

(Aus der Prosektur des *Nikolaus v. Horthy*-Krankenhauses der ungarischen Staatseisenbahnen in Budapest.)

Über das Riesenzellensarkom des Knochenmarkes.

Von

Privatdozent Dr. Ludwig Puhr, Chefarzt der Prosektur.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 21. Juni 1931.)

1. Epulis sarcomatosa.

Über Epulis wurde im Verhältnis zu ihrer Häufigkeit auffallend wenig gearbeitet. Die wenigen vorliegenden Angaben sind verworren und mit unseren heutigen histologischen Begriffen kaum in Einklang zu bringen. Und doch ist diese Neubildung, wie wir noch sehen werden, eine der bemerkenswertesten und lehrreichsten Bildungen. *Ἐπὶ τὸ οὖλον* = am Zahnfleisch. Dem Namen nach ist also die Epulis eine Geschwulst, die am Zahnfleisch ihren Sitz hat. Über ihr Wesen ist damit nichts ausgesagt und begreiflich, daß alle möglichen am Zahnfleisch sitzenden Neubildungen so bezeichnet wurden: bindegewebige Granulationen, Fibrome, Chondrome, Exostosen, ja auch Carcinome und Sarkome.

Warren unterscheidet gutartige und bösartige Epuliden. Lebert trennt bereits auf Grund mikroskopischer Untersuchungen die sarkomartigen, riesenzellhaltigen Epuliden von den krebsigen. Billroth empfiehlt, die Bezeichnung „Epulis“ mit den Beiworten „fibrom“, „sarkom“ usw. zu versehen. Virchow und die folgenden Autoren benützen den Namen Epulis nur mehr als topographische Bezeichnung ohne Rücksicht auf die histologische Struktur. Von da ab ändert sich kaum mehr die Lehre von der Epulis. In der Gegenwart wird im allgemeinen das Wort Epulis doch eher zur Bezeichnung bindegewebiger Geschwülste benützt, und zwar insbesondere zur Bezeichnung der sog. Riesenzellsarkome des Kiefers.

Auf die grob-anatomischen Verhältnisse sei nur kurz eingegangen. Virchow unterscheidet zwei Arten: eine harte Form, die aus Bindegewebe und Knochenbalken besteht, und eine weiche Form, die das Bild des Spindelzellensarkoms zeigt. Die Farbe ist vom Blutreichtum abhängig, im allgemeinen ist sie rot oder rötlich-braun, reh-farben, ähnlich der Milz oder der Leber. Der Farbenton wird auch vom Pigmentgehalt beeinflusst.

Die Epulis gehört nicht zu den Seltenheiten. Meist tritt sie im mittleren Lebensalter auf, angeblich kommt sie bei Frauen häufiger vor (3 : 1, 2 : 1). In der Schwangerschaft zeigt sich ein besonders rasches

Wachstum, auch die Menstruation übt einen Einfluß aus. Von einzelnen Autoren wird sie am Oberkiefer, von anderen am Unterkiefer häufiger angetroffen. Einstimmig wird angegeben, daß die Geschwulst keinen echten destruierenden Charakter hat und keine Metastasen bildet.

Dem histologischen Bau nach wurde die Epulis in verschiedenen Gruppen untergebracht. *Rywikind* findet in einem Teil der Fälle nur Granulationsgewebe in verschiedenen Stadien der fibrösen Umwandlung, daneben entzündliche, zellige Infiltration und Plasmazellen. In einer zweiten Gruppe überwiege die Vermehrung der Gefäße, deren Wandung nahezu ausschließlich aus Endothel mit wenig Bindegewebe bestehe. Die Gefäße können kavernös erweitert sein. Das Granulationsgewebe werde mit der Zeit narbig, es komme zur Endothelwucherung (Gefäßgranulome). Die dritte Gruppe sei durch das Vorhandensein von Riesenzellen charakterisiert. Uns beschäftigt dieser dritte Typ, dessen histologisches Bild allgemein bekannt ist. Das Gewächs ist auffallend blutreich. Dieser Blutreichtum wurde von älteren Untersuchern auf Blutungen zurückgeführt, nach der Beschreibung neuerer befindet sich jedoch das Blut in vorgebildeten Hohlräumen. Im Geschwulstgewebe ist eine schwach färbbare netzförmige Struktur vorhanden, die Blutkörperchen füllen die Maschen dieses Netzes aus. Größe und Form der Hohlräume ist sehr verschieden. An ihren Wandungen sehen wir neben den Endothelzellen größere Vorsprünge, die Riesenzellen. Diese haben Ausläufer, die mit dem Gefäßnetz, mit der Endothelauskleidung der Bluträume, sowie untereinander ein syncytiumartiges Geflecht bilden (*Ritter*). Im anderen Falle liegen die Riesenzellen in der fibrillären Zwischensubstanz (*Borst*). Morphologisch werden sie im Allgemeinen zum Osteoklastentyp gerechnet. *Ribbert* stellt das Riesenzellensarkom als das Sarkom aus knochenresorbierendem (Osteoklasten-) Gewebe dem Sarkom aus knochenbildenden (osteoblasten) Gewebe gegenüber. Das Protoplasma der Riesenzellen färbt sich blaß, manchmal auch dunkler; je dichter die Kerne liegen, um so dunkler erscheint der Zelleib. Er enthält 10 und mehr runde oder ovale regellos zerstreute, etwa gleichförmige Kerne. In den Kernen sind 1—2 Kernkörperchen erhalten. Die Form der Zelle ist sehr verschieden. Einzelne sind in der Richtung der Gefäßwand ausgezogen, länglich. Die von Blut umgebenen Exemplare haben oft gezackte Ränder und halbmondförmige Auskerbungen. In den Auskerbungen sitzen oft einkernige Zellen. In den Riesenzellen kommen phagozytierte rote Blutkörperchen vor, auch echte Lücken sind beschrieben worden. In diesen Fällen ist das Protoplasma netzförmig, syncytiumartig.

Die Lehre von der Entstehung der Riesenzellen hat im Laufe der Zeiten große Wandlungen durchgemacht. Nur der Vollständigkeit halber sei hier die veraltete Auffassung von *Heidenhain* und *Bizzozero* erwähnt, wonach die Leukocyten die Mutterzellen der Riesenzellen sind. Bemerkenswert ist indessen, daß auch noch *Virchow* die Riesenzellen als fremdartige Elemente betrachtet. *Brodowski* läßt sie bereits aus degenerierten Angioblasten, Gefäßsprossen hervorgehen, nach *Brosch* entstehen sie aus neugebildeten Gefäßen durch regressive Metamorphose. Heute sind die meisten Forscher der Ansicht, daß sie von Capillarendothelien stammen (*Wegner*, *Pommer*, *Mönckeberg*, *Konjetzny*, *Lubarsch*, *Saltykow*, *Stilling*, *Zielenko*, *Cornil*, *Malassez* u. *Monod*, *G. Thin* u. *Ritter*). Im Lehrbuch von *Aschoff* wird ebenfalls angegeben, daß sie „nach Ansicht mancher Autoren ... den Gefäßendothelien des Granulationsgewebes entstammen sollen“. *Delater* und *Bercher*, die die

Epulis zu den Granulomen rechnen, führen die Entstehung der Riesenzellen auf Kernteilung und Vergrößerung der Fibroblasten zurück und bezeichnen die Neubildung als „Fibroblastom“. Nach *Rywkind* wölben sich die riesenzellenbildenden Gefäßsprossen aus dem Gefäß hervor oder sie füllen sie aus, es kann eventuell auch zur Verstopfung der Gefäße kommen. Die verschlossenen Capillaren können als selbständige Gebilde in Erscheinung treten (*Brosch*). Nach *Albertini* sind sowohl die Riesenzellen, wie die Spindelzellen mesenchymale Gebilde, deren Zelleib sich nicht geteilt hat. Der gewebliche Bau der Geschwulst selbst entspricht dem eines zellreichen Fibroms oder Fibrosarkoms. Doch ist die gleiche Größe der Zellen, ihre gleichmäßige Verteilung und der Mangel an ausgesprochener Atypie auffallend. Eine wichtige Frage ist das Verhältnis des faserigen Gewebes zu den Riesenzellen. Schon *Ritter* hatte erkannt, daß Übergänge zwischen den Riesenzellen und dem spindelzelligen Gewebe vorkommen; die Spindelzellen ließ er aus den Fortsätzen der Riesenzellen hervorgehen. Auch nach *Rywkind* entsteht infolge Umwandlungen der Riesenzellen ein zuerst zellreiches, später aber immer faserreicheres Bindegewebe. Die Fibroblasten kommen nach *Rywkind* infolge der Diskomplexierung der Riesenzellen zustande, während die Fibrillen aus dem Protoplasma entstehen. Das Bindegewebe sei um so reifer, je weniger Riesenzellen in ihm enthalten seien. Diese fortschreitende Organisation könne schließlich zur Entstehung vollständig faserigen Gewebes führen. Nach *Ritter* sind die Spindelzellen nichts anderes, als dicht aneinander liegende Capillaren. Die Gewebsdifferenzierung ist mit allen diesen Veränderungen noch nicht beendet, das fibröse Gewebe kann sich durch Metaplasie auch zu Knochengewebe umwandeln.

Besonders beachtenswert sind die *Blutmassen* in den Geschwülsten. Am naheliegendsten wäre, sie einfach als Blutungsfolgen anzusprechen. Dafür spricht einerseits das Vorhandensein von Eisenpigment, andererseits der Umstand, daß die Geschwülste im Munde dauernd mechanischen Schädigungen ausgesetzt sind. Doch betont bereits *Ritter*, daß das Blut gleichmäßig verteilt ist und daß die Pigmentkörner den Orten der scheinbaren Blutung nicht entsprechen. Wenn auch zugegeben werden soll, daß Blutungen vorkommen können, so finden wir den größten Teil der Blutmassen doch in den vorgebildeten Hohlräumen. Diese Hohlräume sind nicht Gefäße mit selbstständiger ununterbrochener Wandung, sondern unregelmäßig gestaltete Bluträume, deren Grenzen nach *Ritter* von den Riesenzellen und dem spindelzelligen Gewebe gebildet werden. Neuerdings äußert sich *Rywkind* in ähnlichem Sinne. Nach seiner Ansicht wird der Zusammenhalt der Gefäßwände durchbrochen und das Blut gelangt ins Gewebe, welches zahlreiche Riesenzellen enthält. An anderen Stellen seien die Hohlräume mit Endothelzellen ausgekleidet, die an manchen Stellen ihren syncytialen Charakter bewahrt haben. Die Bedeutung der Hohlräume besteht nach *Rywkind* darin, daß durch sie

die Blutströmung verlangsamt wird. Manche vergleichen die Bluträume mit denen der Plazenta.

Alle Untersucher betonen, daß die Geschwülste große Mengen eisenhaltigen *Pigments* enthalten, die aus dem zerfallenden Blut entstehen. Das Pigment erscheint in Form von gelbbraunen Kügelchen und Körnern. Je kleiner die Körnchen sind, um so heller ist ihre Farbe. Das Pigment ist nicht gleichmäßig verteilt, an manchen Stellen treten die Pigmentschollen in Gruppen auf — nach der Beschreibung einiger Forscher

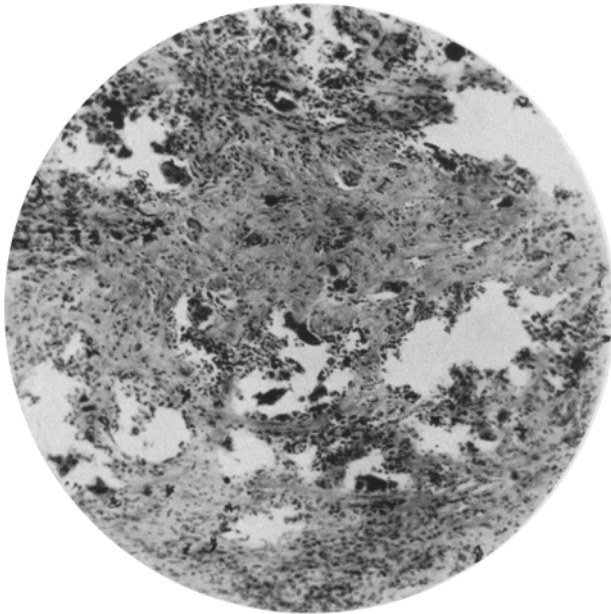


Abb. 1.

sind sie unter dem Epithel dichter angeordnet. Nach *Ritter* sind sie in den Riesenzellen nie enthalten.

Im Anschluß an diese Übersicht möchte ich im folgenden über die eigenen Untersuchungen und Ergebnisse berichten. Vor allem möchte ich einige Typen der nicht sehr seltenen *Epulis sarcomatosa* herausgreifen und besprechen.

Fall 1. Die Geschwulst ist an der einen Seite durch dichtes, faseriges, sehniges Bindegewebe kapselartig begrenzt. In ihr selbst ist das Bild nicht einheitlich. Im allgemeinen ist das Gewebe wie zerrissen, von Hohlräumen durchsetzt, schwammartig, während die Grundsubstanz aus kollagenreichem Bindegewebe besteht. Das Bindegewebe verhältnismäßig arm an seßhaften Zellen, an den meisten Stellen hyalin, homogenisiert (Abb. 1), mit van Gieson blaßrot gefärbt. In diesem Bindegewebe liegen die erwähnten Hohlräume mit zerfetzten Wänden, deren Lichtungen meist so dicht aneinander liegen, daß sie den Eindruck eines kavernösen Angioms

erwecken. Die bindegewebige Wand der Hohlräume mit einer oder mehreren Reihen charakteristischer Zellen ausgebildet. Die Zellen ausgesprochen vielgestaltig mit großem bläschenförmigen Kern, gut sichtbarem Kernkörperchen. Der helle Zelleib an manchen Stellen breit, an anderen im Verhältnis zum Kern schmaler. Wenn die Zellen einreihig das Lumen auskleiden, so können sie in der Richtung des Lumenrandes ausgezogen und dem charakteristischen Intimaendothel ähnlich sein (Abb. 2). An anderen Stellen wuchern die Zellen in hohem Grade, einerseits gegen das Lumen zu und bilden dann papilläre, zum Teil auch polypartige Auswüchse, netzartige Geflechte, andererseits dringen sie nach außen ins Bindegewebe, so daß dadurch die Hohlräume in eine zellreiche Masse eingebettet werden.

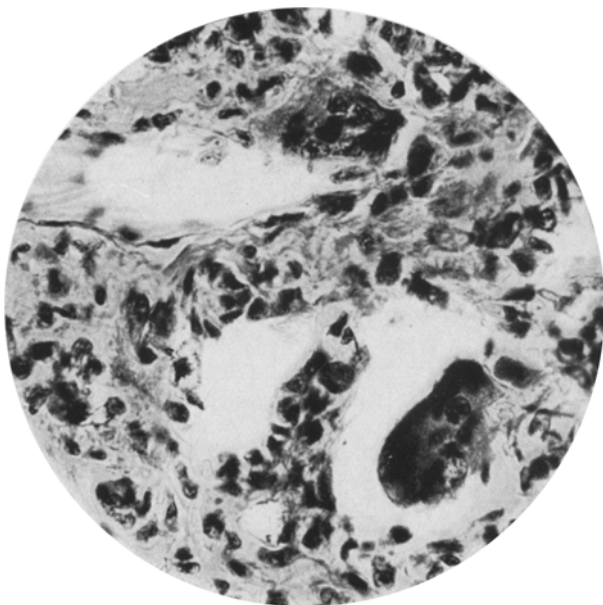


Abb. 2.

Ein besonderer Charakter wird dem Gebilde dadurch verliehen, daß zwischen den die Hohlräume auskleidenden Zellen große dunkelgefärbte Riesenzellen sitzen (Abb. 1—2) von 8—10 mal größerem Umfang als die gewöhnlichen Zellen. Sie enthalten viele unregelmäßig zerstreute Kerne. Ihre Zahl beträgt in einzelnen Exemplaren 20—30. Das Protoplasma ist stellenweise vacuolisiert. Die Riesenzellen sitzen ähnlich wie die übrigen Zellen an der Wand der Hohlräume, sie sind in deren Richtung ausgezogen und zeigen Übergänge zu den übrigen Auskleidungszellen (Abb. 2), aus denen sie zweifellos entstanden sind. Es kommen aber auch abgelöste, in den Hohlräumen liegende Riesenzellen vor, die noch stellenweise durch Fortsätze mit der Wand der Wandung in Verbindung stehen. Wir sehen Partien, wo die Riesenzellen, sowie die übrigen Zellen an der Wand und im Innern der Hohlräume mit Pigmentkörnern geradezu vollgestopft sind (Abb. 3). Die Zellen sind demnach zur Speicherung bzw. zur Phagozytose fähig. Daß sie es tatsächlich sind, daß sie also als Makrophagen angesprochen werden können, wird durch Bilder bewiesen, die deutlich zeigen, daß im Zelleib einer vielkernigen Riesenzelle ein phagocytierter heller, kleinerer Kern enthalten ist. Ich möchte

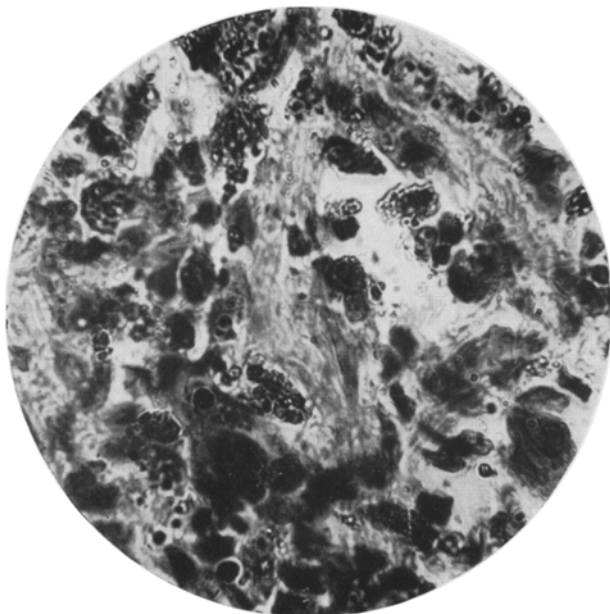


Abb. 3.

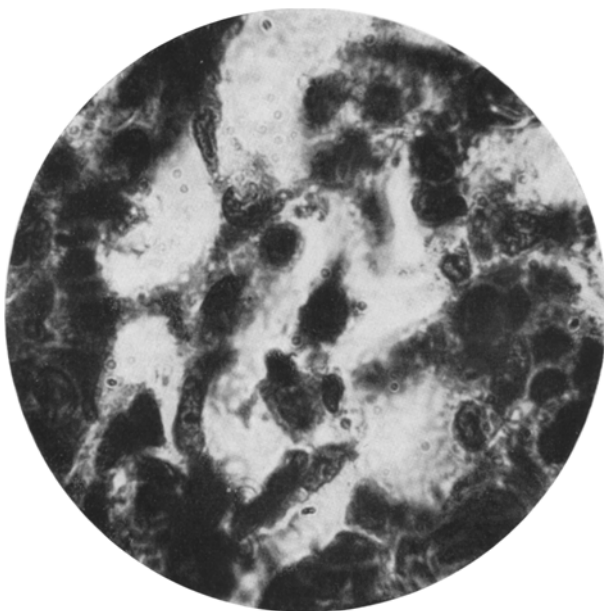


Abb. 4.

noch hervorheben, daß die endothelialen Geschwulstzellen in den Lumina mehrfach syncytiumartige Verbindungen eingehen, so daß ein reticulumartiges Bild entsteht (Abb. 4).

In anderen Teilen finden wir Stellen mit wesentlich engeren Hohlräumen. Dabei tritt die bindegewebige Grundsubstanz in den Vordergrund. Die Lichtungen können so klein sein, daß sie nur um die Riesenzellen herum zu sehen sind. Wiederum an anderen Stellen sind nicht einmal diese kleinen Lumina vorhanden, so daß das Bild hier in der Tat an zellreiche Fibrome oder Fibrosarkome erinnert. Nur wenn wir solche Abschnitte mit stärkerer Vergrößerung genauer betrachten, können wir die feinen Capillarspalten um die Riesenzellen herum und daneben die reihenförmig angeordneten ursprünglichen Wandzellen erkennen (Abb. 5).

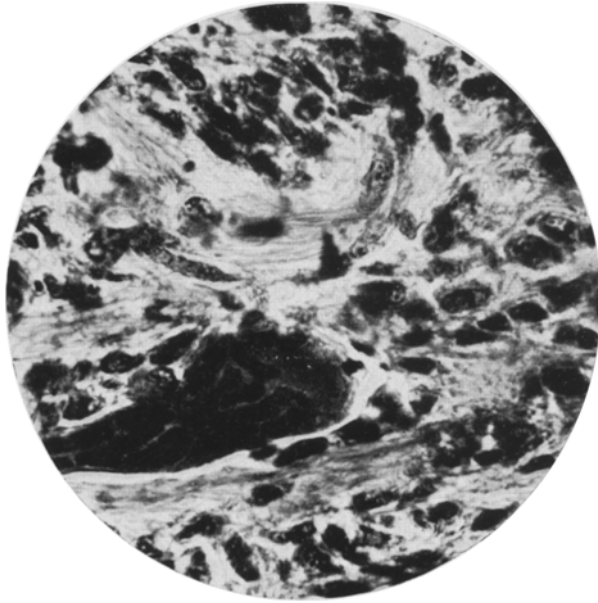


Abb. 5.

Schließlich gibt es Stellen, an denen die hyaline fibröse bindegewebige Substanz nur kleine Zellgruppen enthält, die in der Richtung der Lücken angeordnet sind. Diese Stellen sind kaum vom zellarmen Fibrom bzw. Sarkom oder von bestimmten Endotheliomen der serösen Häute zu unterscheiden.

Fall 2. K. J. 44 Jahre alt. Seit 3 Monaten Schmerzen am Zahnfleisch.

Rundliche Geschwulst an beiden Rändern von mehrschichtigem Epithel umkleidet. Auf der einen Seite endet das Epithel mit scharfer Grenze, auf der anderen verliert es sich allmählich. In der Mitte, wo kein Epithel vorhanden ist, ist an der Oberfläche eine fibrinöse Kruste zu sehen. Gegen das Bindegewebe zu sendet das Epithel spitze, gezackte, etwa gleich große Fortsätze aus, doch ist seine Abgrenzung scharf. Die subpapilläre Bindegewebsschicht ist aufgelockert, darunter sieht man zwischen den kollagenen Bündeln umschriebene Gruppen dunkelgefärbter Zellen. Das sind Plasmazellen. Unterhalb dieser Zone, zwischen beiden mit Epithel bedeckten Rändern, entsprechend der exulcerierten Oberfläche, findet sich eine Partie, deren histologische Struktur von der der Umgebung völlig

verschieden ist. Diese Partie reicht hinauf bis zur Krustendecke, bzw. die Kruste selbst ist durch die Nekrose der oberflächlichen Teile dieser Partie entstanden. Die eigenartige Struktur erinnert beim ersten Anblick an die Struktur eines zellreichen Fibroms, doch fällt bei genauerer Betrachtung auf, daß das Gebilde von massenhaften, dicht aneinanderliegenden Capillarspalten bzw. kleinen Hohlräumen durchsetzt ist. Die letzteren sind in der Richtung der kollagenen Faserbündel ausgezogen. Stellenweise sind die Spalten etwas erweitert, so daß ein angiomähnliches Bild entsteht, ja an manchen Stellen gewinnt man den Eindruck einer sinuösen Bildung. Die kleinen Hohlräume und Spalten sind mit ausgezogenen flachen Endothelzellen ausgekleidet, die einen spindelförmigen Kern haben. Überall im Endothel ist eine große Unruhe zu beobachten: zum Teil vergrößert sich die Zelle, sie rundet sich ab oder wird kubisch, der Kern wird blasig. In Folge hochgradiger Endothelwucherung können sich die Zellen aus dem Zellverband lösen und liegen dann frei im Lumen, infolgedessen sind an manchen Stellen der Lumina längliche, anscheinend solide Zellgruppen zu sehen. An einer Stelle liegen gruppenförmig nahe aneinander 10–15 Riesenzellen. Sie sind verschieden groß und enthalten viele Kerne. Daß sie ursprünglich in den mit Endothel ausgekleideten Hohlräumen saßen, bzw. zu den auskleidenden Zellen gehörten, wird durch zahlreiche Bilder bewiesen. Man sieht Riesenzellen, die von einer schmalen Capillarspalte umgeben sind; die Capillarspalte ihrerseits ist von den erhalten gebliebenen ursprünglichen Endothelzellen ausgekleidet. An anderen Stellen sehen wir Riesenzellen mit dunklerem Zelleib und dichter gelegenen Kernen. Neben den Zellen liegen auch Reste von Knochengewebe. Hier sind die Riesenzellen von typischen Osteoklasten kaum zu unterscheiden.

Fall 3. N. N. (Pat. Dr. F. Gámans). 50jähriger Mann. Die excidierte Geschwulst, die mit den linken unteren Prämolaren in Zusammenhang stand, ist haselnußgroß.

Die Schnitte zeigen ein sehr zellreiches Gewebe. Die charakteristischen Partien können wohl am besten mit der Milzpulpa verglichen werden: sie enthalten kleine, miteinander konfluierende und mit roten Blutkörperchen gefüllte sinuöse Bluträume. Schon bei schwacher Vergrößerung erkennt man, daß das Gewebe an diesen Stellen fast ausschließlich aus Riesenzellen besteht. Die Riesenzellen liegen nicht einzeln, sie fließen mit den Nachbarzellen zusammen oder vereinigen sich durch ihre Fortsätze, so daß eine syncytiumartige Masse zustande kommt. In den Lücken des Syncytiums liegen die roten Blutkörperchen. Außer den Riesenzellen sind auch ausgezogene oder geschwellte kubische Endothelzellen mit hellem blasigem Kern und gut sichtbaren Kernkörperchen an der Bildung der sinuösen Hohlräume beteiligt. Stellenweise haben sich die Zellen abgelöst und liegen frei im Hohlraum. Die mit Endothel ausgekleideten Hohlräume haben keine kontinuierliche Wandung. Wir sehen Lücken in der Auskleidung und an diesen Stellen erkennen wir, daß der Inhalt der Hohlräume mit den äußeren Blutmassen des Gewebes kommuniziert. Einzelne Gefäße sind aber vollkommen geschlossen, hier entstehen aus den Endothelien stellenweise Riesenzellen. Vereinzelt sieht man Riesenzellen, deren Protoplasma homogenisiert ist, deren Kerne mehr oder weniger an die Peripherie gewandert sind und deren protoplasmatische Ausläufer sich zu bindegewebigen Fibrillen umwandeln. Die Kerne lösen sich zusammen mit einer gewissen Protoplasmamenge sozusagen wie Splitter vom Zellkörper ab. An anderen Stellen sieht man im Zelleib Vacuolen und Lücken, die entweder leer sind oder einkernige Zellen enthalten. Die Lücken vergrößern sich, die Kerne werden an die Peripherie gedrängt und in der Richtung des Hohlraumrandes etwas in die Länge gezogen. Zwischendurch verschiebt sich die Lücke an den Rand des Zelleibes, so daß sie mit den Zellkernen rundum den Eindruck eines Lumens erweckt. In der Abb. 6 ist die Eröffnung einer solchen Lücke zu

sehen. Die übrigen Teile der Geschwulst sind eher fibrös, reich an kollagenen Fasern, man sieht hier kaum Riesenzellen; wenn sie doch vorhanden sind, sind sie fest in das kompakte Gewebe eingebettet. Sehr lehrreich ist die nähere Betrachtung dieser Zellen. Sie sind nämlich nicht scharf umgrenzt, ihre Ränder sind wie zerfetzt, ihr Protoplasma setzt sich anscheinend in die Fibrillen des Nachbargewebes fort.

Zwischen den besprochenen Fällen bestehen auffallende Unterschiede. Die zwei ersten sind einander ähnlich, der dritte Fall zeigt wesentliche Abweichungen. In den zwei ersten bestehen die Bildungen aus faserigem,

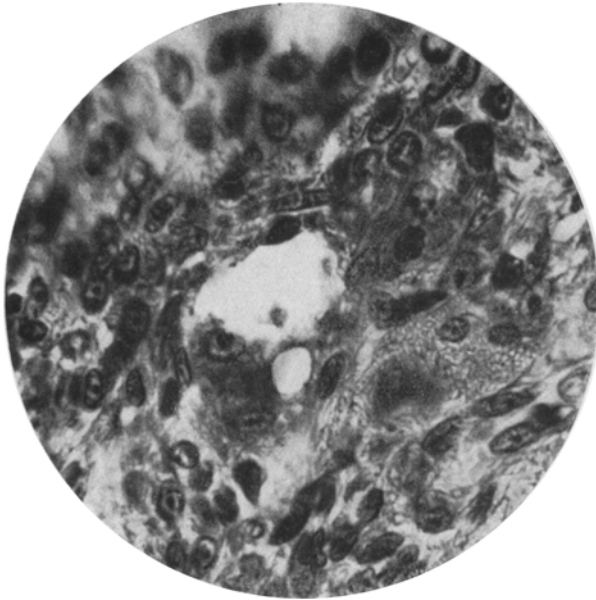


Abb. 6.

hyalinem Grundgewebe mit Hohlräumen, die zwar unregelmäßig geformt sind, zerfetzte Wände haben, aber doch mit Zellen ausgekleidet sind. Die Zellen sind groß, hell, haben einen blasigen Kern, mit ein, zwei Nucleolen. Auf Grund des histologischen Befundes einiger Stellen, wo diese Zellen in ausgesprochene Endothelzellen übergegangen sind, und auch auf Grund ihrer morphologischen Eigenheiten müssen wir sie als Zellen endothelialer Natur ansprechen. Diese Auffassung kann noch mit einem weiteren Unstand gestützt werden: das eisenhaltige Pigment der Geschwulst steht in engen Beziehungen zu den Zellen, ein Teil der Pigmentkörner ist im Zelleib enthalten. Demnach speichern oder phagocytieren die Zellen den Blutfarbstoff oder seine Derivate, so daß wir sie zu den Reticuloendothelien rechnen müssen. Die Zellen sind sehr aktiv: sie wuchern lebhaft, und zwar entweder nach außen in die Umgebung

oder nach dem Lumen zu, wobei sie sich aus ihrem Verband lösen und frei im Lumen liegen. Die Zellen sind der Größe und der Form nach verschieden, am charakteristischsten sind die Riesenzellen. Allem Anschein nach entstehen sie aus der Endothelauskleidung der Hohlräume, dafür sprechen zumindest die nicht ganz seltenen Übergangsbilder. Sie sind im übrigen vielkernig, haben ein dunkler gefärbtes Protoplasma und enthalten stellenweise Pigmentkörner wie die Endothelzellen. Auch zellige Einschlüsse kommen in ihnen vor. Man findet indessen in den Geschwülsten auch zellärmere Partien, die von den angiomartigen Bildern sehr verschieden sind und eher an Fibrome oder Fibrosarkome erinnern. Hier sind kollagene Fasern vorherrschend, dazwischen sehen wir solide Nester der bekannten Zellen. Die Deutung der zwei ganz verschiedenen Veränderungen wird einfach, sobald wir die genetischen Zusammenhänge suchen und die zwei Zustandsbilder als verschiedene Entwicklungsgrade bzw. als verschiedene Grade der Differenzierung eines und desselben Vorganges auffassen. Weniger differenziert ist zweifellos der kavernös gebaute Teil. Die Endothelzellen, die die Hohlräume auskleiden, sind pluripotente, mit latenten biologischen Fähigkeiten versehene, höchst aktive reticuloendotheliale Elemente, die einerseits ihre Spezialfunktion, die Speicherung bzw. die Phagocytose ausüben, andererseits eine progressive Tätigkeit entfalten, indem sie sich lebhaft vermehren. Die Zellvermehrung zeigt zwei verschiedene Wege. Einerseits können die Zellen vermittels ihrer embryonalen Eigenschaften systemlos wuchern und die Hohlräume ausfüllen, so daß solide Nester entstehen. Andererseits entstehen aus ihnen Riesenzellen vom Angioblastentyp. Daß die Riesenzellen in jedem Falle aus den Endothelzellen der Hohlräume stammen und nicht etwa aus Fibroblasten hervorgehen, läßt sich bei Betrachtung jener soliden Partien erkennen, in denen die Riesenzellen von Capillarspalten umgeben sind und rundum Zellen in saumförmiger Anordnung sitzen. Es folgt ohne weiteres, daß die Reifung, d. h. die Differenzierung der Geschwulst darin besteht, daß die Zellen sich vermehren, kollagene Fasern entstehen und die Hohlräume infolge der Zellwucherung verschwinden. In diesem Sinne müssen wir die faserigen Teile als die älteren Anteile der Geschwulst auffassen.

Das Bild des dritten Falles ist wesentlich verschieden. Hier wird das Bild von den Bluträumen beherrscht. Ihre Wandungen bilden kein geschlossenes System wie in den früheren Fällen, sondern wir sehen sinuöse Hohlräume, die reichlich mit den Blutmassen in den Geweben zusammenhängen. Die Wände der sinuösen Hohlräume bestehen zum Teil aus intima-artig ausgezogenen, auch aus geschwellten größeren Zellen, oder aber aus Riesenzellen. Diese verschiedenen Zellen hängen untereinander syncytiumartig zusammen, so daß die scharfe Abtrennung der einzelnen Gebiete schwierig ist. Die Riesenzellen stimmen in ihrer Gestalt mit den Riesenzellen des 1. und 2. Falles ungefähr überein, doch finden

wir auch einige Abweichungen. So z. B. sehen wir im 3. Fall eine oder mehrere Hohlräume in ihrem Zelleib. Diese Hohlräume eröffnen sich gelegentlich und nehmen rote Blutkörperchen in sich auf. Man gewinnt den Eindruck, daß auf diese Weise die Riesenzellen an der Neubildung von Capillaren aktiv teilnehmen können. Wir sahen außerdem, daß ähnlich wie im 1. und 2. Fall die Riesenzellen an der Wandung größerer endothel ausgekleideter Hohlräume sitzen können, so daß kein Zweifel über die sekundäre Entstehung der Riesenzellen aus Endothelien bestehen kann. Ferner finden sich Riesenzellen frei in einzelnen Bluträumen, umgeben von roten Blutkörperchen. Wie in den zwei ersten Fällen, war auch hier viel Pigment vorhanden. Das Pigment fand ich — im Gegensatz zu einzelnen Autoren — nicht nur in der Zwischensubstanz, sondern zum großen Teil in den endothelialen Geschwulstabschnitten in den Zellen, auch in den Riesenzellen. Daß es sich um pigmentbeladene Riesenzellen handelte, sah man am besten an Stellen, wo die Pigmentschollen klein waren, so daß sie die Kerne nicht verdeckten. Einzelne Zustandsbilder scheinen dafür zu sprechen, daß die Riesenzellen, wie schon *Ryukind* behauptet, eine Diskomplexation erleiden, d. h. kleine Zellgebilde sich aus ihnen ablösen. Ob aus ihrem Protoplasma Fasern entstehen können, kann aus den histologischen Bildern nicht mit unbedingter Sicherheit entschieden werden. Man sieht vereinzelt, manchmal auch gruppenweise Riesenzellen, deren Protoplasma auffallend dunkel, nahezu schwarz gefärbt ist. Möglicherweise ist das ein Ausdruck regressiver Vorgänge, vielleicht die Folge einer Pyknose, doch ist auch die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß es sich dabei um die speichernde Tätigkeit der Zellen, vielleicht um die Resorption von Kalksubstanzen handelt. Diese Veränderungen sind aber von untergeordneter Bedeutung, so daß man daraus nicht die Folgerung ziehen darf, die Riesenzellen seien Bildungen in regressiver Metamorphose und von verringelter Vitalität (*G. Fischer*). Die Zellen sind so auffallend aktiv (Speicherung, Phagocytose, Differenzierung), daß eine solche Annahme nicht gut zulässig ist.

Die in der Geschwulst vorhandenen Knochenteilchen werden von einigen Forschern als in Resorption begriffene Knochenreste betrachtet. In diesem Sinne sprechen die wie ausgefressenen Einkerbungen und die darin vorhandenen Riesenzellen, die sich von den Riesenzellen der Epulis überhaupt nicht unterscheiden lassen. Andere sprechen von Knochenneubildung. Nach *Ribbert* wird von den Riesenzellen Knochensubstanz gebildet, während ihr Protoplasma in Folge der Entkalkung wieder seine ursprüngliche Gestalt annimmt. Ich selbst hatte in einigen Fällen Gelegenheit, die Resorption von Knochen zu beobachten, während ich Knochenneubildungen in keinem Falle sehen konnte. Nichtsdestoweniger haben wir keine grundsätzlichen Bedenken gegen die Annahme metaplastischer Knochenneubildung.

Das Bild der *Epulis sarcomatosa* ist — wie wir gesehen haben — sehr abwechslungsreich. Deshalb finden wir bei den einzelnen Autoren unter diesem Namen die verschiedensten Veränderungen beschrieben. Jede *Epulis* hat ihren eigenen Charakter, bzw. sie zeigt einen verschiedenen Entwicklungsgrad. Meine zwei ersten Fälle gehören zu dem reiferen, weiter differenzierten Typ; dafür sprechen die vollständig verschlossenen, mit Intima ausgekleideten Bluträume und die hochgradige Differenzierung der faserigen bindegewebigen Grundsubstanz. Mein dritter Fall ist ein Vertreter der weniger differenzierten Formen, wir sehen darin sozusagen das Wiedererwachen des embryonalen Mesenchyms. Hier sind nicht geschlossene Räume, sondern sinuöse, unvollständig ausgekleidete Bluträume vorhanden, deren Zellen untereinander, wie ein Syncytium, zusammenhängen. Anscheinend sind hier die Riesenzellen vielvermögend; sie nehmen Teil an der Bildung der Wände, sie speichern bzw. phagocytieren, zum Teil erleiden sie eine Auseinanderwicklung zu Zellen und Fibrillen. Von den Eigenschaften des embryonalen Mesenchyms fehlt sozusagen nur die Fähigkeit der Blutbildung. Innerhalb der einzelnen Tumoren finden wir ebenfalls Unterschiede im Aufbau: an einzelnen Stellen sehen wir weniger differenzierte endotheliale Bildungen, an anderen Stellen das Vorherrschen von faserigem Bindegewebe. Die Möglichkeit der Weiterentwicklung ist also auch innerhalb des einzelnen Gewächses gegeben.

Wohl endgültig verlassen ist die Ansicht von *Delater* und *Bercher* über die Entstehung der *Epulis*, daß nämlich das primäre Moment in der Hyperplasie des Deckepithels in Folge infektiös-entzündlicher Reizung zu suchen sei, während das Bindegewebe nur eine sekundäre Rolle spiele. Im allgemeinen wird heute der Ausgangspunkt der *Epulis* mit der knöchernen Wand der Zahnalveolen in Zusammenhang gebracht (*Aschoff*, *Borst*). Als Ausgangspunkt wird entweder das Periost der Alveolen (*Magitot*), das ligamentum circulare oder das Knochenmark bezeichnet. Nach *Ritter* entsteht die *Epulis* aus dem Alveolarperiost in Folge der Reizwirkung entzündlich-nekrotischer Vorgänge; aus den Gefäßen des Periosts sprossen Gefäßknospen in verschiedenen Richtungen hervor, diese Knospen bilden zusammenfließende Hohlräume und treten mit den Venen in Verbindung. Nach *Rytkind* entsteht die von ihm als „einfaches Granulom“ bezeichnete Gruppe am Zahnfleisch; diese Gruppe geht uns hier nicht weiter an. An der Entstehung der Riesenzellen-*Epulis* sind nach *Rytkind* die Alveolen beteiligt. Das Knochenmark zeige fibröse Veränderungen, in den Markräumen komme es infolge lacunarer Resorption zu Erweiterungen, man sehe Osteoklasten. Das mit dem Periost zusammenhängende Gewebe hebe schließlich das Zahnfleisch ab. In anderen Fällen greife der Prozeß auf die innere kompakte Lamelle und auf das Perizement über. Das neugebildete Gewebe lege sich der Zahnwurzel an, resorbiere die innere kompakte Lamelle und setze sich

fort in die Spongiosa des Alveolus. Auf diese Weise werde der periodontale Raum erweitert, der Zahn gelockert. Der Prozeß gehe von hieraus nach oben weiter und überschreite den Alveolarrand. Nach der Ansicht von *Rytkind* wird seine Auffassung durch embryologische Tatsachen unterstützt, indem die Cambiumschicht des Perizements und das alveolare Knochenmark auch physiologischerweise zur Riesenzellbildung fähig ist. Bemerkenswert ist die Ansicht von *K. Balogh*: im Aufbau der Geschwulst seien alle Teile des Alveolarfortsatzes beteiligt, sowohl die epithelialen wie die bindegewebigen. Diese zur Fixierung der Zähne dienenden Gebilde bezeichnet man gemeinschaftlich als Paradentium. Dementsprechend wird zur Bezeichnung der Geschwulst der Ausdruck „Paradentom“ empfohlen.

Wenn wir das histologische Bild der Epulis mit dem des Hämangioendothelioms der Leber vergleichen, so ist ihre Ähnlichkeit in die Augen springend. Beide Tumoren sind charakterisiert durch unregelmäßige Hohlräume, die zur Entstehung kavernomartiger Bilder führen. In beiden Fällen sind die Hohlräume von blasigen Zellen ausgekleidet. Nach dem Aussehen ihrer Kerne, nach der Verteilung des Chromatins und nach den Nucleolen, müssen wir sie als Abkömmlinge der Endothelzellen betrachten. In beiden Fällen können die Zellen in länglich ausgezogenes intima-artiges Endothel übergehen. Sogar die charakteristischsten Bildungen der Epulis, die mehrkernigen Riesenzellen, können wir im Hämangioendotheliom der Leber wiederfinden, wenn auch in geringerer Anzahl. Die zur Hohlraumbildung neigenden Zellen beider Tumorarten gehören indessen nicht nur auf Grund ihrer morphologischen Eigenschaften, sondern auch nach ihrem biologischen Verhalten in die gleiche Gruppe. Beide Tumorarten sind nämlich durch ihren hohen Pigmentgehalt gekennzeichnet. Das Pigment findet sich in Form von größenkleineren Pigmentschollen in den Geschwulstzellen selbst und dieser Umstand spricht für die speichernde, bzw. phagocitierende Fähigkeit der Zellen. *Wir müssen also sowohl im Falle des Hämangioendothelioms der Leber wie auch im Falle der Epulis die Gewächszellen als Reticuloendothelien, bzw. als deren Abkömmlinge auffassen.* Beide Geschwülste stimmen untereinander auch darin überein, daß sie auf verschiedenen Stufen der Differenzierung stehen können, bzw. Übergänge zwischen den einzelnen Differenzierungsgraden zeigen. Während in den weniger differenzierten Teilen die Hohlräume vorherrschen und an cystischen Endothelbildungen reich sind, sind in den reiferen, weiter differenzierten Teilen die Hohlräume fast vollständig verschwunden, die Wucherung der endothelialen Tumorzellen führt zur Entstehung solider Nester; gleichzeitig vermehrt sich das kollagenreiche Bindegewebe immer mehr. Auf dem niedrigsten Differenzierungsgrad stehen die Gewebelemente des an dritter Stelle beschriebenen Epulisfalles. Hier müssen wir die Endothelzellen der sinuösen Räume nahezu als gleichwertig mit den

Sinuszellen der Milz oder mit den *Kupfferschen* Zellen der Leber ansprechen. Wenn aber das Hämangioendotheliom aus den *Kupfferschen* Sternzellen hervorgeht, so können wir nicht mit der einfachen Feststellung der Ähnlichkeit zwischen Hämangioendotheliom und Epulis stehen bleiben, sondern wir müssen auch gleichartige formalgenetische Verhältnisse annehmen. Wir kommen demnach zum Schluß, daß sowohl das *Hämangioendotheliom der Leber wie auch die Epulis des Kieferknochens zu den Gewächsen des Reticuloendothels zu rechnen sind. Das Gewebe, aus welchem die Epulis hervorgeht, ist meiner Ansicht nach im Reticuloendothel des Knochenmarks, im Processus alveolaris zu suchen.* Diese Auffassung steht im Einklang sowohl mit allen morphologischen Eigenheiten der Geschwulst wie auch mit allen bisherigen Erfahrungen über seine Entstehungsweise. Ich möchte noch bemerken, daß meine Auffassung nicht im Widerspruch steht mit der Ansicht jener Forscher, die als Ausgangspunkt der Geschwulst das alveolare Periodontium bzw. das Ligamentum circulare dentis betrachten. Wir wissen nämlich, daß dieses bindegewebige Netz einer der gefäßreichsten Teile ist und sogar unter gewissen physiologischen Bedingungen neben kleinzelligen Einlagerungen Riesenzellen (Odontoklasten) enthält (*Lenhossék*). Daneben sehen wir zumeist in Folge der eigenartigen entwicklungsgeschichtlichen Verhältnisse Epithelnester und -stränge (*Malassez*: „*débris épithéliaux paradentaires*“). Wenn aber ektodermale und mesenchymale Elemente im Laufe der Entwicklung beieinander sind, so müssen wir die bei der Vermischung entstehenden kleineren Unregelmäßigkeiten, die wir nach *Albrecht* als „*Hamartien*“, als Gewebsmißbildungen bezeichnen, als häufige Erscheinungen in Kauf nehmen. Damit wird auch die Forderung von *Aschoff* erfüllt, der bei der Entstehung der Epulis das Zusammenreffen von allgemeiner und örtlicher Veranlagung annimmt.

2. Das Riesenzellensarkom der Röhrenknochen.

Wenn wir die Epulis als eine Geschwulst des Knochenmark-Reticuloendothels auffassen, so darf gefolgt werden, daß solche Geschwülste wohl nicht nur am Kieferknochen, sondern auch an anderen Stellen vorkommen, wo sich Knochenmark befindet. Das ist tatsächlich der Fall. Neuere Autoren machen darauf aufmerksam, daß die Epulis sarcomatosa keine echte Geschwulst ist, sondern die lokale Manifestation einer Knochensystemerkrankung, der *Recklinghausenschen* „*Ostitis fibrosa chronica*“. Es genügt auf die sog. braunen Tumoren der Röhrenknochen hinzuweisen. Ich selbst hatte leider nicht viel Gelegenheit, die Ostitis fibrosa genauer zu studieren, doch scheint es mir sehr wahrscheinlich, daß es sich um eine generalisierte hyperplastische Systemerkrankung des Knochenmark-Reticuloendothels handelt, welche schließlich durch Differenzierung zur Fibrose führt. Das Reticuloendothel ist das am

meisten pluripotente Element des Knochenmarks. Nichts wäre verständlicher, als wenn bei dieser Krankheit die innersekretorischen Korrelationsänderungen in erster Linie auf diese Gewebsart wirkten. Solche korrelativen Beziehungen finden sich auch bei der Epulis. Ich verweise auf die Beeinflussung des Geschwulstwachstums durch Menstruation und Schwangerschaft. An den Diaphysenenden der Röhrenknochen kommen aber auch zentrale Riesenzellensarkome vor, die zur *Recklinghausenschen* Krankheit nicht in Beziehung stehen. Sie haben ihren Ausgangspunkt im Knochenmark; durch periostale Schalenbildung kommt es zur Auftreibung der Knochen. Im folgenden sei ein einschlägiger Fall mitgeteilt. Das Gewächs stammt aus einem Phalanx der linken Hand eines jungen Mädchens.

Cs. A. (No. 5017). Die charakteristischen Teile der Geschwulst sind von verschieden großen Hohlräumen mit zerfetzten Wandungen durchsetzt. Das Bild entspricht dem Bilde eines kavernösen Gewebes. Die Hohlräume sind von kollagenreichem Bindegewebe umgeben, welches in parallelen Strängen angeordnet, konzentrische Ringe bildet. Die Wände sind ein- oder mehrschichtig von ziemlich vielgestaltigen Zellen ausgekleidet. Sie zeigen nach Form und Größe die verschiedensten Variationen. Kern verhältnismäßig groß, blasig, das Chromatin fein verteilt, Kernkörperchen recht deutlich. Protoplasma im allgemeinen hell, fein gekörnt. Zwischen den Zellen in großer Anzahl vielkerniger verschieden große Riesenzellen, mit dunklerem oder mit hellerem Protoplasma (Abb. 7). Ein Teil der Riesenzellen sitzt an der Wand, sie sind in die Länge gezogen. Andere liegen frei im Lumen und haben eine unregelmäßig gestaltete Form. Die Zellen sind zweifellos endothelialen Ursprungs. In diesem Sinne sind jene hie und da auffindbaren Bilder zu deuten, in welchen die Hohlräume von typischen, in die Länge gezogenen spindelförmigen Intimaendothelien ausgekleidet sind, deren Übergänge zur Riesenzelle sind von Schritt zu Schritt zu verfolgen (Abb. 8). Die reticuloendotheliale Natur der Zellen wird auch dadurch bewiesen, daß sie an einzelnen Stellen massenhaft Pigment enthalten.

An anderen Stellen sind Hohlräume nicht mehr zu sehen. An ihrer Stelle liegen Zellnester, die sich aus ähnlichen Zellen zusammensetzen, wie wir sie soeben beschrieben haben. Zweifellos handelt es sich um Geschwulstzellen endothelialen Ursprungs, die infolge lebhafter Wucherung die Hohlräume vollständig ausgefüllt haben. Dafür sprechen auch Abschnitte, in denen die anscheinend soliden Zellnester durch schmale, längliche spindelförmige Endothelzellen umgrenzt sind. Die Gewebsteile mit den soliden Nestern ähneln auf den ersten Anblick einem Carcinoma scirrhosum, nur die Eigenheiten der Zellen und die charakteristischen Riesenzellen lassen den mesenchymalen Ursprung erkennen. Schließlich sieht man Stellen, wo nur faseriges Gewebe vorhanden ist, darin höchstens einige längliche Zellgruppen. Solche Stellen sind von faserigen Fibromen bzw. bei Vorhandensein des Polymorphismus und der Riesenzellen, vom Fibrosarkom nicht zu unterscheiden.

Wie wir sehen, ist diese Gewächsart vom Bilde der typischen Epulis kaum zu unterscheiden. Wir finden dieselben kavernösen Räume, dieselben auskleidenden wuchernden Endothelien. Daß diese zu den Reticuloendothelien gehören, verrät unter anderem auch ihr hoher Pigmentgehalt. Das Geschwulstgewebe differenziert sich, es wird fibrös in der gleichen Weise, wie wir das bei der Epulis gesehen haben. Zur Vermeidung von

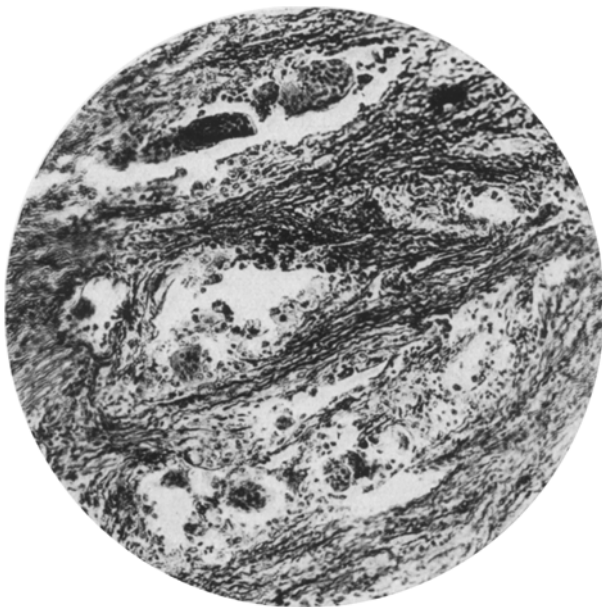


Abb. 7.

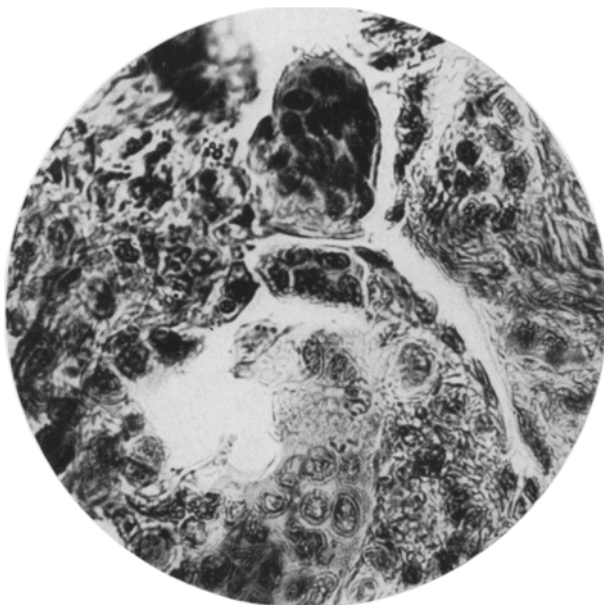


Abb. 8.

Mißverständnissen sei nebenbei bemerkt, daß sich das Gesagte selbstverständlich nicht auf die echten Sarkome des Knochens bezieht, die freilich auch Riesenzellen enthalten können.

Im vorausgehenden habe ich versucht, eine Erklärung zu geben dafür, daß ich diesen Abschnitt mit dem Titel „Riesenzellensarkom des Knochenmarkes“ versehen habe. Ich habe versucht nachzuweisen, daß die *Epulis sarcomatosa* des Alveolarfortsatzes, das Riesenzellensarkom des Röhrenknochenmarkes, die sog. „braunen Tumoren“ der Ostitis fibrosa, progressive hyperplastische Prozesse ein- und desselben Systems, des reticulo-endothelialen Systems darstellen. Neuere Forscher wollen den blastomatösen Charakter dieser Prozesse nicht anerkennen, sondern betrachten sie eher als entzündlich-granulomatöse Vorgänge. So spricht auch *Aschoff* selbst von „Granuloma gigantocellulare“. Wenn auch diese neueren Ansichten an sich viel Verlockendes haben, so möchte ich doch eine gewisse Zurückhaltung ihnen gegenüber für angezeigt halten. So lange wir nicht alle Kriterien der primären Entzündung nachweisen können, und solange wir über die Natur des auslösenden Reizes nicht genau unterrichtet sind, ist es wohl richtiger, den einfachen, nichts präjudizierenden Ausdruck „hyperplastischer Vorgang“ beizubehalten. Da wir aber weder in den Riesenzellensarkomen des Röhrenknochenmarkes noch in der *Epulis* Rückbildungserscheinungen zu sehen pflegen, halte ich es doch für wahrscheinlicher, daß wir bei diesen Prozessen echten neoplastischen Gewebswucherungen gegenüber stehen.

Schrifttum.

Albertini, A. v.: Ref. Zbl. Path. 1928. — *Aschoff*: Lehrbuch 1928. — *Balogh, K.*: Fogorv. Szemle (ung.) 17 (1924). — *Borst*: Aschoffs Lehrbuch, I. Band, 1928. — *Brosch*: Virchows Arch. 144, (1896). — *Lenhossék*: Handbuch der Zahnheilkunde. Dr. Scheff† 1922. — *Ritter*: Dtsch. Z. Chirurg. 54 (1899–1900). — *Rywikind*: Virchows Arch. 263 (1927).
