

Elektronenoptische Untersuchung zur Histogenese des Granulären Neuoms

G. Weiser und A. Propst

Pathologisches Institut der Universität Innsbruck
(Vorstand: Prof. Dr. A. Propst)

Eingegangen am 17. Juli 1972

Electron Microscopic Examination on Histogenesis of Granular Cell Myoblastoma

Summary. Electron microscopic examination of granular cell myoblastoma has provided further indications that these tumor cells are derived from Schwann cells. The tumor cells, like the Schwann cells, possess fine fibrillar-structured hyaloplasm and are also usually surrounded by basement membrane. The cells of the granular cell myoblastoma produce lysosomes, as do activated Schwann cells; their accumulation in the cytoplasm is characteristic. Young and mature tumor cells may be differentiated from senescent cells by their numbers and their structure. The morphology of the tumor is thus very varied.

Typical of a granular cell myoblastoma is the formation resembling Büngner's bands. Formations of this type are also present in Schwannomas, providing further evidence that the tumor cells originate from Schwann cells.

The possible influence of lysosomal enzymes liberated from the tumor cells on pseudoepitheliomatous hyperplasia in the covering squamous epithelium is discussed.

Zusammenfassung. Die elektronenoptische Untersuchung des *Granulären Neuoms* ergibt weitere Hinweise für die Abkunft der Geschwulstzellen von Schwannschen Zellen. Wie Schwannsche Zellen besitzen die Tumorzellen ein fein-fibrillär strukturiertes Hyaloplasma und sind meist von einer Basalmembran umgeben. Ähnlich aktivierten Schwannschen Zellen bilden die Zellen des Granulären Neuoms Lysosomen aus; ihre Anhäufung im Cytoplasma ist charakteristisch. Anhand ihrer Menge und Zusammensetzung können jugendliche und ausgereifte von regressiv veränderten Geschwulstzellen unterschieden werden. Das morphologische Bild des Tumors kann daher in weitem Ausmaß variieren.

Typisch für das Granuläre Neurom ist die Anordnung der Tumorzellen ähnlich Büngnerschen Bändern. Solche Formationen sind auch beim Neurinom vorhanden, was als weiterer Hinweis für die Abkunft der Geschwulstzellen von Schwannschen Zellen zu werten ist. Der mögliche Einfluß freigewordener lysosomaler Enzyme aus den Geschwulstzellen bei der Entwicklung der pseudoepitheliomatösen Hyperplasie des Plattenepithels wird diskutiert.

Die Histogenese des sog. Myoblastenmyoms (Abrikossoff, 1926, 1931) bzw. Granulären Neuoms (Feyrter, 1935, 1949, 1952) ist bis heute noch nicht völlig abgeklärt. So wird der Tumor in der Nomenklatur der WHO (Enzinger *et al.*, 1969) in die Gruppe mit „Umstrittener bzw. unbekannter“ Genese eingereiht. Während der Erstbeschreiber Abrikossoff (1926, 1931) die granulierten Geschwulstzellen von der quergestreiften Muskulatur abgeleitet hat, wurde von Feyrter (1935, 1949, 1952) festgestellt, daß die gekörntzelligen Gewächse des Verdauungsschlauches und das granuläre Gewächs des Hypophysenhinterlappens (Priesel, 1922) mit dem sog. Myoblastenmyom identisch sind. Feyrter (1935,

1949, 1952) hat dann die aus den typisch granulierten Zellen aufgebauten Tumoren verschiedener Lokalisation zu einer Gruppe zusammengefaßt. Auf Grund seiner histologischen und histochemischen Untersuchungen, insbesondere wegen des Gehalts an speziellen, mit saurem Thionin reagierenden Phospholipiden hat er sie als Neurome, und zwar als „Granuläre“ Neurome bezeichnet. Ratzenhofer (1951) hat die Befunde von Feyrter bestätigt und die Zellen des Granulären Neuoms von Schwannschen Zellen und den interstitiellen Zellen der peripheren Nerven abgeleitet. Später haben sich dann noch Martin *et al.* (1951) mit der Histogenese beschäftigt und kamen auf Grund ihrer lichtmikroskopischen Untersuchungen zu dem Schluß, daß der Tumor mesenchymaler Abkunft sei, aber nicht von Muskelzellen, sondern von Histiozyten abzuleiten wäre.

Die elektronenoptische Untersuchung der Tumoren hat dann die Diskussion um die Histogenese neuerlich in Fluß gebracht. Fisher und Wechsler (1962), Misugi *et al.* (1967) und Mackay *et al.* (1968) vertraten auf Grund ihrer Befunde die neurogene Theorie, wobei Fisher und Wechsler (1962) als Mutterzelle die Schwannsche Zelle annahmen. Whitten (1968) glaubt, daß die Mastzelle bei der Entwicklung des Granulären Neuoms eine bedeutende Rolle spielen könnte. Schließlich vertraten die Autoren Haisken und Langer (1962), sowie Moscovic und Azar (1967) die Ansicht, die Geschwulstzellen könnten aus verschiedenen Zellsystemen auf Grund eines irreversibel geschädigten Stoffwechsels entstehen.

Bei eigenen elektronenoptischen Untersuchungen (Propst und Weiser, 1971) fanden wir bei 4 Fällen entsprechend der Feyrterschen These 1., daß die Geschwulstzellen bei den ganz verschiedenen lokalisierten Tumoren gleichartig aussehen, was möglicherweise zur Zusammenfassung aller Tumoren zu einer Gruppe berechtigt, 2. innige örtliche Beziehungen zwischen präexistenten Nerven und den Tumoren bestehen, 3. neurogene Strukturen in den Tumorzellen in Form von Axonenäquivalenten und Myelinfiguren häufig vorkommen. Wir haben auf Grund dieser Befunde die begründete Meinung vertreten, daß die Geschwulstzellen von Schwannschen Zellen abstammen.

Inzwischen sind Garancis *et al.* (1970) und Sobel *et al.* (1971), letztere ohne Kenntnis unserer Publikation, anhand ihrer elektronenoptischen Untersuchungen ebenfalls zu dieser Ansicht gekommen.

Wie bei anderen Autoren, die elektronenoptische Untersuchungen vorgenommen haben, war auch unser ursprüngliches Untersuchungsmaterial in keinem besonders geeigneten Zustand, da man erst nach der histologischen Diagnose auf Grund der lichtmikroskopischen Untersuchung das Gewebe für die elektronenoptische Untersuchung einbetten konnte.

Nun ist bei einem unserer Fälle ein Rezidiv aufgetreten, das lebensfrisch fixiert werden konnte und weitere Aufschlüsse über die Histogenese des Granulären Neuoms brachte.

Material und Methode

Das Untersuchungsmaterial stammt von einem kirschgroßen Rezidiv (E. Nr. 10.620/71) eines Granulären Neuoms der Subcutis eines 8jährigen Mädchens. Es hatte sich nach vorangegangener chirurgischer Exstirpation der haselnußgroßen Erstgeschwulst (E. Nr. 3967/70) im Laufe von 15 Monaten an der volaren Seite des rechten Unterarms entwickelt.

Das Tumorrezidiv imponierte als derber, indolenter, am Schnitt gelblich-weißer Knoten, der zum Teil über dem Hautniveau gelegen war und sich in der Cutis-Subcutisregion ausgedehnt hatte. Die Epidermis war verdünnt und gespannt.

Die histologische Untersuchung erfolgte an Gefrierschnitten und Paraffinmaterial. Es wurden Färbungen mit HE, saurem Thionin und Sudan III vorgenommen. Zum Nachweis der sauren Phosphatase wurden lebensfrische Gefrierschnitte nach der Methode von Barka und Anderson (1962) modifiziert von Meier-Ruge (1971) behandelt.

Elektronenoptische Technik. Fixation sofort nach der Entnahme durch 1,5 Std in gekühltem gepuffertem Glutaraldehyd (Ph 7,2). Auswaschen durch 24 Std unter viermaligem Wechsel in kaltem Phosphatpuffer (Ph 7,2). Nachfixation durch eine Stunde in 2%igem Osmiumtetroxyd. Dehydrierung in aufsteigender Acetonreihe und Einbettung in Durcupan. Anfärbung der Semidünnsschnitte mit basischem Fuchsin und Methylenblau. Kontrastierung der Dünnschnitte (Reichert OM II) in Uranylazetat (1 Std) und Bleicitrat (5 min). Untersuchung im Elektronenmikroskop von Zeiss EM 9A.

Ergebnisse

Histologische Untersuchung. Wie die Erstgeschwulst setzt sich das Rezidiv (Abb. 1) aus bündelig angeordneten, 15—40 μ großen Zellen zusammen, die in langen, oft wirbelig

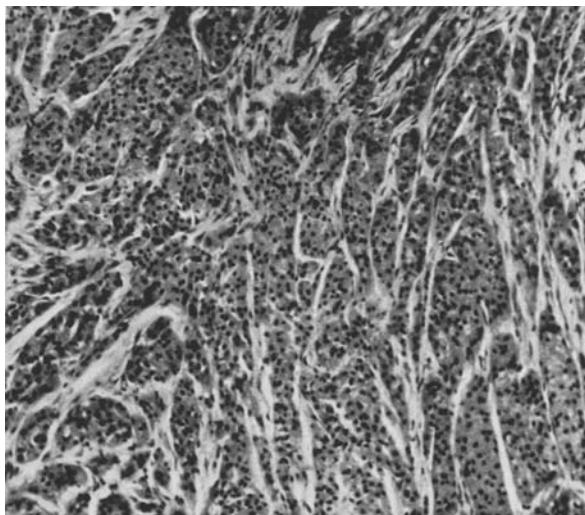


Abb. 1. Granuläres Neurom. Bündelige Anordnung der Tumorzellen zu schmalen und breiten Komplexen, vom präexistenten Gewebe deutlich abgegrenzt. HE. $\times 250$

geformten Zügen im präexistenten Gewebe vordringen. Eine bindegewebige Tumorkapsel ist nicht vorhanden. Die granulierte Zellen sind scharf voneinander abgegrenzt, ihre Kerne klein. Das Cytoplasma ist unterschiedlich dicht mit den typischen, verschiedenen großen, schwach eosinophilen Granula angefüllt. Sie färben sich mit Sudan III unterschiedlich, mit saurem Thionin auf Grund ihres Gehalts an Phospholipiden intensiv rot an. Ein großer Teil der Granula zeigt eine schwache bis stark positive Reaktion auf saure Phosphatase. Dazwischen liegen Granula, die keine saure Phosphatase enthalten.

Mitten im Tumor finden sich mehrfach präexistente markhaltige Nervenfasern, die stellenweise nur durch einige konzentrisch angeordnete perineurale Zellen von den eng anliegenden Tumorzellen getrennt sind (Abb. 2). Ferner sind in der Geschwulst Reste von Hautanhängsgebilden enthalten. Die Epidermis ist atrophisch mit subtotal verstrichenen Reteleisten.

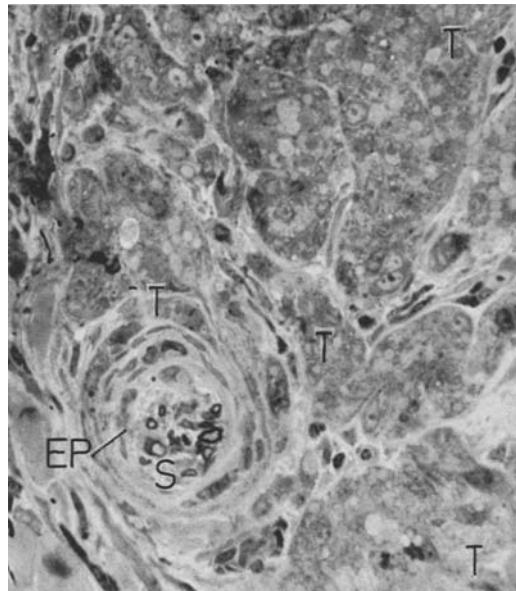


Abb. 2. Präexistente Nervenfaser mit endoneurialen Zellen (EP) und eng anliegenden Tumorzellen (T). Ihr Cytoplasma mit den charakteristischen Granula angefüllt. Myelscheiden bei S. Semidünnsschnitt. Bas. Fuchsin — Methylenblau. $\times 400$

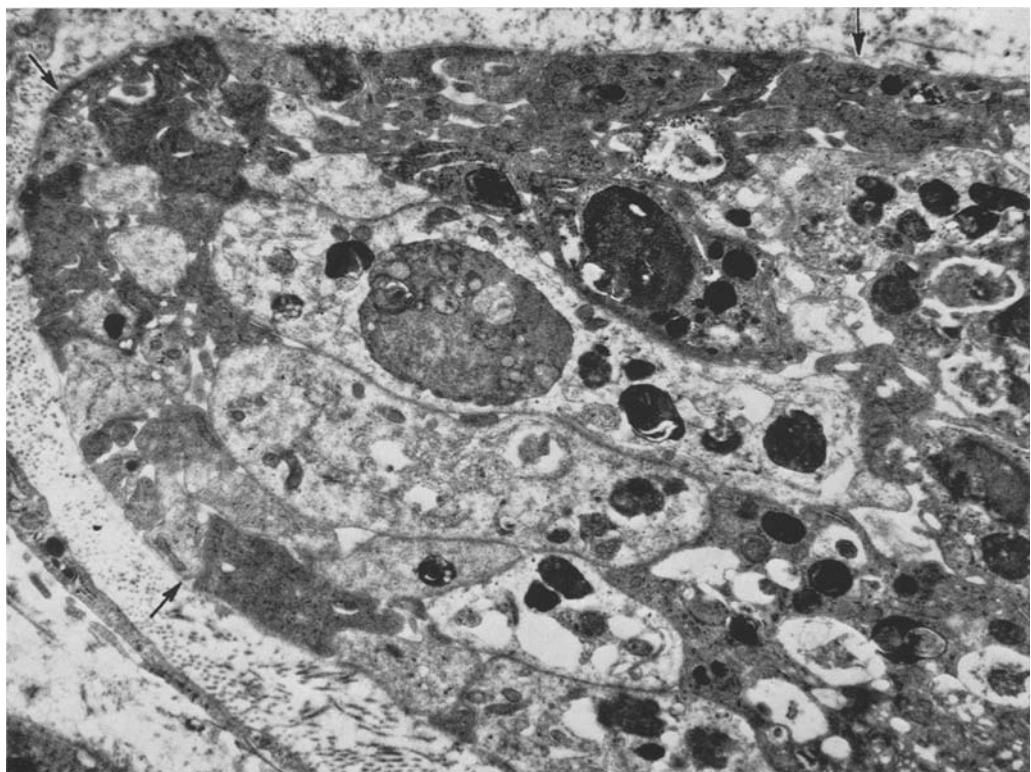


Abb. 3. Tumorformation durch ineinander verschlungene Cytoplasmatafortsätze ähnlich den Büngnerschen Bändern. Die umhüllende Basalmembran (Pfeile) an der gemeinsamen Grenze zum Interstitium. $\times 9200$

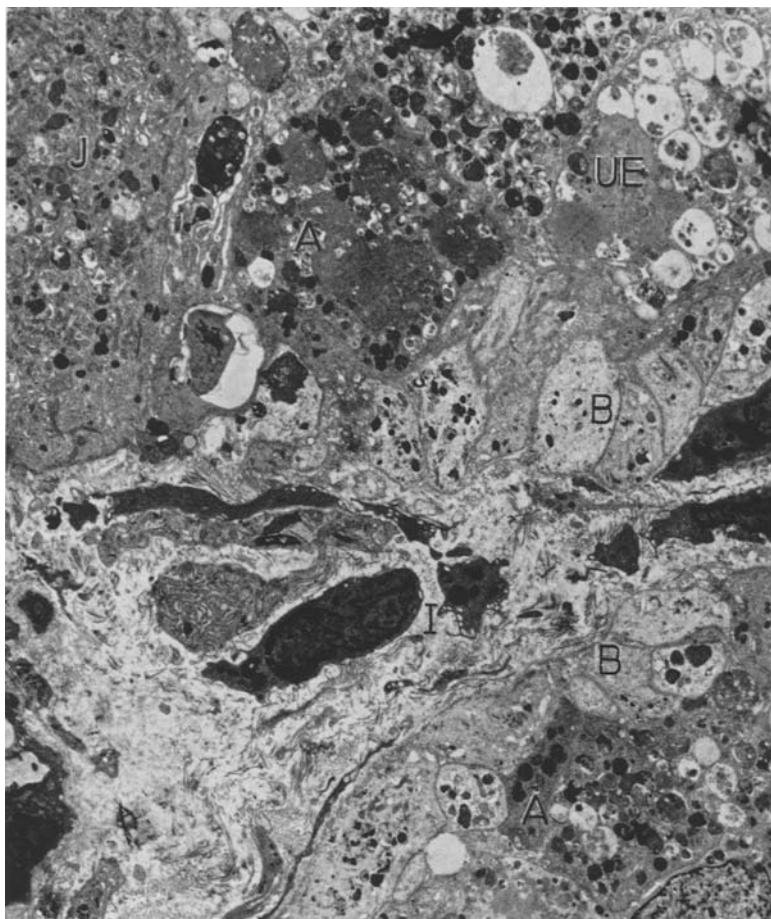


Abb. 4. Verschiedenen Entwicklungsstadien der Geschwulstzellen: Jugendliche (*J*), ausgereifte (*A*), überaltete (*UE*) Zellen erkennbar an der unterschiedlichen Zahl, Form und Dichte der „Granula“. Tumorzell-Formation ähnlich den Büngnerschen Bändern bei *B*. Interstitielle Zellen bei *I*. $\times 3500$

Elektronenmikroskopie. Meist sind die bündelförmigen, nur wenige Zellagen breiten Züge, wie auch die eigentlichen Tumorzellkomplexe ähnlich den Büngnerschen Bändern orientiert und zum größten Teil von einer Basalmembran umgeben (Abb. 3). Büngnersche Bänder entstehen im Rahmen der Regeneration nach Läsionen peripherer Nerven und sind Bündel aus wuchernden Schwannschen Zellen. Diese aktivierte Schwannsche Zellen werden von einer gemeinsamen Basalmembranhülle umfaßt und leiten neu sprossende Axone, die vom zentralen Anteil ausgehen, innerhalb des endoperineuralen Nervenskelets wiederum zum Erfolgsorgan. Dieses Strukturprinzip ist auch im Tumor vorhanden.

Vereinzelt liegen Axonrudimente zwischen den Tumorzellen, die sich durch Zellausläufer eng an diese anschmiegen. Neben Geschwulstzellen mit weitgehend intakten Organellen finden sich alle Übergangsstadien zu regressiv abgeänderten

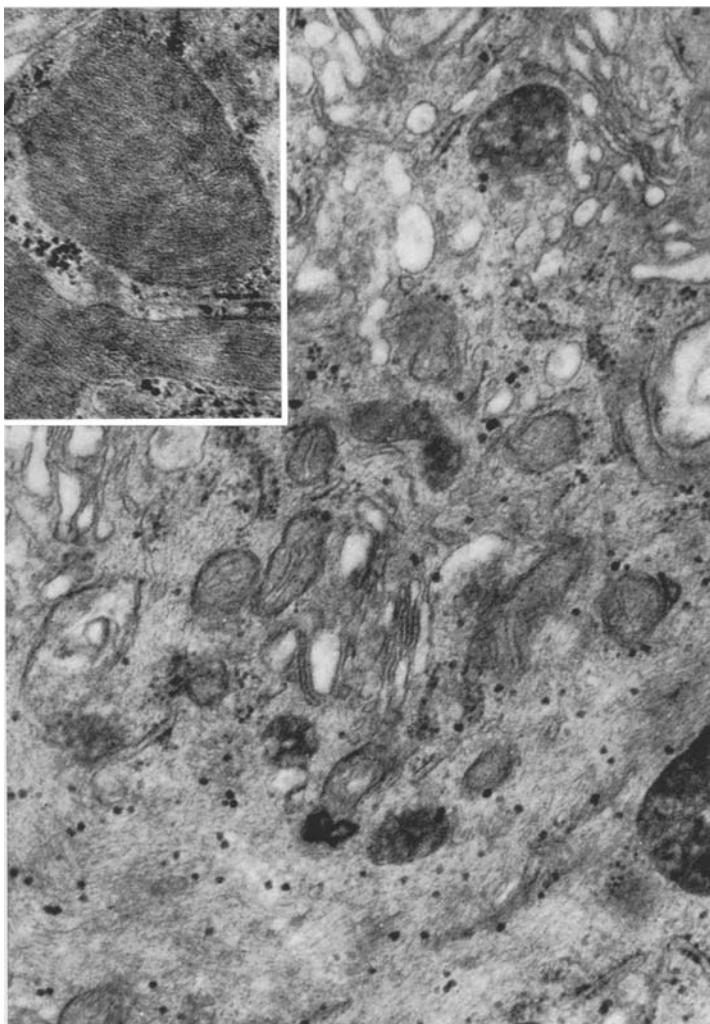


Abb. 5. Charakteristische feinfibrilläre Struktur des Hyaloplasma der Tumorzellen. Die sehr dünnten Fibrillen zu welligen Bündeln zusammengefaßt, in verschiedener Richtung verlaufend. Einschub: Anteil einer präexistenten mesenchymalen Zelle mit homogenem Hyaloplasma und gestapelten, von einer einfachen Membran begrenzten Filamentbündel als eindeutiges Unterscheidungsmerkmal gegenüber den Zellen des Granulären Neuoms.
 $\times 43700$

Formen mit unterschiedlich ausgeprägter Chromatinaggregation des Kerns, herdförmiger Kondensation des Cytoplasma und geschädigten Membranensystemen; letzteres ist an der Abhebung der äußeren Kernmembran, an der Schwellung der Mitochondrien und an der Ausweitung der Schläuche des endoplasmatischen Retikulum erkennbar (Abb. 3, 4).

In jugendlichen und ausgereiften Geschwulstzellen sind die Mitochondrien meist langgestreckt, vom Cristaetyp. Das Hyaloplasma der Tumorzellen ist nicht

homogen, wie bei den meisten anderen Zellen, sondern fein-fibrillär strukturiert, wobei die sehr dünnen Fibrillen, zu welligen Bündeln zusammengefaßt in verschiedener Richtung verlaufen (Abb. 5).

Die Zellen enthalten in wechselnder Menge die charakteristischen, meist von einer ein- oder zweischichtigen Membran begrenzten, zum Teil auch lichtmikroskopisch sichtbaren Granula, deren Volumina, Formen und innere Strukturen stark variieren: Als einfachste Form sind Anhäufungen kleiner Vesikel anzusehen, die von einer einschichtigen Membran umgeben sind (multivesicular bodies). Innerhalb dieser Gebilde werden mit zunehmender Osmophilie die Strukturen der Vesikel verwischener. Schließlich resultieren homogene elektronendichte Granula (dense bodies), die zunehmend Myelinfiguren enthalten und somit degenerativen Prozessen unterliegen (Abb. 6).

Alle diese granulären Gebilde können in wechselnder Menge zu größeren Komplexen zusammengefaßt werden, die dann auch Anteile des übrigen Zellkörpers enthalten, wie rauhes und glattes endoplasmatisches Retikulum, Golgifelder, freie Ribosomen und Mitochondrien. Diese Komplexe sind teilweise von Doppelmembranen umgrenzt, welche eindeutig dem endoplasmatischen Retikulum zuzuordnen sind. Ihr Inhalt ist manchmal zwischen fettigem Detritus nur mehr schattenhaft zu erkennen. Ihre Osmophilie schwankt beträchtlich, von Region zu Region, von Zelle zu Zelle (Abb. 7).

Zu erwähnen sind noch eng an die Tumorzellen angeschmiegte präexistente mesenchymale Zellen mit mittelgradig ausgebildeten endoplasmatischem Retikulum. Sie enthalten zahlreiche längsovale bis unregelmäßig konfigurierte Körper. Diese bestehen aus gestapelten Schichten von Filamenten und werden durch einfache Membranen vom Hyaloplasma abgegrenzt (Abb. 5, Einschub). Diese Filamentstapel unterscheiden sich eindeutig von den oben beschriebenen fibrillären Strukturen im Hyaloplasma der Tumorzellen, aber auch von den Tumorzellgranula. Verstreut in der Geschwulst liegen ferner typische Mastzellen.

Besprechung

In einer früheren elektronenoptischen Untersuchung des Granulären Neuroms konnten wir in den Tumorzellen neurogene Strukturen — besonders in Form mesaxonenähnlicher Bildungen — nachweisen. Dies hat uns veranlaßt, die Geschwulstzellen von Schwannschen Zellen abzuleiten (Propst und Weiser, 1971).

In der vorliegenden Untersuchung bringen wir weitere Ähnlichkeiten der Zellen des granulären Neuroms mit ruhenden und aktivierten Schwannschen Zellen: Die Schwannschen Zellen besitzen ein feinfibrillär strukturiertes Hyaloplasma und sind meist von einer Basalmembran umgeben. Bei den Ruheformen sind die Axone der Ganglienzellen in typischer Weise in das Cytoplasma eingesenkt. Wuchernde Schwannsche Zellen können phagocytäre Eigenschaften entwickeln und sich zu sog. Büngnerschen Bändern anordnen, wie es im Rahmen der Regeneration peripherer Nerven beobachtet wurde (Blümcke, 1963; Hager, 1968).

Analog zu diesen Charakteristika der Schwannschen Zellen besitzen auch die Zellen des Granulären Neuroms ein gleichartig feinfibrillär strukturiertes Hyaloplasma; meist wird eine Basalmembran ausgebildet. Ferner sehen wir mesaxonen-

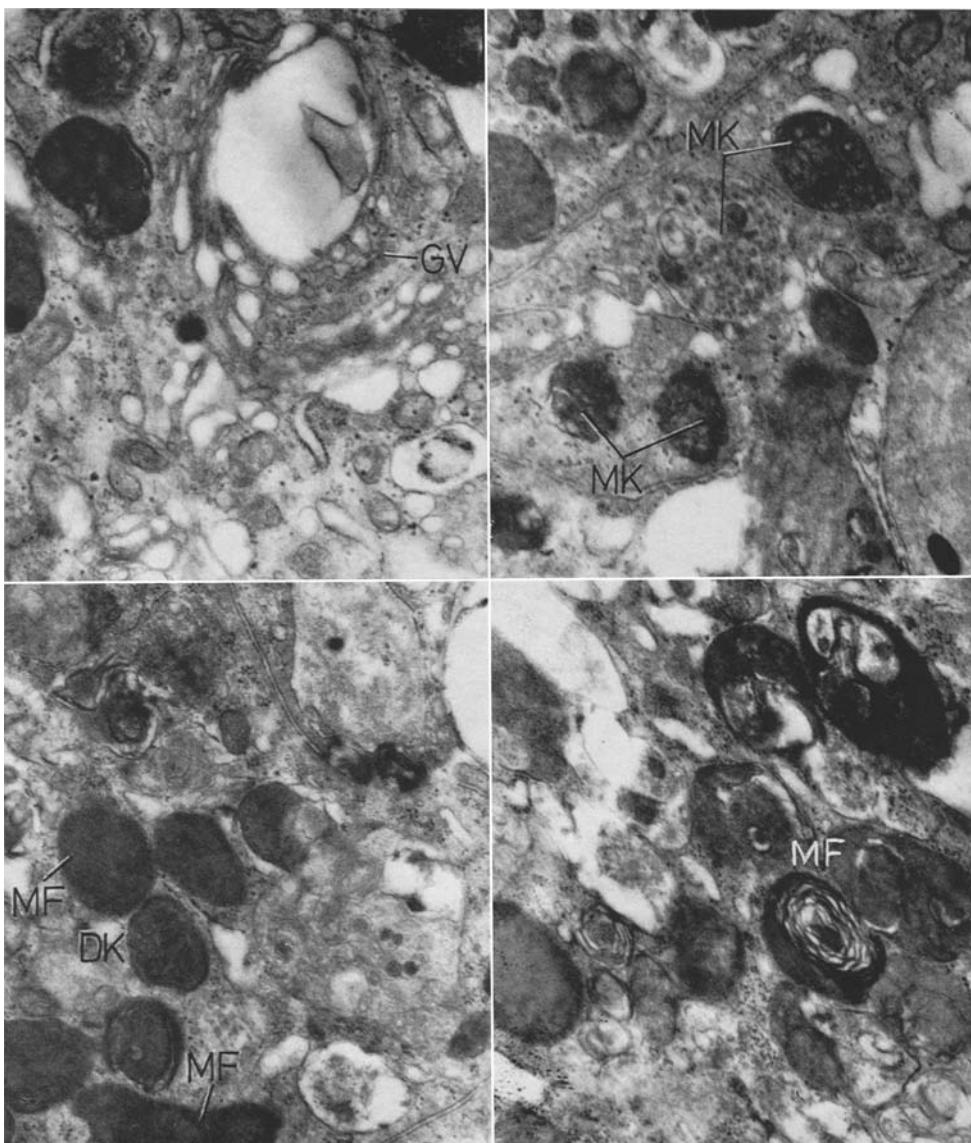


Abb. 6. Mittelgroße Lysosomen in Form multivesikulärer Körper (*MK*) und dichter Körper (*DK*); in letzteren oft Myelinfiguren (*MF*) enthalten. Die Vesikel der multivesikulären Körper und dichten Körper mit den Golgi-Vesikel (*GV*) der Tumorzellen identisch. $\times 26600$

ähnliche Strukturen in Form inniger Kontakte von Zellausläufern mit präexistenten Axonrudimenten. Wie aktivierte Schwannsche Zellen bilden die Geschwulstzellen vermehrt Lysosomen — ersichtlich an der positiven Phosphatase-Reaktion — und sie formieren sich zu Basalmembran-umschlossenen Komplexen ähnlich den Büngnerschen Bändern. Auf Grund dieser charakteristischen Analoga scheint die *Abkunft* des Granulären Neuroms von *Schwannschen Zellen* gesichert.

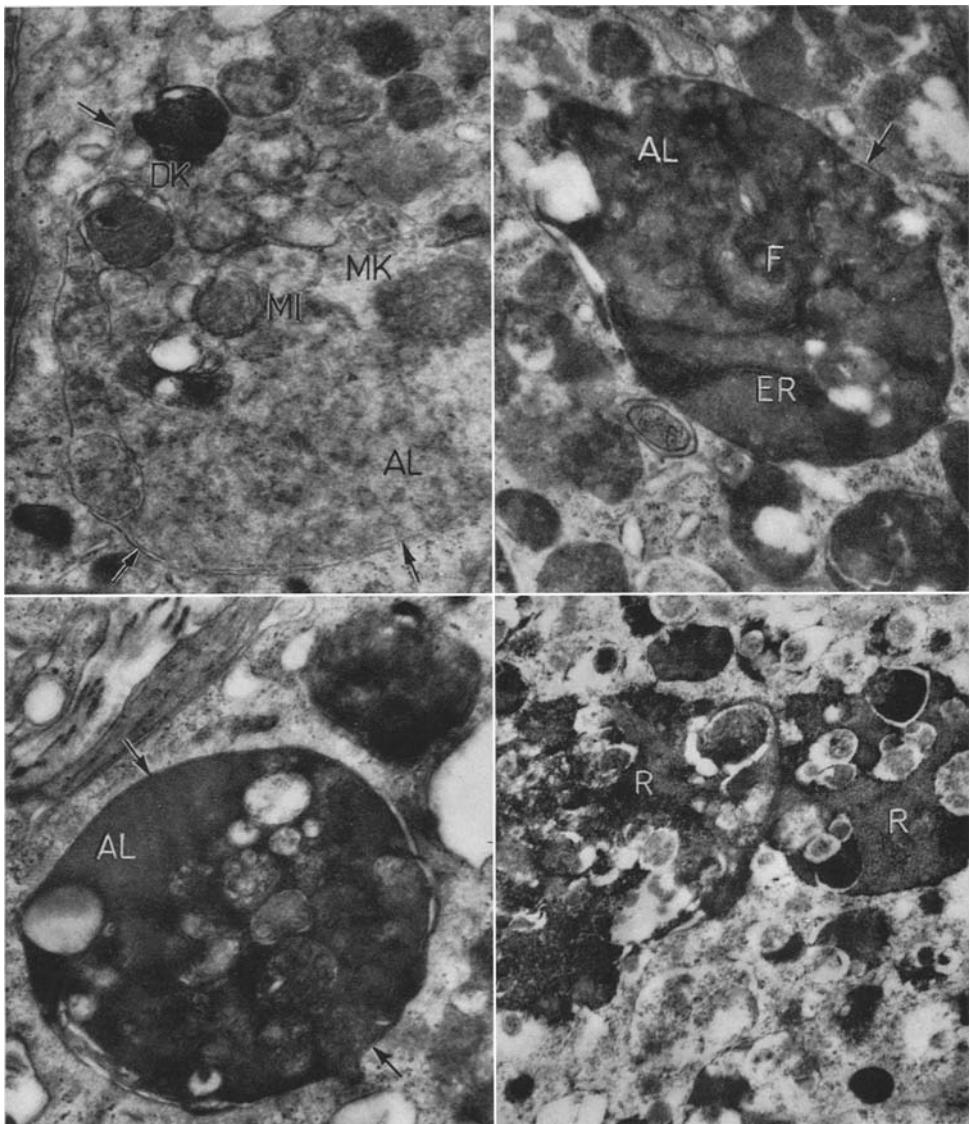


Abb. 7. Autophage Lysosomenreihe (AL) in unterschiedlichen Zuständen ihrer Funktion, begrenzt durch eine Doppelmembran (Pfeile) aus Anteilen des endoplasmatischen Retikulums mit verschiedenen Abbaustufen von Mitochondrien (MI), endoplasmatischem Retikulum (ER), Fibrillen (F), aber auch multivesikulären Körpern (MK) und dichten Körpern (DK). Restkörper bei R. $\times 26\,600$ (verkleinert auf 6/7)

Das Bauprinzip der Büngnerschen Bänder findet sich in abgewandelter Form auch beim Neurinom, wie aus den Befunden von Wechsler und Hossmann (1965) und Cervos-Navarro und Matakas (1968) hervorgeht. Die Histogenese dieser Geschwulst von Schwannschen Zellen ist gesichert.

Das Vorkommen gleichartiger Strukturen bei Neurinom und Granulärem Neurom ist ein weiterer Hinweis auf die Abkunft der Geschwulstzellen des Granulären Neuroms von Schwannschen Zellen.

Das fein-fibrilläre Hyaloplasma, das in jugendlichen und ausgereiften Zellen des Granulären Neuroms klar hervortritt, haben auch andere Autoren (Garancis *et al.*, 1970; Sobel *et al.*, 1971) beschrieben. Es unterscheidet sich in Form und Anordnung der Filamente eindeutig sowohl von den Filamentstapeln in mesenchymalen Zellen, welche den Tumor begleiten, als auch von den Myofilamenten im Cytoplasma quergestreifter Muskelzellen. Die in den mesenchymalen Zellen gestapelten Filamentbündel sind durch einfache Membranen vom Hyaloplasma separiert und können dadurch von den Tumorzellen auch dort, wo die Geschwulstzellen keine Basalmembran bilden, eindeutig unterschieden werden. Die von Caputo *et al.* (1972) beschriebenen „seltenen in der Form stark variierenden Granula, welche von einer einfachen Membran umgeben sind und zahlreiche Mikrotubuli enthalten“, sind daher unseres Erachtens nicht den Tumorzellen, sondern mesenchymalen Zellen zuzuordnen. Die elektronenoptische Untersuchung von Myoblasten, von denen Abrikosoff (1926, 1931) die Geschwulst abgeleitet hat, hat ergeben, daß diese keine Fibrillen enthalten. Sie entstehen vielmehr erst in mehrkernigen Sarkoblasten (Firquet, 1967).

Die Geschwulstzellen sehen je nach ihrem Alter verschiedenartig aus: In jüngeren Formen sind die cytoplasmatischen Organellen — wie Mitochondrien, glattes und rauhes endoplasmatisches Retikulum und Golgi-Felder — reichlicher, es sind nicht viele, aber doch typische Granula aufzufinden. In älteren Zellen erscheint das Cytoplasma mit stark unterschiedlich aussehenden Granula bzw. vakuoligen Komplexen überladen, Mitochondrien, endoplasmatisches Retikulum und Golgi-Felder sind vermindert. An den Zellen sind zunehmend regressive Veränderungen zu beobachten, die mit einer Anhäufung von Lipoiden in den Geschwulstzellen einhergehen. Dies hat Martin *et al.* (1951) dazu verleitet, die histiocytärmesenchymale Genese des Granulären Neuroms zu vertreten. Ähnliche Entwicklungsstadien an den Tumorzellen wie wir konnten auch Sobel *et al.* (1971) unterscheiden.

Schwannsche Phagen enthalten sowohl Heterosome und Autosome als auch Phagosome und Phagolysosome bzw. Restkörper in unterschiedlicher Kombination und wechselnder Anhäufung (Hager, 1968). Ähnliche polymorphe Körper von ganz unterschiedlicher Elektronendichte sammeln sich mit der Ausreifung der Geschwulstzellen auch im Granulären Neurom an. Am häufigsten sind dabei wechselnd dichte mittelgroße Granula, die zahlreiche Vesikel enthalten und von einer einfachen Membran begrenzt werden. Bei ihrer Bildung sind die Vesikel wesentlich beteiligt. Diese finden sich einerseits vor allem unmittelbar bei Golgi-Feldern als auch im gesamten Cytoplasma der Tumorzellen verstreut und sind mit den Golgi-Vesikel identisch. Somit handelt es sich bei den mittelgroßen Granula um multivesikuläre Körper (multivesicular bodies; Sobel *et al.*, 1971). Sie verlieren mit zunehmender Osmophilie die Vesikelstrukturen und werden dann zu homogenen dichten Körpern (dense bodies). In letzteren kommt es zur Entwicklung von Myelinfiguren. Auf Grund ihres Gehalts an Golgi-Vesikel und ihres wechselnden Erscheinungsbildes halten wir die mittelgroßen Granula für Lysosomen.

Darüber hinaus beobachten wir in den Zellen des Granulären Neuoms die Ansammlung von zelleigenem Detritus. Cytoplasmaareale werden dabei von den Schläuchen des endoplasmatischen Retikulum umhüllt, und es entwickeln sich unter Verlust der ursprünglichen Doppelmembran einfach begrenzte autophage Vakuolen. Sie entsprechen den phosphatasepositiven Granula der Lichtmikroskopie, wir können sie daher als Autophagolysosomen (Cytolysosomen, Sobel *et al.*, 1971) bezeichnen. Elektronenoptisch sind die Restkörper aller lysosomaler Granula durch Myelinfiguren bzw. durch amorphe Klumpungen ihres Inhalts charakterisiert.

Somit scheinen in den Geschwulstzellen des Granulären Neuoms zwei unterscheidbare Lysosomenreihen vorzuliegen:

1. Multivesikuläre Körper (multivesicular bodies), bei deren Entstehung Golgi-Vesikel wesentlich beteiligt sind und die zu dichten Körpern (dense bodies) werden.

2. Sekundäre Lysosomen, welche die sowohl unter 1. aufgezählten Körper als auch Anteile des übrigen Zellkörpers enthalten können und autophage Potenzen aufweisen.

Die Anhäufung von Lysosomen im Cytoplasma ist somit für das Granuläre Neurom charakteristisch. Wesentliche Unterschiede zu Neurinomzellen scheinen nur in der Anzahl dieser Organellen zu bestehen. Weitere Untersuchungen darüber sind im Gange. Ihre reichliche Entwicklung in den Geschwulstzellen des Granulären Neuoms geht zugleich mit einer Verminderung funktionstüchtigen Cytoplasmas einher, wobei wir glauben, daß das Ausmaß der Lysosomenanhäufung in ausgereiften Geschwulstzellen seinen Höhepunkt erreicht. Daraus ergibt sich ein Nebeneinander von jugendlichen, ausgereiften und regressiv veränderten Tumorzellen, deren unterschiedliche morphologische Bilder bei Prävalenz gewisser Stadien die zum Teil weit voneinander abweichenden Meinungen der Autoren über die Histogenese verursacht haben dürften.

Schließlich könnten unsere Untersuchungen vielleicht auch Anhaltspunkte für die bisher gänzlich ungeklärte Frage geben, weshalb bei ca. einem Drittel der Fälle über dem Granulären Neurom pseudoepitheliomatöse Wucherungen des Plattenepithels auftreten. Wie aus unseren Untersuchungen hervorgeht, kommt es mit der Ausreifung der Geschwulstzellen zu Ansammlung großer Mengen von lysosomalen Enzymen, welche mit dem Untergang von Tumorzellen freigesetzt werden. Dabei wäre es denkbar, daß bestimmte Enzymgruppen bei unmittelbarer Einwirkung auf das Plattenepithel Differenzierungsstörungen induzieren. Dafür würde auch die Tatsache sprechen, daß die Wucherung des Plattenepithels nur bei unmittelbarem Kontakt mit den Zellen des Granulären Neuoms auftritt (Ratzenhofer, 1951).

Literatur

- Abrikossoff, A.: Über Myome ausgehend von der quergestreiften willkürlichen Muskulatur. Virchows Arch. path. Anat. **260**, 215—238 (1926).
- Abrikossoff, A.: Weitere Untersuchungen über Myoblastenmyome. Virchows Arch. path. Anat. **280**, 723—740 (1931).
- Barka, T., Anderson, P. J.: Histochemical methods for acidphosphatase using hexazonium-pararosanilin as coupler. J. Histochem. Cytochem. **10**, 741—753 (1962).
- Blümcke, S.: Elektronenoptische Untersuchungen an Schwannschen Zellen während der initialen Degeneration und frühen Regeneration. Beitr. path. Anat. **128**, 238—258 (1963).

- Caputo, R., Bellone, A. G., Tagliavini, R.: Ultrastructure of the granular cell myoblastoma. Arch. Derm. Forsch. **242**, 127—136 (1972).
- Cervos-Navarro, J., Matakas, F.: Elektronenmikroskopischer Beitrag zur Histogenese der Neurinome. Verh. dtsch. Ges. Path. **52**, 391—395 (1968).
- Duve, C. de: Die Rolle der Lysosomen in der Zellpathologie. Triangel **9**, 6 (1970).
- Enzinger, F. M., Lattes, R., Torloni, H.: Histological typing of soft tissue tumors. In: International classification of tumors, vol. 3. Geneva: World Health Organisation 1969.
- Feyrter, F.: Über eine eigenartige Geschwulstform des Nervengewebes im menschlichen Verdauungsschlauch. Virchows Arch. path. Anat. **295**, 480—501 (1935).
- Feyrter, F.: Über die granulären neurogenen Gewächse. Beitr. path. Anat. **110**, 181—208 (1949).
- Feyrter, F.: Über die granulären Neurome (sog. Myoblastenmyome). Virchows Arch. path. Anat. **322**, 66—72 (1952).
- Firquet, H.: Ultrastructural aspects of myofibrils formation in cultured skeletal muscle. Z. Zellforsch. **78**, 313—327 (1967).
- Fisher, E. R., Wechsler, H.: Granular cell myoblastoma — a misnomer. Cancer (Philad.) **15**, 936—954 (1962).
- Garancis, J. C., Komorowski, R. A., Kuzma, J. F.: Granular cell myoblastoma. Cancer (Philad.) **25**, 542—550 (1970).
- Hager, H.: Allgemeine morphologische Pathologie des Nervengewebes. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 3, 3. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968.
- Haisken, W., Langer, E.: Die submikroskopische Struktur des sog. Myoblastenmyoms — Lipidfibrom — Granuläres Neurom. Frankfurt. Z. Path. **71**, 600—616 (1962).
- Mackay, B., Elliott, G. B., Mac-Dougall, J. A.: Granular cell myoblastoma of the cystic duct: Report of a case with electronmicroscop observations. Canad. J. Surg. **11**, 44—51 (1968).
- Meier-Ruge, W., Biesler, W., Jr., Wiederhold, K. H., Meyerhofer, M.: Incubation media for routine laboratory work on enzyme histotopochemistry. Beitr. Path. **144**, 409—431 (1971).
- Misugi, K., Misugi, N., Newton, W. A.: Ultrastructure of a so called granular cell myoblastoma. Yokohama med. Bull. **18**, 255—234 (1967).
- Moscovic, E. A., Azar, H. A.: Multiple granular cell tumors („myoblastomas“): Case report with electron microscopic observations and review of the literature. Cancer (Philad.) **20**, 2022—2047 (1967).
- Priesel, A.: Über Gewebsmißbildungen in der Neurohypophyse und am Infundibulum des Menschen. Virchows Arch. path. Anat. **238**, 423—440 (1922).
- Propst, A., Weiser, G.: Das Granuläre Neurom Feyrters. Wien. klin. Wschr. **83**, 31—33 (1971).
- Ratzenhofer, M.: Granuläre falsche Neurome (sog. Myoblastenmyome) und sekundäre Wucherung des Deckepithels. Virchows Arch. path. Anat. **320**, 138—163 (1951).
- Sobel, H. J., Marquet, E., Avrin, E., Schwarz, R.: Granular cell myoblastoma. Amer. J. Path. **65**, 69—71 (1971).
- Wechsler, W., Hossmann, K. A.: Zur Feinstruktur menschlicher Akustikusneurome. Beitr. path. Anat. **132**, 319—343 (1965).
- Whitten, J. B.: The fine structure of an intraoral granular cell myoblastoma. Oral. Surg. **26**, 202—213 (1968).

Prof. Dr. A. Propst
 Dr. G. Weiser
 Pathologisches Institut der Universität
 Müllerstraße 44
 A-6020 Innsbruck / Österreich