

Ital. di clin. med. XXXII. 4. P. 72. — 7. Combemale et François. Recherches expérimentales sur les troubles nerveux du Saturnisme chronique et sur les causes déterminantes de leur apparition. Compt. rend. T. CXI, No. 6. P. 276. — 8. Lehmann, Über den Nachweis des Bleies im Organismus, sowie über seine Verteilung und Ausscheidung. Diss. 8. 29 SS. Berlin.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. IX.

- Fig. 1. Haut mit subkutanem Gewebe. Vergr. 30fach. (Siehe Text S. 405.)
 a) Papillarkörper der Haut. b) Die dem Bereiche der Injektion entsprechende Lichtung im Unterhautgewebe. c) Die intensiv gefärbten Stellen entsprechen sämtlich einer örtlichen Verkalkung faserigen Bindegewebes.
- Fig. 2. Höhlenbildung. Vergr. 120fach. (Siehe Text S. 407.) a) Hohlraum, von einem Netzwerke feiner Stränge und Fäden durchzogen. b) Randschicht des Hohlraumes mit weitgehender Verkalkung. c) Verkalkungsmassen in mannigfachster Gestaltung.

XIX.

Über einen Fall von Synzytium-Endotheliom der Lymphdrüsen mit Studien und Betrachtungen über die Endothelien und Endotheliome der Lymphorgane.

(Aus dem Institut für operative Medizin der kgl. Universität Palermo.)

Von

Dr. Carmelo Ciaccio,

Assistenten und Dozenten der pathologischen Histologie.

(Hierzu Taf. X.)

Es findet sich in der Literatur eine ziemlich beschränkte Anzahl von Fällen primärer Geschwülste der Lymphdrüsen, die einige Autoren als Karzinome, andere hingegen als Endotheliome klassifizieren.

Von primärem Karzinom der Lymphdrüsen sprechen zuerst Lebert und Weber; ersterer stellte bereits 12 Fälle zusammen und der zweite zählte auf 369 primäre Karzinome 14 mit Ursprung aus den Lymphdrüsen. Diese gegen die Mitte des verflossenen Jahrhunderts beschriebenen Fälle bieten jedoch nur geringe Sicherheit, da zu jener Zeit die Histologi noch in den Kinderschuhen steckte.

Im Jahre 1874 beschreibt Zahn einen primären Tumor der Lymphdrüsen des Mesenteriums, der durch seine Struktur an das Karzinom erinnert und von dem Verf. als „Sarcoma alveolare epitheloides“ bezeichnet wird.

Birch-Hirschfeld seinerseits beschreibt einen dem Zahn'schen ähnlichen Fall und rechnet diese Tumoren mit Entschiedenheit zu den Endotheliomen.

Chambard beschreibt 1880 einen primären Tumor der Lymphdrüsen, der durch eine alveoläre Anordnung ausgezeichnet ist. Diese Alveolen sind durch ein feines Bindegewebsstroma gebildet, in dessen Zwischenräumen sich epithelähnliche Zellelemente finden. Der nämliche Verf. beschreibt 1889 einen weiteren Fall, bei dem seit elf Jahren bestehende Vergrößerung mehrerer Drüsen hinter dem Winkel des Unterkiefers zu verzeichnen war. Seit zwei Jahren jedoch war der Tumor adhärent geworden: Bei der Nekroskopie fanden sich metastatische Herde in den Nieren. Die histologische Untersuchung dieses Falles zeigte eine epitheliale und bindegewebige Proliferation. Verf. rechnet diese beiden Tumoren ohne weiteres zu den Karzinomen und unterscheidet in bezug auf derartige primäre Geschwülste der Lymphdrüsen zwei Abarten: die lokale, welche einen Drüsenknoten oder nur eine Drüsengruppe in Mitleidenschaft zieht; die allgemeine, welche durch Ausdehnung auf verschiedene Drüsengruppen Metastasen in verschiedenen Organen liefert und rasch zum Tode führt.

Im Jahre 1878 beschreiben Colrat und Lepine einen primären Lymphdrüsentumor, welchen sie unter die Karzinome klassifizieren und der nach Kaufmann den von Zahn und Birch-Hirschfeld beschriebenen sehr ähnlich ist.

1897 beschreibt Recklinghausen Fälle von primären Tumoren der retroperitonealen, lumbalen, axillaren Lymphdrüsen mit zahlreichen Metastasen der Lymphbahnen verschiedener Organe und Gewebe wie: Haut, Muskulatur, Submukosa der Harnblase, Magen, Darm usw. Verf. klassifiziert diese Neubildungen als primären Krebs der Lymphdrüsen.

Vogler beschreibt 1903 eine Leistengeschwulst bei einem 28 Jahre alten Mann, die drei Monate nach der Abtragung rezidierte und rasch zum Tode führte. Die histologische Untersuchung dieses Falles zeigte, daß es sich um ein Peritheliom der Leistenlymphdrüsen handelte mit großem Reichtum an Blutkapillaren, von denen mehrere in hyaliner Entartung begriffen waren.

Zu der gleichen Zeit illustrierte Gallina einen der von Recklinghausen beschriebenen Fälle, d. h. einen Fall, in dem es sich um einen primären Tumor der Lymphdrüsen handelte, dessen Struktur aus alveolären Hohlräumen bestand, die durch kubische und platte Zellen von endothelialem Typus und durch Riesenzellen eingenommen waren: ebenso beschreibt er hyaline Massen; in diesem Falle wurden Metastasen in dem M. ileopsoas wahrgenommen, welche Verf. als Kontinuitätsausbreitung auffaßt. Diese Neubildung nahm nach Gallina ihren Ausgang aus dem Endothel der Lymphgefäße der Lymphdrüsen.

Ebenfalls in dem gleichen Jahre illustriert Cignozzi einen Fall von primärem Tumor der retroperitonealen Drüsen mit Metastasen in den Magenwänden und in der Lunge.

Die Struktur dieser Neubildung war eine strangförmige oder die von Schläuchen, die mit einer Substanz mit den Eigenschaften des Kolloids angefüllt waren. Die die Stränge oder Schläuche bildenden Zellen waren von verschiedener Form, einander anliegend oder durch zarte Fibrillen getrennt, mit abundantem Protoplasma, hyperchromatischem Kern. Außerdem bemerkte man karyokinetische Figuren.

Nach dem Verf. nahm die Neubildung ihren Ursprung aus dem Endothel der Lymphgefäße, indem an einigen Stellen Übergangsstadien zwischen dem normalen und neoplastischen Endothel wahrzunehmen waren.

Im Jahre 1905 beschreibt Ravenna einen primären Tumor der mesenterialen Lymphdrüsen mit Metastasen in der Leber.

Diese Geschwulst, welche Verf. zu den Endotheliomen rechnet, war aus ovalen, dreieckigen oder unregelmäßig polygonalen Zellen gebildet, die zu die Lymphgefäße und -Sinus einnehmenden Gruppen vereinigt waren.

1906 beschreibt Azzurrini einen dem vorigen ähnlichen Fall, d. h. eine Geschwulst der retroperitonealen Drüsen mit Metastasen in der Leber; ohne irgendwelche histologische Beschreibung zu geben, behauptet Verf. ohne weiteres, daß es sich um eine Neubildung von endothelialer Natur handle.

Parlavecchio beschreibt im Jahre 1908 einen Fall, in dem eine beiderseitige Anschwellung der Halslymphdrüsen bemerkt wurde. Diese Anschwellung erstreckte sich bis an die Fossa supra-clavicularis und die Unterkiefergegend. Einige Knötchen wurden auch an der linken Achsel wahrgenommen. Die extirpierte Geschwulst bildete sich rasch wieder. Bei der histologischen Untersuchung beobachtete man Zellstränge, welche den Platz der intraglandulären Lymphgefäße einnahmen und aus spindelförmigen und polygonalen Elementen mit großem Kern, reichlichem Protoplasma und ohne sichtbare Zwischenzellensubstanz bestanden. An einigen Stellen bemerkte man den epithelialen Perlen oder Zwiebeln ähnliche Gebilde. Verf. rechnet diese Neubildung zu den „Lymphangioendotheliomen“.

Banti erwähnt in seinem neuen Lehrbuch der pathologischen Anatomie die Beobachtung eines Falles von primärem Endotheliom der Mesenterialdrüsen mit Metastasen in der Leber. Sgambati beschreibt ganz kürzlich zwei Fälle von Lymphdrüsenendotheliom der Achsel, in denen nach Verf. zahlreiche Blastomyzeten in dem lymphoiden Gewebe und zwischen den Bindegewebsfasern angetroffen wurden, während solche in dem neoplastischen Gewebe gänzlich fehlten oder sich nur in geringer Anzahl vorfanden.

Eigener Fall.

Krankengeschichte. — Vincenza Carrina, 24 Jahre alt. Die Eltern sind am Leben und gesund. Nichts Bemerkenswerthes in der Familienvorgeschichte.

Mit 12 Jahren menstruiert, verheiratete sie sich im Alter von 18 Jahren und bekam ein Kind und dann drei Aborte. Sie hat niemals bemerkenswerte

Krankheiten durchgemacht und leugnet absolut, Syphilis gehabt zu haben. Die Menstruationen sind bis vor 8 Monaten immer regelmäßig gewesen. Sobald sie die gegenwärtige Krankheit bemerkte, konsultierte sie einen Arzt, welcher einige Quecksilberinjektionen vornahm, jedoch ohne Erfolg.

Die gegenwärtige Krankheit begann vor einem Jahr, wo Pat. eine haselnußgroße, in der rechtsseitigen Karotisgegend sitzende Anschwellung bemerkte. Dieselbe, spontan und auf Druck schmerzlos, ging mit hartnäckiger Cephalaea und zuweilen mit diarrhoeartigen Entleerungen einher. Niemals hat sie eine wahrnehmbare Temperatursteigerung gehabt. Seit einigen Monaten ist der Tumor lokal gewachsen, und Pat. hat weitere Anschwellungen links und darauf an den Achselgegenden wahrgenommen. Gleichzeitig klagte sie über Taubheit, welche mehr und mehr zunahm.

O b j e k t i v e U n t e r s u c h u n g. Mittelgroße Frau mit spärlichem Fettpolster; Muskulatur wenig entwickelt, Knochengerüst normal. Haut und sichtbare Schleimhäute ziemlich blaß. Nichts Bemerkenswerthes auf seiten des Nervensystems außer einer leichten Steigerung der Reflexe. Bei der Untersuchung des Respirationsapparates bemerkt man Schwäche des Atemgeräusches. Bei der Untersuchung des Zirkulationsapparates findet sich anämisches Blasen, 75 Pulsschläge in der Minute; Puls schwach. Auf seiten des Verdauungsapparates Anorexie und häufig Diarrhoe. Nichts auf seiten des Urogenitalapparates.

Die Untersuchung des Urins wies außer einer erheblichen Vermehrung des Indikans und Verminderung des Harnstoffes (10 g pro Liter) nichts weiter von Bedeutung nach. Leber in den normalen Grenzen.

In bezug auf das Blut und die Bluterzeugungsorgane ist folgendes zu bemerken:

Milz in normalen Grenzen; nichts, was an Alterationen des Knochenmarkes denken ließe. Was das Lymphknotensystem angeht, so sind die offenbar befallenen Drüsen diejenigen der linken Seite des Halses, wo man eine große Anschwellung wahrnimmt, welche von dem Processus mastoideus bis fast an das Schlüsselbein reicht.

Diese Anschwellung fühlt sich unregelmäßig höckerig an: An einigen Stellen gelingt es, isolierte Höcker zu fühlen. Außerdem ist sie verschiebbar und zeigt keine Verwachsung mit der Haut oder Umgebung, auf Druck ist sie schmerzlos. Rechts bemerkt man etwas oberhalb des Unterkieferwinkels eine glatte, kleinnußgroße, verschiebbliche Anschwellung von runder Form. In gleicher Weise fühlt man eine kleine Anschwellung an der rechtsseitigen Achsel und eine weitere haselnußgroße an der linksseitigen Achsel.

Nichts an der Epitrochlea und an den Leisten. Bei der Magerkeit der Pat. ist es leicht, durch Eindrücken der Finger in das Abdomen das Schlagen der Bauchorta und die Wirbelsäule zu fühlen. Dennoch werden durchaus keine Anschwellungen gefühlt, welche an Läsionen der retroperitonealen und mesenterialen Drüsen denken ließen.

Die Blutuntersuchung ergibt: Rote Blutkörperchen 3 600 000, weiße Blutkörperchen 15 000, Hämoglobin (Fleisch.) 50.

Die verschiedenen Arten der weißen Körperchen sind wie folgt verteilt: Lymphozyten 24%, einkernige Zellen 20%, Übergangsformen 6%, neutrophile vielkernige Zellen 47%, eosinophile Zellen 3%, Mastzellen ½%.

Bei der Untersuchung in frischem Zustand mit Brillant-Kresyl-Blau nach den Angaben von Cesaris-Demel werden mehrere rote Blutkörperchen wahrgenommen, welche die körnig-fadige Substanz und die metachromatische Substanz enthalten.

Zu diagnostischen Zwecken wurde von Prof. Parla Vecchio einer der Drüsenhöcker der auf der linken seitlichen Region des Halses sitzenden Anschwellung exstirpiert und der histologischen Untersuchung unterzogen. Dieser Höcker von Nußgröße zeigt glatte Oberfläche und weißliche Farbe; beim Schnitt zeigt er eine graulich weiche saftige Fläche, begrenzt von einer verdickten Bindegewebskapsel, welche zarte Ausläufer in das Parenchym aussendet.

Histologische Untersuchung.

Technik. Das exstirpierte Stück wurde in dünne Schnitte zerlegt, in absolutem Alkohol, zehnprozentigem Formalin, Dominicischer Lösung, Hermannscher Lösung fixiert.

Die in absolutem Alkohol gehärteten Stücke wurden für die Untersuchung auf Glykogen nach der Methode von Brault verwendet. Von den in Formalin fixierten Stücken wurden einige nach meiner neuerlichen Methode mit reduziertem Silber für die feine Verteilung des Bindegewebes behandelt. Andere wurden nach der von mir modifizierten Methode Apathy in Gelatine eingeschlossen für das Studium des Fettes nach Färbung mit Sudan III und Scharlach R. Die in Dominicischer und Hermannscher Lösung fixierten Stücke erfuhren die gewöhnlichen Passagen bis zur Einbettung in Paraffin.

Die Schnitte wurden gefärbt mit:

- a) Hämalun, Eosin und Orange,
- b) mit einer von mir neuerdings vorgeschlagenen Mischung aus Eosin, Orange oder Martinsgelb und Toluidinblau.
- c) Safranin.
- d) Eisenhämatoxylin nach Heidenhain und Eosin-Orange,
- e) Resorzin-Fuchsin Weigert für die elastischen Fasern,
- f) van Gieson,
- g) Mischung Unna-Pappenheim.

Untersucht man einen irgendwie gefärbten Schnitt bei geringer Vergrößerung, so sieht man ohne Schwierigkeit, daß die Architektur der Lymphdrüse vollständig verschwunden ist; keine Unterscheidung besteht daher zwischen Rinden- oder Follikelsubstanz und Mark- oder kavernöser Substanz, kein Anzeichen von subkapsulärem Lymphsinus. Vielmehr beobachtet man eine verdickte Kapsel, welche in allen Richtungen Ausläufer entsendet, welche die in Form von Strängen oder mehr oder weniger unregelmäßigen Haufen

angeordneten neoplastischen Massen abgrenzen. Stellenweise sieht man Inseln von lymphoidem Gewebe von verschiedener Form und Größe.

Die Anordnung und Architektur dieser verschiedenen Gebilde, auf die ich oben hingewiesen habe, variieren, je nachdem sie an der Peripherie oder im Zentrum untersucht werden. Unter der Kapsel ist das Stützgewebe reichlicher und kompakter und die geschwulstartigen Areale erscheinen in Form von länglichen Strängen, welche an ihrem Ende zumeist spitz auslaufen. In dem Maße hingegen, wie wir uns dem Zentrum nähern, wird das Stützgewebe weniger abundant und das neoplastische Gewebe ordnet sich in Form von mehr oder weniger unregelmäßigen Haufen an, die untereinander anastomosieren.

Nachdem wir so einen kurzen Blick auf die allgemeine Architektur des Neoplasmas geworfen haben, werde ich aus Zweckmäßigkeitsgründen nacheinander das Stützgewebe, das lymphoide Gewebe, das neoplastische Gewebe beschreiben.

Stützgewebe. Bei Untersuchung eines nach van Gieson und der Methode mit reduziertem Silber gefärbten Schnittes läßt sich folgendes beobachten:

An der Peripherie bemerken wir ein Bindegewebe, dessen Bündel kompakt und konzentrisch angeordnet sind, indem sie so eine verdickte Bindegewebskapsel bilden. In dem Maße, wie wir uns dem Zentrum des Schnittes nähern, sehen wir Bündel mit dicken, wellenförmigen Fasern, welche untereinander anastomosierend in allen Richtungen verlaufen und so Areale von verschiedener Form und Größe abgrenzen, in denen die neoplastischen Massen liegen. Zwischen diesen Bindegewebsbündeln bemerkt man fixe Zellen mit länglichem Kern, spärlichem Protoplasma, in geringerer Anzahl an der Peripherie, welche sich mit der Silberreduktionsmethode unabhängig von den Bindegewebsfasern zeigen.

In mehr oder weniger beträchtlicher Anzahl, je nach den untersuchten Stellen, finden wir verschiedenartige Zellformen, und zwar:

a) Lymphozyten von der Größe eines roten Blutkörperchens oder wenig kleiner mit einem äußerst zarten und nicht immer sichtbaren Protoplasmasaum, mit hyperchromatischem Kern, dessen Chromatin wie die Speichen eines Rades angeordnet ist.

b) Mononukleäre Zellen, welche sich von den vorausgehenden Elementen durch eine bedeutendere Größe, einen weniger chromatinreichen größeren Kern und ein abundanteres Protoplasma unterscheiden.

c) Unnase'sche Plasmazellen, welche sich scharf von den Lymphozyten durch den exzentrischen Kern, stark basophiles, intensiv mit Pyronin (Unnase-Pappenheim'sche Mischung) färbbares Protoplasma und durch einen halbmondförmigen hellen Hof an der Peripherie des Kernes unterscheiden.

d) Einige Mastzellen.

e) Auch einige große Zellen lassen sich finden, die durch ihre Eigenschaften, namentlich in bezug auf den Kern, den Geschwulstzellen ähnlich sind.

f) In verschiedener Anzahl und ohne jede Ordnung zerstreut finden sich eosinophile Leukozyten, charakterisiert durch ihren zweigeklappten Kern und

die gierig die sauren Farben, namentlich das Orange aufnehmenden Protoplasma granulationen. Diese Elemente zeigen häufig Degenerationserscheinungen wie: Pyknose des Kernes, Auflösung der Körner, Verschmelzung derselben in eine homogene gleichförmig mit den sauren Farben tingierbare Masse.

g) Kleine Häufchen von verschiedenen großen, regelmäßig runden, homogenen, lichtbrechenden, stark färbbaren Körnern, welche große Ähnlichkeit mit den Russel'schen Körpern besitzen.

Die von mir neuerdings für das Studium der feinen Struktur des Drüsengewebes benutzte Silberreduktionsmethode läßt uns einige bemerkenswerte Eigentümlichkeiten wahrnehmen.

Außer den Fasern des Stützgewebes imprägniert dasselbe nämlich in einigen Fällen zarte Fibrillen, welche, aus den dicken Bindegewebsbündeln entspringend, zwischen die Geschwulstelemente eindringen, indem sie ein Retikulum mit unregelmäßig rhomboidalen und rechteckigen Maschen bilden. Diese Anordnung hat große Ähnlichkeit mit dem normalen Drüsengewebe der Lymphdrüsen.

Was die elastischen Fasern angeht, so bemerkt man einige an der Peripherie und in den Tunicae der Arterien. In den das Stützgewebe des Neoplasmas bildenden fibrösen Bündeln sind sie äußerst spärlich und zumeist eine Beute von Entartungserscheinungen (Elastolyse).

Lymphoides Gewebe. Das lymphoide Gewebe kann, wie wir gesehen haben, sich in Form von im Stützgewebe zerstreuten Elementen oder in Form von mehr oder weniger großen, hier und da zerstreuten Anhäufungen finden.

Da ich oben die Verteilung der lymphoiden Elemente in dem Stützgewebe angedeutet habe, werde ich jetzt kurz die Struktur der lymphoiden Knötchen besprechen. Diese sind ziemlich selten, so daß man in einer Region ihrer 5 bis 6 zählen kann. Zumeist sind sie um eine kleine Arterie herum angeordnet und gleichen in diesem Fall einem Malpighischen Follikel; zuweilen, und zwar gleich unter der fibrösen Kapsel, beobachtet man ein diffuses und ohne jede Ordnung verteiltes Lymphgewebe.

In diesen lymphoiden Haufen unterscheiden wir ein Stützgewebe und Zellelemente. Das Stützgewebe, das einerseits in die oben beschriebenen dicken Bindegewebsbündel und andererseits in das Bindegewebe der Adventitia der kleinen Arterien übergeht, wenn solche vorhanden sind, hat eine der der Lymphdrüsen ähnliche Struktur mit dem Unterschied, daß die Fasern dicker und weniger regelmäßig gemascht erscheinen.

Die Zellelemente, welche wir in diesem Gewebe finden, sind:

a) Bindegewebige Zellen von verschiedener zumeist spindelartiger Form, den Stützfasern aufliegend, mit ziemlich abundantem Protoplasma und einem chromatinarmen, runden oder ovalen Kern.

b) Lymphozyten.

c) Plasmazellen, zerstreut oder zu Gruppen vereinigt.

d) Einige Mastzellen.

e) Einige große Zellelemente mit basophilem Protoplasma und einem mit 2 bis 3 großen Chromatinblöcken versehenen Kern. Diese Zellen haben große

Ähnlichkeit mit den Flemmingschen Keimzellen oder Bendaschen Lymphogonien.

f) Einige mobilisierte Bindegewebszellen.

g) Einige seltene neutrophile Myelozyten.

h) Eosinophile Elemente.

Hervorzuheben ist, daß in diesen Knötchen niemals Strukturen, welche an die Flemmingschen Keimzentren erinnern, niemals karyokinetische Figuren wahrgenommen werden.

Besondere Erwähnung verdienen die eosinophilen Zellen; dies sind zu meist zweikernige Elemente mit leicht durch die sauren Farben, namentlich das Orange tingierbaren Granulationen. Häufig jedoch sieht man Elemente, welche dieselben strukturellen Eigenschaften, aber nur einen Kern besitzen. Das Fehlen solcher Elemente im zirkulierenden Blut läßt mich annehmen, daß offenbar, wenn schon nicht alle, so doch ein Teil der eosinophilen Zellen lokaler Genese sind, und dies wird auch durch die oben angedeutete Anwesenheit einiger neutrophilen Myelozyten und durch Übergangsstadien zwischen diesen Elementen und den großen Lymphozyten bekräftigt. In der Tat zeigen sich einige von diesen in verschiedenem Grad mit eosinophilen Granulationen versehen, wie es in den myeloiden Geweben der Fall ist. Neben diesen bildenden Prozessen bestehen zahlreiche Entartungserscheinungen der eosinophilen Elemente: ihre Kerne werden pyknotisch, dann zerstückeln sie sich und verschwinden schließlich. Die in Freiheit gesetzten Granulationen verschmelzen und verschwinden schließlich ebenfalls.

Neoplastische Elemente. Die neoplastischen Massen sind, wie wir oben gesehen haben, an der Peripherie in Form von untereinander anastomosierenden Strängen angeordnet und bilden im Zentrum große, unregelmäßige, durch fibröse Bündel unterbrochene Massen; in anderen Worten, es handelt sich immer um Stränge, welche untereinander anastomosieren und je nach dem mehr oder weniger großen Reichtum des Stützgewebes abweichende Gestalt und Größe annehmen. Zuweilen sind sowohl zwischen den Bindegewebsbündeln als zwischen den lymphoiden Knötchen isolierte Zellen oder kleine Zellgruppen anzutreffen.

Wie diese Geschwulstmassen auch angeordnet sein mögen, haben sie zum größten Teil synzytielles Aussehen und weder in frischen Präparaten noch mit den besten Fixierungen (Hermannsche Lösung) ist es möglich, Zellkonturen unterscheiden zu können. Es finden sich jedoch auch individualisierte Zellelemente, aber, wie wir später sehen werden, zeigen diese meistens offensichtliche Entartungsmerkmale.

Gehen wir nun zur Beschreibung der zytologischen und mikrochemischen Eigenschaften dieser Energiden¹⁾ über: Der Kern ist von verschiedener Form und Größe; die Form, meistens rundlich oder ovalär, kann auch unregelmäßig sein, wie darmartig, zwiebackartig, sprossend usw.; die Größe ist meistens eine

¹⁾ Bekanntlich hat Sachs mit einem glücklichen Ausdruck als Energide jenen histologischen Komplex, bestehend aus dem Kern und einer Portion Protoplasma, welches unter der Wirkungssphäre jenes steht, bezeichnet.

erhebliche, und in einigen Fällen werden kolossale Kerne wahrgenommen, welche etwa 15 bis 20 μ messen. In ihnen beobachten wir konstant 2 oder 3 große Blöcke von chromatischer Substanz, die untereinander und mit der kräftigen Kernmembran durch zarte Chromatinfäden verbunden sind; in dem übrigen Teil des Kernes beobachtet man sodann kleine und spärliche ohne konstante Ordnung zerstreute Körner. Die großen Blöcke sind sehr regelmäßig, meistens rund und scheinen durch eine durch die basischen Farben intensiver tingierbare Kontur begrenzt zu sein. Das Zentrum ist vorzugsweise mit den sauren Anilinfarben tingierbar, namentlich wenn Eosin-Orange-Toluidin verwendet wird. Das gemeinsame Protoplasma ist feinkörnig, schwach oxyphil und enthält häufig differenzierte Körper, welche große Ähnlichkeit mit den Plasmasomen der Drüsenzellen besitzen.

Neben diesen Strukturen sind weitere zu beobachten, welche durch sukzessive Stadien zur vollständigen Entartung der Elemente führen.

Der Kern, welcher gewöhnlich nur große Chromatinblöcke und wenige zerstreute Körner enthält, beginnt zahlreiche Granulationen zu zeigen, die schließlich vollständig den Kerninhalt ausfüllen derart, daß der fragliche Kern bei kleiner Vergrößerung bedeutend durch seine intensivere Färbung hervorsticht; nach und nach verliert er auch seine ursprüngliche Form, wird kleiner, zieht sich in die Länge. Um denselben herum beginnt sich eine Protoplasmazone zu individualisieren, welche sich durch ihre intensive Färbung mit den sauren Farben scharf von dem synzytiellen Protoplasma unterscheidet. In einem weiter vorgerückten Stadium gehen diese Granulationen in das Protoplasma über, bis man in einem letzten Stadium nichts mehr als einen körnigen Haufen sieht, in dem es nicht möglich ist, den Kern von dem Protoplasma zu unterscheiden. Die Zellen, welche diese Entartungsform zeigen, finden sich zumeist an der Peripherie der Geschwulstmassen, zuweilen jedoch bilden sie ganze Stränge.

Einige Kerne sodann gehen der pyknotischen Entartung entgegen.

In den Geschwulstmassen können wir außerdem, in einer großen Vakuole in dem gemeinsamen Protoplasma eingeschlossen, Lymphozyten und eosinophile Zellen finden, welche schließlich entarten.

Die Zellvervielfältigung erfolgt sowohl durch Amitose als durch Karyokinese. Erstere hat sowohl mit dem gewöhnlichen als mit dem Arnold'schen Prozeß statt. Die ziemlich zahlreichen karyokinetischen Figuren sind regelmäßig und gleichen sehr denjenigen der Keimzellen der Flemming'schen Keimzentren. Meistens handelt es sich um Figuren mit kurzen breiten Chromosomen, umgeben von mehr oder weniger großen und zahlreichen basophilen Granuli.

Niemals habe ich asymmetrische und multipolare Figuren und ausnahmsweise in einigen Diastern ungleiche Verteilung der Chromosomen wahrgenommen.

Was die Substanzen angeht, die in der Protoplasamasse angetroffen werden, so verdienen besondere Erwähnung das Glykogen und Fett. Das Glykogen findet sich ziemlich reichlich in den am besten erhaltenen Strängen, und

zwar in Form von mehr oder weniger großen Körnern und unregelmäßigen Plättchen.

Das Fett ist in ziemlicher Menge in Form von Körnern von 2 bis 3 μ Durchmesser wahrzunehmen. Diese sind in einigen Fällen spärlich, in anderen zeigen sie sich zahlreich und um den Kern gruppiert, und zwar finden sie sich meistens in Elementen, welche keine Entartungserscheinungen zeigen. Was die histo-chemischen Reaktionen dieses Fettes angeht, so sind folgende Eigenschaften zu bemerken:

a) Die Schnitte von mit Osmiumlösungen behandelten und vor ihrer Überführung in Alkohol untersuchten Stücken zeigen den größten Teil der Granulationen „bistre“ gefärbt, das nach der Behandlung mit Alkohol in Schwarz umschlägt.

b) Diese Granulationen, welche sich mit Osmiumsäure „bistre“ färben, sind in Xylol löslich, aber nicht in Petroleumäther.

c) Mit Sudan III färben sie sich gelb, leicht nach dem Orange hinüberneigend; sie färben sich langsamer und leichter, entfärben sich mit Alkohol.

Es handelt sich um oleinarmes Fett mit den Eigenschaften, die von den Autoren den Lezithinen zuerkannt worden sind. Da sich dieses Fett, wie oben gesagt, in Elementen findet, welche keine Entartungserscheinungen zeigen, glaube ich, daß man annehmen muß, daß dasselbe ein Reserveprodukt der neoplastischen Elemente ist, um so mehr, als die Lezithine in den in Wachstum begriffenen Geweben sehr reichlich vorhanden sind, wie besonders Iwanoff für die Samen nachgewiesen hat.

Fassen wir den klinischen und pathologisch-anatomischen Befund des vorliegenden Falles zusammen, so stehen wir vor einer Neubildung mit den folgenden Eigenschaften:

1. Sie hat ihren Sitz in den Lymphdrüsen des Halses und der Achsel;

2. infiltriert nicht die umliegenden Gewebe;

3. der in einer Lymphdrüse begonnene Prozeß hat sich allmählich auf andere benachbarte Drüsen ausgedehnt;

4. nach der klinischen Untersuchung scheint keine Beteiligung anderer blut erzeugender Organe noch Metastasen in anderen Organen zu bestehen;

5. die Neubildung zeigt nach dem strukturellen Gesichtspunkt hin folgende Eigentümlichkeiten:

a) dieselbe besteht aus synzytiellen Massen von verschiedener Form und Größe, untereinander anastomosierend und durch ein abundantes Stützgewebe begrenzt;

b) besonders an der Peripherie individualisieren sich die synzytiellen Massen durch eine Entartungserscheinung in deutliche Zellelemente;

c) die Geschwulstelemente substituieren fast vollständig die eigenen Elemente der Lymphdrüse, von denen nur einige Spuren übrigbleiben;

d) die zytologischen und histochemischen Untersuchungen lassen ein besonderes Fett, Glykogen, eingeschlossene Körper, Vakuolen erkennen;

e) bemerkenswert ist die Anwesenheit von zahlreichen eosinophilen Zellen, welche, wenigstens zum Teil, lokalen Ursprungs scheinen.

In welche Kategorie sollen wir diese Neubildung einreihen?

Ihre besondere Struktur schließt unbedingt das Sarkom und jene Geschwulstformen aus, welche mehr oder weniger atypisch die Struktur des Lymphdrüsengewebes wiedergeben; es bleibt nichts weiter übrig, als das Neoplasma zu jenen Formen zu rechnen, welche einige Autoren, namentlich die älteren, als Krebs der Lymphwege, und andere, namentlich die neueren, als Endotheliom bezeichnen. In der Tat haben wir bei dem literarischen Überblick über diese primären Tumoren der Lymphdrüsen gesehen, wie *Chambard*, *Colrat* und *Lepine*, *Recklinghausen*, von primärem Krebs der Lymphwege sprechen, während *Birch-Hirschfeld* zuerst und dann *Vogler*, *Gallina*, *Cignozzi*, *Ravenna* und *Parlavecchio* von Endotheliom sprechen. Diese Uneinigkeit in der Zuweisung eines Platzes an diese Neubildungen ist in den streitigen Anschauungen zu suchen, welche zwischen den Autoren in bezug auf Ursprung, Struktur und funktionelle und morphologische Bedeutung der Endothelien bestehen. In der Tat finden wir, wenn wir diese Attribute in Rechnung ziehen, beständig Berührungspunkte zwischen Epithelien und Endothelien.

So sehen wir hinsichtlich des Ursprungs, daß das sogenannte Endothel, welches die serösen Höhlen auskleidet, aus dem Epithel des Zöloms hervorgeht, und in ähnlicher Weise haben denselben Ursprung die Epithelien des Urogenitalapparates. Was sodann das Endothel der Blut- und Lymphgefäße angeht, so wissen wir darüber nichts Konkretes.

Was die Struktur anbelangt, so finden wir einerseits Epithelien nicht mesodermalen Ursprungs wie das der Lunge, welches große Ähnlichkeit mit den Endothelien besitzt, und andererseits finden wir Endothelien, welche unter gegebenen Umständen den Epithelien

gleiche Formen und Attribute annehmen. Wir wissen in der Tat, daß das peritoneale Endothel des Frosches während der Laichzeit zylindrisch und gewimpert wird. Die Anwesenheit und das Fehlen sodann einer Zwischenzellsubstanz ist ohne jeden Wert besonders nach Anwendung der neuen Silberimprägnationsmethoden (Maresch, Studnicka, Moschini, Cesa-Bianchi, Comolli, Ciaccio); dank derartigen Methoden haben wir heute gelernt, wie sich bei einigen Epithelien zwischen den einzelnen Zellen feine Fibrillen befinden (Leber, Nebenniere). Was die Möglichkeit seitens der Endothelien angeht, Fibroblasten und nach mehreren Autoren auch Lymphozyten den Ursprung zu geben, so ist diese durchaus nicht von unbestreitbarem Wert, wenigstens wenn man den Untersuchungen Rethers Glaube schenkt, welcher diese Eigenschaft auch den Epithelien zuerkennt: bekannt sind in der Tat die Untersuchungen an der Tonsille, an den Peyer'schen Plaques und die experimentellen Untersuchungen an Hornhautwunden. Obwohl letztere Untersuchungen keine genügende Nachprüfung erfahren haben, lassen sie doch die Frage offen und diskutabel.

Auf die funktionellen Attribute der Epithelien und Endothelien können wir uns ebenfalls nicht in sicherer Weise stützen, da die Theorie, welche den Endothelien die Funktion von osmotischen Membranen zuschrieb, lebhaft von Heidenhain und seiner Schule bekämpft worden ist. Dieser Autor hat in der Tat für die Endothelien eine sezernierende Funktion verfochten.

Bei einer derartigen Unsicherheit unserer Kenntnisse über die Endothelien begreift man also leicht, wieviel unsicherer noch die Kenntnisse über die Tumoren sein müssen, welche von denselben ausgehen. Doch können wir, wenigstens vorläufig, mit der Mehrheit der Histologen als Endothelien diejenigen betrachten, welche die serösen Höhlen, die Blut- und Lymphgefäße usw. auskleiden, und als Endotheliome folglich die Tumoren, welche von ihnen abstammen. In diesem Fall würde die Diagnose auf Endotheliom jedesmal dann leicht gelingen, wenn man mit Sicherheit die Histogenese feststellen könnte. Hier jedoch stoßen wir auf höchst ernste Schwierigkeiten, die aus zwei Gründen nicht gleichgültig sind und zwar:

1. weil wir äußerst selten in die Lage kommen, einen Tumor von seinem Beginn an zu beobachten;

2. angenommen sodann, wir könnten ein Endotheliom an seinem Anfang überraschen, wer versichert uns alsdann, daß wir vor einer Neubildung oder einer entzündlichen Erscheinung stehen? Wir wissen in der Tat, wie bei mehreren entzündlichen Prozessen endotheliale Proliferationen wahrgenommen werden.

Ebensowenig ist m. E. den von den Autoren in den Blut- und Lymphgefäßen in der Nachbarschaft der Neubildung beschriebenen endothelialen Proliferationen eine große Bedeutung zuzuschreiben: Ich glaube in der Tat, daß man, wenn dies eine rationelle Grundlage haben soll, erst nachweisen müßte, daß das Wachstum der Tumoren durch sukzessive Umbildung der normalen Elemente in Geschwulstelemente erfolgt. Dies ist aber alles andere als erwiesen. Intolgedessen könnte bei einem Endotheliom die Proliferation der benachbarten Endothele sehr wohl auf einer irritativen Erscheinung beruhen, wie es z. B. beim Karzinom der Fall ist (D u r a n t e).

Keinen größeren Wert besitzen alle jene Strukturbesonderheiten, die von den verschiedenen Autoren als charakteristisch für die endothelialen Geschwülste aufgestellt worden sind. Ich werde nur die hauptsächlichsten andeuten, da mich eine eingehende und ausführliche Untersuchung zuweit führen würde:

1. Die Endotheliome bilden Zellstränge längs der Gefäße in paralleler Anordnung zu den Bindegewebsbündeln, welche in verschiedenen Fällen an den beiden Enden spitz auslaufen;

2. die Endotheliome zeigen besondere zytologische Eigentümlichkeiten in bezug auf Form und Struktur der Zellen, der karyokinetischen Bilder, das Fehlen von Zelleinschlüssen usw.;

3. es bestehen Übergangsstadien zwischen den die Lymphgefäße auskleidenden und den den Tumor bildenden Endothelien, ebenso wie man, in dem Maß wie das Endotheliom fortschreitet und wächst, eine Beteiligung der benachbarten Lymphbahnen wahrnimmt;

4. besondere Anordnung des Bindegewebes und Entartungserscheinungen desselben;

5. die endotheliomatösen Stränge lassen an der Peripherie keinerlei Bekleidung des präexistierenden Gefäßes sehen, sondern bilden eine nur durch Bindegewebsbündel begrenzte kontinuierliche Masse, während dies nicht bei den epithelialen Geschwülsten

der Fall ist, bei denen es möglich ist, in den infiltrierten Gefäßen die Endothelschicht zu erkennen.

In bezug auf den ersten Anhaltspunkt macht *Borrmann* darauf aufmerksam, daß die besondere Anordnung eines Tumors mehr als von der Natur desselben von dem Gewebe abhängig ist, in das er eindringt: der Art, daß in einem fibrösen Gewebe mit engen Lymphlakunen die Geschwulstelemente sich in dünnen, an dem Ende zugespitzten Strängen anordnen.

In bezug auf den zweiten Anhaltspunkt ist zu bemerken, daß wir einen solchen Zellpolymorphismus sowohl in den Epithelien als in den Endothelien finden, so daß die Kriterien zur Unterscheidung der beiden Zellelemente wenig begründet erscheinen. In der Tat sehen wir, daß, während *Braun* einige Tumoren der Haut zu den Endotheliomen rechnet, *Krompecher* und *Borrmann* dieselben unter die Epitheliome klassifizieren.

Ebensowenig besitzt die Form und Anordnung der karyokinetischen Bilder einen entscheidenden Wert; denn es lassen sich asymmetrische Formen nicht nur in den bösartigen, sondern auch in den gutartigen Geschwülsten und in den entzündlichen Prozessen (*Ströbe*) und sogar in normalen Geweben, wie z. B. im Hoden, während einer aktiven Spermatogenese finden.

In bezug auf den dritten Anhaltspunkt haben wir gesehen, wie derselbe von geringer oder gar keiner Bedeutung ist.

Was den vierten Anhaltspunkt angeht, so betont *Ravenna* besonders die Anordnung des Bindegewebes, welches in innige Beziehungen zu den endothelialen Anhäufungen tritt, welche Anordnung sich auch in den Metastasen wiederholt: und mehrere Autoren geben als besondere Eigenschaften die Entartungen an, denen das Stützgewebe entgegengeht.

Diese Erscheinungen jedoch besitzen nicht jenen absoluten Wert, der ihnen zugeschrieben wird, sei es, weil sie fehlen können, sei es weil sie, obwohl seltener, auch in Tumoren von verschiedener Natur vorkommen können.

In bezug auf den fünften Anhaltspunkt läßt sich einwerfen:

a) In einigen endothelialen Strängen können die peripherischen Zellen durch Kompression eine derartige Form annehmen, daß sie vollkommen einem Gefäßendothel gleichen.

b) Die epithelialen Stränge können in gewissen Fällen durch

Infiltration der Lymphgefäße das Endothel zerstören und so das Aussehen von endothelialen Strängen annehmen.

Eines der wichtigsten namentlich von B o r s t als charakteristisch für die Endotheliome aufgestellten Kriterien wäre das langsame Wachstum dieser Geschwülste und eine ausgesprochene Neigung zum lokalen Rezidiv, welche mit der geringen Neigung zur Metastasenbildung kontrastiert.

Ein jeder sieht jedoch ein, daß solche Kriterien klinischen Charakters nur einen relativen Wert besitzen, der kein solcher ist, daß uns dadurch ein spezifischer Charakter gegeben würde.

Aus dieser kurzen Auseinandersetzung ersieht man also, daß wir keine sicheren Anhaltspunkte besitzen, um die Endotheliome scharf individualisieren zu können, und daß wir nur durch Vergegenwärtigung mehrerer Eigenschaften bis zu einem gewissen Grade die Diagnose derartiger Geschwülste stellen können.

Die Diagnose auf Endotheliom gelingt jedoch ohne Schwierigkeit allemal, wo ein Tumor, dessen Elemente den Epithelien ähnlich sind, in Organen seinen Sitz hat, die normalerweise ohne Epithel sind. Zu dieser Kategorie gehören die *epitheloiden* Geschwülste, welche ihren Ausgang aus den Lymphdrüsen und der Milz nehmen.

Doch fehlt es in diesen Fällen (wie wir oben bei der Literatur der Endotheliome der Lymphdrüsen gesehen haben und alsbald für die lienalen Ursprungs sehen werden) nicht an Autoren, welche ohne weiteres von primärem Krebs, primärem Epitheliom sprechen.

In diesem Falle wirft sich von selbst eine Frage auf: ist die Entwicklung eines epithelialen Tumors in der Milz und in den Lymphdrüsen möglich? Oder besser können in diesen Organen Elemente bestehen, welche das anatomische Substrat für die Entwicklung eines Karzinoms liefern könnten? Einige Beobachtungen in der Hinsicht würden dies möglich machen: N e i s s e hat in den Parotislymphdrüsen identische Drüsenazini wie die der Parotis gefunden; R i e s s und W ü l f i n g haben epitheliale Elemente in den Lymphdrüsen des Beckens gefunden; M a y e r, K r ö m e r, W e r t h e i m, B r u n e t haben epitheliale Schläuche in den Lymphdrüsen des Beckens von Frauen mit Gebärmutterkrebs beschrieben. Diese Gebilde haben jedoch abweichende Deutungen er-

fahren, denn während die einen sie für Lymphzysten, beruhend auf irritativen Ursachen, ansehen, betrachten sie andere, wenigstens was die Lymphdrüsen des Beckens angeht, als Überreste des Wolffschen Körpers. Banti nimmt diese beiden Möglichkeiten an: einerseits sei eine morphologische Umbildung der Endothelien möglich, wie durch die Zysten der Milz bewiesen werde; andererseits schließt er nicht die Möglichkeit der Anwesenheit echter Epithelien aus. In dieser Hinsicht berichtet Verf., er habe in zwei Fällen von Adenitis desquamativa der Bauchdrüsen diese Zysten vollkommen isoliert von dem Lymphgewebe gesehen; sie waren mit kubischen und zylindrischen Zellen mit schwingenden Wimpern ausgekleidet und hatten einen homogenen Inhalt von schleimigem Aussehen, der sich mit Hämatoxylin färbte.

Diese Eigenschaften, fügt Banti hinzu, sind überaus suggestiv und sprechen zugunsten der epithelialen Natur. In der Tat ist Fig. 168, welche Verf. in seinem neuen Lehrbuch der pathologischen Anatomie bringt, wirklich sehr verführerisch.

Dagegen ließe sich jedoch einwerfen:

1. daß in den Lymphdrüsen und der Milz bisher Neubildungen beschrieben worden sind, deren Elemente zwar die Eigenschaften eines Epithels im großen und ganzen, nicht aber die spezifischen Eigenschaften desselben wiedergeben;

2. daß die Morphologie der Endothelien sowohl in normalen als in pathologischen Verhältnissen überaus veränderlich ist. Werfen wir einen Blick auf die vergleichende Histologie, so bemerken wir die große Veränderlichkeit, der das Endothel entgegengehen kann. Um einige Beispiele anzuführen, will ich daran erinnern, daß das zölomatische Endothel der Annelida gleiche Formen und Eigenschaften besitzt wie die Epithelien, sei es in bezug auf die Form der Zellen, wie in bezug auf ihre elementaren Funktionen, wie z. B. die sezernierende Funktion der chloralogenen Zellen, der Leydig'schen Zellen usw. In ähnlicher Weise wird das peritoneale Endothel des Frosches während der Laichzeit zylindrisch und versieht sich mit Wimpern.

In einigen Untersuchungen, die ich seit längerer Zeit über die bluterzeugenden Organe begonnen habe, habe ich höchst wichtige Erscheinungen in dieser Hinsicht beobachten können. Bei mit Pilokarpin und Nukleoproteiden injizierten Kaninchen habe ich in

den Lymphdrüsen die Umbildung des Endothels einiger Lymphgefäße aus flachem in kubisches oder zylindrisches Endothel wahrgenommen.

Deshalb müssen wir nach diesen Betrachtungen, wenigstens bis zum gegenteiligen Beweis, die vermeintlichen Krebse der Lymphdrüsen als Endotheliome auslegen, wobei jedoch stets die von der Mehrheit der Autoren dem Ausdruck Endothel und Endotheliom beigelegte Bedeutung gegenwärtig zu halten ist.

Besonderes Interesse bietet in dieser Hinsicht das Studium einiger Neubildungen der Milz, eines Organes, das in vieler Hinsicht eine analoge Struktur wie die Lymphdrüsen zeigt.

Gaucher hat 1882 unter der Bezeichnung „*épithéliome primitif de la rate*“ zuerst einen Fall von Neubildung beschrieben, welche ihren Ursprung in der Milz nimmt, die erhebliche Dimensionen erreicht (im Fall von Gaucher etwa 5 kg). Bei der histologischen Untersuchung hat Verf. beobachtet, daß das Milzparenchym von epithelialen Zellen eingenommen ist, welche in den durch das bindegewebige Gerüst der Milz gebildeten Alveolen liegen; die Malpighischen Körperchen verschwinden. Die 16 bis 36 μ großen Zellen besitzen große Kerne und reichliches, homogenes, wenig färbbares Protoplasma. In der Leber wird eine besondere interstitielle Hepatitis wahrgenommen. Zehn Jahre später präzisiert Verf. die Natur der Krankheit besser und gibt an, daß infolge unbekannter Ursache besteht: irritative Proliferation der bindegewebigen Elemente des Organs, fibröse Hyperplasie des Bindegewebes und Abweichung der parenchymalen Elemente vom normalen Typus, infolgedessen diese durch den Hinzutritt einer Protoplasma-masse aus dem Zustand von Kernen in den von Zellen übergehen.

In der Folge beschreibt Collier einen Fall, in dem ein Milztumor und Vergrößerung der retroperitonealen und mesenterialen Drüsen bestand. Bei der histologischen Untersuchung beschreibt Verf. große endotheliale Zellen, welche das lienale Retikulum invadieren, mit starker Tendenz zur Entartung; Milztrabekeln verdickt; Malpighische Körperchen verschwunden. In einigen retroperitonealen Drüsen werden ähnliche Zellen wie in der Milz wahrgenommen.

Außerdem findet sich eine käsige Masse in dem hinteren Mediastinum.

Picou und Ramond geben eine ausführlichere histologische Beschreibung als die vorausgehenden Autoren. Sie fügen hinzu, daß keine deutlichen karyokinetischen Figuren wahrzunehmen sind, es fehlt jedes Anzeichen von Beteiligung des Gefäßendothels an dem Krankheitsprozeß. Häufig sind in den Gefäßen vielkernige Riesenzellen von 112 μ Größe zu bemerken. Was die Entstehung anbelangt, so glauben sie, daß die Milz, da endodermalen Ursprungs (?), epitheliale Elemente enthalten könne, welche Ausgangspunkt eines primären Epithelioms sein können.

Cornil jedoch, der die in der anatomischen Gesellschaft zu Paris vorgelegten Präparate der Verf. beobachtet hat, erklärt sich gegen die Anschauung der beiden Autoren, und nach ihm würde es sich um eine primäre Hypertrophie der Milz mit Proliferation des retikulären Gewebes handeln.

Bowaird bringt einen bemerkenswerten Beitrag zu dieser Krankheit durch die Beschreibung einer Familienbeobachtung mit Kundgebung eines Milz- und Lebertumors und Hypertrophie einiger Lymphdrüsen in zwei Schwestern.

Die in dem einen der beiden Fälle ausgeführte Obduktion zeigt nahezu die gleichen Befunde, die von den vorausgehenden Autoren erhalten worden waren: nämlich die Anwesenheit großer isolierter oder zusammen verschmolzener Zellen in der Milz, Leber und einigen Lymphdrüsen. Verf. betrachtet die Krankheit als eine Hyperplasie der endothelialen Elemente der Milz, Leber und Lymphdrüsen. Brill fügt ein Jahr später drei Fälle aus einer und derselben Familie hinzu, welche er den von Bowaird beschriebenen für ähnlich hält.

Auch Harris und Herzog beschreiben Fälle, welche sie denen von Bowaird an die Seite stellen.

Schlagenhauer bringt neuestens einen bemerkenswerten Beitrag mit der vollständigen Beschreibung eines tödlich verlaufenen Falles. Er beschreibt ähnliche Elemente wie die von den oben zitierten Autoren beschriebenen in der Milz, der Leber, den Lymphdrüsen und dem Knochenmark. In diesen Organen können die neoplastischen Zellen verschiedene Form annehmen, isoliert, einander anliegend und vielkernig sein. Die Untersuchung auf Tuberkulosebazillen war positiv.

Kurz und gut, welches ist die Ursache und Natur dieser Krankheit?

Aus den Krankengeschichten und den pathologisch-anatomischen Befunden ergibt sich in der Mehrzahl der Fälle die Ursache als unbekannt. In einigen Fällen hat es den Anschein, als ob die Tuberkulose mitspiele. So sehen wir, daß in den von Gaucher 1882 beschriebenen Fällen der Patient an Lungen- und Bauchfell-tuberkulose stirbt. Im Fall von Collier ist eine käsige Masse im hinteren Mediastinum beobachtet worden, von der aber der histologische Befund fehlt. In dem Fall von Schlagenhauer ist die Anwesenheit der Tuberkulosebazillen verzeichnet worden.

In bezug auf die Natur dieser Krankheit sind die Autoren nicht einig. Gaucher meint, wie wir gesehen haben, es handle sich um ein durch Abweichung der Parenchymelemente der Milz vom normalen Typus entstandenes Epitheliom. Bei unseren heutigen Kenntnissen jedoch ist eine solche Hypothese unzulässig.

In ähnlicher Weise ist die Meinung Picou und Ramonds nicht akzeptierbar, da der endodermale Ursprung der Milz alles

andere wie bewiesen ist, ja es nach den gut dokumentierten Untersuchungen *Laguesses* den Anschein hat, als ob die Milz mesenchymalen Ursprungs sei.

Die übrigen Autoren sodann sind darin einig, daß sie die endotheliale Natur annehmen, und in dieser Hinsicht bemerkt *Banti*, dessen Autorität auf diesem Gebiet unbestreitbar ist, in seinem Lehrbuch der pathologischen Anatomie:

„Es ist sehr schwierig, ein Urteil über die Natur der Krankheit abzugeben. Wahrscheinlich ist es, daß es sich um ein Neoplasma handelt, aber anstatt auf die epithelialen Geschwülste, wie *Gaucher* verlangte, wäre es eher auf die endothelialen zurückzuführen.“

Schlagenhauer schließt sich der Meinung *Cornils* an, daß es sich nämlich um eine Hyperplasie des retikulären Gewebes handle, und hält die Krankheit für eine systematische Affektion des Lymph- und Bluterzeugungsapparates. Der Krankheitsprozeß wäre nach diesem Autor analog einer Pseudoleukämie; nur würde hier ein anderes Element des Lymph- und Bluterzeugungssystems ins Spiel treten. Infolgedessen wären die Alterationen der Drüsen, der Leber und des Knochenmarkes nicht als Metastasen, sondern als eine Reproduktion desselben Prozesses *in situ* zu betrachten.

Nach dem Dargelegten in bezug auf diese endothelialen Produktionen, welche ihren primären Sitz in den Lymphorganen (Lymphdrüsen oder Milz) haben, wäre zu versuchen, ihre Natur festzulegen, d. h. ob es sich um echte Neubildungen oder um pseudoleukämische Formen handelt. Die Frage ist eine ziemlich heikle, da bei dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft unsere diesbezüglichen Kenntnisse nicht wohl begründet sind und die größte Dunkelheit besonders über die Ätiologie herrscht.

Wir haben gesehen, wie die meisten Autoren diese primären endothelialen Gebilde der Lymphdrüsen oder der Milz (*Gauchersche Krankheit*) als echte Tumoren (Endotheliome) betrachten: allerneuestens jedoch betrachten *Schlagenhauer*, für die *Gauchersche Krankheit*, und *Parlavecchio*, für die endothelialen Produktionen der Lymphdrüsen, biese Gebilde als pseudoleukämische; d. h. nach ersterem wäre das ins Spiel tretende

Element das retikuläre Gewebe der Milz, nach letzterem das Endothel der Lymphgefäße. Die Anschauung dieser beiden Autoren verdient wenigstens bei einigen Fällen in Betracht gezogen zu werden, und zwar bei denjenigen, in welchen die endotheliale Produktion eine systematische ist.

Die Untersuchung der Fälle von primären endothelialen Neubildungen der Milz und der Lymphdrüsen gestattet uns, obwohl sie sich nur in ziemlich geringer Anzahl vorfinden, Abarten festzustellen, die sich auf die Art und Weise der Ausbreitung und der weiteren Entwicklung stützen. Wir können so im großen und ganzen unterscheiden:

1. Systematische endotheliale Neubildungen mit drei Unterabarten:

a) systematische, welche fast sämtliche Lymphbahnen des Körpers einnehmen,

b) systematische, welche sich auf Kosten der Endothelien des ganzen Bluterzeugungssystems entwickeln,

c) partiell systematische, welche von den vorausgehenden dadurch abweichen, daß sie nur mehrere Lymphdrüsengruppen einnehmen;

2. in einer gegebenen Lymphdrüsengruppe oder in der Milz lokalisierte endotheliale Neubildungen mit der Möglichkeit der Metastasenbildung in verschiedenen Organen.

Zur Abart 1 a gehört der von Recklinghausen unter der Bezeichnung primärer Krebs der Lymphbahnen beschriebene Fall.

Zur Abart 1 b gehören alle jene Fälle, welche klinisch die Charaktere einer Pseudoleukämie und nach dem histopathologischen Gesichtspunkt hin endotheliale oder nach gewissen Autoren epithelähnliche Produktionen in mehreren Lymphdrüsen, im Lymphapparat des Darmes, in der Milz, in der Leber und auch in dem Knochenmark zeigen. In diese Gruppe sind einige jener als G a u - c h e r s c h e Krankheit bezeichneten Fälle einzureihen, welche neben dem histopathologischen Befund als Charakteristisches zwei wichtige Erscheinungen zeigen:

1. Entwicklung der Krankheit in mehreren Gliedern derselben Familie,

2. der sichere Nachweis der Tuberkulose in einigen dieser Fälle.

Typische Fälle dieser Gruppe sind die von Bowaird, Brill und Schlagenhauer beschriebenen.

In bezug auf die Tuberkulose als ätiologisches Moment ist der Fall von Schlagenhauer charakteristisch. Dieser Autor hat in der Tat in den nekrotischen Herden der Milz die Anwesenheit zahlreicher Kochscher Bazillen wahrnehmen können. Sehr wichtig sind in der Hinsicht die auf 18 Fälle gestützten Studien Sternbergs, aus denen sich die Existenz einer Tuberkuloseform des Lymphapparates ergibt, die durch Produktion von Elementen von epitheloidem Typus in den Lymphdrüsen und der Milz ausgezeichnet ist.

In der Abart 1c sind besonders der von Parla Vecchio beschriebene und mein eigener Fall aufzuzählen, bei denen die Krankheit in einer Drüse begonnen und sich allmählich auf andere Drüsengruppen ausgedehnt hat.

In der Abart 2 haben wir nichts Systematisches: die Krankheit bleibt in einer gegebenen Drüsengruppe lokalisiert und kann von hier aus Metastasen in verschiedenen Organen liefern. Zu ihr sind folgende Fälle zu rechnen:

1. der Fall von Chambard, in dem die Neoplasie in den Drüsen des Kieferwinkels begonnen hat und dort 11 Jahre lang verblieben ist. Bei der Nekroskopie fanden sich Metastasen in den Nieren;
2. der Fall von Vogler, in dem die peritheliale Neubildung sich in den Leistenlymphdrüsen lokalisiert hat;
3. der Fall von Gallina, in dem die in den retroperitonealen Drüsen sitzende Neubildung Metastasen in dem M. psoas gegeben hat;
4. die Fälle von Azzurrini, Ravenna und Cignozzi, die in den mesenterialen und retroperitonealen Drüsen begannen und wo in den beiden ersten Metastasen in der Leber und beim dritten am Magen und in der Lunge auftraten.

Ohne auf die Theorien über die Lymphadenien und Neoplasmen und über die Beziehungen, welche die einen mit den anderen haben können (neoplastische Theorie Bantis über die Lymphadenien) einzugehen, glaube ich, daß die Fälle, welche der ersten Varietät des oben aufgestellten Schemas angehören, in mehrerer Hinsicht stark den pseudoleukämischen Formen ähneln, während die der

zweiten Varietät sich wie bösartige Neubildungen verhalten. Doch wiederhole ich, solche Unterscheidungen sind, solange wir über keine sicheren ätiologischen Daten verfügen, provisorisch und empirisch und, allein geleitet von dem klinischen Verlauf und den pathologisch-anatomischen Befunden, können wir nur Analogien feststellen.

Eine der wichtigsten Charakteristiken, die, wie wir gesehen haben, in meinem Fall beobachtet wird, ist die synzytiale Anordnung, welche die Geschwulstmassen und -stränge annehmen. Ich glaube deshalb, daß es nicht ganz ohne Interesse sein wird, wenn ich nochmals diese histologischen Eigentümlichkeiten betone und kurz die synzytialen Formen anführe, welche im normalen und pathologischen Zustand vorkommen können.

Vor allem, was ist unter dem Ausdruck Synzytium zu verstehen? In dieser Hinsicht halte ich es für angezeigt, die betreffende Stelle des neuesten Lehrbuches der Histologie von *Prenant* wörtlich anzuführen: „existe dans les organismes des étendues quelquefois immenses de protoplasma nucléé, sans une limite cellulaire visible; c'est ce qu'on appelle des symplastes, plasmodes ou des syncytiums.“

Klassische Beispiele einer derartigen Anordnung beginnen wir in den Wesen zu finden, welche die ersten Stufen der zoologischen oder botanischen Skala einnehmen; so, um ein Beispiel anzuführen, bei der *Opalina ranarum* einem Infusorium, Parasiten des Rektums des Frosches, und bei den Myxomyceten oder Mycetozoen.

Bei den höheren Tieren wären klassische und gewöhnliche Beispiele die gestreiften Muskelfasern, das postglomeruläre Stück der Tubuli contorti der Niere und vor allem die Ektoplacenta, oder eigentliches Synzytium oder plasmodiale Schicht der Plazenta; letztere, welche das klassischste Beispiel ist, besteht aus einer immensen, mit Kernen durchsäten Protoplasmanasse.

Derselben Kategorie wären nach einigen Autoren die mesenchymalen Zellen zuzuschreiben; auf diese jedoch werde ich später zurückkommen.

Im pathologischen Zustand finden wir wahrhaft klassische Beispiele in den Riesenzellen und in einigen Neubildungen, welche mehr oder weniger atypisch die Struktur des Plazentarsynzytiums wiederholen.

Diese Geschwülste, welche verschiedene Benennungen erhalten haben, auf die hier einzugehen nicht der Platz ist, wiederholen die Struktur der Epithelbekleidung der Chorionzotten derart, daß zu ihrer Bildung zwei Elementarten beitragen und zwar eine netzartig-angeordnete synzytiale Masse, in deren Maschen man als L a n g - h a n s s c h e Zellen bezeichnete juxtaponierte Zellen wahrnimmt. Eine der Grundcharakteristiken dieser Tumoren ist die, durch die Blutbahnen Metastasen in verschiedenen Organen zu liefern.

Was den Ursprung der synzytialen Masse anbelangt, so gehen die Meinungen auseinander: Einige nehmen den epithelialen Ursprung an, und diese Meinung wird von der Mehrheit akzeptiert, andere nehmen den bindegewebigen Ursprung und wieder andere einen endothelialen Ursprung an. Für die Mehrzahl der Autoren gehen diese Neubildungen also aus von der Epithelbekleidung der Chorionzotten, und zwar wegen der strukturellen Eigenschaften und wegen der Beziehungen, die sie zu der Blasenmole haben. Neuere Untersuchungen haben die Möglichkeit des Eindringens des Chorionepithels in die Uteruswand und vor allem in das Lumen der Venen auch im Verlauf einer normalen Schwangerschaft, aber ganz besonders bei der Tubarschwangerschaft nachgewiesen; ebenso wie andererseits bekannt ist, daß häufig im Verlauf der Eklampsie synzytielle Embolien beobachtet worden sind.

In ähnlicher Weise treten nach den Untersuchungen von M a r c h a n d, F r a n q u é u. a. in der Blasenmole mehr oder weniger ausgedehnte Proliferationen sowohl des synzytiellen Teiles wie der L a n g h a n s s c h e n Zellen ein, welche zuweilen die Uteruswände invadieren und auch in die Venen eindringen und hier proliferieren können. Von diesen Gebilden also, bemerken die Autoren, zum Chorionepitheliom ist nur ein Schritt. Diese Anschauung jedoch ist nicht einwurfsfrei, und die hauptsächlichsten Einwände, die sich erheben ließen, sind folgende:

1. B o c h und L u b a r s c h haben Fälle von Mola bzw. Chorionepitheliom bei 12- bis 13jährigen Jungfrauen beschrieben;
2. das Vorkommen von dem Chorionepitheliom ähnlichen Neubildungen an anormalem Sitz und sogar in männlichen Organen.

Es sind so derartige Tumoren besonders in der Vagina und im Hoden beschrieben worden.

Wichtig ist in dieser Hinsicht der von B u s s e beschriebene Fall, in dem ein in den Herzhöhlen sitzender neoplastischer Thrombus mit zahlreichen Embolien in Blutgefäßen verschiedener Organe gefunden worden ist. Die Struktur dieser Gebilde war derjenigen des Chorionepithelioms ähnlich.

Verf. sucht diese Neubildung durch das Eintreten von Plazentarresten in den Kreislauf zu erklären, und diese Möglichkeit findet darin eine Stütze, daß Patientin kürzlich einen Abort gehabt hatte.

Selbstverständlich ist keine dieser Erklärungen möglich für die in männlichen Organen (Hoden) beschriebenen chorionepitheliomähnlichen Tumoren.

In meinem Fall glaube ich, daß die Möglichkeit einer Entstehung des Tumors aus Metastasen von Plazentarelementen auszuschließen ist, und zwar sowohl wegen des klinischen Verlaufes als weil das Chorionepitheliom Metastasen durch die Blutbahnen macht, und schließlich wegen seiner Struktur, welche sicher nicht derartigen Geschwülsten ähnlich ist.

Welches ist also nun die Histogenese des von mir beschriebenen Tumors?

Da es sich um eine in einer Lymphdrüse entwickelte Geschwulst handelt, bleibt, wenigstens durch Ausschluß, nur an den endothelialen Ursprung derselben zu denken. Hier wirft sich nun von selbst eine Frage auf, nämlich, ob synzytiale Bildungen in den lymphoiden Geweben und überhaupt in den mesenchymalen Geweben vorkommen.

Nach R e t t e r e r durchläuft das mesenchymale Gewebe im allgemeinen und das der Lymphdrüsen im besonderen verschiedene histogenetische Phasen: in einer ersten Periode bemerkt man eine mit Kernen durchsäte homogene Protoplasamasse (plasmodiale Masse); in einer zweiten Periode differenzieren sich c h r o m o p h i l e F ä d e n, welche von einer dünnen, den Kern umgebenden Protoplasamazone ausgehen, und eine als H y a l o p l a s m a bezeichnete Substanz, welche die von dem chromophilen Protoplasma gelassenen Zwischenräume ausfüllt.

Die Mehrzahl der Autoren beschreiben, obwohl sie die Ideen R e t t e r e r s nicht annehmen, das Mesenchym als aus zelligen Elementen bestehend, welche untereinander anastomosieren und

so einen Symplasten bilden. Auch ich habe in neueren Arbeiten diese Erscheinung nachgewiesen.

Aus seit einiger Zeit von mir an den Bluterzeugungsorganen in verschiedenartigen physiologischen und pathologischen Verhältnissen ausgeführten Untersuchungen ergeben sich höchst wichtige Tatsachen in dieser Hinsicht, die ich versuchen werde kurz zusammenzufassen.

In der Milz der Selachii (*Scyllium catulus*) und der Teleostei, der Vögel und einiger Säuger (Hund, Katze, Igel usw.) tritt mit der größten Augenscheinlichkeit die synzytiale Struktur einiger Gebilde auf. Pouchet bei den Selachii und Schweiger-Seidel bei den Säugern haben seit längerer Zeit die Aufmerksamkeit auf einige mit Vorliebe perivaskuläre Zellscheiden gelenkt; indem ich diese Gebilde mit verschiedenartigen Methoden studierte, habe ich gesehen, daß dieselben aus einer mit Kernen durchsäten Protoplasmamasse bestehen, welche im Zentrum eine Blutkapillare besitzt und an der Peripherie mit den bindegewebigen Zellen des Milzparenchyms in Beziehung steht.

Nach Injektion von Pilokarpin, Nukleinsäure, Diphtheriegift, Bouillon-Staphylokokken-Kulturen habe ich häufig Gelegenheit gehabt, in den kortikalen Lymphfollikeln Protoplasmamassen mit mehreren Kernen (6 bis 10) zu beobachten.

So zeigen in mehreren krankhaften Zuständen, wie Syphilis, Tuberkulose, Karzinom, die Lymphfollikel im Zentrum anstatt eines Keimzentrums, bestehend aus großen Elementen, darunter mehrere in Karyokinese, eine mit zahlreichen Kernen durchsäte Protoplasmamasse. In gewissen Fällen läßt sich der Ursprung derartiger Synzytien aus den Endothelien von Blut- oder Lymphgefäßen feststellen.

Es können so also sowohl im normalen Zustand wie in verschiedenartigen pathologischen Verhältnissen die bindegewebigen Elemente der Lymphorgane synzytiales Aussehen annehmen.

Was sodann die Endotheliome der Lymphorgane angeht, so erinnere ich besonders an Picou und Ramond, welche in ihrem mit der Bezeichnung primäres Epitheliom der Milz belegten Fall deutliche synzytielle Formen erwähnen und auf einer Tafel abbilden. In ähnlicher Weise beschreibt Gallina in seinem

Fall von Lymphangioendotheliom Zellen mit mehreren Kernen (Riesenzellen).

Obwohl meines Wissens kein Endotheliom mit synzytialer Struktur beschrieben worden ist, so besteht doch nach dem oben Dargelegten die Möglichkeit für seine Entwicklung wenigstens in den Lymphorganen. Von jetzt an könnte man diese Endotheliom-varietät mit dem Namen eines Synzytium-Endothelioms oder eines synzytialen oder plasmodialen Endothelioms unterscheiden. Was sodann die Beantwortung der Frage angeht, ob es sich um Zellenverschmelzung (wie etymologisch der Ausdruck „Syncytium“ aus $\sigma\upsilon\nu$ und $\zeta\upsilon\tau\omicron\varsigma$ bedeuten würde) oder um Kernvervielfältigung ohne entsprechende Protoplasmateilung handelt, so ist diese nicht leicht.

Ohne auf die verschiedenen Anschauungen der Histologen eingehen zu wollen, glaube ich, daß in meinem Fall mehrere Tatsachen zu beobachten sind, welche zu der zweiten Wachstumsart hinneigen lassen, wenigstens was die spätere Entwicklung des Neoplasmas betrifft, da es hinsichtlich seines Anfanges unmöglich ist, irgend etwas Konkretes feststellen zu können.

Die Tatsachen, auf die ich mich stütze, wären folgende:

1. Der Tumor besteht fast in seiner Gesamtheit aus einer synzytialen Masse, nur ganz selten finden sich deutliche Zellelemente, und zwar geschieht es, wie ich oben gesagt habe, infolge einer Entartungserscheinung, wenn einige Massen sich aus Zellen gebildet zeigen;

2. in dem Tumor lassen sich verschiedene karyokinetische und mitotische Figuren wahrnehmen, ohne daß deshalb Individualisierung von Zellelementen erfolgt.

Eine letzte Frage, die der Lösung harrt, ist schließlich die, ob der Tumor von den (Blut- oder Lymph-) Gefäßendothelien oder von den Zellen des Lymphdrüsenretikulums ausgegangen ist.

Die vorgeschrittene Entwicklung des Tumors erlaubt mir nicht, etwas mit Sicherheit festzustellen; nichtsdestoweniger ist zu bemerken, daß in den Lymphorganen die histogenetische Identität und die intime anatomische und funktionelle Beziehung zwischen den einen und anderen Elementen fast sichergestellt ist, derart, daß ein Endotheliom solcher Organe sowohl von den Gefäßendothelien wie von den Zellen des Retikulums ausgehen könnte.

Schl u ß f o l g e r u n g.

Vorliegender Fall ist unter die endothelialen Neubildungen zu klassifizieren. Derselbe bildet jedoch eine Abart, der ich in Betracht ihrer Struktur den Namen eines „Synzytium-Endothelioms“ gebe. Von dieser Neubildung finden sich meines Wissens in der Literatur keine weiteren Fälle.

L i t e r a t u r.

Azzurrini, Congresso italiano di patologia 1906. — Banti, Trattato di Anatomia patologica. Milano 1907. — Barbacci, Trattato sui tumori (v. Trattato italiano di chirurgia 1907). — Birch-Hirschfeld, Lehrbuch der pathologischen Anatomie. — Boch, zitiert bei Pazzi, Habilitationsschrift über Chorionepitheliom. — Borrmann, Virch. Arch. 1899. — Borst, Die Geschwulstlehre 1906. — Bowdard, Amer. Journal of med. Science 1900. — Brill, Amer. Journal of med. Science 1905. — Brunet, Ztschr. f. Gynäk. 1905. — Busse, Virch. Arch. 1903. — Chambard, Revue mensuelle de méd. et de chir. 1880. — C. Ciaccio, Anat. Anz. 1907. — Cignozzi, Riforma medica Anno XXI. — Colrat et Lepine, Rév. mens. de méd. et de chir. 1878. — Collier, zitiert bei Schlagenhauser. — Durante, Trattato di patologia chirurgica. — Gallina, Virch. Arch. 1903. — Gaucher, Epithéliome primitif de la rate 1882. — Lebert, zitiert bei Lejars, Lehrbuch der Chirurgie von Duplay u. Reclus. — Lubarsch, zitiert bei Pazzi. — Kaufmann, Spez. path. Anat. — Neisse, Anat. Hefte 1898. — Parla Vecchio, Arch. f. klin. Chir., Bd. 86, Heft 3. — Prenant-Maillard-Bouin, Traité d'histologie 1904. — Picou et Ramond, Arch. d'anat. path. et de méd. exp. 1896. — Ravenna, ibidem 1905. — Recklinghausen, Wien. med. Wochenschr. 1897. — Retterer, Journal de l'anat. et de la phys. 1901—1903. — Riess, Berl. Ges. f. Gynäk. 1905. — Schlagenhauser, Virch. Arch. 1907. — Sgambati, Congresso della società italiana di chirurgia. Ott. 1908. — Stroebe, Ziegler's Beitr. 1893. — Vogler, I.-Diss. Würzburg 1903. — Wertheim, Ztschr. f. Gynäk. 1903, Bd. 48. — Wülfig, ibidem, Bd. 43. — Zahn, Arch. f. Heilk. 1874.

E r k l ä r u n g d e r A b b i l d u n g e n a u f T a f. X.

- Fig. 1. Mikrophotographie bei mäßiger Vergrößerung. Synzytieller Haufen im Zentrum des Tumors.
- Fig. 2. Mikrophotographie bei mäßiger Vergrößerung. Synzytieller Haufen an der Peripherie des Tumors.
- Fig. 3. Mikrophotographie bei starker Vergrößerung. Synzytieller Haufen mit einigen karyokinetischen Figuren.

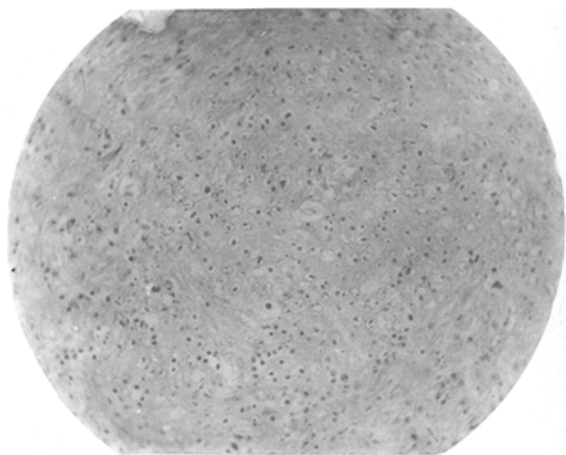


Fig. 1

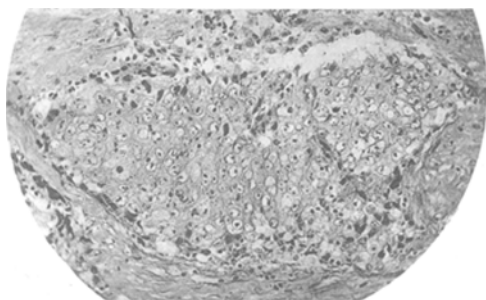


Fig. 2

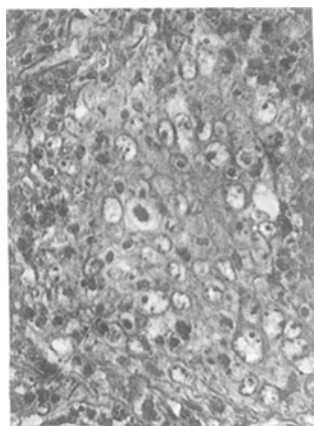


Fig. 3