

Aus der Neuropathologischen Abteilung (Prof. Dr. med. OSTERTAG)
der Universitäts-Nervenklinik Tübingen (Prof. Dr. Dr. h. c. E. KRETSCHMER).

Das Retinagliom und seine Metastasen.

Zugleich ein Beitrag zur Frage der Knochenmetastasen.

Von

H.-FR. PAARMANN.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. August 1951.)

Die Natur der Retinatumoren war in pathologisch-anatomischer Hinsicht lange ungewiß. Seit WARDROP (1809) sprach man zunächst auf Grund des makroskopischen Bildes von Fungus medullaris bzw. haematodes; v. GRAEFE (1864) sprach noch von Hyperplasien, Sarkomen oder Carcinomen; VIRCHOW bezeichnete sie erstmalig als Gliom und leitete sie von indifferenten Elementen des Nervensystems ab.

Eine neue Auffassung dieser Tumoren brachten die Untersuchungen von FLEXNER (1891) und WINTERSTEINER (1897), welche die rosettenförmigen Bildungen mit einer inneren Grenzmembran als Aggregate von Stäbchen- und Zapfenfasern ansahen und dementsprechend diese Tumoren ganz allgemein als „Neuroepithelioma retinae“ bezeichneten, womit sie auch die Abtrennung von den Gliomen des Gehirns sowie den Sarkomen zum Ausdruck bringen wollten. Diese Ansicht ist später häufig vertreten worden, insbesondere auch von MAWAS (1922—1924), welcher die Retinatumoren als eine einheitliche Gruppe auffaßte, welche sich aus embryonalen Retinazellen, den Retinocyten, zusammensetzt, wobei er Formen mit Differenzierung von WINTERSTEINERSchen Rosetten (Retinocytome á stephanocytes) und ohne diese Rosetten (Retinocytome sans stephanocytes bzw. Retinoblastom) unterschied. Auch er vertrat die häufig geäußerte Ansicht, daß sie nicht mit den Gliomen des Gehirns vergleichbar sind.

Nachdem bereits die Arbeiten RIBBERTS über die Spongioblastome einen wesentlichen Fortschritt für die Gliomlehre gebracht hatten, zeigten Vergleiche mit den durch BAILEY und CUSHING histogenetisch klassifizierten Tumoren des Gehirns und die Einführung spezieller Metallimprägnationsmethoden, daß ihnen die Tumoren der Retina durchaus an die Seite gestellt werden können.

Es soll im folgenden auf 7 Retinatumoren eingegangen werden, bei welchen extraoculäre Metastasen auftraten. Eine eingehende Untersuchung des Differenzierungsgrades dieser Primärtumoren und ein Vergleich mit dem histologischen Bilde der Tochtergeschwülste sind

Anlaß, auf die histologischen Charakteristika der Retinoblastome und ihre histogenetische Stellung einzugehen, zugleich in Gegenüberstellung zu analogen Tumoren des Zentralnervensystems¹.

*Fall 1*². E. M. 6½-jähriges Mädchen. Zwei Monate nach den ersten Erscheinungen Aufnahme in die Universitäts-Augenklinik Erlangen (Kg. 15649/44 u. 1920/46) und Enucleation des linken Auges (Prof. FLEISCHER) am 27. 7. 47. Ein Jahr darauf Rezidivbildung und ausgedehnte Körpermetastasierung. Innerhalb von wenigen Monaten Tod. Bei der *Sektion* fanden sich Metastasen im Skeletsystem (Schädel- und Gesichtsknochen, obere Extremitäten, Schlüsselbein, Rippen, Sternum, Wirbel-

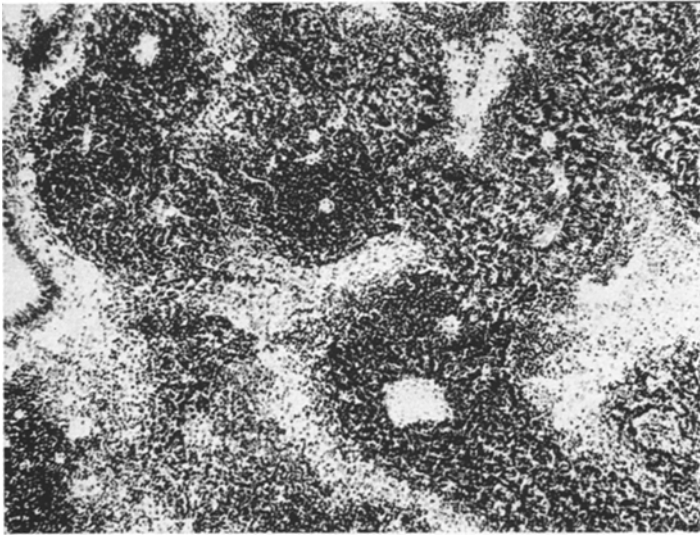


Abb. 1. Fall 1, Primärtumor. Dichte Tumorzellmäntel um die spärlichen Gefäße im Glaskörperraum mit Übergang in Nekrosen. Nissl-Färbung. Etwa 50mal.

säule) sowie in der Leber, Ovarien, Pankreas, zahlreichen Lymphknoten, insbesondere den parapankreatischen, paraaortalen und Leistenlymphknoten.

Die *histologische* Untersuchung des enucleierten *linken Auges* zeigt, daß der gesamte hintere Abschnitt des Bulbus von einem zeldichten Tumor eingenommen wird, der einen großen Teil des Glaskörperraumes ausfüllt und die Aderhaut vollständig infiltriert hat. Die Netzhaut ist beiderseits der Papille nach vorn bis in den Bereich der Ora serrata abgelöst und stellenweise dicht vom Tumor infiltriert.

Die in das Innere des Glaskörperraumes vorgedrungenen Tumormassen liegen in breiten Mänteln um die spärlichen Gefäße. Diese Zellmäntel gehen allmählich in nekrobiotische Bezirke und völlige Nekrose über, so daß im ganzen eine charak-

¹ Durch das freundliche Entgegenkommen von Herrn Prof. FLEISCHER (Univ.-Augenklinik Erlangen) und Herrn Prof. STOCK (Univ.-Augenklinik Tübingen) stand mir Material der pathologischen Sammlungen dieser Kliniken zur Verfügung.

² Für die Überlassung der Krankengeschichten von Fall 1–3 bin ich dem Direktor der Universitäts-Augenklinik, Herrn Prof. FLEISCHER, für das Sektionsmaterial dem Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Erlangen, Herrn Prof. E. MÜLLER, zu besonderem Dank verpflichtet.

teristische peritheliale Anordnung entsteht (Abb. 1). Hinter der Netzhaut dagegen breitet sich der Tumor regellos, von zahlreichen kleinen Gefäßen durchsetzt, aus und läßt hier keine besonderen Strukturen erkennen. Der Tumor setzt sich aus dichtgelagerten kleinen rundlichen, länglichen oder rübenförmigen Zellen zusammen; zahlreich sind Mitosen eingestreut. Innerhalb der beschriebenen perivaskulären Zellmäntel findet sich eine deutliche Tendenz der Zellen zur Anordnung in Ketten und Bändern (Abb. 2). Es handelt sich dabei um ovale oder rübenförmige Elemente, welche, mit ihren Längsseiten kettenförmig aneinandergelagert, Zellbänder bilden. Häufig winden sie sich guirlandenförmig und es entstehen so gelegentlich

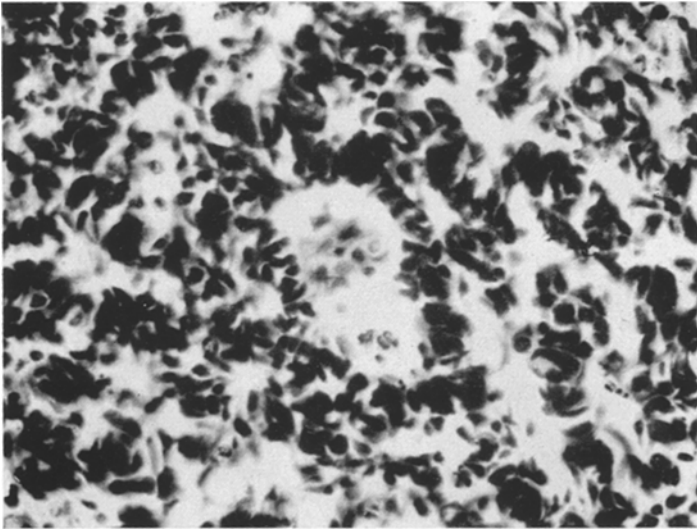


Abb. 2. Fall 1. Intrabulbärer Tumor bei stärkerer Vergrößerung. Palisadenförmige Lagerung der länglich-ovalen und rübenförmigen Tumorzellen und Pseudorosettenbildungen. Dichtes Chromatingerüst der Kerne. Nissl-Färbung. 390mal.

unregelmäßige Hohlräume, sog. Pseudorosetten. Diese können von den palisadenförmigen Anordnungen länglich-ovaler Zellen rings um die Gefäße unterschieden werden.

Bei Nissl-Färbung zeigen die Zellkerne im allgemeinen eine dichte Chromatinstruktur. Seltener sind hellere chromatinarme Kerne mit einem oder mehreren kleinen Nucleoli. In einigen Bezirken fallen herdweise sehr charakteristische bläschenförmige, chromatinarme Kerne auf. Sie besitzen einen oder auch zwei kräftige Nucleoli, sowie eine meist deutliche Kernmembran und sind im Verhältnis zu den anderen Tumorzellen größer und von rundlich-plumper Gestalt (Abb. 3). Das Cytoplasma färbt sich im Nissl-Bild nur schwach. Teils sind die Kerne von einem äußerst schmalen blaßblauen Saum umgeben; häufig sitzt dieser auch kappenförmig der Zelle auf. Bei genauester Durchsicht war es nicht möglich, Schollenbildung oder Ansätze zu einer solchen, wie bei typischen Neuroblasten, zu finden.

Bei Anwendung einer mod. Perdrau-Färbung stellt sich der schmale Plasmaleib der Tumorzellen sehr deutlich dar und man sieht auch die im Nissl-Bild nur undeutlich erkennbaren Fortsätze einzelner Zellen (Abb. 4). Es handelt sich dabei

meist um länglich-ovale Zellen mit einem kurzen, manchmal hakenförmigen Fortsatz. Auch um die Gefäße liegen derartige rübenförmige Zellen, die gelegentlich mit ihrem kurzen Fortsatz zur Gefäßwand ziehen. Auch kleine spindelige Zellen mit zarten Protoplasmaspitzen an beiden Polen sind vereinzelt zu finden.

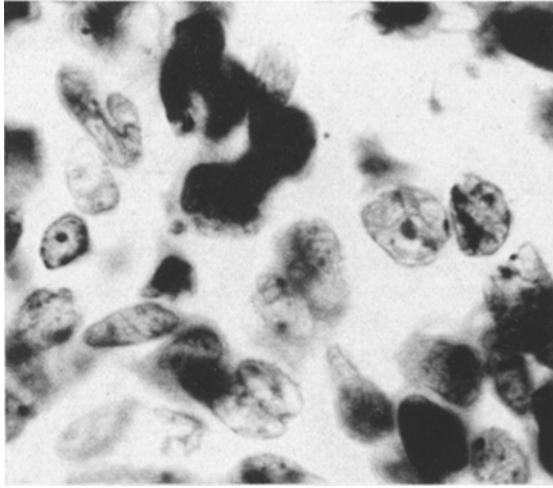


Abb. 3. Fall 1. Primärtumor. Bläschenförmige Zellkerne mit deutlicher Kernmembran und kräftigen Nucleoli. Nissl-Färbung. 1500mal.

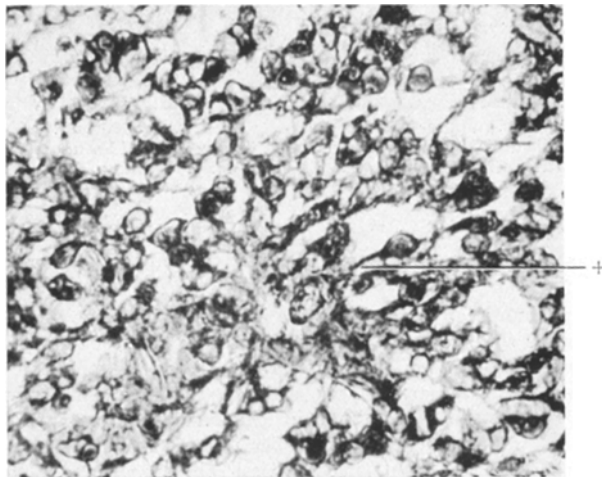


Abb. 4. Fall 1. Intrabulbärer Tumor. Zellen mit schmalem dunklem Plasmasaum. Kerne aufgeheilt. Einzelne Zellen haben kräftige Fortsätze; bei + zum Gefäß ziehend. Perdrau mod.; 1200mal.

Bei Holzer-Färbung sind Gliafasern nicht mit Sicherheit nachweisbar. Nach Perdrau-Färbung stellt sich ein spärliches Bindegewebsnetz dar, welches sich im wesentlichen auf die Umgebung der Gefäße beschränkt und keine Beziehungen zu Tumorzellen erkennen läßt. Bei den spärlichen Gefäßen des im Glaskörper sich

ausbreitenden Tumors handelt es sich im wesentlichen um solche mittleren Kalibers. Sie zeigen regressive Wandveränderungen; wesentliche Proliferationen des Endothels oder der Adventitia finden sich nicht.

Cervicaler Lymphknoten. Es finden sich nur noch in den Randpartien kleine Reste lymphatischen Gewebes. In den zentralen Partien ist der Tumor ausgesprochen dichtzellig und zeigt hier schon bei schwacher Vergrößerung in ausgedehnten Bezirken eine deutliche Felderung. Es handelt sich dabei, ebenso wie im Primärtumor, um palisadenförmig gelagerte ovale bis rundliche Zellen, jedoch ist die Anordnung innerhalb dieser Zellbänder ungeordneter als im Primärtumor. Man sieht die gleichen guirlandenförmigen Windungen und stellenweise deutliche Pseudorosettenbildung (Abb. 5). Im Inneren dieser Rosetten sind nur vereinzelte untergehende Zellen oder auch wenig strukturloser, feinkörnig und feinfädiger Inhalt zu sehen, jedoch keine umschriebene Nekrose, Gefäße oder präformiertes Gewebe.

Diese deutlich strukturierten Partien gehen in solche über, die sich vorwiegend aus regellos gelagerten, polymorphen Tumorzellen zusammensetzen. In den Randpartien zahlreiche Nekroseherde.

Im Nissl-Bild ist die überwiegende Mehrzahl der Kerne dunkel gefärbt. Es finden sich auch kleine blasse Kerne mit einem oder mehreren Nucleoli, jedoch nicht die verhältnismäßig großen blasigen Zellkerne, wie sie im Primärtumor beschrieben wurden. Das sich bei den meisten Färbungen nur undeutlich und schwach anfärbende Cytoplasma stellt sich bei Silberimprägnation (mod. Perdrau-Imprägnation) als ein schmaler dunkler Saum um den Kern dar. Dabei treten sehr deutlich die im Primärtumor bereits beobachteten rübenförmigen Zellen mit einem kurzen Fortsatz hervor. In Partien mit Pseudorosettenbildung ist gelegentlich zu beobachten, wie dieser Fortsatz in das Innere des Lumens reicht (Abb. 6). Eine Orientierung zu den Gefäßen ist nicht eindeutig festzustellen, ebenso wie die im Primärtumor beobachtete perivaskuläre Palisadenbildung fehlt.

Ein kleiner Tumorknoten in der *Leber* zeigt ein ähnliches Bild. Während im Inneren des Knotens einzelne breite hyaline Narben sind, teilen in den peripheren Bezirken zahlreiche schmale Bindegewebszüge den Tumor in kleinere Zellkomplexe auf, wodurch es gelegentlich zu fischzug-förmiger Anordnung der Tumorzellen kommt. In größeren Tumoringeln ist ebenso wie im Lymphknoten eine deutliche Tendenz der Zellen zur reihenförmigen Anordnung zu erkennen, es kommt jedoch nicht zur Bildung ausgesprochener Rosettenstrukturen.

Die übrigen Metastasen zeigen prinzipiell dasselbe Bild. Gewisse Unterschiede stehen offensichtlich im Zusammenhang mit dem präformierten Gewebe, bzw. regressiven Veränderungen. Immer wieder fällt die Tendenz zur reihen- bzw. palisadenförmigen Lagerung auf, selten kommt es auch zu typischer Pseudorosettenbildung. Gelegentlich kann man auch unter den kleinen, dicht gelagerten Zellen die beschriebenen rübenförmigen Elemente finden. Stellenweise, wie etwa in der Pankreasmetastase, überwiegen spindelige Zellformen; hier fehlen auch Rosettenbildungen.

Fall 2. N. K. (Univ.-Augenklinik Erlangen, Kg. Nr. 7803/46) 6jähriger Knabe. Drei Monate nach Auftreten der ersten Erscheinungen von seiten des rechten Auges Enucleation. Anschließend Rezidivbildung, regionäre Lymphknotenmetastasen sowie hämatogene Aussaat. Bei der *Sektion* fanden sich Metastasen im ganzen Skelettsystem, vorzugsweise vom Periost, aber auch vom Knochenmark ausgehend; ferner verschiedene Metastasen im Gesichts- und Halsbereich, wohl zum Teil Lymphdrüsenmetastasen.

Bei der *histologischen Untersuchung* des rechten *Bulbus* findet sich ein ausgedehnter dichtzelliger Tumor mit Nekrosen und Blutungen. Stellenweise ist auch

hier die manschettenförmige Lagerung um die Gefäße deutlich, dagegen liegen im Gegensatz zu Fall 1 die kleinen rundlichen oder ovalen Zellen im allgemeinen völlig ungeordnet (Abb. 7). Nur streckenweise ist eine Tendenz zu reihenförmiger An-

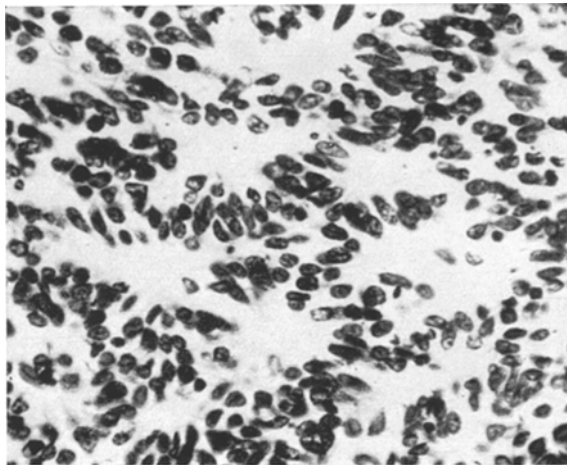


Abb. 5. Fall 1. Lymphknotenmetastase. Charakteristische Lagerung der länglich ovalen und rübenförmigen Tumorzellen mit Pseudorosettenbildung. Nissl-Färbung.

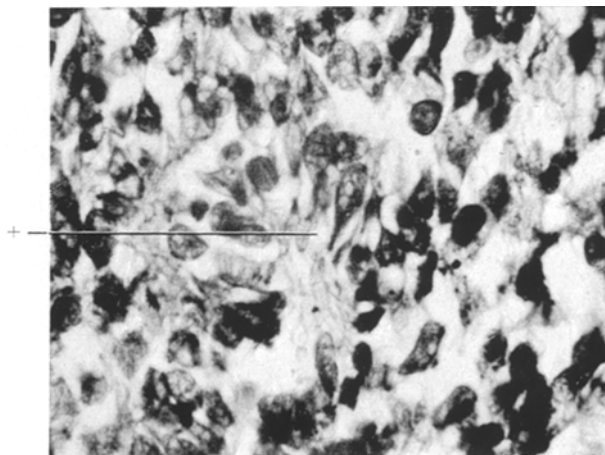


Abb. 6. Fall 1. Metastase. Polare Spongioblasten bei + mit kurzem Fortsatz in das Lumen einer Pseudorosette reichend. Perdrau mod. Etwa 1200mal.

einanderlagerung zu beobachten. Die ovalen Zellformen treten ganz zurück. Im Nissl-Bild findet sich eine dichte Chromatinstruktur; seltener sind chromatinarme Kerne verstreut. Rundliche bläschenförmige Kerne mit kräftigem Nucleolus und deutlicher Kernmembran (vgl. Fall 1) sind nirgends auffindbar. Zahlreiche Mitosen.

Das Protoplasma umgibt als schmaler Saum die Kerne. In besonders locker gebauten Tumorbezirken, insbesondere ödematösen Partien, in der Umgebung von

Blutungen und Nekrosen, treten feine zarte Protoplasmazacken hervor, die gelegentlich auch lang ausgezogen sind und Brücken zwischen den Zellen bilden. Selten sind rübenförmige Zellen mit einem kurzen schwanzförmigen Fortsatz, wie sie beim 1. Fall beschrieben wurden, und nur ganz vereinzelt ist der Fortsatz zur Gefäßwand orientiert. Gliafasern sind nicht nachweisbar.

An den spärlichen dünnwandigen Gefäßen lassen sich keine wesentlichen Proliferationstendenzen erkennen.

Im *Orbitarezidiv* liegen die Tumorzellmassen völlig ungeordnet, teils in dichten Komplexen, teils auch locker gelagert zwischen den Bindegewebszügen und Fettzellen. Dabei kommt es gelegentlich zu einer reihenförmigen Aneinanderlagerung der Zellen in den Gewebsspalten. Es handelt sich fast ausschließlich um rundliche Zellen, gelegentlich mit deutlichem Plasmasaum.

Im *Wirbelmark* breitet sich der Tumor in Strängen und Nestern aus; häufig sind Geschwulstembolien (Abbildung 8). In den breiten, zum Teil konfluierenden Zellkomplexen liegen die rundlichen dichtgelagerten Zellen ziemlich ungeordnet; dagegen fällt auch in einigen Partien eine deutliche kettenförmige Aneinanderlagerung der rundlichen Tumorzellen auf, welche meist einreihige, unregelmäßig gewundene Stränge bilden. Dabei kommt es selten zur Bildung von unregelmäßigen kleinen Hohlräumen, in deren Innerem sich meist untergehende Zellen finden; eigentliche Pseudorosettenbildungen und geschwänzte Zellen (vgl. Fall 1) fehlen.

Die Spongiosabälkchen sind rarefiziert. In den Lacunen finden sich, dem Knochen anliegend, oft Zellen mit schlanken spindeligen oder mehr ovalen Kernen, manchmal auch typische Osteoklasten.

Die übrigen Knochenmetastasen zeigen ein im wesentlichen gleiches Bild. Besonders ausgedehnte Nekrosen und Blutungen sieht man in den subperiostalen Tumorknoten. Nur selten ist eine Neigung zu reihenförmiger Aneinanderlagerung der Zellen zu beobachten.

Fall 3. A. E. (Univ.-Augenklinik Erlangen, Kg. Nr. 5704/41) 3jähriges Kind. Etwa 1 Jahr nach Auftreten der ersten Symptome Enucleation des rechten Auges. Drei Monate darauf cerebrale Symptome, Orbitarezidiv und Schwellung der regionären Lymphknoten. Innerhalb weniger Wochen tödlicher Ausgang.

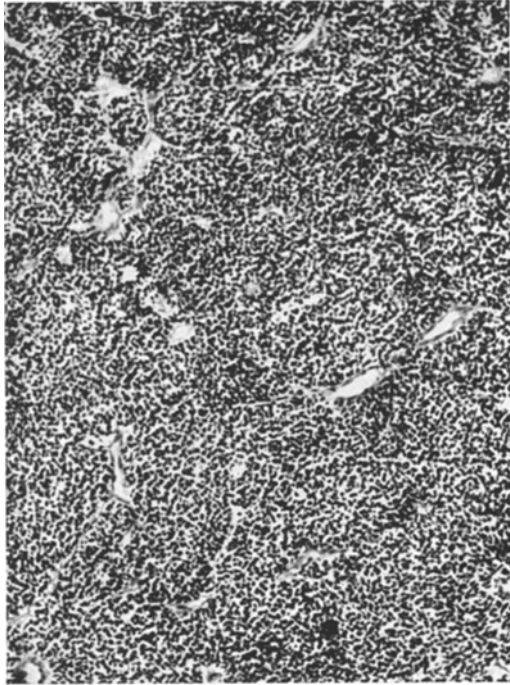


Abb. 7. Fall 2. Primärtumor. Die vorwiegend rundlichen Tumorzellen liegen in dichten Massen völlig ungeordnet. Häm.-Eos.

Bei der *Sektion* fand sich außer dem ausgedehnten orbitalen Rezidiv mit weitgehender Destruktion der rechten Siebbeinzellen und des rechten Keilbeines eine ausgedehnte, flächenhafte Metastasierung in der Leptomeninx des Groß- und Kleinhirns; ferner bohnen große Metastase in der 8. Rippe und eine Schwellung der Parotis.

Bei der *histologischen Untersuchung des rechten Auges* findet sich im hinteren Bulbusabschnitt ein sehr dichtzelliger Tumor, welcher die Aderhaut infiltriert

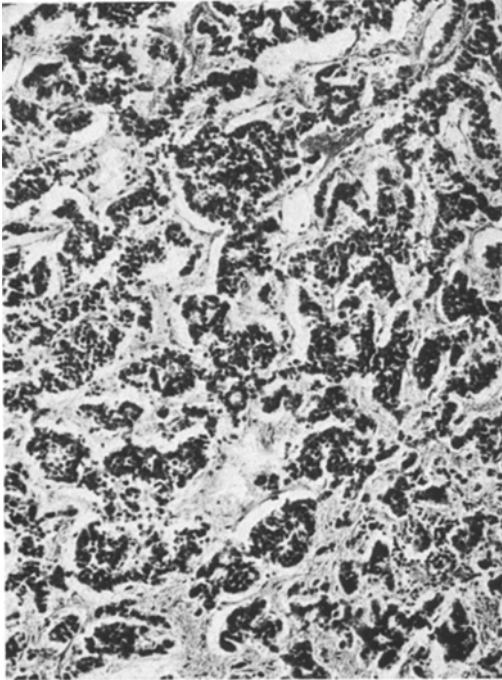


Abb. 8. Fall 2. Knochenmarkmetastase. Die kleinen rundlichen Tumorzellen zeigen teilweise Neigung zu reihenförmiger Aneinanderlagerung und Pseudorosettenbildung. Häm.-Eos.

hat und in breiter Front in den Nervenbündeln und Scheiden des Opticus vordringt. Intrabulbär ist stellenweise die Anordnung in Form von perivaskulären Zellmanschetten angedeutet; im übrigen liegen die kleinen Tumorzellen völlig ungeordnet. Die kleinen, fast ausschließlich rundlichen Kerne haben ein dichtes Chromatingerüst. Es lassen sich weder spongioblastische Elemente, noch neuroblastenähnliche Kerne nachweisen.

Das *Orbitarezidiv* setzt sich aus völlig ungeordneten, dicht gelagerten, kleinen Rundzellen zusammen. Diese haben meist ein dichtes Chromatingerüst und zeichnen sich im Vergleich zum Primärtumor durch eine größere Polymorphie aus.

Die Tumordinfiltrate in der Leptomeninx des Gehirns, sowie die Rippenmetastase zeigen das gleiche Bild.

Fall 4¹. W.R., 1½-jähriger Knabe. Seit etwa einem Jahr Hornhauttrübung. Vor

4 Wochen Rötung des Auges. Aufnahme in die Universitäts-Augenklinik Tübingen. Am 19.12.33 Enucleation des rechten Auges mit teilweiser Ausräumung der Orbita (Prof. Stock). Guter Heilungsverlauf. Über spätere Rezidivbildung nichts bekannt.

Histologische Untersuchung des rechten Auges. Der gesamte Glaskörperraum ist mit Tumormassen angefüllt, welche in dichten Mänteln um die spärlichen Gefäße liegen. Aderhaut und Opticus sind infiltriert.

Außer völlig ungeordnet gelagerten, rundlichen Elementen finden sich stellenweise die charakteristischen palisadenartigen Zellbänder, wie sie bereits im 1. Fall beschrieben wurden. Gelegentlich liegen diese in gewissen regelmäßigen Abständen nebeneinander, so daß „rhythmische Strukturen“ (LAUCHE) entstehen. Stellenweise

¹ Herrn Prof. Stock, Direktor der Universitäts-Augenklinik Tübingen, möchten wir für die liebenswürdige Überlassung der Krankengeschichten und Präparate von Fall 4—7 danken.

Pseudorosettenbildungen. In den Randpartien finden sich fleckförmig auch WINTERSTEINERSche Rosetten mit Ausbildung einer inneren Grenzmembran.

In der Orbita etwa kirschgroße *Metastase*. Der Tumor hat hier alveolären Bau. Die vorwiegend rundlichen polymorphen Tumorzellen liegen völlig ungeordnet. Keine Beziehungen zu den verhältnismäßig reichlichen kleineren Gefäßen.

Fall 5. R. D., 3 $\frac{1}{2}$ jähriger Knabe, bei welchem seit 1 Jahr grauer Lichtschein in der linken Pupille auffiel. Vor $\frac{3}{4}$ Jahr wurde ein Gliom des linken Auges diagnostiziert; Operation verweigert. Aufnahme in die Universitäts-Augenklinik Tübingen. Am 23. 1. 48 Enucleation des linken Auges (Prof. Stock). Röntgen-nachbestrahlung. Bei der Nachschau am 18. 3. 48 keine Besonderheiten. Über spätere Rezidivbildung nichts bekannt.

Bei der *histologischen Untersuchung des linken Auges* finden sich in den vorderen Bulbusabschnitten ausgedehnte nekrotische Tumormassen. Im hinteren Glaskörperraum ist die Geschwulst besser erhalten und liegt hier in dichten Zellmänteln um die spärlichen Gefäße. Aderhaut und Opticus sind infiltriert.

Die kleinen Tumorzellen mit rundlichen chromatinreichen Kernen liegen meist völlig ungeordnet; nur stellenweise findet sich eine reihenförmige Lagerung und vereinzelt unregelmäßige Rosettenbildungen.

Neben dem Opticus epibulbäre *Metastase*: der Tumor wird durch schmale Bindegewebssepten unterteilt. Die Geschwulstzellen mit rundlichen polymorphen Kernen liegen völlig ungeordnet.

Fall 6. H. St., 2jähriger Knabe, bei welchem von Geburt an am rechten Auge angeblich „etwas nicht in Ordnung“ gewesen sei. Seit 1 Jahr fällt protrusio bulbi und Sehverschlechterung rechts auf. Seit ein paar Wochen Vergrößerung des rechten Auges.

Aufnahme in die Universitäts-Augenklinik Tübingen und am 16. 6. 31 Enucleation des rechten Auges (Prof. Stock). Röntgennachbestrahlung. Von einem Rezidiv nichts bekannt.

Bei der *histologischen Untersuchung des rechten Auges* findet sich der gesamte Glaskörperraum mit Tumormassen angefüllt. In den vorderen Abschnitten sind diese weitgehend nekrotisch; vereinzelte Verkalkungen. Im hinteren Glaskörperraum sind sie besser erhalten. Hier finden sich in typischer Weise Zellmäntel um die spärlichen Gefäße mit Übergang in Nekrose. Es handelt sich um einen ausgesprochen kleinzelligen Tumor, wie er in Fall 3 beschrieben wurde. Die rundlichen Tumorzellen mit chromatinreichen Kernen liegen völlig ungeordnet.

Aderhaut und Opticus sind infiltriert.

Epibulbäre *Metastase* neben dem Opticus: die polymorphen Tumorzellen mit dunklen rundlichen Kernen liegen hier ebenfalls völlig ungeordnet zwischen den Bindegewebssträngen; verhältnismäßig reichliche kleinere Gefäße.

Fall 7. K. W., 4jähriger Knabe. Enucleation des linken Auges.

Histologische Untersuchung des linken Auges: Im Glaskörper ausgedehnte Tumormassen, welche großen Teiles in dichten Mänteln um die Gefäße liegen. Infiltration der Aderhaut und des Opticus. Die kleinen Tumorzellen haben chromatinreiche, vorwiegend rundliche Zellkerne. Häufig bilden sie Pseudorosetten.

In einer kleinen epibulbären *Metastase* wächst der Tumor in dichten Strängen und Nestern. Die rundlichen polymorphen Tumorzellen liegen meist völlig ungeordnet; in einem kleinen Bezirk finden sich jedoch auch hier pseudorosettenähnliche Bildungen.

Alle Primärtumoren und Metastasen enthielten übereinstimmend zahlreiche Mitosen und Untergangsformen.

Das auffallende Bild, das in den vorliegenden Primärtumoren durch die perivasculäre Anordnung der dichten Geschwulstzellmäntel

um die Gefäße und ihren nekrotischen Zerfall in einiger Entfernung von diesen zustande kommt (vgl. Abb. 1), ist bei Retinatumoren sehr häufig zu beobachten und wurde von zahlreichen Untersuchern als charakteristisch für diese Gewächse angesehen (WINTERSTEINER, GREEF u. a.). Verschiedentlich ist darauf hingewiesen worden, daß dies mit der spärlichen Gefäßversorgung des Tumors im Glaskörperraum zusammenhängt; so fehlen diese Bildungen im allgemeinen in der gefäßreichen Aderhaut und den ebenfalls besser gefäßversorgten extraoculären Metastasen. Das Wesentliche für ihr Zustandekommen dürfte neben der spärlichen Gefäßversorgung die starke Zerfallsneigung des rasch wachsenden Tumors sein, wodurch es zu einem frühzeitigen Untergang der Tumorpartien kommt, welche weiter vom Gefäß entfernt und damit schlechter ernährt sind. Übereinstimmende Strukturen sieht man auch bei den im Prinzip gleichzusetzenden Medulloblastomen bzw. Neurospongioblastomen¹ (vgl. OSTERTAG, „Hirngewächse“, Abbildung 15a).

Weiter sei auf die charakteristische Anordnung der Tumorzellen eingegangen, welche im 1. und 4. Fall besonders ausgeprägt war (vgl. Abb. 2). Hier bilden die mit ihren Längsseiten kettenförmig aneinandergelagerten länglichen Tumorzellen mehr oder weniger lange Bänder. Diese haben große Neigung zu guirlandenförmigen Windungen, wodurch es zur Bildung unregelmäßiger rundlicher Hohlräume kommt und welche auch, wie im Fall 4, rhythmische Strukturen (LAUCHE) bilden. Im Inneren der Hohlräume finden sich weder Gefäße (vgl. WEHRLI) noch Nekrosen, wie dies bei Spongioblastomen des Zentralnervensystems häufig zu beobachten ist, sondern sie entsprechen den Pseudorosetten, wie sie RIBBERT (1918) in einem Spongioblastom des 3. Ventrikels beschrieben hat. Die Entstehung derartiger Strukturen im Bulbus wurde von einzelnen Beschreibern (ZEISS 1926, SCHIECK u. a.) als eine Folge des erhöhten intraoculären Druckes angesehen. Gegen diese Annahme spricht jedoch das Vorkommen ganz gleichartiger Bildungen in den extraoculären Metastasen (WINTERSTEINER, REDSLOB, ROMAN,

¹ Als Neurospongioblastom bezeichnet OSTERTAG die aus der akzessorischen Matrix des Kleinhirns entstehenden Gewächse, welche BAILEY und CUSHING nach SCHAPERS indifferenten Zellen Medulloblastome genannt haben. OSTERTAG will die präzisere Bezeichnung beibehalten, einmal, weil, wie an zahlreichen Fällen zu beweisen, diese Gewächse eine Differenzierungstendenz sowohl im Sinne der neuro- wie der spongioblastischen Reihe aufweisen; 2. weil aus einem großen Erfahrungsgut heraus eine Trennung gegenüber den Medulloepitheliomen und den echten Medulloblastomen notwendig ist.

Die unreifen Zirbelgewächse von neurospongioblastischem Charakter, die Sympathicoblastome und die hier besprochenen Retinagewächse stellen gegenüber den Medulloblastomen bereits ein spezifischeres Differenzierungsstadium dar, das dem echten Medulloblastom abgeht (OSTERTAG). Allen gemeinsam ist die Tendenz zur Metastasierung.

PICHLER, MORRIS JAFFE u. a.) wie wir dies auch im 1. Fall (Abb. 5) in fast allen Körpermetastasen unabhängig vom präformierten Gewebe beobachten konnten, so daß man diese Strukturen zweifellos als ein besonderes Merkmal des Tumors ansehen muß. Im 2. und 7. Fall fanden sich derartige Strukturen im Primärtumor, wie auch in einzelnen Metastasen nur andeutungsweise; im 3. und 6. Fall fehlten sie. Bei diesen letzteren Beobachtungen wurde das Bild mehr oder weniger von runden Zellelementen, welche größtenteils völlig ungeordnet gelagert waren, beherrscht.

Derartige Tumoren werden in der jüngeren Literatur meist als Retinoblastome bezeichnet (BAILEY und CUSHING, MAWAS, GRINKER u. a.) bzw. Retinome (CATTANEO), Neuroblastome (FISCHER, DEJEN) oder Zonentyp des anaplastischen Glioblasten, bzw. Spongioblasten (FALVALORE). Sie werden meist von den Formen getrennt, bei welchen es zur Ausbildung sog. echter Rosetten mit einer inneren Grenzmembran kommt, welche als Neuroepitheliome (BAILEY und CUSHING, GRINKER, SUSMAN u. a.) oder Retinocyptome bezeichnet worden sind. Derartige echte Rosetten konnten wir lediglich im Primärtumor des 4. Falles in den Randpartien beobachten. Auch bei den in der Literatur beschriebenen Retinatumoren mit Metastasierung scheint es sich vorwiegend um Formen ohne echte Rosetten gehandelt zu haben. Ob sich daraus ein Schluß auf ein unterschiedliches biologisches Verhalten dieser beiden Formen ableiten läßt, hängt eng mit der Frage der Bedingungen für eine Metastasierung des Retinoblastoms zusammen und soll an anderer Stelle erörtert werden.

Von Interesse erschien eine nähere Untersuchung des Differenzierungsgrades. Die Anwendung der Metallimprägnationsmethoden der spanischen Schule bei den Tumoren der Retina zeigte, daß es hier zur *Ausdifferenzierung glöser Elemente* kommen kann.

Schon GREEF und einige andere ältere Untersucher wiesen mit der Golgi-Cajal-Methode die sog. „Spinnenzellen“ nach und faßten sie als Gliazellen auf. Bessere Darstellungsmöglichkeiten brachten die Imprägnationsmethoden von ACHUCARRO, HORTEGA und CAJAL, welche von ASCUNE (1924), MUNOZ URRRA (1923), MARCHESANI und anderen Untersuchern angewandt wurden und zeigten, daß es im Retinagliom zur Differenzierung von Gliazellen kommen kann und zwar über die Spongioblasten bis zum Astroblasten und Astrocyten. Retinatumoren, welche sich überwiegend aus den reifen glösen Formen zusammensetzten, wurden unter anderem von DEJEAN (als „wahres Gliom der Retina“), McLEAN und PIMENTEL beschrieben. Sie traten in höherem Lebensalter auf (5.—6. Lebensjahrzehnt). Bei den frühkindlichen bzw. angeborenen Retinatumoren dagegen dürfte das Vorkommen tumoreigener ausgereifter glöser Elemente sehr selten sein.

Die Untersuchung des Differenzierungsgrades zeigte bei den vorliegenden Fällen eine unterschiedliche Differenzierung der Primärtumoren. Die Hauptmasse der kleinen Tumorzellen war allerdings immer nur von einem schmalen Plasmasaum umgeben, welcher

sich besonders deutlich bei Silberimprägnation darstellt, so daß diese Elemente zweifellos als undifferenziert angesprochen werden müssen (Abb. 4). In locker gebauten, insbesondere ödematösen Tumorbezirken erkennt man zarte, blaß angefärbte Plasmaausläufer sowie dünne Plasmabrücken zwischen den Zellen, welche dem Tumor stellenweise einen syncytialen Charakter geben. Dies war besonders im Primärtumor des 2. Falles, bei welchem starke regressive Veränderungen im Vordergrund standen, zu beobachten. LEBER hat darauf hingewiesen, daß diese Ausläufer durch die Zunahme der interzellulären Flüssigkeit beträchtlich gedehnt werden können und dadurch den Spinnzellen (GREEF u. a.), welche als Gliazellen gedeutet wurden, sehr ähnlich werden. Wir halten es für unwahrscheinlich, daß diese zarten Protoplasmaverästelungen als Ausdruck der gliösen Natur der Tumorzellen aufgefaßt werden können. Es handelt sich hier sicher ebenso um indifferente Elemente.

Dagegen können die rübenförmigen Zellen mit einem kurzen, manchmal hakenförmigen Fortsatz sowie die verhältnismäßig seltenen spindeligen Elemente mit 2 kurzen Fortsätzen, wie sie besonders im Primärtumor des 1. Falles beobachtet werden konnten, bereits als polare Spongioblasten oder doch zumindest in dieser Richtung differenzierte Zellen angesprochen werden. Für ihre gliöse Natur spricht nicht nur die dichte Kernstruktur, welche keine Ähnlichkeit mit Neuroblastenkernen besitzt, sondern die Beobachtung, daß sich diese Fortsätze gelegentlich zur Gefäßwand orientieren (Abb. 4).

Die Frage, wie weit es in den Tumoren der Retina auch zur *Differenzierung in Richtung der Ganglienzelle* kommen kann, steht noch offen und die Untersucher weisen allgemein darauf hin, daß Elemente der Ganglienzellreihe nicht nachgewiesen werden konnten.

GREEF hatte zwar mit der Golgi-Cajal-Methode Elemente gefunden, welche eine gewisse Ähnlichkeit mit Ganglienzellen zeigten, und welche er zunächst auch als solche ansah, später dagegen für eine andere Form von Gliazellen hielt.

Bei Anwendung der Nissl-Methode konnten im Primärtumor des vorliegenden 1. Falles an einigen Stellen relativ große rundliche Kerne nachgewiesen werden, welche sich durch ihre Chromatinarmut sowie einen kräftigen Nucleolus und eine deutliche Kernmembran auszeichneten (Abb. 3). Trotz eingehender Durchsicht war nirgends Schollenbildung im Plasma dieser Zellen nachweisbar, so daß sie nicht als einwandfreie Neuroblasten angesprochen werden können. Trotzdem weichen sie doch ganz auffällig von der Masse der dunklen kleineren Zellkerne und den unipolaren Spongioblasten ab und stimmen weitgehend mit den ersten Differenzierungsgraden der Neuroblasten (GAGEL) überein, so daß ein Vergleich sehr nahe liegt. Daß es sich dabei nicht um präformierte Netzhautelemente handelt, wie etwa die sehr ähnlichen

Kerne der multipolaren Ganglienzellen, dafür spricht das Vorkommen unabhängig von der abgelösten Netzhaut bzw. ihren Resten. Die Durchsicht einer großen Anzahl gleichartiger Netzhauttumoren zeigte, daß derartige Elemente verhältnismäßig selten zu beobachten sind.

Das *histologische Bild der Metastasen*, ist, wie die meisten Untersucher hervorheben, durch eine stärkere Polymorphie der Tumorzellen und häufig völlig ungeordnetes Wachstum ausgezeichnet, so daß es oft an kleinzellige Rundzellsarkome erinnert. In manchen Fällen sind Pseudorosettenbildungen in den Metastasen beschrieben worden (ROMAN, REEDER, MORRIS JAFFEE¹), wie wir dies auch in Fall I sahen. WINTERSTEINER hat in einem Fall echte Rosetten in der Umgebung des Opticus gesehen; im allgemeinen fehlen sie jedoch in den Metastasen. Wie aus der allgemeinen Pathologie bekannt, erlaubt das histologische Bild der Metastasen Rückschlüsse auf Besonderheiten der Primärtumoren. So zeigt nicht nur die in den verschiedensten Metastasen immer wiederkehrende Tendenz zur Anordnung in palisadenförmigen Zellbändern und Pseudorosettenbildung, daß es sich hier um ein spezifisches Merkmal des Tumors handelt, welches unabhängig vom präformierten Gewebe immer wieder zu finden ist, sondern auch der feinhistologische Aufbau gibt Hinweise. So hebt ZÜLCH bei der Besprechung des ganz gleichartigen Medulloblastoms bzw. Neurospongioblastoms des Kleinhirns hervor, daß erst dann der sichere Nachweis einer Differenzierung zu Ganglienzellen und Astrocyten und deren Vorstufen in diesem Tumor erbracht sei, wenn sie auch in den Metastasen nachgewiesen sind und somit präformierte Gewebelemente mit Sicherheit ausgeschlossen werden können. Ebenso wie für diese Tumoren ist dieser Nachweis auch beim Retinoblastom noch nicht erbracht worden, bei welchem ebenfalls mit Anteilen der Retina, welche vom Tumor eingeschlossen sind, zu rechnen ist und welche eine höhere Differenzierungsstufe des Tumors vortäuschen können.

Insofern erscheinen die in den Metastasen des I. Falles gefundenen Elemente mit einem durch Silberimprägnation deutlich darstellbaren kräftigen Fortsatz von Interesse (Abb. 6). Diese Zellen haben birnförmige Gestalt und weichen deutlich von der Masse der rundlichen polymorphen Tumorzellen mit einem schmalen Plasmasaum ab. Sie können sicher nicht mehr als indifferent angesprochen werden, sondern entsprechen eher polaren Spongioblasten, wie sie auch im Primärtumor zu beobachten sind. Daß es sich tatsächlich um tumoreigene Elemente handelt, geht auch daraus hervor, daß diese Elemente teilweise in den palisadenförmigen Zellbändern zu finden sind und mit ihrem Fortsatz in das Lumen der Rosette reichen, ein Verhalten, welches auch im Primärtumor zu beobachten ist. Die Kernstruktur in den entsprechenden

¹ Auch GINSBERG, PICHLER und PARSONS erwähnen das Vorkommen von Rosetten in den Metastasen; REDSLOB fand sie in einem Orbitarezidiv.

Nissl-Präparaten gibt keinen Anhalt dafür, daß es sich hier um neuroblastische Elemente handeln könnte, wie überhaupt in den Metastasen kein sicherer Anhalt für derartige Zellen war.

Es muß hier ganz allgemein berücksichtigt werden, daß gleichzeitig mit dem Durchbruch des Tumors durch die Augenhüllen eine Steigerung der Wachstumsgeschwindigkeit einsetzt, welche klinisch an dem perforierten bzw. rezidivierenden Tumor sowie an den Körpermetastasen sehr gut beobachtet werden kann. Entsprechend ist auch der histologische Aufbau der orbitalen Tumoren und Metastasen ungeordneter, der Zelltyp polymorpher und im allgemeinen fehlen hier auch differenzierte Elemente. Deshalb möchten wir auch der Tatsache, daß die im Primärtumor des 1. Falles beobachteten neuroblastenähnlichen Kerne in den Metastasen fehlten, keinen solchen Wert beimessen. Daß die polaren Spongioblasten Tumorelemente sind, kann nach ihrem Nachweis auch in den Metastasen keinem Zweifel unterliegen.

Es sei hier noch auf die große *Ähnlichkeit des histologischen Bildes der Metastasen mit dem des Ewing-Sarkoms hingewiesen*, zumal beim Retinoblastom eine ausgesprochene Neigung zur Aussaat in das Skelettsystem besteht, welches auch, wie im vorliegenden 2. Fall allein, ohne Beteiligung anderer Organe befallen sein kann¹.

Der von EWING herausgestellte Sarkomtyp wurde in erster Linie auf Grund der bekannten klinisch-röntgenologischen Merkmale abgegrenzt und als Einheit aufgefaßt. Dieser Symptomenkomplex (vgl. BORAK) mit Sitz des Tumors vorzüglich in den langen Röhrenknochen, Auftreibung derselben usw. weicht von den bisherigen Befunden bei Retinoblastom-Knochenmetastasen ab. Es gibt auch eine Gruppe von Ewing-Sarkom-Fällen, bei welchen dieser Symptomenkomplex unvollständig ist, oder fehlt und diagnostisch das histologische Bild entscheidend ist. Dieses erwies sich bekanntlich als uncharakteristisch; vielfach ist es mit den „Rundzellensarkomen“ verglichen worden. Die Übereinstimmung mit dem Aufbau der Knochenmetastasen bei indifferenten Retinoblastomen (vgl. Fall 2 und 3) ist sehr deutlich. Die Ähnlichkeit wird aber besonders dadurch auffallend, daß auch Strukturen, wie die Pseudorosetten, in manchen Ewing-Sarkomen beobachtet wurden (vgl. HERZOG), was bereits einzelne Autoren veranlaßte, derartige Tumoren als primäre oder metastatische Neuroblastome aufzufassen (OESER, COLVILLE und WILLIS, WILLIS 1940). Insbesondere

¹ In einer späteren Mitteilung werden wir unter klinischen Gesichtspunkten auf die auffallende Tatsache eingehen, daß bei unserer Zusammenstellung von 49 Fällen metastasierender Retinogliome, bei welchen eine Sektion durchgeführt werden konnte (Literatur und eigene Fälle seit 1898), etwa $\frac{2}{3}$ Knochenmetastasen aufwiesen. Bevorzugt sind, wie auch aus der Zusammenstellung von WINTERSTEINER (1897) hervorgeht, die Schädelknochen; in etwa der Hälfte aller 49 Fälle wurden aber auch im übrigen Skelettsystem Metastasen vorgefunden.

fallen Rosettenbildungen auf, wie sie BECK (1942) bei einem Tumor des Femurs mit den klinischen und röntgenologischen Besonderheiten des Ewing-Sarkoms (Fall 1) beobachtete. Hier fanden sich „geschwänzte Zellen“, welche mit ihrem Fortsatz in das Lumen der Rosette reichten, ebenso wie wir dies in den Metastasen unseres 1. Falles beobachten konnten. Derartige Strukturen und Zellformen gelten sonst als bezeichnend für neuroektodermale Tumoren.

Danach können wir uns den Unterschiedsmerkmalen, welche BECK gegenüber neuroektodermalen Tumoren anführt, nicht anschließen. Das histologische Bild erlaubt keine Unterscheidung. Inwieweit neuroektodermale Tumoren primär im Knochen entstehen können, muß vorerst dahingestellt bleiben. Als Metastasen derartiger Tumoren kommen in erster Linie solche des Sympathicoblastoms in Betracht (COLVILLE und WILLIS). Die Tochtergeschwülste der Retinoblastome spielen zwar praktisch-diagnostisch keine wesentliche Rolle, da die Tumoren der Retina im allgemeinen erkannt und diagnostiziert werden, jedoch scheint uns die auffallende Ähnlichkeit ihrer Knochenmetastasen mit dem Ewing-Sarkom, dessen Natur noch ungeklärt ist, erwähnenswert.

Die histologischen Befunde sind auch Anlaß, auf die *histogenetische Stellung der Retinatumoren* einzugehen.

Die Retina entwickelt sich aus dem embryonalen Medullarepithel der Augenblase. Ihr äußeres Blatt liefert das Pigmentepithel. Aus dem inneren Blatt differenzieren sich in Verbindung mit dem ursprünglichen Hohlraum die Stäbchen- und Zapfenzellen, MÜLLERSchen Stützzellen und die Zylinderzellen des Ciliarkörpers. Außerdem entwickeln sich indifferente Elemente, BAILEY und CUSHING sprachen von Retinoblasten, von welchen sich sowohl die übrigen nervösen, als auch gliösen Elemente der Netzhaut ableiten. TREACHER COLLINS hat auf die große Ähnlichkeit der undifferenzierten Zellen der Retina im 3. Monat der embryonalen Entwicklung mit den Tumorzellen des Retinoblastoms hingewiesen.

Von den Retinoblasten haben BAILEY und CUSHING die Retinoblastome abgeleitet und sie auf Grund der morphologischen Ähnlichkeit den Medulloblastomen des Kleinhirns und den Sympathicoblastomen an die Seite gestellt. Hier sei nur vergleichsweise auf die Medulloblastome, bzw. Neurospongioblastome des Kleinhirns eingegangen, welche diese Autoren (1925) mit den indifferenten Zellen SCHAPERS verglichen haben und zeigten, daß hier außer einer Differenzierung zu unipolaren Spongioblasten gelegentlich auch Neuroblasten vorkommen, wodurch die histogenetische Ableitung von diesen indifferenten Elementen, welchen SCHAPER die Fähigkeit der Entwicklung zur Nerven- und Gliazelle zuerkannt hat, gerechtfertigt erschien. Dies ist auch vielfach bestätigt worden (OSTERTAG, GAGEL, PENFIELD,

ROUSSY-OBERLING u. a.), während ZÜLCH, wie erwähnt, diese Differenzierungsstufen sehr zurückhaltend bewertet.

Bei den Retinoblastomen finden wir ganz analoge Verhältnisse. Sieht man von den Formen mit Ausbildung echter Rosetten ab, so kann man sagen, daß eine weitgehende Übereinstimmung im Typ und der Anordnung der Zellen besteht. Auch hier ist die Masse der Tumorzellen indifferent; die differenzierten Elemente sind nach den Angaben der Literatur und eigenen Untersuchungen im allgemeinen als gliös anzusprechen, während Neuroblasten bisher nicht nachgewiesen werden konnten.

Auf die Bewertung der echten Rosetten als Analoga der Stäbchen und Zapfen und damit Ausdruck einer Differenzierung in Richtung der Nervenzelle kann hier nicht näher eingegangen werden. Die Frage, ob diese Bildungen Stäbchen- und Zapfenzellen oder polare Spongioblasten, vergleichbar etwa den MÜLLERSchen Zellen, vorstellen, ist dabei im Hinblick auf die Histogenese der Retina von geringem Wert, da die Stäbchen und Zapfen vom Medullarepithel, welches die Augenblase auskleidet, abstammen und dem Ependym nahe verwandt sind.

Die Frage, ob es in Retinatumoren auch zu einer Differenzierung in neuroblastischer Richtung kommt, steht also noch offen. Die manchmal zu beobachtenden neuroblastenähnlichen Elemente, wie wir sie im Primärtumor des 1. Falles näher beschrieben haben und welche wir auch bei der Durchsicht eines großen Materials gelegentlich beobachten konnten, sind zwar den Vorstufen der Neuroblasten, bzw. gewissen Medulloblasten, wie sie von FÖRSTER und GAGEL an Gangliocytomen beschrieben worden sind, sehr ähnlich. Sie stimmen auch in ihrer Kernstruktur weitgehend mit den multipolaren Zellen der Ganglienzellschicht der Retina überein. Solange jedoch der Nachweis von einwandfreien Neuroblasten nicht gelungen ist, können derartige Elemente auch nicht als Vorstufen angesprochen werden. Trotzdem sei auf diesen abweichenden Zelltyp hingewiesen, da es nicht ausgeschlossen erscheint, daß hier ein Ansatz zur Ausdifferenzierung in neuroblastischer Richtung vorliegt.

Zusammenfassung.

1. Sieben Fälle von Retinoblastom mit extraoculären Metastasen werden anatomisch beschrieben. Darunter finden sich 3, bei welchen eine ausgedehnte hämatogene und lymphogene Aussaat vorzüglich im Skeletsystem aufgetreten war. Die Differenzierung der intrabulbären Primärtumoren ist unterschiedlich; sog. echte Rosetten fanden sich nur in einem Fall. Die Hauptmasse der Zellen ist in allen intrabulbären Primärgeschwülsten undifferenziert.

2. Das Vorkommen palisadenartiger Zellanordnungen und Pseudorosettenbildungen auch in den Metastasen unabhängig vom präformierten Gewebe zeigt, daß es sich hierbei um charakteristische tumoreigene Strukturen handelt, welche als atavistische Tendenzen des embryonalen Medullarepithels, von welchem sich diese Tumoren ableiten, angesehen werden können.

3. Das Vorkommen von polaren Spongioblasten in den Metastasen ebenso wie im Primärtumor läßt keinen Zweifel, daß es sich um tumor-eigene Elemente handelt, welche Ausdruck einer Differenzierung in glöser Richtung sind.

4. Es wird auf gleichzeitig im Primärtumor vorkommende Zellen hingewiesen, welche den Vorstufen von Neuroblasten ähnlich sind.

5. Histogenetisch kann man derartige Retinoblastome (unter Ausschluß von Retinatumoren mit sog. echten Rosetten) von embryonalen Retinazellen ableiten, welche Differenzierungspotenzen in glioblastischer Richtung besitzen. Eine Differenzierung in neuroblastischer Richtung ist nicht gesichert.

6. Die besondere Neigung des Retinoblastoms, in das Knochensystem zu metastasieren, ist der Anlaß, auf die weitgehende histologische Ähnlichkeit der Metastasen gewisser Retinoblastome mit dem Ewing-Sarkom hinzuweisen.

Literatur.

- ASCUNE: *Annales d'Ocul.* **1905**, 85. — BAILEY and CUSHING: *Arch. of Neur.* **14**, 192. — Die Gewebsverschiedenheit der Hirngliome. Jena: Gustav Fischer 1930. — BECK: *Virchows Arch.* **308** (1942). — BORAK: *Arch. klin. Chir.* **172**, 301 (1932). — CATTANEO: *Zit. GRINKER.* — COLVILLE and WILLIS: *J. of Path.* **9**, 421 (1933). — DEJEAN, CH.: *Arch. d'Ophthalm.* **51**, 257 (1934); **53**, 96 (1936). — EWING: *Neoplastic Diseases*, 3. Aufl. Philadelphia u. London 1928. — FALVALORE: *Klin. Mbl. Augenheilk.* **100**, 577 (1938). — FISCHER: *Zbl. Path.* **29** (1918). — FLEXNER, S.: *Bull. Hopkins Hosp.* **2**, 115. — FOERSTER u. GAGEL: *Z. Neur.* **141**, 797 (1932); **142**, 507 (1932); **145**, 29 (1933). — GAGEL, O.: *Z. Neur.* **161**, 69 (1938). — GINSBERG: *Zit. bei ZEISS.* — GRAEFKE, v.: *Graefes Arch.* **10**, H. 1, 216. — GREEF: *Dtsch. med. Wschr.* **1896**. — ORTHS *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, Bd. II/1, S. 404. — GRINKER, R.: *Arch. of Ophthalm.* **5**, 920 (1931). — HERZOG, GG.: *Handbuch der Pathologie*, Bd. IX/5. — JAFFE, MORRIS: *Arch. of Ophthalm.* **12**, 319 (1934). — LEBER: *Handbuch der Augenheilkunde*, 2. Aufl., Bd. VII, S. 1738. — LAUCHE: *Virchows Arch.* **257**, 751 (1925). — *Verh. dtsch. path. Ges.* (20. Tgg) **1925**. — MARCHESANI: *Arch. Augenheilk.* **103**. — MAWAS: *Bull. Soc. Ophtalm. Paris* **37**, 512 (1924). — *Ref. Zbl. Augenheilk.* **15**, 68 (1926). — *Traité d'Ophtalm.* **5**, 623. — McLEAN: *Arch. of Ophtalm.* **18**, 255 (1937). — MUNOZ URRÁ: *Graefes Arch.* **112**, 133 (1923). — OESER: *Fortschr. Röntgenstr.* **59**, 69 (1939). — OSTERTAG: *Hirngewächse*. Jena: Gustav Fischer 1936. — Raumford. Prozesse. Stuttgart: Ferdinand Enke 1941. — PARSONS: *Zit. bei ZEISS.* — PENFIELD: *Arch. of Neur.* **26**, 745 (1931). — PICHLER: *Z. Augenheilk.* **3**, 570 (1900). — PIMENTEL: *Zbl. Augenheilk.* **39**, 622. — REDSLOB: *Zit. bei ZEISS.* — REEDER: *Ophthalmic Rec.* **23**, 79 (1914). — RIBBERT: *Virchows Arch.* **225**, 195 (1918). — ROMAN: *Beitr. path. Anat.* **53** (1912). — ROUSSY and OBERLING: *Arch. of Neur.* **27**, 1281 (1932). — SCHAPER: *Arch. Entw.mechan.* **5**, 81 (1897). — SCHIECK: *Handbuch der Augenheilkunde*, Bd. V, S. 594. 1930. — *Handbuch der Pathologie*, Bd. XI, S. 674. — SUSMAN, W.: *Brit. J. Ophthalm.* **1938**, S. 723. — TREACHER u. COLLINS: *Zit. BAILEY u. CUSHING.* — VIRCHOW: *Die krankhaften Geschwülste*, Bd. II/1, S. 151—159. — WARDROP: *Zit. LEBER.* — WEHRLI: *Graefes Arch.* **71**, 504. — WILLIS, R. A.: *Amer. J. Path.* **16**, 317 (1940). — WINTERSTEINER: *Das Neuroepithelioma retinae*. Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1897. — ZEISS: *Graefes Arch.* **117** (1926). — ZÜLCH: *Zbl. Neurochir.* **1939**. — *Arch. f. Psychiatr.* **112**, 343 (1940). — *Die Hirngeschwülste*. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1951.

Dr. H.-Fr. PAARMANN, Tübingen, Universitäts-Nervenklinik.