

(Aus dem Pathologischen Institut des Krankenhauses Wieden in Wien [Vorstand:
Professor Dr. *Carl Sternberg*].)

Über das Riesenzellensarkom der langen Röhrenknochen.

Von
Dr. **H. W. Hotz.**

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 6. August 1934.)

Die Frage der sog. Riesenzellensarkome der Knochen ist trotz häufiger Bearbeitung noch strittig. Die Anschauung ging zwar schon seit langem dahin, „daß ihnen überhaupt (bei vorwiegend exstruktiver Wachstumstendenz) eine ausgesprochene Malignität in den seltensten Fällen zukommt, wenigstens nicht in bezug auf metastatische Verbreitung“ (*Borst*), aber erst 1904 erblickte *Rehn* in dem Verlauf eines von ihm durch 9 Jahre beobachteten Falles von generalisierter Ostitis fibrosa mit braunen Tumoren den Beweis, „daß wir in dem Auftreten der multiplen Riesenzellentumoren einen entzündlichen Prozeß des Knochenmarkes zu sehen haben“. In gleicher Weise kam *Lubarsch* 1907 auf Grund der Untersuchung eines einschlägigen Falles (von *Gaugele*) zu dem Schlusse: „Die braunen, riesenzellensarkomartigen Tumoren sind sicher keine echten Sarkome, sondern sie sind als eine besondere Art entzündlicher oder resorptiver Neubildungen zu betrachten.“ Dieselbe Deutung erfuhren in der Folge durch *Konjetzny* auch alle anderen Geschwulstbildungen ähnlichen Baues (Epuliden, solitäre Riesenzellengeschwülste der langen Röhrenknochen). Auf das Schrifttum kann infolge der gebotenen Kürze nicht genauer eingegangen werden, es sei diesbezüglich auf die ausführlichen Darstellungen von *Konjetzny*, *v. Albertini* und *Lang* verwiesen.

Während heute wohl allgemein die sog. „braunen Tumoren“ der generalisierten fibrösen Osteodystrophie im Sinne *Lubarschs* als Aufsaugungsneubildungen aufgefaßt werden, halten mehrere Autoren (*v. Albertini*, *Kolodny*, *Geschickter* und *Widenhorn* u. a.) im Gegensatz zu *Konjetzny*, *Lang* u. v. a. an der Blastomnatur der Epuliden, solitären Riesenzellgeschwülste der langen Röhrenknochen, Riesenzellgewächse der Sehnencheiden und Gelenke fest, betonen aber ihre Gutartigkeit und bezeichnen sie als gutartige Riesenzellgeschwülste (benign giant-cell tumor). Die Ablehnung des Begriffes Riesenzellensarkom wird besonders von den amerikanischen Autoren vertreten. Sie kommt ferner in der Anschauung von *Lang* und *Häupl* über die Natur des meist an mehrkernigen Riesenzellen reichen, sarkomatösen Anteils der Carcinosarkome zum Ausdruck, in welchem sie „eine reaktive und resorptive

Erscheinung sehen“. Die schärfste Prägung aber hat sie wohl in den Worten von *Gebartsch* und *Simon* gefunden: „Der Begriff und die Bezeichnung des Riesenzellensarkoms aber sollte aufgegeben werden und auch aus unseren Lehrbüchern verschwinden.“ Diese Auffassung, die immer mehr an Boden zu gewinnen scheint, findet aber keineswegs allgemeine Zustimmung. Mag sie in dieser Form für die meisten riesenzellenhaltigen Geschwulstbildungen zu Recht bestehen, so halten trotzdem die gebräuchlichen Lehrbücher der pathologischen Anatomie an dem Begriff eines Riesenzellensarkoms der Knochen aus guten Gründen fest. So sagt *Kaufmann*: „Die an den langen Röhrenknochen auftretenden Riesenzellensarkome müssen jedoch in bezug auf ihren Verlauf zum Teil entschieden als bösartig bezeichnet werden.“ *Borst* betont, „daß es neben den genannten relativ gutartigen Riesenzellentumoren auch echte und bösartige Riesenzellensarkome gibt“. Ebenso unterliegt es nach *Sternberg* keinem Zweifel, „daß im Knochensystem (und gelegentlich auch in anderen Organen) Riesenzellensarkome vorkommen, die (wie z. B. manche zentrale myelogene Sarkome) klinisch und anatomisch in jeder Beziehung vollkommen echten Sarkomen entsprechen“. Derartige Fälle sind natürlich auch jenen Untersuchern bekannt, welche die Existenz eines Riesenzellensarkoms in Abrede stellen, werden aber von ihnen in anderer Weise gedeutet, worauf wir noch zu sprechen kommen werden.

Die in Rede stehende Frage hat nicht nur ein theoretisches Interesse, sondern auch eine ganz besondere praktische Bedeutung, da die Auffassung, daß es keine Riesenzellensarkome gebe, unsere Entscheidung bei der Untersuchung von Probeexcisionen maßgebend zu beeinflussen vermag und die Quelle verhängnisvoller Fehldiagnosen werden kann. Hierzu sollen die folgenden Beobachtungen einen Beitrag liefern.

*Fall 1*¹. Der 10jährige Knabe erlitt am 8. 11. 29 bei einem Motorradunfall an der Außenseite des rechten Unterschenkels im oberen Drittel eine etwa 20 cm lange, schräg von der Kniegegend nach abwärts und rückwärts verlaufende, zum Teil weit klaffende Reißquetschwunde. Die im Krankenhaus Neunkirchen vorgenommene Röntgenuntersuchung ergab keine Veränderung am Knochen. Neuaufnahme am 1. 2. 30. Angeblich besteht seit etwa 4 Wochen an der medialen Seite des rechten Kniegelenkes eine Schwellung und Rötung der Haut. Schmerzen beim Gehen. Befund: An der Außenseite des rechten Knies, entsprechend dem proximalen Ende der Fibula, eine schräg verlaufende Narbe. Das distale Femurende rechts an der medialen Seite stark geschwollen, die Haut etwas gerötet. Das Bein kann im Kniegelenk aktiv gut gebeugt und gestreckt werden. Da man zu keiner sicheren Diagnose kommen konnte, wurde eine Probeexcision vorgenommen. Die in unserem Institut ausgeführte histologische Untersuchung ergab die Diagnose: „Es dürfte ein brauner Tumor bei Knochenzyste sein.“ Da sich der klinische Befund verschlimmerte, wurde 3 Wochen später eine zweite Probeexcision vorgenommen. Hier schwankte die Diagnose zwischen „braunem Tumor“ und polymorphzelligem Sarkom, es wurde jedoch eher letzteres angenommen. Auf Grund

¹ Für die Überlassung der Krankengeschichte bin ich Herrn Primarius *v. Kutschka*, Krankenhaus Neunkirchen (Niederösterreich), zu großem Danke verpflichtet.

dieses Befundes wurde die Amputation des Oberschenkels ausgeführt. Zur Untersuchung wurde dem Institut ein 23 cm langes Stück des Femur übersendet, dessen untere Hälfte aufgetrieben war und an der Streckseite, auf die Rückfläche übergreifend, eine zähe, gelbrötliche, von Knochenspangen durchsetzte Aftermasse zeigte, welche teilweise in die Corticalis eingebettet war. Die histologische Untersuchung ergab ein polymorphzelliges Sarkom.

Etwa einen Monat später traten Schwellung und Schmerzen im linken Knie bei Ruhelage, Beschwerden beim Gehen und Fieber auf. Der Knabe wurde neuerdings in das Krankenhaus Neunkirchen aufgenommen. Die Röntgenuntersuchung ergab am linken Knie: Atrophie des Knochens; Kapselschatten im hinteren Anteil

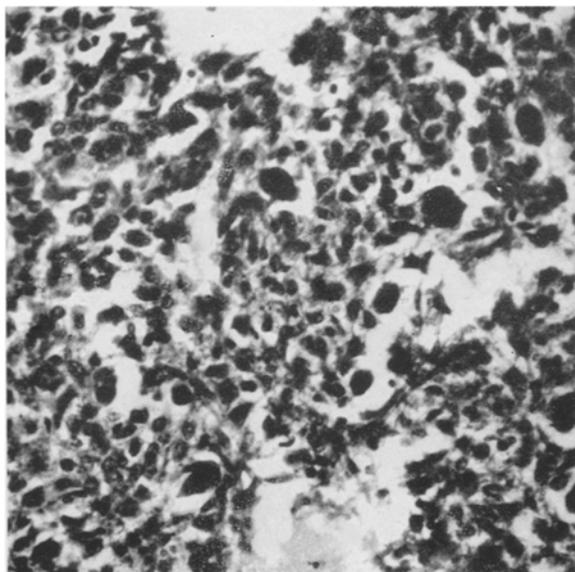


Abb. 1.

verbreitert. Gelenkspalt von gewöhnlicher Breite. Konturen scharf. Thorax: Der Herzbasis links auflagernd ein etwa apfelgroßer Schatten, der rund und scharf begrenzt ist. Nach unten schließt sich ein weiterer, nicht so scharfer Schatten an (Metastasen). Der Verlauf war anfangs afebril, später hochfebril mit zeitweise septischen Temperaturen. Unter zunehmender Kachexie erfolgte der Tod des Patienten 17 Monate nach der Amputation. (Es konnte keine Obduktion ausgeführt werden.)

Das bei den einzelnen Operationen gewonnene Material und die histologischen Präparate wurden mir zur Untersuchung übergeben. Es wurden dabei folgende Befunde erhoben:

Die spärlichen kleinen Gewebsteile der ersten Probeexcision sind zum größten Teil aus langen spindeligen Zellen aufgebaut, die meist mit einkernigen, selten auch mit zwei- bis dreikernigen, kleineren und größeren, runden Zellen und vielkernigen, verschieden großen, verschieden geformten Riesenzellen innig untermengt sind. Letztere sind stellenweise in sehr großer Zahl vorhanden, in anderen Bezirken nur sehr spärlich. Die Zwischensubstanz, die sich nur mit Anilinblau oder nach *Bielschowsky* deutlich nachweisen läßt, ist ungleich stark entwickelt. Stellenweise

bildet sie ein dichtes Fasernetz, das auch einzelne Zellen umspinnt, stellenweise ist sie spärlich vorhanden oder scheint ganz zu fehlen.

Einzelne Gewebspartikel zeigen insofern eine andere Zusammensetzung, als das Zellbild gleichförmiger ist. Die Spindelzellen fehlen hier nahezu vollständig oder sind nur äußerst spärlich vorhanden. Vielmehr finden sich fast durchwegs runde Zellen, die etwas größer als Lymphocyten sind, einen, selten zwei bis drei runde, oft aber auch polymorphe, mäßig stark färbbare Kerne und einen schmalen Protoplasmasaum haben. Auch hier finden sich reichlich verschiedengestaltige,

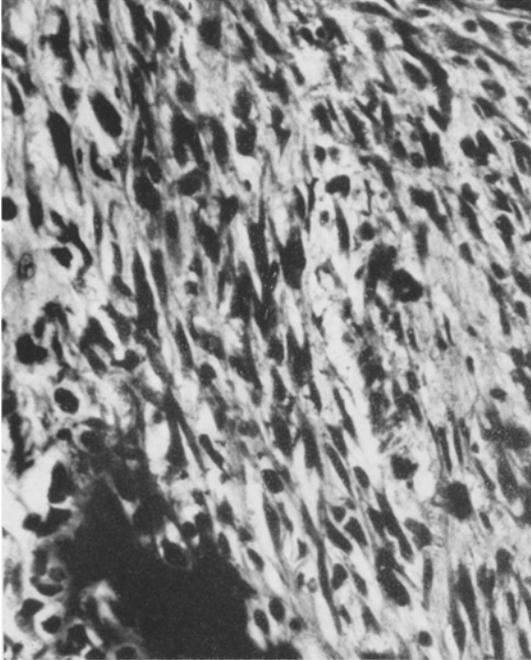


Abb. 2.

vielkernige Riesenzellen. Zwischensubstanz ist nur sehr spärlich vorhanden und scheint stellenweise vollkommen zu fehlen.

Die einzelnen Partikel der zweiten Probeexcision zeigen herdweise ganz verschiedene Zusammensetzung. Im allgemeinen überwiegen sehr zellreiche Gewebinseln, die sich aus großen Zellen mit großem, spindelförmigem oder unregelmäßig gestaltetem Kern und teils spärlichem, teils reichlichem Protoplasma zusammensetzen. Daneben finden sich auch Zellen der gleichen Art mit 2—3 meist runden Kernen mit Kernkörperchen sowie herdweise vielkernige, ganz unregelmäßig geformte Riesenzellen (Abb. 1). Die großen Zellen zeigen sehr oft Mitosen verschiedener Form. Vielfach sieht man hier auch weite Gefäße, deren Wand unmittelbar von den be-

beschriebenen Zellen gebildet wird. An mehreren Stellen finden sich kleinere und etwas größere, unregelmäßig begrenzte Nekroseherdchen. In unmittelbarer Nachbarschaft der beschriebenen Gewebinseln, ohne deutliche Abgrenzung, finden sich Herde eines zartfaserigen, von zahlreichen Capillaren durchzogenen und von roten Blutkörperchen durchtränkten Gewebes. Bilder, die ganz einer organisierten Blutung entsprechen. Im Anschluß an solche Herde, doch auch unabhängig von ihnen, treten mehrfach größere, unregelmäßig begrenzte Anteile eines langfaserigen, mäßig kernreichen Gewebes auf, in dem zwischen Zellen mit langen, spindeligen Kernen bald nur vereinzelt, bald in größerer Zahl, Zellen mit plumpen, verschieden gestalteten, sehr dunkel gefärbten Kernen, besonders in der Nachbarschaft der erstbeschriebenen, zellreichen Herde, liegen (Abb. 2). Namentlich in den langfaserigen Gewebspartien, weit weniger in den zellreichen Anteilen, finden sich kleine Knochenbälkchen, die größtenteils in ganzer Ausdehnung mit Hämatoxylin blau gefärbt sind, einen zackigen Rand haben und in den Buchten Osteoclasten erkennen lassen. Einzelne Bälkchen haben eine glatte,

mit Eosin hellrot gefärbte Randzone und einen regelmäßigen Belag großer Zellen (Osteoblasten). Wie bereits betont, sind diese verschiedenen Gewebspartien nirgends scharf voneinander getrennt, greifen vielmehr allenthalben ineinander über.

Der histologische Befund des an der amputierten Extremität vorgefundenen Tumors ist mit dem eben beschriebenen identisch. Auch hier wechseln zellreiche mit zellarmen, mehr fibrösen Anteilen, in welchen letzteren aber gleichfalls reichlich größere, polymorphe Zellen mit Karyokinesen und einzeln oder manchmal in Haufen liegende, verschieden gestaltete, vielkernige Riesenzellen eingelagert sind. Die reichlich vorhandenen Knochenbälkchen zeigen fast durchwegs Lacunen mit Osteoclasten.

Aus der Krankengeschichte sei als wesentlich hervorgehoben, daß das bei der ersten Probeexcision gewonnene Material größtenteils aus einem spindelzelligen, zahlreiche vielkernige Riesenzellen enthaltenden Gewebe bestand, welches das Bild eines sog. „braunen Tumors“¹ darbot. Eine 3 Wochen später ausgeführte Probeexcision ergab Partikel, die sich größtenteils aus ziemlich gleichartigen, polymorphen Zellen mit ausgesprochenen Kernatypien und vereinzelt Riesenzellen aufbauten und deshalb die Annahme eines polymorphzelligen Sarkoms bzw. Riesenzellensarkoms wahrscheinlich machten. Der weitere Krankheitsverlauf bestätigte diese Annahme.

Fall 2. Ein 23jähriger Mann wird am 27. November 1928 in die erste chirurgische Universitätsklinik in Wien aufgenommen. Der Freundlichkeit der genannten Klinik verdanke ich folgende Angaben über die Krankengeschichte. Vor etwa 3 Monaten empfand der Patient zum ersten Male bei längerem Stehen Schmerzen im linken Knie, die allmählich so heftig wurden, daß er seiner Arbeit nicht mehr nachgehen konnte. Am Tage der Spitalaufnahme glitt er auf der Straße aus, ohne hinzufallen. Er empfand im linken Knie so heftige Schmerzen, daß er nicht mehr auftreten konnte.

Bei der Untersuchung erweist sich das linke Kniegelenk verdickt. Die teigige Schwellung ist bis auf eine medial von der Patella liegende Stelle nicht schmerzhaft. Das Gelenk kann ohne Schmerzen langsam gebeugt und gestreckt werden. Die im Röntgeninstitut der ersten chirurgischen Universitätsklinik vorgenommene radiologische Untersuchung ergibt folgenden Befund: „Großer, zentral gelegener Aufhellungsherd in den obersten Partien der Tibia, der knapp bis an die Kniegelenkfläche heranreicht. Die Corticalis der Tibia ist lateral, ventral und vor allem dorsal ziemlich stark verdünnt. An letzterer Stelle ist sie fast vollkommen geschwunden und stellenweise sicher durchbrochen, was aus der Abhebung des Periostes hervorgeht. Der Kniegelenkspalt ist normal breit und regelmäßig begrenzt. Es handelt sich mit Wahrscheinlichkeit um eine lokalisierte Ostitis fibrosa.“ Unter dieser Diagnose wird die Tibia im Bereiche der Tuberositas freigelegt. Nach Abtragung der Corticalis gelangt man in einen Hohlraum, dessen Inhalt mit dem scharfen Löffel entfernt wird. Die ausgekratzten Gewebsklumpchen erinnern an ein Sarkom. Die an der ersten chirurgischen Klinik durchgeführte histologische Untersuchung ergibt folgenden Befund: „Das Gewebe ist größtenteils von einem jungen, zellreichen, stellenweise gefäßreichen Bindegewebe aufgebaut, in welchem sich vereinzelt Knochenbälkchen finden, die einestils Knochenneubildung in Form

¹ Im folgenden soll der Name „brauner Tumor“, der eigentlich nur für die bei der Osteodystrophia fibrosa generalisata auftretenden riesenzellenhaltigen Gebilde berechtigt ist, seiner Kürze wegen und um nicht von vorneherein zum Wesen der Veränderung Stellung zu nehmen, schlagwortartig gebraucht werden.

osteoider Säume, andernteils lacunäre Resorption aufweisen. In der Umgebung zahlreiche Riesenzellen vom Typus der Osteoclasten. Daneben ausgedehnte Nekrosen. Im Bindegewebe häufig Blutpigment und Phagocyten. Diagnose: Ostitis fibrosa.“ Eine am 20. 12. 28 vorgenommene Röntgenkontrolle zeigte keine Knochenneubildung. Der Patient wurde am 26. 1. 29 mit einem Stützapparat in ambulante Behandlung entlassen. Da keine Besserung eintrat, der Tibiaumfang vielmehr beträchtlich zunahm, erfolgte am 2. 8. 29 die Wiederaufnahme in die

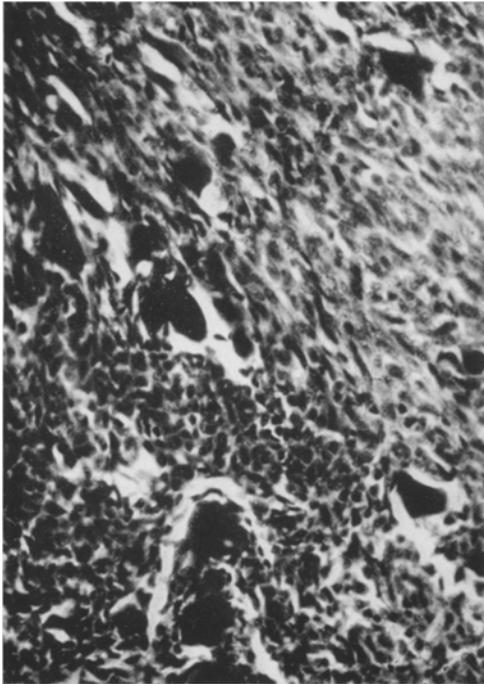


Abb. 3.

Klinik. Befund: Tibiakopf mächtig aufgetrieben. Die Schwellung ist derbelastisch und erstreckt sich nach allen Seiten. Der Röntgenbefund und klinische Untersuchungen sprechen mit größter Wahrscheinlichkeit für einen malignen Tumor. Die vorgeschlagene Amputation wurde vom Patienten entschieden verweigert. Er verließ am 15. 3. 29 die Klinik. In der Zeit vom März 1929 bis Mai 1930 wurde die Geschwulst auswärts mit Röntgenstrahlen behandelt. Anfang Dezember 1930 verschlimmerte sich der Zustand wieder. Eine neuerliche kombinierte Röntgen-Vigantoltherapie blieb ohne Erfolg. Der Patient suchte nunmehr das Krankenhaus Klosterneuburg¹ auf, wo am 26. 1. 31 unter der Diagnose Sarkom zur Amputation geschritten wurde. Die Untersuchung der unserem Institute übersandten Stücke des Tumors ergaben die Diagnose eines polymorphzelligen Sarkoms bzw. Riesenzellensarkoms. Schon nach etwa 1½ Monaten

trat ein Stumpfrezidiv auf. Rapides Wachstum des Tumors mit jauchigem Zerfall. Der Tod des Patienten erfolgte unter zunehmender Kachexie etwa 3 Monate nach der Amputation. (Es wurde keine Obduktion ausgeführt.)

Histologischer Befund: Die dem Institut zur histologischen Untersuchung übersandten Stücke des Tumors vom Knie betreffen solche Anteile, in welchen die Geschwulst den Knochen vollkommen zerstört hat und bis an das Unterhautzellgewebe herangewachsen ist. Sie zeigt herdweise ein verschiedenes Verhalten. Größere Anteile werden von vielfach durchflochtenen Bündeln langer Spindeln gebildet, die oft unregelmäßige, plumpe, sehr dunkel färbbare Kerne haben. In anderen Teilen herrschen runde oder ovale Zellen mit kleinem Kern und blasigem Protoplasma vor, die oft mantelförmig um weite Gefäße angeordnet sind. An anderen Stellen wiederum finden sich größere Komplexe schmaler Stränge oder Nester polymorpher Zellen mit verschieden gestaltetem, dunkel färbbarem Kern

¹ Herrn Primarius Steiger bin ich für die Mitteilung über den Krankheitsverlauf zu großem Danke verpflichtet.

und spärlichem Protoplasma. In allen diesen Anteilen, ganz besonders aber in dem spindelzelligen Gewebe liegen herdweise größere Gruppen mächtiger Riesenzellen mit sehr zahlreichen kleinen Kernen (Abb. 3). Einzelne Teile der Geschwulst sind nekrotisch oder durch größere Blutungen zerstört, wodurch unregelmäßig begrenzte, mit Blut gefüllte Hohlräume zustande gekommen sind. Herdweise treten auch Ansammlungen von Hämosiderin auf. In den tieferen Lagen der Geschwulst finden sich größere und kleinere, unregelmäßig zackig begrenzte Knochenbälkchen mit lacunärer Resorption, während in den oberflächlichen Lagen in der Nähe des Unterhautzellgewebes größere Inseln fast unveränderten Knorpels (offenbar Reste des Gelenkknorpels) im Tumorgewebe eingeschlossen sind.

In dem vorliegenden Fall wurde also ursprünglich die Diagnose einer Ostitis fibrosa mit „braunem Tumor“ gestellt, während später ein sehr bösartig verlaufendes Sarkom nachgewiesen wurde.

Fall 3. Der 50jährige Mann stürzte angeblich am 27. 9. 30 auf das rechte Knie, worauf sich an diesem erst Schmerzen und schlechte Beweglichkeit, später auch eine Schwellung einstellten. Er soll dann die verschiedensten Behandlungen durchgemacht haben, unter anderem auch eine solche mit Röntgenstrahlen. Am 26. 3. 32 stürzte er nochmals auf dasselbe Knie, worauf sich der Zustand wesentlich verschlimmerte. Trotzdem suchte er erst am 21. 7. 32 in der allgemeinen Poliklinik in Wien die Spitalbehandlung auf. Zwecks einer Probeexcision wurde der Knochen eröffnet. Hierbei fand sich im lateralen Condylus des rechten Femur ein Hohlraum, welcher mit braunroten Massen gefüllt war und ein weißes, hartes Gewebe enthielt. Beim Ausräumen dieser Massen fand sich eine in die Kniekehle führende Perforationslücke, von wo gleichfalls Aftermasse entfernt wurde. Die entfernten Gewebstückchen wurden in 4 Gruppen geteilt und nach ihrer Lagerung als 1. gelenknah, 2. proximal, 3. medial, 4. lateral bezeichnet. Die in unserem Institut vorgenommene Untersuchung ergab bei allen Stücken den Befund eines „braunen Tumors“ bei Ostitis fibrosa localisata, doch wurde bei 1. der Verdacht auf Sarkom ausgesprochen. Bei einer am 12. 11. 32 vorgenommenen klinischen Untersuchung fand sich eine kirschengroße Geschwulst im proximalen Ende der Operationsnarbe, die sich in der Folge vergrößerte. Mit Rücksicht auf diesen Befund und auf das Ergebnis der histologischen Untersuchung wurde nunmehr am 10. 1. 33 zur Amputation geschritten. Die Untersuchung des Amputationspräparates ergab auf dem Sägeschnitt durch den Knochen oberhalb der Kondylen eine pflaumengroße, unregelmäßig begrenzte Höhle, die nach unten von einem völlig knochenfreien, festen, weißen Gewebe begrenzt und von einer weichen, braunroten Masse ausgefüllt ist. Im äußeren Anteil der Tibia, knapp unterhalb der Gelenkfläche ein pflaumengroßer, eiförmiger Herd eines weißrötlichen Gewebes. Histologische Diagnose sowohl des Tumors aus dem Femur als aus der Tibia: „Spindelzellsarkom“.

Aus dem weiteren Verlaufe sei nur angeführt, daß der Amputationsstumpf nicht völlig ausheilte, vielmehr sich fortlaufend kleine Knochensplitter abstießen. Es trat ein immer stärkerer, quälender Husten auf. Die Röntgenuntersuchung ergab Lungenmetastasen. Der Tod des Patienten erfolgte außerhalb der Anstalt etwa 6 Monate nach der Amputation. (Eine Obduktion wurde leider nicht ausgeführt.)

Histologischer Befund des durch Probeexcision gewonnenen Materiales. Ein kleines, aus dem proximalen Anteil entferntes Stückchen besteht fast durchwegs aus Knochengewebe, dessen Bälkchen größtenteils breit und glattrandig sind, stellenweise aber Ausbuchtungen zeigen. Zwischen den Bälkchen findet sich teils Fettmark, teils ein langfaseriges, an Spindelzellen reiches Gewebe. Ferner treten hier Herde eines gleich zu beschreibenden, riesenzellenhaltigen Gewebes auf.

Drei Stückchen, von welchen eines aus der Gelenknähe und zwei aus den medialen Anteilen stammen, werden von einem zellreichen Gewebe gebildet, in

welchem zwischen langen Spindelzellen sehr reichlich Riesenzellen liegen. Letztere stellen große, verschieden gestaltete Protoplasmaklumpen dar, in welchen meist zentral, oft aber auch mehr am Rand oder in ganz regelloser Anordnung große Mengen kleiner Kerne angehäuft sind. Ferner finden sich hier in geringer Zahl kleine Zellen vom Charakter von Lymphocyten sowie ab und zu Hämosiderinkörnchen und -schollen. Zwischen den Zellen läßt sich ein Netzwerk von Bindegewebsfasern und sehr reichlichen Gitterfasern nachweisen. Hier und da sind vereinzelte kleine Knochenbälkchen mit unregelmäßigen wie angezagten Rändern zu beobachten.

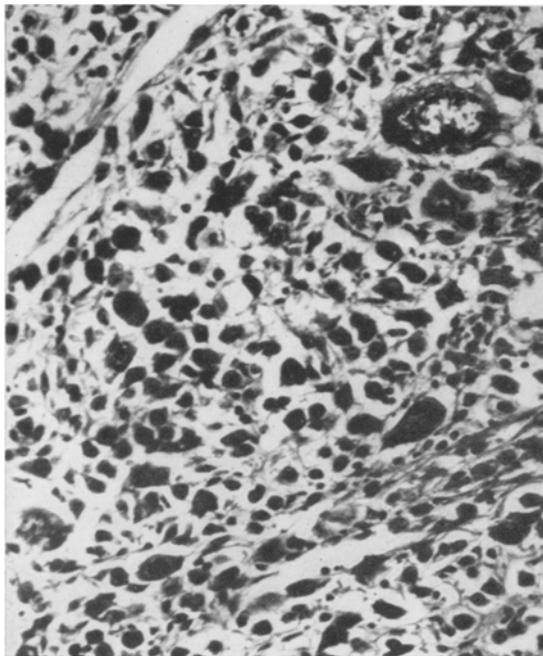


Abb. 4.

An diese Anteile angrenzend, manchmal scharf von ihnen geschieden, findet sich ein kernarmes, grobbalkiges Gewebe, das scharfkantige Spalträume, zweifellos Cholesterinkristallen entsprechend, enthält. An den Rändern dieser Spalten liegend, schmiegen sich langgestreckte Riesenzellen vom Charakter von Fremdkörperriesenzellen an. Solche Spalträume finden sich auch innerhalb des früher beschriebenen riesenzellenhaltigen Gewebes. Ferner sieht man vielfach kleinere oder größere Gruppen größerer Zellen mit kleinem Kern, deren Protoplasma von kleinsten Lücken durchsetzt ist (Schaumzellen).

Eines der medial gelegenen Stückchen sowie das laterale zeigen neben nekrotischen Anteilen große

Mengen der eben beschriebenen vielgestaltigen Riesenzellen, die hier teilweise ganz besondere Mächtigkeit und Unregelmäßigkeit der Form aufweisen. Sie liegen in einem gleich zusammengesetzten Gewebe, wie es oben beschrieben wurde. Unmittelbar angrenzend an diese Gewebepartien, teilweise in sie hineinreichend, findet sich ein sehr dicht gefügtes, zellreiches Gewebe, das größtenteils von langen Spindelzellen mit verschiedenen großen, oft sehr dunkel färbbaren Kernen gebildet wird und hier und da polymorphe Zellen mit plumpen Kernen einschließt. Stellenweise finden sich hier sehr blaß färbbare Knochenbälkchen, meist mit unregelmäßig-buchtigem Rand.

Das eine der beiden aus der Gelenknähe entfernte Stückchen zeigt teilweise den gleichen Bau wie die an zweiter Stelle beschriebenen drei Stückchen; doch finden sich hier auch Anteile anderer Zusammensetzung. Zwischen schmalen Bündeln langer Spindelzellen liegen Züge und Nester relativ großer, runder, ovaler oder unregelmäßig geformter Zellen mit einen, zwei oder drei, meist dunkel färbbaren Kernen mit Kernkörperchen, nicht selten mit unregelmäßigen Mitosen. Von diesen vielgestaltigen Zellen führt gleichsam eine fortlaufende Reihe zu sehr großen Zellen

mit mächtigen, plumpen, bizarr geformten Kernen (Abb. 4). Stellenweise ist das Gewebe nur aus diesen Zellen aufgebaut, während die Spindelzellen zurücktreten. Diese Zellen sind in ein zartes Stroma eingelagert, dessen Fasern häufig Gruppen von Zellen umspinnen. Das eben geschilderte Gewebe zeigt teilweise gegen die langfaserigen, zellarmen bzw. gegen die von scharfrandigen Spalträumen durchsetzten Anteile eine scharfe Abgrenzung, teilweise ist aber die Grenze ganz unregelmäßig, indem sich die zellreichen in die zellarmen Anteile verschieden weit hinein erstrecken.

Stücke aus dem bei der Amputation gewonnenen Material zeigen nach Entkalkung vielfach sich durchflechtende Züge langer Spindelzellen, die am Schnitt in verschiedener Richtung getroffen sind. Sie zeigen ausgesprochene Kernatypien sowie infiltrierendes Wachstum. Stromafasern lassen sich im allgemeinen nur in geringer Menge nachweisen. Die Abgrenzung des beschriebenen Gewebes gegen das umgebende Fettgewebe ist meist sehr unregelmäßig, indem Züge und Zapfen des ersteren verschieden weit in letzteres hineinreichen.

In diesem Falle ergab also die histologische Untersuchung der durch Probeexcision gewonnenen Stückchen zum Teil den typischen Befund einer gutartigen Riesenzellengeschwulst, zum Teil jedoch ein polymorphzelliges Sarkom.

Die vorstehend berichteten Fälle betreffen Patienten im Alter von 10 bzw. 23 bzw. 50 Jahren. Bei den Fällen 1 und 3 hat sich die Knochenkrankung an ein Trauma angeschlossen, bei Fall 2 liegt eine entsprechende Angabe in der Krankengeschichte nicht vor. Allen 3 Fällen gemeinsam ist das Auftreten von Veränderungen des Femurs bzw. der Tibia im Bereiche des Kniegelenkes, die zunächst histologisch den Befund eines sog. „braunen Tumors“¹ bzw. einer gutartigen Riesenzellengeschwulst ergaben, im weiteren Verlauf sich jedoch einwandsfrei als Sarkom erwiesen. Es drängt sich daher die Frage auf, ob und welche Beziehungen zwischen diesen beiden Erkrankungen bestehen. Es kommen wohl nur drei Möglichkeiten in Betracht: Erstens könnte neben einem „braunen Tumor“, unabhängig von ihm oder vielleicht durch ihn bedingt, ein Sarkom entstanden sein. Zweitens könnte eine Umwandlung eines „braunen Tumors“ in ein Sarkom vorliegen und drittens könnte es sich von vornherein um ein Sarkom gehandelt haben, dessen Elemente zunächst noch einen hohen Reifegrad erlangten und erst im späteren Verlauf die Zeichen mangelhafter Gewebsreife und bösartigen Wachstums darboten.

Die ersterwähnte Möglichkeit dürfte für unseren dritten Fall in Betracht kommen. Wie aus der Beschreibung der histologischen Präparate hervorgeht, sind hier tatsächlich Anteile vom Bau eines „braunen Tumors“ und solche vom Bau eines polymorphzelligen Sarkoms deutlich voneinander getrennt, stoßen oft unmittelbar zusammen derart, daß Züge des Sarkomgewebes eine Strecke weit in das Gewebe des „braunen Tumors“ hineinreichen. Nur an solchen Stellen finden sich innerhalb des Sarkomgewebes Riesenzellen, die offenbar dem „braunen Tumor“

¹ Es sei auf die Fußnote auf S. 497 verwiesen.

angehören. Sonst sind in den sarkomatösen Anteilen keine wirklichen Riesenzellen vorhanden, so daß hier nicht von einem Riesenzellensarkom gesprochen werden kann. Das Verhältnis zwischen „braunem Tumor“ und Sarkom in dem vorliegenden Falle entspricht vollkommen den sog. Kollisionstumoren im Sinne von *R. Meyer*. Vielleicht könnte für die vorgebrachte Deutung auch der Krankheitsverlauf dieses Falles verwertet werden. Bei dem Patienten war im Anschluß an einen Sturz auf das rechte Knie eine Schwellung desselben aufgetreten, die stationär blieb. Erst 18 Monate später, nach einem neuerlichen Sturz auf dasselbe Knie, trat rasch eine Verschlimmerung des Befindens ein. Es ist sehr wohl möglich, daß das erste Trauma die Entstehung einer gutartigen Riesenzellengeschwulst zur Folge hatte, während es erst unter dem Einfluß des zweiten Traumas zur Sarkomentwicklung kam.

Ist es also aus den angeführten Gründen wahrscheinlich, daß in unserem dritten Falle „brauner Tumor“ und Sarkom nebeneinander entstanden sind, so glauben wir diese Annahme für unsere beiden ersten Fälle ablehnen zu müssen. Hier wurde an dem durch Probeexcisionen gewonnenen Material zunächst der Befund eines „braunen Tumors“ erhoben. Die Untersuchung einer zweiten Probeexcision bzw. des Amputationsmaterials bot jedoch das Bild eines polymorphzelligen Sarkoms, in welchem Riesenzellen einen integrierenden Bestandteil bildeten, so daß von einem Riesenzellensarkom gesprochen werden muß. Bei den im Falle 1 in den Partikeln der zweiten Probeexcision gefundenen Anteilen einer fibrösen Ostitis erhebt sich die Frage, ob es sich nicht um Reste eines „braunen Tumors“ handeln könnte. Das histologische Bild, in dem Riesenzellen vollkommen fehlen, machte diese Annahme zum mindesten sehr unwahrscheinlich. Wir sind vielmehr der Ansicht, daß diese fibrösen Anteile aus den Randpartien des Tumors stammen und reaktive Veränderungen des umgebenden Knochengewebes darstellen, wie sie von *Schmorl* u. a. in der Umgebung von Sarkomen gefunden worden sind. Im Falle 2 liegt zwischen Probeexcision und Amputation eine längere Zeitspanne, in der sich wohl eine vollständige Verdrängung des „braunen Tumors“ durch ein nachträglich entstandenes Sarkom hätte vollziehen können. Hier spricht jedoch, sowie auch im Falle 1, der klinische Verlauf (auf den wir noch zu sprechen kommen) eher für einen von Anfang an bestehenden malignen Prozeß.

Die zeitliche Aufeinanderfolge der in den beiden Fällen erhobenen histologischen Befunde legt begrifflicherweise zunächst den Gedanken nahe, daß das Sarkom aus dem „braunen Tumor“ hervorgegangen ist. Faßt man jedoch das Gewebe eines „braunen Tumors“ als reaktive Granulationsgewebsbildung auf, so stößt unseres Erachtens die Vorstellung einer „sarkomatösen Umwandlung“ auf sehr große Schwierigkeiten, da ein analoges Vorkommen unseres Wissens in der Pathologie nicht bekannt ist. Wir wüßten kein Beispiel dafür anzuführen, daß aus

einem Granulationsgewebe ein Sarkom hervorgeht, wenn man von der äußerst fraglichen und mit guten Gründen widerlegten Umwandlung des lymphogranulomatösen Gewebes in Sarkom absieht. Anders liegen die Verhältnisse, wenn man in den „braunen Tumoren“ nicht reaktive Granulationsgewebsbildungen, sondern im Sinne der eingangs genannten Autoren echte benigne Blastome erblickt. Da die Umwandlung benigner in maligne Geschwülste heute wohl allgemein anerkannt ist, müßte auch die Möglichkeit des Überganges eines „braunen Tumors“ in ein Sarkom zugegeben werden. Diesen Standpunkt vertreten unter anderen *Stone* und *Ewing*, *Geschickter* und *Copeland*¹, *Korchow*.

Stone und *Ewing* weisen in der Mitteilung eines Falles von sarkomatöser Umwandlung eines gutartigen Riesenzelltumors darauf hin, „that, . . . the tumor changes its structure, with the elimination of giant cells“. Demgegenüber fand *Korchow* in seinem Falle auch zur Zeit, da der Tumor schon Hautmetastasen setzte, in allen untersuchten Geschwulstpartien Riesenzellen, die in bezug auf Zahl und Größe mit der Entfernung vom Haupttumor abnahmen und in den Metastasen der inneren Organe nicht mehr zu finden waren. *Geschickter* und *Copeland* deuten die Riesenzellen in Knochensarkomen in folgender Weise: „The giant cell phase of osteogenic sarcoma is usually a secondary process in which giant cells are invading malignant areas of chondroblastic or osteolytic sarcoma in response to the abortive calcified or osseous material.“

Andererseits kann aber für manche dieser Fälle im Sinne der Ausführungen von *Borst* daran gedacht werden, daß die „Fähigkeit zu einer stärkeren Wachstumsentartung in den scheinbar gutartigen Geschwülsten, die später bösartig werden, von vorneherein enthalten ist“. Tatsächlich legen der Verlauf unserer beiden ersten Fälle sowie die erhobenen anatomischen Befunde diesen Erklärungsversuch nahe. Im Falle 1 wurde bei der ersten Probeexcision der Befund eines „braunen Tumors“ erhoben. Allerdings erweckten damals schon einige Stellen der Präparate Zweifel an der Gutartigkeit des Prozesses, die auch in der bedingten Fassung der Diagnose zum Ausdruck gebracht wurden. Bei der neuerlich vorgenommenen Nachuntersuchung dieser Präparate will es uns scheinen, als würden wir heute auf Grund der Erfahrung, die wir bei unseren Untersuchungen gewonnen haben, den Zweifel an der Gutartigkeit des Prozesses stärker betonen müssen. Schon 3 Wochen später gab eine neuerliche Probeexcision ziemlich eindeutig den Befund eines polymorphzelligen Sarkoms bzw. eines Riesenzellsarkoms. Es ist unseres Erachtens nicht wahrscheinlich, daß in der kurzen Zeitspanne, die zwischen der ersten und zweiten Untersuchung liegt, ohne jeden ersichtlichen Grund

¹ Wir glauben wenigstens ihre Ausführungen, die sie in folgender Weise zusammengefaßt haben, in diesem Sinne deuten zu müssen: „The only plausible deduction is that in a few isolated instances an apparently benign lesion of bone, when subjected to unsuccessful treatment and to trauma, may by its failure to heal provide a fertile site for the subsequent development of osteogenic sarcoma. The unhealed area of bone, and not the nature of the original lesion is the important factor.“

die Umwandlung eines benignen Tumors in einen malignen erfolgte, es liegt vielmehr die Annahme näher, daß im Anschluß an das Trauma eine bösartige Gewebswucherung entstanden ist, die zunächst durch langsames Wachstum und höhere Gewebsreife eine gutartige Bildung vortäuschte, bald aber durch rasches Wachstum und mangelhafte Ausreifung ihre wahre Natur verriet.

Ähnlich liegen die Verhältnisse im Falle 2. Bei der Auskratzung des Herdes im Kopfe der Tibia bestand klinisch der Verdacht auf Sarkom, die histologische Untersuchung des entfernten Gewebes schien aber für einen gewöhnlichen „braunen Tumor“ zu sprechen. Schon etwa 3 Monate später war klinisch die Malignität des Prozesses so wahrscheinlich, daß dem Patienten die Amputation dringendst empfohlen wurde. Eine Röntgenbehandlung brachte zwar vorübergehende Besserung, binnen kurzem machte das Leiden aber unaufhaltsame Fortschritte, und die anatomische Untersuchung ließ eindeutig die Diagnose eines polymorphzelligen Sarkoms bzw. Riesenzellensarkoms stellen. Auch in diesem Falle ist es uns daher am wahrscheinlichsten, daß es sich schon zur Zeit der ersten Untersuchung nicht um eine gutartige Bildung, sondern um ein langsam wachsendes Sarkom gehandelt hat, das aber erst nach einiger Zeit die Zeichen mangelhafter Gewebsreife deutlich erkennen ließ.

Sei dem wie immer, mag es sich zunächst um benigne Tumoren mit nachfolgender Umwandlung in Sarkom oder von Haus aus um Sarkome mit anfänglich langsamerem Wachstum und höherer Gewebsreife gehandelt haben, jedenfalls bestanden in unseren Fällen 1 und 2 schließlich echte Sarkome, in welchen Riesenzellen einen integrierenden Bestandteil bildeten und somit nicht im Sinne der Ausführungen von *Geschickter* und *Copeland* sekundär eingewandert sein konnten. Diese Tumoren sind daher als Riesenzellensarkome zu bezeichnen. Wir ziehen aus den vorliegenden Beobachtungen mithin den Schluß, daß es *in den langen Röhrenknochen echte Riesenzellensarkome gibt*¹, die *eine Zeitlang unter dem Bilde „brauner Tumor“ einhergehen können*. Da in unseren Fällen keine Obduktion vorgenommen werden konnte, sind wir leider nicht in der Lage, die mehrfach gestellte Frage zu beantworten, ob auch die (röntgenologisch sichergestellten) Lungenmetastasen das Bild eines Riesenzellensarkoms darbieten haben. Wir glauben aber, daß dieser Umstand für die uns hier beschäftigende Frage von untergeordneter Bedeutung ist. Abgesehen davon, daß Beobachtungen im Schrifttum vorliegen, in welchen Metastasen von Sarkomen der langen Röhrenknochen das Bild des Riesenzellsarkoms darboten (*Finch* und *Gleave, Orr, Dyke*), halten wir es nicht für erforderlich, daß das histologische Bild der Metastasen mit jenem des primären Tumors vollkommen über-

¹ Wie ich aus einem kurzen Bericht über die diesjährige Tagung der deutschen pathologischen Gesellschaft (Klin. Wschr. 1934, 1003) entnehme, scheint *Henke* denselben Standpunkt zu vertreten.

einstimmt. Es würde unseres Erachtens nicht gegen die Diagnose Riesenzellensarkom sprechen, wenn es bei rascher Entwicklung von Lungenmetastasen in diesen nicht mehr zur Bildung typischer Riesenzellen käme.

Die vorliegenden Beobachtungen zeigen jedenfalls, daß man, wie eingangs schon hervorgehoben, durch die heute vielfach mit großem Nachdruck vertretene Anschauung über das Wesen der Riesenzellengeschwülste allzu leicht zu einer falschen Deutung eines Krankheitsfalles verleitet wird. Wenn wir demgegenüber zur Vorsicht mahnen und auf das Vorkommen echter Riesenzellensarkome hinweisen, die sich eine Zeitlang unter dem Bilde eines „braunen Tumors“ verbergen können, so verkennen wir, wie ausdrücklich betont sei, keinesfalls die großen Schwierigkeiten, die sich hier dem Untersucher entgegenstellen. Eine besonders eindrucksvolle Erfahrung aus jüngster Zeit möge das Gesagte illustrieren.

Bei einem 41jährigen Arzt, der sich bei einem Sturz vom Motorrad das linke Knie zwischen Boden und Maschine stark gequetscht hatte, entwickelte sich eine gut hühnereigroße Geschwulst im linken inneren Femurkondyl. Sie wurde im Juli 1931 ausgekratzt. Die in unserem Institut durchgeführte histologische Untersuchung des bei der Operation gewonnenen Materials ergab folgenden Befund:

Ein größeres Gewebstück besteht zum größten Teil aus einem zellreichen Gewebe, das von Bündeln langer Spindelzellen gebildet wird und überaus reichlich große, verschieden gestaltete, vielkernige Riesenzellen sowie da und dort verstreut auch kleine Zellen vom Charakter von Lymphocyten enthält. Nur herdweise finden sich zellarme Anteile, die von einer grobfaserigen Grundsubstanz gebildet werden und in geringer Menge Spindelzellen und Riesenzellen einschließen. An manchen Stellen finden sich in dem spindelzelligen Gewebe große, unregelmäßig geformte, verästelte Knochenbälkchen mit relativ breiter, homogener, mit Eosin rot gefärbter Randzone, oft mit einem regelmäßigen Belag großer Zellen (Osteoblasten). An anderen Stellen liegen verschieden große, unregelmäßig geformte Knochenbälkchen mit ausgesprochenener, lacunärer Resorption.

Ein kleines Stück zeigt im wesentlichen den gleichen Bau wie oben beschrieben; nur finden sich hier herdweise Nester gleichartiger polymorpher Zellen, die auch einzelne Riesenzellen enthalten und sich sehr auffällig von dem umgebenden spindelzelligen Gewebe abheben (Abb. 5).

Es wurde auf Grund dieses Befundes die Diagnose einer Riesenzellengeschwulst gestellt, jedoch mit Rücksicht auf die beschriebenen Herde gleichförmiger polymorpher Zellen der Verdacht auf Sarkom ausgesprochen. Trotzdem unterließ der behandelnde Chirurg einen weiteren Eingriff. Wie uns nun der erkrankte Kollege unlängst mitteilte, zeigte die Knochenhöhle in der Folge bei fortlaufender Röntgenkontrolle eine zunehmende Durchwachsung mit geordneten Knochenbälkchen. Ein Weiterschreiten des Prozesses in der Umgebung war nirgends zu bemerken. Heute, 3 Jahre nach der Auskratzung, fühlt sich Patient vollkommen gesund. Das linke Bein ist durchaus gebrauchsfähig.

Der günstige Verlauf der Erkrankung beweist wohl eindeutig, daß der vor 3 Jahren auf Grund des histologischen Befundes ausgesprochene

Sarkomverdacht unrichtig war. Glücklicherweise hat sich der behandelnde Arzt durch unsere Vermutung nicht beeinflussen lassen und so dem Kollegen eine Extremität gerettet. In diesem Zusammenhang sei auch auf eine ganz eigenartige Beobachtung hingewiesen, die demnächst von *Kreibitz* mitgeteilt werden wird.

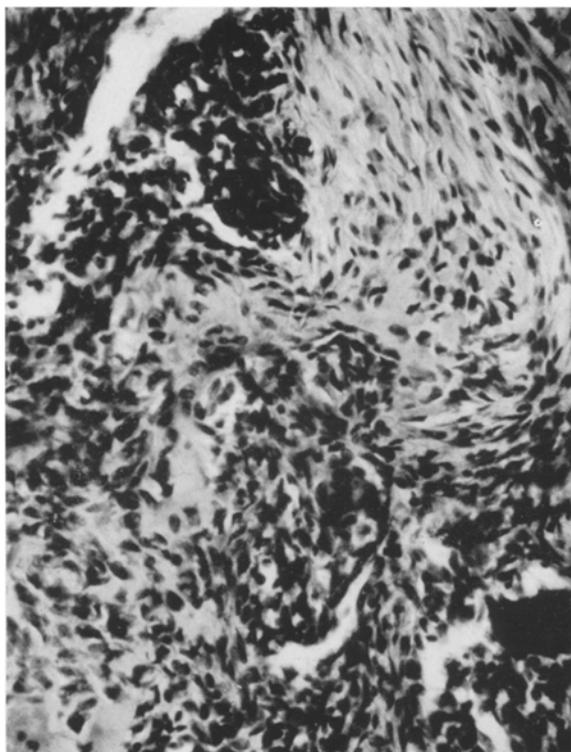


Abb. 5.

Die großen Schwierigkeiten, die sich oft bei der histologischen Differentialdiagnose zwischen gutartigen Riesenzelltumoren und Riesenzellsarkomen ergeben, sind allgemein bekannt und werden auch im Schrifttum hervorgehoben. So bemerkt z. B. *Coley* sehr richtig: "It is quite a different matter to make the diagnosis at the time of operation, from making a diagnosis after the end result is known and the patient has died of metastasis or is alive ten years after operation."

Daß die Diagnose häufig durch die Beschaffenheit und unrichtige Auswahl des bei der Probeexcision entnommenen Materials sehr erschwert, ja manchmal unmöglich gemacht wird, wurde gerade in den letzten Jahren wiederholt erörtert. Es sei diesbezüglich auf die Aus-

führungen von *Lexer, Coenen, Lang, Hellner* und *Konjetzny* verwiesen. Es bedarf keiner weiteren Auseinandersetzung, daß Fehlschlüsse leichter vermieden werden können, wenn nicht ausgekratzte, lose, kleine Partikelchen, sondern zusammenhängende, durch Excision gewonnene Stückchen zur Untersuchung gelangen. Besonders lehrreich erscheint uns die von *Lang* mitgeteilte Beobachtung sowie unser Fall 3, in welchen getrennt voneinander eine gutartige Riesenzellengeschwulst und ein Sarkom vorhanden waren. Wären in diesen Fällen nicht ausreichende Gewebestückchen entfernt worden, so wäre höchstwahrscheinlich nur die eine oder die andere der bestehenden Veränderungen erkannt worden.

Es muß aber offen zugestanden werden, daß histologische Fehldiagnosen in einschlägigen Fällen nicht nur durch ungünstige Auswahl oder Beschaffenheit des zur Untersuchung gelangenden Materials, sondern auch durch den Mangel sicherer Kennzeichen für die histologische Beurteilung der vorliegenden Veränderungen verursacht werden, wie gerade unsere zuletzt mitgeteilte Beobachtung zeigt. Die von *Schröder, Kotzian, King* u. a. angegebenen histologischen Kennzeichen für die Unterscheidung zwischen gutartigen Riesenzellengeschwülsten und Riesenzellensarkomen sind im allgemeinen wohl erst in weiter fortgeschrittenen Fällen deutlich nachweisbar. Für die Erkennung beginnender Sarkomentwicklung stehen aber zur Zeit absolut beweisende Kennzeichen nicht zur Verfügung. Unsere Erfahrungen zeigen — und darauf hinzuweisen ist der Hauptzweck vorliegender Mitteilung —, daß sich hinter dem anscheinend typischen Befund einer gutartigen Riesenzellengeschwulst doch ein Riesenzellensarkom verbergen und durch genaueste histologische Untersuchung des gesamten Materials vielleicht auch erkannt werden kann, daß aber andererseits herdweise Proliferation einer Zellart, selbst mit deutlichen Kernatypien und mit Zurücktreten der Grundsubstanz, nicht mit Sicherheit auf Sarkomentwicklung schließen läßt. Gerade in diesen Fällen ist innige Zusammenarbeit zwischen Kliniker, Röntgenologen und Pathologen dringendst geboten. Erst die Vergleichung der klinischen, röntgenologischen und histologischen Befunde ermöglicht oft die Diagnose. Hoffentlich wird es auf diesem Wege auch gelingen, tiefer in das Wesen dieser rätselhaften Knochenkrankungen einzudringen und vielleicht verlässlichere Anhaltspunkte für die histologische Beurteilung zu gewinnen als wir sie bisher besitzen.

Zusammenfassung.

Bei der histologischen Untersuchung von Probeexcisionen aus zentralen Geschwülsten an den Enden der langen Röhrenknochen spricht der Befund eines spindelzelligen, mit reichlichen vielkernigen Riesenzellen untermengten Gewebes in der Regel, aber nicht ausnahmslos, für das Bestehen einer gutartigen Bildung im Sinne einer benignen

Riesenzellengeschwulst (*v. Albertini*) bzw. eines reaktiven Granulations-tumors. Es gibt vielmehr Riesenzellensarkome mit ausgesprochen bösaartigem Verlauf, die zunächst in großen Anteilen das Bild einer gutartigen Riesenzellengeschwulst vortäuschen können (Fall 1 und 2 unserer Beobachtungen). Auch kann neben einer gutartigen Riesenzellengeschwulst, teilweise in sie hineinwachsend, ein polymorphzelliges Sarkom entwickelt sein (Fall 3). Das Resultat der histologischen Untersuchung ist besonders bei Knochentumoren weitgehend von der Art und der Auswahl des entnommenen Materials abhängig. Gerade auf diesem Gebiete ist die Zusammenarbeit des Kliniklers, Röntgenologen und Pathologen zur Klarstellung der einzelnen Fälle dringend geboten. Auch ist von diesem Zusammenwirken eine Förderung unserer histologischen Diagnostik zu erhoffen.

Schrifttum.

- Albertini, A. von:* Gutartige Riesenzellgeschwülste. Leipzig: Georg Thieme 1928. — *Borst, M.:* Die Lehre von den Geschwülsten, I. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1902. — *Coenen, H.:* Zbl. Chir. **1932**, Nr 2, 66. — *Coley, B. W.:* Ann. Surg. **79**, 321 (1924). — *Dyke, S. C.:* J. of Path. **34 I**, 259 (1932). — *Finch, E. F. and H. H. Gleave:* J. of Path. **29**, 399 (1926). — *Gebartsch:* Zbl. Chir. **1930**, Nr 27, 1697. — *Geschickter, C. F. and M. M. Copeland:* Amer. J. Canc. New York City **1932**. — *Geschickter, C. u. H. Widenhorn:* Arch. klin. Chir. **172**, 694 (1933). — *Hellmer, H.:* Arch. klin. Chir. **169**, 423 (1932). — Zbl. Chir. **1933**, Nr 6, 331. — *Kaufmann, E.:* Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 1, S. 949. Berlin u. Leipzig; Walter de Gruyter 1922. — *King, E. S. J.:* Brit. J. Surg. **20**, 269 (1932). — *Kolodny, A.:* Surg. etc. **44** (1927). — *Konjetzny, G. E.:* Arch. klin. Chir. **121**, 567 (1922); **176**, 335 (1933). — *Korchow, W. J.:* Jb. Chir. **56**, Nr 43, 2694 (1931). — Z. Krebsforsch. **38**, 380 (1933). — *Kotzian, E.:* Frankf. Z. Path. **43**, 484 (1932). — *Lang, F. J.:* Zbl. Chir. **27**, 1618 (1932). — Arch. klin. Chir. **172**, 673 (1933). — *Lang, F. J. u. C. Häupl:* Z. Krebsforsch. **26**, H. 2, 113 (1928). — *Lexer, W.:* Zbl. Chir. **1931**, Nr 47, 2941. — *Lubarsch, O.:* Arch. klin. Chir. **83**, 953 (1907). — *Meyer, R.:* Zbl. path. Anat. **30**, 291 (1919/20). — *Orr, J. W.:* J. of Path. **34**, 265 (1931). — *Rehn, L.:* Arch. klin. Chir. **74**, 426 (1904). — *Schmorl, G.:* Arch. klin. Chir. **152**, 601 (1928). — *Schröder, F.:* Arch. Orthop. **27**, 596 (1929). — *Simon, H.:* Bruns' Beitr. **150**, 258 (1930). — *Sternberg, C.:* Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie, 2. Aufl., S. 189. Berlin: F. C. W. Vogel 1933. — *Stone, H. S. u. J. Ewing:* Arch. Surg. **7**, 280 (1923).