

Aus dem Pathologischen Universitäts-Institut Leipzig (Direktor: Prof. Dr. med. H. BREDT) und der Medizinischen Universitätsklinik Leipzig (Direktor: Prof. Dr., Dr. med. h. c., Dr. med. h. c., Dr. rer. nat. h. c. M. BÜRGER)

Zur Frage Hodgkin-Sarkom oder Retothelsarkom

Von

WERNER JANSSEN und GERHARD WÜST

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 14. Mai 1956)

Obwohl das Wesen der Lymphogranulomatose (Lg.) bisher in keiner Weise befriedigend geklärt werden konnte und der Streit um die entzündliche oder neoplastische Natur dieser Krankheit noch nicht entschieden ist, hat sich in den letzten Jahren der Begriff des Hodgkin-Sarkoms in der Literatur bemerkenswert verbreitet. Allein schon die Verbindung eines Sarkoms mit dem Namen HODGKIN kann als Präjudizierung aufgefaßt werden und verlangt einen kurzen historischen Rückblick auf Entstehung und Begriffsbildung der von HODGKIN zuerst geschilderten Krankheit.

1832 beschrieb der Engländer HODGKIN unter dem Titel "On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen" an 7 Fällen eine Krankheit, die durch Fieber, Lymphknotenschwellung, Milztumor, hochgradige Abmagerung und tödlichen Ausgang gekennzeichnet war. 1856 wurde von WILKS eine Beschreibung ähnlicher Krankheitsfälle unter der Bezeichnung „Hodgkins disease“ veröffentlicht. Offenbar waren aber in beiden Mitteilungen die im Vordergrund stehenden Erkrankungen des Lymphknotensystems verschiedenartiger Natur, und VIRCHOW schrieb 1864 in seiner Abhandlung über die krankhaften Geschwülste, daß die „Hodgkinsche Zusammenstellung wenig kritisch ist, denn es finden sich darunter Tuberkulosen, krebssige und möglicherweise syphilitische Fälle und der Rest ist wenig genau beschrieben“; 1845 hatte er bereits davon die Leukämien, die oftmals ähnliche Erscheinungen bieten, abgetrennt. — In den folgenden Jahrzehnten war die verbleibende Gruppe von Lymphknotenkrankheiten das Feld mannigfacher Deutungsversuche. Aus dieser wurde 1896 von PALTAUF und 1898 von STERNBERG auf Grund genauer histologischer Unterscheidungsmerkmale das Krankheitsbild der eigentlichen Lymphogranulomatose herausgehoben; ihnen kommt das Verdienst der eindeutigen Krankheitsdefinition im heutigen Sinne zu. — In einer Diskussionsbemerkung zu BENDA machte CHIARI 1904 auf der 7. Deutschen Pathologen-Tagung in Berlin den Vorschlag, daß man unter Berücksichtigung der historischen Entwicklung den Namen HODGKINSche Krankheit weiter beibehalte, ihn aber ausschließlich auf solche Fälle beschränke, die der Beschreibung von PALTAUF und STERNBERG entsprechen. EUGEN FRAENKEL bemerkte in seinem Handbuchartikel in diesem Zusammenhang, daß höchstens auf 2—3 Fälle der HODGKINSchen Originalarbeit die PALTAUF-STERNBERGSchen Krankheitskriterien zutreffen. Der Name HODGKINSche Krankheit hat sich neben der Bezeichnung Lymphogranulomatose nur teilweise und da auch vorwiegend in den angelsächsischen Ländern durchgesetzt. — In diesem Sprachgebiet ist auch der Begriff des Hodgkin-Sarkoms

entstanden. An Hand von Lymphogranulomatosen mit besonders zellreichen und polymorphen Gewebspartien, die mitunter reticulär aufgebaut waren und zahlreiche Riesenzellen enthielten, hat EWING 1928 (Neoplastic diseases 3. Aufl.) unter der Annahme einer „Transformation des HODGKINSchen Granuloms in einen sarkomatösen Prozeß“ den Begriff des Hodgkin-Sarkoms geprägt. Das histologische Bild dieser Geschwulst wird von EWING wie folgt beschrieben: „a tissue composed exclusively of large round-cells with faintly staining granular cytoplasm, and moderately chromatic vesicular nuclei. Large, round giant-cells with multiple or multilobed nuclei may predominate. The structure may not be uniform in all the lesions; nor at all periods. The cells are not lymphocytes, but derivatives of the reticulum cells.“ Die Quintessenz seiner Ausführungen, insbesondere seine Ansicht über die Stellung des Hodgkin-Sarkoms unter den Tumoren, kommt in folgendem Satz zum Ausdruck: „HODGKINS sarcoma is unique among tumor processes, and a disease *sui generis*.“ Diese Namensgebung geschah unabhängig von der Tatsache, daß bereits vor dieser Zeit von anderen Forschern (s. u.) Übergänge von Lg. in Sarkom beschrieben wurden. 1944 haben dann die beiden Amerikaner JACKSON und PARKER unter Verwendung der EWINGSchen Begriffsfassung nach klinischen und morphologischen Gesichtspunkten, gestützt auf Befunde an einem größeren Untersuchungsgut, eine Aufteilung der Lg. in verschiedene Verlaufsformen vorgenommen. Sie unterscheiden das relativ gutartige Paragranulom, das typische Hodgkin-Granulom und das ausgesprochen bösartige Hodgkin-Sarkom, das sich durch einen foudroyanten, schnell zum Tode führenden Verlauf und durch das Befallensein höherer Altersklassen von den anderen Lymphogranulomatosenformen abgrenzen lassen soll.

Angeregt durch die Arbeiten von JACKSON und PARKER haben auch in Europa Morphologen und Kliniker, wie LENNERT, SCHALLOCK, KEGEL, MOESCHLIN u. a., die Bezeichnung Hodgkin-Sarkom mit in ihre Nomenklatur übernommen. Während JACKSON und PARKER, WILLIS, FOOT darin eine besondere Verlaufsform der klassischen von PALTAUF und STERNBERG beschriebenen Lg. sehen und an der Krankheitseinheit Paragranulom - Lymphogranulom - Hodgkin - Sarkom festhalten, sieht LENNERT ebenso wie der Erstbeschreiber EWING in diesem Sarkom einen besonderen eben mit diesem Namen zu belegenden Tumor eigener Art [Verh. dtsch. Ges. Path. 37, 174 (1954)]. Andere Forscher lehnen den Begriff Hodgkin-Sarkom ab und nehmen auch gegen die Möglichkeit eines Überganges von Lg. in Sarkom entschieden Stellung (STERNBERG, FRAENKEL, KAUFMANN, RÜTTNER, v. ALBERTINI).

Der Ausgang eines Lymphogranuloms in ein Sarkom und die Möglichkeit kausaler Beziehungen ist wohl zuerst von YAMASAKI (1904) erörtert worden. Im gleichen Jahr wurde auch von CHIARI in einer kurzen Diskussionsbemerkung die Möglichkeit eines Überganges von Lg. in Sarkom erwähnt. Seitdem haben viele Untersucher in kasuistischen und statistischen Mitteilungen (KARSNER, WELCH, TERPLAN und MITTELBACH, W. FISCHER, KÖHN u. a.) zu diesem Problem Stellung genommen; die kritische Besprechung dieser Fälle möchten wir uns hier ersparen und verweisen auf die Zusammenstellung bei WÜST und JANSSEN. — In der neuesten Auflage (1955) des Lehrbuches für spezielle pathologische Ana-

tomie wird von ROTTER und BÜNGELER diese Frage offen gelassen; sie halten wohl eine Kombination von Lg. und Retothelsarkom für möglich, sprechen sich aber gegen eine echte maligne Entartung der Lg. aus und erörtern vielmehr eine besondere Manifestationsform im Sinne einer „Virusgeschwulst“. Die gezielten Untersuchungen an größeren Materialreihen in verschiedenen Kliniken und Pathologischen Instituten erwecken in der letzten Zeit den Eindruck, daß in einem gewissen Umfang beinahe gesetzmäßig die Lg. entweder als Hodgkin-Sarkom verlaufen kann oder in ein solches übergeht. Der Prozentsatz an Sarkomen und die Deutung dieser Geschwülste ist bei den einzelnen Verfassern, wie JACKSON und PARKER, LENNERT, KEGEL, recht unterschiedlich. Es erscheint uns daher lohnend, an einem größeren Untersuchungsmaterial, das gemeinsam von Pathologie und Klinik bearbeitet wurde, die problematischen Beziehungen von Lg. und Sarkom kritisch zu beleuchten.

Eigenes Material und Besprechung

Das vorliegende Untersuchungsmaterial umfaßt das Beobachtungsgut an Lg. der Jahre 1930 bis Februar 1956 aus der Medizinischen Klinik und dem Pathologischen Institut der Universität Leipzig. Insgesamt stehen uns 346 Fälle von Lg. zur Verfügung, die zum überwiegenden Teil durch histologische Untersuchungen an Probeexcisions- oder Obduktionsmaterial bestätigt wurden; ein kleiner Teil konnte infolge Verweigerung der Obduktion bzw. Probeexcision, besonders in den früheren Jahren, histologisch nicht kontrolliert werden.

Wir verzichteten bewußt auf eine Auswertung der Lg. aus dem umfangreichen Einsendungsmaterial des Pathologischen Institutes, da in diesen Fällen die Angaben über Vorgeschichte und klinischen Verlauf oftmals sehr spärlich waren und trotz Nachfrage sich nicht ergänzen ließen. In strenger Befolgung unserer Themastellung wollen wir hier auf die sicherlich sehr interessanten Fragen der Prognose in Abhängigkeit vom histologischen Bild und auf die Verlaufsformen nicht näher eingehen. Wir unterließen deshalb eine Aufteilung in verschiedene Gruppen und beschränkten uns weitgehend auf die Fälle mit Übergang in Sarkom.

Ergebnisse. Bei unseren 346 Fällen konnten wir insgesamt 16mal einen Ausgang in Sarkom feststellen, wobei alle 16 Fälle durch Sektion kontrolliert wurden. Dieses Untersuchungsergebnis kann auf das Ausgangsmaterial bezogen nicht als endgültig betrachtet werden, da ein kleiner Teil der Patienten noch lebt und somit der weitere Krankheitsablauf erst abgewartet werden muß. — Entscheidend für die Auswahl dieser Fälle war das zeitliche Nacheinander von Lg. und Sarkom, belegt durch Probeexcision und Obduktion oder das Nebeneinander beider Krankheiten in einem Organismus zum Zeitpunkt der Sektion. Auffallend war dabei die Häufung der Sarkome in der Zeit nach 1949; auf 198 Lg. vor dieser Zeit kamen 2 Sarkome gegenüber 14 Sarkomen auf 148 Lg. nach dem Jahre 1949. Bemerkenswerterweise ist gerade in diesem

Jahr die Therapie der Lg. mit den neuen Cytostatica, wie Urethan und Stickstofflost, in breiterem Maße an der Medizinischen Klinik in Leipzig eingeführt worden, so daß von uns Zusammenhänge vermutet werden.

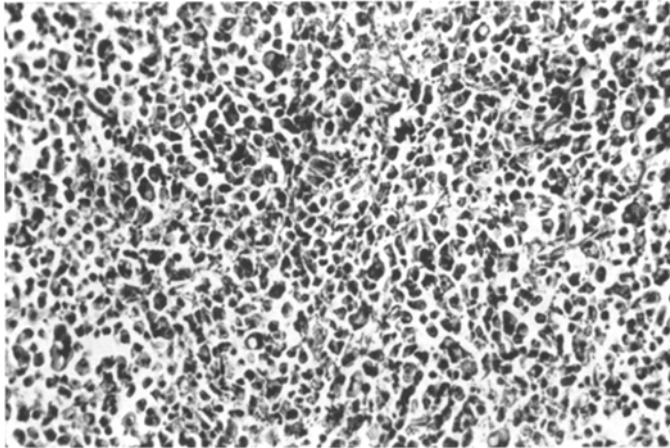


Abb. 1. Fibrillenbildendes Retothelsarkom, Sekt.-Nr. 259/56. H.-E.-Färbung. Vergr. 200 ×

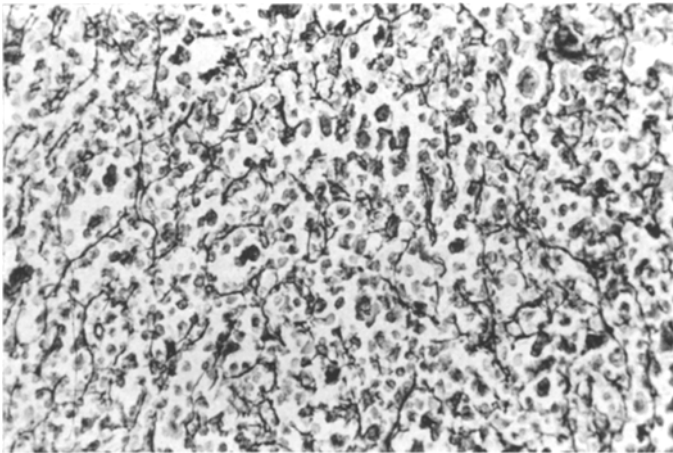


Abb. 2. Fibrillenbildendes Retothelsarkom, Sekt.-Nr. 259/56. Pap.-Färbung. Vergr. 200 ×

Der Einfluß der Therapie auf den Ausgang der Lg. in Sarkom wird aber an anderer Stelle ausführlich behandelt.

Zur **Morphologie der Sarkome** möchten wir sagen, daß es sich u. E. in allen 16 Fällen um Retothelsarkome handelt, die sich ohne Schwierigkeiten nach den klassischen Beschreibungen von ROULET, RÖSSLE, DE OLIVEIRA dem Formenkreis dieser mesenchymalen Geschwülste zuordnen ließen, was wir durch einige Bildbeispiele (Abb. 1—6) belegen

wollen. — Wir müssen betonen, daß wir nur solche Befunde als Sarkom gewertet haben, die neben den morphologischen Kriterien der Retothelsarkome in der Ausbreitung durch ein diffuses reinzelliges Wachstum

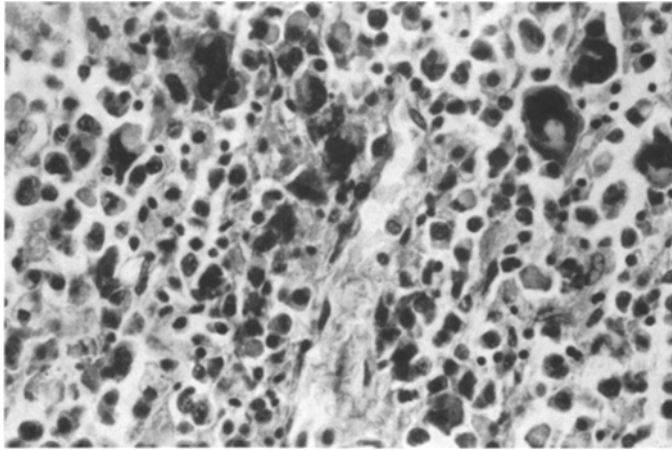


Abb. 3. Gemischtzelliges Retothelsarkom. Sekt.-Nr. 123/55. H.-E.-Färbung. Vergr. 380 ×

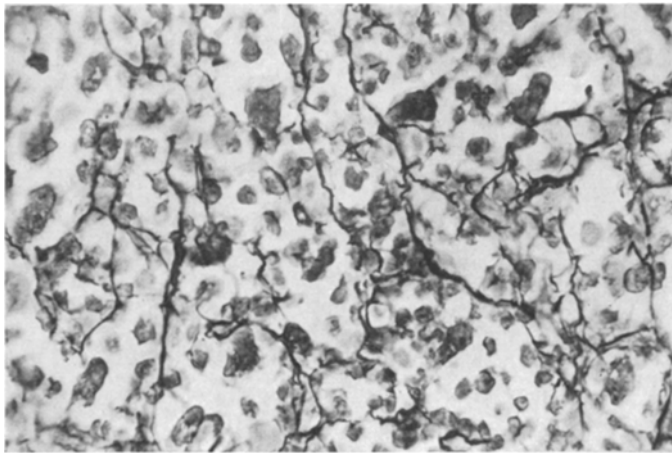


Abb. 4. Gemischtzelliges Retothelsarkom. Sekt.-Nr. 123/55. Pap.-Färbung. Vergr. 380 ×

gekennzeichnet waren. Die Diagnose Sarkom verlangt eine volle Berücksichtigung des Formenreichtums der typischen Lg. Unserer Meinung nach geht es nicht an, daß man einen umschriebenen zellreichen und vielleicht auch polymorphen Gewebsbezirk inmitten des Lg.-Gewebes bereits zu den Sarkomen rechnet; wir legten Wert darauf, daß größere Organbezirke, z. B. ganze Lymphknotengruppen gleichsinnig verändert waren. Fälle mit eingestreuten sog. Sarkominseln bei einer sonst

typischen Lg. (KEGEL), etwa noch in Nekrosen und Narben liegend, wurden prinzipiell nicht mitgezählt. Besonders möchten wir auf die von uns ausgesonderten Formen mit einem größeren Gehalt an Reti-

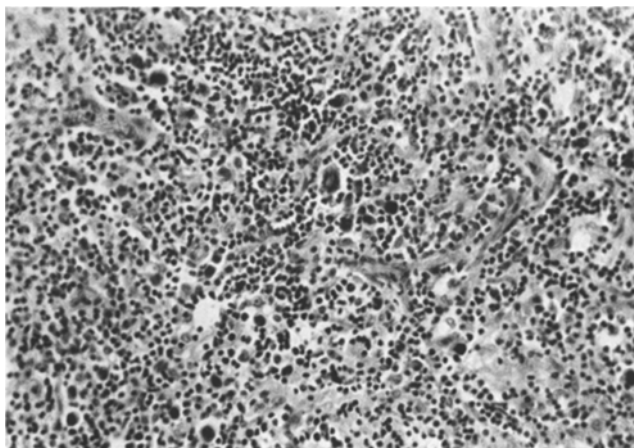


Abb. 5. Lymphogranulomatose (cervicaler Lymphknoten), Sekt.-Nr. 724/56. H.-E.-Färbung. Vergr. 200 ×

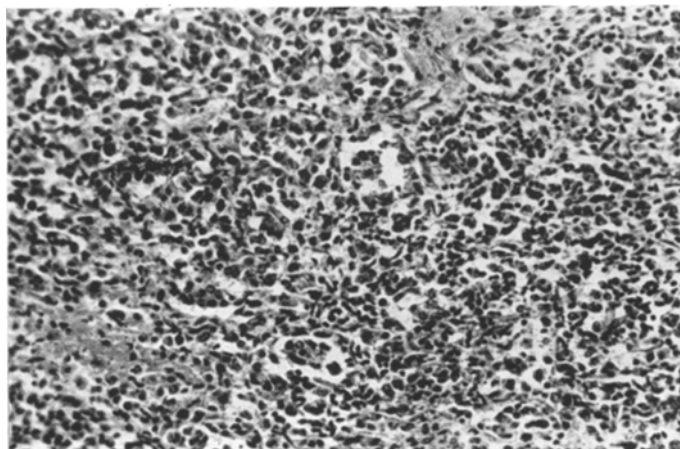


Abb. 6. Fibrillenbildendes Retothelsarkom (portaler Lymphknoten), Sekt.-Nr. 724/56 H.-E.-Färbung. Vergr. 200 ×

culumzellen und reichlich vorhandenen Riesenzellen hinweisen, die oft als Übergangsformen oder sog. atypische bzw. therapieveränderte Lg. gedeutet werden. Bereits STERNBERG nahm gegen diese Bezeichnung in scharfer Form Stellung und sprach von einem „Sammeltopf für ihre Ätiologie und ihrem Wesen nach ganz verschiedene Systemerkrankungen des lymphadenoiden Gewebes“ und meinte, daß „darin die sog. Pseudo-

leukämie ihre Auferstehung feiert“. Desgleichen haben wir ganz in Übereinstimmung mit RÜTTNER und v. ALBERTINI polymorphzellige und riesenzellhaltige Gewebsbezirke, die in der unmittelbaren Nachbarschaft von Narbengebieten lagen oder konzentrisch um Nekrosen angeordnet waren, nicht als sarkomatös angesehen; die vorgenannten Verfasser sehen in dieser Anordnung solcher Zellverbände ein typisches Zeichen geweblicher Rückbildung und werten die Riesenzellen als Degenerationsformen im Sinne einer „Pränekrose“. — Allerdings können wir ihnen nicht folgen, wenn sie jegliche Beziehung im Sinne eines Übergangs von Lg. in Sarkom ablehnen.

Unter Beachtung dieser eng gefaßten morphologischen Kriterien kommen wir zu der relativ kleinen Anzahl von 16 Sarkomen, die etwa 4,6% unseres gesamten Untersuchungsgutes ausmacht und im Vergleich mit ähnlichen größeren Untersuchungsreihen recht niedrig erscheint. JACKSON und PARKER fanden nämlich unter 329 Lg. 51 Sarkome und KEGEL unter 190 Lg. sogar 58 Sarkome. Einzig LENNERT, der aber auch die Fälle mit relativ bösartigem Bild und stärkeren Reticulumzellenwucherungen seiner Gruppe II—III nicht mitzählte, erhält ebenfalls eine verhältnismäßig kleine Zahl von Sarkomen (14 Sarkome bei 259 Lg.). — Zusammenfassend müssen wir zur Morphologie der auf dem Boden von Lg. entstandenen Sarkome feststellen, daß es keine sicheren histologischen Kriterien zur Unterscheidung von den primären Retothelsarkomen gibt, was unter dieser Fragestellung auch von LENNERT erwähnt wird. Somit besteht vom rein geweblichen Standpunkt aus keine Veranlassung, hier eine Sonderform oder einen neuen Tumor eigener Art abzugrenzen und mit dem Namen Hodgkin-Sarkom zu belegen.

Altersverteilung. In dem Bestreben, nicht nur von morphologischer Sicht aus die Annahme eines neuen Tumors zu rechtfertigen, haben Kliniker und auch Morphologen weitere Gesichtspunkte, wie Altersverteilung und Verhalten gegenüber der Therapie, ins Feld geführt. Als wesentliches Unterscheidungsmerkmal gegenüber den Retothelsarkomen wird von verschiedenen Forschern das ausschließliche Vorkommen der Hodgkin-Sarkome in den höheren Altersklassen gewertet. JACKSON und PARKER sowie LENNERT ermittelten ziemlich übereinstimmend für die sog. Hodgkin-Sarkome aus ihrem Untersuchungsgut einen Gipfel im 6. bis 7. Lebensjahrzehnt. Auch SCHALLOCK bestätigte in einer Diskussionsbemerkung zu LENNERT eine Häufung dieser Tumoren im höheren Lebensalter, ohne jedoch nähere Zahlenangaben zu machen. — Diese Aussagen können wir an unserem Material nicht bestätigen. Die Sarkome verteilten sich vielmehr über alle Altersklassen, wobei 2 Fälle unter dem 20. Lebensjahr besonders zu vermerken sind; nachfolgende Aufzählung der Alterszahlen soll dazu einen orientierenden Überblick vermitteln: 14, 17, 23, 26, 31, 31, 33, 35, 35, 37, 40, 51, 51, 58, 74 und 75 Jahre.

Obwohl wir in diesem Rahmen uns nicht weiter über die Altersverteilung der Lg. verbreiten wollen, möchten wir doch zur besseren Übersicht die zwar kleine Zahl von Sarkomen, die zu keinen statistischen Aussagen berechtigt, in einer graphischen Darstellung den Rohzahlen der Lg. in den einzelnen Altersklassen gegenüberstellen (Abb. 7 und 8). — Der von uns für die Lg. gefundene Gipfel im 3. Lebensjahrzehnt stimmt weitgehend mit den Ergebnissen anderer Verfasser überein (HEILMEYER,

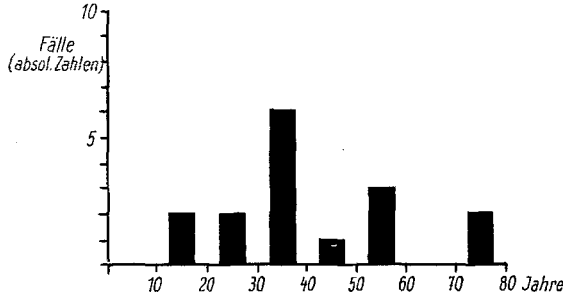


Abb. 7. Altersverteilung von 16 Lymphogranulomatosen mit Ausgang in Sarkom. Darstellung in absoluten Zahlen

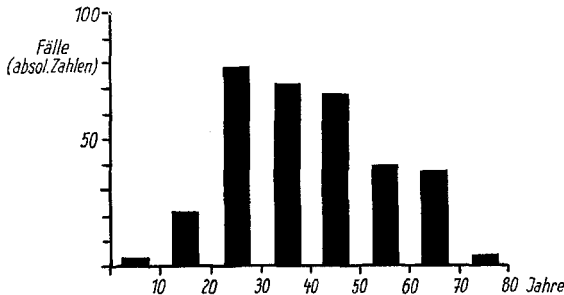


Abb. 8. Altersverteilung von 330 Lymphogranulomatosen. Darstellung in absoluten Zahlen

LENNERT, JACKSON und PARKER). Der Gipfel der Sarkome liegt weit vor dem 6. Lebensjahrzehnt, wie überhaupt die Mehrzahl aller Fälle (11 von 16) zum Zeitpunkt der Erkrankung noch nicht einmal das 40. Lebensjahr erreicht hatte. Nach JACKSON und PARKER, LENNERT soll dagegen das sog. Hodgkin-Sarkom vor dem 30. Lebensjahr sehr selten sein und nach Aussagen der amerikanischen Forscher vor dem 20. Lebensjahr überhaupt nicht vorkommen. Unsere Befunde stehen dazu in eindeutigem Widerspruch. Die von uns ermittelte Verteilung der Tumoren vom 2. bis zum 8. Lebensjahrzehnt läßt sich mit der Altersgruppierung der Retothelsarkome (RÖSSLE) und anderer mesenchymaler Geschwülste (W. FISCHER) zwanglos vergleichen. Somit können wir auch einer Abtrennung und Typisierung der Sarkome nach dem Gesichtspunkt differenter Altersverteilung nicht zustimmen.

Therapieresistenz. Als weiteres Argument für die Sonderstellung der sog. Hodgkin-Sarkome wird die Resistenz gegen die Therapie mit Röntgenstrahlen und Cytostatica angeführt (JACKSON und PARKER, LENNERT). Die primären Retothelsarkome sollen dagegen „in der Regel eine höhere Lebenserwartung und eine gute Strahlensensibilität“ (LENNERT) haben. Auf den umstrittenen Wert des Verhaltens von Tumoren gegen therapeutische Maßnahmen als Differenzierungsmerkmal oder umgekehrt des morphologischen Bildes zur Beurteilung der Strahlensensibilität möchten wir hier nicht näher eingehen; wir verweisen in diesem Zusammenhang auf die grundlegenden Arbeiten von LUBARSCHE und WÄTJEN, WÄTJEN, v. ALBERTINI u. a. Von unseren 16 Fällen waren 15 mit Röntgenstrahlen oder Cytostatica, zum großen Teil auch kombiniert, behandelt worden. Bei 4 Fällen, die sich durch einen chronischen rezidivierenden Verlauf von 3—11 Jahren auszeichneten, führte die Therapie anfangs zu kürzeren oder längeren erscheinungsfreien Intervallen, bis dann unter den Zeichen rascher Generalisierung relativ schnell der Tod eintrat. Bei 7 weiteren Fällen mit einer Gesamtkrankheitsdauer von 11—24 Monaten bewirkte die Therapie nur kurze Besserung und keine deutliche Lebensverlängerung. Die restlichen 4 Fälle hatten eine gesamte Krankheitsdauer von 3—8 Monaten und zeigten sich gegen jede Therapie resistent. Abgesehen davon, daß der Beginn der Sarkome in bezug auf die Gesamtkrankheitsdauer zeitlich nicht genau zu bestimmen ist, müssen wir doch feststellen, daß 15 Lg. mit Ausgang in Sarkom recht unterschiedlich reagiert haben. Es ist auch bekannt, daß die über längere Zeit mit Röntgenstrahlen und Cytostatica behandelten Lg. über kurz oder lang in ein Stadium der Therapieresistenz gelangen. Man kann sich vorstellen, daß gewissermaßen nach einem Ausleseprinzip resistente Zellen entstehen (KEPP und MARTIUS, SCHUBERT) und schließlich das Gewebsbild und biologische Verhalten beherrschen. Dem gleichen Ausleseprinzip sind auch die Reticulumzellen unterworfen, die ja als Mutterzellen der Retothelsarkome in Frage kommen. Somit ließe sich auch die Therapieresistenz von Sarkomen erklären, die auf dem Boden behandelter Lg. entstanden sind. Aus den Berichten von JACKSON und PARKER sowie LENNERT ist nicht deutlich zu ersehen, ob das nicht auch für einen Teil ihrer Hodgkin-Sarkome zutrifft. Zu erwähnen bleibt noch, daß mitunter auch die klassische Lg. auf Chemotherapie und Röntgenstrahlen nicht reagiert, was wir aus den Erfahrungen unseres Materials ebenso wie HEILMEYER bestätigen können.

Um die Frage befriedigend beantworten zu können, inwieweit die Therapieresistenz als Differenzierungsmerkmal für die sog. Hodgkin-Sarkome und Retothelsarkome überhaupt verwendbar ist, müssen wir feststellen, ob die Regel von der guten Strahlensensibilität der Retothelsarkome zu Recht besteht. — In den letzten Jahren wurden in der

Medizinischen Klinik und in der Kinderklinik (Direktor: Prof. Dr. PEIPER) der Universität Leipzig insgesamt 38 primäre Retothelsarkome stationär beobachtet. Die Diagnose wurde in allen Fällen durch die histologische Untersuchung des Probeexcisions- und Obduktionsmaterials im Pathologischen Institut der Universität gesichert. Die Altersverteilung war ziemlich gleichmäßig über das 1.—8. Lebensjahrzehnt ohne deutlichen Gipfel. Die Krankheitsverläufe erstreckten sich in den Extremfällen von 6 Wochen bis zu 25 Monaten und lagen im Durchschnitt bei 11 Monaten. Bei 28 von 38 Retothelsarkomen erfolgte eine Behandlung mit Röntgenstrahlen und Cytostatica. In 14 Fällen war ein guter Therapieerfolg und in 9 Fällen ein kurz vorübergehender, manchmal nur teilweiser Rückgang der Tumoren zu verzeichnen. Bei 5 Fällen jedoch war trotz intensiver z.T. kombinierter Therapie kein Erfolg zu erzielen, sie verhielten sich von Anfang an resistent. Wir müssen also feststellen, daß nur die Hälfte aller von uns beobachteten, cytostatisch und radiologisch behandelten Retothelsarkome einen befriedigenden Therapieerfolg zeigte, gut $\frac{1}{6}$ der Fälle dagegen verhielt sich völlig resistent.

Nach dieser Gegenüberstellung der Therapieerfolge beim sog. Hodgkin-Sarkom und beim primären Retothelsarkom müssen wir der Strahlensensibilität und der cytostatischen Beeinflußbarkeit jeglichen Wert und jede Beweiskraft zur Differenzierung dieser Tumoren absprechen.

Schlußfolgerung

Wenn wir die Ergebnisse unserer Untersuchungen zu einer Aussage zusammenfassen, so möchten wir die unbestreitbare Tatsache voranstellen, daß bisher weder die Morphologie (HUECK) noch die experimentelle Forschung die Natur und Ätiologie der Lg. geklärt haben. Wollte man bereits jetzt ohne Kenntnis wesentlicher ätiologischer Faktoren eine so eingreifende Unterteilung der Lg. mit Gegenüberstellung einer entzündlichen und einer neoplastischen Variante vornehmen, so hieße das, der Forschung vorgreifen. Es liegt wohl mehr in der Eigenart der Krankheit, daß die klassische Lg. ein wechselndes Bild bietet. Früher sah man in den unterschiedlichen Gewebsbefunden verschiedene Stadien, die mehr oder weniger ausgeprägt von jeder Lg. durchlaufen werden (STERNBERG, KAUFMANN); heute neigt man zur Auffassung verschiedener Verlaufsformen, die nur histologisch erfaßbar sind (LOEW und LENNERT) und ineinander übergehen können. Die aufschlußreichen Untersuchungen von LENNERT haben auch gezeigt, daß diesen Formen eine gewisse prognostische Bedeutung zukommen kann.

Eine umstrittene Stellung nehmen aber die sog. sarkomatösen Formen der Lg. ein. Beim Studium der Literatur gewinnt man den Eindruck, daß dieser Diagnose keine einheitlichen morphologischen Kriterien zugrunde liegen und dadurch in den einzelnen Statistiken die Anzahl der

Sarkome erheblich differiert (s. JACKSON und PARKER, LENNERT, KEGEL). Eine besonders hohe Quote kann u. M. dadurch entstehen, wenn bereits Fälle mit eingestreuten sog. Sarkominseln bei einer sonst typischen Lg. mitgezählt werden. — Unter besonderer Berücksichtigung der kritischen Feststellungen von RÜTTNER und v. ALBERTINI an degenerativen Veränderungen klassischer Lg. haben wir nur dann ein Sarkom diagnostiziert, wenn zusammenhängende Verbände polymorpher Reticulumzellen größere Organbezirke unabhängig vom Lymphogranulomgewebe zerstörend einnahmen, wobei eine eventuell vorhandene Blutzellinfiltration möglichst auf die Randgebiete des Tumors beschränkt sein mußte. Nach diesen Kriterien haben wir unter 346 Lg. 16mal einen Ausgang in Sarkom festgestellt. — Grundsätzlich möchten wir auch LENNERT zustimmen, daß es sich hier nicht um eine Variante der Lg. handelt.

Unsere Deutung dieser Geschwülste als Retothelsarkome stützt sich im wesentlichen auf die Tatsache, daß unsere gefundenen Tumoren auf Grund des mikroskopischen Bildes mit den primären Retothelsarkomen identisch sind und keine sicheren histologischen Merkmale aufzuzeigen sind, die eine Abgrenzung rechtfertigen. Auch die von LENNERT für eine neue Tumorform, das Hodgkin-Sarkom, ins Feld geführte Polymorphie des Sarkomgewebes und das Auftreten gefalteter bzw. gelappter Kernformen kann u. E. diese Annahme nicht genügend stützen, da bereits früher solche Befunde von ROULET und RÖSSLE bei Retothelsarkomen beschrieben und auch von uns vorwiegend an behandelten Fällen beobachtet wurden. An weiteren Unterscheidungsmerkmalen zur Abgrenzung eines Tumors *sui generis* wurde das klinische Verhalten, insbesondere der klinische Verlauf, die therapeutische Beeinflußbarkeit und die Altersverteilung angeführt (JACKSON und PARKER, LENNERT). Die Prüfung dieser klinischen Kriterien an unseren 16 Fällen ergab keine auffälligen Unterschiede gegenüber 38 primären Retothelsarkomen aus unserem Beobachtungsgut. — Überhaupt sind wir der Meinung, daß in dieser Frage die klinischen Merkmale nur mit größter Zurückhaltung bewertet werden können. Bereits LUBARSCH sagte, daß die Diagnose Lg. ein histologisches Problem ist, gleichermaßen ist die Diagnose Retothelsarkom ohne histologischen Befund nicht möglich. — Bietet nun die Histologie kein sicheres Fundament für die Annahme eines neuen Tumors, so ist die klinische Symptomatologie dazu noch viel weniger geeignet.

Wenn wir die auf dem Boden der Lg. entstehenden Sarkome als Retothelsarkome ansehen und eine Deutung als sarkomatöse Variante oder als Hodgkin-Sarkom im Sinne eines Tumors *sui generis* ablehnen, so ist damit die problematische Beziehung zwischen Lg. und Retothelsarkom noch keineswegs klar umrissen. Grundsätzlich kann man die Möglichkeit einer Kombination beider Krankheiten, wie bereits KÖHN,

ROTTER und BÜNGELER feststellten, nicht ablehnen. Diese Möglichkeit der Erklärung erscheint uns aber bei dieser Häufung an Retothelsarkomen gezwungen, zumal wir ebenfalls wie LENNERT bisher keine Fibrosarkome und Lymphosarkome nach Lg. beobachtet haben. — Zweifellos spielt das Verhalten der Reticulumzelle im Verlauf der Lg. eine nicht unwesentliche Rolle, zumal sie in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle mannigfaltigen therapeutischen Einflüssen ausgesetzt ist, denen man aus den Erfahrungen im biologischen Versuch cancerogene Wirkungen nachweisen konnte. Abschließend kann die Frage der Sarkomentstehung auf der Basis der Therapieeinwirkung heute noch nicht geklärt werden. Die Häufung der Retothelsarkome nach Lg. und die Tatsache, daß die Reticulumzelle das prägende Element der Lg. und die Mutterzelle des Retothelsarkoms ist, machen uns aber die Möglichkeit kausal-genetischer Beziehungen zwischen beiden Krankheiten glaubhaft.

Zusammenfassung

An einem Beobachtungsgut von 346 Lymphogranulomatosen wurde unter Beachtung eng gefaßter morphologischer Kriterien in 16 Fällen ein Ausgang in Sarkom nachgewiesen. Auf Grund des morphologischen Bildes werden die gefundenen Sarkome als Retothelsarkome identifiziert. Eine Deutung dieser Geschwülste als sarkomatöse Variante der Lymphogranulomatose oder als Hodgkin-Sarkom im Sinne eines Tumor sui generis wird abgelehnt. — Die in der Literatur aufgeführten klinischen Differenzierungsmerkmale, wie therapeutische Beeinflussbarkeit, Altersverteilung und klinischer Verlauf, zur Abgrenzung des sog. Hodgkin-Sarkoms vom primären Retothelsarkom haben sich an unseren aufgefundenen Sarkomen und 38 weiteren Retothelsarkomen aus unserem Beobachtungsgut nicht bestätigt.

Zur Frage der Sarkomentstehung auf dem Boden der Lymphogranulomatose wird auf die Möglichkeit kausal-genetischer Beziehungen zwischen beiden Krankheiten hingewiesen.

Literatur

- ALBERTINI, A. v.: Acta radiol. (Stockh.) **15**, 331 (1934). — Histologische Geschwulstdiagnostik. Stuttgart 1955. — BENDA, C.: Verh. dtsch. Ges. Path. **7**, 128 (1904). — CHIARI, H.: Disk.-Bem. zu BENDA. Verh. dtsch. Ges. Path. **7**, 132 (1904). — EWING, J.: Neoplastic disease, 3. Aufl. Philadelphia 1928. — FISCHER, W.: Arch. Geschwulstforsch. **1**, 318 (1949). — Zbl. Path. **86**, 257 (1950). — FOOT, U. CH.: Pathology in surgery. Philadelphia 1945. — FRAENKEL, E.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. I, S. 349. Berlin: Springer 1927. — HEILMEYER, L.: Handbuch der inneren Medizin, Bd. II, S. 694. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1951. — Strahlenther. **86**, 411 (1952). — HODGKIN: Med. chir. Trans. **17**, 68 (1832). — HUECK, W.: Klin. Wschr. **1936**, 1337. — JACKSON, H. JR., and F. J. PARKER: New England J. Med. **230**, 1, 2 (1944); **231**, 19, 639 (1944);

232, 20, 547 (1944); **233**, 13, 370 (1944). — HODGKINS Disease and allied disorders. New York: Oxford University Press 1947. — KARSNER; Arch. int. Med. **6**, 175 (1910). — KAUFMANN, E.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 9. u. 10. Aufl. Berlin: 1931. — KEGEL, CH.: Z. inn. Med. **10**, 21 (1955). — KEPP, K., u. H. MARTIUS: Grundlagen der Strahlentherapie. Stuttgart 1952. — KÖHN, K.: Zbl. Path. **87** 220 (1951). — LENNERT, K.: Frankf. Z. Path. **61**, 339 (1949); **64**, 209, 343 (1953); **65**, 278 (1954). — Verh. dtsh. Ges. Path. **37**, 174 (1954). — LOEW, M., K. LENNERT: Dtsch. med. Wschr. **1955**, 404. — LUBARSCHE, O.: Handbuch der speziellen Anatomie und Histologie, Bd. I/2, S. 594. Berlin: Springer 1927. — MOESCHLIN, S., E. SCHWARZ u. H. WANG: Schweiz. med. Wschr. **1950**, 1103. — OLIVEIRA, G.: Virchows Arch. **298**, 464 (1947). — PALTAUF, R.: Erg. Path. **3**, 652 (1896). — Verh. dtsh. Ges. Path. **15**, 59 (1912). — RÖSSLE, R.: Beitr. path. Anat. **103**, 385 (1939). — ROTTER, W., u. W. BÜNGELER: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. I. Berlin 1955. — ROULET, F.: Virchows Arch. **277**, 15 (1930). — RÜTTNER, J. R.: Schweiz. Z. Path. u. Bakter. **16**, 1 (1953). — SCHALLOCK, G.: Verh. dtsh. Ges. Path. **35**, 251 (1952). — Diskuss. zu K. LENNERT, Verh. dtsh. Ges. Path. **37**, 174 (1954). — SCHUBERT, G.: Strahlenther. **96**, H. 2 (1955). — STERNBERG, C.: Z. Heilk. **19**, 21 (1938). — Beitr. path. Anat. **87**, 257 (1931). — TERPLAN, K., u. N. MITTELBACH: Virchows Arch. **271**, 759 (1929). — VIRCHOW, R.: FROEIEPS Notizen, Nov. 1845. — Med. Ztg **1846**, Nr 34—36. — Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin, 2. Ausg. Berlin 1862. — Die krankhaften Geschwülste, Bd. II, S. 619. Berlin 1864/65. — WÄTJEN, J.: In Handbuch der gesamten Strahlenheilkunde, Biologie und Therapie. Allgemeine und spezielle pathologische Histologie der Strahlenwirkung. München: J. F. Bergmann 1926. — Strahlenther. **22** (1926); **29** (1928). — Med. Klin. (Beihefte) **1927**. — Dtsch. med. Wschr. **1931**, H. 16. — WELCH, N. Y.: Z. Path. Soc. **10**, 161 (1910). — WILKS, S.: GUYS Hosp. Rep., III. Ser. **2**, 114, 128 (1856). — Trans. Path. Soc. **10**, 259 (1859). — WILLIS, R. A.: Pathology of tumors. London 1948. — WÜST, G., u. W. JANSSEN: Dtsch. Arch. klin. Med. **202**, 559 (1955). — YAMASAKI, M.: Z. Heilk. **25**, 1, 269 (1904).

Dr. W. JANSSEN, Pathologisches Universitäts-Institut, Leipzig C I, Liebigstraße 26
 Dr. G. WÜST, Medizinische Universitäts-Klinik, Leipzig C I, Johannisallee 32
