

# Glattmuskulär differenzierte Tumoren

# 16

Cornelius Kuhnen, Regine Schneider-Stock

## Inhalt

Benigne Tumoren .....	510
Angioleiomyom .....	510
Leiomyom des tiefen Weichgewebes .....	510
Maligne Tumoren .....	511
Leiomyosarkom .....	511
Literatur .....	514

## Benigne Tumoren

Leiomyome außerhalb parenchymatöser Organe (wie z. B. des Uterus) werden in zwei größere Gruppen unter Berücksichtigung der Lokalisation eingeteilt: 1. Leiomyome des superfiziellen Weichgewebes, d. h. der Haut und Subkutis (wie z. B. Angioleiomyome, pilare Leiomyome, genitale Leiomyome); 2. Leiomyome des tiefen Weichgewebes.

### Angioleiomyom

**Definition.** Das Angioleiomyom ist aufgebaut aus benignen glatten Muskelzellverbänden in enger Assoziation und Durchmischung mit vaskulären Strukturen, wobei unterschiedliche architektonische Muster möglich sind. Dieser Tumor stellt eine relativ häufige Weichgewebsneubildung dar. Weil diese Läsion im oberflächlichen Weichgewebe lokalisiert ist, erfolgt die detaillierte Beschreibung im Kapitel der Hauttumoren.

**ICD-O: 8894/0**

### Leiomyom des tiefen Weichgewebes

**Definition.** Leiomyome sind gutartige Neubildungen mit glattmuskulärer Differenzierungsrichtung. Echte Leiomyome des tiefen Weichgewebes sind – im Gegensatz z. B. zu den gleichnamigen Tumoren des weiblichen Genitaltraktes – ausgesprochen seltene Geschwülste. Die Existenz der Weichgewebsleiomyome und die Kriterien zur Abgrenzung des echten Leiomyoms vom Leiomyosarkom im Weichgewebe wurden im Verlauf von klinischpathologischen Verlaufsbeobachtungen wiederholt diskutiert. [6, 15]

**ICD-O: 8890/0**

**Epidemiologie.** Es liegen nur wenige Berichte über Fallserien vor. Für Tumoren des tiefen somatischen (nicht-viszerale) Weichgewebes wurden elf [15] und 13 Fälle [2] beschrieben, für die retroperitoneale Lokalisation 56 Fälle [22]. Die Tumoren treten überwiegend im mittleren Lebensalter mit gleichmäßiger Geschlechtsverteilung auf. Bei retroperitonealer oder abdomineller Lage sind fast ausschließlich Frauen betroffen. [2, 22] Leiomyome des tiefen Weichgewebes finden sich zumeist an den Extremitäten (tiefe Subkutis oder Muskulatur), zudem im Retroperitoneum oder im Abdomen einschließlich Mesenterium und Omentum, d. h. im Bereich der Körperhöhlen. [2] Die Neubildungen sind generell von den gleichnamigen Tumoren des Uterus oder auch des

angrenzenden uterinen Weichgewebes (sog. parasitäre Leiomyome) abzugrenzen, die sich im Gegensatz zu den Leiomyomen des tiefen Weichgewebes durch eine höhere mitotische Aktivität auszeichnen können.

**Morphologie. Makroskopie.** Es handelt sich um relativ gut umschriebene grauweiße Tumoren. Die Größen der in der Literatur beschriebenen Tumoren variieren mit Ausdehnungen von 0,6–15 cm. [2, 15]

**Mikroskopie.** Die Tumoren sind aufgebaut aus reifen glatten Muskelzellen mit eosinophilem fein-fibrillär verändertem Zytoplasma. Die Kerne zeigen eine gleichmäßige Struktur mit insgesamt blandem zytologischem Bild, die Kerne sind abgerundet, mit zigarrenartiger oder kastenartiger Form. Es finden sich durchflechtende faszikuläre Formationen, die teils in Längs-, teils in Querschnittführung nachzuweisen sind. Eigentliche zytologische Atypien finden sich nicht, die mitotische Aktivität wird als extrem niedrig beschrieben (< eine Mitose/50 HPF [2]), wobei in retroperitoneal bzw. peritoneal lokalisierten Tumoren vermehrt Mitosen vorliegen können (< eine bis zehn –Mitosen/50 HPF [2] bzw. bis drei Mitosen/50 HPF [3]). Koagulationsnekrosen sind nicht nachzuweisen. Regressive Veränderungen in Form von Fibrose, Hyalinisierung, Verkalkung oder myxoiden Veränderungen sind häufig in größeren Tumoren. [15]

**Immunhistochemie.** Positive Reaktionen finden sich für Aktin, Desmin, h-Caldesmon sowie fakultativ positiv gegen Oestrogen- und Progesteron-Rezeptoren in retroperitonealen Leiomyomen. [2, 22]

**Differenzialdiagnose.** Die entscheidende differenzialdiagnostische Abgrenzung besteht zum *gutdifferenzierten Leiomyosarkom* des tiefen Weichgewebes (siehe auch 16.2). Glattmuskulär differenzierte Tumoren im tiefen Weichgewebe der Extremitäten sollten aus praktischen Gründen immer als maligne glattmuskuläre Tumoren beurteilt werden, sobald eine mitotische Aktivität zu belegen ist. Das *myofibroblastische Sarkom* zeigt ein diffuses infiltratives Wachstum, wobei die Tumorzellen charakteristische Merkmale einer myofibroblastischen Differenzierungsrichtung bieten mit Atypien. Im *spindelzelligen Rhabdomyosarkom* liegen wirbelige Tumorzellfaszikel vor, und die Zellen lassen immunhistochemisch eine Expression von Markern der Differenzierungsrichtung nach Art der quergestreiften Muskulatur erkennen (MyoD1, Myogenin).

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Für die *retroperitonealen bzw. abdominalen* Leiomyome wird eine Ableitung von hormonell-sensitiver glatter Muskulatur angenommen; [2] für diese Tumoren konnten bei einer mitotischen Aktivität von < einer bis zehn –Mitosen/50 HPF keine Metastasen im Verlauf

beobachtet werden [2]. Die Einordnung eines Weichgewebstumors als Leiomyom des *tiefen somatischen Weichgewebes* muss unbedingt unter Einhaltung strikter Kriterien erfolgen, [6] wobei die Mitosenanzahl – bei fehlender zytologischer Atypie und fehlenden Tumorkoagulationsnekrosen – entscheidend ist: Für entsprechende Tumoren des tiefen Weichgewebes sollte momentan der Nachweis auch nur einer Mitose zur Einordnung als maligner glattmuskulär differenzierter Tumor führen.

## Maligne Tumoren

### Leiomyosarkom

**Definition.** Das Leiomyosarkom ist ein maligner mesenchymaler Tumor mit Aufbau aus Zellen, die Differenzierungsrichtungen der glatten Muskulatur aufweisen.

#### ICD-O: 8890/3

**Epidemiologie.** Leiomyosarkome des Weichgewebes finden sich für gewöhnlich im mittleren oder höheren Lebensalter und gehören zu den häufigeren Weichgewebssarkomen. Frauen sind bei retroperitoneal lokalisierten Tumoren häufiger betroffen, [29] eine entsprechende Geschlechtsbevorzugung besteht bei anderweitiger Lokalisation nicht. Außer der Lokalisation in der Haut [14] sind drei wesentliche Subgruppen bezüglich der Tumorumlage zu nennen: 1. Lokalisation in Subkutis und tiefem Weichgewebe; 2. intraabdominelle bzw. retroperitoneale Lokalisation; 3. vaskuläre Lokalisation. [1, 27] Bei Lage im tiefen Weichgewebe ist die untere Extremität bevorzugt betroffen.

**Genetik, Ätiologie und Pathogenese.** Zytogenetisch wurden bislang etwa 100 Leiomyosarkome untersucht. [20, 24] Diese wiesen zumeist einen komplexen Karyotyp auf, charakteristische Aberrationen waren auch in Abhängigkeit vom Subtyp nicht zu zeigen [16, 28] (Abb. 16.1f). Mittels Comparativer Genomischer Hybridisierung (CGH) konnten genomische Imbalancen belegt werden, insbesondere Zugewinn an Material für die Chromosomen 1, 15, 17, 19, 20, 22 und das X-Chromosom sowie Verluste für die Chromosomen 1q, 2, 4q, 9p, 10q, 11q, 13q und 16 (Abb. 16.1e). Als häufig amplifizierte Regionen erwiesen sich 1q21, 5p14-pter, 12q13-15, 13q31, 17p11 und 20q13. [19, 28] *Molekulargenetisch* sind Gene und Proteine des Rb-CyclinD-Signalweges (*Rb*, *CDKN2A*, *CCND1*, *CCND3*) besonders häufig von Alterationen betroffen. [3, 25] Amplifizierte Kandidatengene in den kritischen Zugewinnregionen sind *MDM2*, *GLI*, *CDK4* und *SAS* auf 12q13-15, *FLF* und *PRUNE* auf 1q21 und der kritische Bereich auf 17p11.2, der im Smith-Magenis-Syndrom deletiert vorliegt. [4, 7, 8–10, 21] Drei weitere Gene aus

den amplifizierten Regionen sind häufig überexprimiert: microfibrillar-associated protein 4 (MFAP4), aurora kinase B (AURKB), sterol regulatory element binding transcription factor 1 (SREBF1). [19]

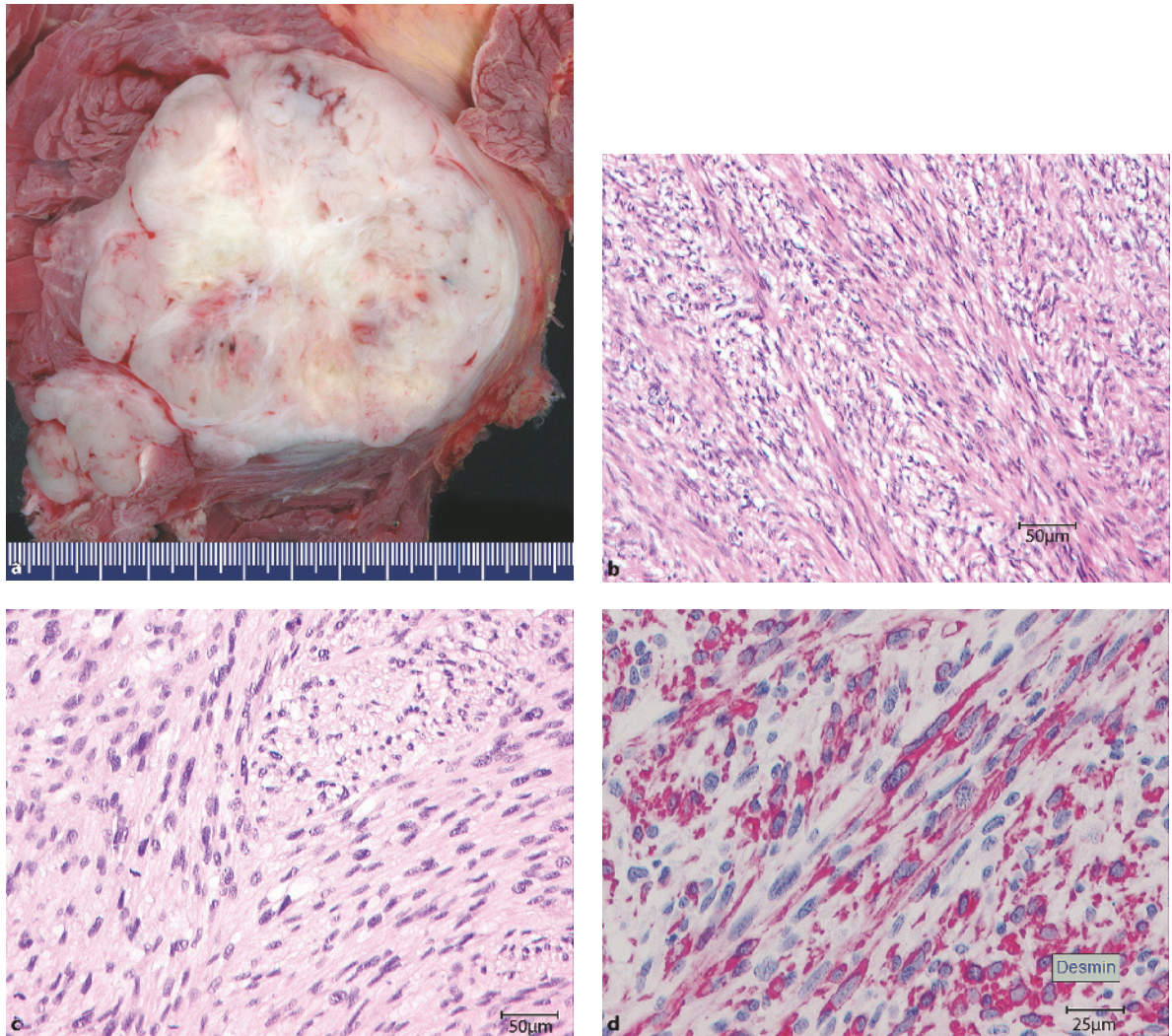
**Morphologie. Makroskopie.** Die Tumoren zeigen eine graue bis weißbraune Schnittfläche (Abb. 16.1a). Bei hochdifferenzierten Tumoren lässt sich eine faszikuläre wirbelartige Struktur der Schnittfläche belegen. Die Tumorgrenzen sind häufig gut umschrieben, mit oft verdrängendem Wachstum.

**Mikroskopie.** Das histologische Muster ist charakterisiert durch Proliferate glattmuskulärer Zellen mit Entwicklung faszikulärer Verbände, die sich häufig im rechten Winkel durchflechten und überschneiden, so dass histologisch neben Längsschnittführungen auch quergeschnittene Faszikel erfasst werden (Abb. 16.1b). Hyalinisierungen, mikrozystische und myxoid-retikuläre Wachstumsmuster sind möglich. Die Tumorzellen zeigen charakteristische Befunde glatter Muskelzellen mit fein-fibrillär-eosinophilem Zytoplasma und elongierten, zigarrenförmigen bzw. kastenförmigen Kernen (Abb. 16.1c). Die zelluläre Atypie ist moderat bis deutlich ausgeprägt, mit Hyperchromasie und Zellkernpleomorphie. Als Varianten des Leiomyosarkoms sind zu nennen: Das *myxoide Leiomyosarkom* zeigt faszikuläre, retikulär-mikrozystische und Myxofibrosarkom-ähnliche Strukturen mit zytologisch und immunhistochemisch glattmuskulärer Differenzierung. [23] *Leiomyosarkome mit osteoklastenartigen Riesenzellen* enthalten zusätzlich zytologisch blande mehrkernige Riesenzellen. [17] Das *epitheloide Leiomyosarkom* der Haut und Subkutis ist charakterisiert durch rundliche bis ovaläre epitheloide Zellen mit eosinophilem Zytoplasma. [26] Im *inflammatorischen Leiomyosarkom* finden sich xanthomatöse Zellen und ein deutliches Entzündungszellinfiltrat (Rundzellen), was zur Verwechslung mit dem sog. inflammatorischen malignen fibrösen Histiozytom führen kann. [18]

**Immunhistochemie.** Positive Reaktionen finden sich für glattmuskuläres Aktin, Desmin (Abb. 16.1d) und h-Caldesmon in der überwiegenden Anzahl der Tumoren. Eine Immunreaktion mit zwei der eingesetzten Antikörpern spricht eher für das Vorliegen eines Leiomyosarkoms als ein positiver Reaktionsausfall bei Einsatz nur eines Antikörpers, weil es sich nicht um spezifische Reaktionsmuster für eine glattmuskuläre Differenzierungsrichtung handelt. Fakultativ positive Reaktionen finden sich für Zytokeratine, EMA, [13] S-100 Protein. Eine fehlende Immunreaktion resultiert gegen CD117.

**Ultrastruktur.** Elektronenmikroskopisch ist die glattmuskuläre Differenzierungsrichtung an einer kontinuierlichen Basallamina, longitudinal deutlich





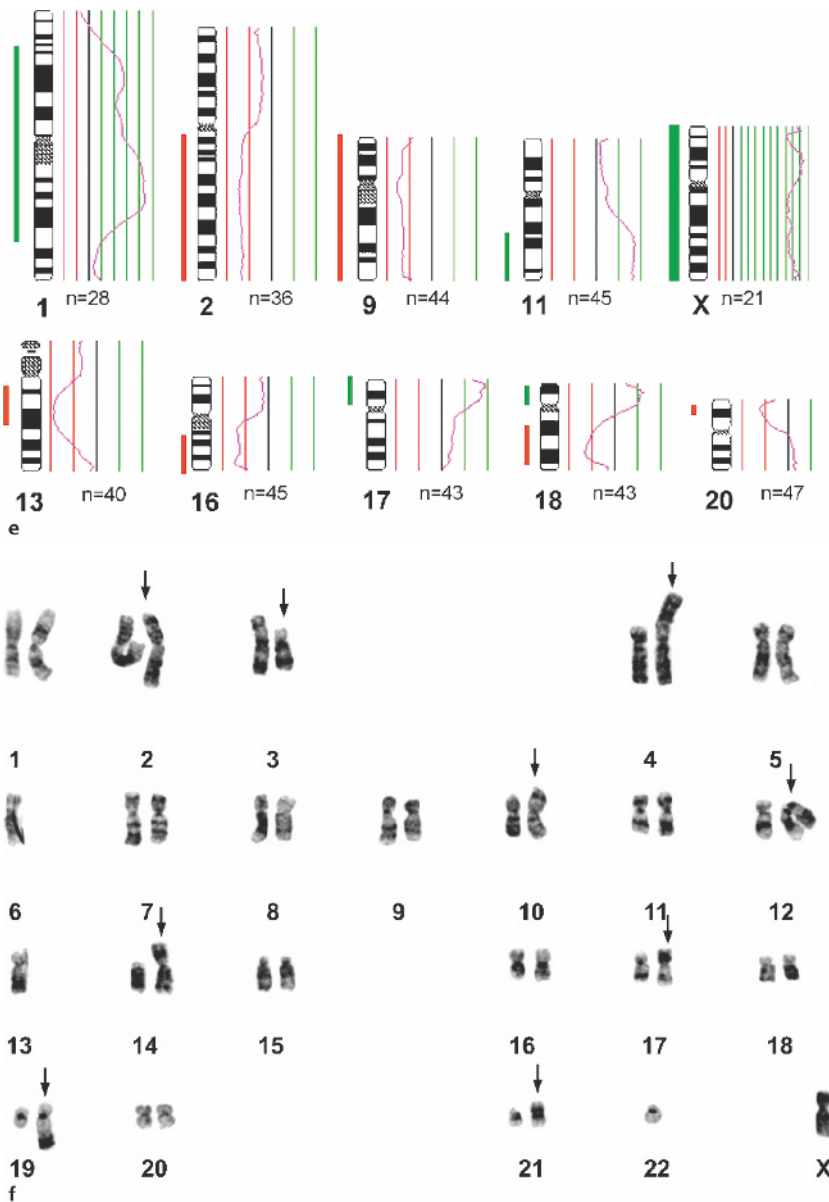
**Abb. 16.1a–f** Leiomyosarkom: **a** Tief im Muskel gelegener Tumor mit weißlich, knotig-solider Schnittfläche und kleineren Hämorrhagiearealen. **b** Längs- und querschnittene Faszikel mit elongierten Tumorzellen. **c** Faszikuläre Tumorzellverbände mit Durchflechtung

in 90°-Winkeln, eosinophilem Zytoplasma, zigarrenförmigen, häufig hyperchromatischen Zellkernen und teils paranukleären Vakuolen. **d** Deutliche Desmin-Immunreaktivität. **e,f** siehe Folgeseite

ausgebildeten Filamentbündeln intrazytoplasmatisch mit fokalen Verdichtungen, Zelljunctionen und pinozytotischen Vesikeln zu erkennen. [12]

**Differenzialdiagnose.** Das *myofibroblastische Sarkom* zeigt ein diffuses infiltratives Wachstum, die Tumorzellen besitzen ein meist etwas helleres Zytoplasma sowie myofibroblastisch geprägte Zellkerne mit entweder spindelförmigen, teils welligen und elongierten Zellkernen (spitz zulaufende Kernenden) oder mehr vesikulären Kernen mit aufgelockertem Chromatin, Kerne auch zudem gebuchtet bzw. gekerbt. Im *malignen peripheren Nervenscheidentumor (MPNST)* finden sich oft perivaskuläre konzentrische Wirbelbildungen der Faszikel,

Vorwölben von Tumorzellen z. B. in Gefäßstrukturen, kommaförmig gekrümmte bzw. gebuckelte Zellkerne. Immunhistochemisch lassen sich keine myogenen Marker nachweisen, das S-100 Protein ist in ca. 50% der Tumoren allerdings nur fokal nachweisbar. Das *pleomorphe Rhabdomyosarkom* enthält pleomorphe Tumorzellen mit stark eosinophilem Zytoplasma, diese sind immunhistochemisch positiv für Desmin, Myoglobin (in gut differenzierten Tumoren), muskelspezifisches Aktin (auch glattmuskuläres Aktin möglich!), „schnelles“ (Skelettmuskel-)Myosin und für myogene Transkriptionsfaktoren (nukleäre Immunreaktivität): MyoD1 und myf-4 (Skelettmuskel-Myogenin). Das *spindelzellige Rhabdomyosarkom* zeigt spindelförmige Tumorzellen in



**Abb. 16.1a-f** Leiomyosarkom: **e,f** (Fortsetzung) **e** CGH-Analyse mit Verlust, Zugewinn und Amplifikation chromosomaler Regionen in einem Leiomyosarkom. Die CGH-Profile der Rot/Grün-Fluoreszenz-Intensitäten zeigen typische Verluste in 2q, 9, 13q14-q21, 16q, 18q12.3-q22, 20p12.3-p13, Zugewinne von 1p34-q32, 11q14-qter, 17p, 18p sowie eine Amplifikation von X; freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. Antje-Friederike Pelz, Tumorzytogenetik, Institut für Humangenetik an der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg. **f** Karyogramm eines Leiomyosarkoms mit komplexen klonalen chromosomalen Aberrationen (↑); 43~46,XX,del(1)(p22),der(9)t(2;9)(p13;p24)x2,der(11)t(11;15)(p13;q15),der(20)t(9;20)(q12;p13),ad d(20)(q13),der(?)t(14;?)(q13;?)[cp8]; freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. Mariola Iliszko, Institut für Biologie und Genetik an der Universität Danzig, Polen

Bündeln und Strängen (immunhistochemische Reaktionen wie beim pleomorphen Rhabdomyosarkom). Im *Fibrosarkom* liegt ein „Fischschwarmmuster“ vor, wobei die Zellen kein prominentes eosinophiles Zytoplasma, zugespitzte Zellkerne und immunhistochemisch keine myogene Differenzierung zeigen. Das *monophasisch-fibröse Synovialsarkom* ist oft aus gekrümmten Faszikeln aufgebaut mit relativ gleichförmigen Spindelzellen und immunhistochemisch fokal positiv gegen EMA und/oder Zytokeratine bei fehlender Expression myogener Marker.

**Klinische Symptomatik, Verlauf und Prognose.** Intramuskulär und subkutan lokalisierte Tumoren zeigen

offensichtlich häufiger, als bislang angenommen, einen Ausgang von einer kleinen bis mittelgroßen Vene. [5] Glattmuskuläre Tumoren bei immunsupprimierten Patienten (v. a. HIV-positive und Posttransplantationspatienten) sind offensichtlich als eigenständige Subtypen glattmuskulär differenzierter Neubildungen einzuordnen (z. B. mit multizentrischer Entwicklung, EBV-Assoziation). Lokalrezidive und Metastasen (u. a. in Lungen, Leber, Haut, Weichgewebe, Knochen) bei Leiomyosarkomen des Weichgewebes können auch mehr als zehn Jahre nach Diagnosestellung auftreten. In größeren Fallserien werden eine Metastasierungsrate von 45% [5] und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 64% [11] angegeben.

## Literatur

1. Berlin Ö, Stener B, Kindblom LG, Angervall L (1984) Leiomyosarcomas of venous origin in the extremities. A correlated clinical, roentgenologic, and morphologic study with diagnostic and surgical implications. *Cancer* 54:2147–2159
2. Billings SD, Folpe AL, Weiss SW (2001) Do leiomyomas of deep soft tissue exist? An analysis of highly differentiated smooth muscle tumors of deep soft tissue supporting two distinct subtypes. *Am J Surg Pathol* 25:1134–1142
3. Dei Tos AP, Maestro R, Doglioni C, Piccinin S, Libera DD, Boiocchi M, Fletcher CDM (1996) Tumor suppressor genes and related molecules in leiomyosarcomas. *Am J Pathol* 148:1037–1045
4. Elkahoul AG, Bittner M, Hoskins K, Gemmill R, Meltzer PS (1996) Molecular-cytogenetic characterization and physical mapping of 12q13-15 amplification in human cancers. *Genes Chromosomes Cancer* 17:205–214
5. Farshid G, Pradhan M, Goldblum J, Weiss S (2002) Leiomyosarcoma of soft tissues. A tumor of vascular origin with multivariate analysis of outcome in 42 cases. *Am J Surg Pathol* 26:14–24
6. Fletcher CDM, Kilpatrick SE, Mentzel T (1995) The difficulty in predicting behavior of smooth-muscle tumors in deep soft tissue. *Am J Surg Pathol* 19:116–117
7. Florenes VA, Maelandsmo GM, Forus, Andreassen A, Myklebost O, Fodstad O (1994) MDM2 gene amplification and transcript levels in human sarcomas: relationship to TP53 gene status. *J Natl Cancer Inst* 86:1297–1302
8. Forus A, Florenes VA, Maelandsmo GM, Meltzer PS, Fodstad O, Myklebost O (1993) Mapping of amplification units in the q13-14 region of chromosome 12 in human sarcomas: some amplicons do not include MDM2. *Cell Growth Differ* 4:1065–1070
9. Forus A, Berner JM, Meza-Zepeda LA, Saeter G, Mischke D, Fodstad O, Myklebost O (1998) Molecular characterization of a novel amplicon at 1q21-q22 frequently observed in human sarcomas. *Br J Cancer* 78:495–503
10. Forus A, Dangelo A, Henriksen J, Merla G, Maelandsmo GM, Florenes VA, Olivieri S, Bjerkehagen B, Meza-Zepeda LA, del Vecchio BF, Muller C, Sanvito F, Kononen J, Nesland JM, Fodstad O, Raymond A, Kallioniemi OP, Arrighi G, Ballabio A, Myklebost O, Zollo M (2001) Amplification and overexpression of PRUNE in human sarcomas and breast carcinomas – a possible mechanism for altering the nm23-H1 activity. *Oncogene* 20:6881–6890
11. Gustafson P, Willén H, Baldetorp B, Fernö M, Åkerman M, Rydholm A (1992) Soft tissue leiomyosarcomas. A population-based epidemiologic and prognostic study of 46 patients, including cellular DNA content. *Cancer* 70:114–119
12. Hashimoto H, Daimaru Y, Tsuneyoshi M, Enjoji M (1986) Leiomyosarcoma of the external soft tissues. A clinicopathologic, immunohistochemical, and electron microscopic study. *Cancer* 57:2077–2088
13. Iwata J, Fletcher CDM (2000) Immunohistochemical detection of cytokeratin and epithelial membrane antigen in leiomyosarcomas: A systematic study of 100 cases. *Pathol Int* 50:7–14
14. Kaddu S, Beham A, Cerroni L, Humer-Fuchs U, Salmhofer W, Kerl H, Soyer HP (1997) Cutaneous leiomyosarcoma. *Am J Surg Pathol* 21:979–987
15. Kilpatrick SE, Mentzel T, Fletcher CDM (1994) Leiomyoma of deep soft tissue. Clinicopathologic analysis of a series. *Am J Surg Pathol* 18:576–582
16. Mandahl N, Fletcher CDM, Dal Cin P, de Wever I, Mertens F, Mitelman F, Rosai J, Rydholm A, Sciort R, Tallini G, van den Berghe H, Vanni R, Willen H (2000) Comparative cytogenetic study of spindle cell and pleomorphic leiomyosarcomas of soft tissues: a report from the CHAMP study group. *Cancer Genet Cytogenet* 116:66–73
17. Mentzel T, Calonje E, Fletcher CDM (1994) Leiomyosarcoma with prominent osteoclast-like giant cells. Analysis of eight cases closely mimicking the so-called giant cell variant of malignant fibrous histiocytoma. *Am J Surg Pathol* 18:258–265
18. Merchant W, Calonje E, Fletcher CDM (1995) Inflammatory leiomyosarcoma: a morphological subgroup within the heterogeneous family of so-called inflammatory malignant fibrous histiocytoma. *Histopathology* 27:525–532
19. Meza-Zepeda LA, Kresse SH, Barragon-Polania AH, Bjerkehagen B, Ohnstad HO, Namlos HM, Wang J, Kristiansen BE, Myklebost O (2006) Array comparative genomic hybridization reveals distinct DNA copy number differences between gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas. *Cancer Res* 66:8984–8993
20. Mitelman Database of Chromosome Aberrations in Cancer (2002) <http://cgap.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>
21. Otano-Joos M, Mechttersheimer G, Ohl S, Wilgenbus KK, Scheurlen W, Lehnert T, Willeke F, Otto HF, Lichter P, Joos S (2000) Detection of chromosomal imbalances in leiomyosarcoma by comparative genomic hybridization and interphase cytogenetics. *Cytogenet Cell Genet* 90:86–92
22. Paal E, Miettinen M (2001) Retroperitoneal leiomyomas. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 56 cases with a comparison to retroperitoneal leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol* 25:1355–1363
23. Rubin BP, Fletcher CDM (2000) Myxoid leiomyosarcoma of soft tissue, an underrecognized variant. *Am J Surg Pathol* 24:927–936
24. Sandberg AA (2005) Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: leiomyosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 161:1–19
25. Stratton MR, Moss S, Warren W, Patterson H, Clark J, Fisher C, Fletcher CD, Ball A, Thomas M, Gusterson BA, Cooper CS (1990) Mutation of the p53 gene in human soft tissue sarcomas: association with abnormalities of the RB1 gene. *Oncogene* 5:1297–1301

26. Suster S (1994) Epithelioid leiomyosarcoma of the skin and subcutaneous tissue. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of five cases. *Am J Surg Pathol* 18 232–240
27. Varela-Duran J, Oliva H, Rosai J (1979) Vascular leiomyosarcoma: the malignant counterpart of vascular leiomyoma. *Cancer* 44:1684–1691
28. Wang R, Liu YJ, Fisher C, Bridge JA, Shipley J (2001) Characterization of chromosome aberrations associated with soft-tissue leiomyosarcomas by twenty-four-color karyotyping and comparative genomic hybridization analysis. *Genes Chromosomes Cancer* 31:54–64
29. Wile AG, Evans HL, Romsdahl MM (1981) Leiomyosarcoma of soft tissue: A clinicopathologic study. *Cancer* 48:1022–1032

Pathologie

Kopf-Hals-Region, Weichgewebstumoren, Haut

Cardesa, A.; Mentzel, Th.; Rudolph, P.; Sloatweg, P.J.

(Hrsg.)

2009, XIII, 1043 S., Hardcover

ISBN: 978-3-540-72884-9