

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
(Direktor: Prof. Dr. E. LETTERER)

Zur Genese der Knochenbildung in den Knochenmetastasen der Carcinome

Von

KURT WEESE

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 9. März 1956)

Nach dem makroskopischen Bild teilt man die Knochenmetastasen der Carcinome in osteoclastische und osteoplastische ein. Die knochenzerstörende Wirkung des Carcinoms ist für jeden selbstverständlich, anders dagegen die knochenbildende Wirkung. Sie paßt an sich nicht zu der Natur dieser Geschwulst und steht in offenbarem Gegensatz zu der Osteoclasie. Wir begreifen, daß ein Schilddrüsenkarzinom Kolloid und ein Magencarcinom Schleim bildet. Hier ahmt das Carcinom, wenn auch unvollkommen, die Funktion des Mutterbodens nach, die epitheliale Carcinomzelle liefert in diesem Falle ein vom Epithel stammendes Sekret. Die knochenbildende Tätigkeit der Carcinommetastase läßt sich dagegen nicht so einfach verstehen. Wollte man die Knochenbildung dem Carcinom zuschreiben, wie man dies nach dem makroskopischen Befund tun könnte, so müßte man von der epithelialen Carcinomzelle eine sonst nur den Osteoplasten zukommende Funktion verlangen. Es fehlen jedoch Parallelen dafür, daß Epithel Funktionen des Bindegewebes übernimmt. So liegt es nahe anzunehmen, daß der makroskopische Befund täuscht und das Carcinom in den knochenbildenden Metastasen nicht selbst die Funktion eines Knochenbildners ausübt.

Der Vorgang der Knochenneubildung in den Knochenmetastasen der Carcinome ist verschiedentlich untersucht worden. So schreibt M. B. SCHMIDT, daß die harten Carcinome mit einem reichlichen bindegewebigen Stroma besonders zur Ossifikation neigen. Die Quelle der Ossifikation sei in dem neugebildeten Stroma des Krebses selbst zu suchen, welches das Resultat einer Art fibröser Osteomyelitis darstelle und demgemäß die Fähigkeit der Verknöcherung in sich trage. Neben lacunärem Abbau komme auch Halisterese vor. ERBSLÖH fand gleicherweise, daß der neue Knochen in den Metastasen vom bindegewebigen Stroma gebildet wird. Er fand neben osteoplastischen Vorgängen auch Zeichen der Resorption des Knochens durch Riesen- zellen in HOWSHIP'schen Lacunen. GOETSCH läßt zwar den Knochen nur von Osteoplasten, also Bindegewebszellen, gebildet werden, stellt jedoch fest, daß an zahlreichen Stellen Knochensubstanz von Krebszellen resorbiert wird. Im ersten Falle wurden Riesen- zellen trotz eingehendem Suchen nur vereinzelt gefunden, öfter dagegen im umgebenden Markgewebe in einer Entfernung, in der ihnen keine osteoclastische Wirkung zuzusprechen war. In einem anderen Falle waren den vordringenden Krebsalveolen massenhaft Riesen- zellen vorangeeilt, oft in mehreren

Reihen, ihnen schloß sich das meist dichte Stroma an und erst dann folgten die soliden Krebszellhaufen. ASSMANN sah eine meist kernlose abgestorbene Innenzone mit Auflagerungen neugebildeten Knochens und folgerte daraus, daß die Knochennekrose selbst die Knochenneubildung hervorrufe. Als Ursache der Knochennekrose nahm er Gefäßverstopfung durch das Carcinom an. SCHMORL berichtet, daß er die von ASSMANN gesehenen Nekrosen ebenfalls gefunden habe, er habe aber auch beträchtliche Knochenneubildung beobachtet in Fällen, in denen Knochennekrosen nicht nachzuweisen waren. Er nahm an, daß von den Carcinomzellen ein Reiz ausgehe, der die knochenbildenden Zellen zur Wucherung anrege. Die Knochenneubildung hänge außerdem ab von der Wachstumsgeschwindigkeit der Carcinomzellen, nur bei langsam wachsenden Krebsen sei die nötige Zeit zur Bildung von Knochensubstanz vorhanden. Knochennekrosen fand auch AXHAUSEN, er nannte sie disseminierte Nekrosen. Er ist aber nicht der Meinung, daß sie die Ursache der Knochenneubildung seien, da sie erst in einem späteren Stadium des Carcinoms auftreten, wenn schon längst umfangreiche Knochenneubildung stattgefunden hat. Die Möglichkeit eines Anreizes zur Knochenbildung durch die Nekrosen gibt er jedoch zu. Die Hauptursache der Knochenneubildung bilden nach seiner Ansicht chemische, von den Carcinomzellen ausgehende Agenzien. Daß die Carcinomzelle selbst zum Osteoplasten werden könne, lehnt er entschieden ab. Das neugebildete Knochengewebe nehme seinen Ursprung ausschließlich von dem bindegewebigen Anteil des Carcinoms. Er lehnt auch ab, daß die Carcinomzelle zum Osteoclasten werden könne, da die Osteoclasie unter allen sonstigen Verhältnissen allein den Bindegewebszellen zukomme, und zwar erkennt er nur einen cellulären Knochenabbau an, eine Halisterese wird abgelehnt. Denselben Standpunkt wie AXHAUSEN vertraten LANG und KRAINZ. Sie fanden keine Nekrosen, weder am alten noch am neugebildeten Knochengewebe. Auch sie sahen die Ursache der Knochenneubildung in Reizen, die von der Krebszelle ausgehen sollen. Resorptionsvorgänge durch Osteoclasten traten im allgemeinen stark in den Hintergrund. ERDHEIM berichtete über Ausheilungsvorgänge in Knochenmetastasen. Er sah neugebildeten Knochen auf der Oberfläche der alten, nicht nekrotischen Bälkchen. Obgleich ERDHEIM angab, keine Knochennekrosen gefunden zu haben, schrieb er an einer anderen Stelle der Arbeit: „Der Wirbel oder das Sternum sind von einer groben, oft unterbrochenen neuen Corticalis oder Grenzlamelle an der Bandscheibe umsteckt, die zuweilen nekrotische Einschlüsse des ursprünglichen lamellären Knochens aufweisen kann, an diese Corticalis anschließend die neue Spongiosa“. ZEMGULYS schließt sich der SCHMORL-AXHAUSENSchen Ansicht an, daß ein von den Krebszellen ausgehender Reiz die hochgradige Osteoplastik hervorrufe. In seiner zusammenfassenden Arbeit über Knochenmetastasen bösartiger Geschwülste läßt HELLNER die Frage, ob die Krebszelle selbst knochenabbauend wirken könne, offen. HELLNER führt an, daß nach POLICARD und LERICHE auch Geschwulstzellen osteoclastische Funktionen auszuüben vermögen. In einer späteren Arbeit schreibt HELLNER, daß er an eine chemische Wirkung bestimmter Krebszellen nicht glaube. W. SCHMIDT beschrieb einen Fall, in welchem er nekrotische Tumorzellen neugebildetem Knochen dicht angelagert fand. Er zog daraus den Schluß, daß die knochenbildende Fähigkeit dieser Carcinomzellen nicht von der Hand zu weisen wäre, wobei er eine Wirkung der Carcinomzellen durch ein chemisches Agens annahm.

Zusammengefaßt läßt sich sagen, daß die Mehrzahl der Untersucher die Ursache der Knochenneubildung in den Knochenmetastasen der Carcinome in einem von der Carcinomzelle gebildeten chemischen Agens erblickt, über dessen Natur jedoch keine Angaben gemacht werden. Daß die Carcinomzelle selbst zum Osteoplasten werden könne, wird von

niemand behauptet. Knochennekrosen sind von mehreren Untersuchern festgestellt worden, aber nur ASSMANN sieht in ihnen die alleinige Ursache der Knochenneubildung. Der Knochenabbau wird von den meisten Untersuchern vom Bindegewebe abstammenden Osteoclasten zugeschrieben, die nicht mehrkernig zu sein brauchen. Halisteretische Prozesse werden meist abgelehnt. Mehrmals kommt jedoch zum Ausdruck, daß die Osteoclasten sehr gering an Zahl sind oder auch ganz fehlen, so daß der Knochenabbau, der immer vorhanden ist, nicht ohne Gewalt allein durch Osteoklasten erklärt werden kann.

Um diese Frage einer weiteren Klärung zuführen zu können, habe ich insgesamt 6 Fälle mit osteoplastischen und osteoclastischen Metastasen untersucht. Die Angaben über dieselben sind folgende:

Fall 1. Nr. A 99/47. Name: O. G. 44 Jahre.

Klinische Diagnose. Carcinommetastase der Brustwirbelsäule mit Querschnittslähmung, fragliches Prostatacarcinom. Decubitalgeschwüre mit Allgemeininfektion. Bronchopneumonie. Herz- und Kreislaufschwäche.

Anatomische Diagnose (Auszug). Kompressionsfraktur des 4. und 5. Brustwirbelkörpers infolge osteoplastischer Tumormetastasen. Kompressionsmyelose. Zustand nach Laminektomie. Vereinzelte osteoplastische Metastasen der übrigen Brustwirbelsäule. Auf dem Schnitt ist der 4. und 5. Brustwirbelkörper frakturiert und beide gegenüber den übrigen erheblich kleiner. In anderen Wirbeln finden sich Metastasen eines Tumors, dessen Wachstum zu einer Konsolidierung der Spongiosa der Wirbel geführt hat.

Fall 2. Nr. 423/47. 50 Jahre.

Klinische Diagnose. Status nach Probelaaparotomie am 10. 12. 47 wegen Ovarialcarcinom und Carcinomatosis der Bauchhöhle mit Ascites. Kachexie. Hypostatistische Pneumonie? Kreislaufversagen.

Anatomische Diagnose (Auszug). Laparotomie. Mehrere Excisionen aus dem carcinomatösen Peritoneum und Entfernung des rechten Ovariums. Carcinomatöse Peritonitis mit Raffung des gesamten Darmtractus und ausgiebigen Verwachsungen im kleinen Becken. Diffuse, nicht mehr frische Blutung in das kleine Becken mit 1,5 Liter Erguß. In mehreren Wirbeln der Brust- und Lendenwirbelsäule kirschgroße grauweiße und verfestigte Knochenbezirke. Die übrige Spongiosa ist zart, ihre Maschen sind mit einem blaßroten und weichen Knochenmark ausgefüllt.

Fall 3. Nr. 402/47. 49 Jahre.

Klinische Diagnose. Lungentumor (Carcinom links mit Metastasen in Pleura und Lymphknoten).

Anatomische Diagnose (Auszug). Bronchialcarcinom der linken Lunge. Flächenhaft in den großen Bronchien und im Stammbronchus der linken Lunge wachsendes Carcinom, übergreifend auf den Stammbronchus der rechten Lunge. In mehreren Wirbeln in unregelmäßiger Verteilung bis über kirschkerngroße, grauweiße Knotenbildungen, in denen die Knochenstruktur zerstört ist.

Fall 4. Nr. 294/47. 46 Jahre.

Klinische Diagnose. Retothelsarkom bzw. Sarkomatose mit Metastasen in den rechten Hilusdrüsen (oder primäres Bronchialsarkom). Kreislaufversagen.

Anatomische Diagnose (Auszug). Stenosierend im rechten Oberlappenbronchus wachsendes Carcinom. Kontinuitätswachstum in die Umgebung. Ektasie der distal von der Stenose gelegenen Bronchialäste. Ausgedehnte Metastasierung in den rechtsseitigen hilären und paratrachealen Lymphknoten. Hochgradige Leber-

metastasierung. Multiple Metastasen in den paraaortalen, gastralen und portalen Lymphknoten. In den Wirbelkörpern zahlreiche weiße, ungefähr haselnußgroße Knoten, deren Mitte weich, deren Ränder etwas festere Konsistenz haben.

Fall 5. Nr. 296/47. 74 Jahre.

Klinische Diagnose. Knochenmetastasen im Femur links nach Prostatacarcinom (Rezidiv). Osteoporose. Chronische Cystopyelitis. Coronarinsuffizienz, Bronchopneumonie, Kreislaufversagen. Lungenödem.

Anatomische Diagnose (Auszug). Über faustgroßes hypernephroides Carcinom der linken Niere. Zustand nach alter Nephrektomie rechts. Zustand nach alter Vesicotomie und wahrscheinlicher Entfernung eines Teiles des linken Prostatalappens. Knotige Hyperplasie des rechten Seitenlappens. Geringe trabeculäre Hypertrophie der Harnblase. Kompensatorische Hypertrophie der linken Niere. Lungenemphysem, chronische Bronchitis mit zylindrischen Bronchiektasen. Multiple Bronchopneumonien im rechten Unterlappen. Alte Pleuritis links. Lungenödem. Starke Arteriosklerose der großen Gefäße. Osteoclastische Wirbelmetastase.

Fall 6. Nr. 50/48. 62 Jahre.

Klinische Diagnose. Status nach vaginaler Uterusexstirpation wegen Carcinom. Rezidiv oder neuer maligner Ovarialtumor. Pleurametastasen. Ascites.

Anatomische Diagnose (Auszug). Zustand nach Exstirpation des Genitale wegen Carcinom. Zurücklassung des rechten Ovars. Ausgedehnte Metastasierung im kleinen Becken und im Bereiche des Ovars, besonders im Beckenbindegewebe. Peritonealcarcinose. Im 3. Lendenwirbel weißlicher, fünfmarkstückgroßer, knochenharter Herd, der sich deutlich von der Spongiosa des Wirbelkörpers abhebt.

Die mikroskopischen Befunde ergaben zusammengefaßt für alle sechs Fälle, daß sowohl bei osteoplastischer wie osteoclastischer Carcinose eine Knochenbildung vorliegt, die Knochenzerstörung häufig aber durch die Neubildung überdeckt wird. Als Paradigma für alle Fälle geben wir einige Beschreibungen, in denen einmal Knochenneubildung, ein andermal Knochenzerstörung die Führung hat:

Bei *ausgesprochener Osteoplastik* in einer Wirbelmetastase (Fall 1) findet sich im mikroskopischen Bild zwischen dicht liegenden Knochenbälkchen in geringer Menge auch feinfaseriges Bindegewebe, teils reichliche Zellen enthaltend. Bei genauerer Betrachtung der Knochenbälkchen treten in deren Zentrum schwach graurot gefärbte verwaschene Partien auf, welche Form und Breite wie Spongiosabälkchen im nicht veränderten Wirbel haben. In den blassen und verwaschenen Abschnitten läßt sich lamelläre Struktur noch erkennen; Kernfärbung ist hier nicht mehr vorhanden. Die spindeligen Knochenhöhlen liegen meist in der Verlaufsrichtung der Lamellen. *An diese zentral* gelegenen, kaum gefärbten *Abschnitte haben sich*, durch *zahlreiche dunkelblaue Kittlinien getrennt*, immer wieder *neue Knochenmassen angelagert*. Die Intensität ihrer Färbung nimmt vom Zentrum nach der Peripherie immer mehr zu. In den Knochenbälkchen, in denen keine lamelläre Streifung mehr zu erkennen ist, fehlen zum überwiegenden Teil die Knochenzellen, und es sind nur leere Knochenhöhlen sichtbar.

An anderen Stellen trifft man auf reichliches Fasergewebe mit zahlreichen Knochenbälkchen und kernhaltigen Knochenhöhlen, die ersteren

sind umgeben von hellrot gefärbten osteoiden Säumen. Diesen sind oft Osteoplastenreihen angelagert. Lamelläre Anordnung zeigen diese Bälkchenstrukturen nicht.

Anderen Ortes sind wiederum die ursprünglichen Spongiosabalken des Wirbels noch gut zu erkennen, Form und lamelläre Streifung kommen gut zur Darstellung, die Knochenhöhlen sind aber leer. Zwischen solchen Bälkchen liegt zellreiches Fasergewebe mit neugebildeten Gefäßen nach Art von Granulationsgewebe. Dann ist auch viel neugebildetes Knochengewebe vorhanden, aber ohne alle lamelläre Schichtung, die meist leeren Knochenhöhlen zeigen keine systematische Anordnung. Ausgedehnte osteoide Säume, die durch Kittlinien von dem kalkhaltigen, violett gefärbten Knochen getrennt werden, umgeben denselben (Abb. 1).

Im histologischen Bild (Fall 5) der *osteoclastischen* Wirbelmetastase eines hypernephroiden Carcinoms sieht man einen sehr zellreichen Tumor mit starker Polymorphie der Zellen bei spärlichem Stroma. Am Rande des Tumors folgt

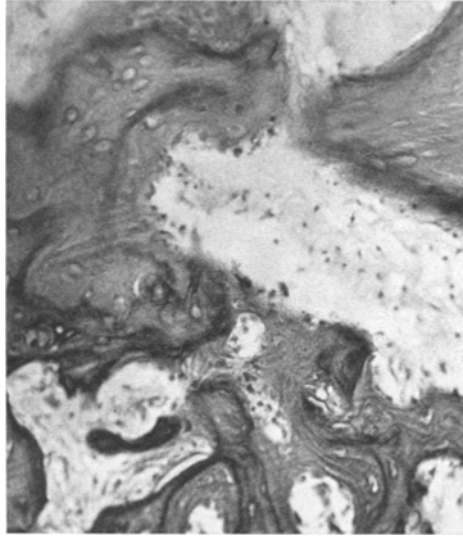


Abb. 1. Zentral gelegene kernlose Knochenpartien innerhalb neugebildetem zum Teil kernlosem Knochen stellenweise mit Osteoplastenreihen. Zwischen den Bälkchen Fasergewebe

dichteres Bindegewebe, welches übergeht in ein lockeres Fasergefüge mit zahlreichen, meist von einer einschichtigen Zell- und Faserwand ausgekleideten blutgefüllten Räumen. In diesem lockeren, faserigen Gewebe treten breite Knochenbänder auf, die, im Zusammenhang miteinander stehend, ein verzweigtes geflechtartiges System bilden. In ihren zentralen Teilen sieht man jedoch lamelläre Schichtung, ihre Knochenhöhlen sind leer. Der lamelläre Knochen ist also von einem lockeren geflechtartigen Knochengewebe umgeben. Hier liegt in den zahlreichen, recht großen, rundlichen, regellos und dicht gelagerten Knochenhöhlen fast immer ein gut erkennbares Knochenkörperchen. Die Grenze zwischen jungem und altem Knochen ist jedoch vollkommen unscharf geworden, die Lamellen des alten Knochens erscheinen vielfach durch den neugebildeten Knochen wie aufgesplittert.

Eine Wirbelmetastase des Falles 2 zeigt bei starker Vergrößerung im unveränderten Wirbelabschnitt die üblichen Knochenmarkzellen der

myeloischen Reihe, kernhaltige Erythrocyten und Knochenmarksriesenzellen, die Gefäße mit Erythrocyten gefüllt. Weiter gegen die Metastase hin ist das normale Mark ersetzt durch ein faser- und zellreiches Gewebe. Die Zellen treten in polymorpher und spindelförmiger Form auf, die Kerne sind ziemlich intensiv gefärbt, mehrere neugebildete, gut gefüllte Gefäße fallen auf. In der noch erkennbaren Spongiosa fehlen oft Knochenzellen, oder die Kerne sind nur als Schatten sichtbar. An die durch ihren lamellären Aufbau charakterisierte alte Spongiosa legt sich fat überall neugebildete Knochensubstanz an, in der Hauptsache noch als Osteoid, nur an wenigen Stellen durch dunkelblaue Färbung als verkalkt gekennzeichnet. Die Grenze von alter und neuer Knochensubstanz tritt als eine dunkelblau gefärbte Linie scharf hervor, nur manchmal erfolgt der Übergang auch ganz allmählich ohne scharfe Grenze. Man sieht, wie die polymorphen Zellen des Fasermarks durch Zwischenlagerung von osteoider Substanz zu Osteocyten werden, eine Anordnung zu Osteoplastensäumen findet jedoch nicht statt. Nirgends sind Riesenzellen vorhanden. In weiteren Abschnitten wiederholt sich das eben beschriebene Bild, zell- und faserreiches Gewebe, neugebildete Gefäße, reichlich vorhandene Knochenbälkchen, teils osteoid, teils in der Mitte schon verkalkt und wiederum belegt mit osteoiden Säumen und im Innern mit Bruchstücken lamellären Knochens. Oft sind dabei deutliche Grenzen zwischen altem und neuem Knochen nicht mehr genau festzustellen (Abb. 2).

Die Wirbelmetastase eines sog. osteoclastischen Bronchialcarcinoms (Fall 3) zeigt einen zellreichen Tumor, der sich aus kleinen Zellen mit intensiv gefärbtem Kern und schmalen Protoplasmaleib zusammensetzt. Ein dünnfaseriges, wenig spindelförmige Zellen enthaltendes Stroma bildet das Gerüst, das nur stellenweise sich verbreitert, und die Tumorzellen dann in Nester sondert. Keine Reste des ursprünglichen Zellmarkes zwischen den Spongiosabalken. An zahlreichen Knochenbälkchen Anlagerung neuen Knochengewebes, zum Teil schon verkalkt, zum Teil osteoid. Die alten Knochenbälkchen weisen gewöhnlich in ihren peripheren Anteilen distinkte rotviolette Färbung auf mit deutlicher Längsstreifung, mit wetzsteinförmigen Knochenhöhlen und intensiv blauviolett gefärbten spindelförmigen Osteocytenkernen. Die Knochengrundsubstanz ihrer zentralen Partien ist graubläulich und läßt auch noch die Längsstreifung deutlich, aber weniger intensiv erkennen, die Struktur ist verwaschen. Die Osteocytenkerne in den weniger gut sichtbaren Knochenhöhlen sind aufgelockert, das Chromatin ist in Körnchen am Rande des Kernes angeordnet, man sieht auch Kernschatten und sichelförmige Kerne, die dem Knochenhöhlenrand dicht angeschmiegt sind, und auch vollkommen leere Knochenhöhlen. Wenn sich in der Umgebung dieser so veränderten Knochenbälkchen ein aus Histiocyten be-

stehendes Keimgewebe befindet, so stellt man auch Knochenneubildung fest, unmittelbar angelagert an die alten Knochenbälkchen, so daß eine deutliche Grenze zwischen dem alten lamellären und dem neuen geflechtartigen Knochen vielfach nicht zu erkennen ist. Von dem Keimgewebe her vollzieht sich die Knochenneubildung so, daß die Histiocyten nach dem Knochen hin zahlreicher werden, manchmal in ziemlich dichter einschichtiger Lage oder auch richtig fischzugartig sich auf den Knochen

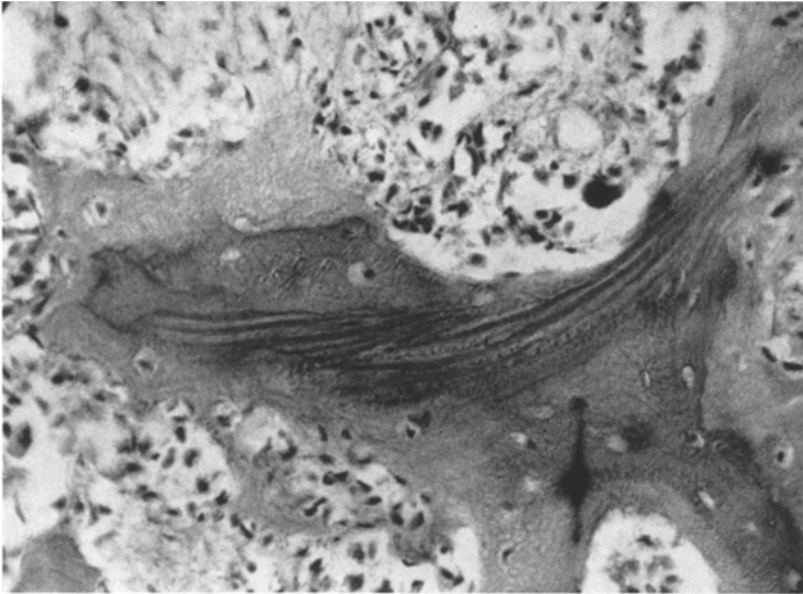


Abb. 2. Inmitten von Keimgewebe ein von neugebildetem, teils kalkhaltigem teils osteoidem Knochengewebe umgebenes Bruchstück lamellären Knochens

zu vermehren und hier die Gestalt von Osteoplasten annehmen mit stärker basophil gefärbtem Protoplasma, polygonaler Gestalt und dunklem, exzentrisch gelegenen Kern, der sich entweder in dem dem Knochen zugekehrten oder auch abgewendeten Ende findet. Die Osteoplasten sind zunächst von einer hellrot gefärbten osteoiden Substanz umgeben, in welcher man ungeordnet durcheinanderlaufende Fasern erkennen kann. Weiter in der Tiefe folgt auf die osteoide Schicht eine dunkelblauviolette, also verkalkte Schicht, in welcher die Fasern auch keine regelmäßige Anordnung erkennen lassen. An den Osteoplasten sieht man kein Protoplasma mehr, sondern nur noch einen großen runden Kern, der in einer ziemlich großen Höhle der Knochengrundsubstanz gelegen ist. Geht man noch weiter in die Tiefe, so kommt man an die schon genannte undeutliche Grenze zwischen altem und neuem Knochen. Die Längsfaserung des alten Knochens wird von der

neugebildeten Knochensubstanz durchwachsen. Die neugebildeten Osteocyten, kenntlich an ihrer größeren und runden Gestalt mit der großen Knochenhöhle und ihrer unregelmäßigen Lagerung in der neuen Knochengrundsubstanz haben sich an die alte Knochengrundsubstanz herangeschoben. Nirgends sieht man mehr an den alten Knochenbälkchen Lacunen mit Osteoclasten (Abb. 3 und 4).

Vergleicht man zur Frage der Knochenneubildung in den Knochenmetastasen der Carcinome sog. osteoplastische (Fall 1 und 2) und osteo-

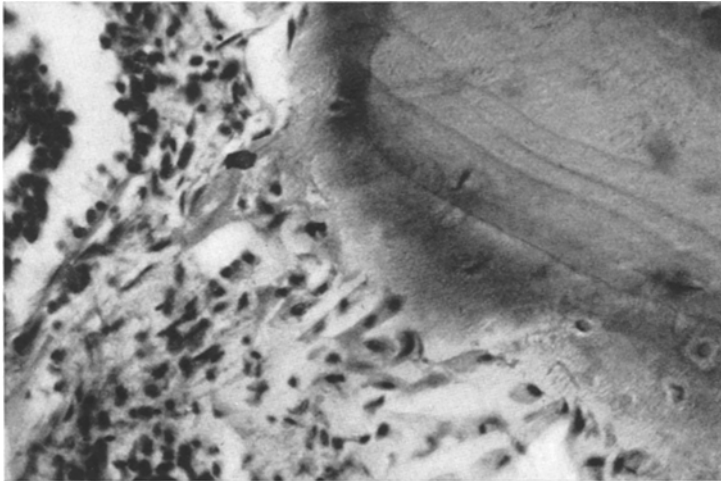


Abb. 3. Fischzugartig angeordnete Histiocyten, welche sich mit neugebildeter Knochensubstanz umgeben, die einem alten lamellären Bälkchen angelagert ist. In dieses schieben sich junge Osteocyten hinein

clastische (Fall 3, 4, 5 und 6) Metastasen, so wird — wie gesagt — festgestellt, daß sowohl in den osteoplastischen wie in den osteoclastischen Metastasen Knochen neugebildet wird. Es besteht also *kein prinzipieller*, sondern *nur ein gradueller Unterschied*. Um genaue Einblicke in den Knochenneubildungsvorgang und alle Phasen zu gewinnen, waren Schnitte aus allen Teilen der Metastasen angefertigt worden. Dabei ergab sich, daß dort, wo Tumorzellen dicht gedrängt liegen, *kein* Knochen gebildet wird. Die von SCHMORL, AXHAUSEN, LANG und KRAINZ vertretene Ansicht, daß die Carcinomzelle den Reiz zur Knochenneubildung abgebe, ist danach also nicht zu erweisen. Der Knochen entsteht immer *entfernt* von den Tumorzellen in einem jungen Keimgewebe, welches sich in der Umgebung der Metastase nach Art eines Granulationsgewebes entwickelt. Dasselbe hat pluripotente Eigenschaften und kann sich in der verschiedensten Bindegewebsrichtung differenzieren. Im Falle der Knochenmetastasen der Carcinome können die histiocytären Zellen dieses Gewebes also zu Osteoplasten werden. Die Knochenneubildung

erfolgt in auffallender Weise in Anlehnung an den alten lamellären Knochen (Abb. 1). Seine geordnete lamelläre Struktur ist dabei immer wieder zu erkennen, während in den Knochenhöhlen schon meist keine Zellen mehr sichtbar sind oder die Kerne der Knochenzellen alle Stufen der Schädigung ihrer Lebensfähigkeit aufweisen. Der alte Knochen, an welchen sich der durch geflechtartigen Bau und regellose Anordnung der Knochenzellen charakterisierte neugebildete Knochen anlagert, ist also

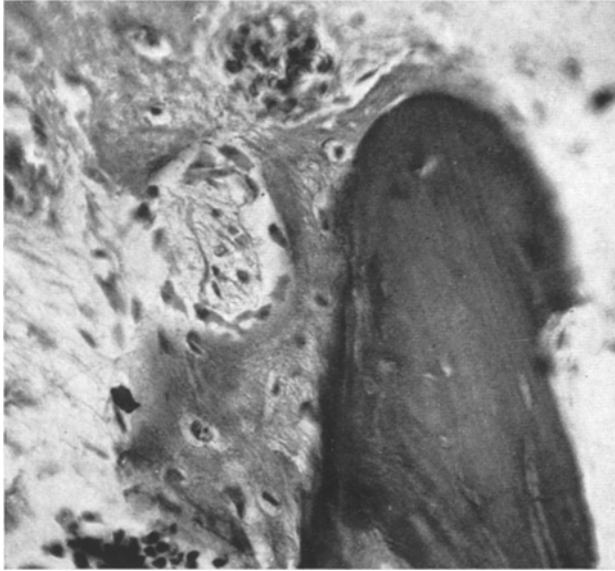


Abb. 4. Knochenneubildungsvorgang in Anlehnung an ein totes lamelläres Knochenbälkchen. In ein faseriges Grundgewebe wird osteoide Substanz eingelagert. Histiocytaire Zellen werden zu Osteoplasten

abgestorben oder schwer geschädigt. Riesenzellen in Lacunen fand ich, wie GOETSCH und wie LANG und KRAINZ außerordentlich selten, es war auch nicht zu sehen, daß neuer Knochen sich in Lacunen des alten angelagert hatte. Dagegen wurden Befunde erhoben, die eindeutig dafür sprechen, daß der alte abgestorbene Knochen in den Bereich des neuen einbezogen wird. Dabei tritt es ein, daß Bruchstücke lamellären Knochens inmitten der neugebildeten Knochenbälkchen gelegen sind (Abb. 2, Fall 2). Die Osteocyten des jungen Knochens umschließen den alten lamellären nach der Art einer in mikroskopischen Ausmaßen verlaufenden Totenladenbildung. Manchmal (Fall 2) ließ sich das ganze Geschehen der Knochenneubildung stufenweise verfolgen. Es ist dies nur so zu deuten, daß der alte Knochen schrittweise immer mehr von überschüssig neugebildetem Knochen ersetzt wird; dort wo nur neugebildeter Knochen zu sehen ist, handelt es sich um ein älteres Stadium als dort, wo noch

lamellärer Knochen im neugebildeten vorliegt. Somit muß man den Befunden folgende Deutung geben: In der Knochenmetastase wird Knochen dort neugebildet, wo junges mesenchymales Keimgewebe in der Umgebung einer Tumormetastase mit abgestorbenem oder absterbendem Knochen zusammentrifft; der abgestorbene Knochen wird somit Anlaß dazu, daß sich das pluripotente Keimgewebe zu Knochen ausdifferenziert. Dieser Vorgang findet sich gleichermaßen sowohl in den osteoplastischen wie osteoclastischen Metastasen. Der in dieser Weise gedeutete Vorgang hat eine bemerkenswerte Parallele: BARTH berichtete 1895 über Knochenimplantationsversuche und machte die Feststellung, daß überpflanzter Knochen nicht am Leben blieb, sondern abstarb. Den Ersatz des toten Knochens schilderte er so: „Schon jetzt kann man nicht mehr im Zweifel sein, daß es sich hier nicht um einen einfachen Appositionsprozeß handelt, sondern um einen schleichenden Ersatz des toten Materials durch lebendes. Der junge Knochen entwickelt sich im alten und auf dessen Kosten ohne vorhergehende Resorption desselben. Denn fast nie sehen wir dort, wo der Prozeß beginnt oder im Fortschreiten begriffen ist, Resorptionserscheinungen im gewöhnlichen Sinne, sondern mit ihrem Auftreten auf dem Okkupationsfeld umgeben sich die Osteoplasten auch schon mit einem halbmondförmigen Hofe junger Knochensubstanz, welcher sich in den Rand der alten Knochengrundsubstanz hineinschiebt“.

Der Substitutionsprozeß von altem Knochen durch neuen vollzieht sich also in der Knochenmetastase ebenso wie bei der Transplantation des Knochens, bei welcher der überpflanzte Knochen auch abstirbt und zum Anlaß der Bildung neuen Knochens wird. Der Knochenneubildung in den Knochenmetastasen der Carcinome wird damit das Geheimnisvolle genommen, denn es handelt sich nicht um eine ganz besondere Eigenschaft der betreffenden Carcinome, sondern ganz allgemein um den Ersatz toten Knochens durch neuen, wie er dieser Gewebsart eigentümlich ist. Eine Anregung der Knochenneubildung durch ein hypothetisches chemisches Agens (SCHMORL, AXHAUSEN, LANG und KRAINZ, W. SCHMIDT) der Carcinomzelle anzunehmen, erübrigt sich damit. Die Carcinomzelle regt nur insofern die Knochenneubildung an, als sie den ursprünglichen Knochen infolge von Kreislaufstörungen zum Absterben bringt. Diese zerstörende Wirkung tritt aber sowohl in der osteoplastischen wie in der osteoclastischen Metastase auf, denn in beiden finden wir toten Knochen. Je nach der Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors finden wir stärkere oder schwächere Knochenneubildung. Die allgemein als osteoplastisch angesprochenen Metastasen entsprechen den langsam wachsenden Tumoren, denn sie lassen dem in der Tumormetastasenumgebung entstehenden Granulationsgewebe mehr Zeit, Knochen aufzubauen, als die schneller wachsenden. Vollwertiger lamellärer Knochen entsteht aber

bei beiden nicht; der neugebildete Knochen kann ebenso schnell wieder absterben und seinerseits wieder Anlaß zur Knochenneubildung geben (s. Fall 1).

Die erhobenen Befunde erklären auch, warum die Knochenneubildung dieser Carcinommetastasen gerade im Knochen erfolgt und nicht auch bei anderer Lokalisation, denn wäre die Carcinomzelle selbst befähigt, die Knochenneubildung anzuregen, dann müßte sie auch auf anderem Mutterboden Knochen bilden.

Das Ergebnis meiner Untersuchungen steht in guter Übereinstimmung mit der von OBERDALHOF entwickelten Ansicht über das Wesen der Knochenneubildung, welche auch von GULEKE anerkannt wird. Bei Erhebung meiner Befunde war mir die Darstellung OBERDALHOFs noch nicht bekannt. Er ist der Ansicht, daß das Knochengewebe schon allein durch die Anwesenheit von Knochengrundsubstanz einen Anreiz zur Knochenneubildung geben kann. Nach seiner Ansicht ist in der Knochengrundsubstanz selbst der knochenbildende Faktor für die Regeneration zu suchen, welcher auf biochemischem Wege die mesenchymale Grundsubstanz des neugebildeten Keimgewebes im Sinne der spezifischen Kalkausfällung induziert. Ich erblicke hierin eine weitere Stütze der von mir entwickelten Ansicht.

Die Frage, ob für den Knochenabbau in den Metastasen Riesenzellen erforderlich sind, ist nach dem Ergebnis meiner eigenen Untersuchungen zu verneinen. Sie fanden sich nur einmal in einem Schnitt des Falles 2. Der neugebildete Knochen lagert sich dem alten lamellären Knochen sonst immer glatt an, es kommt nicht zur lacunären Resorption des alten Knochens. Der alte Knochen in den Metastasen wird in der gleichen Weise substituiert, wie es BARTH bei der Knochentransplantation gesehen hat, und nicht infolge eines Abbaues durch Riesenzellen und lacunäre Resorption. Das von den eingangs angeführten Untersuchern meist beobachtete Fehlen von Riesenzellen wird auf diese Weise zwanglos erklärt.

Zu erörtern wäre jedoch noch die Frage, ob die Carcinomzelle Knochen abzubauen fähig ist. Nach HELLNER sind, wie gesagt, POLICARD und LERICHE der Ansicht, daß die Carcinomzelle selbst eine osteoclastische Funktion ausüben kann. In den von mir untersuchten Fällen konnte ich keine Befunde erheben, welche darauf schließen ließen, daß lebender Knochen von Tumorzellen resorbiert wurde.

Im Fall 5 lagen jedoch in Lacunen einer nekrotischen Knochenscholle Zellen, die den Hypernephromzellen des Tumors glichen, und im Falle 6 lagen Carcinomzellen kernlosen geflechtartigen Knochenbälkchen direkt in Aushöhlungen an. Derartiges könnte für eine resorbierende Fähigkeit der Carcinomzelle für toten Knochen sprechen, aber es erscheint doch mehr wahrscheinlich, daß die Aushöhlungen an den

Knochenschollen durch Zellen anderer Herkunft entstanden, welche durch den weiterwachsenden Tumor wieder vernichtet wurden (Abb. 5).

Erwägt man jedoch das Schicksal der mitten im Tumor liegenden toten Knochenschollen, die, wie im Fall 5 und 6, als sicher nekrotischer Knochen erkannt wurden, so bleibt nur die Möglichkeit ihrer langsam fortschreitenden Auflösung. Da aber in ihrer Umgebung in der Tat nur

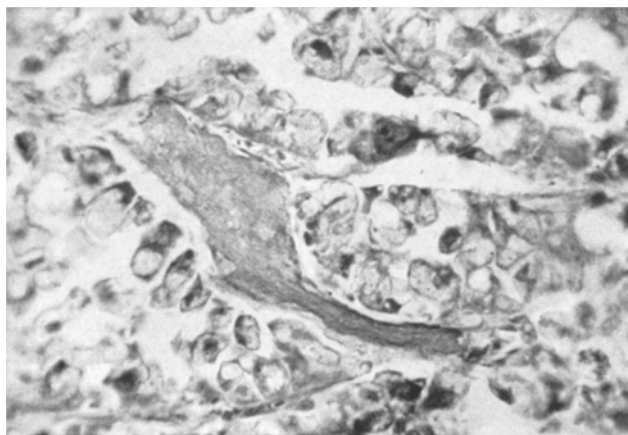


Abb. 5. Früher neugebildetes Knochenbälkchen, jetzt von Tumorzellen dicht umlagert. Keine neue Knochenbildung zu erkennen. Aus Wirbelmetastase eines Genitalcarcinoms. (Fall 6)

Tumorzellen vorhanden sind, so wären doch nur die Tumorzellen imstande, diese Aufgabe durch Halisterese und Lyse zu übernehmen. Diese Frage aber kann wohl erst durch weitere Studien an geeigneten Objekten gelöst werden.

Literatur

ASSMANN, H.: Virchows Arch. 188, 32 (1907). — AXHAUSEN, G.: Virchows Arch. 195, 358 (1909). — Berl. klin. Wschr. 1913, 2361. — BARTH, A.: Beitr. path. Anat. 17, 65 (1895). — ERBSLÖH, W.: Virchows Arch. 163, 20 (1901). — ERDHEIM, J.: Virchows Arch. 275, 383 (1929). — GOETSCH, W.: Beitr. path. Anat. 39, 218 (1906). — GULEKE, N.: Zbl. Chir. 1947, 1467. — HELLNER, H.: Erg. Chir. 28, 72 (1935). — In KIRSCHNER-NORDMANN, Die Chirurgie, Bd. 2, S. 816. 1942. — LANG, F. J., u. W. KRAINZ: Frankf. Z. Path. 28, 526. — OBERDALHOF, H.: Dtsch. med. Wschr. 1948, 291. — PETERSEN, H.: Histologie und mikroskopische Anatomie. München: J. F. Bergmann 1935. — POLICARD, A., u. R. LERICHE: Siehe bei HELLNER. — SCHMIDT, M. B.: Pathologie des Knochensystems. In Ergebnisse der speziellen pathologischen Anatomie und Physiologie des Menschen und der Tiere (LUBARSCH-OSTERTAG), Bd. 7. 1902. — SCHMIDT, W.: Beitr. path. Anat. 99 (1937). — SCHMORL, G.: Verh. dtsh. path. Ges. 1908. — ZEMGULYS, I.: Z. Krebsforsch. 34, 266.

Dr. KURT WEESE, chirurg. Klinik d. Charité, Berlin N 4, Schumannstr. 20—21