

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin, Charité Krankenhaus
[Direktor: Prof. Dr. R. R. Roeßle].)

Weitere Beiträge zur Kenntnis des Retothelsarkoms der Lymphknoten und anderer Lymphoiden-Organe.

Von

Dr. Frédéric Roulet,
Oberarzt am Institut.

Mit 15 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 3. Juni 1932.)

Unter dem Namen „Retothelsarkom“ habe ich in einer früheren Arbeit¹ eine neue Geschwulstform vom gewöhnlichen Lymphosarkom der Lymphknoten und der lymphathischen Gewebsbildung zu trennen versucht; während das Lymphosarkom hauptsächlich aus Zellarten lymphoider Abstammung zusammengesetzt ist, sind es im Retothelsarkom die Gerüstzellen, die *Retothelien*, d. h. die Belagzellen des Gitterfasergerüstes, welche den Hauptanteil, wenn nicht überhaupt die ganze Masse der Wucherungen bilden. Damals hatte ich beide Gruppen dieser lymphoidogenen Geschwülste auch in prognostischer Hinsicht zu trennen versucht und dem Retothelsarkom eine günstigere Voraussage zugeschrieben. Die Erfahrungen von 2 Jahren, um dies gleich vorwegzunehmen, haben aber bewiesen, daß man auch beim Retothelsarkom, besonders in seiner Bauchform sowie bei der Lokalisation auf die Gaumenmandeln, mit der Voraussage zurückhaltend sein muß. Die Untersuchung des bunten Geschwulstmaterials der Berliner Charité hat es mit sich gebracht, daß eine ganze Anzahl neuerer und wie mir scheint wichtiger Fälle solcher Lymphknotengeschwülste beobachtet werden konnte, die eine ausführliche Mitteilung gewissermaßen als Ergänzung meiner ersten Veröffentlichung rechtfertigen.

Fall 1. E.-Nr. 744/31. 55jähriger Arbeiter (Material vom Stadtkrankenhaus Brandenburg zur Untersuchung eingesandt)². 3 Wochen vor Spitäleintritt eine Geschwulst der rechten Achselhöhle bemerkt; ziehende bis in den Arm reichende Schmerzen. Bei der Untersuchung eine hühnereigroße, mäßig verschiebbliche, etwas knollige, nur wenig druckempfindliche Geschwulst festgestellt. Lymphknoten des

¹ Roulet, Frédéric: Virchows Arch. 277, H. 1, 15 (1930).

² Für die Überlassung des Materials unter Angaben der Krankengeschichte bin ich Herrn Oberarzt Dr. Sturm in Brandenburg zu Dank verpflichtet.

Halses nicht vergrößert, leichte Vergrößerung der Leistenlymphknoten. Blutbild: Hb. 85%, Senkung 18 mm in einer Stunde (Differenzierung und Zählung der Blutkörperchen nicht vorgenommen). Temperatur zwischen 36,6 und 37,2. *Operation* (Avertinnarkose): Entfernung einer über hühnereigroßen, leicht ausschälbaren Geschwulst, bestehend aus mehreren großen zusammenverbackenen, weißlichen, nicht sehr festen Lymphknoten. Entlassung 20 Tage später. 1 Monat nach der Operation Wiederaufnahme mit starker Schwellung des ganzen rechten Armes und der rechten Seite, Temperatur zwischen 35,2 und 38,5. Keine Geschwülste beim Tasten feststellbar, kein örtlicher Rückfall. Nach einigen Tagen unter Erscheinungen von Kreislaufschwäche gestorben. *Keine Sektion.*

Histologische Untersuchung. Geschwulstgewebe besteht aus großen verästelten Zellen in reinem syncytialem Verband, mit ziemlich kurzen plumpen anastomosierenden Ausläufern. Vielfach sind die Zellen so dicht gedrängt, daß keine Zellgrenzen zu sehen sind, oft handelt es sich dabei um große plasmatische Zellkomplexe mit großen, sehr scharf umgrenzten, blassen Kernen mit feinkörnigem Chromatin. Sehr reichliche atypische Kernteilungsfiguren, Pyknosen und Kernzerfall, hier und da mit größeren Nekrosen. Die Geschwulst fließt sozusagen in das umliegende Gewebe hinein und zieht sich oft den Gefäßnen entlang. Mehrkernige Riesenzellen von ungewöhnlicher, großer Gestalt nicht selten. Diese Zellen gliedern sich einem sehr dichten, äußerst feinfaserigem und engmaschigem Reticulumfaserwerk an, die Ausläufer der Zellen ziehen sich den Fasern entlang, oder umschließen sie sogar. In den Gerüstmaschen nur sehr spärliche Lymphocyten.

Fall 2. 72jähriger Landwirt. Aus der Familienvorgeschichte zu erheben, daß der Vater an Mundhöhlenkrebs, die Mutter an Magenkrebs gestorben sind. Etwa 14 Monate vor dem Tode eine erbsengroße Geschwulst der rechten Achselhöhle bemerkt, die rasch wuchs. 6 Monate später hühnereigroß. Beim Eintritt, 1 Jahr, nachdem die Geschwulst bemerkt, etwa kindskopfgroß, von stark gespannter Haut bedeckt und durch diese bläulichrot durchschimmernd; fühlt sich hart an, auf der Unterfläche gar nicht verschieblich. Nach einem Probeinstich wird ein Sarkom angenommen. Kräftige *Behandlung mit Isaminblau* und im Verlauf eines Monates nach 11 Einspritzungen die Geschwulst auffallend stark blau gefärbt. *Blutbefund* beim Eintritt. Rote Blutkörperchen: 3,8 Mill. Hb. 63%, Leukozyten 10400. Diff.: Baso. 0, Eosino. 4, Myelo. 0., Jungendl. 0. Stabk. 9, Segm. 67, Lympho. 13, Mono. 7. 12 Tage vor dem Tode: Baso. 0, Eosino. 1, Myelo. 0, Jugendl. 0, Stabk. 3, Segm. 84, Lympho. 9, Mono. 3. Kurz vor dem Tode Erweichung der Geschwulst mit Durchbruch der Haut.

Sektion. S.-Nr. 185/31. Gut doppelfaustgroße, den ganzen Raum der Achselhöhle ausfüllende und mit den benachbarten Weichteilen der Brustwand bis in Höhe der 4.—5. Rippe verwachsene Geschwulst. In der oberen Schlüsselbeingrube nichts von lebender Geschwulst. Auf Einschnitten vollkommen bröcklige erweichte Massen und auf Gesamtdurchschnitten die Grenze und die Umgebung, zum Teil auch die innersten Teile stark hellblau gefärbt. Keine anderen Geschwulstknoten im Körper.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Fast kopfgroßes, völlig erweichtes Retothelsarkom der rechten Achselhöhle mit starker therapeutischer Isaminblauauffärbung, besonders seiner Randzone (*keine Metastasen*). Isaminblau gefärbtes Gliom des vordersten Balkens. Schwere chronisches und akutes Lungennemphysem mit chronischer und akuter schleimig-eitriger Bronchitis. Erweiterung und Hypertrophie des rechten Herzens. Mäßige chronische und akute Blutstauung der Leber. Starungshyperämie und leichte chronische infektiöse Hyperplasie der Milz, Erschlaffung des Herzens infolge schwerer brauner und trüber Entartung des Herzmuskels. Allgemeine Abzehrung und Anämie. Terminale Bronchopneumonie der Basis des rechten Unterlappens.

Histologische Untersuchung. Zwischen den großen blau gefärbten und sehr weichen Nekrosen nur noch sehr spärliche lebende Geschwulstbezirke übrig. Diese bestehen aus meist großen, verästelten, in syncytialen Verbänden anastomosierenden Zellen mit vielgestaltigem Kern; die zahlreichen Zellfortsätze, teils breit, teils dünn und lang ausgezogen, verlaufen vielfach zarten Fäserchen entlang, welche sich nur mittels Silberimprägnationsmethoden darstellen lassen (Abb. 1). Die großen Kerne eiförmig oder rundlich mit deutlicher, ziemlich dicker Membran, das Chromatin feinstaubig verteilt oder zentral in größeren Schollen angesammelt. Hier

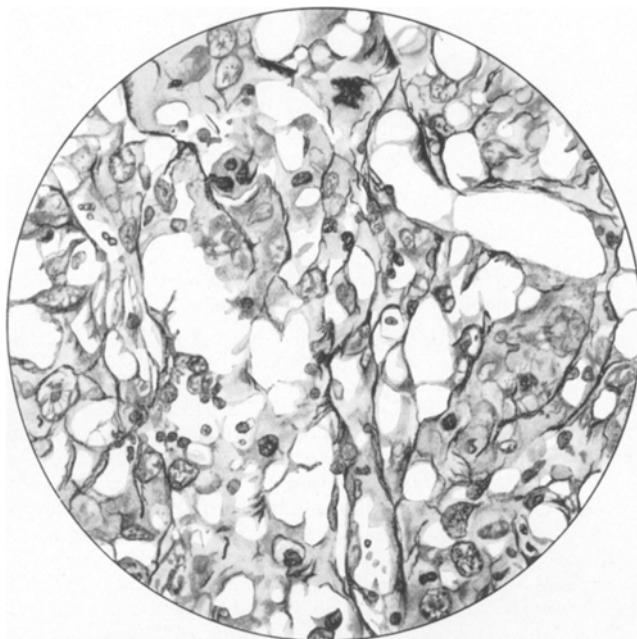


Abb. 1. Sekt.-Nr. 185/31. Retothelsarkom der Achsellymphknoten. Dichtes Netz großer anastomosierender Zellen, deren Ausläufer sich einem Fasergerüst anpassen. Silberimprägnation nach Foot. Hämatox. Leitz Ok. 3, Obj. 6 ×.

und da ein fuchsinophiles kugeliges Kernkörperchen. Vielfach atypische Mitosen mit 3 oder 4 Spindeln. Vielgestaltigkeit der Zellen und insbesondere deren Kerne sehr groß, Riesenzellen mit mehreren Kernen nicht selten. Solche großen Exemplare stehen auch mit den übrigen Zellen in Verband. Zwischen den Geschwulstzellen nur vereinzelte Rundzellen, meist Lymphocyten. An der Grenze der Nekrosen reichlich gelapptkernige Leukocyten. An einigen Stellen sehr reichliche Aufnahme von Kerentrümmern und roten Blutkörperchen im Leib der Geschwulstzellen, insbesondere durch Zellen mit breiteren und kürzeren Ausläufern. Keine Neigung zu Loslösung dieser Zellen aus dem Verband.

Diese beiden Fälle bieten besonders typische histologische Bilder, in denen die syncytiale Natur der Zellverbände und die Vielgestaltigkeit, die verschiedenen Ausbildungsmöglichkeiten der wuchernden Retothelien gut zum Ausdruck kommen, vom einfachen sternförmigen Reticulocyt bis zu der mehrkernigen, oft sehr stark verzweigten Zelle,

mit Entartung zu mehrkernigen Riesenzellen. Weiter wird eine phagozytierende Tätigkeit in beiden Fällen stark entfaltet, vielleicht im zweiten Fall noch deutlicher durch die Speicherung des eingespritzten Isaminblaus. Mit bloßem Auge war die Geschwulst vollkommen blau, auch in den eingebetteten Stückchen fällt diese Färbung auf. Man kann sehr wohl den überaus starken nekrotischen Zerfall dieser Geschwulst auf die starke Speicherung zurückführen. Es mag aber dahin gestellt bleiben, ob ein solcher Untergang als Behandlungserfolg angesehen werden darf.

Beide Fälle sind dem *Urbild* (Fall 1 der ersten Arbeit) ungefähr gleichzustellen: Es handelt sich um eine reine Reticulumzellenwucherung mit Bewahrung einiger physiologischer Eigenschaften und morphologischer Kennzeichnung; sie unterscheiden sich aber von ihnen dadurch, daß eine bedeutend wildere und stärker atypische Zellzusammensetzung mit reichlichen Riesenzellen vorliegt mit Durchbruch durch die Lymphknotenkapsel.

Es folgen 3 Beobachtungen von Gaumenmandel- bzw. Epipharynxgeschwülsten, welche einem früher mitgeteilten Fall (Fall 2 der ersten Arbeit) nur in bezug auf die allgemeine zellige Zusammensetzung ähnlich erscheinen, während sie sich von ihm durch ihre besondere Bösartigkeit unterscheiden.

Fall 3. 74jähriger Packer. Lange wegen „Lymphosarkom“ der rechten Halsseite behandelt (Bestrahlung). Zuletzt wegen Atemnot eingeliefert, starb einige Stunden nach dem Eintritt in einem Husten- und Erstickungsanfall (die früheren Krankengeschichten nicht zugänglich). Einlieferungsdiagnose: Oesophaguscarcinom.

Sektion. S.-Nr. 623/30. Im Bereich der rechten Gaumenmandel ein walnußgroßer Geschwulstknoten mit unregelmäßig zerklüfteter Oberfläche; er springt stark in den Rachenraum hinein. In beiden Sinus Morgagni ebenfalls in die Lichtung hineinragende Geschwulstknoten. Aryepiglottische Falten geschwollen. In der rechten Halsseite mehrere zusammenfließende, mit der Hauptgeschwulst in Verbindung stehende, bis walnußgroße Geschwulstknoten mit weißlicher homogener Schnittfläche. Musc. sternocleidomastoid. durchsetzt. Rechtsseitige tiefe und oberflächliche cervicale Lymphknoten bis über walnußgroß, auf dem Schnitt blaß, derb, grauröthlich. In der rechten Schilddrüse ebenfalls einzelne Geschwulstknoten von Erbs- bis Haselnussgröße.

Pathologisch-anatomische Diagnose. *Retothelsarkom der rechten Gaumenmandel; Metastasen in den rechtsseitigen occipitalen, in den oberen tiefen und in den lateralen cervicalen Lymphknoten sowie im lockeren Bindegewebe der rechten Halsseite, im rechtsseitigen Musc. sternocleidomastoid., im rechten Schildrüsenlappen, im prälaryngealen Gewebe mit Einwucherung in die Sinus Morgagni, Durchwucherung der Haut hinter dem rechten Ohr. Ödem der aryepiglottischen Falten. Metastasen in den linksseitigen oberen tiefen cervicalen Lymphknoten. Metastasen im Bereich von zwei Dünndarmschlingen mit ringförmiger Infiltration ohne stärkere Gefäßverengung und erneuteten Tochterherden in den benachbarten Gekröselymphknoten. Säbelscheidenlufttröhre, chronisches Lungenemphysem. Beiderseitige Pleuraverwachsungen. Akute Erweiterung der rechten Herzkammer, braune Atrophie des Herzmuskels und der Leber.*

Histologische Untersuchung. Sie zeigt im Bereich der in der Geschwulst vollkommen eingenommenen rechten Gaumenmandel ein Gewächs, welches fast ausschließlich aus einer kurzspindeligen Zellart zusammengesetzt ist: Es sind ver-

ästelte, manchmal kurzspindelige Zellen mit großen Kernen und spärlichem Protoplasma. Sie hängen mit ihren kurzen Fortsätzen zusammen und treten in Verbindung mit einem engmaschigen Faserwerk; bei geeigneten Färbemethoden (Silberimprägnation, Anilinblau Methoden) kann man sich leicht davon überzeugen, daß die Zellfortsätze mit den zarten Fibrillen, die das Netz bilden, in inniger Verbindung stehen; einige Bilder sprechen für eine Differenzierung der Fäserchen an der äußeren Protoplasmazone. Die Zellkerne wechseln je nach der Stelle, die man untersucht, in bezug auf ihre Größe und Beschaffenheit: Meist zeichnen sie sich

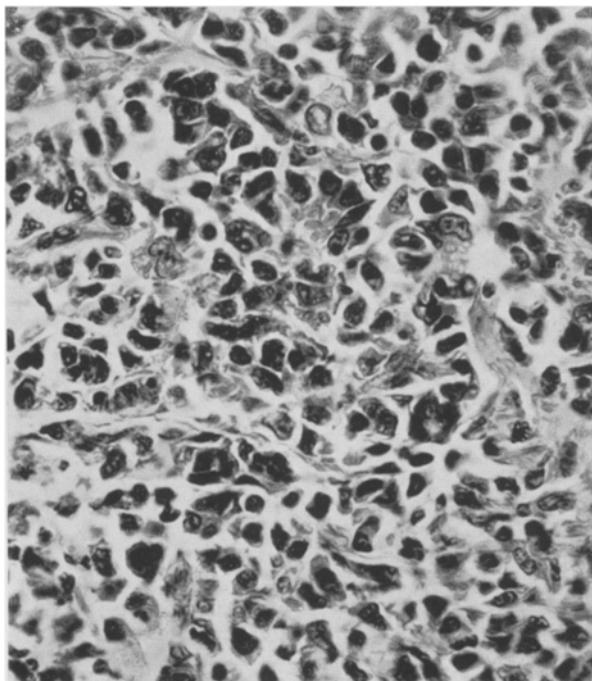


Abb. 2. Sekt.-Nr. 623/30. Retothelsarkom der Gaumenmandel. Geschwulst bei stärkerer Vergrößerung. Vielgestaltige Zellen in syncytialen Verbänden. Hämatox.-Eos. Zeiß Photo Ok. 6 x, Obj. Fluorit. 4,5. B.A. 80.

durch ihre zarte Kernmembran aus, sind eiförmig oder leicht gekerbt, nicht selten kommen mehr rundliche Formen vor. Chromatin grob oder feinkörnig mit einer oder zwei größeren Schollen. Weiter kleine mehrkernige Riesenzellen nicht selten, sowie vereinzelt vacuolär entartete Kerne (Abb. 2). Das Gerüst verdichtet sich im Bereich der Gaumenmandelbasis, wird faserig und dicker, die Fibrillen sind dann deutlich kollagen; die Maschen werden größer, das Geflecht weniger zart, die Zellen behalten ihre Formen.

Im Bereich der Durchsetzung des *M. sternocleidomastoideus* zeigt die Geschwulst denselben Aufbau mit zartem Reticulum. Die Muskelfasern gehen zugrunde, hin und wieder kommen Kernwucherungen am Pol atrophischer Fasern vor. Die Geschwulstzellen nagen die Fasern an und scheinen die Reste bis auf kleine braune Pigmentkörnchen vollkommen zu verzehren. Die Bilder, die an solchen Stellen vorkommen, könnten mit dem osteoklastischen Knochenabbau verglichen werden.

In den Lymphknotenmetastasen ist das Geschwulstgewebe dem des Hauptgewächses vollkommen ähnlich, es sind vielleicht etwas reichlichere mehrkernige Zellen vorhanden.

Die Darmgeschwulst und deren Metastasen zeigen dieselbe Zusammensetzung.

Fall 4. 11jähriger Arbeitersohn. Seit etwa 7 Wochen Kopfschmerzen, Fieber, leichte Schluckbeschwerden. Befund. Weicher Gaumen, besonders links durch

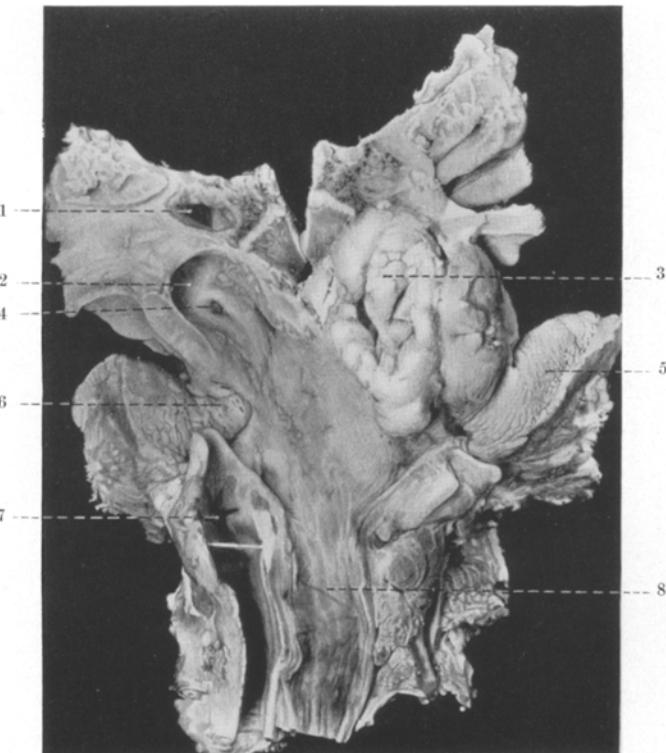


Abb. 3. Sekt.-Nr. 289/32. Retothelsarkom des Epipharynx (11jähr. Knabe). Nasenrachenraum von vorne aufgeschnitten.

1 Keilbeinhöhle; 2 rechte Choane; 3 Geschwulst; 4 Mündung der rechten Tuba Eustachi; 5 linke Zungenhälfte; 6 rechte Gaumenmandel; 7 Kehlkopf; 8 Speiseröhre.

Geschwulstmassen im Nasen-Rachenraum stark vorgewölbt. Nasenatmung fast vollkommen aufgehoben. Harte, nicht druckempfindliche Lymphknoten am Hals, besonders am linken Kieferwinkel. Parese des Glossopharyngeus und des Recurrens. Mehrere Probeausschnitte ohne sicheren Anhalt für bösartige Geschwulst. Trotzdem Radiumbestrahlungen, da der klinische Befund ohne Zweifel für eine bösartige Neubildung sprach. Zunehmende Gewichtsabnahme mit Temperaturerhöhung, zuletzt septisches Bild.

Sektion. S.-Nr. 289/32. Der ganze Epipharynx ausgefüllt durch eine weiße höckerige, zerklüftete, ziemlich feste Geschwulst, welche sich links breitbasig ansetzt, den Eingang zur Nasenhöhle auf dieser Seite vollkommen verstopt und scheinbar ununterbrochen auf die linke Gaumenmandel übergreift (Abb. 3); diese etwa

kirschgroß, von flacher dünner Schleimhaut überzogen, nicht zerklüftet; rechte Gaumenmandel klein, unverändert. Die Hauptgeschwulst an ihrem unteren Ende einen kurzen, pilzartig in den Rachen hineinragenden Zapfen bildend. Auf der linken Seite die tiefen oberen Halslymphknoten knollig vergrößert, auf dem Schnitt weißlich, fest, gleichmäßig von Geschwulstgewebe durchsetzt. Von der Mitte der Hauptmasse der Geschwulst aus, wo das Gewebe morsch erscheint,

kommt man mit einer Sonde ohne Schwierigkeiten in einen hinter dem Rachen liegenden Hohlraum, der von grünlichen übelriechenden Eitermassen gefüllt ist. Ähnliche Eitermassen auch im linken Sinus sigmoideus.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Großes knolliges Retothelsarkom des oberen Epipharynx mit zentraler Nekrose und von dort ausgehender gesenkter Phlegmone der linken Halsseite sowie mit retropharyngealer solcher bis etwa zum oberen Rand des Schlüsselbeins reichend; Vereiterung des linken Sinus sigmoideus, vereinzelte embolische Abscesse der Lungen. Große knollige Geschwulstmetastasen in den linksseitigen oberen Halslymphknoten. Schluckpneumonie mit beginnender Gangrängbildung in beiden Lungenunderlappen und trockener Pleuritis über dem ganzen linken Unterlappen; nicht ganz frische septische Schwellung der Milz. Schweres septisches Lungenedem, toxisches Ödem der Leber; Ödem und Trübung des Herzmuskels, starke Erweiterung der rechten Herzkammer. Trübung und Anämie der

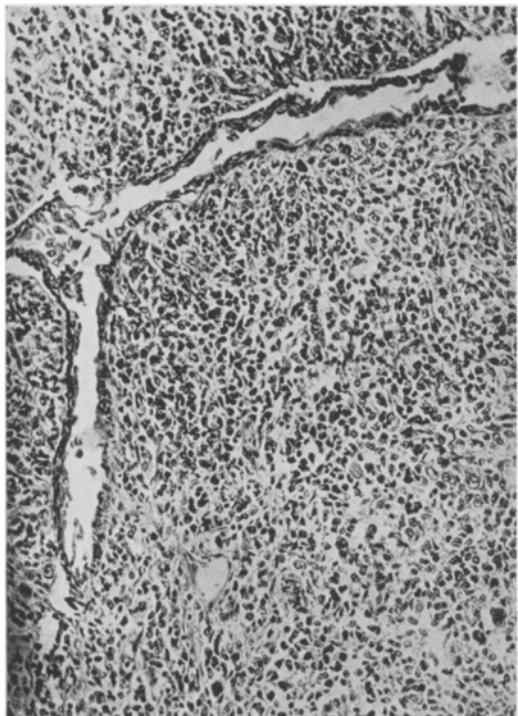


Abb. 4. Sekt.-Nr. 289/32. Retothelsarkom des Epipharynx. Durchsetzung der Gaumenmandel; das Plattenepithel nimmt an der Wucherung keinen Anteil. Hämatox.-Eos. Zeiß Photo Ok. 6×, Obj. apochr. 10 mm. B.A. 50.

Nieren. Hirnödem. Mäßige allgemeine Abzehrung und Anämie.

Histologische Untersuchung. *Hauptgeschwulst.* Unmittelbar unter dem teils verdünnten, teils fehlenden Plattenepithel der Schleimhaut eine zellreiche Wucherung vielgestaltiger Zellen; große unregelmäßig verzweigte, vielfach auch kurzspindelige Zellen, die sich auf ein engmaschiges retikuläres Fasersystem stützen; fingerförmige, überall ziemlich kurze Zellfortsätze ziehen sich den Fasern entlang. Hier und da besonders an einigen Stellen der Oberfläche auch kleine herdförmige faserarme Bezirke, mit reinem zelligem Syncytium. Im großen und ganzen das faserige Gerüst sehr stark entwickelt. Die Fäserchen meist dick, stark gewunden, hin und wieder in parallelen Zügen geordnet. Die Zellen mit nur sehr wenig Protoplasma, der Kern füllt fast den ganzen Zelleib aus; ist meist eiförmig, hier und da rund, vielfach sehr unregelmäßig gekerbt, oder bohnenförmig, seine Membran sehr deutlich, sehr dick. Das Chromatingerüst fein, netzhähnlich, mit einigen dickeren

Schollen und meist einem kugeligen acidophilen Kernkörperchen. Viele Teilungsfiguren. Überall ziehen sich in die Geschwulst hinein dünne Blutcapillaren, die in keiner besonderen Beziehung zu Geschwulstzellen stehen. Da und dort Lymphocytenhäufchen sowie vereinzelte Lymphzellen in den retikulären Geschwulstmassen. Oberflächlich vereinzelte nekrotische Bezirke. Nirgendwo nimmt das Epithel an der Wucherung teil (Abb. 4).

Metastase. Im allgemeinen denselben Zelltyp, etwas größer und regelmäßiger mit längeren Fortsätzen und noch deutlicheren syncytialen Verbänden. Kerne meist eiförmig oder rund. Die Zellen bilden dichte Stränge, zuerst in den Sinus des Lymphknotens, zeigen keine Zellgrenzen, hier und da zwischen ihnen Fibrillen, so daß schließlich das gleiche Bild wie in der Hauptgeschwulst entsteht. Vereinzelt, wie in dieser, mehrkernige Riesenzellen mit hyperchromatischen Kernen. Die nicht ergriffenen Lymphknotenteile mit deutlichem, regelrechtem Aufbau ohne Retikulumzellenhyperplasie.

Fall 5. 49jähriger Rohrleger. Mehrfache Entfernung von „Rachenpolypen“, zuerst im Alter von 16 Jahren, zuletzt einen Monat vor Spitäleintritt. Im Anschluß an diesen Eingriff starke Verhinderung der Nasenatmung, Sehbeschwerden. *Befund.* Große harte, den Nasen-Rachenraum scheinbar völlig ausfüllende, von eitrigem Sekret bedeckte Geschwulst. An der linken Halsseite bis zur Kinngegend vergrößerte, harte, noch verschiebbliche, nicht schmerzhafte Lymphknoten. Augenbewegungen rechts nach außen und oben ganz gering, nach innen nicht möglich; Pupille starr, Augapfel stark nach vorne gewölbt (Protrusio bulbi); Pupille leicht hervorragend und verwaschen, fast völlige Erblindung. Links: Bewegungen des Augapfels nur noch nach unten möglich, sonst Befund gleich wie rechts. Annahme einer Abducens- und Oculomotoriuslähmung. Probeausschnitt: „kleinzelliges dichtes Gewebe, mit Andeutung alveolärer Struktur“, es wurde ein Sarkom angenommen. Bestrahlungsbehandlung. Der Kranke wurde dabei sehr unruhig und starb plötzlich unter dem Bilde einer „akuten Psychose“.

Sektion. S.-Nr. 564/32. In den oberen Teilen des Rachens weißliche, die Lichtung fast ganz verlegende feste Geschwulstmassen, welche in innigem Zusammenhang mit dem Knochen stehen. Zwischen Rachendach und Türkensattel der Schädel von weißlichem Geschwulstgewebe durchwachsen; Keilbeinhöhlen nicht mehr auffindbar, Keilbeinkörper von ähnlichen, teils rötlichen und erweichten Gewebsmassen durchsetzt. In beiden Kieferhöhlen dicker gelber Eiter. Schädel: In der vorderen Schädelgrube, über dem Siebbein, sowie in der mittleren Schädelgrube und an der Austrittsstelle der Sehnerven ragt eine weiße feste plattenförmig ausgebreitete Neubildung in das Schädelinnere hinein; Hypophyse von unten her etwa zur Hälfte von der Geschwulst durchwachsen. Lymphknoten in der Gegend des Unterkiefers beidseits bis zu Kirschgröße vergrößert, auf dem Schnitt von weißen festen Geschwulstmassen durchsetzt, zum Teil vollkommen umgewandelt. Gaumenmandeln wenig hervorragend, nicht zerklüftet.

Pathologisch-anatomische Diagnose. *Retothelsarkom der Schädelbasis mit Verlegung des Epipharynx, Durchwachsung des Türkensattels und der benachbarten Nervenstämme (klinisch: Erblindung, Abducens- und Oculomotoriuslähmung); Verengerung der Nebenhöhlen, besonders der beiden Highmores-Höhlen, Durchwachsung der Keilbeinhöhlen. Zeichen früher vorgenommener teilweiser Entfernung der Geschwulst. Chronisches Lungenemphysem, beginnende hypostatische Pneumonie. Mäßige braune Atrophie des Herzmuskels.*

Histologische Untersuchung. *Hauptgeschwulst des Schädelgrundes.* Zellreiche Neubildung, mit locker liegenden, meist in syncytialen Verbänden zusammenhängenden, vielfach auch abgerundeten Zellen; Zelleib eckig oder sternförmig, Protoplasma homogen und blaß; die Fortsätze kurz und plump, nur selten schlank, ziehen sich stets den kleinen dünnen Fibrillen eines engmaschigen Gerüstes entlang. Kerne

im allgemeinen groß, meist bläß, eiförmig mit zartem Chromatingerüst; nicht selten aber gefaltete oder eingebuchtete chromatinreichere Kerne sowie mehrere unregelmäßige Kerne in einer einzigen nicht übergroßen Zelle. Die mehrkernigen Zellen meist abgerundet oder mit sehr kurzen Fortsätzen, nicht viel größer als die übrigen Bestandteile der Geschwulst. Kernkörperchen nicht immer deutlich, eckig oder kugelig; Kernmembran scharf gezeichnet. Zahlreiche vielfach hyperchromatische Mitosen. In den Maschen des Gerüstes abgerundete, meist groß- und dunkelkernige sowie in Zerfall begriffene Geschwulstzellen. Im Bereich der *Epipharynxschleimhaut* die Schleimdrüsen zuerst zerdrückt, dann vollkommen aufgelöst und verschwinden schließlich; Schleimhautoberfläche geschwürig.

Lymphknoten der Unterkiefergegend: Lymphoides Gewebe besteht nur noch aus kümmерlichen perivasculären Hüllen; Aufbau nicht mehr deutlich, das ganze Gewebe besteht nur noch aus gewucherten großen hyperplastischen Reticulumzellen, zum Teil mit ungleichgroßen und verklumpten Kernen. Kapsel überschritten, die Geschwulstzellen wachsen weiter fingerförmig sich ausbreitend in das Fettgewebe hinein. Die Zellen im allgemeinen mit denselben Eigenschaften wie in der Hauptgeschwulst: Eher große Kerne, kleiner Zelleib, kurze fingerförmige Fortsätze usw. Sehr reichliche Mitosen mit Riesenzellbildung.

Hypophyse. Hinterlappen vollkommen von Geschwulstgewebe ersetzt; im Vorderlappen fleckige nekrotische Bezirke (möglicherweise ischämische Nekrosen).

In morphologischer Hinsicht ist zu diesen 3 Fällen zu bemerken, daß wie in einem früheren Retothelsarkom der Gaumenmandel (Fall 2 der ersten Arbeit) die Zellform, welche im histologischen Bilde herrscht, eine ziemlich plumpe kurzspindelige Zelle mit kleinen fingerförmigen Ausläufern und unregelmäßig gestalteten Kernen ist. Die Kerne sind verhältnismäßig groß, füllen den Zelleib fast vollkommen aus und erscheinen leicht hyperchromatisch mit dicker, ziemlich starker Membran. Sie zeigen meist nicht die scharfe und feinste netzförmige Chromatinstruktur, die in den ersten Fällen so deutlich vorhanden ist. Auch die Geschwulst im ganzen macht einen viel zellreicherem Eindruck. Daß diese Zellen in netzhähnlichem Verband stehen, zeigen Abb. 2 u. 4, besonders gut. Diese 3 Fälle von primären Geschwülsten des lymphatischen Gewebes des Rachens sind durch ihren bösartigen Charakter gekennzeichnet, in allen Fällen konnte man Metastasen feststellen, im Fall 3 sogar eine Darmmetastase, in Fall 5 eine vollkommene Durchwachung der Schädelbasis.

Die weiteren Fälle sind durch eine mehr *systemartige Ausbreitung* oder wenigstens durch ein systematisiertes Befallensein von Organgruppen gekennzeichnet und bieten Bilder, die manchmal, wie weiter unten ausführlich erörtert werden soll, an diffuse Retikulosen erinnern.

Fall 6. 44jährige Krankenpflegerin. 9 Monate vor dem Tode beim Umlagern eines Kranken gefallen. Stoß in die Oberbauchgegend. Einen Monat später beginnende Beschwerden: Appetitlosigkeit, Schmerzen der rechten Bauchseite, starke Gewichtsabnahme (12 kg in 6 Monaten). Beim Eintritt: Leber stark vergrößert, derb, höckerig. Milz deutlich tastbar. Blutbefund: Rote Blutkörperchen 3,3 Mill., Hb. 63%, F. I. 0,9, Leukocyten 6575, Baso. 1, Eos. 4, Stabk. 5, Segm. 58, Lympho. 26, Mono. 6. Im Harn Urobilin +. Ödeme der unteren Gliedmaßen. Nach und nach starker Ascites. Probelaparotomie: Große knollig veränderte Leber.

Die histologische Untersuchung eines Probeausschnittes: „Sarkom mit spindeligen in Verband stehenden Zellen, Ausgangspunkt fraglich.“ Allgemeinzustand immer schlechter. Ödeme nehmen zu. Ascites blutig. In 2 Monaten fortschreitender Verfall, Körpertemperatur leicht erhöht, Sinken des Pulses, Zeichen von Herzschwäche. Blutbild bis zum Tode unverändert.

Sektion. S.-Nr. 277/31. An der Leberpforte bis reichlich walnußgroße, weiße, etwas derbe gleichmäßig veränderte Lymphknoten, die an der Bauchspeicheldrüse und in der Umgebung des Zwölffingerdarmes etwa Kirschgröße erreichen, auf der Schnittfläche gleichmäßig weißlich, leicht körnig sind. Die paraaortalen Lymphknotenketten in große derbe Pakete umgewandelt, die die Aorta und die untere Hohlvene ummauern; auf dem Schnitt trockene weiße, leicht körnige Beschaffenheit. Halslymphknoten bis etwa bohnengroß, grau und schwarz marmoriert, ziemlich feucht, weich, desgleichen die Lymphknoten des Lungenlymphabflusses. Gekröselymphknoten nicht vergrößert. Milz: 635 g schwer, Kapsel zart, außer einer scharf umschriebenen Verdickung von knorpelähnlicher Beschaffenheit am oberen Pol. An mehreren Stellen durch die Kapsel sichtbar bis kirschgroße weiße Knoten. Auf der Schnittfläche das Milzgewebe von zahlreichen scharf umschriebenen bis walnußgroßen weißen Knoten durchsetzt mit leicht gelappetem Bau. Übriges Milzgewebe dazwischen graurot von miliaren weißgrauen, gleichmäßig über die ganze Schnittfläche verteilten solchen Herdchen durchsetzt. *Leber:* Außerordentlich stark vergrößert (5300 g); Rand stumpf. Durch die im ganzen zarte Kapsel zahllose erbsen- bis kleinapfelgroße weiße Knoten, vielfach mit blutigem Hof und nabelähnlicher zentraler Eindellung. *Schnittfläche:* Das ganze Gewebe von derartigen Knoten durchsetzt. Erhaltenes Lebergewebe mit grober Läppchenzeichnung. *Knochenmark:* Im Femur rot, weich, in der Wirbelsäule keinerlei Metastasen. Keine sonstigen Organmetastasen.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Retothelsarkom mit ausgedehnter Durchsetzung der stark vergrößerten paraaortalen, pankreatischen, duodenalen, gastrischen und portalen Lymphknoten; ausgedehnte Geschwulstknoten der stark vergrößerten Leber, reichliche große Metastasen der Milz, vorwiegend folliculäre Hyperplasie der Milz. Mucosuspneumonie beider Lungenoberlappen und Herdpneumonien beider Unterlappen mit beiderseitiger Pleuritis. Lungenödem. Starke Schwellung der tracheobronchialen und pulmonalen Lymphknoten. Geringe Hypertrophie der rechten Herzwand, Erschlaffung des Herzmuskels. Subakute Stauung der abdominalen Organe. Wandständige Thrombose beider Schenkelvenen, Ödeme der Beine. Ascites, starke allgemeine Abmagerung.

Histologische Untersuchung. Die Bilder je nach dem untersuchten Lymphknoten etwas verschieden, es lassen sich doch immer wieder dieselben Zellverbände mit ähnlichen morphologischen Eigenschaften umgrenzen, so daß sämtliche Stufen einer zuerst mehr gewöhnlichen, bald aber atypisch werdenden Retothelyhyperplasie zutage treten. In den paraaortalen Lymphknoten z. B. zunächst zwischen den lymphocytenreichen Marksträngen lockere hellere Zellstraßen, die den Sinus entsprechen. Die Markstränge verschmälern sich immer mehr und werden allmählich durch die Verbreiterung der helleren Bezirke vollkommen verdrückt. Diese hellen Straßen (Abb. 5) bestehen aus großen geschwollenen Reticulumzellen im typischen, ziemlich lockeren netzähnlichen Verband. Zwischen ihnen liegen noch reichliche Lymphzellen. Diese Verbände verdichten sich nach und nach, die Zellen werden reichlicher, liegen näher nebeneinander, die Maschen werden enger, die Lymphocyten verschwinden schließlich, wenn die Verbände in kompakte Zellwucherungen umgewandelt sind. Schon frühzeitig können zwischen den zuerst typischen nur hyperplastischen Reticulumzellen mit ihrem regelmäßigen, eher blassen, scharf umrandeten Kern, größere mehrkernige Typen auftreten, die vielfach an Sternbergsche Riesenzellen erinnern, später jedoch vielgestaltiger und auch viel größer werden, um dann nach vor sich gegangener Kernpyknose zu zerfallen (Abb. 6).

Nach und nach werden die Lymphknoten in zellreiche knollige Geschwülste umgewandelt, wo die Reticulumzellwucherungen diffus vor sich gehen mit verästelten, teils dicht stehenden, teils mehr lockeren Zellen, vielfach mit Riesenzellen, die eine groteske Gestalt annehmen, weiter mit Abschilferungen und Abrundung großer Zellen innerhalb der Maschen. Die morphologischen Eigenschaften der Geschwulstzellen sind dann überall ziemlich gleich: Verhältnismäßig großer Kern mit scharfer Kernmembran, ziemlich dichtes, zuweilen auch staubartiges Chromatin,

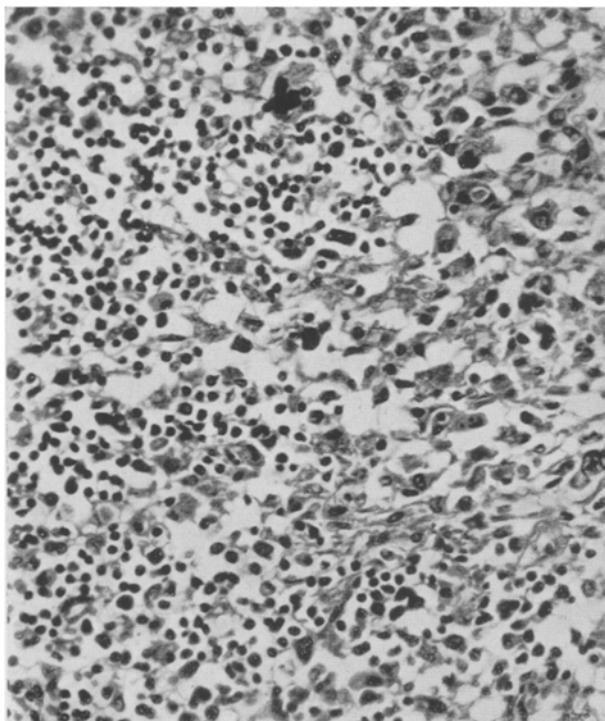


Abb. 5. Sekt.-Nr. 277/31. Retothelsarkom in paraaortalen Lymphknoten. Anfänge der Retothelwucherung; großzellige Umwandlung und beginnende Vielgestaltigkeit der Reticulumzellen. Links noch reichlich Lymphocyten. Oben Riesenzelle. Hämatox.-Eos. Zeiß Photo Ok. 6×, Obj. apochr. 20 mm. B.A. 80.

feinkörniges acidophiles Protoplasma mit Ausläufern, hier und da von feinen Fetttröpfchen beladen. Überall ist dem syncytialen Zellnetz ein mehr oder weniger dichtes engmaschiges Fasernetz angepaßt, die Fasern in engem Zusammenhang mit den Zellausläufern.

Die Bösartigkeit dieses Vorgangs ist durch das Überschreiten der Kapsel, die Einwucherung in das benachbarte Fettgewebe und durch Metastasenbildung mit demselben Aufbau gekennzeichnet. Die Lebermetastasen (Abb. 7) z. B. zeigen ein Geflecht großer hellkerniger und verästelter Zellen, die schon in dem durch Probeausschneidung gewonnenen Präparat zu sehen waren (Abb. 8), hier allerdings mit sehr langen Ausläufern und in dicht stehendem Verband, mit zahlreichen Pyknosen. In der Milz, wo im allgemeinen eine dichte Fibrose vorliegt mit dickwandigen Sinus, finden sich alle Übergänge von beginnender geschwulstmäßiger Umwandlung der

Lymphknötchen bis zu großen zerstörenden Geschwulstknoten. Somit entsteht ein sehr buntes histologisches Bild (Abb. 9): Seltene gesunde Knötchen mit deutlichem Bau, meist aber mit Sklerose, weiter etwas größere solche mit großzelliger Umwandlung der Reticulumzellen, mit frühzeitigem Auftreten von großen Zellformen und Verdrängung der Lymphzellen an die äußere Grenze; dann Vergrößerung

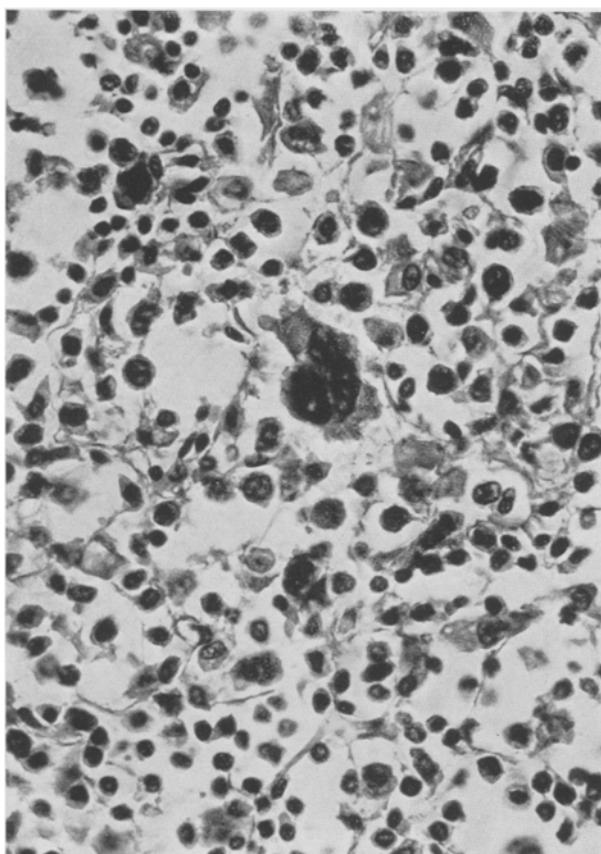


Abb. 6. Sekt.-Nr. 277/31. Retothelsarkom der paraaortalen Lymphknoten. Lockeres Zellgerüst mit deutlichen Verbindungen zum Reticulum. Einige Riesenzellen. Hämatox.-Eos. Zeiß Photo Ok. 6×. Fluorit. 4,5. B.A. 70.

des ganzen Knötchens, welches heller als das übrige Gewebe erscheint (lockeres zelliges Netz), um sich schließlich knollig zu gestalten mit Neigung zur Durchsetzung der benachbarten Pulpa. Die Wucherung umgreift die Trabekel, umhüllt wallartig die Zentralarteriolen, bleibt zunächst knötchenartig auf die Follikel beschränkt, um bald in die Pulpa auszustrahlen. Sie besteht immer aus großen netzartig zusammen verbundenen Zellen, welche dieselbe Gestalt wie die Geschwulstzellen der Lymphknoten aufweisen. Zwischen diesen Zellen, in den Maschen, reichlich pyknotische Lymphocyten und Kernrümmer von abgestorbenen Geschwulstzellen. Die Trabekel von der Wucherung umgeben, ausnahmsweise aufgesplittet und von neugebildeten Zellen durchsetzt. Sinus meist deutlich, ihre Endothelien groß,

scharf in die Lichtung vorgebuckelt, ohne sichtbare Übergänge zu Gewächszellen.
Knochenmark: Gemischtes, leicht hyperplastisches Mark ohne Wucherung von Reticulumzellen. Viele Knochenmarksriesenzellen, besonders reichliche junge Formen und Vorstufen.

Dieser Fall zeigt eine ausgedehnte Geschwulstbildung, die sich besonders in den Lymphknoten des Bauchraumes entwickelt hat mit zahlreichen Leber- und Milzmetastasen, sowie mit vereinzelten solchen

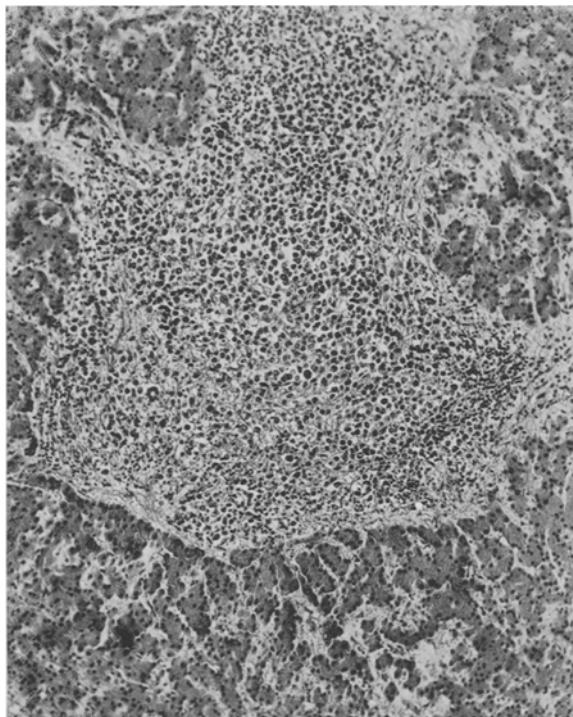


Abb. 7. Sekt.-Nr. 277/31. Retothelsarkommetastase in der Leber. Breite Infiltration der Glissonschen Scheide. Hämatox.-Eosin. Zeiß Photo Ok. 6 ×, Obj. apochr. 16 mm. B.A. 53.

in Halslymphknoten. *Es lassen sich alle Übergänge von einer leichten hyperplastischen bis zu der geschwulstmäßigen Wucherung der Retothelien nachweisen*, so daß man zuerst, wenn nur vereinzelte Lymphknoten, in welchen noch keine Kapseldurchwachung vorliegt, betrachtet werden, an eine reine „Retikulose“ denken könnte. Diese einfache Gerüstzellenhyperplasie, die insbesondere in einzelnen paraaortalen und in den Halslymphknoten vorkommt, ist zuerst auf die Sinus beschränkt, sie zeigt sehr bald ungeheuerlich große mehrkernige Zellen, welche immer noch durch ihre Ausläufer mit dem allgemeinen lockeren Zellverband in Verbindung stehen. Schließlich, nachdem auch die Markstränge und die Randknötchen ergriffen worden sind, entsteht eine

atypische Wucherung: Die Zellen bieten ein verwildertes Bild mit sehr großen hyperchromatischen Kernen, mit Kernvakuolisierung, Pyknosen, zahlreichen zum Teil atypischen Kernteilungen usw., ohne ihre Beziehungen zu einem feinfaserigen Gerüst, welches mit der Geschwulst

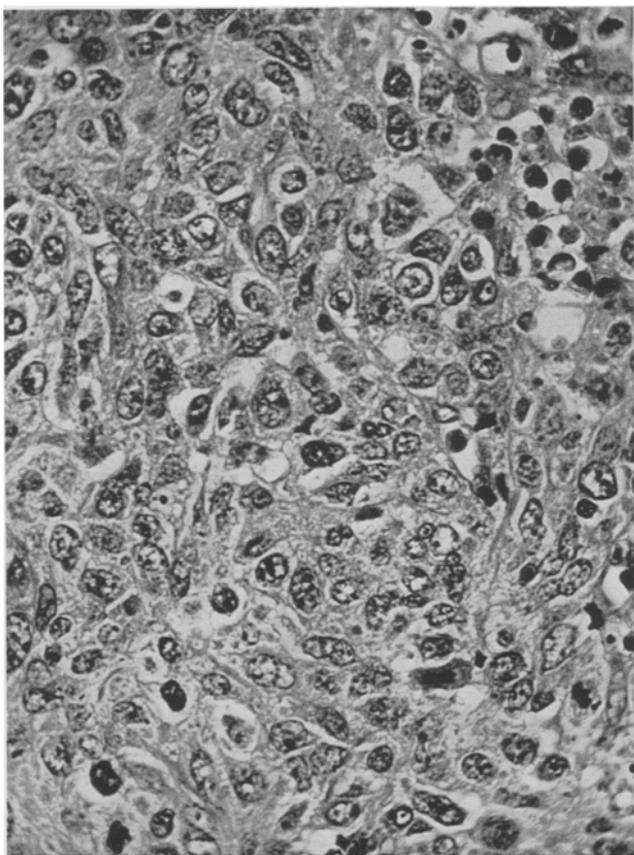


Abb. 8. Sekt.-Nr. 277/31. Retothelsarkommastase in der Leber bei primärem Sarkom der paraaortalen Lymphknoten. Starke Vergrößerung. Syncytiale Verbände großer hellkerner Zellen. Scharfe Kernmembran. Rechts oben reichliche Pyknosen. Hämatox.-Trichrom-Anilinblau. Zeiß Photo Ok. 6×, Obj. Fluorit. 4,5. B.A. 80. Lifa-Filter 202c.

weiterwächst, zu verlieren. Es besteht keine Neigung zu fibröser Umwandlung des Gerüstes, nur ganz vereinzelte Nekrosen; daneben findet man ausgesprochene Phagocytose von roten Blutkörperchen durch die Geschwulstzellen, besonders in den großen paraaortalen Lymphknoten.

Besonders beachtenswert erscheint in diesem Falle die Beteiligung der Milz: Sie war von zahlreichen bis walnußgroßen Geschwulstknoten durchsetzt und zeigte eine Pulpa, die ganz regelmäßig von grauen Körn-

chen übersät erschien, was eine einfache folliculäre Hyperplasie vortäuschte. In Wirklichkeit handelt es sich, wie oben ausführlicher beschrieben worden ist, um vielfache Wucherungsvorgänge, die die Reticulumzellen der Knötchen ergreifen, so daß auch hier alle verschiedenen Stadien von der einfachen Retothelhyperplasie (Retikulose) bis zum



Abb. 9. Sekt.-Nr. 277/31. Retothelsarkom der retroperitonealen Lymphknoten. Milz: Beginn der Wucherung der Reticulumzellen der Lymphknötchen mit Verdrängung der Lymphocyten. Hämatox.-Eos. Leitz Mikrosummar. 24 mm. B.A. 85.

neoplastischen Wachstum zu finden sind. Das Knochenmark ist nicht ergriffen. In der Leber sind zahlreiche typische, metastatische Knoten vorhanden, welche sich in bezug auf ihre Topographie und ihre Beziehungen zum Lebergewebe von Metastasen einer anderen Geschwulstart z. B. in keiner Weise unterscheiden lassen; das organspezifische Reticulumzellensystem ist nicht beteiligt und verhält sich vollkommen passiv. Es bestehen keine Beziehungen zum Blutbild, insbesondere keine Lymphopenie und keine Monocytose.

Der Fall steht in histogenetischer Hinsicht dem Urtypus durch seine syncytiumartigen, oft sehr dichten Zellverbände (s. Abb. 8 einer Lebermetastase) zweifellos sehr nahe, obschon ihm eine gewisse Zellvielgestaltigkeit zuzusprechen ist. Weiter weist das vorliegende Bild einer reinen Retothelwucherung, besonders in den paraaortalen und Halslymphknoten, sowie im Bereich der Milzknötchen große Ähnlichkeiten mit den Fällen von systematisierten Retikulosen auf, welche von *Tschistowitsch* und *Bykowa*, von *Uehlinger* und kürzlich von *Wihman* beschrieben worden sind, und auf welche weiter unten zurückgegriffen wird.

Während in diesem letzten Falle wegen der starken Vielgestaltigkeit der Wucherungen und den makroskopischen Bildern kein Zweifel an der Gewächsnatur der Neubildung neben der systemähnlichen Erkrankung des Retothels vorliegen dürfte, zeigt die folgende Beobachtung ein Gewebsbild, welches man ohne weiteres als „reine Retikulose“ deuten kann.

Fall 7. 65jähriger Oberzollsekretär, Familienvorgeschichte belanglos. Vier gesunde Kinder. Früher (1885) Typhus und Tripper. 6 Wochen vor Spitäleintritt Entstehung eines unbestimmbaren Krankheitsbildes mit Appetitlosigkeit, Schwächegefühl, saurem Aufstoßen, Hustenreiz, Druckempfindlichkeit im Oberbauch. In den letzten 3 Wochen Fieber, besonders abends, bis 38,2; Schmerzen im Rücken, Nachtschweiße, Schlaflosigkeit. Weder Alkohol noch Nicotinmißbrauch. Beim Eintritt: Leber vergrößert, Milz fühlbar, keine Lymphknoten tastbar. Blutuntersuchung: Rote Blutkörperchen 4,4 Mill. Hb. 85%, Leukocyten 10 000, Stabk. 7, Segm. 48, Lympho. 32, Monocyten 13%. Im Harn Urobilinogen vermehrt.

Verlauf. Anhalten des Fiebers abends bis 39°, Schwächegefühl und Mattigkeit, leichte Gewichtsabnahme. Rest-N.: 39,2 mg-%, Wa.R. 0. Blutzucker 0,098%, Xanthoprotein 31. Im Verlauf von 2 Wochen 10,4 kg abgenommen. Leichte Bilirubinämie. Eintritt leichter Gelbsucht. *Blutbild:* Immer stärker werdende Anämie mit Auftreten von jugendlichen Formen; am Ende der 4. Krankheitswoche: Rote Blutzellen 2,9 Mill., Hb. 58%, Weiße Blutk.: Stabk. 22, Segm. 27, Lympho. 48, Mono. 3%, 3 Normoblasten, 2 Reizformen, 1 Erythroblast. Zunehmende Gelbsucht. Blutkultur keimfrei, stärker werdende Tachykardie und Atemnot. Unter Zeichen von Herzschwäche Tod.

Sektion. S. Nr. 1238/31. Jugulare und supraclaviculare Lymphknoten stark vergrößert, teilweise bis über bohnengroße, auf dem Schnitt grauweißliche, ziemlich derbe Gewebsknoten, hier und da kleinere, auf dem Schnitt blutig-zerfließlich. Retroperitoneale und Leistenlymphknoten stark vergrößert, ähnlich verändert, die Leistenlymphknoten fast alle blutend, zerfließend. *Milz* stark vergrößert (550 g), fast kugelrund, Kapsel mit zahlreichen weißen Flecken; auf dem Schnitt die Pulpa weich, dunkelbraunrot, mit zahlreichen bis über hirsekorngroßen grauweißlichen, zum Teil mehr gelblichen, zum Teil rundlichen, hin und wieder mehr länglichen und eiförmigen Knoten; außerdem keilförmige größere derbe, scharf umgrenzte, graugelbe Herde. *Leber* nicht vergrößert (1320 g) dunkelbraun, feucht, blutreich, deutlich gezeichnet. *Knochenmark:* Auffallend grau, mit vereinzelten blutig-braunroten Stellen.

Zuerst wurde an eine akute Form von Lymphogranulomatose gedacht. Die histologischen Untersuchungen verbesserten die Diagnose, die sich folgendermaßen aufbaut:

Pathologisch-anatomische Diagnose. Systematisierte Retikulose: besonders starke weiche Schwellung der inguinalen, supraclavicularen, retroperitonealen, rechtsseitigen iliacaen und inguinalen Lymphknoten, letztere Gruppe mit weicher hämorrhagischer Schwellung; hochgradige Durchsetzung der Milz mit kleinen geschwulstähnlichen Knötchen und anämischen Infarkten bei allgemeiner Pulporetikulose und Fibrose. Starke



Abb. 10. Sekt.-Nr. 1238/31. Reticulose. Supraclavicularer Lymphknoten. Knotenförmige Wucherung der Reticulumzellen mit Verdrängung von Marksträngen und Sinus. Hämatox.-Eos. Leitz Mikrosunmar. 24 mm. B.A. 65.

rote Hyperplasie des Knochenmarks. Verfettung und Hämosiderose sowie leichter Ikterus der Leber. Terminale Aspiration mit Pneumonie im linken Unterlappen. Schwere geschwürige Atheromatose bei gleichzeitiger Mesoartitis luica der Brustaorta. Geringes Aneurysma der mittleren Sinus Valsalvae, geringe Einengung der Coronararterien, geringe Coronarsklerose. Arteriosklerotische Schrumpfungsherde und Blutstauung der Nieren. Beiderseitige ältere, schiefrig indurierte Oberlappenspitzenretikulose, rechts mit Verwachsungen und altkäsiger Bronchitis.

Die histologischen Untersuchungen zeigen, daß alle untersuchten Lymphknoten ihren normalen Bau eingebüßt haben; oft die Sinus noch erkennbar, Knötchen hingegen nicht mehr auffindbar, das lymphatische Gewebe aufgelöst, nur in Form

kleiner Herdchen hier und da zu finden. Das Bild in allen untersuchten Lymphknoten der verschiedensten Gebiete annähernd dasselbe: Große knollige, lockere, jedoch zellreiche Bezirke der Rinde, die den ehemaligen stark vergrößerten Knötchen zu entsprechen scheinen, getrennt durch dunkler und dichtzelliger erscheinende Straßen von Sinus- und Marksträngenresten (Abb. 10). Die wuchernden Zellen sind große rundliche bis vieleckige, zum Teil in lockeren Verbänden stehende Zellen mit

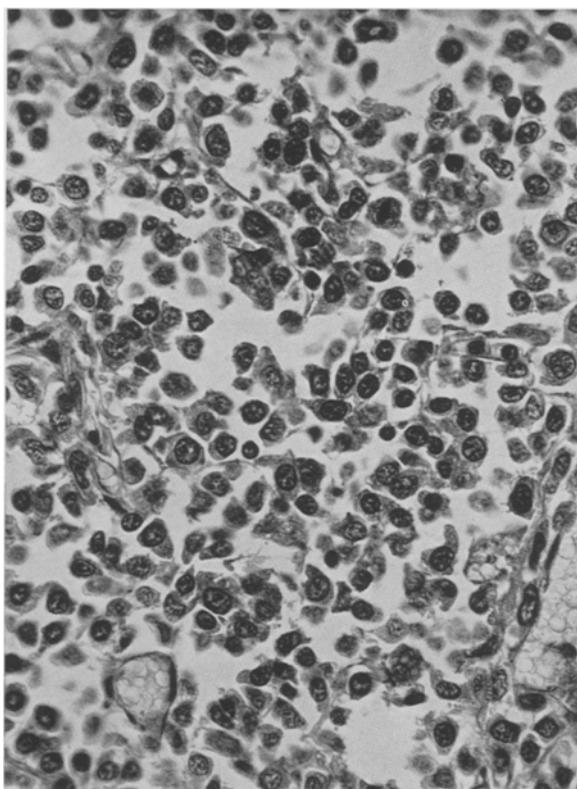


Abb. 11. Sekt.-Nr. 1238/31. Reticulose. Mediastinaler Lymphknoten. Wuchernde Reticulumzellen von gleichmäßigem Typ. Hämatox.-Eos. Zeiß Photo Ok. 6 ×, Obj. Fluorit 4,5. B.A. 60.

basophilem, ganz fein gekörntem Protoplasma (Abb. 11), in welchem feintropfige Fetteinschlüsse hin und wieder nachzuweisen sind, und mit großem scharf umrandetem, eher blassem Kern; das Chromatin feinkörnig, ziemlich diffus, staubartig verteilt mit einigen größeren Schollen und zuweilen mit einem kugeligen Kernkörperchen. Nicht selten drängen sich solche Zellen zu kleinen Häufchen von 5—10 Zellen; deutliche Grenzen zwischen ihnen dann nicht nachweisbar, es besteht vielmehr ein wahres Syncytium; anderswo stehen die Zellen weiter auseinander, durch dünne Fortsätze anastomosierend, das zellige Netz einem sehr zarten Reticulumfaserwerk angepaßt. Die Beziehungen der Zellen zu diesem faserigen Reticulum sind eigentlich lockere, nicht immer deutlich ausgeprägt (Abb. 12), wie wenn die Zellen eine gewisse Neigung zur Loslösung aus dem ursprünglichen syncytialen

Verband und zur Abrundung hätten. Alle Zellen regelmäßig, etwa gleich groß, Riesenzellen fehlen beinahe vollkommen. Zwischen den großen gewucherten Reticulumzellen nur spärliche Lymphocyten; sie treten besonders in den dichteren anscheinend zellreicheren Straßen zwischen den knolligen Wucherungen deutlich hervor.

An anderen Stellen und insbesondere in Leisten- und paraaortalen Lymphknoten zahlreiche Blutungen mit stärkerer Erythrophagie der wuchernden Zellen und geringgradiger Hämosiderinablagerung. Kapsel meist sehr scharf, nur an vereinzelten Lymphknoten besteht eine Zellansammlung im umgebenden Fettgewebe, die durch

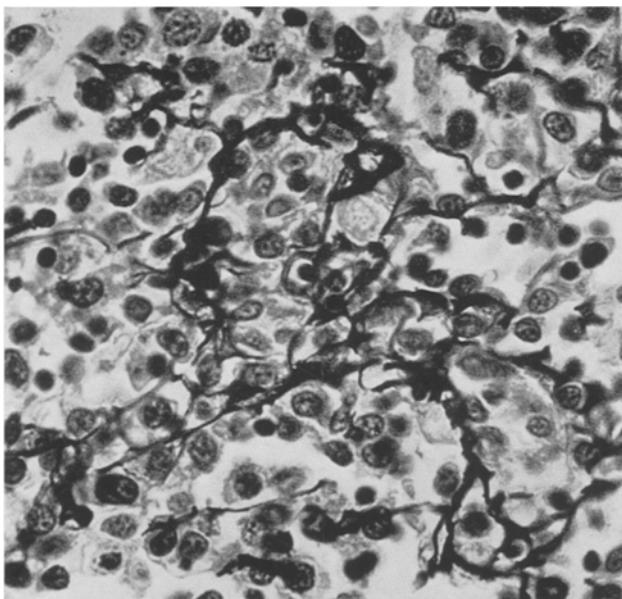


Abb. 12. Sekt.-Nr. 1238/31. Reticulose. Silberimprägnation nach Foot. Es stehen fast alle Zellen mit Fibrillen in Verbindung, Abschilferungsscheinungen. Zeiß Photo Ok. 6×, Obj. Fluorit. 4,5. B.A. 80.

Wucherung der neugebildeten Zellen über die Kapsel hinweg entstanden ist; oft solche Herde nicht von einer gewöhnlichen lymphatischen Gewebsneubildung unterscheidbar, die nur aus Reticulumzellen bestehen würde. Jedenfalls zeigt dieses Überschreiten der Kapsel keine geschwulstmäßigen Eigenschaften, auch ist sie stets scharf umgrenzt und weist keine fingerförmige Ausbreitung in das Fettgewebe auf; die alte Kapsel liegt an solchen Stellen immer deutlich in ihrer Gesamtheit vor. *Milz*. Trabekel dick, zum Teil aufgelockert und von zahlreichen, ziemlich großzelligen Zellansammlungen durchsetzt, die bis unter die Intima der Venen reichen. Lymphknötchen im allgemeinen nicht mehr deutlich; nur noch vereinzelte dicht gedrängte Lymphocyten in der unmittelbaren Umgebung der Arterien oder Arteriolen; die meisten Knötchen bestehen aus gewucherten, ziemlich großen, in mehr oder weniger lockerem Verband stehenden großen Zellen. Diese füllen auch die rote Pulpa aus, besitzen einen großen scharf umrandeten Kern (deutliche Kernmembran) mit feinkörnigem oder feinfaserigem Chromatingerüst; Grenzen der Zellen stets unscharf, viele dünne mit den Gitterfasern deutlich in Zusammenhang stehende

Ausläufer. In den Sinus schilfern solche Zellen ab, werden rund und sind den Blutmonocyten sehr ähnlich. Es ist nicht überall deutlich zu erkennen, ob diese wuchernden Zellen immer nur von Reticulumzellen stammen, eine Endothelbeteiligung scheint aber nicht vorzuliegen. Viele der großen weißen Knoten sind nekrotische Herde, anämischen Infarkten etwa entsprechend, hier und da mit faseriger Bindegewebsvermehrung in der Umgebung. *Leber*: Bau deutlich, regelrecht. Nur an wenigen Stellen die *Glissonsche Kapsel* von großzelligen Wucherungen durchsetzt, besonders im Bereich der Leberpforte, ohne Zerstörung des Parenchyms. *Kupffersche Sternzellen* nur leicht geschwollen. *Knochenmark*: Gemischtes Mark mit einigen knötchenförmigen, unscharf begrenzten und sich strahlenförmig in das umgebende myeloische oder fetige Mark verlierende großzellige Wucherungen von Reticulumzellen in syncytialem Zusammenhang. An solchen Stellen die Blutbildung unterdrückt, während sie am Rande lebhaft vor sich geht (Abb. 13), aber auch dort die Reticulumzellen vermehrt, zum Teil haben sie reichlich eisenhaltiges Pigment gespeichert; eine solche Speicherung in den knötchenförmigen Wucherungen nicht vorhanden.

Zusammengefaßt handelt es sich in diesem letzten Falle um eine reine Wucherung von Reticulumzellen, von „*Retothelien*“, bei einem 65jährigen Manne, der eine zunehmende Blutarmut aufwies, mit andauernd erhöhter Körpertemperatur, zuletzt leichtem Ikterus, rasch verlaufendem Gewichtsverlust und Kräfteverfall. Im Blutbild war eine Lymphocytose (bis 48%) zu vermerken, gegen Lebensende mit Normoblasten und Reizformen; keine Monocytenvermehrung. Die Wucherung der Retothelien bedingt eine starke weiche Schwellung der Lymphknoten des Halses, der Leistengegend und der retroperitonealen Gruppen, sowie eine beträchtliche Vergrößerung der Milz, dort mit mehr knötchenförmiger, fast geschwulstmäßiger Hyperplasie nebst zahlreichen anämischen Infarkten; die Leber war bis auf vereinzelte größere Zellgruppen der *Glissonschen Scheiden* eigentlich unbeteiligt, während das Knochenmark eine deutliche auch zum Teil knötchenförmige Hyperplasie der Reticulumzellen aufweist. Klinisch war keine sichere Diagnose zu stellen; bei der Sektion dachte man zuerst an eine akute Form der Lymphogranulomatose.

Die wuchernden Zellen sind hier *Retothelien in reinster Form*, wie sie Abb. 11 u. 13 zeigen: Regelmäßige, ziemlich große, sternförmige oder

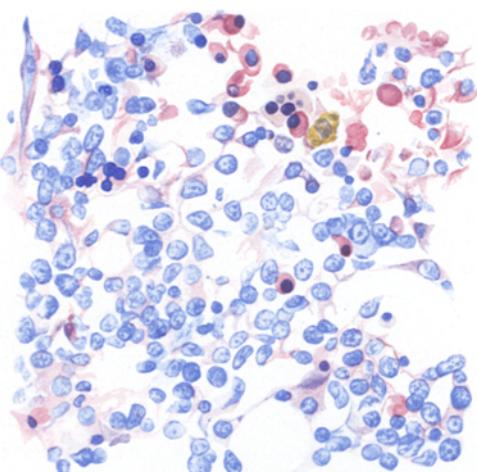


Abb. 13. Sekt.-Nr. 1238/31. Reticulose. Teil aus einer knötchenartigen Reticulumzellwucherung im Knochenmark des Femurs. Giemsa. Leitz Ok. 3, Obj. 6 ×.

kurzspindelige, durch Ausläufer miteinander verbundene Zellen, mit großem rundlichem oder eiförmigem, von einer sehr scharfen Membran umrandeten Kern; das Chromatin bildet ein lockeres retikuläres Gerüst, mit einem oder zwei oft eckigen Kernkörperchen. Die Beziehungen zum Fasergerüst sind deutlich (Abb. 12), die Zellen passen sich mit ihren Ausläufern dem Netz ausgezeichnet an. In den vollkommen veränderten Lymphknoten wo die Sinus kaum noch erkennbar sind, und in der Milz, scheint die Wucherung von den Rinden- bzw. Markknötchen und den *Malpighischen* Knötchen ausgegangen zu sein, sie überschreitet die Kapsel der Lymphknoten nur an vereinzelten Stellen ohne einen geschwulstmäßigen Charakter anzunehmen; in der Milz und besonders in den Lymphknoten wird das lymphatische Gewebe sehr stark verdrängt und geht vielfach sogar ganz zugrunde.

Ein Vergleich mit den Fällen von *Uehlinger*, *Tschistowitsch* und *Bykowa* und *Wihman* läßt sich ohne weiteres durchführen. Es bestehen gewisse Ähnlichkeiten im Krankheitsverlauf (Fieber, Anämie, leichte Gelbsucht) und große Ähnlichkeiten im histologischen Bilde der reinen Reticulumzellenhyperplasie, insbesondere im Bereich der Milz und des Knochenmarkes, sowie in vereinzelten Lymphknoten. Im vorliegenden Fall aber haben die Reticuloendothelien der Leber an dem sonst systemartig den „reticuloendothelialen Apparat im engeren Sinne“ betreffenden Wucherungsvorgang nicht teilgenommen; auch scheint für diesen Fall eine Besonderheit vorzuliegen, nämlich die sehr starke Beteiligung der Lymphknoten des Bauchraumes und der Leistengegend. Eine infektiös-reaktive Retikulose scheint kaum in Frage zu kommen; die in der Vorgeschichte zu verzeichnenden Infekte (Lues, Tripper, Typhus) liegen zu weit zurück. Eine Lymphogranulomatose ist auszuschließen.

Dieser Fall ist geeignet den Beweis zu erbringen, daß zwischen *Reticuloendotheliosen* und *Retikulosen* Unterschiede bestehen; diese beiden Zellarten, Reticulumzellen und Endothelien, die durch ihr enges Zusammenliegen und Zusammenarbeiten, durch ihre innigen Beziehungen zueinander dem reticuloendothelialen Apparat ein eigenes Gepräge geben, lassen sich nicht in allen Organen, welche dem reticuloendothelialen System gehören, morphologisch unterscheiden; so z. B. in den *Lymphknoten*. Die von *Ribbert* schon geforderte Scheidung zwischen Reticulumzellen und Endothelien, wonach er als Endothelzellen die abgeplatteten Zellen, welche die Sinuswände und die Oberfläche von Rindenmasse und Markstränge überziehen, rechnete, ist allerdings auf Grund späterer Untersuchungen nicht mehr durchführbar; die Speicherungsversuche und insbesondere auch die Gewebekultur haben den Beweis erbracht, daß kein funktioneller Unterschied zwischen den Reticulumzellen des lymphatischen Grundgewebes und den Sinusreticulumzellen, die in den Sinuslichtungen geflechtartig ausgespannt sind, besteht; diese Sinusbelagzellen stehen in engsten anatomischen Beziehungen mit den Reti-

culumzellen schlechthin, sie stellen, nach *Maximow, Downey, Heudorfer* u. a. „eigentlich nur an der freien Oberfläche abgeplattete Reticulumzellen“ dar. *Downey* hat, insbesondere in seinen Untersuchungen an Schweineembryonen, zeigen können, daß die Sinus der Lymphknoten nicht aus dem ursprünglichen Geflecht von Lymphgefäß mit netzähnlichen, die Lichtung durchziehenden Endothelzellen entstehen, wie es *Kling* annahm, sondern sich als selbständige „blinde Spalträume im Mesenchym der Lymphknotenanlagen“ entwickeln; „sie treten mit den Lymphgefäßern erst nachträglich in Verbindung“. Die Zellen, die diese Spalträume bekleiden und umgrenzen, sind demnach nicht als Endothelien, sondern als „undifferenzierte Mesenchymzellen“ aufzufassen, „denen natürlicherweise in den früheren Stadien Entwicklung in beliebiger, auch in histiocytärer Richtung zukommt“ (*Maximow*).

Eine deutliche Scheidung erfolgt nur zwischen diesen Retothelien und den Endothelien der Blut- und Lymphgefäß, die eine wohl charakterisierte Zellart darstellen; ihr Verhalten bei der Speicherung z. B. ist verschieden, sie speichern nicht oder nur äußerst schwach, sie machen keine Umwandlungen in Wanderzellen durch. Eine Ausnahme wäre allerdings für die *Kupfferschen Sternzellen* in der *Leber* zu machen, die sowohl Endothel- wie Reticulumzellencharakter besitzen, jedoch mehr zu diesen zuzurechnen sind; sie stellen ja eine ununterbrochene Membran dar und sind keine gewöhnlichen Endothelien, obschon sie vom Blute unmittelbar bespült werden. Diese Bestandteile des reticuloendothelialen Apparates können sich, wie scheinbar auch ein Teil der Endothelien der Milzsinus, bei hyperplastischen oder neoplastischen Vorgängen, sowohl in endothelialer als auch in retikulärer Richtung umwandeln und reagieren. Beobachtungen von reiner systematisierter *Endothelzellenhyperplasie* wurden von *Goldschmid* und *Isaac* sowie von *Ewald* mitgeteilt, während *Tschistowitsch* und *Bykowa, Uehlinger* und *Wihman* reine *Retikulosen* beschrieben haben, bei welchen die Zellen deutlich netzartige Geflechte und oft dicht gefügte Wucherungen bildeten, immer mit deutlichem Zusammenhang mit dem Gitterfasergerüst, was bei den Endothelzellenhyperplasien vermißt wurde. *Goldschmid* und *Isaac* heben diesen Unterschied schon hervor, indem sie sagen, daß „*Endothel* und *Reticulumzelle* die Möglichkeit haben auf Reize zu reagieren, und zwar ein jeder für sich“.

Wichtig ist für uns die vollkommene *Gleichheit* (in morphologischer Hinsicht wenigstens) der wuchernden Zellen in diesem Fall mit den Anfangsstadien eines Retothelsarkoms, wie sie im Fall 6 gefunden werden konnten. Es scheint uns nicht ausgeschlossen, daß es auch hier im Bereich der Retikulosen Übergangsformen von rein hyperplastischen Systemerkrankungen zu gleichartigen geschwulstmäßigen, örtlich beschränkten Wucherungen geben kann; der Fall 6 könnte z. B. sehr wohl als Bindeglied zwischen der systematisierten und der „dysplastischen“ (besser

scheint „*neoplastischen*“) Form der Retikulosen, nach *Uehlingers* Bezeichnung, betrachtet werden. Es werden wohl auch auf diesem Gebiet fließende Übergänge vorliegen, wie es für die leukämische bzw. aleukämische Lymphadenose und das Lymphosarkom der Fall zu sein scheint.

Es soll damit nicht behauptet werden, daß die Retikulosen ohne weiteres zu den aleukämischen Erkrankungen zu rechnen sind. Wenn schon viele Beweise für die Richtigkeit der trialistischen Auffassung *Schillings* sprechen, muß doch bemerkt werden, daß bis jetzt nur vereinzelte mit *chronischen* myeloischen oder lymphatischen Leukämien vollkommen übereinstimmende Monocytenleukämien beobachtet worden sind¹; vielmehr sind diese Erkrankungen der *akuten* myeloischen Leukämie sehr ähnlich und bei beiden Krankheiten bleibt die Frage einer infektiösen Grundlage strittig. Von den im Schrifttum beschriebenen Fällen von Retikulosen (infektiös-reaktive und hyperplastische Formen *Uehlingers*) bietet nur der Fall *Ugriumow* eine nennenswerte Monocytose von 46,5%, wie es *Uehlinger* auch hervorhebt, ein Fall der an sich akut verlief (Tod kaum 1 Monat nach Krankheitsbeginn) und sicher mit Recht zu den infektiös-reaktiven Formen einzureihen ist. Alle übrigen Fälle (*Krahn*, *Letterer*, *Uehlinger*, *Schultz*, *Tischkowitz*, *Tschistowitsch* und *Bykowa*, *Wihman*, *Guizetti*) und auch der vorliegende Fall verliefen ohne Blutmonocytose.

Fall 8. 52jähriger Büroangestellter. 1928 eine erhebliche Vergrößerung der Milz festgestellt, Blutbild: *Lymphatische Leukämie*. 1929 in die Charité aufgenommen; vergrößerte Leistenlymphknoten, Milzschwellung, große Leber. Wa.R. stark positiv. *Blutbild*: Rote Blutkörperchen: 4,14 Mill., Hb. 70%; weiße Blutkörperchen 45 000; Eosino. 3; Stabkern. 7; Segmentk. 22; Lympho. 62; Mono. 6. Mäßige Aniso- und Poikilocytose. Mehrere Röntgenbestrahlungen bringen die Zahl der weißen Zellen auf 13 600 zurück (4 Bestrahlungen in 1 Monat). Nach Verlassen der Klinik, ambulant behandelt; alle 4 Wochen bestrahlt, fühlt sich besser. 1 Jahr nach der ersten Aufnahme wieder eingeliefert, mit kleinen harten Lymphknotenschwellungen am Hals, in der Leistengegend, mit Vergrößerung von Leber und Milz. Zahl der weißen Blutkörperchen dagegen nicht erhöht: 4 400. Diff.: Baso. 1; Eosino. 3; Myelo. 1; Jugendl. 2; Stabk. 10; Segmentk. 38; Lympho. 39; Mono. 6. Rote Blutkörperchen 4,78 Mill. Hb. 79%. Über diesen Aufenthalt nichts Besonderes zu verzeichnen, außer der Entwicklung einer zunehmenden Schwellung kleiner harter Knoten vor dem rechten Ohr. 16 Monate ohne klinische Beobachtung. Wiedereintritt wegen Luftknappheit, Schmerzen im Oberbauch und Brechreiz. *Milz* handbreit unterhalb des Rippenbogens vergrößert; *allgemeine Lymphknotenschwellung*. Durchleuchtung ergibt Anhaltspunkt für Mediastinalgeschwulst. *Blutbild*: Rote Blutkörperchen 4,1 Mill.; Hb. 50%; weiße Blutkörperchen 4000; Diff.: Jugendl. 1; Stabk. 16; Segmentk. 66; Lympho. 19; Mono. 8. Kräftige Röntgenbestrahlung der Brustgegend. Einen Monat nach dem

¹ *Anmerkung:* Ich verweise hier auf eine demnächst erscheinende Arbeit von *H. Ungar* aus dem hiesigen Institut, die sich mit denselben Fragen beschäftigt und die sog. „*chronischen* leukämischen Retikuloendotheliosen“ (Fälle *Swirtschewskaja* und *Böhne-Huismans*) besonders berücksichtigt bei der Beschreibung eines als „*subleukämische lymphocytäre Retikuloendotheliose mit Übergang in retikuloendotheliales Sarkom des Humerus*“ gedeuteten Falles.

Eintritt verläßt der Kranke die Klinik; Geschwulst verschwunden, ein großes Lymphknotenpaket der rechten Lungenwurzel wesentlich resorbiert. Zwischen Juli und Ende November 1931 ambulant mit 4 Reihen von Röntgenbestrahlung behandelt. Letzte Aufnahme Anfang Februar 1932 unter Zeichen von Atemnot, Druckschmerz in der Herzgegend, Anfälle von Herzklopfen. Perkutorisch diffuse Dämpfung vorne über der rechten Lunge, Herzgrenzen verschwommen. Leber stark vergrößert, Milz nicht tastbar. *Blutbild:* Rote Blutkörperchen: 4 Mill.; Hb. 79%; weiße Blutkörperchen 6100; Diff.: Eosino. 3; Jugendl. 2; Stabk. 20; Segmentk. 53; Lympho. 21; Mono. 1. Wa.R. positiv. Röntgenbestrahlung der Mediastinalgeschwulst, welche im Röntgenbild einen massiven Schatten rechts vom Schlüsselbein bis zum Zwerchfell darstellt. Im Verlauf zweier Wochen mehrere Anfälle von Herzschwäche, Ödeme, leicht erhöhte Temperatur. Plötzlicher Tod unter Zeichen akuter Herzschwäche.

Sektion. S.-Nr. 200/32. Hauptgeschwulst im Mediastinum etwa faustgroß, fest verwachsen mit dem Brustbein und diffus in den an der rechten Lungenwurzel sitzenden Geschwulstknoten übergehend. Große Lymphknotenpakete am Halse, um die großen Gefäße der Herzbasis, die grauweiße, zum Teil auch fleischähnliche Farbe aufweisen, meist weich, hier und da verhärtet, vereinzelt mit erweichten gelben Herden. Ductus thoracicus unterhalb des Hauptknotens bis auf Bleistiftdicke erweitert. *Milz* 900 g schwer, von dunkler Farbe, Schnittfläche homogen dunkelrot, läßt nur Blut abstreifen; weder Knötchen noch Trabekel zu erkennen. Kapsel verdickt, an einer Stelle mit tiefer Einsenkung, wo die Schnittfläche umschrieben braun und verhärtet erscheint.

Pathologisch-anatomische Diagnose. *Retothelsarkom des Mediastinums mit Ummauerung der großen Gefäße, Einwachsen in die obere Hohlvene und in den rechten Vorhof, sowie in den linken Vorhof mit besonders starker Einengung der Pulmonalvenen; Umscheidung der Pulmonalarterien. Starke Vergrößerung und Tumordurchsetzung der gesamten Lymphknoten des Mediastinums, sowie der beiderseitigen cervicalen Lymphknoten, unter Bildung eines faustgroßen Paketes auf der linken Seite, Durchsetzung der ebenfalls stark geschwollenen mesenterialen, pancreatico-duodenalen und paraaortalen Lymphknoten, Metastasen der Wirbelsäule, beider Nebennieren, große Metastase der linken Herzwand und Sarkomatose sowie fibrinöse Entzündung des Epikards; Ummauerung und Einengung der Bronchien, besonders des rechten Lungenhilus mit Erweiterung der peripheren Abschnitte der Bronchien; schwere schleimig-eitrige Bronchitis. Ältere fibrinöse Pleuritis der rechten Lunge, ältere Pneumonie des rechten Lungenmittellappens, Herdpneumonien und mäßige Kompressionsatelektase des rechten Unterlappens, rechtssseitiger Hydrothorax (2500 ccm), geringgradiger linksseitiger (200 ccm). Diffuse Hyperplasie der Milz, überwiegend fleckige Hyperplasie des Knochenmarks. Kompression der Luftröhre. Diffuse Pulmonalsklerose. Chronisches Lungenemphysem. Braune Atrophie und Erschlaffung des Herzmuskels mit Erweiterung beider Kammern. Starke Stauungsblutüberfüllung der Leber, mäßige solche der Nieren und der Milz. Starke allgemeine Anämie, Ödeme des Gesichts und der Gliedmaßen.*

Histologische Untersuchungen. An allen untersuchten Stellen (*Mediastinalgeschwulst, paraaortale, cervicale, supraclavicular, pancreatico-duodenale Lymphknoten*) zeigt die Geschwulst eine gleichförmige Zusammensetzung und dieselbe Wachstumsart:

Es wuchern große, kurzspindelige oder verästelte, großkernige Zellen, die fast überall lockere oder dichtere Verbände zusammensetzen; bald liegen sie mehr weit voneinander, hängen nur durch lang ausgezogene, fingerförmige Fortsätze, die sich an einer feinen Reticulumfaser entlang ziehen, zusammen; anderswo erscheinen sie mehr gedrängt, häufchenweise, ziemlich dicht gruppiert, fast immer mit scharfen Grenzen. Hin und wieder bilden sie deutliche Zellsyncytien oder „Plasmoiden“ mit mehreren Kernen. Diese durch eine dicke Membran scharf umrissen, zeigen

große Schwankungen in bezug auf ihre Größe und Gestalt; meist rund oder eiförmig mit kugeligem Kernkörperchen, meist mit feinretikulärem Chromatin; vielfach geschwollen, werden vacuolär und aufgetrieben, Kernkörperchen gleichzeitig vergrößert. Kernteilungen oft ohne Protoplasmateilung, es bilden sich sehr reichliche doppelt- oder mehrkernige Zellformen. In den Maschen des Gerüstes reichliche zerfallende Zellen mit pyknotischen Kernen und vom Verband gelöste Geschwulstelemente, die sich abgerundet haben und zum Teil Kerntrümmer in sich aufnehmen; nicht allzu selten auch Eisenpigment und große Vakuolen im Zelleib (Abb. 15).

In der Ohrspeicheldrüsengegend zerstört die Geschwulst das Drüsengewebe, nachdem sie zuerst das bindegewebige Gerüst durchsetzt und dann sekundär in die Läppchen

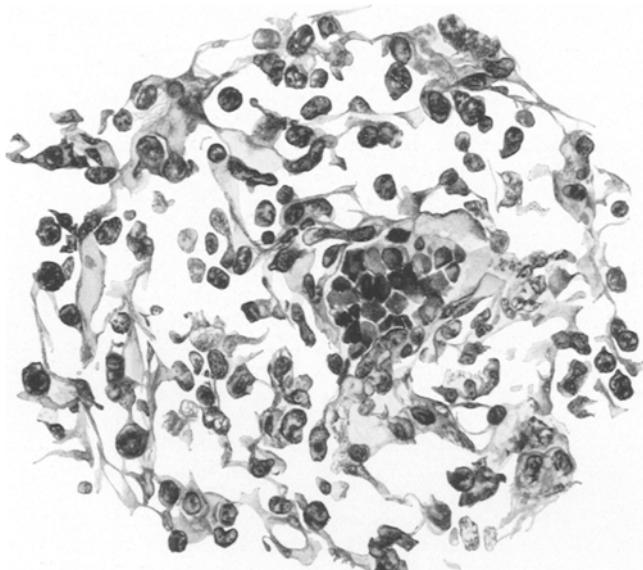


Abb. 14. Sekt.-Nr. 200/32. Reticotheliom des Mediastinums. Deutliche Beziehungen der Geschwulstzellen zu den Reticulumfaserchen. Trichrom-Anilinblau. Leitz Ok. 3, Obj. 6×.

hineindringt. Ähnlich ist der Zerstörungsvorgang im Bereich des *Herzmusels*, wo zuerst das Zwischengewebe befallen ist, von großen, nicht selten stark verästelten Zellen mit großem Kern durchsetzt wird mit folgendem Untergang der Fasern. Auch im *epicardialen Fett* breitet sich die Geschwulst in ausgedehnter Weise aus, nicht selten treten hier atypische und bizarre Kernstrukturen und -formen auf (hyperchromatische, vielgestaltige sehr große, verzweigte, gekerbte, gewundene, hirschgeweihartige Bildungen).

Überall, besonders aber im Bereich der Hauptgeschwulst, reichliche Nekrosen.

Milz. Sehr blutreiche Pulpa mit vereinzelten, etwas breiten Zügen großer Reticulumzellen; beginnende Fibrose und Verdickung der Sinuswände. Lymphknötchen sehr klein, kümmerlich, ihr Reticulum oft fibrös. Keine umschriebenen Wucherungsherde. Unterhalb der ziemlich dicken Kapsel und sich streifenförmig in die Pulpa fortsetzend ausgedehnteste Ablagerungen von Eisenpigment, teils innerhalb, teils auch außerhalb von Zellen, den Bindegewebsfasern entlang abgelagert, hin und wieder mit mehr krystallähnlichen großen, hellgelben oder bläulich-grünen Ablagerungen nebst ausgesprochenen Verkalkungen, insbesondere der

Gefäßwände. Kalk und Eisen sind miteinander verbunden, am stärksten auf gequollene Bindegewebsfasern niedergeschlagen.

Zusammenfassung. Fall von mediastinaler Geschwulst bei einem 52jährigen Mann mit Ummauerung der großen Gefäße, der Herzwurzel,

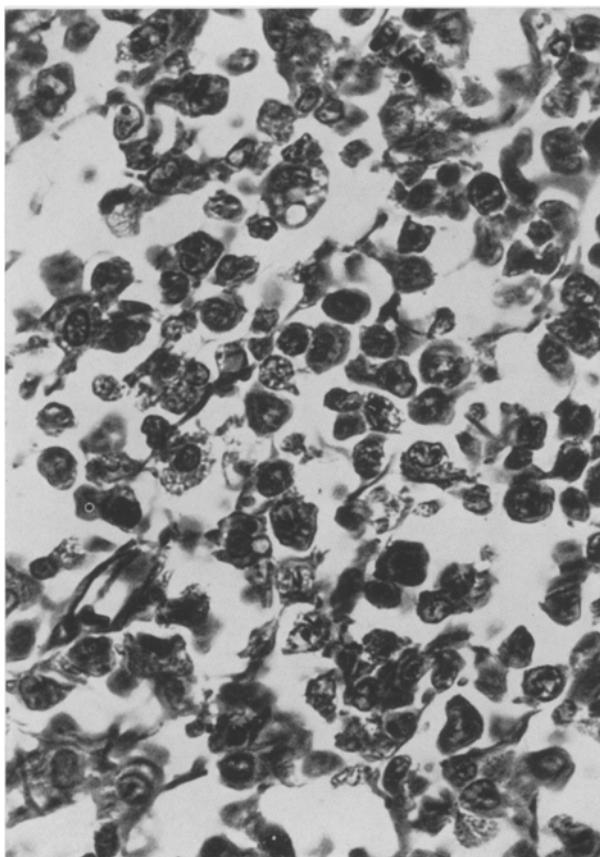


Abb. 15. Sekt.-Nr. 200/32. Retothelsarkom des Mediastinums. Großzellige Wucherung vielgestaltiger Zellen mit vielgestaltigen Kernen; syncytiale Netzbildung. Trichrom-Anilinblau. Zeiß Photo Ok. 6×, Obj. Fluorit. 4,5. B.A. 80. Lifa-Liliter 202 c.

Einwachsen in die obere Hohlvene und in beide Vorhöfe; zahlreiche Metastasen in den Halslymphknoten, in den Lymphknoten des Bauchraumes, in der Wirbelsäule und in den Nebennieren. Der makroskopische Befund sprach für ein Lymphosarkom; die histologische Untersuchung zeigt, daß die wuchernden Zellen vielgestaltig sind, nur selten rund, überall verzweigt oder verästelt, in deutlichem Zusammenhang mit einem feinmaschigen Reticulum, dem sie sich vollkommen anpassen;

sie zeigen nicht selten große Vakuolen im Zelleib und phagocytieren ziemlich lebhaft Chromatinpartikelchen und rote Blutkörperchen.

4 Jahre vor dem Tode wurde bei dem Mann eine *lymphatische Leukämie* festgestellt, mit Lymphknoten- und Milzschwellung. Die Bestrahlungstherapie verursachte einen plötzlichen Sturz der Zahl der weißen Blutkörperchen, die dann nach einem Jahr wieder auf 45 400 anstiegen mit 62% Lymphocyten. Nach weiterer Bestrahlung sank die Zahl im Laufe eines Monats auf 13 600 und die weitere Bestrahlungsbehandlung brachte den Erfolg, daß 2 Jahre nach Beginn der Krankheit das Blutbild annähernd normal wurde. Die Krankheit verlief darnach unter uncharakteristischen Erscheinungen mit leichter allgemeiner Lymphknotenschwellung, Luftknappheit und Bauchschmerzen, bis eine röntgenologische Untersuchung eine mediastinale Geschwulst entdeckte. Die Lymphocytenzahl im Blut blieb bis zum Tode unverändert (16—21%) bei richtiger absoluter Leukocytenzahl.

Dieser Fall ist deswegen wichtig, weil 4 Jahre vor dem Tode eine lymphatische Leukämie vorhanden gewesen war; zur Zeit des Todes bestand kein leukämisches Blutbild mehr. Die geschwulstartigen Neubildungen, insbesondere die Mediastinalgeschwulst haben sich erst entwickelt, als durch die besonders starke Röntgenbestrahlung jedes Anzeichen der leukämischen Blutveränderungen geschwunden war. Mit anderen Worten, es liegt ein Fall vor, bei welchem einer Abart der Lymphosarkomatose eine lymphatische Leukämie vorangegangen ist; wir hätten es somit mit einer „leukosarkomähnlichen“ Form zu tun, die insofern atypisch verlief, erstens weil Blutveränderung und Geschwulst sich nicht mit Sicherheit gleichlaufend entwickelt haben, und zweitens weil die der Leukämie folgende Geschwulst kein gewöhnliches Lymphosarkom, sondern ein Retothelsarkom ist. Daß hier eine bösartige Geschwulst vorliegt, zeigt der ausgesprochen zerstörende Charakter der verschiedenen Wucherungen; da dürfte wohl kein Zweifel vorliegen. Die Beziehungen zwischen Leukämie und Geschwulst werden verständlich, wenn man mit *Türk*, *Domarus*, *E. Fränkel* u. a. annimmt, daß zwischen Lymphosarkomatose und lymphatischer Leukämie nur Gradunterschiede bestehen und daß es zwischen hyperplastischen und neoplastischen geschwulstmäßigen Vorgängen sicherlich fließende Übergänge geben kann. Jedenfalls ist dieser Fall lehrreich, da er zeigt, daß es bei krankhaften Wachstumsvorgängen des lymphoiden Gewebes zu Rückschlägen zu weniger ausgebildeten Zellformen kommen kann.

Besprechung und Zusammenfassung der Befunde.

Diese neuen Fälle bestätigen zum Teil die früheren Befunde; es zeigt sich wieder für die Geschwülste, die von den Achsellymphknoten ausgehen (Fall 1 und 2), eine beschränkte Bösartigkeit, keine Neigung zu Metastasenbildung und dieselben histologischen Eigenschaften: Die

Geschwulst setzt sich lediglich aus großen verästelten, mit zum Teil breiten fingerförmigen Ausläufern verbundenen Zellen zusammen; diese Zellen vergesellschaften sich mit einem zarten, feinfaserigen Reticulumnetz von Silberfibrillen, denen sich die Zellausläufer meist vollkommen anpassen (Abb. 1). Von der früheren Annahme einer beschränkten Bösartigkeit weichen die übrigen Befunde an diesen neuen Fällen aber ab; so z. B. fand sich bei drei Retothelsarkomen der Gaumenmandeln, bzw. des Epipharynx (Fall 3, 4 und 5 [das eine bei einem 11jährigen Kind, ein anderes bei einem 74jährigen Mann]), trotz ähnlicher histologischer Zusammensetzung, wie in einem früheren Fall, eine ausgesprochene Bösartigkeit der Geschwulst mit deutlicher unaufhaltbarer Wucherung, Zerstörung von Muskeln und Schleimhaut, sowie mit Einwuchern in den Kehlkopf und Metastasenbildung in den benachbarten Lymphknoten. Es läßt sich vielleicht für das Retothelsarkom der lymphoiden Gewebsbildungen des Rachens ein besonderer geweblicher Typ aufstellen: Es fällt nämlich bei der Betrachtung der Bilder solcher Fälle sofort auf, daß die herrschende Zellform weniger stark verästelt ist, etwas plumper erscheint als in den Fällen, die von Lymphknoten ausgehen; der Zelleib ist stets kleiner, gedrungener, die Fortsätze kürzer, der Kern meist hyperchromatisch, sehr vielgestaltig, ohne zartes retikuliertes oder staubartiges Chromatingerüst, das in den anderen Geschwülsten so auffällig und fast kennzeichnend ist. Weiterhin ist die Anordnung zu Zellzügen mit in gleicher Richtung verlaufenden Fäserchen fast regelmäßig anzutreffen, so daß ein sehr dichtes, wie zusammengerücktes Netz gebildet wird.

Weiter zeigen die Beobachtungen der Fälle 6 und 8 gewisse Besonderheiten; auf der einen Seite (Fall 6) bestehen Beziehungen zu einer Retikulose, d. h. zu einer Systemerkrankung des reticuloendothelialen Zellsystems, auf der anderen Seite (Fall 8) wurde ein Übergang von einer lymphatischen Leukämie zu einem Retothelsarkom jener Form, die *Ewing* vielleicht „reticular cell lymphosarcoma“ bezeichnen würde, beobachtet. Der Fall 6, in welchem neben den Lymphknoten des Bauch- und Brustraumes auch Leber und Milz stark beteiligt waren, zeigt gewissermaßen Übergänge von den Bildern einer hyperplastischen zu einer neoplastischen Retikulose und ist also als Bindeglied in der von der Speicherungsretikulose über die infektiös-reaktiven und hyperplastischen Retikulosen zum Retothelsarkom führenden Krankheitsreihe zu betrachten. Beim Vergleich mit den Fällen reiner hyperplastischer Retikulosen, die von *Tschistowitsch* und *Bykowa, Uehlinger, Wihman* mitgeteilt worden sind, und mit einem eigenen (als Fall 7 beschriebenen) solchen, kommen die Unterschiede in bezug auf weitere Entwicklungsmöglichkeiten der wuchernden Zellen deutlich zum Ausdruck; die zerstörende Tätigkeit und das makroskopisch geschwulstartige Aussehen sind ebenfalls Anhaltspunkte, um den Fall als echte

Geschwulst zu bezeichnen. Jedoch bleiben in den histologischen Bildern viele Ähnlichkeiten mit denjenigen der einfachen hyperplastischen Reticulumzellenwucherungen, es sei nur hier an die für die Milz beschriebenen Bilder erinnert (S. 712 u. 720), die in den beiden Fällen 6 und 7 zum Teil an manchen Stellen vollkommen übereinstimmen könnten.

Endlich, wie oben schon erörtert, beansprucht der letzte Fall eine gesonderte Stellung, da er eine Vereinigung von vorangegangener lymphoider Leukämie mit einem ausgesprochenen Retothelsarkom darstellt. Er deutet nicht nur auf die Richtigkeit des Begriffes der Leukosarkomatose hin, sondern darüber hinaus fordert er eine viel breitere und weniger schematische Auffassung dieses Begriffes, da in diesem Bereich nur Gradunterschiede zwischen hyperplastischen und geschwulstmäßigen Zuständen vorliegen dürften; es sei hier auf die Ergebnisse experimenteller Forschung hingewiesen, insbesondere auf die Arbeit von *Krebs, Rask-Nielsen* und *A. Wagner*, die bei der weißen Maus fließende Übergänge von lymphatischer Leukämie über die Leukosarkomatose zum Lymphosarkom beobachtet haben.

Schließlich haben diese neuen Untersuchungen wiederum gezeigt, daß man, wie es weiter oben in der Besprechung des 7. Falles (s. S. 722—723) erwähnt wurde, zwischen *Reticulumzelle* und *Endothelzelle* scharf unterscheiden muß; jedenfalls muß hier, um Mißverständnisse zu vermeiden, noch einmal betont werden, daß in den bisher beobachteten Fällen von Retothelsarkomen, auch in denen, die sich systemartig ausgebreitet hatten, nirgends Übergänge von Endothelien der Lymph- oder Blutgefäße in Geschwulstzellen feststellbar waren. Wir haben auch zwischen Retikulosen und Endotheliosen eine Trennung gemacht und wir rechnen deshalb unsere Fälle zu der Gruppe der reinen Retothelwucherungen, die von geschwulstmäßigen Wucherungen endothelialer Zellen der Milz, des Knochenmarkes, sowie gewissermaßen auch der Leber (obschon die *Kupfferschen Sternzellen* hier eine Ausnahme machen können, vgl. S. 723) und der Lymphbahnen grundsätzlich getrennt werden müssen; zu diesen gehören die Fälle von *Grabowsky* (kavernomähnliche Endothelwucherung in Milz, Leber, Knochenmark, Nebenniere und Niere), *Pentmann* (diffuse Capillarendothelhyperplasie in Milz und Leber mit kavernomähnlicher Bildung in Milz, Leber und Wirbelkörpern), die von *Fischer-Wasels* (Angioendotheliom der Leber), *Müller* (multiple Endotheliome der Blutcapillaren im Zahnfleisch, in der Pleura, in Lungen, Knochenmark usw.), *v. Falkowski* (Endotheliome von Leber und Milz), *Kahle* (hämangioblastisches Sarkom der Leber) u. a., weiter die in den Lymphknoten beobachteten Lymphgefäßendotheliome: *Gallina* (multiples Endotheliom der Lymphknoten), *Gödel, da Gradi* und *de Amicis*, *Vallardi* u. a. Im Gegensatz zu *Puhr*, der im Anschluß an einen Fall von Hämangioendotheliom der Leber die Ansicht vertreten hat, daß die alleinigen Vertreter der geschwulstmäßigen Neubildungen des reticulo-

endothelialen Systems Geschwülste von hämangioendotheliomartigem Aufbau sind (er nennt sie „Reticuloendotheliome“ und behauptet: „der charakteristischste Tumor dieser Gruppe ist das sog. endotheliale Sarkom der Leber“), glaube ich, daß eine Trennung zwischen Hämangioendotheliomen und Retothelsarkomen nicht nur berechtigt, sondern auch notwendig erscheint; wenn sich in beiden Geschwulstarten die Geschwulstzellen in biologischer Hinsicht durch ihre mehr oder weniger stark ausgeprägte gemeinsame speichernde Fähigkeit nicht sicher unterscheiden lassen, so fordern doch ihre feineren morphologischen Eigenschaften allein schon eine Scheidung: Es sei nur daran erinnert, daß man in den Hämangioendotheliomen fast immer die Neigung der Geschwulstzellen, Hohlräume zu begrenzen oder sich aneinanderzureihen um eine Fläche zu bekleiden, deutlich beobachten kann, ohne daß diese Endothelien in engeren Beziehungen zum Reticulumfaserwerk treten. Solche geschlossene, von oftmals mehrkernigen und nicht selten riesenhaften Endothelien bekleidete Hohlräumbildungen werden im Retothelsarkom nie beobachtet, dem Retothelsarkom ist das zellige Netzwerk der Retothelien, die sich dem faserigen Fibrillennetz anpassen, eigen.

Die Hämangioendotheliome der Leber, der Milz und des Knochenmarkes sind in der Gruppe der örtlichen oder systematisierten (Fälle *Grabowsky*, *Pentmann*, *Müller*) Endotheliosen als geschwulstmäßige Wucherungen neben den Endotheliosen von *Goldschmid* und *Isaac*, *Borisowa*, *Ewald* einzuordnen; sie haben wohl auch mit dem Reticuloendothel zu tun, da die *Kupfferschen Sternzellen* und die *Milzendothelien* in ihrer Morphogenese eine Rolle spielen und darüber hinaus zeigen sie sehr deutlich, daß den *Kupfferschen Sternzellen* und vielleicht auch den *Milzendothelien* eine besondere, man möchte sagen eine „doppelte“ Eigenschaft zukommt: eine „endotheliale“ und eine „retikuläre“ Entwicklungsmöglichkeit. Für die Lymphknoten und das lymphatische Gewebe überhaupt ist es freilich anders: Da sind nicht nur die physiologischen Leistungen der Endothelien und der Reticulumzellen (Retothelien), ihrer schon im embryonalen Leben sich geltend machenden und sich immer weiter ausbreitenden Differenzierung entsprechend, verschieden, sondern auch ihr Verhalten gegenüber krankmachenden Reizen, ihre prospektiven Potenzen und insbesondere auch ihre neoplastischen Umwandlungsmöglichkeiten bei geschwulstmäßigen Wachstumsvorgängen müssen unterschieden werden, so daß man mit Sicherheit sowohl die Retikulosen von den Endotheliosen als auch das Retothelsarkom von den Endotheliosarkomen zu trennen berechtigt ist.

Ergebnis.

Im Anschluß an frühere Untersuchungen wird der Begriff des *Retothelsarkoms*, d. h. des Sarkoms von Reticulumzellen des lymphoiden Gewebes ausgehend, bestätigt und durch Beobachtung neuer Fälle sichergestellt.

Die neuen Beobachtungen zeigen, daß auch verallgemeinerte, systematisierte Retothelsarkome vorkommen können, die in ihren ersten Entwicklungsstadien mit den hyperplastischen Retikulosen etwas Gemeinsames haben, nämlich die reine Reticulumzellenwucherung. Ein Fall von reiner hyperplastischer Retikulose wird im Vergleich zu einem systematisierten Retothelsarkom beschrieben und im Anschluß daran die hyperplastischen Wucherungsvorgänge der *Retothelien*, d. h. die *Retikulosen*, von denjenigen der *Endothelien*, d. h. von den *Endotheliosen*, als besondere Einheit getrennt.

Endlich wird darauf hingewiesen, daß auch Vergesellschaftungen von lymphatischer Leukämie mit anschließendem geschwulstmäßigem Wachstum der Reticulumzellen vorkommen können, so daß die Annahme berechtigt erscheint, daß es bei krankhaften Wachstumsvorgängen des lymphoiden Gewebes zu Rückschlägen zu weniger differenzierten Zellformen kommen kann.

Schrifttum.

- Downey, H.:* The structure and origin of the lymph sinuses of mammalian lymph nodes and their relations to endothelium and reticulum. *Haematologica* (Palermo) **3**, 431 (1922). — *Falkowski, A. v.:* Über eigenartige mesenchymale Hamartome in Leber und Milz neben multiplen eruptiven Angiomen der Haut bei einem Säugling. *Beitr. path. Anat.* **57**, 385 (1914). — *Fischer, Bernh.:* Über ein primäres Angioendotheliom der Leber. *Frankf. Z. Path.* **12**, 399 (1913). — *Goldschmid, E. u. S. Isaac:* Endothelhyperplasie als Systemerkrankung des hämatopoietischen Apparates. *Arch. klin. Med.* **138**, 291 (1922). — *Guizetti, H.:* Zur Frage der infektiös bedingten Systemerkrankungen des reticuloendothelialen Apparates im Kindesalter. *Virchows Arch.* **282**, H. 1, 194 (1931). — *Heudorfer, K.:* Über den Bau der Lymphdrüsen. *Z. Anat.* **61**, 365 (1921). — *Krebs, C., Rask-Nielsen and A. Wagner:* The origin of lymphosarcomatosis and its relation to other forms of leucosis in white mice. *Acta radiol. (Stockh.) Suppl.* **10** (1930). — *Maximow, A.:* Bindegewebe und blutbildende Gewebe. *Handbuch der mikroskopischen Anatomie*, Bd. 2, 1. Teil. — *Müller, B.:* Multiple Endotheliome der Blutcapillaren. *Virchows Arch.* **209**, 352 (1912). — *Naegele, O.:* Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin: Julius Springer 1931. — *Pentmann, J.:* Zur Lehre der Splenomegalie. *Frankf. Z. Path.* **18**, 121 (1916). — *Puhr, L.:* Über das sog. primäre Hämangioendotheliom der Leber. *Z. Krebsforsch.* **34**, H. 5, 503 (1931). — Über Geschwülste und geschwulstartige Bildungen des Reticuloendothels. *Klin. Wschr.* **1931**, Nr 35, 1631. — *Ribbert, H.:* Über Regeneration und Entzündung der Lymphdrüsen. *Beitr. path. Anat.* **6**, 185 (1889). — *Roulet, F.:* Das primäre Retothelsarkom der Lymphknoten. *Virchows Arch.* **277**, 15 (1930). — *Sternberg, C.:* Im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von *Henke-Lubarsch*, Bd. 1. — *Tschistowitsch, T. u. O. Bykowa:* Retikulose als eine Systemerkrankung der blutbildenden Organe. *Virchows Arch.* **267**, 91 (1929). — *Uehlinger, E.:* Aleukämische Retikulose. *Beitr. path. Anat.* **83**, 719 (1929). — *Ugriumow, B.:* Ein Fall von akuter Reticuloendotheliose. *Zbl. Path.* **42**, 103 (1928). — *Wihman, G.:* Fall von Reticuloendotheliose. *Virchows Arch.* **282**, H. 1, 181 (1931).