

(Mitteilung aus der Kgl. Ung. Pázmány Péter Universitätsklinik für Neurologie und Psychiatrie zu Budapest [Direktor: Dr. L. Benedek, o. ö. Univ.-Professor].)

Die Geschwülste des Nervensystems in der Gewebekultur. Die Kulturen des Acusticusneurinoms und des juxtamedullären Fibroms.

Von
Dr. L. Benedek und Dr. A. Juba.

Mit 11 Abbildungen.

(Eingegangen am 15. Januar 1944.)

Die spezifische Geschwulst des peripheren Nerven ist das Neurinom, dessen sog. solitäre Form vom zentralsten Abschnitt der Gehirn- und Rückenmarksnerven ausgeht und so — obwohl es aus einer blastomatösen Wucherung von peripheren Nervelementen entsteht — im Schädelinnern oder im Wirbelkanal liegt. Am häufigsten kommt es im Zusammenhang mit dem N. VIII (*Henschen, Cushing*) als Acusticusneurinom vor und verursacht das Kleinhirnbrückensyndrom. Seine Häufigkeit geht aus der 2023 intrakranielle Tumoren umfassenden Statistik *Cushings* hervor: Acusticusneurinome waren in 176 Fällen, d. h. in 8,7% vorhanden. Juxtamedulläre Neurinome kamen in der 557 Rückenmarksgeschwülste umfassenden Übersicht von *Rasmussen, Kernohan* und *Adson* in 29% vor; sie sind im Dorsalabschnitt am häufigsten.

Im histologischen Bilde des Neurinoms sehen wir spindelförmige, mit langgezogenen Kernen versehene, parallel geordnete Bündel von Zellen; die Bündel bilden miteinander verwebt ein vielgestaltiges Netz (*Antonischer* Typ „a“); nach mehreren Autoren stammen diese Zellen aus den *Schwannschen* Zellen des peripheren Nerven. Innerhalb der einzelnen Bündel sind die Zellkerne oft in einer Linie nebeneinander gereiht und zeigen dadurch eine „pallisadenartige“ Anordnung. An anderen Stellen bilden abgerundete und blasse rundkernige Zellen durch ihre Fortsätze ein lockeres Netz, das von *Antoni* als Typ „b“ bezeichnet wird. Die Tinktionseigenschaften der intercellulären Substanz sind mit denjenigen des kollagenen Bindegewebes nicht identisch; so färbt sie sich im *van Gieson*-Bild — worauf zuerst *Verocay* hinwies — nicht lebhaft rot, sondern gelblich braun, was an die Färbungsart der Nervensubstanz erinnert. Bei Faserversilberungen, z. B. mit dem *Perdrauschen* Verfahren, entfaltet sich ein reiches Gitterfasersystem. Die Gitterfaser des Neurinoms, zum mindesten ein Teil derselben, kann auch mit der *Holzer*-schen Gliafaserfärbung sichtbar gemacht werden, es ist also die Anschauung mehrerer Autoren (*Terplan, Rössel* und *Jumentié*) verständlich, nach denen im Neurinom auch Gliafasern enthalten seien. *Gagel* hält die absolute Spezifität des obigen Verfahrens für zweifelhaft und betont, daß die einzelnen, als Gliafasern betrachteten Gebilde mit den Geschwulstzellen selbst nicht zusammenhängen. Ihr Vorhandensein erscheint bloß in den, in der Gehirnschubstanz selbst vorkommenden sog. „zentralen Neurinomen“ bewiesen (*Maas, Lhermitte-Guccione, Bielschowsky-Rose* usw.); das zentrale Neurinom erweist sich dagegen bei der Anwendung entsprechender Gliaversilberungen nicht selten als ein echtes Gliom, und zwar als polares

Spongioblastom, wie wir das in einem unserer einschlägigen Fälle (*Benedek-Juba: Dtsch. Z. Nervenheilk.* 152 (1941)) auch selbst nachweisen konnten. Diese Geschwulst-art hat also mit dem echten peripheren Neurinom morphologisch recht wenig Gemeinsames. Bei der „diffusen“ Form des zentralen Neurinoms, bei welcher das ganze Gehirn von spindelförmigen Zellen übersät wird (*Förster-Gagelsche* „diffuse zentrale Schwannose“), konnten wir mit entsprechenden Gliaversilberungen ebenfalls nachweisen, daß es sich auch hier nicht um eine Wucherung von *Schwannschen* Elementen, sondern um eine blastomatöse Proliferation von verschiedenen Entwicklungsstufen der Makroglia handelt. Im Tumorgewebe zeigen sich nicht selten Achsenzylinder, die von *Pick* und *Bielschowsky*, *Verocay*, *Gagel* u. a. erwähnt werden; es ist wahrscheinlich, daß hier nicht Neubildungen von Achsenzylindern, sondern Regenerationserscheinungen an ursprünglich vorhandenen Axonen vorliegen. Es können auch in das Geschwulstgewebe eingebettete Nervenzellen vorhanden sein; *Gagel* erwähnt dies in 2 Fällen. Die Beteiligung des Bindegewebes beim Aufbau der Geschwulst ändert sich von Fall zu Fall, bleibt aber im allgemeinen im Hintergrund. Gegenüber den besprochenen, solitären Neurinomen kommt diese Geschwulstart im Rahmen der *Recklinghausenschen* Krankheit auch multipel vor. Diese Tumoren werden zumeist als Neurofibrome bezeichnet, da die Rolle des kollagenen Bindegewebes bei der Entstehung der Geschwulst bedeutender ist. Das histologische Bild zeigt jedoch fast ausschließlich die Struktur der solitären Neurinome, die spindelförmigen Zellen sind nicht selten wirbelartig gruppiert. Achsenzylinder und Ganglienzellen sind in den multiplen Neurofibromen ebenfalls nachweisbar, so daß *Gagel* die Histogenese der multiplen Geschwülste mit derjenigen der solitären Neurinome als völlig identisch ansieht. Die nahe Verwandtschaft wird übrigens auch dadurch bewiesen, daß die im Rahmen der *Recklinghausenschen* Krankheit beobachteten Neurofibrome den Solitärtumoren ähnlich gleichfalls häufig aus dem N. VIII ihren Ausgang nehmen; verhältnismäßig häufig, etwa in 10% der Fälle, kommt doppelseitiges Auftreten vor, was evtl. auch hereditär sein kann (*Gardner* und *Frazier*). Bei der Erforschung der Entstehungsbedingungen der Neurinome, d. i. der Qualität der geschwulstbildenden Keimzellen, sind daher nur solche Arbeitshypothesen verwertbar, die zur Klärung der Entstehung der *Recklinghausenschen* Krankheit ebenfalls geeignet sind. Die Natur derjenigen Geschwulstkeime, von denen die Neurinome ihren Ausgang nehmen, ist noch keineswegs geklärt, die einschlägigen Anschauungen sind derart widersprechend, daß nicht einmal der ektodermale oder mesodermale Charakter der Geschwulst als entschieden zu betrachten ist. Gegenüber der ursprünglichen Ansicht von *Recklinghausen*, die einen bindegewebigen Ursprung, also eine mesodermale Genese annahm, bezeichnete vor allem *Verocay* (1910) das Neurinom als eine ektodermale Geschwulst, die aus den *Schwannschen* Zellen der Nervenbahnen bzw. aus ihnen entsprechenden embryonalen Keimen abstammt; nach *Verocay* geht dies unter anderem aus der Färbung der intercellulären Substanz des Tumors hervor, welche dieselbe Tönung wie die des Nervengewebes aufweist. Nach *Antoni* (1920) sind diese Geschwülste als Produkte der Zellen der „Ganglienleiste“ anzusehen; die Ganglienleiste liegt bei der Bildung des Markrohres in der Schließungslinie, später bildet sie, verschoben auf beide Seiten des Neuralrohres, die Anlagen der intervertebralen Ganglien. Die Abkömmlinge der Ganglienleiste sind also die Zellen der intervertebralen Ganglien, weiterhin die diese umgebenden Satelliten und die *Schwannschen* Zellen oder Lemmoblasten, die in die Wurzel und in die peripheren Nerven ausgewandert, die *Schwannsche* Hülle der Nervenfasern bilden; bei den Neurinomen wäre die geschwulstbildende Zellart dieses letztere Element. *Bielschowsky* und *Rose* (1928) erachten die *Antonische* Theorie für die Entstehung der peripheren Neurinome als gültig; diese Vorstellung erkläre aber nicht das Zustandekommen der Gehirnveränderungen der *Recklinghausenschen* Krankheit (des „zentralen Neurinoms“, der verschiedenen Ependym- und Gliainseln usw.). Verff. stellen von der *Recklinghausenschen* Krank-

heit ausgehend das Befallensein der Bekleidung der primitiven Gehirnkammer, d. i. der periventrikulären Matrix, in den Vordergrund, wohin auch die Ganglienzele selbst zu rechnen sei; die verschiedenen Entwicklungs- und Migrationsstörungen der aus der Matrix stammenden Gliazellen verursachen die Gesamtheit der als „zentraler *Recklinghausen*“ bekannten Gehirnveränderungen, während die fehlerhafte Migration der zu *Schwannschen* Zellen werdenden Elemente der Ganglienzele, d. h. das Zurückbleiben derartiger embryonaler Elemente in den peripheren Nerven, als Ausgangspunkt von Neurinomen dienen kann. Andere Autoren betrachten die Neurinome als mesodermale Geschwülste, die sich aus dem inneren Bindegewebe der Nerven entwickeln. So macht *Krummbein* (1925) darauf aufmerksam, daß die in Neurinomen beobachtete und für *Schwannsche* Zellen charakteristische pallisadenartige Anordnung in zweifellos mesodermalen Geschwülsten, in Myomen und Sarkomen, gleichfalls vorkommt. Die Neurinome seien also nicht Tumoren der *Schwannschen* Zellen, sondern besonders gewachsene bindegewebige Abkömmlinge, die zahlreiche feine Bindegewebsfasern enthalten. Ihr Ausgangspunkt sei das bindegewebige Endoneurium; dies bezieht sich auch auf die Acusticustumoren und auf die Rückenmarksneurinome. In Angesicht der fein gegliederten fibrillären Grundsubstanz verdienen die Neurinome gegenüber den grobfaserigen Fibromen den Namen *Fibroma tenuifibrillare*. — *W. Penfield* (1927) nimmt an Hand der durch Silberimprägnationsmethoden erfolgten Bearbeitung von 32 einschlägigen Tumoren an, daß in den Nervengeschwülsten der *Recklinghausenschen* Krankheit, in den Neurofibromen, eine allgemeine und durch die fehlerhafte Struktur der Nervenfasern bedingte Bindegewebswucherung im Vordergrund steht. Die Solitärneurinome, so auch das Acusticusneurinom, seien ebenfalls mesodermale Geschwülste. Die feine Faserung der Neurinome besteht aus Kollagen und entspricht strukturell der stark gegliederten faserigen Hülle der Nerven und Wurzeln; die Geschwulst enthält keine Glia- und Nervenfasern. *Gagel* (1935) gibt zu, daß die Beweisführung *Penfields* wohl gegen den ektodermalen Charakter der Neurinome spricht und die ektodermale Abstammung der Neurinomzellen nicht völlig erwiesen sei. Die in Neurinomen zu beobachtende exzessive Axoneubildung, die besondere, vom Bindegewebe abweichende Färbung der faserigen Grundsubstanz und endlich das Vorkommen ähnlicher Geschwülste in der Gehirnschubstanz sprechen selbst immerhin dafür, daß diese Tumorzellen mit langgezogenen Kernen, die morphologisch völlig den *Schwannschen* Zellen entsprechen, tatsächlich mit diesen identisch sind; die retikuläre Grundsubstanz (*Antonischer* Typ „b“) zeigt mit dem Gliagewebe eine gewisse Verwandtschaft. Gliazellen, Gliafasern, blastomatöse Nervenzellen sind in diesen Geschwülsten nicht zu erkennen, das mesodermale Bindegewebe kann sich am Aufbau der Geschwulst bis zu einem gewissen Grade beteiligen. Nach *Gagel* werde die endgültige Entscheidung der Frage durch die nicht ausreichende Spezifität der Färbemethoden wesentlich erschwert.

Aus dem Gesagten geht also hervor, daß — obwohl der strukturelle Aufbau der Neurinome in allen Einzelheiten bekannt ist — die heutzutage gebräuchlichen Verfahren, Färbungen und Imprägnationen mit Metallsalzen keine unzweifelhafte Grundlage zur Entscheidung der Natur der Geschwulst liefern. Ungeklärt ist die Frage, ob wir einer ektodermalen Geschwulst gegenüberstehen, in welcher die aufbauende Rolle von den embryonalen Formen der *Schwannschen* Zellen, evtl. von anderen Neuralrohrabkömmlingen, gespielt wird, oder aber ob es sich um eine mesodermale Geschwulstbildung handelt und der Tumor aus der bindegewebigen Hülle der Nerven bzw. der Wurzeln abstammt. Zur Entscheidung der Frage erscheint die Untersuchung des Verhaltens der

Solitärneurinome, vor allem der Acusticustumoren, in der Gewebekultur als geeignet und im folgenden möchten wir über unsere diesbezüglichen

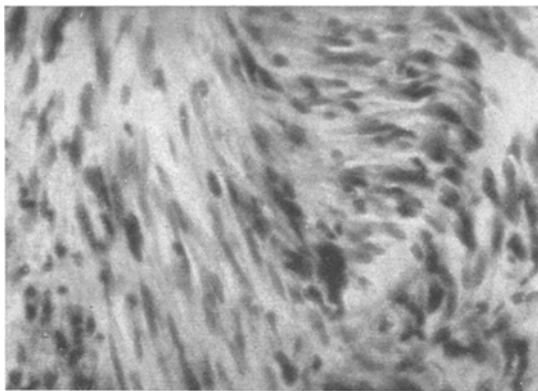


Abb. 1. Fall 1. Histologisches Bild der Geschwulst.
Häm.-Eos.-Färbung. Mikrophotogramm,
Vergrößerung 400mal.

Beobachtungen berichten. Zur Erleichterung der Stellungnahme untersuchten wir auch eine aus zweifellos bindegewebigem Tumor (juxtamedulläres Fibrom) explantierte Kultur und verglichen mit dem Verhalten des Acusticuseurinom in der Kultur. — Die Züchtung und mikrokinematographischen Filmaufnahmen erfolgten im Histologischen und Embryologischen Institut der

Universität (Direktor: Dr. *Tivadar Huzella*, o. ö. Professor); für die freundliche Mitwirkung sprechen wir Herrn Prof. *Huzella* und Herrn Assistenten *Johann Vadász* an dieser Stelle unseren besten Dank aus.

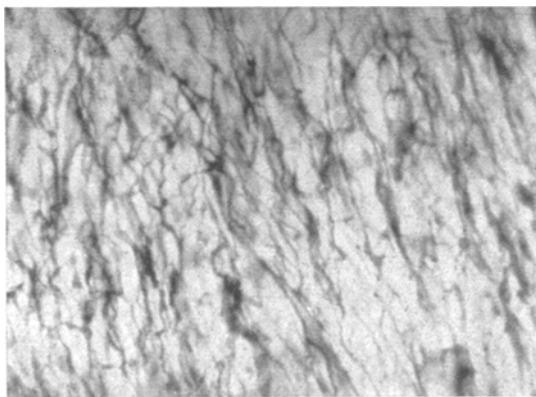


Abb. 2. Fall 1. Gitterfasergerüst der Geschwulst.
Perdrau-Fibrillogramm. Mikrophotogramm,
Vergrößerung 400mal.

Teilchen wurden — nach Abwaschung mit Thyrodelösung — zu Explantationszwecken benützt.

Histologischer Befund. An Übersichtsbildern, Kernfärbungspräparaten sahen wir eine Masse von spindelförmigen, langkernigen Zellen (Abb. 1); keine palisadenförmige Anordnung. Die Größe des Zellkerns schwankt zwischen gewissen Grenzen. Die außerordentlich langgezogenen Kerne, deren Grenzen kaum festzustellen sind,

Beobachtungen berichten. Zur Erleichterung der Stellungnahme untersuchten wir auch eine aus zweifellos bindegewebigem Tumor (juxtamedulläres Fibrom) explantierte Kultur und verglichen mit dem Verhalten des Acusticuseurinom in der Kultur. — Die Züchtung und mikrokinematographischen Filmaufnahmen erfolgten im Histologischen und Embryologischen Institut der

Fall 1: N. L. 33jähriger Mann, aufgenommen in die II. Chirurgische Klinik (Direktor: Dr. *Ludwig Bakay*, o. ö. Professor) im Monat Juni 1943 mit typischen Beschwerden eines rechtsseitigen Acusticustumors. Bei der Operation wurde ein walnußgroßer Acusticustumor nach partieller Resektion der rechten Kleinhirnhemisphäre und Incision der fibrösen Kapsel mittels eines scharfen Löffels ausgekratzt. Ein Teil der Geschwulstpartikelchen wurde einer genauen histologischen Untersuchung unterworfen, weitere

sind in Faszikel geordnet; die einzelnen Faszikel sind miteinander vielfach verwebt. Eine lockere, retikuläre Struktur erscheint nur vereinzelt und umschrieben. Die intercelluläre Substanz färbt sich an *v. Gieson*-Bildern gelblich-braun, gibt also keine kollagen-bindegewebige Färbung, an *Perdrau*-Präparaten tritt sie dagegen als außerordentlich feine, dem Verlauf der Bündel entsprechend langgezogene Gitterfaserstruktur in Erscheinung (Abb. 2). Kollagenes Bindegewebe sahen wir nur in der dünnen Wandung der Gefäße; die Gefäßwand steht mit dem erwähnten Gitterfasersystem in keiner engeren Verbindung. Die Vaskularisation ist im allgemeinen spärlich und ungleichmäßig verteilt; einige umschriebene nekrotische Gebiete mit Degeneration der Geschwulstzellen. — Verstreut finden sich in der Geschwulst ausgereifte Nervenzellen, was durch den multipolaren und mit Tigroid beladenen Zelleib und den bläschenförmigen Kern mit dem großen Nucleolus bewiesen wird. In *Bielschowsky* schen Axonversilberungspräparaten kommen in einigen Gesichtsfeldern massenhaft geschlängelt verlaufende, stellenweise verdickte und im allgemeinen an Achsenzylinder erinnernde Fibrillen zum Vorschein; Gliazellen und -fasern sind mit der *Hortega* 4. Versilberung nicht nachzuweisen. Histologische Diagnose: Neurinom.

Die Züchtung der Geschwulst erfolgte in einer Plasmamischung, die aus $\frac{2}{3}$ Eigen-(menschliches) Blutplasma und aus $\frac{1}{3}$ Rattenblutplasma zusammengesetzt war; als wachstums- und gerinnungsfördernde Flüssigkeit wurde Rattenembryosaft hinzugefügt.

Die mikrokinematographische Filmaufnahme begann etwa 12 Stunden nach Beginn der Züchtung und wurde etwa dieselbe Zeit hindurch fortgesetzt; die einzelnen Aufnahmen folgten in 20 Sek. aufeinander so, daß der Zeitraffer im Film 320mal ist (Vergrößerung: Zeiss Obj. 20, Okular 20). Das Wachstum begann in den Kulturen nur an einzelnen Randabschnitten der explantierten Gewebstückchen und hier erschienen am häufigsten bipolare, durch ihre stark lichtbrechenden Eigenschaften vom Medium lebhaft abstechende Zellen (Abb. 3 und 4),

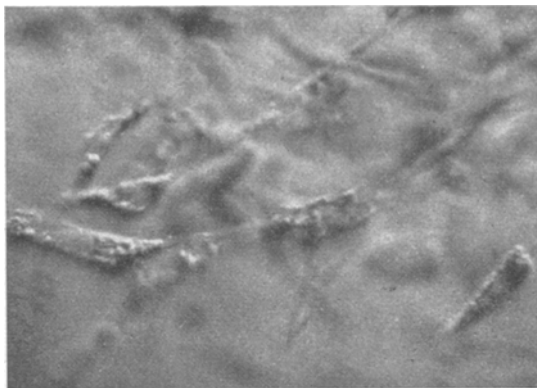


Abb. 3. Fall 1. Gewebekultur der Geschwulstzellen. Mikrophotogramm, Vergrößerung etwa 500mal.

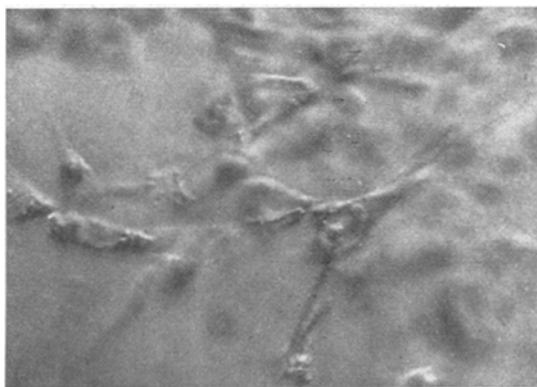


Abb. 4. Fall 1. Gewebekultur der Geschwulstzellen. Mikrophotogramm, Vergrößerung etwa 500mal.

die eine Neigung zur Ansammlung in kleineren Bündeln aufweisen; die Anordnung in Bündeln leidet nicht einmal während der Bewegung der Zellen. Infolge akzessorischer Fortsatzbildung kann der Zelleib vorübergehend dreieckig sein (Abb. 3), doch sind die beiden führenden Fortsätze noch immer zu vermuten. Bei der Untersuchung der Zellen fällt sofort der dem bipolaren Typ entsprechende längliche, etwas vakuolierte Kern, in dem auch ein größerer Nucleolus zu sehen ist (Abb. 5) auf; Vakuolen finden sich innerhalb der Zelle nicht, dagegen sind nahe beiden Polen des Kerns zahlreiche große und stark lichtbrechende Granula zu erblicken (Abb. 5). Im allgemeinen ist das Kern-Plasma-Verhältnis deutlich zugunsten des Kerns verschoben, da ein bedeutender Teil des Zellplasma auf die Fortsätze fällt

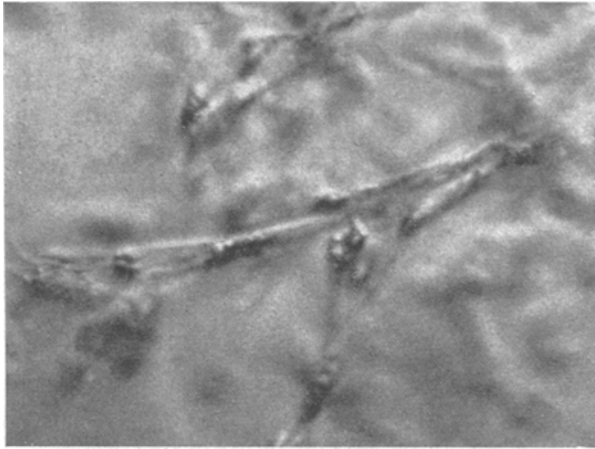


Abb. 5. Fall 1. Gewebekultur der Geschwulstzellen. Mikrophotogramm, Vergrößerung etwa 750mal.

und der Kern nur von einem schmalen Plasmasaum umgeben wird. Die Bewegung der Zellen ist langsam und erfolgt auf die Weise, daß der Kern und das diesen umgebende zentrale Plasma in der Richtung des einen polaren Fortsatzes verschoben wird, wodurch vorübergehend unipolare Elemente entstehen (Abb. 4), bei denen einige, vom Zelleib ausgehende, sich lebhafter bewegende Pseudopodien zu beobachten sind. Die ganze Zellbewegung läuft linear, in einer durch die polaren Fortsätze bestimmten Richtung ab, und es wurde mehrmals festgestellt, daß innerhalb der Faszikel die Bewegungsrichtung der einzelnen Zellen entgegengesetzt ist. — Gegenüber dem obigen Zelltyp sind die abgerundeten, jedoch durch zahlreiche Pseudopodien ihre Form rasch ändernde und sich lebhaft bewegende Elemente ganz selten, in denen die stark lichtbrechenden Granula den Zellkern fast verdecken. — Ein von den Zellen unabhängiges Fasersystem konnten wir in den Kulturen nicht vorfinden.

In den fixierten und mit Hämatoxylin gefärbten Kulturen sahen wir ebenfalls die beschriebenen, im allgemeinen langgezogenen bipolaren Elemente (Abb. 6), viel seltener sind die unipolaren Zellen, die nur einen langgezogenen Fortsatz aufweisen. In jedem Falle fällt sofort der große, langgestreckte, chromatinarme, blasenförmige Kern auf, der einen größeren Nucleolus einschließt. Die an fixierten Kulturen ausgeführte *Perdrausche* Faserversilberung zeigt im allgemeinen ein negatives Ergebnis; in einem Falle traten jedoch mit den durch das Verfahren

zugrunde gerichteten Zelleibern zusammenhängende feine und langgedrehte Fibrillen in Erscheinung.

Fall 2: S. M. 33jährige Frau, aufgenommen am 19. V. 1943 in die hiesige Klinik mit einem auf hohen extramedullären Tumor hinweisenden Syndrom.

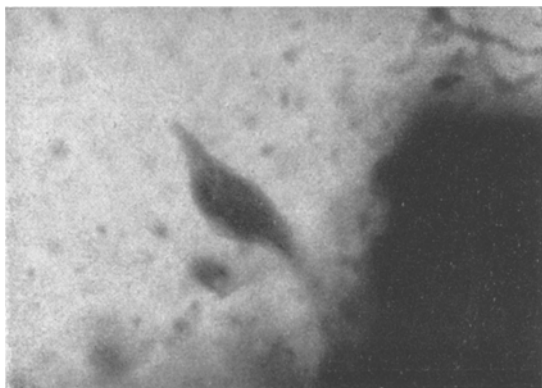


Abb. 6. Fall 1. Eine Zelle der Gewebekultur in fixiertem und gefärbtem Zustand. Mikrophotogramm, Vergrößerung 800mal.

Die entsprechenden neurologischen bzw. chirurgischen Angaben sind in der demnächst erscheinenden Arbeit von *Benedek-Bonkáló-Verebely*, die sich mit den subforaminalen Geschwülsten befaßt, ausführlich besprochen, so brauchen wir uns im folgenden nur mit dem histologischen Bilde und mit den Züchtungsergebnissen des mandelgroßen, vom Chirurgen in toto entfernten Tumor zu beschäftigen.

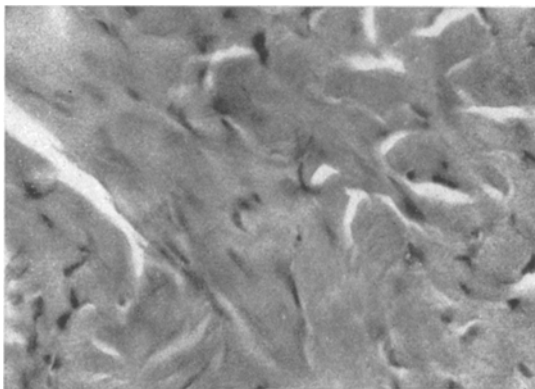


Abb. 7. Fall 2. Gewebsbild der Geschwulst. *Van Gieson*-Färbung. Mikrophotogramm, Vergrößerung 400mal.

An Hand der histologischen Untersuchung fällt sofort das Vorherrschen der faserigen Grundsubstanz bei Zurücktreten der zelligen Elemente auf (Abb. 7): Überall sind dicke, an *v. Gieson*-Präparaten rosa oder lebhaft rot gefärbte kollagene Balken anzutreffen, die sich in verschiedenen großen Bündeln vereinigen und in verschiedenen Ebenen geschnitten sind; nicht selten ist das Gebälk hyalin entartet.

Das zellige Element liegt in den Maschen zwischen den Fasern und kann nur an den langen, chromatinreichen, gleichgroßen Kernen erkannt werden, da der Zelleib sich zwischen den Bündeln verliert. In einigen Gebieten sind die übrigens verstreut

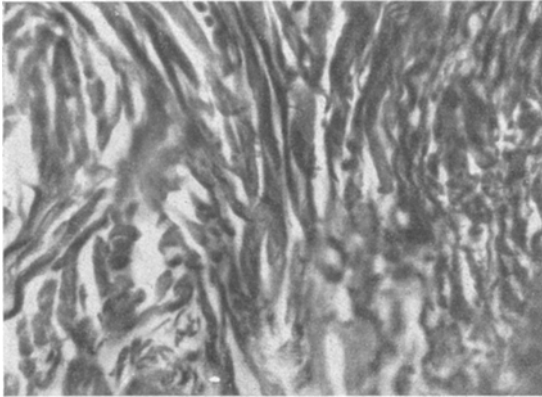


Abb. 8. Fall 2. Grobfaseriges Grundgerüst der Geschwulst. Perdrau-Fibrillogramm. Mikrophotogramm, Vergrößerung 400mal.

sichtbaren Zellen beim Zurücktreten der faserigen Grundsubstanz bedeutender vermehrt; diese Zonen sind gleichsam als germinative Zentren zu betrachten. Den Aufbau der Geschwulst aus dicken kollagenen Balken zeigt die Perdrausche

Bindegewebsversilberung besonders schön (Abb. 8). Spärliche Vascularisation, einige geringere nekrotische Gebiete. Histologische Diagnose: Fibroma durum.

Die Gewebezüchtung erfolgte in einem Gemisch von $\frac{2}{3}$ Ratten- und $\frac{1}{3}$ Hühnerplasma mit Hinzusetzung von wachstums- und gerinnungsförderndem Rat-

tenembryonensaft. Die Daten der mikrokineematographischen Filmaufnahme sind mit denen des vorangehenden Falles im allgemeinen übereinstimmend. In der Kultur zeigte sich Herauswachsen überall am Rande

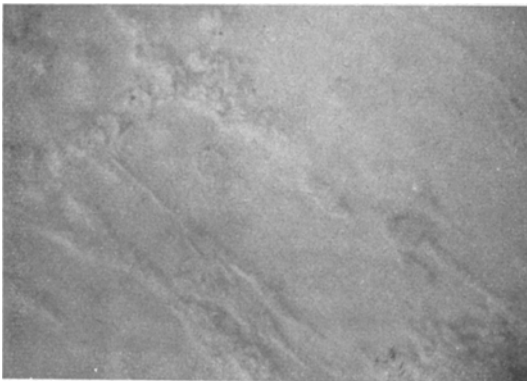


Abb. 9. Fall 2. Gewebekultur der Geschwulstzellen. Mikrophotogramm, Vergrößerung etwa 500mal.

stückchen in radiärer Weise; selbständige Zellen sind eher in den Randgebieten der ringförmigen Auswuchszone festzustellen. Hier fanden wir dichte Massen von Zellen von abwechslungsreichen Formen vor: neben ganz langgezogenen, spindelförmigen, piloiden Elementen liegen länglich-polygonale und abgerundete Formen (Abb. 9). Die Zellen sind im allgemeinen recht wenig vom Medium abstechend und machen einen homogenen Eindruck; mit stärkerer Vergrößerung (Abb. 10) er-

scheint das Plasma schaumig und auffallend vakuolisiert; in ihm ist der Zellkern nicht mit Sicherheit zu erkennen. Die Zellen ändern ihre Form mittels der zahlreichen kurzen Pseudopodien, was auch ihre Bewegung sichert. Die länglichen Elemente können sich in kleineren Bündeln vereinigen, die polygonalen Formen verschmelzen eher in größeren Zellmassen, innerhalb deren die Zellgrenzen kaum zu erkennen sind. Die Bewegung der Zellen ist nicht zu schnell und erfolgt bei den piloiden Formen im allgemeinen durch Ausstreckung der Länge nach; die

abgerundeten Formen bewegen sich wieder rasch und durch ihre um sich schlagende Pseudopodien in kreisförmigen oder elliptoiden Bahnen. Die Entwicklung eines Fasersystems konnte in den Kulturen nicht beobachtet werden.

In den fixierten und mit Hämatoxylin gefärbten Kulturen können die morphologischen und strukturellen Eigenschaften der Zellen noch besser beobachtet werden (Abb. 11). Sie sind zum Teil spindelförmig, zum Teil polygonal, zum Teil rund. Das Zellplasma ist außerordentlich vakuolenreich und schaumig, es ist ein, den Zelleib blasenartig ausbuchtender Hohlraum überall zu sehen, das Plasma der abgerundeten Zellen ist massiver und dunkler gefärbt. Der Zellkern ist sehr klein, außerordentlich chromatinreich, oval oder etwas gebogen, so daß die Kernplasmarelation zweifellos zugunsten des Plasma verschoben wird. Der Zellkern liegt meistens in der Wandung einer der großen, blasigen Höhlen des Plasmas, wodurch an Siegelring erinnernde Figuren entstehen. Auffallend ist die Neigung der Zellen zu Anhäufungen: einige spindelförmige Zellen bilden geringe radiäre Bündel, die Mehrheit verschmilzt jedoch zu einer größeren Masse, in der die Zellgrenzen kaum zu erkennen sind; auf das Vorhandensein von mehreren Zellen kann außer der Größe des Gebildes nur aus den vielfachen Zellkernen geschlossen werden. — An fixierten Präparaten wurden keine *Perdrauschen* Versilberungen angefertigt.

Im Falle des *Acousticustumors* ergab das histologische Bild (in Bündel

geordnete, langgezogene Geschwulstzellen, das Fehlen von kollagenem Bindegewebe bei charakteristischer Färbung der intercellulären Substanz, ein außerordentlich reichliches und feines Grundgebälk, das Erscheinen von primitiven Neurofibrillen und Ganglienzellen) das unzweifelhafte Vorliegen eines Neurinoms, welches dem Typ „a“ von *Antoni* entspricht (der Typ „b“ kam nur in einzelnen verstreuten Gesichtsfeldern zur



Abb. 10. Fall 2. Gewebekultur der Geschwulstzellen. Mikrophotogramm, Vergrößerung etwa 1500mal.

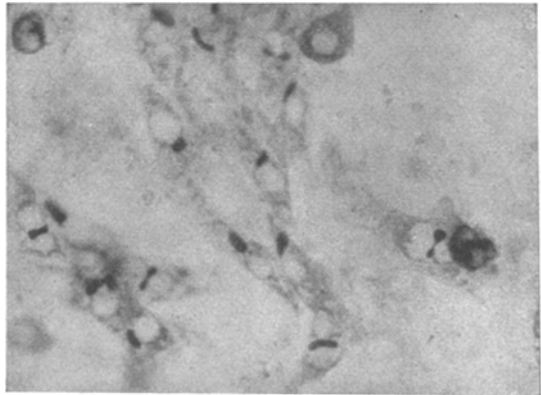


Abb. 11. Fall 2. Zellen der Kultur in fixiertem Zustand, gefärbt. Mikrophotogramm, Vergrößerung 540mal.

Sicht). Demgegenüber entsprach unser Fall 2 mit dem aus fibrösen kollagenen Bündeln bestehenden Grundgerüst, in dessen Maschen Zellen nur verstreut anzutreffen und auch diese nicht selten hyalin entartet waren, dem histologischen Bild eines unzweifelhaften Fibroms. Dementsprechend sahen wir in der Kultur des Falles 2 mesenchymale Fibroblasten; dies wird zweifellos durch das radiäre Wachstum der Kultur, die Vereinigung von morphologisch verschiedenen Zellen zu größeren Anlagen (Synzytien) und die feinere Zellstruktur selbst (reichlich vakuolisiertes Plasma, kleiner und chromatinreicher Kern) bewiesen.

Vom Standpunkt der anfangs erörterten, die Abstammung und Zugehörigkeit der Neurinome betreffenden Fragestellungen aus erscheint es uns von ausschlaggebender Bedeutung zu sein, daß in der Kultur des Acusticusneurinoms das Herauswachsen von völlig anderen Elementen als in der des Fibroms festzustellen war. Die strukturellen Eigenschaften der Zellen sowohl in den fixierten, wie auch in den gefärbten Präparaten: die bipolare, seltener unipolare Form, der bläschenförmige Kern mit dem charakteristischen Nucleolus und bis zu einem gewissen Grade die Verschiebung der Kernplasma-Relation zugunsten des Kerns, weiterhin die mit *Perdrauscher* Versilberung nachweisbare zerstreute Faserbildung erinnern in hohem Maße an Eigenschaften der embryonalen Neuralrohrzellen. All dies wird weiterhin durch das Studium der von den Kulturen angefertigten mikrokinematographischen Filmaufnahmen wesentlich unterstützt: die Form der Zellen, die stark lichtbrechende Eigenschaften des Zelleibes, die Fortbewegung in der Richtung des einen polaren Fortsatzes, die Anordnung in Bündeln und Netzen, stellenweise Erscheinungen des sog. „tug of war“, sind alles zusammen Momente, die von den Kulturen der embryonalen Neuroblasten bekannt sind.

Bezüglich des Verhaltens der embryonalen Neuralrohrelemente in der Gewebekultur sind die Untersuchungen von *Harrison* (1907, 1911) grundlegend, der in aus dem Neuralrohr des Froschembryo explantierten Kulturen, insbesondere die Axonbildung studierte und bildete somit den Ausgangspunkt der einschlägigen ausgedehnten Fachliteratur. Nach *Péterfi* und *Williams* sind für die embryonalen Neuroblasten die charakteristische Lichtbrechungseigenschaften, die homogene Beschaffenheit des Cytoplasma und die geringe Affinität gegenüber Vitalfärbungen bezeichnend; im allgemeinen sind mono-, bi- und multipolare Elemente unter ihnen zu finden. Für uns diente als entsprechende Grundlage zu einem Vergleich die von *Huxella* von den Kulturen des Zentralnervensystems von Hühner- und Rattenembryonen angefertigte und beschriebene mikrokinematographische Filmaufnahme [s. *Anat. Anz.* 85, Erg.H. (1938)], auf die wir uns an Hand der Gewebekulturen eines Glioms bzw. Meningeoms bereits ausführlich beziehen konnten [*Benedek-Juba: Z. Neur.* 174 (1942)]. Die Filmaufnahme, wie auch die Abbildungen der einschlägigen Arbeiten studierend, können wir die morphologischen

Eigenschaften der Neuroblasten ausgezeichnet beobachten, die sich durch ihre meist bipolare Beschaffenheit, die scharfen Zellkonturen, ihre langsame Wanderung in der Richtung des Axons und besonders durch ihre in den Gebieten der kleinen Verflüssigungen des Kulturmediums sich entwickelnde „harfenartige“ Faserbildung auszeichnen. Die Berührung der einzelnen Elemente im Zellnetz ist nur vorübergehend, so kann in der Kultur des intervertebralen Ganglions des Rattenembryo beobachtet werden, daß die Fortsätze der sich kreuzenden Zellen den Zelleib verzerren; die hier abgebildeten intervertebralen Ganglienzellen sind den in der Kultur des Neurinoms beobachteten Elementen besonders ähnlich.

Zusammenfassend können wir also sagen, daß das typische Neurinom in der Kultur sich ganz anders verhält als das mesenchymale Fibrom. Nach den Ergebnissen der Kultur ist also das Neurinom histologisch mit dem Fibrom keineswegs zu identifizieren; es stellt eine nicht bindegewebige Geschwulst dar. Die zelligen Elemente der Gewebeskultur eines Neurinoms erinnern weitgehend an das Verhalten von Neuralrohr-abkömmlingen in Kulturen, mit anderen Worten, sie weisen neuroblastenartige Züge auf. Erfahrungen, die an Hand der Gewebszüchtung von Neurinom gemacht wurden, stimmen also mit der Auffassung gut überein, nach welcher die Geschwulstzellen ektodermaler Herkunft sind und mit den mobilen Elementen des Neuralrohres in enger Verwandtschaft stehen.
