

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin, Charité
(Komm. Direktor: Prof. Dr. J. LINZBACH).

Retothelsarkome des Zentralnervensystems.

Von

HEINRICH GERHARTZ.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. Juli 1950.)

Seit den grundlegenden Untersuchungen von RÖSSLE, ROULET OLIVEIRA und AHLSTRÖM versteht man unter den Retothelsarkomen, eine Gruppe bösartiger Geschwülste, die sich von den Retothelien, den Belegzellen des Gitterfasergerüsts der reticuloendothelialen Gewebe, ableiten. Unterschiede der Form und des Verhaltens dieser Geschwülste ergeben sich einerseits aus dem jeweiligen Differenzierungsgrad des Reticulums, auf den besonders OLIVEIRA hingewiesen hat, andererseits aus einer, den verschiedenen Organen entsprechenden, ortsgemäßen Differenzierung des Reticuloendothels. Am häufigsten entstehen die Retothelsarkome aus dem lymphatischen Gewebe, insbesondere aus den Lymphknotengruppen des Halses. Doch hat sich gezeigt, daß ihre Brutstätten auch außerhalb des engeren RES. und außerhalb des blutbildenden Parenchyms gelegen sein können. So ist inzwischen über primäre Retothelsarkome der Schilddrüse, der Leber, Haut, Niere und Pleura, der Synovialmembranen und der Lungen berichtet worden. Wir können dem 2 Fälle von Retothelsarkomen des zentralen Nervensystems anfügen.

Fall 1. 36jähriger Mann. Erste Beschwerden begannen 1 Jahr vor dem Tode als Unsicherheit und taubes Gefühl im rechten Knie. Wenige Wochen später erhielt der Patient mit einer Maschinenpistole einen Schlag über den Kopf; er wurde zwar nicht bewußtlos, aber klagte seitdem über häufige Kopfschmerzen. Bald darauf begab er sich wegen Doppelbildsehen in poliklinische Behandlung. Nach $1\frac{1}{2}$ Jahr setzten epileptiforme Krampfanfälle ein, die Sehkraft verschlechterte sich rasch, das Körpergewicht sank von 65 auf 60 kg. 3 Monate vor seinem Tode wurde er in kachektischem, anämischem und lethargischem Zustand in die Nervenklinik aufgenommen. Die neurologische Untersuchung ergab eine ausgesprochene Nackensteifigkeit, eine leichte diffuse Klopfempfindlichkeit des Schädels, eine beiderseitige Abducens- und geringe Facialisparese, beiderseitige Stauungspapillen bei fast vollständiger Erblindung, Ataxie, teilweise Anosmie, Hypästhesie im Bereich von L III—IV, den Verlust der Patellar- und Achillessehnenreflexe, einen leichten Intentionstremor beider Arme sowie eine allgemeine Muskelatrophie. Liquor: mittelstarke Trübung bei der Globulinreaktion. Meinicke negativ. Zellen: 2/3. Gesamteiweiß: 5/6. Die Verwirrheitszustände, Halluzinationen und epileptiformen Krämpfe nahmen an Stärke und Häufigkeit stetig zu. Das Röntgenbild zeigte eine schwere Selladestruktion mit weitem Sellaeingang und verkürztem,

atrophischem und usuriertem Dorsum sellae. Unter dem Verdacht auf Hypophysentumor wurde der Patient zur Operation auf die chirurgische Klinik verlegt, aber auf dem Operationstisch setzten erneut schwere Krampfanfälle ein. Die Operation wurde verschoben und erschien bald nicht mehr lohnend, so daß Rückverlegung auf die Nervenklinik erfolgte. 14 Tage später verstarb der Patient an einer interkurrenten Pneumonie.

Klinische Diagnose. Inoperabler, suprasellärer, sich weit nach hinten entwickelnder Tumor.

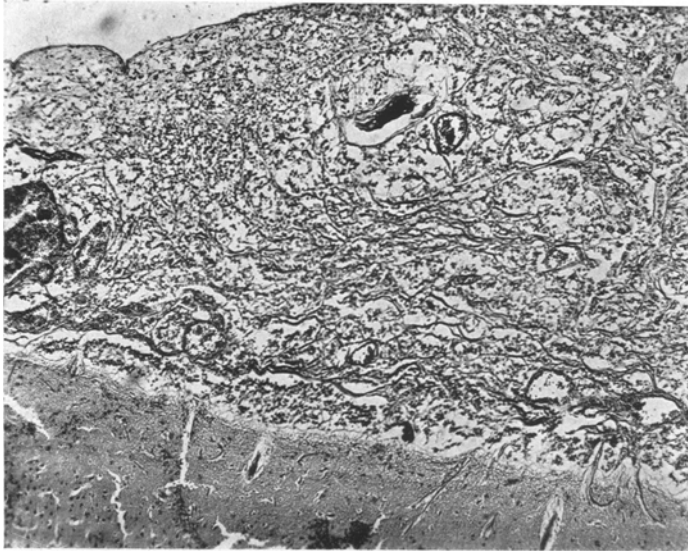


Abb. 1. Primäres, durch Pia und Arachnoidea scharf abgegrenztes Retothelsarkom der Leptomeninx mit dichtem argentophilem Gitterfaserwerk. Silberimprägnierung nach BIELSCHOWSKY. 120mal.

Sektionsdiagnose (293/46). Diffuses, die Hirnwindungen zuckergußartig überziehendes Retothelsarkom der Leptomeninx im Bereich des linksseitigen Schläfen- und Scheitellappens, der Hirnbasis und der basalen Anteile des Kleinhirns mit Abplattung der Hirnwindungen, Impressionen der äußersten Hirnrinde, zahlreichen Hirnhernien sowie gemischten Thrombosen mehrerer Hirnbasisgefäße. Allgemeine Atrophie des Gehirns. Hochgradige allgemeine Abzehrung. Gallertatrophie des Femurfettmarkes. Croupöse Pneumonie des rechten Oberlappens und des linken Unterlappens mit trockener fibrinöser Pleuritis. Braune Degeneration des Myokards. Chronische Glossitis. Beginnender Decubitus der hinteren Rachenwand und der oberen Speiseröhre; handtellergroßer Decubitus der Kreuzbeingegend. Geringe weiche Milzschwellung. Zottenmelanose des Dünndarmes. Atrophie der Hoden. Länge 163 cm, Gewicht 46 kg, Gehirn 1400 g, Herz 220 g, Milz 110 g.

Histologischer Befund. Der Schnitt durch die Hirnoberfläche im Bereich des Tumors zeigt über einer regelrecht gestalteten Hirnrinde die Hirnhäute deutlich mantelartig verbreitert durch ein wirres, sich in kurzen Fibrillenbündeln dicht verflechtendes, netzartiges Bindegewebe, das sich besonders in den Hirnfurchen breit macht, durch Pia und Arachnoidea scharf abgegrenzt ist und in sich zahlreiche, seenartig erweiterte und prall gefüllte Gefäße umschließt (Abb. 1). Eingebettet in die Maschen des Fasernetzes liegen diffus verstreut und nur in den pianahen

Abschnitten dichter gelagert reichlich kleine, an Lymphocyten erinnernde Zellen; ihre Kerne sind eintönig rund, scharf konturiert, chromatinreich und nur dort, wo sie sich den Fasern anschmiegen, länglich gestreckt. Meist sitzen sie den Fibrillen knospenartig oder weidenkätzchenartig auf oder sind im Knotenpunkt der Verzweigungen gelegen (Abb. 2). Wo sich das Fasernetzwerk alveolär erweitert, bilden sie eine dem Gerüst anstehende, alveolarepithelähnliche Auskleidung, jedoch ohne typische Ringbildung, und zeigen kurze, gegen die Lichtung gewendete knopfartige Vorsprünge (Abb. 3). Zellgrenzen sind nirgends deutlich. Alle Plasmaleiber verbinden sich nach Art eines verästelten, syncytial zusammenhängenden, protoplasmatischen Netzes, in dem eingebettet sich reichlich zarte und grobe kollagene und hyaline, mit Azan kräftig blau färbbare Fasern finden. Elastische Fasern sind nicht nachweisbar. Sehr eindrucksvoll ist der mit Silber imprägnierte Schnitt (Abb. 1): der Subarachnoidalraum ist in seiner ganzen Breite von einem engmaschigen argentophilen Netzwerk ausgefüllt, das alle Übergänge zwischen feinsten und gröberen Fasern zeigt, streckenweise in kollagene Fasern eingehüllt verläuft und perivascular besonders dicht gelegen ist. An der Pia endet der Tumor scharf und nur einzelne kleine Gefäße der äußersten Hirnrinde zeigen geringe perivaskuläre Zellinfiltrate; jedoch lassen sich hier und da kleine Impressionen der Hirnrinde erkennen.

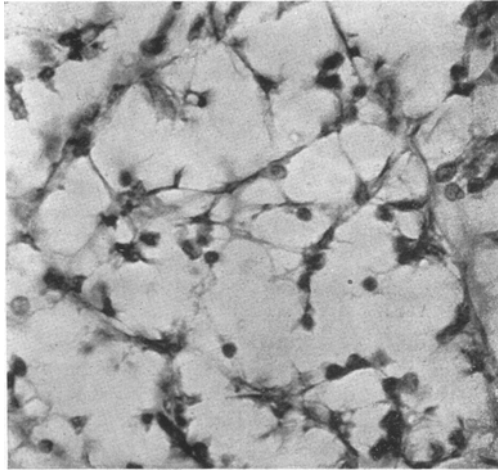


Abb. 2. Kleine, an Lymphocyten erinnernde, dem Gerüst knospenartig aufsitzende Tumorzellen mit intra- und extraplasmatisch verlaufendem, argentophilem Fibrillennetz. Silberimprägnierung nach BIELSCHOWSKY. 500mal.

Die Geschwulst ordnet sich somit in die Einteilung von ROULET als differenzierte, in die von AHLSTRÖM als fibrillendifferenzierende und in die von OLIVEIRA als fibrocellulär differenzierte Form des Retothelsarkoms ein und entspricht seinem Aufbau nach etwa dem differenzierten Reticulum der Lymphknoten.

Fall 2. Ein 45jähriger Mann erkrankte 4 Monate vor seinem Tode an einem 8 Tage anhaltenden leichten Fieber, nach dem Parästhesien im rechten Arm und zunehmende Vergeßlichkeit zurückblieben. 8 Wochen später entwickelte sich langsam eine rechtsseitige Hemiparese mit Sensibilitätsstörungen und Diadochokinese. Nach weiteren 2 Wochen plötzliche Ohnmacht mit 1stündiger Bewußtlosigkeit. Anschließend ergaben sich erhebliche Gedächtnislücken, eine starke psychische Auffälligkeit mit Störungen der Merkfähigkeit und des Gedankenganges sowie Antriebslosigkeit und Schlafsucht. Bei der Aufnahme in die Nervenklinik zeigte der Augenspiegel deutlich beiderseits Stauungspapillen mit petechialen Blutungen; das Encephalogramm ergab eine veränderte Konfiguration des linken Seitenventrikels mit Verkürzung und Verziehung des rechten Ventrikeldaches und Eindrängung der medialen und lateralen Ventrikelbegrenzung. Die Liquorzellzahl

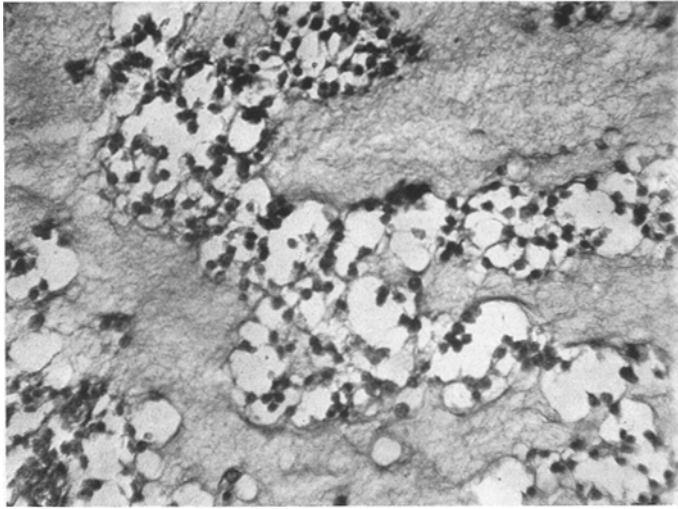


Abb. 3. Alveoläre Gewebsstruktur mit wandständigen Tumorzellkernen.
Hämatoxylin-Eosin, 400mal.

stieg allmählich auf 45/3. Kahnreaktion negativ. Starke Gewichtsabnahme. Bei zunehmender spastischer Hemiparese und Somnolenz entwickelte sich eine basale Pneumonie, der der Patient am 7. Tage erlag.

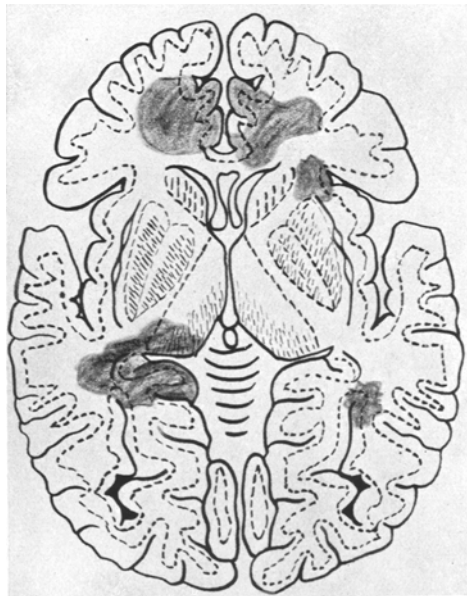


Abb. 4. Übersichtsskizze zur Tumorlokalisation.

Sektionsdiagnose (440/49). Multiple, auffallend derb-elastische, kirsch- bis taubeneigroße Sarkome der Hirnrinde und der anliegenden Teile des Marklagers beider Großhirnhemisphären (Abb. 4) mit starkem kollateralem Ödem. Zeichen erhöhten

Hirndrucks mit Abplattung der Hirnwindungen und Einpressung der Kleinhirntonsillen. Zeichen zentralen Todes: vollständiger Mangel an Leichengerinnsehn, Cyanose der inneren Organe, Andauung der Magenschleimhaut. Hypostatische Pneumonie beider Lungenunterlappen. Braune Atrophie des Myokards. Deutliche infektiöse Schwellung und Lockerung der Milz. Kalkinfarkte der Nieren. Katarthalsche Cystitis. Geringer Dünn- und Dickdarmkatarrh.

Länge 167 cm, Gewicht 46 kg, Gehirn 1570 g, Herz 255 g, Milz 175 g.

Histologischer Befund. Schnitte durch die rindennahen Hirnteile zeigen grobfleckige, unscharf begrenzte und deutlich infiltrierende, dichte Zellanhäufungen der

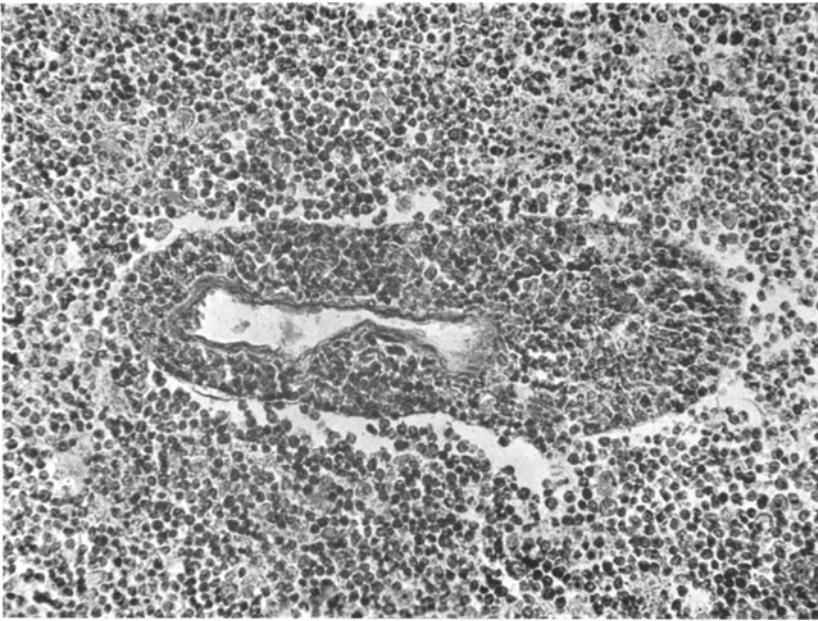


Abb. 5. Perivascularer Zellmantel im Randgebiet des reticulo-syncytial angeordneten Tumors. Hämatoxylin-Eosin. 120mal.

Hirnrinde und des Markes, in deren Bereich das ortsständige Gewebe weitgehend verdrängt ist. Sie bestehen vorwiegend aus mittelgroßen, in einem einheitlichen syncytialen Geflecht stehenden Zellen mit kurzen plumpen fingerförmigen Plasmafortsätzen. Ihre spärlichen, deutlich basophilen Plasmaleiber umgeben große rundliche, häufig leicht eingebuchtete oder eingekerbte, sehr chromatinreiche Kerne, die eine deutliche Polymorphie und Polychromasie erkennen lassen und oft große Kernkörperchen enthalten. Hier und da haben sich einzelne Zellen aus dem Zusammenhang gelöst und abgerundet. Andere zeigen eine starke Aufquellung des Protoplasmas mit vacuoliger Degeneration. Die Glia- (HOLZER) und Azanfärbung lassen nur spärliche, die Silberimprägnation (BIELSCHOWSKY) jedoch läßt sehr reichlich argentophile Fasern erkennen; diese bilden ein dichtes Netzwerk — ähnlich wie in Abb. 1 —, in dem gröbere Fasern oft auffallend parallel verlaufen. In den Randgebieten des Tumors findet man um die Gefäße dichte Zellmäntel (Abb. 5) mit einem zarten zirkulären Silberfasernetz. Die Pia ist an vielen Stellen durchbrochen und lockere Zellinfiltrate umgeben die meningealen Gefäße.

Der Tumor entspricht somit nach ROULET der reifen differenzierten Form, nach AHLSTRÖM der fibrillendifferenzierenden und nach OLIVEIRA

der fibro-reticulo-syncytialen Form der Retothelsarkome und seinem Aufbau nach dem undifferenzierten Reticulum der Lymphknoten etwa entsprechend dem 6. intrauterinen Monat.

Es ist für beide Fälle bezeichnend, daß es trotz der starken Neigung zu diffuser Ausbreitung nicht zur Metastasenbildung gekommen ist, will man für die Vielzahl der Herde im 2. Fall eine multizentrische Tumorentstehung gelten lassen, was ja wiederum für das Retothelsarkom gerade charakteristisch ist. Auffällig ist eine starke Organgebundenheit des Tumors, einerseits an den Subarachnoidalraum, andererseits an die Hirnrinde und die anliegenden Teile des Markes. Es zeigt sich hier wiederum, wie sehr das Retothelsarkom von seinem Mutterboden abhängig ist. Bekanntlich durchbrechen ja auch die Retothelsarkome der Lymphknoten deren Kapsel erst relativ spät. Klinisch zeigten die Geschwülste ein rasches Wachstum, führten bald zu hochgradiger Kachexie, waren inoperabel und sicherlich klinisch wie histologisch als bösartig zu betrachten.

Bisher sind gesicherte primäre Retothelsarkome des Gehirns oder der Hirnhäute nicht bekanntgeworden. Von DÖRING ist uns das Übergreifen eines Retothelsarkoms des Gaumens auf das Schädelinnere (Sella, Pyramiden Spitze, Innenohr) bekannt. FOOT und OLCOTT fanden als Nebenbefund bei einer allgemeinen Reticuloendotheliose im Frontalhirn vorwiegend perivascular gelegene Infiltrate. CUSHING, BAYLEY und ESSBACH schildern meningeale Sarkome mit versilberbaren Gitterfasern, ohne daß jedoch an Hand der Beschreibung eine Zuordnung zu den Retothelsarkomen sicher möglich wäre. Das vermag man auch nicht bei dem von FOOT und COHEN veröffentlichten malignen Großhirntumor mit seinem zwar reichlichen Reticulumnetzwerk, aber seinem atypischen, stark polymorphen Zellbild. YULE beschreibt als primäres Retothelsarkom des Gehirns eine aus der Mikroglia sehr ähnlichen Zellelementen aufgebaute Geschwulst mit um die Gefäße konzentrisch angeordnetem grobem Reticulum, wobei sich direkte Beziehungen zwischen Tumorzellen und argentophilem Gittergerüst jedoch nicht auffinden ließen. Auch KÖHNE weist auf ein meningeales Sarkom aus entarteten arachnothelialen, den Reticuloendothelien sehr ähnlichen, silberfasernbildenden Zellen hin.

Die histologische Differentialdiagnose der Retothelsarkome des Gehirns ist je nach dem Differenzierungsgrad des Tumors sicherlich zuweilen schwierig. Zwar sind auch Meningeome und Fibroblastome befähigt, argentophile Fasern zu bilden; sie liegen aber dann durchweg herdförmig im Bereich der Gefäße — ihre Bildung wird durch die Gefäßnähe „irgendwie katalysiert“ (ESSBACH) — und nicht so fein und netzartig zwischen den einzelnen Tumorzellen. Dem Endotheliom gegen-

über zeigt das Retothelsarkom keine Hohlraumbildungen. Diffuse Medulloblastome sind nicht befähigt, Silberfasern zu bilden, unterscheiden sich im übrigen auch durch das Alter der Patienten. Eine engere Verwandtschaft scheint zwischen Retothelsarkom und Peritheliom gegeben zu sein, gutartigen Geschwülsten der perivaskulären Leptomeninx, die wie Manschetten die Gefäßlumina umgeben und durch eine konzentrisch geschichtete Reticulinanordnung charakterisiert sind. Sie bilden jedoch im Gegensatz zu den Retothelsarkomen keine kollagenen Fasern und überschreiten nie die Pia-Gliagrenze.

Die Peritheliome leiten sich bekanntlich von den innerhalb der VIRCHOW-ROBINSchen Räume gelegenen Adventitialzellen der Hirnrindengefäße ab, und hier, im undifferenzierten und omnipotenten Mesenchym liegt vermutlich auch das Ausgangsgewebe des Retothelsarkoms der Hirnrinde. Die perivaskulären Zell- und Gitterfasermäntel in den Tumorrandgebieten (Abb. 5) weisen darauf hin. Beziehungen zur Glia oder zu den Ganglienzellen ließen sich nicht auffinden. Auch ist von den Adventitialzellen bekannt, daß sie bereits normalerweise spiralig angeordnete Silberfibrillen enthalten. Das ist an den mesenchymalen Meningothelien, die als Arachnothelien den Subarachnoidalraum gitterartig ausfüllen oder als sog. Häutchenzellen alle den Subarachnoidalraum durchziehende Gefäße und Nerven umspinnen, nicht beobachtet worden; aber durch ESSBACH wissen wir, daß die Häutchenzellen bereits auf einfache Entzündungsreize zur Bildung kollagener Zwischensubstanz und reticulär-syncytialer Endothelzellhaufen befähigt sind und fibroblastische Potenzen besitzen. Ein reticulär-histiocytäres, argyrophiles Gitterfasernetz ist von FRESSEN auch für die meningealen Tuberkel nachgewiesen worden. Neuerdings berichtet WILKE über primäre Reticuloendotheliosen des Gehirns, wobei er an Hand von 6 Fällen Übergänge zwischen einfachen, vermutlich infektiös bedingten Granulomatosen bis zu isolierten, aus lymphocytären und histiocytären oder epitheloiden Zellen aufgebauten Blastomen mit granulomatösem Charakter aufzeigt.

Unsere beiden Fälle unterstreichen die bereits von OBERLING und AHLSTRÖM geäußerte Meinung, daß die Entstehung der Retothelsarkome nicht allein an das reticuloendotheliale Gewebe gebunden ist. Der so unterschiedlich gebrauchte Begriff des RES. wird den Retothelsarkomen nicht gerecht; es erweist sich auch hier als notwendig, die Retothelien als eigenes, retotheliales System (R.S.) herauszusondern. Mit MAXIMOW, der die Adventitialzellen grundsätzlich zum Retothel zählt, wäre daraus zu folgern, daß Retothelsarkome überall im Organismus entstehen könnten. Das aber ist vorerst noch unbewiesen und auch nicht unbedingt wahrscheinlich. Jedoch zeigen die beiden demonstrierten Fälle, daß für

den Bereich der Hirnrinde und der Leptomeninx den perivaskulären histiocytären Polyblasten enge Verwandtschaft zum Retothel zukommt.

Zusammenfassung.

Ein primäres, fibrocellulär differenziertes Retothelsarkom der Leptomeninx und ein primäres fibro-reticulo-syncytiales Retothelsarkom der Hirnrinde werden erstmalig beschrieben und geben Veranlassung, die perivaskulären histiocytären Polyblasten der Hirnrinde und der Leptomeninx dem retothelialen System zuzuordnen.

Literatur.

AHLSTRÖM, C. G.: Acta path. scand. (Stockh.) **10**, 241 (1933). — Beitr. path. Anat. **106**, 54 (1942); **108**, 169 (1943). — AMBO, H.: Zbl. Path. **67**, 225 (1937). — BAILEY, P.: Arch. Surg. **18**, 1359 (1929). — Die Hirngeschwülste. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936. — BANIECKI, H.: Zbl. Path. **85**, 363 (1949). — BUMKE, O., u. O. FOERSTER: Handbuch der Neurologie, Bd. I. 1935. — CONNOR, CH. L., u. H. CUSHING: Arch. of Path. **3**, 374 (1927). — DÖRING, G.: Beitr. path. Anat. **101**, 348 (1938). — EFSKIND, L.: Acta path. scand. (Stockh.) **15**, 16 (1938). — ESSBACH, H.: Erg. Path. **36**, 185 (1943). — FOOT, N. CH., and SANDER COHEN: Amer. J. Path. **9**, 123 (1933). — FOOT, N. CH., and CH. T. OLCOTT: Amer. J. Path. **10**, 81 (1934). — FRESSEN, O.: Klin. Wschr. **1950**, 194. — FRIED, M. B.: Arch. of Neur. **15**, 205 (1926). — KÖHNE: Zbl. Path. **83**, 69 (1945). — KÖRNYEY, ST.: Z. Neur. **149**, 50 (1933). — OLIVEIRA, G.: Virchows Arch. **298**, 464 (1936). — RÖSSLE, R.: Beitr. path. Anat. **103**, 385 (1939). — ROULET, FR.: Virchows Arch. **277**, 15 (1930); **286**, 702 (1932). — VERHAGEN, A.: Z. Krebsforschg **50**, 163 (1940). — WILKE, G.: Z. Nervenheilk. **164**, H. 4. — YULE, CH. L.: Arch of Path. **26** (1938).

Dr. HEINRICH GERHARTZ, Berlin, Oberassistent am Pathologischen Institut der Universität Charité, Schumannstraße.