zustande kommt. Distaler Markraum teilweise mit feinporiger Spongiosa ausgefüllt. Schenkelkopf walzenförmig zusammengedrückt, Spongiosa fleckig sklerosiert, mit subchondralen Gerölleysten (Abb. 6). *Patellae* intakt. *Tibiae* schlank, gerade (Abb. 3). Maximale Compactadicke 7 mm. In der rechten proximalen Tibiametaphyse Ringsklerose von 3 cm Durchmesser. Beide *Fibulae* sind in der proximalen Hälfte kolbig verdickt, S-förmig spiralig verkrümmt, rechts wesentlich stärker als links, so daß im a.-p. Bild des rechten Unterschenkels der Bogenscheitel hinter die Tibia zu liegen kommt. Maximale Schaftdicke 25 mm. Durch die Verkrümmung erfahren beide *Fibulae* eine Verlängerung; die rechte mißt 40,9 cm und ist um 2,6 cm länger als die Tibia. Corticalis in der proximalen Hälfte vollständig spongiosiert, bildet mit der feinporigen Markspongiosa ein einheitliches Geflecht. Im Gegensatz zur normalen Spongiosa mit polygonaler Felleidung und Anordnung der Knochenbälkchen in den Druck- und Zuglinien ist diese pathologische Spongiosa viel engmaschiger und rundporig (Abb. 5c). In der distalen Fibulahälfte Scheidung in Markraum und Compacta. Epiphysen von Tibia und Fibula und alle Fußknochen intakt.

3. *Makroskopische Befunde.* Die macerierten Knochen bringen eine gute räumliche Ergänzung zu den Röntgenbildern und ich verweise auf die Abb. 3 b, 5. Sie bestätigen die schweren Veränderungen der *Tela ossa*, die Schaftausweitung und Verbiegung der langen Röhrenknochen mit starker Verschmälerng der Compacta von innen heraus, Auftreibung und Spongiosaschwund in den platten Knochen bis auf wenige schnurdicke Leisten. Die Knochenoberfläche ist, mit Ausnahme der Sehnenansätze an den platten Knochen (*Crista iliaca*, *spina scapulae*), glatt. Entgegen den Röntgenbildern besteht aber weder in der lateralen Hälfte der kolbig verdickten rechten Clavicula noch in den proximalen Hälften beider Humeri und des rechten Femurs eine echte Kammerung der Markräume, sondern die röntgenologisch festgestellte Septierung wird vorgetäuscht durch breite Knochenleisten, die der Compactainnenfläche angelagert sind und diese verstärken. In geringem Maße finden sich solche endostale Compactaleisten in spiraliger Anordnung in beiden Humerusschaften. Die Markhöhle der proximalen Femurhälfte rechts wird durch

segmentär angeordnete, schmale Knochenplatten in Kammern aufgeteilt und die Kammern selbst wieder durch ringförmige endostale Knochenleisten eingengt. Als Überreste der Spontanfrakturen mit periostaler Callusbildung finden sich



Abb. 3. Hans W., 67j.. Polyostotische fibröse Dysplasie. Tibia und Fibula, spiralige Verkrümmung der Fibula, kolbige Verdickung der prox. 2/3, moosartige Osteophyten. a Röntgenbild. b Macerationspräparat.

wulstige subperiostale Compactaverdickungen. In der Füllmasse der ausgeweiteten Schaftmarkräume ist häufig eine engmaschige, bimssteinartige Spongiosa ausdifferenziert, in den belasteten Knochen der unteren Extremitäten wesentlich stärker als in den oberen Extremitäten, und in den distalen Röhrenknochen wiederum wesentlich stärker als in den proximalen und weitaus am großartigsten in den

Fibulae. Die zierliche Struktur dieser Faserknochenspongiosa zeigt besonders klar ein Vergleich der Lupenaufnahmen von neugebildeter und alter Spongiosa (Abb. 4). Letztere besteht aus ziemlich breiten Knochenblättchen, die in den Druck- und Zuglinien angeordnet sind und ein ziemlich weitmaschiges, rhomboides Waben-system bilden. Die neugebildete Spongiosa zeigt ausgesprochene Schwammstruktur und besteht aus schmalen Knochenspannen, gebogenen Knochenplättchen, die

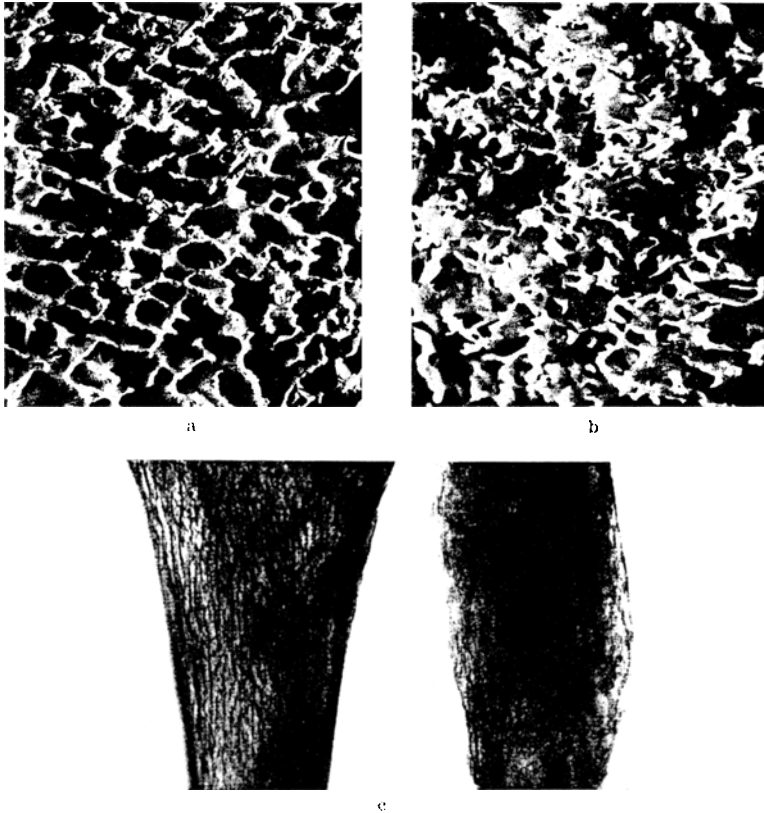


Abb. 4. Hans W., 67j., Polyostotische fibröse Dysplasie. a Normale Spongiosa aus lamellärem Knochen aus der prox. Femurmetaphyse links. Vergr. 6,5 : 1. b Rundporige, neugebildete Faserknochenspongiosa aus einem Krankheitsherd des linken Trochanters. Vergr. 6,5 : 1. c Röntgenbildauschnitt von r. Tibia und Fibula (Originalgröße).

zu einem außerordentlich zierlichen Netzwerk mit runden Poren zusammengefügt sind. Die neue Spongiosa zeigt überall den gleichen Bau, gleichgültig welchem Knochen und welchem Ort sie entstammt. Irgendwelche Anordnung der Knochenbälkchen im Sinne von Zug- und Drucklinien läßt sich nicht feststellen.

Die Sektion bringt im weiteren eine Bestätigung der Unversehrtheit des ganzen Schädels, der linken Beckenhälfte, der ganzen Wirbelsäule, der Rippen, der meisten Epiphysen der langen Röhrenknochen und der Gelenke (bis auf das rechte Hüftgelenk). Von den platten Knochen sind Claviculae, Scapulae, Sternum, linkes Ileum, linkes Os pubis und linkes Os ischii erkrankt. Die Markräume sind mit

einem derbelastischen, grauweißen, speckig-transparenten, fibrösen Gewebe ausgefüllt, in das spärliche hämosiderotische Markinseln eingestreut sind. Die Knochensrüngen im akromialen Ende der linken Clavicula entsprechen scharf begrenzten Knoten aus fibrösem Mark. Brustbein gewölbt, auf Schnitt bilden Corticalis und



Abb. 5. Hans W., 67j., Polyostotische fibröse Dysplasie. Längsschnitt durch den rechten Humerus. Ausweitung des Schaftes. Schaftmarkfibrose. Umbauherde in der prox. Epiphyse. Distale Epiphyse intakt. Maceriertes Präparat.

Spongiosa eine 3 mm breite Mantelschicht, die eine 1 cm dicke, harte Bindegewebsplatte einschließt, welche nur durch die knorpeligen Epiphysenfugen segmentiert wird.

Die Befunde an Humerus und Femur sind sehr ähnlich. Der Schaft des rechten Humerus ist in den proximalen zwei Dritteln wiederum mit einem porzellanweißen, straffaserigen Bindegewebe ausgefüllt, das im distalen Schaftdrittel durch weiche, rostbraune, hämosiderotische Markinseln abgelöst wird. Die proximale Epiphyse enthält Fett- und fibröses Mark, die distale Fettmark (Abb. 5). Im rechten Femur sind der ganze Hals und die proximalen zwei Drittel des Schaftes ebenfalls mit hartem, solidem, grauweißem, fibrösem Gewebe ausgefüllt, das sich im distalen Drittel in zwei Stränge auflöst, welche der verdünnten Compacta angelagert sind, während der zentrale Markraum mit weichem, rostbraunem Mark ausgefüllt ist. In beiden Epiphysen vorwiegend Fettmark (Abb. 6). Der linke Femur zeigt keine wesentliche Deformierung. Der Schaft ist 3 cm breit, die Compacta 1 cm dick. Auf Schnitt zeigt der Trochanter Einsprengungen aus rostbraunem Mark; auf Höhe des Trochanter minor finden sich in der metaphysären Spongiosa zwei glattwandige, scharf begrenzte,  $3\frac{1}{2} : 1\frac{1}{2}$  und  $2 : 3$  cm messende Knochenskavernen, die wiederum mit dem harten, fibrösen Gewebe ausgefüllt sind (Abb. 7). In den proximalen Fibulaabschnitten ist eine Trennung in Spongiosa und Compacta nicht mehr zu erkennen; der ganze Knochenquerschnitt wird gleichmäßig von hartem, faserigem Bindegewebe eingenommen, in das eine engmaschige Spongiosa eingelagert ist, welche auf Schnitt kaum sichtbar ist, aber beim Schneiden knirscht. Die Schnitt-

fläche dieses fibrösen Zentralmarkes unterscheidet sich in nichts von der Schnittfläche der parostalen Geschwülste am rechten Ober- und Unterschenkel.

*Auf keinem der Schnitte durch die erkrankten Knochen finden sich Cysten oder braune Tumoren.*

4. *Histologischer Befund. Humerusschaft* (Abb. 8): Compacta exzentrisch verschmälert. Äußere Kontur glatt, innere Compactaschicht streckenweise infolge



starker Ausweitung der *Havers*schen Kanäle spongiosiert und auf schmale Knochen-  
spannen reduziert. Der zentrale Markraum wird von einem langfaserigen, voll-



Abb. 6. Hans W., 87j., Polyostotische fibröse Dysplasie. Längsschnitt durch den hirs-  
tenstabartig verkrümmten rechten Femur. a Röntgenbild. b Feuchtpräparat, ausgedehnte  
Markfibrose in den prox. 2/3, übergreifend auf die prox. Epiphyse. Braune Restmark-  
inseln im Trochanter und im distalen Schaftdrittel.

kommen ausgereiften Bindegewebe mit ganz kleinen, spindelförmigen, dunklen  
Kernen und kleinen Inseln aus Fettmark ausgefüllt. Die kollagenen Fasern sind  
teils netzförmig, teils bündelig angeordnet und durchflechten sich in allen Richtungen.

An vielen Stellen sind die Fasern zu breiten, hyalinen Bändern zusammengeschlossen. Die spindeligen Bindegewebskerne sind bald etwas dichter, bald etwas lockerer angeordnet. Jugendliche Bindegewebszellen, Jugendformen von Kernen und Mitosen fehlen vollständig. An zahlreichen Stellen geht das fibrilläre Bindegewebe in ein mehr locker gebautes, myxomatöses Bindegewebe über, in welchem die Zellen sternförmig werden und durch schlanke, zipflige Protoplasmaausläufer untereinander in retikulärer Verbindung stehen. Sie bilden dadurch ein feinmaschiges Netzwerk, dessen Räume durch schwach eosinophile, homogene Massen ausgefüllt



Abb. 7. Hans W., 67j., Polyostorische fibröse Dysplasie. Längsschnitt durch den linken Femur. Zwei metaphysäre Krankheitsherde mit Faserknochen und Randsklerose.

sind. Gelegentlich sind in das Bindegewebe kurze, rundliche Faserknochenbälkchen mit grobkörniger Verkalkung ausdifferenziert, die aber nirgends zu größeren Spongiosageflechten zusammengeschlossen sind. Im Bindegewebe nur spärlich Übergangsgefäße und Capillaren. Nirgends entzündliche Infiltrate. Entlang den alten Compactaresten, welche durchwegs glatte Konturen aufweisen, nirgends Osteoclasten, nirgends Osteoblasten, keine osteoiden Säume. *Proximale Humerusepiphyse rechts.* In der subchondralen Spongiosa finden sich zahlreiche Umbauplätze, gekennzeichnet durch einen Ersatz des lymphoiden und Fettmarkes durch ein zellreiches Fasermark. An zahlreichen Stellen finden sich Gruppen oder Ketten vielkerniger Osteoclasten, die die Knochenbälkchen auf ziemlich breite Fronten oft von beiden Seiten annagen, tiefe, buchtige Defekte schaffen und schließlich vollständig durchbrechen. Eine Auskehlung der Spongiosabälkchen

wie bei der Osteodystrophia fibrosa generalisata findet nicht statt, sondern vielmehr eine Auflösung in kleine Fragmente. Diese Teilstücke werden teilweise durch Faserknochen zu neuen Spongiosaformationen verschmolzen, welche gegenüber der alten, lamellären Spongiosa durch ihre viel plumpere Form und zackig verlaufende Kittlinien gekennzeichnet sind. Es entstehen schließlich Mosaikknochen, eingebettet in ruhendes fibröses Mark, die von *Paget*-Knochen histologisch nicht zu unterscheiden sind (Abb. 9—11). Die Umbauplätze gehen ziemlich unvermittelt in die alte, noch intakte Humeruskopfspongiosa über. Die neuen Knochenbälkchen sind unmittelbar an die alten angeschlossen und bilden zusammen ein einheitliches Knochengitter. Gegen den Schaftmarkraum, auf der Höhe des Collum chirurgicum, schließen sich lamelläre und Faserknochenbälkchen zu einer ziemlich breiten Abschlußplatte zusammen. Gelenkknorpel intakt.

Im *Femurschaft* finden sich gleiche Verhältnisse wie im Humerusschaft, nur ist in den zentralen fibrösen Markzylinder reichlich Faserknochen ausdifferenziert. Im Trochanter zahlreiche Umbauplätze, wie in der Humeruskopfspongiosa rechts, mit Auflösung der Knochenbälkchen in Fragmente. Neubildung von Faserknochen und

Verschmelzung zu Mosaikknochen. Durch den osteoklastären Knochenabbau wird sogar die äußere Generallamelle streckenweise unterbrochen. Im Schenkelkopf ausgesprochene Arthronosis deformans mit abgeschliffenem Knorpel, lamellärer Aufsplitterung der Grundsubstanz, Tiefenvascularisation, Einbruch von Knorpelinseln in die subchondrale Spongiosa und Verdichtung derselben mit Bildung einer breiten Abschlußplatte.

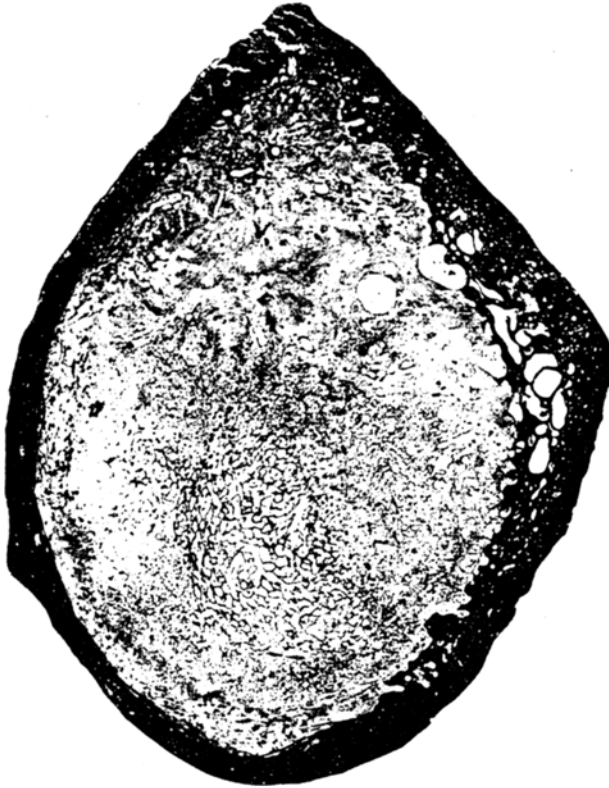


Abb. 8. Hans W., 67J., Polyostotische fibröse Dysplasie. Querschnitt durch den linken Humerus. Exzentrische Compactaatrophie, partielle Spongiosierung der inneren Compactaschichten, zentrale Markfibrose. Vergr. 3:1.

Die braunen Markinseln in der *distalen Femurmetaphyse* bestehen aus einem Netz von Reticulumzellen, vermischt mit Fibrinfasern und zahlreichen freien, offenbar vom Reticulum abstammenden Plasmazellen mit exzentrischen Radspeichenkernen. Zahlreiche Reticulumzellen enthalten grobkörniges Hämosiderin (Abb. 12).

*Fibula.* Querschnitt gleichmäßig vergrößert, Corticalis ausgeweitet, bis auf 3 mm verschmälert und von innen her durch gewaltige Erweiterung der Haversschen Kanäle unter Bildung runder Markräume bis hart an die äußere Generallamelle spongiosiert (Abb. 13, 16). Das ursprüngliche Compactagebiet ist nur noch an den Fragmenten der vielfach unterbrochenen inneren Generallamelle zu erkennen.



Abb. 9. Hans W., 67j. Polyostotische fibröse Dysplasie. Umbauplatz in der prox. Humerus-epiphyse rechts. Osteoklastärer Abbau der alten Spongiosa, Anbau von Faserknochen, Mosaikstrukturen, Markfibrose. Vergr. 90 : 1.

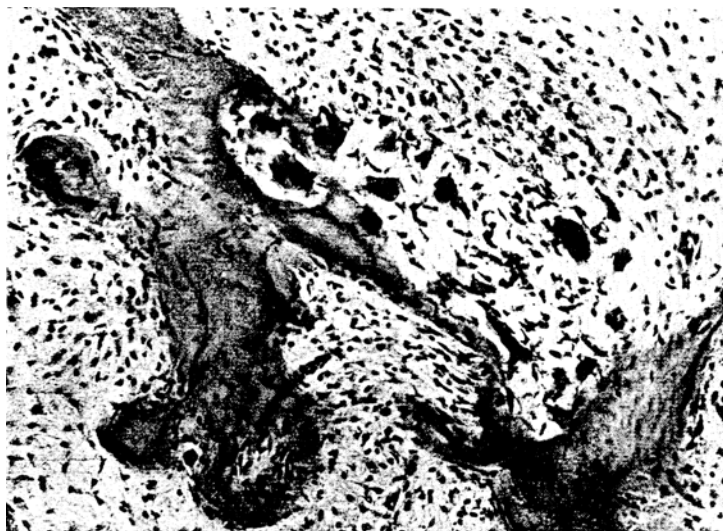


Abb. 10. Hans W., 67j. Polyostotische fibröse Dysplasie. Frisches Umbaugebiet im rechten Trochanter, osteoklastärer Abbau der Trochanterspongiosa, Markfibrose. Vergr. 180 : 1.



Abb. 11. Hans W., 67j. Polyostotische fibröse Dysplasie. Unbaugebiet in der prox. Humerusepiphyse rechts. Pagetoide Mosaikstrukturen. Markfibrose. Vergr. 45 : 1.

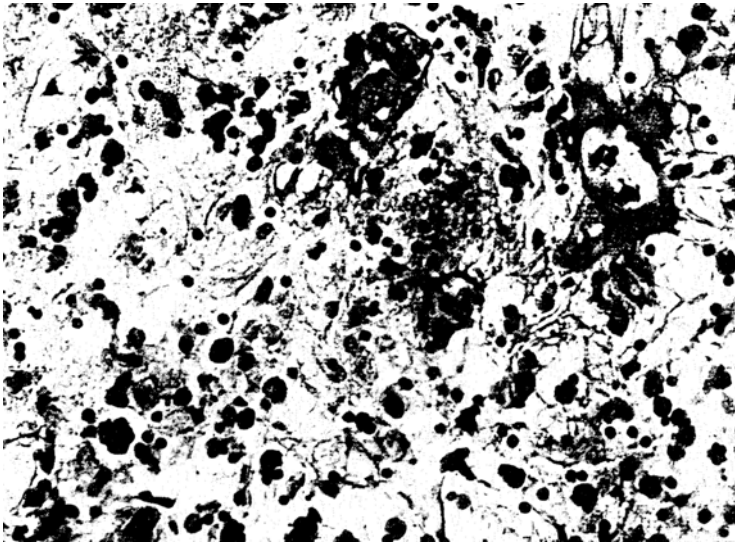


Abb. 12. Hans W., 67j. Polyostotische fibröse Dysplasie. Restmarkinsel aus dem rechten Femur. Reticulumzellnetz. Zahlreiche freie, plasmacelluläre Reticulumzellen, Fibrinnetz. Speicherhämösiderose. Vergr. 350 : 1.

Keine periostale Knochenneubildung. Der lamelläre Knochen ist auf die ursprünglichen Compactagebiete beschränkt. Der gesamte ausgeweitete Markraum und die

in der Corticalis neugeschaffenen Markhöhlen sind wiederum mit einem zellarmen, spindelzelligen, grobfaserigen, reifen Bindegewebe ausgefüllt, in das zahlreiche schlanke, eigenartig S- und U-förmig geschlungene Faserknochenbälkchen ausgeschieden sind, die ein rundporiges offenes Gitter bilden, das mit der spongiosierten Corticalis in geschlossener Verbindung steht und dem die rundporige, bimssteinartige Spongiosa in den Macerationspräparaten entspricht (Abb. 4). Die neu gebildeten Knochenbälkchen färben sich im Hämalaun-Eosinschnitt in den inneren

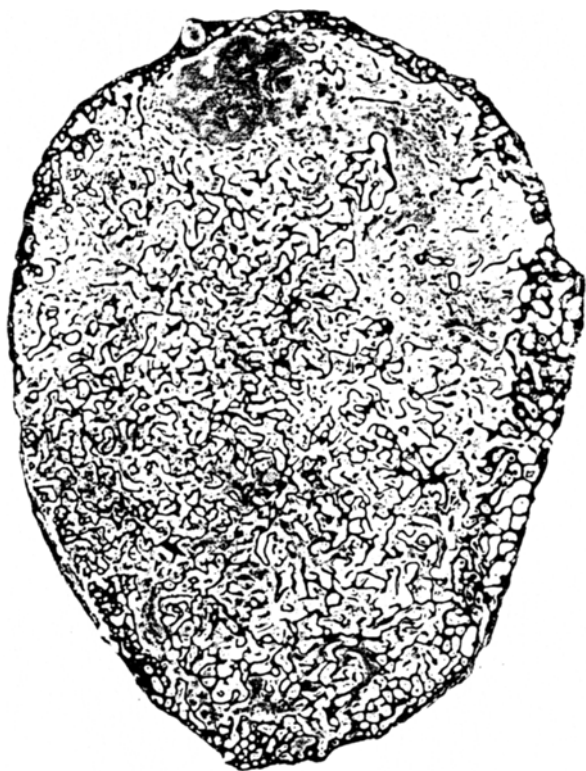


Abb. 13. Ifans W., 67j. Polyostotische fibröse Dysplasie. Querschnitt durch die linke Fibula. Ausweitung und vollständige Spongiosierung der Compacta. Markfibrose mit Ausdifferenzierung eines Faserknochengerüsts. Vergr. 3 : 1.

Schichten körnig dunkelblau, in den Randabschnitten rötlich, sind also im Innern offenbar kalkreicher. Konturen glatt. Keine osteoiden Säume, keine Osteoblasten.

*Clavicula.* Corticalis nur wenig verschmälert, wird auf der Innenseite arkadenartig von lamellären Spongiosabälkchen überbrückt. Die corticalen Markräume sind mit Lymphoid- und Fettmark gefüllt. Corticalis und angelagerte Knochenbälkchen bilden eine geschlossene Hülle um die fast vollkommen spongiosafreie zentrale Markhöhle, die mit reifem, faserigem Bindegewebe, einzelnen Faserknochenbälkchen und kleinen hämosiderotischen Markinseln ausgefüllt ist. Ganz den gleichen Befund kann man im *Sternum* erheben, wo durch Corticalis und angelagerte Spongiosa eine Mantelschicht gebildet wird, welche das restliche Lymphoidmark

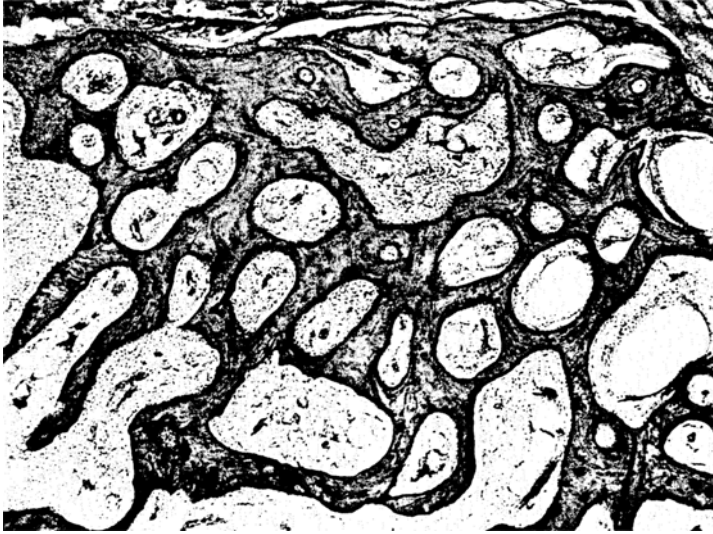


Abb. 14. Hans W., 67j. Polyostotische fibröse Dysplasie. Ausschnitt aus Abb. 13. Spongiosierte Compacta der Fibula. Markfibrose. Vergr. 31:1.

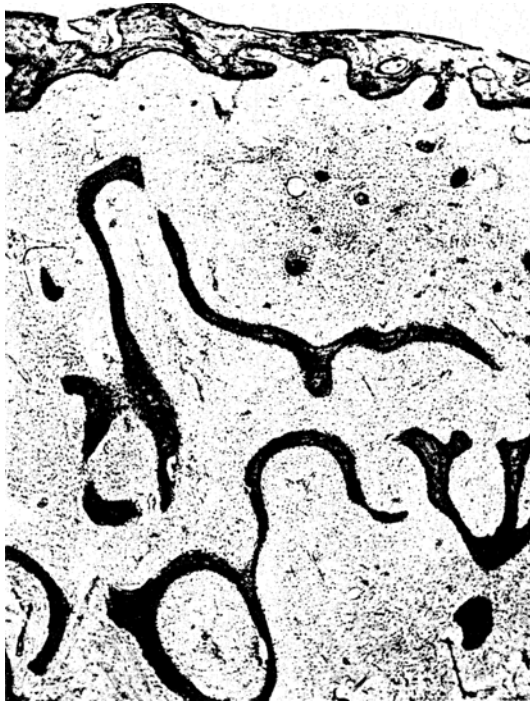
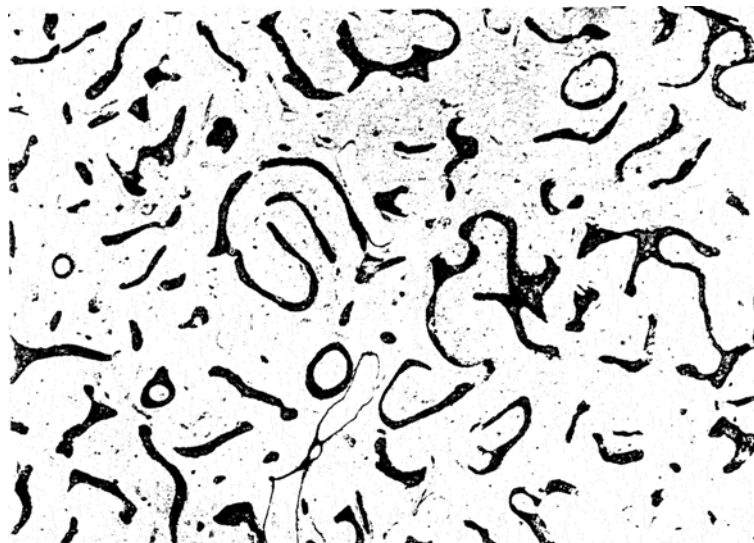
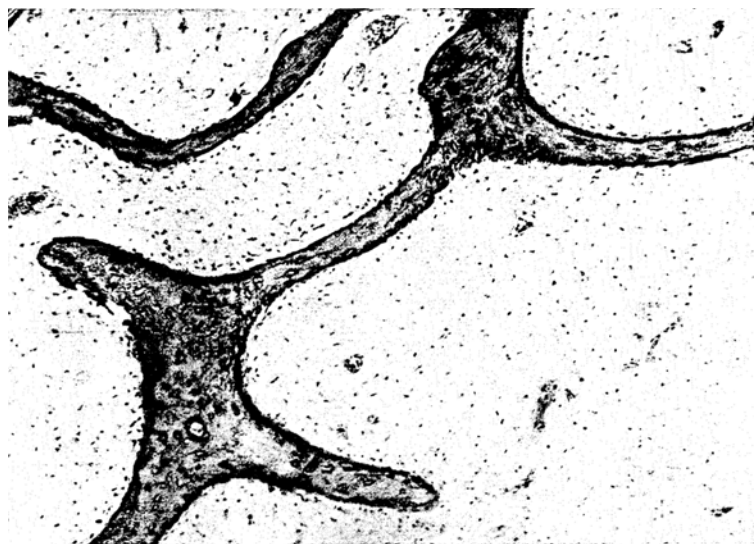


Abb. 15. Hans W., 67j. Polyostotische fibröse Dysplasie. Ausschnitt aus Abb. 13. Hochgradige exzentrische Atrophie der Compacta. Markfibrose mit Faserknochen. Vergr. 29:1.



a



b

Abb. 16. Hans W., 67 J. Polyostotische fibröse Dysplasie. Fibulaquerschnitt, Markfibrose mit neugebildetem Faserknochen. a Vergr. 14:1. b Vergr. 30:1.

scharf von der zentralen Markfibrose trennt. Zwischen Corpus und Manubrium sterni ist noch eine Knorpellamelle erhalten mit stark aufgefaserter, von Spalten und Gerölleysten durchsetzter Grundsubstanz (Abb. 17).

Die übrigen Knochenschnitte bringen keine neuen Befunde.



Der histologische Befund ist sehr deutlich verschieden von der Markfibrose mit Mosaikknochen bei der Ostitis deformans *Paget* und der Markfibrose mit Dissektion der Knochenbälkchen bei der Osteodystrophia fibrosa generalisata *Recklinghausen* und wird bestimmt

1. durch die exzentrische Atrophie der Compacta und
2. durch die großartige, knochenunabhängige, zentrale Markfibrose.

Der zentrale Markzylinder besteht aus einem sehr zellarmen, breit-faserigen, reifen Bindegewebe, dessen Fibrillen gelegentlich zu hyalinen Balken verschmelzen. In dieses Grundgewebe sind, besonders in Fibula und Radius, zahlreiche schmale Faserknochenbälkchen ausdifferenziert, die im Innern stärkere Verkalkung aufweisen als in den Randabschnitten. Die Bälkchen zeigen einen eigenartig geschwungenen Verlauf, bilden auf Schnitt ein offenes Gitter aus S- und U-Formen und stehen in geschlossener Verbindung mit dem spongiosierten Compactarest. Auch die ausgeweiteten *Haversschen* Kanäle sind mit fibrösem Mark gefüllt. Überall finden sich weite, zartwandige Blutgefäße.



Abb. 17. Hans W., 67j. Polyostotische fibröse Dysplasie. Sternunsehnitt. Links Corticalisreste mit Lymphoidmark und Abschußlamelle gegen den zentralen Markraum, mit fibrösem Mark. Vergr. 29:1.

Entzündliche Infiltrate und periostale Prozesse fehlen vollständig. Durch eine Abschußlamelle, entsprechend der ursprünglichen Epiphysenfuge, ist der zentrale Markzylinder häufig ziemlich scharf von der epiphysären Spongiosa geschieden. Nur gelegentlich durchbrechen nach Schluß der Epiphysenfuge einzelne fibröse Faserzüge auch diese Scheidewand und erzwingen durch Mobilisation von Osteoclasten einen überstürzten Umbau der epiphysären Spongiosa mit Bildung eines *Paget*-ähnlichen Mosaikknochens. Die spärlichen rostbraunen Markinseln bestehen fast ausschließlich aus gebundenen und freien (plasmacellulären) Reticulumzellen. Die Braunfärbung beruht auf einer Hämosiderose der gebundenen Reticulumzellen. Makroskopisch und histologisch werden Cysten und Riesenzellgeschwülste vollständig vermißt. Eine Ausdifferenzierung von Knorpel konnte nirgends nachgewiesen werden.

Beginn der Krankheit in der Jugend, schubweiser Verlauf mit Stillstand im Adoleszentenalter, wiederholte Femurspontanfrakturen,

Lokalisation, Form und Histologie der Skeletbefunde, der normale Blutchemismus, das Fehlen eines Epithelkörperchenadenoms stimmen so vollkommen mit den Anforderungen von *Lichtenstein* und *Jaffe* überein, daß an der Diagnose *polyostotische fibröse Dysplasie* kein Zweifel möglich erscheint. Es handelt sich allerdings um einen Fall von einer Ausdehnung der Skeletprozesse, wie er bis heute noch nie beschrieben worden ist und erstmals sind als seltene Nebenerscheinung, die aber offenbar mit der Ätiologie und der Pathogenese der Krankheit in engster Beziehung steht, parostale Fibromyxome in der am stärksten veränderten Gliedmaße beschrieben worden. Alle klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde lassen ferner keine Unklarheit darüber, daß es sich bei der polyostotischen fibrösen Dysplasie um eine selbständige Skeleterkrankung handelt.

Die *klinische Diagnose* schwankte zwischen Osteodystrophia fibrosa generalisata *Recklinghausen* und Ostitis deformans *Paget* mit sarkomatöser Entartung. Die *Recklinghausensche* Knochenerkrankung erschien auf Grund der ausgedehnten Cystofibromatose des Skeletes wahrscheinlicher, trotzdem keine generalisierte Skeleterkrankung vorlag, der Blutchemismus normal war und ein Epithelkörperchenadenom nicht nachgewiesen werden konnte. Die polyostotische Beschränkung der Skeletveränderungen ließ auch an Ostitis deformans *Paget* denken, doch sprachen die röntgenologischen Veränderungen an den einzelnen Knochen, vor allem aber die Verteilung der Skeletprozesse, die Erkrankung der Fibulae mit hochgradiger Deformierung und das Intaktbleiben von Schädel und Wirbelsäule gegen diese Diagnose.

Im Nachfolgenden sollen nun, unter Berücksichtigung der Literaturerfahrungen, die Verteilung, Morphologie und Entwicklungsgeschichte der Skeletprozesse geschildert werden und im Anschluß daran die klinische Symptomatologie und differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber Ostitis deformans *Paget*, Ostitis fibrosa generalisata *Recklinghausen* und solitären Knochencysten dargestellt werden.

Im Schrifttum sind zahlreiche Beobachtungen von polyostotischer fibröser Dysplasie niedergelegt, die, wie wir schon eingangs erwähnt haben, größtenteils unter anderen Diagnosen veröffentlicht worden sind. Sie sind in Tabelle 1—4 nach Alter, Geschlecht, Verteilung der Krankheitsherde zusammengestellt, soweit die rein literarische Beurteilung der Beobachtungen nachträglich eine zuverlässige Umteilung ermöglichte. Von diesen Fällen sind die Beobachtungen *Mikulicz* 4 (21), *Meyerding* (68), *Moll* (74, 75), *Bergmann* (113), *Priesel* und *Wagner* (130), *Meyer-Borstel* 9 (168), von *Haslhofer* in seiner Sammelstatistik 1934 im Handbuch von *Henke-Lubarsch-Rössle* noch der *Recklinghausenschen* Knochenkrankheit zugezählt worden.

Für die Erforschung und Diagnose der Knochenerkrankungen mit Markfibrose ist eine klinische und pathologisch-anatomische Skelet-

gesamtuntersuchung unerlässlich. Jede monostische oder polyostische Skeleterkrankung hat ihre bestimmten *Lieblingslokalisationen*, sowohl in *bezug auf das Gesamtskelet* als auch in *bezug auf den einzelnen Knochen* (Epiphyse, Metaphyse, Diaphyse, cortical, zentral). Die *Gesetzmäßigkeiten in der Lokalisation* sind auch für die Diagnose, insbesondere für die röntgenologische Diagnose, der polyostotischen fibrösen Dysplasie entscheidend. Die wesentlichsten Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Die polyostotische fibröse Dysplasie ist eine *monostische, oligostische oder polyostische, aber nie eine generalisierte Skeleterkrankung*.

2. *Bevorzugt sind die langen Röhrenknochen und die zugehörigen lateralen Abschnitte des Schulter- und Beckengürtels*. Bei vielen Krankheits-herden sind häufig auch die Schädelbasisknochen mit ergriffen. Selten finden sich Veränderungen an Rippen, Mittelhand- und Mittelfußknochen und Phalangen. Zu den Besonderheiten gehört das Freibleiben der Hand- und Fußwurzelknochen und der Wirbelsäule. Selbst bei ausgedehnter fibrocystischer Erkrankung des Beckens bleibt das Sacrum intakt.

Tabelle 1. Monostische und diostische Typen.

Autor	Fall Nr.	Geschlecht	Alter im Krankheitsbeginn	Alter zur Zeit der Untersuchung	Lokalisation	Histologie	Spontaufaktur	Calcium in mg-%	Phosphor in mg-%
Bergmann	9	♂	9	17	Femur				
Bergmann	16	♂	10	20	Femur bds. (Hirtenstab)				
Meyer-Borstel	7	♀	16	34	Femur (prog. Cyste im RB)				
Kienböck	Abb. 9	♂	8	30	Femur prox. $\frac{1}{2}$ (Hirtenstab)				
Freund-Meffert	21	♀	10	12	Femur prox. $\frac{2}{3}$ (Hirtenstab)	Markfibrose mit Faserknochen und Osteoid			
Freund-Meffert	22	♂	12	21	Femur	fibr. Gewebe	Femur	11,6	3,8

Zähne und Zahnentwicklung sind nicht gestört. Nur bei Erkrankung der Kieferknochen können die Zähne sekundär in Mitleidenschaft gezogen werden. Goldhamer beobachtete infolge spindeliger Auftreibung des Unterkieferastes ein Umkippen und Luxieren derselben.

3. Die polyostotische fibröse Dysplasie ist ein ausgesprochenes metadiaphysäres Skeletleiden. Epiphysen und Gelenke intakt. In seltenen Fällen kann, nach Schluß der knorpeligen Epiphysenfuge,

Tabelle 2. Oligostische,

Autor	Fall Nr.	Ge- schlecht	Alter im Krank- heits- beginn	Alter zur Zeit der Untersuchung	Lokalisation
<i>v. Mikulicz</i>	3	—	—	—	Femur, Tibia
<i>Burchard</i>		♀	1 $\frac{1}{4}$	4	Femur re., Tibia re.
<i>Willich</i>	14	♂	14	55	li. Beckenhälfte, li. Femur (Hirtenstab), li. Tibia, li. Fibulaköpfchen
<i>Gerulanos</i>	3	♀	10	—	re. Femur (Hirtenstab), re. Sitzbein
<i>Meyer-Borstel</i>	8	♀	12	25	Femur prox., re. Darmbein- schaufel und Pfannendach
<i>Telford</i>		♀	14	34	li. Femur (Hirtenstab), li. Tibia
<i>Turnbull</i>	5	♀	16	18	Femur re., Tibia re.
<i>Lièvre-Roux</i>		♀	20	20	Femur re., Os ileum li.
<i>Freund-Meffert</i>	24	♀	8	23	Humerus, Radius, Metacar- pus I, Phalange I
<i>Freund-Meffert</i>	25	♀	4	22	Femur, Tibia
<i>Lichtenstein</i>	1	♀	8	19, 29	Femur re. (Coxa vara), Tibia prox. bds., 7. und 9. Rippe bds.
<i>Lichtenstein</i>	3	♀	10	20	Femur li., Tibia li., Os ileum li.
<i>Lichtenstein</i>	4	♂	Kind- heit	47	Femur, Tibia

auch die Epiphysenspongiosa durch einwucherndes fibröses Mark zum Umbau gezwungen werden. Sekundäre Spätveränderungen im Sinne einer Arthronosis deformans finden sich besonders im Hüftgelenk.

4. Die Erkrankung der langen Röhrenknochen führt zur Ausweitung und Verbiegung des gesamten Schaftes und einer exzentrischen Atrophie der Compacta. Die platten Knochen des Schulter- und Beckengürtels zeigen einen fibrocystischen Umbau, die Schädelbasisknochen eine intensive Sklerose (*Bergmann, Borak-Doll, Goldhamer-Salzer, Turnbull* Fall 8), selten Cysten (*Garlock* Fall 3), die Schädeldachknochen eine Verdickung der Tabula externa. Am häufigsten finden sich Veränderungen in der Occipitalschuppe; diese überschreiten die Mittellinie auch in sonst ausgesprochen unilateralen Erkrankungsfällen.

5. Die Veränderungen nehmen von proximal nach distal an Ausdehnung ab, sowohl in bezug auf das erkrankte Glied als auch in bezug auf den erkrankten Skeletteil, und sind immer asymmetrisch ausgebildet. Halbsseitenformen scheinen die linke Seite zu bevorzugen.

6. Besonders charakteristisch für die polyostotische fibröse Dysplasie ist die Kollektivität der erkrankten Knochen, indem meist eine geschlossene

## vorwiegend monomele Formen.

Histologie	Spontanfrakturen	Serum-Calcium in mg-%	Serum-Phosphor in mg-%	Phosphatase
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—
typisch	Femur	—	—	—
typisch, mit Ausdiff. v. verkalkten und unverkalkten Knorpelinseln	Femurinfraction	—	—	—
typisch	Femur, Pseudarthrosenbildung	—	—	—
typisch + Knorpel	Femur	normal	1/4	—
	Femur	9,9	3,5	0,248 mg nach Kay
—	—	normal	—	—
—	Humerus S, 20 und 23j. Radius	10,7	3,4	5,4 B.E.
—	—	9,2	3,2	—
typisch	—	EK. nicht gefunden		
typisch, kleine Knorpelinseln	—	10,4	3,4	17,1 B.E.
typisch	—	10,9	3,9	12,4 B.E.
typisch	—	10,0	2,7	4,1 B.E.

Kette von Knochen Krankheitsherde aufweist. *Kienböck* spricht von einem *Strahlen- oder Achsentypus*. Am häufigsten sind folgende Kombinationen: halber Schultergürtel mit Bevorzugung der schultergelenknahen Abschnitte, Humerus, Radius, Metacarpus I oder halber Beckengürtel ohne Sacrum, Femur, Tibia, Metatarsus I. Diese Verteilung der Krankheitsherde erinnert stark an die Melorrhoeostose, doch umfaßt die Veränderung bei der polyostotischen fibrösen Dysplasie den gesamten Schaftquerschnitt. Von Hand- und Fußknochen sind insbesondere die Mittelhand- und Mittelfußknochen und die Grundphalangen des ersten Strahles verändert.

7. Die Häufigkeit, mit der die einzelnen Knochen erkranken, ist folgende:

Femur . . . . .	36mal	Radius . . . . .	9mal
Tibia . . . . .	24 „	Metacarpalia . . . . .	8 „
Beckenknochen . . . . .	15 „	Zehenphalangen . . . . .	8 „
Humerus . . . . .	12 „	Fingerphalangen . . . . .	6 „
Fibula . . . . .	10 „	Schädelbasis . . . . .	6 „
Metatarsalia . . . . .	10 „		

Tabelle 3. Polyostische, vorwiegend

Autor	Fall Nr.	Geschlecht	Alter im Krankheitsbeginn	Alter zur Zeit der Untersuchung	Lokalisation
<i>Moll</i>	1	♀	?	59	Re. Humerus, Radius bds., Ulna bds., Beckenschaufeln bds.
<i>Turnbull</i>	7	♀	26	27	re. Humerus, re. Radius, Becken, Acetabulum, Os ischii li.
<i>Turnbull</i>	8	♂	10	12	Femur bds., Humerus li., Radius li., Metacarpus III/II, Phalangen III/II, Osteom der Parietooccipitalgegend
<i>Borak-Doll</i>		♀	6	10 Pub. praecox, Hypertrophie d. Warzenhofes, kein EK.-Tumor op. gefunden ( <i>Mandl</i> )	Krankheitsherde alle li.: Femur (Hirtenstab), Tibia, Fibula, alle Grundphalangen d. Zehen, Metatars. I, II und V, Humerus, Ulna, Radius, einzelne Phalangen und Metacarp., Becken, Hinterhauptbein (Sklerose)
<i>Goldhamer-Salzer</i>		♀	2	9 Pub. praecox Nackennaevus	li. Femur, li. Tibia, li. Fibula, Metatarsalia I—V, Grundphalangen. Metacarp. I—V, Grundphalangen, Os pubis, Schulterblatt, Schädelknochen (Os occipit., temp., sphen., ethmoid., zygomat.)
<i>Freund-Meffert</i>	19	♀	11—12	?	Femur, Tibia (corticale Cysten), Humerus
<i>Freund-Meffert</i>	20	♀	1—1½	?	Tibia, Dia- und Metaphyse bds., Fibula bds.
<i>Freund-Meffert</i>	23	♀	5	13	ausschl. links: Femur (Hirtenstab), Tibia, Metatarsus I, Phalange I, Humerus, Radius (S-Form), Metacarpus I, Phalangen I
<i>Albright, Butler, Hampton, Smith</i>	1	♀	8	23, Pub. praecox m. Pigmentation u. endokriner Dysfunktion	r. Beckenhälfte, r. Femur, r. Tibia u. Fibula, r. Humerus, rechte Ulna, 2 Rippen, Schädel
<i>Lichtenstein</i>	2	♀	5	22	Femur re. (Hirtenstab), Tibia, Os pubis und ischii bds., 8. BW., 7./8. Rippe, Os occip., Os pariet.
<i>Mondor, Ducroquet, Leger, Laurence</i>		♀	7	Pubertas praecox, Pigmentation.	li. Os pubis, li. Os ileum, li. Femur, li. Tibia u. Fibula, li. Scapula, li. 9.—12. Rippe

Erkrankungsherde sind vereinzelt beschrieben worden in: Rippen, Schulterblättern, Elle, Brustbein, Schlüsselbein, Unterkiefer, Talus, Calcaneus und Wirbel.

## unilaterale-bimale Typen (Halbseitentypen).

Histologie	Spontanfrakturen	Serum-Calcium in mg-%	Serum-Phosphor in mg-%	Phosphatase
—	Humerus, zweimal Ulna	—	—	—
—	—	9,8	3,0	0,363 mg nach Kay
—	Femur, Humerus	10,4	3,5	0,912 mg nach Kay
—	Femur, 6, 8, 9j.	19,8	—	—
typisch	Femur 5 und 9j.	11,38 12,2	5,0	—
—	—	normal	—	—
typisch	Tibia, Fibula mit Pseudarthrose Femur 6j.	normal 11,1	normal 3,9	32,5 B.E.
typisch	Femur (7 ×) Humerus	9,4 10,4	2,4 3,4	3,9 B.E. 6,8 B.E.
typisch	Femur	10,0 9,8	2,0 2,2	18,1 B.E. 22,6 B.E.
typisch	Femur	11,0	—	16,1 B.E.

8. Nach Zahl und Lokalisation lassen sich folgende Typen unterscheiden (Abb. 18):

Tabelle 4. Polyostisch-

Autor	Fall Nr.	Geschlecht	Alter im Krankheitsbeginn	Alter zur Zeit der Untersuchung	Lokalisation
<i>v. Mikulicz</i>	4	?	? Kindheit	?	Femur bds., Tibia, Radius
<i>Bergmann</i>	7	♀	8	21	Femur bds. (Hirtenstab) li., Tibia bds. Calcaneus li., Talus li., Metatarsus IV li., Grundphalanx II li., Humerus li., Metacarpus IV/V re., Os ischii re., Scapula bds. (Gelenkgebiet)
<i>Bradfield</i> <sup>1</sup>	—	♂	6		Femur bds., Fibula bds., Tibia bds., Becken, Humerus bds., Wirbelsäule Schädel
<i>Priesel und Wagner</i> <sup>2</sup>	1	♂	11	13	re. Femur (Coxa vara), Tibia bds., re. Fibula, re. Os ileum, re. Humerus (Schädel intakt)
<i>Garlock</i>	3	♀	Kindheit	47	li. Femur, li. Humerus, re. Becken, 2 li. Rippen, Os occipitale
<i>Uehlinger</i>		♂	11	67	Femur bds., Fibula bds. Radius re., Becken, Scapula bds., Brustbein, Tibia ...

a) diffuser monostischer und diostischer Typus,

b) monomeler Typus (Achsentypus),

c) bimeler unilateraler Typus (Halbseitentypus),

d) polyostischer bilateraler Typus.

In den Tabellen I—4 sind 35 Beobachtungen des Schrifttums nach dieser Klassifikation zusammengestellt. Am häufigsten sind die Achsen- oder Halbseitentypen mit einer Beteiligung von 2—5 Knochen, während monostische und diostische Formen und Erkrankungen aller vier Glieder selten sind. Mit zunehmender Untersuchung des Gesamtskeletes dürften natürlich die vielknochigen Formen immer häufiger werden. Erkrankung nur eines einzelnen Knochens findet sich in der Zusammenstellung 6mal, Erkrankung von 2 Knochen 9mal. Alle diese Zahlen entsprechen Minimalzahlen.

Beim Achsentypus ist die untere Extremität wesentlich häufiger erkrankt als die obere. Weit aus an erster Stelle steht die Kombination von Femur-Tibia. Der Radius erkrankt wesentlich häufiger als die Ulna, die Tibia wesentlich häufiger als die Fibula. Ausnahmsweise sind nicht

<sup>1</sup> Typischer Fall: Erkrankungsalter, Stillstand mit 18 Jahren, Femurspontanfrakturen, normaler Blutchemismus, Histologie.

<sup>2</sup> Typischer Fall: Erkrankungsalter, keine Progredienz, Femurspontanfrakturen, normaler Blutchemismus, typischer Röntgenbefund, kein Epithelkörperchenadenom.



rum- osphor mg-%	Phosphatase
---	---
normal	
4,8	
3.2 (3,4)	4 B.E. (5,7 B.E.)
3,3	normal

lern die symmetri-  
Fall *Freund-Meffert*

en die Abbildungen  
ers charakteristisch

Die ausgeweiteten  
stischen, porzellan-  
rkom erinnert, hart  
in die Epiphysen-  
nitten auf die sub-  
restliche Markraum  
eingenommen wird.  
gereiftem, mittelzell-  
degewebe, in das in  
sch schlanke Faser-  
erner alle Übergänge  
lgewebe. Der Faser-  
m macerierten Prä-  
Die Schaftcompacta  
periostale Knochen-

neubildung finden sich keine. Entzündliche Infiltrate, Riesenzellgeschwülste, Cysten habe ich auf zahlreichen Schnitten nie nachweisen können, ebensowenig einen Umbau des Faserknochens in lamellären Knochen.

In der Entstehungsgeschichte dieser eigenartigen Skeleterkrankung sind zu unterscheiden die *morphologische* und die *zeitliche Entwicklung*.

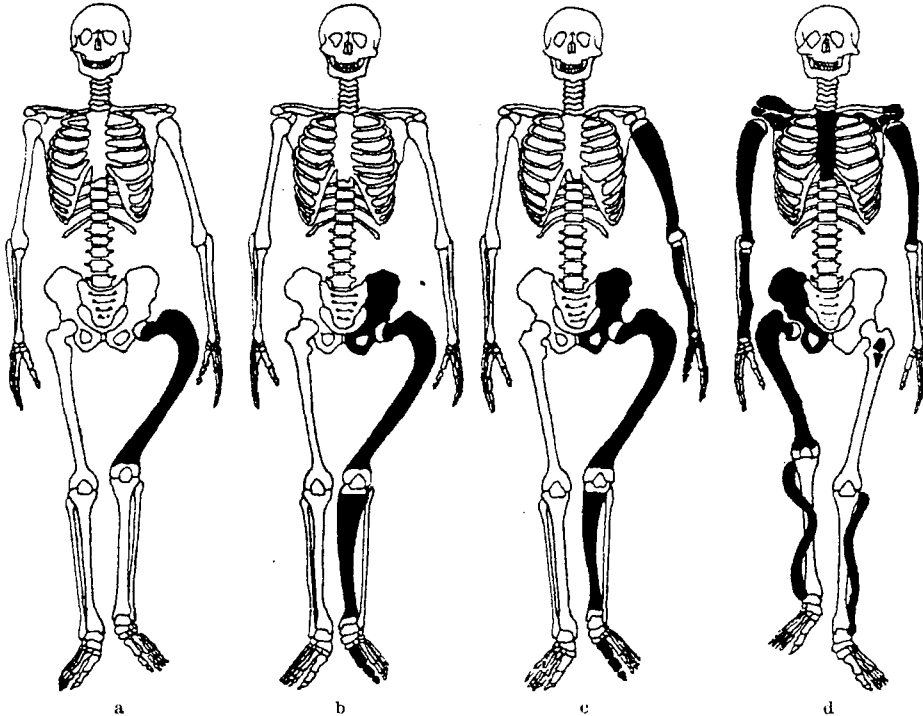


Abb. 18. Osteofibrosis deformans juvenilis. a Diffus monostotischer Typus. b Monomelischer Typus. c Unilateraler Typus. d Bilateraler Typus.

Nach den klinischen Beobachtungen *Bergmanns*, *Bradfields* und nach den pathologisch-anatomischen Befunden darf man sich über die morphologische Entwicklung der polyostotischen fibrösen Dysplasie folgende Vorstellungen machen. Zu unterscheiden sind *Prozesse I. Ordnung* und *Prozesse II. Ordnung* oder *unspezifische Sekundärererscheinungen*. Bei den Prozessen I. Ordnung sind wiederum zu trennen Früh- und Spätveränderungen.

Die *Krankheit beginnt mit einem Ersatz des Schaftmarkes durch fibröses Mark*. Ob die Bildung der zentralen Markfibrose nur in der proximalen Metaphyse der langen Röhrenknochen oder gleichzeitig an verschiedenen Schaftstellen erfolgt, ist unsicher, wahrscheinlicher ist das erstere, da auch in Spätfällen die hämosiderotischen Markreste vorwiegend auf die

distale Metaphyse beschränkt sind (s. S. 262) und die Prozesse in der proximalen Metaphyse immer viel großartiger entwickelt sind als in der distalen. Das fibröse Markgewebe dringt dann von innen in die *Havers*-schen Kanäle der Compacta vor und führt zu einer myelogenen exzentrischen Compactaspongiosierung und streckenweise zu einer Auflösung derselben bis an die äußere Generallamelle. Gleichzeitig erfolgt eine Schaftausweitung, sei es, indem die verdünnte Compacta in den statisch belasteten Knochen unter dem Druck des Körpergewichtes einfach auseinandergebogen wird, wahrscheinlicher noch, weil die dünnen Compactalamellen unter dem Binnendruck des wuchernden fibrösen Markzylinders auseinandergetrieben werden. Für diesen Mechanismus spricht insbesondere die Ausweitung der Humerusschäfte und daß die Erkrankung nie zu einer Verkürzung, sondern gelegentlich sogar zu einer Verlängerung der Röhrenknochen führt. Auch wird in allen histologischen Befunden übereinstimmend angegeben, daß eine periostale Knochenneubildung nicht nachzuweisen sei. Es besteht also offenbar keine Verlagerung der Compacta nach außen durch periostale Apposition von neuem Knochen und Resorption von innen. Von der exzentrischen Compactazerstörung bleiben nur wenige Leisten, entsprechend den mechanischen Anforderungen an den Knochen, verschont. Der ganze Prozeß führt zu einer gewaltigen Auftreibung der Knochen, zur hirschartigen Verkrümmung der Femora, zur keulenförmigen Anschwellung der Fibulae, wie sie besonders eindrucklich auch in den Röntgenbildern zum Ausdruck kommt. In den flachen Knochen dürfte der Prozeß ebenfalls durch eine zellarme Markfibrose mit Resorption und Umbau der Spongiosa im Sinne der sklerotischen Atrophie und exzentrischen Verlagerung der Corticalis eingeleitet werden. Als Spätprozeß, wohl hauptsächlich als Auswirkung eines Belastungsreizes, ist die Ausdifferenzierung von Faserknochengittern im zentralen Markzylinder anzusprechen, die als Folge der größeren statischen und dynamischen Anforderungen an die Röhrenknochen der unteren Extremitäten in Femur, Tibia und Fibula viel ausgedehnter ist als in den weniger belasteten Oberarmknochen. Wesentlich seltener ist die Ausdifferenzierung von Knorpelinseln mit verkalkter oder unverkalkter Grundsubstanz und von großzelligem Knorpel mit Reduktion der Grundsubstanz auf ein Gitter. Diese Knorpelinseln bilden sich direkt aus dem Bindegewebe, indem die kollagenen Fibrillen durch hyaline Massen maskiert werden (*Gerulanos-Dürck* Fall 3, *Telford*, *Lichtenstein* Fall 3). Eine Ossifikation der Knorpelinseln nach dem Vorgang der enchondralen Ossifikation ist bis heute nie beobachtet worden, erscheint aber durchaus möglich und könnte ebenfalls zur Erklärung der zunehmenden Kalkdichtigkeit der Knochen im Spätstadium dienen.

Die Ausdifferenzierung von Knochen im fibrösen Mark ist auch röntgenologisch sehr gut zu verfolgen. So zeigen im Fall *Bradfield* die

frühen Röntgenbilder einen großkammerigen cystischen Umbau der langen Röhrenknochen, die Spät-röntgenbilder eine kleinfleckige Osteosklerose. Ein weiterer Spätprozeß ist der Umbau der epiphysären Spongiosa, wobei in der Regel die lamelläre Spongiosa durch Mosaikknochen ersetzt wird. Die Hämosiderose und Fibrinausscheidung in den Markinseln ist auf Knochenmarksblutungen zurückzuführen. Die Erscheinung ist theoretisch außerordentlich wichtig, indem sie zeigt, daß eine Knochenmarksblutung, selbst bei vorgeschrittener Markfibrose, niemals imstande ist, auch unter den besonderen Bedingungen des in einer Knochenschale eingeschlossenen Blutergusses (*Looser*) ein resorptives Granulom im Sinne einer gutartigen Riesenzellgeschwulst zu erzeugen. Besonders instruktiv ist in dieser Beziehung der Fall *Bradfield*. In einer Probe-excision aus dem Humerus fanden sich zahlreiche blutgefüllte Cysten mit vereinzelt Riesenzellen, aber keine Riesenzellgeschwülste (*Elmsly*).

Als Prozesse II. Ordnung sind die *Spontanfrakturen* und *Belastungsdeformitäten* zu werten. Besonders charakteristisch sind Spontanfrakturen und Verbiegungen der Oberschenkelknochen, die zunächst eine Coxa vara-Stellung, später die hirtentabähnliche Umformung zur Folge haben. Die Spontanfrakturen, oft mehrere in der Zahl, heilen im wesentlichen rasch und ohne Callusbildung. Die rein statischen Formveränderungen beschränken sich auf bogenförmige Verbiegungen oder mehr spiralförmige Torsionen (Fibula) und halten sich in mäßigen Grenzen. Am Becken führt der Druck des Femurkopfes bei einseitiger Erkrankung zur asymmetrischen Kartenherzform des Beckeneinganges (*Goldhamer, Uehlinger*).

Einzelne Röhrenknochen zeigen gleichzeitig eine ausgesprochene Verlängerung, wie wir sie in unserem Falle in beiden Fibulae feststellen konnten, mit einer Längendifferenz gegenüber den Tibiae von +2 cm. *Willich* konnte in seiner Beobachtung 19 eine Tibiaverlängerung von 5 cm feststellen, *Freund-Meffert* in Fall 24 eine Oberarmverlängerung von 3 Zoll.

Noch nie ist auf dem Boden der polyostotischen fibrösen Dysplasie eine sarkomatöse Entartung beobachtet worden.

Die *zeitliche Entwicklung* der Krankheit geht klar aus der interessanten Beobachtung *Bergmanns* hervor, der seinen Fall als Übergangsform von der monostischen Ostitis fibrosa localisata unter dem Bilde der solitären Trochantercyste zur Ostitis fibrosa generalisata veröffentlicht hat. Beschränkung der Knochenveränderungen auf einzelne Skeletabschnitte, Form der Veränderungen, histologisches Strukturbild und die klinischen Angaben stimmen aber so vollständig mit den Symptomen der polyostotischen fibrösen Dysplasie überein, daß diese Diagnose gesichert erscheint (Abb. 19).

8jähriges Mädchen. Linksseitige path. Oberschenkelfraktur infolge mehrkammeriger Cyste im proximalen Femurdrittel. Mit 11 Jahren Excochleation des

oberen Femurschaftes. Implantation von zwei Tibiaspänen. Heilung unter hirsentabähnlicher Verkrümmung. Nach einer Latenzzeit von 9 Jahren zweiter Schub, der im Verlaufe von  $1\frac{1}{2}$  Jahren zur Spongiosierung der gesamten Schaftcompacta bis an die distale Epiphyse und zum Umbau der Kopfspongiosa führt. Gleichzeitig treten neue Krankheitsherde auf im anderen Femur, in beiden Tibiae, im linken Humerus, in den Gelenkpfannen beider Schulterblätter, im Calcaneus, Talus, Metatarsale IV, Grundphalanx II links, Metacarpale IV und V rechts, Metacarpale I links, Grundphalanx IV links. Schädel, Wirbelsäule und Schlüsselbein sind auch nach dem zweiten Schub noch unverändert.

Zu unterscheiden sind die *axiale Ausbreitung* im erkrankten Knochen und das *Auftreten neuer Herde* in weiteren Knochen, wobei meist eine typische Reihenfolge innegehalten wird. Der älteste und erste Herd liegt in der proximalen Metaphyse. Die unteren Extremitäten werden vor den oberen ergriffen. Sehr gut ist die Progredienz der Prozesse, insbesondere der Übergang der monostischen in die diostische Erkrankung, in Fall 8 von *Meyer-Borstel* zu verfolgen.

12jähriges Mädchen. Röntgenologisch taubeneigroße Cyste im rechten Femur. Nach 8 Jahren Cyste auf das Doppelte angewachsen. Im folgenden Jahr Ausdehnung der Herde von der Trochantergegend bis in Femurmitte, neue Herde in der rechten Beckenschaufel. Mit 25 Jahren ist der gesamte Femur vom Kopf bis zu den Kondylen im Röntgenbild mit Cysten durchsetzt, ebenso die rechte Darmbeinschaufel bis an die Art. sacro-iliaca.

Die Krankheit beginnt in der Jugend, am häufigsten zwischen 5 und 15 Jahren, nur ausnahmsweise nach dem 15. Lebensjahr (*Turnbull* Fall 7, Beginn mit 26 Jahren). Mittleres Erkrankungsalter 10 Jahre. Das Fortschreiten erfolgt schubweise, wird von jahrelangen Ruhestadien unterbrochen, bis im Adoleszentenalter zwischen 20 und 25 Jahren ein spontaner Stillstand der Primärprozesse erreicht wird, im Fall *Bradfield* mit 18 Jahren, im Fall *Bergmann* mit  $21\frac{1}{2}$  Jahren, in unserem Fall mit 20 Jahren. Das weitere Unverändertbleiben der Skeletprozesse konnten wir bei unserem eigenen Fall bis an das Lebensende, d. h. über eine Zeitspanne von 47 Jahren beobachten, *Telford* in seinem Fall seit dem

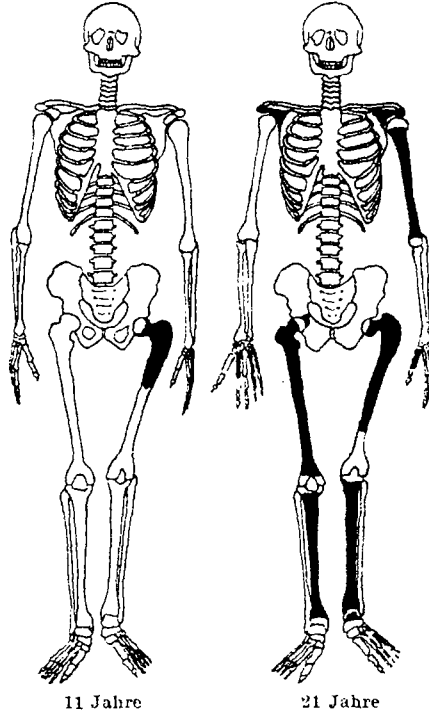


Abb. 19. Polyostotische fibröse Dysplasie, Fall *Bergmann*. Arch. klin. Chir. 136, 141.

14. Lebensjahr über 20 Jahre, und *Willich*, in seiner Beobachtung 14 ebenfalls seit dem 14. Lebensjahr über 36 Jahre.

Trotz Fortschreitens der Knochenprozesse führt die Krankheit im allgemeinen zu keinen wesentlichen Funktionsstörungen der Gelenke (*Turnbull*), da die Epiphysen überhaupt nicht oder nur spät und nur teilweise in den Krankheitsprozeß mit einbezogen werden. Die Krankheit und die Schübe werden in der Regel durch *Spontanfrakturen* eingeleitet, besonders Oberschenkelfrakturen im Trochantergebiet, die zunächst zu einer Coxa vara und schließlich zu einer hirschartigen Verkrümmung des Femurs führen, welche für die polyostotische fibröse Dysplasie besonders charakteristisch ist. Die direkten Folgeerscheinungen sind Verkürzung und Innenrotation des erkrankten Beines, Hemmung der Abduktion und Schmerzen im Hüftgelenk. In der Vorgeschichte unseres Falles sind z. B. drei Spontanfrakturen des Femurs an gleicher Stelle im Alter von 11, 12 und 20 Jahren vermerkt. Die Frakturen kommen rasch und ohne wesentliche Callusbildung zur Ausheilung. Bei einer Gesamtzahl von 35 Fällen finden sich 16mal Spontanfrakturen des Femurs, von denen eine in Pseudarthrose überging (*Meyer-Borstel* Fall 8). Nur 3mal sind Spontanfrakturen des Humerus erwähnt (*Turnbull* Fall 8, *Moll* Fall 1, *Freund-Meffert* Fall 24), ein einziges Mal eine Spontanfraktur der Ulna (*Moll* Fall 1), des Radius (*Freund-Meffert* Fall 24), der Tibia und Fibula (*Freund-Meffert* Fall 20). Die nicht durch Spontanfrakturen bedingten Knochendeformitäten halten sich fast durchwegs in bescheidenen Grenzen, so daß sie äußerlich nicht sichtbar sind. Die geschwulstartige Auftreibung des lateralen Endes der rechten Clavicula bildet eine Ausnahme.

Die Untersuchung der inneren Organe ergibt einen normalen Befund, insbesondere auch an den innersekretorischen Drüsen, soweit sie einer direkten oder funktionellen Untersuchung zugänglich sind. *Epithelkörperchenadenome* werden nicht gefunden, weder bei der Palpation noch bei einer operativen Freilegung des Halsgebietes. Dies ist sowohl durch unseren Sektionsbefund wie durch zahlreiche Operationsversuche bestätigt, die zur Entfernung eines Epithelkörperchenadenoms vorgenommen wurden auf Grund der Fehldiagnose Osteodystrophia fibrosa generalisata (Fall *Borak-Doll*, von *Mandl* kein Epithelkörperchenadenom gefunden; Fall 22 *Freund-Meffert*, alle vier Epithelkörperchen normal; Fall 23 *Freund-Meffert*, zwei normale Epithelkörperchen entfernt; Fall 3 *Garlock*, 2mal vergeblich operativ nach einem Epithelkörperchenadenom gesucht; Fall 1 *Lichtenstein*, kein Epithelkörperchenadenom gefunden; Fall *Priesel-Wagner* durch *Gold* ein normales Epithelkörperchen entfernt; Fall 8 *Turnbull*, bei der Operation drei normale Epithelkörperchen gefunden). Auch in den mit Pubertas praecox vergesellschafteten Fällen sind bis heute Veränderungen an den endokrinen Organen nicht nachgewiesen worden (*Albright* und Mitarbeiter).

Eine Schädigung der Blutbildung ist trotz der ausgedehnten Markfibrose nicht zu erwarten, da diese die eigentlichen Blutbildungsstätten (Wirbelsäule) verschont. Die makroplane Anämie unseres Falles dürfte mit der hämatogenen Tuberkulose und einer tuberkulotoxischen Leberschädigung in Beziehung stehen.

Die chemische Untersuchung des Blutes in bezug auf Calcium und Phosphor ergibt fast durchwegs normale Verhältnisse. In den zahlreichen *Calciumbestimmungen* liegen die Werte um 10 mg-% und zeigen nur geringe Schwankungen nach unten wie nach oben (9,2 mg-% Fall 26 *Freund-Meffert*, 12,2 mg-% Fall *Goldhamer-Salzer*). Nur *Borak* und *Doll* geben bei einem 6jährigen Mädchen mit halbseitiger polyostotischer fibröser Dysplasie und Pubertas praecox einen stark erhöhten Calciumwert von 19,8 mg-% an. Es wäre denkbar, daß diese Hypercalcinämie mit der großen Zahl der Krankheitsherde in einer Wachstumsperiode in Zusammenhang steht, doch liegen die Verhältnisse offenbar nicht so einfach, da *Priesel* und *Wagner* in ihrem Fall 1 bei einem 13jährigen Knaben mit ebenfalls zahlreichen Skeletherden einen normalen Kalkspiegel im Blut feststellen konnten. *Kalkstoffwechseluntersuchungen* sind selten durchgeführt worden, *Turnbull* stellt in seinem Fall 8 eine um das zweifache erhöhte Kalkausscheidung in Urin und Faeces fest, ebenso *Borak-Doll* und *Goldhamer*. *Garlock* ermittelte in seiner Beobachtung 3 bei einer 47jährigen Frau eine negative Calciumbilanz. Diese Angabe darf nicht überschätzt werden, es sind an dem Untersuchungsergebnis mit *Jaffe* berechtigte Zweifel möglich, da es sich um einen vollständig stabilisierten Krankheitszustand gehandelt hat und irgendwelche Knochenumbauprozesse in diesem Zeitpunkt kaum stattgefunden haben dürften. Es ist *Jaffe* jedenfalls darin recht zu geben, daß wesentliche Störungen des Calciumstoffwechsels nicht zu erwarten sind, da es sich bei der polyostotischen fibrösen Dysplasie um eine lokalisierte Skeleterkrankung mit außerordentlich langsamem Verlauf handelt. Insbesondere dürfte der Calciumstoffwechsel nach Abschluß der Entwicklungsperiode vollständig normalisiert sein.

Die *Serumphosphate* sind normal. Die Werte schwanken zwischen 2 und 5 mg-% (Fall *Goldhamer-Salzer*, Fall 2 *Lichtenstein*). Am häufigsten liegen die Werte zwischen 3,0—3,8 mg-%.

*Plasmaphosphatase*. Die Phosphatase ist ein Enzym, das den anorganischen Phosphor aus organischen Phosphorverbindungen abspaltet und eine spezifische Rolle bei der Ablagerung und Erhaltung des Calcium und Phosphor in den Geweben spielt (*Haslhofer*). Nach den Untersuchungen von *Bodansky* und *Jaffe* führt im allgemeinen die reine Knochenzerstörung nicht zu einer Erhöhung der Phosphatase, dagegen zeigen Skeleterkrankungen mit starker Knochen- oder Osteoidneubildung starke Erhöhung der Phosphatasewerte. Der Mittelwert für Erwachsene beträgt 2,6 *Bodansky*-Einheiten und schwankt zwischen

1,6 und 4 Einheiten auf 100 ccm Serum. Bei Kindern zwischen 1 und 15 Jahren beträgt der Mittelwert 7,5 Einheiten, die Grenzwerte betragen 3,5—15 Einheiten. Mit zunehmendem Alter nimmt die Phosphatase ab. *Turnbull* gibt den Gehalt an Phosphatase in Phosphormilligramm an, die nach dem Verfahren von *Kay* in Form eines anorganischen Phosphates aus einer Lösung von Natrium- $\beta$ -Glykophosphat bei 38° bei einem  $p_H$  von 7,6 bei Zusatz von 1 ccm Plasma in 48 Stunden befreit werden. Der Normalwert beträgt 0,15 mg. Die Plasmaphosphatase ist in der Entwicklungszeit der polyostotischen fibrösen Dysplasie im allgemeinen normal oder leicht erhöht, im Ruhestadium nach dem 20. Lebensjahr normalisiert, wie wir in unserer eigenen Beobachtung bestätigen können. Im Entwicklungsalter liegen die Werte zwischen 4 und 5,4 *Bodansky*-Einheiten oder 0,248—0,363 mg Phosphor nach *Kay*. *Garlock* und *Lichtenstein* fanden im Entwicklungsstadium Werte von 17, 18 und 22 *Bodansky*-Einheiten, *Freund-Meffert* im Fall 21 32,5 *Bodansky*-Einheiten. Nur selten werden sehr stark erhöhte Phosphatasewerte von 47 *Bodansky*-Einheiten (*Jaffe*) oder 0,912 mg Phosphor (*Turnbull* Fall 8) erreicht. Dieser letzte Wert wurde bei einem 12jährigen, in der zweiten Streckungsperiode stehenden Knaben gefunden mit zahlreichen Krankheitsherden und Spontanfrakturen von Humerus und Femur, so daß sich aus dem Zustandsbild die 6fache Erhöhung des Phosphatasewertes ohne weiteres verstehen läßt.

Das weibliche Geschlecht erkrankt doppelt so häufig wie das männliche. Das Verhältnis in unseren 29 Fällen beträgt 20 : 9. Die gleiche Geschlechtsverteilung zeigt auch die Ostitis fibrosa generalisata. Die Gründe hierfür sind vollkommen unklar.

Eine gewisse Sonderstellung nehmen die *Halbseitenformen der polyostotischen fibrösen Dysplasie* ein, die mit Pubertas praecox und Pigmentflecken vergesellschaftet sind und auf das weibliche Geschlecht beschränkt erscheinen. Sie sind bis heute als Osteodystrophia fibrosa unilateralis veröffentlicht worden, gehören aber zweifellos zum Formenkreis der polyostotischen fibrösen Dysplasie und sind niemals Abortivformen der *Recklinghausenschen* Krankheit. Einschlägige Beobachtungen von *Borak-Doll*, *Goldhamer-Salzer*, *Albright-Butler-Hampton-Smith* u. a. sind 1939 von *Mondor-Ducroquet-Leger-Laurence* unter Hinzufügung einer eigenen Beobachtung zusammengestellt worden, wobei nicht ohne weiteres alle angeführten Fälle der polyostotischen fibrösen Dysplasie zugerechnet werden dürften.

Die oft recht großen, landkartenartig begrenzten *Pigmentflecken* bevorzugen die Lendengegend und die unteren Extremitäten. Zwischen Verteilung der Pigmentflecken und Verteilung der Skeletherde besteht weder eine topographische noch eine innervatorische Übereinstimmung. Die Pigmentflecken sind schon bei der Geburt vorhanden oder entwickeln sich in den ersten zwei Lebensjahren. Histologisch findet sich eine reich-



liche Pigmenteinlagerung sowohl im Stratum basale wie in den Chromatophoren des Coriums, dagegen fehlen Naevuszellnester (*Albright* und Mitarbeiter, *MacCune* und *Bruch*, *Mondor* und Mitarbeiter). Die *Pubertas praecox* führt zu vorzeitigem Auftreten der Menses, in der Regel vor dem 7. Lebensjahr und vorzeitiger Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Nur in 9 Fällen sind auch beim männlichen Geschlecht Pigmentflecken beobachtet worden, einmal verbunden mit Gynäkomastie (*Albright*, *de Scoville* und *Sulkowitch*) aber nie mit *Pubertas praecox*. Vorzeitiges Auftreten von Knochenkernen (*Goldhamer*) und vorzeitiger Epiphysenschluß, wie das von *Mondor* und Mitarbeitern geschildert wird, stellen einen Ausnahmefund dar.

Aus dieser Gruppe sei der über mehrere Jahre beobachtete Fall *Goldhamer* kurz wiedergegeben:

9jähriges Mädchen. Seit dem 2. Lebensjahre menstruiert, Spontanfraktur des linken Femurs mit 5 und 9 Jahren. Beginn der Knochenveränderungen im Schädel-skelet links und im linken Trochanter. Mit 9 Jahren Längenüberschuß von 23½ cm. Verkürzung des linken Oberschenkels um 3½ cm, voll entwickelte sekundäre Geschlechtsmerkmale. Naevus pigmentosus im Nacken. Röntgenologisch diffuse Sklerose der linken Schädelbasis bei intaktem Innenohr (Sklerose des Os temporale, Proc. mastoideus, Os sphenoidale, Os ethmoidale mit Einengung der Nebenhöhlen, Os zygomaticum) der Lamina ext. des linken Schädeldaches und der spindelförmig aufgetriebenen linken Unterkieferhälfte mit Verdrängung und Umkippen der Zähne, des linken Proc. coracoideus der linken Scapula. Fibrocystischer Umbau der linken Beckenhälfte, des Trochantergebietes, des linken Femurs, der linken Tibia und Fibula. Verbreiterung, Compactaauflösung und längssträhniger Umbau der Spongiosa, aller Metacarpalia und Metatarsalia mit Ausnahme von zweien, und aller Finger- und Zehenphalangen, wobei die Veränderungen vom 5.—1. Strahl und von proximal nach distal an Intensität abnehmen. Die Knochenkerne entsprechen einem Alter von 15 Jahren. Alle Skeletveränderungen mit Ausnahme des Os occipitale unilateral. Innere Organe, Schilddrüse o. B. Kein EKT nachzuweisen. Blut-Ca. 11,38 mg-% und 12,2 mg-%. P 5 mg-%. Die Erkrankung wird von *Goldhamer* auf Grund der Röntgenbilder und der Probeexcision als unilaterale Osteodystrophia fibrosa Recklinghausen angesprochen. Zur Erklärung des eigenartigen Symptomenkomplexes aus unilateraler Sklerose und fibrocystischem Umbau der Knochen, innersekretorischen Störungen, Pigmentanomalien der Haut, muß *Goldhamer* zu sehr gezwungen erscheinenden, komplizierten Thesen seine Zuflucht nehmen; er führt die Symptome auf eine Interferenz von drei gleichzeitig wirkenden Noxen zurück. *Pubertas praecox* und fibrocystischer Knochenumbau werden als Folgeerscheinungen einer endokrinen Dysfunktion gedeutet, dazu kommt noch ein unbekannter Faktor, der für die Knochensklerose und ein solcher, der für die Unilateralität des Prozesses verantwortlich ist.

Die Ätiologie der polyostotischen fibrösen Dysplasie ist nicht geklärt. Früher Beginn, therapeutische Unbeeinflussbarkeit und Fehlen irgendwelcher entzündlicher Erscheinungen im klinischen und im Schnittbild weisen eindeutig darauf hin, daß die Knochenveränderungen auf einen *Anlagefehler* zurückzuführen sind. Die erkrankten Knochen sind normal lang, oder sogar verlängert, die Compacta an den Stellen, wo ihre ursprüngliche Breite an den Resten der inneren Generallamelle noch zu

erkennen ist, nicht verschmälert, so daß eine Störung der enchondralen oder periostalen Ossifikation als Ursache der polyostotischen fibrösen Dysplasie wohl ausgeschlossen werden kann. *Freund-Meffert, Garlock, Jaffe* und *Lichtenstein* bringen deshalb die Markfibrose mit einer Störung des Umbaues der primären in die sekundäre Spongiosa in Beziehung. *Garlock* spricht von einer angeborenen Störung der Funktion des knochenbildenden Mesenchyms, welche in einem Ersatz der Compacta und Spongiosa durch fibröses Mark und metaplastischen Faserknochen liege. Abgesehen davon, daß mit dieser Erklärung nicht viel gewonnen ist, ist sie zudem noch falsch, da die Epiphysenspongiosa in der Regel normal ist oder nur ausnahmsweise und sehr spät in den Umbauprozess mit einbezogen wird. *Das Besondere sowohl des makroskopischen wie des mikroskopischen Befundes bei der polyostotischen fibrösen Dysplasie ist die gewaltige zentrale Markfibrose in den Diaphysen der langen Röhrenknochen. Sie ist mehr oder weniger unabhängig von der Ausbreitung der Tela ossea,* im Gegensatz zu allen übrigen Skeleterkrankungen mit Markfibrose. Sowohl bei der Osteodystrophia fibrosa generalisata *Recklinghausen* wie bei der Ostitis deformans *Paget* und der Osteomalacie ist die Markfibrose streng an die Ausbreitung der Tela ossea gebunden. Das lockere fibröse Mark bildet Hüllen um die Knochenbälkchen, dringt unter Auflösung der Knochensubstanz in dieselben ein, kehlt sie aus oder schließt inselförmig ganze Balkengruppen ein. Immer aber bleibt die Markfibrose in ihrer Ausdehnung auf die ursprünglichen Compacta- und Spongiosagebiete beschränkt und der zentrale Markraum wird nicht in die Markfibrose mit einbezogen. Die Unabhängigkeit der Fibrose vom eigentlichen Knochengewebe zeigt sich ferner in der Tatsache, daß sowohl knorpelig wie bindegewebig vorgebildete Knochen (Claviculae, Schädeldach) in den Krankheitsprozeß mit einbezogen werden und daß sich vollständig knochenunabhängig, parostal Fibrome entwickeln können wie in unserer Beobachtung.

Eine besondere Analyse verlangen die Halbseitenformen (Tabelle 3). *Goldhamer* bezieht diese auf eine einseitige Sklerotomschädigung vor Vereinigung der Seitenteile und *Freund* denkt, in Berücksichtigung der Versuche *Bentzons*, an eine Anomalie des sympathischen Nervensystems. Es ist ganz klar, daß den Achsen- und Halbseitentypen ein übergeordneter Anlagefehler zugrunde liegen muß, über dessen genauere Beschaffenheit wir uns aber zur Zeit in Ermangelung eines größeren Sektionsmaterials noch keineswegs bestimmt äußern können. Zudem muß jeder Versuch einer Deutung der Pathogenese alle Typen der polyostotischen fibrösen Dysplasie, die monostischen wie die polyostischen, berücksichtigen. Vom Standpunkt der neueren Entwicklungsgeschichte scheint es mir nicht ausgeschlossen, daß die eigenartige halbseitige Verteilung der Skeletherde vielleicht mit einer Störung der Induktoren in Beziehung steht.

Im Anschluß an die Veröffentlichung eines Halbseitenfalles vergleicht *Freund* seine Beobachtung mit der *Ollierschen* Wachstumsstörung. Dieser Vergleich hat zweifellos etwas Bestechendes, besonders wenn man berücksichtigt, daß wir auch bei der Skelethondromatose eine gleitende Reihe vom solitären Enchondrom bis zur ausgedehnten Skelethondromatose aufstellen können. Zwischen diesen beiden Extremen finden sich die systematisierten Enchondromatosen der Metacarpalia, Metatarsalia und Phalangen, der langen Röhrenknochen (z. B. Fall *Speiser*) und die halbseitige *Olliersche* Dyschondroplasie. Der Unterschied würde nur darin liegen, daß wir bei der polyostotischen fibrösen Dysplasie eine Fehldifferenzierung des Markgewebes in fibrilläres Bindegewebe, bei der Skelethondromatose eine solche in Knorpelgewebe hätten. Bei beiden Krankheiten wird die *Tela ossea* erst sekundär in Mitleidenschaft gezogen. Diese Analogien sind verführerisch, aber doch falsch, da die Skelethondromatose mit dem enchondralen und periostalen Knochenwachstum in engster Beziehung steht (*Speiser*), während bei der polyostotischen fibrösen Dysplasie gerade ein solcher Zusammenhang sich nicht nachweisen läßt.

Der vollkommen normale Befund an den innersekretorischen Organen in unserer eigenen Beobachtung, der vielfach auch operativ bestätigte Befund normaler Epithelkörperchen, der normale Kalkstoffwechsel wie die nie generalisierte Verteilung der Skeletherde, scheinen darauf hinzuweisen, daß *endokrine Störungen* als Ursache der polyostotischen fibrösen Dysplasie nicht in Frage kommen. Dazu kommt noch, daß Pubertas praecox und Pigmentflecken fast ausschließlich bei weiblichen Kranken beobachtet werden, also als fakultative, den Knochenprozessen gleichgeordnete, aber nicht übergeordnete Symptome zu bewerten sind. Eine Verbindung zwischen den drei Symptomengruppen erscheint zunächst äußerst schwierig. Jedenfalls gehören Pigmentflecken und Pubertas praecox auf Grund fast gleichzeitiger Manifestationsperioden eng zusammen und läßt insbesondere die Pubertas praecox an eine zeitlich begrenzte Überfunktion der Nebennierenrinde denken. *Judassohn*, *Cehlinger* und *Maryot* haben seinerzeit nachgewiesen, daß es durch Auftropfen von Corticosteron (*Reichstein*) auf Zitzen von Meerschweinchen gelingt, eine *Vergrößerung und Hyperpigmentierung* dieser Zitzen zu erreichen. Die Vergrößerung beruht zum Teil auf einer Epithelwucherung zum Teil auf der Ausdifferenzierung des Brustdrüsenkörpers. Diese Erfahrungen legen den Gedanken nahe, daß Pubertas praecox und Hyperpigmentierung Folgeerscheinungen einer Überfunktion der Nebennierenrinde sind oder mit einer primären oder sekundären Hyperfollikulinämie in Beziehung stehen. *Albright* und Mitarbeiter konnten in einer ihrer Beobachtungen eine 6fach gesteigerte Follikulinausscheidung im Urin nachweisen, doch scheint mir das tatsächliche Bestehen einer Hyperfollikulinämie damit noch nicht gesichert zu sein, da das Follikulin im Urin offenbar mit dem Allen-Doisy-Test bestimmt wurde, welcher sowohl auf Corticosteron wie auf Follikulin ansprechen dürfte. Wir können nur sagen, daß durch die Untersuchung von *Albright* und Mitarbeitern bei den weiblichen Fällen von polyostotischer fibröser Dysplasie eine temporäre endokrine Störung, vielleicht eine Hyperfollikulinämie oder Überfunktion der Nebennierenrinde, wahrscheinlich gemacht ist. Es stellt sich aber weiter noch die Frage, ob nicht auch die *ossalen Prozesse* mit der hormonalen Störung in Beziehung gebracht werden können. Ich habe bei Besprechung der Histogenese der Knochenprozesse darauf hingewiesen, daß es sich um eine weitgehend knochenunabhängige, offenbar vom

Knochenmark ausgehende, also primär myelogene Fibrose handelt. Nun haben *Arnold, Hamperl, Holtz, Junkmann* und *Marx* in Experimenten an Hunden einwandfrei mit Follikulin Knochenmarksprozesse im Sinne einer Reizwirkung auf die neutrophilen Formen und Schädigung der Normoblasten und Megakaryocyten auslösen können. Wir besitzen somit im Follikulin einen Stoff, der Reaktionen sowohl im Knochenmark wie an den primären und sekundären Geschlechtsorganen, wie in der Epidermis auslöst, also an allen drei Organsystemen, die bei der polyostotischen fibrösen Dysplasie in Mitleidenschaft gezogen werden können. Damit gewinnt die Vorstellung, daß wir in dieser Krankheit vielleicht die Auswirkung einer Nebennierenrindenstörung oder eines oestrogenen Wirkstoffes zu suchen hätten, an Wahrscheinlichkeit. Das vorwiegende Befallensein des weiblichen Geschlechts würde damit ebenfalls erklärt sein. Schwierigkeiten bereitet nur noch die nicht-generalisierte Ausbreitung der Skeletprozesse, doch bleibt auch die Skeletxanthomatose trotz allgemeiner Stoffwechselstörung herdförmig beschränkt.

Muß auch die Ätiologie der Osteofibrosis deformans juvenilis vorläufig noch als ungeklärt bezeichnet werden, so erscheint eine temporäre hormonale, insbesondere Nebennierenrindenstörung, ätiologisch nicht ausgeschlossen. Für hereditären Ursprung der Krankheit liegen keine entsprechenden Beobachtungen vor.

*Therapeutisch* läßt sich die polyostotische fibröse Dysplasie nicht beeinflussen. Auskratzungen der Markhöhle haben sich in jedem Fall als erfolglos erwiesen und ebensowenig konnte durch Röntgenbestrahlungen ein Stillstand der Markfibrose erzwungen werden (*Lichtenstein* Fall 1, *Meyer-Borstel* Fall 8). Ein Erfolg der Röntgenbestrahlung ist nach dem histologischen Befund auch nicht zu erwarten, da das Knochenmark von vornherein zellarm, fibrös ist und nur eine geringe Ossifikations-tendenz besitzt. *Die Exstirpation von normalen Epithelkörperchen ist bei der polyostotischen fibrösen Dysplasie vollkommen ungerechtfertigt (Turnbull).*

Die *Prognose* ist für die Krankheit nicht schlecht, für das Leben gut, da mit Abschluß des Adoleszentenalters ein spontaner Stillstand eintritt.

*Lichtenstein* und *Jaffe* haben für dieses neue Krankheitsbild den Namen polyostotische fibröse Dysplasie gewählt. Diese Bezeichnung gefällt mir insofern nicht, als sie das klinische Bild zu wenig berücksichtigt und auch die monostotischen Formen nicht umfaßt. Ich möchte daher, zum Teil in Anlehnung an die Namengebung von *Mikulicz*, die Bezeichnung *Osteofibrosis deformans juvenilis* vorschlagen.

*Differentialdiagnostisch* ist die Abgrenzung gegen Ostitis deformans Paget und Ostitis fibrosa generalisata Recklinghausen von wesentlicher Bedeutung, in Frühstadien die Unterscheidung von solitären Knochen-cysten kaum möglich. Die wichtigsten differentialdiagnostischen Kriterien sind in Tabelle 5 zusammengestellt. Ausschlaggebend für die Diagnose sind Röntgenbild und Probeexcision.

Die *Röntgendiagnose* hat folgende Punkte besonders zu berücksichtigen:

1. Die Lokalisationsgesetze: Achsentypen, nie generalisierte Skeletterkrankung.

Tabelle 5. Differentialdiagnose.

Krankheit	Osteofibrosis deformans juvenilis	Ostitis deformans Puget	Osteodystrophia fibrosa general. Recklinghausen	Solitäre Knochenzyste
Lokalisationstypus	monostisch, polyostisch, monomet., unilateral, bilateral	monostisch, oligostisch, polyostisch	generalisiert	monostisch
Lieblingslokalisation	lange Röhrenknochen und zugeordnete Abschnitte des Schulter- und Beckengürtels	Schädel, Lendenwirbelsäule, Kreuzbein, Becken, Femur, Tibia	alle Knochen	prox. Tibia-, Femur- und Humerusmetaphyse
Probeexcision	breitfaserige Markfibrose mit Faserknochen, myelogene Compactaspongiosierung und Atrophie	Mosaikstruktur, feinfaserige Markfibrose	dissez. Knochenumbau, feinfaserige Markfibrose (Cysten, gutartige Riesenzellgeschwülste)	feinfaserige Markfibrose, Cysten
Alter im Krankheitsbeginn	5-15 Jahre, Jugendalter	hohes Alter	Erwachsene (30-55 Jahre)	Jugendalter
Geschlecht	$\varphi > \delta$	$\varphi = \delta$	$\varphi > \delta$	$\varphi = \delta$
Krankheitserscheinungen	Femurspontanfrakturen, gelegentl. endokrine Störungen	Gliederschmerzen, Kyphose, Spontanfrakturen	Spontanfrakturen, Nierensteine, Epithelkörperchenadenom	Spontanfrakturen
Serum-Calcium	normal	normal oder wenig erhöht	stark erhöht	normal
Serum-Phosphor	normal	normal oder wenig erhöht	niedrig	normal
Serum-Phosphatase	normal oder wenig erhöht	sehr hoch	hoch	normal
Endokrine Organe	Fakultativ: Pubertas praecox. Pigmentflecken	normal	Epithelkörperchenadenom	normal
Verlauf	langsam progredient, Spontanstillstand im Adoleszentenalter	langsam progredient	rascher progredient	langsam progredient, Spontanstillstand, Heilung
Röntgenbild	fibrocystischer Umbau der platten Knochen, exzentrische Schattatrophie, Schaftverbiegung und bedeutende Ausweitung des Markraumes der langen Röhrenknochen	atrophische Sklerose der Spongiosa, echte Hypertrophie und Verbiegung der langen Röhrenknochen	diffuse Osteoporose aller Knochen, Cysten ohne wesentliche Knochenausweitung, Spontanfrakturen, Nierensteine	solitäre oder gekammerte Cyste mit exzentrischer Verlagerung der Compacta
Ätiologie	myelogene Entwicklungsstörung	Chronische nichteitrige Osteomyelitis	endokrine Skelettkrankung (Hyperparathyroidismus)	Entwicklungsstörung

2. Die Abnahme der Veränderungen von proximal nach distal, sowohl in bezug auf das Skeletsystem wie in bezug auf die einzelnen Knochen, das häufige Freibleiben der Epiphysen.

3. Die Kombination von fibrocystischem Umbau an den platten Knochen (Becken, Schultergürtel) und cystisch-schaliger Expansion (*Kienböck*) der langen Röhrenknochen. An Stelle der Compactaverdünnung und zentralen Auftreibung der Knochen findet man gelegentlich auch eine feinporige Spongiosierung der Compacta und Ausfüllung des zentralen Markraumes mit neuer Spongiosa. An den Schädelknochen herrscht die Osteosklerose vor, verbunden mit einer Verdickung des gesamten Knochens. Kleine Erkrankungsherde der Metaphysen und der kurzen platten Knochen bedingen nur eine Ringsklerose.

4. Deformierungen, Spontanfrakturen des Schenkelhalses. Besonders charakteristisch für die polyostotische fibröse Dysplasie ist der starke Umbau der proximalen Femurzweidrittel (*Elmsly*). Erleichtert wird die Diagnose, wenn Röntgenserienbilder zur Verfügung stehen. In Spätstadien kann der fibrocystische Umbau und die Knochenatrophie infolge Ausdifferenzierung von fibrösem Faserknochen im gesamten Markzylinder durch eine feinfleckige Sklerose abgelöst werden (*Bradfield*). Frühstadien dürften von solitären Knochencysten nur durch die Probeexcision, vielleicht auch durch die Osteographie nach *Borak-Goldschmid*, abzugrenzen sein. Die Unterscheidung von einer beginnenden Ostitis fibrosa generalisata kann jedenfalls sehr schwierig sein, wie der bekannte Fall *Haberer* zeigt (Beginn mit 3 Jahren, Femurspontanfrakturen mit 5 und 8 Jahren).

Außerordentlich charakteristische Befunde liefert die *Probeexcision* aus den *Schäften* der langen Röhrenknochen. Im allgemeinen ist bis anhin, ohne Berücksichtigung der Besonderheiten des Strukturbildes, immer eine „Ostitis fibrosa“ diagnostiziert worden. Eine Differentialdiagnose ist aber sehr wohl möglich, besonders wenn man Bau, Form und Anordnung der Knochenbälkchen berücksichtigt. Fast in allen Arbeiten, auch aus dem deutschen Schrifttum, in denen Aufnahmen der Probeexcisionen photographisch wiedergegeben sind, läßt sich nachträglich ohne weiteres die Diagnose auf polyostotische fibröse Dysplasie stellen. Von wesentlicher Bedeutung sind folgende Punkte: Compacta stark verschmälert, exzentrisch atrophisch. Spongiosa ohne Mosaikstrukturen und ohne Dissektion der Knochenbälkchen. Markfibrose außerordentlich zellarm, *breitfaserig* (im Gegensatz zur feinfibrillären, zellreichen Fibrose bei *Recklinghausen* und *Paget*). Im Fasermark metaplastische Ausdifferenzierung von Faserknochen, der sekundär mit der spongiosierten Compacta in Verbindung tritt. Markfibrose vollkommen unabhängig von der *Tela ossea*.

Die Fehldiagnosen auf Grund der Probeexcision beruhen in erster Linie auf einer einseitigen Beurteilung des Knochenmarkes, auf einer

Überschätzung der Bedeutung der Markfibrose und einer Nichtachtung der Formveränderungen der *Tela ossea*. Die Markfibrose ist außerordentlich vieldeutig und ganz unspezifisch. Die Reaktionsmöglichkeit des knochenbildenden Mesenchyms beschränkt sich auf die Bildung von fibrösem Mark, von Knorpel, von Faser- und lamellärem Knochen, wobei die Ausdifferenzierung von Knochensubstanz weitgehend durch mechanische Anforderungen bestimmt wird. Dazu kommt, daß bei jeder Knochenerkrankung im Anschluß an die statische und dynamische Funktion allen Skeleterscheinungen gemeinsame Sekundärprozesse ausgelöst werden, die oft das Krankheitsbild beherrschen, z. B. Frakturen, Belastungsdeformitäten, Knochenmarksblutungen, und daß alle diese Sekundärprozesse relativ einheitliche Reaktionen bedingen, wie die Bildung von Callus, Markfibrose, resorptivem Granulationsgewebe, ungeachtet der Ätiologie und Morphologie der Grundprozesse. Die Diagnose Ostitis fibrosa ist daher ungenügend und unklar, da sie, wie *Schupp* mit Recht vermerkt, bald als Gesamtbegriff, bald nur im Sinne pathologisch-anatomischer Veränderungen, bald lediglich als Ausdruck der Markfibrose gebraucht wird. Die Markfibrose darf nie entscheidend für die histologische Diagnose eines Skeletprozesses sein, da es sich lediglich um eine funktionelle Ausdifferenzierung handelt; überall da, wo der Knochen statisch-dynamisch minderwertig ist, entwickelt sich eine Markfibrose und in allen diesen Fällen ist deshalb die Ausbreitung des fibrösen Markes mehr oder weniger streng an die Ausbreitung der *Tela ossea* gebunden.

Die Selbständigkeit der polyostotischen fibrösen Dysplasie wird schon im Jahre 1926 von *Jaffe* in seinem Sammelreferat über die Osteodystrophia fibrosa generalisata Recklinghausen vermutet. 1934 bemerkt *Elmsly* bei der histologischen Beurteilung der Probeexcision aus dem Humerus des Falles *Bradfield*, daß doch vielleicht ein neues Krankheitsbild vorliegen könne, insbesondere wegen dem Fehlen großer Cysten, dem Fehlen von Riesenzellgeschwülsten, von Epithelkörperchenadenomen und von Hypercalcinämie. 1936 versuchen *Freund* und *Meffert* erstmals eine weitere Aufteilung der Ostitis fibrosa localisata, ohne jedoch die polyostotische fibröse Dysplasie als eigene Skeleterkrankung anzuerkennen. Sie unterscheiden im Beobachtungsmaterial des staatlichen Krankenhauses Jowa folgende Gruppen:

- a) Cystische und solide, lokalisierte Formen von Ostitis fibrosa (18 Fälle),
- b) Multiple, aber trotzdem lokalisierte Formen (2 Fälle),
- c) Diffus monostische Formen (2 Fälle),
- d) Osteodystrophia unilateralis (3 Fälle).

Es besteht nach *Freund* und *Meffert* also eine geschlossene Reihe vom umschriebenen monostischen zum diffus monostischen Typus und von diesem zum polyostischen Typus. Dagegen ist die unilaterale Osteo-

dystrophie streng von der *Recklinghausenschen* Skeleterkrankung zu trennen. Erst im Jahre 1938 wird die vollständige Selbständigkeit für die polyostotische fibröse Dysplasie von *Lichtenstein* und *Jaffe* gefordert.

In der heutigen Übergangszeit werden für die Eingliederung der polyostotischen fibrösen Dysplasie in die Skeleterkrankungen drei verschiedene Ansichten vertreten:

1. Die volle *Selbständigkeit der polyostotischen fibrösen Dysplasie als eine Entwicklungsstörung des Skeletes*, wie sie von *Jaffe*, *Lichtenstein* und *Garlock* gefordert wird.

2. Die *Zuteilung der polyostotischen fibrösen Dysplasie zu den solitären Knochencysten unter scharfer Abgrenzung von der Ostitis fibrosa generalisata Recklinghausen*. Diese Auffassung spiegelt sich in der Einteilung von *Freund* und *Meffert* wieder, wie sie oben kurz angegeben wurde, und geht zurück auf *Kienböck*, der die Cysten zusammen mit den gutartigen Riesenzellgeschwülsten des Skeletes unter dem Titel der Knochencystofibromatose zusammenfaßt. *Kienböck* gliedert in solitäre und multiple Cystofibrome und unterteilt die letzteren, je nach Zahl und Lokalisation der Herde, in monomele, halbseitige und generalisierte Formen. Dieser Auffassung schließen sich auch *Lièvre* und *Turnbull* an. *Lièvre* beobachtete selbst bei einem 20jährigen Mädchen mit Spontanfraktur des Femurs röntgenologisch einen fibrocystischen Umbau des Trochantergebietes und der gleichseitigen Beckenschaufel. Er verlangt eine scharfe Abgrenzung dieser polyostischen Formen von der *Recklinghausenschen* Skeleterkrankung.

3. Die Deutung der polyostischen fibrösen Dysplasie als *Abortivform der Osteodystrophia fibrosa generalisata Recklinghausen*. Diese Auffassung wird in erster Linie durch *Bergmann*, *Borak*, *Goldhamer*, *Meyer-Borstel* und *Willich* vertreten. Auf Grund eines großen Beobachtungsmaterials hatte *Bergmann* in seiner ersten Publikation über Ostitis fibrosa und ihre Ausgänge aus dem Jahre 1925 den Schluß gezogen, daß der Beweis für einen Übergang der lokalisierten, kindlichen Ostitis fibrosa cystica in die generalisierte Form des Erwachsenen noch ausstehe, daß über die Natur der Leiden von einer einheitlichen Auffassung noch keine Rede sein könne und daß darüber auch alle Namensänderungen nicht hinwegtäuschen könnten. In einer zweiten Arbeit, 1 Jahr später, hatte dann *Bergmann* Gelegenheit, die weitere Entwicklung seiner Beobachtung 7 zu veröffentlichen, mit Übergang des monostischen in den polyostischen Typus der fibrösen Dysplasie, die wir wegen ihrer grundsätzlichen Bedeutung ausführlich auf S. 282 wiedergegeben haben. Diese Erfahrung zwang *Bergmann* zu einer Änderung seines ersten Standpunktes, und er deutete seine Beobachtung als eine Übergangsform von der lokalisierten zur generalisierten Ostitis fibrosa. „Alle klinischen Bedenken einer Vereinheitlichung beider Krankheitsbilder müssen zurücktreten gegenüber den pathologisch-anatomischen Befunden, da diese die gleichen



sind, so daß kein Anlaß vorliegt, beide Krankheiten zu trennen“. Auch *Meyer-Borstel* hat strenge Unterschiede in ätiologischer, klinischer und therapeutischer Hinsicht zwischen lokalisierten und generalisierten Formen nicht gesehen. „Wir möchten deshalb eine scharfe Trennung der Formen nicht anerkennen“.

Die größten Schwierigkeiten bietet offenbar die Abgrenzung der polyostotischen fibrösen Dysplasie gegen die solitäre Knochencyste und gegen die Ostitis fibrosa generalisata. Besonders interessant sind in dieser Beziehung die Ausführungen von *Borak* im Anschluß an die Analyse einer Halbseitenform, verbunden mit endokrinen Störungen (Pubertas praecox und Virilismus). Da weder klinisch noch operativ bei der 10jährigen Erkrankten ein Epithelkörperchenadenom nachgewiesen werden konnte, rechtfertigt *Borak* dieses für die Ostitis fibrosa generalisata Recklinghausen ungewöhnliche Phänomen damit, daß eben Epithelkörperchenadenome im Sinne von *Erdheim* nicht Ursache, sondern sekundäre Anpassungserscheinung an den gestörten Kalkstoffwechsel seien, welche eine Steigerung und Stabilisierung der Skeletprozesse bedinge (pathoplastischer Faktor). *Borak* sucht diese These zu stützen, indem er die Häufigkeit der Epithelkörperchenadenome bei der Osteodystrophia fibrosa generalisata in verschiedenen Altersstufen zusammenstellt. Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß zwischen 8 und 13 Jahren in 4 Fällen nur einmal, nach dem 13. Lebensjahr aber fast regelmäßig ein Epithelkörperchenadenom gefunden wurde, d. h. daß die Wahrscheinlichkeit, ein solches zu finden, mit dem Alter steigt. Daß diese Ausführungen *Boraks* falsch sind, braucht nicht weiter betont zu werden. Sie gehen zurück auf eine fehlerhafte Auffassung der polyostotischen fibrösen Dysplasie und ihre grundsätzliche Einreihung in die Gruppe der hyperparathyreotischen Skeleterkrankungen.

Schon vor Aufstellung des Krankheitsbildes der polyostotischen fibrösen Dysplasie wehrt sich *Schupp* mit guten Gründen gegen eine Vereinheitlichung der Begriffe von Ostitis fibrosa localisata und generalisata. „Es ist nicht einzusehen, warum diese klinisch leichte Erkrankung, wie die Ostitis fibrosa localisata, die auch makroskopisch wegen ihrer örtlichen Begrenztheit gut abzugrenzen ist, wegen der histologischen Ähnlichkeit bzw. Gleichartigkeit der Cysten mit dem so schweren Krankheitsbild der Ostitis fibrosa generalisata zusammengebracht werden soll. Für die Annahme, daß die Ostitis fibrosa localisata eine mildere oder Frühform der Ostitis fibrosa generalisata Recklinghausen sei, liegt kein Anlaß vor. Es ist bis jetzt kaum ein Fortschreiten einer lokalisierten Form zu einer generalisierten Systemerkrankung beobachtet worden“. Zur Erklärung des Falles *Bergmann* bestehen nach *Schupp* zwei Möglichkeiten:

a) Kollision einer Ostitis fibrosa localisata mit einer Ostitis fibrosa generalisata.

b) Ostitis fibrosa generalisata mit weitgehender Spontanremission, die dem stationären Intervall entspricht.

Diese beiden Auslegungen werden von *Marz* und später von *Haslhofer* in seiner Bearbeitung im Handbuch von *Henke-Lubarsch-Rösle* übernommen. Eine scharfe Abgrenzung dieser Formen von der *Recklinghausenschen* Erkrankung wagt *Haslhofer* aber nicht durchzuführen, wie insbesondere die Aufnahme der Fälle von *Bergmann*, *Meyer-Borstel*, *Meyerding*, *Mikulicz*, *Moll*, *Priesel-Wagner* in seine Sammelstatistik beweist.

Die solitäre Knochencyste hat mit der polyostotischen fibrösen Dysplasie grundsätzlich nichts zu tun. Es ist ohne weiteres zuzugeben, daß Frühformen der fibrösen Dysplasie, besonders wenn sie monostisch auftreten, röntgenologisch von der solitären Knochencyste nicht zu unterscheiden sind. Beide Krankheiten zeigen das Bild der cystisch-schaligen Expansion (*Kienböck*). Von der solitären Knochencyste unterscheidet sich aber die polyostotische fibröse Dysplasie dadurch, daß der Markraum mit einem soliden, fibrösen Gewebe ausgefüllt ist, daß es sich histologisch um ein ganz anderes fibröses Gewebe handelt als bei der Knochencyste, daß der Prozeß innerhalb des Schafttraumes eine axiale Progredienz aufweist und im Laufe der Zeit schließlich zu einem Umbau der gesamten Diaphyse führt. Nach Spontanfraktur kann eine Knochencyste ausheilen, die polyostotische fibröse Dysplasie nie. Viel eher sind die zentralen Knochenfibrome, wie *Garlock* betont, als Grundformen der polyostotischen fibrösen Dysplasie anzusprechen; es hat z. B. *Dürck* im Fall *Gerulanos* 3 infolge der weitgehenden Ausdifferenzierung von verkalktem und unverkalktem Knorpel im zentralen fibrösen Markzylinder die Diagnose auf ein myxomatöses Chondrofibrom gestellt. In diesem Sinne wären auch die zentralen Kieferfibrome (*Phemister*) den monostischen Typen der fibrösen Dysplasie zuzurechnen. Für enge Beziehungen zu den solitären zentralen Knochenfibromen spricht ferner die Ausbildung parostaler Fibromyxome am rechten Unter- und Oberschenkel in unserer eigenen Beobachtung.

Eine Verwechslung oder eine Gleichstellung der polyostotischen fibrösen Dysplasie mit der Ostitis deformans Paget scheint mir klinisch und pathologisch-anatomisch ausgeschlossen. In der Vielseitigkeit ihrer Lokalisation hat die polyostotische fibröse Dysplasie zweifellos eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Morbus Paget, doch genügt diese Mannigfaltigkeit in der Lokalisation und in der Lokalisationskombination keineswegs, um diese beiden Krankheitsbilder einander gleichzuschalten. Die Schema in Abb. 18 zeigen ohne weiteres, daß bei der polyostotischen fibrösen Dysplasie gerade diejenigen Knochengruppen erkrankt sind, die bei Morbus Paget oft verschont bleiben, wie z. B. Fibula, Radius und daß diejenigen Knochen intakt bleiben, die bei Paget am häufigsten erkrankt sind, insbesondere die Wirbelsäule. Der Umbau des Knochens

führt bei Paget zu einer Einengung, bei der fibrösen Dysplasie zu einer Ausweitung der zentralen Markhöhle.

Nach den klinischen Beobachtungen von *Jaffe*, *Lichtenstein* und *Garlock* und nach unseren eigenen pathologisch-anatomischen Untersuchungen muß die polyostotische fibröse Dysplasie als selbständige Skeleterkrankung anerkannt werden. Sie kann weder der *Recklinghausenschen* Skeleterkrankung noch der Ostitis deformans Paget noch den solitären Knochencysten und gutartigen Riesenzellgeschwülsten des Skeletes zugeordnet werden.

Im Rahmen der *Christellerschen* Einteilung wäre die polyostotische fibröse Dysplasie dem Formenkreis der umbauenden malacischen Erkrankungen zuzurechnen, so daß wir zu unterscheiden hätten zwischen

- a) Osteodystrophia fibrosa generalisata Recklinghausen,
- b) Ostitis deformans Paget,
- c) Polyostotischer fibröser Dysplasie (Osteofibrosis def. juvenilis).

Mit der Ausscheidung der fibrösen Dysplasie aus der Krankheitsgruppe der Ostitis fibrosa ist eine weitere Klärung der Skeleterkrankungen mit Markfibrose erreicht, welche mit der Trennung der *Recklinghausenschen* und *Pagetschen* Knochenerkrankung eingesetzt hat. Es hat sich in dieser Beziehung die analytische Betrachtung erfolgreicher erwiesen als die Verschmelzung der Skeleterkrankungen mit Markfibrose zur Ostitis fibrosa, wie sie zum letztenmal und am konsequentesten von *Christeller* durchgeführt worden ist.

### Zusammenfassung.

1. Die polyostotische fibröse Dysplasie ist eine fehlerhafte Skeletentwicklung, welche mehrere oder viele, oft strahlenartig aneinander gereihte Knochen umfaßt und vorherrschend einseitig oder eingliedrig zur Entwicklung kommt. Der Prozeß besteht in einer diaphysären Markfibrose, besonders der langen Röhrenknochen, welche von innen heraus zu einer Spongiosierung, Verschmälerung, Verbiegung und Auseinanderdrängung der Compacta führt. Die Epiphysen bleiben intakt oder werden erst spät in den Krankheitsprozeß mit einbezogen. Die Krankheit beruht auf einer fehlerhaften Differenzierung des Knochenmarkes in fibröses Mark und Faserknochen. Die normale lamelläre Tela ossea wird sekundär in Mitleidenschaft gezogen. Durch Schwächung derselben kommt es zu statischen Belastungsdeformitäten und Spontanfrakturen. Die Krankheit beginnt in der Kindheit, verläuft protrahiert in Schüben und kommt im Nachpubertätsalter zum spontanen Stillstand. Calcium- und Phosphorwerte im Serum sind normal, die Phosphatase normal oder leicht erhöht. Keine ursächliche Mineralstoffwechselstörung. Epithelkörperchen intakt. Maligne Entartung wird nie beobachtet.

2. Die polyostotische fibröse Dysplasie ist immer lokalisiert, monostisch, oligostisch oder polyostisch, aber nie generalisiert. Die erkrankten

Knochen liegen gewöhnlich in einer geschlossenen Reihe (Achsen- oder Strahlentypus). Bevorzugt sind die langen Röhrenknochen und die zugeordneten Abschnitte des Schulter- und Beckengürtels. Am häufigsten erkranken Becken, Femur und Tibia. Besonders charakteristisch ist die hirtentabartige Verkrümmung des Femurs. Die Wirbelsäule bleibt intakt.

Nach der Lokalisation und Zahl der erkrankten Knochen sind folgende Untergruppen zu unterscheiden:

- a) diffus monostischer Typus,
- b) monomeler Typus,
- c) unilateraler Typus,
- d) bilateraler Typus.

3. Röntgenologisch sind die Veränderungen charakterisiert durch starke Ausweitung, Verbiegung und Verschmälerung der Compacta der langen Röhrenknochen, gelegentlich auch durch Ausdifferenzierung eines engmaschigen Spongiosanetzes im zentralen Markraum und durch einen fibrocystischen Umbau der platten Knochen. Als Sekundärveränderungen finden sich statische Verbiegungen und Spontanfrakturen, insbesondere des Schenkelhalses und des Trochantergebietes.

4. Histologisch ist die polyostotische fibröse Dysplasie charakterisiert durch Ausdifferenzierung eines zellarmen, reifen, breitfaserigen Bindegewebes im diaphysären Markraum der langen Röhrenknochen und in den zentralen Markraumgebieten der platten Knochen. Besonders in den belasteten Knochen kommt es im Bindegewebe zur Ausdifferenzierung von Faserknochen, selten von Knorpel- und Schleimgewebe. Die Schaftcompacta der langen Röhrenknochen wird durch die zentrale Markfibrose exzentrisch spongiosiert oder bis auf die äußere Generallamelle vollständig abgebaut, die metaphysäre und selten die epiphysäre Spongiosa werden angegriffen und in Mosaikknochen umgebaut. Entzündliche Erscheinungen fehlen. Nie wesentliche periostale Reaktionen, nie große Cysten, nie Riesenzellgeschwülste.

5. Die Ätiologie ist ungeklärt. In Frage kommt eine auf die Wachstumsperiode beschränkte Überfunktion der Nebennierenrinde oder Hyperfollikulinämie.

6. Als Bezeichnung wird vorgeschlagen: Osteofibrosis deformans juvenilis.

7. Ausführliche Beschreibung eines Falles von polyostotischer fibröser Dysplasie mit Erkrankung aller vier Gliedmaßen, des Schulter- und Beckengürtels. Beginn im 11. Lebensjahr mit Spontanfraktur des rechten Femurs, Stillstand mit 20 Jahren. Der Fall ist ausgezeichnet durch die gleichzeitige Entwicklung parostaler, knochenunabhängiger, cystischer Fibromyxome am rechten Ober- und Unterschenkel, denen offenbar die gleiche Ätiologie zugrunde liegt wie der Knochenmarksfibrose, und dadurch, daß zum erstenmal eine vollständige makroskopische

und histologische Untersuchung des ganzen Skeletes und des endokrinen Systems, insbesondere der Epithelkörperchen, durchgeführt werden konnte.

### Schrifttum.

- Albright, F., A. M. Butler, A. O. Hampton and P. Smith: New England J. Med. **216**, 727 (1937). — Albright, Scoville, Sulkowitch: Endocrinology **1938**, 411.
- Arnold, O., H. Hamperl, F. Holtz, K. Junkmann, H. Marx: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. **186**, 1 (1937). — Bergmann, H.: Arch. klin. Chir. **136**, 308 (1925); **141**, 673 (1926). — Bodansky, A. and H. L. Jaffe: Arch. int. Med. **45**, 88 (1934). — Borak, J. u. B. Doll: Wien. klin. Wschr. **1934 I**, 540. — Borak, J. u. W. Goldschmidt: Arch. klin. Chir. **175**, 78 (1933). — Bradfield, E. W. C.: Brit. J. Surg. **19**, 192 (1931/32).
- Burchard, A.: Fortschr. Röntgenstr. **19**, 113 (1912). — Fierz, F.: Helvet. chim. Acta **22**, 989 (1939). — Freund, E.: Arch. Surg. **28**, 849 (1934). — Freund, E. and C. B. Mejjert: Surg. etc. **62**, 541 (1936). — Garlock, J. H.: Ann. Surg. **108**, 347 (1938). — Gerulanos, M.: Dtsch. Z. Chir. **225**, 265 (1930). — Goldhamer, K.: Fortschr. Röntgenstr. **49**, 456 (1934). — Wien. klin. Wschr. **1934 I**, 218. — Haslhofer, L.: Die Engel-Recklinghausensche Knochenkrankheit, S. 342, und Gutartige Riesenzellumoren der Knochen und sog. Knochenzysten, S. 477. Im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, herausgeg. von Henke-Lubarsch-Rössle, Bd. IX/3. Berlin: Julius Springer 1937 (Lit.). — Hunter, D. and H. M. Turnbull: Brit. J. Surg. **19**, 203 (1931) (Lit.). — Jadassohn, W., E. Uehlinger, A. Margot: J. invest. Dermat. **1**, 31 (1938). — Jaffe, H. L.: Arch. of Path. **16**, 63, 236 (1933). — Ann. Surg. **108** (1938). — Jaffe, H. L., A. Bodansky and J. F. Blair: Arch. of Path. **12**, 775 (1931). — Kienböck, R.: Differentialdiagnose der geschwulstigen Knochenkrankheiten in Röntgendiagnostik der Knochen- und Gelenkkrankheiten, S. 55f. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1933. — Lichtenstein, L.: Arch. Surg. **36**, 874 (1938). — Lièvre, J. A.: L'Ostéose parathyroïdienne et les ostéopathies chroniques p. 308 und Taf. 14. (Lit.). Paris: Masson & Co. 1932. — MacCune u. Bruch: Amer. J. Dis. Childr. **52**, 745 (1936); **54**, 806 (1937). — Marx, J.: Arch. klin. Chir. **172**, 112 (1933). — Meyer-Borstel, H.: Beitr. klin. Chir. **148**, 436, 510 (1930). — Mikulicz, J. v.: Verh. Ges. dtsch. Naturforsch. **1904 II**, 107. — Moll, K.: Beitr. klin. Chir. **118**, 453 (1920). — Mondor, H., R. Ducroquet, L. Leger et G. Laurence: J. de Chir. Paris **1939**, 593. — Phemister, D. B. and K. S. Grimson: Ann. Surg. **105**, 564 (1937). — Priesel, R. u. R. Wagner: Z. Kinderheilk. **53**, 146 (1932). — Salzer: Wien. klin. Wschr. **1934 I**, 862. — Schinz, H. R. u. E. Uehlinger: Erg. med. Strahlenforsch. **5**, 424 (1931). — Schupp, H.: Dtsch. Z. Chir. **233**, 195 (1931). — Speiser, F.: Virchows Arch. **258**, 126 (1925). — Telford, E. D.: Brit. J. Surg. **18**, 409 (1930/31). — Uehlinger, E.: Schweiz. med. Wschr. **1939 I**, 732. — Osteopathia fibrosa generalisata. Lehrbuch der Röntgendiagnostik, herausgeg. von Schinz-Baensch-Friedl, 4. Aufl., S. 386. Leipzig: Georg Thieme 1939. — Willich: Arch. klin. Chir. **152**, 582 (1928).