

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Graz
(Vorstand: Professor Dr. THEODOR KONSCHEGG).

Granuläre falsche Neurome (sog. Myoblastenmyome) und sekundäre invasive Wucherung des Deckepithels*.

Von

M. RATZENHOFER.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. Dezember 1950.)

	Seite
I. Einleitung	138
II. Material	140
III. Die neurogene Abkunft der granulären Geschwülste	150
IV. Granuläre Strukturen in Epithel- und Gefäßwandzellen und in Muskel- fasern — äußerste Ausläufer der neurogenen Wucherung	153
V. Ausgangsgewebe (Matrix) der granulären Gewächse	156
VI. Histologie und Histogenese der sekundären invasiven Epithel- wucherung	158
VII. Ursache und Wertung der sekundären invasiven Epithelwucherung .	159
Zusammenfassung	162

I. Einleitung.

Seit der Beschreibung der sog. Myoblastenmyome durch ABRIKOSOFF im Jahre 1926 gingen die Anschauungen über die Herkunft dieser eigenartigen Geschwülste stark auseinander. Die große Mehrzahl der Untersucher (Literatur s. RINGERTZ, LAUCHE) und mit diesen erst neuerdings CEELEN (1949) schloß sich der Auffassung von ABRIKOSOFF an, daß es sich um echte Blastome handle, die von der *quergestreiften Muskulatur* ihren Ausgang nehmen, sei es im Sinne mißglückter Regenerationsversuche, sei es infolge Wucherung versprengter und mangelhaft differenzierter embryonaler Anlagen. Die letztere Erklärung wurde vor allem für die außerhalb der Muskulatur entstandenen Geschwülste (z. B. Haut) herangezogen. Andere hielten die Myoblastenmyome gleichfalls für *mesenchymaler Natur*, doch stünden sie genetisch keineswegs mit der Muskulatur in Beziehung, auch handle es sich nicht um echte Tumoren, sondern um reaktive Bildungen als Folge örtlicher Stoff-

* Als Diskussionsbemerkung zu den Referaten „Die normale und pathologische Morphologie des peripheren vegetativen Nervensystems“ kurz mitgeteilt auf der 34. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 1950.

wechselstörungen (*Speicherzellgeschwülste*), wobei HOLLE an die Speicherung von Schleim, RINGERTZ und LAUCHE dagegen an die Speicherung von Eiweiß denken; WEGELIN bezeichnete sie hingegen als echte Geschwülste und wies nach, daß sie nicht nur Eiweiß, sondern auch Lipide enthalten.

Zum Unterschied von diesen, für die mesenchymale Genese ein-tretenden Auffassungen tritt nun FEYRTER (seit 1935) für die Entstehung dieser Tumoren aus dem *Nervengewebe* ein; er beruft sich hierbei (1939) auf die Vergleichbarkeit dieser Geschwülste 1. mit den gekörnt-zelligen STERNBERG-PRIEELSchen Gewächsen der Neurohypophyse, 2. mit den seltenen „gekörnt-zelligen neurogenen Gewächsen“ des Darmes (FEYRTER), deren Abkunft vom Nervensystem einerseits durch ihre Topik (Entwicklung im gliösen Gewebe des Hypophysenhinterlappens, bzw. in den submukösen, nervösen Geflechten des Darmes) — andererseits durch färberische Eigentümlichkeiten der Tumorzellen nicht bezweifelt werden kann. Die Vergleichbarkeit der sog. Myoblasten-myome mit diesen letztgenannten Geschwulstformen geht nun sehr weit; sie betrifft sowohl den größeren Aufbau, als auch die feineren morphologischen und histochemischen Eigentümlichkeiten dieser Tumoren. Folgerichtig schlägt deswegen FEYRTER in seiner letzten Arbeit zu diesem Thema (1949) für alle 3 Geschwulstformen den Namen „granuläre neurogene Gewächse“ oder „granuläre Neurome“ vor. Hier wird auch die bis an Gleichheit grenzende Vergleichbarkeit sämtlicher drei Geschwulstformen, die innige räumliche Beziehung der sog. Myoblasten-myome zu den ortsständigen Nerven und die sehr weitgehende histo-chemische Verwandtschaft ihrer Cytoplasmabestandteile zu den Lipoiden des peripheren Nervensystems aufgezeigt. — Die neurogene Abkunft der sog. Myoblastenmyome wurde jüngst auch durch FUST und CUSTER festgestellt (1948, 1949); sie stützen sich im wesentlichen auf die schon von FEYRTER und WEGELIN (1947) aufgedeckten innigen topographischen Beziehungen zwischen Nerven und Geschwulstgewebe, so z. B. darauf, daß granulierte Tumorzellen innerhalb der Nervenscheiden auch außerhalb der Geschwulstknoten nachweisbar sind.

Im folgenden seien nun an Hand von 4 ausgewählten und genau durchuntersuchten Fällen von granulärem Neurom weitere Einzelheiten und Argumente beigebracht, die die bisher zugunsten der neurogenen Abkunft angeführten Befunde bestätigen bzw. ergänzen sollen. Auch wird das Muttergewebe dieser Tumoren näher erörtert. Bei 3 dieser Fälle seien ferner Einzelheiten über die so häufige und gewöhnlich unter dem Bilde des Plattenepithelcarcinoms verlaufende sekundäre Epithelwucherung über diesen Tumoren mitgeteilt, ihre Abhängigkeit vom Übergreifen der neurogenen Geschwulst auf das Deckepithel demonstriert und schließlich ihre Entstehung als nervöser Induktionseffekt gedeutet.

II. Material.

Fall 1 (E.-Nr. 6117/46). 35jähriger, sonst gesunder Mann. Kleinbohnengroße harte Geschwulst der Wangenschleimhaut in der Nähe des rechten Mundwinkels. — Histologisch (Abb. 1—3) typisches granuläres falsches Neurom (ehemals sog. Myoblastenmyom), im Schleimhautstroma zwischen der Muskulatur und dem Epithel entwickelt. Die granulierten syncytialen Stränge des Tumors netzförmig angeordnet. Das Netzwerk bald dichter, bald looser gefügt. Die Grenze gegen Muskulatur und Bindegewebe durchwegs ganz unregelmäßig. Ausläufer der Geschwulst auch in den Randzonen der Muskulatur nachweisbar, die Muskelfasern hier dünn, atrophisch.

Das *Deckeepithel* (Abb. 1 A) im ganzen verbreitert und parakeratotisch verhornt besonders aber unmittelbar über der Geschwulst mächtig gewuchert und hier bis 3 mm weit in die Tiefe, d. h. in den Tumor vorgedrungen. Die oberflächlichen Anteile des Epithels dabei eher regelmäßig, die in die Tiefe gewucherten Verbände dagegen immer ungeordneter und Zapfen und Stränge vom Aussehen des verhornten Plattenepithelkrebses bildend (Abb. 1—3). Beträchtliche Polymorphie der Zellen und ihrer Kerne, mäßig reichlich Mitosen. Die am weitesten vorgewucherten Zellgruppen (Abb. 1 B e') vielfach ganz undifferenziert, ohne deutliche Zellgrenzen, blaß färbbar und anscheinend auch Symplasmen bildend; die höher oben befindlichen Epithelverbände (Abb. 2, 3) deutlicher differenziert, außen von Basal-, innen von Stachelzellcharakter; auch Hornperlen. Das Stroma zwischen den Epithelformationen besonders oberflächlich nur mehr ganz schmale Pfeiler bildend (Abb. 1 A s). Dabei im Stroma allenthalben, auch in den Spitzen der ehemaligen Papillen (Abb. 1 A s), die syncytiale Wucherung entwickelt, wodurch eine engste Verzahnung der syncytialen und der epithelialen Wucherung gegeben ist (Abb. 1 und 2).

Die *Stränge der syncytialen Wucherung* in der Tiefe in typischer Weise ausgebildet, dick und engmaschige grobe Netze bildend (Abb. 1 B unten), gegen die Oberfläche zu aber immer schmäler werdend und auch der netzförmige Zusammenhang hier weniger deutlich (Abb. 2 und 9). Mittels der Thionin-Einschlußfärbung (FEYRTER-Färbung) lassen sich außerdem in Fortsetzung der granulären Syncytien vielerorts ganz zarte, fadenartige, kaum oder überhaupt nicht granulierte, zart rosenrote („rhodiochrome“), nach Form und Färbung also ausgesprochen an marklose Nervenfasern gemahnende, aber neuritifreie Bildungen aufdecken (Abb. 2 f). Diese zarten Stränge stellen offenbar die äußersten und histogenetisch jüngsten Ausläufer der syncytialen Wucherung dar. Sie lassen sich insbesondere in nächster Nachbarschaft des Epithels, aber nicht im Inneren des Neuroms nachweisen (vgl. Abb. 9).

Die neurogene syncytiale Wucherung, und zwar sowohl die fadenartigen feinst granulierten, als auch die schmalen und die gewöhnlichen plumpen, grob granulierten, zum Teil gegabelten Syncytien an zahlreichen Stellen in nächster Nachbarschaft der Epithelzapfen gelegen, wobei sie teils gegeneinander gerichtet sind, teils auch auf längere Strecken nebeneinander verlaufen, was sich daraus erklärt, daß sie aneinander vorbeiwachsen (Abb. 2 und 3). Zwischen beiden dann zarte bindgewebe Lamellen (Abb. 3 A) bzw. nur Gitterfasern (PAP-Färbung). An zahlreichen anderen Stellen (Abb. 2 k) jedoch auch ein *unmittelbarer Kontakt* zwischen granulierten Zellen bzw. Syncytien und Epithel. Um solche ans Epithel anstoßende Zellen und Syncytien die Epithelzellen vielfach vorgewuchert (Abb. 2 e''), so daß die granulierten Zapfen (k') ins Epithel förmlich eingepreßt erscheinen. Dieser unmittelbare Kontakt zwischen Tumorzellen und Epithel in den tieferen Schichten, das ist in den invasiven Anteilen der epithelialen Wucherung häufiger als oberflächlich.

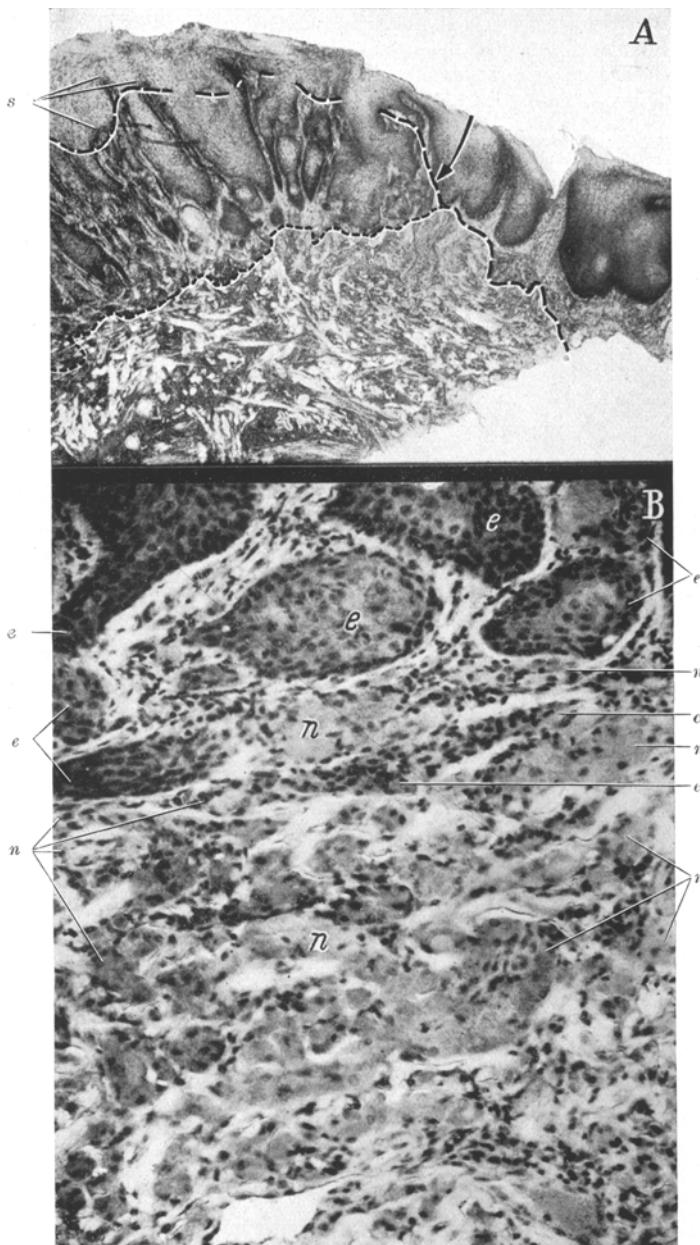


Abb. 1 A u. B. Fall 1. Granuläres Neurom der Wangenschleimhaut. Thionin-Einschlußfärbung. A Übersicht. Die Grenze der neurogenen Wucherung durch Striche, die unterste Grenze der invasiven Epithelwucherung durch Punkte gekennzeichnet. Ober den Punkten engste Verzahnung der neurogenen und der epithelialen Wucherung; *s* schmale Stroma pfeiler mit dünnen nervösen Geschwulststrängen. (Lupenvergrößerung.) — B Häm.-Sudan. Detail vom unteren Rande der Epithelwucherung. *n* neurogene granulierte Syncytien; *e* krebsartige Epithelzapfen, bei *e'* ganz undifferenziert, ohne deutliche Zellgrenzen.

(Mittl. Vergr.)

In den oberflächlichen Epithelbezirken zwischen den Basalzellen vereinzelt größere, im Paraffinschnitt helle, bei Thionin-Einschlußfärbung dagegen rot granulierte Zellen; solche Zellen einzeln, aber auch zu zweit und zu dritt nebeneinander (Zellverbände). Charakter und Chromotropie der Körnelung dieser Zellen

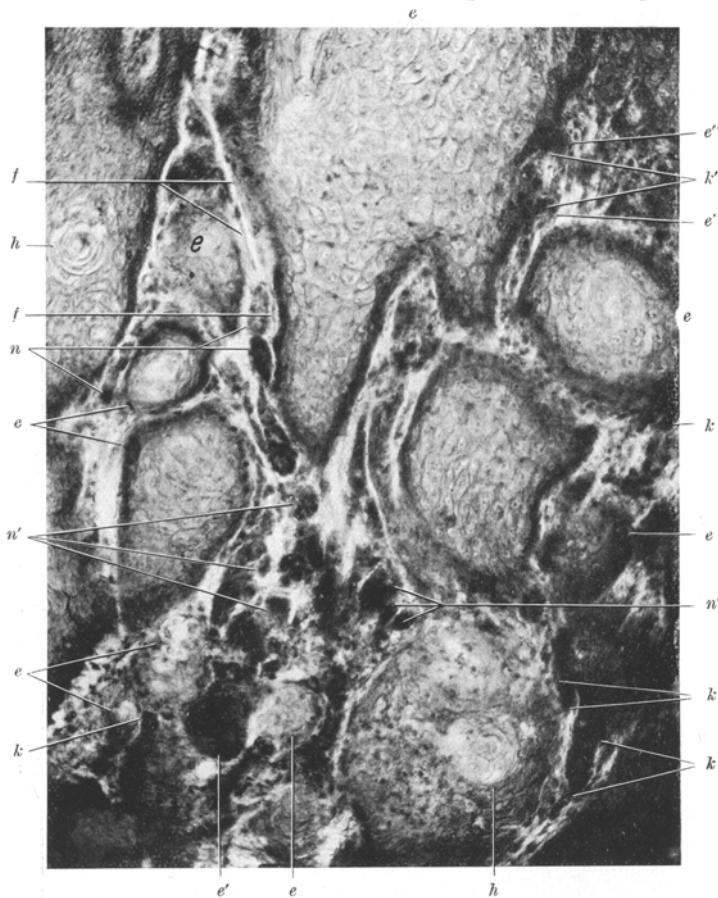


Abb. 2. Fall 1. Thionin-Einschlußfärbung. Detail aus der Mitte der invasiven Epithelwucherung. n neurogene, (im Schnitt rot) granulierte Syncytien, n' quer getroffen; f schmales, kaum granuliertes nervenfaserartiges Band; e krebsartige Epithelzapfen (im Schnitt blau), e' an der Basis flach getroffen; h Hornperlen; k unmittelbarer Kontakt zwischen neurogenen Geschwulststrängen und Epithelzapfen; bei k' beginnende Umwachstung einer granulierten neurogenen Zellgruppe durch das Epithel e'' . (Starke Vergr.)

jener der Syncytien entsprechend: es handelt sich um *intraepitheliale Tumorzellen und Tumorzellgruppen*, wie sie bei Fall 2 näher beschrieben werden.

Die Körnelung der *syncytialen Wucherung* in typischer Weise leuchtend karminrot („chromotrop rot“, FEYRTER), dabei Anordnung und Größe der Granula wechselnd (Abb. 3A), fein bis grob, wobei vielfach auch ganz große Schollen bis Leukocytengröße ausgebildet sind. Ein Teil dieser Schollen bei Immersion ancheinend aus feinsten Körnchen aufgebaut, welche bald dichter bald looser zusammengepackt erscheinen; daneben aber auch einheitliche, mehr homogene

und dann auch stärker eosinophile, glatt begrenzte große Körner. Um solche große Körner bzw. Körnerhaufen granulafreie Spalten; desgleichen auch in den gleichmäßig granulierten Syncytien mitunter körnchenfreie Spalten (Abb. 3A), wodurch die Bänder dann angedeutet segmentiert erscheinen, welcher Eindruck auch durch leichte Anschwellungen der Syncytien verstärkt wird. Deutliche Zellgrenzen innerhalb der Stränge fehlen. Die Granulierung der dünnen fadenartigen, offenbar erst

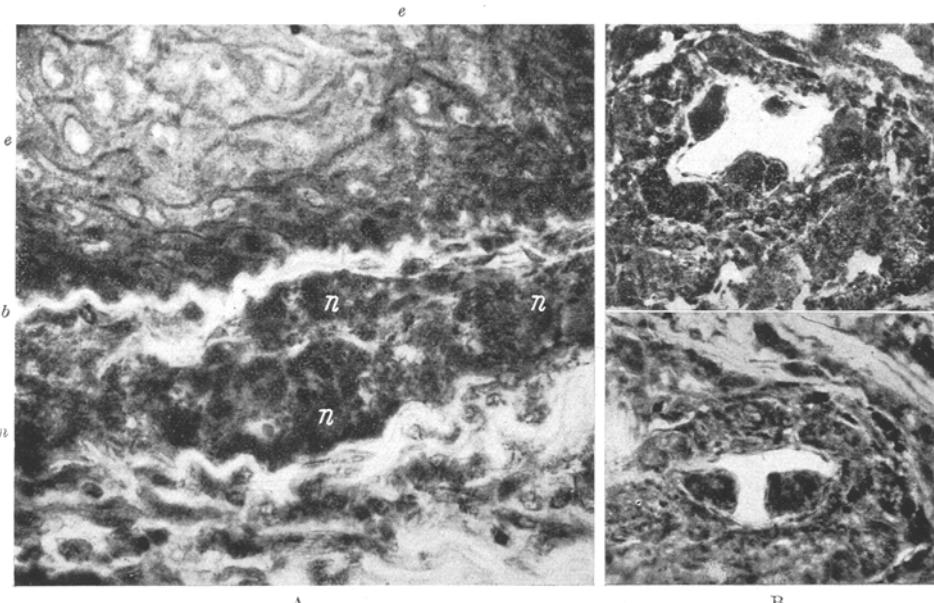


Abb. 3 A u. B. Fall 1. Thionin-Einschlußfärbung. A vom seitlichen Rand des Tumors. *n* fein bis grob granulierter, bzw. grobe Schollen enthaltender, gegabelter, syncytialer Strang mit angedeuteten segmentalen Anschwellungen; *e* breiter krebsartiger Epithelzapfen; *b* dicke Kollagenbündel zwischen *n* und *e*. — B aus der Mitte des Tumors. *Oben* beginnende, *unten* fortschreitende Verödung von Venen durch Bildung großer granulierter Intimazellen. (Starke Vergr.)

neu gebildeten Syncytien (Abb. 2 *f*) sehr fein und locker, stellenweise kaum angedeutet; in diesem Falle das Cytoplasma dieser dünnen Fäden deutlich und blau gefärbt vortretend (wie bei Fall 2).

Im verdickten Schleimhautepithel seitlich vom Tumor basal an einer Stelle (Abb. 1A *✓*) ein großer vielzelliger, flach polsterförmiger epithelialer Zellkomplex ohne sichere Zellgrenzen mit hellem, ungranuliertem Cytoplasma und wenig regelmäßigen Zellkernen. Diese nur in einem Paraffinschnitt vorliegende Zellgruppe oder andere ähnliche Bildungen in Thioninpräparaten leider nicht angetroffen. Es handelt sich entweder um beginnende krebsartige Wucherung oder um Elemente, die mit granulär verbildeten Epithelzellen vergleichbar sind, wobei auf Grund ähnlicher Befunde bei Fall 2 die Möglichkeit einer chromotropen lipoidigen Granulierung offenbleiben muß (s. dort).

Im verdickten, sonst normalen Epithel außerhalb des Tumors teils an der Basis, teils auch im Stratum spinosum zahlreiche einzeln liegende sog. *Helle Zellen*. Am Rande und außerhalb des Neuroms etwa $1/2$ mm unter dem hier nur verdickten und nicht invasiv gewucherten Epithel ein mittelgroßer *Nerv* samt Arterie und Vene eine größere Strecke hin zu verfolgen. Innerhalb der Hülle dieses Nerven

zwischen und neben den Nervenfasern die gleichen syncytialen granulären Bänder, die sonst den Tumor aufbauen.

In der Wand kleiner, dünnwandiger *Venen* inmitten des Neuroms wiederholt große granulierte Zellen (Abb. 3 B), die ohne Zweifel zur neurogenen Wucherung hinzugehören. Diese Zellen teils in den äußeren Wandschichten, teils aber in der Intima entwickelt, nur von Endothel überzogen, wobei einige besonders stark in

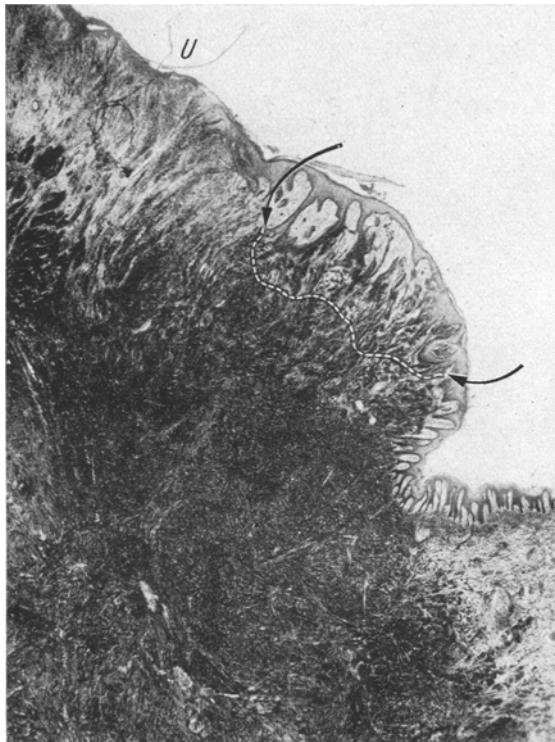


Abb. 4. Fall 2. Granuläres Neurom des Oberschenkels. Thionin-Einschlußfärbung. Zwischen den Pfeilen direkter Kontakt zwischen Neurom (dunkel) und Epidermis, diese hier invasiv gewuchert. Gepunktet: die unterste Grenze der Epithelwucherung. U Uleus. (Lupenvergrößerung.)

die Lichtung vorspringende Zellen den Eindruck erwecken, als ob sie an Stelle von Endothelzellen liegen würden oder granulär verbildeten Endothelzellen entsprechen.

In der Cutis und am Rand der granulierten Wucherung und unterhalb des verdeckten Epithels dichte lymphocytäre Infiltrate. Im Bereich der granulären Wucherung im Stroma in der Gegend der invasiven Epithelwucherung dagegen nur spärlich lymphocytäre Infiltrate.

Fall 2 (E.-Nr. 374/47). 30jähr. Landwirtin. Fußgroßer, pilzförmig erhabener Hauttumor des linken Oberschenkels. Histologisch (Abb. 4) granuläres falsches Neurom, in der Cutis und Subcutis entwickelt. Die Grenze gegenüber dem cutanen und subcutanen Gewebe ganz unregelmäßig. Die *Epidermis* an zahlreichen Stellen flach exulceriert, wo erhalten im ganzen verdickt, die Epithelleisten an vielen

Stellen sehr stark verlängert, wie ausgezogen und überdies vielerorts bis über 2 mm weit in die Tiefe vorgewuchert und von da aus ganz unregelmäßige Stränge und Zapfen vom Aussehen des verhornten Plattenepithelkrebses bildend. Die am weitesten in die Tiefe vorgedrungenen, offenbar jüngsten Epithelstränge meist schmal, wie ausgereckt, ihre Zellen langgestreckt, teils undifferenziert, mit undeutlich erkennbaren Zellgrenzen, teils von Basal- und Stachelzellecharakter, auch Hornperlen umschließend. Polymorphie der Zellen und Kerne wie im Fall I.

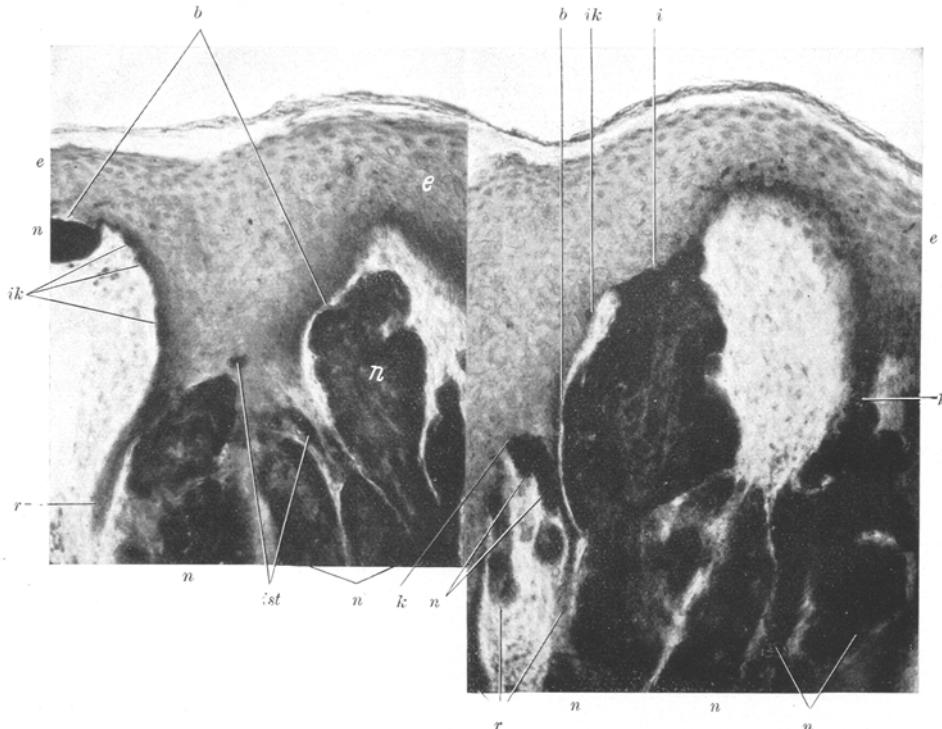


Abb. 5. Fall 2. Thionin-Einschlußfärbung. *n* neurogena Syncytien, bei *b* durch Bindegewebe von der Epidermis *e* noch getrennt, bei *k* mit dieser bereits in direktem Kontakt; *st* intraepithiale neurogena Zellstränge; *ik* intraepithiale Körnerzellen im Stratum basale (granulär verbildete „Helle“ und Basalzellen); *r* auswachsende Epithelzapfen. (Mittl. Vergr.)

Nähtere Musterung der noch *regelmäßig gefügten* *oberflächlichen Epidermischichten* über den wie Krebs in die Tiefe gewucherten unregelmäßigen Zellzapfen ergibt auffallenderweise teils ganz normale Verhältnisse mit ungewöhnlicher Schichtenfolge und normaler Verhornung, teils lediglich *Verhorungsanomalien* mit Fehlen des Stratum granulosum, Hyper-, Para- und Dyskeratose mit Bildung von Lücken bzw. großen kernlosen basophilen Schollen und basophilen zusammenhängenden Lagen. Die Oberfläche der Epidermis dabei glatt; Zellen und Kerne der kernhaltigen Schichten *regelmäßig* gefügt, kein Mitosenreichtum. — Auch die Zellen der Reteleisten, selbst die der verlängerten, vielfach noch von gewöhnlichem Aussehen, wohldifferenziert. Der Übergang in die krebsartigen Epithelverbände meist erst am unteren Ende der Epithelleisten; der Übergang dabei fließend, ohne Grenze (Abb. 4, 5).

Engste Verzahnung der granulären und der in die Tiefe gerichteten epithelialen Wucherung mit dichter Aneinanderlagerung an zahlreichen Stellen, und zwar sowohl in der Tiefe als auch oberflächlich (Abb. 5 und 6). Die neurogenen syncytialen und die epithelialen Verbände hiebei teils nebeneinander entwickelt bzw. aneinander vorbeiwachsend und dann durch mehr oder weniger schmale bindegewebige Septen voneinander getrennt (Abb. 5b), teils aber direkt aneinander stoßend und dann

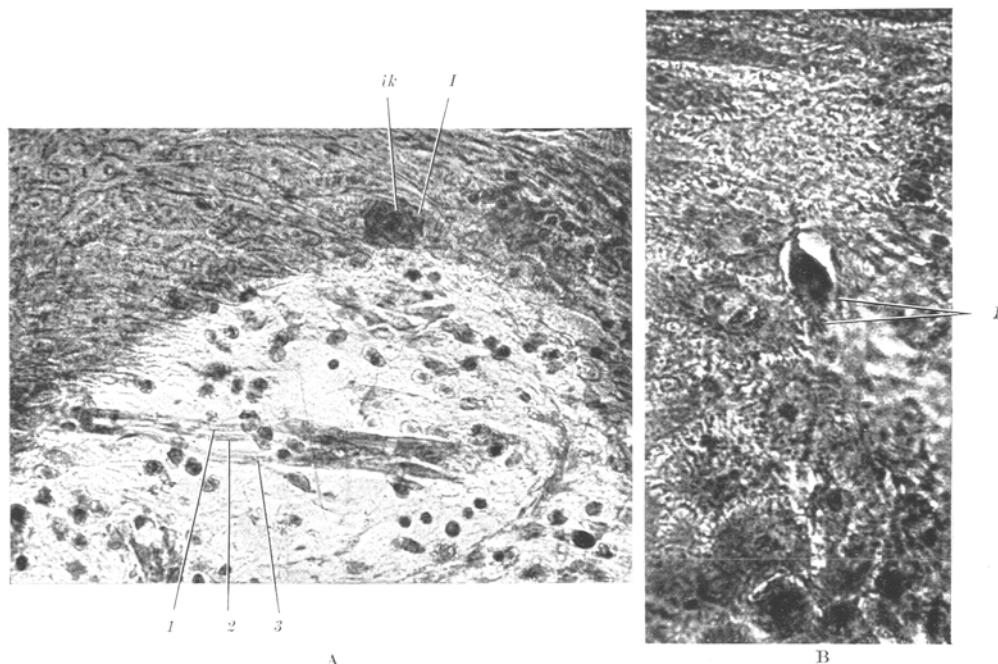


Abb. 6 A u. B. Fall 2. Thionin-Einschlußfärbung. A 1, 2, 3 auswachsende neuritenartige fädige Ausläufer der neurogenen Wucherung, rechts dick und kaum granuliert, links ungranuliert, bis an die Epidermis heranreichend; ik intraepithiale Körnerzelle. — B Intraepithiale chromotrope Körnerzelle mit großer, fast zirkulärer Vacuole aus dem mittleren Drittel des Stratum spinosum (wahrscheinlich hochgerückte, granulär verbildete „Helle Zelle“). I Intercellularbrücken. (Starke Vergr.)

in unmittelbarem Kontakt (Abb. 5k, 6A). Die Entstehung dieser Lagebeziehung läßt sich an Hand der *Entwicklung und Ausbreitung der nervösen Wucherung* an vielen Stellen gut verfolgen (vgl. Abb. 9):

Als *äußerste und jüngste Elemente* des Tumorgewebes zarte, epithelwärts gerichtete fadenförmige Ausläufer (Abb. 6A links, Abb. 9 unten a), welche ungekörnt oder nur ganz schwach granuliert sind, einzeln oder in der Mehrzahl und dann in lockeren Bündeln nebeneinander parallel verlaufen. Nach ihrer Form und zart-roten Färbung im Thioninpräparat erinnern sie ausgesprochen an marklose Nervenfasern; Neuriten (in GROS-SCHULTZE-Präparaten) in ihnen jedoch nicht nachweisbar. Diese zarten, nervenfaserartigen Fäden vielfach bis unmittelbar an die Epidermis zu verfolgen und hier oft umgebogen, dabei am Ende sehr häufig angeschwollen und ungranulierte kernhaltige, syncytiale „Endkolben“ mit hellem, bläulichem, wie leerem Plasma bildend (Abb. 9b und b'). Einer der drei in Abb. 6A wiedergegebenen zarten Fäden endigt, kolbenartig aufgetrieben, erst in der Epidermis

zwischen den Basalzellen (in der Abbildung nicht ersichtlich). In *späteren Stadien* (Abb. 6A rechts, 9 c) verdicken sich die Fäden zu langgestreckten, gegabelten oder netzförmig zusammenhängenden Strängen, die immer breiter werden, die typischen chromotropen, mit Nilblausulfat blau färbbaren Granula differenzieren und schließlich das gewöhnliche Aussehen der gekörnten Syncytien darbieten. Sie endigen hiebei zunächst in der Cutis, später erst unmittelbar an der Epidermis (Abb. 5 k; Abb. 9 c, d). Durch weitere Verbreiterung und Vermehrung der Syncytien entstehen ganz plump klobige, bis ans Epithel reichende Tumorsäulen, die bis zu 15 Strängen nebeneinander enthalten können. Schließlich typische granulierte Syncytien, die bis in die Epidermisleisten selbst oder in gewucherte Epithelzapfen hineinreichen (Abb. 5 ist; Abb. 9 oben rechts, unten e, e'), Bilder, die sich durch Umwachsung der Stränge durch die invasive Epithelwucherung erklären (wie bei Fall 1, Abb. 2 k').

Als besonders bemerkenswerter Befund finden sich bei Thionin-Einschlußfärbung besonders in den basalen Schichten der Epidermis über dem Tumor vielerorts plump oder auch kleinere gekörnte Zellen und Zellgruppen (Abb. 5 und 6 ik); ihre Granulierung völlig vom Charakter der Körnelung der typischen neurogenen Syncytien, also qualitativ offenbar gleicher Art. Es handelt sich um *intraepitheliale chromotrope Körnerzellen*; sie treten in 4 verschiedenen Formen auf: 1. Körnchenzellen, deren Natur als *eigenartig verbildete* (granulär entartete) sog. *Helle Zellen* sich aus folgenden Befunden ergibt (vgl. Abb. 9, unten): zu Beginn des Entartungsprozesses ungekörnte fadenartige „jüngste“ Ausläufer der beschriebenen Art bzw. „Endkolben“ der neurogenen Wucherung (b', c), die die Epidermis gerade unterhalb wohl ausgebildeter Heller Zellen im Stratum basale (I) erreichen. — Als späteres Stadium: über „fertig“ ausgebildeten typischen granulierten Syncytien (d') der Cutis intraepitheliale granulierte Zellen im Stratum basale (I'), deren Cytoplasma vielfach hell bzw. vacuolär erscheint. — 2. Andere chromotrop granulierte Zellen des Stratum basale (Abb. 6A ik) und Zellgruppen zeigen dagegen keine Vacuolen; andererseits sind sie vielfach durch Intercellularbrücken (I) mit benachbarten Basal- und Stachelzellen verbunden; solche Zellen und Zellverbände sozusagen im Zuge der benachbarten Epidermisabschnitte, mit feinen bis ganz groben, zum Teil auch im Paraffinschnitt wohl erkennbaren Körnern und unregelmäßigen dichten Kernen versehen. Es scheint, als ob in diesem Falle eine *Umbildung gewöhnlicher* (nicht „heller“) *Epithelzellen basaler Epidermisabschnitte in granulierte Elemente* vom Charakter der neuromatösen Wucherung vorliegen würde. So wie bei 1. stehen auch diese Zellen mit den äußersten Ausläufern der neurogenen Wucherung vielfach in unmittelbarem Zusammenhang und bilden gewissermaßen deren Fortsetzung in die Epidermis. — Weiterhin finden sich 3. typisch rot granulierte Zellen auch in mittleren Schichten des Stratum spinosum (Abb. 6B). Solche Zellen sind zumeist durch Intercellularbrücken (I) mit den Nachbarzellen verbunden und können überdies auch Vacuolen enthalten. Wahrscheinlich entsprechen sie in höhere Schichten *aufgerückten granulär verbildeten Hellen* oder gewöhnlichen *Epidermiszellen* aus dem Stratum basale. — Schließlich (4.) im Stratum germinativum da und dort typische Stachelzellen, deren tiefblaues Cytoplasma nur *unvollständig* mit inselförmig umschriebenen roten Körnchenmassen erfüllt ist; die Kerne solcher Zellen etwas an den Rand gedrängt; im Zentrum dieser *intracellulären chromotropen Granulierungen* kleinste, dichte, dunkelblaue Gebilde.

In einer kleinen Arterie außerhalb des Tumors und außerhalb der Epithelwucherung dicht außerhalb der Media eine langgestreckte chromotrop granulierte *Adventitialzelle* mit sehr zarten kurzen Ausläufern; vielleicht handelt es sich um eine dem nervösen Plexus der Adventitia (JABONERO) angehörende granulär entartete „interstitielle Zelle“.

In seinen tiefen subcutanen, vielleicht ältesten Anteilen das neurogene Geschwulstgewebe in weitgehender *Rückbildung* begriffen (Abb. 7), die Syncytien bis zum Schwund verschmälert, ihre Granula zerfallend, in Auflösung; auch Kernschwund. Das Zwischengewebe dieser Gegend hierdurch relativ vermehrt, weitgehend hyalinisiert.

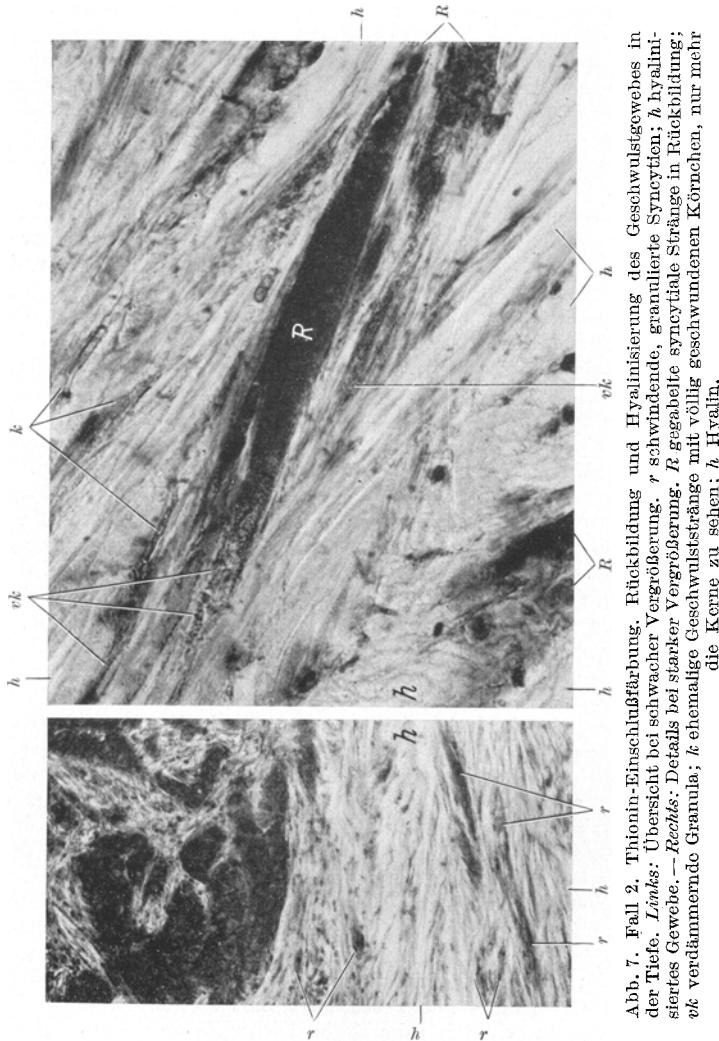


Abb. 7. Fall 2. Thionin-Einschlußfärbung. Rückbildung und Hyalinisierung des Geschwulstgewebes in der Tiefe. Links: Übersicht bei schwächer Vergrößerung. *r* schwindende, granulierte Syncytien; *h* hyalinisiertes Gewebe. — Rechts: Details bei starker Vergrößerung. *R* gegabelte syncytiale Stränge im Rückbildung; *vk* verdammende Granula; *h* ehemalige Geschwulststränge mit völlig geschwundenen Körnchen, nur mehr die Kerne zu sehen; *h* Hyalin.

Bei Versilberungen nach GROS-SCHULTZE im Tumor reichlich Nerven nachweisbar; innerhalb dieser Nerven in den oberflächlichen Teilen des Tumors mitunter granulierte Zellen nachweisbar. Die „fertigen“ granulären Syncytien und die ungranulären fadenartigen „jungen“ Stränge durchwegs frei von Neuriten. Bei gleicher Färbung in der verbreiterten Epidermis vom Rande des Tumors reichlich verzweigte LANGERHANSsche Zellen nachweisbar, weiter auch Helle Zellen von

gewöhnlichem Aussehen, schließlich, in tieferen Epidermisschichten, intercelluläre schwarze Pigmentkörnchen, zum Teil kettenartig aufgereiht (Melanin).

Im Geschwulststroma, besonders entsprechend dem verbreiterten Papillarkörper, so wie bei allen neurogenen Tumoren auffällig, auch hier sehr reichlich Mastzellen, ihre Größe und Form stark wechselnd, vielfach grotesk verzweigte Formen (Klastamatocyten).

Fall 3 (E.-Nr. 974/48). 47jähr. Mann (vor 2 Jahren Rectumexstirpation wegen Carcinom. Bohnengroßer Hauttumor über dem rechten Jochbein, nicht exstirpiert). Erbsgroßer Tumor am rechten Zungenrand. Histologisch dieser Tumor ein typisches granuläres falsches Neurom, im Schleimhautstroma zwischen Muskulatur und Epithel entwickelt. Das mikroskopische Bild fast identisch mit dem des Falles 1. Ganz unscharfe Abgrenzung gegen Muskulatur und Bindegewebe. Das Epithel im ganzen stark verdickt, die Papillae filiformes verbreitert, die Epithelleisten stark verlängert und verbreitert, über dem Zentrum des Tumors $\frac{1}{2}$ mm weit in die Tiefe vorgewuchert und hierbei zahllose ganz unregelmäßige Stränge und Zapfen vom Aussehen des verhornten Plattenepithelkrebses bildend. Die in die Tiefe vorgewucherten Epithelstränge reich verästelt und ganz unregelmäßig aufgesplittet, oft ganz schmal und dann nur aus einzelnen hintereinander liegenden Zellen aufgebaut, die einzelnen Elemente undifferenziert, zum Teil als mehrkernige Symplasmen nach Art eines sog. ganz unreifen Plattenepithelkrebses entwickelt.

Die oberflächlichen Anteile des Epithels so wie bei Fall 2 von der krebsartigen Umwandlung anscheinend viel weniger betroffen: das Epithel zwar verbreitert, also gewuchert, die Papillae filiformes hierdurch nahezu verstrichen, der ganze Aufbau und die Zellen aber eher regelmäßig, frei von Kernpolymorphie und Mitosenreichtum.

Die granulierte Wucherung in der Tiefe plumpe Bänder und Stränge, in den subepithelialen Anteilen mehr zierliche, lockere, gleichfalls netzartig zusammenhängende Komplexe, wiederholt auch zarte fädige Bildungen aufbauend. In der Gegend der krebsigen Wucherung engste Verzahnung der syncytialen und der epithelialen Neubildung mit Anlagerung aneinander an zahllosen Stellen. Bei gewöhnlicher Färbung die aufgesplitteten Epithelkomplexe förmliche Übergänge in die neurogenen Wucherung zeigend. Die Syncytien dabei bis hoch hinauf unter die oberflächlichen Epithellagen entsprechend den Stomapapillen verfolgbar und hier zuweilen unscharf abgegrenzte, die Furchen zwischen den Epithelleisten füllende Lager mit kolbenförmig angeschwollenen Zellen (wie bei Fall 2, Abb. 9 unten b') bildend. Die Syncytien hier wesentlich schwächer granuliert, im Paraffinschnitt geradezu hell. Subepithelial auch große, zum Teil längliche Zellen ohne färbbaren Inhalt.

Am Rande der krebsigen Wucherung im Epithel basal und höher oben vielfach Helle Zellen, dann auch größere feinst und unregelmäßig granulierte, auch kettenartig aneinander schließende große Zellen mit unregelmäßigen dichten Kernen; es handelt sich hier so wie bei Fall 1 und 2 um die gleichen eigenartigen Befunde, nämlich um die im Bereich der ortsständigen Hellen Zellen entwickelten und durch granuläre Verbildung derselben entstandenen äußersten *intraepithelialen Ausläufer der neurogenen Wucherung*.

Bemerkenswert ist schließlich im Zentrum der epithelialen Wucherung in der Gegend einer nahezu verstrichenen ehemaligen Papilla filiformis folgender Befund: in der Spitze der zugehörigen Stomapapille eine kleinwinzige capillarwandige *angiomartige Gefäßwucherung*. In nächster Nachbarschaft hiezu in der gleichen Stomapapille auch granuläre neurogene Geschwulstzellstränge entwickelt. Die obersten Anteile der Gefäßwucherung bis hoch ins Epithel einragend. In den anschließenden Epithelschichten mehrere bis an die Oberfläche reichende frische und ältere Hämatome. Die Epitheloberfläche an entsprechender Stelle aufgeworfen,

parakeratotisch verhornt und durch die Blutung in kleinstem Bereich aufgebrochen; dichte leukocytäre Infiltrate in der ganzen Gegend.

Fall 4 s. S. 157.

III. Die neurogene Abkunft der granulären Geschwülste.

Die Argumente, die zugunsten der neurogenen Abkunft der granulären Geschwülste sprechen, sind: 1. ihr Bauplan; 2. die innigen topographischen Beziehungen zwischen Nerven und Geschwulstgewebe (FEYRTER, WEGELIN, FUST und CUSTER); 3. der Charakter ihrer Granulierung (FEYRTER); 4. die Form ihrer Elemente.

ad 1. Der netzförmige Zusammenhang der gebündelten Geschwulststränge (gegabelte Syncytien, Abb. 3 A) und besonders der bei einigen Tumoren ausgesprochen wirtelig-durchflochtene Charakter entspricht dem *Aufbau neurogener Gewächse*, speziell von Neurinomen und Ranken-neuromen. FUST und CUSTER (1949) fanden unter 52 Tumoren 4 mit „conventional neurofibromatous pattern“ und verschiedenem Reichtum an typischen granulierten Zellen, die in den beigegebenen Bildern (Fig. 13 und 14) wie VEROCAYSche Neurinome imponieren (Ähnlichkeit besonders mit einem von RATZENHOFER 1940 beschriebenen eigenartigen lipoid-haltigen Neurinom eines Medianusastes).

ad 2. *Die innigen topographischen Beziehungen zwischen Nerven und Geschwulstgewebe* beruhen im Aufscheinen gekörnter Zellen und Syncytien in Nerven, d. h. innerhalb der aufgetriebenen Perineuralscheiden zwischen und neben den Nervenfasern, und zwar nicht nur inner-, sondern auch außerhalb des eigentlichen Geschwulstbereiches (FEYRTER, FUST und CUSTER, eigener Fall 1). Primärer Ausgangspunkt der Wucherungen sind aber nicht die mittleren und kleinen Nerven, sondern wahrscheinlich die feinen Nervenfasern im Bereich der Endstrecken der Nerven und deren Fortsetzungen, das sind vor allem das plasmatische nervöse Netz und die sog. „interstitiellen Zellen“ im Stroma bzw. in der Cutis (s. V., S. 156). Von hier aus breitet sich die Verbildung und Wucherung der nervösen Elemente einerseits innerhalb der Nerven *zentralwärts*, andererseits entlang der äußersten Nervenbahnen *peripherwärts*, nämlich an und bis ins Epithel, bis in die Wand kleiner Venen und gelegentlich auch bis in die quergestreiften Muskelfasern weiter (s. V.) und tritt auf diese Weise strahlenförmig aus dem eigentlichen Tumorbereich heraus.

ad 3. Die *Granulierung* der vollausgebildeten typischen Geschwulststränge besitzt histochemische Verwandtschaft mit den Lipoiden des gesunden und des geschwulstig verbildeten Nervengewebes. Die Körner und Schollen zeigen bei Sudanfärbung einen zart gelblichen Ton, mit Nilblausulfat eine deutliche Blaufärbung, im Thionin-Einschlußverfahren metachromatisch rosenrote (rhodiochrome) Färbung; in Alkohol nur teilweise Löslichkeit, doch unterbleibt die chromatrophe

Reaktion mit Thionin. Aus diesem Grunde ist auf eine lipoproteidige Natur der körnigen Einlagerungen zu schließen (FEYRTER). Auch WEGELIN fand (1947), daß sie neben Eiweiß Lipoide (Phosphatide) enthalten. Die Granula besitzen demnach histochemische Verwandtschaft mit den π -Granula der SCHWANNSchen Zellen und auch mit dem Myelin der markhaltigen Nervenfasern, mit den lipoidigen Körnchen der typischen Neurinome und eines atypischen Neurinoms (RATZENHOFER) und der eigenartig verbildeten SCHWANNSchen Zellen bzw. Hüllzellen beim echten Neurom (s. unten). Denn alle diese lipoidhaltigen Substanzen zeigen im Thionin-Einschlußverfahren rosenrote, nach Alkoholvorbehandlung aber ausbleibende Metachromasie. Ein Unterschied ist jedoch, daß heißer Alkohol die genannten Substanzen und Myelin *völlig*, die Granula der sog. Myoblastenmyome aber *nur zum Teil* löst. Andererseits haben letztere mit dem Markscheidenmyelin und mit der Körnelung des erwähnten atypischen lipoidreichen Neurinoms die zarte Anfärbung mit Sudan gemeinsam. Auf Grund der bisherigen Untersuchungen dürfte der lipoidige Anteil der Neuromgranula im Vergleich zum Eiweißanteil nur gering sein.

Histochemische Gleichheit besitzt die Körnelung der sog. Myoblastenmyome mit den Granulis 1. der gekörnt-zelligen neurogenen Gewächse des MEISSNERSchen Plexus im Magen-Darmschlauch (die FEYRTER zunächst von den SCHWANNSchen Zellen abgeleitet hatte) und 2. der granulären Gewächse des Hypophysenhinterlappens (STERNBERG-PRIEELSche Gewächse), die von den Pituicyten herzuleiten sind (FEYRTER).

Als weiterer Punkt, der für die neurogene Abkunft der Geschwülste spricht, folgt

ad 4. die *Form ihrer Elemente*. Sowohl der syncytiale Charakter als auch die langen schmalen, fadenartigen, offenbar jungen und noch nicht voll ausgebildeten, kaum oder ungranulierten Ausläufer (Abb. 2 und 6) der typischen Wucherung erinnern stark an marklose Nervenfasern, bzw. an gewucherte SCHWANNSche Zellen. Als am besten vergleichbar und am meisten beweisend für die neurogene Abkunft, und zwar für den SCHWANNSchen Charakter der Wucherung halten wir jedoch Strukturen in einem *Ganglioneurom*, das im folgenden auszugsweise kurz beschrieben sei (bisher unveröffentlichter Fall).

17jähriger Mann, pathologisch-anatomisches Institut der Universität Wien, S.P. 3072/37, klein-faustgroßes, ausgereiftes myelinisches und amyelinisches *Ganglioneurom des Nebennierenmarkes* mit folgenden, mit den granulären Syncytien der Myoblastenmyome vergleichbaren Strukturen: 1. in Fortsetzung gewuchter markloser Nervenfasern stark granulierte plumpe, zum Teil syncytiale, aber ange-deutet segmentierte Zellkomplexe (Abb. 8 C unten). Ihre Körnelung sehr dicht, fein bis mittelgroß, im Thionin-Einschlußpräparat metachromatisch rosenrot, wasserunlöslich, zur Gänze alkohollöslich, also lipoidig. Diese Zellen sind als geschwulstig

gewucherte, dabei eigenartig und sehr kennzeichnend verbildete SCHWANNSCHE Zellen anzusprechen [Beispiel einer pathologischen Differenzierung (RATZENHOFER 1950)]. — 2. Um wohlentwickelte (im Thioninschnitt blau gefärbte) hochdifferenzierte Ganglienzellen, neben und offenbar an Stelle von Trophocyten, große, rundliche, plumpe Zellen mit sehr dichter, metachromatisch rosenroter Granulierung.

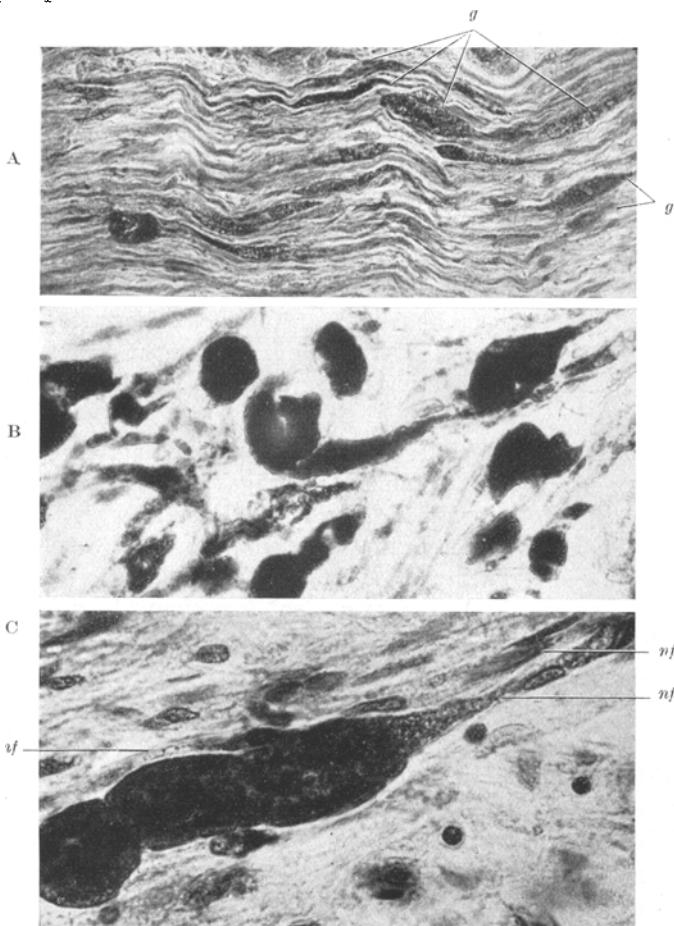


Abb. 8 A—C. Bei Thionin-Einschlußfärbung chromotrop rot granulierte, syncytiale Fasern und breite Bänder. A In einem typischen Neurinom der Wade (g); B in einem atypischen lipoidhaltigen Neurinom eines Medianusastes; C im ausgereiften Ganglioneurom der Nebenniere: hier als gewucherte und verbildete SCHWANNSCHE Zellen in Fortsetzung gewucherter markloser Nervenfasern (nf).

Auch ihre Körnchen zur Gänze alkohollöslich. Es handelt sich entweder um geschwulstig gewucherte, dabei eigenartig verbildete SCHWANNSCHE Zellen auswachsender Nervenfasern — oder um (mit den Ganglienzellen mit-) gewucherte, dabei eigenartig verbildete Trophocyten.

Nicht nur die eben beschriebenen Strukturen im echten Neurom, auch Strukturen in *Neurinomen* weisen auf die SCHWANNSCHE Zellen

als wahrscheinliches Muttergewebe der sog. Myoblastenmyome hin: a) die bandartigen Syncytien; b) die meist langgestreckten, anscheinend faserfüllenden chromotropen, lipoidigen Granulationen (RATZENHOFER) in Neurinomen des fasciculären Typs (Abb. 8 A oben); c) sehr ähnliche Strukturen in einem durch besonderen Lipoidegehalt gekennzeichneten atypischen Neurinom eines Medianusastes (RATZENHOFER) (Abb. 8 B Mitte).

IV. Granuläre Strukturen in Epithel- und Gefäßwandzellen und in Muskelfasern — äußerste Ausläufer der neurogenen Wucherung.

In allen Fällen lassen sich Zellen und auch Zellverbände mit der typischen chromotropen Granulierung des Neuromgewebes, namentlich in den tiefen Schichten des Schleimhautepithels bzw. der Epidermis nachweisen. Diese *intraepithelialen Körnerzellen* entstehen durch eine eigenartige Verbildung, welche meist die Zellen der basalen und der anschließenden Lagen des *Stratum germinativum*, seltener dagegen auch in höhere Schichten aufgerückte Epidermiszellen oder auch nur Teile des Cytoplasmas solcher Zellen (Fall 2) betrifft. Die Körnerzellen der tiefen Schichten stehen hierbei vielfach *in direktem Zusammenhang mit den nervösen Syncytien im Stroma*.

Ein Großteil der basalen Körnerzellen geht durch pathologische Umwandlung *gewöhnlicher Epidermiszellen* (mit allseits deutlichen Inter-
cellularbrücken), ein erheblicher anderer Anteil hingegen durch Entartung sog. *Heller Zellen* hervor. Letzteres folgt 1. aus der zum Teil „hellen“ (vacuolären) Besaffenheit ihres Cytoplasmas und 2. vor allem aus der Entwicklung dieser Zellen (s. Abb. 9, Schema), indem zu Beginn der Umwandlung „junge“, noch ungranulierte Ausläufer der nervösen Wucherung das Epithel gerade unterhalb wohl ausgebildeter Heller Zellen erreichen, während später dann an die „fertigen“, typisch granulierten, sub- und paraepithelialen Syncytien die in Rede stehenden, vielfach noch vacuolären, rot gekörnten Zellen anschließen, wie oben erwähnt wurde (vgl. S. 147). Somit liegt offenkundig ein Übergreifen des geschwulstigen Entartungsprozesses auf das Epithel im Bereiche der Hellen Zellen vor. Dieser Befund läßt sich gut mit der bekannten Auffassung vereinen, daß die Hellen Zellen intraepitheliale nervöse Elemente sind (MASSON: den Tastzellen vergleichbare Elemente; FEYRTER: oberste Ausläufer eines in der Cutis ausgebreiteten nervösen Zellsystems, 1938; „intercaläre Zellen“, 1950). Es findet eben eine Ausbreitung des Entartungs- und des Wucherungsvorganges entlang der Nervenbahnen bis in deren feinste Ausläufer und letzten Endes auch auf die nervösen Elemente *innerhalb* des Epithels statt (s. Abschn. V, S. 156f.).

Hier kann vielleicht ein Beitrag zur Wertung der „Hellen Zellen“ der Epidermis („Bläschenzellen“ KROMAYERS, „cellules claires“ MASSONS)

geleistet werden: ein Teil der bei Fall 2 zahlreichen (ungranulierten, gewöhnlich aussehenden) Hellen Zellen war mit Intercellularbrücken versehen. Dies legt für den Verfasser wenigstens den Gedanken nahe, sie

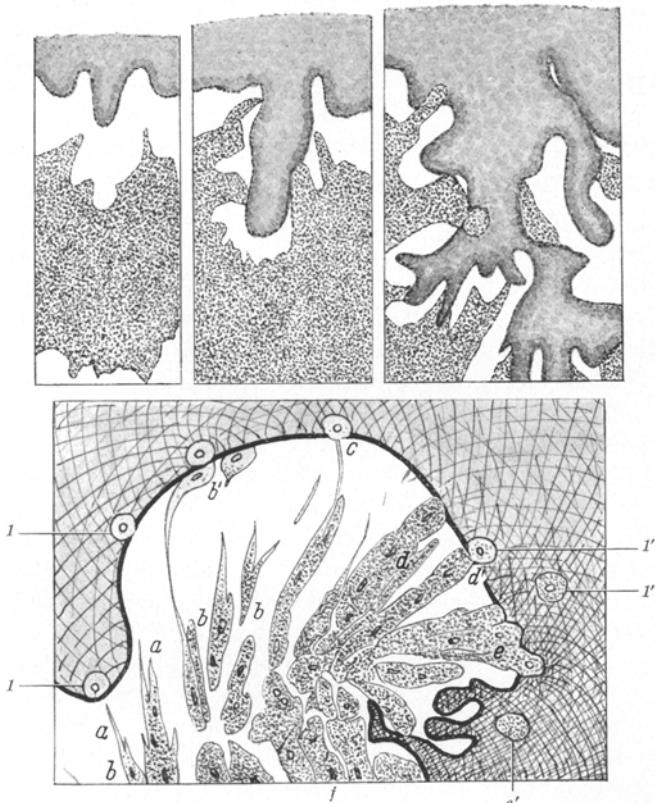


Abb. 9. Oben: Schema der Beziehungen zwischen Neurom (punktiert) und Epithel (grau). Links noch kein Zusammenhang, Epithel normal; Mitte: direkter Kontakt, Epithel verdickt, Reteleisten verbreitert und verlängert; rechts: Übergreifen des Tumors auf das Epithel, invasives Tiefenwachstum desselben, Unten: Schema der Histogenese der neurogenen und der epithelialen Wucherung. *a* Beginn der Wucherung in Form epithelwärts gerichteter zarter, zum Teil gegabelter ungranulierter Fäden; *b* beginnende Granulierung und Fortschreiten der Wucherung bis ans Epithel; *b'* kolbige Anschwellungen subepithelial; *c* Zusammenhang mit einer noch normalen „Hellen Zelle“; *d* das Vollbild der granulären Wucherung bis ans Epithel entwickelt, bei *d'* an eine granulär verbildete „Helle Zelle“ (*I'*) anschließend; *I* granulär entartete „Helle Zelle“ in mittleren Epithelschichten; *e* Ausbildung weiterer granulierter Syncytien sub- und intraepithelial, *e'* im Querschnitt, *f* in der Tiefe. Eng schraffiert die sekundäre invasive Wucherung des Epithels.

als *modifizierte Epidermiszellen* anzusprechen. Der vacuolige Bestandteil ihres Cytoplasmas scheint als *zusätzliche* Eigenschaft, welche sie von den übrigen Epidermiszellen unterscheidet und welche bisher, wie oben bemerkt, als Zeichen ihrer Zugehörigkeit zum Nervengewebe gedeutet wurde. Wir möchten vermuten, daß in diesen, zu Hellen Zellen differen-

zierten Epidermis-(Epithel-)zellen¹ nervöses Substrat, und zwar nicht fibrilläres, „neuroplasmatisches“ Substrat enthalten ist; zum Unterschied von anderen Epithelzellen (z. B. Hornhaut-, Drüsen- und Darmepithel), in deren Protoplasma Neurofibrillen nachgewiesen wurden (vgl. BOEKE, REISER, Lit.).

Dieses nichtfibrilläre intracelluläre nervöse Substrat (Neuroplasma ?) in den Hellen Zellen möchten wir nun als eigentlichen *Angriffspunkt* der in Rede stehenden Erkrankung der Hellen Zellen halten, welche in einer granulären Verbildung und Vermehrung des einmal gebildeten krankhaften Stoffes beruht. Wir rollen die Frage auf, ob nicht auch die in Fall 2 gefundenen, so häufigen intracellulären chromotropen Granulierungen in den tiefen Schichten *gewöhnlicher*, nicht „heller“ Epidermiszellen Resultat ähnlicher Umbildungsvorgänge an anderen nervösen Strukturen in ihrem Cytoplasma ist.

In ähnlicher Weise lässt sich verstehen, wieso granulierte Geschwulstzellen sich auch in der Wand und der Lichtung der *Venen* innerhalb des Neuroms ausbreiten (FEYRTER 1949, eigener Fall 1): hat man doch schon vor längerer Zeit in den Gefäßwänden (von Venen und Arterien) bis ans Endothel reichende netzförmige nervöse Gewebsstrukturen mit Neurofibrillen beschrieben (s. die Arbeiten von STÖHR, BOEKE, REISER (Lit.), SUNDER-PLOSSMANN u. a.). Es ist daher auch die Entwicklung der granulierten Zellen in den Venenwänden ungezwungen durch Fortschreiten der Wucherung entlang der genannten intramuralen nervösen Bahnen in ihre innersten Schichten, dagegen nicht als Einbruch des Geschwulstgewebes im Sinne des invasiven Wachstums maligner Geschwülste zu deuten².

Die von ABRIKOSOFF und zahlreichen Anderen (s. RINGERTZ) beschriebenen Übergänge der granulären Geschwulstzellen in *quergestreifte Muskelfasern* wurden in analoger Weise bereits von FEYRTER erklärt: durch Ausbreitung der Wucherung entlang der Nervenbahnen bis unter das Sarkolemm. Hier wird zunächst die Gegend der motorischen Endplatte für exakte Untersuchungen von Interesse sein.

Anhangsweise sei hier kurz auf das Auftreten chromotroper Granulierungen in *glatten Muskelfasern* des oberen Dünndarmes (sog. Potatorendarm) und in der

¹ Schon 1919 vermuteten FRIEBOES und HOFFMANN in der Epidermis bestimmte, mit dem Nervengewebe irgendwie in Beziehung stehende Elemente, die sich aus den Epidermiszellen „herausdifferenzieren“ würden (zit. von FEYRTER 1938).

² Als Erkrankungen des Gefäßnervengewebes („Angioneurium“, FEYRTER) sind demnach abgesehen von Angioneuromen bisher bekannt: die „vasculäre Neurofibromatose“ bei v. RECKLINGHAUSENScher Krankheit (REUBI, FEYRTER); die „vasculäre Neurofibrose“ bei degenerativen und entzündlichen Gefäßkrankheiten aller Art (FEYRTER); die Periarteriitis nodosa (FEYRTER, PRETL); die ebengenannte Miterkrankung der Venen bei granulärem Neurom und schließlich die noch näher zu erforschenden Gefäßveränderungen bei Carcinom und seinen Vorkrankheiten, insbesondere chronischen Entzündungen (RATZENHOFER).

Arterienmedia solcher Darmabschnitte (noch unveröffentlichte Untersuchungen RATZENHOFERS, angeführt bei PRETL) und der Vorsteherdrüse (PRETL) hingewiesen. Solche Muskelfasern erscheinen meist deutlich aufgetrieben oder auch stark verlängert und im Thionin-Einschlußpräparat meist sehr dicht mit metachromatisch rosenroten Körnchen besetzt; die Metachromasie unterbleibt nach Alkoholvorbehandlung. FEYRTER und PRETL bezeichnen diese Erkrankung als „chromotrope granuläre Entartung“ der Muskelfasern. Möglicherweise liegt auch hier eine der oben geschilderten Veränderung der quergestreiften Muskelfasern vergleichbare Verbildung des zuführenden vegetativ-nervösen „Armes“ in die Muskelfaser, doch ohne geschwulstige Wucherung dieses pathologischen Substrats vor. Es ist hier zur Verbildung („Fehldifferenzierung“, vgl. RATZENHOFER 1950) und auch zu geringer Vermehrung des pathologischen neurogenen Substrats, doch nicht zum geschwulstigen Wachstum desselben gekommen.

V. Ausgangsgewebe (Matrix) der granulären Gewächse

sind die nervösen Fasern und Geflechte des Schleimhautstromas bzw. der Cutis und die anschließenden äußersten nervösen Strukturen. Des näheren kommen die folgenden 3 Bereiche in Betracht:

1. Das Neurofibrillen und Kerne enthaltende plasmatische *vegetative nervöse Netz* („präterminales Netzwerk“ von STÖHR und REISER; „sympathischer Grundplexus“ von BOEKE; weitere Literatur bei JABONERO).
2. Die äußersten *peripheren nervösen Strukturen*, die zwischen dem genannten nervösen Netz (1.) und den Erfolgszellen, das sind Epithel- und Drüsenzellen, glatte Muskelfasern, Gefäßwandzellen usw. eingeschaltet sind. Sie sind vorwiegend plasmatisch, enthalten aber zum Teil ebenfalls Neurofibrillen („halb protoplasmatisch, halb neurofibrillär“, BOEKE). Von der nötigen Abgrenzung und einheitlichen Benennung der hier in Frage kommenden Strukturen ist man heute noch weit entfernt. Beschrieben wurde das „periterminale Netzwerk“ (BOEKE) bzw. das kernarme „Terminalreticulum“ (STÖHR), ferner das System der „interstitiellen Zellen“ und ihre Ausläufer (BOEKE, STÖHR, JABONERO) bzw. das System der „intercalären Zellen“ von FEYRTER. Während RIEGELE, STÖHR, BOEKE, REISER (Lit.) u. v. a. die äußersten Ausläufer dieser peripheren nervösen Systeme bis unmittelbar in die Erfolgszellen selbst verfolgen konnten, verneint JABONERO entschieden direkte Verbindungen zwischen den protoplasmatischen Syncytien der interstitiellen Zellen und Gefäßwand- bzw. glatten Muskelzellen, d. h. freie Endigungen in diesen Zellen (nach Untersuchungen am menschlichen Verdauungsschlauch).
3. Die *Nervenfasern* der afferenten sensiblen Neurone in der Haut bzw. der efferenten motorischen Neurone in den quergestreiften Muskelfasern.

Als Hauptausgangsort der neurogenen Wucherung erscheint das fibrillenhaltige plasmatische nervöse Netz (1.) mit seinen räumlichen

Ausbreitungen im Schleimhautstroma und in der Cutis (BOEKE). Der Umstand, daß das Neuromgewebe in allen 3 beschriebenen Fällen wiederholt bis direkt in die Epithelzellen und auch in Gefäßwandzellen selbst verfolgt werden konnte, spricht dafür, daß auch die distalen nervösen Strukturen und Zellsysteme (2.) (die interstitiellen bzw. die intercalären Zellen einschließlich der Hellen Zellen) ergriffen sind, wobei aber, wie insbesondere die Bilder von Fall 2 zeigen, die neurogene Wucherung primär in der Tiefe (Cutis, Stroma) einsetzt und erst später auf das Epithel übergreift (s. Abb. 9). Nach unmittelbarer Berührung des Epithels und Einwachsen in dasselbe, zum Teil im Bereich der Hellen Zellen beginnt sodann die invasive Wucherung des Epithels (s. VI). — Schließlich müssen auch die Nervenfasern der afferenten sensiblen Neurone (3.) als Ort der geschwulstigen Entartung in Betracht gezogen werden. Hierauf weisen die granulierten Syncytien innerhalb der Scheiden mittlerer Nerven inner- und außerhalb des Tumorbereiches, vor allem aber ihre große Ähnlichkeit mit den SCHWANNSCHEN Zellen der echten Neurome bzw. den körnigen Faserstrukturen in den Neurinomen hin (s. oben S. 152f.).

Als eigentliches „Muttergewebe“ der Wucherung ist das Protoplasma der genannten 3 Bereiche anzusehen; nämlich das Protoplasma der SCHWANNSCHEN Zellen der Nervenfasern, das Protoplasma des plasmatischen Netzwerkes und das Protoplasma der Leiber und Ausläufer der interstitiellen Zellen. Da heute noch zu wenig erforscht ist (vgl. STRÖHR 1950), inwieweit normales unverbildetes Protoplasma der interstitiellen Zellen vom Plasma („Leitplasmodium“) der SCHWANNSCHEN Zellen der nervösen Netze und der Neuriten verschieden ist, scheint auch die Frage, ob SCHWANNSCHES Protoplasma oder Protoplasma interstitieller Zellen erster Ort der Wucherung ist, vorläufig noch nicht spruchreif. Wir geben deshalb einstweilen unverbindlich als Matrix der granulären Neurome das *Neuroplasma* der genannten drei Bereiche und deren Kerne an.

In den beschriebenen Fällen von sog. Myoblastenmyom mit Epithelwucherung und in den eigenen Fällen 1—3 sind vegetatives nervöses Netzwerk und interstitielle Zellen Ausgangsort der Wucherung (vgl. die Venenveränderungen bei Fall 1!). In den bekannt gewordenen Fällen mit Übergreifen auf die quergestreifte Muskulatur bis unter das Sarkolemm der Muskelfasern sind auch die feinen motorischen hypolemmalen nervösen Strukturen von der Wucherung mitbetroffen. Dagegen beschränkt sich bei den bisher beschriebenen Fällen *ohne* Epithelwucherung die granuläre Neubildung hauptsächlich auf das plasmatische nervöse Netz, während die interstitiellen Zellsysteme größtenteils frei bleiben, so auch bei einigen eigenen Beobachtungen, von welchen eine hier angeführt sei:

Fall 4 (E.-Nr. 2683/41). 60jährige Frau, typisches granuläres falsches Neurom der Achselhaut. Die Wucherung auf das Stratum texticulare der Cutis beschränkt. Nirgends ein Einwuchern in die Epidermis, diese völlig regelmäßig gefügt, ohne Zeichen gesteigerter Proliferation oder Atypie.

Für FEYRTER war es vorerst unentschieden, ob die granulären Neurome des Verdauungsschlauches und die sog. Myoblastenmyome von den SCHWANNSchen Zellen oder von zunächst nicht näher bekannten neurogenen Beizellen abzuleiten seien. Da die mit den granulären Neuromen histologisch fast identischen STERNBERG-PRIESELSENschen Gewächse des Hypophysenhinterlappens aber aus den Pituicyten hervorgehen, die SCHWANNSchen Zellen für diese Geschwulstart also ausscheiden, neigte FEYRTER aus Gründen der Analogie (1949) mehr zur zweiten Vermutung. Auf Grund neuester Untersuchungen (1950) erklärt er die granulären neurogenen Gewächse durch geschwulstige Entfaltung der fadenartigen Elemente des nervösen Endnetzes.

Wachstum, Differenzierung und Ausbreitung der neuromatösen Wucherung wurden bereits in Abschnitt II, S. 146 f, bzw. in Abschnitt IV ausführlich besprochen.

VI. Histologie und Histogenese der sekundären invasiven Epithelwucherung.

Eine atypische, in die Tiefe vordringende Wucherung des Deckepithels über den Tumoren fand sich in der Zusammenstellung LAUCHEs fast in einem Drittel der 92 Fälle. Sie wurde verschieden beurteilt: während die einen sie für Carcinom hielten (z. B. SCHIRMER, EICKHOFF), haben andere (RINGERTZ, LAUCHE, FEYRTER) vor allem wegen Fehlen von Rezidiven und Metastasen ihren malignen Charakter bezweifelt oder in Abrede gestellt. FUST und CUSTER beschrieben in ihrer 52 Fälle umfassenden Untersuchungsreihe ein wechselndes Verhalten des Deckepithels, von Atrophie zu „pseudoepitheliomatous hyperplasia“ und in 6 Fällen echtes Plattenepithelcarcinom („actual squamous cell carcinoma“); Rezidive waren nicht aufgetreten.

Eine genaue Analyse der Epithelwucherung in den *eigenen* 3 Fällen ergab folgendes: in den tiefen Anteilen der Epithelwucherung, also in den von den mächtig verlängerten Reteleisten weit nach abwärts vorgedrungenen Strängen, in der Gegend der innigen Verzahnung mit dem Neuromgewebe, ist es unmöglich, die Neubildung von *Carcinom* zu unterscheiden: das ungeordnete invasive Tiefenwachstum, die Aufsplitterung in schmale Züge, der ganz „unreife“ Charakter insbesondere der tiefsten (jüngsten) Epithelverbände mit grober Zell- und Kernpolymorphie (keine Basal-, sondern ganz undifferenzierte Plattenepithelzellen), die Bildung von Symplasmen, das Auftreten von Hornperlen nach Art eines verhornten Plattenepithelcarcinoms (Abb. 1 und 2). Andererseits zeigt sich am Übergang in höhere, d. h. ältere Epithelschichten ein immer mehr regelmäßiges Gefüge mit *normaler Differenzierung* der Zellen. In der Epidermis über solchen Stellen in der Regel musterhafte Verhornung oder nur geringe Verhorungsanomalien, ohne daß hier ein krebsiger Charakter der Zellen aufdringlich wäre. Danach liegt das Bild der krebsigen Umwandlung des Deckepithels bemerkenswerterweise nicht in den oberflächlichen, sondern nur in seinen *tiefen* Lagen, und zwar besonders im Bereich der zu Zapfen verlängerten Epithelleisten vor, und ganz überwiegend von diesen nimmt die invasive undifferenzierte Epithelwucherung ihren Ausgang.

Genaue Musterung der Schnitte ergab, daß die krebsartige Umwandlung und Wucherung des Epithels lediglich in solchen Bereichen in Erscheinung tritt, wo das Neuromgewebe bis *unmittelbar* an das Epithel reicht oder, im Raume der Hellen Zellen, auf diese selbst übergreift, einwächst. Solch ein *direkter Kontakt* ist bei den Fällen 1—3 an mehreren Stellen gegeben, die zugehörige krebsartige Epithelwucherung ist dementsprechend vielfach multifokal. Andererseits gibt es auch Stellen (Fall 2, Abb. 6), wo das nervöse Tumorgewebe zwar unmittelbar das Epithel erreicht, ohne daß hier bereits Tiefenwachstum besteht. Nirgends aber sieht man das umgekehrte Verhalten: krebsartige Epithelwucherung ohne gleichzeitigen direkten Kontakt mit dem Neuromgewebe, sei es über dem Tumor oder außerhalb desselben. Doch läßt sich hier eine mäßige Verdickung des Epithels ohne Atypie (gesteigertes Wachstum ohne pathologische Differenzierung) feststellen. Auch in Fall 4, wo das Neurom das Epithel an keiner Stelle erreicht, bildet sich überhaupt keine in die Tiefe gerichtete Wucherung.

Demnach läßt sich kurz zusammenfassen (vgl. Abb. 9): 1. Die nervöse Wucherung geht der epithelialen zeitlich stets voraus.

2. Die krebsartige invasive Wucherung findet sich stets nur an solchen Stellen, wo das Neuromgewebe unmittelbar das Epithel erreicht oder in dieses eingewuchert ist. Liegt dagegen kein unmittelbarer Kontakt, sondern nur eine enge Nachbarschaft vor, so erfolgt nie krebsartige Wucherung, sondern höchstens gesteigertes Wachstum (Hyperplasie) des Epithels ohne pathologische Differenzierung.

3. Die krebsartige invasive Wucherung betrifft auffälligerweise fast nur die tiefen, und zwar insbesondere die den Retezapfen angehörigen Anteile, dagegen nur selten die oberflächlichen Schichten des Epithels.

Die Beziehungen der neurogenen Wucherung zum Deckepithel und dessen Verhalten bedarf weiterer genauer Untersuchungen an anderen Fällen und mit Hilfe entsprechender, das periphere Nervengewebe darstellender Färbemethoden.

VII. Ursache und Wertung der sekundären invasiven Epithelwucherung.

Von den meisten Untersuchern wurde das Hinzutreten der epithelialen zur syncytialen Wucherung zwar vermerkt und auch, wie oben angegeben, verschieden gedeutet, doch nicht zueinander in Beziehung gesetzt. FEYRTER hingegen führt sie „auf einen Anreiz von seiten des Nervengewebes zurück“ und setzt sie in Parallele zur Hyperplasie der bodenständigen nichtnervösen Gewebe bei zahlreichen anderen neurogenen Gewächsen, z. B. beim Naevuszellennaevus oder bei den Rankenueromen des Magen-Darmschlauches bei v. RECKLINGHAUSENScher Krankheit. In diesem Zusammenhang sind auch der von OBERNDORFER

mitgeteilte Fall von Ganglioneuromatose, kombiniert mit Riesenwuchs der Appendix und ein Fall von Neurinom der Appendix, gleichfalls kombiniert mit dessen Riesenwuchs (SCHMINCKE), und andere ähnliche Fälle (s. OBERNDORFER, Lit.) zu erwähnen.

Zur Erklärung der *Ursache* für die relativ häufige eigenartige Epithelwucherung sei an die Entwicklung embryonaler Gewebe und Organe durch *Induktion* (Organisatorwirkung) verwiesen und als klassisches Beispiel die Linsenentwicklung bei Amphibien angeführt. So ruft bekanntlich der aussprossende Augenbecher als „Induktor“ die Entwicklung des Linsenepithels hervor, sobald er das Ektoderm an irgendeiner Stelle unmittelbar erreicht. Wird der Kontakt verhindert, so unterbleibt die Linsenbildung. Dieser Entwicklungsvorgang wird so erklärt, daß ein im Nervengewebe des Augenbechers enthaltener Stoff („evocator“, NEEDHAM) nach direkter Berührung des Ektoderms Entwicklung und Wachstum des Linsenepithels „induziert“, d. h. die Substratbildung und -vermehrung einer bestimmten Epithelqualität herbeiführt. In ähnlicher Weise ließe sich auch verstehen, daß ein im Neuromgewebe enthaltener, vorläufig hypothetischer Faktor, ein *pathologischer neurogener Evokator* die Bildung und fortlaufende Vermehrung eines vom Normalepithel qualitativ gewiß verschiedenen Substrats und dessen zellige Vermehrung hervorruft.

Die Bildung eines pathologischen morphogenetischen Evokators in granulären neurogenen Gewächsen erscheint folgendermaßen verständlich: die normalen subepithelialen vegetativen nervösen Netze und die interstitiellen Zellsysteme dienen nicht nur mannigfachen effektorischen und receptorischen Funktionen bei der Versorgung der Blutgefäße, bei der Regelung des örtlichen Stoffwechsels (FEYRTER) und der Innervation des Epithels und ihrer Anhangsgebilde usw., sondern sind zweifellos auch zum geordneten Wachstum des Epithels vonnöten, und zwar vermutlich über die Bildung bestimmter Epithelwirkstoffe. Wurde doch schon seit langem von Physiologen und später auch von Morphologen die Bildung chemischer Substanzen in den äußersten Anteilen der nervösen Gewebe behauptet (s. REISER, Lit.). An erster Stelle werden in dieser Beziehung derzeit die interstitiellen (intercalären) Zellen diskutiert (vgl. zu diesem Thema die jüngsten Arbeiten von JABONERO, BOEKE und STÖHR). Vorstellbar und gedanklich zu fordern ist demnach, daß ein entartetes sub- oder intraepitheliales Nervengewebe nicht normale, sondern pathologische Wirkstoffe absondert, die aber dann, z. B. am Epithel, nicht normale, sondern pathologische Effekte hervorrufen. Auch FEYRTER erhebt die Frage einer pharmakodynamischen Bedeutung der granulären Neurome des Magen-Darmschlauches, der Haut und Schleimhäute (sog. Myoblastenmyome) und des Hypophysenhinterlappens (STERNBERG-PRIESELSche Gewächse).

Auch eigene Beobachtungen (1950) über Veränderungen des Gefäß-Nervengewebes und hierzu parallel laufende Funktionsstörungen und Veränderungen am Mesenchym bei Carcinomen verschiedenster Örtlichkeit und auch bei seinen Vorkrankheiten sprechen gleichfalls in diesem Sinne, daß Veränderungen am distalen Ende des peripheren vegetativen

Nervensystems und Epithelwucherungen vermutlich über pathologisch gebildete nervöse Wirkstoffe zueinander in engster Beziehung stehen. Schließlich gibt es auch in anderen Organen zum näheren Vergleich geeignete kombinierte Wucherungsvorgänge, so z. B. das Einwachsen von Epithelknospen in gewuchertes Nervengewebe in der Appendix bei gewissen chronischen Reizzuständen (appendicite neurogène: bourgeonnement MASSON, Endophytie FEYRTER), vor allem in Form des *Carcinoids*, welches mit der in Rede stehenden sekundären Epithelwucherung mithin zwei sehr auffällige Merkmale gemeinsam hat: 1. die vorausgehende Wucherung des Nervengewebes (FEYRTER) und 2. das invasive Tiefenwachstum.

Große Schwierigkeit bereitet nach wie vor die *Bewertung* der invasiven Epithelwucherung als krebsig oder nichtkrebsig. Zu entscheiden sind folgende Fragen: ist es unter dem Einfluß des neurogenen Evokators tatsächlich zur irreversiblen krebsigen Fehldifferenzierung der tiefen Epithelschichten oder aber zu einer ihr nur nahestehenden (vielleicht rückverwandelbaren?) Epithelumwandlung gekommen? — Oder mit anderen Worten: stimmt das durch Wirkstoffeinfluß entstandene und besonders reproduktionstüchtige Epithelprotein mit dem Protein eines gewöhnlichen Plattenepithelkrebses völlig überein oder steht es ihm qualitativ nur nahe?

Nicht verwertbar in der Entscheidung dieser Fragen erscheint uns der Hinweis auf das bisher vermerkte konstante Fehlen von Rezidiven oder Metastasen. Ist es doch offenkundig, daß mit der Totalexstirpation des Neuroms auch der morphogenetische Reiz, also die Ursache für die streng an den Kontakt mit dem Neurom gebundene krebsartige Wucherung des an sich vermutlich gesunden Epithels entfernt wurde, während bei den häufig multifokal entstandenen Hautkrebsen durch Entfernung *eines* Tumors nicht immer das gesamte, in maligner Umwandlung begriffene Epithelfeld exstirpiert werden kann.

Als einziger morphologisch faßbarer, mehr weniger deutlicher Unterschied zwischen der sekundären invasiven Epithelwucherung beim Neurom und bei gewöhnlichem älterem Plattenepithelkrebs der Haut oder Schleimhaut fällt uns besonders im Fall 2, vielleicht weniger bei Fall 1 auf, daß die oberflächlichen Lagen des Epithels nicht im gleichen Sinne, also nicht offenkundig krebsartig verändert, vielmehr eher regelmäßig gefügt und nicht atypisch sind oder höchstens Verhornungsanomalien zeigen, obgleich sie, ein gewisses Alter des Epithels vorausgesetzt, zum Teil wenigstens aus den tiefer gelegenen krebsartigen Zellen hervorgegangen sein müssen. Also scheint der morphogenetische, aus der Tiefe kommende und von Zelle zu Zelle wirkende induzierende Einfluß des Neuromgewebes offenbar vor allem die *tiefen Epithelschichten*, und zwar besonders die Leisten des Rete Malpighi zu treffen. Genaue Untersuchungen von weiteren, mit älterer Epithelwucherung kombinierten granulären Neuromen erscheinen hier nötig, ob die krebsartige Epithel-

atypie stets nur die unteren Schichten betrifft, zum Unterschied vom gewöhnlichen Plattenepithelkrebs, bei dem auch die älteren aufrückenden Zellen ihren Krebscharakter in der Regel beibehalten.

Die durch andere neurogene Gewächse induzierte Wucherung ortssständiger Gewebe zeigt offenbar prinzipielle Unterschiede zu der in Rede stehenden krebsartigen Epithelwucherung über granulären Neuromen: so dürften die papilläre Wucherung der Epidermis, die Hypertrophie der Haare und Talgdrüsen beim Naevus anscheinend rein quantitative Effekte sein, wie auch bei den neurogenen Wucherungen des Darmschlauches der „Riesenwuchs“ verschiedener nicht-nervöser Gewebe (Kryptenepithel, Fettgewebe, Muskulatur usw., OBERNDORFER, SCHMINCKE, FEYRTER) oder die seltenen Fälle von übermäßigem Extremitätenwachstum bei Morbus Recklinghausen Jugendlicher *anscheinend rein quantitative Exzesse* sind. Dagegen entspricht die von Krebs nicht unterscheidbare Wucherung der tiefen Epithelschichten über dem einwachsenden granulären Neurom einem *quantitativen und qualitativen Effekt*: hier liegt nicht bloß gesteigertes Wachstum, sondern auch pathologische Differenzierung (pathologischer Qualitätswandel, RATZENHOFER) vor. — Im gleichen Sinne wie die Epithelwucherung ist auch das winzige Angiom in einer Papillenspitze bei Fall 3 zu werten: als Mitwucherung bodenständiger Strukturen bei neurogenen Gewächsen. FEYRTER beschrieb u. a. auch angiomartige Strukturen in neurogenen Darmtumoren.

Zusammenfassung.

1. An Hand von 4 ausgewählten und genau durchuntersuchten Fällen von granulärem falschem Neurom (früher sog. Myoblastenmyom) werden Befunde mitgeteilt, die zur Kenntnis seiner Histologie und Histogenese beitragen und weitere Beweise für seine neurogene Abkunft sind.
2. Als Ausgangspunkt (Matrix) der neurogenen Wucherung ist das Neuroplasma der vegetativen nervösen Netze, der interstitiellen Zellsysteme und auch der afferenten und efferenten Nervenfasern anzusehen.
3. Bei 3 Fällen konnte die Ausbreitung der neurogenen Wucherung im Bereich äußerster peripherer nervöser Elemente bis ins Deckepithel bzw. in die Epidermis selbst, zum Teil im Raume der sog. Hellen Zellen beobachtet werden. Offenbar nur unter dieser Bedingung kommt es sekundär zur invasiven Wucherung des Deckepithels.
4. Diese sekundäre krebsartige Epithelwucherung wird histologisch und histogenetisch näher untersucht und kausal auf den induzierenden Einfluß des unmittelbar berührenden neurogenen Tumorgewebes zurückgeführt. Dabei wird die Frage der Bildung eines die invasive Epithelwucherung hervorrufenden pathologischen neurogenen Wirkstoffes im Neurom erörtert.
5. Die sekundäre Epithelwucherung zeigt morphologisch trotz größter Ähnlichkeit gewisse Unterschiede vom Plattenepithelcarcinom und ist deshalb wahrscheinlich auch physikalisch-chemisch vom Krebs-epithel verschieden; hingegen besitzt sie einige vergleichbare Eigenschaften mit dem Carcinoid.

6. Die zur Gefäßverödung führende Entwicklung des Neuromgewebes in der Wand von Venen geht auf die Ausbreitung der Wucherung im Bereich der intramuralen (und vielleicht auch intracellulären) nervösen Strukturen (Angioneurium) zurück.

7. In ähnlicher Weise erklärt sich auch, wie schon FEYRTER vermutete, der mehrfach beschriebene Übergang von Tumorzellen in quer gestreifte Muskelfasern, nämlich durch Ausbreitung der Wucherung entlang der extra- und intralemmalen Nervenbahnen bis in das Sarkoplasma. Damit findet das seit der ersten Beschreibung dieser Tumoren immer wieder erörterte Problem ihrer Beziehung zur quergestreiften Muskulatur eine befriedigende Lösung.

Literatur.

- ABRIKOSOFF, A.: Virchows Arch. **260**, 215 (1926); **280**, 723 (1931). — BOEKE, J.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **33**, 23, 233, 276 (1933). — Ann. d'Anat. path. **16**, 961 (1939). — Acta Anat. **8**, 18 (1949). — CEELEN, W.: Zbl. Path. **85**, 289 (1949). — EICKHOFF, H.: Virchows Arch. **304**, 432 (1939). — FEYRTER, F.: Virchows Arch. **295**, 480 (1935); **304**, 481 (1939); **317**, 221 (1949); **318**, 1 (1950). — Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938. — Beitr. path. Anat. **110**, 181 (1949). — Schweiz. Z. Path. usw. **13**, 73 (1950). — Die Pathologie der vegetativen nervösen Peripherie. 34. Tagg der Dtsch. Ges. für Path. 1950. — FRIEBOES, W., u. E. HOFFMANN: Dermat. Z. **27**, 255 (1919). — FUST, J. A., and R. P. CUSTER: Amer. J. Path. **24**, 674 (1948). — Amer. J. clin. Path. **19**, 522 (1949). — HOLLE, G.: Zbl. Path. **76**, 244 (1941). — JABONERO, V.: Acta Anat. **6**, 376 (1948). — Compt. Rend. de l'Assoc. des Anat. 36^e Réun. 1949. — LAUCHE, A.: Virchows Arch. **312**, 335 (1944). — MASSON, P.: Ann. d'Anat. path. **3**, 417 (1926). — NEEDHAM, J.: Biochemistry and Morphogenesis. Cambridge 1942. — OBERNDORFER, S.: Verh. dtsch. path. Ges. **1921**, 148. — Z. Neur. **72**, 105 (1921). — In HENKE-LUBARSCH, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 4, Teil 3, S. 758. 1929. — PRETL, K.: Virchows Arch. **315**, 229 (1948). — Über den Anteil des Nervengewebes in der Genese der Periarteritis nodosa. (Eingesandt an Virchows Arch.) — RATZENHOFER, M.: Virchows Arch. **306**, 193 (1940). — Schweiz. Z. Path. usw. **13**, 426 (1950). — Wien. med. Wschr. **1950**, 646. — REISER, K. A.: Z. Zellforschg **15**, 761 (1932); **17**, 611 (1933). — Z. Neur. **175**, 485 (1943). (Lit.) — REUBI, F.: Schweiz. Z. Path. usw. **7**, 3 (1944). — RIEGEL, Z.: Z. Zellforschg **9**, 511 (1929). — RINGERTZ, N.: Acta path. scand. (København.) **19**, 112 (1941). (Lit.) — SCHIRMER, R.: Beitr. path. Anat. **89**, 613 (1932). — SCHMINCKE, A.: In ASCHOFFS Pathologische Anatomie, 8. Aufl., Bd. II, S. 411. Jena: Gustav Fischer 1936. — STÖHR, jr. Ph.: Nerves of the bloodvessels etc. In PENFIELD, Cytology etc. of the Nervous System, Bd. I. 1932. — Z. Zellforschg **16**, 123 (1932); **21**, 243 (1934); **27**, 341 (1937); **29**, 569 (1939). — Erg. Anat. **33**, 135 (1941). — Acta neuroveget. **1**, 74 (1950). — SUNDER-PLASSMANN, P.: Durchblutungsschäden und ihre Behandlung. Stuttgart: Ferdinand Enke 1943. — WEGELIN, C.: Schweiz. Z. Path. usw. **10**, 631 (1947).

Priv.-Doz. Dr. M. RATZENHOFER, Graz,
Pathologisch-Anatomisches Institut der Universität, Ludwig-Seydlerv-Gasse 28,
derzeit stellvertretender Leiter des Patholog. Instituts der Universität des
Saarlandes, Homburg/Saar.