

Aus dem Rheinischen Landeskrankenhaus Bedburg-Hau
(Direktor: Landesmedizinaldirektor Dr. G. SCHEURLE)
und der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie (Max Planck-Institut)
München (Geschf. Direktor: Prof. Dr. GERD PETERS)

Ein Medulloblastom mit quergestreiften Muskelfasern*

Von
J. W. BOELLAARD

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 27. August 1964)

Die Einordnung des Medulloblastoms als dysontogenetischer Tumor, aus neuroectodermalen Resten dysraphischer Störungen (OSTERTAG) entstanden, dürfte als kaum umstritten anzusehen sein. Insbesondere durch den Nachweis persistierender Elemente, die den indifferenten Zellen SCHAPERS entsprechen, im Bereich des Kleinhirnwurmes und des IV. Ventrikeldaches bei Embryonen und Säuglingen durch KERSHMAN (1938) und später in noch umfangreicherem Maße durch RAAF u. KERNOHAN (1944), erscheint die Histogenese gesichert. Zu ähnlichen Schlüssen war bereits OSTERTAG (1936) gekommen, der dem, dem Telaansatz-ependymkeil benachbarten Nodulus und damit dem Unterwurm besondere Bedeutung zumaß, und die von ihm benannten Neurospongioblastome den dysraphischen Störungen zuordnete. Als MARINESCO u. GOLDSTEIN (1933) und später GAGEL (1939) über Medulloblastome berichteten, die quergestreifte Muskelfasern innerhalb des Tumorgewebes enthielten, erschien eine Erklärung zunächst unmöglich, nicht zuletzt wegen der extremen Seltenheit der mitgeteilten Fälle. Inzwischen sind weitere Beobachtungen dieser Art gemacht worden (BOFIN u. EBELS 1962, RUSSEL u. RUBINSTEIN 1963). Auch andere Abweichungen vom gewohnten neuroectodermalen Bild des Medulloblastoms fanden Beachtung: Glatte Muskelfasern (ZÜLCH 1942) sowie Riesenzellen (TZONOS u. BRUNNENGÄBER 1963). Es erscheint berechtigt, eine weitere einschlägige Beobachtung mitzuteilen.

Kasuistik

Achtjähriger Junge mit kurzer Anamnese. Aufnahme in die neurochirurg. Abt. der Chirurg. Univ. Klinik München und Op. am 8. 6. 1955 (O. A. Dr. WEBER). Weicher Tumor i. B. des verbreiterten Unterwurmes und IV. Ventrikels. Klin. Diagnose: *Medulloblastom*. Nach anfänglicher

* Herrn Prof. Dr. med. W. SCHOLZ zum 75. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

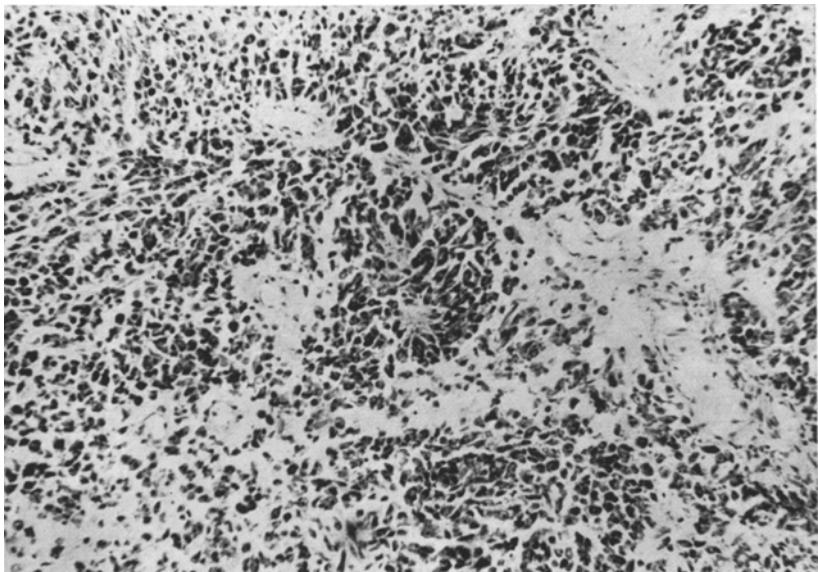


Abb.1. Zellarmer Gewebsabschnitt aus dem Mittelhirn mit neuroblastenähnlichen Zellen und Rosetten. Vergrößerung 156 ×

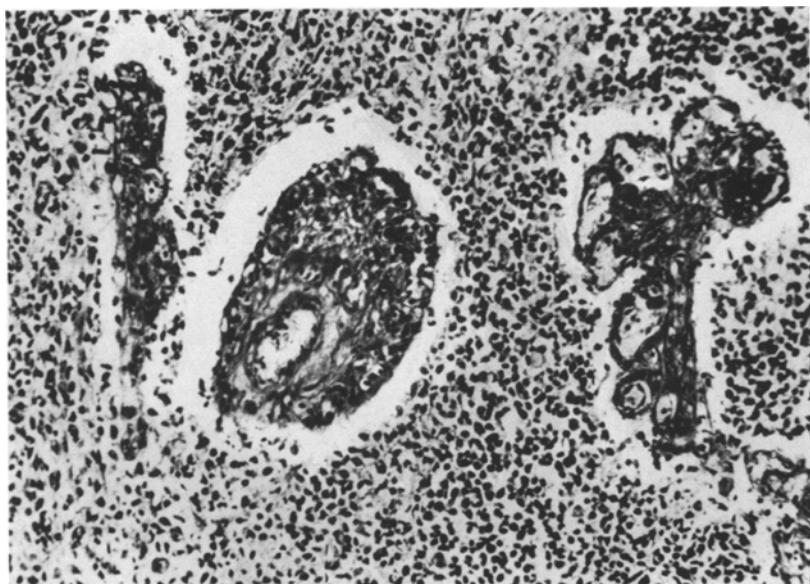


Abb.2. Gefäßproliferation mit Knäuelbildungen und adventitieller Blastominfiltration in kleinzeligem isomorphen Gewebe. Vergrößerung 156 ×

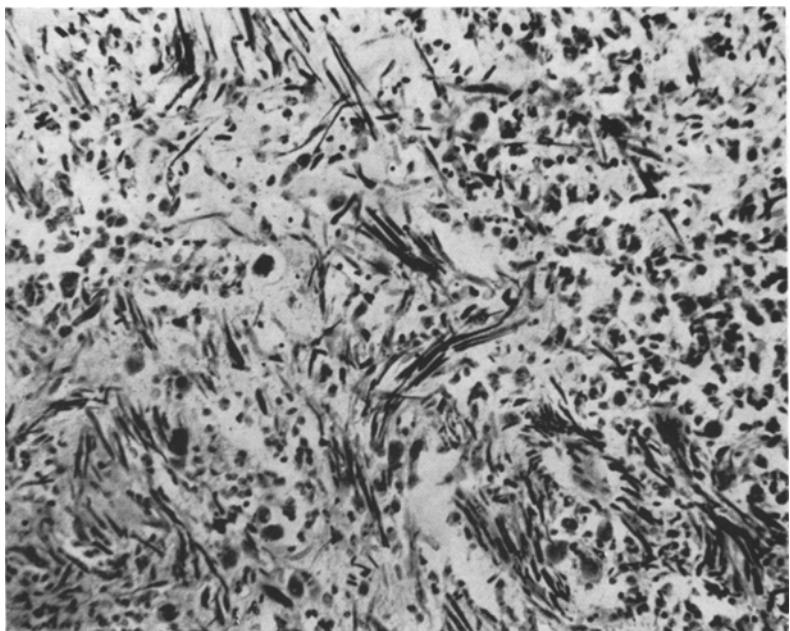


Abb.3. Regellos gelagerte Muskelfasern und Riesenzellen in zell- und gefäßarmem Blastomengewebe.
Heidenhain. Vergrößerung 156×

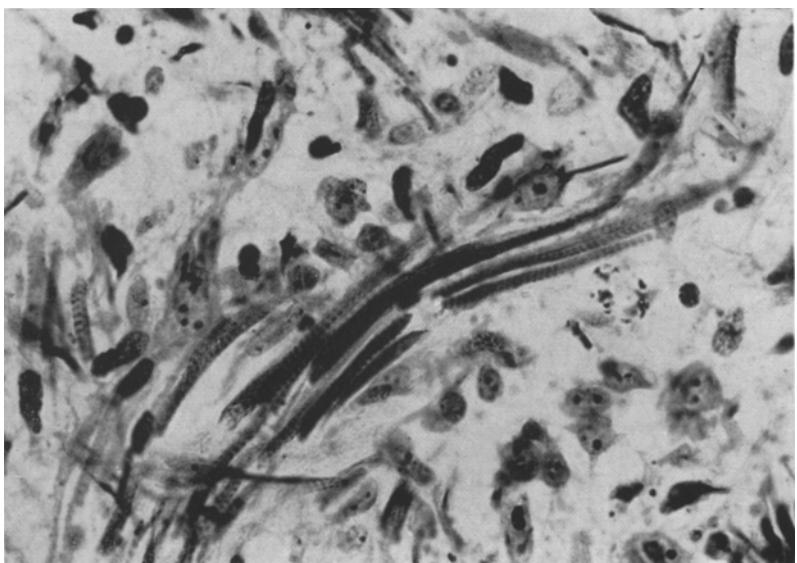


Abb.4. Detail aus Abb.3. Deutlich erkennbare Querstreifung. Heidenhain. Vergrößerung 650×

Besserung rasche Verschlechterung und Exitus. Im Op.-Material zellarmes Gewebe, etwa nach Art eines Pinealoblastoms mit eingelagerten *quergestreiften Muskelfasern*. Am formolfixierten Gehirn (F. A. 265/55) außer Hirndruckzeichen und Erweiterung der Ventrikel I—III keine Besonderheiten. Gut gänseggroße Operationshöhle i. B. des Kleinhirnwurmes und des IV. Ventrikels, ausgefüllt mit weichem grießbreiähnlichen Blastomgewebe, Infiltration der Umgebung. Vierhügeldach und Epiphyse o. B.

Mikroskopisch handelt es sich um ein sehr zellreiches isomorphes Blastomgewebe, bestehend aus undifferenzierten plasma-armen Zellen mit teils großen bläschenförmigen, teils kleinen chromatinreichen Kernen und angedeutet alveolärer Anordnung. Ausgedehnter Kernzerfall, aber nur sehr wenig Mitosen. Auch die typische Karottenform mit band- oder stromartiger Zellagerung ist häufig zu finden. Größere plasmareichere Zellen mit anfärbbarem Zellchromatin, etwa Neuroblasten vergleichbar, sind stellenweise vorhanden, meist in Nesterform und hier und da mit Rosettenformationen (Abb. 1), besonders reichlich in der Brückenhaube. Sicher erkennbare Gliazellen, teils mehrkernig und bizarr mit groben Fortsätzen sind vorhanden. Ihre Anhäufung in Randgebieten des Tumors lässt eine Umwandlung präexistenter Gliazellen vermuten, eine blastomatöse Genese ist zumindesten nicht sicher nachweisbar. Reichlich bindegewebiges Stroma mit großem örtlichen Unterschied, stellenweise an ein Fibrosarkom erinnernd. Ausgeprägte Gefäßproliferation, besonders in den peripheren Tumorbereichen, mit Knäuelbildung und Adventitiaproliferation sowie kleinzelliger intraadventitieller Infiltration, wie sie WOHLWILL abgebildet hat (Abb. 2). Einzeln verstreut liegen in den bindegewebsreicher Teilen auch kleinere mehrkernige Riesenzellen. Abgesehen von Stellen stärkerer Stromaentwicklung ist im Tumorgewebe kein argyrophiles Netz vorhanden.

Neben diesen, von der Norm dessen, was man als Medulloblastom bezeichnet, kaum oder nicht abweichenden Bildern, finden sich zellärmere Partien mit etwas reichlicher entwickeltem kollagenen Stroma und eingelagerten großen chromatinarmen Kernen neben kleinzelligen Blastomnestern. In diesem Stroma liegen, regellos verstreut, *quergestreifte Muskelfasern* neben *Myoblasten* und großen *mehrkernigen Riesenzellen* (Abb. 3). Letztere sind wohl als *myogene Riesenzellen* anzusehen. Ein Zusammenhang mit den Gefäßen ist nicht erkennbar, letztere sind gerade hier spärlicher und weisen keine Proliferationszeichen auf, wohl dagegen Zeichen einer Schrankenstörung. Die Querstreifung der Muskelfasern ist bei Heidenhainscher Eisenhämatoxylinfärbung sowie im polarisierten Licht deutlich erkennbar (Abb. 4). Die weichen Häute über dem Kleinhirn weisen lockere kleinzellige Blastomzellinfiltrate auf. Auch in der Umgebung der sonst mikroskopisch unauffälligen Epiphyse sind kleinere Zellansammlungen vorhanden.

Diskussion

Der vorliegende Fall entspricht klinisch und makroskopisch völlig einem typischen Medulloblastom (M.). Große Bereiche des histologisch untersuchten Materials sind ebenfalls als im Bereich der Variationsbreite des Gewebsbildes anzusehen, welches wir als M. zu bezeichnen gewohnt sind. Die verhältnismäßig große Verschiedenheit im Gewebsbild dieser Geschwulstart ist bekannt und CRUE (1958) geht in seiner Monographie so weit zu sagen, daß es das „typische“ M. im strengen Sinne nicht gebe.

Auch das reichlich entwickelte und stellenweise sarkomatös entartet erscheinende Stroma mit Gefäßproliferationen ist öfters beschrieben, u. a. von SCHALTENBRAND u. BAILEY (1928), WOHLWILL (1930) und HENSCHEN (1955). Das gleiche gilt von den Riesenzellen, die TZONOS u. BRUNNENGRÄBER (1963) beschrieben haben, ebenso HENSCHEN (1955). Letzterer Autor betont ausdrücklich, sie hätten nicht das Aussehen von myogenen Riesenzellen. Seine Abbildung eines verhältnismäßig zellarmen M. bei einem 22jährigen Mann gleicht im wesentlichen der hier vorliegenden Abb. 1. Von der Norm abweichend ist dagegen das Vorhandensein der Muskelfasern. Wenn auch nicht eben reichlich vorhanden, so bilden sie doch einen Bestandteil des Geschwulstgewebes. Eine Beziehung zum Gefäßbindegewebe, wie ZÜLCH (1942) sie bei den glatten Muskelfasern seines Falles gesehen hatte, ist nicht erkennbar. Die Verhältnisse entsprechen eher denen, die MARINESCO u. GOLDSTEIN (1933) sowie BOFIN u. EBELS (1962) beschrieben haben. Auch diese Autoren sahen eine zellreichere typische und eine zellärmere Gewebskomponente, in der die Muskelfasern eingelagert waren. CRUE (1958) berichtet, Schnitte des Falles von MARINESCO u. GOLDSTEIN gesehen zu haben und betont, daß es sich hier um ein M. handele und nicht um ein Teratom. Er betrachtet derartige Geschwülste im Kleinhirnwurm des Kindes, die sich durch Atypien des bindegewebigen Stromas auszeichnen, als Variationen des M. und nicht als Sarkome. Wie gering der Unterschied im Gewebsbild jedoch sein kann, beweist z. B. der Fall eines Rhabdomyosarkoms im Kleinhirn (LOPES DE FARIA 1957), hier allerdings bei einem Erwachsenen in einer Hemisphäre gelegen sowie WOHLWILLS Fall 4 mit Lymphdrüsenmetastase, bei dem es sich sicher um ein Sarkom gehandelt haben dürfte. RUSSELL u. RUBINSTEIN (1963) dagegen neigen dazu, ein maligne entartetes Teratom anzunehmen.

Die Auffassung des Medulloblastomgewebes als neuroectodermal in Kombination mit einer sicher mesodermalen Geschwulstkomponente läßt diesen Schluß als gerechtfertigt erscheinen und diese Auffassung ist seit BAILEY u. CUSHING (1925) nahezu unbestritten. Nur NISHII (1929) hat nach ihnen die Sarkomtheorie vertreten.

Der Ausgang des M. von der Mittellinie des Unterwurmes aus erscheint ebenso gesichert wie die Tatsache, daß es sich um ein dysontogenetisches Geschwulstwachstum handelt. Zweifellos finden sich in diesem Bereich in gewissen Stadien der Embryonalentwicklung dichte Zellansammlungen, von denen die superfizielle Körnerschicht ihren Ausgang nimmt. Für die außerordentlich umfangreiche Literatur, die sich hierüber angesammelt hat, sei auf die Monographien von OSTERTAG (1936 und 1956) sowie von HENSCHEN (1955) und CRUE (1958) verwiesen. Die neuroectodermalen Zellen würden eine Umwandlung in Neuroblasten bzw. Spongioblasten möglich erscheinen lassen.

KERSHMAN (1938) weist aber wohl mit Recht darauf hin, daß der Nachweis von Neurofibrillen und Nissl-Substanz in vermeintlichen Neuroblasten erstaunlich sei, da die aus der Obersteinerschen Schicht hervorgehenden ausgereiften Körnerzellen kaum darstellbare Neurofibrillen und überhaupt keine Nissl-Substanz besäßen, und daß die allenfalls darstellbaren Astrocyten ebenfalls nicht denen ähnelten, die normalerweise aus der äußeren Körnerschicht gebildet werden. ZÜLCH (1941) empfiehlt in der Beurteilung tumoreigener Neuroblasten und Spongioblasten bzw. Astrocyten größte Zurückhaltung. WILLIS (1960) dagegen hält eine gelegentlich erkennbare Umwandlung von Blastomzellen in Astrocyten für wahrscheinlich, während eine Differenzierung zu Neuroblasten ihm zumindesten ungesichert erscheint. Die Literatur über das M. ist ein Schulbeispiel für die Bedeutung vorgefaßter Meinungen bei der Deutung morphologischer Bilder.

Auch im hier vorliegenden Fall finden sich reichlich atypische Astrocyten, besonders in Randgebieten. Es dürfte aber kaum zweifelhaft sein, daß es sich um präexistente Elemente handelt. Zahlreiche, in Gruppen liegende Zellen weisen anfärbbare Plasmaeinlagerungen auf, die der Nissl-Substanz entsprechen könnten. Hier finden sich auch Rosetten (Abb. 1), WOHLWILL deutete ähnliche Bilder als Neuroblastenansammlung in Erwiderung auf NISHIIS Sarkomtheorie. Trotzdem muß auch hier eine Differenzierung in die Neuroblastenreihe als nicht gesichert betrachtet werden. Morphologische Ähnlichkeit mit den oft genannten indifferenten Zellen und denen der Obersteinerschen Körnerschicht ist unverkennbar, der allerdings keine biologische Gleichheit zu entsprechen braucht (CAJAL 1911). Erhebliche Schwierigkeiten treten dagegen erst auf, wenn tumoreigene mesenchymale Bestandteile oder gar, wie im vorliegenden Fall, intrakraniell nicht vorhandene Elemente der Annahme einer einheitlichen Histogenese im Wege zu stehen scheinen. CRUE (1958) führt an, man könne nicht einmal hypothetisch vermuten, wie ein M. im umliegenden Bindegewebe das Wachstum von Muskelzellen induzieren könne, wenn derartige mesodermale Elemente nicht in der Schädelkapsel vorhanden wären.

Entsprechend den bisherigen Bemühungen und den fruchtbaren Vorstellungen OSTERTAGS (1936), das M. in die Reihe der dysraphischen Störungen aufzunehmen, werden wir nach Formationen zu suchen haben, die während der Embryonalentwicklung dieser Region eigen sind. Wir stoßen hier, neben den sicher anwesenden indifferenten Zellen, auf die verhältnismäßig lange offene Fissura cerebelli mediana, mit deren Verschluß nicht nur neuroectodermale Elemente, sondern auch solche des embryonalen Hüllsystems mit seinen in diesem Stadium noch völlig undifferenzierten Gefäß'en (STREETER 1918) in die Tiefe verlagert werden.

HÖRSTADIUS (1950) weist, gestützt auf eigene und andere entwicklungsmechanische Untersuchungen mit Nachdruck darauf hin, daß das mesodermale Hüllsystem von Hirn und Rückenmark größtenteils der Ganglienleiste entstammt. In diesem Sinne äußert sich auch OSTERTAG (1956), außerdem LEHMANN (1955). Wenn auch der Anteil dieses Ectomesoderms am gesamten Hüllsystem, speziell der Leptomeninx, noch keineswegs geklärt ist, so erscheint die Bildung der weichen Hämme des Rückenmarkes aus der Rumpfganglienleiste doch als gesichert (OSTERTAG 1956). Sie wurde von OBERLING (1922) hypothetisch gefordert und den Scheidenzellen der peripheren Nerven gleichgestellt. Die Entstehung mesenchymalen Somitenmaterials aus der Ganglienleiste, ebenso wie die Bildung der sympathischen Ganglien, des Nebennierenmarkes und bestimmter Pigmentzellen der Augenblasen ist mehrfach erwiesen (HÖRSTADIUS 1950). In der unsegmentierten Kopfganglienleiste, im Gegensatz zur segmentierten Rumpfganglienleiste, haben wir außerdem eine Quelle von Kiemenbogenmesenchym zu sehen (BRANDT 1949). Es ist vielleicht nicht zufällig, daß in allen diesen Gebieten und Organen Geschwülste auftreten können, die in ihrem klinischen und morphologischen Verhalten dem M. etwa gleich zu setzen sind.

Andererseits, und dies erscheint mir von großer Bedeutung, haben wir zu beachten, daß es sich bei der uns hier interessierenden Region um die Kopf-Rumpfgrenze handelt, die im Laufe der Embryonalentwicklung erhebliche Umbauvorgänge durchmacht. Nach den Untersuchungen von FRORIEP (1902), nachdrücklich bestätigt und vertreten durch VEIT (1947), gehen die ersten Rumpf somite dabei zugrunde und werden in Mesenchym aufgelöst, die von ihnen entblößte Chorda dorsalis wird in die Schädelbasis aufgenommen. Eine Versprengung präsumptiver Gewebsbestandteile erscheint daher gerade in dieser Region durchaus möglich, in der sich das Kleinhirn als unpaare, später scheinbar paarige Anlage bildet (KUTCHAN 1895, OSTERTAG 1936). Dabei wird, neben neuroectodermalem Gewebe, dem bisher hauptsächlich Beachtung geschenkt wurde, Ectomesoderm der Rumpfganglienleiste als neurales Hüllsystem in die Tiefe verlagert, wobei Bestandteile von zum Untergang bestimmten Somiten durchaus mitgenommen werden könnten. Die Frage, ob es sich hierbei um Ectomesenchym oder um primär mesodermale induzierte Gewebsbestandteile handelt (KUHLENBECK), erscheint nur insofern wichtig, als hiervon die Beurteilung des M. als einheitliche Gruppe abhängen würde. Die Bedeutung des Neuroectoderms soll keineswegs völlig bestritten werden. Es sei nur klargestellt, daß infolge des Wegfalles der strengen Keimblattheorie gerade für diesen Bereich auch anderes, möglicherweise ebenfalls ectoderales Gewebe mit in die Schlußstörungen der dorsalen Raphe, hier besonders der Fissura cerebellaris mediana verlagert werden könnte. In diesem Sinne

ist wohl auch die Äußerung CRUES zu verstehen, die Medulloblastenzelle sei multipotenter als der angenommene Medulloblast, und er erwähnt in diesem Zusammenhang ebenfalls die Ganglienleiste.

Das M. bildet eine klinische und, vorläufig wenigstens, auch morphologische Einheit, deren fließende Übergänge eine Abtrennung einzelner Gruppen, z. B. auf Grund einer überwiegend mesenchymalen Beteiligung nicht ratsam erscheinen lassen. Auch eine Auffassung als Teratom dürfte wegen der hier sehr verschwommenen Keimblattverhältnisse nicht zutreffend sein. Es erscheint eher an der Zeit, die Natur dieser Geschwulstart als Gesamtheit einer erneuten Betrachtung zu unterziehen. Der Name M. sollte dabei aus traditionellen Gründen beibehalten bleiben. Sie dürfte den tatsächlichen histogenetischen Verhältnissen allerdings ebensowenig gerecht werden wie die von OSTERTAG (1936) vorgeschlagene Bezeichnung Neurospongioblastom. Aus diesen Gründen möchte ich daher den hier dargelegten Fall nicht als maligne teratoide Geschwulst (RUSSELL u. RUBINSTEIN 1963) und auch nicht als Medullomyoblastom (BOFIN u. EBELS 1962, MARINESCO u. GOLDSTEIN 1933), sondern als Medulloblastom mit quergestreiften Muskelfasern aufgefaßt wissen.

Zusammenfassung

Es wird über eine Kleinhirngeschwulst bei einem achtjährigen Knaben berichtet, welche klinisch und makroskopisch einem typischen Medulloblastom entsprach. Das histologische Bild lag innerhalb der häufig beschriebenen Variationsbreite des Medulloblastoms und enthielt quergestreifte Muskelfasern sowie Riesenzellen, die als myogen angesehen werden. Die verschiedenen Ansichten über die Histogenese des Medulloblastoms werden diskutiert. Besonders das teils sarkomatös entartete Bindegewebe sowie das mögliche Vorkommen von Muskelfasern, welche als Bestandteile des Geschwulstgewebes aufgefaßt werden, zwingen zur Annahme einer zumindesten nicht nur neurogenen Herkunft. Es wird auf die Bedeutung der Ganglienleiste als Mesenchymlieferant sowie auf die umfangreichen embryonalen Umbauvorgänge im Bereich der Kopf-Rumpfgrenze als mögliche Faktoren für die Entstehung einer besonderen und einheitlich zu betrachtenden Geschwulstform im Bereich der Kleinhirnmittellinie hingewiesen.

Literatur

- BAILEY, P., and H. CUSHING: Medulloblastoma cerebelli: a common type of midcerebellar glioma in childhood. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) **14**, 192—223 (1925).
- BOFIN, P. J., and E. EBELS: A case of medullomyoblastoma. Acta neuropath. (Berl.) **2**, 309—311 (1963).
- BRANDT, W.: Lehrbuch der Embryologie. Basel 1949.
- CAJAL, RAMÓN Y., S.: Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. Paris 1911.

- CRUE, B. JR.: Medulloblastoma. Springfield, Ill. 1958.
- FRORIEP, A.: Zur Entwicklungsgeschichte des Wirbeltierkopfes. Verh. anat. Ges. (Jena) 1902 (zit. nach VEIT 1947).
- GAGEL, O.: Neurologentagung München 1939.
- HENSCHEN, F.: Tumoren des Z.N.S. und seiner Hülle. In: HENKE-LUBARSCH: Handb. spez. path. Anat. u. Histol. Bd. XIII/3. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1955.
- HÖRSTADIUS, S.: The neural chrest. London, New York, Toronto 1950.
- KERSHMAN, J.: The medulloblast and the medulloblastoma. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 40, 937—967 (1938).
- KUHLENBECK, H.: Mündliche Mitteilung (zit. nach OSTERTAG 1956).
- KUITHAN, W.: Die Entwicklung des Kleinhirns bei Säugetieren. Inaug.-Diss. München 1895.
- LEHMANN, F. E.: Handb. allg. Pathol., Bd. VI/1, 1955.
- LOPEZ DE FARIA: Rhabdomyosarcoma of cerebellum. Arch. Path. 63, 234—238 (1957).
- MARINESCO, G., et M. GOLDSTEIN: Sur une forme anatomique non encore décrite de medulloblastoma; medullo-myoblastoma. Ann. Anat. path. 10, 513—525 (1933).
- NISHII: Zur Kenntnis der diffusen Sarkomatosen des Nervensystems (Medulloblastom). Arb. neurol. Inst. Univ. Wien 31, 116 (1929).
- OBERLING, C.: Bull. Ass. franç. Cancer 11, 365 (1922); zit. nach HÖRSTADIUS 1950.
- OSTERTAG, B.: Einteilung und Charakterisierung der Hirngewächse. Jena 1936.
- Grundzüge der Entwicklung und Fehlentwicklung des Z.N.S. Die formbestimmenden Faktoren. In: HENKE-LUBARSCH: Handb. d. spez. path. Anat. u. Histol. Bd. XIII/4 (1956).
- RAAF, J., and J. W. KERNOHAN: Relation of abnormal collections of cells in posterior medullary velum of cerebellum to origin of medulloblastoma. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 52, 163—169 (1944).
- RUSSELL, D. S., and L. J. RUBINSTEIN: Pathology of tumours of the nervous system. London 1963.
- SCHALTENBRAND, W., u. P. BAILEY: Die perivasculäre Pia-Gliamembran des Gehirnes. J. Psychol. Neurol. (Lpz.) 35, 199—232 (1928).
- SLOOFF, J. L.: Primary tumors of the cerebellum. Proefschrift Nymegen 1964.
- STREETER, G. L.: The development alterations in the vascular system of the brain of the human embryo. Carnegie Publ. 271, 5 (1918).
- TZONOS, T., u. C. V. BEUNNENGRÄBER: Über ein Medulloblastom mit Riesenzellen. Zbl. Neurochirurg. 23, 282—285 (1963).
- VEIT, O.: Über das Problem Wirbeltierkopf. Kempen 1947.
- WILLIS, R. A.: Pathology of tumours. London 1960.
- WOHLWILL, F.: Zur pathologischen Anatomie der malignen medianen Kleinhirntumoren der Kinder (sog. „Medulloblastome“). Z. ges. Neurol. Psychiat. 128, 587—614 (1930).
- ZÜLCH, K. J.: Das Medulloblastom. Arch. Psychiat. Nervenkr. 112, 343—358 (1941).
- Ein Medulloblastom mit glatten Muskelfasern. Arch. Psychiat. Nervenkr. 114, 349—352 (1942).

Dr. J. W. BOELLAARD,
Rheinisches Landeskrankenhaus, 4194 Bedburg-Hau, Krs. Kleve