

Aus dem Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin  
(Direktor: Prof. Dr. W. DOERR)

## **Betrachtungen zum Problem der Hyperplasie und der Neoplasie bei den Retikulosen\***

Von

**FRIEDRICH STEIN**

(Eingegangen am 19. August 1956)

Die Erkenntnis der Reticulumzelle als der Ausgangszelle des histio- und hämatoreticulären Systems bescherte uns — fast möchte man sagen als „Danaer“-Geschenk — den Begriff der Retikulosen. Dieser Name wird heute in einer zweifachen Bedeutung gebraucht: Einmal verwendet man ihn als Krankheitsbezeichnung im beschreibenden, kennzeichnenden Sinne für eine ganz bestimmte Krankheitsgruppe — die eigentlichen Retikulosen. Hierunter sind eng definierte, systematisierte, irreversible, autonom-neoplastische Proliferationen von Reticulumzellen oder ihrer nächsten Abkömmlinge zu verstehen. Zweitens hat der Ausdruck „Retikulose“ in zunehmendem Maße eine Anwendung als allgemein-pathologischer Begriff erfahren — gewissermaßen als eine Sammelbezeichnung, unter dem alle diejenigen Erkrankungen aus didaktischen und orientierenden Gründen zusammengefaßt werden, an denen in irgendeiner Form und in nennenswertem Ausmaß Reticulumzellen beteiligt sind.

Es werden hierunter nicht nur die geschwulstig-proliferativen, sondern auch die reaktiv-proliferativen, die granulomatösen und die mit Speicherung von Stoffen einhergehenden Krankheiten des reticulären Systems erfaßt. Diese Ausweitung der ursprünglichen Krankheitsbezeichnung der „Retikulose“ zu einem mehr oder weniger „nivellierten Begriff“ (FRESEN) hängt damit zusammen, daß man der Reticulumzelle einen für die Pathologie ebenso wichtigen Platz als „Schlüsselposition“ zuordnet wie für die orthologische Entwicklungsphysiologie des Blutzellensystems. Der physiologischen, vielfältigen Bildungspotenz der Reticulumzellen entspricht daher auch ein breites Spektrum der sich unmittelbar von ihnen abzuleitenden Krankheitsbilder. Es kann daher in der Tat eingeräumt werden, daß der Begriff „Retikulose“ bestimmten hämatologischen Krankheiten einen inneren Zusammenhang und didaktisch wichtigen, übergeordneten Beschluß bieten kann. Er sagt dann jedoch nicht mehr aus als etwa der Begriff der „Anämie“.

---

\* Herrn Professor R. RÖSSLER zur Vollendung des 80. Lebensjahres verehrungsvoll gewidmet.

Beide bedürfen zur näheren Verständigung einer ergänzenden Spezifizierung. Daraus ergibt sich, daß wir bei großzügiger Anwendung der Bezeichnung „Retikulose“ keineswegs der Verpflichtung enthoben sind, die vor uns liegenden Zellen im Untersuchungsgut näher zu definieren und das pathologische Gesamtbild als eine in bestimmter Richtung „differenzierte Retikulose“ von reaktiver, hyperplastischer oder neoplastischer Identität zu diagnostizieren.

Diese zweifache und verschiedenartige Verwendung des Ausdruckes „Retikulose“ als Krankheitsbezeichnung im *engeren* Sinne und als theoretischen Sammelbegriff im *weitesten* Sinne sich bewußt zu halten, ist notwendig, sofern man die Übersicht über die zur Zeit vorliegende Literatur in Lehr- und Handbüchern in kasuistischen und allgemeinen Beiträgen nicht verlieren will.

Zur näheren Kenntnis der Situation seien einige Stimmen zum Sprachgebrauch des Wortes „Retikulose“ mitgeteilt: LETTERER, der im Jahre 1924 als erster die Diagnose „Aleukämische Retikulose“ stellte und damit die Krankheitsbezeichnung prägte, setzte sich besonders für eine klare begriffliche Begrenzung der „Retikulosen“ ein, wenn wir schon ätiologisch keine scharfen Unterscheidungsmerkmale des Krankheitskomplexes besitzen. Er forderte ebenso wie neuerdings BUFANO für die Retikulosen einen, „cellulär selbständigen Charakter“ der Proliferation. SCHALLOCK erkennt bei Versuchstieren nur dann eine echte, experimentell erzeugte Retikulose an, wenn sie mit einer „unaufhaltsamen, schließlich tödlich endenden Proliferation“ verbunden ist.

SYMMERS geht bei der Anerkennung des Begriffes von der Prognose, d. h. vom tödlichen Verlauf aus. ISRAELS fordert strikte Irreversibilität und auch eine Systematisierung des Krankheitsprozesses, um von einer „Retikulose“ zu sprechen. KLEMPERER schließt sich dem an und empfindet den Ausdruck „lokale Retikulose“ als einen „Widerspruch in sich“.

FRESEN nennt zwar auch nur die neoplastischen Proliferationen der Reticulumzellen „Retikulosen“, benutzt aber wie OBERLING und GUERIN den Ausdruck „Begleitretikulose“, was dem Charakter einer cellulären Autonomie zu widersprechen scheint. Andererseits werden die verschiedenartigsten granulomatösen und mit Speicherung von Stoffen einhergehenden Krankheiten, ferner auch entzündliche Reaktionen in zahlreichen neuesten Beiträgen und Veröffentlichungen als Retikulosen bezeichnet.

Auch in den Lehrbüchern (vgl. ROTTER und BÜNGELER) setzt sich neuerdings die Einteilung in „reaktiv-entzündliche, granulomatöse, speichernde und neoplastische Retikulosen“ durch. Der Aspekt der Retikulosen hat sich heute so stark geweitet, daß ihre Umwandlung zu einem *allgemeinen hämatopathologischen* Begriff offenbar nicht aufzuhalten war.

Hierdurch hat sich in der diagnostischen Anwendung des Begriffes der „Retikulose“ eine gewisse Verwirrung geltend gemacht, die einerseits in der Stellung der Reticulumzellen als der Ausgangszellen im RHS (ROHR) begründet ist und andererseits in der unscharfen Grenzziehung zwischen reaktiven, hyperplastischen und neoplastischen Krankheits-

prozessen ihre Ursachen besitzt. Die Schwierigkeiten, die sich dem histologischen Diagnostiker bei der Beurteilung von Proliferaten der Reticulumzellen und ihrer Differenzierungsformen ergeben können, sowie die Definitionen der Hyperplasie und Neoplasie erfahren im folgenden eine nähere Erörterung, da sie zum Teil umstritten sind und verschiedenartig gedeutet werden.

Bei den gewöhnlichen parenchymatösen und mesenchymalen Zellen begegnen wir nur einer einzigen, stets ausgereiften, sich homoplastisch vermehrenden Zellart. „Jugendliche“ oder „Reifungsformen“ kennen wir hier kaum. Entdifferenzierte Epithelzellen sind als solche ohne weiteres erkennbar und grundsätzlich der Malignität verdächtig, wodurch wir auch aus geringstem Untersuchungsmaterial weitgehende und sichere diagnostische und prognostische Aussagen zu machen vermögen. Die Diagnose und die Prognose sind in diesem Falle in der Regel klar miteinander verbunden.

Bei einem jedoch schon *normaliter als permanent vollständiges Entwicklungssystem* auftretenden Gewebe, wie es das Blut und seine Zellen darstellen, ist es nicht ohne weiteres möglich und erlaubt, aus cellulärer „Unreife“ eine Diagnose abzuleiten. Sie würde mit der Prognose oft kollidieren. Zwar erlaubt uns die morphologische Erfahrung bisweilen, gesunde unreife von krankhaft unreifen (kataplastischen) Zellen einigermaßen sicher zu differenzieren. Je tiefer wir jedoch in der Entwicklungsreihe hinabsteigen, desto unsicherer werden unsere Aussagen notwendigerweise sein müssen, da sich die morphologischen Unterschiede und diagnostischen Beweismittel kontinuierlich verringern.

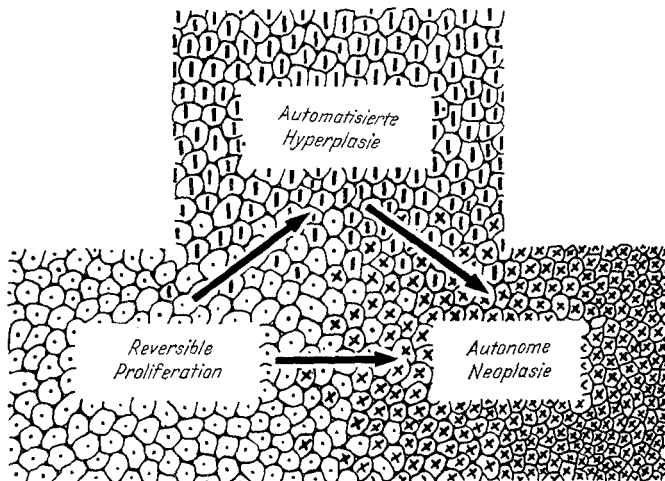
Die Beurteilung wird weiterhin erschwert, da es das Wesen eines *Zellensystems* ist oder sein kann, systematisch, d. h. an vielen Orten zugleich zu reagieren. Handelt es sich um simultane Proliferationen, so wird eine Bösartigkeit im Sinne einer Metastasierung vorgetäuscht und kann de facto nicht sicher von einer „regulativ“ bedingten Systematisierung unterschieden werden. Da uns hinsichtlich der cellulären Morphologie oft auch alle von den Parenchymzellen her gewohnten Kriterien im Stiche lassen, sehen wir uns im Bereiche systematisierter unreif-zelliger Proliferationen von Reticulumzellen bald jeglicher morphologischer Hilfsmittel beraubt. Die diagnostische Entscheidung vom klinischen Verlauf abhängig zu machen, ist aus praktischen Gründen unbefriedigend und bedeutungslos, da es sich für die klinische Therapie darum handelt, *vor* dem tödlichen Ende die Diagnose zu erfahren. Trotzdem bleibt, wie die Erfahrung zeigt, in vielen Fällen nichts anderes übrig, als abzuwarten und die endgültige Klärung eines Krankheitsfalles einer fraglichen Retikuloze dem zeitlichen Verlauf zu überlassen.

Vor diese oft genug fast ausweglose Situation sehen wir uns immer wieder einmal bei der morphologischen Beurteilung von Gewebspunk-

taten oder -excisaten (besonders des Knochenmarkes, der Lymphknoten, der Leber, Milz und Haut) gestellt. Die Grenzen der morphologischen Diagnostik und der auf ihr gegründeten prognostischen Aussage sind hier so eng wie auf keinem anderen Gebiete der Pathologie. Nur die *gemeinsame* Beratung und Abwägung aller am Krankheitsfall erhobenen Befunde durch den Kliniker und den Pathologen können zu einem diagnostischen Ergebnis führen.

Die Diskussion reicht aber oftmals „bis über den Tod hinaus“, d. h. die post mortem erhobenen Obduktionsbefunde lassen die Diskussion auch dann noch nicht ruhen, wenn es sich um die umstrittensten Punkte der Retikulosen und Leukosen handelt, nämlich um die Begriffe der „Hyperplasie“ und „Neoplasie“. Sie seien daher nachfolgend näher beleuchtet.

Wie wir bereits oben ausführten, müssen bei den Retikulosen drei wesentliche Krankheitsverlaufsformen unterschieden werden, die sich nicht immer scharf gegeneinander abgrenzen lassen, sondern einander weitgehend überdecken. Ihre Übergänge sind fließend. Eine graphische Darstellung möge dies verdeutlichen:



Alle reaktiven Proliferationen — d. h. also alle anpassungsbedingten, regeneratorschen oder entzündlichen Wucherungen — müssen zunächst reversibel und mehr oder weniger „zielgerichtet“ sein. Sie enden oder bilden sich zurück, sobald das gewebliche „Gleichgewicht“ wieder erreicht ist. In bezug auf reaktive Prozesse ist der teleologische Begriff des „Zieles oder Sinnes“ nicht zu vermeiden.

Geht die Proliferation von Zellen jedoch über die Erfüllung eines bestimmten „Zieles“ hinaus — bleibt sie gewissermaßen als eine mehr

oder weniger „erworbene“ *Automatie* des Regulativs bzw. der Bildungsmatrix bestehen, so können wir im Bereiche von Zellsystemen von einer „irreversiblen systematisierten Hyperplasie“ sprechen. Diese ist somit der Ausdruck einer „übersteigerten Produktion“ von Zellen, die keine Drosselung mehr findet, jedoch *noch nicht* der Ausdruck einer in der Zelle selbst gelegenen und verankerten, *neoplastischen* Selbstproduktion. Erst wenn die Zellen selbst in ihrem Teilungsmechanismus und Stoffwechsel autonom werden, sind die nach den in der allgemeinen Geschwulstlehre geforderten Vorbedingungen für die Diagnose einer echten Neoplasie erfüllt. Es ist eine „neue Zellrasse“ entstanden.

Von höchster theoretischer Bedeutung ist jedoch der umstrittene „Übergang“ oder die „Grenze“ zwischen der „Hyperplasie“ eines ganzen Zellsystems und der Entartung seiner Zellen selbst. *Praktisch* erweist es sich immer wieder, daß auch die systematisierte Hyperplasie, wozu ROTTER und BÜNGELER die Mehrzahl aller Retikulosen und Leukosen zählen — im *klinischen* Verlauf durchaus *maligne* und *irreversibel* ist. Sie endet in der Regel tödlich.

Der von ROTTER und BÜNGELER geprägte Begriff der „gesteuerten Hyperplasie“ ist einerseits zu begrüßen, da durch ihn zwischen die gutartigen, reaktiven und reversiblen Proliferationen und die autonom-neoplastischen Wucherungen von Zellen eine Zwischenstufe eingeschaltet wurde, die den besonderen Verhältnissen der proliferativen Erkrankungen von Zellsystemen gerecht wird. Allerdings muß einschränkend gesagt werden, daß wir bisher weder die Realität noch die Methode der „Steuerung“ beweisen können und lediglich aus der Tatsache, daß „an vielen Orten des Organismus, gebunden an bestimmte Organe und Zellen ein gleichartiges proliferatives Geschehen in Gang kommt“ schließen, daß dieser Prozeß durch eine übergeordnete Regulation bedingt sei. Während die Neoplasie allgemeinpathologisch auf die Zelle bezogen und als eine Zellenentartung definiert wurde, setzt der Begriff der „gesteuerten Hyperplasie“ eine Regulation voraus und verlagert den nosologischen Angriffspunkt von der Zelle auf ein noch fiktives regulatives Prinzip. Hieraus ergibt sich ein gewisser Widerspruch zwischen der Theorie und der Praxis, den es zu überbrücken oder wenigstens zu sehen gilt.

Eine „gesteuerte Hyperplasie“ bedingt ihrem Wesen nach eine „Reversibilität“. Sie muß wenigstens theoretisch rückbildungsfähig sein können, sonst ist sie nicht „gesteuert“, sondern bereits selbständig.

ROTTER und BÜNGELER gingen bei der Formulierung der Hyperplasie von ihren Untersuchungen an „umschriebenen Hyperplasien drüsiger Organe“ (Nebennierenrinden, Nebenschilddrüsen usw.) aus, die auch als *Adenome* bezeichnet werden. Hyperplasie und Adenombildung wurden von ROTTER und BÜNGELER als gleichwertige Begriffe betrachtet und angewandt. Dies hat, wie wir glauben, zu einiger Verwirrung in der Hämatopathologie geführt.

Die Bedeutung des Begriffes der „Hyperplasie“ ist unseres Erachtens zunächst nur eine allgemeine, die etwa die gleiche Wertigkeit besitzt wie das unverbindlichere Wort „Proliferation“. Sie bedarf einer näheren Spezifizierung, etwa als „kompensatorische (Anpassungs-), regeneratorsche, entzündliche oder idiopathische Hyperplasie“. Für alle genannten Möglichkeiten kann man ebensogut die Bezeichnung „Proliferation“ wählen. Die Gleichsetzung der systematisierten Hyperplasie des RHS mit den drüsigen Adenomen führt jedoch zu falschen Schlußfolgerungen hinsichtlich der möglichen *Übergänge* in die *Neoplasien*.

Adenome sind in der Regel durch kompensatorische Anpassungsvorgänge bedingt. Sie stellen zwar gewisse Zellvermehrungen dar, mögen auch eine erhöhte Funktion aufweisen, sind aber nicht ohne weiteres mit den Systemhyperplasien des RHS auf eine Stufe zu stellen, weil es sich bei diesen in erster Linie um regeneratorsche Vorgänge handelt.

Wir möchten zwischen beiden einen wesentlichen Unterschied herausheben, der uns darin zu beruhen scheint, daß Adenome eine relativ ruhende, statische Zellvermehrung darstellen, während die regeneratorsch bedingten Hyperplasien sich in lebhafter generativer Bewegung befinden. Es findet bei ihnen ein rascher Zelldurchgang und Zellverbrauch statt — die Bildungsmatrix wird äußerst stark in Anspruch genommen. Dies gilt zweifellos für die Mehrzahl der sog. „Hyperplasien des RHS“. Als Beweis hierfür ist das von BÜNGELER angegebene Ergebnis experimenteller Forschung zu betrachten:

BÜNGELER beobachtete, daß Indol und Benzol bei Versuchstieren *zunächst* eine *Knochenmarksschädigung* erzeugen, der späterhin eine „kompensatorische, wenngleich frustane myeloide Systemhyperplasie“ nachfolgte. BÜNGELER beurteilte dies als eine „experimentell erzeugte, reaktiv myeloide Metaplasie — eine leukämoide Reaktion — die sich erst im Gefolge der durch das Gift verursachten myeloischen Insuffizienz einstellt“.

Dies sei eine von übergeordneten Regulationseinrichtungen abhängige *Hyperplasie*, die den sonstigen „hormonal oder nerval gesteuerten gutartigen Geschwülsten (*Adenomen*) an die Seite zu stellen ist“. . . . „Fließende Übergänge zwischen gut- und bösartigen Geschwülsten kann es aber nicht geben, wenn man sich an die biologische Definition des Geschwulstbegriffes hält“ (zitiert nach ROTTER und BÜNGELER).

Hierzu ist in zweifacher Hinsicht Stellung zu nehmen:

1. Es ist zu analysieren, worin die Knochenmarksschädigung durch Indol bzw. Benzol beruht, und wo sie angreift.

Die Indol- und Benzolwirkung trifft am empfindlichsten die Reticulumzellen des Knochenmarkes. Diese erleiden eine Störung ihrer heteroplastischen Teilungsfähigkeit. Da sie die Bildungsmatrix für die weißen und roten Blutzellen der Peripherie darstellen, entsteht im strömenden Blut ein Zellenmangel (Anämie, Leukopenie) als „Initialphase“. Es wird jedoch durch das Gift nur der stufenweise Fortschritt der Differenzierungs- und Teilungsvorgänge an einer bestimmten Stelle

unterbrochen, während durch die einsetzende Blutarmut in der Peripherie andererseits der *Vermehrungsreiz* auf die Reticulumzellen *gesteigert* wird; denn der physiologische Reiz zur Intensivierung der reticulären Teilungs- und Bildungsaktivität ist der Zellenmangel im stömenden Blut (vgl. die Verhältnisse bei den Anämien!). Infolge der durch das Indol bzw. Benzol gesetzten Störung im regelrechten Differenzierungsablauf können jedoch nur mehr oder weniger einförmige, undifferenzierte Zellen in allerdings stark erhöhtem Maße produziert werden. Der Grad der Einengung der Differenzierungspotenz kann ein verschieden hoher sein — je nach der Reifungsebene, an der sich die toxische Störung auswirkt. Davon hängt die celluläre Unreife der Produkte der entstandenen „Hyperplasie“ ab. Diese Hyperplasie ist im hier angezogenen Beispiel im Grunde genommen eine „frustrane, unvollkommene Regeneration“ bzw. der Versuch einer solchen. Sie kann bei längerem Bestehen automatisiert und irreversibel werden und späterhin bei Hinzutritt einer uns noch unbekannten, weiteren Noxe in eine echte, nunmehr auch cellulär verankerte *Neoplasie* übergehen und damit vollends autonom werden. Die gleichzeitige homo- und heteroplastische Teilungsfähigkeit der Reticulumzellen garantiert unter physiologischen Verhältnissen den notwendigen Zellnachschub für das strömende Blut und damit auch den Fortbestand der Bildungsmatrix selbst. Sie scheint aber zugleich ihr subtilstes und am ehesten vulnerables Prinzip zu sein. Demzufolge ist die starke, ins Auge fallende Vermehrung unreifer Zellen, die BÜNGELER als „leukämoide Reaktion“ nach Indol- bzw. Benzolgaben an Versuchstieren sah und beschrieb, zunächst durchaus keine echte Neoplasie, wie er mit Recht betonte, aber auch keine „gesteuerte“ Hyperplasie, sondern der Ausdruck einer *toxisch bedingten Teilungs- und Differenzierungsstörung an der reticulumzelligen Bildungsmatrix des Knochenmarkes bei gleichzeitig durch die periphere Anämie erheblich intensiviertem Bildungsreiz*.

Diese primär regenerativ ausgelöste Hyperplasie kann im Sinne einer „Automatie der Selbstproduktion“ unreifer Zellen selbständig werden und damit sowohl klinisch als auch morphologisch eine echte Malignisierung nachahmen. Im klinischen Sinne ist der Prozeß bösartig, weil er in der Regel tödlich endet. In diesem Stadium liegt die labile und morphologisch heute noch nicht klar zu ziehende Grenze für unsere diagnostische und theoretische Erkenntnis der Krankheitsgruppe der Retikulosen und Leukosen. Die Unvollständigkeit unseres Wissens und die Unzulänglichkeit unserer diagnostischen Mittel sind die Ursachen dafür, daß an dieser Stelle die theoretischen und die klinisch-praktischen Belange oft in Widerstreit miteinander geraten. Denn während die klinische Beobachtung den proliferativen Prozeß als „unaufhaltsam, tödlich endend und somit maligne“ erkennt, — sagt die

*cellularpathologische* Definition uns aus, daß er „cellulär noch nicht im Sinne bösartiger Entartung autonom“, sondern lediglich „hyperplastisch“ sei. Von einer „Steuerung“ dieser Hyperplasie sollte man allerdings unseres Erachtens jedoch nicht sprechen, da zur Zeit noch kein Beweis für eine steuernde Beeinflussung dieser Proliferation von irgendeiner Seite her zu führen ist, und weil die Steuerung wenigstens theoretisch die Möglichkeit einer Rückbildung voraussetzen würde, wenn der ursprünglich die Hyperplasie auslösende Reiz beseitigt wurde. Die Irreversibilität der Zellproliferation ist es jedoch gerade, auf der die in Rede stehenden Hyperplasien der Reticulumzellen (Retikulosen) gegründet sind.

Wir glauben daher, sie eher als „automatisierte Hyperplasien“ bezeichnen zu sollen, wodurch gleichzeitig zum Ausdruck gebracht würde, daß wir diesem Phänomen in erster Linie bei den sog. „Systemerkrankungen“ begegnen, für die sich grundsätzlich die klassische, *cellularpathologische* Geschwulstdefinition als zu eng erweist, da sie allein und ausschließlich auf die Zelle orientiert ist und keinen Raum für „autonom-neoplastische Systementartung“ zuläßt. Demgegenüber ist die neoplastische Zellentartung ein seit langem fest umrissener Begriff.

2. Ein weiterer Einwand gegen den von ROTTER und BÜNGELER vorgeschlagenen Gebrauch des Begriffes „Hyperplasie“ ist folgender:

ROTTER und BÜNGELER lehnen den praktisch immer wieder zu beobachtenden Übergang einer „hyperplastischen RetikULOSE“ in eine neoplastische ab, mit der Begründung, daß auch die übrigen gesteuerten, gutartigen Geschwülste (Adenome) in der Regel keine Übergänge zum malignen Neoplasma zuließen. BÜNGELER kritisierte 1951 in diesem Zusammenhang die von RÖSSLE postulierten „Stufen der Malignität“ und bezeichnete sie als nicht existent.

RÖSSLE sah in den sehr verschiedenartigen Graden der klinischen und morphologischen Malignität der Geschwülste den Ausdruck fließender „Übergänge“ — eine „Skala des geschwulstartigen Verhaltens“ der gutartigen, beschränkt gutartigen, halb bösartigen, beschränkt malignen und absolut malignen Gewächse. Es ist nicht notwendig zu betonen, daß diese Einteilung klinisch-praktischen Forderungen und auch pathologisch-anatomischen Beobachtungen sehr gerecht wird, da sie uns erlaubt, gleichzeitig mit der Diagnose auch unsere prognostische Aussage abzustufen.

BÜNGELER kritisiert auch nicht die Erfordernisse der Praxis, die er selbstverständlich anerkennt, sondern er wirft die grundsätzliche Frage auf, ob es erfahrungsgemäß und theoretisch möglich sei, daß sich aus einer gutartigen Geschwulst (Adenom-Hyperplasie) ein bösartiges Gewächs „stufenweise“ entwickeln könne. Er lehnt die Vorstellung einer stufenweisen Entwicklung ab, da die Wandlung einer adenomatös-gutartigen Zelle zu einer krebsig-entarteten Zelle eine so krasse, einschneidende sei, daß sie keineswegs „Stufen“ zulasse. Entweder sei eine Zelle maligne entartet, oder sie sei es nicht. Zwar könne es möglicherweise Vorstadien geben, jedoch keine Stufen der Entartung selbst.



Es ist ersichtlich, daß hier die praktische Lösung und Schau eines Problems einer mehr theoretisch-akademischen Fragestellung gegenübersteht. Die Erfahrung lehrt uns, daß schwankende, remittierende Verlaufsformen proliferativer Erkrankungen, wie sie gerade die Retikulosen in beispielhafter Weise zeigen, scheinbare „Stufen“ von der einfachen, reversiblen Reaktion über die automatisierten Hyperplasien bis zur zellulären Neoplasie darstellen. Die mehr theoretisierende Überlegung hingegen besagt, daß der eigentliche Schritt zur malignen Entartung einer Zelle ein plötzlicher, unvermittelter sein muß. Es ist aber andererseits nicht zu bestreiten, daß auch echte Krebsgeschwülste, die histologisch als solche zweifelsfrei bestätigt sind, sogar untereinander so etwas wie „Stufen der Malignität“ erkennen lassen. Auch die bösartigen Tumoren bilden mit anderen Worten keine einheitliche Gruppe, sondern unterscheiden sich hinsichtlich des Ausmaßes ihrer Infiltration, ihrer Destruktion und Metastasierung erheblich voneinander. Ferner läßt sich an Hand vieler Beobachtungen beweisen, daß der Malignitätsgrad einer bösartigen Geschwulst direkt beeinflußt werden kann, beispielsweise durch Röntgen- und Radiumbestrahlung sowie durch cyto-statische und medikamentöse Therapie.

Daran, daß stufenförmige Unterschiede der biologischen Malignität der Geschwülste existieren, besteht somit kein Zweifel. Es scheint aber auch gerade den bei den Retikulosen gemachten Erfahrungen durchaus zu entsprechen, daß die Hyperplasie, also die automatisch gewordene, oftmals erworbene, Selbstproduktion von Zellen häufig die „Vorstufe“, den besonders disponierten „Vorläufer“ für eine echte neoplastische Zellentartung darstellen kann. Wechselgewebe sind stärker der Gefahr geschwulstiger Entartung ausgesetzt als ruhende Dauergewebe (COWDRY). Aus diesem Grunde ist der Vergleich drüsiger Adenome mit Hyperplasien — jedenfalls im Geltungsbereich der Reticulosen — wie ihn ROTTER und BÜNGELER vornahmen — nicht ganz zutreffend. Die reticulumzellige Hyperplasie gleicht eher einer Regeneration als einem Adenom und ist, wenn sie sich neoplastisch umwandelt, eher einer „Regenerationsgeschwulst“ gleichzusetzen, wie wir sie von regenerierenden Epithelien her kennen und als nichts Außergewöhnliches ansehen. Die statistische Erwartung eines Überganges in echtes Krebswachstum ist bei stark teilungsaktiven Regenerationsvorgängen ungleich höher als bei ruhenden, nur wenig teilungsaktiven Adenombildungen, für welche in der Tat erfahrungsgemäß Übergänge in echtes bösartiges Geschwulstwachstum seltene Vorkommnisse darstellen.

Die Beweisführung von ROTTER und BÜNGELER: Hyperplasie = Adenom — aus Adenomen entsteht kein Carcinom —, demnach sind die Leukämien nicht als maligne Geschwülste aufzufassen —, ist bereits am Beginn der Deduktion angreifbar. Trotzdem ist es im Hinblick

auf die Retikulosen als höchst verdienstvoll zu bezeichnen, daß mit dem Begriff der Hyperplasie eine theoretische „Zwischenstufe“ vorgeschlagen und eingeschaltet wurde, die sozusagen die „Wartestellung“ vor der endgültigen neoplastischen Entartung bildet, und die es uns erlaubt, den Neoplasiebegriff jenen echten, autonomen, cellulär fixierten Geschwulstformen vorzubehalten, die wir als Retothelsarkome, Retothelsarkomatosen, Leukosarkomatosen usw. bezeichnen. Die Hyperplasiebegriff hat sich als selbständige Zwischenstufe zwischen den einfachen Reaktionen und den Neoplasien durchgesetzt, wie die Ausführungen zahlreicher Retikuloseforscher zeigen (vgl. hierzu DEELMAN, BUSINCO, ZELDENRUST, SCHALLOCK, FRESSEN, CAZAL, MICHELAZZI, TESTINI, ISRAELS, BUFANO, LETTERER, WEBER, KLEMPERER, SYMMERS u. v. a.).

Die theoretisch berechnete Forderung BÜNGELERS nach scharfer Zäsur zwischen gut- und bösartigen Proliferationen und die aus praktischen Gründen der Verständigung anzuerkennenden „Stufen der Malignität“ RÖSSLES könnten vielleicht dadurch vereinigt werden, daß man einerseits von „Stufen der Disposition“ bzw. „Stufen der Gefährdung“ (*vor* der Malignisierung) und „Stufen der Malignität“ (*nach* der Cancernisierung) spricht.

### Zusammenfassung

Nach einleitendem Hinweis auf die unaufhaltsame Wandlung des Retikulosebegriffes von einer ursprünglichen Krankheitsbezeichnung zu einem allgemeinpathologischen Begriff in der neueren Literatur und im medizinischen Sprachgebrauch werden einige Ursachen hierfür näher beleuchtet. Die Schwierigkeiten der Diagnose einer Retikulose im engeren Sinne aus dem histologischen Präparat eines Gewebsexcisates werden näher begründet.

Die sich vielfach der morphologischen Deutung entziehenden Begriffe der Hyperplasie und der Neoplasie werden im Rahmen der Retikulosen an Hand der experimentellen Versuche BÜNGELERS und seiner theoretischen Auswertungen derselben diskutiert. Die Auffassung einer „gesteuerten“ Hyperplasie wird zugunsten einer „automatisierten“ Hyperplasie fallengelassen. Außerdem wird die Hyperplasie von Reticulumzellen und ihrer Abkömmlinge nicht mit einer drüsigen Adenombildung identifiziert, sondern einer Regeneration an die Seite gestellt — was besonders im Hinblick auf die häufig zu beobachtenden „Übergänge“ bzw. „Stufen“ der Malignität bei den Retikulosen im Sinne RÖSSLES richtiger erscheint. Will man die klinisch-biologischen Beobachtungen der allmählichen „Übergänge“ hyperplastischer in neoplastische Proliferationen mit der von BÜNGELER postulierten scharfen Grenzlinie zwischen gut- und bösartigen Neubildungen vereinigen, so spricht man am zweckmäßigsten *vor* der Malignisierung von „Stufen der Disposition“ bzw.

„Stufen der Gefährdung“ und *nach* der Cancerisierung von „Stufen der Malignität“. Dies wird auch der Beobachtung gerecht, daß die eigentlichen sicheren malignen Tumoren ebenfalls zahlreiche Stufen und Grade der Bösartigkeit untereinander aufweisen — also durchaus keine in sich einheitliche Gruppe hinsichtlich ihres biologischen Verhaltens bilden.

### Literatur

BÜNGELER, W.: Frankf. Z. Path. **39**, 314 (1930); **44**, 202 (1932). — Z. Krebsforsch. **46**, 130 (1937). — Verh. dtsh. Ges. Path. (27. Tagg) **1934**, 282. — Verh. dtsh. Ges. Path. (35. Tagg) **1951**, 10. — BÜNGELER, W., u. W. ROTTER: In E. KAUFMANN, Lehrbuch der speziellen Pathologie, Teil 1. 1955. — BUFANO, M.: Medicina (Parma) **3**, 779 (1953). — BUFANO, M., e C. BIANCHI: Arch. „De Vecchi“ (Firenze) **10**, 611 (1948). — BUSINCO, A.: Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. **5**, 1—14 (1949). — CAZAL, F.: Les Réticulopathies. Paris 1942. — COWDRY, E. V.: Problems of Aging. Baltimore: Williams & Wilkins Company 1942. — In ANDERSON, Pathology. St. Louis: C. V. Mosby Comp. 1953. — DEELMAN, H. T.: Schweiz. Z. Path. u. Bakter. **12**, 137 (1949). — FRESSEN, O.: Verh. dtsh. Ges. Path. (37. Tagg) **1953**, 26. — ISRAELS, M. C. G.: Lancet **1953 II**, 525. — KLEMPERER, P.: Bull. New York Acad. Med. **30**, 526 (1954). — LETTERER, E.: Frankf. Z. Path. **30**, 377 (1924). — Dtsch. med. Wschr. **1953**, 759. — MICHELAZZI, A. M.: Omnia Med. (Pisa) Suppl. **29**, 1—137 (1951). — OBERLING, CH.: Bull. Assoc. franç. Étude Canc. **40**, 139 (1953). — OBERLING, CH., et A. GUÉRIN: Sang **8**, 892 (1934). — RÖSSLE, R.: Beitr. Path. **103**, 385 (1939). — Sitzgsber. dtsh. Akad. Wiss. Berlin **1949**, Nr 5. — Dtsch. med. Wschr. **1950**, Nr 1. — ROHR, K.: Verh. dtsh. Ges. Path. (37. Tagg) **1953**, 127. — ROTTER, W.: Siehe W. BÜNGELER. — SCHALLOCK, G.: Verh. dtsh. Ges. Path. 37. Tagg **1953**, 86. — SYMMERS, D.: Arch. of Path. **45**, 73 (1948). — TESTINI, A.: Riv. Anat. Pat. **4**, 625 (1951). — WEBER, K.: Bol. Soc. Biol. Concepcion (Chile) **28**, 107 (1953). — ZELDENRUST, J.: Acta haematol. (Basel) **7**, 161 (1952).

Priv.-Doz. Dr. FRIEDRICH STEIN, Oberarzt am Pathologischen Institut der Freien Universität, Berlin-Charlottenburg, Spandauer Damm 130