

I.

Zwei Ganglioneurome des Großhirns.

(Aus dem Pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalten in Dortmund, Direktor Professor Dr. Herm. Schridde.)

Von

Herbert Olivecrona,
Assistent am Institut.

(Hierzu Tafel I.)

Die Literatur über Geschwulstbildungen, in denen Ganglienzellen oder deren Entwicklungsstufen blastomatös gewuchert sind, hat in den letzten Jahren einen ziemlichen Umfang genommen. Die überwiegende Mehrzahl dieser Geschwulstbildungen gehört dem sympathischen Nervensystem an, während im Gehirn nur wenige Fälle bekannt sind. In ihrer Arbeit über das System der Neurome haben Pick und Bielschowsky die diesbezüglichen Geschwülste folgendermaßen eingeteilt. Die dem System der Neurome angehörigen Geschwülste werden sämtlich von embryonal ausgeschalteten, primären Neurozyten hergeleitet, und als Einteilungsprinzip wird der Grad der Ausreifung der betreffenden Geschwulst benutzt. In die erste Gruppe gehören die unausgereiften Formen, in denen die aus dem ausgeschalteten Bildungsmateriale hervorgehenden Geschwulstzellen auf einer sehr niedrigen Entwicklungsstufe stehen bleiben, also vorwiegend aus embryonalen Zelltypen bestehen. Es werden hierher gerechnet das zellige Neurozytom der spinalen Ganglien (Marchand), ferner das Ganglioneuroma sympatheticum embryonale, das hauptsächlich in der Nebenniere vorkommt. Beide Formen sind bösartig, infiltrativ wachsend und setzen Metastasen. Gewisse großzellige Formen der Herde bei tuberöser Hirnsklerose sowie die Neurinome Verocays (multiple Neurofibrome Röcklinghausen) wurden von Pick und Bielschowsky mit Wahrscheinlichkeit zu den unausgereiften Neuromen gerechnet. Diese beiden letzten Formen sind nicht bösartig.

Die zweite Hauptgruppe im System von Pick und Bielschowsky umfaßt die ausreifenden Neurome. Beide enthalten stets Ganglienzellen, meistens auch Gliazellen, und werden demgemäß als Ganglioneurome oder Ganglioganglioneurome bezeichnet. Die ganz überwiegende Mehrzahl dieser Tumoren ist am sympathischen Nervensystem beobachtet worden, einige Fälle sind auch an zerebrospinalen Nerven

oder Ganglien gesehen worden (Perls, Axel, Key, Benda, Hagenbach und Risel), und schließlich ist auch das Vorkommen dieser Geschwülste im zentralen Nervensystem durch einige Beobachtungen gesichert.

Wie L. Pick betont hat, gibt es auch unter den ausreifenden Neuromen Formen, die auch undifferenzierte Elemente enthalten. Da es aber auch Fälle gibt, die hoch differenzierte und undifferenzierte Elemente in gleicher Menge oder gar letztere vorwiegend aufweisen, hat Robertson zwischen den ausreifenden und unausgereiften Formen von Pick und Bielschowsky eine Zwischengruppe, das Ganglioneuroblastom, eingeschaltet. Die zu dieser Gruppe gehörigen Tumoren zeigen neben ausgereiften Ganglienzellen auch völlig undifferenzierte Elemente, und Robertson rechnet hierher zwei eigene Fälle sowie die Fälle von Miller, Jacobstal, Beneke, Brossok, Jones, Peters, Martius und Wahl, die sämtlich dem sympathischen Nervensystem angehören. Unter die Ganglioneurome des Gehirns rechnet Robertson den zweiten Fall von Schmincke zu den Ganglioneuroblastomen. Es erscheint mir nun durchaus zweifelhaft, ob diese neue Gruppe von Robertson wirklich notwendig ist: In der Einteilung von Pick und Bielschowsky, wie in jedem Geschwulstschema überhaupt, ist ja etwas durchaus Willkürliches, da eben die Natur keine scharfen Grenzen kennt, sondern immer Übergänge zwischen den verschiedenen Geschwulstgruppen vorhanden sind. Selbstverständlich wird es immer Fälle geben, deren Unterbringung in der einen oder anderen Gruppe Schwierigkeiten macht, aber dieser Übelstand wird nicht durch die Einschaltungen von Zwischenstufen beseitigt, denn es wird immer auch Übergänge zwischen der Zwischengruppe und den Hauptgruppen geben, und man könnte dann schließlich, wenn man auf diesem Wege weiter schreiten will, jeden einzelnen Fall für sich in einer Gruppe führen. Dagegen wäre wohl nichts einzuwenden, wenn man lediglich zwecks Erleichterung der Klassifizierung der verschiedenen Geschwülste im System von Pick und Bielschowsky die Grenzen der verschiedenen Gruppen etwas schärfer präzisieren will. Hierzu wäre z. B. die anatomische Gut- oder Bösartigkeit gut verwendbar, natürlich nur als Nebenmerkmal, da das Prinzip der Einteilung wie bei anderen Geschwülsten der Grad der Ausreifung ist.

Nach diesen Gesichtspunkten wären die von Robertson den Ganglioneuroblastomen zugerechneten Geschwülste, die bösartig sind, oder in denen die unreifen Elemente dominieren, in die Gruppe der unausgereiften Neurome im System von Pick und Bielschowsky zu überführen, während dagegen diejenigen, die gutartig sind oder in denen die ausgereiften Elemente überwiegen, den ausreifenden Neuromen zugerechnet werden. Denn erstens liegt im Begriff der Gutartigkeit eine verhältnismäßig hohe biologische Differenzierung, zweitens sprechen Pick und Bielschowsky nicht von ausgereiften, sondern von ausreifenden Neuromen und betonen damit, daß die in diese Gruppe gehörenden Tumoren auch unfertige Elemente enthalten können. Ich glaube somit, daß wir die Gruppe der Ganglioneuroblastome sehr wohl entbehren können.

Die Ganglioneurome des zentralen Nervensystems gehören im System von Pick und Bielschowsky sämtlich den ausreifenden Neuromen zu. Nach Ausschaltung der von Hähnel, Ziegler, Baumann, Hartdegen und Klebs beschriebenen Fälle, die früher für echte Ganglioneurome gehalten wurden, die aber nach den kritischen Erörterungen von Stroebe, Neurath, Pick und Bielschowsky teils dem Gebiet der tuberösen Hirnsklerose (Fälle Ziegler, Baumann, Hartdegen), teils den Gliomen zugehören (Fall Klebs), teils auch nicht als echte Blastome (Fall Hähnel) anerkannt werden, bleiben dann noch 5 sichere Fälle übrig.

Der erste Fall wurde von Schmincke 1909 beschrieben. Es handelte sich hier um einen etwa großwalnußgroßen Tumor des rechten Temporallappens eines 17 jährigen Mannes, der seit seinem 8. Lebensjahr an epileptischen Anfällen gelitten hatte. Der Tumor war von derber Konsistenz, war gut begrenzt und ließ sich gut aus dem Gewebe ausschälen. Außerdem war das Gehirngewicht, abgesehen vom Tumor, zu groß im Verhältnis zu der berechneten Schädelkapazität, und Schmincke hält es daher für möglich, daß auch eine echte Hypertrophie des Gehirns vorgelegen hat. Mikroskopisch war der Tumor zusammengesetzt aus netzartig sich verflechten- den, bindegewebigen Fasern, zwischen denen ein feines Filigranwerk von nach Weigerts Gliamethode sich blau färbenden Fasern sich befand. In den bindegewebigen Zügen fanden sich reichlich Fibroblastenkerne. Die übrigen zelligen Elemente bestanden teils aus Gliazellen, teils aus Ganglienzellen. Diese letzteren zeigten an Zupfpräparaten sowohl apolare wie bipolare Formen. Endozelluläre Fibillen waren an Cajalpräparaten nicht zu finden. Neben diesen typischen Ganglienzellen fanden sich auch Zellen, die als Mutterzellen der Ganglienzellen angesprochen wurden. Diese zeigten einen polymorphen Protoplasmaleib, der Kern war groß, bläschenförmig, zeigte ein großes Kernkörperchen und ein lockeres Chromatingerüst. Mehrere Ganglienzellen waren ein häufiger Befund, Mitosen wurden nicht gefunden. Dagegen deuteten hantelförmige Einziehungen der Kerne nach Schminckes Meinung auf amitotische Teilungen hin. Daneben fanden sich Züge eines faserigen Gewebes mit eingelagerten Kernen. In ihren frühesten Entwicklungsstadien erschienen diese Züge als eine synzytiale Zellmasse mit längsspindeligen Kernen, die fischzugartig hintereinander gereiht waren. In einem späteren Entwicklungsstadium waren die Kerne mehr auseinandergerückt, und das die Zellen verbindende Protoplasma ließ eine Anordnung in dünne, homogen aussehende Streifen erkennen. Nach Schmincke gleichen diese Bilder durchaus den Regenerationsbildern der peripherischen Nerven, und er hält daher diese Zell- züge für Neuroblastenketten. In der weiteren Entwicklung waren nun die Kerne noch mehr auseinandergerückt und lagen jetzt langen, bandförmigen Protoplasmastreifen an, in denen an einzelnen Stellen eine fibrilläre Differenzierung deutlich zu sehen war. Diese Bilder wurden daher in dem Sinne gedeutet, daß hier die an Cajal- und Bielschowsky-Präparaten in großen Mengen zu sehenden, marklosen Nervenfasern gebildet wurden. Weiter fanden sich, besonders um die Gefäße

herum, Zellgruppen, die aus jugendlichen, unausdifferenzierten Zellen bestanden und die als Bildungsnester und Proliferationszentren gedeutet wurden. Den obigen Befunden entsprechend wurde der Tumor als Ganglioneuroma amyelinicum bezeichnet. Besonderes Gewicht legt Schmincke auf die im Sinne der Neuroblastenketten mit zentraler Differenzierung gedeuteten Bilder und will die aus diesem Befund geschlossene, autogene Nervenfaserbildung auch für normale Verhältnisse gelten lassen. Er schließt sich somit den von v. Büngner, Beth e u. a. vertretenen Anschauungen über die Entstehung und Regeneration des peripheren Nervensystems an und will dieses auch für die Nervenfasern im zentralen Nervensystem gelten lassen.

Diese Meinung ist von Pick und Bielschowsky bestritten worden, und diese Autoren haben auf Grund der von ihnen an einem Gangliogliomeurom erhobenen Befunde den von Schmincke gesehenen Bildern eine ganz andere Deutung gegeben. Diese Geschwulst wurde in der Medulla oblongata bei einer 24 jährigen Frau gefunden, die klinisch außer einem hartnäckigen Singultus keine auf eine Erkrankung des Nervensystems deutenden Symptome aufwies. Die Geschwulst reichte mit ihrem unteren Pol in das zweite Zervikalsegment und kranialwärts bis in den dorsalen Teil der Ponshaube und nahm hier den dorsalen Teil des Rückenmarkes und der M. oblongata ein. Makroskopisch war der Tumor überall gut begrenzt, was sich jedoch bei der mikroskopischen Untersuchung als eine Täuschung erwies, indem die umgebenden Markfaser-systeme von Geschwulstelementen infiltriert waren. Mikroskopisch bestand der Tumor aus einem gefäßreichen, gliosen Stroma, zahlreichen, marklosen Nervenfasern und Ganglienzellen. Von Gliazellen waren außer gewöhnlichen Astrozyten kleinere, lymphozytenähnliche Zellen und kernreiche Monsterzellen vorhanden. Das gliöse Gewebe war teils in derben, faserreichen Zügen, in denen vorwiegend Nervenfasern eingelagert waren, teils in mehr locker gefügten Partien, in denen sich zahlreiche Ganglien- und Gliazellen fanden, angeordnet. Die Ganglienzellen waren von wechselnder Form, meist rundliche, daneben auch spindelförmige, multipolare und pyramidenähnliche Formen. Die Größe blieb meistens weit hinter der der großen Spinalganglienzellen zurück. Der Kern war groß, bläschenförmig und zeigte ein zentral gelagertes Kernkörperchen. Für den Ganglienzellcharakter der betreffenden Zellen sprach weiter, daß mit der Nisslschen Färbung chromatophile Schollen nachweisbar waren. In vielen Zellen war auch mit der Bielschowskyschen Methode eine fibrilläre Differenzierung des Protoplasmas sichtbar. Zahlreiche Ganglienzellen zeigten auch Dendriten und Axonen. Zweikernige Ganglienzellen waren mehrfach vorhanden, Mitosen dagegen nicht. Vereinzelt gefundene hantelförmige Einschnürungen der Kerne schienen auf eine amitotische Teilung zu deuten. Degenerationserscheinungen wurden mehrfach festgestellt. Fettige Degeneration der Ganglienzellen, Neuronophagie derselben und Fettkörnchenzellen wurden öfters gesehen. Die in der Geschwulst zahlreich vorhandenen, marklosen Nervenfasern ließen an dichteren Fasern eine deutliche fibrilläre Differenzierung erkennen und gaben reichlich Seitenzweige ab.

Zahlreiche Formen endeten mit einer knopfförmigen Anschwellung. Auch in das umgebende Gewebe drangen die Fasern infiltrativ ein. Markhaltige Fasern wurden, abgesehen von vereinzelten, persistierenden Fasern in den Randzonen der Geschwulst nicht festgestellt, und der Tumor demgemäß als Ganglioneuroma amyeli-
neum definiert. Die Entstehung der Geschwulst wurde auf eine sehr frühe Lös-
lösung indifferenten Bildungsmateriales vom embryonalen Medullarrohr zurück-
geführt. Für eine gemeinsame Herkunft der verschiedenen Geschwulstzellen sprach das Vorhandensein von allen Zwischenstufen zwischen kleinen lympho-
zytenähnlichen Zellen, die einerseits über kleine apolare Ganglienzellen zu den vollentwickelten Ganglienzellen hinüberführten, andererseits auch alle Übergänge zu voll entwickelten Gliazellen zeigten. Die Herkunft der überaus zahlreichen, marklosen Nervenfasern führen Pick und Bielschowsky auf die Ganglienzellen zurück, wobei auch die in reichlichem Maße vorhandenen Seitenäste und Teilung der Fasern den Eindruck des Faserreichtums noch verstärkten. Die Ver-
fasser lehnen also die Schminckesche Auffassung von der Genese der Nerven-
fasern ab, obwohl sie auch ähnliche, an synzytiale Zellverbände mit zentraler Diffe-
renzierung erinnernde Bilder gesehen haben. Pick und Bielschowsky geben aber diesen Bildern eine ganz andere Deutung, indem sie sich der Heldschen Auffassung anschließen, daß die von den Ganglienzellen hervorprossenden Axone nicht frei ins Gewebe hervorwachsen, sondern präformierte Zellverbände als Leit-
bahnen benutzen.

1914 beschrieb Schmincke einen neuen Fall von Ganglioneurom des Gehirns. Es fand sich hier eine grauweißliche, großwalnußgroße Geschwulst in der Markmasse des rechten Temporalhirns eines 17jährigen Mannes. Von der Kranken-
geschichte war wenig bekannt. Somnolenz und Stauungspapille wurden kurz vor dem Tode festgestellt. Mikroskopisch zeigte der Tumor ein Netzwerk feiner Gliafasern, in dem zahlreiche Gliazellen eingelagert waren, die in der Größe von Lymphozyten bis Lymphoblasten und darüber wechselten. Auch fanden sich Monstergliazellen mit hyperchromatischen Kernen und zahlreichen Protoplasma-
fortsätzen. Sonst zeigten die Gliazellen keine deutlichen, protoplasmatischen Grenzen. In die gliöse Substanz waren zahlreiche Ganglienzellen eingelagert, die in Form und Größe einen weitgehenden Polymorphismus zeigten. Es fanden sich sowohl apolare wie bi- und multipolare Zellen. Die Kerne waren rund, bläschen-
förmig und mit einem Kernkörperchen versehen. Mehrkernige Zellen bildeten die Regel. Mitosen waren zahlreich vorhanden. Um die Gefäße herum lagen öfters Gruppen von kleinen, rundzellenähnlichen Zellen. Zwischen ihnen fanden sich größere Zellen mit hellen Kernen, in der nächsten Umgebung noch größere, die dann wieder in engem nachbarlichen Konnex mit Gruppen von Ganglienzellen sich befanden. Schmincke hält es für wahrscheinlich, daß die kleinen Zellen Jugendstadien der Ganglienzellen darstellen, und daß es sich hier um Stellen besonders lebhafter Proliferation handelt. Allerdings waren hier die Mitosen nicht zahlreicher als an anderen Stellen der Geschwulst. Die Fortsätze der Ganglien-

zellen zeigten keine fibrilläre Differenzierung. Seitenäste derselben waren auch nicht vorhanden. Außer den Fortsätzen der Ganglienzellen, die gewöhnlich nur eine kurze Strecke verliefen, waren keine Nervenfasern nachweisbar. Nissl-schollen waren in den Ganglienzellen nicht vorhanden.

1914 wurde weiter von Robertson ein Ganglioneurom des Bodens der 3. Hirnkammer beschrieben. Die Geschwulst entstammte einem 14 jährigen Mädchen, das angeblich seit seinem 5. Lebensjahre oft an Kopfschmerzen gelitten hatte. Seit $\frac{3}{4}$ Jahr verschlimmerten sich die Kopfschmerzen, es trat Erbrechen und eine linksseitige Hemiparese ein. Kurz vor dem Tode erblindete die Patientin plötzlich. Bei der Sektion wurde neben Zeichen erhöhten Hirndruckes ein etwa pflaumengroßer Tumor zwischen den Sehnerven in dem vorderen Chiasmawinkel gefunden. Der Tumor nahm den Boden des dritten Ventrikels ein und war nach oben unscharf begrenzt. Die Schnittfläche war graugelblich, im hinteren Abschnitt weich und bröckelig, im vorderen etwas derber. Die mikroskopische Untersuchung zeigte ein teils bindegewebiges, teils aus Gliafasern bestehendes Gerüst, das alveolähnliche Räume, die mit Zellgruppen gefüllt sind, abgrenzt. Die Zellen sind von sehr wechselnder Größe und Form, zeigen einen großen, bläschenförmigen Kern mit dunkelgefärbtem Zentralkörperchen und manchmal sich nach Bielschowsky schwarz färbende Ausläufer, Achsenzylinder und Dendriten. Die meisten Zellen sind jedoch apolar. Typische Nisslschollen konnten nicht nachgewiesen werden. Sehr häufig waren Degenerationsformen, deren Endstadien ein hyalines, konzentrisch geschichtetes Gebilde, das an Corpora amyacea erinnerte, darstellte. Außerdem fanden sich in dem Tumor eine große Menge markloser Nervenfasern, die öfters Seitenzweige abgaben und die zuweilen knopfförmig oder pinselartig endeten. Von Gliazellen fanden sich teils kleine, lymphozytenähnliche, teils etwas größere mit deutlichem Protoplasma versehene Zellen. Die Geschwulst wird als Ganglioneuroma amyelinicum definiert. Die zahlreichen Nervenfasern leitet der Autor gemäß der von Pick und Bielschowsky vertretenen Anschauung von den Ganglienfortsätzen ab. Da undifferenzierte Vorstadien der Ganglienzellen fehlten, wurde die Geschwulst den ausgereiften Neuromen im System von Pick und Bielschowsky zugerechnet.

Die letzte der hierher gehörenden Beobachtungen wurde von Berblinger 1917 gemacht. Es wurde am Septum pellucidum eines 17 jährigen Mädchens, dessen klinische Symptome in starken Kopfschmerzen, doppelseitiger Stauungspapille und kurz vor dem Tode auftretenden Krämpfen bestanden hatten, neben ausgesprochenen Zeichen erhöhten Hirndruckes, eine auf dem Durchschnitt grau-weiße, gut nußgroße Geschwulst gefunden. Mikroskopisch bestand der Tumor aus Gliafasern, marklosen Nervenfasern und Ganglienzellen. Diese letzteren zeigten apolare, bipolare und multipolare Formen und zuweilen neuritenähnliche Fortsätze. Die Kerne hatten ein großes, scharf begrenztes Kernkörperchen. Degenerierte Ganglienzellen fanden sich auch. Typische Nisslschollen waren nicht nachweisbar. Dagegen zeigten sich Andeutungen eines endozellulären Neuroretikulums.

Die Ganglienzellennatur der Zellen scheint danach festgestellt, und die Geschwulst wird als Ganglioglioneuroma amyelinicum gedeutet.

Diese Geschwülste sind demnach sämtlich amyelinische Ganglioglioneurome, und ihr Ursprung wird im allgemeinen sowie die der Ganglioneurome überhaupt auf embryonal ausgeschaltetes, multipotentes Bildungsmaterial bezogen. In den Fällen Robertson und Berblinger waren keine als frühe Entwicklungsstufen von Ganglienzellen zu deutende Bilder vorhanden. In den Fällen von Schmincke sowie in dem Fall von Pick und Bielschowsky waren dagegen zahlreiche Zellen von deutlich embryonalem Typus zu sehen, was für die genetische Auffassung dieser Geschwülste von großer Bedeutung ist. Dieses zwingt nämlich zu der von sämtlichen Autoren vertretenen Anschauung, daß diese Geschwülste aus embryonal verlagerten Keimen hervorgehen. Im Lichte der Untersuchungen von Kohn und Held, wonach die Zellen des Nervensystems mit Ausnahme der des bindegewebigen Stützapparates und der Gefäße, sämtlich aus den primären Neurozyten hervorgehen, wird auch das Vorkommen von Zellen, die den Schwannschen Zellen ähnlich sind, dem Verständnis nähergerückt. Solche Zellen sind vor allem von Schmincke gesehen worden, und es ist ja durchaus plausibel, daß diese Zellen, die in morphologischer Hinsicht sehr mit den Schwannschen Zellen übereinstimmen, in dieser Richtung differenzierte Neurozyten sind. Verocay hat auch den von ihm in den Neurinomen gesehenen, längsspindeligen Zellen diese Deutung beigelegt, und die diesbezüglichen Abbildungen von Schmincke und Verocay weisen in der Tat große Übereinstimmung auf. Dagegen erscheint es mir durchaus zweifelhaft, ob die von Schmincke gegebenen Erklärungen der Herkunft der Nervenfasern in seinem ersten Ganglioneurom richtig ist. Die Auffassung von Schmincke, daß die Nervenfasern durch Differenzierung des Protoplasmas der Schwannschen Zellen hervorgehen, eine Meinung, der auch Friedrich neuerdings beigetreten ist, stützt sich ja auf histologische Bilder, die Augenblicksbilder des physiologischen Geschehens darstellen und also nur indirekte Rückschlüsse auf den stattgefundenen Vorgang gestatten. Es wäre dann eine möglichst lückenlose Serie von „Aufnahmen“ zu fordern, um diese Schlüsse sicherzustellen, was sich aber schwerlich beibringen läßt. Weder die Abbildungen von Schmincke, noch die Mikrophotogramme von Friedrich sind in dieser Beziehung irgendwie überzeugend. Es läßt sich auch schwerlich der von den Anhängern der Neuronenlehre erhobene Einwand beseitigen, daß es sich um ein Hineinwachsen der Fasern in präformierte Leitbahnen handelt, und der enge Zusammenhang der Nervenfasern mit den Schwannschen Zellen beweist somit gar nichts für deren fasernproduzierende Tätigkeit. Eine weitere Stütze für die Zellenkettentheorie macht Friedrich in der Disproportion zwischen der Zahl der Ganglienzellen und der Nervenfasern. Wie schon Pick und Bielschowsky bemerkt haben, muß man darauf aufmerksam sein, ob nicht Teilungen der Nervenfasern die Disproportion zwischen Nervenfasern und Ganglienzellen erklären können. Schmincke macht in dieser Hinsicht nur die Angabe, daß „man über die Menge

der Achsenzylinder staunen müßte, und daß Gabelungen an ihnen gesehen wurden. Friedrich meint ganz entschieden, daß Verzweigungen der Fasern in seinem Fall vorgekommen, und sieht in der im Verhältnis zu den Ganglienzellen sehr großen Zahl der Nervenfasern eine Hauptstütze seiner Auffassung über deren Genese. Hierzu sei nur zu bemerken, um ein extremes Beispiel zu nehmen, daß eine einzige Nervenfaser von genügender Länge, in knäuelartigen Windungen verlaufend, genügen kann, um in Schnitten den Eindruck sehr zahlreicher Nervenfasern zu machen. Da nun Friedrich angibt, daß die Ganglienzellen zahlreiche Achsenzylinder aussenden, ist die Zahl der in den Schnitten gesehenen Fasern, die also ein Trugbild darstellen kann, für Schlüsse über deren Genese durchaus nicht verwendbar.

Übrigens ist, abgesehen von der oft sehr großen Schwierigkeit der Deutung dieser Bilder, besonders an Bielschowsky-Präparaten, Geschwulstmaterial für die Entscheidung noch nicht geklärter physiologischer Vorgänge wenig geeignet, da auch im Falle eines sicheren positiven Befundes Rückschlüsse auf normale Verhältnisse nicht so ohne weiteres zulässig sind. Schmincke lehnt auch in einer zweiten Publikation eine Stellungnahme zu dieser Frage ab.

Besondere Aufmerksamkeit verdient das Stützgewebe in den Ganglioneuromen. In dem ersten Fall von Schmincke sowie im Fall Robertson wurde das Stroma zum Teil durch Bindegewebe gebildet, doch scheint dasselbe nur in mäßigen Mengen vorhanden gewesen zu sein und ist wohl wahrscheinlich von dem die Gefäße umgebenden Bindegewebe herzuleiten. Ganz anders verhält sich das gliöse Stützgewebe, dem wirklich blastomatöse Eigenschaften von sämtlichen Autoren beigelegt wurde, was auch in der Bezeichnung Ganglioglioneurom zum Ausdruck kommt. Es wäre ja auch denkbar, daß das gliöse Stroma als reaktive Wucherung des Mutterbodens entstände, allein diese Annahme wird wenig wahrscheinlich durch die Anwesenheit embryonaler Gliazellen. Es betonen sowohl Pick und Bielschowsky wie Schmincke, daß zwischen den unausdifferenzierten Elementen einerseits alle Entwicklungsstufen bis zu den voll entwickelten Gliazellen, andererseits auch bis zu den Ganglienzellen vorhanden waren. Ebenso weist das Verhalten der Glia durchaus auf eine einheitliche Genese der verschiedenen Geschwulstanteile hin. Erstens spricht das Vorhandensein großer Gliamassen im Markweiß der Hemisphären (Fall Schmincke) dagegen, daß es sich hier um präformierte Glia handelt, die von den Geschwulstzellen durchwuchert ist, zweitens deutet auch die verschiedene Beschaffenheit der Glia, bald grobfaserig, bald als feines Filigranwerk in verschiedenen Abschnitten derselben Geschwulst (Fall Pick und Bielschowsky), auf die blastomatösen Eigenschaften der Glia hin.

Den eben geschilderten und besprochenen Befunden der Literatur schließe ich zwei Beobachtungen an, die in ihren histologischen Eigentümlichkeiten in mehrfacher Beziehung bemerkenswert sind.

Der erste Fall betraf einen 39 jährigen Arbeiter. Von klinischen Daten war nur bekannt, daß der Betreffende am 13.3.1916 plötzlich an heftigen, zum

Nacken hin ausstrahlenden Kopfschmerzen erkrankte. Seit dem 19.3. bestand starkes Benommensein, und er starb am 21.3.1916. Die Sektion fand außerhalb des Institutes am 23. 3. 1916 statt.

Sektionsprotokoll (Professor Dr. Herm. Schridde): Schädelhöhle.

Äußerlich an Kopfhaut und Gesichtshaut keine Veränderungen zu erkennen, die auf eine frühere Verletzung schließen ließen. Innenfläche der Kopfhaut ohne besonderen Befund. Schädeldach symmetrisch, länglich gebaut, sehr schwer, bis 8 mm dick, außen und innen keine besonderen Veränderungen. Harte Hirnhaut beiderseits prall gespannt. Im Längsblutleiter kein Inhalt. Innenseite der harten Hirnhaut beiderseits leicht rötlich gefärbt, überall glatt. Die weichen Hämpe an der Oberfläche des Gehirns überall zart und durchsichtig. Die Hirnwindungen beiderseits, besonders aber rechts sehr stark abgeflacht. Die weichen Hämpe am Grunde des Gehirns ebenfalls zart, durchsichtig und glatt. Die Gefäße am Grunde des Gehirns zeigen überall eine äußerst dünne Wand, die keine Veränderungen aufweist. Balken flach. Die Rinde auf dem Durchschnitt durch die Großhirnhälften sehr blaß, im Marke wenig wegwischbare Blutpunkte, sonst kein Befund. Seitenhirnhöhlen deutlich erweitert, enthalten wasserklare, vermehrte Flüssigkeit. Ihre Auskleidung zeigt eine ganz feine Granulierung. Obere Gefäßplatte und Aderhautgeflecht blaßgraurot, sonst ohne Befund. Auch die Auskleidung der 4. Hirnhöhle weist eine feine Granulierung auf. Beim Durchschneiden des Großhirns mit seinen Ganglien zeigt sich in der rechten Hälfte, und zwar ungefähr in der Mitte des Scheitellappens, eine von vorn nach hinten ungefähr 7 cm lange und 6 cm breite Partie, die bis an die Oberfläche reicht und auffällig derb ist. Auf dem Durchschnitt weist sie im Gegensatz zu der linksseitigen weißen Marksustanz eine sehr glatte, leicht graurote Schnittfläche auf, und die eigentliche Rinde über ihr ist nicht zu erkennen. Sonst sind an den dicht angelegten Querschnitten durch das Großhirn, durch Kleinhirn, Brücke und Mark keine besonderen Veränderungen festzustellen. Hirnanhang von entsprechender Größe und Breite. In den Blutleitern am Schädelgrunde eine geringe Menge dunkelrotes, flüssiges Blut. Harte Hirnhaut am Schädelgrund überall glatt und spiegelnd. Der knöcherne Schädelgrund zeigt nirgends irgendwelche Veränderungen, besonders auch rechts nicht.

Im übrigen wurden folgende pathologisch-anatomische Diagnosen gestellt:

Ependymitis granularis.

Geschwulst (?) des rechten Schläfenlappens des Gehirns. Leichte Verwachsungen der rechten Lungenspitze. Ödem des rechten Oberlappens der Lunge. Starke Milzvergrößerung. Alte, oberflächliche Narben am linken und rechten Bein. Verschorfte Geschwüre am rechten Unterschenkel. Starke Fäulnisercheinungen.

Mikroskopische Untersuchung.

Von der Geschwulst wurden Stücke in 10 proz. Formalin eingelegt. Folgende Färbemethoden kamen zur Anwendung: Hämatoxylin-Eosin, Weigerts Eisenhämatoxylin, van Gieson, die Silberimprägnation an Gefrierschnitten nach Bielschowsky, Mallorys Anilinblau-Orange-Methode, die Markscheidenmethode von Spielmeyer sowie die von mir angegebene Markscheidenfärbung an Gefrierschnitten.

Die verschiedenen Modifikationen für Formalinmaterial der Nisslschen Ganglienzellmethode gaben keine brauchbaren Resultate. Es färbten sich nur einzelne Geschwulstzellen, in denen aber keine Tigroidschollen nachweisbar waren. Auf das Ergebnis der Gliamethode von Weigert und Mallory komme ich unten noch zu sprechen. Wo die angegebenen Methoden nicht direkt ein anderes Verfahren verlangten, wurde hauptsächlich mit Gefrierschnitten gearbeitet.

Mikroskopisch bestand die Geschwulst aus einer faserigen Grundsubstanz, in der Zellen verschiedener Art und zahlreiche Nervenfasern eingelagert waren. Die Grundsubstanz bestand größtenteils aus einem filzartigen Netzwerk feiner Fäserchen, die sich nach van Gieson gelblich, nach Mallorys Anilinblau-Orange-Methode blaßrötlich-violett, nach Bielschowsky blaß-

rötlichgrau färbten. Strukturell und färberisch zeigte also das Stroma mit der Glia große Übereinstimmung, doch ist es mir nicht gelungen, durch Gliafärbung den exakten Beweis dafür zu erbringen. Bei Weigerts Gliamethode färbte sich das gesamte Gewebe blaßblau-grau, nur die Zellkerne waren dunkelblau, auch die Randpartien, wo normales Hirngewebe vorhanden war, zeigten dasselbe färberische Verhalten. Es waren demnach keine bestimmten Schlüsse aus dem Ausfall der Gliafärbung zu machen. Auch durch Mallorys Gliamethode waren keine different färbbaren Bestandteile nachweisbar. Das Versagen der Gliamethoden wird wohl seinen Grund darin haben, daß die Sektion erst 48 Stunden nach dem Tode vorgenommen werden konnte. Ich glaube jedoch, daß die oben geschilderte Struktur und das färberische Verhalten des Gewebes, besonders gegenüber der van Gieson-Färbung, keinen Zweifel darüber lassen, daß wir es tatsächlich mit Glia zu tun haben.

Die Struktur der Grundsubstanz bleibt nicht überall dieselbe. An einigen Stellen verliert sie das Aussehen eines feinen Filigranwerkes und nimmt einen grobfaserigen Charakter an. Das Gewebe wird hier von dicken, unregelmäßig angeordneten und sich wirr durchkreuzenden Bündeln durchzogen (Fig. 4, Taf. I). Die einzelnen Bündel sind aus meist parallel gerichteten Fasern zusammengesetzt. Die einzelnen Fasern liegen meist sehr dicht zusammen gelagert und sind meist nicht gut voneinander zu isolieren, so daß man oft den Eindruck gewinnt, als handele es sich um eine zusammenhängende, fibrillär differenzierte Masse. An Stellen, wo das Gewebe vom Mikromesser zerrissen war, und die also gewissermaßen Zupfpräparate darstellten, kann man jedoch erkennen, daß dieses Bild nur durch das dichte Zusammenliegen der Fasern vorgetäuscht wird. An den zerrissenen Stellen kann man die Fasern isoliert liegen sehen als dünne, ziemlich stark lichtbrechende Fäden, die gewöhnlich einen geraden oder sanft gebogenen Verlauf zeigen. Bei schärferen Biegungen sind die Fasern gewöhnlich scharf abgeknickt, was eine gewisse Starrheit derselben andeutet. Färberisch verhielten sich die faserigen Stellen in derselben Weise wie die übrige Grundsubstanz. Der zuweilen etwas dunklere Ton bei Bielschowsky-Färbung dürfte wohl in dem dichteren Gefüge des Gewebes an diesen Stellen seine Erklärung finden. Obwohl also die faserigen Abschnitte in ihren färberischen Reaktionen mit der übrigen als gliös bezeichneten Grundsubstanz übereinstimmen, will ich doch wegen der großen strukturellen Verschiedenheit der beiden Gewebe nicht unbedingt für deren einheitliche Natur eintreten. Daß es sich hier um Bindegewebe oder Nervenfasern handelt, ist nach dem Ausfall der Malloryschen Anilinblau-Orange-Methode und Bielschowskys Silberimprägnation ausgeschlossen. Da es sich aber unbedingt um ein neurogenes Gewebe handeln muß, wäre ich am meisten geneigt, es als ein mit dem von Verocay in den Neurinomen beschriebenen „neurogenen“ Gewebe verwandtes Gewebe zu betrachten. Ich komme unten noch auf diese Frage zu sprechen.

In die Grundsubstanz sind nun Zellen eingelagert, von denen die meisten dem Gewebe ihr besonderes Gepräge aufdrückend, große, meistens runde Gebilde mit einem bläschenförmigen, chromatinarmen Kern sind (Fig. 2 und 3, Taf. I). Die Größe ist ziemlich wechselnd. Die kleinsten sind etwa so groß wie eine Pyramidenganglienzelle, während die größten Exemplare die Größe der Knochenmarksriesenzellen und darüber erreichen. Das Protoplasma färbt sich mit Eosin hellrot, mit Mallorys Anilinblau-Orange hellblau-violett und erscheint vollkommen homogen. Der Kern zeigt eine deutliche Kernmembran und ein feines Chromatingerüst, das gewöhnlich an einer oder mehreren Stellen zu einem kernkörperähnlichen Gebilde verdichtet ist. An genügend differenzierten Präparaten tritt das Kernkörperchen gewöhnlich sehr deutlich hervor (Fig. 3, Taf. I). Der Kern ist meist exzentrisch gelagert, verschieden geformt, meistens rundlich oder oblong, daneben finden sich oft Einkerbungen und Ausziehungen. Mehrkernige Zellen kommen reichlich vor und bilden an manchen Stellen sogar die Regel. Mitosen sind nirgends zu finden. Ob hantelförmige Einziehungen der Kerne auf amitotische Teilungen hindeuten können, lasse ich dahingestellt. Das Protoplasma der Zellen ist überall scharf gegen die umgebende Grundsubstanz abgegrenzt. Die durch das Aussehen der Kerne usw. naheliegende Vermutung, daß es sich hier um Ganglienzellen handelt, wird vollauf bestätigt, wenn man die Bielschowsky-Präparate

betrachtet. Man sieht hier, daß zahlreiche der oben beschriebenen Zellen mit einem oder mehreren achsenzyllinderähnlichen, schwarz oder dunkelviolett gefärbten Fortsätzen versehen sind, die für gewöhnlich nur kurz, zuweilen aber durch ein ganzes Gesichtsfeld verfolgbar sind. Eine fibrilläre Differenzierung des Ganglienzellenprotoplasmas oder der Fortsätze ist nicht vorhanden. Zuweilen sind die Ganglienzellen von einem dichten Netzwerk feiner Nervenfaserchen dicht umgeben, die zuweilen mit einer knopfförmigen Anschwellung an der Ganglienzelloberfläche auftreten. Degenerationsformen der Ganglienzellen kommen ziemlich zahlreich vor. Man sieht das Protoplasma in der Mitte der Zelle zusammengeklumpt, der Kern ist schlecht begrenzt, das Chromatin scheint aufgelöst zu sein. Zellen mit pyknotischen Kernen sind ab und zu festzustellen. Pigment war in den Ganglienzellen nirgends zu finden.

Außer diesen gut charakterisierten Ganglienzellen trifft man auch zahlreiche Zellen an, die in Form und Größe mit den Ganglienzellen übereinstimmen, aber gewöhnlich keinen deutlichen Achsenzyllinderfortsatz erkennen lassen (Fig. 2 u. 3, Taf I). Dagegen sind diese Zellen mit einer großen Menge kleiner Fortsätze versehen, die sich nach Bielschowsky in derselben Weise wie das Protoplasma grauviolett oder sepiafarben tingieren. Diese Fortsätze, die meistens nur sehr kurz, aber oft sehr zahlreich sind, geben dann den Zellen ein medusenähnliches Aussehen (Fig. 2, Taf. I). Zuweilen sind aber ein oder zwei längere Fortsätze, die entfernt an Achsenzyllinderfortsätze erinnern, vorhanden. Diese kleinen Fortsätze sind nur an Bielschowsky-Präparaten zu sehen, an Mallory-Präparaten kann man gewöhnlich nur die größeren Fortsätze erkennen. Der Kern dieser Zellen zeigt dasselbe morphologische Verhalten wie die Kerne der Ganglienzellen. Man könnte hier im Zweifel sein, ob es sich um Ganglienzellen oder Monstergliazellen handelt. Für die erste Annahme spricht das Aussehen der Kerne sowie, daß man zuweilen Zellen von diesem Typus findet, die einen längeren, Achsenzyllindern ähnlichen Fortsatz besitzen. Man könnte sie dann am ehesten mit mißbildeten Ganglienzellen des zweiten Golgi'schen Typus vergleichen.

Die Ganglienzellen sind aber nicht überall der dominierende Zelltypus. An den oben beschriebenen, faserigen Stellen treten die Ganglienzellen sehr zurück gegen Zellen, die einen ovalen oder elliptischen, ziemlich chromatinreichen Kern besitzen (Fig. 4, Taf. I). Diese Zellen sind in das faserige Gewebe eingelagert und stehen mit ihm scheinbar in enger Beziehung. Das Protoplasma, das sich nach Mallory's Anilinblau-Orange-Methode blaß rötlich-violett färbt, ist von den umgebenden Fasern nicht deutlich abgrenzbar, ja, man bekommt an manchen Stellen durchaus den Eindruck, als ob die Fasern direkt durch Differenzierung des Protoplasmas hervorgehen. An manchen Stellen gelingt es nicht, eine deutliche protoplasmatische Zone um die Zellkerne zu sehen. An anderen Stellen erkennt man aber das Protoplasma als ein langaus gezogenes Band, in dessen Mitte oder Ende der Kern eingelagert ist. Die Enden des protoplasmatischen Bandes sind wie aufgefranst und gehen scheinbar direkt in die umgebende faserige Grundsubstanz über. Die Kerne liegen besonders den oben beschriebenen Faserbündeln eingelagert und sind hier oft in langen Zügen hintereinander gereiht. Die Größe der Kerne wechselt ziemlich stark. Die meisten sind von der Größe eines Fibroblastenkernes, doch kommen auch Exemplare vor, die an Größe ein mehrfaches davon darstellen. Diese Zellen zeigen sich fast ausschließlich an den faserigen Abschnitten der Geschwulst, doch sieht man gelegentlich auch sonst kleine Gruppen oder vereinzelte Exemplare in der Geschwulst. Es gelang also hier eine deutliche Abgrenzung des Protoplasmas gegen die umgebenden Fasern nicht. Bemerkenswert ist weiter, daß die Zellen eine deutliche Neigung, sich in zusammenhängenden, protoplasmatischen Bändern zu ordnen, besitzen. Daß es sich hier um Fibroblasten handelt, halte ich für ausgeschlossen, erstens wegen des morphologischen Verhaltens der Zellen und ihrer Anordnung in protoplasmatischen Bändern, sowie wegen ihres Verhaltens gegen die umgebenden Fasern, die gar nicht mit Bindegewebsfasern übereinstimmen, zweitens auch wegen des färberischen Verhaltens der Fasern, die doch offenbar mit den Zellen in engem Zusammenhang stehen. Die einzigen diskutierbaren Möglichkeiten sind, daß es sich um Gliazellen handelt, zweitens könnte man die Zellen als in der Richtung der Schwannschen Zellen differenzierte Neurozyten halten. Die Berechtigung zu dieser Fragestellung wird durch

die neuaren Anschauungen (Kohn, Held) über die Genese der Schwannschen Zellen begründet. Nach diesen Autoren sind, wie bekannt, die Schwannschen Zellen aus den primären Neurozyten hervorgegangen (peripherische Gliazellen [Held]), und ihr Vorkommen in einer Geschwulst, die wahrscheinlich aus frühzeitig ausgeschaltetem, embryonalem Bildungsmaterial hervorgeht, a priori sehr wohl denkbar.

Wegen des Versagens der Gliamethoden ist das fürberische Verhalten des faserigen Gewebes für die Entscheidung dieser Frage nicht verwertbar, da ihre Tingierbarkeit bei den übrigen Methoden dieselbe wie beim übrigen als Glia erkannte Stroma war. Das morphologische Verhalten der Zellen und der Fasern zeigt aber gegenüber der Glia weitgehende Differenzen. Die Kerne sind langspindelig oder elliptisch, während die Gliakerne rund sind. Die Gliazellen haben somit nur ein sehr spärliches Protoplasma, während diese Zellen oft sehr reichlich mit Protoplasma ausgestattet sind. Vor allem spricht aber die deutliche Tendenz der Zellen zur Anordnung in protoplasmatischen Bändern gegen ihre supponierte Glianatur, ebenso, wie schon oben erwähnt wurde, das Aussehen und die Ausdehnung der Fasern. Ich wäre daher sehr geneigt, die Zellen als Schwannsche Zellen zu deuten. Gestützt wird diese Annahme erstens durch die Anordnung der Zellen in protoplasmatischen Bändern, die ja für die proliferierenden Schwannschen Zellen charakteristisch ist, weiter durch das Aussehen der Kerne, die ebenfalls denen der Schwannschen Zellen sehr ähnlich sind.

Verőcay hat für die „Neurinome“ wahrscheinlich gemacht, wenn auch nicht endgültig bewiesen, daß die Schwannschen Zellen ein faseriges Gewebe zu bilden imstande sind. In der Tat weist auch das faserige Gewebe in den Neurinomen große Übereinstimmung mit dem eben beschriebenen, faserigen Gewebe auf. Hier wie dort zeigen die Zellen keine distinkten, protoplasmatischen Grenzen, die Faserbündel setzen sich aus dicht gedrängten, parallel verlaufenden Fibrillen zusammen, die oft durch fibrilläre Differenzierung des Protoplasmas hervorzugeben scheinen, und die Zellen zeigen dieselbe Tendenz, sich in protoplasmatischen Bändern zu ordnen. Auch die Gelbfärbung der Fasern nach van Gieson war in beiden Fällen charakteristisch, und ich halte es für sehr wahrscheinlich, daß es sich hier um ein mit Verőcays neurogenem Gewebe verwandtes Gewebe handelt.

Außer den bisher beschriebenen Zellgattungen fanden sich im Gewebe überall eingestreut kleine lymphozytenähnliche Zellen mit dunklem Kern und kaum sichtbarem Protoplasmamantel, die in der Größe von der eines Lymphozyten bis zu Lymphoblastengröße und etwas darüber wechseln (Fig. 1, 2 u. 3; Taf. I). Die größeren Exemplare sind denn auch verhältnismäßig reichlich mit Protoplasma ausgestattet. Diese Zellen sind überall in die Geschwulst diffus eingestreut oder liegen zu kleineren Gruppen zusammen. Obwohl es nicht gelang, durch Gliafärbung den exakten Beweis hierfür zu liefern, ist es wohl zweifellos, daß es sich hier um Gliazellen handelt, da sich ja die Zellen morphologisch durchaus entsprechend verhalten. Typische Astrozyten waren jedoch nirgends zu finden. Sehr oft sieht man kleinere und größere Gliazellen, die in kleinen Einkeerbungen des Ganglienzellenprotoplasmas liegen und den Anschein erwecken, als ob hier eine Neuronophagozytose vor sich ginge, obwohl die Ganglienzellen sonst keine Degenerationserscheinungen aufzuweisen brauchen.

Außer diesen zelligen Elementen enthielt die Geschwulst auch zahlreiche Nervenfasern. Die Fasern nehmen bei Silberimprägnation eine tiefschwarze Färbung an, sie sind von sehr wechselndem Kaliber und durchziehen die Geschwulst regellos in allen Richtungen. Die Verteilung der Nervenfasern ist in verschiedenen Abschnitten eine verschiedene. Meistens sind die Fasern mäßig zahlreich, an anderen Stellen sehr zahlreich vorhanden. Auffallend ist, daß die Nervenfasern gerade an den Stellen, an denen die Grundsubstanz faserig ist, sehr spärlich vorkommen, so daß man gewöhnlich hier nur ganz vereinzelte Nervenfasern antrifft. Wenn meine, oben angegebene Deutung der an diesen Stellen vorkommenden spindelförmigen Zellen als Schwannsche Zellen richtig ist, so spricht diese Verteilung der Nervenfasern nicht gerade für die Schmincke'sche Auffassung über die Genese der Nervenfasern in den Ganglioneuromen.

An Markscheidenpräparaten erkennt man, daß der bei weitem größte Teil der Fasern markhaltig ist (Fig. 1, Taf. I), doch sind sicher ganz feine, marklose Fasern auch vorhanden. Teilungen wurden an den größeren Fasern nicht beobachtet, konnten aber an den feineren Fasern mehrmals einwandfrei festgestellt werden. Sehr oft sieht man die Fasern mit einer an Bielschowsky-Präparaten tiefschwarz gefärbten, tropf- oder kolbenförmigen Anschwellung enden. Degenerationserscheinungen in Form variköser Anschwellungen der Fasern waren jedoch vorhanden.

Von Gefäßen waren nur ziemlich spärliche von kapillarem Typus vorhanden. Irgendwelche besondere Beziehungen der Geschwulstzellen zu ihnen konnten nicht festgestellt werden. Der Übergang in das umgebende Hirngewebe war ein allmählicher.

Die Geschwulst ist demnach als *Ganglioglioneuroma myelinicum* zu bezeichnen. Myelinische Neurome wurden bisher im Zentralnervensystem nicht beobachtet. Auch in anderen Beziehungen zeigt die Geschwulst die Merkmale höherer Ausreifung. Embryonale Formen von Ganglienzellen wurden nicht gesehen, ebensowenig wie „Übergänge“ zwischen Ganglien- und Gliazellen, und abgesehen von der fehlenden, fibrillären Differenzierung des Protoplasmas und dem Fehlen der Tigroidschollen waren die Ganglienzellen meist sehr gut ausgebildet. Die Geschwulst gehört also ohne Zweifel in die Gruppe der ausreifenden Neurome von Pick und Bielschowsky.

Der zweite Fall wurde von auswärts dem Institute eingesandt. Von klinischen Angaben konnte nur erhärtet werden, daß der Tumor einer Frau, die an spastischer Lähmung des linken Armes gelitten hatte, entstammte. Von dem Sektionsbefund wurde mitgeteilt, daß man im unteren Teil des rechten Stirnlappens einen Tumor gefunden hatte, der auch auf den linken Stirnlappen übergriff. Ein kleines Stück dieser Geschwulst wurde zur mikroskopischen Untersuchung eingeschickt.

An dem Tumorstück, das in Formalin lag, konnte makroskopisch nur festgestellt werden, daß es von röthlichgrauer bis weißlichgrauer Farbe und scheinbar ziemlich fester Konsistenz war. Bei der mikroskopischen Untersuchung kamen dieselben Methoden wie im ersten Falle zur Anwendung. Auch hier versagten die Gliamethoden vollständig, ebenso wie die für Formalinmaterial brauchbaren Modifikationen der Nisslschen Ganglienzellfärbung.

Mikroskopisch war der Tumor überall ziemlich gleichmäßig aufgebaut aus sehr großen protoplasmareichen, rundlichen oder polyedrischen Zellen mit bläschenförmigem, chromatinarmen Kern (Fig. 5, Taf. I). Mehrkernige Zellen kamen sehr oft vor. Die Kerne zeigten ein zartes Chromatingerüst, eine deutliche Kernmembran sowie in der Regel ein oder zwei scharf begrenzte, dunkelgefärbte Kernkörperchen, und waren fast immer exzentrisch gelagert. Die Form war meist rundlich, oft aber fanden sich hantelförmige Einziehungen und teilweise Abschnürungen des Kernleibes, so daß die Form der Kerne oft sehr wechselvoll wurde. Das Protoplasma erschien an Hämatoxylin-Eosin-Präparaten blaßblaurot und völlig homogen. An Bielschowsky-Präparaten zeigten die meisten Zellen einen oder mehrere, achsenzylinderähnliche Fortsätze und erwiesen sich somit als Ganglienzellen. Die Fortsätze waren gewöhnlich sehr kräftig, zuweilen von einem Durchmesser 7—8 μ (Fig. 5, Taf. I) und waren oft sehr weit durch das Gesichtsfeld verfolgbar. Die Form und Größe der Ganglienzellen wechselte außerordentlich. Die Mehrzahl war rundlich oder polyedrisch und entsprach in der Größe etwa einer Spinalganglienzelle. Daneben fanden sich längspindelige, elliptische und birnenförmige Zellformen sowie Zellen, die an Größe die Spinalganglienzellen um ein mehrfaches übertrafen. Andererseits fanden sich auch viel kleinere Exemplare, die die Größe eines Lymphoblasten erreichten, aber einen typischen Ganglienzellkern und achsenzylinderähnliche Fortsätze hatten. Außer Ganglienzellen mit deutlichen Fortsätzen fanden

sich auch sichere, apolare Formen sowie Zellen, bei denen nur eine birnenförmige Ausziehung des Protoplasmas einen Fortsatz andeutete (Fig. 5, Taf. I). An mehreren der größeren Ganglienzellen konnte eine fibrilläre Differenzierung des Protoplasmas und der Fortsätze festgestellt werden. Man sah hier gewöhnlich in der Mitte der Zelle eine helle Stelle, die von zahlreichen, feinsten Fibrillen durchzogen wurde. Die Mehrzahl der Ganglienzellen zeigte aber auch an Bielschowsky-Präparaten ein völlig homogenes Protoplasma.

Zwischen den Ganglienzellen fanden sich zahlreiche Zellen von Lymphozyten- bis Lymphblastengröße mit dunklem Kern und gewöhnlich sehr spärlichem Protoplasmaraum (Fig. 5, Taf. I). Die größeren waren verhältnismäßig protoplasmareich. Da die Gliafärbung versagte, war es leider unmöglich, die Natur dieser Zellen sicher festzustellen. Wegen der morphologischen Übereinstimmung mit Gliazellen halte ich es aber für wahrscheinlich, daß es sich hier um solche handelt. Typische Astrozyten waren nicht vorhanden.

Außer den Ganglien- und Gliazellen fanden sich, gewöhnlich zu kleinen Gruppen zusammenliegend, Zellen, die in der Größe zwischen Leukozyten und Myelozyten wechseln. Diese Zellen zeigten einen runden, bläschenförmigen, chromatarmen Kern, der in der Regel mit einem deutlichen Kernkörperchen versehen war (Fig. 6, Taf. I). Der runde oder polyedrische Protoplasmaleib war verhältnismäßig groß und völlig homogen. An einigen Stellen der Geschwulst fanden sich ziemlich große Gruppen solcher Zellen, an anderen Stellen nur gelegentlich kleine Gruppen oder vereinzelt Zellen dieser Art zwischen die Ganglienzellen eingestreut. In den größeren Gruppen waren auch typische Ganglienzellen eingelagert, und zwischen diesen und den kleinen Zellen mit hellem Kern fanden sich alle Übergänge. In ihrem Aussehen stimmen diese Zellen sehr mit embryonalen Ganglienzellen überein, und auch die Tatsache, daß man zwischen diesen Zellen und den voll entwickelten Ganglienzellen alle Übergänge findet, spricht ja auch dafür, daß wir es hier mit Jugendformen der Ganglienzellen zu tun haben. Diese Zellen haben aber schon einen deutlich ausgeprägten Ganglienzellenkern und sind deshalb nicht als primäre Neurozyten anzusehen. Zellen, die sicher als primäre Neurozyten anzusprechen sind, habe ich nicht gefunden. Zwar zeigten sich ab und zu zwischen den embryonalen Ganglienzellen Zellen mit etwas dunklerem Kern, die morphologisch eine Zwischenstellung zwischen den embryonalen Ganglienzellen und den Gliazellen einnahmen. Aber diese Zellen kamen nur vereinzelt vor, und es ist deshalb nicht auszuschließen, daß es sich um Variationen, die durch den Geschwulstcharakter des Gewebes bedingt sind, handelt. Um sie mit einiger Sicherheit als primäre Neurozyten zu deuten, müßten diese Zellen in kleineren oder größeren Gruppen vorkommen, was aber nicht der Fall war.

In keiner der beschriebenen Zellgattungen konnten Mitosen nachgewiesen werden.

Nervenfasern fanden sich in verschiedenen Abschnitten der Geschwulst verschieden reichlich (Fig. 5, Taf. I). Gewöhnlich nur spärlich, waren sie an anderen Stellen sehr zahlreich vorhanden. Die überwiegende Mehrzahl waren feine, marklose Fasern. Dichtere Fasern, die ebenfalls marklos waren, fanden sich, abgesehen von den Fortsätzen der Ganglienzellen, nur spärlich. Teilungen und Verästelungen, vor allem der feineren Fasern, kamen reichlich vor.

Das sehr gering entwickelte Stroma wird gebildet von einem feinen Filigranwerk von sich nach van Gieson gelb, nach Bielschowsky rötlichgrau färbenden Fasern. Wegen der strukturellen und färberischen Eigenschaften des Stromas ist es wohl wahrscheinlich, daß es aus Glia besteht, obwohl der endgültige Beweis hierfür infolge des Versagens der Gliafärbung sich nicht erbringen ließ. Außerdem wird die Geschwulst von feinen Septen sich nach v. Gieson rot, nach Mallory's Anilinblau-Orange-Methode sich dunkelblau färbenden, also bindegewebigen Fasern durchzogen.

Die Geschwulst wird reichlich mit Gefäßen von kapillarem Typus, die zuweilen stark erweitert sind, versorgt. An einigen Gefäßen finden sich Thrombosen, was wohl die Ursache der zahlreichen, kleineren und größeren Nekrosen, die in der Geschwulst vorkommen, ist. In der Umgebung der Nekrosen sieht man zahlreiche Fettkörnchenzellen und oft auch eine reaktive Gliauicherung. In dem eingesandten Geschwulststück waren keine Grenzpartien gegen das normale Hirngewebe vorhanden, so daß die Beziehungen der Geschwulst zur Umgebung nicht festgestellt werden konnten.

Die Geschwulst wird also als *Ganglioglioneuroma amyelinicum* definiert und gehört im System von Pick und Bielschowsky wohl ohne Zweifel in die Gruppe der ausreifenden Neurome, denn wenn auch embryonale Zellformen vorhanden sind, treten sie doch entschieden gegen die ausgereiften Elemente zurück. Doch zeigt die Geschwulst nicht einen so hohen Grad von Ausreifung wie der erste Fall, in dem erstens keine embryonalen Zellformen vorhanden waren, zweitens auch die gute Ausbildung der Markscheiden als ein Zeichen höherer Ausreifung sich bewerten läßt. Beide Fälle sind auffallend reich an Ganglienzellen und übertrifffen in dieser Beziehung die meisten, bisher bekannten Ganglioneurome des Gehirns. Im ersten Fall hält die Entwicklung der Zwischensubstanz einigermaßen mit den Ganglienzellen Schritt, so daß das Gewebe entfernt an ein mißgebildetes Ganglion erinnert. Im zweiten Fall liegen aber die Ganglienzellen meistens derartig dicht gedrängt, daß für das Zwischengewebe kaum noch Platz bleibt, was auch noch für die niedrigere Ausreifung dieses Falles spricht.

Für alle Ganglioneurome, auch für die hoch differenzierten und natürlich noch mehr für die unausgereiften, scheint ein weitgehender Polymorphismus der Ganglienzellen gemeinsam zu sein. Im allgemeinen wird ja bei Geschwülsten ein höherer Grad von Polymorphismus als ein Zeichen mangelnder Ausreifung angesehen. Dieses gilt offenbar nicht ohne weiteres bei Ganglioneuromen, denn selbst wenn der Tumor, wie in meinem ersten Fall, als sonst sehr hoch entwickelt bezeichnet werden muß, waren die Ganglienzellen durch einen beträchtlichen Grad von Polymorphismus ausgezeichnet. Dieses könnte vielleicht dadurch erklärt werden, daß die Ganglienzellen in einem und demselben Rindenbezirk schon normalerweise weitgehende Differenzen in bezug auf Form und Größe aufweisen, und es ist deshalb zu erwarten, daß die Mutterzellen der Ganglienzellen eine ziemlich große Variationsbreite in bezug auf Form und Größe ihrer Abkömmlinge in sich schließen müssen. Wenn, wie allgemein angenommen wird, die Ganglioneurome von embryonalen Anlagezellen des Nervensystems ihren Ursprung nehmen, ist ja unter den oben angeführten Gesichtspunkten der Polymorphismus der Ganglienzellen in derartigen Geschwülsten leicht verständlich.

Im ersten Fall war trotz des Polymorphismus eine ziemlich gleichmäßige Entwicklungsstufe sämtlicher Ganglienzellen charakteristisch, während im zweiten Fall zwischen den ausgesprochen embryonalen Zellformen und den hochentwickelten Ganglienzellen alle Übergänge vorhanden waren. Dabei fanden sich in dem zweiten Fall Ganglienzellen, die in gewisser Beziehung höher differenziert waren, wie die Ganglienzellen im ersten Fall. So fanden sich in dem zweiten Fall einige Ganglienzellen, die ein deutliches endozelluläres Neuroretikulum aufwiesen, während dies im ersten Fall nie der Fall war. Auch im Fall von Pick und Bielschowsky fanden sich solche hoch differenzierten Zellen, während dieser Tumor sonst zweifellos einen niedrigeren Ausreifungsgrad wie mein erster Fall besaß. Für die Beurteilung des Reifegrades der diesbezüglichen Geschwülste wird also nicht das gelegentliche Vorkommen hochdifferenzierter Elemente, sondern der gesamte histologische Charakter der Geschwulst maßgebend sein.

Der Reichtum an Nervenfasern war im ersten Fall viel größer als im zweiten, was in einem gewissen Widerspruch mit der Zahl der Ganglienzellen im zweiten Fall steht. Doch wird, wie ich oben angeführt habe, auch die Länge der einzelnen Fasern für den Faserreichtum in Schnitten von Bedeutung sein. Was die Herkunft der Nervenfasern betrifft, so wird sie in meinen beiden Fällen ungezwungen auf die Ganglienzellen bezogen. Bilder, die auf eine autogene Nervenfaserbildung durch Neuroblastenketten deuteten, habe ich nicht gesehen. Zwar fanden sich in meinem ersten Fall Zellen, die ich als Schwannsche Zellen ansehen muß, und die zum Teil auch in synzytialen Verbänden lagen, aber nirgends konnte ich dabei Bilder sehen, die sich im Sinne Schminckes deuten ließen. An denjenigen Stellen, wo die Schwannschen Zellen besonders zahlreich vorkamen, waren im Gegenteil die Nervenfasern sehr spärlich, was nicht für eine genetische Bedeutung dieser Zellen bei der Nervenfaserbildung spricht.

Die Zwischensubstanz verdient vor allem im ersten Fall besondere Aufmerksamkeit. Größtenteils wurde sie durch Glia gebildet. Aber an einigen Stellen war das Stroma strukturell und durch das Verhalten und Aussehen der eingelagerten Zellen von der sonst in der Geschwulst vorkommenden Glia so verschieden, daß ich dieses Gewebe nicht mit Glia identifizieren konnte, sondern hier das Vorkommen eines eigenartigen neurogenen Gewebes annehme. Diese Auffassung stützt sich erstens auf die Natur der eingelagerten Zellen, die ich, wie schon oben dargetan, als mit den Schwannschen Zellen verwandt ansehe. Ähnliche Zellen sind schon mehrfach in Ganglioneuromen des Gehirns gefunden worden (Schmincke, Pick und Bielschowsky). Da auf Grund der neueren Anschauungen über die Genese der Schwannschen Zellen keine theoretischen Bedenken im Wege stehen, scheint mir für diese Zellen auf Grund der großen morphologischen Übereinstimmung die Deutung als Schwannsche Zellen oder wenigstens als in dieser Richtung differenzierte Neurozyten am meisten ungezwungen. Zweitens ist es nach Verocays Arbeiten wahrscheinlich, daß die Schwannschen Zellen geschwulstartig proliferieren und daß sie dabei ein eigenartiges neurogenes Gewebe produzieren können. Da nun in meinem Fall die Zellen und die Zwischensubstanz sowohl farberisch wie strukturell große Ähnlichkeit mit den Neurinomen Verocays hatten, halte ich mich, da die theoretischen Bedingungen vorhanden sind, für berechtigt, dieses Gewebe mit dem in den Neurinomen Verocays vorhandener verwandt anzusehen.

Im zweiten Fall bot das Stroma keine Besonderheiten dar, es bestand wahrscheinlich aus Glia und trat gegenüber den Ganglienzellen sehr zurück. Bemerkenswert war im ersten Fall das relativ hohe Alter des Betreffenden (39 Jahre), während sonst das Alter der befallenen Personen bei Ganglioneuromen fast stets weniger als 20 Jahre war.

Wenn man aus dem in der Literatur vorliegenden kleinen Materiale Schlüsse machen kann, scheinen sich die Ganglioneurome in keiner besonderen Hirnpartie vorzugsweise zu entwickeln. Im Temporallappen wurden zwei Fälle beobachtet

(Schmincke), in der Medulla oblongata (Pick und Bielschowsky), am Boden des 3. Ventrikels (Robertson), im Septum pellucidum (Berbling) und im Scheitel- und im Stirnlappen (Verf.) je ein Fall.

Nicht ohne Interesse ist, daß die Entwicklung von Ganglioneuromen nicht selten mit anderen Entwicklungsstörungen verbunden ist, so im ersten Fall Schmincke mit Hypertrophie des Gehirns und im Fall Pick und Bielschowsky mit Polydaktylie, was eine weitere Stütze für die Annahme der kongenitalen Anlage dieser Geschwülste bildet.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. I.

- Fig. 1. Fall 1. Markscheidenfärbung nach Olivcrona. Vergrößerung Leitz Okul. 1, Obj. 7. Übersichtspräparat. Man sieht zahlreiche Ganglienzellen, oft mehrkernige, mit bläschenförmigen, hellen Kernen, Gliazellen mit kleinen, dunklen Kernen sowie zahllose, blau gefärbte, markhaltige Nervenfasern.
- Fig. 2. Fall 1. Silberimprägnation nach Bielschowsky. Vergrößerung Leitz Okul. 1, Ölimmersion. Ganglienzellen mit zum Teil langen Fortsätzen, Gliazellen und Nervenfasern. Rechts in der Fig. eine Ganglienzelle mit zahlreichen, rudimentären Fortsätzen.
- Fig. 3. Fall 1. Färbung und Vergrößerung wie in Fig. 2. Ganglienzellen mit typischen Kernen und zum Teil gut ausgebildeten Fortsätzen.
- Fig. 4. Fall 1. Färbung mit Mallorys Anilinblau-Orange-Methode. Vergrößerung Leitz Okul. 1. Ölimmersion. Gesichtsfeld aus dem „faserigen“ Abschnitt der Geschwulst. Man sieht zahlreiche, längsspindelige Kerne (Schwannsche Zellen) mit undeutlich abgegrenztem Protoplasmaraum. Zwischen den Zellen ein faseriges Gewebe, das zum Teil durch Differenzierung des Zellprotoplasmas hervorzugehen scheint. Die Zellen zeigen eine deutliche Tendenz, sich in zusammenhängenden, protoplasmatischen Bändern zu ordnen.
- Fig. 5. Fall 2. Silberimprägnation nach Bielschowsky. Vergrößerung Leitz Okul. 1. Ölimmersion. Zahlreiche Ganglienzellen von sehr polymorphem Bau mit zum Teil langen und dicken Fortsätzen. Daneben Ganglienzellfortsätze und feine, marklose Nervenfasern sowie einige Gliazellen.
- Fig. 6. Fall 2. Färbung und Vergrößerung wie in Fig. 5. Ganglienzellen von embryonalem Typus sowie einige, ziemlich gut ausgebildete Ganglienzellen und Übergänge zwischen diesen und den jugendlichen Formen.

Literatur.

- Friedrich, Ein Fall von Ganglioneurom des Sympathicus. Frankf. Ztschr. f. Pathol. 1912, Bd. 10, S. 456. — M. Landau, Die malignen Neuroblastome des Sympathikus. Frankf. Ztschr. f. Path. 1912, Bd. 11, S. 26. — Martinus, Maligner Sympathoblastentumor des Hals-sympathicus, teilweise ausdifferenziert zu gutartigem Ganglioneurom. Frankf. Ztschr. f. Pathol. 1913, Bd. 12, S. 442. — L. Pick und Bielschowsky, Über das System der Neurome und Beobachtungen an einem Ganglioneurom des Gehirns. Zschr. d. ges. Neurol. u. Psych. 1911, Bd. 6, S. 391. — H. E. Robertson, Ein Fall von Ganglioglioneurom am Boden des 3. Ventrikels mit Einbeziehung des Chiasma opticum. Virchows Archiv 1915, Bd. 220, S. 80. — Derselbe, Das Ganglioneuroblastom, ein besonderer Typus im System der Neurome. Virch. Arch. 1915, Bd. 220, S. 147. — Schmincke, Beitrag zur Lehre der Ganglioneurome. Ein Ganglioneurom des Gehirns. Zieglers Beitr. 1910, Bd. 47, S. 354. — Derselbe, Ein Ganglioneurom des Großhirns. Verhdl. d. D. Pathol. Ges. München 1914, S. 537. — Verocay, Zur Kenntnis der „Neurofibrome“. Zieglers Beitr. 1910, Bd. 48, S. 1. — Berbling, Ganglioneurom des Gehirns. Münch. med. Wschr. 1917, Bd. 28, S. 916.



Fig. 1.



Fig. 2.

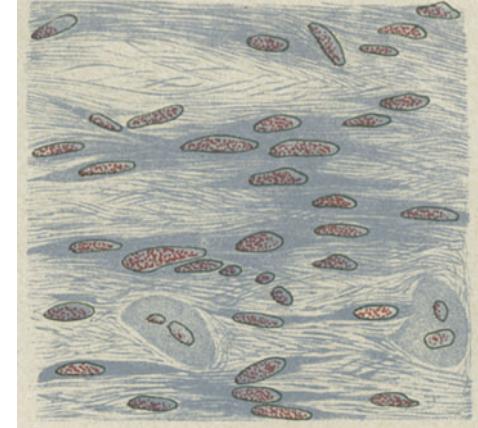


Fig. 4.



Fig. 3.



Fig. 5.

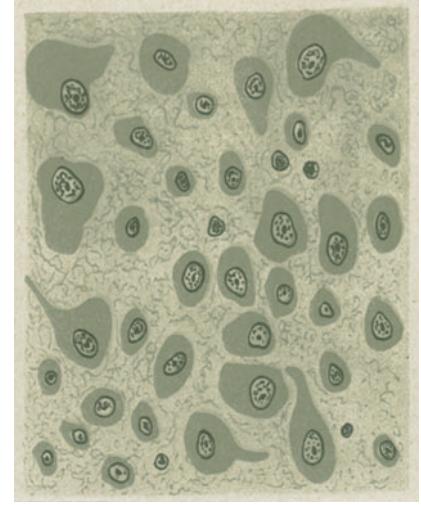


Fig. 6.