

Abwandlungen des Gewebsbildes der Neurinome im elektronenmikroskopischen Bild

F. MATAKAS und J. CERVÓS-NAVARRO

Institut für Neuropathologie im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. J. CERVÓS-NAVARRO)

Eingegangen am 7. Februar 1969

Electron Microscopic Studies of Tissue Alterations in Type B Neurinomas

Summary. Antoni type B areas of 11 neurinomas were examined with an electron microscope. The ultrastructure of this tissue form proved that the type B neurinoma results from degenerative changes of type A tissue. The degenerative character of type B cells is indicated (i) by cytoplasmic organelles and (ii) by changes of the cyto-structure which are caused by the loss of lamellar systems, giving the individual cell a more rounded profile. Consequently, (iii) the intercellular space becomes wider and its content modified. Single cells may lie isolated within a wide intercellular space, which may be filled with an amorphous mass. Under the light microscope this arrangement appears as a reticular formation. — A comparison between the results of studies with light and electron microscopes revealed that what is usually called „hyaline“ is in fact an intercellularly deposited amorphous material derived from basement membranes. The reticulin-like fibres observed after silver impregnation are usually basement membranes enveloping the tumour cells and their processes.

Zusammenfassung. Die Gewebsveränderungen des Neurinoms, die unter den Typ B (ANTONI) fallen, wurden bei 11 Tumoren elektronenmikroskopisch untersucht. Der Gewebs-typ B entsteht aus den fibrillär-fasciculären Gewebsformen durch degenerative Veränderungen. Dafür sprechen drei Faktoren: 1. Die cytoplasmatischen Organellen. 2. Die Umwandlung der Cytoarchitektur, die durch eine Abrundung der Zellen und weigehenden Verlust der membranösen Systeme charakterisiert ist. 3. Die Veränderung von Form und Inhalt des Inter-cellularraumes. Bei der sogenannten retikulären Struktur des Gewebes liegen einzelne Zellen isoliert in einem weiten Intercellularraum, der von einer unstrukturierten Zwischensubstanz ausgefüllt sein kann. — Ein Vergleich der licht- und elektronenmikroskopischen Befunde zeigte, daß das „Hyalin“ der Neurinome in enger Beziehung zu den Basalmembranen steht. Die durch Silberimpregnation darstellbaren retikulinähnlichen Fasern entsprechen den Basal-membranen, die die Zellfortsätze umhüllen.

Das lichtmikroskopische Bild der Neurinome bildet in den Gewebsarealen vom Bautyp A Strukturen aus, von denen ANTONI (1920) urteilte, daß sie „absolut pathognomonisch“ zu sein scheinen. Daß deren Konstruktionsprinzip auch elektronenmikroskopisch einen für das Neurinom spezifischen Charakter hat und einen sicheren Rückschluß auf die Histogenese des Neurinoms erlaubt, haben wir in einer ersten Arbeit zeigen können (CERVÓS-NAVARRO, MATAKAS u. LAZARO, 1968). Darum soll das Problem der Histogenese des Neurinoms in dieser Arbeit nicht diskutiert werden. Es wird vielmehr vorausgesetzt, daß es sich dabei um einen Tumor der Schwannschen Zellen handelt.

Die weniger spezifischen Gewebsanteile vom Typ B besitzen meist den größeren Umfang innerhalb des Tumors. Für eine Untersuchung der Ultrastruktur dieser Gewebsform, deren Ergebnisse im folgenden mitgeteilt werden sollen, ergeben sich

darum folgende Fragen: 1. Welche Ultrastruktur liegt dem Gewebsbild vom Typ B, im wesentlichen also dem retikulären Aufbau, zugrunde? 2. Wenn, wie behauptet, die retikulären Gewebsstrukturen aus den fibrillären entstehen, wie geht diese Transformation vonstatten? — Es wird sich 3. zeigen, daß am Beispiel des Neurinoms eine Korrelation zwischen licht- und elektronenmikroskopischen Befunden einige Folgerungen für die Spezifität und Bedeutung bestimmter lichtmikroskopisch erkennbarer Strukturen erlaubt.

Material und Methoden

Untersucht wurden 7 Kleinhirnbrücken- und 4 Rückenmarksneurinome. Über die Präparation dieses Materials haben wir in der oben zitierten Arbeit berichtet. Um die elektronenmikroskopisch untersuchten Areale auch nach den lichtmikroskopisch gültigen Kriterien sicher klassifizieren zu können, wurden von den Eponblöcken Semidünnabschnitte ($\text{ca. } 1-2 \mu \times 1 \text{ mm}^2$) hergestellt und mit Silbermethenamin, Rutheniumrot, Azan, Toluidinblau und der Hale-Reaktion (MATAKAS, 1969) gefärbt.

Lichtmikroskopische Befunde

Alle Neurinome enthielten Bezirke vom Bautyp A und B. Dem Typ A wurden diejenigen Areale zugeordnet, die durch ihre fibrillär-fasciculäre Struktur gekennzeichnet sind. Zum Typ B rechneten wir mit ANTONI einmal die Gewebsbezirke, die noch sehr zellreich, jedoch von zahlreichen, sehr kleinen Erweiterungen des Interzellularraumes durchsetzt sind, wobei die Zellkerne ein mehr rundliches Profil haben, sodann die eigentlich retikulären Areale, die aus einem feinen, relativ weitmaschigen Netz von Zellfortsätzen bestehen.

Nach guter Fixation ist das Bild im Semidünnabschnitt ein etwas anderes als im Paraffinschnitt. Ein weiter Interzellularraum findet sich mit nur geringen quantitativen Unterschieden in beiden Gewebstypen. Die retikulären Gewebsareale lassen sich aber durch das Fehlen der fibrillären Zellformation gut identifizieren. Daneben sieht man Areale mit abgerundeten Zellen, die einen breiten Cytoplasmasaum besitzen. Entweder fehlt dann ein interzellulärer Raum oder er ist mit einer homogenen, stark eisenbindenden Masse erfüllt.

Das Gewebe des Neurinoms ist von sehr feinen Kollagenfasern, die fast jede einzelne Zelle zu umgeben scheinen, durchsetzt. Mit Ausnahme von 2 der untersuchten Tumoren, wo breite Kollagenbündel einen großen Raum einnehmen, war es aber nur an wenigen Stellen zu einer stärkeren Proliferation des kollagenen Bindegewebes gekommen. — Mit Silbernitrat lassen sich Fasern imprägnieren, die nach ihrer Struktur und Imprägnationseigenschaft den Retikulinfasern gleichen. Sie liegen besonders dicht in den fibrillären Gewebsarealen, wo sie der Richtung der Zellzüge folgen und oft ein Vielfaches so lang wie eine Zelle sind. — Sehr typisch für das Neurinom ist die große Menge hyaliner Substanzen. Sie liegt innerhalb der fibrillären Areale zwischen den auseinandergedrängten, aber noch parallel verlaufenden Zellen oder in kleineren, fast zellkernfreien Plaques, in größeren, nur von einzelnen schmalen Zellkernen durchsetzten Arealen, die im Gewebe als breite Seen oder Bänder liegen, und schließlich perivasculär. Mit der van Gieson-Färbung kann man in diesen hyalinen Arealen eine gelbe, fibrilläre oder unstrukturierte Grundsubstanz und unterschiedlich viele, schmale oder breite Kollagenfasern unterscheiden.

In umschriebenen Arealen der retikulären Gewebsteile, besonders in der Nähe von Gefäßen, finden sich immer wieder kleine Fetteinschlüsse, die, wie sich schon lichtmikroskopisch erkennen läßt, intracellulär gelegen sind. Im Semidünnabschnitt erscheinen sie nach Behandlung mit organischen Lösungsmitteln oft als optisch leere Vakuolen. Größere Fettvakuolen waren in den Tumoren nicht zu beobachten. — Die zahlreichen Gefäße der Neurinome sind mitunter ektatisch und besitzen häufig verdickte Wände, die aus einer sehr feinfaserigen, eosinophilen Substanz bestehen. Perivasculär ist die Hale-Reaktion meist sehr stark positiv. Einer der Tumoren enthielt regelrecht angiomartige Partien.

Elektronenmikroskopische Befunde

Die elektronenmikroskopischen Merkmale des Neurinomtyps B betreffen alle Komponenten, die eine Gewebsstruktur überhaupt ausmachen: die Cytoarchitektur, die ihrerseits durch die Gestalt der Zellindividuen bedingt ist, den Inhalt des interzellulären Raumes und schließlich Art und Form der cytoplasmatischen Organellen.

Die *Zellkerne* der Gewebsareale vom Typ B haben meist ein rundes Profil und gelegentlich Plasmavaginationen (Abb. 1). Das *Cytoplasma* ist bei den abgerundeten Zellen breiter als bei den Zellformen mit membranösem System und enthält im Gegensatz zu diesen Zellen oft auffallend viel cytoplasmatische Organellen (Abb. 1).

Mitochondrien, die unterschiedliche Größe haben können, sind spärlich vorhanden. Sie sind gelegentlich unter Verlust fast jeder Innenstruktur stark aufgetrieben (Abb. 2). Das meist *granuläre endoplasmatische Reticulum* ist mäßig entwickelt, manchmal von einer elektronendichten Masse aufgetrieben oder auch vakuolig erweitert. Die Zahl der *freien Ribosomen* ist in der Regel gering. In 3 Fällen beobachtete man in einigen Tumorzellen zirkuläre, in konzentrischen Schichten angeordnete Schläuche, die ihrem Aussehen nach dem *agranulären endoplasmatischen Reticulum* gleichen. *Golgizonen* sind häufig; oft erkennt man auf dem Querschnitt neben den Schläuchen zahlreiche Golgivesikel (Abb. 3, 4), die, wie auch die Sacculi, stark erweitert sein können. Cytoplasmatische Filamente sind in manchen Fällen sehr gut sichtbar und in mäßiger Menge vorhanden (Abb. 4). Haufen von Glycogengranula fanden sich in einzelnen Zellen dreier Tumoren (Abb. 7).

Der Organellenreichtum der abgerundeten Zellen ist im wesentlichen durch die zahlreichen *Vesikel* bedingt, von denen sich 3 Formen unterscheiden lassen. Einmal Bläschen mit einem Durchmesser von ca. 100 nm, die fast immer eine mäßig elektronendichte Substanz enthalten und von einer einfachen Membran umgeben sind (Abb. 4). In der Regel findet man sie in abgerundeten Zellen, und zwar entweder im Cytoplasma verstreut oder auch an den Plasmamembranen aufgereiht, wobei eine Öffnung zum Intercellularraum bestehen kann. Während sehr viele Zellen ganz erfüllt von ihnen sind, enthalten andere keine. — Eine zweite Art von Vesikel hat eine Größe von 50—200 nm, ist elektronenoptisch völlig leer und findet sich nur selten. Sie kommt aber, wenn überhaupt, gehäuft vor. Meist liegen die einzelnen Bläschen an einer Stelle der Zellperipherie oder auch in einer Ausbuchtung des Cytoplasmas in größeren Haufen beisammen. Von einer gemeinsamen Außenmembran umschlossen erscheinen sie gelegentlich auch im interzellulären Raum. — Die dritte Art, mit einem konstanten Durchmesser von ca. 80 nm, hat eine relativ dicke und sehr fein granuliert erscheinende Außenmembran. Die Vesikel dieser Art kommunizieren gelegentlich mit dem Intercellularraum, wobei sich ihre Membran mit der Plasmamembran verbindet. Sie kommen immer vereinzelt vor, und zwar im Gegensatz zu den obengenannten Arten ebenso in den Zellen des Typs A wie B. Die erste Art der Vesikel fand sich in 7 der untersuchten Tumoren; 1 davon enthielt auch Vesikel der zweiten Art, 4 auch der dritten. 1 Tumor enthielt nur Vesikel der zweiten und dritten Art.

Bei allen Tumoren erschien das Cytoplasma zahlreicher Zellen, besonders in den Arealen, die durch eine Erweiterung des Intercellularraumes gekennzeichnet

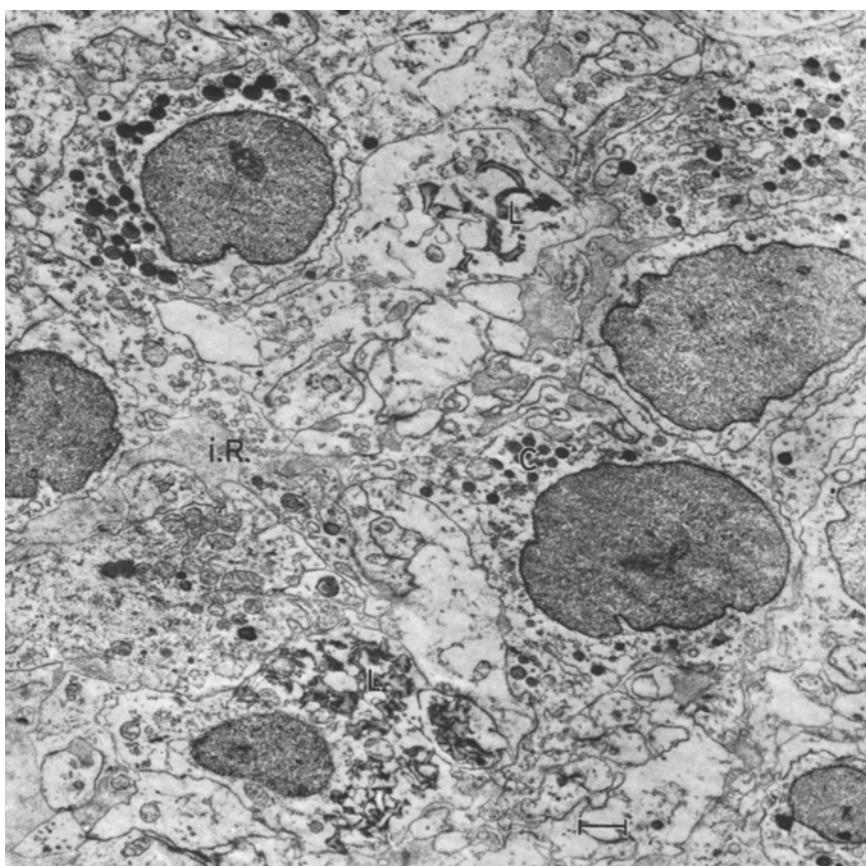


Abb. 1. Neurinomzellen mit nur wenigen Cytoplasmafortsätzen. Der interzelluläre Raum (*i. R.*) ist an einigen Stellen erweitert und mit einer amorphen Substanz gefüllt. Zahlreiche Cytosomen (*C*) und Lipoideinschlüsse (*L*)

sind, stark vakuolisiert (Abb. 2). Meist handelte es sich dabei um aufgetriebene Mitochondrien, Golgischläuche oder -vesikel oder Zisternen des endoplasmatischen Reticulums. In den nicht seltenen, extremen Fällen, wo man kaum noch eigentliches Cytoplasma sieht, ist eine Zuordnung dieser Vakuolen, die elektronenoptisch immer leer sind, von nur einer einfachen Membran begrenzt werden und einen Durchmesser von 1μ und mehr haben können, zu einer Zellorganelle nicht möglich.

In umschriebenen Gewebsarealen enthielten einige Zellen von 4 Tumoren gehäuft Lipoidtropfen, die entweder perinuklear an einer breiteren Stelle des Cytoplasmas oder auch bipolar auf zwei gegenüberliegenden Seiten der Zelle liegen (Abb. 4). Sie haben ein tintenklecksartiges Profil, keine Innenstruktur und sind zur Peripherie von einem schmalen Verdichtungssaum begrenzt. Obwohl sie keine wirklichen Membranen besitzen, kommt es auch bei enger Lage mehrerer dieser Lipoidtropfen nicht zu einer sichtbaren Konfluation. Eine andere Erscheinungsform von Lipoideinschlüssen, die in einem Tumor zu beobachten war, besitzt ein

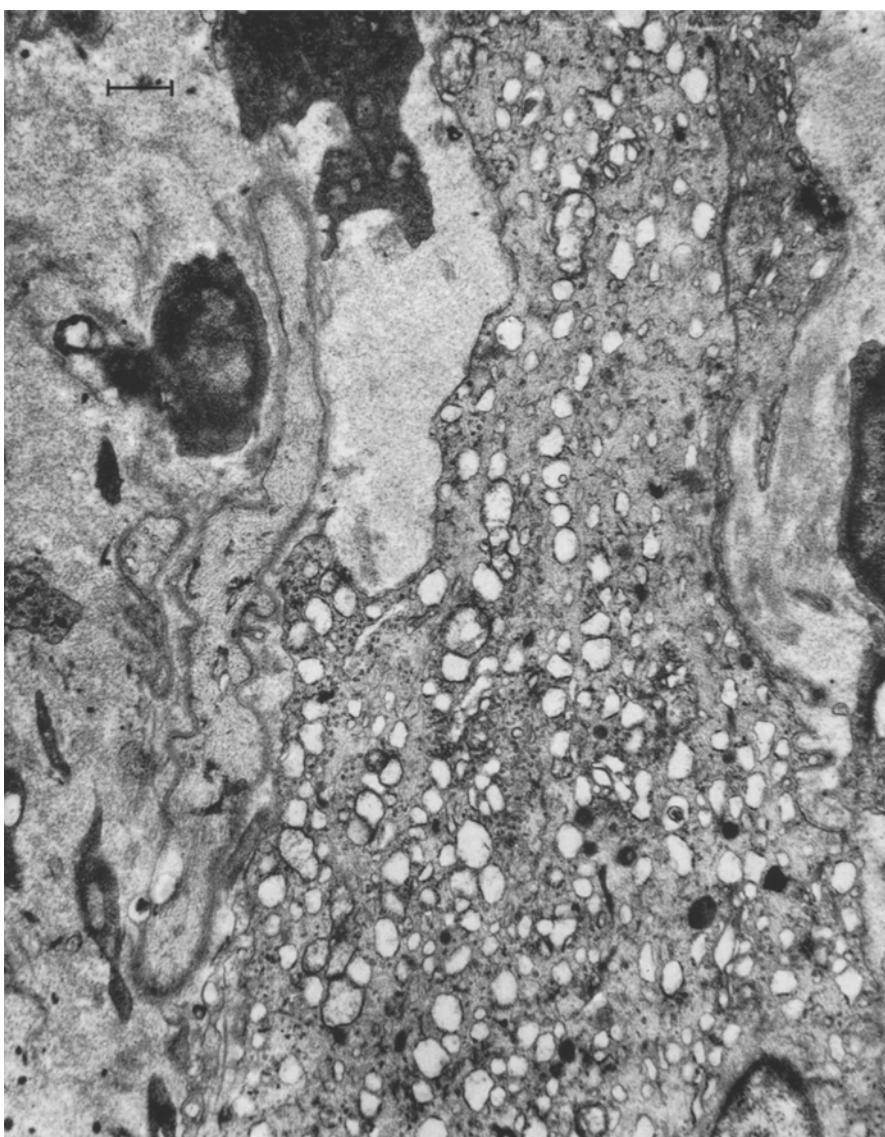


Abb. 2. Zahlreiche Vakuolen, z. T. als Mitochondrien erkennbar, im Cytoplasma einer Neurinomzelle. Im interzellulären Raum Basalmembranen, Fibrillenbündel und eine amorphe Substanz

mehr oder weniger rundes Profil mit fein gezacktem Rand. Auch diese Einschlüsse haben keine Membran, sondern nur eine Verdichtungszone am Rand und konfluieren nicht. Sie befinden sich in den gleichen Gewebsbezirken wie die Einschlüsse der ersten Art, doch meist in größerer Zahl innerhalb einer Zelle. Ihre Anordnung und Struktur ist identisch mit den oben beschriebenen, im Semidünnschnitt erkennbaren osmiophilen cytoplasmatischen Gebilden. In 2 Tumoren waren daneben gelegentlich Myelinfiguren zu erkennen.

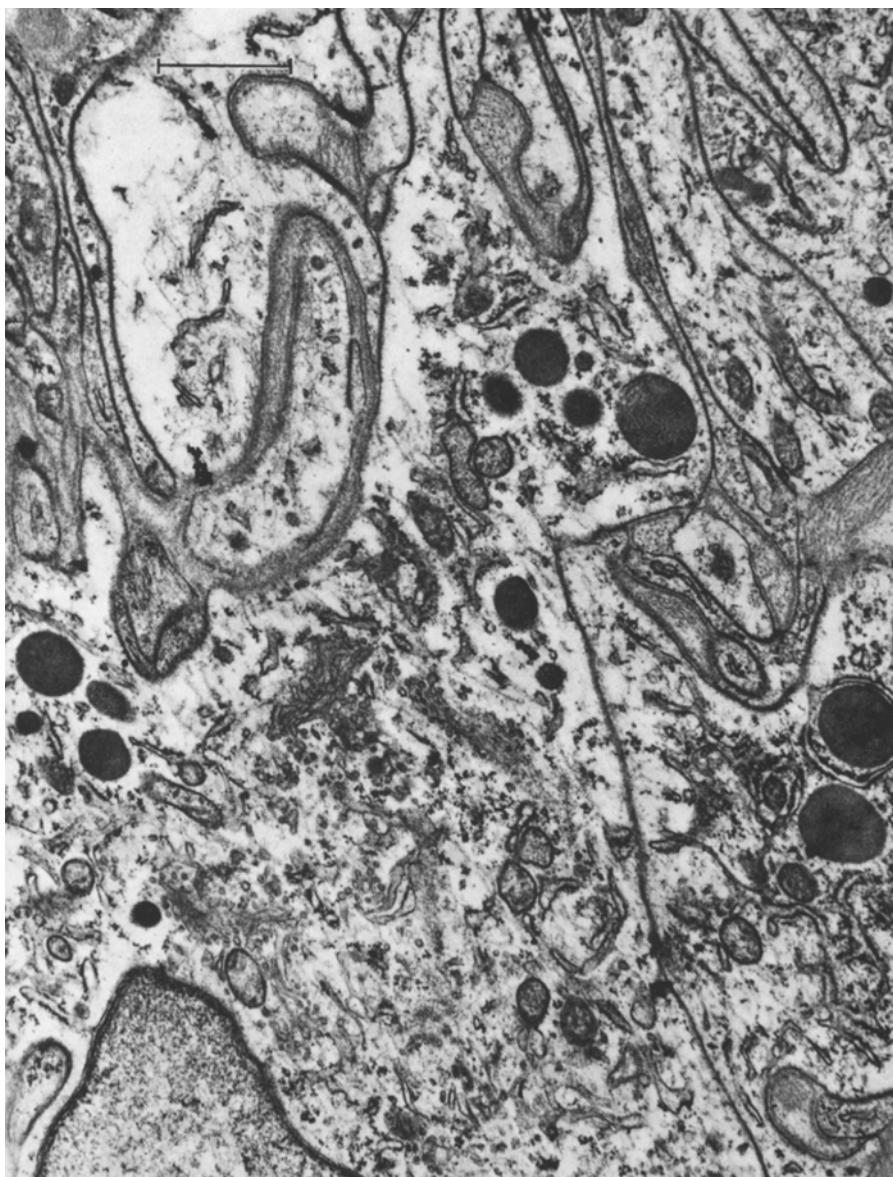


Abb. 3. Neurinomzellen mit nur wenigen Fortsätzen. Die Golgizonen erscheinen im Querschnitt vesikulär. Große Cytosomen

Sehr auffallend ist die große Zahl der Cytosomen, die sich in allen Tumoren finden (Abb. 1—3) und in den reticulären Arealen gehäuft vorkommen. Ihr Durchmesser beträgt 200—300 nm, gelegentlich auch wesentlich mehr (Abb. 6). Das Profil ist fast immer rund. Im Gegensatz zu den Lipoidtropfen werden sie von einer einfachen, nicht überall deutlich erkennbaren Außenmembran umgeben. Manchmal enthalten sie heller oder dunkler erscheinende, runde Einschlüsse. Sie



Abb. 4. Neurinomzellen mit Lipoideinschlüssen. Der Ausschnitt links oben zeigt die polare Anordnung der mehr rundlichen Lipoideinlagerungen. Zahlreiche cytoplasmatische Vesikel und Filamente (Fixierung nur mit OsO₄)

kommen gar nicht selten auch in den Zellen der Gewebsareale vom Typ A vor und liegen sowohl im Perikaryon als auch ziemlich peripher in cytoplasmatischen Fortsätzen (Abb. 6). — 2 Tumoren ließen auf einigen Bildern darüber hinaus

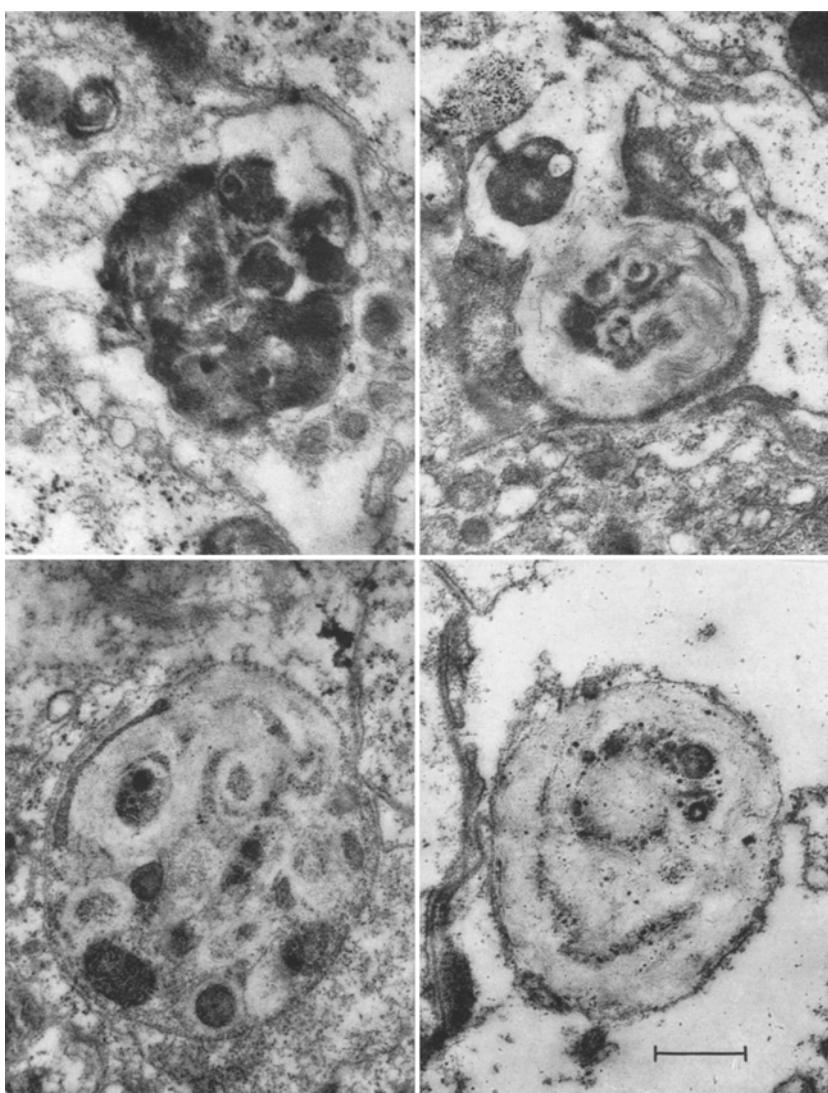


Abb. 5. Verschiedene Entwicklungsstadien von Phagosomen. Die Endvergrößerung aller vier Bilder ist gleich

Phagosomen erkennen, die fast immer in der Nachbarschaft von Cytosomen liegen (Abb. 5). Bei einem Durchmesser von 2—5 μ scheinen sie aus einer Anhäufung von kleinen, im Elektronenstrahlbild helleren oder dunkleren Kugeln zu bestehen. In deren Nähe sieht man manchmal kugelige Gebilde gleicher Größe, die, membranlos, bis auf wenige konzentrische, oft sichelförmige Schichten oder nur noch wenige, dunkel erscheinende Innenkugeln, aus einem homogenen, fast konzentrisch geschichteten Material bestehen. Manche Formen haben fast jede Innenstruktur verloren und liegen als kreisrunde Aufhellungen im Cytoplasma.

Die Gestalt der Zellen in den Gewebsteilen vom Typ B ist gegenüber den fibrillären Arealen vor allem dadurch gekennzeichnet, daß die *cytoplasmatischen Fort-*

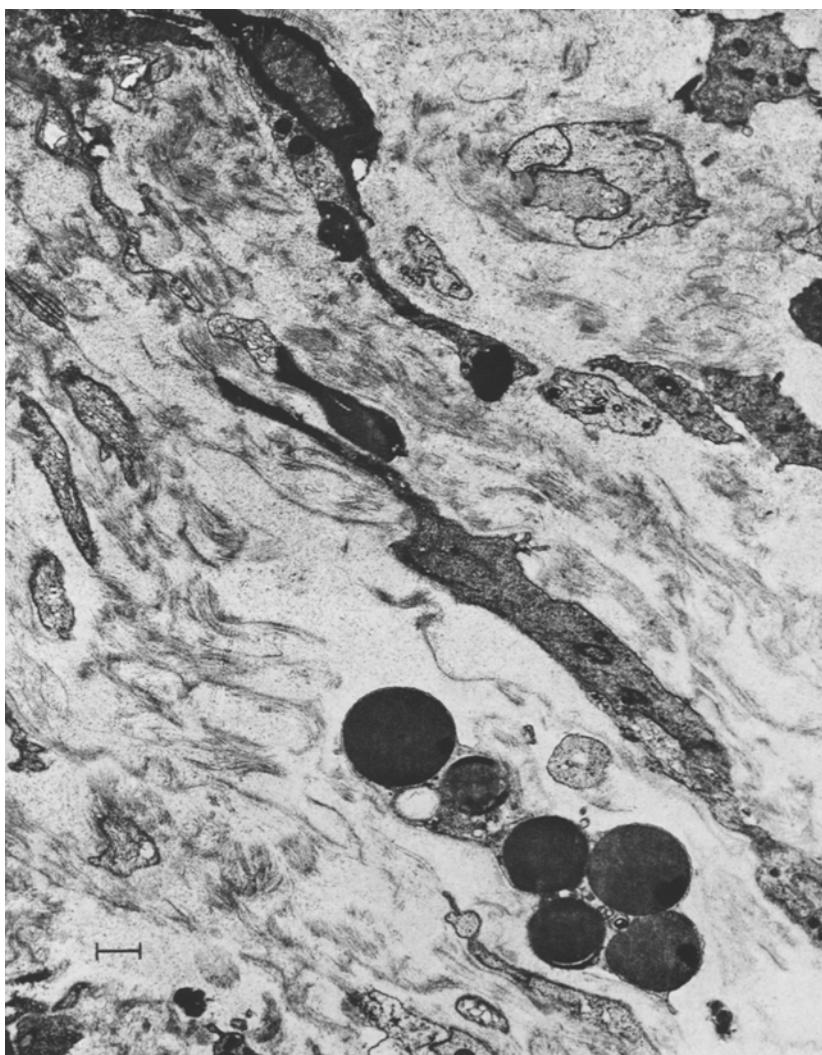


Abb. 6. Cytoplasmatische Fortsätze verschiedener Zellformen in einem weiten Intercellularraum, der amorphes Material und Fibrillenbündel enthält. Die Zellen werden z. T. noch von Basalmembranen umgeben. Im unteren Teil große Cytosomen in einem Zellfortsatz. Am oberen Bildrand erkennt man eine periodische Struktur, die aus der Parallelage rung von Kollagenfibrillen entsteht

sätze einen viel geringeren Kontakt miteinander haben. Dabei sind sie überwiegend gestreckt und liegen als schmale Inseln innerhalb der sie umgebenden interzellulären Substanz (Abb. 7). In diesen Fällen ist der Flächenanteil, den der intercelluläre Raum auf den Übersichtsbildern einnimmt, etwa so groß wie der der cellulären Elemente. Im weiteren Verlauf dieses Prozesses runden sich die Zellen ab, haben schließlich nur noch wenige Fortsätze und ein größeres Perikaryon (Abb. 3, 4). In anderen Gebieten ist dagegen der intercelluläre Raum bis auf einen schmalen Spalt, der sich öfter zu einem kleinen See erweitert, verkleinert (Abb. 1).

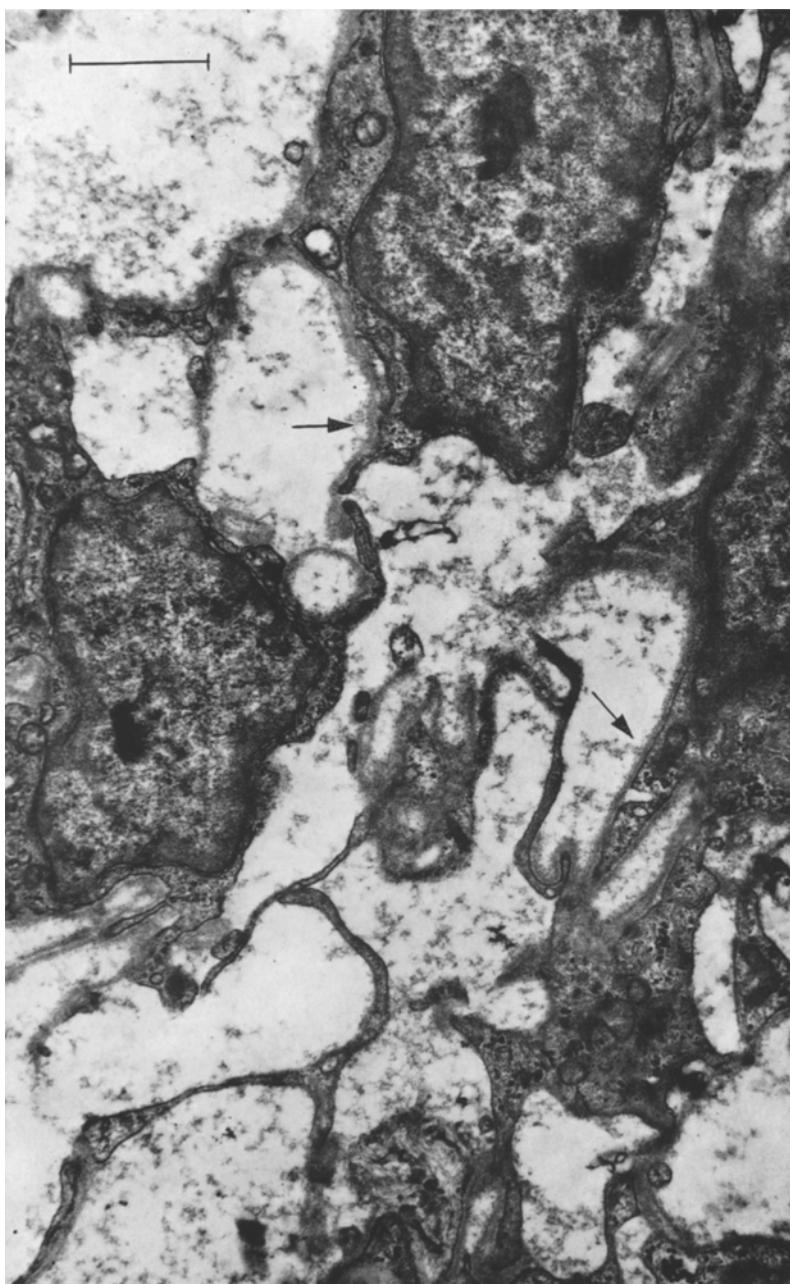


Abb. 7. Neurinomzelle, deren cytoplasmatische Fortsätze gestreckt sind. Man erkennt die Auflösung der Basalmembran in amorphes Material. Die Zelle rechts unten enthält Glykogen
(Aufn.: K. HERTZSCH)

Auch hierbei sind die Zellen rund und besitzen nur noch wenige Fortsätze. In beiden Fällen ist aber von einem flächenumhüllenden Wachstum nur noch selten etwas zu erkennen.

In den Gebieten, wo die Zellfortsätze kaum noch einen sichtbaren Kontakt miteinander haben, sieht es häufig so aus, als sei es der Inhalt des Intercellularraumes, der den dazwischenliegenden interzellulären Spalt vergrößert und schließlich die Verzahnung der einzelnen Lamellen gesprengt hat. Die Menge der Basalmembranen ist dementsprechend in den Arealen am größten, die der Zellstruktur nach noch zum Typ A gehören, aber schon einen sehr weiten Intercellularraum haben. Doch ist er andererseits in den Gewebsbezirken vom Typ B nur selten überwiegend von Basalmembranen ausgefüllt; vielmehr verringert sich ihre Menge oft relativ und absolut. Zunächst umgibt noch eine einschichtige Basalmembran die Tumorzellen (Abb. 7), schließlich aber ist auch diese häufig nicht mehr vorhanden (Abb. 4). Der interzelluläre Raum ist dann entweder mit einem amorphen Material gefüllt oder erscheint, besonders in seinen zentralen Anteilen, elektronenoptisch weitgehend leer. Auch dort, wo die Zellen noch Reste des fibrillären Aufbaus erkennen lassen oder aber ganz abgerundet in einem engen Zellverband, der nur kleine Erweiterungen frei läßt, beieinanderliegen, ist der interzelluläre Raum meist mit einer feinflockigen Substanz gefüllt (Abb. 1), die sich im übrigen auch perivasculär in größeren Mengen findet.

Die *Kollagenfibrillen* liegen in sehr kleinen Bündeln oder auch isoliert oft unmittelbar neben den Plasmamembranen. Nur in 2 Tumoren fanden sich einzelne umschriebene Regionen, wo sie, in breiteren Bündeln geordnet, den gesamten interzellulären Raum einnahmen. In den kleineren Bündeln sind die einzelnen Fibrillen manchmal parallel gelagert, so daß sie ein Band mit einer Periodizität von ca. 75 nm bilden (Abb. 6). Sie ähneln auf diese Weise den periodischen Filamentbündeln, die aber in den Gewebsarealen vom Typ B ansonsten kaum zu beobachten sind. Eine andere Art von Fibrillen hat einen wesentlich geringeren Durchmesser als die Kollagenfasern und läßt keine Periodizität erkennen. Meist liegen mehrere dieser Fibrillen nebeneinander und bilden auf diese Art kurze Stränge, die in dem erweiterten Interstitium, oft auch in der amorphen interzellulären Substanz verstreut sind (Abb. 6).

Neben der typischen Zellform der fibrillären und reticulären Areale gibt es eine zweite Art von Zellen, die in allen Gewebsteilen sehr vereinzelt vorkommt. Sie besitzt nur wenige Fortsätze und vor allem keine Basalmembran. An ihrem gut entwickelten endoplasmatischen Retikulum, dem heller erscheinenden Cytoplasma und weil sie nie auch nur Ansätze eines flächenumhüllenden Wachstums zeigt, ist sie leicht als Fibroblast zu erkennen. Keine Basalmembran besitzen ferner die Zellen, die sich zwischen den breiten Kollagenmassen finden, die überdies durch ihre kurzen, eckigen Zellfortsätze und charakteristisch dunkel erscheinendes Cytoplasma auffallen (Abb. 6).

Diskussion

Die Beziehungen zwischen den zwei Gewebsformen des Neurinoms wurden, seitdem man wußte, daß sie nur einer Tumorart zuzuordnen sind (HENSCHEN, 1915; ANTONI, 1920), lange diskutiert, ohne daß mit den Mitteln der Lichtmikroskopie ein sicherer Aufschluß über die morphologischen Zusammenhänge beider Gewebsformen zu erhalten gewesen wäre (STOCHDRPH, 1965). Die elektronenmikroskopischen Arbeiten über das Neurinom haben dieses Problem bisher nicht thematisiert (LUSE, 1960; BARTON, 1962; GRUNER, 1960; PINEDA, 1964a;

PINEDA, 1964 b; HILDING u. HOUSE, 1965; PINEDA, 1965; WECHSLER u. HOSSMANN, 1965; WAGGENER, 1966; POIRIER u. ESCOUROLLE, 1967; POIRIER, ESCOUROLLE u. CASTAIGNE, 1968).

Unsere elektronenmikroskopischen Befunde zeigten dagegen sehr deutlich, daß die Gewebsmerkmale, die den Typ B auszeichnen, sämtlich degenerativer Art sind. Dieses gilt sowohl für den histologischen Aufbau (a) als auch für die cytologischen Merkmale (b) dieser Gewebsareale.

a) Von pathologischen Veränderungen läßt sich nur sprechen, wenn ein Normalzustand des Organgewebes oder der Zelle bekannt ist. Dabei hat als Normalzustand derjenige zu gelten, in dem das biologische Objekt seine spezifische Funktion innerhalb der nächstgrößeren organisatorischen Einheit erfüllt. Degenerativ heißen die Veränderungen, wenn diese spezifische Funktion verlorenginge, ohne daß Ersatzfunktionen an ihre Stelle treten. Bei den Neoplasmen gelten diese Verhältnisse analog. Im Falle des Neurinoms sind wir in der Lage, eine gewebsspezifische Pseudofunktion der einzelnen Zellen innerhalb des Rahmens, der durch die organoide Struktur des Neurinoms gegeben ist, am Gewebs- und Zellbild zu erkennen. Nur darum lassen sich auch morphologisch Degenerationszeichen als solche bestimmen. Weil das flächenumhüllende Wachstum des Neurinoms überdies einen Hinweis auf das Ursprungsgewebe des Neurinoms gibt, nämlich die Schwannsche Zelle, müssen die membranösen Systeme als der morphologische Ausdruck einer Zell- und Funktionsdifferenzierung betrachtet werden (CERVÓS-NAVARRO, MATAKAS u. LAZARO, 1968).

Der degenerative Charakter des Gewebstyps B ist ultrastrukturrell an der Auflösung der membranösen Systeme zu erkennen. Es kommt zur Abrundung des Zellprofils, zu einem dem Grade nach unterschiedlichen Verlust der cytoplasmatischen Fortsätze und in der Regel gleichzeitig zu einer mäßigen Vergrößerung des interzellulären Raumes. Oft geht die Auffächerung der cytoplasmatischen Lamellen einher mit einer Vermehrung der interzellulären Substanz, das sind vor allem die Basalmembranen. In Parallelität zu den elektronenmikroskopischen Bildern, wo die gegenseitige Umhüllung der cytoplasmatischen Fortsätze schon nicht mehr erkennbar und die Menge der interzellulären Basalmembranen am größten ist, läßt sich in den fibrillären Arealen, die lichtmikroskopisch schon ein Auseinanderweichen der Zellen erkennen lassen, die dichteste Konzentration von Zwischensubstanzen nachweisen (RISCH u. MATAKAS). Da in allen interzellulären Räumen, die schon eine gewisse Größe erreicht haben, die an den Zellrändern noch erkennbare Basalmembran zum Zentrum des interzellulären Raumes hin einer amorphen Grundsubstanz Platz macht, muß man annehmen, daß die Basalmembranen selbst die Quelle für die verschiedenen Formen dieser amorphen Grunsubstanzen bilden. Dafür sprechen auch die histochemischen Untersuchungsbefunde (RISCH u. MATAKAS). Ebenso wie die Basalmembranen (VOLLRATH, 1968) wird man sie zu den Mucoiden rechnen müssen. Möglicherweise kommt es bei der „mucoiden Degeneration“ der peripheren Nerven (KRÜCKE, 1939) auf ähnliche Weise zu einer Vermehrung der Intercellularsubstanz.

Daß bei der Auflockerung der Gewebsstruktur die einzelnen Zellen und ihre Fortsätze weit weniger vollständig von einer Basalmembran, die überdies meist nur noch einschichtig ist, umgeben sind, beweist, daß in einem späteren Stadium

die Produktion von Basalmembranen bei dieser Art von Gewebsveränderungen abnimmt, während bereits gebildete Basalmembranen in der amorphen interzellulären Substanz untergehen. Dies bedeutet ebenfalls den Verlust einer besonderen Funktionsfähigkeit der Neurinomzellen, also einen degenerativen Vorgang. Andererseits beweisen die Stellen, wo wir Zellverbände finden, die weder den charakteristischen, lamellären Aufbau besitzen, noch durch einen erweiterten interzellulären Raum gekennzeichnet sind, daß erstens für die Auflösung der membranösen Strukturen noch andere Ursachen als die Menge der gebildeten interzellulären Substanzen von Bedeutung sein können und zweitens, daß die degenerativen Areale verschiedene Formen annehmen können. Daß man aber auch bei den letztgenannten Gewebsbildern von Degeneration sprechen kann, beweisen neben dem Fehlen der membranösen Systeme die cytoplasmatischen Veränderungen, die auch für die Gewebsareale mit erweitertem Interstitium charakteristisch sind.

Die Gewebsareale, die weder ein flächenumhüllendes Wachstum der Tumorzellen noch eine Erweiterung des interzellulären Raumes erkennen lassen, zeigen ferner, daß der Gewebstyp B nicht mit den retikulären Strukturen allein identifiziert werden sollte. Der Neurinomtyp B besteht allgemein aus degenerativ verändertem Gewebe, dessen Struktur durch die Form der einzelnen Zellindividuen im Zusammenhang mit Breite und Inhalt des interzellulären Raumes bedingt ist. Der interzelluläre Raum wird nun entweder verschmälert und enthält nur noch wenige Erweiterungen oder er ist in der geschilderten Art verbreitert. In beiden Fällen enthält er eine elektronenoptisch mehr oder weniger amorph erscheinende Masse, Basalmembranen und, mit regionalen Ausnahmen, spärlich Kollagen. In den Fällen, wo er vollgepackt mit Kollagenfasern ist, kann man nicht immer ausschließen, daß die cellulären Elemente dieser Areale Fibroblasten sind. Das gelegentlich dunkle Cytoplasma der in dichten Kollagenbündeln eingeschlossenen Zellen ist eine Erscheinung, die auch aus anderen Tumoren bekannt ist (CERVÓS-NAVARRO, 1959).

Bei einem Vergleich der licht- und elektronenmikroskopischen Bilder des Gewebstyps B fällt auf, daß die lichtmikroskopisch erkennbare mikrocystische Form im ultrastrukturellen Bild kein Pendant hat. Die Befunde am Semidünn schnitt zeigen denn auch eindeutig, daß die tatsächliche Erweiterung des interzellulären Raumes kaum je so groß ist, wie es dem Paraffinschnitt nach erscheint. Die eigentlich retikuläre Struktur des Neurinoms ist also zu einem Großteil durch die mit der Paraffineinbettung verbundene Schrumpfung des Gewebes bedingt. Daß diese Schrumpfung einen so auffälligen Effekt haben kann, erklärt sich leicht durch die relative Größe des Intercellularraumes.

b) Der Organellenreichtum der Zellen aus Gewebsarealen des Typs B, den auch WAGGENER (1966) beschreibt, betrifft vor allem solche Strukturen, die wir als Degenerationszeichen deuten. Das sind Cytosomen, Lipoideinschlüsse und cytoplasmatische Vakuolen. Alle diese Erscheinungen treten in signifikanter Menge innerhalb der Schwannschen Zellen auch in bestimmten Phasen der Regenerationsvorgänge in peripheren Nerven auf, und zwar in den Stadien, während derer es zu Abbauvorgängen kommt (NATHANIEL u. PEASE, 1963). Die Cytosomen, deren Menge für das Neurinom als charakteristisch gelten darf (PINEDA, 1964a; WECHSLER, 1965; POTRIER u. ESCOURROLLE, 1967), entsprechen zum Teil echten Lysosomen. Dies ergibt sich daraus, daß besonders in den regressiven Abschnitten

immer eine Aktivität der unspezifischen sauren Phosphatase gefunden wird (MÜLLER u. NASU, 1960; THOMAS, 1967).

Die von uns beobachteten Myelinfiguren sehen in manchen Fällen aus wie phagocytierte Myelinscheidenfragmente. Doch ist zwischen zugrunde gehenden Myelinresten und den Myelinfiguren, die durch eine lokale Ansammlung von Lipoiden zustande kommen, nicht immer zu unterscheiden. Die beschriebenen Lipoidtropfen finden sich nach BLÜMKE (1963) auch in den Schwannschen Zellen nach Traumatisierung des Neurons. Man hat vermutet, daß es sich bei dieser Form der Fettspeicherung mehr um gewebeigentümliche Lipophanerosen als um Produkte von Abbauvorgängen handelt. Sowohl das Fehlen von Gewebsnekrosen (SCHERER, 1934) wie auch die chemische Ähnlichkeit dieser Lipoide mit den Bausteinen der Myelinscheiden (MÜLLER, 1965) sollen dafür sprechen. Gegen diese Deutung spricht die strenge Begrenzung der Lipoidspeicherung auf die Gewebsareale vom Typ B, wo die morphologische Ähnlichkeit zwischen Neurinom und Schwannscher Zelle kaum noch sichtbar ist. Ferner könnte der Verlust an cytoplasmatischen Fortsätzen der Zellen vom Typ B, der mit einer starken Reduktion der Plasmamembranen einhergehen muß, zu einer lokalisierten Speicherung der Substanzen, aus denen die Plasmamembranen bestehen und die den Myelinscheiden gleichen, führen. Die Annahme eines solchen Entstehungsmechanismus stünde auch besser in Übereinstimmung damit, daß trotz intracellulärer Fett-speicherung keine größeren Fettvakuolen vorkommen.

Die größeren, membranbegrenzten Vakuolen gehören in die dritte Gruppe der cytoplasmatischen Veränderungen. Gleiche Erscheinungen hat BLÜMKE (1963) nach Traumatisierung des Nervus ischiadicus in den Schwannschen Zellen gefunden. POIRIER u. ESCOUROLLE (1967) haben ebenfalls von diesen Vakuolen im Neurinom berichtet. Mit BLÜMKE (1963) glauben wir, entgegen WECHSLER und HOSSMANN (1965), daß es sich nach ihrer Form weniger um leer gespülte Fettvakuolen handelt als vielmehr um Vesikel mit einem stark wässrigen Inhalt. Eine starke Vakuolisierung der Neurinomzellen, die sich als Ausdruck degenerativer Veränderungen interpretieren läßt, beobachteten lichtmikroskopisch RIO-HORTEGA (1934) und in der Gewebekultur des Neurinoms KERSTING und FINKE-MEYER (1958).

Von den beschriebenen Vesikeln der ersten Art nahmen RAIMONDI und BECKMANN (1967) ihrer häufigen Beziehungen zu Plasmamembranen wegen an, daß sie eine sekretorische Funktion besitzen, möglicherweise auch die für die Kollagenbildung nötigen Substanzen in den extracellulären Raum befördern. Sie vermuteten außerdem aufgrund der häufig vesiculären Struktur der auch in unserem Material zahlreichen Golgizonen einen Zusammenhang dieser Bläschen mit dem Golgiapparat. Uns scheint das bloß gleiche Aussehen dieser Vesikel noch nicht ausreichend, um eine solche genetische Beziehung anzunehmen, da sowohl die vesiculäre Form des Golgiapparates als auch die freien cytoplasmatischen Vesikel in vielen Gewebsarten oft unabhängig voneinander vorkommen. Bei den Vesikeln der zweiten Art, den Stachelsaumbläschen, handelt es sich nach FAWCETT (1965) um Pinocytosebläschen, die selektiv Substanzen phagocytiieren. Die letzte, maulbeerförmige Art von Vesikel ist in ihrer Bedeutung ungeklärt. Wir haben sie auch in anderen Hirntumoren beobachtet (CERVÓS-NAVARRO u. MATAKAS, 1968).

Den argyrophilen Fasern des Neurinoms entsprechen elektronenmikroskopisch ganz sicher keine Fibrillen.¹ Um Kollagen kann es sich bei diesen Fasern nicht handeln, weil ihre Menge, besonders in den fibrillären Arealen, in keinem Verhältnis zu dem nur mäßigen Kollagengehalt steht, der sich in der Regel elektronenmikroskopisch nachweisen läßt. Auch einer Deutung dieser argyrophilen Fasern als Reticulin stünde neben anderem entgegen, daß elektronenmikroskopisch keine äquivalente Menge von Fasern, die man als Reticulin bezeichnen könnte, zu beobachten war. Dabei sei hier nicht diskutiert, wie das Reticulin elektronenmikroskopisch überhaupt aussieht; ob etwa die spärlichen Mikrofibrillen, wie sie auch von BARTON (1962) und WAGGENER (1966) beschrieben wurden, als Reticulin zu bezeichnen wären. Die Cytoplasmafortsätze der Zellen selbst scheiden als mögliches Substrat der Argentophilie ebenfalls aus. Es läßt sich darum schließen, daß die Basalmembranen der Zellen, die besonders zahlreich in den fibrillären Arealen sind, die überdies streng der äußeren Kontur der Zellen folgen, das Substrat der Argentophilie sind. Dem entspricht auch die Tatsache, daß die argyrophilen Fasern eine sehr unterschiedliche Dicke besitzen, daß gelegentlich Verzweigungen zu beobachten sind und schließlich der elektronenmikroskopische Befund, nach dem die polaren Zellfortsätze und also auch Basalmembranscheiden im Querschnitt oft annähernd rund sind. Im übrigen waren schon ZÜLCH und MILHAUD (1960) zu dem Schluß gekommen, daß es sich bei diesen Fasern um Scheiden der einzelnen Tumorzellen handeln müsse. Die Abgrenzung einer eigenen argyrophilen Art von Neurinomen (HAFERKAMP, 1958) scheint darum wenig zweckmäßig.

Was für die retikulinähnlichen Fasern des Neurinoms zutrifft, gilt analog für das Kollagen und „Hyalin“. Sehr oft ist die Menge der auf den elektronenmikroskopischen Bildern erkennbaren Kollagenfibrillen sehr viel geringer als man etwa nach dem Bild der van Gieson-Färbung erwarten würde. Was sich bei der HE-Färbung einheitlich als hyaline Substanz darstellt, ist nach den elektronenmikroskopischen Befunden manchmal Basalmembran, so besonders perivaskulär, manchmal eine unbestimmte amorphe Substanz. Aus dem Ausfall dieser Färbungen läßt sich also nicht immer eindeutig auf das zugrunde liegende Substrat schließen.

Literatur

- ANTONI, N. R. E.: Über Rückenmarkstumoren und Neurofibrome. München u. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1920.
- BARTON, A. A.: Tumors of nerve: An electron microscopic study. Brit. J. Cancer **16**, 466—476 (1962).
- BLÜMKE, S.: Elektronenoptische Untersuchungen an Schwannschen Zellen während der initialem Degeneration und frühen Regeneration. Beitr. path. Anat. **128**, 238—258 (1963).
- CERVÓS-NAVARRO, J.: An electron microscopic study of meningiomas. Acta neuropath. (Berl.) (1969) (im Druck).
- F. MATAKAS u. M. C. LAZARO: Das Bauprinzip der Neurinome. Ein Beitrag zur Histogenese der Nerventumoren. Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. **345**, 276—291 (1968).

1. Da sich unter unserem Untersuchungsmaterial kein Fall eines Morbus Recklinghausen befand, müssen die sehr viel kollagenreicheren peripheren Nerventumoren hier unberücksichtigt bleiben. Es sei aber darauf hingewiesen, daß nach den Beobachtungen, die GRUNER (1960), WAGGENER (1966), POIRIER, ESCOUROLLE und CASTAIGNE (1968) machten, keine qualitativen Unterschiede des Konstruktionsprinzips der zentralen und peripheren Nerventumoren zu bestehen scheinen.

- FAWCETT, D. W.: Surface specializations of absorbing cells. *J. Histochem. Cytochem.* **13**, 75—81 (1965).
- GRUNER, I. E.: Les lésions élémentaire de la neurofibromatose de Recklinghausen. Etude au microscope électronique. *Rev. neurol.* **102**, 525—529 (1960).
- HAFERKAMP, O.: Über das argyrophile Neurinom. *Virchows Arch. path. Anat.* **331**, 329—340 (1958).
- HENSCHEN, F.: Zur Histologie und Pathogenese der Kleinhirnbrückenwinkeltumoren. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **56**, 1—23 (1915).
- HILDING, D. A., and W. F. HOUSE: Acoustic neuroma: Comparison of traumatic and neoplastic. *J. Ultrastruct. Res.* **12**, 611—623 (1965).
- KERSTING, G., u. H. FINKEMEYER: Das Wachstum menschlichen Neurinomgewebes in vitro. *Zbl. Neurochir.* **18**, 1—11 (1958).
- KRÜCKE, W.: Die mucoide Degeneration der peripheren Nerven. *Virchows Arch. path. Anat.* **304**, 364—442 (1939).
- LUSE, S.: Electron microscopic studies of brain tumors. *Neurology (Minneapolis)* **10**, 881—905 (1960).
- MATAKAS, F.: Färbemethoden und histochemische Reaktionen an Kunststoffdünnschnitten für lichtmikroskopische Untersuchungen. *Mikroskopie* (im Druck).
- MÜLLER, W.: Untersuchungen über die Lipoide im Neurinom. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **49**, 338—341 (1965).
- , u. H. NASU: Fermenthistochemische Untersuchungen an Neurinomen. *Frankfurt. Z. Path.* **70**, 417—422 (1960).
- NATHANIEL, E. J. H., and D. C. PEASE: Degenerative changes in rat dorsal roots during Wallerian degeneration. *J. Ultrastruct. Res.* **9**, 511—531 (1963).
- PINEDA, A.: Submicroscopic structure of acoustic tumors. *Neurology (Minneapolis)* **14**, 171—184 (1964a).
- : Neurolemmomas. *Trans. Amer. neurol.* **89**, 241—242 (1964b).
- : Collagen formation by principal cells of acoustic tumors. *Neurology (Minneapolis)* **15**, 536—547 (1965).
- POIRIER, J., et R. ESCOUROLLE: Ultrastructure des neurinomes l'acoustique. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **76**, 509—529 (1967).
- , et P. CASTAIGNE: Les neurofibromes de la maladie de Recklinghausen. *Acta neuropath. (Berl.)* **10**, 279—294 (1968).
- RAIMONDI, A. J., and F. BECKMANN: Perineurial fibroblastomas; their fine structure and biology. *Acta neuropath. (Berl.)* **8**, 1—23 (1967).
- RIO-HORTEGA, P. del: Anatomia microscópica de los tumores del sistema nervioso central y periferico. *Actas del Congr. Int. del Cáncer.* Madrid: Bass 1934.
- RISCH, W., u. F. MATAKAS: In Vorbereitung.
- SCHERER, H.-J.: Untersuchungen über den geweblichen Aufbau der Geschwülste des peripheren Nervensystems. *Virchows Arch. path. Anat.* **292**, 479—553 (1934).
- STOEDORPH, O.: Über Gewebsbilder von Tumoren der peripheren Nerven. *Acta neuropath. (Berl.)* **4**, 245—266 (1965).
- THOMAS, E.: Histochemische Befunde an Amputationsneuromen und Neurinomen. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **110**, 401 (1967).
- VOLLRATH, L.: Über Bau und Funktion von Basalmembranen. *Dtsch. med. Wschr.* **93**, 360—365 (1968).
- WAGGENER, I. D.: Ultrastructure of benign peripheral nerve sheath tumors. *Cancer (Philad.)* **19**, 699—709 (1966).
- WECHSLER, W., u. K.-A. HOSSMANN: Zur Feinstruktur menschlicher Acusticusneurinome. *Beitr. path. Anat.* **132**, 319—343 (1965).
- ZÜLCH, K. J., et M. MILHAUD: Etude de la fibre du neurinome. *Rev. neurol.* **103**, 541—555 (1960).

Prof. Dr. J. CERVÓS-NAVARRO
 Inst. f. Neuropathologie im
 Klinikum Steglitz der Freien Univ. Berlin
 1 Berlin 45
 Hindenburgdamm 30