

(Aus dem Pathologischen Institut der J. K. Universität in Lemberg.
Direktor; Prof. Dr. W. Nowicki.)

Retinoepithelioma malignum pigmentosum.

Von

Dr. Helene Schuster,
Prosektor am Institut.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 3. März 1928.)

Im Oktober 1927 führte ich die Leichenöffnung einer 32jähr. Frau aus, welche auf der inneren Abteilung des hiesigen Krankenhauses starb und uns mit der Diagnose: „Lues aut neoplasma hepatis, cystitis purulenta, iridocyclitis et cataracta oculi sin“ zugestellt wurde. Wie ich aus der mir von Herrn Primarius Dr. Ziembicki gütigst überlassenen Krankengeschichte erfuhr, hat man bei der Verstorbenen klinisch in erster Linie Vergrößerung und Verhärtung der Leber, Vergrößerung der Lymphknoten, sowie Störungen von Seiten der Blase auf Grund von Rückenmarkveränderungen festgestellt. Da die Wassermannsche Blutreaktion positiv ausfiel (+++), mußte man die festgestellten Veränderungen höchstwahrscheinlich auf Lues zurückführen, ohne jedoch ein Gewächs auszuschließen. Im linken Auge, dessen Augapfel atrophisch und die Linse trüb waren, stellte der Augenspezialist Iridocyclitis und Star fest, auf welche Veränderungen man die heftigen Kopfschmerzen die bei der Kranken in den letzten Wochen aufgetreten waren, zurückführte. Die ganze Krankheit, sowie auch die Erkrankung des Auges dauerte angeblich 8 Monate. In dieser Zeit erblindete die Kranke am linken Auge, bemerkte im Bauch ein Gewächs und litt an heftigen Kopf- und Beinschmerzen. Die Leichenöffnung führte ich am 11. X. 1927 (prot 807/27) 12 Stunden nach dem Tode aus.

Befund: Hochgradige allgemeine Kachexie. Leber etwa um das Doppelte vergrößert, sehr schwer, sowohl an der Oberfläche als auch auf dem Durchschnitte zahlreiche, dicht beieinander liegende stecknadelkopf- bis wallnußgroße Knoten zeigend. Ein Teil der Knoten weißlich, andere hellgrau, dunkelgrau oder fast schwarz, teils fest, teils, besonders die größeren, weich; einige an der Oberfläche mit leichten Einziehungen, wie bei Krebs. Das spärliche, die Knoten umgebende Leberparenchym bräunlich und stark blutüberfüllt. Diese Knoten entsprachen ihrer Lokalisation und ihrem Aussehen nach am ehesten Gewächsmetastasen. Deßhalb mußte man nach dem Ursprungsgewächs suchen. In der Haut, der Brust-

und Bauchhöhle und den Geschlechtsorganen konnte man es aber nicht nachweisen. Von anderen Veränderungen stellte ich Vergrößerung der Hals-, Brust- und Bauchlymphknoten fest, die krebsig erschienen und ebenso gefärbt waren wie die Leberknoten. Herz erweitert, aufsteigende *Aorta* mit weit fortgeschrittener Aortitis productiva. Chronisch-eitrige Entzündung der *Harnblase* und *Nieren*. Am Gehirngrunde erschien der linke Sehnerv kleinfingerdick, an der Oberfläche uneben und knotenförmig verdickt (Abb. 1). Diese Verdickung reichte einerseits bis zur Kreuzung der Sehnerven, andererseits bis zur Augenhöhle und zum Eingang in den Augapfel. Dieser war verkleinert und schlaff, wies Linsen- und Hornhauttrübung auf und zeigte an der Hinterfläche, in der Nähe des Sehnervenein-

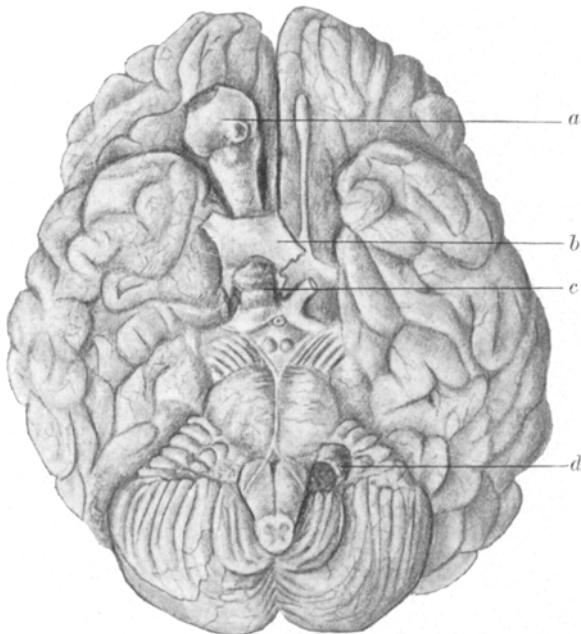


Abb. 1. *a* = Neoplasmatisch veränderter Augapfel; *b* = Orbitalknochen; *c* = Neoplasmatisch veränderter Sehnerv; *d* = Neubildungsmetastasen.

trittes ein stecknadelkopfgroßes, fast schwarz gefärbtes Knötchen. Die hintere Kammer war fast ganz von weichen scheckigen, teils weiß, teils gelb grau, sogar schwarz gefärbten Gewächsmassen ausgefüllt.

Angesichts dieser fast schwarzen Färbung des Gewächses, ferner angesichts des metastatischen Charakters der Neubildungen in Leber und Lymphknoten und zuletzt auch infolge des Mangels primärer Veränderungen in den anderen Organen, mußte man annehmen, daß der Ursprungssitz des Gewächses im Auge lag, von da auf Sehnerv, weiter auf Hirngrund, wo man ebenfalls 2 erbsengroße Knötchen im Kleinhirnbrückenwinkel feststellte, dann auf die Hals-, Brust- und Leberknoten, sowie Leber selbst einerseits und das Rückenmark andererseits über-

griff (Abb. 2). Hier stellte man im Halsabschnitt einen bohnengroßen Knoten und zahlreiche Knötchen im Bereiche der Cauda equina fest, die sich ähnlich wie die Knötchen bei der Recklinghausenschen Krankheit verhielten. Alle diese Knötchen sahen auf dem Durchschnitt wie die Knötchen in der Leber oder den Lymphknoten aus. In Rücksicht auf den Ausgangspunkt der Geschwulst, sowie auf die charakteristische Färbung, schien es keinem Zweifel zu unterliegen, daß der beschriebene Fall ein von der Aderhaut des Auges ausgehendes melanostisches Gewächs ist, das besonders gerne Metastasen in Leber, seltener in das Rückenmark macht. Derartige Fälle sind mir in der Literatur nicht bekannt.

Die mikroskopische Untersuchung der Geschwulst hatte ganz unerwartete Ergebnisse.

Vor allem die Lebermetastasen zeigten sich am klarsten und charakteristischsten in den kleinsten und jüngsten Knoten. Bei schwacher Vergrößerung (Abb. 3) sieht man, daß die Geschwulst einen deutlich alveolären Bau aufweist und den Eindruck eines Drüsengewebes macht. Zwischen zarten Bindegewebsstreifen mit zahlreichen Blutgefäßen stellt man Geschwulstherde von verschiedener Gestalt und Größe fest. Sie sind meistens mit einschichtigem Cylinderepithel ausgekleidet, ähnlich wie Drüsen, in deren Lichtung man längliche, frei nebeneinander liegende Zellen bemerkte. Stellenweise sind diese Lichtungen leer. In den auskleidenden Zellen sieht man reichlich braunes Pigment. Deutlicher tritt der Bau der Geschwulst bei stärkerer Vergrößerung hervor (Abb. 4). Hier besitzen die die Räume auskleidenden Zellen den Charakter hoher Cylinderepithelzellen, die sich teilweise pyramidenförmig nach oben verzügeln. Die runden oder ovalen Kerne liegen alle in dem Randteil der Zellen und besitzen ein deutliches Chromatingerüst. Der deutlich mit Eosin färbbare Zelleib weist dicht unter der freien Oberfläche feinkörniges, bräunliches Pigment auf. Eine Membrana propria besitzen die Zellen nicht, sondern sie liegen unmittelbar dem Bindegewebe auf, von dem sie sich leicht ablösen. Die einzelnen dicht aneinander liegenden Zellen bilden lange Zellenstränge, die sich teils in geschlossenen Ringen, teils in Spiralen, Achtern, Brezeln oder Fächern anordnen. Stellenweise fallen die Zellen ab und füllen mehr oder weniger die von den Zellstreifen gebildeten Räume aus. In den abgestoßenen Zellen sieht man ebenfalls Pigment, manchmal in großer Menge. In den größeren und älteren Knoten ändert sich das ursprüngliche Bild einigermaßen. Die Zellabstoßung ist hier so reichlich, daß die Drüsennräume dicht von Zellen ausgefüllt sind und den Eindruck solider Stränge machen, die vom Zentrum aus sogar dem Zerfall unterliegen. Unter diesen zerfallenen Massen stellt man manchmal die größten Mengen von Pigment, unter der Gestalt von Körnern und Klumpen fest.

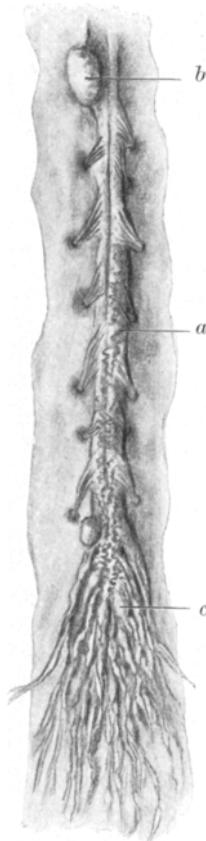


Abb. 2. *a* = Rückenmark; *b* = Bohnengroßer Geschwulstknoten im Halsmark; *c* = Zahlreiche Geschwulstknöten in der Cauda equina.

Das Bild der primären Geschwulst im Auge ist verwickelter. Sie besteht auch aus Zylinderzellen mit Pigment, die jedoch so dicht nebeneinander liegen, daß der alveolare und streifenartige Bau der Geschwulst ganz verwischt ist und man sie nur auf Grund der in der Leber vorgefundenen Bilder teilweise erkennen kann. Blutgefäße sind hier zahlreich vorhanden, um welche herum die Zellen manchmal so dicht liegen, daß man den Eindruck hat, als ob der Prozeß um die Gefäße herum sich abspiele. Im inneren Teile des Augapfels ist die Geschwulst in größerer Ausdehnung zerfallen. Wahrscheinlich stellte sich das ursprüngliche Bild der Geschwulst im Auge ähnlich dar, wie in den Lebermetastasen. Da jedoch der Prozeß hier älter ist, da eine starke Wucherung und Abschuppung der Zellen

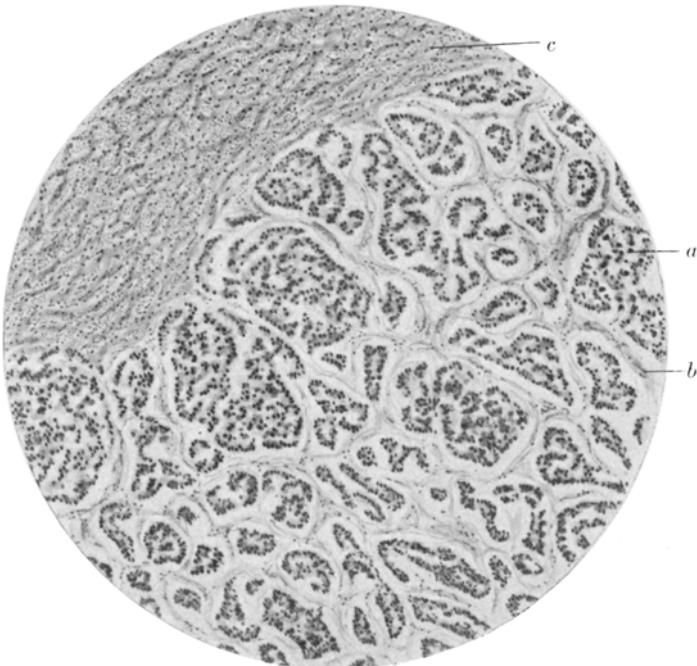


Abb. 3. *a* = Alveolargeordnete Geschwulstzellen; *b* = Interstitielles Bindegewebe;
c = Leberparenchym.

stattfand, ferner da die Geschwulst infolge der widerstandsfähigen Augapfelwand sich nicht ausbreiten konnte und gleichsam zusammengepreßt wurde, hat sich ihr Bau verwischt und die kennzeichnenden Merkmale verloren.

Mit Rücksicht auf das vorhandene Pigment konnte man sogar an ein atypisches Melanosarkom denken. Auf Grund der Bilder in der Leber jedoch, unterliegt es keinem Zweifel, daß es eine Epithelgeschwulst ist, die aus dem nervösen Teile des Auges hervorgeht, und da das Epithel viel braunes Pigment aufweist, muß man annehmen, daß es eine Geschwulst ist, die aus dem Pigmentepithel der Netzhaut hervorgeht und sie deshalb „*Retinoepithelioma malignum pigmentosum*“ benennen. Was die

Metastasen in den Lymphknoten und im Rückenmark anbetrifft, so entsprach ihr Bau zum Teil dem der Lebermetastasen, zum Teil dem der Augengeschwulst.

Die beschriebene Geschwulst, die aus dem Pigmentepithel der Retina hervorgeht und die zahlreiche Metastasen im ganzen Organismus gegeben hat, gehört ohne Zweifel zu den großen Seltenheiten, ist sogar einzigartig, denn in dem mir zugänglichen Schrifttum konnte ich einen ähnlichen Fall nicht finden. Bekannt sind zwar bösartige, aus dem nervösen Anteil der Netzhaut hervorgehende Neubildungen, die

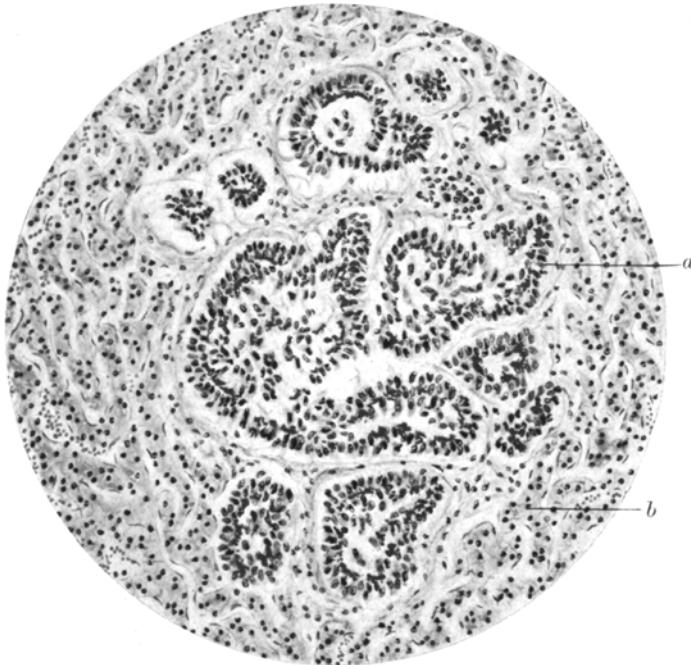


Abb. 4. *a* = Bandförmig angeordnete Geschwulstzellen mit Pigment; *b* = Leberparenchym.

sog. *Gliome*, diese aber haben einen anderen Bau, weisen nie Pigment auf und kommen fast ausschließlich nur bei Kindern in den ersten Lebensjahren, selten bei Erwachsenen vor. Sie werden als Entwicklungsstörungen betrachtet und können sehr bösartig sein, indem sie Metastasen ins Gehirn, die Schädelknochen, in die nächst gelegenen Lymphknoten, sehr selten in andere Organe machen. Ich erwähne sie hier deswegen, da, wie wir sehen werden, unsere Geschwulst zur Erklärung gewisser, bei solchen Geschwülsten vorkommender und heute noch strittiger Bestandteile beitragen könnte.

Mikroskopisch zeigen diese Gewächse den Bau rundzelliger Sarcome, deren Zellen manchmal feine Fortsätze aufweisen. Außerdem

trifft man hier manchmal Zellvereinigungen, die aus epithelartigen, zylinder- oder pyramidenförmigen Zellen bestehen und sich kranzförmig um ein Lumen unter der Gestalt von Rosetten, Kanälen oder Cysten anordnen. Solche Rosetten kommen manchmal in großer Zahl, vor allem in jungen Geschwülsten vor, nur selten bemerkte man sie in Metastasen- oder Rezidivknoten. Die Zellen der beschriebenen Gebilde in den Retinagliomen bei Kindern, erinnern, abgesehen vom fehlenden Pigment, in hohem Maße, was die Gestalt, teilweise auch die Anordnung anbetrifft, an die Zellen unserer Geschwulst. Als Ausgangspunkt nehmen die Verfasser die Körnerschicht der Netzhaut an. Was die epithelialen Gebilde anbetrifft, so ist ihre Herkunft, trotz zahlreicher Vermutungen, noch nicht ganz sicher. Ich werde sie in Kürze anführen, da sie im Zusammenhang mit der Herkunft unserer Geschwulst stehen.

Flexner, von welchem die Benennung „Rosetten“ stammt, behauptet, daß die die Rosetten bildenden Zellen aus der Epithelschicht der Retina gebildet werden und daß die ganze Geschwulst epithelialer Herkunft ist und aus neuroblastischem Epithel stammt. Ähnlicher Ansicht ist auch *Wintersteiner*. *Van Duse* beurteilt die Rosetten als angiosarkomatöse Wucherung um kleine hyalin veränderte Gefäße.

Steinhaus ist der Ansicht, daß die Epithelzellen aus nicht differenzierten neuroblastischen Zellen, die sich weiter in Gliazellen umbilden, entstehen. *Calderari* hält die Rosetten umgekehrt für hochdifferenzierte Gliazellen. *Pichler* und *Ginsberg* beobachteten den Rosetten ähnliche Gebilde bei Mikrophthalmus. Diese haben jedoch mit den in Gliomen beschriebenen Gebilden nichts gemeinsames. Sie haben sich durch Loslösung und Faltenbildung der inneren Schichten der Retina gebildet, die sich rascher als die übrigen Gewebe des Auges entwickelt. Nach *Sattler* scheint es ganz unwahrscheinlich zu sein, daß die epithelialen Gebilde in den Gliomen aus der epithelialen Schicht der Netzhaut herstammen sollen; sie werden vielmehr aus Gliazellen gebildet, aus deren Plasma bei seiner Weiterentwicklung epithelähnliche Zellen hervorgehen.

Unser Fall könnte, wie ich bereits erwähnt habe, zur Aufklärung dieses Problems beitragen. Da die Zellen der Rosetten in den Gliomen, mit Ausnahme des fehlenden Pigmentes, vollständig den in unserer Geschwulst vorkommenden Zellen entsprechen, da in unserem Falle wir gerade auf Grund dieses Pigments seine Herkunft auf das Retinaepithel zurückführen konnten, so muß man annehmen, daß die Rosetten der Gliome derselben Herkunft sind, eine Vermutung, die bereits *Flexner* und *Wintersteiner* ausgesprochen haben, ohne jedoch diese Behauptung beweisen zu können. Die Gliome bei Kindern wären also Geschwülste, die aus allen Bestandteilen der Netzhaut, d. h. dem inneren und dem äußeren Keimblatte gebildet sind.

Von anderen Geschwülsten der Netzhaut sind 3 Fälle primärer Sarkome veröffentlicht, 2 bei Erwachsenen, 1 bei einem Kinde. In diesen Fällen gelang es nachzuweisen, daß die Gefäßhaut und der Sehnerv frei von Geschwulstveränderungen waren. In allen 3 Fällen wurde der

Augapfel auf operativem Wege entfernt und histologisch untersucht. Da unser Fall zu ihrer Aufklärung und richtigen Diagnose ebenfalls beitragen kann, seien sie hier kurz angeführt.

Den 1. Fall hat *Schieck* beschrieben als ein Perithelioma bei einem 26jährigen Mann. Die Geschwulst besteht aus einer Menge von Zellen und Blutgefäßen. Die epithelartigen Zellen mit bläschenförmigen Kernen ordnen sich streng um die Gefäße an. Die weiter von den Gefäßen entfernt liegenden Zellen haben eine mehr spindelförmige Gestalt und längliche Kerne. Nach dem Verfasser stammen die Geschwulstzellen aus den Zellen der Adventitia, die Geschwulst also gehört zur Gruppe der Sarkome, „Perithelioma“.

Der 2. von *Huguenin* beschriebene Fall betraf ein 3jähriges Kind, bei dem der im Bereiche der Netzhaut gelegene kirschkerngroße Knoten aus zahlreichen vielgestaltigen Zellen bestand. Diese Zellen sind hauptsächlich um die Gefäße angeordnet, die netzartig verlaufen, so daß die Geschwulst vermutlich aus der Wucherung des Gefäßendothels hervorging, weshalb der Verf. sie als *Endothelioma* bezeichnet.

Im 3. endlich, durch *Elsching* beschriebenen Fall, wies die Geschwulst einen acinösen Bau auf und bestand hauptsächlich aus länglichen, spindelförmigen Zellen und spärlichen Gefäßen, die in keinem Zusammenhang mit den Gewächszellen stehen. Als Ausgangspunkt betrachtet der Verf. das Bindegewebe der Adventitia und sieht die Geschwulst als ein Sarkom an.

Das histologische Bild dieser 3 einander sehr ähnlichen Fälle erinnert in hohem Grade an die in unserem Falle im Auge festgestellten Bilder. Ich habe bereits erwähnt, daß die Diagnose in unserem Fall auf Grund der Augenpräparate allein nicht leicht gewesen wäre. Der Fall erinnerte einigermaßen an den Bau eines Perithelioms, erst die Lebermetastasen, sowie auch das Pigment in den Zellen, ermöglichen eine richtige Beurteilung. Daraus geht hervor, daß die angeführten Fälle, ähnlich wie unser Fall, wahrscheinlich keine Sarkome, sondern Geschwülste nervöser, ektodermaler Herkunft sind.

Auf eines muß ich noch in unserem Fall hinweisen, und zwar auf eine für den Augenspezialisten wichtige Einzelheit, nämlich auf das Verhalten des Augapfels selbst, das sowohl den Internisten als auch den Spezialisten irreführte. Im allgemeinen wird der Augapfel durch eine Geschwulst vergrößert, die, wenn sie den Augapfel ausgefüllt und erweitert hat, seine Wand durchbricht, in die Umgebung hereinwächst und manchmal die ganze Augenhöhle einnimmt. Seltener geht der Prozeß auf den Sehnerv über, von wo aus die Geschwulst durch den Augenkanal auf den Gehirngrund übergeht und sich hier verbreitet. In unserem Fall war der Augapfel verkleinert und schlaff und die getrübte Linse ließ eine genaue Untersuchung des Augeninneren nicht zu. Die Geschwulst füllte den Augapfel nicht ganz aus, sondern nahm nur die hintere Kammer bis zur Linse ein, vernichtete vollständig die Aderhaut, die Netzhaut und den Glaskörper, von wo aus sie auf den Sehnerv, die Gehirnbasis und schließlich auf den ganzen Organismus überging. Bemerkenswert sind in unserem Fall die zahlreichen Rückenmarkmetastasen, die auf eine

gewisse Verwandtschaft der Nervengeschwulst mit der Nervensubstanz hinweisen. Verkleinerung und Schwund des von einem Gewächs eingenommenen Augapfels beschrieb man in seltenen Fällen von Gliomen und besonders in solchen, wo neben der Geschwulst ein akuter Entzündungsprozeß mit Durchbruch und Erguß des eitrigen Exudats und der Geschwulstmassen vorlag. Nach kürzerer oder längerer Pause (*Mackenzie* beobachtete 1 Fall sogar nach 3 Jahren) kann die Geschwulstwucherung von neuem einsetzen mit bereits gewöhnlichem Verlauf. In unserem Fall lag kein Entzündungsprozeß vor, wofür einerseits der Mangel an Exudat, Durchbruch oder Vernarbung des Augapfels spricht, andererseits die Vorgeschichte, auf Grund welcher die Augenschmerzen, die während des Entzündungsprozesses gewiß aufgetreten wären, erst in letzter Zeit sich bemerkbar machten. Hier hatte die Geschwulst von Anfang an die Neigung zur Ausbreitung nach hinten, längs des Sehnerves, was im allgemeinen selten vorkommt.

Unser Fall ist also, wie wir gesehen haben, aus mehreren Gründen bemerkenswert. Diese sind:

1. Seltenheit des Prozesses.
2. Vorhandensein von Pigment, das man bis jetzt in ähnlichen Fällen nicht nachgewiesen hat.
3. Aufbau der Metastasen, die die Aufstellung der richtigen Diagnose ermöglicht haben.
4. Möglichkeit einer Erklärung der sog. Rosetten, in den Retinagliomen bei Kindern, sowie gewissen anderen Netzhautgewächsen, die bis jetzt fälschlich diagnostiziert wurden.

Literaturverzeichnis.

-
- Calderaro*, La clinica ocul. **11**. 1910. — *Van Duse*, Arch. d'ophtal. **14**. 1894.
 — *Elsching*, v. Graefes Arch. f. Ophth. **87**. 1914. — *Flexner*, Bull. of the Johns Hopkins hosp. **2**. 1891. — *Fischler* und *Ginsberg*, Zeitschr. f. Augenheilk. **3**. 1900.
 — *Huguennin-Sidler*, v. Graefes Arch. f. Ophth. **101**. 1919. — *Mackenzie*, zit. nach *Sattler*. — *Sattler*, Die bösartigen Geschwülste des Auges. Leipzig 1926. — *Schieck*, v. Graefes Arch. f. Ophth. **81**. 1912. — *Steinhaus*, zit. nach *Sattler*. — *Wintersteiner*, Wien. klin. Wochenschr. 1894 und Wien: F. Deuticke 1897.