

### III.

## Hämangioendothelioma intravasculare uteri.

(Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität Kopenhagen.)

Von

Privatdozent Dr. P. N. Hansen.

I. Assistenten am Institut.

(Hierzu Tafel I.)

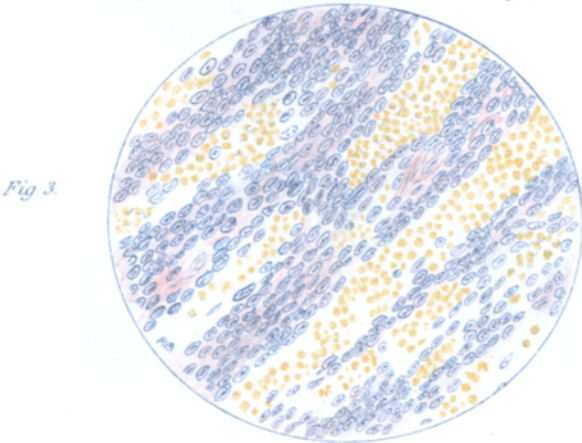
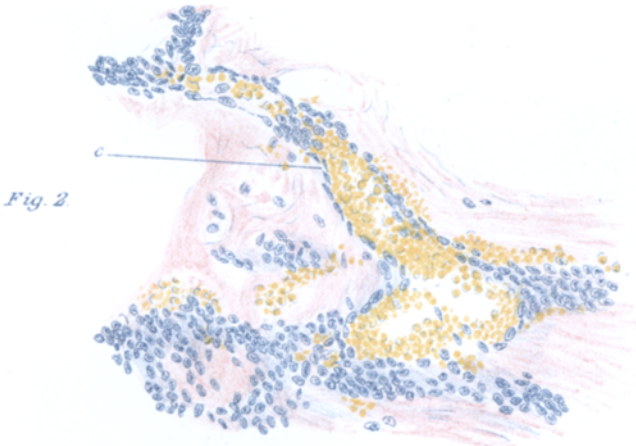
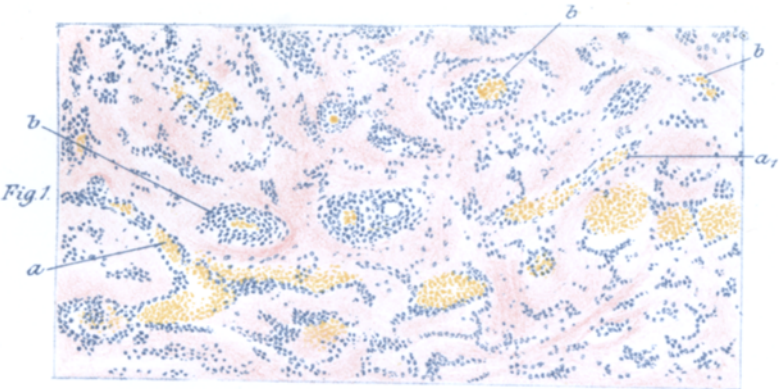
Die pathologisch-anatomischen Untersuchungen der letzten Dezennien haben nicht nur unsere Kenntnisse der schon längst bekannten Uterusgeschwülste, — Carcinome, Sarkome, Fibromyome —, in hohem Grade vermehrt, sondern sie haben uns auch mehrere ganz neue Formen — das sogenannte maligne Deciduom, die Endotheliome —, kennen gelehrt. Von Endotheliomen ist nur eine kleine Reihe veröffentlicht worden; ich glaube daher, daß der nachstehende Fall verdienen kann, mitgeteilt zu werden, besonders weil er in mehreren Beziehungen von den bisher vorliegenden Fällen sehr stark abweicht; wenigstens habe ich in der mir zugänglichen Literatur keinen entsprechenden gefunden.

Für die Erlaubnis, die klinische Krankengeschichte zu benutzen, bin ich dem Direktor der chirurgischen Klinik der Universität, Herrn Prof. Dr. O. Bloch zu großem Dank verpflichtet.

Ich lasse zunächst die Krankengeschichte folgen.

Anna J. H., 52 Jahre alt, Witwe, wurde am 8. Februar 1902 in die chirurgische Abteilung C des kgl. Frederiks Hospitals aufgenommen und starb am 16. Februar 1902. (Klinische Diagnose: Sarcoma cysticum uteri; Operation: Amputatio uteri supravaginalis.)

Resumé: 52jährige Witwe, früher gesund. Krankheitsdauer 2 Jahre. Symptome: Keine Blutungen, kein Ausfluß, keine Schmerzen; allmähliches Zunehmen des Umfanges des Unterleibes. Seit einiger Zeit leichte Pollakiurie und Dysurie. Operation: Amputatio uteri supravaginalis. Bei der Operation ist man in Zweifel, ob man einer Ovarien- oder einer Uterusgeschwulst gegenübersteht. Tod einige Stunden nach der Operation. Die



Geschwulst ist ein von der Uteruswand ausgehendes Endotheliom (Hämangio-endotheliom).

Anamnese. Pat. stammt aus gesunder Familie und hat sich stets einer guten Gesundheit erfreut. Menses vom 20. Jahre, immer regelmäßig, ohne Molimina, 1 mal im Monat. Drei normal verlaufende Graviditäten, durch normale Geburten abgeschlossen; die letzte Geburt vor 21 Jahren.

Seit 2 Jahren bemerkt sie, daß der Unterleib an Größe immer zunimmt. Er ist von da an immer allmählich gewachsen, und dies Symptom ist das einzige, das die Patientin beschwert, abgesehen davon, daß sie in der letzten Zeit etwas häufiger urinieren muß (bis 10 mal des Tags, selten bei Nacht), und der Harn ist zweimal (vor  $\frac{1}{2}$  Jahr und vor 2 Wochen) mit Katheter entleert worden. Der Stuhl ist normal und regelmäßig, sie hat keine Schmerzen, keine Kurzatmigkeit, kein Herzklopfen, keine Abmagerung wahrgenommen. Sie ist nicht bettlägerig gewesen, und hat ihre Arbeit besorgt; sie hat sich niemals febril gefühlt. Die Menses haben seit dem Anfange der Krankheit nicht ihren Charakter verändert; sie sind im jetzigen Augenblicke gerade vorhanden.

Status praesens. Patientin sieht für ihre Jahre etwas alt aus; sie ist mager, ihr Aussehen aber natürlich, nicht leidend. Abdomen ist sehr groß und ausgedehnt, am stärksten ungefähr in der Höhe des Nabels, wo es 112 cm mißt. Es hängt über die Symphyse und die Ligg. Fallopii herab. Es ist in Bezug auf die Mittellinie symmetrisch. Die Haut ist normal, mit zahlreichen Vitiligines, ohne Venenerweiterungen; kein Oedem. Die Oberfläche sieht und fühlt sich großgebuckelt an, die Konsistenz ist überall gleichartig, weich. Es ist Undulation vorhanden. Der Perkussionsschall ist überall gedämpft, nur unter der Krümmung findet sich an beiden Seiten, eine Partie mit tympanitischem Schall. Die Exploration ist nicht gemacht worden (Menses). In den Lendengegenden nichts abnormes. Es finden sich geringes Oedem und kleine Venenerweiterungen an den beiden Unterschenkeln. Die Stethoskopie ergibt nichts besonders krankhaftes. Der Harn enthält kein Eiweiß, Blut oder Zucker. Die Temperatur ist normal. Keine Schmerzen.

Am 16. Februar 1902 wird die Laparotomie ausgeführt; Amputatio uteri supravaginalis. Primäre Chloroformnarkose; lokal wird Chloräthyl verwendet. Die Geschwulst sieht aus wie eine Cyste, durch Punktur entleert sich aber nichts. Später sieht man Cysten mit klarem, serösem Inhalte. Man war genötigt, die Vorderfläche der Geschwulst zu incidieren und einen Teil des weichen oder spröden Gewebes manuell zu entfernen. Man entfernt auf diese Weise einen großen Knoten und vermindert die Größe der Geschwulst bedeutend. Endlich gelingt es die Geschwulst herauszunehmen und zu excidieren. Es ist nicht ganz klar, ob man einem Ovarientumor oder einem degenerierten Fibromyom des Uterus gegenübersteht, man verfährt aber, als ob es das letztere wäre. Man reseziert einen Teil des Collum uteri, so daß nur eine kleine Partie zurückbleibt. Am Stumpfe

legt man Suturen, die den Cervikalkanal schließen, und näht die Lappen der Serosa darüber. Dann Peritonealtoilette, Suture und Verband. Dauer der Operation 66 Minuten. Angewandte Chloroformmenge: 10½ ccm. — Einige Stunden nach der Operation wird die Patientin blaß und collabiert und trotz Salzwasserinfusion und Stimulantien tritt der Tod ein.

Sektion am 17. Februar 1902.

Diagnose. Emphysema et hypostasis pulmonum. Struma parench. lobi sin. gland. thy. Hypertrophia ventricul. dext et sin. cordis. Haemorrhagia intraabdominalis et haematoma subperitoneale. Sequel. laparotomiae (Amputatio supravaginalis uteri). Anämia universalis. Degeneratio adiposa renum. Atrophia fusca l. gr. hepatis. Hyperplasia acuta lienis. Hepar constrictum.

Vom Sektionsberichte hebe ich hervor:

Alle Unterleibsorgane sind blaß, und im Abdomen findet sich reines Blut (1600 ccm) mit Coagula vermischt, die namentlich im kleinen Becken liegen und am Stumpfe festsitzen. Im Beckenbindegewebe und im Bindegewebe um den linken Harnleiter sieht man ein großes, infiltriertes Hämatom. Man vermutet, daß die Blutung auf einer Ruptur der Vena iliaca com. sin. beruht; bei der Autopsie entdeckt man aber keine Sol. continui an diesem Gefäße, und es gelingt überhaupt nicht, ein bestimmtes Gefäß herauszufinden, aus welchem die Blutung stammt. Es scheint, als ob ein kleiner Ast der V. hypogastrica bei der Ligatur, die am Hauptstamme liegt, nicht mitgefaßt worden ist. Sowohl die Gebärmutter wie die Adnexa sind entfernt worden. Man trifft keine Metastasen in Lymphdrüsen oder anderen Organen.

Es ist etwas Emphysem und Hypostase der Lunge vorhanden; beide Herzventrikel sind ein wenig hypertrophisch. Der linke Lappen der Schilddrüse ist der Sitz einer gut kirschgroßen Struma parenchymatosa. In den übrigen Organen finden sich keine Veränderungen, die in diesem Zusammenhange Interesse darbieten. Die durch die Operation entfernten Gewebsteile wiegen alles in allem 6900 gr. Sie bestehen aus einer sehr großen Geschwulstmasse und drei kleineren, von welchen jede beinahe faustgroß ist, und endlich aus einer kleinen Partie (hauptsächlich das linke Ovarium mit Tuba). An einem der erwähnten faustgroßen Stückchen finden sich die rechtsseitigen Adnexa. Die große Geschwulstmasse ist überall mit einer glatten, verschieblichen, verdickten Serosa bekleidet, die nach vorn in großer Ausdehnung gespalten ist, sodaß das Tumorgewebe hier frei zu Tage liegt.

Die Oberfläche der Geschwulst ist unregelmäßig, gebuckelt und besteht aus festeren und weicheeren Partien; nach oben sieht man größere und kleinere, runde, durchscheinende, cystische Hohlräume; nach unten hinten trifft man eine größere, glatte Fläche; während die Geschwulst nach oben und vorn bis zur Serosa reicht, ist sie hier durch eine 3—4 cm dicke Schicht von blassem, festem Gewebe, gegen welches sie durch eine deutliche Grenze (Kapsel) abgesetzt ist, davon getrennt.

Die Schnittfläche ist ziemlich bunt. Große Partien werden von einem lockeren Gewebe gebildet; die Balken sind weich, zäh, weißlich; sie anastomosieren reichlich. Die Maschen sind an Größe ganz klein bis haselnußgroß und mit einer durchsichtigen, zähen, gelatinösen Masse gefüllt. An anderen Orten ist die Struktur viel fester, und man sieht hier eine Mosaik von runden oder unregelmäßig begrenzten Feldern, die teils vollständig gegeneinander abgegrenzt zu sein scheinen, teils ineinander übergehen. Die runden Felder entsprechen großenteils Knoten, die sich aus einer lockeren Bindegewebskapsel leicht ausschälen lassen. Einige Knoten sind fest, grauweiß, andere weicher, an Struktur gleichartiger und von stark hervortretender brauner Farbe. Andere Teile der Geschwulst sind an der Schnittfläche glatt, durch braune und graue, miteinander wechselnde Partien gesprenkelt. Im ganzen genommen ist die Geschwulst aus Knoten von sehr verschiedener Beschaffenheit aufgebaut; teils sind sie kleiner, fester, teils größer, lockerer, netzartig; sie sind ganz oder zum Teil voneinander und von der restierenden Uteruswand abgegrenzt. Die ausgeschälten, kleineren Geschwulstmassen zeigen größtenteils dieselbe Beschaffenheit. In der Partie, an welcher die rechtsseitigen Adnexa getroffen werden, und die Uterusgewebe ähnlich sieht, findet sich der obere Teil der Uteruscavität, der 5—6 cm lang und etwas verbreitert ist. Die Schleimhaut zeigt nichts krankhaftes. In der Wand finden sich zwei erbsengroße, leicht ausschälbare, kleine Fibromyome. Die Tuben sind ein wenig verlängert, gewunden, verdickt. Die Ovarien sind lang und flach und enthalten einige kleine Cysten mit gallertigem Inhalt. Der bei der Operation zurückgebliebene Teil der Cervix uteri mißt von der Schnittfläche bis zum Orificium ext. uteri 4 cm. Es ist hier nichts krankhaftes zu entdecken. Die Portio vaginalis vielleicht etwas dick, geschwollen.

Mikroskopische Untersuchung. Technik: Härtung in Formol (10 pCt.), dann in Alkohol von steigender Konzentration. Einschmelzung teils in Paraffin, teils in Celloidin. Serienschnitte. Färbung mit Hämatoxylin-Eösin und nach van Gieson (mit der von Fr. C. C. Hansen angegebenen Modifikation), mit Thionin und polychromem Methylenblau; Orcëinfärbung.

Serienschnitte von sehr verschiedenen Stellen der großen Geschwulst zeigen, daß sie überall im wesentlichen auf eine und dieselbe Weise aufgebaut ist. In beinahe allen Schnitten, aus welcher Stelle sie auch entstammen, finden sich zwei Typen von Geschwulstgewebe, dessen am meisten ausgeprägte Partien durch eine kontinuierliche Reihe von feinen Übergängen miteinander verbunden sind. In Kürze kann man sagen, daß das Gewebe des einen Typus sich als ein System von Zellsträngen, in ein bindegewebiges Stroma eingelagert, zeigt. Die Stränge sind auf verschiedene Weise geordnet, bald miteinander parallel, bald ein Netzwerk bildend; bald werden sie in größerer oder kleinerer Ausdehnung längs-, bald quergetroffen. Der andere Typus von Geschwulstgewebe wird in seiner ausgeprägten Form von einem Gewebe gebildet, dessen sehr zahlreiche Zellen

kurz, oval oder spindelförmig und in eine mehr oder weniger reichliche Menge von fibrillärer Interzellularsubstanz eingelagert sind.

Untersucht man etwas näher diejenigen Partien der Schnitte, die den erstgenannten Gewebetypus zeigen, so sieht man, daß die am einfachsten gebauten Zellstränge aus zwei parallelen Reihen von Zellen bestehen, die länglich, mehr oder weniger schlank oder plump, mit zugespitzten Enden, intensiv gefärbten Kern und nur einer geringen (oder gar keiner), an den Polen des Kerns sichtbaren Protoplasmamasse versehen sind. Die Zellen liegen eine in der Verlängerung der anderen; an einigen Stellen schieben die Pole sich doch ein wenig übereinander hin. Diese Zellreihen sind durch einen Zwischenraum, ein Lumen, getrennt, das beinahe überall, in allen den zahlreichen durchmusterten Schnitten, von typischen und wohl erhaltenen roten Blutkörperchen vollgestopft ist. Die Weite des Lumens variiert an den verschiedenen Stellen etwas, entspricht aber im ganzen genommen weiten Kapillaren, und hiermit übereinstimmend sieht man keine eigentliche Gefäßwand, die die Zellreihen nach auswärts begrenzt, aber nur kernarmes Bindegewebe, dessen Fibrillen hauptsächlich den Strängen parallel sind. Man sieht an keiner Stelle in den Kapillaren Endothel neben den erwähnten größeren, zahlreicheren, durchweg dickeren Zellen; aber man sieht an vielen Stellen deutlich, wo es gelingt, einen Zellstrang in größerer Ausdehnung zu verfolgen, daß die Zellen auf der einen Seite der Wand in den verschiedenen Abschnitten verschiedene Form und Größe besitzen, indem sie z. B. an einer Strecke des Teils, der verfolgt werden kann, gering an Zahl, niedrig, flach wie Endothelzellen sind, während sie nach beiden Seiten zahlreicher und größer werden (Fig. 1 aa, 2 c). Auf Querschnitten sieht man auf der einen Seite 1—2 niedrige, flache Endothelzellen, auf der anderen Seite die dickeren, größeren, viel dichter stehenden Zellen. An einigen Stellen liegen diese hohlen Zellstränge sehr dicht, und bisweilen ist das trennende Gewebe wie durchbrochen, sodaß der Inhalt zweier oder mehrerer Nachbarstränge zusammenfließt.

An vielen Stellen haben sich die Zellen bei der durch die Präparation herbeigeführten Schrumpfung von der Wand gelöst und liegen mitten im Lumen als ein Zellstrang, von roten Blutkörperchen umgeben.

Die betreffenden Gefäße sind, wenn man sie auf eine längere Strecke verfolgen kann, überall beinahe gleich weit; sie zeigen an keiner Stelle varicöse Erweiterungen.

Andere Stränge sind zellreicher und besitzen einen komplizierten Bau; die Dicke ist beinahe wie die der bisher erwähnten; sie haben noch ein, wenngleich schmäleres Lumen, mit roten Blutkörperchen gefüllt; aber anstatt einer einzelnen Reihe von Zellen auf jeder Seite des Lumens sieht man 2—3 oder mehrere Reihen; die Zellen liegen unregelmäßiger, sie schieben sich übereinander hin, zum Teil lösen sie sich von der Wand ab und liegen im Lumen frei zwischen den gefärbten Blutkörperchen; hier und da bilden sie größere Zellhaufen, die ins Lumen hineinragen. Gleichzeitig nehmen sie eine etwas andere Form an, sie werden kürzer, mehr oval, und

die Kerne sind weniger intensiv gefärbt. Die Begrenzung der Stränge nach außen ist noch ganz scharf und regelmäÙig.

Endlich trifft man an vielen Stellen beinahe solide Stränge von noch kürzeren, schwächer gefärbten Zellen, die ganz unregelmäÙig zwischen- einander ohne Interzellulärsubstanz liegen; auf Querschnitten sehen diese Zellstränge wie solide Zellzapfen aus; die Begrenzung gegen das umgebende Gewebe ist wenig scharf, indem die Zellen dann und wann in das Nachbargewebe gleichsam hineindringen; es gibt nun kein deutliches Lumen mehr; ab und zu sieht man jedoch mitten in den Strängen oder den Zellinseln ein einzelnes oder einige wenige rote Blutkörperchen. Die Zellstränge anastomosieren auf verschiedene Weise miteinander, oder von den Strängen oder den Inseln gehen Seitenäste aus, die ziemlich bald im Nachbargewebe jäh endigen, ohne zugespitzt zu werden. In den Knotenpunkten sieht man an vielen Stellen rote Blutkörperchen.

Überall trifft man größere, unregelmäÙige Hohlräume im Gewebe, mit gefärbten Blutkörperchen gefüllt; in diese Hohlräume münden dann und wann die erwähnten, hohlen Zellstränge aus. In den Hohlräumen, zwischen den roten Blutkörperchen, bald zentral, bald nahe an der Wand, sieht man unregelmäÙige Haufen und verästelte Stränge von spindelförmigen Zellen mit intensiv gefärbtem Kern, ohne Zwischensubstanz; oft sind die Haufen und Stränge wie zerrissen, aufgelockert, zersplittert. An den Wänden der Räume ist nirgends Endothel vorhanden.

Die einfachsten, zuerst beschriebenen Zellstränge vereinen sich oft, und die Vereinigungsstelle ist breiter, weiter und zeigt Andeutungen einer eigenen Wand; es gelingt nicht eine Verbindung mit größeren BlutgefäÙen mit typischer Wand zu konstatieren.

An einigen, nicht zahlreichen Stellen trifft man jedoch Bilder, die bis zu einem gewissen Grade die bisher so klaren Verhältnisse zu verwischen scheinen; man sieht nämlich hier Lumina, die mit gefärbten Blutkörperchen gefüllt und von einem breiten Ringe der früher beschriebenen Zellen ganz umgeben sind; an einigen Stellen sieht man nun, daß diese Zellen gegen das Lumen — gewöhnlich nur in einem Teile des Umkreises — von recht flachen, scharf gezeichneten Zellen, die Endothelzellen ähnlich sehen und nur etwas zahlreicher, etwas dicker als diese sind, begrenzt werden; nicht selten sieht man jedoch, daß eine oder die andere der Zellen, die in einer solchen kleinen Reihe eingeordnet sind, breiter, dicker, schwächer gefärbt als die Nachbarzellen ist.

In den größeren GefäÙen mit deutlicher Wand sieht man keine Wucherungsprozesse in der Wand. Das Endothel ist erhalten und hat ein ganz natürliches Aussehen.

Wie bereits erwähnt, sieht man nun an vielen Stellen, daß die Zellen auf die angegebene Weise ihren Charakter verändern, indem die Kerne kürzer, mehr oval, bläschenförmig werden und sich weniger intensiv färben und ihre scharfe Begrenzung gegen das Nachbargewebe verlieren (Taf. I, Fig. 3); sie fließen zusammen, indem das Bindegewebe zwischen ihnen

ganz verschwindet, oder nur als spärlicher Rest erhalten bleibt. So bildet sich der Übergang zum anderen Gewebstypus, der aus dicht zusammenliegenden, ovalen Kernen mit geringer, oft kaum sichtbarer Protoplasma-masse besteht. Die Zellen sind auch hier zu deutlichen Zügen geordnet, die parallel verlaufen oder sich auf die verschiedenste Weise kreuzen. Oft liegen die Zellen so dicht aneinander gehäuft, daß man keine deutliche Anordnung um Gefäße herum erkennt. Die zwei Gewebsformen sind keineswegs scharf getrennt, sondern sie greifen an vielen Stellen ineinander.

Das Stroma der Geschwulst in den alveolär oder tubulär gebauten Teilen besteht aus Bindegewebe, das in großer Ausdehnung hyalin ist; es enthält einige, teils flache, teils lange und schmale Kerne; ab und zu sind sie etwas zahlreicher vorhanden, liegen jedoch einzeln und sind oval, wenig intensiv gefärbt. Wo die Zellen eine mehr diffuse Anordnung zeigen, scheint die Zwischensubstanz oft nur ein Rest des ursprünglichen Stroma zu sein; ob ferner von einer von den Zellen produzierten Interzellularsubstanz die Rede sein kann, steht dahin. In den Partien der Geschwulst, die makroskopisch cystisch verändert aussehen, findet sich nur ein sehr lockeres Stroma, die Zellen sind sternförmig, verästelt; zwischen ihnen sieht man eine feinfaserige oder gekörnte Substanz, die durch Thionin rötlich gefärbt wird. Das Gewebe ist hier Sitz einer myxomatösen Degeneration. An anderen Stellen sieht das Gewebe zwar ähnlich aus; die Zwischensubstanz ist aber feiner, homogen oder gekörnt, ganz schwach gefärbt und gibt nicht die Farbenreaktionen des Schleimgewebes. Der Übergang ins umgebende Gewebe geschieht ganz allmählich: eigentliche Cysten finden sich nicht. Elastisches Gewebe findet sich nur in ganz spärlicher Menge in und um die Gefäße.

Die Schleimhaut ist etwas verdickt, zellreich. Die Drüsen sind zahlreich, unregelmäßig, verästelt, hier und da ein wenig ausgedehnt. Ein Zusammenhang zwischen dem Epithel und der Geschwulst kann nicht nachgewiesen werden, und man sieht überhaupt keine Wucherungsprozesse am Epithel.

Überall in der Schleimhaut, im Bindegewebe zwischen den Muskelbündeln, sowie überall in der Geschwulst finden sich sehr zahlreiche große Zellen, die durch ihre Form und Größe, durch ihren excentrisch gelegenen Kern, durch ihre Struktur und ihr Verhalten den Farbmitteln (Thionin, polychromem Methylenblau) gegenüber sich als Mastzellen charakterisieren. Sie liegen ganz zerstreut, einzeln, und man kann nirgends eine bestimmte Lagerung im Verhältnis zu den Geschwulstelementen, den Gefäßen oder anderen Teilen nachweisen. — Während man wohl in der Schleimhaut geringe Zeichen von Entzündung trifft, finden sich keine solche im Myometrium oder in der Geschwulst. Das interstitielle Bindegewebe der Uteruswand ist vermehrt, aber ohne Rundzellenanhäufungen. Die Ovarien sind fibrös degeneriert und der Sitz einiger kleinen Cysten, aber ohne andere, besondere Veränderungen.



Diese Geschwulst, die, wie erwähnt, im wesentlichen überall dasselbe mikroskopische Bild ergibt, hat eine sehr eigentümliche Struktur; aber wenn auch die Deutung hier und da ein wenig zweifelhaft sein kann, scheint es doch, daß die Einreihung in das gewöhnliche Geschwulstsystem in der Hauptsache nicht mit besonderen Schwierigkeiten verknüpft ist. An dem ursprünglichen nahen Verhältnis der Geschwulstelemente zu den Blutgefäßen kann man wohl nicht zweifeln. Die am einfachsten gebauten Zellstränge enthalten stets typische und unverkennbare rote Blutkörperchen, und obgleich dieser Inhalt nicht immer ausschlaggebend sein kann, um ein Lumen als zu einem Blutgefäß gehörig zu bezeichnen, muß jedoch der überaus konstante Inhalt von Blut allen Zweifel entfernen; die erwähnten Bildungen zeigen an keiner Stelle die varicösen Erweiterungen oder den gewundenen Verlauf, der den Lymphgefäßen eigentümlich ist. Die Geschwulstzellen bekleiden nun diese Gefäße als eine Art von Endothel; an vielen Stellen sieht man Übergänge in ein normales Endothel; und wo ein solcher Übergang nicht nachgewiesen werden kann, gelingt es niemals, Endothelzellen neben den Geschwulstelementen der Zellstränge zu finden. Nach der allgemein giltigen Auffassung darf man deshalb unzweifelhaft die Elemente dieser einfachen Zellstränge als aus einer abnormen, krankhaften Wucherung des Endothels in den Blutkapillaren hervorgegangen bezeichnen.

Es gelingt nun leicht, diese Wucherung weiter zu verfolgen, durch welche die Geschwulstzellen, während sie bis zu einem gewissen Grade ihren Charakter und ihr Aussehen verändern, beinahe oder ganz die Kapillargefäße anfüllen, sodaß jede Spur eines Lumens verschwindet; dadurch wird das Blut wie herausgepreßt, und in den soliden Zellsträngen sind dann nur hier und da ein einzelnes oder einige wenige rote Blutkörperchen zurückgeblieben. Die zahlreichen, soliden Stränge können jedenfalls auf diese Weise gebildet sein; es ist aber wohl auch denkbar, daß sie dadurch entstanden sind, daß das Endothel von den Kapillaren in mehrschichtigen, kompakten Zügen heranwächst. Diese soliden Zellhaufen präsentieren sich auf Längs- oder Schrägschnitten als Stränge oder mehr unregelmäßige Zapfen, auf Querschnitten als Alveolen, mit Zellen angefüllt, die ohne Zwischen-

substanz beisammenliegen, und die man nicht als epithelial oder epithelioid bezeichnen kann, die aber viel eher einen bindegewebsartigen Charakter zeigen.

Daß die Zellstränge an vielen Stellen gesprengt werden, daß es zu Blutungen kommt, und daß die Struktur dadurch weniger regelmäßig, weniger klar wird, das ist nur, was man erwarten kann in einer Geschwulst, die so reich an feinen Gefäßen ist.

Es sei jedoch daran erinnert, daß es, wie erwähnt, Stellen gibt, an welchen das Endothel neben den Geschwulstzellen scheinbar erhalten geblieben ist, jedenfalls in einem Teile der Ausdehnung der Zellstränge oder in einem Teile der Peripherie der durchschnittenen Gefäße. Es ist dann jedenfalls möglich, daß eine circumvasculäre Wucherung hier mit im Spiele ist, obgleich man leicht einsehen wird, daß man durch diese Bilder zur Annahme einer solchen Wucherung nicht gerade genötigt wird. Und im ganzen genommen sind diese Stellen recht spärlich, und sie werden von den an Zahl und Ausdehnung stark überwiegenden Partien, wo es unzweifelhaft das Endothel ist, das in Gewebszellen übergeht, ganz in den Hintergrund gedrängt.

Durch die Form und Anordnung der Zellstränge, durch ihren beinahe konstanten Inhalt von roten Blutkörperchen, durch ihre regelmäßige Vereinigung zu weiteren, blutgefüllten Kanälchen, durch die allmählichen Übergänge zwischen den Geschwulstelementen und normalem Kapillarendothel, durch den Umstand, daß Endothel in den einfachen Strängen niemals da nachgewiesen werden kann, wo Geschwulstelemente vorhanden sind, und endlich durch die sehr eigentümliche, alveoläre und tubuläre, im ganzen karzinomähnliche Struktur, sind diese Partien der Geschwulst als ein Hämangioendothelioma intravasculare charakterisiert.

Man sieht nun ferner leicht, wie die Zellstränge nach und nach, zuerst an einzelnen Stellen, dann überall, ihre scharfe Begrenzung gegen das Nachbargewebe verlieren, wie sie ohne Regel und Ordnung in dieses Gewebe hineindringen und es zerstören, und man hat den bestimmten Eindruck, daß wir eben dadurch den anderen, erwähnten Gewebstypus erhalten, der ein ausgesprochenes Sarkomgewebe ist, aus recht kleinen, ovalen

oder spindelförmigen Zellen aufgebaut, zwischen welchen man dann und wann eine geringe Menge von Interzellulärsubstanz unterscheiden kann. Daß dieses Gewebe nicht nur durch Verschmelzung von Zellsträngen, sondern auch durch eine Wucherung der Zellen im Bindegewebsstroma herbeigeführt ist, das ist möglich und sogar wahrscheinlich, aber schwierig mit Sicherheit zu bestätigen. Es scheint jedoch, daß die Hauptsache ist das Wachstum der Stränge, ihr Eindringen in das Stroma und ihr schließliches Zusammenschmelzen.

Ich gehe auf den alten, noch nicht beendigten Streit über das Verhältnis zwischen Endothel und Epithel, über die Stellung der Endotheliome im Geschwulstsystem, über ihre Einteilung und Nomenklatur nicht näher ein. Der Streit ist, wie erwähnt, nicht zu Ende geführt worden. Beinahe jeder Verfasser hat seine eigene Auffassung. Die allgemein gültige Annahme dürfte wohl diejenige sein, daß die Endotheliome Geschwülste der Bindegewebsgruppe sind, die jedenfalls den Sarkomen nahe stehen und Übergänge zu denselben zeigen, obgleich sie in den frühesten Stadien rein morphologisch in vielen Beziehungen an die Karzinome erinnern.

Die Endotheliome scheinen, wenn man nach der Literatur der späteren Zeit urteilen soll, in den weiblichen Genitalien nicht gar zu selten vorzukommen; namentlich liegt eine nicht geringe Reihe von Mitteilungen über solche Geschwülste in den Ovarien vor. Was die Gebärmutter betrifft, sind jedoch die veröffentlichten Fälle noch ziemlich gering an Zahl. Indessen gibt es einige Autoren, die meinen, daß sie eben im Uterus eine viel größere Rolle spielen, als man nach der spärlichen Kasuistik vermuten kann. Veit<sup>1)</sup> stellt unter anderen Formen von Uteruskarzinomen das knotenförmige Karzinom des Collum uteri auf; dies kann in die Cervix uteri einbrechen oder auf die Oberfläche der Portio vaginalis als eine Blumenkohlgeschwulst herauswachsen. In den frühen typischen Stadien sei diese Knotenform als ein Endotheliom oder als ein „Endothelkarzinom“ aufgebaut. Hoffmann<sup>2)</sup> wirft die Frage auf, ob nicht viele der Geschwülste, die als Uteruskarzinome angesehen und beschrieben worden, in der Tat Endotheliome sind.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Geburtsh. und Gynäk. Bd. 32. 1895.

<sup>2)</sup> Lehrb. der Frauenkrankh. 1898.

Meines Wissens liegen nur die folgenden, sicheren Fälle von Endotheliom der Gebärmutter in der Literatur vor.

1. Amann<sup>1)</sup>: Bei einer 31jährigen 6 para findet sich in der hinteren Lippe der im ganzen verdickten Portio vaginalis eine etwa haselnußgroße, feste Neubildung, ein Endotheliom, das von den tieferen Schichten der Schleimhaut ausgeht.

2. Braetz<sup>2)</sup>: Bei einem 18jährigen Weibe sieht man auf der hinteren Lippe eine warzige, 2 cm hohe, leicht blutende Geschwulst, von welcher man kleine Stückchen entfernen kann, und die einem Karzinom ganz ähnlich sieht. Auch hier bildeten die tieferen Schichten der Schleimhaut den Ausgangspunkt.

3. Pohorecký<sup>3)</sup>: 34 jähriges Weib; die hintere Lippe der Portio ist in einen pflaumengroßen, rüsselförmig prominierenden, festen Tumor mit rauher Oberfläche umgebildet. Die Geschwulst geht vom Endothel der Lymphspalten im Stroma der Portio vaginalis aus.

4. Gebhard<sup>4)</sup>: 42 jähriges Weib; Portio dick, hart, geschwollen, kurz, knotig, mit normaler Schleimhaut bekleidet. Das Uteruskavum von normaler Länge, die Schleimhaut des Corpus glatt, die der Cervix rauh. Durch Probekurettement werden bröcklige Massen entfernt. Von der Total-exstirpation wird Abstand genommen, als man bedeutende Geschwulstmassen im linken Parametrium fühlt. Durch Mikroskopie der ausgekratzten Stückchen wird die Diagnose auf Endotheliom, vom Endothel der Lymphgefäße ausgegangen, gestellt. Ob die Schleimhaut oder die Wand den Ausgangspunkt bildete, war nicht zu ermitteln.

5. Grape<sup>5)</sup>: Bei einem 54 jährigen Weibe wird ein Tumor vom Introitus vaginae entfernt; er wird durch die mikroskopische Untersuchung als ein Rundzellensarkom diagnostiziert, und man spricht die Vermutung aus, daß es sich um eine Metastase einer Gebärmuttergeschwulst handele; als dies sich bestätigt (Probekurettement), wird die vaginale Hysterektomie ausgeführt. Im exstirpierten Uterus ist die Schleimhaut in eine knotige Geschwulstmasse verwandelt; von der Muskulatur, die jedoch an zwei Stellen durchgewachsen, ist die Geschwulst (Endotheliom) gut abgegrenzt. Der Prozeß hat scheinbar in den tieferen Schichten der Schleimhaut angefangen.

6. Pick<sup>6)</sup>: 52 jähriges Weib; im Corpus uteri findet sich ein submuköses Myom, das im Begriffe steht, sich in ein Sarkom umzuwandeln. Über dem unteren Abschnitte dieser Neubildung ist die Schleimhaut ver-

1) Die Neubildungen der Cervicalportion. München 1893.

2) Archiv f. Gynäk. Bd. 52. 1896.

3) Archiv f. Gynäk. Bd. 60. 1900.

4) a. a. O.

5) Ein Fall von Endothelsarkom des Uterus. Inaug.-Dissert. Greifswald. 1897.

6) Archiv f. Gynäk. Bd. 49. 1895.

dickt bis auf 4 mm, überall vom Myosarkom scharf abgesetzt. Man trifft hier einen tumorbildenden Prozeß, der auf einer Wucherung des Endothels der Lymphkapillaren und Saftspalten beruht.

7. Mc. Farland<sup>1)</sup>: Der Tumor wird vom Verfasser als aus dem Endothel der Lymphspalten entstanden aufgefaßt; der Ausgangspunkt wird nicht näher angegeben. In einer neuerdings erschienenen Dissertation (Rimann: Die Endotheliome des Utero-Vaginalschlauches Erwachsener. Breslau. No. 2.) sind 4 neue Fälle von Lymphangioendothelioma uteri publiziert worden.

In diesen Fällen darf es nach den Beschreibungen der Autoren als unzweifelhaft angesehen werden, daß es sich um Lymphangioendotheliome, durch eine abnorme Wucherung des Endothels der Lymphgefäße oder der Gewebsspalten entstanden, gehandelt hat. Man hat nachgewiesen, daß entweder die ganze betreffende Geschwulst oder jedenfalls Teile derselben aus dünneren oder dickeren Strängen von Zellen, bald mehr bindegewebsartig, bald mehr „epithelioid“, ohne Zwischensubstanz bestanden. Diese Stränge ergeben an vielen Stellen das Bild einer alveolären oder „adenomatösen“ Geschwulst, ein Bild, das rein morphologisch sehr an ein Karzinom erinnern kann; die Stränge haben aber an keiner Stelle Verbindung mit dem Oberflächen- oder Drüsene epithel. Auch aus einem anderen Grunde kann es sich um ein Karzinom, das seine Zellzapfen in die Gewebsspalten hervortreibt, nicht handeln: man findet kein Endothel neben den Geschwulstzellen. Ferner hat man Übergangsformen zwischen den Geschwulstzellen und dem Endothel der Lymphkapillaren und der Gewebsspalten nachgewiesen. In einigen der Fälle (Brätz, Pick, Mc. Farland, Grape, Pohorecký) sah man außer den alveolär gebauten Geschwulstpartien und durch alle denkbaren Übergänge mit denselben verbunden, Abschnitte, die eine exquisit sarkomatöse, diffuse Struktur zeigten; es entsteht dadurch eine Geschwulst, die man, wenn man sie von einem rein morphologischen Gesichtspunkte betrachten will, als Karzinomsarkom benennen darf, die aber nach einer histogenetischen Anschauungsweise als ein Sarkom, hauptsächlich vom Endothel der Lymphspalten ausgehend, bezeichnet werden muß.

Der im vorstehenden referierte Fall bietet in gewissen Beziehungen überaus große Ähnlichkeiten mit diesen Endotheliomen

<sup>1)</sup> Phil. med. news. 1884; cit. nach Geßner.

dar. Wir sehen hier dieselbe tubuläre oder alveoläre Struktur in großen Partien der Geschwulst wieder, in anderen Teilen die diffuse, sarkomatöse. Wir finden in den erstgenannten Partien die für die epithelialen Neubildungen eigentümliche Lagerung der Geschwulstzellen ohne Zwischensubstanz wieder, ferner auf der einen Seite den allmählichen Übergang der Zellen in normale Endothelzellen, während wir auf der anderen Seite sehen, wie sie sich nach und nach immer mehr von diesem Typus entfernen. Der makroskopisch sichtbare knotige Bau findet sich auch bei dem von Pohorecký beschriebenen Tumor. Aber in mehreren Beziehungen weicht die Geschwulst auf eine höchst interessante Weise von den erwähnten Fällen ab; so zeichnet sie sich schon durch ihre gewaltige Größe aus; die bisher beschriebenen Fälle von Endotheliom der Gebärmutter sind nach der Beschreibung scheinbar klein oder doch von mäßiger Größe gewesen; es sei jedoch daran erinnert, daß Endotheliome anderer Organe, z. B. der Ovarien, recht häufig sehr große Dimensionen erreicht haben. Sie zeichnet sich durch ihren großen Reichtum an Gefäßen aus, was sich schon makroskopisch durch die an vielen Stellen hervortretende braune Farbe zu erkennen gibt. Der Ausgangspunkt ist charakteristisch, die Geschwulst ist von der Wand des Corpus uteri ausgegangen, während die bisher beschriebenen Fälle entweder von der Corpusschleimhaut oder von der Schleimhaut der Portio vaginalis oder endlich von der Wand der Portio (Pohorecký) ausgehen. Als die wichtigste Eigentümlichkeit dieses Falles darf es jedoch bezeichnet werden, daß, während alle anderen genannten Fälle von Endotheliom der Gebärmutter vom Endothel der Lymphgefäße ausgehen, wir hier unzweifelhaft einem Blutgefäßendotheliom gegenüberstehen. Es ist mir, wie früher erwähnt, nicht gelungen, in der Literatur Fälle von Hämangioendothelioma intravasculare uteri besprochen zu finden; in der letzten Zeit ist in der Berliner med. Gesellschaft ein Fall demonstriert worden, der jedoch dem vorliegenden Berichte zufolge ein Peritheliom und nicht ein Hämangioendothelioma intravasculare war. (Gottschalk: Ref. in der Deutschen med. Wochenschrift. No. 20. 15. Mai 1902.)

Die Gebärmutterendotheliome haben häufig, sowohl durch ihren Bau, als auch durch ihre Symptome und ihren Verlauf eine

recht große Malignität gezeigt. Bei der von Mc. Farland erwähnten Patientin entstand 6 Wochen nach der Operation (Auskratzung der Gebärmutter mit Entfernung einiger Gewebsstücke) hämorrhagische Pleuritis; es zeigten sich Geschwulstknoten im subkutanen Bindegewebe und an verschiedenen anderen Stellen, und die Patientin ging bald zu Grunde; Sektion wurde nicht vorgenommen. Die Patientin Braetzs vertrug sehr gut die vaginale Hysterektomie; sie starb aber schon 4 Wochen nach der Entlassung. Über die eigentliche Todesursache war nichts zu ermitteln. Bei der Patientin von Grape findet sich eine Metastase im Introitus vaginae; sie wird entfernt, aber recidiviert. Dann wird die vaginale Hysterectomy ausgeführt. Nach der Operation treten Albuminurie und rapide Abmagerung ein, und die Patientin stirbt schon 2 Monate nach der Operation; keine Sektion. Gebhard meint, daß man bei dem von ihm erwähnten Weibe von einem größeren Eingriffe Abstand nahm, weil eine bedeutende Infiltration im linken Parametrium vorhanden war. Bei der Patientin Pohoreckýs dagegen wurde die vaginale Hysterektomie ausgeführt, und sie war 2½ Jahr später noch gesund. Nach dem angeführten müssen die Lymphangioendotheliome der Gebärmutter als bösartige Geschwülste angesehen werden, und sie sind dadurch in voller Übereinstimmung mit den entsprechenden Geschwülsten in anderen Organen.

Wie verhält sich der hier beschriebene Fall von Blutgefäßendotheliom in Betreff der Malignität? Man fand, trotz der Größe der Neubildung, trotz der verhältnismäßig langen Zeit, in welcher sie bestanden hatte, und trotz der intimen Relation der Geschwulstelemente zu den Blutgefäßen, keine Metastasen; so fehlt der auffälligste, sozusagen greifbare Beweis der Bösartigkeit. Nichtsdestoweniger darf die Geschwulst als bösartig bezeichnet werden; klinisch zeichnet sie sich aus durch ihr relativ schnelles Wachstum, und sie ruft Anämie und Abmagerung hervor; anatomisch offenbart sie ihre Bösartigkeit durch ihren an großen Partien ausgeprägten sarkomatösen Bau, ferner — was vielleicht das wichtigste ist — dadurch, daß ihre Abgrenzung gegen das Nachbargewebe eine ganz unvollkommene ist.

Suchen wir einen Analogiebeweis der Bösartigkeit im Verhältnis der Blutgefäßendotheliome in anderen Organen, dann

begegnen wir der Schwierigkeit, daß sichere Fälle dieser Geschwülste sehr selten sind. Volkmann<sup>1)</sup>, in seiner bekannt großen Abhandlung über Endotheliome, erkennt nur 3 Fälle im Ganzen an [mitgeteilt von Waldeyer<sup>2)</sup>, Maurer<sup>3)</sup> und Nauwerck<sup>4)</sup>], Limacher<sup>5)</sup> gleichfalls nur 3 [Maurer, Nauwerck, Steudener<sup>6)</sup>]. Die Zahl ist jedoch gewiß zu klein, es liegen in der Literatur einige wenige Fälle von Blutgefäßendotheliom des Ovariums [Eckardt<sup>7)</sup>, Amann<sup>8)</sup>], und der Vagina (Seitz) vor, und einige Autoren [Jarisch<sup>9)</sup>, Wolters<sup>10)</sup>] betrachten gewisse, multipel auftretende, kleine Geschwülste der Haut (Hydradenomes éruptifs, Lymphangioma tuberosum multiplex] als Blutgefäßendotheliome (Hämangioendothelioma tuberosum multiplex — Jarisch. Limacher veröffentlicht 2 Fälle von Blutgefäßendotheliom in Strumen, von welchen der erstere eine nicht geringe Ähnlichkeit, was das mikroskopische Bild betrifft, mit unserem Falle darbietet; Limacher fand Partien von alveolärer und tubulärer Struktur, während andere Teile Sarkomgewebe ähnlich sahen; die Geschwulst ist in eine V. jugularis ext. eingebrochen, es waren Metastasen in den Lungen und am Truncus vorhanden; die Metastasen waren im wesentlichen wie die Muttergeschwulst gebaut. Maurers Fall ist ein Blutgefäßendotheliom, vom Corpus cavernos. penis ausgehend, mit Metastasen in den Inguinaldrüsen und an zahlreichen Stellen der Haut. Der Verlauf war ein sehr rapider. In den von Nauwerck und Steudener mitgeteilten Fällen waren Metastasen nicht vorhanden; letzterer spricht jedoch von Partien der Geschwulst, die einem Sarkom ähnlich sahen.

1) Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Bd. 41. 1895.

2) Dieses Archiv. Bd. 44. 1868.

3) Über einen eigentümlichen Fall von Angiosarkom. Inaug.-Dissert. Halle 1883.

4) Dieses Archiv. Bd. 111. 1888.

5) Über Blutgefäßendotheliome der Struma. Dieses Archiv. Bd. 151. Suppl. 1898.

6) Dieses Archiv. Bd. 42. 1868.

7) Zeitschr. f. Geburtsh. und Gynäk. Bd. 16. 1889.

8) Archiv für Gynäk. Bd. 46. 1894.

9) Zur Lehre von den Hautgeschwülsten. Archiv für Dermat. u. Syph. Bd. 28. 1894.

10) Archiv für Dermat. u. Syph. Bd. 53. 1900.



Schon diese Andeutungen genügen, um zu zeigen, daß auch die Blutgefäßendotheliome als bösartige Neubildungen aufzufassen sind und gelegentlich mit allen Zeichen der Malignität auftreten können. Daß die Malignität nicht immer zu voller Entfaltung kommt, daß die betreffenden Geschwülste in vielen Fällen in ihrem ganzen Verlaufe relativ unschädlich sein können, das ist ein Verhältnis, das wir bei den Sarkomen wiederfinden.

Es kann an dieser Stelle erwähnt werden, daß die Gebärmutterendotheliome ein klinisches Krankheitsbild zeigen, das scheinbar nicht wesentlich von dem der sonstigen Gebärmutter-sarkome abweicht; nach Geßner zeigen sie vielleicht eine etwas geringere Tendenz zu Zerfall und Blutungen; die Zahl der veröffentlichten Fälle ist jedoch gewiß gar zu klein, als daß man sich mit einiger Sicherheit über diese Sache aussprechen darf. Was die Pathogenese betrifft, so weiß man hier ebensowenig wie von den anderen Uterussarkomen und von den Sarkomen überhaupt. Die Endotheliome sind bei Weibern, die geboren, und bei solchen, die nicht geboren haben, gesehen, bei einem 16 jährigen jungen Mädchen und bei Weibern, die gegen 60 Jahre alt waren und bei welchen die Menstruation sistiert hatte. Ob die in unserem Falle gefundene, geringe hyperplastische Endometritis in pathogenetischer Beziehung einige Bedeutung gehabt hat, darüber kann ich mich nicht aussprechen.

Von Interesse scheint es mir zu sein, daß die Geschwulst überall zahlreiche Mastzellen enthielt.

Meinem hochverehrten Chef, Herrn Prof. Dr. Fibiger spreche ich meinen besten Dank aus für die wohlwollende Hilfe und das Interesse, die er mir bei meiner Arbeit bewiesen hat. Auch dem Herrn stud. med. Ipsen bin ich für die Abbildungen zu großem Dank verpflichtet.

#### Erklärung der Abbildungen auf Tafel I.

Fig. 1. Übersichtsbild. Man sieht teils Längsschnitte (a—a<sub>1</sub>), teils Querschnitte (b) von Gefäßen mit geschwellenem und proliferierendem Endothel, ferner solide Zellenstränge und -haufen. Das Stroma besteht aus fein fibrillärem Bindegewebe. (Zeiß, Comp. Oc. 6, Apochrom. 16 mm, Apert. 0,30, Tubusl. 160 mm.)

Fig. 2. Ein einzelner Abschnitt (a) von 1. bei stärkerer Vergrößerung. Bei c sieht man beinahe normales Endothel, das nach beiden Seiten in Geschwulstzellen übergeht. (Zeiß: Comp. Oc. 6, Apochrom. 4 mm, Apert. 0,95, Tubusl. 160 mm.)

Fig. 3. Von dem Teil der Geschwulst, der eine diffuse, sarkomatöse Struktur zeigte. Zahlreiche Gefäße mit geschwellenem, proliferierendem Endothel. Die Zellstränge fließen zusammen. (Zeiß: Comp. Oc. 6, Apochrom. 4 mm, Apert. 0,95, Tubusl. 160 mm.)

(Die Bilder sind nach Präparaten, die nach van Gieson und mit Hämatoxylin gefärbt worden sind, gezeichnet.)

#### IV.

### Über Osteochondrosarkome der Thyreoidea.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bern).

Von

Dr. med. O. Funkenstein,

Assistenten am Institut.

(Hierzu Taf. II.)

Knochen- und knorpelbildende Sarkome der Schilddrüse gehören wohl zu den seltensten Geschwülsten dieses Organs, — im ganzen konnte ich in der Literatur 3 einwandfreie Fälle auf finden —, deshalb dürfte es lohnen, wenn ich im folgenden 2 weitere Beobachtungen derartiger Geschwülste mitteile, die ich zufällig in kurzer Aufeinanderfolge während meiner Assistentenzeit am Berner Pathologischen Institut zu untersuchen Gelegenheit hatte.

Ehe ich jedoch auf meine eigenen Fälle eingehe, seien kurz die bisher bekannten aus der Literatur mitgeteilt. Danach muß als älteste, aber leider nicht genügend eindeutige Angabe die von Foerster<sup>7</sup> genannt werden. Derselbe fand bei einer 60jährigen Frau in der Mitte eines zellreichen Spindelzellsarkoms einen rundlichen, kompakten Knochenherd, über dessen Genese man jedoch nach der gegebenen histologischen Untersuchung nicht genügend klar werden kann. Es ist nicht zu entscheiden, ob der Knochen von dem Sarkom gebildet oder vielleicht schon vorher in der Drüse vorhanden war und nur von dem Sarkom