

(Aus dem pathologischen Institute und Forschungsinstitute für Gewerbe- und Unfallkrankheiten zu Dortmund [Direktor: Prof. Dr. Herm. Schridde].)

Die Markscheiden in Ganglioneuromen.

Von

Dr. Bruno Karitzky.

(Eingegangen am 10. April 1933.)

Meine Untersuchungen über Nekrosen und Blutungen in Hirngeschwülsten¹ haben unter anderem zu der Frage nach dem Verhalten der Markscheiden in Ganglioneuromen geführt.

Die vorliegende Arbeit stützt sich auf 18 Fälle von Ganglioneurom des Zentralnervensystems, die in den letzten 20 Jahren am Dortmunder Pathologischen Institut zur Untersuchung kamen.

Von diesen Tumoren sind zwei durch *Olivecrona* bereits eingehend beschrieben worden.

Sieben Ganglioneurome der Institutssammlung wurden bei unseren speziellen Untersuchungen über das Verhalten der Markscheiden durchuntersucht. Davon gehörten drei zu den unausgereiften Formen, vier Tumoren zeigten histologisch eine weitgehende Ausreifung der Geschwulstzellen.

Um zu einem einwandfreien Urteil über die Verteilung der markhaltigen Nervenfasern zu gelangen, haben wir die vier ausgereiften Ganglioneurome, in denen schon bei der ersten Untersuchung viele Markscheiden gefunden wurden, auf das eingehendste histologisch untersucht. Die unreifen Geschwülste konnten nicht maßgeblich verwertet werden, weil der Gehalt an Markscheiden in ihnen zu spärlich und in den verschiedenen Gewebsteilen ungleichmäßig war.

Unsere Untersuchungen führten in allen Fällen zu dem gleichen Ergebnis. Deshalb soll nur eine Geschwulst, in der die hier wichtigen Einzelheiten in besonders eindrucksvoller Weise zur Beobachtung kamen, ausführlich beschrieben werden.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll.

Sektionsnummer 39/30. 38 Jahre, männlich. Äußere Schädelbedeckung und Schädeldach o. B.; insbesondere keine Zeichen einer alten, mit Narbenbildung einhergehenden Verletzung. Die harte Hirnhaut ist gespannt, bläulich, durchscheinend; die weichen Hirnhäute zart und durchscheinend.

¹ Karitzky, Bruno: Virchows Arch. 289.

Die rechte Großhirnhälfte ist größer als die linke. Die Hirnwindungen sind im Bereich des Stirn- und Schläfenlappons rechts stark, links weniger abgeplattet.

An der Außenseite des rechten Stirnhirns ist das Gewebe auf einem dreimarkstückgroßen Bezirk etwas vorgewölbt und blaurot gefärbt. Die Konsistenz scheint hier fester zu sein als die des übrigen Gehirngewebes.

Auf einem Horizontalschnitt und mehreren Frontalschnitten durch das Großhirn findet sich an der entsprechenden Stelle im rechten Stirnhirn eine 4: 5 cm große, annähernd kugelige Geschwulst, die an der Konvexität bis an die weichen Hirnhäute heranreicht. Die graurötliche Geschwulst ist gegen das Gehirngewebe scharf abgesetzt. Auf ihrer Schnittfläche finden sich reichlich dunkelblaurote und gelblich-braune, unregelmäßige Bezirke.

Mikroskopische Untersuchung. Untersucht wurde an Gefrierschnitten und nur, wenn die Fär bemethode dies erforderte, an Paraffinschnitten. Folgende Fär beme thoden kamen zur Anwendung: Hämatoxylin-Eosin-, van Gieson, Sudan III, die Markscheidenfärbung nach Weigert, die Markscheidenfärbung an Gefrierschnitten nach Olivecrona und die Silberimprägnation der Achsenzylinder nach Bielschowsky. Für die Darstellung der Nisslschen Körner bedienten wir uns der Färbung mit 1%iger wässriger Thioninlösung.

Es wurden zahlreiche Gewebsstücke aus den verschiedensten Teilen der Geschwulst und aus den Grenzabschnitten zwischen Geschwulst und normaler Gehirnsubstanz zur Untersuchung herangezogen.

In den zentralen Teilen zeigt die Geschwulst überall den gleichen geweblichen Aufbau. Das Gewebe ist sehr zellreich. In 100 Gesichtsfeldern werden bei einer Vergrößerung von 1: 300 neun Kernteilungsfiguren gezählt.

Vor allem fallen große Zellen in die Augen. Die Zellen sind rundlich und oval, haben ein mit Eosin intensiv rot gefärbtes, breites Protoplasma und entsprechen in der Größe etwa den Spinalganglienzellen. Vielfach haben sie an den Polen stäbchenförmige, plumpe Fortsätze, die bei Bielschowsky-Färbung tief schwarz gefärbt sind. In der großen Mehrzahl sind die Zellen einkernig, der Kern hat ein auffallend großes Kernkörperchen und liegt in der Mitte der Zelle. Nur ganz vereinzelt sind in einer Zelle zwei oder drei wandständige Kerne sichtbar. Am besten ausgebildet sind diese, als Gangliomzellen anzusprechenden Geschwulstzellen in der Umgebung der Blutgefäße. Dort sind die Zellen durchweg einkernig und haben gut ausgebildete Achsenzylinder. Nisslsche Körner sind hier, ebenso wie in allen übrigen Teilen der Geschwulst, nicht darzustellen.

Inmitten dieser Gangliomzellen liegen verstreut und in einzelnen Gesichtsfeldern in deutlich umschriebenen Nestern kleinere, runde, ovale und sternförmige Zellen, von denen die letzteren die für Astrocyten typischen Faserfortsätze aufweisen. Faserige Grundsubstanz fehlt in den meisten Präparaten und ist nur in den Gliomebezirken und ihrer näheren Umgebung reichlicher vorhanden, bei van Gieson gelblich, im Bielschowsky-Präparat rötlich gefärbt. Der Gefäßgehalt der Geschwulst ist teils gering, in anderen Bezirken ziemlich groß. In den gefäßreichen Bezirken finden sich die an anderer Stelle ausführlich beschriebenen Nekrosen und Blutungen in sehr ausgedehntem Maße und am Rande der Nekrosen reichliche Leukocytenansammlungen. Bei Fettfärbung weisen zahlreiche Gangliomzellen im Protoplasma ein feinkörniges, rot gefärbtes Pigment auf, das zuweilen die Zellkerne überlagert. Im Hämatoxylin-Eosinpräparat ist dieses Pigment nicht zu finden. Zwischen den Gangliomzellen breitet sich ein sehr dichtes Maschenwerk aus, das mit Sudan rot, mit Eosin nicht gefärbt ist.

Dies Faserwerk erweist sich bei Markscheidenfärbung nach Weigert und Olivecrona als ein außerordentlich reich entwickeltes netzartiges System von markhaltigen Nervenfasern. An vielen Stellen, besonders dort, wo die Gangliomzellen am besten ausgereift sind, überwiegt der Gehalt des Geschwulstgewebes an Markscheiden den der normalen Gehirnsubstanz. Hier liegen die markhaltigen Nervenfasern in

grobkalibrigen, parallel verlaufenden Zügen, die durch feinere Querfortsätze verbunden und auf weite Strecken ohne Unterbrechung zu verfolgen sind. In den gliomatösen Bezirken sind die Markscheiden entweder gar nicht oder nur in spärlichen Stücken vorhanden. Sie erscheinen hier dünn, schlecht gefärbt und sind nur als kurze Linien sichtbar. Am besten sind auch hier die Markscheiden in der Umgebung von Blutgefäßen ausgebildet. Oft liegen sie girlandenförmig um das Gefäßlumen herum. In den Nekrosen sind keine Spuren von markhaltigen Nervenfasern und in ihrer näheren Umgebung nur ganz kurze, schlecht gefärbte, wie gequollen ausschende Reste von Markscheiden sichtbar.

Die mikroskopische Untersuchung zahlreicher Präparate aus den verschiedensten Teilen der Randzone — Grenze zwischen Geschwulst und Hirnsubstanz — ergab völlig einheitliche Befunde. Bei der Untersuchung der Präparate von außen nach innen, also vom Gehirngewebe zu den zentralen Teilen der Geschwulst, zeigt sich folgendes:

Das Gehirngewebe ist in bezug auf Lage und Anordnung der Gefäße, der Ganglienzellen und des Gliagewebes zunächst völlig normal. Dann folgt in der Hirnsubstanz eine Schicht, in der die Ganglienzellen weniger gut gefärbt sind, die *Nisslschen* Körner fehlen, und vielfach die Ganglienzellen ausgedehnte Verkalkungen aufweisen. Hier ist das gliöse Gewebe, Gliazellen und faserige Grundsubstanz, deutlich vermehrt. Das Geschwulstgewebe geht ohne deutliche Grenze in die Hirnsubstanz über. Das Gliagewebe und die Ganglienzellen sind durch Geschwulstzellen zusammengedrängt und überdeckt. Bei Fettfärbung findet sich in den Ganglienzellen zuweilen ein feintropfiger Fettgehalt. Am Rande der Geschwulst und zwischen den Zellen und Fasern der gewucherten Glia liegen einzeln und in Nestern runde und ovale, plumpe Zellen mit blaßrotlich gefärbtem Protoplasma. Der Kern ist in der Mitte der Zelle und hat eine feine Chromatinstruktur. In der Größe entsprechen diese Zellen etwa den Gangliomzellen in der Mitte der Geschwulst. Achsenzylinder und faserige Grundsubstanz sind hier nicht vorhanden. 63 Kernteilungsfiguren werden in 100 Gesichtsfeldern gezählt.

Die Blutgefäße des Gehirngewebes sind auf größere Strecken bis in die Randzone der Geschwulst hinein zu verfolgen und gehen dann ohne sichtbare Grenze in das Gefäßnetz der Geschwulst über. Nekrosen und Blutungen fehlen in den Randabschnitten der Geschwulst.

Geht man nun von dieser Wucherungszone weiter zur Mitte der Geschwulst hin, so zeigt sich, zuerst um Blutgefäße herum, eine allmählich zunehmende Differenzierung der uncharakteristischen Geschwulstzellen in zunächst unvollständig entwickelte Gangliom- und Gliomzellen. Je weiter man bei der Betrachtung von der Wucherungszone zur Mitte der Geschwulst kommt, desto deutlicher wird, stets zuerst an den Blutgefäßen, die Differenzierung in Gangliomzellen mit Achsenzylindern, Astrocyten und Gliomzellen.

In der normalen Hirnsubstanz findet sich bei Markscheidenfärbung ein dichtes Faserwerk von markhaltigen Nervenfasern. Die Markscheiden des Gehirngewebes liegen größtenteils parallel nebeneinander, sind durch zahlreiche Querausläufer miteinander verbunden und bilden so regelmäßig angeordnete Systeme. Dort, wo die Geschwulstzellen in das Gehirngewebe eindringen, sind die Markscheiden auseinandergedrängt, wie aufgesplittert, sie liegen als netzförmiges feines Maschenwerk um die Geschwulstzellen herum und sind kleinkalibriger als im normalen Hirngewebe. In den Gewebsteilen, in denen die Differenzierung der Geschwulstzellen in Gangliom- und Gliomzellen nicht erkennbar ist, finden sich, zunächst noch diffus verstreut, zart verästelte Reste und nur auf kurze Strecken sichtbare, schlecht farbbare Trümmer von Markscheiden. In anderen Schnitten aus diesem Geschwulstabschnitt liegen markhaltige Nervenfasern als zierliches, girlandenförmiges Faserwerk um Blutgefäße herum, die vom Gehirngewebe in die Geschwulst hineinreichen.

In der Mehrzahl der untersuchten Präparate sind markhaltige Nervenfasern in der Wucherungszone der Geschwulst überhaupt nicht zu finden.

In der Zone der Geschwulstreifung findet sich ein erst unvollständig und spärlich entwickeltes, dann entsprechend der fortschreitenden Differenzierung der Zellen — zuerst und am besten in der näheren Umgebung der Blutgefäße — schließlich außerordentlich reiches Netz- und Maschenwerk von markhaltigen Nervenfasern, das sich von dem der normalen Gehirnsubstanz nur durch den regellosen Aufbau unterscheidet.

Unsere Untersuchungen über das Verhalten der Markscheiden in Ganglioneuromen, die wir bei allen untersuchten Geschwüsten immer wieder bestätigen und erhärten konnten, haben also folgendes Ergebnis gehabt:

In allen sieben untersuchten Ganglioneuromen haben wir Markscheiden gefunden.

Von den bisherigen Untersuchern ist stets die Ansicht vertreten worden, daß es auch Ganglioneurome ohne markhaltige Nervenfasern gibt. Die Verschiedenheit der Befunde findet ihre Erklärung in der Untersuchungsmethodik. Während bei den früheren Arbeiten lediglich die Markscheidenfärbung nach *Weigert* zur Anwendung kam, haben wir uns in der Hauptsache der Markscheidenfärbung an Gefrierschnitten, die von *Olivecrona* angegeben wurde, bedient und die *Weigertsche* Färbung nur zur Kontrolle ausgeführt. Wir konnten feststellen, daß bei reichem Gehalt an Markscheiden die Färbeergebnisse gleich gut waren. Bei geringem Gehalt an Markscheiden in den unreifen Ganglioneuromen erwies sich jedoch die *Olivecronasche* Färbemethode der *Weigertschen* überlegen. Kleine Markscheidentrümmer waren häufig bei *Weigert*-Färbung ungenügend gefärbt und deshalb als Markscheiden nicht sicher anzusprechen, während sie bei *Olivecrona*-Färbung einwandfrei gefärbt zur Darstellung kamen. Gerade in zweifelhaften Fällen hatte also die Markscheidenfärbung nach *Olivecrona* die besseren Ergebnisse.

Der Gehalt an Markscheiden ist in den einzelnen Geschwüsten ganz verschieden. Er ist abhängig von dem Reifegrade der Geschwulst. In den drei unreifen Ganglioneuromen unserer Sammlung haben wir — oft erst nach langem Suchen — verstreut liegende und spärliche Markscheiden in der Umgebung von Blutgefäßen gefunden. Die vier ausgereiften Ganglioneurome zeigten den beschriebenen hohen Gehalt an markhaltigen Nervenfasern. Der Gehalt einer Geschwulst an Markscheiden ist also umgekehrt ein zuverlässiger Gradmesser für ihren Reifegrad.

Als wichtiger Befund der mikroskopischen Untersuchung ist hervorzuheben, daß die Markscheiden in Ganglioneuromen neugebildet werden. Das ergibt sich aus der Verteilung und Anordnung der markhaltigen Nervenfasern in den untersuchten Tumoren. Die Markscheiden der normalen Gehirnsubstanz werden durch die einwuchernden Geschwulstzellen auseinanderdrängt und gehen rasch zugrunde. Am längsten bleiben sie erhalten in der Umgebung der Blutgefäße, die aus der Hirnsubstanz in die Geschwulst hineinreichen. Doch zeigen auch diese, bis

zur Wucherungszone erhaltenen Markscheiden die Merkmale der fortschreitenden Degeneration.

Nach unseren Untersuchungen ist in der Rand- und Wucherungszone der Geschwulst nicht zu entscheiden, ob Markscheiden noch erhalten oder schon neugebildet sind. Das Geschwulstgewebe zwischen der Wucherungszone und denjenigen Abschnitten, in welchen die Ausreifung der Zellen beginnt, ist frei von markhaltigen Nervenfasern oder weist nur ganz spärliche, weitgehend degenerierte Markscheidentrümmer auf. Nach der Mitte der Geschwulst zu finden sich dann zunächst verstreut feine Fasern von Markscheiden und, gleichlaufend mit der zunehmenden Ausreifung der Ganglion- und Gliomzellen, schließlich wohl ausgebildete, dichte Maschenwerke von stark kalibrigen Markscheiden, die in den voll ausgereiften Geschwulstschnitten ein der Markscheidenanordnung im normalen Hirngewebe ähnliches System bilden.

Die Ausreifung und Differenzierung der Geschwulstzellen ist zuerst immer in der Umgebung von Blutgefäßen zu erkennen. Dementsprechend sind auch neu gebildete markhaltige Nervenfasern in diesem Teile der Geschwulst am ehesten im perivasculären Geschwulstgewebe zu finden. Die Markscheiden passen sich deutlich sichtbar dem Verlaufe des Blutgefäßes an und liegen häufig in girlandenförmigen Windungen um das Gefäßblumen herum. Erst im voll ausgereiften Gewebe finden sich Markscheiden in großen Mengen auch unabhängig vom Gefäßnetz.

An weiteren Ergebnissen aus unseren Untersuchungen sei noch folgendes erwähnt:

Ganglioneurome, die makroskopisch gegen das Gehirngewebe scharf abgesetzt erscheinen, zeigen mikroskopisch ein ausgedehntes infiltrierendes Wachstum. Sie verhalten sich nach unseren Erfahrungen wie Gliome. Eine scharfe Abgrenzung der Geschwulst gegen die Hirnsubstanz in Form einer strukturlosen Membran aus gliosem Gewebe, haben wir histologisch — auch bei den 115 Gliomen unserer Sammlung — nur dann gesehen, wenn die Geschwulst alle Zeichen der fortgeschrittenen Rückbildung aufwies.

Kurz hingewiesen sei schließlich noch darauf, daß wir Nekrosen und Blutungen in der Wucherungszone der Geschwulst niemals gefunden haben, während sie in den ausgereiften Geschwulsteilen in sehr ausgedehntem Maße vorhanden waren. Das ist auffallend, weil in der Wucherungszone die Voraussetzungen für die Bildung von Nekrosen (rasche Zellvermehrung, relativ schlecht ausgebautes Gefäßnetz) durchaus gegeben sind. Eine Erklärung können wir dafür vorläufig nicht geben.

Zusammenfassung.

Es wurden 18 Ganglioneurome untersucht. Für die Untersuchungen über das Verhalten der Markscheiden wurden drei unreife und vier ausgereifte Ganglioneurome besonders bearbeitet.

Markscheiden wurden in allen untersuchten Tumoren nachgewiesen.

Der Gehalt an Markscheiden ist abhängig vom Reifegrade des Geschwulstgewebes.

Die Markscheiden werden in der Geschwulst neu gebildet.

Die Neubildung der Markscheiden findet in den ausreifenden Teilen des Geschwulstgewebes statt, zuerst in der Umgebung der Blutgefäße.

Schrifttum.

Benecke: Trauma und Gliom. Verh. dtsch. path. Ges. **21** (1926). — Zur Frage des traumatischen Glioms. Ärztl. Sachverst.ztg **38** (1932). — Über traumatische Entstehung der Gliome und Piatumoren. Mschr. Unfallheilk. **39** (1932). — Klinische und anatomische Beiträge zur traumatischen Ätiologie der Geschwülste des Zentralnervensystems und seiner Hämata. Erg. Path. **26** (1932). — *Bergstrand*: Über Gliom in den Großhirnhemisphären. Virchows Arch. **287**, 3 (1933). — *Biel-schowksy*: Das multiple Ganglioneurom des Gehirns und seine Entstehung. Z. Neur. **32** (1926). — *Bigler* and *Hoyne*: Ganglioneuroma. Amer. J. Dis. Childr. **43** 1552. — Intracranial Tumours. London: Baillière, Tindall & Cox. 1932. — *Globus*: Die Umwandlung gutartiger Gliome in bösartige Spongioblastome. Z. Neur. **134** (1931). — *Landau*: Das diffuse Gliom des Gehirns. Frankf. Z. Path. **5**, 469. — *Lubarsch*: Gewächse. Handbuch der gesamten Unfallheilkunde, Bd. I. Stuttgart: Ferdinand Enke 1932. — *Müller*: Über multiple Gliome im Gehirn und Rückenmark. Schweiz. med. Wschr. **1924**, Nr 48. — *Olivecrona*: Eine vereinfachte Methode zur Darstellung der Markscheiden in Gefrierschnitten. Zbl. Path. **28**, 521 (1917). — Zwei Ganglioneurome des Großhirns. Virchows Arch. **226**, 1 (1919). — Die chirurgische Behandlung der Gehirntumore. Berlin: Julius Springer 1927. — *Ostertag*: Zur Frage der dysraphischen Störungen des Rückenmarks und der von ihnen abzuleitenden Geschwulstbildungen. Arch. f. Psychiatr. **75** (1925). — *Ribbert*: Über das Spongioblastom und das Gliom. Virchows Arch. **225** (1918). — *Singer u. Seiler*: Untersuchungen über die Morphologie der Gliome. Virchows Arch. **287**, 3. — *Ströbe*: Über Entstehung und Bau der Gliome. Beitr. path. Anat. **18**, 407. — *Waetjen*: Ein Ganglioneurom des Zentralnervensystems (Sammelliteratur). Virchows Arch. **273**, 441.