

Aus der Pathologisch-Anatomischen Anstalt der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. A. WERTHEMANN).

Über das primäre Retothelsarkom der Leber*.

Von

HERNÁN GASSER.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. August 1954.)

Seit dem Erscheinen der grundlegenden Arbeiten über das Retothelsarkom (RÖSSLE, ROULET, DE OLIVEIRA u. a.) sind mehrfach Geschwülste dieser Art in verschiedenen Organen beschrieben worden, und zwar auch in solchen, die für gewöhnlich nicht zum RES gezählt werden (Schilddrüse, Uterus, Lunge, Gehirn). Für ein Organ hingegen, welches einen großen Teil des Systems als integrierenden Bestandteil enthält, nämlich für die Leber, liegen nur 2 Beobachtungen vor (DE OLIVEIRA, BANIECKI). Dieses Verhalten des einen großen Teils vom RES ist an sich schon eigentümlich und bedarf einer Untersuchung, vor allem weil die Vielfalt der Geschwulstbildungen in der Leber, die als Hämangioendotheliosarkome gedeutet worden sind, immer wieder Fragen über die Histogenese der Lebersinusoiden und der KUPFFERSCHEN Sternzellen aufwerfen. Gerade deswegen erscheint es angebracht, Beispiele von primären Retothelsarkomen der Leber zu beschreiben, nicht nur weil hier eine Lücke in unserem Wissen klafft, sondern auch weil sich dabei die Gelegenheit bietet, auf die Frage der Histogenese der KUPFFERSCHEN Sternzellen einzugehen, über welche verschiedene Auffassungen herrschen. Wie wir sehen werden, spielt dies eine Rolle in der formalen Deutung der mesenchymalen Lebergeschwülste, vor allem in der Differentialdiagnose zwischen Rethothelsarkom und Hämangioendotheliosarkom. Es wäre freilich dabei wichtig, alle bis jetzt veröffentlichten Lebersarkomfälle einer kritischen Analyse zu unterziehen; es wurde davon Abstand genommen, da ein solches Unternehmen uns zu weit führen würde. Das Hauptgewicht dieses Aufsatzes soll auf die Bedeutung der KUPFFERSCHEN Sternzellen als „Mutterzellen“ für das primäre Retothelsarkom der Leber gelegt werden, eine Frage, welche für die eigentümliche Tatsache bedeutsam sein könnte, daß in einem Organ, wo sich ausgerechnet ein reichhaltiger Anteil des RES vorfindet, primäre Retothelsarkome ausgesprochen selten, Hämangioendotheliosarkome relativ häufig vorkommen.

* Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. FRED. C. ROULET.

Fall 1.

Anamnese (gekürzt). F. M., geb. 1890, Dr. phil. Lehrer. 7. 4. 41 Spitäleintritt. Einweisungsdianose: „Chronische Leber- und Milzvergrößerung mit Ascites (Banti-artig)“ F.A.: Brüder leberleidend. P.A.: Mit 41 Jahren 1931 Colitis, damals schon Leber- und Milzvergrößerung. 48jährig 1938 Polyarthritis rheumatis. Leber überragt den Rippenbogen in der MCL um 3 Q.F., nicht druckempfindlich, glatte Oberfläche. Milz palpabel. Spitätentlassung ohne Rückgang der Hepatomegalie. Laborbefunde vom 6.—21. 7. 38: S.R. am 6. 7.: 74/102/118 mm. Am 21. 7.: 6/18/66 mm. Rest-N 44 mg-%. Harnstoff-N 25 mg-%. Takatareaktion negativ. Diazo (direkt) negativ; (direkt und indirekt) positiv. Blutbild o. B. 21. 7.: Galaktoseprobe normal. Ende 1940: Grippe, rasche Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Schmerzen: li. Brust und re. Schulter. Bauchschmerzen. Ende März: Zunahme des Bauchumfanges, Brechreiz. Geringe Gewichtsabnahme. 7. 4. 41: Spitäleintritt, allgemeine Blässe, subikterische Skleren, durch Ascites erschwere Atmung. Stark vergrößerte Leber, fraglich glatte Oberfläche, freier Rand in der MCL 14 cm unter dem Rippenbogen. Milz nicht palpabel (Ascites), aber druckdolent. Bauchumfang auf Höhe von L 3: 117 cm. S.R. (8. 4. 41) 34/68/121 mm. Rest-N: 41 mg-%, Harnstoff-N: 31 mg-%. Blutbild: o. B. Ascitespunktion: Flüssigkeit 4,3 Liter, gelblich, trübe und wolkig. Unterer Milzpol in 14 cm Distanz vom Rippenbogen palpabel. Leber erscheint höckerig. Diazoreaktion (nach LEPEHNE): (direkt) negativ; (direkt und indirekt) positiv. 12. 4. 41 nach Punktionsneubildung des Ergusses. Ascitesflüssigkeit: Keine Tu-Zellen, reichlich Leuko- und Erythrocyten. TBC-Probe und T.V. negativ. Spez. Gew.: 1009. EW-Gehalt: 8,5%^{oo}. Am 15. 4. 41 verwirrt, keine Diurese. Am 17. 4. 41: Rapide Verschlechterung des AZ., Anstieg des Bauchumfanges: 119 cm. Am 19. 4. 41: Exitus. Diagnose: „Primäres Leber-Ca. bei splenomegaler Lebercirrhose“.

Sektionsbericht (gekürzt). S. 360/41, 51jährig. Kräftiger Körper. Skleren und Haut gelb, Abdomen über Thoraxniveau. Zwerchfell re. 3, li. 4. ICR. Leber überragt den Rippenbogen um 1½ Handbreiten, sehr hart. Milz groß, fest, überragt den Rippenbogen um 4 QF. Bauchraum enthält 1400 cm³ klare Flüssigkeit.

Herz. Linkshypertrophie, chronische Rechtsdilatation. Terminale Lungenembolie, fem. Thrombose links.

Beide Lungen. Hypostase. Multiple, grob- und feinknotige Metastasen in beiden Lungen, besonders im li. Unterlappen. Metastasen der Pleura visceralis, einiger Wirbelkörper und der li. 7. Rippe. Die Bifurkations- und paratrachealen Lymphknoten weich, auf Schnitt grau.

Magen-Darm-Trakt. Rachencyanose. Cyanose der Oesophagusschleimhaut mit Phlebektasien. Chronische Gastritis. Chronischer Stauungskatarrh des Darms.

Milz. Hochgradige Splenomegalie 27:16:6cm. Gewicht: 1450 g. Gewebe ziemlich fest, Kapsel verdickt, weißlich grau. Schnitt lividrot, glänzend. Follikel undeutlich erkennbar, Trabekel sehr zahlreich, Pulpae nicht abstreifbar.

Leber. Mißt 30:30:13 cm. Lebergewicht 4460 g. An der Oberfläche multiple die ganze Leber grob und fein durchsetzende Geschwulstknoten. Auf Schnitt im ganzen Parenchym weiße, scharf abgesetzte Knoten manchmal dicht beieinander. Unregelmäßiger Läppchenbau. Gewebe derb und von blaßgelber Farbe. Im unteren Pol des rechten Leberlappens ein faustgroßer, weißer Knoten. Die makroskopisch braunroten quellenden Lymphknoten des Leberhilus zeigen pigmentierte Metastasen, ähnlich die epigastrischen, pankreatoduodenalen und paraaortalen.

Gallenblase enthält dunkelbraune Flüssigkeit. Gallengänge durchgängig.

Urogenitaltrakt. Metastasen in beiden Nebennieren mit fast vollkommener Zerstörung der Organe. Kleine Adenome der Nebennierenrinde. Niere und abführende Harnwege o. B. Konkremente der Prostata. Das Knochenmark im

re. Femur ist dunkelrot, sehr reichlich vorhanden, die aufgeschlagene Wirbelsäule zeigt in den unteren Brustwirbelkörpern weißliche markige Einlagerungen.

Mikroskopische Untersuchung. Alle Bezirke der Leber zeigen einen schweren Umbau des Organes, der eigentlich einem cirrhotischen Umbau entspricht. Neben einer Verbreiterung der GLISSONSchen Scheiden mit Rundzellanhäufungen im Zwischengewebe finden sich Regenerates des Leberepithels in Form von tubulären Bildungen. Ferner trifft man in den Leberzellen, in den KUPFFERSchen Sternzellen und besonders mächtig in Histiocyten des Stomas reichlich Hämosiderin an. Neben diesen Cirrhosezeichen beherrscht noch eine 2. Veränderung das histologische Bild: Besonders im Bereich einzelner Pseudoläppchen finden sich deutlich die Anfänge einer Zellwucherung: Zwischen auseinandergetriebenen Leberzellbalken gepreßt, erscheint eine aus großen, teils spindelförmigen, teils stark verästelten Zellen (Abb. 1a) bestehende lose Wucherung, welche allmählich zusammenfließt und die Leberzellbalken immer mehr bis zur völligen Auflösung verdrängt. Auf diese Weise bilden sich größere Geschwulstknoten aus. Vielerorts werden die Zellen eher spindelförmig, ordnen sich zu Bündeln und bauen das Lebergewebe stark ab. Wenn dieses bis zur Unkenntlichkeit zerstört ist und eine unbegrenzte Wucherung des Tumors jede Trennung zwischen GLISSONSchen Scheiden und Leberläppchen verunmöglicht, so kann es schwer fallen, diese Tumorzellen von übriggebliebenen und etwa regenerierenden Leberepithelien zu unterscheiden. Nicht seltene Gebiete zeigen innerhalb der Pseudoläppchen ein Auseinanderweichen der Zellbalken von denen die hämosiderinhaltigen Elemente netzartig miteinander verbunden sind. Dazwischen liegen erst locker, vielfach aber dicht gelagert die Tumorelemente.

Die Nester oder Knoten sind stets unscharf begrenzt und lassen immer wieder dieselbe Zusammensetzung erkennen. Das Geschwulstgewebe imponiert oft als syncytialer Verband (Abb. 2) von großen protoplasmareichen Zellkörpern, mit gegeneinander schwer abgrenzbarem Cytoplasma und mit polymorphen Kernen.

Die Kerne zeigen in bezug auf Struktur und Chromatingehalt starke Schwankungen: histiocytenähnliche, chromatinreiche oder -arme, lappige oder gar nicht selten sehr komplizierte, bizarre Kernfiguren (s. Abb. 1a). Letztere erinnern sehr oft an STERNBERGSche Riesenzellen. Die große Mehrzahl der Kerne ist jedoch oval, mit mittlerem Chromatingehalt, in staubförmiger Anordnung und einem bis zwei Kernkörperchen.

Die Darstellung des Gerüstes zeigt im Bereich der Pseudoläppchen eine deutliche Verdichtung der Gitterfasern. Die Intensität der Zellwucherung steht oft mit der Zunahme der Gitterfasern in Beziehung. Überall dort wo die Geschwulstzellen vermehrt wachsen, sind enge Beziehungen zwischen diesen und den Gitterfasern nachweisbar. In den Bezirken, wo die syncytial angeordneten Tumorzellen lose zwischen den Leberzellbalken liegen, wo man eigentlich von „Brutstätten“ sprechen könnte, ist die Faservermehrung oft nur angedeutet.

Das stark entwickelte Gerüst argentophiler Fasern zeigt überall Übergänge zu kollagenen Fasern, die in den dichtesten Bezirken ebenfalls netzförmig angeordnet sind. Manchmal sieht es so aus, wie wenn die Geschwulst ihre Proliferation in eine Art demarkierte Räume richtet, welche von Gitterfasern gebildet werden. Diese Ausrichtung der Geschwulstzellen ist überall vorhanden, sie läßt eine Art von „Schlauchgewebe“ entstehen in dem allerdings die „Schläuche“ den früheren, jetzt mit Tumorzellen ausgefüllten Sinusoiden entsprechen (s. Abb. 1a und 3). An anderen Stellen überwiegt aber eine weit angelegte, syncytiale Verflechtung der Zellen mit dem Gitterfasergerüst. Überall im Leberparenchym und in der Geschwulst findet man Ansammlungen von Hämosiderin, das manchmal spärlich in den Geschwulstzellen selbst gelegen ist.

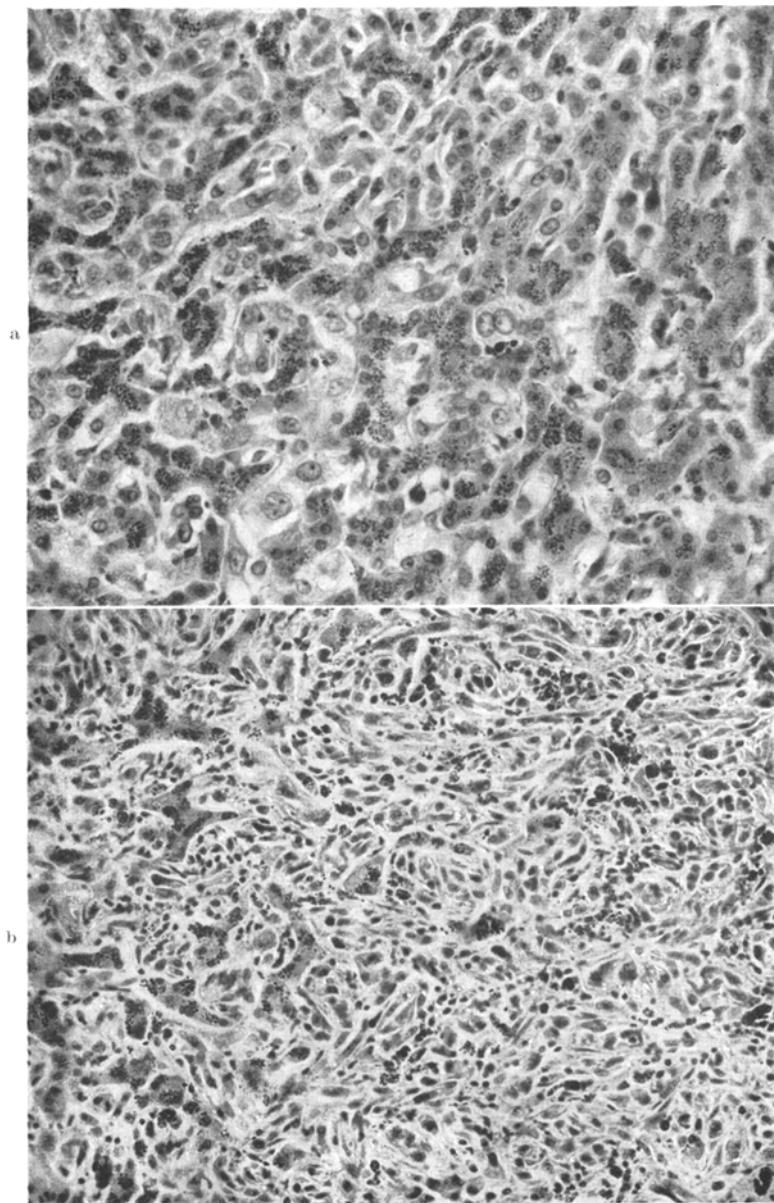


Abb. 1 a u. b. a Zwischen den durch Hämosiderinablagerung gewissermaßen markierten Leberzellbalken wuchern große, syncytial verbundene, oft lang ausgezogene Zellen. Ihre Kerne sind oft polymorph, manchmal doppelt. Vergr. 250 \times . b Rand eines Geschwulstknötens: Lebergewebe zerstört, hier und da noch erhaltene Reste von Leberzellbalken, umgeben vom zellreichen, zum Teil polymorphzelligen Tumorgewebe. Vergr. 200 \times .

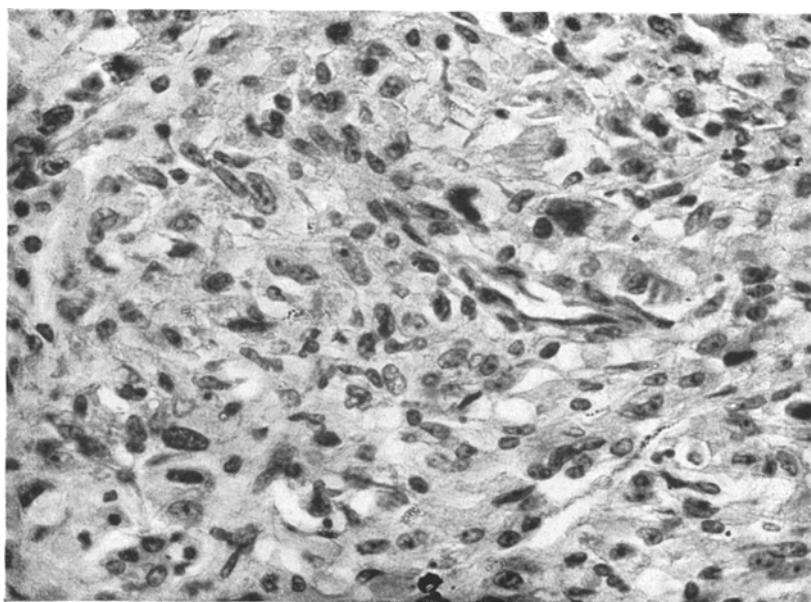


Abb. 2. Deutliches Zellsyncytium mit polymorphen Kernen. Spärliche Blutcapillaren. Vergr. 380 \times . H.-E.-Färbung.

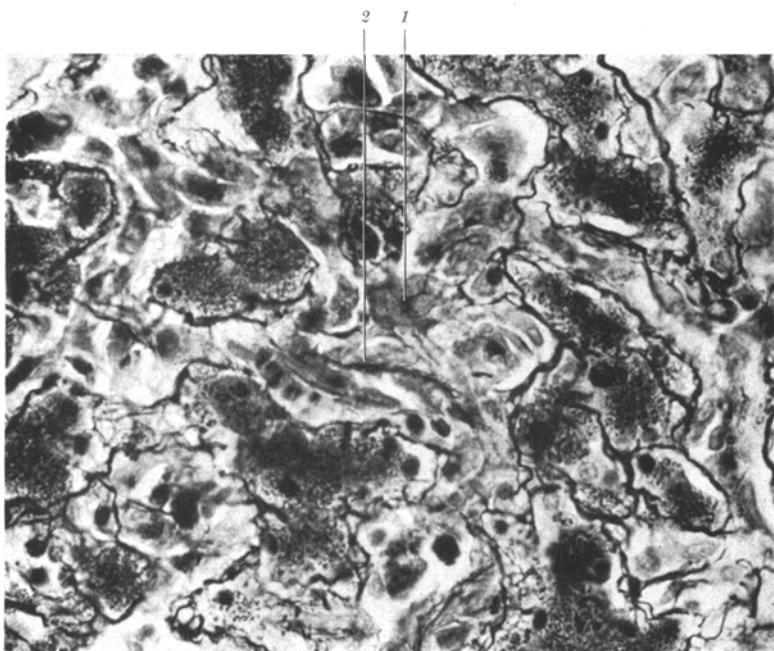


Abb. 3. Gitterfaserpräparat (Gomori). Sinusoide von syncytial gewucherten Tumorzellen fast ausgefüllt. Leberzellbalken noch deutlich. 1 Große Zelle mit Fortsätzen. 2 Enges Sinusoid mit deutlichem Endothelkern. Vergr. 570 \times .

Lymphknoten. Die pankreatico-duodenalen, paraaortalen und die Lymphknoten des Leberhilus zeigen Metastasen des gleichen Tumors wie er sich in der Leber entwickelt hat. Die Knoten sind scharf begrenzt, die Zellen oft in die Länge gezogen, manchmal jedoch deutlich netzartig anastomosiert. Sie lassen die gleichen Kernformen feststellen, auch hier mit einer gewissen Neigung zur Kernlappung. Am Rand haben einzelne Tumorzellen Hämosiderinkörnchen phagocytiert, welche im allgemeinen in den nicht gewucherten Reticulumzellen des Lymphknotens außerordentlich reichlich vorkommen. Im Vergleiche jedoch zur massiven Hämosiderose des Lymphknotens ist die Pigmentphagocytose im Tumorgewebe geringfügig. In den mit Azan gefärbten Schnitten erscheinen die schon geschilderten Gitterfaserlücken sehr deutlich.

Sie ermöglichen eine klare Beobachtung des reticulären Aufbaues der Geschwulst, besonders wenn einige Gitterfasern spinnwebeartig die Lücken durchziehen. Anderenorts aber überwiegen auch hier die schlauchförmigen, für das Wachstum mancher Geschwulstzellen richtunggebenden Formationen. In den mit Silber imprägnierten Schnitten gleicht das Geschwulstbild in jeder Weise einem Retothelsarkom der Lymphknoten.

Milz zeigt außerordentlich blutreiches Gewebe mit nur kleinen Lymphfollikeln. Es besteht eine Vermehrung der Plasmazellen wie bei einer Lebercirrhose. Die Pulpamaschen sind diffus mit Blut gefüllt. Keine sicheren homologen Metastasen.

Lunge, Nebennieren und Knochenmark sind metastatisch befallen. Sämtliche Metastasen zeigen den beschriebenen Bau des Retothelsarkoms. In der Nebenniere eine zentrale Tumorthrombose. Im Knochenmark befindet sich das den Tumor umgebende Gewebe in lebhaftem hämatopoetischem Zustand. Die Reticulumzellen des normalen Knochenmarkes sind unverändert.

Fall 2.

Anamnese (gekürzt). B. B., geb. 1861, Hausfrau. 11. 1. 36 Spitäleintritt. Einweisungsdiagnose: „Occultes Ca. im Magen-Darmtrakt“. FA.: nicht zu erhalten, da Pat. demente Anstaltsinsassin war. PA.: Blutungen aus dem After. Aus dem Status des Bürgerspitals vom 11. 1. 36: Schlechter Kräfte- und Ernährungszustand. Skleren subkterisch. Abdomen sehr weich, stark aufgetrieben, überall druckempfindlich. Leber überragt den Rippenbogen um $1\frac{1}{2}$ QF. Ihr Rand ist druckempfindlich, hart. Tumor mit Sicherheit nicht festzustellen. Herz o. B. Kurz nach der Einweisung tritt unvermutet der Tod ein. Laborbefunde liegen nicht vor. Spitaldiagnose: „Myodegeneratio Cordis, Coronarsklerose, Lebercarcinom“.

Sektionsbericht (gekürzt). S. 36/36, 75jährig. Kleiner Körper, blasse, trockene Haut, Schleimhäute ebenfalls blaß. Leber 1 QF. über Rippenrand, Milz handbreit oberhalb des Rippenbogens. Gallenblase überragt den Leberrand um 2 QF. Zwerchfell re. 3, li. 4 ICR.

Herz. Trübe Schwellung, Anämie, Erschlaffung und Fettdurchwachsung. Klappen zart. Deutliche Aortenatheromatose. Tumormetastasen in den paraaortalen Lymphknoten. Coronarsklerose besonders des absteigenden Astes.

Beide Lungen zeigen an einzelnen Stellen miliumgroße Knötchen und manchmal in ihrem Bereich Einziehungen, Pleurametastasen. Bronchien gerötet, mit Schleim angefüllt. Hiluslymphknoten quellend schwärzlich, zum Teil schiefrig und in den Randabschnitten markig weiß.

Milz. Gewicht 210 g, fest, dunkelblaurötlich, leichte rote Hyperplasie und Stauung. Hilusgefäß geschlängelt, Schnitt: undeutliche, verwaschene Zeichnung, Trabekel kaum erkennbar, Pulpa nicht abstreifbar.

Leber. Gewicht 1605 g. Auf Schnitt: feste, weißlich markige Knoten, da zwischen braungelbes Lebergewebe von teils undeutlicher Läppchenstruktur. Um

die Gefäße und Gallenwege finden sich weiche, weiße Tumorstraßen. An den übrigen Stellen hie und da die Zeichnung der Läppchen völlig aufgehoben. Es finden sich feine netzartige Strukturen und überall eingestreut ebensolche Streifen und Knötchen. Gallenblase enthält nur wenig ockergelbe Flüssigkeit. Ihre Wand ist kontinuierlich vom Tumor durchwachsen und erscheint weißlich. Ductus Choledochus durchgängig. Die L.K. der Leberpforte groß, gequollen.

Schädelinnenseite Hyperostosis frontalis interna. Im Stirnhirngebiet eine osteoklastische Metastase. Gehirn bläß, o. B. Basisgefäß zart.

Halsorgane. Phlebektasien des Oesophagus. Bifurkationslymphknoten groß, weich, quellend, ebenso die paratrachealen Lymphknoten.

Knochenmark. Rote Hyperplasie und Metastasen in Form abgegrenzter weißlicher quellender Herde. Wirbelsäule: Auf Höhe von S 1 metastatische Knochen-einschmelzungen.

Mikroskopische Untersuchung. Leber. Die Geschwulstknoten zeigen eine dichte Wucherung von Zellen, die bei schwacher Vergrößerung eigentlich fast wie Rundzellen aussehen. Sie bilden keine besonderen Strukturen, scheinen diffus zu wachsen und durchsetzen aufs dichteste das Lebergewebe, von welchem ab und zu kleine, teils verfettete, teils nekrotische Reste übrigbleiben. Bei stärkerer Vergrößerung erscheint die Mehrzahl der hier vorkommenden Zellen länglich, manchmal verästelt. Sie sind oft durch kleine Cytoplasmaausläufer miteinander verbunden. Nicht selten bilden sie größere, cytoplasmareiche Nester, dies vor allem im Gebiet von früheren GLISSONSchen Scheiden. Die Kerne sind etwa 3—4mal so groß wie Lymphocyten mit scharfer Kernmembran, diese ist da und dort eingebuchtet. Die Mehrzahl der Kerne ist oval, andere nierenförmig. Nucleolen liegen in der Mehrzahl vor. Zwischen diesen Zellen, welche oft Mitosen aufweisen, kommen auffallend reichlich Lymphocyten vor, neben einzelnen Eosinophilen und wenig neutrophilen Leukocyten. Letztere trifft man vor allem in der Peripherie der Geschwulstmassen, dort, wo Lebergewebe gerade untergeht. Das Fasergerüst ist außerordentlich dicht, nicht selten sind die Gerüste parallel angeordnet, allerdings mit reichlichen Querverbindungen versehen. Die Tumorzellen stehen mit diesem Gerüst in deutlicher Verbindung. Viele Gebiete erinnern an Bilder eines Retothelsarkomes der Lymphknoten. Es ist vielleicht noch auffällig, daß nur spärliche Blutcapillaren das Tumorgewebe durchziehen. Dieses enthält gelegentlich fast unversehrte GLISSONSche Dreiecke, die in keiner Weise durchwachsen werden.

Bifurkationslymphknoten. Der Lymphknoten ist von dem gleichen sarkomatösen Tumor durchwachsen. Besonders in den Sinuswänden liegt oft das Bild eines Retothelsarkoms vor. Deutlich sind Andeutungen eines Syncytiums, neben primitiven Rund- und Spindelzellen und den obenerwähnten lymphocytenartigen Elementen.

Milz zeigt eine sehr blutreiche Pulpa mit vereinzelten großzelligen Infiltraten. Die MALPIGHISchen Körperchen sind vergrößert und enthalten Kern-hyperchromatosen. Die meist in den Follikeln gelegenen aber auch vereinzelt in der Pulpa auftretenden gewucherten Retothelien sind auffallend großzellig. Syncytien oder geschlossene Sarkomknoten lassen sich aber mit Bestimmtheit nicht feststellen. Es handelt sich mit Sicherheit um das von ROULET beschriebene oft typische Verhalten der Milz beim Retothelsarkom. Hierbei wird erneut die Fähigkeit retothelialer Wucherungen, sich präexistierenden Strukturen anzupassen, in sog. histologischen Metastasen sichtbar.

Gallenblase ist ebenfalls stellenweise von dem gleichen primitiven Sarkom durchwachsen. Die Muccsa wird nicht von der Geschwulst erreicht, es sind aber an einigen Stellen deutlich vorgeschoßene Sarkomnester zu beobachten. Neben einer deutlichen lymphocytären Infiltration ist eine Anhäufung von Plasmazellen bemerkenswert.

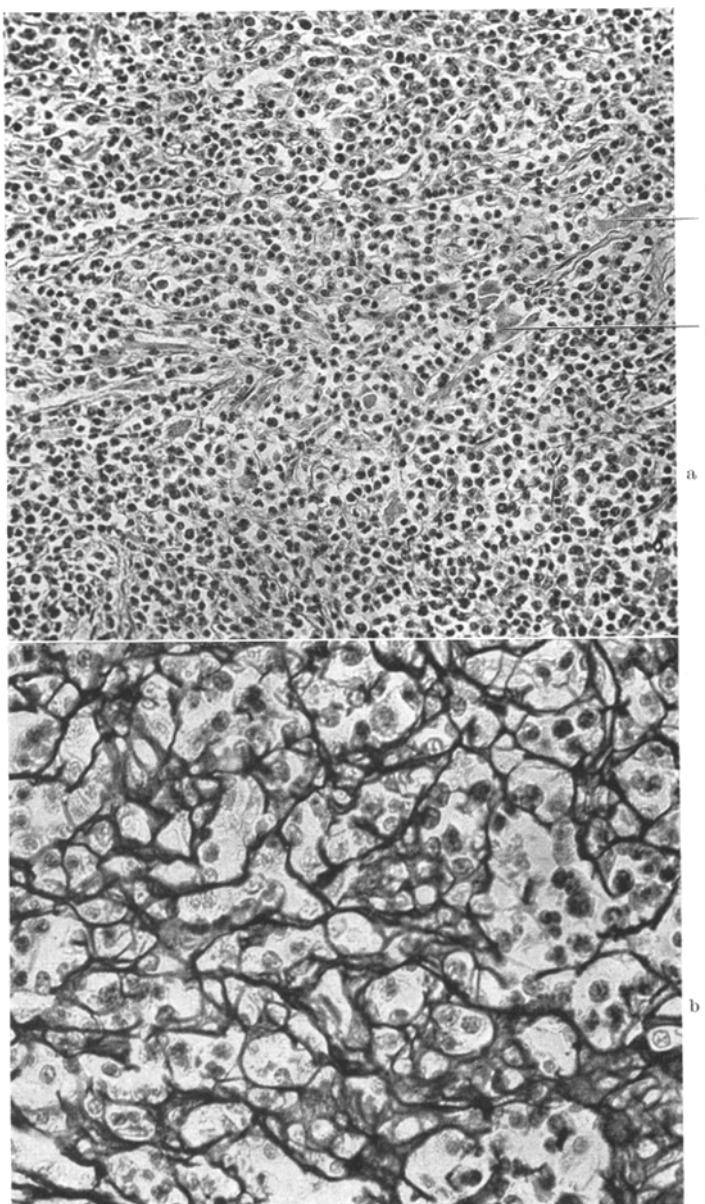


Abb. 4a u. b. Fall 2. Zellreiches Geschwulstgewebe mit einzelnen zugrunde gehenden Leberzellbalken (I). Tumorzellen teils rund, teils länglich oder verästelt, von vielen Lymphozyten begleitet. Großzellige Beschaffenheit. Vergr. 200 \times . H.-E.-Färbung. b Fall 2. Darstellung der Gitterfasern (Gomori). Man beachte das dichte Fasergeflecht, dem die Zellen anliegen. Vergr. 480 \times .

Knochenmark ist sehr zellreich und zeigt stellenweise Geschwulstherde, die aus dem oben beschriebenen Tumor bestehen. Das tumorfreie Gewebe befindet sich in regem hämatopoetischem Zustand.

Besprechung.

In der menschlichen Leber wurde allein von DE OLIVEIRA (Fall 5) (1937) und von BANIECKI 1949 die Möglichkeit des Vorliegens eines primären Retothelsarkoms erwogen. Der Fall OLIVEIRA wurde in einer Sammelarbeit über Retothelsarkome des Lymphknotens abgehandelt und nicht eigens als primärer Lebertumor herausgestellt. Bei dem von BANIECKI beschriebenen Fall ist der primäre Sitz des Retothelsarkoms in der Leber vom Verfasser selbst in Frage gestellt worden.

Der erste hier beschriebene Fall zeigt eine bösartige Wucherung, die eindeutig von der Leber ausgeht, in die regionären Lymphknoten, in die Lunge, Nebenniere, Wirbelsäule und 7. Rippe metastasiert, und deren fataler Ausgang unter den Zeichen eines Leberkomas erfolgte.

Die in der cirrhotischen Leber entstandene Neubildung ist aus stark verästelten, teils spindeligen, großen syncytialen zusammenhängenden Zellen mit polymorphen Kernen aufgebaut. Sichere Zellgrenzen sind in den plasmoidalen Massen, welche zunächst die Sinusoide der Leber so gut wie vollständig ausfüllen und danach das Lebergewebe zerstören und abbauen, nicht zu finden. Wie die Silberimprägnation zeigt, bildet die wuchernde Zellmasse zarte Fibrillen, welche in den kompakten Tumorteilen äußerst dichte Netze darstellen: hier gehen sie eindeutig in kollagene Fasern über. Es ist fraglich, ob hier Gefäßendotheliien eine Rolle spielen; Blutraumbildungen sind jedenfalls nirgends zu finden. Man kann daher annehmen, daß es sich bei dieser Geschwulst um ein Retothelsarkom handelt, das zwar vielen Hämangioendotheliomen ähnlich seinen Anfang in einer Wucherung der Sternzellen nimmt, sich aber sonst sehr strikt von den wohlbekannten primären Hämangioendotheliomen der Leber unterscheidet. Während dieser 1. Fall sofort als eindeutige neoplastische Wucherung von KUPFFERSchen Sternzellen zu bezeichnen war, fiel die Deutung des 2. Falles sehr viel schwieriger aus. Dieser Fall betrifft, wie der erste, eine von der Leber ausgehende bösartige Wucherung, welche die Gallenblasenwand kontinuierlich durchwuchs, interahepatisch in die Umgebung des Primärtumors metastasierte und außerhalb der Leber in die Wirbelsäule, in die paraaortalen, in die Bifurkations- und Hiluslymphknoten, in die Lunge selbst und in das Schädeldeckel. Die Zellneubildung erscheint in mancher Hinsicht primitiver als in Fall 1 und bietet oft das Bild eines Retothelsarkoms der Lymphknoten. Die Zellen zeigen atypische Mitosen, Hyperchromasie und Riesenformen. Syncytien waren in der H.-E.-Färbung nur vermutbar und mußten durch eine Ag.-Imprägnation bewiesen werden. Diese Ag.-Imprägnation erbrachte auch durch den

Nachweis von Fibrillenbildungen die definitive Diagnose eines Retothelsarkoms, das wahrscheinlich von den KUPFFERSchen Sternzellen ausgegangen ist. Die histohomologe Metastasierung in die Milz und der morphologische Aspekt deuten aber hier auch auf eine multizentrische Entstehungsmöglichkeit wie sie von AKAZAKI erwogen wurde. Daß die Geschwulstzellen des 1. Falles von den KUPFFERSchen Sternzellen abzuleiten sind, dürfte aus der Beschreibung und den Abbildungen deutlich hervorgehen: ihre morphologischen Merkmale und auch ihre Lage in den Sinusoiden sprechen dafür. Die Tatsache ferner, daß sie oft Hämosiderin enthalten, ist eine weitere Stütze für diese Auffassung. Es muß darauf hingewiesen werden, daß die Leber des 1. Falles eine hämosiderotische Cirrhose aufgewiesen hat, ein Befund, der von Bedeutung erscheint, weiß man doch, daß gerade bei Pigmentcirrhosen primäre Lebergeschwülste (z. B. primäres Lebercarcinom) nicht selten auftreten. Die Frage, ob sich Endothelien ebenfalls am Aufbau des Tumorgewebes beteiligen, muß hier noch diskutiert werden, in Anbetracht der Tatsache, daß primäre Hämangioendotheliome der Leber bekannt sind. Ferner muß dies aus der Überlegung heraus geschehen, daß mehrere Untersuchungen die Beziehungen zwischen dem Endothel der Sinusoide und den KUPFFERSchen Sternzellen klargelegt haben (ZIMMERMANN, WOLF-HEIDEGGER und BEJDL). WOLF-HEIDEGGER und BEJDL beschreiben in 2 ausführlichen Arbeiten (1940, 1953) die Endstadien der KUPFFERSchen Sternzellen als selbständige, im Capillarlumen gelegene, allseitig blutumströmte Endocytten, die durch Ausläufer noch mit der Endothelwand Verbindung halten. Diese Endocytten differenzieren sich über zeitlich, an der zunehmenden Speicherung abgrenzbare Zwischenstufen aus den von RANVIER als „indéfiniment embryonnaires“ bezeichneten Lebersinusoiden. Diese Sinusoide behalten also zeitlebens wichtige Eigentümlichkeiten eines embryonalen Gefäßes bei: ein weites nur von primärer Gefäßwand umgebenes Lumen und plasmatische Struktur. Embryologisch lassen sich die Lebersinusoide aus den intrahepatischen Verbindungsstücken der Venae hepaticae advehentes und revehentes des embryonalen Portalkreislaufes ableiten. In ihrem Entwicklungsgang zeigen die Sternzellen gegenüber dem einfachen Endothel der Leber sukzessive Veränderungen in Größe, Form und Färbung ihrer Kerne. Diese Veränderungen erlauben es, den sich zum Endocytten entwickelnden Kern größer, ovoidähnlicher und in seinem Chromatin lockerer als einen gewöhnlichen Endothelkern darzustellen. Neben dieser Kernentwicklung differenziert sich auch das Protoplasma werdender Sternzellen zu einem phagocytierenden und immer mehr speichernden Zelleib, der sich von der Sinusoidwand ablöst und endlich frei in das Capillarlumen zu liegen kommt.

Diesen Anschauungen stehen die sehr ausführlichen Mitteilungen von FRESEN gegenüber. An Hand von morphologischen und histochemischen Untersuchungen, Beschreibungen der Retikulosen und einigen embryologischen, sowie formalgenetischen Überlegungen hält FRESEN (1945) die Entwicklung der KUPFFERSchen Sternzellen aus einem Endothel für unmöglich. Seiner Ansicht nach sind die sog. Endotheliome der Leber histogenetisch nicht mit der Sinusoidwand in Verbindung zu bringen. Mit großer Sorgfalt und weitgehender Vielseitigkeit der Be- trachtungen versucht FRESEN diese Auffassung theoretisch zu begründen und experimentell zu festigen.

Das Resultat der Ausführungen von FRESEN ist die prinzipielle Gleichsetzung von Reticuloendothelen aus Leber und Milz. Diese Identität wird besonders durch die Milz betreffende entwicklungs- geschichtliche Überlegungen postuliert und später durch Speicherungs- versuche ebenfalls an der Milz bewiesen. Es handelt sich also hierbei um eine bewiesene funktionelle Gleichsetzungsmöglichkeit, keineswegs aber ist damit eine für Milz und Leber identische Histogenese der Reticuloendothelen bewiesen. Was die Leber betrifft, übernimmt FRESEN die von PLENK (1927) vertretene Auffassung, daß das Lebersinusoid als ein Gitterrohr zu betrachten sei. Er versucht den Zusammenhang der Sternzellen mit dem Fasergeflecht zu beweisen, indem er abbildet wie bei überstürzter Eliminierung gewuchter Sternzellen die Fasern abbrechen (Abb. 8 seiner Habilitationsschrift 1945). Ferner hebt er her- vor, daß diese Gefäße kein eigentliches Capillargrundhütchen besitzen und daß Zellgrenzen fehlen. Er bezeichnet die KUPFFERSchen Stern- zellen zwar als eine im Gefäßsystem einzig dastehende Erscheinung, deren vielseitige Stoffwechselleistung aber nur vermutet werden kann. Die unter physiologischen und pathologischen Bedingungen anerkannte Verschiedenheit im Stoffwechsel der Reticuloendothelen ist nach FRESEN örtlich bedingt und soll einer prinzipiellen Gleichsetzung nicht entgegenstehen.

Neuere morphologische und auch histochemische Arbeiten stellen eine derartige histogenetische Gleichsetzung sehr in Frage. Die KUPFFER- sche Sternzelle stammt aus einem embryonal gebliebenen Endothel, welches die Lebersinusoide auskleidet und nie ein reticuläres Stadium durchlaufen hat. Die Uferzellen der Milzsinus sind also nur funktionell den KUPFFERSchen Sternzellen gleichzusetzen, auf keinen Fall aber histogenetisch. Für die Uferzellen ist also eine rein reticuläre Genese postulierbar, da sie sich sehr zum Unterschied von der KUPFFERSchen Sternzelle aus den Reticulumzellen ableiten. Die Reticulumzelle ist aber Baustein eines klar differenzierten Gewebes, welches als reticuläres Gewebe bekannt ist und sich aus Gitterfasern und Reticulumzellen zu-

sammensetzt. Dieses Gewebe hat zwar viele Eigenschaften, ist aber niemals als ein embryonal gebliebenes Gewebe aufzufassen.

Die Untersuchungen von RICHTERICH und WOLF (1952/53) haben eine hohe Fermentaktivität für die alkalische Phosphatase in den KUPFFERSchen Sternzellen bewiesen. Damit bekommt man einen Anhaltspunkt für die von FRESEN zugebilligte vielseitige Stoffwechselleistung dieser Zellen. Die gleichen Untersuchungen lassen darüber hinaus deutlich erkennen, daß die KUPFFERSchen Sternzellen von der Sinusoidwand differenzierbar sind. Der Morphologe kann die Tatsache nicht unbeachtet lassen, daß zwischen der Fermentaktivität der KUPFFERSchen Sternzellen und anderer Wandelemente der Sinusoidwand eine deutliche Diskrepanz besteht. RICHTERICH machte darauf aufmerksam, daß die Diskrepanz nur deutlich wird, wenn die Beobachtungen nach kurzer Inkubationszeit erfolgen. Diese Feststellungen sprechen eindeutig für die Richtigkeit der Anschauungen von ZIMMERMANN, WOLF-HEIDEGGER und BEJDL, die ja wie eingangs erwähnt wurde, morphologische Differenzierungsvorgänge beschreiben. Interpretiert man die bewiesene Zunahme der Fermentaktivität als den meßbaren Ausdruck einer physiologischen Differenzierung und betrachtet man die Endstadien der Sternzellen, welche frei im Gefäßlumen liegen, unter diesem Gesichtswinkel, so wird man sehr bald analoge, nun meßbare Differenzierungen in den Zellen des strömenden Blutes suchen, besonders wenn man auf diese Art Auskunft über etwaige physiologische Unterschiede der Stammgewebe zu erhalten hofft.

Bezüglich der Lebersarkome bestreitet FRESEN eine Ableitung des sog. primären Endothelioms der Leber von der Sinusoidwand, da er diese als rein reticuläres Gebilde ansieht. Bei dieser absoluten Stellungnahme für eine exklusiv reticuläre Histogenese der Sinusoidwand ist die einzige mögliche, von dieser Wand ableitbare Neubildung das Retothelsarkom der Leber. Die beschriebenen sog. Hämaggioendotheliome der Leber werden von FRESEN als Retothelsarkome alveolären Wachstums bezeichnet oder als Angiome anderer Genese klassifiziert. Die von FRESEN in einer neueren Mitteilung (1954) weiter ausgearbeiteten Belege einer exklusiv reticulären Histogenese der Sinusoidwand sind Beispiele des funktionell gleichen Verhaltens der KUPFFERSchen Sternzellen und der Reticulumzellen. Es handelt sich also um die Beweiskraft einer sozusagen gezielten Auswahl im Hinblick auf reticuläre Potenzen der KUPFFERSchen Sternzellen, die eine von uns oben erwähnte rein funktionelle Gleichsetzung erlaubt. Diese Untersuchungen beweisen zwar eine reticuläre Reaktionsmöglichkeit der Sternzellen, schließen aber eine endotheliale Differenzierungspotenz nicht aus, da diese, wie unten erwähnt werden wird, durch die Entstehungsmöglichkeit

primärer Hämangioendotheliome der Leber als höchstwahrscheinlich angenommen werden kann, außerdem durch histochemische Arbeiten immer wahrscheinlicher wird und nicht zuletzt morphologisch durch die zitierten Arbeiten bewiesen ist. Es scheint angebracht, auseinanderzusetzen, welches Gesamtbild sich aus der Synthese der beiden so gegensätzlichen Anschauungen ergibt. Die KUPFFERSchen Sternzellen können hierbei ohne weiteres als Elemente bezeichnet werden, die Retothel- und Endotheleigenschaften besitzen. Diese wenig präzise, vor allem histogenetisch keineswegs befriedigende Folgerung ist unabänderlich, da von embryologischer Seite her in bezug auf die Herkunft der Lebersinusoidauskleidung bekannt ist, daß es sich um Endothelien handelt (A. FISCHEL 1929, S. 361; W. BRANDT 1949, S. 342).

Bezeichnenderweise liegt in einer Unklarheit dieser embryologischen Probleme eine von FRESEN (1954) selbst angegebene Widerlegungsmöglichkeit seiner Theorien: die embryologisch seiner Meinung nach noch zu wenig abgeklärte Frage des Übergangs der portalen, capillaren Blutgefäße in die Lebersinusoiden. Die ausgesprochene Übereinstimmung beider Ansichten bezüglich fehlender Determination der Sinusoidwände in der Leber hilft uns trotz mangelhafter histogenetischer Erklärungen zu einer Schlußfolgerung, nach der ein primäres Retothelsarkom der Leber von den KUPFFERSchen Sternzellen ausgeht. Hiermit ist gesagt, daß die formale Genese des Retothelsarkoms der Leber geklärt ist. Neben einer Abgrenzung der Entwicklungsgeschichtlichen Problematik dieser Tumoren erlaubt die deskriptive pathologische Histologie aber auch ohne weiteres die Existenz eines primären Hämangioendothelioms der Leber anzunehmen und vom Retothelsarkom strikt zu trennen (KOTHNY, LÖHLEIN, B. FISCHER, W. PENTMANN, KAHLE, SCHÖNBERG, KUNSTSTADTER, SCHUMANN, BLAUEL, FOOT, BONDY, MILLER, BEREZIN, SHARNOFF & STEIN, VIDEBAEK, BLUMBERG, ORZECHOWSKY, PUHR, GÖDEL, NEUBURGER, SINGER, DASSEL, MARX, FALKOWSKY). Hierbei sei besonders auf die Arbeit von B. FISCHER-WASELS verwiesen, der ein geradezu klassisches Hämangioendotheliom der Leber mit Blutraumbildungen und Hämatopoese beschrieb und sich als erster mit der multilokulären Entstehung dieser Tumoren auseinandersetzte. Seine Beobachtung enthält, obwohl von Retothelsarkomen damals noch nicht die Rede sein konnte, bereits den Kern zur Ansicht einer multizentrischen Entstehung von Geschwülsten des Leberendothels. Sehr viel später wurde von AKAZAKI für das Retothelsarkom des Lymphknotens eine multilokuläre Entstehungsmöglichkeit bewiesen. Bei unserem 2. Fall kann man, wie erwähnt, durch die histohomologe Metastasierung unterstützt und durch das eher primitive Aussehen des Tumors bestärkt, eine multizentrische Entstehungsmöglichkeit erwägen.

Das Verhalten der Milz ist aber als Beweis einer multizentrischen Entstehung nicht ausreichend, da auch isolierte Retothelsarkome von Magen, Dünndarm und Knochenmark beschrieben wurden (ROULET 1947), bei denen die Milz histologische Metastasen zeigte. Eine eindeutig multizentrisch entstandene generalisierte Retothelsarkomatose hätte sich ferner in der Milz durch eine ausschließliche Metastasierung in die Follikel manifestiert. Bei unserem 2. Fall aber sind in der Milz Pulpa und Follikel befallen, ein Befund, der, wenn auch nicht eindeutig, so aber doch gegen die Annahme eines generalisierten Retothelsarkoms der Lymphknoten spricht.

Auf Grund der vielen deskriptiven Belege ist, für den Morphologen wenigstens, die Frage nach den beiden Entartungsmöglichkeiten der KUPFFERSchen Sternzelle entschieden, d. h. die Sternzellen können wie oben bereits erwähnt, Retothel- und Endotheleigenschaften besitzen und je nach ihrem Differenzierungsgrad verschieden entarten. Sie stammen aber immer aus einem embryonalen Endothel. Erfolgt die blastomatöse Entartung der KUPFFERSchen Sternzellen zu einem Zeitpunkt, in dem diese noch endothelähnliche Sinusoidwandelemente sind, so ist ein Endotheliom zu erwarten. Entarten aber die bereits im Gefäßlumen liegenden Endocytten, so wird ein Retothelsarkom die Folge sein. Vergleicht man unter dem Eindruck dieser Annahme die pathologische Histologie des Hämangioendothelioms mit der des Retothelsarkoms, so ist man geneigt, die beiden wichtigsten Differenzierungsmerkmale des Hämangioendothelioms: Hämatopoese und Blutraumbildungen als Leistung noch wandständiger endothelähnlicher Zellen zu sehen. Das Fehlen dieser Eigenheiten beim Retothelsarkom ist einleuchtend, da die zu einem späteren Zeitpunkt entartende, schon differenzierte Sternzelle kaum mehr blutbildende Fähigkeiten haben dürfte, und ihrer freien Lage im Gefäßlumen gerecht werdend, eher ein Füllgewebe bildet und nicht eine Raumauskleidung.

Es wäre hier noch die Frage anzuschneiden, ob irgendwelche Beziehungen zwischen der Lebercirrhose und dem Retothelsarkom bestehen könnten. Bekannt ist, daß die Mehrzahl der primären Lebergeschwülste Carcinome sind und daß sie sich sehr häufig in cirrhotischen Lebern entwickeln (also nicht viel anders als Ulcuscarcinome des Magens oder als Hautkrebs in Verbrennungsnarben); so könnte man versucht sein, örtliche pathogenetische Prozesse auch für die Retothelsarkome anzuführen. Es fehlt uns allerdings jegliche Beweismöglichkeit; man könnte sich lediglich vorstellen, daß im 1. Fall die häufigen Infekte, darunter eine fiebige Polyarthritis, nicht ohne Einfluß auf das System der KUPFFERSchen Sternzellen bzw. auf das gesamte reticulohistiozytäre Zellsystem geblieben sind, in einer Zeit da die Leber-

cirrhose bereits in Entwicklung begriffen war. Aus experimentellen Untersuchungen ist bekannt, daß eine langdauernde Reizung des reticulohistiocytären Systems durch Vitalfarbstoffe, wie Trypanblau und Evans-Blau, unter anderem Wucherungen der Sternzellen veranlassen kann (GILLMAN und Mitarbeiter, MARSHALL) die als blastomatös bezeichnet werden müssen. In der menschlichen Pathologie sind ähnliche Prozesse bis jetzt nicht erwiesen. Allerdings kennt man einige Beispiele von primären Retothelsarkomen an chronisch entzündeten Körperstellen wo von vornherein kein ausgebildetes RES vorkommt, z. B. Schilddrüse oder Portio uteri (vgl. HURT): diese Geschwülste sind auf der Grundlage eines entzündlichen Reizzustandes entstanden. Es wäre deshalb denkbar, daß unter Umständen, die man zur Zeit nicht überblickt, eine Lebercirrhose durch zusätzliche Reize ein primäres Sarkom und nicht ein primäres Lebercarcinom entstehen läßt.

Zusammenfassung.

Es werden 2 primäre Sarkome der Leber beschrieben und an Hand von histologischen Untersuchungen als Retothelsarkome mit primärem Sitz in der Leber erkannt.

Beim Studium der Histogenese dieser Tumoren erschien es angebracht, Zugehörigkeit und Entartung der KUPFFERSchen Sternzellen näher zu betrachten. Auf dem Wege einer Gegenüberstellung der verschiedenen Ansichten über dieses Thema und durch einige Folgerungen welche sich daraus ergaben, wird versucht in die blastomatösen Entartungen des intrahepatischen Gefäßapparates und des RES der Leber, Einblick zu gewinnen.

Literatur.

- AKAZAKI, K., and K. KURIOVA: Gann Jap. J. Cancer Res. (jap.) **36**, 134 (1942). — BANIECKI, O.: Zbl. Path. **85**, 363 (1949). — BASDICK, E.: Frankf. Z. Path. **53**, 234 (1939). — BEREZIN, S. W., J. G. SHARNOFF and J. D. STEIN: New England J. Med. **238**, 906 (1948). — BLAUEL, I.: Mschr. Kinderheilk. **91**, 345 (1942). — BLUMBERG, A.: Virchows Arch. **261**, 82 (1926). — BONDY, J.: J. Amer. Med. Assoc. **56**, 873 (1911). — BRANDT, M.: Z. Krebsforsch. **31**, 254 (1930). — BROCK, N., H. DEUCKREY u. H. HAMPERL: Z. Krebsforsch. **50**, 431 (1940). — DASSEL, A.: Frankf. Z. Path. **36**, 99 (1928). — FALKOWSKY, A.v.: Beitr. path. Anat. **57**, 385 (1914). — FISCHER, B.: Frankf. Z. Path. **12**, 399 (1913). — FOOTE, J.: J. Amer. Med. Assoc. **73**, 1042 (1919). — FRANKLIN, R. G., and C. F. DOWNING: Amer. J. Surg. **37**, 390 (1947). — FRESEN, O.: (1) Habil.-Schr. Düsseldorf S. 110, 1945. — (2) Verh. dtsch. path. Ges. 37. Tagg. **1954**, 26. — FRIEDERICI, L.: Zbl. Path. **88**, 373 (1952). — GILLMANN, J., TH. GILLMANN and CHR. GILBERT: S. Afric. J. Med. Sci. **14**, 21 (1949). — GILLMANN, J., TH. GILLMANN and I. GILBERT: Cancer (N. Y.) **5**, 792 (1952). — GILLMANN, J., TH. GILLMANN, CHR. GILBERT and I. SPENCE: Clin. Proc. **8**, 222 (1949). — GÖDEL, A.: Frankf. Z. Path. **29**, 375 (1923). — Zbl. Path. **48**, 237 (1930). — GOREE, P. A.: Cancer Res. **6**, 470 (1946). — HASTINGS, R., JAMES: J. of Path. **61**, 49 (1949). — HERXHEIMER, G.: HENKE-LUBARSCH' Handbuch der Pathologie, Bd. 5/1, S. 797.

1930. — HURT, P.: Schweiz. Z. Path. **16**, 954 (1953) — KAHLE, H.: Virchows Arch. **226**, 44 (1919). — KARDJEF, B.: Frankf. Z. Path. **51**, 369 (1938). — KOTHNY, K.: Frankf. Z. Path. **10**, 20 (1912). — KUNSTSTADTER, R. H.: Amer. J. Diss. Childr. **46**, 803 (1933). — LANDOW, H.: Inaug.-Diss. Basel 1937. — LIANG B.: Z. Krebsforsch. **33**, 654 (1931). — LÖHLEIN, M.: Verh. dtsch. path. Ges. **20**, 320 (1909). — McMAHON, H. E., A. S. MURPHY and M. I. BATES: Amer. J. Path. **23**, 585 (1947). — MARX, H.: Zbl. Path. **15**, 433 (1904). — Beitr. path. Anat. **36**, 585 (1904). — MILLER, J. K.: Amer. J. Surg. **44**, 458 (1939). — NEUBÜRGER, K., u. L. SINGER: Frankf. Z. Path. **35**, 543 (1927). — OLIVEIRA, G. DE: Virchows Arch. **298**, 464 (1937). — ORZECHOWSKY, G.: Virchows Arch. **267**, 63 (1928). — PENTMANN, I.: Frankf. Z. Path. **18**, 121 (1918). — PUHR, L.: Z. Krebsforsch. **34**, 503 (1931). — RICHTERICH, R.: Acta anat. (Basel) **14**, 263 (1952). — RICHTERICH, R., u. A. WOLF: Acta anat. (Basel) **18**, 20 (1953). — ROULET, F.: Virchows Arch. **277**, 15 (1930); **286**, 702 (1932). — Schweiz. Z. Path. u. Bakter. **10**, 88 (1947). — Verh. dtsch. path. Ges. (37. Tagg) **1954**, 105. — SCHÖNBERG, S.: Frankf. Z. Path. **29**, 77 (1923). — SCHUMANN, H. D.: Frankf. Z. Path. **55**, 1 (1941). — SOLOWEJ, M.: Z. Krebsforsch. **33**, 442 (1931). — TESTINI, A.: Riv. Anat. Pat. **308**, 340 (1949). — VERHAGEN, A.: Z. Krebsforsch. **50**, 163 (1940). — VIDEBAEK, A.: Acta paediatr. **33**, 129 (1946). — WOLF-HEIDEGGER, G.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **50**, 623 (1941). — WOLF-HEIDEGGER, G., u. W. BEJDL: Acta anat. (Basel) **19**, 15 (1953).

Dr. HERNÁN GASSER,
Pathologisch-Anatomische Anstalt der Universität Basel.