

Aus dem Pathologischen Institut des Städt. Krankenhauses Berlin-Neukölln
(Dirig. Arzt: Prosektor Dr. PLENGE).

Über besondere paramediastinale Gewächse.

Von

HELMUT WAGNER.

Mit 13 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. September 1954.)

In der Geschwulstmorphologie existiert die Behauptung: je unreifer der Bau des Gewächses, desto bösartiger sein Wachstum. Von HUECK wird eingehend darauf hingewiesen, daß für die Bewertung der „Reife“ mesenchymaler Gewächse die Ausgestaltung der Blutgefäße von entscheidender Bedeutung ist. Es ergeben sich daraus 2 grundsätzlich verschiedene Wege, die Malignität einer Gewächsbildung zu bestimmen. RÖSSLE hat die unterschiedlichen invasiven und destruktiven Fähigkeiten der Geschwülste durch eine vergleichend-anatomische Betrachtung der Placentation veranschaulicht und die „Abstufungen der Malignität“ dem Gesichtspunkt schrittweise zunehmender Aggressivität untergeordnet. Während die direkte Ermittlung des aggressiven Wachstums unmittelbare Beweiskraft besitzt, kann die indirekte Ermittlung der Bösartigkeit aus der „Reife“ des Gewächses nur solange bestehen, wie sie nicht mit der direkten Methode in Widerspruch gerät. Es sei denn, daß besonders geartete Umstände eine stichhaltige Erklärung dafür abgeben, daß die „bösartige“ Geschwulstnatur von der ihr innewohnenden Fähigkeit des „aggressiven Wachstums“ keinen Gebrauch gemacht hat. HUECK hat in grundlegender Weise die engen Beziehungen zwischen „Bauplan“ und „Reife“ auseinandergesetzt.

Es werden nun 4 besondere, dem Herzbeutel anhängende große Gewächse beschrieben, die bei erster Betrachtung grobe Widersprüche zwischen ihrer „Reife“ und „Malignität“ ergaben. Die Verhältnisse schienen hier besonders klar und übersichtlich zu sein, da die Gewächse nur durch einen lockeren Bindegewebsstiel mit dem Herzbeutel in Verbindung standen, im übrigen aber kaum Beziehungen zu Nachbarorganen hatten. Die Verneinung jeglicher invasiver Eigenschaft bei den schon so groß gewordenen Gewächsen sprach für Gutartigkeit, während die offenkundliche gewebliche Unreife nicht geleugnet werden konnte.

Eine eingehende gestaltliche Betrachtung soll an Hand der 4 konkreten Beispiele die Stichhaltigkeit der fast zum Grundsatz in der Morphologie gewordenen Behauptung „je unreifer, desto bösartiger . . .“ überprüfen, indem abschließend die „direkte der indirekten Methode“ im Erkennen der Malignität gegenüber gestellt wird.

Eigene Fälle.

Fall 1. K., Johannes, geb. 27. 10. 90, Patient lebt noch.

Zur Anamnese: 1943 Rippenfellentzündung. 1944 bei Durchleuchtung für den „Volkssturm“ eine Verschattung der Lunge festgestellt. Keine Behandlung. 1948 wegen Hustens Röntgenaufnahme: Verdacht auf Lungencyste. Seit Anfang 1949 sehr häufig Husten und ständig reichlich Auswurf, meist gelblich-schleimig. Blutbeimengungen nicht bemerkt. Keine Schmerzen. Im Oktober 1950 Penicillinbehandlung im Krankenhaus Heckeshorn mit vorübergehender Besserung. Kein Gewichtsverlust. Appetit immer gut.

Patient wurde am 9. 7. 51 auf der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Neukölln zur Operation aufgenommen. Er war damals 60 Jahre alt.

Befund: Es wird lediglich ein Befund bei Bronchitis mit feuchten, mittel- bis grobblasigen Rasselgeräuschen erhoben. RR 125/75. Im übrigen ergaben sich bei der klinischen Untersuchung keine krankhaften Befunde.

Röntgenbefund vom 23. 7. 51: Im Anschluß an den rechten Hilus im medialen Unterfeld dicht berandeter, fast homogener Verschattungsbezirk, der dem Mittellappengebiet entspricht. Horizontalverschattung rechts. Urteil: Rechtsseitiges Bronchialneoplasma mit Mittellappenatelektase.

Operation am 25. 7. 51 (Operateur Chefarzt Dr. von BRAMANN). Auszug aus dem Operationsbericht: Die 7. Rippe wird an der rechten Brustseite subperiostal reseziert. Eröffnung der Pleura. Der Lungenflügel ist seitlich nirgends verwachsen, die 3 Lungenlappen erscheinen unverändert und sind gleichgut beatmet. Man findet dagegen im vorderen Pleuromediastinalwinkel, dicht neben dem Herzbeutel, einen etwa faustgroßen, derben knolligen Tumor, der dem Zwerchfell aufsitzt und mit der Vorderseite der Lungenlappen verwachsen ist. Zum vorderen Mediastinum besteht ein breiter Stiel. Der Tumor läßt sich aus den lockeren Verwachsungen mit der Lunge und dem Zwerchfell leicht befreien. Sodann wird er vom Perikard losgetrennt, zuletzt sein Stiel durchschnitten. Der Tumor läßt sich überall im Gesunden exstirpieren.

Makroskopischer Befund des in Formalin fixierten Präparates: 7:9:4 cm großer, der Gestalt einer kleinen Faust entsprechender Tumor mit knolliger Oberfläche, der allseitig von einer Bindegewebskapsel umgeben ist. Die Schnittfläche zeigt eine knollige Struktur (Abb. 1). Die einzelnen, annähernd runden, im Durchmesser 0,5—3,0 cm großen Geschwulstfelder sind durch breite Bindegewebssepten getrennt. Die Konsistenz des Materials ist fest, die Farben stellen sich nach Fixation in grauer Tönung dar, wobei die Geschwulstfelder gelblichgrau, die Bindegewebsstränge weißlichgrau erscheinen.

Mikroskopischer Befund: Das Gewächs setzt sich aus knolligen Einzelbildungen verschiedener Größe zusammen, die zumeist rundlich und scharf gegen das einschassende Bindegewebe abgegrenzt sind. Ein Teil dieser Gewächsfelder ist schon bei der Übersichtsbetrachtung als lymphoides Gewebe kenntlich, während die anderen vielfältige Bilder eines unentfalteten oder sich aufschließenden zelligen Mesenchyms zeigen. Die unentfalteten, zusammengedrängten Mesenchymlager (Abb. 2 und 4) bestehen aus schmalen epithelähnlichen Strängen, die von einem Lymphspaltenwerk umgeben sind. Das plasmodiale Cytoplasma färbt sich intensiv mit basischen Farbstoffen, die sehr locker strukturierten Kerne sind rund, zuweilen auch ovalär und liegen dicht zusammengepackt; Mitosen lassen sich nicht nachweisen. Mit ihren scharfen Konturen begrenzen die schmalen Mesenchymstränge die Spalträume unmittelbar, eine besondere eigene Wandbildung kann ebenso wenig wie ein färbereicher erfaßbarer Inhalt nachgewiesen werden. Die Natur von Lymphräumen ergibt sich nicht allein aus dem Charakter des weiten, vielfach kommunizierenden Spaltensystems, sondern läßt sich auch daraus schließen, daß

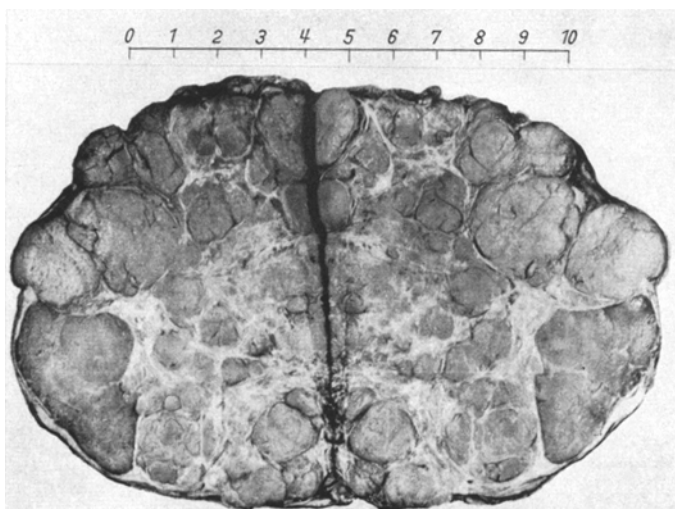


Abb. 1 (Fall 1). Operationspräparat mit knolliger Felerung der Schnittfläche. Schmale Bindegewebszüge fließen zu breiten Bindegewebsstraßen zusammen und stehen mit der Bindegewebskapsel in Verbindung (Prototyp des knolligen Aufbaues zugleich für alle 4 Gewächse).

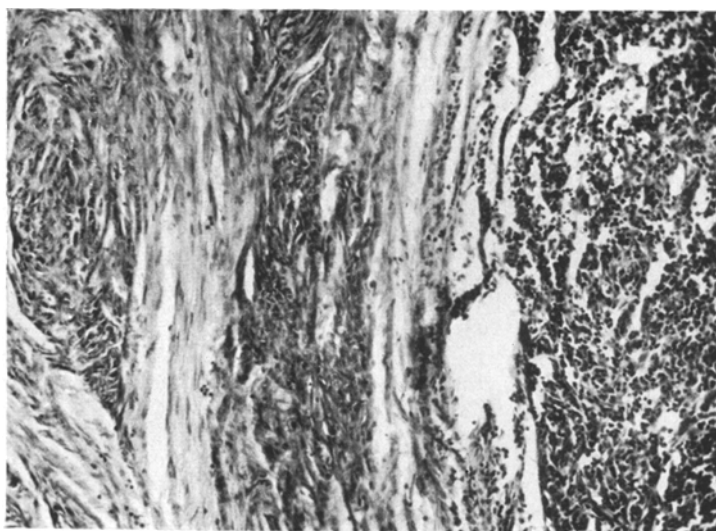


Abb. 2 (Fall 1), H.-E. 1:140. Bild links und Mitte. Unentwickelte Mesenchymlager in fibröses Gewebefeld eingelassen. Die Mesenchymzellen bilden Stränge zwischen Spalträumen (vgl. Abb. 3 und 4). Bild rechts. Lymphoides Gewebsbild mit überwiegend kleinen lymphoiden Rundzellen. Lymphgefäßnetz, zwischen dem sich das lymphoide Gewebe „trabeculär“ anordnet (direkte Transformation eines Mesenchymzellstranges in einen lymphoiden Gewebsstrang?).

die Spalträume in weite Lymphgefäßstämme mit Endothelauskleidung einmünden. Auch im fibrösen Gewebe finden sich entsprechende größere Lymphstämme in

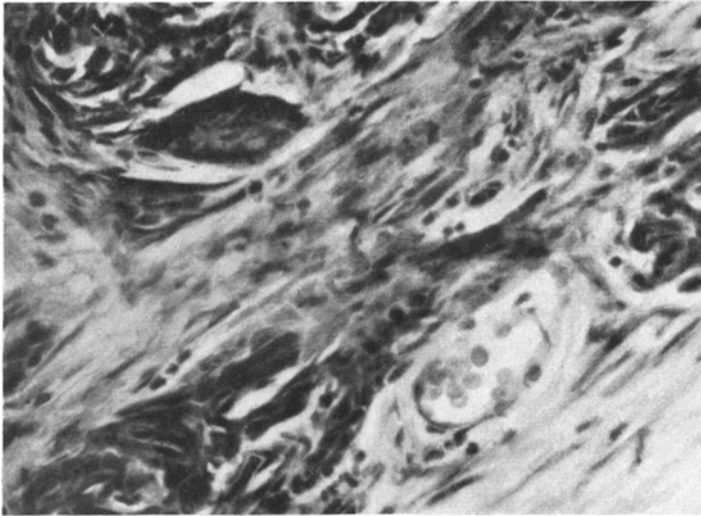


Abb. 3 (Fall 1), H.-E. 1:280. Dunkel gefärbte Mesenchymzellstränge zwischen Lymphspalten erinnern an eine unentwickelte Lymphknotenanlage. Gegen das Mesenchymzelllager von „außen“ vordringende Vascularisation mit fibröser Umbildung und Verödung der „Lymph“spalten. Spindelkerngestalt der Mesenchymzellen (fibroblastische Induktion?).

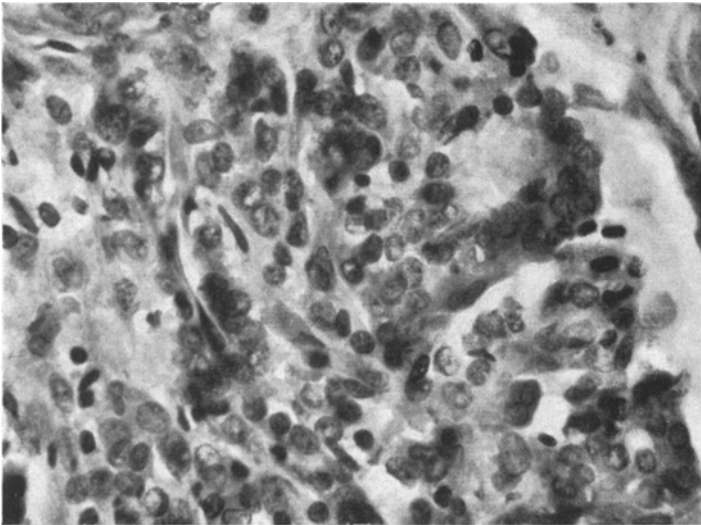


Abb. 4 (Fall 1), H.-E. 1:560. Innerhalb des mesenchymalen Keimlagers sind in den „Lymph“spalten weder Capillaren noch fibröse Anteile nachweisbar. Die Kerne verkörpern die „ursprüngliche“ runde bis ovaläre Gestalt und sind sehr locker strukturiert. Unaufgeschlossene Mesenchym„knospen“ dunkel gefärbt und in der Kernlagerung gedrängt.

reichlicher Anzahl, ohne daß sie hier von Mesenchymzellhaufen umlagert wären (vgl. Fall 3).

Innerhalb der Lymphspalten lassen sich hie und da gestreckte, dünnwandige und kernarme Capillaren mit schwacher Blutfüllung und zuweilen auch Fibrillen-

bündel mit länglich-spindeligen Kernen nachweisen, die keine unmittelbare Beziehung zu den scharf konturierten Mesenchymsträngen erkennen lassen (Abb. 3). Es sind jedenfalls keine Beobachtungen zu erbringen, welche die Ableitung der eingeschobenen Blutgefäßchen und zum Teil kollagenisierten Fasern aus den Mesenchymlagern wahrscheinlich machte: gestaltliche Übergänge fehlen. Die Capillarwände entsprechen auch nicht einem kernreichen Angioblastem, das sich aus dem mesenchymalen Bildungsgewebe unmittelbar abgegliedert hätte, sondern erinnern an die „sekundäre Vascularisation“ der Cyldromhöhlen vom benachbarten fibrösen Gewebe aus. In den derben und lockeren fibrösen Anteilen des Gewächses sind neben zahlreichen weiten Lymphspalten nur wenige kleinere Blutgefäße nachweisbar. In den unegliederten Mesenchymsträngen selbst finden sich keine Blutgefäße (Abb. 4). Die bisher beschriebenen Gewächsanteile dürften unverbrauchte lymphatische Gewebsmasse verkörpern, an der sich noch kein weiterer Entwicklungsvorgang vollzogen hat.

In der Hauptsache hat die Mesenchymmasse in den übrigen Gewächsfeldern eine Streckung und Ausbreitung erfahren, die unter Verlust des ursprünglichen Lymphspaltensystems vor sich geht: die schmalen Bildungsstränge keimen in die benachbarten Lymphspalten hinein und füllen sie aus. So ergeben sich Bilder, welche unverbrauchte, dunkel gefärbte Mesenchymzellbalken inmitten eines schwach gefärbten Plasmodiums zeigen. Die Streckung tut sich nicht allein in der helleren Färbbarkeit des Cytoplasmas, sondern auch in den weiter auseinandergelegenen großen Kernen kund, die nunmehr eine besonders zarte, gleichmäßig staubförmige Chromatinstruktur aufweisen. Die Kernformen wechseln vom runden zum ovalären Typ, sind aber auch bei dieser ausgebreiteten Lagerungsform sehr gleichmäßig; Mitosen lassen sich nicht nachweisen. Die zusammenhängende plasmodiale Form des Cytoplasmas wird nicht über größere Gebiete beibehalten, es entwickeln sich vielmehr intraplasmatische kleinere Lücken, die sich unter weiterer Aufgliederung des Cytoplasmas zu einem engmaschigen retothelialen Lückensystem ergänzen. In den so geformten zelligen Mesenchymmassen treten chromatinreiche lymphoide Kerne im Zusammenhang mit dem Cytoplasma auf. Anreicherung der lymphoiden Rundzellen führt bereits bei nicht vollständig aufgeschlossenem Mesenchym zum lymphoiden Gewebstyp. Es kann im Gewächs sogar beobachtet werden, daß — analog der normalen Entwicklung einer Lymphknotenanlage — sich verbreiternde Mesenchymstränge zwischen primitiven Lymphspalten durch Anreicherung lymphoider Zellen unmittelbar (!) lymphoiden Charakter annehmen (Abb. 2); diese Beobachtungen dürften für Transformation von Mesenchymzellen sprechen.

Innerhalb des sich aufgliedernden Mesenchyms bilden sich auch dickwandige zellreiche Blutgefäße von blastemartigem Charakter heraus, die im Gegensatz zur sekundären Vascularisation eine innige Verbindung mit dem umliegenden Mesenchym behalten und eine Übereinstimmung im Differenzierungsgrad zeigen. Mit dem reticulären Syncytium strecken sich auch die zugehörigen Blutgefäße, die im vollendeten weitmaschigen fibrillo-zellulären Reticulum nur eine einschichtige Endothellage aufweisen und mit ihrer argyrophilen Grundmembran am Gitterfaserwerk verhaftet sind. Diese Grundstruktur des Gerüsts in festem Zusammenhang mit seinen Gefäßen findet sich in den ausdifferenzierten lymphoiden Gewächsfeldern, die weithin neben weniger ausdifferenzierten Anteilen vertreten sind. In diesen bildet hingegen die plumpe cytoplasmatisch-syncytiale Gliederungsform in Verbindung mit zellreichen Blutgefäßen das Gerüstwerk, in dem sich hin und wieder noch völlig unegliederte Mesenchymzellhaufen nachweisen lassen. So gelangen an sich typisch lymphoide Gewächsfelder zur Beobachtung, in denen angereicherten kleinen lymphoiden Zellen noch auffällig viel reticuläres syncytiales Mesenchym zwischengelagert ist.

Aggressives Wachstum läßt sich in keiner Weise feststellen, weder gegen die Gewächskapsel, noch gegen das eigene Blutgefäßsystem. Die Gewebsbilder sprechen für eine allmählich sich vollziehende fibröse Umbildung, welcher offenbar eine Vascularisation vom fibrösen Gewebe aus vorangeht (Abb. 2). Dringen die Blutgefäße in weitgehend ungegliederte Mesenchymmassen ein, so nehmen die Kerne oftmals spindelige Formen an; unter Umständen kann bereits in diesem Stadium eine Fibrillenbildung nachgewiesen werden, die ohne scharfe Grenze in zellreiches fibröses Gewebe übergeht.

Fall 2. P., Eugen, geb. 1901, Patient lebt noch.

Zur Anamnese: Seit 1949 chronischer Reizhusten ohne Auswurf und auffallende Gewichtsabnahme. Keine Lungenblutung. Gelegentlich einer Reihendurchleuchtung wurde in der III. Med. Poliklinik ein linksseitiger Tumorschatten festgestellt und der Verdacht auf Echinococcus geäußert. Patient wurde daraufhin auf die Innere Abteilung des Krankenhauses Neukölln überwiesen. Er wurde zur Operation auf die Chirurgische Abteilung verlegt, nachdem sich der Verdacht auf Echinococcus nicht bestätigt hatte und nunmehr ein Lungentumor angenommen wurde. Patient war damals 49 Jahre alt.

Befund: Die klinischen Untersuchungsmethoden können keine wesentlich pathologischen Befunde erbringen.

Röntgenbefund vom 27. 4. 50: Am linken Hilus apfelsinengroßer, gut abgrenzbarer Rundschatten, der bei dextrosinistraler Durchleuchtung vorn in der Nähe der Brustwand liegt. Cyste? Neoplasie? *Übersichtsaufnahme vom 27. 4. 50:* Am linken Hilus sitzt ein apfelgroßer, halbkugelig vorgewölbter, homogener, lateral scharf abgesetzter Schatten, der sich auf sinistrodextralem Querbild in die vordere Brusthälfte entwickelt. Der Film vom Oktober 1949 beweist, daß der Tumor seither nicht an Größe zugenommen hat.

Operation am 29. 6. 50 (Operateur Chefarzt Dr. VON BRAMANN). Auszug aus dem Operationsbericht:

Die 7. Rippe wird in ganzer Ausdehnung subperiostal reseziert. Nach Eröffnung der Pleurahöhle finden sich keinerlei Verwachsungen. Das gesamte Lungengewebe ist frei von pathologischer Infiltration. Hilusnahe am Mediastinum findet sich ein etwa apfelsinengroßer derber Tumor, der reichlich vascularisiert ist und sich gut abgrenzen läßt. Es besteht keinerlei Beziehung zum Bronchialsystem. Keine wesentlichen Verwachsungen. Mit dem Tumor wird ein Stück des Nervus phrenicus entfernt. Da keine wesentliche Wundfläche besteht, wird die Pleura durch Schichtnaht ohne Drainage wieder verschlossen.

Makroskopischer Befund des in Formalin fixierten Präparates: Apfelsinengroßes (4,8; 7,5 zu 3,5 cm) rundes Gewächs mit leichten Unebenheiten der Oberfläche, das allseitig von einer etwa 1 mm dicken Bindegewebsschicht umgeben ist. Die Oberfläche hat eine graurötliche Farbe und läßt zahlreiche Blutgefäße erkennen. An einigen Stellen finden sich kleine subkapsuläre Blutungen. Durch feinere und gröbere Bindegewebszüge ist die Schnittfläche in erbs- bis kirschgroße Felder unterteilt. Die Farbe der Geschwulstfelder ist am fixierten Präparat graugelb. Die Konsistenz läßt sich bei unversehrter Kapsel als fest, für die Geschwulstfelder auf der Schnittfläche als mäßig fest bezeichnen. Dabei besteht auch nach Eröffnung eine feste Zusammenfügung der Geschwulstteile, das Gewächs quillt an keiner Stelle auseinander, Blutungen und Nekrosen fehlen.

Mikroskopischer Befund: In diesem Gewächs produziert sich ein und dieselbe, durch Ausarbeitung eines engmaschigen Gerüstwerkes ausgezeichnete Gewebsart stereotyp wieder (Abb. 5 und 6). Die großen, bläschenförmigen Kerne lagern sich dabei „endothelial“ dem symplasmatisch-fibrillären Gerüstwerk an. Unter Ausbildung von Spalträumen ordnet sich das Blastomgewebe in „retothelialen Strängen“ an, deren fibrilläre Abgrenzung gegen das Lückenwerk bei Azanfärbung zur Darstellung kommt.

Die strukturelle Verwilderung fällt erst eindringlich ins Auge, wenn die Gesamtbetrachtung auf das Blutgefäßsystem ausgerichtet ist. Die kümmerlich entwickelten schmalen Gefäßchen sind gering an Zahl und lassen keine bestimmte Anordnung innerhalb der Gesamtstruktur erkennen, die sich ungeachtet des Gefäßverlaufes in stereotyper Monotonie erschöpft. Die Geschwulstcapillaren gelangen auch nicht zu einer Eigenstruktur der Gefäßwand, sondern umgeben sich von jenem syncytialen Cytoplasma, wie es mit gleicher Struktureigentümlichkeit das reticulo-endotheliale Gefüge aufbaut. Das Gefäßsystem hebt sich in keiner Weise heraus, sondern geht gewissermaßen im Blastomgewebe unter. Die Zahl der Gefäßanschnitte wechselt im Gesichtsfeld sehr, in manchen Gesichtsfeldern sind kaum Gefäße erfaßbar.

Im einzelnen stellt sich bei stärkerer Vergrößerung ein großkerniges reticuläres Syncytium dar, dessen Cytoplasma sich mit Eosin schwach rötlich anfärbt und von Lücken durchbrochen ist. Die großen Kerne sind vor allem durch ihr äußerst zartes fädiges Chromatinnetz ausgezeichnet, ihre Kernmembran ist sehr dünn. Nucleolen stellen sich nur vereinzelt dar und erscheinen dann in der Einzahl und recht groß. Mitosen können nicht gefunden werden. Größen- und Formenschwankungen des Kernbildes sind nicht beträchtlich. Die Kerne haben im allgemeinen runde bis ovoide Gestalt, gewinnen aber auch längliche Formen mit abgerundeten Polen. Manchmal bilden einige spindelzellige Lagen die Abgrenzung gegen größere Spalträume oder Blutgefäße. Diese Spindelkerne sind kleiner, chromatinreicher und sehr schmal. Sie finden sich überall dort, wo parallel verlaufende Fibrillen auftreten.

Die äußerst schmalen capillären Gefäßchen sind in ihrem Kaliber oft nur so dünn, daß eben der Durchmesser eines Erythrocyten Platz hat. Bei H.-E.-Färbung stellt sich als Gefäßwand nur ein schwach rot gefärbter körniger Cytoplasmasaum dar, in welchem helle längs-ovaläre „Endothelkerne“ eingelagert sind. Die cytoplasmatische Gefäßwand steht mit dem reticulären Syncytium unmittelbar in Verbindung. Argyrophile Fibrillen finden sich im retothelialen und Gefäßwandgewebe nur unvollkommen und unzusammenhängend, im allgemeinen ist nur der Cytoplasmasaum größerer Gefäßlichtungen durch versilberbare Fibrillen abgegrenzt.

Der Cytoplasmasaum kleiner Blutgefäße ist nicht selten streckenweise aufgelöst, dabei schieben sich Erythrocyten mitunter in das Geschwulstsyncytium hinein. Zuweilen ragt auch Blastomgewebe in die Gefäßlichtung herein. Die Unterbrechung der Gefäßwandkontinuität erscheint besonders bei einzelnen größeren Gefäßlichtungen deutlich (Abb. 6). Ein ähnlicher Vorgang läßt sich an einzelnen Spalträumen insofern beobachten, als die umsäumenden Spindelzellagen und Fibrillen auch hier durchbrochen werden. Entsprechende Spindelzellagen werden auch an der inneren Kapselschicht zur Auflösung gebracht. Die großen blasigen Kerne erreichen dann unmittelbar das kernarme kollagene Kapselgewebe, ohne daß Rückbildungsveränderungen am Geschwulstgewebe einen Übergang der Umgestaltung erkennen lassen. Die kollagene Substanz löst sich an der Berührungsstelle auf. Smit bildet die innere Kapselgrenze vielfach eine unregelmäßig ausgeagte Konturlinie. An einer Stelle dringt das Blastomgewebe gegen einen „stehengebliebenen“ Rest lymphadenoiden Gewebes vor (Abb. 5), das zum Geschwulstgewebe ganz und gar aufgeschlossen liegt.

Außer den Kapselanteilen finden sich auch innerhalb des Gewächses „narbige“ kollagene Faserzüge, die zum Teil noch schrumpfende Geschwulstteile einschließen. Die kollagene Grundsubstanz wechselt in ihrer Farbtönung durch unterschiedliche Ausreifung des Kollagens und aufgenommene Chromatinerfallsprodukte. Diese rückschrittlichen Veränderungen gewinnen keinen großen Umfang und gehen mit einer spindeligen Umgestaltung der Kerne zu kleinen pyknotischen schmalen Formen einher. Die „Spindelzellstränge“ behalten noch unter der Ausreifung

ihrer kollagenen Grundsubstanz zunächst die balkige Anordnung bei, welche auf Umbildungsvorgänge retothelialer Stränge besonders hinweist.

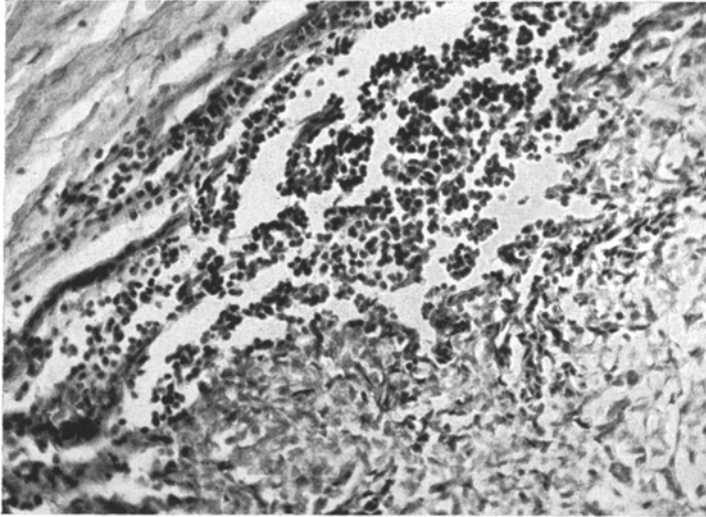


Abb. 5 (Fall 2), H.-E. 1:200. Kapselgewebe mit Anteilen von lymphoidem Gewebe subkapsulär. Unregelmäßige Konturlinie des Retothelsarkomes, in deren mittlerem Abschnitt „Kontakt“nekrosen.

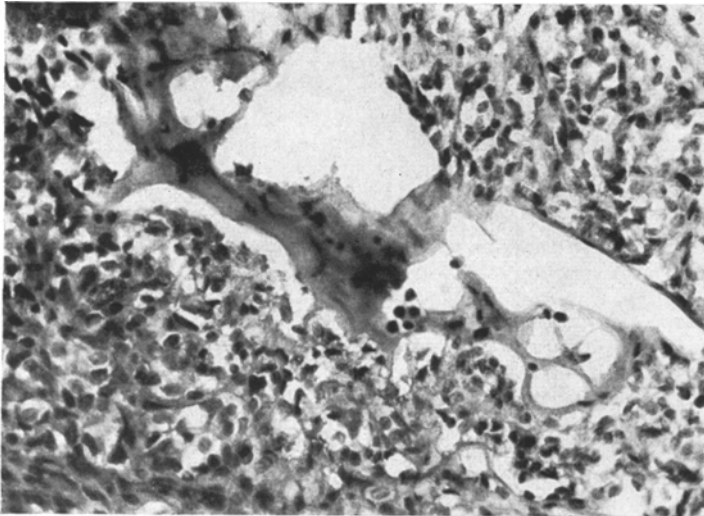


Abb. 6 (Fall 2), H.-E. 1:280. Einbruch des Retothelsarkoms in ein größeres Lymphgefäß mit plasmatischer Füllung. Gefäßwandzerstörung!

Fall 3. Th., Charlotte, geb. 22. 4. 95, gest. am 1. 12. 50.

Zur Anamnese: Die 55jährige Patientin wurde in schwerkrankem Zustand mit dekompensiertem Mitralklappenversagen, Pericarditis, Arrhythmia absoluta und Lobärpneumonie am 21. 11. 50 im Rittberg-Krankenhaus aufgenommen. Es konnte

lediglich eruiert werden, daß Patientin seit längerer Zeit herzleidend ist. In Anbetracht des schlechten Zustandes wurde keine eingehende Anamnese erhoben.

Befund: Die klinischen Erhebungen erstreckten sich nur auf die Feststellung des schweren Herzfehlers mit Stauungsbronchitis. Außerdem wird ein Tumor in abdomine angenommen. RR 150/75. Das EKG bestätigt die Arrhythmia absoluta mit Vorhofflimmern. Wa.R. negativ. Eine Röntgenuntersuchung wurde nicht vorgenommen. Klinisch war kein Hinweis auf einen Tumor in der Brusthöhle gegeben.

Obduktion am 2. 12. 50 (Obduzent Prosektor Dr. PLENKE). Auszug aus der pathologisch-anatomischen Diagnose: Rezidivierende Endokarditis der Aortenklappen und der Mitralis; Stenose und Insuffizienz. Fibrinös-hämorrhagische Perikarditis. Fibrinöse Pleuritis beiderseits mit Exsudatbildung und Kompressionsatektase des linken LUL. Mäßiges Rand- und Spitzenemphysem der rechten Lunge. Stauungsblutüberfüllung der Leber und Milz. Kleiner anämischer Infarkt der rechten Niere. Massive frische Blutungen in beiden Nebennieren. Gut hühnereigroßer, scharf abgegrenzter Tumor am Mediastinum, der sich zwischen A. pulm. sin. und linken Stammbronchus neben der Aorta ascendens befindet.

Makroskopischer Befund des in Formalin fixierten Präparates: Annähernd kugelförmiger, im Durchmesser 5 cm großer Tumor, der vor der Bifurcatio tracheae gelegen ist und sich in den Aortenbogen einschmiegt. Die am Präparat vorhandenen, bis bohnen großen anthrakotischen Lymphknoten der Bifurcation zeigen keine krankhaften Veränderungen und sind außerhalb der Gewächskapsel gelegen. Diese Kapsel steht vermittels eines 4 cm breiten bandförmigen Bindegewebsstranges mit der oberen Umschlagsfalte des Pericards in Verbindung. Der Stiel entspricht in seiner geweblichen Zusammensetzung der bindegewebigen Kapsel und führt wie diese Blutgefäße; eigentliches Geschwulstgewebe ist darin nicht vorhanden. Im übrigen ist das Gewächs nach allen Seiten frei, somit gegen die Aorta, Bifurcatio tracheae und den vorderen linken Lungenrand beweglich. Die Schnittfläche des Gewächses zeichnet sich durch knollige Felderung aus, die durch breitere und schmalere Bindegewebsstränge zustande kommt. Das fixierte Material ist gleichmäßig fest, von grauer Farbe.

Mikroskopischer Befund: Die Übersichtsbetrachtung (Abb. 7) läßt erkennen, daß das eigentliche Geschwulstgewebe sehr zellreich ist und keine zwischenzellige Substanz ausbildet. Der bei dieser Vergrößerungsordnung lymphoid erscheinende Gewebstyp wird durch die scharfe Abgrenzung der vorwiegend runden Geschwulstfelder unterstrichen. Die Unterteilung in knollige Einzelbildungen ist sehr charakteristisch, vielfach sind Lagen fibrösen Gewebes um die Geschwulstfelder angeordnet. Das kollagene Gewebe fließt darüber hinaus zu breiten Faserzügen zusammen und bildet in den älteren Anteilen des Gewächses größere Abschnitte vom Aufbau eines teils zellreichen, teils zellarmen Fibromes. Während die zellreichen fibromatösen Gewächsanteile eine ausgesprochene Unreife ihrer Fasern mit völlig fehlender oder mangelhafter Kollagenisierung aufweisen, sind die ältesten kernarmen Abschnitte dem reifen kollagenen Fasergerüst vergleichbar; dazwischen gibt es vielerlei Übergänge.

Innerhalb der fibrösen Anteile finden sich reichlich Lymphgefäße, die nicht selten beträchtlich groß und weit sind. Abschnittsweise liegen zahlreiche Lymphgefäße nach Art eines angeschnittenen Lymphgefäßplexus (Abb. 8) nebeneinander und sind von ungeordneten Haufen nicht weiter differenzierter Mesenchymzellen mit länglich-ovalären Kernen umgeben. Zuweilen treten auch kleine lymphoide Rundzellen angehäuft auf. Jene um Lymphgefäße gruppierten Mesenchymmassen lassen sich mit embryonalen Lymphknotenanlagen vergleichen. Die Lymphgefäße zeigen hier eine ausgesprochene Wandbildung mit Endothelauskleidung. Einen Ausblick auf den Gang der Fortentwicklung ermöglichen Bilder, welche

Mesenchymstränge mit starker Zellanreicherung zwischen erweiterten Lymphgefäßen aufweisen (Abb. 9).

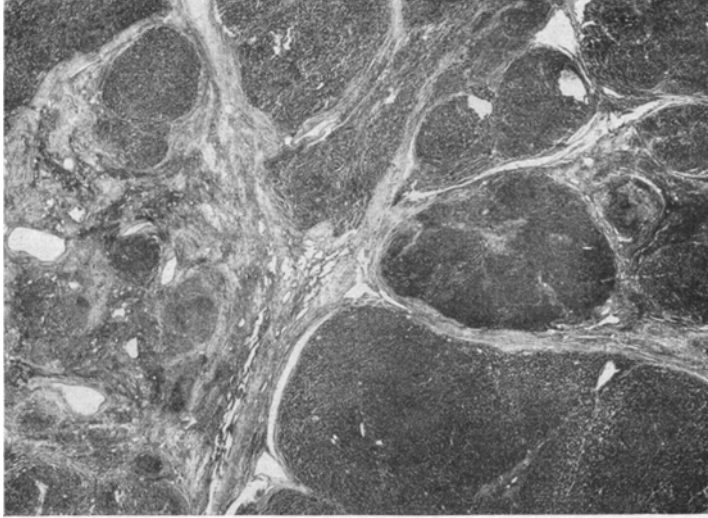


Abb. 7 (Fall 3), H.-E. 1:10. Knollige Felterung bei Übersichtsvergrößerung (Prototyp des Lupenbildes für alle 4 Gewächse). Die knolligen Einzelbildungen sind scharf begrenzt. Bild links. Kleinere Gewächsfelder in ein fibröses Umwandlungsfeld einbezogen und nicht deutlich abgesetzt.

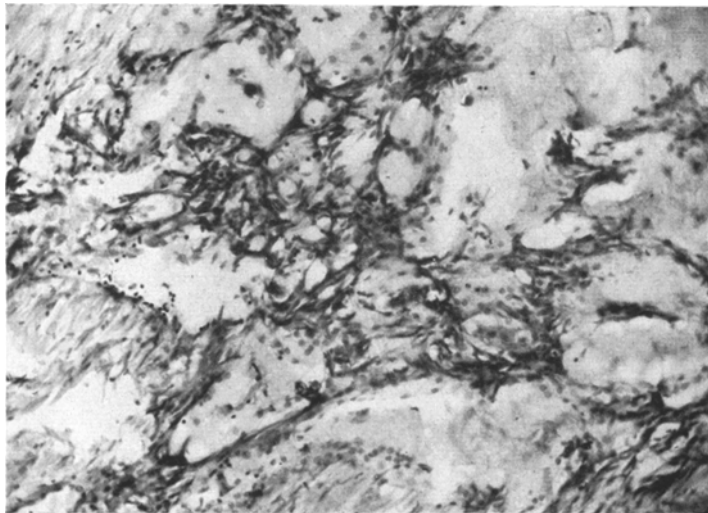


Abb. 8 (Fall 3), H.-E. 1:130. Kavernöses Bild: Erweiterter Lymphgefäßplexus zwischen dicht gedrängten Mesenchymzellsträngen (Lymphknotengruppenanlage von embryonalem Typus). Die Lymphgefäße enthalten plasmatische Bestandteile und Pseudoxanthomzellen.

Die feinere Beobachtung läßt erkennen, daß die zellreichen Gewächsfelder nur in sehr kleinen Abschnitten wirklich lymphadenoidem Gewebe entsprechen.

Hier besteht nur ein zartes, weitmaschiges fibrillo-zelluläres Reticulum, dessen Maschen mit reichlich kleinen lymphoiden Zellen ausgefüllt sind (Abb. 9). Die weitaus überwiegenden Abschnitte hingegen beharren auf einem Stadium, in dem sich kaum differenzierte Mesenchymmassen zwischen einem kommunizierenden Spaltraumsystem ohne selbständige Wandbildung anordnen (Abb. 10). Die Spalträume weisen Füllungen mit reticulären Uferzellen und kleinen Rundzellen auf und stehen mit größeren Lymphgefäßen in Verbindung; es kann der Charakter des Lymphkammersystems kaum bezweifelt werden. Bei stärkeren Vergrößerungen lassen sich kleine lymphoide Zellen mit dem uferbildenden Syncytium in symplasmatischer Verbindung beobachten (Abb. 11).

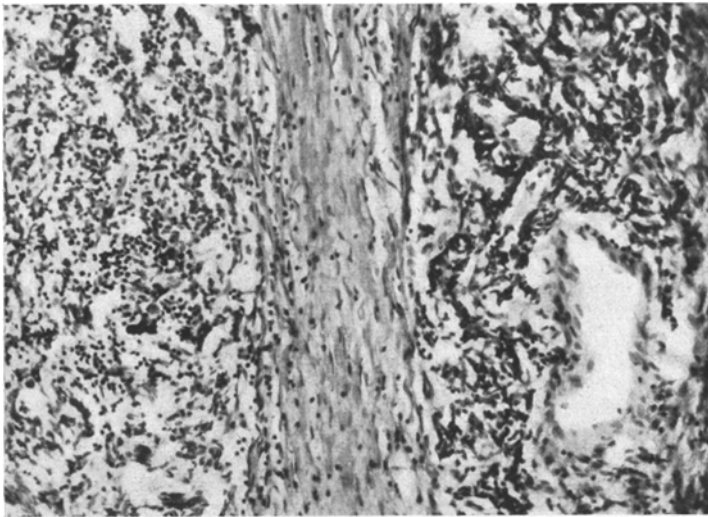


Abb. 9 (Fall 3), H.-E. 1:140. Zwei aneinander grenzende Geschwulstfelder setzen sich scharf gegen den trennenden Bindegewebsstrang ab. Bild links oben. Lymphoider Gewebstyp (!) durch Anreicherung von kleinen lymphoiden Rundzellen; dabei kommt die gleiche strangförmige Anordnung wie im Bild rechts zum Ausdruck (lymphoidzellige Transformation am Mesenchymzellstrang?). Bild links unten. Auflockerung der Mesenchymzellstränge bei unterdrückter Lymphoidzellpoese. Die nichtaufgeschlossenen Mesenchymteile bilden Zellklumpen innerhalb des lockeren Gefüges. Bild rechts. Trabeculäres Bild: Dicht zusammengefügte Mesenchymzellen mit spindelförmigen Kernen in strangförmiger Anordnung zwischen „Lymph“spalten ohne besondere Wandbildung. Querschnitt eines größeren Lymphgefäßes mit Wandbildung.

Die Mesenchymmassen erfahren, vom Lymphsystem umspült, eine Aufgliederung, die als kurzstreckige gestaltliche Differenzierung in Richtung des lymphatischen Gewebes aufgefaßt werden kann, welches — wie oben erwähnt — nur an wenigen Stellen wirklich erreicht wird. Die völlig ungegliederten mesenchymalen Keimstränge zeichnen sich durch ihre kompakte Kernanordnung innerhalb des plasmoidalen Cytoplasmas aus. Die besonders jugendlichen Formen ergeben eine sehr intensive Färbung des Cytoplasmas mit basophilen Farbstoffen (Abb. 11). Die Verbreiterung der Mesenchymstränge geht unter Verlust der Färbbarkeit des Cytoplasmas einher, während die ovalären Kerne auseinanderweichen. Die weitere Umgestaltung führt dann zur reticulären Aufgliederung des Cytoplasmas, es bildet sich ein cytoplasmatisch-syncytial-afibrilläres Reticulum aus, in dessen Maschen kleine lymphoide Rundzellen auftreten können. Die Auflockerung und Ausbreitung erfolgt in das Spaltraumsystem hinein; schließlich sind keine Spalt-

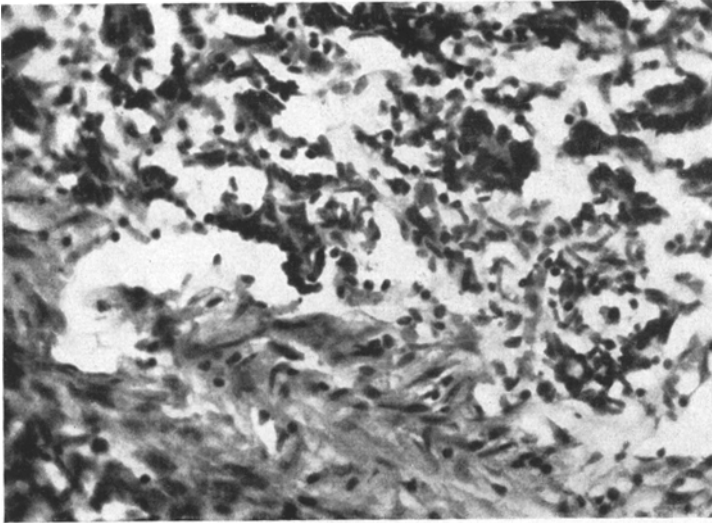


Abb. 10 (Fall 3), H.-E. 1:280. Mesenchymlager in „trabeculärer“ Anordnung zwischen kommunizierenden „Lymph“spalten, die in Verbindung zu Lymphgefäßen des angrenzenden fibrösen Gewebes treten. Dicht gedrängte Kernanordnung in den unentfalteten Mesenchymzellhaufen. Die syncytialen Füllungen der Spalträume stehen mit lymphoiden Zellen in cytoplasmatischer Verbindung.

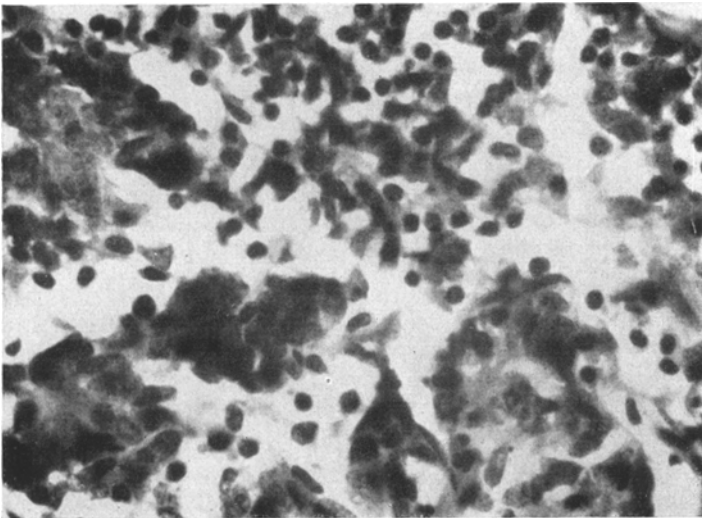


Abb. 11 (Fall 3), H.-E 1:560. Zusammengedrückte und aufgelockerte Lagerung des Mesenchyms: die kompakte Lagerungsform geht in die reticulär-aufgeschlossene über. Cytoplasmatisch-plasmodiale Verbindung mit lymphoiden Zellen (Entstehung der lymphoiden Zellen im Gewächs aus Reticulumzellen?).

räume und Mesenchymstränge, sondern nur enge retotheliale Lücken bei durchbrochener Zellagerung erkennbar. Ist die reticulo-endotheliale Differenzierung

auch vielfach angedeutet und gibt im Zusammenhang mit den embryonalen Lymphknotenmassen innerhalb fibröser Anteile dem Gewebe die Prägung lymphoiden Keimgewebes, so ist doch gerade bei dieser Gewächsbildung das Verharren im Stadium des ungliederten, von Lymphspalten eingeschlossenen Mesenchymstranges besonders charakteristisch. Die Entwicklung der Blutgefäße tritt weit zurück, so finden sich capilläre Gefäßchen vor allem im fibrösen Gewebe und stellenweise auch innerhalb der lymphoiden Keimfelder. Weite Anteile des Gewächses weisen aber kaum oder nur spärlich Blutgefäße auf; stärker in Erscheinung treten sie, wo eine fibröse Umbildung im Gange ist. Dort kann beobachtet werden, daß die kleinen Blutgefäße sich vornehmlich in Faserbündel einhüllen, als ob sie mit dem sich kollagenisierenden Fasergewebe untrennbar verbunden wären. Innerhalb der Mesenchymstränge finden sich keine Anschnitte von Capillaren, diese sind zwischen den Mesenchymsträngen gelegen und haben sich offenbar sekundär vom Fasergewebe aus in die Lymphspalten hinein entwickelt (Abb. 10). Es handelt sich jedenfalls nicht um Bilder eines sich aus den Mesenchymmassen gestaltenden zellreichen Angioblastemes, sondern um differenzierte dünne Capillaren mit einschichtigem Endothel, die oftmals innerhalb fibröser Stränge oder von wenigen Fibrillenbündel begleitet in die „lymphoiden“ Gewächsfelder hineinziehen. Jene Bilder ähneln gefäßführenden Trabekeln im Lymphknoten besonders dann, wenn die trabekelähnlichen Bindegewebszüge durch Lymphspalten abgegrenzt sind.

Die Mesenchymzellen variieren in ihrer Kerngestalt vom rundlichen zum ovalären bis spindeligen Typ, im übrigen sind sie hinsichtlich ihrer Größe und Chromatinstruktur von außerordentlicher Gleichmäßigkeit. Das zarte, feinkörnige Chromatingerüst zeigt keine größeren Abweichungen von der Norm; Mitosen sind nicht zu beobachten. Die scharfe Abgrenzbarkeit der Gewächsfelder wurde bereits erwähnt (Abb. 9). Aggressive Merkmale gegen Kapselanteile oder kleine Blutgefäße können nicht festgestellt werden, hingegen sprechen die Gewebsbilder für eine allmählich erfolgende Vascularisation mit fibröser Umwandlung, welche sich mit einer spindeligen Kernform einzuleiten scheint.

Fall 4. Sch., Marie, geb. 30. 9. 99, gest. 15. 12. 49.

Zur Anamnese: 1946 wegen Hustens und Luftmangels Lungendurchleuchtung: Gewächs im rechten LUL. Echinococcus? Bronchialcarcinom? Patientin hatte danach einen Gewichtsverlust von 105 auf 83 kg. 1949 Grippe mit Otitis media rechts. Patientin wird am 8. 12. 49 mit subfebrilen Temperaturen, Appetitlosigkeit, Durst, quälendem Husten ohne Erleichterung durch Abhusten im Zinnwaldkrankenhaus aufgenommen. Sie klagt bei der Aufnahme über Luftmangel und Schwächegefühl.

Befund: Über der rechten vorderen Brustwand Schallverkürzung und stark verschärftes, fast bronchiales Atemgeräusch. Auskultatorisch finden sich über beiden Lungen mittel- bis grobblasige feuchte und trockene Rasselgeräusche. RR 135/75. Wa.R. negativ.

Röntgenbefund vom 10. 12. 49: Im rechten Unterfeld findet sich eine überdoppeltfaustgroße dichte Verschattung, die scharfrandig gegen die Umgebung abgesetzt ist. Auch nach hinten (siehe Aufnahme im ersten schrägen Durchmesser) hebt sie sich scharf gegen die Umgebung ab. Linke Lunge frei. Eine Neubildung ist anzunehmen.

Obduktion am 15. 12. 49: Vom Kliniker vorgenommen. Befund liegt nicht vor. Die rechte Lunge mit der paramediastinal gelegenen Gewächsbildung wurde dem Pathologischen Institut Neukölln überlassen.

Makroskopischer Befund des in Formalin fixierten Präparates: Das Sektionsmaterial besteht aus der rechten Lunge mit Bifurcatio tracheae, Anteilen des Pericards und des Zwerchfells. Das Pericard ist mit der Pleura pulmonalis strangförmig verwachsen und ihm haftet ein faustgroßer eiförmiger, zwischen mediasti-

naler Lungenfläche und Pleura pericardialis gelegener Tumor an. An der Lungenbasis ist das Zwerchfell flächenhaft breit verwachsen. Das Gewächs steht durch einen bandförmigen, etwa 3 cm breiten gefäßführenden Bindegewebsstiel mit der Außenfläche des rechtsseitigen Pericards in Verbindung und ist von einer derben bindegewebigen Kapsel eingeschlossen. Der Stiel entspricht dem Kapselgewebe und enthält selbst keine Geschwulstanteile. Unmittelbare Beziehungen des Gewächses zur rechten Lunge, dem Bronchialbaum und den Lymphknoten des Lungenlymphabflusses bestehen nicht. Die Schnittfläche des Gewächses zeichnet sich durch knollige Felderung aus, die durch zarte Bindegewebsstränge zustande kommt. Das fixierte Material ist von derber Konsistenz und auch auf dem Schnitt von gleichmäßig grauer Farbe.

Mikroskopischer Befund: Das Gewebsbild des Falles 4 läßt sich gestaltlich aus dem mikroskopischen Befund des Falles 3 entwickeln. Somit soll keine isolierte Darstellung, sondern eine Betrachtung in so enger Anlehnung erfolgen, als ob eine Weitergestaltung am gleichen Gewächs erfolgt sei. Die Übersichtsbetrachtung ergibt, wie in Fall 3, scharf begrenzte, rundliche lymphoide Geschwulstfelder, die von fibrösem Gewebe eingefafßt sind. Ansammlungen undifferenzierter Mesenchymzellhaufen um Lymphgefäßplexus lassen sich innerhalb der fibrösen Anteile nicht nachweisen, wenn auch weite Lymphgefäße reichlich vorhanden sind. Das Filigranwerk der Lymphspalten kommt innerhalb der lymphoiden Gewebsballen ebenfalls nicht so deutlich zum Ausdruck wie im Fall 3, damit auch nicht die strangförmige Anordnung des Mesenchyms. Sie findet sich in dieser kompakten, nicht aufgeschlossenen Form nur vereinzelt, ganz besonders selten sind die dunkelgefärbten Bildungsstränge mit sehr dichter Kernanordnung.

In Ergänzung zum Fall 3 läßt sich sagen, daß die aufgeschlossene Form des Mesenchyms auf Kosten der Lymphspalten zunimmt (Abb. 12 und 13) und — abgeteilt durch restliche schmale Spalträume — follikelartige Mesenchymballen herausgebildet werden, in denen sich reichlicher als im Fall 3 kleine lymphoide Rundzellen anhäufen. Im großen ganzen verharret aber die Entwicklung der lymphoiden Masse auf dem Stadium follikelartiger — sei es plasmodialer, sei es reticulierter — Mesenchymballen mit wenig lymphoiden Rundzellen.

Die Vascularisation ist im Vergleich zum Fall 3 sehr stark entwickelt und schiebt sich aller Wahrscheinlichkeit nach vom fibrösen Gewebe aus in die schmalen Lymphspalten der zellreichen lymphoiden Geschwulstfelder vor. Es kann keine Beobachtung gemacht werden, die eine Abgliederung der differenzierten Capillaren aus Mesenchymzellhaufen in Form eines Angioblastemes rechtfertigen könnte. Mit der Vascularisation geht eine fibröse Umbildung des aufgeschlossenen Mesenchyms auf der Grundlage der Blutgefäße so vor sich, daß zwischen unreifem kompaktem Fasergewebe „follikelartige Mesenchymzellballen“ liegen bleiben und wie verstreute „Lymphfollikelanlagen“ aussehen. Diese sind vielfach auch in sich vascularisiert; die kleinen Blutgefäße dringen dabei durch den umgebenden Lymphspalt bzw. „Randsinus“ vor, der den follikulären Mesenchymzellhaufen scharf gegen das fibröse Gewebe absetzt.

Die langgestreckte Spindelzellform ist ausgeprägter als im Fall 3, sie findet sich vor allem auch am reticulären Mesenchym, das dadurch einen abweichenden Charakter gewinnt (fibroblastische Induktion bei starker Vascularisierung?). Die Kernformen sowie ihre Größenordnungen und Chromatinstrukturen sind von großer Gleichmäßigkeit; Mitosen gelangen nicht zur Beobachtung. An ungegliederten plasmodialen Mesenchymballen fällt vielfach eine randständige margueritenförmige Kernanordnung auf, als ob die Kerne am Ausschwärmen gehindert würden und somit auch die reticuläre Gliederung des Cytoplasmas ausbliebe (Gestaltungshemmung?). Aggressives Wachstum kann nicht nachgewiesen werden, hingegen ist eine zunehmende fibröse Umbildung sehr wahrscheinlich.

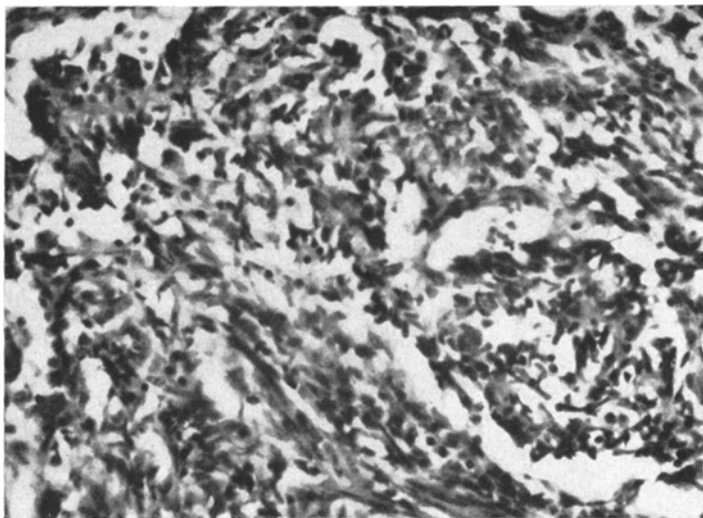


Abb. 12 (Fall 4), H.-E. 1:280. Vgl. Abb. 10. Die „Lymph“spalten werden bei zunehmender Auflockerung des mesenchymalen Gewebes undeutlicher. Bild rechts. „Follikelartiger“ Mesenchymzellballen durch einen Randsinus begrenzt. Lymphoide Zellen kaum vorhanden. Kerngestalt spindelig. Bild unten. Unter spindelkerniger Metamorphose kontinuierlicher Übergang in fibröses Gewebe.

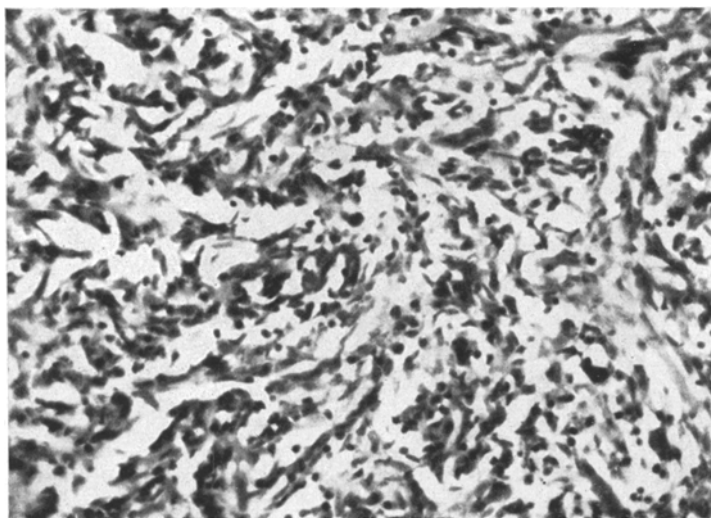


Abb. 13 (Fall 4), H.-E. 1:280. Vgl. Abb. 9 links unten. Unvollständige reticuläre Gliederung mit „Verklumpungen“ der Mesenchymzellen bei mangelnder Anreicherung von lymphoiden Zellen: Faserloses Spindelzellgewebe in trabeculär-reticulärer Anordnung.

Zur Morphologie und formalen Genese.

Aus der Geschwulstpathologie sind mir keine geeigneten Vergleichsformen für die Gewächse 1, 3 und 4 bekannt, zur Erläuterung werden

daher eigene Wege eingeschlagen. Ein tieferes Verständnis für die Gewebsbilder erscheint mir schwer möglich, wenn nicht hinter den Gestaltungsformen ein genetisches Prinzip gesehen wird, das unmittelbar auf die Entwicklung von Lymphknotengruppen hinweist. Sie beginnt nach HELLMANN mit einem üppigen Geflecht embryonaler Lymphgefäße, die ein „cavernöses Gewebe“ bilden. Solche embryonalen Anlagen finden sich in unveränderter Form innerhalb der fibrösen Anteile des Falles 3 wieder. Bei normalem Entwicklungsgang würde der Differenzierungsprozeß unter Vermehrung der Mesenchymzellen zur Verbreiterung der zwischen den Lymphräumen gelegenen Mesenchymzellstränge führen, wodurch ein „trabeculäres Aussehen“ der Lymphknotenanlage zustande kommt. Diese Gliederungsform von embryonalem Charakter bedingt in geschwulstmäßiger Breite den Strukturtyp des Falles 3 weithin, er findet sich auch in den unentfalteten Anteilen der Fälle 4 und 1 wieder. In diesem Stadium ist in jedem Fall ein so reich entwickeltes Lymphspaltensystem ausgeprägt, daß der trabeculäre Bau des mesenchymalen Bildungsgewebes in Analogie zur Lymphknotenanlage als Resultat der Differenzierung von Lymphspalten aufgefaßt werden kann; Blutgefäße spielen hingegen noch keine formbestimmende Rolle. Bereits in dieser Entwicklungsphase können sich lymphoide Zellen anreichern und dem Gewebe ein lymphatisches Aussehen geben. Dieser sich bei normaler Entwicklung am Mesenchymstrang vollziehende Vorgang ist in ähnlicher Form gewissen Abschnitten des Falles 1 eigen. Im Fall 4 hingegen erfolgt die Ausbreitung des Bildungsgewebes in die vorgebildeten Lymphspalten vornehmlich unter dem Bilde eines sich aufschließenden spindelkernigen Mesenchyms mit wenig lymphoiden Zellen. Die häufig zu beobachtende cytoplasmatische Verbindung der rundkernigen lymphoiden Elemente spricht im Sinne von BONNIN, DOWNY, JOLLY und ALFEJEV für Entstehung der lymphoiden Zellen durch Transformation aus dem örtlichen Mesenchym. Durch Auftreibung der Zellstränge infolge Zellvermehrung — sei es lymphoider oder sich retothelial differenzierender Mesenchymzellen — kommen follikelartige Zellhaufen zustande, deren scharfe Abgrenzung durch die noch verbliebenen Lymphräume recht charakteristisch ist: Die Entwicklung vollzog sich förmlich in die Lymphspalten hinein, welche zunehmend mit sich gliedernden Mesenchymmassen bzw. lymphoiden Rundzellen ausgefüllt wurden. Der Fall 4 dürfte in geschwulstmäßiger Form diesen Zustand recht deutlich verkörpern. Die scharfe Abgrenzbarkeit läßt sich als Charakteristikum aber nicht nur am sich gliedernden Bildungsstrang bis zum follikelartigen Zellhaufen verfolgen, sondern sie bleibt bei normaler Entwicklung wie in den Gewächsen am Rand der gesamten „ungeteilten“ Lymphknotenmasse auch deutlich, wenn bereits eine gleichmäßige Zellverteilung stattgefunden hat und weder

Zellstränge noch Zellhaufen nachweisbar sind. So dürfte die scharfe Abgrenzung der Geschwulstfelder im Fall 1, 3 und 4 einen Vergleich mit der komplexen Lymphknotenanlage naheliegend erscheinen lassen. Im Fall 1 sind die typischen lymphoiden Felder entsprechend einer Lymphknotengruppenanlage spaltraumförmig gegen das fibröse Gewebe abgesetzt, während sich bei gleichmäßiger Zellverteilung innerhalb eines solchen Gewächsfeldes keine Spalträume in ursprünglicher Form aufzeigen. Der „gehemmte“ Entwicklungsgang in den Gewächsformen 3 und 4 läßt hingegen innerhalb der Geschwulstfelder ein reich gegliedertes Spaltraumsystem erkennen, eine scharfe Abgrenzbarkeit der Gewächsfelder insgesamt ist dazu auch deutlich ausgeprägt, sei es mit oder ohne besondere Spaltraumbildung.

In Gestalt eines sich gliedernden Reticulo-Angioblastemes bilden sich unmittelbar aus der Mesenchymmasse im Fall 1 Blutgefäße, reticuläres Gewebe verschiedener Reifegrade und lymphoide Zellen aus, während sich ähnliche Vorgänge bei den Gewächsen 3 und 4 kaum nachweisen lassen. Diese Feststellung bestärkt in der Auffassung, daß die letztgenannten Geschwülste eine ausgesprochene Differenzierungshemmung aufweisen, die vor der Gestaltung des Angioblastemes einsetzt. Das Reticulo-Angioblastem bleibt in seiner Entwicklung aber auch im Fall 1 vielfach auf unvollkommener Stufe stehen, wie sich überdies aus der mangelhaften Anreicherung lymphoider Zellformen zu erkennen gibt. Ein „ausdifferenziertes“ zartes fibrillo-celluläres Lymphoreticulum tritt ohne lymphoide Zellen überhaupt nicht in Erscheinung, offenbar kann diese Stufe der Vollkommenheit nur zusammen mit lymphoiden Zellen erreicht werden. Eine Weiterdifferenzierung ohne lymphoide Zellen scheint hingegen vom reticulären Zustand des Mesenchyms aus in fibroblastischer Richtung zu erfolgen, indem sich eine spindelige Kernform durchsetzt, schließlich zwischen ausgerichteten Spindelkernen Faserbildung nachweisbar wird. Bei so dargelegter Auffassung würde die fibroblastische Differenzierung eine Abweichung von der natürlichen Entwicklungsrichtung der Lymphknotenmasse darstellen; sie käme dann durch Hemmung der Lymphoidzellpoese zustande und würde zu Bildern eines zellreichen Fibromes überführen. Unmittelbar aus dem Blastem entstehende Blutgefäße behalten eine innige Verbindung mit dem zugehörigen Mesenchym, die Gefäßwandentwicklung entspricht gewöhnlich auch dem Reifungsgrad des Gewebes insgesamt.

Der Unterschied zur „sekundären Vascularisation“ wurde in den Befunden genügend zum Ausdruck gebracht. Sie kann auf dem Wege über die vascularisierten Lymphspalten zur fibrösen Umbildung von außen führen, häufig erfahren unter dem Einfluß dieser Entwicklung auch die Kerne in wenig differenzierten Anteilen des Mesenchyms eine spindelige Metamorphose, während Fibrillenentwicklung ausbleibt oder

nur rudimentär in Erscheinung tritt. Die spindelige Kerngestalt ohne entsprechende Faserentwicklung wird im Sinne „gehemmter fibroblastischer Differenzierung“ aufgefaßt.

Nach HELLMANN ist es wahrscheinlich, daß bei normalem Entwicklungsgang die Lymphknotentrabekel von der Bindegewebsadventitia der Blutgefäße gebildet werden. In diesem Zusammenhang wird von HEUDORFER darauf hingewiesen, daß die vom Hilus der Lymphknotenanlage aus die Lymphgefäßplexus durchschreitenden Blutgefäße von lymphatischen Füllungen der Sinus oder geringem Bindegewebe umgeben sind. Daraufhin werden „Bindegewebsstrabekel“ sowie „Markstränge“ der Lymphknoten als Produkte der Gefäßadventitia angesehen, indem dort Bindegewebsfasern bzw. Lymphocyten angereichert werden. Die in die Lymphknotenanlage hineinziehenden Blutgefäße stellen also bei normaler Entwicklung zugleich Keimlager für lymphadenoides und fibröses Gewebe dar, damit wäre eine enge Koppelung lymphoider und fibroblastischer Induktion bei der Gestaltung lymphoider Organe gegeben. So mögen mannigfache fibröse Stränge nach dem Muster der Trabekelentwicklung auf der Grundlage von Blutgefäßen entstanden sein.

Nach den vorangehenden Betrachtungen liegt es nahe, für die Gewächse 1, 3 und 4 eine embryonale Lymphknotengruppenanlage als Geschwulstmuttergewebe anzusehen; zumindest muß es sich um ein undifferenziertes mesenchymales Bildungsgewebe mit den prospektiven Potenzen lymphoider Gewebe handeln. In diesem Zusammenhang ist der alte Leitsatz von STAHR (1898), dem HELLMANN die Gültigkeit eines Gesetzes zuspricht, von Interesse: „Jeder Organismus, jedes Organ, jede Gegend fordert für sich ein ganz bestimmtes Maß an Lymphknotensubstanz, deren Verteilung auf einzelne Drüsen von den anatomischen Gebilden der Nachbarschaft abhängt.“ Nach HELLMANN ist die auf einer bestimmten Stelle vor sich gehende Aufteilung lymphatischer Gewebsmasse in verschiedene Lymphknoten embryologisch sehr ungleichmäßig; es können sich ebensogut ein einziger wie mehrere Lymphknoten aus derselben lymphatischen Masse bilden. Sind also Variationen an der Tagesordnung, so läßt sich gewöhnlich auch bei diesen eine Verteilungsordnung beobachten. HELLMANN hält es für wahrscheinlich, daß die peripheren Lymphknoten bzw. lymphatischen Gewebsmassen um so kleiner sind, je größer die zentralgelegenen Lymphknoten bzw. lymphatischen Gewebsmassen und umgekehrt. Das Auftreten von Lymphknoten an peripheren Orten, wo solche gewöhnlich nicht zu finden sind, erklärt HELLMANN als Verschiebung lymphatischer Gewebsmasse in peripherer Richtung.

Postembryonale Lymphknotenanlagen wurden gesehen von TEICHMANN, STILES, GULLAND und KLING. Letztgenannter ist der Ansicht,

daß sie kleine, auf einem relativ frühen Entwicklungsstadium stehende Lymphknoten darstellen, die aus einer allgemeinen Lymphknotenanlage herausgesprengt worden sind. Es kann als sicher angenommen werden, daß aus solchen Lymphknotenanlagen im postfetalen Leben Lymphknoten entstehen können, zumal die Entwicklung der Lymphknoten regulärer Weise nicht gleichzeitig vor sich geht und auch nicht mit der Geburt abgeschlossen ist: Weiterentwicklung stehengebliebener embryonaler Lymphknotenanlagen.

Nach alledem scheint das Auftreten von Lymphknotenanlagen einem Verteilungsprinzip zu unterliegen, das bereits unter normalen Verhältnissen variiert und spontane Abweichungen zeigt. Die gesamte lymphatische Bildungsmasse teilt sich zentral auf und wird peripherwärts verlagert; gewöhnlich hält sich die Ausbreitungsrichtung an die Lymphbahnen und Blutgefäße. Die Nähe der großen Gefäßstämme und des jugularen Lymphsackes der Embryonalzeit gibt einen Hinweis, auf welchem Wege sich die lymphoide Gewebsmasse in die Pleurahöhle bewegt haben könnte.

Geschwulstnatur und Malignität.

Primäre lymphoide Gewächse der Pleura und des Pericards sind mir beim Menschen nicht bekannt; nach Angabe von HEIDENHAIN wird von FISCHER-WASELS bestritten, daß solche überhaupt vorkämen. HEIDENHAIN erzeugte experimentell bei der Maus primäre Lymphosarkome des Pericards, die sich zur Lymphosarkomatosis endothoracica fortentwickelten. Es waren in jedem Falle neben diffuser sarkomatöser Infiltration des Pericards auch Mediastinum, Lungen und vordere Brustwand beteiligt. Das Zellbild zeigte eine ausgesprochene Polymorphie mit vielen Mitosen, darunter Riesenkerne, Riesenmitosen, Tetraden usw. Die Gefäßentwicklung im Lymphosarkom wird als spärlich bezeichnet.

Diese Beobachtungen sprechen entschieden dagegen, daß es sich bei den eigenen Gewächsformen um primäre Herzbeutelgeschwülste oder Sarkome des Mediastinums handelt, welche sich unter Abschnürung in die Pleurahöhle verlagert hätten. Diese Entwicklungsform würde geradezu eine Flucht vor dem reichen Blut- und Lymphgefäßnetz des Mediastinums versinnbildlichen. Die Gewächse haften nur sehr locker dem vorderen Mediastinum an, sind paramediastinal in der Pleurahöhle gelegen und ließen sich in jedem Fall leicht herauslösen.

Trifft die Ableitung aus dem endothorakalen Reservoir lymphoider Gewebsmasse zu, dürfte die bindegewebige Haftung mit der jeweiligen Organnachbarschaft wenig kennzeichnend für das Gewächs sein: es ist ein selbständiges Organoid. Mit der embryonalen Verteilung lymphatischer Masse liegt ein Beispiel „physiologischer“ Keimverlage-

rung vor, so daß die „pathologische Aberration“ für lymphoide Gewebsmassen keinen grundsätzlich neuen Vorgang darstellen dürfte; er zeichnet sich nur durch den atypischen Verlagerungsort aus. In diesem Sinne können die eigenen Gewächse als „*dysontogenetische Tumoren nach der Pleurahöhle verlagelter lymphatischer Masse mit lockerer Organbindung*“ bezeichnet werden. Mit den bekannten Mediastinaltumoren läßt sich jedenfalls nach Gewebsbeschaffenheit, Lokalisation und Ausbreitungsform keine Übereinstimmung feststellen.

Es besteht wohl die prospektive Potenz lymphatischer Keimanlagen, aber nur die prospektive Bedeutung von Gewächsen auf der Grundlage einer lymphatischen Mißbildung, d. h. einer Anhäufung unfertiger lymphoider Gewebsmasse an falscher Stelle im Sinne einer fehlerhaften Organbildung. Damit könnte die echte Gewächsnatur zunächst in Frage gestellt erscheinen. Geht man aber davon aus, daß die entzündlichen, regenerativen und hyperplastischen Wachstumsprozesse als Abwehr- oder Ausgleichsvorgänge auf die Bedürfnisse des Organismus abgestimmt sind, kann nach Ausmaß und Bedeutung an der echten Gewächsnatur kaum zu zweifeln sein. Stellt doch das eigengesetzliche Wachstum mit der Prägung minderer Wertigkeit das wesentlichste Merkmal der Geschwulstnatur dar.

Die allgemeinen genetischen und topischen Gesichtspunkte können für alle 4 Gewächse ebenso wie ihre Abgrenzung gegen die primären Herzbeutel- und Mittelfellgeschwülste Gültigkeit haben. Im Gegensatz zu den übrigen bewegt sich der Fall 2 aber auf gleicher Differenzierungshöhe, er wiederholt nur gleiche Formen. Es handelt sich dabei um ein atypisches, großzelliges reticulo-endotheliales Gewebe, das wachsend auf dieser unfertigen Stufe stehenbleibt. Diese Geschwulstmonotonie kann mangels Zwischenstufen schwerlich vom Keimgewebe aus verstanden werden, sondern verkörpert bereits einige Grade an Gestaltungsverlust im Hinblick auf das vom Gewächs aufgenommene Muttergewebe. Einige zusammenhangslose lymphatische Anteile, die bezeichnenderweise unter der Kapsel gelegen sind, dürften Reste jenes versprengten lymphoiden Organes sein, auf dessen Boden sich das großzellige retotheliale Gewächs entwickelt hat. Es läge also ein Wachstumsprozeß mit gradueller Entdifferenzierung aus einer aberrierten lymphatischen Organanlage vor, die bereits differenziert war.

Im Fall 3 ist das „trabekuläre“ Keimgewebsstadium geschwulstmäßig im Bauplan festgehalten. Eine kurzstreckige Weiterdifferenzierung ist weniger in lymphoider als in fibroblastischer Richtung gegeben. Die faserige Umbildung erscheint dabei stark gehemmt, so daß in großer Anzahl faserlose oder faserarme Zellstränge mit ovalären und spindeligen Kernformen in Erscheinung treten, die auf diesem Umbildungsstadium offenbar verharren; es sind dabei keine Mitosen

zu finden. Wird nun bedacht, daß eine Keimausschaltung mit blastomatöser Fehldifferenzierung vorliegt, so dürfte die Differenzierungshemmung wenig in Erstaunen versetzen, zumal nach LUBARSCH und R. MEYER Keimgewebss Ausschaltung mit Differenzierungshemmung eingeleitet wird. Lymphatische Keimanlagen können ohnehin in ihrer embryonalen Entwicklung steckenbleiben (GULLAND, KLING, HELLMANN), um so mehr wäre dies doch für ausgeschaltete Anlagen bzw. aus ihnen hervorgegangene Geschwülste verständlich.

Dem Fall 3 kann der Fall 4 an die Seite gestellt werden. Die Weiterdifferenzierung führt hier zu follikelähnlichen Bildungen, die von Lymphspalten umgeben sind. Die Zellen haben überwiegend spindelige Formen, dementsprechend lassen weite Anteile des Gewächses eine fibröse Umwandlung erkennen. Die Differenzierung der Keimanlage blieb stecken, die Gesamtausgestaltung läßt aber schon eine Aufgliederung in follikulärer Form erkennen und widerspricht somit einem Wachstum mit Entdifferenzierung.

Im Fall 1 sind ausgesprochene Keimgewebspalten enthalten, an Hand derer bewiesen werden kann, daß es sich um unverbrauchtes Keimmateriel und nicht um anaplastisches Wachstum handelt. Eine so weitgehende Anaplasie müßte von äußerster Bösartigkeit sein und am Zellbild mit Polymorphie und Mitosen einhergehen. Davon kann aber nicht die Rede sein. Diese Anteile müssen als Ausgangsmateriel der Weiterdifferenzierung betrachtet werden und nicht als Produkte einer Entdifferenzierung. Das Gewächs beherbergt also noch ungestörte Teile seines Muttergewebes, wahrscheinlich in ursprünglicher Form. Im übrigen ist der Wachstumsexzeß zugleich mit Weiterdifferenzierung verbunden, welche verschiedene Stufen der Entwicklung erreicht. Die Geschwulstterritorien lassen erkennen, daß das „hohe Vorbild“ des lymphoiden Gewebes nur beschränkten Umfanges erreicht wird; schließlich müssen 2 verschiedene Gewebsbestandteile im richtigen Verhältnis hervorgebracht werden: Lymphoreticuläres Gerüstwerk und lymphoide Zellen. Das Wachstum kommt vielfach vom Entwicklungsziel ab und ergeht sich in einseitigen Verzerrungen zugunsten des Gerüsts, niemals jedoch zugunsten der lymphoiden Elemente.

Der direkte Nachweis aggressiver Eigenschaften der Gewächse 1, 3 und 4 gegenüber der Gewächskapsel und dem Gefäßbaum verläuft ergebnislos, im Fall 2 scheinen sehr schwache aggressive Fähigkeiten mit Miniatureinbrüchen in Kapselanteile, Lymphgefäße und kleine Blutgefäße jedoch vorhanden zu sein. Somit wäre im Zusammenhang mit der graduellen Entdifferenzierung Malignität anzunehmen, die aber offensichtlich nur äußerst schwach ist und sich mehr in der Fähigkeit als in der Tat ausdrückt.

Zur Differentialdiagnose des Falles 3 hinsichtlich Malignität konnte ich Abbildungen eines Fibrosarkomes in einem mesenterialen Lymph-

knoten finden, das HEIDENHAIN bei der Maus experimentell mit Sarkom-Autolysat erzeugt hat. Hier finden sich zunächst „unbefallene Partien“ mit deutlichem Sinuskatarrh, d. h. Zeichen der Entzündung. Das Spindelzellgewebe gibt ein wildes Bild „entfesselten Wachstums“ mit Einbruch in die Lymphsinus. Dabei ist die strangförmige Gliederung unseres Falles nicht gewahrt, obgleich nach Annahme des Verfassers das Sarkom von den Marksträngen ausgeht. Von den Sinus sind nur schmale Reste in manchen Geschwulstbezirken vorhanden, außerdem fand sich eine Nierenmetastase. Im angeführten Lymphknoten ist also die Sarkomdiagnose gut begründet, während im eigenen Fall 3 keinerlei Anzeichen der Bösartigkeit gegeben sind.

Kritik der Geschwulstbewertung und des „Reife“-Begriffs.

Bei der Bewertung meiner Fälle in bezug auf ihre Geschwulstnatur und Malignität wird die allgemein übliche Beurteilung von Gewächsen nach dem ausgereiften normalen Vergleichsgewebe stillschweigend übergegangen. Nach der heute gültigen Lehre von den homologen und heterologen Geschwülsten (BORST) würden nämlich die eigenen Gewächse nur unter den Sarkomen Platz finden können, weil sie unausgereift sind. Ich glaube nicht an die Einmaligkeit der Fälle 1, 3 und 4, sondern möchte vielmehr annehmen, daß auf Grund der herrschenden Lehre ähnliche Gewächsformen unter Sarkomdiagnosen gelaufen sind und daher nicht besonders mitteilenswert erschienen: der Fall 1 könnte so z. B. als kleinzelliges Lymphosarkom, die Fälle 3 und 4 als Spindelzell-, Fibro- oder Retothelsarkom angesprochen worden sein.

Die von RÖSSLE aufgestellte Skala der Malignität kann die Richtigkeit meiner Auffassung über Gutartigkeit unreifer Gewächsbildungen gegenüber der klassischen Geschwulstlehre stützen, sind doch vom Gesichtspunkt der Aggressivität aus die Gewächse 1, 3 und 4 eindeutig gutartig zu nennen. Der Fall 2 ergibt insofern eine Besonderheit, als hier die Aggressivität so gut wie ausschließlich „nach innen“ gerichtet ist, d. h. gegen das eigene Gefäß- und Spaltraumsystem. Abgesehen von den nur histologisch nachweisbaren Miniatureinbrüchen in die innere Kapselzone besteht praktisch keine Aggression „nach außen“, die Gewächskapsel war nirgends durchbrochen. Aus dieser Beobachtung läßt sich ableiten, daß bei nicht-infiltrativen unreifen Gewächsen besonders auf „nach innen gerichtetes malignes Wachstum“ geachtet werden muß. Damit wird die Aufmerksamkeit bereits auf die gestörte gewebliche Koordination der Teile bei Malignität gelenkt.

HUECK kam durch seine Strukturanalyse mesenchymaler Gewächse nicht zu strenger Unterscheidung zwischen Strukturmerkmalen echter Unreife während einer Entwicklung und jenen ganz andersartigen Strukturbildern maligner Gewächse, die mit echter Unreife wesensmäßig nichts zu tun haben; somit blieb manches unklar.

Unter dem Eindruck der eigenen Beobachtungen bahnte sich in mir eine Geschwulstbewertung an, die echter Unreife auf organoide(r) Strukturstufe einen Platz im Bereich der Gutartigkeit zuweist. Die Strukturanalyse der eigenen Fälle führte zu der Erkenntnis, daß die „Strukturstufe“ einer Gewächsform als „übergeordnetes Prinzip“ allein maßgeblich für die strukturelle Bestimmung der Malignität; im übrigen echte Unreife auf organoide(r) Strukturstufe nur Ausdruck einer Reifungshemmung ist, die streng von Bösartigkeit unterschieden werden muß. Die den eigenen Gewächsen zugrunde liegende Bewertung nach übergeordneten strukturellen Gesichtspunkten sei nachfolgend als Übersicht wiedergegeben.

Organoid(e) Strukturstufe.

Alleinherrschaft des organoiden Prinzips (zusammengefaßte Einheit aller Teile in einem übergeordneten Organisationstyp) = vollendete Gutartigkeit.

Strukturmerkmale: Harmonisch abgestimmte Gefäßarchitektur. Vielgestaltige histioide Struktur. Gleichmäßiges Zellbild.

Kollektivebegriff: Reifes und unreifes organoides Blastom: z. B. Lymphoblastom.

Histioide Strukturstufe.

Alleinherrschaft des histioiden Prinzips (uneingeschränkte Eigenmächtigkeit einer bestimmten Gewebsart: einseitiger Texturtyp. Durchbrochenes Organisationsprinzip) = vollendete Bösartigkeit.

Strukturmerkmale: Auseinander gefallener Organisationstyp. Keine gefäßgebundene Gesamtarchitektur. Histioide Einförmigkeit (Gewebsmonotonie). Wechselndes Kernbild mit Atypie.

Kollektivebegriff: Histioides Blastom: z. B. Lymphosarkom, Retothelsarkom.

Cytoide Strukturstufe.

Alleinherrschaft des Zellprinzips (uneingeschränkte Eigenmächtigkeit einer Zellart) = hochgradige Bösartigkeit.

Strukturmerkmale: Fehlen eines übergeordneten Organisations- und Texturtyps: Zellhaufen ohne Zusammenhalt durch geschwulsteigenen Gewebsverband. Blutgefäße nicht geschwulsteigen, sondern vom Mutterboden stammend. Zell- und Kernpolymorphie mit Atypie.

Kollektivebegriff: Cytoides Blastom: z. B. „lymphoidzelliges“ Rundzellensarkom.

Wie der Entwurf der angewendeten Geschwulstbewertung nach übergeordneten strukturellen Gesichtspunkten erkennen läßt, würde das Wesen der Malignität vom morphologischen Gesichtspunkt aus im Absinken von der „organoiden“ in die „histioide“ Strukturstufe bestehen, indem der Organisationstyp durch Gewebs- und Zelleigenmächtigkeit in sich zerfällt: hiermit dürfte eine präzise und anschauliche

Begriffsbestimmung der Anaplasie gegeben sein. Diese „Ausartung der Teiglieder gegen das Ganze“ hat nicht das geringste mit physiologischer oder pathologischer Unreife bzw. Reifungshemmung als Durchgangsstadium zielgerichteter Entwicklung zu tun, wie sie allgemein im Tier- und Pflanzenreich sowie am Menschen beobachtet werden kann. Angesichts der umfassenden Bedeutung des Reifebegriffs in der Biologie überhaupt kann eine so abweichende Anwendung wie in der Geschwulstpathologie wohl kaum gerechtfertigt sein.

Unter der Reifung wandelt sich wohl der Organisationstypus tiefgreifend, aber die Gesamtstruktur bleibt vom Keimgewebe bis zum Ausreifungszustand einem höheren „organoiden“ Ordnungsprinzip unterworfen. Niemals geht echte Unreife mit eigenmächtiger Ausschreitung einer Gewebs- oder Zellgattung einher. Wie unsere Gewächse zeigen, ordnen sich in primitiven Organoiden die Gewebe um Saftlücken oder Lymphspalten an, solange noch keine Gefäße entwickelt sind, so daß die Ernährung auf diese Weise gewährleistet wird.

Der histioide Strukturtyp kommt nur bei malignen Gewächsen vor, nicht im Stadium unvollendeter Gestaltentwicklung schlechthin. Er ist zwangsläufig und notwendigerweise mit Aggressivität verbunden, da die Gefäßentwicklung nicht auf das Ganze abgestimmt ist: ein Wachstum ist nur dann vorstellbar, wenn die Fähigkeiten des fetalen Trophoblasten im wachsenden Gewebe wiedererwachen.

Klassifikation und Benennung.

Wenn für eine bestimmte Geschwulstgruppe Gutartigkeit bzw. Bösartigkeit bewiesen ist, gilt sie auch im Einzelfall. Der Fall 2 gehört zu den Retothelsarkomen, für welche bislang Malignität in verschiedenen Abstufungen angenommen werden muß, da das Gegenteil noch nicht bewiesen wurde. Hier ist zwar die Bösartigkeit sehr gering, aber als aggressive Fähigkeit ohne große Kraftentfaltung nicht von der Hand zu weisen. Seiner Strukturstufe nach würde nach meinem Schema der Fall 2 zu den histioiden Blastomen zählen, so daß auch von diesem Gesichtspunkt aus kein Widerspruch hinsichtlich Gewächsnatur und Malignität bestünde.

Ich glaubte anfänglich, die von OLIVEIRA angeführte Klassifikation der Retothelsarkome nach dem ontogenetischen Prinzip um eine „gutartige Gruppe“ erweitern zu müssen, um die eigenen Gewächse als gutartige Typen unterbringen zu können. Wäre die Annahme absoluter Gutartigkeit für den Fall 2 in Rücksicht auf seine feingeweblichen Eigenschaften nun nicht mehr aufrechtzuerhalten, so erscheinen mir andererseits die Gewächse 1, 3 und 4 als „Retotheliome“ zu einseitig bezeichnet. Die Gewächsformen verkörpern nicht allein ein Lymphoreticulum, sondern stellen *komplexe Anlagen lymphatischer*

Gewebsmasse mit Differenzierungshemmung in geschwulstmäßiger Form dar. Gutartige Retotheliome wird es eben aus dem Grunde nicht geben, weil eine so einseitige Neubildung eines für Lymphocyten bestimmten Gerüstwerkes ohne lymphoide Ausfüllung nicht mehr der Vollkommenheit organoider Gewächse entspricht; die Geschwulstentwicklung kann aber z. B. zum Fibrom des Gerüsts als möglicher gutartiger Gewächstform weiterführen. Kürzlich beobachtete ich ein Fibrom, das mit dem Lymphoreticulum eines typischen Lymphknotenrestes mit Keimzentren eng verknüpft war und sich in das Lymphoreticulum aufsplitterte.

Es ist aber entschieden auffällig, daß bei der Häufigkeit lymphatischer Keimanlagen und wahrscheinlich auch Keimversprengungen kaum „benigne Lymphoblastome“ beobachtet werden. Wie die eigenen Gewächse 1, 3 und 4 zu erkennen geben, ist mit der Keimausschaltung in starkem Maße auch eine Differenzierungshemmung gegeben, die offenbar nur selten überwunden wird und gewöhnlich kein typisch lymphoides Gewebsbild aufkommen lassen dürfte; so mag der wahre Charakter lymphatischer Gewebsmasse zumeist durch andersartige Differenzierung in Geschwülsten verschleiert werden. Die Geschwulstnatur versteht offenbar auch das rechte Zusammenfügen lymphoreticulärer und lymphoider Elemente nicht, entweder besteht eine „lymphoide Differenzierungshemmung mit Abweichung der Gerüstentwicklung in fibroblastischer Form“ oder das Wachstum tritt „un-gehemmt in einseitiger und mit Gutartigkeit nicht zu vereinbarender Form“ als Lympho- bzw. Retothelsarkom in Erscheinung.

Aus der Unmöglichkeit, die Fälle 1, 3 und 4 in eine gegenwärtig bekannte Geschwulstgruppe einzureihen, kann wohl geschlossen werden, daß nicht allein die Geschwulstgruppe fehlt, sondern auch Erkenntnisse über „gutartige Gewächse echter Gewebsunreife“ überhaupt. Die aus den eigenen Fällen gewonnenen Erkenntnisse ändern die bisher gültige Auffassung der Geschwulstpathologie über Gewebsreife und Malignität grundlegend, so daß eine neue Klassifikation nicht allein in der Benennung der „fremden“ Gewächse zum Ausdruck kommen kann, sondern auch führende neue Richtlinien geben muß, die zur sinnvollen Einordnung „unreifer gutartiger Gewächse“ leiten. Dazu diene eine zusammenfassende Auswertung der gewonnenen Ergebnisse auf höherer Ebene im Vergleich zur natürlichen Reifung vom morphologischen Gesichtspunkt aus:

1. Das Wesen organismisch-organoider Entwicklung besteht in Reifung und Differenzierung vom bereits integrierten Keimgewebe (Ateletyp) auf organoider Strukturstufe (echte Unreife) zum entwicklungsmäßig bestimmten integrierten Endtyp (Teletyp) auf organischer Strukturstufe (echte Reife).

2. Als übergeordnete Strukturmerkmale organismisch-organoider Entwicklung werden besonders herausgestellt a) Eingliederung in die

(organismisch-)organoider Struktureinheit = Organisation, b) Differenzierungs-Reifungseinheit auf organoider Stufe, c) gekoppelt-abhängige (übereinstimmende) Zell- und Gewebsdifferenzierung bzw. -reife.

3. Das Wesen der bösartigen Geschwulstentwicklung findet seinen Ausdruck im Zerfall der auch im unreifen Stadium organoiden Struktureinheit durch Absinken des organoiden in den histioiden bzw. cytoiden Strukturtyp: Anaplasie (Entdifferenzierung). Der mit der Entdifferenzierung parallel verlaufende Verlust natürlicher Reife sollte in Anlehnung an den „Entdifferenzierungsbegriff“ als „Entreifung“ bezeichnet werden, nicht als „Unreife“, wie bisher. Der Vorgang der „Entreifung“ würde keine reale Umkehr der Reifung, sondern eine nur bei malignen Gewächsen vorkommende Strukturauflösung bedeuten, die niemals während der natürlichen Entwicklung vorhanden war.

4. Als übergeordnete Strukturmerkmale der bösartigen Geschwulstentwicklung werden besonders herausgestellt a) Ausgliederung aus der organoiden Struktureinheit = Desorganisation, b) Entdifferenzierungs-„Entreifung“einheit auf niedriger Stufe, c) vom jeweils übergeordneten Strukturtyp isoliert-unabhängige (abweichende) Zell- und Gewebs(ent)-differenzierung bzw. -(ent)reifung (z. B. hohe Zelldifferenzierung in histioiden Blastomen).

5. Das Wesen der gutartigen Geschwulstentwicklung beruht auf Isolierung aus der organismischen Struktureinheit (Ausgliederung), indem das Gewächs entsprechend dem Teletyp (Teleblastom) oder Ateletyp (Ateleblastom) wachsend auf „organoider Strukturstufe“ verharret. Daraus folgt, daß gutartige Gewächse mit unvollkommener Reife („Ateleblastome“) neben den seither allein bekannten gutartigen Gewächsen vollkommener Reife („Teleblastome“) zu erwarten waren und nunmehr auch vorgestellt werden können (Fall 1, 3 und 4).

Nach vorangehender Darlegung erscheint es mir berechtigt, die Gewächse der Fälle 1, 3 und 4 als „Lymphateleblastome“ zu benennen und in die Gruppe der organoiden Gewächse des lymphoiden Gewebes einzureihen. Es ist mit der Bezeichnung zum Ausdruck gebracht, daß kein fertiges Strukturbild von typisch lymphadenoidem Charakter erwartet werden kann, obwohl die Gewächse gutartig sind.

Schlußbetrachtung.

Es dürfte keinem Zweifel unterliegen, daß ein Spindelzellsarkom zwischen Mediastinum und Lunge, d. h. in unmittelbarer Nähe von Pleura und Pericard nicht mit der Harmlosigkeit der Fälle 3 und 4 bis Hühnerei- bzw. Faustgröße gewachsen wäre, das gleiche kann wohl auch für ein Lymphosarkom im Vergleich zum Fall 1 behauptet werden. Für die Retothelsarkome liegt bekanntlich die Erfahrung anders; hier kommt eine abgeschwächte Form der Malignität vor, die beim Spindelzell- und Lymphosarkom nur für die ersten Anfänge der Entwicklung

Geltung haben dürfte. HEIDENHAIN bildet allerdings ein Frühstadium eines experimentell bei der Maus erzeugten Lymphosarkomes ab, bei dem bereits an einer Stelle die Lymphknotenkapsel durchbrochen ist. Es braucht wohl nicht besonders begründet zu werden, daß die eigenen Gewächse keine Frühfälle darstellen.

Die Formulierung des Satzes: je unreifer, desto bösartiger . . . ist meines Erachtens nicht haltbar, da ihm falsche Vorstellungen über das Wesen der Reife bzw. Unreife anhaften. Das Studium der Lymphknotenentwicklung gibt ein gutes Beispiel dafür. Ausgeschaltete lymphatische Masse kann völlig unentwickelt liegen oder in embryonaler Entwicklung auf beliebiger Stufe steckenbleiben. Diese „Unreife“ als „gehemmte Entwicklung“ kann nicht als Kriterium der Malignität gelten. Differenzierungshemmungen kommen in den eigenen Gewächsen vor und wären mit der nachweislichen Gutartigkeit unvereinbar, wenn der Leitsatz in alter Formulierung beibehalten würde. In den Fällen 3 und 4 sowie abschnittsweise im Fall 1 kommt klar zum Ausdruck, daß eine gehemmte Weiterdifferenzierung nicht mit Entdifferenzierung identisch sein kann, denn eine höhere Differenzierung hat in den genannten Fällen nicht nachweisbar bestanden.

Ein weiterer schwacher Punkt des Leitsatzes besteht darin, daß organoide, histioide und cytoide Reife nicht Hand in Hand zu gehen brauchen. „Organoide Reife“ kann auch in „unreifen“, d. h. wenig ausdifferenzierten oder in ihrer Differenzierung gehemmten Partien insofern vorhanden sein, als sie sich in der harmonischen Gefäßentwicklung ausdrückt. Um den wortmäßigen Widerspruch zu vermeiden, würde meines Erachtens besser von „organoider Vollkommenheit“ gesprochen. Es ist das Verdienst HUECKs, den Begriff der „Reife“ in dieser Weise herausgestellt zu haben. Zellreife im Sinne hoher Struktureigentümlichkeiten der Zelle findet sich indessen auch in desorganisierten malignen Gewächsen.

Ich möchte für die eigenen mesenchymalen Gewächse eine gewisse Parallele zu den Cylindromen, Carcinoiden und Basaliomen ziehen, für die bei offensichtlich mangelhafter Zellreife der Nachweis der Gutartigkeit bzw. Halbgutartigkeit erbracht wurde (von FEYRTER für die Dünndarmcarcinomide, von HAMPERL für die „gutartigen Bronchialtumoren“). HUECK konnte mit der Anordnung der Blutgefäße für die Basaliome der Haut die „organoide Vollkommenheit“ herausstellen. Die Formulierung des Leitsatzes würde daher besser lauten: je ausgeprägter die organoide Struktureinheit oder je vollkommener die Zuordnung der Einzelteile zu ihrem Gefäßsystem, desto weniger vereinbar ist sie mit aggressivem Wachstum. Damit wäre zugleich das Wesen des Zusammenhaltes gutartiger Gewächse und die Einpassung der Einzelglieder in das Ganze zum Ausdruck gebracht. Es dürfte aber die

Einschränkung berechtigt sein, daß bei Entwicklungshemmung die Blutgefäße nicht nach dem ausdifferenzierten Gewebsbild, sondern nach dem Vorbild des Keimgewebes bzw. unvollkommenen Entwicklungsstadiums bewertet werden müssen; beim lymphoiden Gewebe spielen außerdem die Lymphgefäße eine wesentliche Rolle, im Keimgewebsstadium sogar eine den Bauplan bestimmende. Die harmonische Zuordnung braucht also bei mangelhafter Blutgefäßentwicklung und allgemeiner Gewebsunreife noch keineswegs gestört zu sein. POPE und OSGOOD berichteten über 7 gutartige Gewächse mit mangelhafter Differenzierung, die als „Reticular perithelioma of the thymus“ bezeichnet und mit mesenchymalen Wucherungsvorgängen im Umkreis von Blutgefäßen während der Thymusinvolution verglichen werden; insofern ist eine Beziehung zu den eigenen Fällen nicht gegeben. Auf die Problematik der Gutartigkeit bei mangelhafter Gewebsreife wird nicht näher eingegangen.

Zusammenfassung.

An 4 paramediastinalen Gewächsen mit Stielbildung zum Pericard, die bei „unreifen Gewebsbildern“ keine Beziehungen zu Nachbarorganen eingegangen waren, wurden eingehende Strukturuntersuchungen vorgenommen, um den Zusammenhängen zwischen Struktur und Gewächsnatur bzw. Malignität näher zu kommen.

Im Fall 2 ließ sich dabei eine ausschließlich „nach innen gerichtete Malignität“ durch „Aggression nach innen“, d. h. gegen das eigene Spaltraum- und Gefäßsystem feststellen. Es konnte der Nachweis durch Vergleich mit den übrigen 3 Fällen und der Lymphknotenentwicklung geführt werden, daß keine echte Unreife, sondern Entdifferenzierung eines zuvor differenzierten Geschwulstmuttergewebes vorliegt.

Die Fälle 1, 3 und 4 erwiesen sich demgegenüber als gutartige Gewächse mit echter Unreife, jedoch ohne irgendwelche Merkmale der Aggressivität. Es wurde herausgestellt, daß es sich in diesen Fällen um keine Entdifferenzierung (Anaplasie), sondern um Reifungshemmung einer aus dem organismischen Zusammenhang gelösten Lymphknotenbildungsmasse handelt; damit war zugleich der Nachweis lymphatischer Genese gegeben.

Aus den vorangehenden Feststellungen konnten folgende zusammengefaßte Schlußfolgerungen gezogen werden:

1. Es gibt gutartige Gewächse unvollkommener Gewebsreife (echter Unreife); vorgestellt wurden gutartige Lymphoblastome unvollkommener Gewebsreife („Lymphateleblastome“).
2. Unreife gutartige Gewächse mit unfertigem Strukturbild werden zur Unterscheidung gegen die weitgehend ausgereiften (Tele)blastome als „Ateleblastome“ bezeichnet.

3. Die „Ateleblastome“ stehen auf gleicher Stufe wie die unvollkommenen Reifungszustände entwicklungsgeschichtlicher Vorstadien. Dieses unterscheidet sie grundsätzlich von bösartigen Gewächsen, die mit echter Unreife nichts zu tun haben.

4. Revision des Reife-Unreife-Begriffes: der Begriff der Unreife wird aus der Malignitätsbewertung eliminiert. In Anlehnung an den als richtig erkannten „Entdifferenzierungsbegriff“ werden die bei Malignität zum Strukturzerfall führenden Vorgänge unter der neuen Begriffsbildung „Entreifung“ zusammengefaßt.

5. Die übergeordnete Struktureinheit, die sich in der Strukturstufe ausdrückt, wird für die Bestimmung der Gewächsnatur und Malignität für maßgeblich gehalten. Dabei wird hervorgehoben, daß alle echten Reifungsvorgänge sich von Anfang an auf organoide Strukturstufe bewegen; das Wesen der Malignität besteht hingegen im Verlust der organoiden Struktureinheit, indem gewebliche Eigenmächtigkeit keinen Organisationsplan aufkommen läßt (wesentliches Unterscheidungsmerkmal gegenüber echter Unreife): Entdifferenzierung.

6. Revision des Leitsatzes: je unreifer der Bau des Gewächses, desto bösartiger sein Wachstum.

Literatur.

- ALFEJEW, S.: *Fol. haemat.* (Lpz.) **30**, 111 (1924). — ASCHOFF, L.: (1) *Erg. inn. Med.* **26**, 1 (1924). — (2) *Vorträge über Pathologie*, S. 136. Jena 1925. — BONNIN, H.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **87**, 1921 (1922). — BORST, M.: *Die Lehre von den Geschwülsten*. Wiesbaden 1902. — BRAUS, H.: *Anatomie des Menschen*, Bd. II. Berlin 1924. — BROMANN, I.: *Die Entwicklung des Menschen vor der Geburt*. München 1927. — DOWNEY, H.: *Arch. ital. Ematol. e Sierol.* **3**, 431 (1922). — DOWNEY, H., u. M. NORDLAND: *Fol. haemat.* (Lpz.) **62**, 1 (1939). — DOWNEY, H., M. PALMER u. L. POWELL: *Fol. haemat.* (Lpz.) **41**, 55 (1930). — DOWNEY, H., u. FR. WEIDENREICH: *Arch. mikrosk. Anat.* **80**, 306 (1912). — FEYRTER, F.: (1) *Beitr. path. Anat.* **86**, 663 (1931). — (2) *Erg. Path.* **29**, 307 (1934). — FISCHER-WASELS, B.: *Siehe HEIDENHAIN*, Über das Problem der bösartigen Geschwülste, Bd. II, S. 54. Berlin 1930. — FRESSEN, O.: (1) *Virchows Arch.* **315**, 672 (1948). — (2) *Virchows Arch.* **323**, 312 (1953). — GULLAND, G.: *Rep. Labor. Coll. Phys. Edinburgh* **3** (1891). — HAMPERL, H.: *Virchows Arch.* **300**, 46 (1937). — HEIDENHAIN, L.: Über das Problem der bösartigen Geschwülste, Bd. II, S. 54—69. Berlin 1930. — HELLMANN, T.: (1) *Beitr. path. Anat.* **68**, 333 (1921). — (2) *Im Handbuch der mikroskopischen Anatomie* (v. MÖLLENDORFF), Bd. 6, S. 346. — HERXHEIMER, G.: *Die Morphologie der Mißbildungen* (SCHWALBE), Teil III, Anhang, S. 51. Jena 1913. — HEUDORFER, K.: *Z. Anat.* **61**, 365 (1921). — HUECK, W.: (1) *Beitr. path. Anat.* **103**, 308 (1939). — (2) *Virchows Arch.* **314**, 137 (1947). — JOLLY, J.: *Traité technique d'hématologie. Morphologie, Histogenèse, Histophysiologie, Histopathologie*, S. 1—1131. Paris 1923. — KAUFMANN, E.: *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, Bd. I. Berlin u. Leipzig 1931. — KLING, C. A.: *Arch. mikrosk. Anat.* **63**, 575 (1904). — LUBARSCH, O.: (1) *Ergebnisse der allgemeinen Pathologie* (LUBARSCH-OSTERTAG), Bd. 10, S. 643. 1906. — (2) *Verh. path. Ges.* **1906**, S. 198 u. 208. — MARCHAND, F.: *Verh. path. Ges.* **1913**, 5. — MAXIMOW, A.: (1) *Arch. mikrosk. Anat.* **96**, 494 (1922). — (2) *Arch. mikrosk.*

Anat. **97**, 283 (1923). — MEYER, R.: (1) Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.gesch. **73**, 751 (1903). — (2) Verh. path. Ges. **1909**, 137; **1910**, 256. — OLIVEIRA DE, G.: (1) Virchows Arch. **292**, 203 (1934). — (2) Virchows Arch. **298**, 464 (1946). — ORSOS, F.: Beitr. path. Anat. **76**, 36 (1927). — POPE, R. H., and R. OSGOOD: Am. J. Path. **29**, 85 (1953). — PUTSCHAR, W.: Die Morphologie der Mißbildungen (SCHWALBE), Teil III, 3, S. 857. Jena 1934. — RÖSSLE, R.: (1) Beitr. path. Anat. **103**, 385 (1939). — (2) Stufen der Malignität. Berlin 1950. — RÖSSLE, R., u. T. YOSHIDA: Beitr. path. Anat. **45**, 110—126 (1909). — ROULET, F.: (1) Virchows Arch. **277**, 15 (1930). — (2) Virchows Arch. **286**, 702 (1932). — SCHWALBE, E.: (1) Allgemeine Mißbildungslehre. Jena 1906. — (2) Morphologie der Mißbildungen, Teil II, S. 375. Jena 1907. — STAHR, H.: Arch. Anat. **1898**, 444. — STILES: Edinburgh Med. J. **38**, 26 (1892). — TEICHMANN, L.: Das Saugadersystem vom anatomischen Standpunkt. Leipzig 1861. — WÄTJEN, J.: Virchows Arch. **271**, 556 (1929).

Prosektor Dr. HELMUT WAGNER,
Pathologisches Institut am Städt. Behring-Krankenhaus
Berlin-Zehlendorf.
