

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Pisa (Italien)
(Direktorstellvertreter: Prof. Dr. E. PUCCINELLI).

Das systematische lipidhaltige Histioeytom.

Von

M. LOPEZ.

Mit 7 Textabbildungen.

(*Ein gegangen am 25. April 1953.*)

Das Studium der systematischen bösartigen Geschwülste der Lymphknoten hat schon seit einiger Zeit die Phase der kasuistischen Beschreibung überholt. Die neuesten und auch bewährtesten Darstellungen neigen in der Tat dahin, die aus einer großen Zahl von Fällen gesammelten Erfahrungen zu ordnen und zusammenzufassen (z. B. GALL und MALLORY 135 Autopsien und 500 Biopsien; JACKSON und PARKER 946 Fälle; CUSTER und BERNHARD 200 Autopsien und 1200 Biopsien; BUSINCO 20 Autopsien und 127 Biopsien).

Die Beschreibung der in dieser Arbeit zusammengefaßten 4 Fälle könnte deshalb anachronistisch erscheinen, wenn dieselbe nicht dadurch gerechtfertigt wäre, daß bei ihnen einige strukturelle Eigenschaften festgestellt wurden, die sich von allen denen in unserer ganzen Kasuistik hervorgehobenen unterscheiden (5 Autopsien und 200 Biopsien) und die auch in den Darstellungen des größten Teiles der Verfasser, welche die Tumoren der Lymphknoten behandelten, nicht erwähnt wurden. Man findet eine Übereinstimmung nur in den von ANGIOLO FABRIS, MONASTERIO und SICCA beschriebenen Fällen, mit welchen sie, unserer Ansicht nach, eine eigene, morphologisch abgegrenzte Gruppe der Tumore der Lymphknoten bilden.

Fall 1. P. F., 48jähriger Mann. Anschwellung eines Lymphknotens in der rechten Oberschlüsselbeingrube, mit Ödem des rechten oberen Gelenkes, Fieber. Der entfernte Lymphknoten ist hart-elastisch und haftet an anderen tiefen Lymphknoten an, mit weiß-graulicher Farbe an der Schnittoberfläche.

Im *histologischen Bilde* ist der normale Aufbau fast völlig verschwunden. Kleine Reste von lymphoreticulärem Gewebe sind in subkapsularen Zonen, seltener in inneren Zonen, erkennbar. Das Organ ist von einem Gewebe überschwemmt, das aus atypisch-cellulären Elementen, in Knötchen oder Strängen verteilt, besteht.

Dieses ist am Rande von einer bindegewebigen Membran, zimlich dick, frei von Infiltration von neoplastischen Elementen, überzogen. Der Unterschied zwischen dem atypischen und dem restlichen lymphoreticulären Gewebe ist klar. Die Knötchen und die neoplastischen Stränge erscheinen bisweilen einzeln und unabhängig oder aneinander angenähert, um ausgebreitete Zonen zu bilden, in welchen sie immer ihre eigene Individualität beibehalten. Im ersten Falle handelt es sich hauptsächlich um kleine aus wenigen Elementen bestehende Inseln zwischen plumpen Septen aus faserigen Bindegeweben. Im zweiten handelt es sich um Ansammlungen

zahlreicher Zellen; ihre Umriss sind durch die Anwesenheit einer dünnen Membran immer klar, welche bald aus einer dünnen kollagenen Faser gebildet wird, bald wieder von 2—3 Reihen übereinander gestellten reticulären Fibrillen.

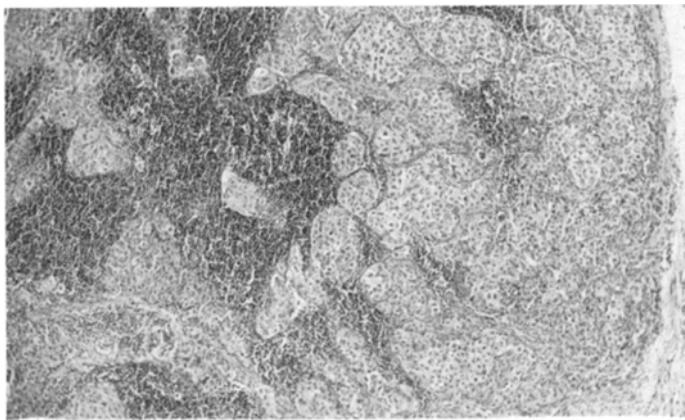


Abb. 1. Fall 1. Gesamtbild der Geschwulst. Links: Reste des lymphoreticulären Gewebes mit kleinen Haufen neoplastischer Zellen. Rechts: knotige Anhäufungen neoplastischer Elemente von bindegewebigen Häutchen umgeben. Am rechten Ende: Lymphknotenkapsel vom neoplastischen Prozeß nicht durchdrungen. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 65fach.

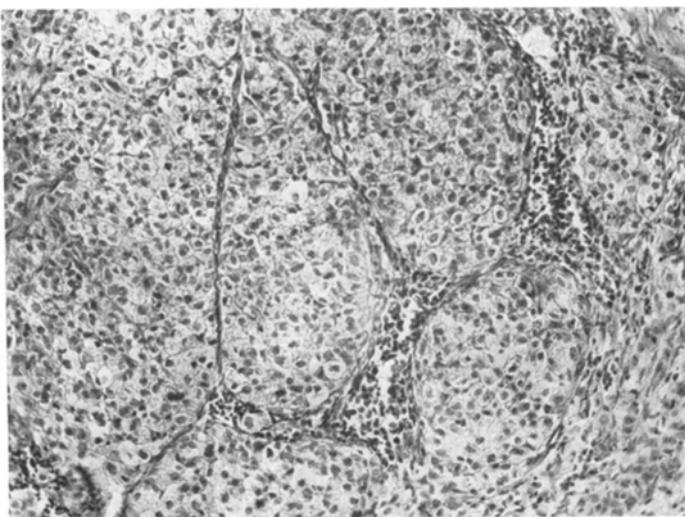


Abb. 2. Fall 1. Reste von lymphoreticulärem Gewebe und dünne bindegewebige Häutchen zwischen den neoplastischen Knötchen. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 180fach.

Netzförmige Fasern zeigen sich auch innerhalb der Knötchen. In den kleineren befinden sich Fibrillen um jede Zelle herum, in den größeren befinden sie sich nur in den Zwischenräumen der Randzellen. Atypische Elemente erkennt man auch, bei genauem Examen, im restlichen lymphoreticulären Gewebe verstreut, einzeln

oder in Gruppen von je 1 oder 2 Elementen vereinigt. In den Serienschnitten ist augenscheinlich, daß sie den Anfang der neoplastischen Stränge darstellen.

Die atypischen cellulären Elemente haben im allgemeinen eine irreguläre, viereckige Form, manchmal rundlich oder auch spindelförmig, und gut erkennbare Umrisse. Die Umfänge sind verschieden: Es überwiegen jedoch die Elemente, deren Umfang zwischen 10 und 20 μ schwankt, trotzdem man auch kleinere Zellen von 5—6 μ bemerkt, oder sehr viel größere, von 30 μ . In den mit den üblichen Methoden gefärbten Schnitten hat das Cytoplasma des größten Teiles dieser Zellen ein derart vacuolisiertes Aussehen, daß nichts anderes als der Kern in zentraler oder nur mäßig exzentrischer Stellung erkennbar bleibt, wie im Leeren hängend,

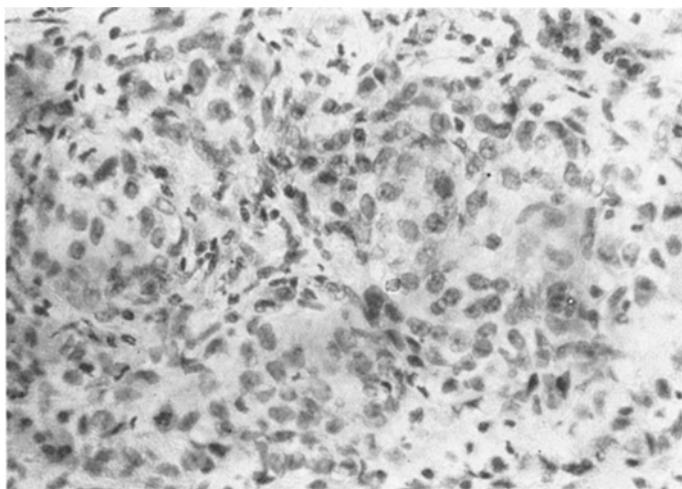


Abb. 3. Fall 1. Die Grenzen zwischen den einzelnen neoplastischen Zellen sind nicht erkennbar, und deswegen scheint es, daß es sich um eine reine Kultur von verschiedenartigen angeordneten Kernen handelt. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 230fach.

und ein dünnes Begrenzungsfeld des Cytoplasmarandes. In mit Sudan III gefärbten Schnitten ersieht man, daß die Vacuolen Lipidenkörper enthalten. Die Methoden LORRAIN-SMITH und SMITH-DIETRICH haben keine verwendbaren Resultate ergeben. Die Kerne haben verschiedene Form und Umfang: rundlich oder länglich-oval oder auch mit unregelmäßiger, knorriger Umrandung, zuweilen stark atypisch. Sie sind mit einem oder mehreren acidophilen Kernkörperchen versehen, erweisen sich hauptsächlich arm an Chromatin, dünn und regelmäßig verteilt und zeigen eine klare körnige Membran. Selten sind Mitosen auch atypische. Man erkennt auch einige Elemente, welche mit mehreren Kernen, bis zu 4—5, versehen sind.

An einzelnen Stellen am Rande der Lymphknoten weicht die Struktur von der oben beschriebenen ab. Die neoplastischen Elemente präsentieren sich in der Tat ohne klare Umgrenzung zwischen den einzelnen Zellen, oder unter Form von spindelförmigen zusammen gruppierten Zellen, die in parallelen Zweigen verteilt sind, oder auch in wirbelhaften Anhäufungen orientiert. Diese Elemente sind Sudan-negativ.

Sehr selten nur begegnet man kleinen Nekrosenzenzen, und dann hauptsächlich im Zentrum großer Stränge und Knötchen.

Die Blutgefäße sind sehr selten und nur im Stützgewebe anwesend, fehlen jedoch in dem neoplastischen Gewebe vollständig.

Ein Fragment des Lymphknotens wurde zwecks der Bestimmung des Lipidgehaltes einer entsprechenden Analyse unterzogen. Diese Analyse wurde von Prof. CARBONE, Hilfsarzt beim Chemisch-Pharmazeutischen Institut der Universität in Pisa durchgeführt, welchem wir bestens für seine wertvolle Mitarbeit danken.

Dosierung der Lipide. Das Material, das seit ungefähr 2 Monaten in Formalin aufbewahrt, von der kapsulären Bekleidung getrennt worden war, wurde getrocknet und mit Bloor-Mischung wiederholt extrahiert. Die Bestimmungen wurden nach der von MONASTERIO und BERTI angewandten Methode für die analogen Dosierungen am Plasma ausgeführt.

Die erhaltenen Werte sind die folgenden:

| | |
|--------------------------------|-----------|
| Totaler Lipidgehalt | 32,21 % |
| Phosphatide | 7,508 % |
| Freie Steroide | 4,165 % |
| Kombinierte Steroide | 0,2842 %. |

Der nichtbestimmte Teil enthält hauptsächlich neutrale Fette.

Nach Entlassung aus dem Krankenhaus erscheinen weitere Lymphknoten in der rechten Oberschlüsselbeingrube, welche den Umfang einer großen Haselnuß erreichen; es schwellen auch die seitlichen Lymphknoten des Schlüsselbeines beiderseitig an, ebenso die der Leisten.

Geeignete Anwendung von Radiotherapie brachte keine Änderung, weder bezüglich des Umfangs der Lymphknoten des Oberschlüsselbeines noch bezüglich des Ödems des rechten Schultergelenkes.

Fall 2. P. A., 32jähriger Mann. Nach allgemeinen Störungen zeigen die Lymphknoten des seitlichen Schlüsselbeines eine fortschreitende Anschwellung, erreichen die Größe einer Erbse und neigen sich miteinander zu verbinden; sind hart und schmerzend. Mäßige Leber- und Milzvergrößerung, Fieber, leichte hypochromische Blutarmut, neutrophile Leukocytose, Lipämie 671 %.

Die *histologische Prüfung* eines Lymphknotens zeigt eine Wucherung von stark atypischen cellulären Elementen, welche ihn ganz ausfüllen; nur hier und da befinden sich kleine Ansammlungen von lymphoreticulärem Gewebe, klar abgegrenzt von dem neoplastischen. Dieses besteht aus Knoten oder Strängen, sehr weiter polygonaler Zellen, scheinbar mit gegenseitigem Kontakt.

Von diesen besitzt die Mehrheit ein vacuolisiertes Cytoplasma, das schwammig aussieht und wahrscheinlich lipide Substanzen enthielt, die durch histologische Lösungsmittel entfernt wurden. Die Kerne zeigen eine beachtenswerte Verschiedenheit nach Größe und Form sowie durch die feine Bauart. Im allgemeinen sind sie voluminös, manchmal enorm, mit rundlicher Form, oval oder unregelmäßig. In einigen Zellen befinden sich manchmal 2 oder mehrere Kerne (bis zu 7 in demselben Element).

Der Chromatingehalt ist im allgemeinen spärlich, dünn verstreut; seltener reichlich in groben Haufen verteilt; durch eine Membran klar abgegrenzt; es existiert fast immer ein acidophiler Nucleolus. Mitotische Formen sind anwesend, teilweise atypisch. Die Kapsel und der peripherische Sinus des Lymphknotens sind von Veränderungen frei. Zwischen den neoplastischen Knötchen befinden sich grobfaserige Septen und netzförmige Fasern aus Bindegewebe. Die Fasern sind erkennbar zwischen den einzelnen neoplastischen Zellen, ebenso zwischen den kleinsten Strängen, denen sie auch eine dünne Membran liefern.

Die größeren Stränge besitzen eine Randmembran, aber im Innern beschränkt sich das Bindegewebe auf die Zwischenräume zwischen den peripherischen Zellen, während es in den mittleren spärlich oder abwesend ist.

Im Zusammenhang des atypischen Gewebes, welches vollständig gefäßlos ist, erkennt man da und dort kleinere Nekrosenherde.

Fall 3. M. E., 37jähriger Mann. Seit 5 Monaten fortschreitende Schwellung der rechten seitlichen Schlüsselbein- und Achsellymphknoten. Milz- und Lebervergrößerung, hypochromische Blutarmut mit neutrophiler Leukocytose. Ein entnommener Lymphknoten von Haselnußgröße ist weich elastisch, Farbe grau-rosig, mit zentralen gelblichen Zonen.

Histologischer Befund. Der Lymphknoten, in dem man nur am Rande kleine Reste aus lymphoreticulärem Gewebe erkennt, ist von einem neuen Gewebe überzogen, welches aus kleinen Knoten oder Strängen aus atypischen Zellen besteht; meist nekrotisch und nur am Rande erhalten.

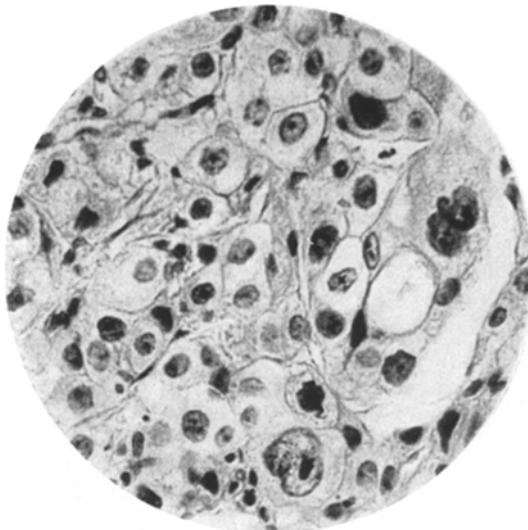


Abb. 4. Fall 2. Vielgestaltigkeit und verschiedene Größen der Kerne neoplastischer Elemente, von denen eines zweikernig ist. Blasenförmiges Aussehen der Cytoplasmen. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 280fach.

Diese Zellen sind groß (Durchmesser zwischen 8—20 μ) vieleckig mit scheinbarem gegenseitigem Kontakt. Ihr Cytoplasma zeigt sich im allgemeinen schwammig mit in der Mitte verteilten oder nur leicht gegen den Rand verschobenen Kernen.

Diese letzteren sind atypisch, haben verschiedene Größen und Formen. Das Chromatin ist plump verstreut, seltener dicht und in großen Haufen. Es existieren auch große Zellen mit mehreren Kernen. Oft sind große acidophile Körperchen erkennbar.

Die Lymphknotenkapsel ist nicht von neoplastischen Elementen durchdrungen.

Mit Silberimprägnationsmethoden erkennt man zwischen neoplastischen Zellen Fibrillen in ziemlicher Anzahl. Gegen den Rand der Nester und Stränge nehmen sie an Dichtigkeit zu, bis zur Bildung einer dünnen Membran, welche die Knoten oder die cellulären Ansammlungen abgrenzt. Die Blutgefäße sind sehr spärlich und nur in den großen zusammenhängenden Scheidewänden vorzufinden, während sie in den atypischen Geweben fehlen.

Der Patient stirbt binnen 10 Monaten nach dem angenommenen Krankheitsbeginn.

Fall 4. M. A., 37jähriger Mann. Mäßige Vergrößerung der beiderseitigen Leistendrüsen, erhebliche Leber- und Milzvergrößerung, hypochromische Blutarmut mit leichter Leukocytose.

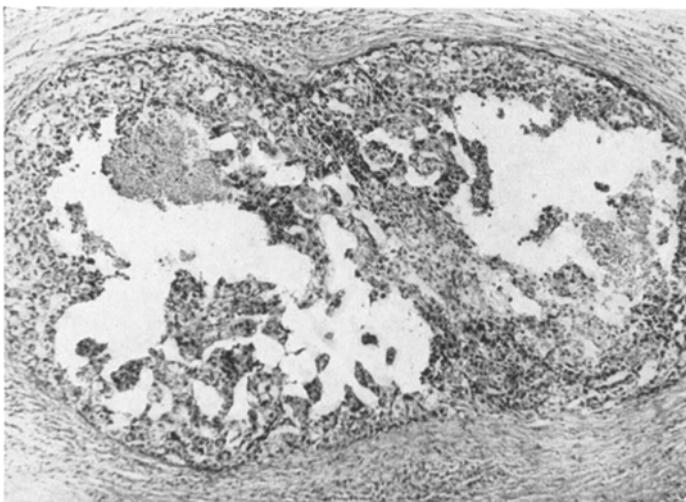


Abb. 5. Fall 3. Große und zum größten Teil nekrotische neoplastische Herde. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 65fach.

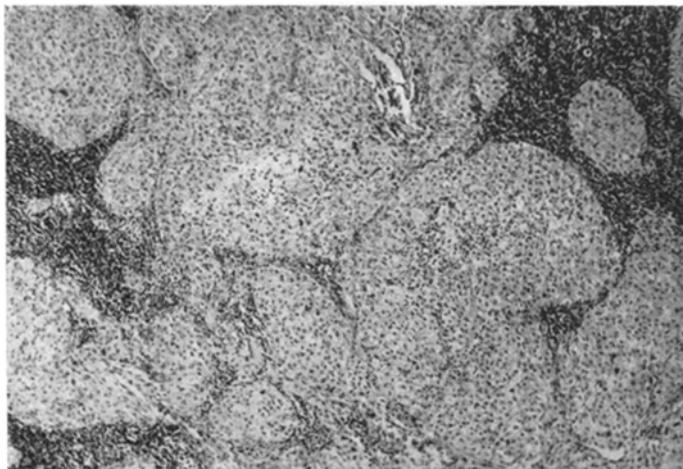


Abb. 6. Fall 4. Sehr breite Gebiete tumoralen Gewebes infolge Zusammenflusses mehrerer Knoten. Die Reste von lymphoreticulärem Gewebe sind mittels eines kleinen bindgewebigen Häutchens durch neoplastische Elemente völlig getrennt. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 65fach.

Histologischer Befund. In einem Leistenlymphknoten sind die normalen Bestandteile von einem Gewebe ersetzt worden, das größtenteils nekrotisch ist und im übrigen aus Anhäufungen aus kugeligen oder kubisch-kugeligen Zellen besteht. Sie haben einen Durchmesser zwischen 7 und 10 μ und sind manchmal in epithel-

artiger Ordnung angereichert. Zwischen diesen Anhäufungen unterscheidet man kleine Höfe aus lymphreticulärem Gewebe.

Die neoplastischen Zellen zeigen ein vacuoläres Cytoplasma, in welchem man bei geeigneter Methode das Vorkommen von lipiden Körnern feststellt. Auch in den nekrotischen Herden ist spärliches lipides Material vorhanden.

Die neoplastischen Zellen, welche sich in unmittelbarer Nähe befinden, zeigen keinen größeren Reichtum an lipiden Einschlüssen als die entfernt gelegenen. Die Lorrain-Smith- und die Smith-Dietrich-Methoden haben keine verwendbaren Resultate gezeigt. Die Kerne sind atypisch mit unregelmäßig großen Formen, mit im allgemeinen spärlichem Chromatingehalt, mit einem oder mehreren acidophil



Abb. 7. Fall 4. Die neoplastischen Knötchen stellen ein Abgrenzungshäutchen dar, von einem oder mehreren argyrophilen Fäserchen gebildet. Färbung: Bielschowsky-Maresch. Vergr. 70fach.

philen Kernkörperchen, mit klarer körniger Membran. Man bemerkt einzelne Mitosen, auch atypische. Die kapsuläre Bekleidung ist normal.

Das ziemlich reiche Stroma ist durch Fasern dargestellt, von jeder Ordnung und Größe und Dichte, mit spärlichen Blutgefäßen. Die an atypischen Zellen reichen Höfe sind ohne Gefäße und besitzen ein ganz zartes Geflecht aus reticulären Fasern, welche die einzelnen Zellen umhüllen; der äußere Rand der Knoten ist durch eine Verdichtung von wenigen Reihen von Fäserchen gekennzeichnet.

In der letzten Lebenszeit verbreitert sich die Erkrankung der Lymphknoten auch auf andere oberflächliche Bezirke bis zur Erreichung eines systematischen Charakters, die Leber- und Milzvergrößerungen verstärken sich, das Allgemeinbefinden verschlechtert sich, Exitus nach 7 Monaten Krankheit.

Betrachtungen.

Die oben ausgeführten Fälle sind unzweifelhaft bösartige Neubildungen der Lymphknoten mit starker Neigung zur systematischen Verbreitung. Sie zeigen zusammen die gleichen histologischen Eigenschaften, so daß man sie in einer einzigen Beschreibung zusammenfassen und von den anderen Tumoren der Lymphknoten unterscheiden kann.

Das neoplastische Gewebe scheint aus cellulären Strängen oder runden oder ovalen Knötchen zusammengesetzt. Manchmal sind sie vom Rest des lymphreticulären Gewebes durch dicke kollagene Faserbündel geschieden. Manchmal wieder sind sie einander sehr nahe und bilden mehr oder weniger ausgebreitete Zonen von neoplastischem kompaktem Gewebe, in welchem sie überdies ihre Individualität beibehalten (Abb. 1 und 2).

In einigen Zonen verschmelzen sich die einzelnen Knötchen und es erscheinen weite Zonen aus neoplastischem Gewebe (Abb. 3).

Die Knötchen und die Stränge bestehen aus ziemlich umfangreichen Zellen von 7—20 μ im Durchschnitt, mit meist vieleckiger Form, seltener rundlich oder länglich, in scheinbar gegenseitigem Kontakt. Das Cytoplasma ist immer reichlich und scheint an dem Rand von einer Membran abgegrenzt. In den in gewöhnlicher Weise gefärbten Schnitten erscheint es von leeren, mehr oder weniger umfangreichen, ganz eng aneinander gedrängten Vacuolen durchsetzt. Die Kerne sind im allgemeinen in der Mitte oder etwas gegen den Rand geschoben und zeigen sehr verschiedene Formen und Umfänge, wenn sie auch im Vergleich zum Zellenkörper eher klein sind. Sie haben eine kleine Begrenzungsmembran, eine oder mehrere acidophile Kernkörperchen und enthalten wenig Chromatin, welches dünn und gleichförmig verteilt ist.

Einige Kerne hingegen zeigen ziemlich dichtes Chromatin in großen Haufen. Manchmal kann man riesige Zellen erkennen mit einem einzigen, groblappigen Kern oder mit 2 oder mehreren Kernen (Abb. 4). Verhältnismäßig oft sind Karyokinesen, auch atypische.

Durch die Färbung der Fette, welche in 2 Fällen ausgeführt wurde (1. und 4.), wurde gezeigt, daß das blasenartige Aussehen des Cytoplasmas der neoplastischen Zellen durch den Einschluß lipider Körner bedingt ist. Sehr wahrscheinlich muß dasselbe auch für die 2 anderen Fälle gelten, in welchen es unmöglich war, die für die Fette geeigneten Färbungen durchzuführen. Die Lorrain-Smith- sowie die Smith-Dietrich-Methoden zur histochemischen Darstellung der Fette haben keine verwendbaren Resultate erzielt. Negativ waren die Untersuchungen auf Eisenpigmentkörner.

In allen Beobachtungen konnten wir nekrotische Veränderungen im neoplastischen Gewebe feststellen. In den ersten 2 Fällen handelte es sich nur um Veränderungen von mäßigem Ausmaße, welche hauptsächlich die Knötchen und die Stränge betrafen. Im 3. und 4. Fall waren die rückbildenden Veränderungen wiederum so ausgebreitet (Abb. 5), so daß der größte Teil der untersuchten Zonen sich aus nekrotischem Gewebe bestehend ergab, welches am Rand durch geschwulstige Stränge begrenzt war.

Die neoplastischen Elemente erscheinen in den mit normalen Methoden gefärbten Schnitten scheinbar eines an das andere gegenseitig angelehnt. Aber in den nach den Methoden MALLORY und BIELSCHOWSKY-MARESCH (Abb. 7) gefärbten Sektionen konstatiert man in den kleinsten Anhäufungen die Anwesenheit von dünnen Fäserchen, welche ein aus engen Maschen bestehendes Reticulum bilden, in welchen sich die geschwulstigen Zellen befinden. Auch in den größeren Knötchen und Strängen bemerkt man die Anwesenheit desselben Netzes, das jedoch auf die randlichen Zonen beschränkt ist, während es in den zentralen Teilen vollständig fehlt oder durch ein seltenes und dünnes Fäserchen vertreten ist. Dasselbe Netz ist auch innerhalb des nekrotischen Herdes durch spärliche faserige Bruchstücke vertreten.

Zwischen den neoplastischen Zellen bemerkt man die Gegenwart von Blutgefäßen nicht.

Die neoplastischen Knötchen und Stränge sind am Rande durch eine dünne bindegewebige Membran begrenzt, welche aus wenige Fibrillen besteht, mit denen das innere, schon beschriebene Netz zusammenhängt. Außerdem befinden sich manchmal mehr oder weniger dicke Septen aus faserigem Bindegewebe oder aber normales lymphoreticuläres Gewebe oder dessen Reste, die durch das neoplastische Gewebe zusammengedrückt sind. In allen den 4 Fällen ist die Kapsel der Lymphknoten frei von Infiltration mit neoplastischen Zellen, auch in den Schnitten, in welchen die geschwulstige Wucherung den ganzen Lymphknoten einnimmt, da dieselbe an dem Sinus stehenbleibt (Abb. 1).

Nur im 1. Fall haben wir in einzelnen Punkten die histologischen Eigenschaften gezeigt, welche von den oben angeführten verschieden sind. Diese bestehen in der Verteilung der neoplastischen Zellen unter Form von plasmodialen Vereinigungen (Abb. 3), ohne Unterschied zwischen den einzelnen Zellen oder auch von spindelförmigen Zellen, die parallel orientiert oder in wirbelhafter Haltung verteilt sind. Diese Zellen haben als Sudan sich negativ erwiesen.

Die neoplastischen Zellen zeigen im allgemeinen die den neoplastischen Elementen eigenen Eigentümlichkeiten sowie auch eine Charakterähnlichkeit mit normalen Elementen, welche uns erlaubt, die Abstammung zu vermuten.

Die ersten sind die bemerkenswerte Verschiedenheit der Form und des Kernvolumens sowie die Anwesenheit von atypischen Kernen und von mehrkernigen Zellen.

Die zweiten bestehen aus Kernen mit spärlichem Chromatin, das fein zerstreut ist, reichliches, gut abgegrenztes Cytoplasma mit lipiden Körneransammlungen sowie der Gegenwart unbeständiger argyrophiler Fasern zwischen den einzelnen Zellen. Alle diese Kennzeichen

erinnern von der Nähe an jene der reticulär-histiocytären Zellen der lymphoreticulären Gewebe.

Man kann deshalb von bösartigen, primitiven Neoplasien der Lymphknoten sprechen, mit wahrscheinlicher Abstammung von reticulum-histiocytären Zellen.

Für ihre Benennung halten wir uns an den Ausdruck, der schon von FABRIS vorgeschlagen worden ist, das *lipidhaltige Histiocytom*.

Unter den gemeinsamen Merkmalen der oben angeführten Fälle erinnern wir an die Milz- und Lebervergrößerung, die Verbreitung der Erkrankung von einem Lymphknoten oder einer Gruppe von Lymphknoten auf zahlreiche andere Stellen, mit der Neigung zur rapiden Systematisierung des Prozesses; das Verhalten gegenüber der Röntgenbehandlung, analog in allen Fällen in dem Sinne, daß die Lymphknoten, welche lokal behandelt wurden, keine Besserung durch die Röntgenbestrahlung erfuhren, selbst wenn die Bestrahlungen sehr hart waren.

Bei der Durchsicht der ganzen diesbezüglichen Literatur war es uns nicht möglich, mehr als 2 den unseren ähnlichen Fälle aufzufinden.

Der 1., von ANGOLO FABRIS beschriebene, Fall bezog sich auf eine erwachsene Person, welche an allgemeiner Lymphdrüsenerkrankung litt. Die Schnitte des Lymphknotens, mit Hämatoxilin und Eosin gefärbt, zeigten, wie das Organ in neoplastisches Gewebe umgestaltet war, in kompakten Feldern von großen Zellen verteilt, im Innern derer sich ein großer isolierter Kern befand. Die Mitosen waren häufig und atypisch. Der Verfasser beschreibt das eigenartige Aussehen des Cytoplasma nach Anwendung von Lösmittern für Fettstoffe und Glykogen. Die Zellen waren eine an die andere angelehnt, scheinbar durch direkten Kontakt, und ließen vermuten, daß in ihren Zwischenräumen ein argyrophiles Netz eingeschoben war. Da und dort wurde die Einförmigkeit des neoplastischen Gewebes durch Anhäufungen von kleinen lymphocyt ähnlichen Elementen unterbrochen, eng aneinandergehäuft, welche der Verfasser als die Inseln der Neuproduktion des Netzgewebes annimmt, oder als Reste des gewöhnlichen Lymphocyt des Lymphknotens.

Der 2. Fall, von MONASTERIO und SICCA beschrieben, bezog sich auf einen Mann von 47 Jahren, welcher die Vergrößerung von zuerst einem Lymphknoten mit Sitz in der linken Achselhöhle zeigte, dann die von zahlreichen anderen Lymphknoten in verschiedenen Punkten: starke und fortschreitende Blutarmut, Vergrößerung des Milz- und Leberumfanges, intermittierende Gelbsucht. Es wurden 2 Lymphknoten untersucht, einer am Krankheitsanfang und einer dem Ende zu.

Im ersteren erkannte man mehr oder minder große Anhäufungen von neoplastischem Gewebe, geschieden durch mehr oder weniger reichlichem Stroma, und verstreuten kleinen Häufchen von lymphatischen Elementen. Die neoplastischen Zellen in verschiedener Form und Umfang erscheinen einmal in „Plasmodialer Vereinigung“, dann wieder „in epithelartiger Vereinigung“, dann in einer Art von „Syneytium“, oder als „spindelförmige Elemente“, oder in großen Verzweigungen „in unregelmäßiger Wirbelung orientiert“. Der größte Teil der Cytoplasmen war feinkörnig und zeigte in vielen Zellen Vacuolen, die auf lipide Einschlüsse zurückzuführen sind, und Pigmentkörnchen, welche die Reaktion des Eisens ergaben. Bemerkenswert ist die Verschiedenheit der Größe sowie der Form und Bauart der Kerne. Es waren auch Zellen mit mehr Kernen erkennbar. Im 2. Lymphknoten war das lymphoreticuläre Gewebe durch ein neoplastisches Gewebe ersetzt

worden, welches in Inselchen verteilt war, meistens sehr kleine, und die von mehr oder wenigen weiten Zonen von lymphartigem Gewebe umgeben waren. Die Knötchen bestanden aus Zellen, die hauptsächlich schwammig aussahen, so daß in vielen von ihnen nur der Kern und das cytoplasmatische reticuläre Balkenwerk erkennbar war. Die Vacuolen waren auf den Einschluß von lipiden Körnchen zurückzuführen. In der Mitte der Knötchen häufig kleine nekrotische Zonen.

In den Knötchen auch Anhäufungen von Pigment, teilweise auf das Turnbull-Blau reagierend.

Der Fall wird als systemisches, polymorphes Histiocytom der Lymphdrüse bezeichnet, mit ausgeprägter lipoider Zellentätigkeit, mit blutzerstörendem Symptomenkomplex.

Wenn man die eben beschriebenen Fälle mit den 4 Fällen vergleicht, welche wir beobachten konnten, bemerkt man, daß zwischen ihnen eine große Ähnlichkeit, wenn nicht gar Identität, besteht, welche durch zahlreiche histologische Eigenchaften bewiesen ist.

Diese beruhen auf dem cytologischen Bild der Elemente, auf der baulichen Verteilung des neugebildeten Gewebes und auf der Gegenwart einer fetten Infiltration in die Zellen der Geschwülste. In den meisten Fällen findet man eine systematische Verbreitung in den Lymphknoten und eine Leber- und Milzvergrößerung.

In dem von MONASTERIO und SICCA beschriebenen Fall sowie in unseren 3 Fällen hatten wir auch einen bemerkenswerten Widerstand gegen die Bestrahlung mit Röntgenstrahlen.

Die 2 obengenannten Fälle sind die einzigen in der Literatur vorgefundenen. Es ist aber möglich, daß noch andere, den unseren ähnliche Beobachtungen gemacht haben können, die unseren sorgfältigen bibliographischen Nachsuche entgangen sind.

Wir wollen z. B. 3 Beobachtungen kurz zitieren, welche uns hinsichtlich der Auslegung der genauen Natur der Krankheit im Zweifel ließen.

Eine ist von BALCO und Mitarbeitern unter dem Namen „Xantelasmaticum-Histiocytom“ beschrieben. Es handelt sich um ein Geschwulst in der linken Achselhöhle, dessen histologisches Examen verschiedene Bilder zeigte. Einige Stellen bestanden aus Zellen mit polymorphem Kern, mit gut sichtbaren Kernkörperchen. Das Cytoplasma war mit fetthaltigen Einschlüssen gefüllt. In anderen Zonen enthielten die neoplastischen Zonen nur granuläres Pigment im Cytoplasma.

Der 2. Fall ist von FIORINI unter dem Namen „*Reticoloma lipoidifero*“ beschrieben und betrifft ein Geschwulst am linken Leisten. Die histologische Prüfung zeigte ein neoplastisches Gewebe mit umfangreichen rundlichen Zellen, deren weites Cytoplasma viele Vacuolen enthielt. Die exzentrischen Kerne waren blasig, die Kariokinesen selten. Zwischen den Zellen konnte man ein dünnes bindegewebiges Netz erkennen.

Der 3. Fall war von HERTZOG und Mitarbeiter als *Reticuloendotheliose* mit lipidischer Überlastung. Die Verfasser denken, daß sie als eine Übergangsform aufgefaßt werden kann zwischen der Hand-Schuller-Christian-Krankheit und dem Lymphoblastoma des netzendothelialen Typus.

Die oben angeführten 3 Fälle zeigen unzweifelhaft morphologische Eigentümlichkeiten, welche den von uns beschriebenen Beobachtungen entsprechen, wie z. B. das Aussehen der Cytoplasmen der Geschwulstzellen, die nicht erfolgte Verbreitung ihrerseits auf die Kapsel, die lipiden Einschlüsse in den intraplasmatischen Vacuolen. Da jedoch ihre Beschreibung unvollständig ist und speziell in Hinsicht auf die Eigenheiten

die uns am meisten interessieren, d. h. das Verhältnis zwischen den neoplastischen Zellen einerseits und dem Stroma und lymphoreticulären Gewebe andererseits, ist es uns nicht gestattet, sie mit unseren Beobachtungen zu identifizieren.

Unter den besonderen Kennzeichen unserer Fälle haben wir die Gegenwart von lipiden Einschlüssen in den Cytoplasmen der neoplastischen Zellen beschrieben.

Ich erinnere, daß auch in den Sarkomen des Lymphknotenreticulums die Anwesenheit von lipiden Körnchen beschrieben ist. Aber die in der Literatur zum Ausdruck gebrachten Ansichten gehen auseinander.

Einige Verfasser leugnen die Speicherung der lipiden Körnchen oder sie geben sie nur in ganz geringfügigem Umfang zu (JORGE und BRACHETTO-BRIAN, CRACIUM und URSU, FITTIPALDI) und glauben, daß die neoplastischen Zellen die funktionale Aktivität der normalen Reticulumzellen verloren haben sollen.

Andere hingegen geben diese Anhäufung zu und nehmen an, daß sie als Hinweis einer lipopessischen Aktivität der neoplastischen Zellen angesehen werden muß (GOORMAGHTIGH, FABRIS, MULAZZI und PATELLANI) oder als eine rein „Aktive Funktion“ (GREPPY, CARERE-COMES und BONGINI).

Nach TONELLI ist die Anwesenheit solcher intracellulärer Fettkörnchen der Ausdruck einer fettigen Degeneration.

In unseren Fällen betraf die lipide Infiltration weitgehend alle neoplastischen Zellen, sowohl die guterhaltenen als auch jene mit Anzeichen von rückbildenden nucleären Veränderungen. Sie betraf gleichfalls die kleinsten Knötchen ohne nekrotische Veränderungen und zeigte die gleiche Intensität in den Fällen, in welchen die rückbildenden Veränderungen im ganzen Tumor mäßig waren. Sie war jedoch in größerer Menge als jene im Reticulumsarkom beschriebene, in welchem, wie schon bekannt, die lipiden Einschlüsse im allgemeinen unter der Form von intracytoplasmatischen, kleinen und spärlichen Tröpfchen erscheinen, nie das ganze Cytoplasma ausfüllen und ihm ein blasenartiges Aussehen geben, wie wir das in unseren Beobachtungen sahen.

Und daß der lipide Gehalt tatsächlich hervorragend ist wurde durch eine Analyse bestätigt, die mit einem Teil des vom 1. Fall stammenden Lymphknoten ausgeführt wurde, welche sehr hohe Werte der totalen Lipiden ergab, auch im Vergleich zu denen von MONASTERIO und SICCA beschriebenen.

Nach dem oben Gesagten scheint es uns gerechtfertigt, zuzugeben, daß die in unseren Fällen beschriebene Lipidose auf eine spezifische Funktionstätigkeit der neoplastischen Zellen zurückzuführen ist. Ob sie nun als sekundär auf Grund einer Störung des allgemeinen Stoff-

wechsels anzunehmen ist oder ob es sich um eine ursprüngliche Veränderung der neoplastischen Zellen handelt, ist noch unentschieden. Wir konnten nur beweisen, daß in einem unserer Fälle die Lipämiewerte normal waren. Wir sind einstweilen der Ansicht, daß die in den neoplastischen Zellen beobachtete Lipidanhäufung mit einer primären, inneren Störung der Geschwulstzelle zu erklären ist.

Wir haben jedoch in allen unseren Beobachtungen rückbildende Phänomene beschrieben. Es ist sehr wahrscheinlich, daß diese im Zusammenhang mit den spärlichen Blutgefäßen innerhalb der neoplastischen Knötchen zu bringen ist. Es ist bemerkenswert, daß die Neigung zur frühzeitigen Disgregation eine Besonderheit der vollen Lipidzellen ist, wie dies SMETANA als erster für die Niemann-Pick-Zellen gezeigt hat.

Eine andere morphologische Eigenschaft, welche wir als fundamental bezeichnen wollen, ist die Art der Ausbreitung des Geschwulstgewebes. Wie schon dargestellt wurde, gibt es eine Verteilung in Strängen und Knötchen, welche am Rande von einer kleinen Membran aus Bindegewebe begrenzt ist.

Diese gehört wahrscheinlich dem neoplastischen Gewebe an, weil man sie klar vom lymphoreticulären Gewebe unterscheidet, auch wenn einige Verzweigungen und bindegewebliche Fibrillen ganz anliegen und schwer trennbar sind. Auch die großen Ansammlungen von Geschwulstzellen sind genau abgegrenzt, gegen den Rand hin durch konnektivale Fasern. Sie stellen das Endergebnis der Vermehrung der kleinsten Stränge dar, von welchen sie durch erweiterte Vermehrung oder vom Zusammenfluß mehrerer kleinerer Knötchen herrühren. Wir konnten nie eine Vermehrung in Form von einzelnen ins lymphatische Gewebe vordringenden Zellen beobachten.

Auch in den Fällen, in welchen wir einzelne Zellen oder Gruppen von 2 und 3 vereinigten neoplastischen Elementen beschrieben haben, haben die Serienschnitte uns bewiesen, daß die isolierten Elemente nichts anderes waren als das äußere Ende der neoplastischen Stränge. Wir können daher behaupten, daß die Stränge und neoplastischen Knötchen sich teilweise durch Infiltration, teilweise durch Ausbreitung vermehren. Auf diese Weise haben die normalen Bestandteile des Lymphknotens die Neigung zum Verschwinden durch Druck der Geschwulst, ohne daß ein Eindringen von isolierten neoplastischen Zellen in das lymphoreticuläre Gewebe stattgefunden hatte.

Diese Art von Wachstum ist verschieden von jener, welche im allgemeinen bei den anderen Formen der Lymphknotengeschwulst stattfindet, in welchen die neoplastischen wachsenden Zellen isoliert in das lymphoreticuläre Gewebe vordringen, es zerstören und dann auch die durch bindegewebliche Bündeln abgegrenzte kapsuläre Bekleidung erreichen und die angrenzenden Gewebe überschwemmen. Nur in einer

Variante des Reticulumsarkoms, im sog. trabeculären syncytialen Netzsarkom nach ROBB-SMITH, ist es möglich, eine Stranganordnung der neoplastischen Gewebe zu beobachten.

In der Beschreibung des Verfassers gibt es keinen so klaren Unterschied zwischen dem restlichen lymphoretikulären Gewebe und den neoplastischen Anhäufungen, wie wir das in unseren Fällen sahen.

Nur in der 1. Beobachtung bemerken wir an abgegrenzten Stellen des Lymphknotens eine Art von Wachstum, welche von der beschriebenen abweicht, als einzigartig in unseren Geschwulstformen. Dort fanden sich die neoplastischen Elemente in plasmoidalen Vereinigungen ohne Begrenzung zwischen den einzelnen Zellen, oder in Form von spindelförmigen Elementen, oder auf wirbelige Art verteilt. Außerdem enthielten alle diese Zellen keine Fetttropfen.

Der gesamte oben beschriebene histologische Befund der 4 Fälle beweist eine bösartige, neoplastische Form der Lymphknoten. Er legt außerdem zufolge einiger vorgebrachter histologischer Merkmale auch die Differentialdiagnose mit den anderen primären, krankhaften nicht-neoplastischen Prozessen nahe, welche von denselben Zellen der Lymphknoten abstammen. Wir wollen uns auf die lipidigen Tesauroismosen beziehen. Diese Krankheiten sind, wie bekannt, durch Hyperplasie der cellulären Elemente des Reticulum mit systematischer Verbreitung und deshalb auch mit lymphknotlicher Teilnahme gekennzeichnet. Sie zeigen eine Lipidenansammlung in den Cytoplasmen der Zellen, welche ein schaumiges Aussehen annehmen.

Die wichtigen histologischen Daten bei den Lymphknoten sind dabei außer der lipiden Anhäufung die Neigung der Elemente, sich in Stränge und Haufen mit häufigen zentralen nekrotischen Veränderungen zu verteilen, sowie das Fehlen von cellularer Infiltration in die Kapsel (EPSTEIN, PICK, STERNBERG, GIAMPALMO u. a.).

Das diagnostische Differentialproblem unserer Fälle bietet uns gegenüber dieser Krankheiten keine ernsten Schwierigkeiten, auch wenn die histologischen Merkmale der Tesauroismose uns sehr an diejenigen unserer Fälle erinnern. In der Tat bringt in der Tesauroismose die Hyperplasie des RES nur sehr selten jene tiefe Umwandlung der ganzen Lymphknotenstruktur mit sich, welche den neoplastischen Formen eigen ist.

In ihnen kann indessen die Struktur der Lymphknoten auch zum Teil erhalten bleiben, und trotz der starken Wucherung der histiocytären Zellen kann man immer noch die Grenze der Follikelreste erkennen, was wir jedoch in unseren neoplastischen Fällen nicht beobachten konnten, in welchen das lymphoretikuläre Gewebe auf seltene, kleine Höfe mit dem hauptsächlichen Sitz unter der Kapsel reduziert war. Bei den Tesauroismosen fehlt dann jede Kernatypie, welche wir außer

der lipiden Anhäufung als eine der fundamentalen Charakteristica der neoplastischen Zellen unserer Kasuistik beschrieben haben.

Außerdem sind unsere Fälle sehr leicht von jenen vereinzelten Fällen von Lymphogranuloma mit Lipoidspeicherung zu unterscheiden (siehe STERNBERG).

Was dann das Verhältnis der von uns beschriebenen Tumore zu den zahlreichen Lymphknötchengeschwülsten betrifft, halten wir es nicht für notwendig, hier eine breite Ausführung zu machen. In den letzten 10 Jahren, in welchen sich das Studium der Prozesse der Neubildung der Lymphknoten entwickelte, sind zahlreiche Klassifizierungen vorgeschlagen worden (GOORMAGHTIGH, ARESU und SCALABRINO, OBERLING, FABRIS, ROULET, CRACIUN und URсу, PUHR, DE OLIVEIRA, FITTIPALDI, GERY und BABLET, CATTABENI, CALLENDER, ROBB-SMITH, LA MANNA, MULAZZI und PATELLANI, WARREN und PICENA, GALL und MALLORY, BUSINCO, DE GAETANI, PIANTONI u. a.). Diese beweisen einerseits, wie notwendig eine systematische Ordnung ist, und andererseits bezeugen sie durch die rasche Aufeinanderfolge die Unsicherheit und die Schwierigkeiten, welchen man begegnete und die manchmal unüberwindbar erschienen. Unter diesen erinnern wir uns nur an jene, welche unvermeidlich entstehen, wenn man den Gesichtspunkt der morphologischen Beschreibung mit dem der histogenetischen Abstammung vereinen will, welche oft in den Geschwülsten ungewiß ist und speziell im lymphoreticulären Gewebe, oder derjenigen, die von der beschränkten anatomischen Beobachtung herrühren und hauptsächlich von der Biopunkt, welche nur einen Moment und einen kleinen Teil eines Krankheitsprozesses zu Anschauung bringen.

Deshalb kann die Ansicht zahlreicher angelsächsischer Verfasser gerechtfertigt sein (DAWSON und Mitarbeiter, WARREN und PICENA, GALL und MALLORY, HERBUT und Mitarbeiter, WILLIS, CUSTER und BERNHARD), welche die Existenz von verschiedenen histologischen Arten anerkennen, aber als fundamentales Element die klinischen und anatomischen Daten der systematischen neoplastischen Ausbreitung an die lymphatischen Organe halten. Mit dieser Auffassung werden unter einer einzigen Benennung „Bösartige Lymphome“ oder „Sarkome des lymphartigen Gewebes“ Neubildungen ganz verschiedener Struktur, auch bösartige lymphartige Leukämie, zusammengefaßt.

Tatsächlich kommen die obengenannten Verfasser nicht zur Abschaffung der Untergruppen, welche gerechtfertigt sind (WILLIS), von einer „weitläufigen Struktur- und Verhaltungsanordnung“ und die „klinische und Beschreibungszwecke“ haben. Nur nehmen sie an, daß dieselben als Variante angesehen werden müssen und nicht als eine eigene Gewächsart.

Abgesehen von den obenerwähnten Betrachtungen, wünsche ich 2 Gruppierungen von Fällen in Erinnerung zu bringen, welche wegen ihrer Terminologie oder einiger Strukturmerkmale an unsere herankommen.

Man könnte in der Tat eine Ähnlichkeit mit denen finden, die GALL und MALLORY „*Clasmatoctic lymphoma*“ nennen. Die Kennzeichen dieser Gruppe sind folgende:

1. Die Verbreitung in den Lymphknoten.
2. Die Zellen bestehen aus 14—22 μ , mit reichlichem, im allgemeinen eosinophilem Cytoplasma, mit unregelmäßigem, aber klaren Umriß, mit oft exzentrischen Kernen, meistens oval oder nierenförmig oder hufeisenförmig, mit einer mäßig feinen Chromatinverteilung und seltenen Kernkörperchen; Zellen welche sie den Clasmatoeyten oder den Monoeyten ähnlich halten.
3. Die für gewöhnlich beschränkte phagocytäre Fähigkeit der Zellen kann jedoch so weit gebracht werden, sie alle zusammenzudrängen.

Die Gruppe erscheint aber nicht ganz klar abgegrenzt, denn in gewissen Fällen geben die Verfasser die Möglichkeit einer Verwirrung mit dem „*stem cell lymphoma*“ zu durch die Anwesenheit nicht genügend gereifter Zellen oder mit dem bösartigen Granulom durch die Gegenwart von vielkernigen Zellen. Es fehlen außerdem Daten über das Verhältnis, welches zwischen den Geschwulstzellen und dem Stroma besteht, sowie jede Beziehung auf die Verhältnisse zwischen neoplastischem Gewebe und lymphoreticulärem Gewebe und auch von der Natur der eingeschlossenen Substanzen.

Es ist deshalb unleugbar, daß die von den amerikanischen Verfassern beschriebenen strukturalen Eigenschaften nicht auf unsere Fälle anzuwenden sind. Tatsächlich lassen sich diese von anderen Formen entschieden abgrenzen und zwar auf struktureller Basis: dem Vorkommen von lipoidem Material im neoplastischen Gewebe, ferner einer klaren Abgrenzung des neoplastischen Gewebes durch neugeformte, bindegewebige Membranen mit klarer Unterscheidung derselben vom lymphoreticulären Gewebe.

Eine andere Gruppierung wird von BUSINCO als Reticulo-Endothelsarkom mit tesaurismosischer Aufspeicherung genannt, in welchem sich vermischt strukturelle Merkmale finden, die zum Teil an jene der Reticulo-Endothelsarkome und zum Teil an jene der polymorphen Reticulo-Endothelsarkome erinnern. Die neoplastischen Elemente zeigten noch andere morphologische Merkmale wie z. B. die Tendenz, Stoffwechselprodukte anzusammeln.

Die von BUSINCO gemachte Beschreibung ist jedoch für unsere Kasuistik nicht geeignet, während wir die vorgeschlagene Benennung für zutreffend halten.

Unter den dargestellten Voraussetzungen und Betrachtungen erscheint es wirklich schwer, eine Definition der 4 beschriebenen Fälle vorzuschlagen nach ihrer Bedeutung sowie nach ihren Beziehungen zu den anderen Neoplasien der Lymphknoten.

Und mit dem gebührenden Vorbehalt betreffs der Beschränkung der Untersuchung auf einen einzigen Lymphknoten können wir momentan vom deskriptiven Standpunkt aus hervorheben, daß in ihnen 2 fundamentale Eigenschaften bestehen: der Bau in Knötchen und in Strängen, mit Kapsel versehen, und die Vollstopfung der Zellen mit Lipiden.

Diese beiden morphologischen Eigenheiten unterscheiden ganz klar die beschriebenen Neubildungen von allen gewöhnlich bekannten Formen der Tumoren der Lymphknoten. Zwischen diesen und unseren Fällen scheint es nicht Übergangsformen oder gemischte Formen zu geben. In den ersteren ist die Phagocytose immer beschränkt, interessiert nur wenig Zellen und ist wenig intensiv. Während sie in unseren Fällen auf das ganze neugebildete Gewebe verbreitet erscheint, mit gleichförmiger Verteilung in jedem seiner Punkte. Und die geschwulstigen Zellen, abgesehen von dem Phänomen der Atypie, die wegen dem Vorhandensein von im Cytoplasma gesammelten Lipiden, mehr den Zellen einiger lipiden Tesauroismosen ähnlich sind, den sog. Schaumzellen der deutschen Verfasser („Foam-cells“ der englischen und amerikanischen Verfasser), als denen der Sarkome der Lymphknoten.

Wenn die morphologischen Daten einen bedingungslosen Wert hätten, müßten wir annehmen, daß es sich um eine für sich stehende tumorale Krankheit handelt, mit spezifischen strukturellen und cytometabolischen Eigenschaften und relativen klinischen Übereinstimmungen.

Wegen der Ähnlichkeit mit den lipiden Tesauroismosen, von welchen unsere Fälle sich hauptsächlich durch den tiefen Grad von Atypie der Zellenkerne unterscheiden, nehmen wir vom deskriptiven Standpunkt aus an, daß sie Gleichwertigkeit im neoplastischen Feld jener Krankheiten darstellen und daß man deshalb von einer bösartigen Neoplasie mit lipider Tesauroismose sprechen kann.

Zusammenfassung.

Der Verfasser beschreibt 4 Fälle von primärer, bösartiger Neoplasie der Lymphknoten mit systematischer Verbreitung. Die gemeinsamen fundamentalen histologischen Eigenschaften bestehen in einer Struktur aus Knötchen und Strängen, von bindegewebiger Kapsel umgeben, und in einer Speicherung von Lipiden innerhalb des Cytoplasma der neoplastischen Zellen.

Der Verfasser bezeichnet diese Neubildung als *lipidhaltiges Histiocytom* und unterscheidet sie vom deskriptiven Standpunkt aus von allen

anderen Formen bösartiger Tumoren der Lymphknoten. Mit Anspielung auf das Vorkommen von klinischen Übereinstimmungen in den 4 Fällen hebt er einige bemerkenswerte morphologische Ähnlichkeiten mit pathologischen Prozessen anderer Natur hervor, wie die lipiden Tesaurismosen, von welchen die beschriebenen Fälle, immer vom deskriptiven Standpunkt ausgehend, die Gleichwertigkeit im neoplastischen Feld darstellen würden.

Literatur.

- ARESU, M., e R. SCALABRINO: *Tumori* **13**, 307 (1927). — BUSINCO, A.: *I tumori del sistema reticolo-endoteliale*. Bologna: Cappelli 1949. — CALLENDER, G. R.: *Amer. J. Path.* **10**, 413 (1934). — CARERE-COMES, O., e O. BONGINI: *Arch. Pat. e Clin.* **22**, 43 (1941). — CATTABENTI, G. M.: *Tumori* **22**, 133 (1936). — CRACIUN, E. C., et AL. URSU: *Bull. Assoc. franç. Étude Canc.* **22**, 711 (1933). — CUSTER, R. PH., and W. G. BERNHARD: *Amer. J. Med. Sci.* **216**, 624 (1948). — DAWSON, E. K., J. R. M. INNES and W. F. HARVEY: *Edinburgh Med. J.* **1937**, 645. — DE GAETANI, G.: *Arch. ital. Anat. e Istol. pat.* **22**, 391 (1949). — EPSTEIN, E.: *Virchows Arch.* **253**, 157 (1924). — FABRIS, A.: *Tumori* **16**, 239 (1930). — FLORINI, E.: *Tumori* **18**, 335 (1932). — FITTIPALDI, C.: *Arch. ital. Anat. e Istol. pat.* **6**, 395 (1935). — GALL, E. A., and T. B. MALLORY: *Amer. J. Path.* **18**, 381 (1942). — GERY, L., et J. BABLET: *Bull. Assoc. franç. Étude Canc.* **24**, 615 (1935). — GIAMPALMO, A.: *Arch. Maragliano* **1**, 219 (1946). — GOORMAGHTIGH, N.: *Bull. Accad. roy. Méd. Belg.* **1926**, 812. — Rev. belge Sci. Méd. **1938**, Nr 3. — GREPPI, E.: *Malati di ambulatorio e di clinica*. Firenze: Sansoni 1945. — HERBUT, P. A., F. R. MILLER and A. L. ERF: *Amer. J. Path.* **21**, 233 (1945). — HERTZOG, A. J., F. G. ANDERSON, G. W. BEEBE and CLAIRE EAU: *Arch. of Path.* **29**, 120 (1940). — JASKSON, H., and F. JR. PARKER: *Hodgkin's disease and allied disorders*. New York: Oxford Universty Press 1947. — JORGE, J. N., et C. BRACHETTO-BRIAN: *Bull. Assoc. franç. Étude Canc.* **18**, 657 (1929). — LA MANNA, G.: *Tumori* **25**, 429 (1939). — MONASTERIO, G., e G. BEETI: *Giorn. di Biochim.* **3**, 158 (1951). — MONASTERIO, G., e G. SICCA: *Rass. Fisiopat.* **5/6**, 65 (1948). — MULAZZI, G., e E. PATELLANI: *Arch. ital. Anat. e Istol. pat.* **14**, 279 (1942). — OBERLING, CH.: *Bull. Assoc. franç. Étude Canc.* **17**, 259 (1928). — OLIVEIRA, G. DE: *Virchows Arch.* **298**, 464 (1937). — PIANTONI, L.: *Arch. „De Vecchi“* (Firenze) **15**, 263 (1950). — PICK, L.: *Erg. inn. Med.* **29**, 520 (1926). — PUHR, L.: *Magy. orv. Arch. (Ung.)* **33**, 170 (1931). — ROBB-SMITH, A. H. T.: *J. of Path.* **47**, 457 (1938). — ROULET, F.: *Virchows Arch.* **286**, 702 (1932). — SMETANA, H.: *Virchows Arch.* **264**, 697 (1930). — STERNBERG, C.: *Handbuch der speziellen Pathologie und Histologie von HENKE-LUBARSCH*, Bd. I, Abt. I, S. 99. 1926. — *Erg. Path.* **30**, 1 (1936). — TONELLI, L.: *Arch. „De Vecchi“* (Firenze) **5**, 791 (1943). — WARREN, S., and J. P. PICENA: *Amer. J. Path.* **17**, 385 (1941). — WILLIS, R. A.: *Pathology of tumours*. London: Butterworth 1948.

Dr. M. LOPEZ,
Pathologisch-Anatomisches Institut der Universität Pisa (Italien),
Via Roma 33.