

Ina Müller-Molaian  
Dr. med.

## **Immunhistologische Untersuchungen an Lebergewebe von Thorotrastpatienten zur Frage der Mutterzelle des Hämangioendotheliosarkoms**

Geboren am 05.10.1967 in Ludwigshafen/Rhein  
Reifeprüfung am 23.06.1987 in Ludwigshafen/Rhein  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1987 bis SS 1994  
Physikum am 31.08.1989 an der Universität Budapest  
Klinisches Studium in Budapest und Mainz  
Praktisches Jahr in Ludwigshafen/Mainz  
Staatsexamen am 05.05.1994 an der Universität Mainz

Promotionsfach: Pathologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. K. Wegener

In der vorliegenden Arbeit wird über Untersuchungen an Lebergewebe von 41 Patienten berichtet, bei denen eine Thorotrastapplikation bekannt war. Zusätzlich lagen bei den meisten Patienten ein Hämangioendotheliom oder Hämangioendotheliosarkom, ein Leberzellcarcinom, ein Gallengangscarcinom oder Kombinationstumoren vor. Das Material wurde vom Pathologischen Institut des Klinikums Ludwigshafen/Rhein von 1967 bis 1992 und der Abteilung für Onkologische Diagnostik und Therapie (Forschungsschwerpunkt E) des Deutschen Krebsforschungszentrums, Heidelberg, gesammelt und aufbewahrt. Ziel der Untersuchungen war es, die Ursprungszelle der Hämangioendotheliome und Hämangioendotheliosarkome näher zu bestimmen.

Das für die Untersuchungen verwendete Material war bis zu 25 Jahren in Paraffin/Paraplastblöcken oder in Formalin aufbewahrt worden.

Das formalinfixierte Material wurde nach Routinemethoden in Paraplast eingebettet. Die Paraffinschnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Die immunhistologischen Untersuchungen erfolgten mittels der ABC-Methode bei Verwendung folgender Antikörper: MAC 387, F VIII, CD 15, Lysozym, Vimentin, KL 1, UEA, HHF 35, AFP und CEA.

Bei der Auswertung fanden sich folgende Ergebnisse:

1. Von Kupffersche Sternzellen zeigen mit keinem der angewandten Marker ein einheitliches Markierungsmuster.
2. Unterschiedliche pathologische Lebererkrankungen scheinen den Aktivitätszustand der verschiedenen Zellen zu beeinflussen und sich somit auf das Markierungsmuster der einzelnen Marker auszuwirken.
3. Nur in einem Fall eines Hämangioendothelioms und in einem Fall eines Hämangioendotheliosarkoms wurden normale von Kupffersche Sternzellen markiert. Die Tumorzellen waren alle negativ.
4. In nur zwei von zehn Fällen eines Hämangioendothelioms und in keinem Fall eines Hämangioendotheliosarkoms wurden Endothelien markiert.
5. Die Frage nach der Ursprungszelle des für die menschliche Thorotrastose so charakteristischen Hämangioendotheliosarkoms kann aufgrund unserer immunhistologischen Ergebnisse nicht beantwortet werden.
6. Granulozyten waren in vierzig von einundvierzig Fällen mit mindestens einem der hierfür auch spezifischen Marker darstellbar.
7. Die Reaktion von CEA mit Granulozyten ist aufgrund korrespondierender Epitope zu interpretieren.
8. Für alle Fälle gilt, daß nur eine geringe Anzahl der untersuchten Zellen markiert wurde

- ausgenommen Granulozyten.

9. Für keinen der angewandten Marker konnten wir ein einheitliches Markierungsmuster erkennen. Von zehn angewandten Markern fanden sich durch acht Marker positiv markierte Zellen. Zwei Marker, HHF 35 und UEA wurden in keinem Fall exprimiert.
10. Beeinflußbar scheint das Markierungsmuster durch
  - a. pathophysiologische Veränderungen der Zellen in Abhängigkeit von der Grund  
erkrankung
  - b. von Fixationart, Fixationsdauer, Aufbewahrungsart und Aufbewahrungsdauer  
zu sein. Diese Faktoren scheinen Einfluß auf die Antigenität und somit das  
Färbeverhalten zu haben.

Bei der Auswertung und Interpretation der Ergebnisse fiel uns auf, daß Material und Methoden, Fixationsart und Fixationsdauer sowie immunhistologische Methoden bei den zitierten Autoren sich meist in mindestens einer Komponente unterschieden oder keine verwertbaren Angaben vorlagen.

Um definitive Aussagen treffen zu können ist es unabdingbar, daß einheitliche, standartisierte und systematische Untersuchungen mit ebensolcher Materialgewinnung und Aufarbeitung durchgeführt werden, was nur im Tierversuch zu erreichen ist.