

(Aus dem anatomischen Laboratorium [Leiter: Priv.-Doz. *L. J. Smirnoff*] der Nervenklinik des klinischen Instituts für Ärztefortbildung zu Kiew [Direktor: Prof. *B. N. Mankowsky*.])

Zur Kasuistik der bilateralen multiplen Neurinome des N. acusticus und der dabei vorkommenden Veränderungen der Hirnrinde.

Von

Dr. S. N. Sawenko.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. Oktober 1929.)

Die Anatomie der zentralen Neurinomatose ist reich an verschiedenen Befunden, so im zentralen als auch im peripherischen Nervensystem, die in bezug auf ihre Morphologie sehr interessant sind, deren Pathogenese jedoch noch nicht ganz klar liegt. Das histologische Bild der Neurinome wird in seinen Einzelheiten nicht von allen Autoren in gleicher Weise beschrieben. In bezug auf die Histogenese und Pathogenese der Neurinome und der Nebenbefunde, wie überhaupt in bezug auf die Pathogenese der Geschwülste ist noch mehr Unbestimmtes und Unklares, als was schon zweifellos und mit Sicherheit bewiesen werden konnte. Unsere Kenntnis hinsichtlich der Neurinome beginnt seit der Arbeit von *Sternberg*, der als erster sie als eine Geschwulst bezeichnete, die aus Glia und Bindegewebe besteht und aus dem gangliösen Keimblatt hervorgeht. Die Arbeit von *Kohn*, welche die ektodermale Natur der *Schwannschen* Zellen nachgewiesen hat, und die eigenen Untersuchungen von *Verocay* über die Degeneration und Regeneration der peripherischen Nervenstämme ermöglichten es dem letzteren, die Grundsätze der gegenwärtigen Lehre über die Neurinome zu beweisen: diese Geschwülste von ektodermaler Genese bestehen aus Elementen, die den normalen *Schwannschen* Zellen homolog sind. *Verocay* gab eine klassische Beschreibung der mikroskopischen Struktur dieser Geschwülste und verlieh ihnen die gegenwärtige Bezeichnung als Neurinome. *Antoni* hat eine Reihe von Fragen, die Neurinome betreffend, weiter detailliert und vertieft. Nach *Antoni* liegt das Material für das Geschwulstgewebe im gangliösen Keimblatt, das einen embryonalen Zellenkomplex vorstellt, aus dem sich nachträglich das sympathische Nervensystem

und die *Schwannsche Scheide* der Fasern des peripherischen Nervensystems zu entwickeln hat. Eine nicht normale Cytokinese und Abspaltung der Elemente dieses Keimblattes — hierin liegt der hauptsächlichste genetische Faktor der Neurinome.

Ein interessantes Moment in der Anatomie der Neurinome ist die Kombination derselben mit pathomorphologischen Veränderungen von

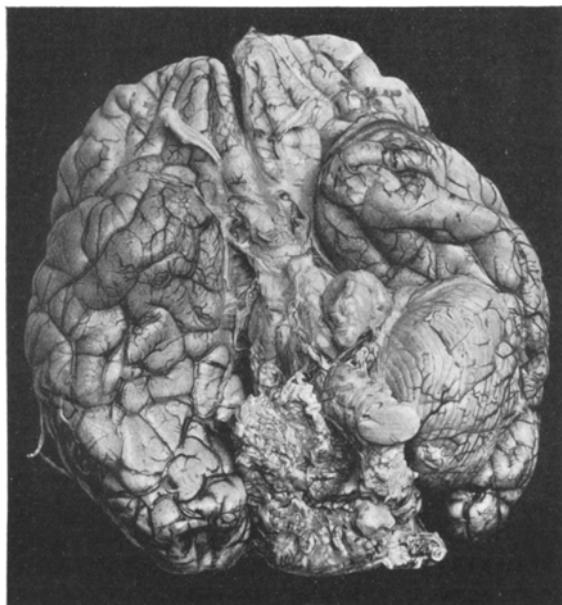


Abb. 1. Photographie.

verschiedenster Lokalisation, die, augenscheinlich einer und derselben dysembryogenetischer Natur sind.

Bielschowsky teilt diese Veränderungen in zwei Gruppen ein: die erste Gruppe — echte Dysgenesien. Hierher gehört die Bildung von Spalten im Septum medianum, bis zur Entwicklung von beinahe typischen syringomyelitischen Hohlräumen — (*Hulst, Maas, Josephy*); Heterotopien der gangliösen Elemente der Rückenmarkshörner in der weißen Substanz des Rückenmarks (*Bielschowsky, Nischicawa*); Heterotopien in der Kleinhirnhinde — Inselchen von granulärer Schicht in der molekulären und *Purkinjesche* Zellen in der granulären; feste, atypische Komplexe von weißen Faserbündeln in der grauen Substanz (*Plaque fibro-myelinique*). Die zweite Gruppe — Produkte einer Mißbildung der Glia: hierher gehören dysplastische Gliaelemente in der Rinde (*Soyka, Henneberg-Koch, Gestan, Hulst, Verocay, Orzechowski* und *Nowicki, Ascanasi*,

Nischicawia); Kombination von Neurinom mit vollkommen entwickelten Gliomen (*Hulst, Verocay, Henneberg-Koch*). Man muß noch unterscheiden eine dritte Gruppe von pathomorphologischen Prozessen, welche die Neurinome komplizieren und eine Anomalie der Entwicklung des mesodermalen Blattes vorstellen; Endotheliome der Dura mater, Entwicklungsanomalien des Knochensystems, Kyphose, Skoliose, Kyphoskoliose der Wirbelsäule, Spina bifida, Blähung der Knochen der unteren Extremitäten, Periostitis ossificans usw.

Nach dieser kurzen Einleitung wollen wir an die Beschreibung unseres Falles von bilateralem multiplem Neurinom des N. acusticus treten; sie soll zur Literaturübersicht beitragen durch die Illustration der komplizierten, histologischen Struktur der Neurinome und der, die Neurinombildung komplizierenden, anormalen Natur der Gliogenese des Hirns.

Makroskopische Untersuchung. Das hier beschriebene Gehirn stammt von einem 11 jährigen Mädchen. Diagnose *sub vita*: Tumor N. acusticus sinistri. Makroskopischer Befund (Abb. 1): In den pontocerebellaren Winkeln, an der einen und der anderen Seite, je ein Geschwulstknoten. Links wurde ein Teil der Geschwulst entfernt; das nachgebliebene Stück ist 6 cm lang, 4 cm breit und 3 cm dick. Rechts liegt ein kleiner Knoten von $2,0 \times 1,5$ cm Größe, mit einer höckerigen Oberfläche, die an Blumenkohl erinnert. Die rechte Geschwulst wächst in den Porus acusticus internus ein. Bei oberflächlicher Untersuchung des Hirns sieht man, daß die rechte Geschwulst mit den Wurzeln des N. abducentis verwachsen ist; N. trigeminus, facialis und acusticus komprimiert. Links ist die Geschwulst mit der unteren Fläche der Kleinhirnhemisphäre fest verwachsen, letztere ist zerdrückt; die ganze Masse der linken Kleinhirnhemisphäre ist erweicht, der Stamm des N. acusticus sin. weißlich gefärbt. Sonst ist das Gehirn makroskopisch normal.

Mikroskopische Untersuchung der Geschwulst.

Kleine Geschwulststückchen, die aus verschiedenen Stellen entnommen waren, wurden auf Celloidin- und Gefrierschnitten nach folgenden Methoden gefärbt: v. Gieson, Hämatoxylin-Eosin Holzer, Scharlach, Perdrau, Bielschowsky, Gentiana-violett Coaxas. Schon bei unbedeutender Vergrößerung sieht man, daß die Geschwulst aus Bündeln von fibrillärer Grundsubstanz und in ihr liegenden Kernen besteht. Diese Kerne sind von recht bedeutender Größe und von länglicher Form. Man sieht in ihnen ein feines Chromatinnetz, die Kernkörperchen fehlen zumeist. Die Grundsubstanz ist merklich faserig. Auf den v. Gieson-Präparaten erscheint sie gelbgefärbt, auf den Hämatoxylin-Eosinpräparaten blaßrosa. Bei bedeutender Vergrößerung sieht man an dieser Stelle gleichmäßig feine zarte Fibrillen; sie sammeln sich in Trabekeln, deren Anfang und Ende nicht zu sehen sind. Einige Fibrillen konfluieren stellenweise und bilden eine homogene Masse. Die Mehrzahl der Trabekel hat Tendenz, sich parallel zu lagern und lange Kolonnen — sog. Palissaden — oder fächerförmige oder wirbelförmige Figuren zu bilden. Die Zahl der Kerne ist in den Trabekeln nicht gleich. An den äußeren Flächen gibt es deren mehr als an den inneren; man sieht bedeutende Flächen, die gar keine Kerne aufweisen. Es wird häufig angehende Cystenbildung beobachtet, daneben liegen kernreiche Stellen, die an Sarkom erinnern. Neben dem neurinomatösen Gewebe sehen wir retikuläres, an einigen Präparaten in der Form von unbedeutenden Einschichtungen, an anderen bilden sie ganze kompakte Massen. Die Kerne sind zumeist rund, zuweilen von ovaler Form, färben sich intensiv, sind weit mehr mit groben Chromatinkörnern gefüllt und enthalten ein recht dunkles Kernplasma. Man sieht hier Auflösung des

Gewebes und beginnende Cystenbildung. Stellenweise trifft man auf unbedeutende Einschließungen, die sehr kompakt und vom umgebenden Gewebe scharf abgegrenzt sind: dieselben lassen sich noch intensiver färben, bestehen hauptsächlich aus runden Kernen. Auf den Präparaten nach *v. Gieson* ist stellenweise ein sich rotfärbendes faseriges kollagenes Bindegewebe zu sehen, das stellenweise Hyalinbänder und Plättchen bildet. Die Zahl der Gefäße ist unbedeutend. Sie liegen hauptsächlich an der Peripherie; ihre Wandungen sind verdickt und zumeist mit Anzeichen von Hyalindegeneration. Auf den Scharlachpräparaten wird Fett nur im Gebiete der Gefäße vorgefunden. Auf den *Holzerschen* Präparaten konnte die Glia nicht festgestellt werden. Konkremente sind in sehr großer Menge vorhanden (Abb. 2).

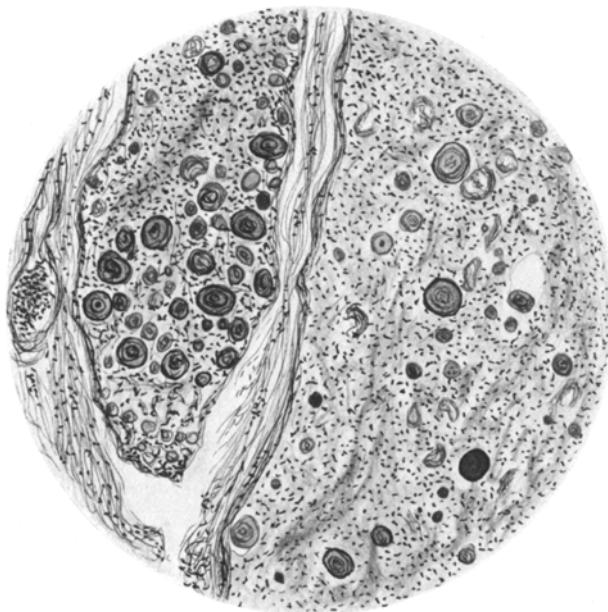


Abb. 2. Van Gieson.

Sie liegen zumeist in Gruppen oder vereinzelt, zwischen dem neurinomatösen oder dem retikulären Gewebe, wobei sie im retikulären Gewebe wie von einer Hülle aus hyalinisierendem neurinomatösen Gewebe umgeben sind; auf den *v. Gieson*-Präparaten erscheint dasselbe rotgefärbt. Dort, wo diese Konkremente in Gruppen liegen, sind sie von einer gemeinschaftlichen Hülle aus ebensolchem Gewebe umgeben. In einigen Gruppen ist jedes Konkrement einzeln umhüllt. Die Größe derselben ist außerst verschieden; sehr große, die auf den Präparaten schon makroskopisch zu unterscheiden sind, bis zur Größe von kleinen Körnchen. Die Form ist zum Teil rund oder oval, man sieht aber auch Gebilde von unregelmäßiger Form. Was die Struktur derselben betrifft, so ist sie zumeist konzentrisch-schichtförmig, seltener homogen. Es ist interessant, daß die Konkremente sich auf den *v. Gieson*-Präparaten nicht gleich färben. Die Mehrzahl nimmt an der Peripherie eine gelblich-orange Färbung an, die folgenden konzentrischen Schichten sind von dunklerem ziegelbraun, der zentrale Teil dunkelrot, jedoch heller als die vorhergehenden; stellenweise sind die peripherischen Schichten rot-, die zentralen heller rotgefärbt,

einige färben sich gleichmäßig hoch- oder himbeerrot. An einzelnen Stellen sind ganz gelbe Körperchen mit kaum merklicher konzentrischer Struktur zu sehen. Zuweilen ist zu sehen, wie das neurinomatöse, sich hyalinisierende Gewebe wirbelförmig allmählich in Konkremente übergeht wobei, je näher zum Zentrum, desto intensiver rot sich das Gewebe färbt. Im Zentrum erscheint es ganz dunkel. Bei Färbung der Konkremente mit Gentianviolet ist die Metachromasie deutlich zu sehen. Nach Behandlung mit NaOH und Essigsäure quollen die Konkremente an und wurden etwas größer. Bei Behandlung mit Magensaft blieben sie unverändert. Bei Färbung nach *Coxas* erscheinen die Konkremente schwarzgefärbt.

Mikroskopische Untersuchung des Gehirns.

Im Kleinhirn, in verschiedenen Stellen der Hemisphären und auch im N. dentatus ist auf den *Holzerschen* Präparaten nichts Besonderes zu sehen. Nur im Markgewebe ist stellenweise eine mäßige Vergrößerung der Glia zu bemerken. An den *Biel-schowsky*-Präparaten ist zu sehen, daß einige *Purkinje*-Zellen keine Körbchen tragen; stellenweise sind zellenlose leere Körbchen zu sehen. Im N. dentatus eine recht

mächtige fettige Infiltration, so in den großen als auch in den kleinen Zellen, Fettropfen nehmen hier hauptsächlich die Zellbasis ein, dringen auch in die Fortsätze; die Menge der Fettropfen ist verschieden; einige Zellen sind beinahe vollkommen mit Fett gefüllt. Das gleiche gilt von den kleinen Zellen. Der Hirnstamm wurde in Schnittserien nach *Spielmeyer* gefärbt, und soll an anderer Stelle besprochen werden. Das Gehirn gab uns die histologisch interessantesten Befunde. Sie bestehen darin, daß an den *Holzerschen* Präparaten beinahe überall in der Hirnrinde und zum Teil auch in der weißen Substanz kleine Zellknötchen bestehen. Sie sind in der Hirnrinde, in einigen Windungen sehr zahlreich (im Stirnlappen hauptsächlich in den unteren und orbitalen Windungen), in anderen (im Scheitel- und Schläfenlappen) in geringer Menge und ganz selten im Occipitallappen. Bei mikroskopischer Untersuchung erscheinen die Zellknötchen als dunkle Flecken auf hellem Grunde. Die kleinsten von ihnen bestehen bloß aus einigen, andere wiederum aus einer Unmenge von Zellen. Irgendeine Vorliebe für eine bestimmte Schicht der Rinde konnte nicht festgestellt werden. Sie werden sowohl in den oberflächlichen, als auch in den tiefen Schichten der Rinde angetroffen, vielleicht etwas häufiger in den tiefen, besonders beim Übergang der weißen Substanz in die graue. Im Gebiete des Gyrus frontalis superior ist schon bei unbedeutender Vergrößerung ein von der umgebenden Substanz scharf abgegrenztes Knötchen zu sehen, das aus einem ganzen Komplex von Gliakernen besteht (Abb. 3). Die Größe der Kerne ist sehr verschieden: neben kolossalen hellen Elementen liegt eine bedeutende Menge von kleinen, die den

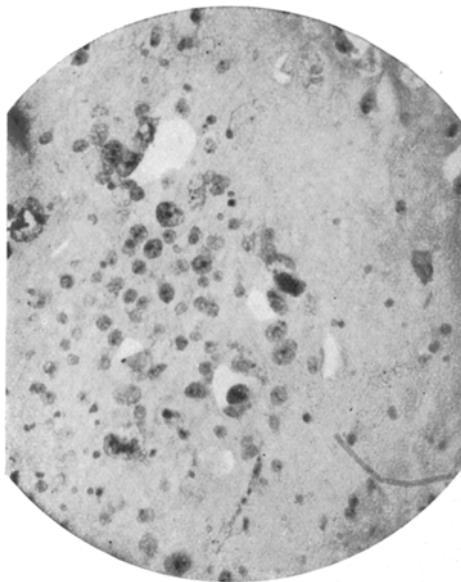


Abb. 3. Holzer.

lappen) in geringer Menge und ganz selten im Occipitallappen. Bei mikroskopischer Untersuchung erscheinen die Zellknötchen als dunkle Flecken auf hellem Grunde. Die kleinsten von ihnen bestehen bloß aus einigen, andere wiederum aus einer Unmenge von Zellen. Irgendeine Vorliebe für eine bestimmte Schicht der Rinde konnte nicht festgestellt werden. Sie werden sowohl in den oberflächlichen, als auch in den tiefen Schichten der Rinde angetroffen, vielleicht etwas häufiger in den tiefen, besonders beim Übergang der weißen Substanz in die graue. Im Gebiete des Gyrus frontalis superior ist schon bei unbedeutender Vergrößerung ein von der umgebenden Substanz scharf abgegrenztes Knötchen zu sehen, das aus einem ganzen Komplex von Gliakernen besteht (Abb. 3). Die Größe der Kerne ist sehr verschieden: neben kolossalen hellen Elementen liegt eine bedeutende Menge von kleinen, die den

normalen Gliakernen sehr ähnlich sehen. Zuweilen sieht man zwischen ihnen Riesenastrocyten mit dicken, sehr langen Fortsätzen. Die Form der Riesengliakerne ist eine sehr verschiedene (Abb. 4): bald rund, bald oval oder birnförmig, oder von ganz unregelmäßiger Form; in einigen Kernen ist recht zarte, gleichmäßig auf den ganzen Kern verteilte Granulation zu sehen; in anderen ist sie grob, liegt hauptsächlich an der Peripherie, oder schließlich liegt sie ordnungslos. Irgendein bestimmtes Verhältnis zwischen dem Knötchen und den Gefäßen wird nicht beobachtet. Im Gyrus frontalis medius ist in der 3. Schicht ebenfalls ein scharf begrenztes Knötchen, aus den gleichen Elementen bestehend, zu sehen, jedoch tritt im lateralen Teil desselben ein besonders großer Gliakern hervor, etwa von der Größe einer Pyramidenzelle; es ist im Zentrum hell, an der Peripherie von gleichmäßig dunkler Granulation umgeben. Das Gewebe, das dieses Knötchen umgibt, besteht aus normalen Gliakernen; in dieser Schicht sind auch unbedeutende Knötchen zu sehen, die aus 5—6 solchen Elementen bestehen. Im Gyrus frontalis inferior sehen wir in der 5. und 6. Schicht zahlreiche Knötchen der gleichen Art, wobei die Zahl der mächtigen Astrocyten mit kurzen dicken Fortsätzen bedeutend größer ist als in den Knötchen der 3. Schicht.

Neben ebensolchen scharf begrenzten Knötchen finden wir in diesen Schichten kleine Häufchen, die aus 3—5 nahe nebeneinander liegenden und eigenartige Gliakomplexe bildenden Riesengliakernen bestehen. Stellenweise sind beinahe in sämtlichen Schichten der Rinde — zumeist in der 5. und 6. — einzelne Riesengliakerne zu finden. Zuweilen liegen an einigen Stellen, in der Nähe der Gefäße, neben einzelnen gangliären Zellen einzelne Riesengliakerne. Außer den angeführten Gebilden sind in diesen Schichten noch Knötchen vorhanden, die aus 7—8 eng nebeneinander- oder sogar aufeinanderliegenden Riesenelementen bestehen. Feine Gliafasern dringen in deren Mitte ein und durchqueren sich in verschiedenen Richtungen. In den orbitalen Windungen fällt die ungeheure Knötchenmenge auf. Es ist interessant, daß die Knötchen in diesen Windungen sozusagen echte Kolonnen bilden (Abb. 5), die von den untersten Abschnitten

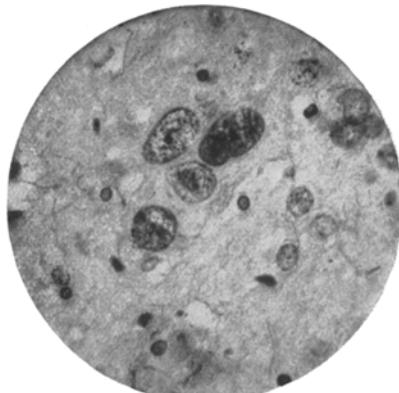


Abb. 4. Holzer.

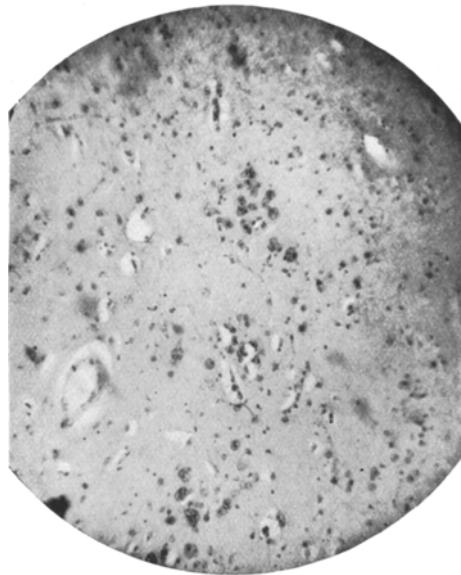


Abb. 5. Holzer.

der 6. Schicht auslaufen, alle Schichten erfassen und durch unbedeutende helle Zwischenräume voneinander abgegrenzt, bis zur molekulären Schicht dringen. In dieser Windung sind auch in der molekulären Schicht stellenweise unbedeutende Knötchen zu sehen. In der weißen Substanz dieser Windung sieht man an einzelnen Stellen, die an Fasern und Kernen relativ arm sind, das erste Mal kleine Plättchen aus einigen durch feine Fasern der umgebenden Glia dicht durchkreuzten Kernen; öfters liegen sie hier in der Nähe der Gefäße, wobei die einzelnen Kerne weit voneinander entfernt sind. Im Parietallappen treten in der 3. Schicht, auf dem Untergrund der normalen Glia 4 besonders große Riesenelemente hervor, die, nebeneinanderliegend, eine isolierte Gruppe bilden. Daneben drei unbedeutende

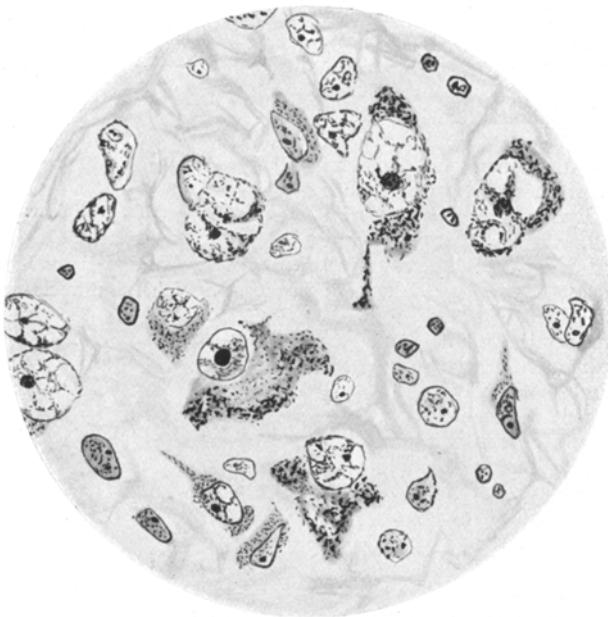


Abb. 6. Thionin.

Häufchen aus kleineren Kernen, die jedoch größer sind als die nebenliegenden. Neben ihnen sind einzelne feine, sich windende Gliafasern zu sehen; die Umgebung ist arm an Zellen; im Schläfenlappen werden in der 3., 5. und 6. Schicht ebensolche Knötchen angetroffen. Im Occipitallappen sieht man solche Knötehen nur äußerst selten. Interessant ist die Struktur der Knötchenzellen auf den Tioninpräparaten (Abb. 6); die Riesenkerne sind sehr hell; im Zentrum derselben liegt gleichmäßig angehäuften Granulation in der Form von radiären, zur Peripherie laufenden Trabekeln. Im Zentrum, näher zum Rand, ein recht bedeutendes, intensiv gefärbtes Körnchen; die Kerne sind gewöhnlich von lappenartigem, schaumigem verschiedenförmigen Protoplasma mit verschwommenen Konturen umgeben, das mit intensiv gefärbter, beinahe schwarzer Granulation gefüllt ist; in einigen Kernen häuft sich die Chromatingranulation an der Peripherie an, das Protoplasma bildet dagegen ganz wunderbare Vorwölbungen mit dicht liegender Granulation der gleichen Natur. Daneben sehen wir Kerne, die sehr reich an Chromatin sind; in einigen sind zwei größere Körnchen zu sehen. Zuweilen trifft man mehrkernige Zellen, die aus 3 bis

4 Kernen bestehen. Diese Knötchen treten bei Scharlachfärbung als orangefarbene Flecken vom Untergrund scharf hervor (Abb. 7). Es muß hierbei bemerkt werden, daß Fettropfen verschiedener Größe in recht bedeutender Menge im Innern des Herdes extracellulär liegen. Daneben sind einige Elemente des Knötchens beinahe ganz mit großen Fettropfen gefüllt, einige bloß zum Teil und andere wiederum sind ganz unverändert. Die Cyto- und Myeloarchitektonik der Rinde ist unverändert. In der Nähe der Knötchen sind die Ganglienzellen gewöhnlich sklerotisch. Im Schläfenteil ist in der 3. Schicht eine recht bedeutende Fettinfiltration der Pyramidenzellen zu beobachten, kleinere Fettropfen, zumeist an der Basis der Zellen, dringen in sämtliche Fortsätze, von denen einige auf ihrer ganzen Länge von solchen

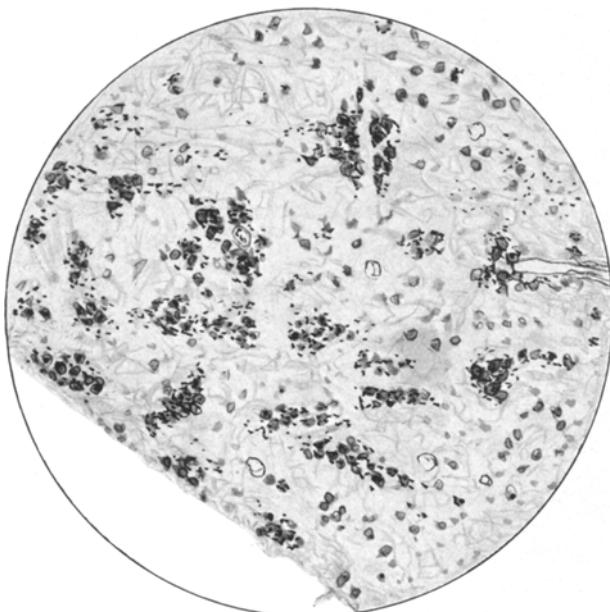


Abb. 7. Scharlachrot.

Tropfen besät erscheinen; hier und da sieht man Zellen, die beinahe vollkommen mit Fettropfen gefüllt sind. An den Myelinpräparaten sind, entsprechend der Lokalisation der Knötchen in der Rinde, stellenweise helle Flecken zu sehen. Besonders deutlich tritt dieses in dem Stratum album gyrorum hervor, wo zwischen den parallelaufenden Myelinfasern ein kleines helles Inselchen aus den schon erwähnten Elementen zu sehen ist. Die Fasern sind hier kaum zu bemerken, nur selten dringen sie in dessen Innere und verlieren sich zwischen den Kernelementen. In den frontalen Lappen sind in der weißen Substanz kleine lichtere Stellen zu bemerken, die der Lokalisation von 2—3 Knötchen entsprechen. Die marginale Glia stellt durchwegs nichts Besonderes vor. In der weißen Substanz fällt stark auf die perivasculäre Gliasklerose (Abb. 8), die besonders in den orbitalen Windungen stark entwickelt ist. Stellenweise ist sie sehr dick und hart, dann ist das intensiv gefärbte Fasernetz zu sehen, das aus dicken, verschiedene Schlingen bildenden Fasern besteht. Beinahe an allen Stellen der Gliasklerose kann man bemerken, daß die Größe der Kerne diejenige der normalen, in der benachbarten weißen

Substanz liegenden Gliakerne weit übertrifft. Auch ihre Zahl ist größer als in der Norm. Die Gefäßwandungen sind stellenweise stark ödematos und verdickt. Man trifft auch Gefäße mit kleinem Lumen, kleine Arteriolen, deren Adventitia ein breites lockeres Schlingennetz mit darin eingeschlossenem Formelementen bildet. Die Gliasklerose besteht an einigen Gefäßen aus festen, parallelaufenden dicken Fasern. Im Occipital-, Parietal- und Temporallappen ist die Gliasklerose bedeutend geringer ausgeprägt. Interessante Befunde gibt uns das Putamen. In der weißen Substanz, näher zur Capsula externa, ist ein Zellenkomplex zu sehen. Er ist von der umgebenden weißen Substanz nicht besonders scharf abgegrenzt. Bei bedeutender Vergrößerung sieht man, daß das Fasernetz, in dem der kleine Herd liegt,

dichter ist als dasjenige der Peripherie. Die Fasern dieses Netzes sind zumeist dick, grob, winden sich in verschiedenen Richtungen und sind sehr zahlreich. Dieser kleine Herd besteht aus äußerst verschiedenartigen morphologischen Elementen: es sind zumeist riesige, fibrillenbildende Astrocyten; sie sind häufig länglich gezogen, von unregelmäßiger Form, haben große Kerne und mächtige Fortsätze, die sehr dick, zuweilen sehr lang, zuweilen kurz sind; zum Teil sind es Gliaelemente von verschiedener Form: oval, lang, birnförmig, nierenförmig; zum Teil Gliaelemente, die sich in Form und Struktur vom gewöhnlichen Typus der normalen Glia kaum unterscheiden. Zuweilen liegen in einem solchen kleinen Herde einzelne gangliöse Zellen; außer diesen Gebilden sehen wir im Putamen kleinere, intensiv gefärbte, recht harte



Abb. 8. Holzer.

Herde, die aus Gliaelementen bestehen, die sich in nichts von der normalen Glia unterscheiden. Zuweilen stoßen wir in der Lamina medullaris auf echte lange Kolonnen, die aus hyperplasierten Astrocyten bestehen; daneben einzelne riesige, fibrillenbildende Astrocyten mit sehr langen und dicken Fortsätzen; überall ausgeprägte perivasculäre Gliasklerose; die Anzahl der Gliakerne überall vergrößert. Im Caudatum ist das Ependym stark verdickt; subependymale Schicht ebenfalls dicker und besteht aus dicken Fasern. In der grauen Substanz recht zahlreiche, nicht scharf abgegrenzte Knötchen, die nach ihrer Struktur den oben beschriebenen Knötchen in der weißen Substanz des Putamen ähnlich sehen. Auch hier finden wir zahlreiche riesige, fibrillenbildende Astrocyten und verschiedene Gliaelemente, daneben Gliakerne von der Größe einer normalen Zelle, jedoch vom Typus der Riesengliakerne. Sie bilden stellenweise kleine Häufchen aus 4—5 eng aneinanderliegenden Elementen. Wie im Putamen, sahen wir auch hier starke Gliasklerose. Im Pallidum nichts Besonderes, abgesehen vielleicht von einer etwas größeren Menge der Gliafasern. Im Thalamus sind zuweilen sehr harte, intensiv gefärbte, scharf abgegrenzte Knötchen zu sehen, die hauptsächlich aus normalen Gliakernen bestehen, und nur selten werden zwischen ihnen Riesengliakerne von blastomatösem Typus angetroffen. Perivasculäre Gliasklerose ebenfalls stark ausgeprägt. Im Tuber

cinereum, abgesehen von unbedeutenden Häufchen von normalen Gliakernen und der sehr mächtigen Gliasklerose, nichts Besonderes. Das Ependym an sämtlichen Ventrikeln durchwegs stark verdickt, stellenweise um das Vierfache dicker als normales. Die Gliafasern der subependymalen Schicht bilden ein recht festes Geflecht; die Zahl der Gliakerne und der fibrillenbildenden Astrocyten ist hier nicht vergrößert.

Wenn wir unseren Fall genau betrachten, so müssen wir zwei wesentliche Faktoren hervorheben: 1. die histologische Struktur der Geschwülste an sich, und 2. die Morphologie der Glia des Gehirns.

Die Bestimmung der Geschwulst bietet keine großen Schwierigkeiten. Es liegt klar, daß es sich um ein Neurinom handelt. Für diese Diagnose spricht die Lokalisation der Geschwülste, ihr Zusammenhang mit dem N. acusticus und die mikroskopische Struktur des Geschwulstgewebes. Das tinteriorelle Verhältnis des Grundgeschwulstgewebes gegenüber der Pikrinsäure, die gelbbraune Färbung der hier liegenden, parallelaufenden, dünnen Fibrillen, die palissaden- und wirbelartige Lokalisation der Kerne; das Fehlen von scharfen Zellkonturen zwischen den Geschwulstelementen, alles dieses spricht in beredter Weise für die histologische Feststellung eines Neurinoms. Was die Ausgangswege der Geschwulst betrifft, so ist schon makroskopisch der enge Zusammenhang derselben mit dem N. acusticus nachweisbar, und ihr Eindringen in den Porus acusticus internus demonstriert noch lebhafter den Ausgangspunkt unserer Geschwülste. Es handelt sich hier nicht um ein gewöhnliches bilaterales Neurinom des Acusticus. Jeder Knoten stellt vor ein Konglomerat aus multiplen konfluierten Knötchen, die durch ihre eigene Kapsel voneinander abgegrenzt sind. Unser Fall stellt eine multiple Neurinomatose vor, die in beiden ponto-cerebellaren Winkeln lokalisiert ist.

In der histologischen Struktur müssen folgende Bestandteile des Geschwulstgewebes hervorgehoben werden: 1. neurinomatöses Gewebe, 2. retikuläres Gewebe, 3. fibröses Bindegewebe, 4. gut abgegrenzte Zellenkomplexe, 5. Ablagerung von amyloidähnlichen Gebilden, 6. angehende Cystenbildung.

Das neurinomatöse Gewebe hat in unserem Falle klassische Züge: die wirbel- und palissadenartige Lagerung der Kerne, das tinteriorelle Verhältnis der zarten Fibrillen in der Grunds substanz bei Färbung nach *v. Gieson*, die schlecht ausgeprägte Zellenindividualität. *Marburg* schreibt dieser Erscheinung eine besonders wichtige diagnostische Bedeutung zu. Dieses Gewebe soll nach seiner Genese, wie es jetzt die Mehrzahl der Autoren annimmt, atypische *Schwannsche* Elemente vorstellen. Das retikuläre Gewebe unterscheidet sich morphologisch scharf von dem oben erwähnten. Hier sind die Kerne rund, die Elemente von astraler Form, häufig sehen wir zwischen ihnen syncytialen Zusammenhang. *Antoni* bezeichnete als erster diesen Teil des Neurinom als ein Produkt einer Degeneration des neurinomatösen Gewebes. *Bielschowsky* schließt

sich dieser Meinung an. Jedoch kann diese Deutung des retikulären Gewebes nicht als definitiv gelten. Die nahe morphologische Ähnlichkeit desselben mit der Glia, das Nebeneinanderbestehen von Inselchen aus retikulärem und aus neurinomatösem Gewebe, die scharfe Abgrenzung des einen vom anderen, die Nachbarschaft zwischen dem retikulären und absolut unveränderten neurinomatösen, alles dieses erschwert die Entscheidung dieser Frage zugunsten der Ansicht von *Antoni* und *Bielschowsky*. Besonders unbefriedigend scheint diese Erklärung infolge der Intaktheit des Kerns im retikulären Gewebe; daher muß man auch erwägen, daß man dieses Gewebe als einen selbständigen Bestandteil des Neurinoms betrachtet, desto mehr, als nicht selten Fälle vorkommen, wo dieses Gewebe beinahe in der ganzen Geschwulst prävaliert, was, wie *Cushing* bemerkt, häufig zu diagnostischen Fehlern führt und Neurinome als Gliome ansprechen läßt.

Die Ansicht, daß im Neurinom Glia vorhanden ist, widerspricht keineswegs der biologischen Natur derselben, denn das mögliche Bestehen von typischer Glia in einer Geschwulst dieses Typus wurde von einer Reihe von Autoren mit Sicherheit nachgewiesen (*Nischicawa*, *Cushing*, *Verocay*, *Henschen*). Das fibröse und das retikuläre Bindegewebe sind in unserem Falle stark beteiligt. Abgesehen davon, daß es jedes einzelne neurinomatöse Knötchen zu inkapsulieren scheint, dringt eine bedeutende Masse von verschiedenen dicken Bündeln in das Innere dieser Knötchen. Die Geschwulst ist nicht besonders reich an Gefäßen. Sie sind zumeist dünnwandig und liegen in fibrös-faserigem Gewebe und an der Peripherie der Knötchen.

Das Bindegewebe ist stellenweise bedeutend entwickelt. Die Fasern desselben umfassen fest den neurinomatösen Komplex und durchqueren ihn reichlich. Als eine Folge dieser Entwicklung haben wir gut abgegrenzte Gebilde in Form von gehäuften Zellenelementen. Diese Gebilde sehen aus wie Einschließungen, die isoliert vom übrigen Geschwulstgewebe existieren. Solche Gebilde sind besonders zahlreich in der Nähe der Gefäße und an der Peripherie der Knötchen.

Amyloide Körperchen kommen in Neurinomen äußerst selten vor. *Cushing* beschrieb hyaline, fettige, schleimige Degeneration und erwähnte nichts bezüglich einer solchen regressiven Metamorphose des Geschwulstgewebes. Amyloide Körper zeigen nach ihrer mikroskopischen Struktur und den chemischen Eigenschaften verschiedene Stadien ihrer Entwicklung. Sie sind konzentrisch schichtförmig. Die jüngsten stellen Hyalinplättchen oder -ringe vor, mit pikrinphiler strukturloser Substanz im Zentrum. Im weiteren bildet sich in denselben Ablagerung von Calciumsalzen, die vom Zentrum oder von außen, am ganzen Plättchen beginnend, in ihrer Konzentration allmählich zunimmt. Daß es nicht einfach Konkrementablagerungen sind, dafür sprechen die Präparate, wenn sie mit Essigsäure, 5% NaOH bearbeitet werden. Es ist, wie aus

den nach *v. Gieson* und den mit Gentianviolett behandelten Präparaten zu ersehen ist — eine hyaline Degeneration des Geschwulstgewebes mit nachträglicher Calciumablagerung. Daß solche Gebilde in den Neurinomen bestehen können, ist insofern interessant, als einige Autoren behaupten, daß das Vorhandensein von Amyloidkörperchen als ein differentiell-diagnostisches Symptom zugunsten eines Endothelioms betrachtet werden kann.

Besonders interessant sind in unserem Falle die Befunde im Gehirn. In der Rinde wurden kleine Knötchen vorgefunden, die aus Kernen polymorpher Natur und von verschiedener Größe bestanden. Darunter trifft man häufig Riesenkerne, die *Betz'* Pyramidenzellen um das Doppelte und noch mehr übertreffen. An den Thioninpräparaten sind es helle, von schaumigem Protoplasma umgebene Kerne, die mit dunkler Granulation gefüllt sind. Im Putamen und dem Striatum liegen Astrocytenknötchen, die aus einer festen Anhäufung von fibrillbildenden, zuweilen riesengroßen Astrocyten bestehen. Diese Knötchen unterscheiden sich scharf vom umgebenden Gewebe. Über das ganze Gehirn sind einzelne Riesengliakerne verstreut. Die Gliasklerose ist im Centrum semiovale in der subependymalen Glia stark ausgeprägt. Myelinfasern sind im Gebiete der kleinen Herde beinahe gar nicht vorhanden, bei entsprechender Färbung stellen diese Herde helle Flecken vor; die gangliosären Zellen sind im Gebiete der Herde sklerosiert. Auf den Fettpräparaten erscheinen die Gliaherde mit Fettkörnchen und Klümpchen gefüllt.

Was sind es nun für Knötchen und welches pathogenetische Interesse stellen sie vor? Schon 1877 zeigte *Soyka* zwei Fälle, wo zwischen Pia und Dura kleine, flache, harte, graugelbe Neubildungen vorgefunden wurden, deren Grenzen gegenüber der umgebenden Hirnsubstanz nicht scharf hervortraten.

Nach der Beschreibung dieses alten Autors ist es schwer, über die Natur dieser Gebilde etwas Bestimmtes zu sagen, daher darf man annehmen, daß bloß *Henneberg* und *Koch* als erste diese atypischen Zellenkomplexe beschrieben haben. Sie fanden in der Rinde Zellengruppen, von denen einzelne die Größe eines Stecknadelkopfes erreichten. Die Kerne dieser Zellen waren polymorph, rund oder oval oder auch nierenförmig. Bei doppelter Färbung trat um den Kern das recht reichliche, aber nicht vollkommen abgegrenzte Protoplasma hervor. Die Zellfortsätze waren nirgends zu sehen. Vereinzelt wurden vielkernige Gebilde angetroffen. Es wurden auch Übergangsformen zwischen den beschriebenen Zellen und normalen großen Gliakernen vorgefunden. Ein Zusammenhang zwischen den Knötchen und den Gefäßen ist nicht festzustellen. An den Myelinpräparaten treten zwischen einzelnen Fasern Zellenhäufchen als helle Flecken hervor. Diese Autoren halten sich über die Histogenese dieser Zellengruppen nicht weiter auf. Ähnliche

Beobachtungen veröffentlichte *Hulst*, welcher in den erwähnten Knötchen die nicht scharfe Abgrenzung des Protoplasma in den Zellen in den Vordergrund rückt. Eine genaue Beschreibung des Plasmakörpers bringt er nicht. Die ganze Grundsubstanz rings um diese Herde läßt sich mit Eosin intensiv färben. Die Polymorphie der Kerne ist in diesem Falle nicht stark, nach diesem Autor bloß etwas bedeutender als bei normalen Gliazellen. Eine weitere Erfahrung gehört *Verocay*, der ebenfalls über eine nicht scharfe Abgrenzung des Protoplasmas in den Zellen und eine bedeutende Polymorphie derselben spricht. In größeren Herden sah er ebenfalls vielkernige Zellen mit merklichen Fortsätzen. Sehr wichtig und interessant ist infolge der Mannigfaltigkeit der pathologisch-anatomischen Befunde der Fall, den *Orzechowsky* und *Nowicki* mitgeteilt haben. Neben zahlreichen Neurofibromen der peripherischen Nerven, zentralen Geschwülsten im Rückenmark und in der Oblongata und herdförmiger gliöser Sklerose im Gebiete des Gyrus lingualis beschrieben sie kleine Herde von großen Zellen, die in großer Menge die Rinde einnahmen. Diese Autoren betonen ebenfalls die Mannigfaltigkeit der Form und die verschiedene Größe der Kerne und das Vorkommen von vielkernigen Exemplaren. In einigen Herden ist Pigment vorhanden; die Autoren betrachten diese Elemente in der Rinde als gliöse. Einen, was die Mannigfaltigkeit der pathologisch-anatomischen Befunde betrifft, beinahe ähnlichen Fall beschreibt *Maas*. Hier werden neben zahlreichen Neurofibromen der peripherischen Nerven und Wurzeln, zentralen ependymalen Geschwülsten, spinaler Gliose mit syringomyelitischen Höhlen, Endotheliomen der Dura zahlreiche kleine Zellherde in der Rinde vorgefunden. Auch hier Polymorphie der Kerne, Bestehen von Riesenkernformen mit relativ schlecht entwickeltem Zellprotoplasma, mit regressiver Metamorphose. Eine äußerst umständliche Beschreibung gab *Nieuwenhuijse*. Nicht scharfe Abgrenzung des Plasmakörpers, Polymorphie der Kerne und Auftreten von Produkten lipoider Degeneration konnte auch er in den Zellen feststellen. Es fiel ihm auf, daß in der Rinde, im Gebiet der Zellengruppen auf den Myelinpräparaten Vermehrung der Fasern zu bemerken ist; sie sind zumeist von gewöhnlicher Form und Härte, bloß einzelne Fasern sind härter als in der Norm, dabei jedoch von recht normaler Struktur.

Nishicawa fand in seinem Fall neben gliösen Komplexen neurinomatöse Knötchen, und kam zur Ansicht, daß man in der Rinde drei Arten von Knötchen unterscheiden darf: 1. gliöse Knötchen; 2. neurinomatöse, wobei er annahm, daß sie aus Myelinnerven und Nerven der Gefäße entstehen, und schließlich 3. Bindegewebeknötchen. Äußerst interessant ist der Fall von *Bielschowsky* und *Henneberg*, der mit dem unserigen beinahe vollkommen zusammenfällt. In der Rinde, der weißen Substanz, in den vorderen und den ventralen Teilen des C. striatum fanden sie ebenfalls kleine Knötchen, aus gliösen Zellen bestehend, die Kerne

dieser Zellen waren äußerst polymorph, neben Riesengebilden fanden sie auch Übergangsformen bis zur normalen Glia. Sie fanden auch vielkernige Elemente aus 3—4 Kernen; beinahe überall fanden sie amitotische Einkerbungen an den Kernen und isolierte einzelne Riesenzellen. Die Cyto- und Myeloarchitektonik ist auch in ihrem Falle nicht gestört. Wo große Zellengruppen liegen, sind die gangliösen Zellen in der Regel reduziert. In der Rinde Plaque fibromyelinique, die Menge der Myelinfasern ist vergrößert.

Eine besondere Bedeutung verliehen sie dem Vorhandensein von Herden in der Nähe der ventrikulären Wandung des vorderen Teils des Stratum, da sie in dieser Lokalisation einen wichtigen Hinweis auf deren Ursprung ersehen.

Also sehen wir aus der Literatur, daß atypische Zellenkomplexe bei Neurinomatose in der Rinde regelmäßig vorkommen. Welcher Art sind diese Knötchen und welche pathogenetische Bedeutung haben sie? Stellen sie irgendwelche besondere Gebilde vor, die bloß der Neurinomatose eigen sind, oder kommen sie auch bei anderen Erkrankungen vor? Die Literatur der letzten Jahre — beginnend mit *Bielschowsky* — gibt uns Antwort auf diese sehr interessanten, komplizierten und prinzipiell sehr wichtigen Fragen. Was die Natur der Knötchen betrifft, so sind ihre verwandtschaftlichen Beziehungen mit der Glia augenscheinlich außer jedem Zweifel und von allen Autoren anerkannt. Zu den Gefäßen stehen sie in keinerlei Verhältnis. Ihrer Morphologie nach entsprechen diese Elemente der Glia. Diese Komplexe stellen vor eine Reihe von Übergangsformen zum normalen Typus des makroglialen Kerns. Es besteht eine große Ähnlichkeit zwischen den Riesenelementen und den Elementen der großzelligen Gliome und den hyperplasierten Elementen der reaktiven Glia. Alles dies gibt uns den Anlaß, keine Zweifel in bezug auf die gliöse Genese der Knötchen aufkommen zu lassen. Die Morphologie dieser Knötchen zeigt, daß sie nichts Spezifisches vorstellen, das nur der Neurinomatose eigen wäre, sondern, wie es *Bielschowsky* besonders hervorhebt, auch bei anderen Erkrankungen vorkommen. An Hand der Analyse der ganzen mikroskopischen Charakteristik der *Recklinghausenschen* Krankheit begründete *Bielschowsky* ihre Verwandtschaft mit der tuberosen Sklerose, der Pseudosklerose, der Gliomatose, der hypertrophischen Neuritis, der Melanose des zentralen Nervensystems und beweist, daß allen diesen Erkrankungen einerseits Mißbildungen, andererseits neoplastische Tendenz (Neubildungen) zugrunde liegen.

Indem wir auf unseren Fall zurückkommen, wollen wir hervorheben die gemeinschaftlichen Züge des histopathologischen Bildes mit denjenigen der tuberosen Sklerose, Gliomatose, Pseudosklerose.

Gemeinschaftlich mit der tuberosen Sklerose sind: 1. die Morphologie der Knötchen, ihre Lokalisation, die graue Substanz, und hier vorwiegend die Hirnrinde; 2. die Riesengliakerne, die sich in nichts

von solchen der tuberösen Sklerose unterscheiden; 3. der Zustand des gliösen Apparates in toto.

Die Glia zeigt überall Symptome von mächtiger Proliferation mit der Tendenz, die Grenzen des Typischen zu überschreiten (mächtige Gliasklerose, astrocytäre Herde, Hyperplasie und Hypertrophie).

Gemeinschaftlich mit den Gliomen ist die Störung der Korrelation zwischen Kern und Plasma der Knötchenelemente (Prinzip Ranke) und die schon oben erwähnte Tendenz zu atypischer Metamorphose.

Die Thioninpräparate der Riesengliaelemente weisen auf Grund der inneren Struktur des Kerns und des verschwommenen, mit Körnchen gefüllten Protoplasmas auf die gemeinschaftlichen Züge unseres Falles mit der Pseudosklerose (s. Spielmeyer).

Literaturverzeichnis.

- ¹ Bielschowsky: Über tuberöse Sklerose. Anatomischer Teil. J. Psychol. u. Neur. **20**. — ² Bielschowsky: Über tuberöse Sklerose und ihre Beziehungen zur Recklinghausenschen Krankheit. Z. Neur. **26** (1914). — ³ Bielschowsky: Zur Kenntnis der Beziehungen zwischen tuberöser Sklerose und Gliomatose. — ⁴ Bielschowsky: Zur Histopathologie und Pathogenese der tuberösen Sklerose. J. Psychol. u. Neur. **30**. — ⁵ Bielschowsky und Freund: Über Veränderungen des Striatums bei tuberöser Sklerose und deren Beziehungen zu den Befunden bei anderen Erkrankungen dieses Hirnteils. J. Psychol. u. Neur. **26**. — ⁶ Bielschowsky und Henneberg: Zur Histologie und Histogenese der zentralen Neurofibromatose. Festschr. f. Ramon y Cajal. Madrid 1922. — ⁷ Bielschowsky und Ruse: Zur Kenntnis der zentralen Veränderungen bei Recklinghausenscher Krankheit. J. Psychol. u. Neur. **35**. — ⁸ Cushing: Les tumeurs du nerf auditif. — ⁹ Hermann und Terplan: Ein Beitrag zur Klinik und Anatomie der Kleinhirnbrückenwinkeltumoren. Z. Neur. — ¹⁰ Hülles: Beiträge zur Kenntnis der sensiblen Wurzeln der Medulla oblongata beim Menschen. Arb. neur. Inst. Wien. **13** (1906). — ¹¹ Hulst: Beitrag zur Kenntnis der Fibromatose des Nervensystems. Virchows Arch. **177**. — ¹² Josephy: Ein Fall von Porobubie und solitärer zentralem Neurinom. Z. Neur. — ¹³ Marburg: Die Tumoren im Bereich des Cochlear-Vestibularsystems und Kleinhirns. Handbuch der Neurologie des Ohres. Bd. 2. — ¹⁴ Nishicawa: Zur Pathologie der Kleinhirnbrückenwinkeltumoren. Arb. neur. Inst. Wien. **24**. — ¹⁵ Orzechowsky und Nowicki: Zur Pathogenese und pathologischen Anatomie der multiplen Neurofibromatose und der Sklerosis tuberosa. Z. Neur. **11** (1912). — ¹⁶ Pollak: Über tuberöse Sklerose. — ¹⁷ Pollak: Rindentumoren bei Recklinghausenscher Krankheit. Arb. neur. Inst. Wien **28**. — ¹⁸ Spielmeyer: Histopathologie des Nervensystems. I. — ¹⁹ Umber: Über einen Fall multipler, symmetrischer, zentraler und peripherer Neurofibromatose. Z. Neur. **26** (1907). — ²⁰ Verocay: Zur Kenntnis der Neurofibrome. Beitr. path. Anat. **48**, H. 1. — ²¹ Wallner: Beitrag zur Kenntnis des Neurinoma Verocay. Virchows Arch. **237**.
-