

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

## Über die Beziehungen zwischen Retikulose und Retothelsarkom

Von

HANS-RUDOLF GRIEDER

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 10. Januar 1956)

Seit der ersten Abgrenzung des Retothelsarkoms als eine eigene und wohlcharakterisierte Gruppe unter den sonstigen Geschwülsten der Lymphknoten haben viele Fragen, die mit der Abstammung und der Generalisation der wuchernden Zellen in Zusammenhang stehen, eine mehr oder weniger eingehende Bearbeitung gefunden.

Unter diesen Fragen, die wohl noch nicht als endgültig gelöst betrachtet werden können, stehen immer noch die *Beziehungen zwischen Retikulosen und Retothelsarkomen* zur Diskussion, da sich sehr oft neben den reinen Formen die verschiedensten Kombinationen finden. Dabei entsteht manchmal der Eindruck, als ob eine generalisierte Retikulose an einer Stelle sarkomatös entarten und dann rasch zum Tode führen würde. Demgegenüber lassen sich in anderen Fällen größere zeitliche Intervalle zwischen dem Auftreten eines primären, isolierten Retothelsarkoms und einer viel späteren allgemeinen Retikulose finden.

In zweiter Linie verdienen aber auch histologische Fragen unser Interesse, die sich mit dem Aufbau und der Ausbreitung der reticulären Wucherungen befassen. So führte ROULET in seinem Referat über die „ausgesprochen blastomatösen Retikulosen“ (1953) aus, „daß die Symbiose: Zelle—Fasergerüst bei krankhaften Wucherungen des Retothels nicht immer beibehalten wird, so daß manchmal viel spärlichere Fasernetze nachgewiesen werden, als es die stark entwickelten Zellnetze erwarten lassen“.

In dieser Arbeit sollen vorerst diese beiden Fragen untersucht werden. Bezüglich des ersten Punktes wurde besonderes Gewicht auf die Blut- und Knochenmarksbefunde gelegt, wodurch sich erst eine subleukämische Form einer Retikulose von einer terminalen Ausschwemmung abtrennen lässt<sup>1</sup>.

### Fall 1

51jährige Hausfrau. August 1952 plötzlich indolente Schwellung an beiden Kieferwinkeln bis zum Kinn. Nach 2—3 Wochen langsam zunehmende Schwellung

\* Arbeit unter Leitung von Prof. F. C. ROULET.

<sup>1</sup> Für die freundliche Überlassung der Krankengeschichten sei hier den Professoren STAUB (I. Med. Klinik, Bürgerspital Basel), LUDWIG (2. med. Klinik, Bürgerspital Basel) und MERKE (Chir. Abt., St. Claraspital Basel) herzlich gedankt.

auch beidseits am Hals. Nach weiteren 4—5 Wochen walnußgroße, derbe, indolente Geschwulst li. Axilla.

*Blutbild* 21. 10. 52: Erythro 4,3 Mill, Hb 81 %, Leuko 15800, Stab 7, Segm 19,5, Eosino 2, Baso 1, Mono 3,5, Plasma 1, Lympho 22,5; atypische, monocytoide Zellen 43,5: d. s. 10—20  $\mu$  große, runde Zellen mit ungranuliertem, rauchgrauem-blauem, zum Teil vacuolisiertem, unregelmäßig begrenztem Protoplasma. Kerne rund-oval, vereinzelt auch eingebuchtet, mit 1—2 deutlichen Nucleolen, Kernstruktur feinkörnig. Kernmembran scharf. Im Sternalpunktat gleiche atypische Zellen.

*Lymphknotenexcision* 8. 11. 52: EN 10966/52. Randsinus und Randfollikel fehlen. Vereinzelt Lymphocyt. Hauptsächlich große, syncytiale Zellen mit oft ausgezogenem Protoplasma. Kernmembran scharf. Chromatin staubförmig mit 1—2 Nucleolen. Kerne rund-oval, zum Teil eingebuchtet. Gitterfasernetz locker und völlig umgebaut. Zellen zum Teil den Fasern eng anliegend. SR 17/25 mm.

Auf Grund dieser Befunde wurde an Retikulose oder Retothelsarkom gedacht und Pat. während einiger Wochen mit Röntgenstrahlen ambulant behandelt; Verschlechterung. Im Januar 1953 unterblieb diese Therapie während 3 Wochen. Schmerzen in Leber- und Milzgegend veranlassen neue Bestrahlung anfangs Februar. Rasche Ermüdung, oft Erbrechen.

23. 2. 53 Spitaleintritt. Lymphknoten: am Hals beiderseits vergrößerte, derbe, indolente, verschiebbliche Pakete, ebenso submandibular und li. supraclavicular. Axillär und inguinal beiderseits bis eigröße Knoten. Li. Tonsille hypertrophisch, reizlos. Leber um 3—4 Querfinger, Milz um Handbreite vergrößert, beide stark dolent.

*Verlauf.* Zunehmende Schmerzen über Leber und Milz. SR 28/60 mm. Bili normal, Takata neg. Eiweiß 5,7 g-%. Alb/Glob 1,5. *Blutbild* 25. 2. 53: Erythro 3,75 Mill, Hb 64 %, Leuko 13350, Stab 8,5, Segm 7, Eosino-, Baso 0,5, Mono 1, Plasma 1, Lympho 40,5, atypische Zellen 41,5. Auffallend viel kleine Lymphocyt. Atypische Elemente analog dem ersten Blutbild. Trotz Transfusionen sank Hb. Temperatur anfänglich zwischen 37—38°, terminaler Anstieg auf 39,5°. 5. 3. 53: 29100 Leuko Hb 54%; hämorrhagische Diathese. *Blutbild* 9. 3. 53: Erythro 2,77 Mill, Hb 56 %, Leuko 39000, Stab 2,5, Segm 6,5, Eosino-, Baso-, Mono 2,5, Plasma 1, Lympho 5, atypische Zellen 80,5: gleiche Elemente wie im ersten Blutbild. Tod am 10. 3. 53.

*Sektion* SN 318/53. (Abgekürztes Protokoll.) Cervicale, Hilus-, Bifurkations-, tracheale, paraaortale, mediastinale, portale, mesenteriale und inguinale *Lymphknoten* erbs- bis apfelgroß, stellenweise zu Paketen vereinigt, alle sehr weich, markig, grauweiß. *Leber* (3345 g): Kapsel zart, Oberfläche bunt, gelbrötl. mit feinen dunkelroten Punkten übersäht. Läppchenbau in der gelbrötlichen Schnittfläche überall gut erkennbar. *Milz* (1780 g): schlaff, Parenchym dunkelgraurotlich, zum Teil sehr breiig. Schleimhaut des *Magen-Darmtractus* überall intakt und faltenreich. PEYERSche Plaques und Solitärfollikel unauffällig. *Nieren* (350 g): Rinde und Mark scharf getrennt, überall beiderseits kleinere, gelbliche Herde; in der re. Niere halbkugelige, haselnußgroße, graugelbe Vorwölbung. In *Lunge* und *Pleura* keine herdförmigen Veränderungen.

**Histologische Untersuchungen.** *Lymphknoten.* Diffuse Durchsetzung aller Lymphknoten mit zum Teil abgerundeten (postmortale Veränderung?), zum Teil durch Ausläufer netzartig verbundenen Zellen. Kernform rund-oval, vereinzelt eingebuchtet-nierenförmig. Kerne plump, deutliche Kernmembran, staubförmiges Chromatin mit 1—2 Nucleolen. Auffallende Verdichtung des Zellteppichs um die Gefäße, deren Lumen oft von pathologischen Zellen gefüllt ist. Vereinzelt Mitosen und 2—3kernige Riesenzellen. Nur selten Gruppen von Lymphocyt. Gitter-

fasern der Kapsel und der Gefäße durch Zellreihen auseinandergedrängt und um letztere oft radiär angeordnet. Fasergerüst spärlich und locker.

*Leber.* Scharf begrenzte Infiltrate der GLISSONSchen Dreiecke aus Reticulumzellen mit 8—10  $\mu$ , oft aber 15—16  $\mu$  großen Kernen. Zahlreiche Mitosen, zum Teil auch innerhalb von Blutgefäßen. Beteiligung der KUPFFERSchen Sternzellen nicht beweisbar. Gitterfaserstruktur der Reticulome umgebaut, an ihrem Rand oft komprimierte Leberzellen.

*Milz.* Diffuse Infiltration durch reticuläre Zellformen, besonders in den ehemaligen MALPIGHISchen Körperchen. Vereinzelt Andeutungen von STERNBERG-

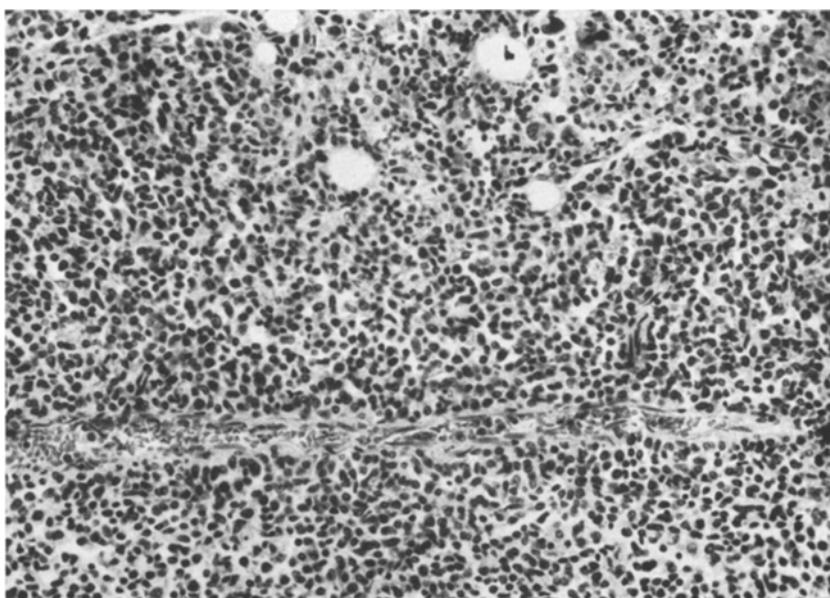


Abb. 1. Fall 1: Knochenmark H.-E., Vergr. 200mal. Schmales perivasculäres Infiltrat. Starke Polymorphie der reticulären Elemente mit mehrkernigen Riesenzellen. Um den Herd herum noch Erythro- und Leukopoese, vereinzelt Megakaryocyten

schen Riesenzellen, oft Mitosen. Vermehrt pathologische Zellen, zum Teil in Verbänden, zum Teil mit Riesenzellen im Lumen größerer Venen wie in der Leber, neben deutlichen Intimainfiltraten. Gitterfasernetz sehr locker. Im Bereich der ehemaligen Lymphfollikel radiär angeordnet.

*Knochenmark* (Abb. 1). Diffuse Durchsetzung mit Reticulumzellen. Zahlreiche atypische, bis 3polige Mitosen. Vereinzelt 1—4kernige Riesenzellen. Gitterfasern der Gefäße durch dichtere Zellinfiltrate dissoziiert und radiär angeordnet. Hämatopoese bis auf kleine Inseln durch die gewucherten Zellen unterdrückt.

*Niere* (Abb. 2). Multiple, relativ scharf begrenzte Tumorknoten in Rinde und Mark. Zellbild monoton, mit wenig Riesenzellen und Mitosen. Kerne 10—15  $\mu$ , nur vereinzelt größere einkernige Formen. Wucherung zwischen die atrophen Nierenkanälchen infiltrierend. *Gitterfaserdarstellung:* Wände der BOWMANSchen Kapseln nur sehr dünn, von radiären Fasernetzen umgeben, deren Maschen von Tumorzellen erfüllt sind: „Radstruktur“.

*Tonsille.* Lymphfollikel nur noch im chronisch entzündeten Gewebe, sonst ganze Tonsillengegend diffus von atypischen Reticulumzellen durchsetzt; vereinzelt Riesenzellen und Mitosen.

**Pathologisch-anatomische Diagnose** (Auszug). Leukämische Lymphoretikulose mit Vergrößerung fast sämtlicher Lymphknoten. Feinknotige, diffuse Infiltration von Leber und Milz. Herdförmige Infiltrate in beiden Nieren. Diffuse reticuläre Wucherungen im Knochenmark, zum Teil mit knotenförmiger Durchwachung in den Wirbelkörpern. Starke Erschlaffung des Herzens mit Dilatation, besonders des re. Teiles. Zeichen stärkerer Hautpigmentation durch die Bestrahlung.

**Besprechung.** Bei einer 51jährigen Hausfrau begann eine Retikulose mit Schwellung der Lymphknoten im Kieferwinkel und führte innert 7 Monaten zum Tod. Bald nach den ersten Symptomen vergrößerten sich die übrigen tastbaren Lymphknoten. Die gleichzeitig aufgetretenen Leber- und Milztumoren verursachten starke Schmerzen. Unter der Röntgentherapie verschlechterte sich der allgemeine Zustand sehr rasch. Da die Blutbilder schon zu Beginn der klinischen Beobachtung subleukämische Werte mit einer deutlichen Lymphocytose aufwiesen, hätte man zunächst an eine Kombination einer Lymphadenose mit einer Retikulose denken können. Nach den ersten Röntgenbestrahlungen sank die Zahl der reticulären Zellen im peripheren Blut stark ab, während die Lymphocyten relativ zunahmen. Erst bei der terminalen Ausschwemmung, bei der Werte von fast 40000 Leukozyten gezählt wurden, betrug der Anteil der reticulären Elemente wieder 80%.

Histologisch ließen sich auch keine Zeichen einer eigentlichen Lymphadenose finden, da Lymphocytennester nur in ursprünglich lymphatischen Organen vorlagen und dort weder Bilder einer Wucherung noch einer Entartung aufwiesen. Da das Knochenmark von vornherein (Sternalpunktion) und besonders bei der Sektion eine sehr dichte, diffuse Infiltration durch reticuläre Zellen zeigte, handelt es sich hier um eine gleichzeitige Ausschwemmung lymphatischer Zellen — wobei nicht gesagt werden kann, ob ihr eine Neubildung entsprochen hatte — bei einer subleukämischen Retikulose. Ähnliche Fälle beschrieben APITZ und HODLER (Fall 1).

Die reticuläre Wucherung zeigte histologisch einen viel stärker infiltrierenden und verdrängenden, als zerstörenden Charakter, wobei die präformierten Organstrukturen weitgehend erhalten blieben. Die Herde sind scharf begrenzt und führen an ihren Rändern zu Druckatrophie. In der Umgebung der Gefäße liegen die Zellen dichter und infiltrieren oft die Organkapseln.

Die Gitterfasernetze um Gefäße, in Organkapseln und um Nierenglomerula sind durch reticuläre Zellen aufgesplittet und radiär angeordnet (Abb. 2). Diese Netze bestehen aus viel feineren Fasern als im noch unveränderten umgebenden Gewebe. Die ehemalige Struktur der Gitterfasern ist aber noch deutlich zu erkennen, sie ist demnach nicht umgebaut, sondern nur aufgelockert und dissoziiert.

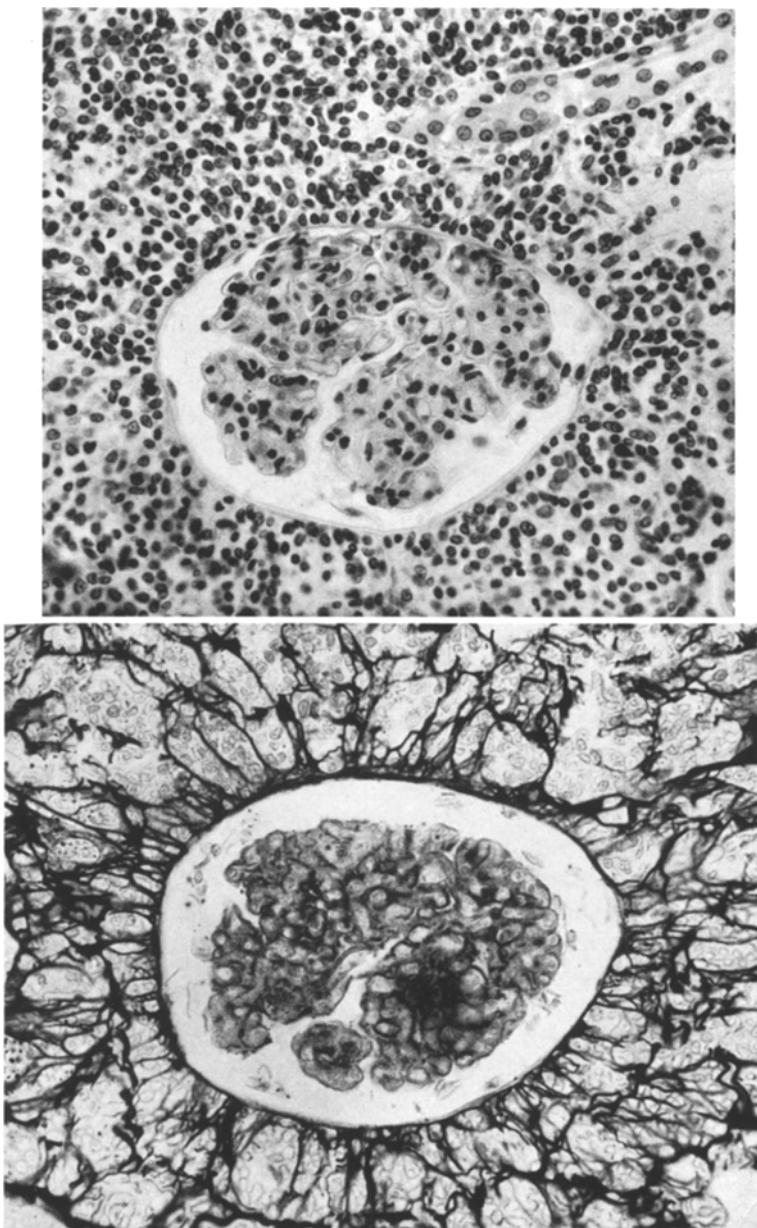


Abb. 2. Fall 1: Niere Gonori (links) und H.-E. (rechts), Vergr. 280mal. Aufsplitterung der Gitterfasern durch retikuläre Zellen, sog. „Radstruktur“. Gleicher Glomerulum in H.-E.-Färbung (rechts)

Schließlich sei noch auf die deutlichen Intimainfiltrate in den Trabekelvenen der Milz hingewiesen, wovon sich im oben erwähnten Referat von ROULET ein eindrückliches Bild findet. Solche Infiltrate, die gegen

das Lumen von einem intakten Endothel ausgekleidet sind, fanden sich auf mehreren Schnitten. Sie zeigen nur ein sehr lockeres Gitterfasernetz. ROULET (1947) hat Intimainfiltrate in einigen seiner Fälle (10 und 11) neben der Milz auch in den Nieren beschrieben und auf ihre Beziehung zu Befunden bei Leukämien hingewiesen.

Daneben finden sich aber reticuläre Zellen in fast allen Blutgefäßen, zum Teil einzeln, zum Teil in Verbänden; ja sogar Riesenzellen und Mitosen im freien Gefäßlumen sind oft nachweisbar (Leber und Milz).

### Fall 2

53jährige Hausfrau. 1949 Tonsillektomie. Winter 1950/51 länger dauerndes, konstantes Druckgefühl im Oberbauch. Gewichtsabnahme. Magen-Darmserie o.B. Besserung während der nächsten Monate. Januar 1952 Bronchitis, März Grippe mit verzögter Rekonvaleszenz. Mai 1952 Appendektomie. Seit September 1952 erneute Klagen über verstärktes Druckgefühl und krampfartige Schmerzen im Oberbauch, besonders nüchtern. Appetit schlecht, rasche Ermüdbarkeit, hartnäckige Obstipation. Anfangs September 1952 Hb 87%, FI 1,04, 4800 Leukocyten bei unverdächtigem weißem Blutbild. SR 17/41 mm. Magen-Darmserie anfangs Oktober: Verdacht auf Verwachsung zwischen Majoraseite des Magens und Colon. Benzidinprobe im Stuhl dauernd stark positiv.

Spitaleintritt 19. 11. 52: Lymphknoten, Leber und Milz nicht vergrößert. Im Oberbauch geringe diffuse Druckdolenz.

*Blutbefunde* 20. 11. 52. SR 35/66 mm. Takata, Hanger, Thymol negativ. Weltmann 1—2. Hb 71%, Erythro 3,8 Mill, FI 0,93, Leuko 7150, Stab 16, Segm 64,3, Eosino 0,3, Baso-, Mono 10,3, Plasma-, Lympho 9. Während des Spitalaufenthaltes Benzidinproben im Stuhl und im Erbrochenen immer stark positiv. Histaminrefraktäre anacide Gastritis.

*Blutbild* 5. 1. 53. Hb 75%, Erythro 3,47 Mill., FI 1,0, Leuko 6500, Stab 41,3, Segm 36, Myelocyten 3,3, Eosino-, Baso-, Mono 5, Plasma 0,3, Lympho 5,7, ungranulierte Zellen 5. Bei diesen handelt es sich um größere, monocytoide Formen mit aufgelockertem, zum Teil nucleolenthaltigem Kern und teilweise vacuolisiertem oder tiefblauem Protoplasma.

*Sternalpunktion* 5. 1. 53. Teils einzeln, teils in größeren und kleineren Haufen atypische, reticuläre Zellformen wechselnder Größe mit breitem, oft unregelmäßig begrenztem, ungranuliertem, hellblauem Protoplasma, in welchem sich bisweilen zahlreiche kleine Vacuolen befinden. Kerne dieser Zellen teils oval, teils polymorph, mit feiner, lockerer Chromatinstruktur und mit großen, hellen Nucleolen. Nicht selten Mitosen, zum Teil mit Anomalie der Chromosomenanordnung.

*Lymphdrüsensexcision* 5. 1. 53. Nur Reste des Randsinus, sehr zelleiche Wucherung großer, syncytialer Zellen. Kerne oval, da und dort leicht eingekerbt, Kernmembran scharf, Chromatin staubförmig und fein, bis zu 3 Nucleolen. Reichlich Teilungsfiguren, oft atypisch und mit Chromosomenversprengungen. Außerordentlich selten Lymphocytes.

Auf Grund dieser Befunde wurde die Diagnose eines Retothelsarkomes gestellt. 5. 1. 53 Tod unter Zeichen einer akuten Peritonitis nach Perforation eines Magentumors.

*Sektion* SN 17/53. (Abgekürztes Protokoll.) Abdomen stark aufgetrieben, 2700 cm<sup>3</sup> trüber, rötlicher Erguß in der Bauchhöhle, teilweise mit größeren Partikeln durchmischt. Strangförmige Verwachsungen zwischen Lig. gastro-colicum und

vorderer Bauchwand, ebenso zwischen Gallenblase und Antrum pylori und zwischen Colon transversum und Coecum. Eine Dünndarmschlinge durch zwei bindegewebige, kürzere Stränge ebenfalls mit dem Coecum verwachsen. Im Lig. gastro-colicum ein mandelgroßer Tumor ausnekrotischen und speckigen Massen. Im Magenfundus eine harte, höckerige Tumormasse, neben welcher die Magenwand perforiert ist. Der etwa faustgroße, markige Tumor ins Lig. gastro-colicum, gegen den Milzhilus und das Pankreas zu gewachsen. Schleimhautfalten des Magens stark verdickt und infiltriert. Rectumschleimhaut zeigt einige kleine, feine, dunkelrote Erosionen und Tumorknoten. *Leber* (2150 g): Oberfläche glatt, überdeutliche Zeichnung auf der Schnittfläche, die von grauen Infiltraten durchsetzt ist. *Milz* (380 g): Kapsel zart, Follikelzeichnung auf Schnittfläche sehr ausgesprochen, Follikel zum Teil bis erbsengroß, grau, körnig. *Nieren* (300 g): beidseits zahlreiche stecknadel-kirschkerngroße, graue, markige Tumorknoten. *Lungen und Pleura* frei von knotenförmigen Wucherungen. Li. 300 cm<sup>3</sup>, re. 400 cm<sup>3</sup> trüber, rötlicher Erguß. *Lymphknoten*: inguinale, ilicale, mesenteriale, paraaortale, parapankreatische, epibronchiale, Bifurkations-, tracheale und cervicale Lymphknoten markig, körnig, grau und vergrößert, besonders aber mesenteriale und paraaortale, die zu ganzen Paketen vereinigt und von speckig, gelblichen, nekrotischen Bezirken durchsetzt sind. Li. im Bereich des früheren Tonsillenbettes und im weichen Gaumen mehrere kirschengroße, verschiebbliche Knoten.

**Histologische Untersuchung.** *Lymphknoten*. Struktur völlig verwischt. Randsinus und Randfollikel fehlen außer in inguinalen Lymphknoten, wo noch Reste eines Randsinus vorhanden sind. Kapsel infiltriert und aufgesplittet durch verzweigte, nicht sehr große polymorphe Zellen, mit oft geschwänzten Ausläufern untereinander in Verbindung. Kerne 10—20 μ groß, oval-nierenförmig, mit deutlicher Kernmembran, Chromatin locker mit 1—2 Nucleolen. Neben echten Intima-infiltraten auffallend häufige perivasculäre Wucherungen. Dabei sind die Gitterfasern der Gefäßwände durch die Tumorzellen aufgesplittet, obwohl die Fasernetze noch dichter sind als im Lymphknotenstroma selbst, in welchem die Zellen oft in faserfreien Nestern liegen. Nicht selten Mitosen. Ab und zu 2—4kernige Riesenzellen, die sehr stark an STERNBERGSche Formen erinnern.

*Tonsillengegend*. Eine flache, knapp bohnengroße, mukös-submuköse Tumorbildung, an der Muskelfascie scharf begrenzt. Fasernetze sehr locker, sie umschließen größere Gruppen von Tumorzellen.

*Leber*. Alle GLISSONschen Scheiden von gewucherten reticulären Zellen infiltriert. Kerngröße zwischen 10—25 μ. Nicht selten 1—3kernige Riesenzellen. Atypische Zellen auch zwischen Leberbalken infiltrierend, welche dadurch komprimiert werden. Parallel zur Balkenrichtung raschere Infiltration, daher Reticulome oval-länglich. An ihrem Rand häufig verschmälerte Balken oder Reste von Leberzellen. Gitterfasern den Leberzellen eng anliegend. Am Rande der Reticulome regelmäßige Aufsplitterung der Begleitfasern der Leberzellen in ein feines, lockeres Gitterfasernetz, in dessen Maschen sich ganze Gruppen von Tumorzellen befinden (Abb. 3). An den Leberzellen fehlt nicht selten auf einer Seite der Faserbelag, während reticuläre Zellen in ihrem verschmälerten und oft kernlosen Protoplasma eingebuchtet liegen. Vereinzelt atypische Mitosen.

*Milz*. Den ehemaligen Lymphfollikeln entsprechende periarterielle Infiltrate aus reticulären Zellen. Lymphocyten völlig verdrängt. Rote Pulpa mit starkem Blutgehalt und Vermehrung reticulärer Zellen mit Neigung zu Kernsprossung und Atypien, wurstförmigen, STERNBERG-artigen Kernen. In Trabekelvenen Intima-infiltrate.

*Knochenmark*. Neben normaler Erythro- und Myelopoese reticuläre Elemente diffus eingestreut, zu welchen ungefähr 50% aller Zellen gehören. Nirgends

tumorartige Ansammlungen. Vereinzelt Mitosen, Riesenzellen fehlen, Gitterfasergerüst aufgelockert.

*Niere.* Multiple kleinere und größere, unscharf begrenzte perivasculäre Herde reticulärer Zellen, die ins umgebende Nierenparenchym infiltrieren. Im Bereich der Herde Gitterfaserstruktur vollständig umgebaut und aufgelockert.

*Magen.* Infiltration der ganzen Wandung mit besonderer Verdickung der Mucosa. Muscularisbündel durch Tumorzellen auseinandergedrängt. Gitterfaser-

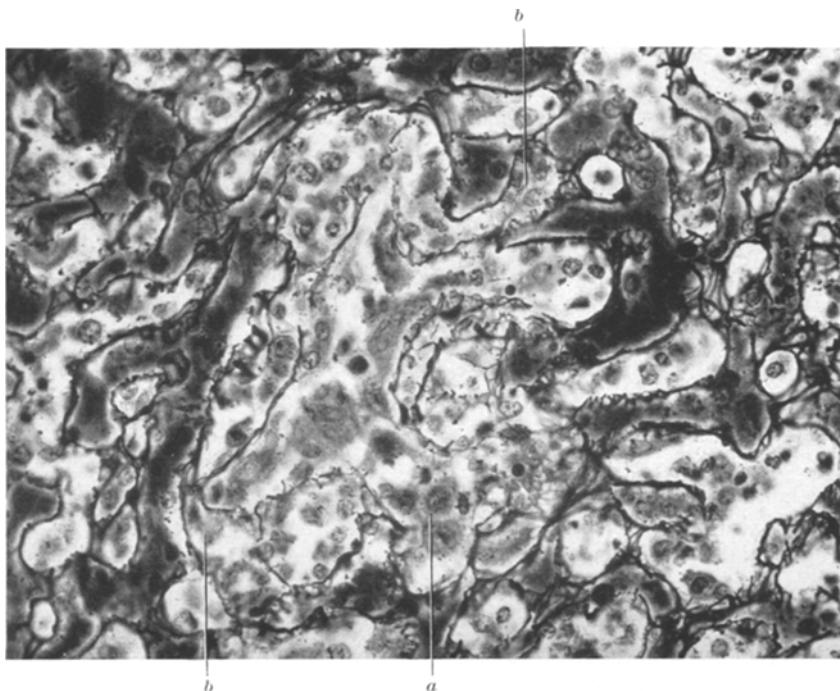


Abb. 3. Fall 2: Leber Gomori, Vergr. 400mal. Sinusoid mit großen gewucherten KUPFFERSCHEN Sternzellen ausgefüllt (a). Zwischen Sinusoidwand und Lebertrabekel Reticulumzellinfiltration (b)

netze um Tumorzellen sehr fein und locker, oft ganz faserfreie Zellnester. Vereinzelt zweikernige Elemente, mehrere Mitosen. Tumor in Perforationsnähe bis zur Subserosa vorgedrungen, in andern Magenteilen nur mucosanahe Muskelschichten infiltriert.

*Rectum.* Umschriebene, kleine, knotige Tumorhaufen im Bereich der ehemaligen Solitärknötzchen mit Infiltration der Muscularis mucosae und der Submucosa. Muskelschichten unverändert.

*Pankreas.* Massive Infiltration des Drüsengewebes von einem benachbarten Lymphknoten aus. Serosa von Tumorzellen durchwachsen. Um die Gefäße ebenfalls deutliche Verdichtung des Zellteppichs, ja die Herde scheinen oft auch perivasculär zu entstehen. Auffallend starke Zellpolymorphie mit vielen mehrkernigen Riesenzellen. In den Wucherungszonen oft Drüsenschläuche, die nicht von Bindegewebe umgeben sind. Dort liegen Tumorzellen den Drüsenzellen eng an, in die sie oft eingebuchtet liegen.

**Pathologisch-anatomische Diagnose** (Auszug). Akute Perforationsperitonitis aus breiter Perforation eines faustgroßen Retothelsarkomes des Magenfundus mit kontinuierlichem Einwachsen desselben gegen den Milzhilus und ins Lig. gastrocolicum, bei ausgedehnter, systemartig ausgebreiteter, tumorartiger Retothelsarkomatose fast aller Lymphknoten mit teilweiser speckiger Nekrose; tumorartige Wucherungen beiderseits in der Tonsillargegend bei Status nach Tonsillektomie 1949. Retothelsarkomatöse Veränderungen der Leber, der MALPIGHTISCHEN Körpchen der Milz und beider Nieren. Hämorrhagische Erosionen und sarkomatöse Herde der Rectumschleimhaut. Mäßige rote Hyperplasie und reticuläre Durchsetzung des Knochenmarkes im Femur, in den Wirbelkörpern und im Sternum.

**Besprechung.** Eine 54jährige Hausfrau wurde 2 Jahre vor dem Tode durch ein konstantes Druckgefühl im Oberbauch geplagt, zu dem nach kurzer Besserung krampfartige Schmerzen hinzukamen. Von leichten interkurrenten Erkrankungen erholte sie sich nur langsam. Objektiv war neben der erhöhten Blutsenkung und der Verschmälerung des WELTMANNschen Koagulationsbandes eine vermutliche Verwachsung zwischen Magen und Colon nachweisbar. Erst terminal fand sich eine relative Vermehrung der Monocyten und eine Ausschwemmung reticulärer Zellen im peripheren Blut. Ein untersuchter Lymphknoten zeigte das Bild eines Retothelsarkoms.

Bei der Sektion fand sich eine Tumormasse, die große Teile des Magens, des Pankreas, des Colon transversum und der paraaortalen Lymphknoten umfaßte. Die Lymphknotengruppen waren zu größeren Paketen verwachsen. Die histologische Untersuchung deckte eine sehr aggressive, zerstörende Wucherung reticulärer Elemente in den stark vergrößerten Organen auf, die zudem von einer diffusen Durchsetzung aller lymphatischen Gewebsformationen begleitet war. Dem aggressiven Charakter entsprechend sind die Fasernetze sehr locker und im Bereich der Tumorherde vollständig umgebaut. Nicht selten finden sich ganz faserfreie Gebiete, z. B. in Magen und Lymphknoten. Es läßt sich nirgends eine Neubildung der Gitterfasern nachweisen.

Die reticulären Herde sind oft von kräftigen Bindegewebssepten scharf begrenzt. Es sei hier nur an die Befunde im Tonsillenbett erinnert, wo die Wucherung nur bis zur Muskelfascie vorgedrungen ist. Überhaupt scheinen auch die Organkapseln ein großes Hindernis für die Ausbreitung der Herde zu sein.

Ob hier ein primäres Retothelsarkom der parapankreatischen Lymphknoten oder des Magens mit sekundärer Generalisation oder aber eine Retikulose mit sarkomatöser Entartung bestand, läßt sich auf Grund der vorhandenen Befunde nicht mehr entscheiden.

### Fall 3

44jähriger Spengler, Ende 1945 Schmerzen und Völlegefühl im Oberbauch nach dem Essen, 3—4mal jährlich in Perioden von 3—4 Wochen Dauer. 1947 öfters Erbrechen, hartnäckige Obstipation, Anfang 1949 rasche Verstärkung der Be-

schwerden. Nach schnellem Essen meist Erbrechen. Gewichtsabnahme 6 kg. Spitalaufenthalt 6. 9. bis 11. 10. 49. Anacidität, medianer Punkt im Epigastrium sehr dolent. Leber am Rippenbogen. Keine Lungeninfiltrate, keine Lymphknotenschwellungen. 11. 9. 49:  $\frac{3}{4}$  Resektion des Magens. Der großen Kurvatur entlang, besonders aber im Fundus verschiebliche, haselnußgroße Massen. Drei Lymphknoten aus dem großen Netz zeigten normalen Aufbau.

*Histologisch.* Magenwand verdickt; vereinzelt geschwürige Defekte bis zur Muscularis mit starker leukocytärer Infiltration. Am auffallendsten ist eine diffuse Durchsetzung der Mucosa, der Submucosa und zum Teil auch der Muscularis mit polymorphen Zellen, die zum Teil miteinander verbunden und oft geschwänzt sind; häufig Mitosen. Kerne stark polymorph, mit einem Durchmesser von 7—20  $\mu$ , deutliche Kernmembran. Chromatin locker mit 1—2 Nucleolen. Kernform oft oval, vor allem bei den kleineren Zellen, während die Kerne der größeren auch nierenförmig eingebuchtet sind. Oft Epithelreste mit zerfallenen Kernen, die ganz von pathologischen Zellen umgeben und durchsetzt sind. Daneben tuberkuloide Granulome in der Schleimhaut. Retrospektiv läßt sich die Diagnose eines primären Retothelsarkoms, zusammen mit einer Tuberkulose des Magens stellen.

*Blutbild.* 23. 9. 49. Hb 84%, Erythro 3,2 Mill., FI 1,0, Leuko 5800, Stab 6, Segm 59, Eosino 4, Baso-, Mono 8, Plasma 1, Lympho 22. Sternalmark o. B. SR 13/35 mm. Seit der Operation immer breiige Stühle. 5. 2. bis 24. 3. 51. Spitalaufenthalt wegen Pleuritis exsudativa re., Stumpfgastritis und Enteritis. Anschließend bis Oktober 1951 im Hochgebirge. Sputum und Pleurapunktat tbc-positiv. Wegen verstärkter Magen-Darmbeschwerden vom 11. 10. bis 23. 11. 51 erneuter Spitalaufenthalt. Keine Hinweise auf Tumorrezidiv. Schlechte Funktion der BRAUNSchen Anastomose. Nachher in gebessertem Zustand bis April 1952 wieder in einem Sanatorium. Zu Hause rasche Verschlechterung des allgemeinen Zustandes. Ende Juli Kraftlosigkeit, 3—5 mal täglich hellgelbe, aber nie blutige Durchfälle. Seit August 1952 Beinödeme. 22. 8. Beginn eines Herpes zoster an Scrotum, Penis und Glans.

26. 8. 52 *Spitaleintritt.* EKG: Linkstyp mit Niedervoltage. Magenstumpf im Vergleich zum Vorjahr stark geschrumpft, mit plaqueförmigen Aussparungen. Duodenum stark geblättert, Sturzpassage. Megasigma und Megacolon mit Adhäsionen an der Flexura coli-lienalnis. Am Kieferwinkel und axillär re. kleine indolente, verschiebbliche Lymphknoten palpabel. Laparoskopie 10. 9. 52: geblähtes Colon, keine peritoneale Aussaat, Verwachslungen im Operationsgebiet. Leber klein, ohne Knoten. Ende September im re. Kieferwinkel große Lymphknotenschwellung.

*Lymphknotenexcision* 17. 10. 52. EN 10000/52: Randsinus und Randfollikel fehlen; diffuse, an Bindegewebssepten scharf begrenzte Wucherung polymorpher, oft syncytial verbundener Zellen mit 7—14  $\mu$  großen Kernen mit 1—2 Nucleolen. Scharfe Kernmembran, staubförmiges Chromatin. Zahlreiche, 1—2kernige Riesenzellen, viele Mitosen, zum Teil mit Chromosomenversprengungen. Starke Kernzerfall. Gitterfasernetze äußerst locker und völlig umgebaut, große Zellbezirke ganz frei davon. Nur um Gefäße und in der Kapsel noch leichte Verdichtung derselben.

*Sternalpunktat* 20. 10. 52. EN 10227/52: ohne pathologischen Befund mit normaler Zusammensetzung. Mitte Oktober trat parietal am Schädel re. eine 5 Fr. große, halbkugelige, derbe Vorwölbung auf, die sich langsam vergrößerte. Schädel und Wirbelsäule: diffuse Osteoporose, keine Metastasen. Terminal Häufung der Durchfälle, Temperatur normal, Exitus am 6. 11. 52 an Kreislaufinsuffizienz. SR am 27. 8. 52 2/6 mm; am 14. 10. 52 47/81 mm.

*Blutbilder.* Langsam zunehmende Leukocytose von 5000 am 27. 8. auf 9900 Leuko am 28. 10. Relative Zunahme der Lymphocyten, atypischen Elementen und

Reticulumzellen von 9% auf 40%. Starke Hypoproteinämie von 3,5 g-%, die durch Transfusionen auf 5,4 g-% anstieg. Albumin/Globulin um 1,0.

**Sektion SN 1176/52.** (Abgekürztes Protokoll.) Schädeldecke im Bereich der Lambdanaht auf 2,5 cm Durchmesser von einem 4 cm großen Tumor ganz zerstört. Ähnliche Neubildungen mit Zerstörung der Kalotte li. im Os frontale. Im re. Os parietale zwei weitere Defekte von 3 und 4 cm Durchmesser. Tonsillen mittelgroß, fest, von grauweißem Tumorgewebe durchwachsen. Submentale, Kieferwinkel- und Halslymphknoten bilden gut eigroße Geschwulstpakete. Claviculare und paraortale Lymphknoten stark vergrößert. Im Bereich des Operationsgebietes von Tumorknoten durchsetzte Verwachsungen. Duodenum und Magenstumpf weißlich, von Geschwulstmassen durchwachsen, keine Hyperplasie der PEYERSchen Plaques. Im Querdarm und Sigmoid einzelne unscharf begrenzte Knoten. Harnblasenschleimhaut an vielen Stellen von scharf begrenzten, weißen, knötchenartigen Verdickungen durchsetzt. In beiden Hoden mehrere bohnengroße Geschwulstmassen. *Leber* (2140 g): Im re. Lappen ein größerer, weißlicher Knoten; in der ganzen Leber zahlreiche etwa kirschengroße Wucherungen. *Milz* (320 g): In der Pulpa mehrere umschriebene bis erbsengroße, weiße Knoten. Hiluslymphknoten vergrößert. Beide *Nebennieren* vom Tumor durchwachsen. In der Oberfläche und im Parenchym beider *Nieren* (370 g) multiple, stecknadel-bohnengroße, weiße Knötchen. *Rechte Lunge* (570 g) mit Schwartenbildungen, stark verwachsen. Zerfallene Tumorknoten im re. Unterlappen. Viele kleine Herde in der *linken Lunge* (300 g). Hiluslymphknoten und li. Hauptbronchus vom Tumor durchwachsen. *Herz* (200 g): Epikard mit vielen flachen oder halbkugeligen, weißen, bis bohnengroßen Tumorknoten. In der Wand des re. Vorhofes erreicht ein solcher auch das Endokard. Weitere Herde vom Epikard in den Conus pulmonalis eingewachsen. Herz schlaff, bräunlich, *Gehirn* (1395 g) ohne pathologische Veränderungen.

**Histologische Untersuchung.** *Lymphknoten.* Vollständiger Umbau sämtlicher Lymphknoten zu einem dichten Zellteppich. Randsinus und Randfollikel fehlen, Kapsel oft ganz durchwachsen, oft breit infiltriert. Starke Polymorphie der Tumorzellen, Kerne rund-nierenförmig, 7–20 $\mu$  groß mit 1–3 Nucleolen, scharfe Kernmembran und staubförmiges Chromatin. Zellen oft geschwänzt und syncytial verbunden. Vereinzelt bis 3kernige Riesenzellen vom STERNBERGSchen Typus mit hellen, acidophilen Nucleolen. Oft Mitosen. Gitterfasernetz sehr locker, vollständig umgebaut, oft fehlend, nur um die Gefäße noch dichter. Mehrere Gefäße ganz durch Tumormassen verschlossen, in anderen Intimainfiltrate, während wieder andere Wandinfiltate aufweisen. In den Hiluslymphknoten Verkäsung und Nekrose durch die Lungentuberkulose. In den Käsemassen keine Tumorzellen.

*Leber* (Abb. 4). Multiple Reticulome mit Ausgangspunkt in GLISSONSchen Dreiecken. Infiltration der Läppchen durch Zersprengung der Zellverbände und nachfolgender Auflösung des Epithels. Tumorzellen in Sinusoïden und subintimal in Polsterform in Venen. KUPFFERSche Sternzellen geschwollen, an der Wucherung scheinbar unbeteiligt. Gitterfaserstruktur der Reticulome locker, unregelmäßig, aus dünnsten Fasern, peripher ins normale Leberreticulum übergehend.

*Milz.* Beginnende Infiltration der Kapsel. Sämtliche Follikel von reticulären Zellen erfüllt. Teilweise Durchsetzung und Verdrängung der roten Pulpa durch eine diffuse Wucherung von Tumorzellen. Infiltration der Gefäßwände, deren Gitterfasergerüst auseinandergedrängt wird, besonders in den Follikelarterien. Intimainfiltrate in den Trabekel- und Hilusvenen, ja sogar in Arterien (Abb. 5). Gitterfasernetz im Bereich der ehemaligen Follikel und in der überwucherten roten Pulpa sehr locker und umgebaut. Starke Zellpolymorphie, Mitosen, Riesenzellen.

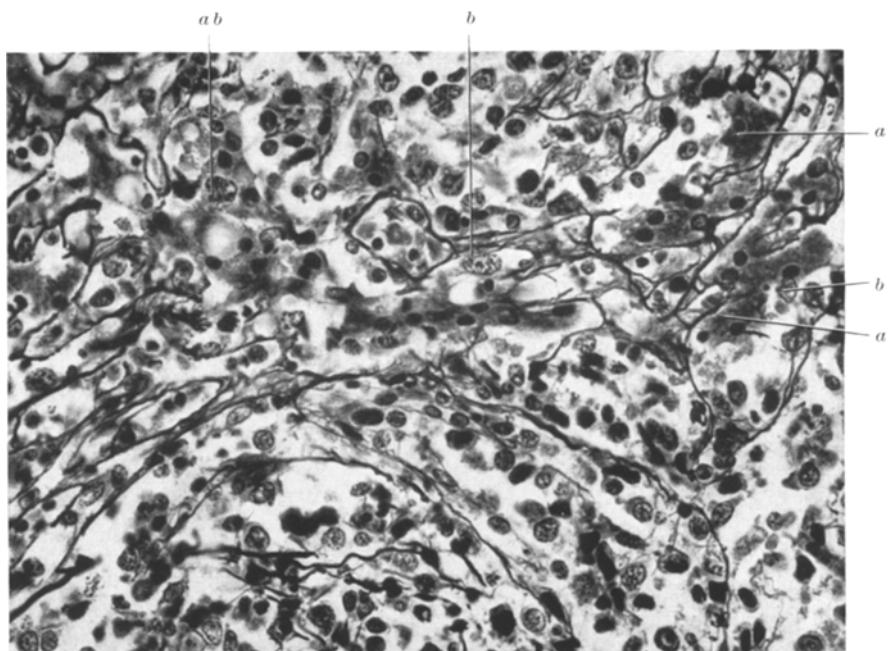


Abb. 4. Fall 3: Leber Gomori, Vergr. 400mal. Aggressives Wachstum der retikulären Zellen. Umbau der Gitterfaserstruktur. Faserbelag an einzelnen Leberzellen fehlend (*a*); Tumorzellen ins Parenchym eingebuchtet (*b*)

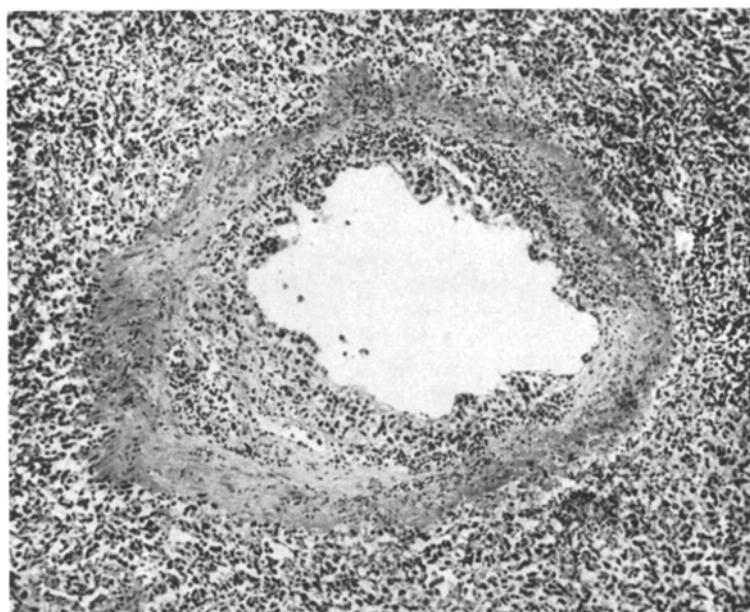


Abb. 5. Fall 3: Milz H.-E., Vergr. 100mal. Intimainfiltrat in einer Trabekelarterie mit intaktem Endothel

*Knochenmark.* Herdförmige Wucherungen aus sehr polymorphen Zellen im Gallertmark der 1. Rippe.

*Niere.* Multiple kleinere und größere Herde im Nierenparenchym, welche zwischen die Kanälchen vordringen und diese komprimieren. Deutliche Zellpolymorphie. Kompression und Auflösung der Kanälchen und Glomerula. Organ- und Gitterfaserstruktur im Bereich der Herde vollständig zerstört, aufgelockert und umgebaut. In den intertubulären Capillaren nicht selten große Ansammlungen von Tumorzellen. Nierenbecken ganz vom Tumor ausgefüllt, Fettzellen zum Teil



Abb. 6. Fall 3: Nebenniere H.-E., Vergr. 100mal. Intimainfiltrat in der Zentralvene, mächtige Polsterbildung

noch erhalten, zum Teil geschrumpft (komprimiert). Deutliche perivasculäre Tumorherde. Venenwand- und Intimainfiltrate.

*Nebenniere.* Herdförmige, perivasculäre, aggressive Wucherungen in Rinde und Mark, Tumorgrenze oft parallel den Zellreihen der Rinde. Starke Polymorphie, Mitosen, Riesenzellen, Intimainfiltrate (Abb. 6).

*Hoden.* Perivasculäre Verdichtung und pallisadenartige Anordnung der polymorphen Tumorzellen zwischen den Hodenkanälchen, deren Basalmembran nicht selten durchwachsen ist. Viele komprimierte und nekrotische Kanälchen im Innern der Herde. Mehrkernige Riesenzellen, Mitosen.

*Harnblase.* Vollständige Infiltration der ganzen Wandung durch Tumorzellen; Knoten bindegewebig begrenzt.

*Tonsille.* Große Tumorknoten, die an mehreren Stellen das Epithel erreichen, dessen Basalmembran hier und da zerstört ist. Riesenzellen, Mitosen. Relativ scharfe Grenze zwischen normalem Gewebe und Tumor, meist entlang kräftiger Bindegewebssepten.

*Duodenalstumpf.* Im Bereiche der Tumorknoten alle Wandschichten infiltriert und Schleimhaut zerstört.

*Lunge.* Acinös-nodöse, abgekapselte Tuberkulose mit altem käsig-nekrotischem Zentrum und schwach entwickeltem Granulom. Im Lungenblut oft reticuläre Zellformen, nirgends Tumorknoten oder Zellansammlungen. Auf einem anderen Schnitt in Pleuranähe ein sehr polymorphzelliger, perivasculärer Tumorherd, dessen Gitterfasergerüst dicht erscheint. Alveolen in diesem Bereich ganz von Tumorzellen (faserfreie Wucherung!) erfüllt. An einer dritten Stelle in der Umgebung von Bronchiektasen mehrere Tumorknoten; Venen oft ganz mit Tumorzellen ausgefüllt und Gefäßwände an mehreren Stellen durchwachsen.

*Muskulatur.* Tumorknoten an Muskelfascien scharf begrenzt. Muskulatur am Rande der Herde in Faserbündel, weiter zentral aber bis zu den einzelnen Fasern aufgespalten. Gitterfasernetz locker und spärlich.

*Schädel und Kopfschwarte.* Starke Zellpolymorphie, osteoklastische Zerstörung des Knochens, deutliche perivasculäre Infiltrate, die zum Teil miteinander konfluieren.

**Pathologisch-anatomische Diagnose** (Auszug). Generalisierte Retothelsarkomatose nach Entfernung eines primären Retothelsarkomes des Magens vor 3 Jahren. Ausgedehnte Sarkomatose der Lymphknoten im Gebiet der rechtsseitigen jugularen und cervicalen Gruppen, neben geringerem Befall fast aller Lymphknoten des Körpers. Umschriebene Retothelsarkombildung im Duodenalstumpf. Sehr starke Stenose der einen Gastro-Enterico-Anastomosenstelle mit großem Geschwür im Magenrest. Diffuse Sarkomatose des Epikards, Einwachsen des Tumors in den re. Vorhof. Einzelne Schleimhautherde im li. Hauptbronchus. Ausgedehnte Herde in beiden Nebennieren, in beiden Nieren, im Nierenbecken, in den Ureteren, in der Harnblasenschleimhaut und in beiden Hoden und Nebenhoden. Faustgroße Herde und viele kleine, kirschkerngroße, neben beginnender leukämischer Infiltration der Leber. Diffuse Sarkomatose der Milz. Große osteoklastische Herde der Schädelbasis, Tumorknoten im re. Schilddrüsennappen. Altes, rechtsseitiges, tuberkulöses Pleuraempyem, einzelne ältere tuberkulöse Narbenherde der re. Spalte.

**Besprechung.** Bei einem 44jährigen Spengler war 3 Jahre vor der terminalen Retothelsarkomatose ein primäres Retothelsarkom des Magens entfernt worden, das ihm während 4 Jahren Beschwerden verursacht hatte. Nach  $1\frac{1}{2}$  Jahren erkrankte er an einer Pleuritis exsudativa rechts, nachdem schon bei der Operation eine Tuberkulose des Magens diagnostiziert worden war. Gleichzeitig traten Symptome eines Tumorrezidives im Duodenalstumpf auf, die sich bis zum Tode verstärkten.

Bei der Sektion fanden sich Sarkomknoten im Duodenal- und Magenstumpf, in den umgebenden Lymphknoten, in den Tonsillen und im Quercolon. Daneben bestanden weitere Herde in allen Lymphknotengruppen und in fast allen Organen des Körpers, die von perivasculären Infiltraten ausgingen. Die PEYERSchen Plaques waren nicht verändert. Histologisch fand sich eine sehr polymorphe, oft äußerst aggressive Wucherung großer reticulärer Zellen mit vacuolisiertem Protoplasma und atypischer Kern-Plasma-Relation. Zahlreiche pathologische Mitosen und Riesenzellen unterstreichen den sarkomatösen Charakter der Erkrankung. Die Riesenzellen erinnern sehr stark an STERNBERGSche Formen.

Die einzelnen Herde liegen perivasculär, dringen zerstörend in die Umgebung vor, und konfluieren oft. Die Gitterfaserstrukturen sind in ihrem Bereich vollständig umgebaut und aufgelockert, ohne daß man eine Faservermehrung nachweisen könnte. Die Fasernetze sind in den einzelnen Organen sehr unterschiedlich dicht. Dabei läßt sich eine Parallele zur Dichte des Fasernetzes im unveränderten Gewebe nachweisen. In der Lunge liegen die Gitterfasern relativ dicht, in den Lymphknoten dagegen sind sie nur gering entwickelt — sowohl im normalen, als auch im sarkomatös veränderten Gewebe —, während sie in den Lungenalveolen ganz fehlen.

Das periphere Blutbild zeigte zur Zeit der Operation Monocytenwerte, die an der oberen Grenze der Norm waren, bei normal zusammengesetztem Sternalmark. Erst terminal, nachdem die Beschwerden des Tumorrezidives schon lange bestanden, schwollen die Lymphknoten an und zeigten histologisch das Bild eines Retothelsarkomes, während im Sternalmark auch damals noch keine pathologischen Zellen gefunden wurden (nur herdförmige Durchsetzung des Knochenmarkes bei der Sektion!). Im Verlauf der letzten Monate nahmen die Leukocytenwerte zu, wobei vor allem die Lymphocytenzahlen anstiegen und auch pathologische reticuläre Zellen ausgeschwemmt wurden. Terminal betrugen die Eiweißwerte des Blutes nur noch 3,5 g-% bei einem Albumin-Globulin-Quotienten von 1,0. Dieser Befund läßt sich wohl durch die andauern den, während der letzten Monate gehäuften Durchfälle zusammen mit der starken Zerstörung der Körperorgane erklären.

Da das Retothelsarkom des Magens nicht vollständig entfernt werden konnte, entwickelte sich wahrscheinlich vom Rezidiv im Duodenalstumpf aus eine Retothelsarkomatose der meisten Organe. Analoge Fälle wurden von AHLSTRÖM (Fall 1) und HODLER (Fall 3) beschrieben. Beim 4. Fall von ROULET (1947) begann die tödliche Generalisation sogar erst 12 Jahre nach der Entfernung eines Retothelsarkomes eines linksseitigen Inguinallymphknotens.

#### Fall 4

53jähriger Verladearbeiter, 1939 Nitrobenzolvergiftung; seit Februar 1954 zunehmende Müdigkeit. Abends Temperaturen von 37—39°. Nachtschweiß. Penicillin, Elkasin ohne Wirkung. 17. 3. 54: Rö. auf Tbc-Station negativ. Appetit schlecht, starker Durst, Gewicht konstant. 22. 3. 54 Spitaleintritt: Rachen diffus gerötet. Leber überragt Rippenbogen um 1—2 Querfinger. SR 7/18 mm. Takata negativ.

*Blutbild* 30. 3. 54. Hb 65%, Erythro 3,6 Mill., FJ 0,8, Leuko 5000, Stab 25, Segm 31,5, Eosino 1,5, Baso 0,5, Mono-Plasma-Lympho 12, atypische reticuläre Zellen 29,5. Agglutinationen auf Ty, Paraty, Bang, Dys. negativ. Blutkulturen 2mal negativ, Tbc negativ. 24. 3. kleine Ulcera im Pharynx, Lymphknoten o.B. 2. 4. Auftreten eines flachpapulösen Exanthems, nicht juckend, blaßrot. 6. 4. Bronchopneumonisches Infiltrat. 600000 E Penicillin ohne Einfluß auf Temperatur.

**Hautschnitt.** Unter unverändertem Epithel im Corium zahlreiche, ziemlich dichte perivasculäre Infiltrate aus lymphocytären, histiocytären und reticulären Zellen: „monohistiozytäre Retikulose“.

**Sternalpunktion.** Lose eingestreute, atypische ziemlich große Zellen mit blauem, meist ungranuliertem Protoplasma und polymorphen, monocytärenähnlichen Kernen. Zellgrenzen oft unscharf. Chromatinstruktur locker, oft abnorme Nucleolen. Keine größeren, zusammenhängenden Verbände. 8. 4. Papeln werden zahlreicher, Tod.

**Sektion SN 505/54.** (Abgekürztes Protokoll.) Multiple, erbsengroße, flache, derbe Erhebungen, teils von Hautfarbe, teils etwas rötlich, über den ganzen Körper verteilt mit Ausnahme des Gesichtes. **Herz** (270 g) sehr schlaff, Myokard braunrot. Tonsillen stark zerklüftet, derb. Im oberen Abschnitt der Speiseröhre beetförmige, gelbliche Einlagerungen in der Schleimhaut von etwa 2:0,5 cm Größe, neben einigen kleineren. Im unteren Teil multiple flache Defekte von etwa  $\frac{1}{2}$  cm Durchmesser. Am Kehldeckel ebenfalls zwei Defekte. Oberhalb der Bifurkation der Trachea beetartige, flache, gelbliche Einlagerungen von 3:2 cm. **Schilddrüse:** re. taubeneigroßer Knoten, dunkelrot, unscharf begrenzt, daneben mehrere kleinere, graurote, homogene Knoten. Li. gleiche, haselnußgroße Herde. **Leber** (1600 g) überragt Rippenbogen um 3 Querfinger, normale Läppchenzeichnung. **Milz** (270 g): Konsistenz vermehrt, Gewebe dunkelblaurot, Follikel- und Trabekelzeichnung deutlich. **Nieren** (320 g): Oberfläche spiegelnd mit wenigen stecknadelkopfgroßen, grauen-grauroten Knötchen wie auch in Rinde und Mark. Rinden-Mark-Grenze unscharf. Im Colon ascendens mehrere oberflächliche, linsengroße Defekte in der Schleimhaut mit schwarzem Grund. Im unteren Dickdarm analoge Defekte, neben stecknadelkopfgroßen, schwärzlichen Einlagerungen in der Schleimhaut. **Gehirn** (1360 g) ohne Veränderungen. **Lymphknoten:** Hiluslymphknoten schwarz, Schnittfläche homogen, weizenkorn-, erbsengroß. Bifurkationsknoten erbs-, haselnußgroß, schwarz, homogen, weich. Axilläre Knoten nicht vergrößert, paraaortale, mesenteriale und inguinale Knoten weizenkorngroß, homogen.

**Histologische Untersuchung.** *Lymphknoten.* Diffuse Vermehrung reticulärer Zellen, nur vereinzelt Follikel, die aber auch schon von Tumorzellen infiltriert sind. Häufig 2–3kernige Riesenzellen vom STERNBERGSchen Typus; keine Zellverbände. Randsinus erhalten, starker Sinuskatarrh mit viel desquamierten Endothelzellen, reticulären Zellen, Lympho-, Leuko- und Erythrocyten. Kapsel aufgelockert. Einzig die inguinalen Lymphknoten zeigen normalen Aufbau bei leichter, diffuser Vermehrung reticulärer Elemente und vereinzelten 2kernigen Riesenzellen. Gitterfasernetze sehr locker, aber unverändert.

**Milz.** Pulpa sehr stark hyperämisch, MALPIGHISCHE Körperchen auffallend klein, unscharf begrenzt. Leichte reticuläre Durchsetzung. Sehr selten mehrkernige Riesenzellen.

**Leber.** Aufbau unverändert. GLISSONSche Dreiecke zart, nicht verbreitert. KUPFFERSche Sternzellen nicht gewuchert. Im peripheren Blut oft große reticuläre Zellen.

**Tonsille.** Unscharf begrenzte, reticuläre Herde. Lymphfollikel gut ausgebildet.

**Kehldeckel und Oesophagus.** Epithel streckenweise fehlend, an einer Stelle diphtheroide Beläge; zum Teil diffuse, lockere Infiltration der Submucosa bis an die Muskulatur, bzw. den Knorpel, zum Teil Knotenbildung. Perivasculäre Verdichtung des Zellteppichs. Polymorphie, vereinzelt Riesenzellen.

**Magen und Dickdarm.** Infiltration der Muscularis mucosae, der Schleimhautfalten und der Submucosa mit polymorphen, reticulären Zellen, vereinzelt mehrkernige Riesenzellen. Muskulatur unverändert. Perivasculäre Infiltrate; Solitärknötchen erhalten.

*Niere.* In beiden Nieren multiple, interstitielle, perivasculäre Herde von aggressivem Charakter, in denen oft Blutungen aufgetreten sind, unscharf begrenzt. Deutliche Polymorphie mit mehrkernigen Riesenzellen. Gitterfaserstruktur im Bereich der Herde aufgelöst und in unregelmäßiges Netz umgewandelt.

*Nebenhoden und Hoden.* Infiltration der Kapsel mit reticulären, sehr polymorphen Zellen, die zum Teil zwischen die Windungen des Ductus epididymidis vordringen (Aufsplitterung der glatten Muskulatur). Tumorherde vor allem perivasculär mit Auflockerung der Gitterfaserstruktur.

*Haut.* Multiple, unscharf begrenzte, polymorphe Infiltrate reticulärer Zellen im Corium. Kerne unregelmäßig geformt, häufig pyknotisch. Vereinzelt Riesenzellen vom STERNBERGSchen Typus. Herde deutlich perivasculär. In ihrem Bereich Gitterfaserstruktur völlig umgewandelt und aufgelockert, Bindegewebe zerstört und Basalmembran des Epithels etwas aufgelockert.

*Herz.* Unschärfe begrenzte, polymorphe, reticuläre Herde zwischen den Muskelfasern, zum Teil mit Zerstörung derselben.

*Aorta abdominalis.* Atheromatöses Polster von polymorphen, reticulären Zellen infiltriert.

*Knochenmark.* Sehr polymorphe, reticuläre Herde mit Mitosen, großen geblähten Kernen mit 1–2 Nucleolen, bei erhaltener Erythro- und Leukopoese. Viel Megakaryocyten, die sich durch ihr weniger kompaktes Cytoplasma von den mehrkernigen Riesenzellen unterscheiden. Fettmark zerstört und infiltriert.

*Lunge.* Peribronchial und zum Teil auch interstitiell reticuläre, perivasculäre Infiltrate bis in die Alveolarsepten hinein mit dichtem, umgebautem Gitterfaserbett.

*Schilddrüse.* Interstitielle Herde in Strumaknoten, unscharfe Begrenzung, destruierendes, großzelliges Wachstum, starke Polymorphie, vereinzelt Riesenzellen.

**Pathologisch-anatomische Diagnose** (Auszug). Monohistiocytäre Retikulose. Knötchenförmige, papillomatöse Retikulose der Haut des ganzen Körpers mit Ausnahme des Gesichtes. Zahlreiche tumorförmige Retikuloseherde beider Nieren. Herdförmige und diffus ausgebreitete Retikulose der Speiseröhre, des Kehlkopfes, des Magens, des Pankreas, der Schilddrüse, im interstitiellen Fettgewebe des Nebenhodens, der Nebennieren- und Hypophysenkapsel, in atheromatös-thrombotischen Auflagerungen der Aorta, im Interstitium der Lunge, sowie im Myokard. Reticuläre Wucherungen in mehreren Lymphknoten, sowie in Tonsillen, Milz und Knochenmark. Teilweise pigmentierte, lenticuläre Geschwüre des Coecum und des Colon ascendens. Ulcerationen des Kehldeckels und der Speiseröhre.

**Besprechung.** Ein 53jähriger Verladearbeiter wurde 2 Monate vor seinem Tode vorerst durch erhöhte Temperaturen, Nachtschweiße und Müdigkeit geplagt. Die Fieberschübe wiederholten sich ohne nachweisbare Ursache. Erst das Blutbild und die Sternalpunktion mit ihrer starken Vermehrung reticulärer Elemente und die perivasculären, reticulären Hautinfiltrate, die während der letzten Tage immer zahlreicher aufschlossen, führten schon klinisch zur Diagnose einer monohistiocytären Retikulose.

Bei der Sektion fanden sich in den meisten Organen kleine reticuläre Herde, die zumeist von einem zentralen Gefäß durchzogen waren. Daß sich diese perivasculären Infiltrate bei längerer Dauer der Krankheit äußerst aggressiv ausgebrettet und zur Zerstörung der befallenen Organe

geführt hätten, lässt sich am besten an den Veränderungen in der Niere erkennen. Im Bereich der Herde fehlt nicht nur das ehemalige Nierenparenchym, sondern auch das Gitterfasernetz ist vollständig umgebaut, in feine Fäserchen aufgesplittet und lässt die ehemalige Struktur nirgends mehr erkennen.

Im Gegensatz zu den übrigen in dieser Arbeit veröffentlichten Fällen, in denen die reticulären Wucherungen ausnahmslos vor allem in Leber, Milz, Knochenmark und Lymphknoten lokalisiert waren, zeigt die Leber hier überhaupt keine Zeichen einer reticulären Infiltration. Die GLISSON-schen Dreiecke sind zart und nicht verbreitert. Auch in Milz und Knochenmark sind die Veränderungen nur wenig markant, während sich die Hauptmasse der Neoplasie in perivasculären Herden vor allem der Haut, aber auch anderer Organe findet. Eine Erklärung für diese Unterschiede in der Lokalisation ließ sich nicht finden.

Ein ähnlicher Fall wurde kürzlich von BURCKHARDT beschrieben, dessen Verlauf sich über  $\frac{3}{4}$  Jahre hinzog und bei dem Knochenmark, Milz und Leber frei von Infiltrationen waren. Zuerst waren rote Flecken aufgetreten, die sich von den Waden her über den ganzen Körper ausbreiteten. Im peripheren Blut wurden keine reticulären Zellen gefunden. Die Senkungsreaktion war leicht erhöht, bei einem verbreiterten Koagulationsband nach WELTMANN von 1—8. Die Bluteiweißwerte waren außer einer leichten Vermehrung der Globuline auf Kosten der Albumine normal.

Ob diese, unserem Fall sehr ähnlichen Veränderungen als einfache, systematisierte Hyperplasie der reticulären Zellen speziell der Haut und nicht im Sinne eines Neoplasmas zu deuten sind, scheint uns sehr fraglich. Vor allem befriedigt die Erklärung der Herde in Hoden, Nebenhoden, Orbita und Pharynx als an anderer Stelle aufgetretene autochthone Hyperplasien nicht. Wir möchten diesen Fall viel eher als Beispiel einer Retikulose betrachten, die von den Gefäßscheiden ausgehend noch zu keinen weiteren Organherden außer den genannten geführt hatte.

Beide Fälle sind charakterisiert durch umschriebene, noch diskrete Wucherungen der lymphoiden Formationen des Rachens und der perivasculären Indifferenzzonen, z. B. in der Haut, wo sich die Hauptmasse der Neoplasie ausgebreitet hatte. Sie bilden einen starken Gegensatz zu jenen Retikulosen, die vorwiegend durch Wucherungen in Lymphknoten, Leber und Milz gekennzeichnet sind.

### Fall 5

55jähriger Vertreter, Juli 1953 Spitalaufenthalt wegen submandibulärer, axillärer und inguinaler Lymphknotenschwellung, die damals seit 4 Monaten bestanden. Milz 2—3 Querfinger unter dem Rippenbogen, Leber nicht vergrößert, Tonsillen stark hypertrophisch.

*Blutbilder.* 7000—12300 Leuko, bei 8—11% Mono, 20—30% Lympho, Hb 100%, SR 12/42. Albumin 3,47 g-%, Globulin 3,18%. A/G 1,09.

*Lymphknotenexcision* 14. 7. 53. EN 6842/53. Diffuse, knötchenförmige Wucherungen in Rinde und Mark in Gruppen von 5—6 großen, protoplasmareichen Reticulumzellen mit reichlichen Vacuolen; rund bis ovale Kerne mit deutlichem Chromatingerüst und äußerst scharfer Kernmembran. Keine Mitosen. Beziehungen dieser Zellen zum Gitterfasernetz deutlich. Lymphfollikel fehlen. Patient damals in unverändertem Zustand entlassen. Nov.-Dez. 1953: Ulcus ventriculi; Milztumor nicht mehr nachweisbar. Herbst 1954 Vergrößerung und Druckschmerhaftigkeit der inguinalen Lymphknoten. Nov. 1954: Pneumonie li. Unterfeld, mit Penicillin geheilt. Lymphknoten-, Leber- und Milzschwellung. Widerwillen gegen Nahrung, keine Ulcusbeschwerden. SR 45/75 mm. Ges.-Eiweiß 6,06 g-%, Albumin 1,76 g-%, Globulin 4,3 g-%, A/G 0,4.

Erneute Fieberschübe anfangs Dezember. Antibiotica wirkungslos. Mit Cortison Abnahme der Drüsenschwellung, Temperatur unverändert hoch. Ab 18. 12. täglich zwei Ampullen Butazolidin intramuskulär. Temperatur fiel sofort auf normale Werte, Lymphknoten nochmals kleiner. Leider trat eine Agranulozytose auf, worauf das Butazolidin abgesetzt wurde. Anschließend Temperaturanstieg. Exitus 27. 12. 54.

*Blutbilder.* Hb sank von 80% am 6. 12. auf 46% am 23. 12. Leuko fielen von 5600 auf 1050. Die Verteilung blieb ungefähr in allen Blutbildern gleich: um 75% Leuko (Stab + Segm), um 5% Lympho, 10% Mono, und um 10% ungranulierte, monocytoide Zellen.

*Sektion SN 1584/54.* (Abgekürztes Protokoll.) Leichte Vergrößerung (Kirschengröße) aller Lymphknoten des Körpers mit homogener, weißlicher-rosafarbiger Schnittfläche. *Leber* (1760 g): schmutzig rote Schnittfläche, deutliche Läppchenzeichnung. *Milz* (870 g): verminderte Konsistenz, sehr zerfließliche Pulpa, Gewebe brüchig. Zeichnung nicht zu erkennen. *Niere* (290 g): in der glatten Oberfläche stecknadelkopfgroße, weiße Knoten. Im *Oesophagus* kleine Verdickungen der Schleimhaut. *Magen*: in Pylorusnähe eine sternförmige Einziehung. Dünnd- und Dickdarm ohne Veränderungen. In der li. Pleurahöhle 350 cm<sup>3</sup>, in der re. 450 cm<sup>3</sup> seröser Flüssigkeit. Pleura spiegelnd. Li. (800 g) und re. *Lunge* (910 g): Konsistenz besonders im Unterlappen vermehrt, Saftgehalt erhöht, Luftgehalt herabgesetzt.

**Histologische Untersuchung.** *Lymphknoten.* Struktur vollständig zerstört, noch Reste des Randsinus, der mit retikulären Zellen angefüllt ist; Lymphfollikel fehlen. Knoten diffus von gewucherten, retikulären Zellen durchsetzt, 14—28 μ groß, einzeln oder in Gruppen, Kernmembran scharf, 1—2 Nucleolen. Kernform länglich-oval oder nierenförmig, hie und da auch sprossend, fast wie Kerne von STERNBERGSchen Riesenzellen (Abb. 7). Vereinzelt mehrkernige Elemente. Dazwischen sehr viel Lymphocyten eingestreut. Kapsel und umgebendes Fettgewebe an mehreren Stellen infiltriert. Gitterfasengerüst reichlich entwickelt, so daß oft das Bild einer Kollagenisierung und fibrösen Verödung entsteht (besonders axillär). Fasernetze sehr engmaschig und die gewucherten Zellen dicht umspinnend.

*Zungengrund.* Große, folliculäre Wucherungen retikulärer Zellen im ursprünglich lymphatischen Gewebe, oft mit lappigen, spiegelbildlich gestalteten Kernen, Typus Sternberg. Daneben Lymphocyten, reichlich Plasmazellen und nur wenig nichtveränderte Reticulumzellen. Gitterfasengerüst unverändert.

*Tonsillen.* Keine Lymphfollikel. Diffuse Reticulumzellwucherung mit Neigung zu Riesenbildung. Lymphocyten o. B.

*Leber.* In GLISSONSchen Dreiecken überall kleine Herde aus großen, atypischen, retikulären Zellen, die auch in den Sinusoiden einzeln oder in kleinen Gruppen

anzutreffen sind. KUPFFERSche Sternzellen nicht gewuchert, manchmal vacuolär mit Phagocytose von Kerntrümmern. Gitterfasergerüst im Bereich der GLISSON-schen Dreiecke aufgelockert.

**Milz.** Äußerst blutreiches Gewebe. Durchsetzung der ganzen Pula mit großen, sehr polymorphen, reticulären Zellen. Nur selten Lymphocyten. Um die Arteriolen mantelförmige Infiltrate gewucherter Zellen.

**Knochenmark** (Femur). Unregelmäßige Durchsetzung mit großen, reticulären Zellen. Von Knochenmarksriesenzellen unterscheiden sich die reticulären Riesenzellen im Giemsapräparat durch die Beschaffenheit des Cytoplasmas: deutlich

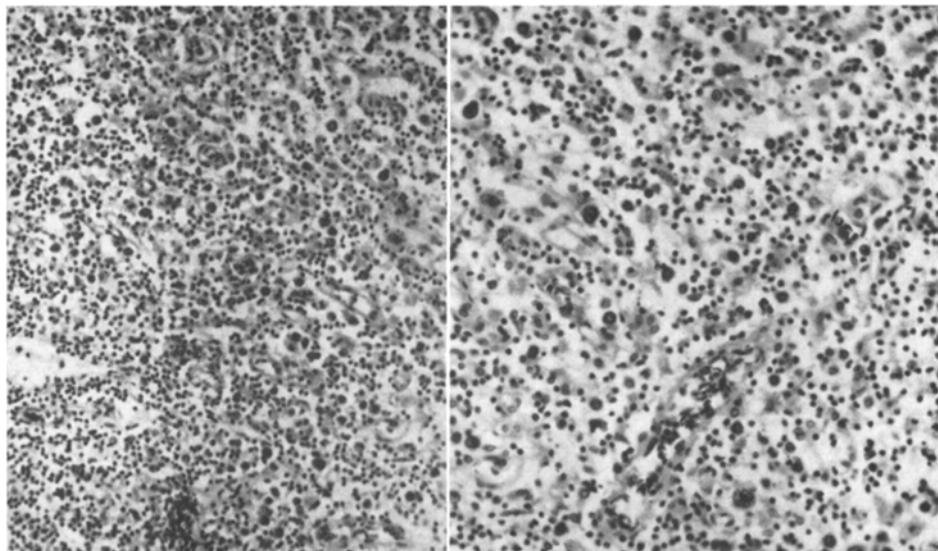


Abb. 7. Fall 5: inguinaler Lymphknoten H.-E., Vergr. 150mal (links) und 200mal (rechts). Fleckförmige Durchsetzung von Rinde und Mark, zum Teil mit Riesenzellen (ähnlich STERNBERGSchen Riesenzellen)

acidophil in Megakaryocyten, meistens basophil in Tumorzellen. Auch Kerne verschieden: In Tumorzellen oft hell, mit locker verteiltem Chromatin und nicht selten Mitosen, die in Megakaryocyten fehlen.

**Pathologisch-anatomische Diagnose** (Auszug). Polymorphzellige Retikulose. Starke reticuläre, polymorphzellige Durchsetzung der axillären und besonders der inguinalen Lymphknotengruppen, vielfach mit Sklerose und Hyalinose. Ähnliche Veränderungen der cervicalen, ilicalen und mesostenialen Lymphknoten, in geringerem Maße und in fleckiger Weise der bronchialen, trachealen und lumbalen Lymphknotengruppen. Diffuse reticuläre Wucherung in der Milz mit weitgehender Lockerung des Parenchyms, Atrophie der Milzfollikel. Anämischer Infarkt der Milz. Starke Retikulose der Tonsillen; kleine reticuläre Herde in beiden Nieren, in GLISSONSchen Dreiecken der Leber. Geringfügige, fleckige Retikulose des Knochenmarks. Schläaffe, hypostatische Pneumonie des re. Unterlappens, leichte hämorrhagische Bronchitis. Oligämie des Myokards bei trüber Schwellung.

**Besprechung.** Ein 55jähriger Vertreter starb an einer polymorphzelligen Retikulose im Sinne AHLSTRÖMs, nachdem  $1\frac{1}{2}$  Jahre vorher als

erstes Symptom Lymphknotenvergrößerungen festgestellt worden waren. Terminal waren alle tastbaren Lymphknoten mehr oder weniger geschwollen, daneben bestand eine deutliche Leber- und Milzschwellung. Unter Cortison verkleinerten sich die Lymphknotentumoren wohl etwas, verschwanden aber erst unter Butazolidin fast ganz. Gleichzeitig entfieberte der Patient innert weniger Stunden, während Antibiotica und Cortison die erhöhte Temperatur nicht zu senken vermochten. Terminal betrug die Senkungsreaktion 45/75 mm, bei starker relativer Vermehrung der Globulinfraktion und bei ungefähr 10% Monocyten und ebenso vielen reticulären Zellen im peripheren Blut.

Die Ursache der terminalen Agranulocytose konnte nicht mehr geklärt werden. Wahrscheinlich handelt es sich um eine toxische Markschädigung, da das Knochenmark bei der histologischen Untersuchung nur fleckig von reticulären Zellherden durchsetzt war, neben denen sich die normalen Reifungsstadien der Erythro- und Leukopoese fanden. Wahrscheinlich ist die starke Sklerosierung und Fibrose der Lymphknoten auf die Einwirkung des Butazolidins zurückzuführen.

Nachdem das Butazolidin abgesetzt worden war, seine antiphlogistische und antiinfektiöse Wirkung also in Wegfall kamen, während auf der anderen Seite das geschädigte Knochenmark auf die Infekte nicht mehr mit seiner Abwehr reagieren konnte, begannen sofort neue Fieberschübe, die rasch zum Tode führten.

Bei der Lymphknotenexcision vom 14. 7. 53 ( $1\frac{1}{2}$  Jahre vor dem Tode) fand sich eine diffuse, knötchenförmige Wucherung von Retikulumzellen, die in kleinen Gruppen von 5—6 Zellen angeordnet lagen. Im Sektionsmaterial zeigten die weniger befallenen Lymphknoten ein ähnliches Bild, während die anderen Gruppen durch die gewucherten Zellen vollständig umgebaut und in ihrer Struktur zerstört waren. Es könnte daraus wohl auf eine metastatische Ausbreitung geschlossen werden. Da die Herde sich aber meist in Form perivasculärer Zellmäntel finden, glauben wir, daß es sich eher um Wucherungen handelt, die von den perivasculären Indifferenzzonen ihren Ausgang nehmen.

In der Ausbreitung der Erkrankung entspricht dieser Fall am ehesten dem zuerst beschriebenen. Beiden gemeinsam ist die unterschiedliche Durchsetzung der einzelnen Lymphknotengruppen, ferner die Wucherungen am Zungengrund und in den Tonsillen. In der Leber sind die GLISSONSchen Dreiecke durch die Retikulose verbreitert, ohne aggressiven Charakter aufzuweisen, während in der Milz sich die Herde vor allem periarteriell im Bereich der ehemaligen Lymphfollikel finden (ROULET 1947). Niere und Knochenmark sind in beiden Fällen in ähnlicher herdförmiger Weise befallen.

Die Gitterfaserstrukturen sind aber nur wenig aufgesplittert und kaum umgebaut. Ebenso ist in den parenchymatösen Organen die

Wucherung nur infiltrativ, komprimierend und nicht aggressiv, zerstörend.

Die ulcerösen Prozesse in der Speiseröhre und in den Luftwegen erinnern stark an die Befunde von ROHKRÄMER, der bei einem 17jährigen Mädchen eine aleukämische Retikulose über 1 Jahr klinisch verfolgen konnte. Dort begann auch erst terminal, zusammen mit einer Agranulozytose von nur wenigen Hundert Leukocyten, eine akute fieberhafte Erkrankung, die durch Ulcera im Bereich der Schleimhäute und durch Hautphlegmonen bedingt war. Auch in unserem Falle lässt sich die terminale Temperaturerhöhung durch die Agranulocytose zusammen mit den Bronchopneumonien erklären.

### Diskussion

Bei der Retikulose und beim Retothelsarkom sind die Wucherungen grundsätzlich gleich aufgebaut. Sie bestehen aus den schon oft beschriebenen, großen, syncytial verbundenen Zellen, die sich wahrscheinlich postmortal bei schlechter Fixation aus ihren Verbänden lösen und daher auch abgerundet erscheinen können. Bezuglich der feineren Cytologie liefern aus diesem Grunde nur Probeexcisionen brauchbare Bilder, worauf einmal mehr Gewicht gelegt wurde. Das wolkige, im Giemsabild rauchgrau-blau gefärbte Protoplasma, das manchmal ganz von Vacuolen durchsetzt ist, erscheint nicht selten ausgezogen, wobei seine Begrenzung in den Zellverbänden kaum zu erkennen ist. Die Kerne liegen meist exzentrisch und sind eingebuchtet oder nierenförmig; sie sind durch eine scharfe Kernmembran begrenzt, die das staubförmige Chromatin einschließt. Atypische Mitosen dieser Zellen mit Chromosomenversprengungen und mehreren Teilungsspindeln sind nicht selten, während die häufigen mehrkernigen Zellen durch ihre abnorme Größe auffallen. Sie sehen mit ihren wurstförmigen, kompakten, auf einem ungeordneten Haufen liegenden Kernen mit den hellen, acidophilen Nucleolen wie STERNBERGSche Riesenzellen aus (Abb. 7).

Diese Zellen breiten sich infiltrativ (Retikulose) oder aggressiv zerstörend (Retothelsarkom) zwischen den Parenchymzellen der Organe aus, die dadurch oft ganz zerstört und durch reticuläre Wucherungen ersetzt werden. Bei diesem cellulären Umbau wird die Struktur der Gitterfasernetze ebenfalls verändert. So liegen bei den Retikulosen die gewucherten Zellen zu Gruppen vereinigt, lose in den erweiterten Maschen der Fasernetze (Fall 1), im Unterschied zu den meisten Retothelsarkomen, bei denen die einzelnen Reticulumzellen den Fasern dicht anliegen, wobei in der Regel sehr engmaschige, satte Fasernetze auftreten (Fall 3).

Beim Vergleich der Gitterfasernetze der verschiedenen befallenen Organe sowohl bei Retikulosen als auch bei Retothelsarkomatosen

läßt sich immer wieder die unterschiedliche Dichte des Fasergerüstes hervorheben. So sind die Netze in der Lunge (Fall 3 und 4) sehr engmaschig, während sie z. B. in den Lymphknoten und in der Muskulatur der gleichen Beobachtung äußerst locker sind. Da aber die gesunde Lunge schon ein dichteres Gitterfasergerüst aufweist als die noch unveränderten Lymphknoten oder die Körpermuskulatur, so scheint eine Parallelität zu bestehen zwischen der Faserdichte im noch normalen und jener im durchwucherten Gewebe.

Wie stehen diese Befunde mit der von FRESEN wiederholt postulierten Faserneubildung durch die Reticulumzellen bei neoplastischen Prozessen in Zusammenhang? Um diese Frage weiter zu verfolgen, untersuchten wir am besten die histologischen Veränderungen in den einzelnen befallenen Organen in der Gitterfaserdarstellung: In der Leber konnten wir in allen beschriebenen Fällen (außer im 4., bei dem die Leber überhaupt unverändert war) verfolgen, wie die normalen, die epithelialen Zellbalken begleitenden Gitterfaserstrukturen durch die gewucherten Reticulumzellen in viele feinste Fibrillenbündel und Einzelfibrillen aufgesplittet werden. Dieser Umbau ist bei Retothelsarkomen (Fälle 2 und 3; Abb. 3 und 4) viel stärker und läßt die ehemalige Struktur nicht mehr erkennen als bei den sich eher infiltrativ und verdrängend ausbreitenden Retikulosen (Fälle 1 und 5).

In der Niere werden bei den Retikulosen die Fasergerüste der BOWMANSchen Kapseln durch die wuchernden Zellen aufgesplittet, wobei die oben beschriebenen Radstrukturen entstehen (Abb. 2). Der ehemalige Aufbau der Gitterfasernetze läßt sich aber noch deutlich erkennen, da die Faserbündel wohl aufgesplittet, aber nicht umgebaut werden. Im Gegensatz dazu wird bei Retothelsarkomherden und Metastasen das Parenchym wohl zunächst infiltriert und dissoziiert. Es erleidet jedoch bald einen Schwund. Die Geschwulstzellen breiten sich nun an seiner Stelle aus, ohne sich um die präformierten Faserstrukturen zu kümmern, sondern sie bauen, die vorhandenen Fasern dissoziierend, ein neues Gerüst auf.

Wir glauben, daß diese Befunde auch eine andere Deutung zulassen, nämlich folgende. Bei den Retikulosen bilden die wuchernden Reticulumzellen nicht immer neue Gitterfasersysteme, sondern sie dissoziieren die präformierten Fasernetze; sie splittern sie derart auf, daß unter Umständen eine Faserneubildung vorgetäuscht wird. Bei den primären Retothelsarkomen scheint dagegen nicht oder nur selten eine echte Faserneubildung vorzukommen, wobei dann wenigstens theoretisch zwischen der Aufsplitterung dickerer, normalerweise schon vorhandener Gitterfasern (analog der Auffaserung einer Schnur in feinste Fäserchen) und echter Neubildung Unterschieden werden müßte. Diese Vorstellungen werden außerdem durch die regelmäßige Verdichtung des Gitter-

fasernetzes um die Gefäße und in den Organkapseln gestützt, wo normalerweise schon mehr Silberfasern vorhanden sind.

Die nach wie vor ungelöste Frage der Generalisation reticulärer Wucherungen (RÖSSE, CRACIUN und URSSU) wurde durch die Vorstellungen AHLSTRÖMS stark bereichert, indem er auf die Möglichkeit histohomologer Metastasierung hinwies. Er fand unter anderem in mehreren Fällen von Retothelsarkomen runde Tumorherde im Knochenmark, die er als eben konfluierende Metastaseherde interpretierte. In unserem Material fanden sich in allen Fällen rundliche Tumorherde sowohl im Knochenmark, als auch in den anderen befallenen Organen, die wir zuerst als Metastasen deuteten.

Solche Herde sind bei den Retikulosen von Anfang der Erkrankung an, bei den Retothelsarkomen aber erst mit der Generalisation nachzuweisen, was deutlich aus den Ergebnissen der wiederholten intravitalen Knochenmarkpunktionen hervorgeht. Durch das konfluierende Wachstum der Herde entwickelt sich mit der Zeit eine homogene Wucherung, deren Entstehungsmechanismus sich nicht mehr ableiten läßt. Einzig die Tatsache, daß in einiger Entfernung größerer Herde Ansammlungen gewucherter Reticulumzellen vorkommen, kann noch darauf hindeuten, daß die großen Herde durch Konfluenz kleiner entstanden sind.

In den hier veröffentlichten Fällen entstanden die Organinfiltrate fast immer auf eine einheitliche Art. Untersucht man sowohl die Niere, die Haut, den Hoden, als auch das Knochenmark und die Milz oder sonst ein Gewebe, so wird in der Mitte der Infiltrate und zuweilen auch der kleinsten, stets ein kleineres Gefäß (in der Regel eine Arteriole) nachgewiesen. Von der Adventitia aus scheint die Wucherung ihren Ausgang zu nehmen, wie wenn hier die perivasculären Indifferenzzonen in Wucherung geraten wären.

Handelt es sich bei diesen perivasculären Herden um „histohomologe Metastasen“ oder sind sie der Ausdruck einer systemartigen Wucherung des reticulären Systems, die auch von den Gefäßscheiden ihren Ausgang nehmen kann? Diese letztere Ansicht wird von FRESEN postuliert, da nach seiner Meinung das reticuläre System mit den adventitiellen und subendothelialen Indifferenzzonen den ubiquitären, formal undifferenziert gebliebenen Rest des fetalnen Mesoderms darstellt. Die Analyse unserer Fälle bestätigt eigentlich diese Auffassung.

Die Ergebnisse experimenteller Untersuchungen von J. und TH. GILLMAN und Mitarbeitern, welche von MARSHALL nachgeprüft und bestätigt worden sind, unterstützen diese Vorstellungen. GILLMAN beobachtete an Ratten, denen wöchentlich  $0,5 \text{ cm}^3$  Trypanblau subcutan injiziert wurde, nach längerer Zeit die Entwicklung einer Retikulose, die von Leber, Milz, Lymphknoten und von den Gefäßen ausging. Wurde das Experiment nach der Entstehung einer Retikulose noch

weiter fortgesetzt, so entwickelte sich daraus unter Umständen ein Retothelsarkom. Unter der cancerogenen Wirkung — eine unspezifische Reizung wurde von GILLMAN und MARSHALL abgelehnt — des Trypanblau konnten demnach alle Übergänge von einer reaktiven über eine maligne Retikulose bis zum Retothelsarkom verfolgt werden und zwar parallel zur Dauer des Experimentes.

Derartige Befunde können als Argumente dafür verwendet werden, daß auch beim Menschen die Retikulose als Systemerkrankung mit multizentrischer Entstehungsmöglichkeit zu betrachten sei. Die unterschiedliche Lokalisation und Ausbildung der Herde läßt sich allerdings nicht in befriedigender Weise erklären, wie z. B. die vorwiegende Hautlokalisierung im 4. Fall oder bei den primären Hautretikulosen (vgl. BURCKHARDT, KLÜKEN und PREEU, GOTTRON u. a.). Ob dabei lokale Faktoren in Betracht zu ziehen sind, läßt sich wohl vermuten, aber in keiner Weise befriedigend begründen. Vom morphologischen Standpunkt sind im allgemeinen die Retikuloseherde so aufgebaut, daß man eine autochthone Entstehung annehmen muß; der perivasculäre Beginn, ausgerechnet im Bereich der Indifferenzzonen spricht eher für diesen Mechanismus als für eine metastatische Ausbreitung. Einzig die subendothelialen, oft polypoiden Neubildungen in den Venen könnten unter Umständen metastatisch aufgetreten sein, aber auch für diese Formationen können Argumente für ihre autochthone Entstehung angeführt werden (vgl. FRESEN). Demgegenüber muß für das Retothelsarkom eine echte Metastasierung angenommen werden, da es sich dabei um einen malignen Tumor mit umschriebenem Beginn handelt, der Metastasen in die meisten Organe setzen kann. Die Abgrenzung solcher Tochterherde von einer gleichzeitigen Begleitretikulose kann aber, wie hier unter anderem gezeigt wurde, sehr schwer, ja sogar unmöglich sein, wenn nicht die Befunde in allen Organen miteinander verglichen werden. Die soeben angeführten Gitterfaserbefunde dürften dabei unter Umständen den gewünschten Aufschluß geben.

Während bei den Retikulosen neben Lymphknoten, Leber, Milz und Knochenmark auch die perivasculären Indifferenzzonen, wie gezeigt wurde, oft gleichzeitig erkranken, sind Beobachtungen primärer Retothelsarkome, die perivasculär entstanden wären, eher selten. Neben den Fällen, die primär von Leber, Haut, Niere, Pleura, Schilddrüse, Synovialmembran und Lunge ihren Ausgang nehmen, beschrieb WERTHEMANN ein lymphoreticuläres Sarkom der Portio uteri bei chronischer Entzündung.

WILKE hat in verschiedenen Veröffentlichungen auf granulomatöse Wucherungen im Zentralnervensystem hingewiesen, die er zum Teil als primäre, lokalisierte Retothelsarkome des Gehirns deutete, die perivasculär entstanden sein sollen. GERHARTZ berichtet über ein primäres, fibrozelluläres Retothelsarkom der Leptomeningen und über ein primäres fibro-reticulo-syncytiales Retothelsarkom der

Gehirnrinde (Einteilung nach OLIVEIRA), die er von den Adventitiazellen der Gefäße ableitet. HURT hat die bei chronischen Entzündungen sehr häufig vorkommenden Neubildungen lymphoider Formationen mit Follikelentwicklung in letzter Zeit besonders untersucht und nachgewiesen, daß neue Lymphfollikel in der Regel perivasculär differenziert werden. In der Portio uteri des von WERTHEMANN veröffentlichten Falles ist die bösartige Wucherung ausgerechnet aus solchen metaplastisch entstandenen Lymphfollikeln hervorgegangen. In Analogie dazu stehen viele bei den Retikulosen hervorgehobenen Befunde, wie z. B. in unserem 3. Fall die exquisit follikuläre Zellneubildung im Gebiet der Lymphfollikel des Mastdarmes. Primäre Retothelsarkome der Schilddrüse entstehen ja auch aus neu gebildetem lymphatischem Gewebe, wie in einer demnächst erscheinenden Arbeit von M. A. MASSINI gezeigt werden soll.

Diese Befunde würden die Vorstellung unterstützen, daß die Retikulosen als neoplastische Systemerkrankungen aufzufassen sind, die von den lymphatischen Formationen und den perivasculären Indifferenzzonen ihren Ausgang nehmen, um von dort aus die einzelnen Organe zu infiltrieren und zu zerstören. Die Retothelsarkome dagegen scheinen nur aus präformierten oder neoplastisch gebildeten lymphatischen bzw. aus hämatopoetischen Geweben im allgemeinen (Knochenmark, Milz, Lymphknoten, Leber) entstehen zu können.

### Zusammenfassung

Nach der Besprechung von 5 Fällen von Retikulosen und Retothelsarkomen wurde der histologische Aufbau reticulärer Herde diskutiert. Während bei den Retikulosen die vorhandenen Gitterfasernetze aufgelockert werden, finden sich bei den Retothelsarkomen Bilder, die für den völligen Umbau der präformierten Faserstrukturen sprechen, ohne daß sich immer eine Faserneubildung erkennen ließe.

Anschließend wurden die Möglichkeiten der Generalisation reticulärer Wucherungen besprochen, wobei sich im eigenen Material bei den Retikulosen zumeist ein zentrales Gefäß in den Herden nachweisen ließ: ein Befund, der eher für eine systemartige Wucherung spricht. Diese Vorstellungen werden durch die experimentellen Forschungen von GILLMAN und MARSHALL unterstützt. Demgegenüber muß für das Retothelsarkom auch eine echte Metastasierung angenommen werden.

Schließlich wurde noch auf die seltenen primär perivasculären Retothelsarkome eingegangen, die von den vorhandenen oder z. B. durch chronische Entzündung neu gebildeten lymphoiden Formationen ausgehen.

### Literatur

- AHLSTRÖM, C. G.: Acta path. scand. (Copenh.) **10**, 241 (1933). — Virchows Arch. **301**, 49 (1938). — Beitr. path. Anat. **106**, 54 (1941). — APITZ, K.: Virchows Arch. **299**, 1 (1937); **304** (1939). — BADER, H.: Schweiz. Z. Path. **15**, 139 (1952). — BURCKHARDT, E. V.: Dermatologica (Basel) **109**, 310 (1954). — BYKOWA, O.: Fol. haemat. (Lpz.) **51**, 96 (1934). — CAZAL, P.: Acta haematol. (Basel) **7**, 68 (1952). — FRESEN, O.: Klin. Wschr. **1946**, 100. — Dtsch. med. Wschr. **1947**, 483. —

Virchows Arch. **315**, 672 (1948); **317**, 491 (1950); **323**, 312 (1953). — Verh. dtsch. Ges. Path. **35**, 171 (1951). — Acta haematol. (Basel) **6**, 290 (1951). — GERHARTZ, H.: Virchows Arch. **319**, 339 (1951). — GILLMAN, J. and TH. u. Mitarb.: S. Afric. J. Med. Sci. **13**, 47 (1948); **14**, 21 (1949); **16** (1951). — Clin. Proc. **8**, 222 (1949). — Semaine Hôp. **1951**, 1046. — Cancer (N.Y.) **5**, 792 (1952). — GRASSER, C. H.: Radiol. clin. (Basel) **22**, 265 (1953). — HEILMEYER, L., u. H. BEGEMANN: Blut und Blutkrankheiten. In Handbuch der inneren Medizin, Bd. 2. Berlin: Springer 1951. — HODLER, J.: Schweiz. Z. Path. u. Bakter. **13**, 297 (1950). — HURT, P.: Schweiz. Z. Path. u. Bakter. **16**, 954 (1953). — KLÜKEN, N., u. U. PREU: Beitr. path. Anat. **112**, 470 (1952). — LUMB, G.: Tumours of lymphoid tissue. Livingstone 1954. — LEICHER, F.: Z. klin. Med. **149**, 530 (1952). — LETTERER, E.: Frankf. Z. Path. **30**, 377 (1924). — MARSHALL, A. H. E.: J. of Path. **65**, 29 (1953). — MAYER, J., u. ST. WOLFRAM: Arch. f. Dermat. **181**, 327 (1940). — MEER, VAN DER, u. J. ZELDENRUST: Reticulosis and Reticulosarcomatosis. Leiden 1948. — MUNDT, E.: Z. klin. Med. **149**, 599 (1952). — NEUHOLD, R., u. ST. WOLFRAM: Beitr. path. Anat. **112**, 137 (1952). — OBERLING, CH., et M. GUÉRIN: Bull. du Cancer **22**, 1 (1933); **28**, 214 (1939). — Sang **8**, 892 (1934). — POTTER, J. S., and M. N. RICHTER: Arch. of Path. **15**, 198 (1933). — ROBB-SMITH, A. H. T.: J. of Path. **47**, 457 (1938). — RÖSSLE, R.: Beitr. path. Anat. **103**, 385 (1939). — ROHKRÄMER, H.: Z. klin. Med. **146**, 310 (1950). — ROHR, K.: Das menschliche Knochenmark. Stuttgart: Georg Thieme 1949. — ROTHE MEYER, A. und J. ENGELBRETH-HOLM: Acta path. scand. (København) **102** 61, 380 (1933). — ROULET, F. C.: Virchows Arch. **277**, 15 (1930). — Schweiz. Z. Path. Suppl. **10**, 88 (1947). — Verh. dtsch. Ges. Path. (37. Tagg) **1953**, 105. — SCHALLOCK, G.: Verh. dtsch. Ges. Path. (37. Tagg) **1953**, 86. — THANNHAUSER, S. J.: Lipoidoses. New York 1950. — UNGAR, H.: Beitr. path. Anat. **91**, 59 (1933). — WILKE, G.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **164**, 332 (1950). — Verh. dtsch. Ges. Path. (35. Tagg) **1951**, 151; (37. Tagg) **1953**, 259. — WERTHEIMANN, A.: Oncologica (Basel) **5**, 219 (1952). — WOLSTENHOLME, G. u. Mitarb.: Leukaemia research. Ciba Symposium Found. London 1954. — YUILE, CH.: Arch. of Path. **26**, 1036 (1938).

Dr. HANS-RUDOLF GRIEDER, Basel (Schweiz), Pathologisch-Anatomische Anstalt der Universität