

Aus dem Universitätsinstitut für Hirnforschung
(Korbinian-Brodmann-Haus) Tübingen

Primäre zentrale Reticulose und Mikroglia (Reticulo-Mikrogliomatose)*

Von
B. OSTERTAG

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 31. August 1964)

Die mesodermale Natur der von DEL RIO HORTEGA entdeckten und nach ihm benannten Mikroglia steht heute außer Zweifel. Wir wissen, daß aus der Pia an ihren Einstülpungen in Form der Plexus und dort, wo sie die weiße Hirnoberfläche bedeckt, d. h. in der Nähe der Commissuren der Großhirnhälften sowie in den Rückenmarksfurchen, die Mikrogliazellen abgegeben werden. Wo Tela und Plexus ansetzen, gelangen sie in Ependymnähe und von dort in die weiße Substanz (BELEZKY; RABINOWITSCH; u. a.). KERSHMAN zeigt 1939 an Embryonen die jüngste Form der Mikroglia als amöboide Elemente, die von den genannten Quellgebieten in das Gehirn eindringen. Erst nach dem amöboiden Einwuchern in das Zentralorgan bekommen die Mikrogliazellen Pseudopodien, um schließlich bei weiterer Reifung am endgültigen Ort ihres Verbleibens die uns bekannte „normale“ Form mit ihren silberanfärbbaren Verzweigungen anzunehmen. Bei ihren Untersuchungen am Goldhamster konnten HAGER u. BLINZINGER elektronenmikroskopisch feststellen:

„Bei den progressiven Mikrogliazellen wird die Form des Kerns und des Plasmaleibes offenbar vom Erhaltungszustand des umgebenden Gewebes mitbestimmt. Innerhalb eines intakten Neuropils trifft man vorwiegend auf Elemente, deren Kern und Plasmaleib länglich-gestreckte Konturen zeigen. Hervorzuheben ist vor allem, daß die Entwicklung von sogenannten Stäbchenzellen ein weitgehendes Erhaltenbleiben der dem Neuropil eigenen feineren Strukturenanordnung mit der filzartigen, praktisch lückenlosen Verflechtung von glüsigen und neuronalen Zellfortsätzen geradezu vorausgesetzt. Innerhalb eines tiefer greifenden geschädigten Gewebes treten infolge des Unterganges zahlreicher Zellfortsätze Lückenbildungen im Neuropil auf, oder es kommt gar zu einer mehr oder minder vollständigen Dissoziation von nekrotischen Komponenten desselben, also zur Erweichung. In solchen Situationen ist die Voraussetzung für die Ausbildung stäbchenzellartiger Elemente nicht mehr gegeben. So zeigen denn auch in der näheren Umgebung von experimentell erzeugten traumatischen Hirngewebsläsionen die progressiven Mikrogliazellen meist einen ziemlich abgerundeten Plasmaleib. Auch ihr Kern nimmt dann

* Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. W. SCHOLZ zum 75. Geburtstag in alter Verbundenheit.

nicht selten eine mehr rundliche Gestalt an. Progressive Mikrogliazellen haben wir auffallend oft in der unmittelbaren Umgebung von intracerebralen Capillaren beobachtet. Aufgrund dieses Befundes neigen wir zu der Annahme, daß sich Mikrogliazellen unter pathologischen Bedingungen auch aus Pericyten entwickeln können.“

Sie betonen die außerordentliche Polymorphie progressiver Modifikationen wie die weitgehende Übereinstimmung mit Histiocyten und Makrophagen mesenchymaler Herkunft in bezug auf den elektronenmikroskopischen cyto- und karyoplastischen Aufbau. Selbst in neuester Zeit werden dem Mikroglom und der Mikrogliomatose Zweifel entgegengebracht, die „Reticulosen“ sind oft schwer deutbar. Auch am Hirnpunktat und der Probeexcision ist die Diagnose oft schwierig. Die charakteristischen Färbemethoden an progressiv oder gar blastomatös umgewandelten Mikrogliazellen geben kein charakteristisches Bild (das nur an den Randzonen zu erhalten ist)¹.

Dasselbe ist ja schon bei einer Systemerkrankung der Reticulosen im Sinne einer Leukose der Fall. Hyperplastisch oder blastomatös entartete Zellen sind schwer zu erkennen.

Denken wir an die proteusartige Wandelbarkeit der Hortega-Zellen als Reaktion auf pathologische Zustände in der Umgebung von Prozessen, so erklärt es sich, daß die an und für sich stets in unmittelbarer oder sehr mittelbarer Gefäßnähe gelegenen Hortega-Zellen, deren normale Gestalt z. T. rein morphologisch durch das Neuropil bedingt ist (HAGER u. Mitarb.), als solche sich bei Proliferation kaum noch identifizieren lassen, außerdem schmiegen sie sich in ihrem Wachstum dem ihnen nahe verwandten Mesenchym außerordentlich eng an.

Die größte Schwierigkeit im Problem der Dignität liegt darin, daß wohl auf keinem Gebiete die Begriffe bezüglich der Proliferation derart wie beim retikulären System verworren sind und verschiedenartig gebraucht werden. Mit Recht will LENNERT Klarheit geschaffen wissen. Die Reticulumzelle als solche ist zwar durch ihren hellen Kern und dem im Verhältnis dazu recht dunklen Protoplasma gekennzeichnet. Sicherzustellen ist sie nur in Verbindung mit ihrem Reticulum, in das sie ei- oder knospenförmig angelagert ist. Eine Vergleichbarkeit der proliferierten Reticulumzellen, insbesondere der blastomatösen, ist nur cum grano salis möglich, denn jedes Organ hat sein eigenes Reticulum. Denken wir doch an die für die Leber spezifischen Kupferschen Sternzellen; nicht einmal in Milz und Lymphknoten ist das Reticulum völlig identisch. Maßgebliche Lehrbücher der Histologie umgehen die Definition der Reticulumzelle, sie wird nur nach ihrer funktionellen und biologischen Wertigkeit dargestellt oder kurzweg als „Speichersystem“ abgehandelt. So dürfen die nachstehenden, aus einem größeren Untersuchungsgut ausgewählten Fälle von Interesse sein.

¹ Siehe hierzu das Referat von RUBINSTEIN.

Fall I (H. Pf., ES 12724/57) 56 jähriger Mann.

Januar 1955 als rechtsseitiges, gefäßreiches Meningom operiert, histologisch ein retikuläres Gewebe, Recidiv September 1957 Entfernung dreier Tumoren. Ausgehend von der Durainnenfläche findet sich ein zellreiches Geschwulstgewebe, welches sich vielfach aus endothähnlichen Zellen zusammensetzt, das an einzelnen Stellen, in den Lymphspalten vorwachsend, die duralen Gewebe durchdringt. Die in Zügen liegenden, wenig faserbildenden retikulären Zellen haben zum Teil runde, zum Teil spindelförmige Kerne, vielfach Ansätze zu Capillar- und Gefäßbildung. Überall grobe und feinere Silberfasern, die von den Zellen gebildet werden oder

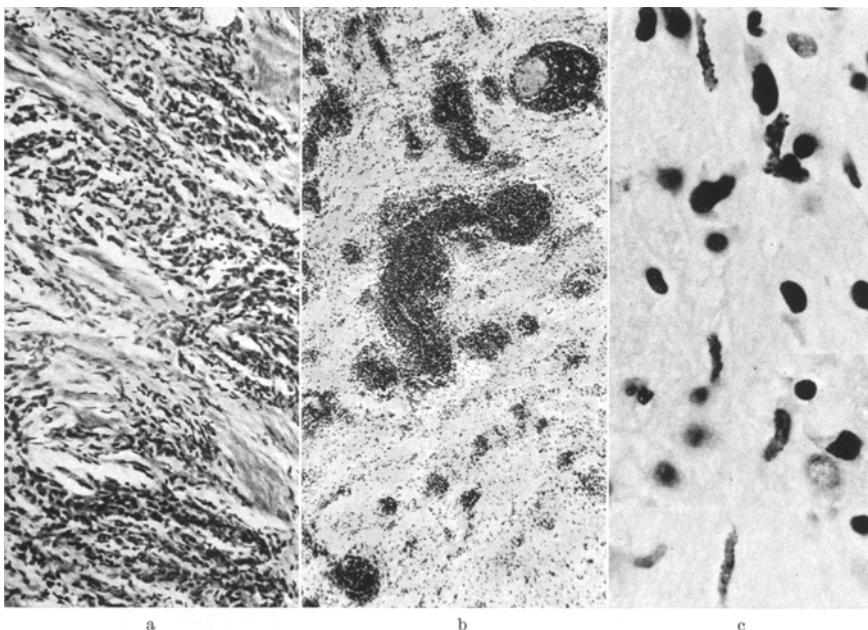


Abb. 1. a (Mi 3087) 58jährige Frau. Vorwiegend in den Duraspalten vordringendes Reticulumzellsarkom mit Übergreifen auf die Hirnsubstanz. van Gieson, 200:1. b (Mi 3825) 52jährige Frau. Perithelialer Reticulumzelltumor in den Randpartien vorwiegend Hortega-Zellen in Form größerer Rundzellen. Kresyl 46:1. c (Mi 3948) Randpartien. Ausschnitt aus b neben deutlich erkennbaren Hortega-Zellen bei a in Abrundung begriffene Elemente, die im Silberbild noch einwandfrei darstellbar waren. Giemsa nach LENNERT 880:1

adventitielle Netze bilden. Hier handelt es sich (vgl. Abb. 1a) um ein vorwiegend in den Duraspalten vordringendes Reticulumsarkom, das vielfach auf die Hirnsubstanz übergreift.

Fall II (F. M., E 13074/58) 60jährige Frau.

Zeigt einen dem eben geschilderten histologisch völlig entsprechenden Tumor, der vorwiegend epimedullär saß. Fünfmonatige Anamnese mit Paraparesen. Auch er ist als Reticulumzellsarkom zu bezeichnen. Ein entsprechender Halslymphknoten, der 12 Monate später entfernt wurde (Path. Inst. Tübingen), zeigte analogen Aufbau. — Der histologische Befund gleich dem der Abb. 1a.

Fall III (H. B., ES 18759/61) 52jährige Frau.

Nach teilweiser Entfernung eines „Sarkoms“ Tod an Hirnschwellung. Der Obduzent nahm ein Peritheliom an, notiert besonders die dichte Wucherung der

Rundzellen. Am Excisionspräparat ringförmiges Wachstum um die Blutgefäße (Abb. 1b). Zwischen diesen Tumorinseln in der Hirnsubstanz Hirngewebe. Neben der adventitiellen Wuchsform läßt auch die celluläre Zusammensetzung dieses Tumors Besonderheiten erkennen. Sie enthalten verhältnismäßig große rundliche bis plump-ovale Kerne mit vergrößerten Nucleoli und einem sehr spärlichen, meist dicht abgrenzbaren Cytoplasma. In Silberschnittpräparaten tritt innerhalb dieser Tumorareale ein feines argentophiles Fasernetz zutage. — Bei weiteren Untersuchungen fanden wir im Silberbild sehr viel mehr an feinen Fibrillen. Wichtig sind die Randzonen mit dem Vordringen in das Parenchym. Noch weit entfernt vom eigentlichen Herd spontane Proliferation der Hortega-Zellen (Abb. 1c). Schon die erste Imprägnation zeigte reichlich Reticulinfasern in den erweiterten Adventitialräumen, vor allem aber ungewöhnliche Proliferation der Hortega-Zellen in Gefäßnähe.

Fall IV (R. D., ES 8440/54) 43 jähriger Mann.

Als Kind Scharlach, seither chronische Mittelohrentzündung. März 1954 Kopfschmerzen, war kritiklos, euphorisch, läppisch. Tod. — In den weichen Häuten des Groß-, Kleinhirns und Hirnstammes findet sich eine diffuse, systemartige Zellproliferation. Überwiegend sind es länglich-ovale, seltener rundliche Zellen, die öfters mit ihren Längsseiten aneinanderliegend langgestreckte Züge bilden. Stellenweise reichlich argentophile Faserbildung. Nur vereinzelte Mitosen. Die Proliferation befällt vorwiegend Hüllraum, auch die basalen Zisternen sind ergriffen und an einigen Stellen die Plexus chorioidei. Vereinzelt Infiltration des anliegenden Hirngewebes. Eine intracerebrale, tumorartige Zellproliferation in Form eines kleinen, ca. hirsekorngroßen Knötchens, findet sich lediglich im rechten Thalamus opticus in der Gegend der Ansatzstelle des Plexus chorioideus. Dieses Knötchen ist aus spindeligen, zum Teil in wirbelförmigen Strukturen angeordneten Zellen aufgebaut, vereinzelt mehrkernige Zellen. Die Zellproliferationen in den weichen Häuten sind manchmal nur sehr geringfügig und mit entzündlichen Elementen untermischt, so daß der Eindruck eines chronischen Granulationsgewebes entstehen könnte. Für eine Entzündung jedoch keine Anhaltspunkte. Besonders auffällig ist der größere Herd im Thalamus mit besonderer Beteiligung in der Grenzzone des Plexus. Die als völlig undifferenziert imponierenden Zellen wären ohne die Spezialfärbung nicht zu erkennen gewesen. Die Silberpräparate geben aber über den Charakter eindeutig Auskunft. Die Abb. 3a zeigt neben diffusem Wachstum innerhalb der Meningen das adventitielle Eindringen in die Hirnsubstanz. Dieses Bild würde einem Fibrom entsprechen, wenn nicht gleicherweise (Abb. 2a) ganz diffuse Infiltrate an verschiedenen Stellen der Hirnrinde auftraten, die zum Teil schon im Zell- oder Gieson-Präparat als Hortega-Zellen imponieren würden. Die Silberimprägnation (Abb. 2b) bestätigt jugendlich proliferierte Hortega-Zellen. Auffällig war weiterhin nahe der Plexusansatzstelle des Thalamus, wo eine massive Proliferation von Mikrogliazellen vorlag.

Die gleiche Lokalisation am Plexusansatz des Thalamus findet sich bei dem Fall V. Die Abb. 3b der 55-jährigen Frau entstammt einem mir überlassenen Präparat der Deutschen Forschungsanstalt¹:

Fall V (W. K., ES 20094/64)

Die Pat. war angeblich nie ernstlich krank gewesen. Seit Dezember 1960 auffallende Wesensveränderung im Sinne läppisch-grundloser Heiterkeit, später zunehmender Apathie und Schlaftrigkeit, verheddert sich beim Sprechen, findet nicht

¹ Das Gehirn erhielt ich liebenwürdigerweise von Herrn Prof. PETERS, Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie, die Krankengeschichte vermittelte mir Kollege KUHLENDALH und für die Überlassung eines bei der Operation gewonnenen Präparates darf ich Herrn Kollegen MEESEN herzlichst danken.

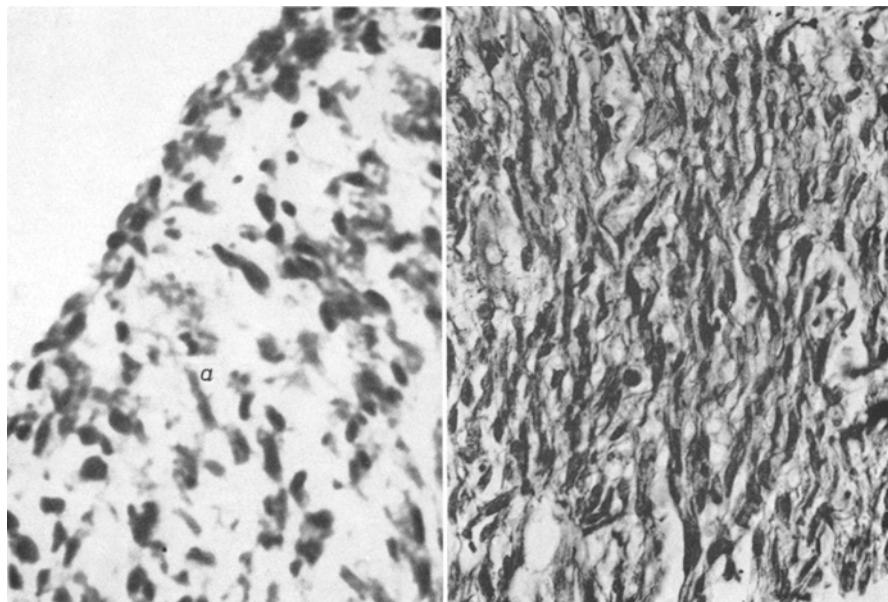


Abb. 2 a

Abb. 2 b

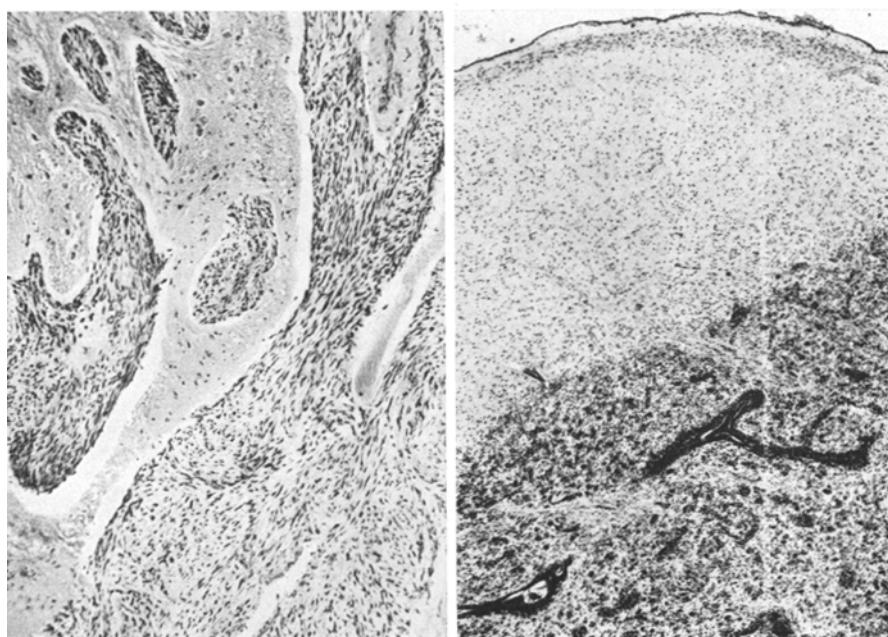


Abb. 3 a

Abb. 3 b

(Legenden zu Abb. 2 und 3 siehe S. 667)

die richtigen Worte, spricht oft sinnlos, schließlich Nachziehen des re. Beines. Operation am 9.2.1961 (durch Prof. KUHLENDAL). Entfernt wurde ein links fronto-temporal gelegener Tumor.

Histologischer Befund Prof. MEESEN, Path. Inst., Düsseldorf, E 2212/61 vom 11.2.1961: Ausgedehntes, unscharf begrenztes Tumorgewebe mit Neigung zu Lagerung um Gefäße und in Nestern. Diffuse Infiltration des Hirngewebes mit Zeichen von Abbau und reaktiven Gliaveränderungen. Die Tumorzellen bestehen aus vorwiegend runden, mittelgroßen chromatinreichen Kernen mit vielfach auffallend deutlichem Nucleolus. Insbesondere um Gefäße, aber auch überall zwischen den Tumorzellen, finden sich neugebildete, zum Teil kollagene Fasern. Reichlich Mitosen. Außerdem Ansammlung lymphocytenähnlicher Rundzellen. Diagnose: „Retothel-sarkom“ bzw. Rundzellsarkom. Die mikroskopische Untersuchung des *Sektions-materials* stimmt mit dem des Operationsmaterials völlig überein. In den Partien, in denen die Zellen dichter liegen, war ein Reticulinnetz nachzuweisen, während überall in der weißen Substanz ganz diffus schon im Zellbild die langgestreckten Hortega-Zellen überwogen.

Fall VI (A. B., ES 8181/54) 43-jähriger Mann.

Der 43jährige Pat., früher sehr tüchtig; klagte seit der Entlassung aus russischer Kriegsgefangenschaft 1949 über eine wesentliche Verschlechterung des Gedächtnisses, Ende März 1954 rechtsseitige Kopfschmerzen. War allgemein organisch stark verlangsamt, aber voll orientiert. Mydriasis und leichte Ptosis re. Bei Freilegung (20.4.1954) im re. Schläfenlappen mit der Dura verwachsene Geschwulst, die sich unregelmäßig in der Umgebung verliert. Bei der Obduktion lag in der re. Hemisphäre ein wenig differenziertes „retothelartig“ wachsendes Mesenchym mit Kernpolymorphien, im Gebiet des Gyrus supraangularis, nach unten in die basalen Occipitalwindungen und in die erste Schläfenwindung eindringend. Hinter dem Gyrus supramarginalis im Gebiet des Gyrus supraangularis lag das durch die Operation (vom Tumor befreite) leere Tumorbett; nach hinten bis in die Occipitalwindungen auf der Höhe des Spleniums noch ein derbes, grau-speckiges Tumorgewebe von etwa Daumengliedgröße, das mit einem Zapfen in die basalen Occipitalwindungen bzw. in die erste Schläfenwindung übergeht. Mäßige Hirnschwellung. Die im ganzen gut pflaumengroßen Tumorreste setzen sich aus weichem, grauweißen Gewebe zusammen; hier und da frische Nekrosen. In den Randpartien ist der Tumor ziemlich deutlich begrenzt. Im ganzen haftet der Tumor fest an den Hirnoberflächen. Makroskopisch keine flächenhafte Ausbreitung oder Metastasenbildung. Die Einordnung dieses Gewächses hatte anfänglich Schwierigkeiten gemacht, bis wir die großen Stücke untersuchen konnten. Innerhalb der Meningen imponiert das aus monoton gleichförmigen „Rundzellen“ zusammengesetzte Gewächs nur als ein adventitielles Gewächs, das Silberfibrillen bildet, während wir in den darunterliegenden Hirnabschnitten fast nur proliferierte Mikrogliazellen sehen (Abb. 4 rechts).

Fall VII (R. Au., E 13800/58)

Ein ganz analoges Bild haben wir bei einem 17jährigen Mädchen: die Gefäßabhängigkeit ist ungemein deutlich (ein Fall, bei dem ich leider auf das Bild verzichten muß). Stärkere Neigung zu Kopfschmerzen seit 2 Jahren, Ohnmachtsanfall

Abb. 2. a (Mi 2951.) Aus dem Haupttumor des Falles R. D. Nr. IV ca. 750:1. b (Mi 4029.) Vielfach noch wie bei a Hortega-Zellen, auch im Zellgewebe erkennbar. Gomori-Faser 312/1

Abb. 3. a (Mi 2952.) Reticulumzell-Infiltration desselben Falles in der Pia der Struktur der weichen Hämäte angepaßt, diffuses fibroblastenähnliches Eindringen mit den Gefäßen in die Hirnsubstanz. van Gieson 80:1. b (Mi 3956.) 55jährige Frau. Subependymärer Tumor von der Plexusansatzstelle ausgehend, vom Thalamus aus gut silber- und Giemsa-anfärbbares Mikrogliom. 25:1 (entspricht einem gleichartig aufgebauten Thalamusgewächs des vorhergehenden Falles)

mit Krämpfen, leichte Übelkeit, Neigung zum Erbrechen. Seit Anfang Mai pelziges Gefühl im li. Bein und li. Hand. Im ersten Hirnpunktionsbefund ein deutlich ausreifendes Gewächs von mehr retikulärem Charakter, keine Hirnsubstanz. Operation mit zweimaliger Hirnpunktion in der re. Postzentralregion. Bei dem subcorticalen Gewächs das gleiche Bild. Weitere Untersuchung und Veranlassung zur Drüsenextirpation (1.7.1958); in dieser nur reaktive Veränderungen.

Endgültige Diagnose: Excessive Proliferation reiner Hortega-Zellen, ähnlich der Abb. 4. An der frischesten Proliferationsstelle keine Faserbildung. Die Besonderheit des Falles liegt darin, daß wir hier u. a. auch die Teilung der Zellen in den langsam wachsenden Partien gut verfolgen können, sofern dieselben längs oder noch

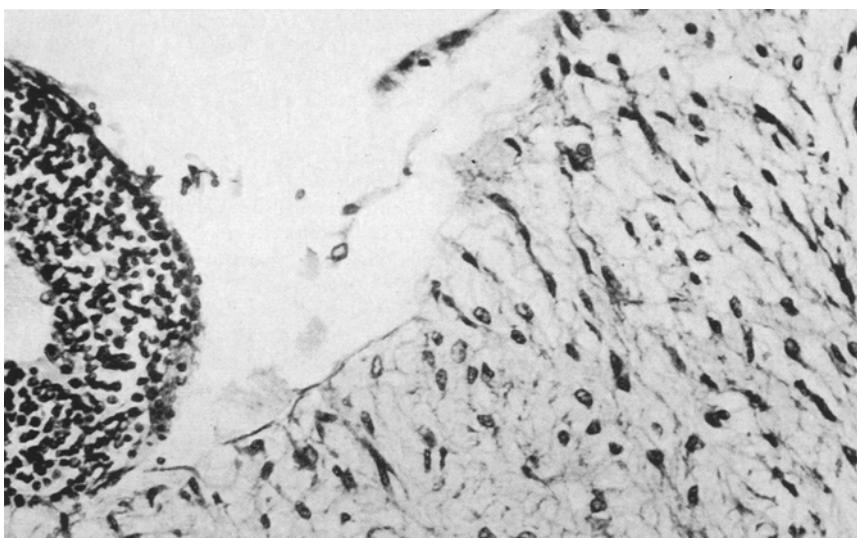


Abb. 4. (Mi 2821.) 43-jähriger Mann. Peritheliales Wachstum mit feinen Silberfibrillen um die leptomeningeale Gefäße. In der Hirnsubstanz Proliferation der Mikroglia. Kresyl 195:1,

schräg getroffen sind. Die Halslymphknoten wurden auf meine Veranlassung entnommen und eingehend untersucht. In ihnen finden wir Reticulumzellen von typischem Aufbau, aber nicht proliferiert und im übrigen einen leichten Sinuskatarrh.

Den Halslymphknoten ist besondere Aufmerksamkeit zu widmen; bei generalisierter sarkomartiger Entartung des Reticulumzellapparates können sie primär erkrankt sein und somit die Ursache für eine Metastasierung bilden. In dem Fall 2 (F. M.) waren die Lymphknoten einwandfrei von einem Reticulumzellsarkom befallen.

Fall VIII (M. P., E 1693/49) 7-jähriger Patient.

Hier handelte es sich um einen seltenen Tumor der Medianlinie. Zunächst als Kraniopharyngiom angesprochen. 1 Jahr zuvor Masern, anschließend Otitis media. Der Tumor war hühnereigroß, zeigte eine knorpelige Konsistenz, ging vom Boden des 3. Ventrikels aus, saß zwischen dem Chiasma opticum, Schläfenlappen und Hirnschenkel¹.

¹ Diesen Fall hat mir liebenswürdigerweise Herr Prof. SCHOLZ überlassen.

Histologisch findet sich ein mesenchymal stark durchsetztes Gewebe mit Reticulumzellen. Während die erste Untersuchung in der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie einen Mesenchymtumor mit zahlreichen Silberfibrillen und Retothelzellen ergeben hatte, fanden wir bei der Untersuchung auch der Rindenpartie Partien mit schon im Zellbild eindeutigen Mikrogliazellen. An dem ursprünglich untersuchten Haupttumor war eine Differenzierung nicht möglich gewesen; immerhin war dort schon der Verdacht auf Reticulumzellen geäußert worden aufgrund charakteristischer Silberfaserbildung.

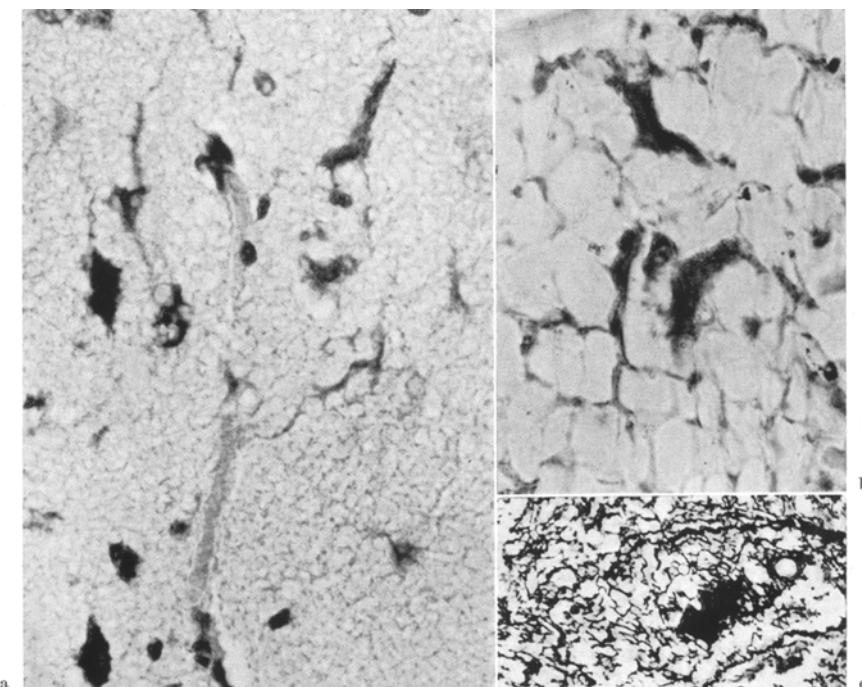


Abb. 5. a (Mi 4033 b.) 27jähriger Mann. Hyperplastisch-blastomatöse Proliferation von Hortega-Zellen in klassischer Proliferation der Fortsätze, teilweise mit Tendenz zur Abrundung. Giemsa, 292:1, Linearvergr. 2,2×. b (Mi 4032.) Derselbe Fall. Als konzentrischer Reticulumzelltumor proliferierendes Gewächs. Proliferation von Hortega-Zellen, die in ein Reticulum eingelagert sind. Gross-Schultze, 920:1. c (Mi 4034.) 54jähriger Mann. Solides Reticulumzellgewächs in der linken Kleinhirnhemisphäre mit feinen Silberfasern, besonders feine Silberfibrillen um die Gefäße herum. Gomori 95:1, Linearvergr. 2,2×

Fall IX (F. B., E 15221/59) 27 jähriger Patient.

Außerordentlich aufschlußreicher Fall. Bei dem 27jährigen Pat. traten akut sensorische Sprachstörungen und epileptische Anfälle auf. Freilegung über der li. hinteren Schläfe. In dem kleinen Stück des Operationsmaterials finden sich dichte, außerordentlich gering differenzierte Zellhaufen, deren Herkunft ich nicht mit Sicherheit feststellen kann, zumal sich gliöse wie mesenchymale Elemente fanden. Die Zellen dringen im Adventialraum ein, was gegen gliöse Elemente spricht. In dem Schnitt überwiegen kleinzelige Elemente mit einer ganz erheblichen Proliferation des Mesenchyms in dicken Balken. „Wegen der Unreife des Gewächses mußte ich die Diagnose offenlassen. Die Möglichkeit eines Reticulumgewächses muß

nach dem ganzen Verhalten, besonders der Fortsätze und des adventitiellen Wachstums „offenbleiben“. In einem Hirnpunktat dieselben Elemente mit außerordentlicher Capillarneubildung. Auf unsere Veranlassung Bestrahlung, 4 Monate gutes Allgemeinbefinden, später jedoch Tumorrezidiv. Das Excisionsmaterial enthält nur noch an wenigen Stellen eine intakte Hirnrinde. In den mitgetroffenen weichen Häuten eine Reihe kleiner und großer Rundzellen. In der tiefen Hirnrinde Zellmäntel, die in ein retikuläres Gewebe übergehen. Die Zellen enthalten sehr wenig Plasma, einen dunklen Kern und durchweg faserige Ausläufer in netzartiger Anordnung mit engen Beziehungen zum Gefäßsystem. Die Ausläufer bilden Silberfibrillen und sind einwandfreie Hortega-Zellen.

Das histologische Bild zeigte dann eine nahezu vollständige Darstellung des Reticulums (vgl. Abb. 5a und b), in dem die Hortega-Zellen gelegen sind. Ihre Fortsätze sind demnach nichts anderes, als der sichtbare Teil des Reticulums, in welchem sich diese Zellen befinden (Abb. 5a und b).

Fall X (H. Fr., ES 19828/63) 41 jähriger Mann.

Verdacht auf Hirnabsceß. Knollig wachsender Kleinhirntumor, in Plexus und Hirnsubstanz. Infolge des Zerfalls pseudogranulomatöses Bild. In den Hirnpunkten war eine Diagnose unmöglich gewesen, nur die Reticulum-Faserbildung auffällig. Ein Unterwurmmischgewächs konnte ebenso wie ein Neurospongioblastom (Medulloblastom) ausgeschlossen werden. Dieser Fall ist diagnostisch aus mancherlei Gründen bedeutsam:

1. Das Gewächs zeigt im Innern regressive Vorgänge in einer granulomatösen Reaktion. Es würde das eine Fehldiagnose im Sinne eines granulomatösen Gewächses im Sinne WILKES rechtfertigen.

2. Das Gewächs beginnt und breitet sich vorzüglich in den Plexusansatzstellen aus, d. h. denjenigen Stellen, die schon von HORTEGA und KERSHMAN für das Eindringen der embryonalen Mikrogliazellen als charakteristisch angegeben sind.

3. Finden sich bei diesem Gewächs eindeutig anlagebedingte Veränderungen des Kleinhirns, sowohl in dem Ganglienzzellband wie in der Gyration, so daß für den als reticulumzellhaltig imponierenden Tumor eine Anlagentörung mit angenommen werden muß. Dies würde u. a. auch die Untermischung der „Mischgewächse des Kleinhirnunterwurms“ mit den zahlreichen Silberfibrillen bildenden Zellen erklären.

Fall XI (K. V., ES 6968/53) 54 jähriger Mann.

Der 54jährige Mann war psychisch hochgradig verlangsamt, Weinkrämpfe. Es wird ein encephalitischer, u. a. endangitischer Prozeß mit vorwiegender Lokalisation in der hinteren Schädelgrube angenommen, zunehmende Verschlechterung bis zu völliger rechtsseitiger Lähmung. Tod unter den Zeichen allgemeinen Hirndrucks mit Abplattung der Windungen. Meningen zart mit frischen Blutungen. Im Bereich des Kleinhirnbrückenwinkels flache Vorwölbung eines Tumors von ca. Pflaumengröße, der sich in den ventrolateralen Abschnitten der li. Kleinhirnhemisphäre ausbreitet, auf den Brückenfuß übergreift und das Gebiet des li. Hirnschenkels mit der Substantia nigra weitgehend zerstört hat. Das Gewächs ist von graubräunlicher Farbe und zeigt vereinzelt kleine Blutungen, unscharfe Begrenzung. Umgebende Anteile zeigen Kompression und Ödem. Mikroskopisch zeigt das Gewächs einen retikulären Aufbau mit Zellen von etwa Lymphocytengröße. Der Tumor ist durchzogen von einem dichten, feinen argyrophilen Fasernetz, besonders feinfaserig um die Gefäße (Abb. 5c). Die Zellen sind nur in den Randpartien in der Rindennähe von Reticulum-Zellaufbau, in der Tiefe von mehr Hortega-zellartigem Aufbau, wie bereits oben gezeigt. Ein sehr erfahrener und mit den Reticulumzellgewächsen erfahrener Pathologe lehnte die Reticulumzellnatur dieses Gewächses vollkommen ab, da die Kernplasmarelationen nicht denen, auch von LENNERT an-

gegebenen, entsprachen, war aber dann durch den Silberfasergehalt aufs höchste überrascht und schloß sich unserer Deutung an.

Fall XIII (P. S., E 19850/63) 31jähriger Mann.

Der 31jährige Pat. hatte als Kind Scharlach und 11 Jahre zuvor eine Mengitis durchgemacht. Im Jahre darauf epileptoform Anfälle, in den letzten Monaten Kopfschmerzen und Sehstörungen. Mai 1960 Stirnhirntumor re. Entfernung eines kastaniengroßen Tumorknotens. Die histologische Untersuchung des infiltrativ wachsenden Gewächses sprach für ein retikuläres Gewächs. Zwei Bestrahlungsserien. Dezember 1962 lokales, großes Rezidiv, das nicht völlig ausgeräumt werden konnte.

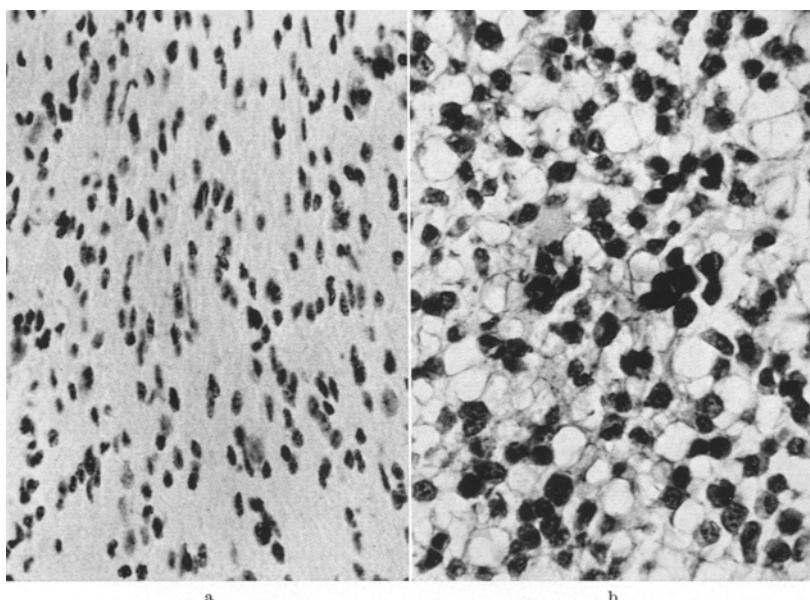


Abb. 6. a (Mi 4008.) 31jähriger Mann. Erste Tumorexcision proliferierender Hortega-Zellen in langgestreckten Zügen, dem präformierten Hirngewebe angepaßt. Kresyl 440:1. b (Mi 4009.) Tumor-Recidiv nach 2 Jahren und Absiedlung in den Rückenmarkshäuten, retikuläres Wachstum, in der Pia-Metastase in das Gewebe eindringend, ebenfalls mit silberfärbbaren Fortsätzen. Kresyl 440:1

Februar 1963 Metastase im Rückenmark bei BW 6. Mikroskop. *Reticulumzellsarkom*. Von dem ursprünglichen Großhirngewächs waren Zellen in den Liquorraum gelangt und in den weichen Häuten des Rückenmarks hängengeblieben. Der Tumor zeigte hier eine Entdifferenzierung. Interessant ist ein Vergleich der beiden Bilder (Abb. 6a und b), von denen das li. das Gewächs noch in geordnetem Aufbau zeigt, während das re. einen eindeutigen Reticulumzelltumor zeigt. Während in der Abb. 6a die Zellen bei der ersten Excision noch alle längsgerichtet gelagert sind, zeigen sie 2 Jahre danach einen echten Reticulumaufbau und diffuses Eindringen in die präformierten Gewebsbestandteile.

Erörterung

Die erste einschlägige Abhandlung über das Mikroglom stammt von BENEDIKT u. JUBA (1941). In einem tumorartigen Gewebe oberhalb des Unterhorns lagen stäbchenzellartige Geschwulstelemente, die unzweifel-

haft als mit der Mikroglia identisch angesehen werden: der oval ausgezogene, längliche chromatinreiche Kern war kleiner als die Kerne der übrigen Stützzellen. Die von dem Kern ausgehenden polaren Fortsätze verzweigten sich dornenartig. — In Deutschland hat WILKE die Aufmerksamkeit auf die Retikulosen gelenkt, brachte sie allerdings mit einer granulomatösen Encephalitis (Boeckschen Erkrankung) in Verbindung. Diese Fälle bedürfen einer Klärung und Neueinordnung an anderer Stelle. Das „Reticulumzellsarkom“ von DÖRING, das in diesem Zusammenhang immer wieder genannt wird, geht vom lymphatischen Apparat des Rachendachs aus, es gehört ebensowenig hierher wie die Granulationsgeschwülste selbst, selbst wenn sie mit reticulumzellartiger Wucherung einhergehen, oder die Lympho- oder verwandten Sarkome des Körpers.

Ein hervorragender Autor sprach in unserem Falle von einer granulomatösen Meningitis: „Es handelt sich um eine gänzlich ungewöhnliche, in den weichen Häuten und dem Plexus verlaufende, fast geschwulstartige Wucherung bestimmter Bindegewebelemente. Die Erkrankung ist außerordentlich diffus ausgebreitet und findet sich sowohl an der äußereren wie an der inneren Oberfläche, so daß im Gebiet des Plexusansatzes auch diese wuchernden spindeligen Zellen in das Nervengewebe eindringen.“ Dabei war es doch eine klassische Lokalisation der Mikrogliomatose, wie diese auch färberisch nachweisbar ist.

Von den Handbuch-Autoren nimmt FOLKE HENSCHEN in seinem Abschnitt über die Reticulumzellsarkome und verwandte mikroglomatöse Zustände keine Stellung zu den Systemerkrankungen des Reticulo-Enthotels, zum Teil allerdings deshalb, weil wir „zu wenig über die gleichzeitig entsprechenden Veränderungen der übrigen Körperorgane wissen“. Dem von ihm wiedergegebenen Fall HASHIMOTOS (1927) entspricht allerdings in vollem Umfange unsere Abb. 4¹.

Auf die Beziehung Reticulumzelle-Reticulom-peritheliales Sarkom gehen MEESSEN, insbesondere aber SORGER aufgrund der Beobachtung eines 35jährigen Mannes ein, während BINGAS auch mit berechtigter Kritik (S. 147 seiner Arbeit) Gewicht darauf legt, daß sich die Gewächse in den Hirnhäuten der leptomeningealen Struktur einordnen und nur die adventitiellen Elemente meist in Form von jugendlichen Rundzellen wachsen. Was die einzelnen Gewebsbestandteile angeht, so bewertet KERNOHAN u. Mitarb. das feine retikuläre Netzwerk als eindeutiges Signum gegenüber den sogenannten Medulloblastomen. — Interessant ist die Stellungnahme RUBINSTEINS. Er sieht die Hortega-Mikrogliazellen als differenzierte primitive Reticulumzellen an. Abgesehen von der Vielfältigkeit der Erscheinungsformen der Reticulumzellen betont RUBINSTEIN auch deren weitgehend polyblastische Fähigkeiten, so daß auch Fibroblasten gebildet werden können: „Aus dieser gemeinsamen Stammzelle können

¹ ZÜLCH konnte sich von diesen Tumoren nicht überzeugen.

nicht nur Fibroblasten, sondern auch Lymphocyten, Fibroblasten, Mikroglia- und Plasmazellen hervorgehen. Das würde „the cytological variations“ einheitlich erklären können.“ Entsprechend der Anpassungsfähigkeit der Mikrogliazellen ist das Bild von Fall zu Fall außerordentlich verschieden.

Auch unsere Befunde schwanken zwischen einer stärkeren Betonung undifferenzierter primitiver Reticulumzellen gegenüber den mehr differenzierten Mikrogliaelementen. Eine Einteilung hat jedoch nur dann Zweck, wenn sie Zusammengehöriges zusammenhält. Deshalb soll das Gemeinsame in all diesen Fällen mehr in den Vordergrund gestellt werden als etwa das, was trennend wirkt. Aus der Zahl der im Schrifttumsverzeichnis genannten Arbeiten sind zwei neuere wesentlich. So behandeln MILLER u. RAMSDEN sehr schön die Problematik. Viele ihrer Bilder wären mit unseren Aufnahmen austauschbar. Von ihren 7 Fällen waren 4 typische Beispiele der „Mikrogliomatose“; die 3 anderen Fälle dienten ihnen zur Diskussion der Problematik der Mikrogliomosen. Gestützt auf den Nachweis der „Argyrophilie“ und einer Anzahl anderer charakteristischer Merkmale fühlten sie sich berechtigt, die sieben Fälle gemeinsam abzuhandeln. Ihre histochemicalen Versuche führten zu keinem Ergebnis. Wichtig sind die Abbildungen, die sich mit unseren Anschauungen über den Ausgangspunkt zahlreicher dieser Gewächse, für die ich den Namen „Reticulo-Mikrogliomatose“ vorschlagen möchte, decken. So ist die Abb. 16 ihres Falles 5 mit dem Spätstadium unseres Falles XI identisch, ebenso wie das charakteristische Muster der perivasculären Reticulinbildung (ihre Abb. 18) desselben Falles und ebenso ihre Abb. 17 mit denen unserer Fällen ausgetauscht werden können¹.

Freundlicherweise hat mir Herr Kollege DRAGANESCU die Präparate seiner letzten Veröffentlichung überlassen. Hieran erkennen wir analog unserem Fall 4 (Abb. 3 b) das massive Eindringen der Zellen im Thalamus, entsprechend dem Plexusansatz. Überall finden wir eine erhebliche Mobilisation der Hortega-Zellen, die zum Teil zu hyperplastischen Komplexen fast tumorartig zusammenwuchern. Seine Abb. 4 b wäre ohne weiteres mit unserer Abb. 1 b auswechselbar. DRAGANESCU's Beobachtung bietet einen Querschnitt durch alle Formen des Auftretens der Reticulo-Mikroglomatosen, nur verlief sein Fall mit Sicherheit überaus chronisch, wie aus dem Zugrundegehen der Pyramidenbahnen ersichtlich ist. Schließlich sei der Fall eines 16jährigen Patienten (FUNK u. STAMMLER) als generalisierte Retikulose ohne umschriebenen Tumorcharakter erwähnt. Der Tumor wuchs nicht raumbeengend destruierend, sondern interstitiell in Meningen, Hirn, Rückenmark und Nerven.

Diagnostische Schwierigkeiten bereiten regressive Vorgänge in diesen Tumoren, zumal wenn sich als Reaktion darauf noch Lymphocyten und

¹ Auf Wunsch der Redaktion konnten leider unsere einschlägigen Abbildungen nicht wiedergegeben werden.

Plasmazellen finden. Ein weiterer Grund für Fehldeutungen ist die Wachstumsanpassung wie in Pia und Dura. Ebenso ist Vorsicht bei den Silberimprägnationen geboten, daß nicht etwa präformierte Fasern als von Zellen gebildetes Reticulin angesehen wird. Dies zeigt die Arbeit KERNOHANS u. Mitarb.

Nachdem wir der Elektronenmikroskopie wichtige Erkenntnisse verdanken und für die Untersuchung der proliferierten Reticulumzelle auch die Enzymhistochemie bereits differential-diagnostisch wichtige Erkenntnisse gezeigt hat, möchte ich heute mit weiteren Ausführungen zurückhaltend sein, zumal wir selbst neuere Untersuchungen mit anderer Methodik in Angriff genommen haben. Ein großer Teil der Schwierigkeit für die weitere Forschung liegt unumstritten darin, daß mit der Nomenklatur recht uneinheitlich umgegangen wird. Dabei können doch wir am ZNS die Zellen bzw. die Zellanhäufungen isoliert ungestört von anderen Strukturen untersuchen, was in Milz und Lymphknoten nicht möglich ist.

Mit dem Wort Retothel bzw. Retothelsarkom ist schon viel Verwirrung angerichtet worden. Wir sollten diesen Begriff vollkommen fallenlassen, es proliferiert doch nur die Reticulumzelle. Bei einer Zellart mit derartig ungeheuren Aufgaben und Beweglichkeit (ich möchte die *Hortega-Zelle* ebenso wie die *Reticulumzelle* als eine stets in Bereitschaft liegende Zelle bezeichnen), ist die Bewertung des jeweiligen morphologischen Bildes oft nur vom Autor abhängig.

1953 nimmt schon GEREB mit Recht an, daß die Matrix für diese Gewächse das adventitielle embryonale Mesenchymalnetz der Gehirngefäße darstellt. Dementsprechend können die Geschwulstzellen, mehr oder minder reifen Mikrogliazellen, Histiocyten oder aber in den anaplastischeren Formen undifferenzierten Sarkomzellen von embryonalem Charakter gleichen. Die Verwandtschaft der Geschwulstzellen mit den Histiocyten, ihre freie Wanderung im Gehirnparenchym, die gliöse Reaktion des umgebenden Gehirngewebes, die reaktive Wucherung von Bindegewebszellen mit Fibrose können ein granulomartiges Bild nachahmen. Charakteristisch ist die diffus-multizentrische Entstehung und die gefäßabhängige Ausbreitung.

Wie in Abb. 5 gezeigt, konnten wir die Hortega-Zelle in einem weit ausgedehnten, sonst kaum sichtbaren Reticulumnetz darstellen. Dieses mesenchymale Netz ist ein, wie oben dargelegt, für das ZNS spezifisches, nicht ein beliebiges mesodermales Bindegewebe, das Meningen und Plexus mitbildet — lediglich die Deckzellen des Plexus sind vorgeschoenes Neuroektoderm —, das aber unfähig ist, andere bindegewebige Produkte, wie z.B. Fettzellen zu bilden. Diese Multipotenz des Keimblattes hat, wenn auch nicht ausdrücklich gesagt, auch GEREB angenommen.

Da das Rückenmark ärmer an Hortega-Zellen ist als das Gehirn, finden wir dort primär diese Gewächse weitaus seltener.

Bezüglich der Faktoren, die eine Proliferation dieses Systems anregen, können wir heute kaum etwas sagen, (man denke an die Diskussion über Ursachen der Leukosen), daß jedoch irgendwelche Anlagebedingtheiten eine Rolle spielen können, ist bei aller Zurückhaltung aus unserem Fall X zu ersehen, bei dem auch anlagegemäße Verbildungen der Kleinhirnrinde vorhanden waren.

Vielfach lassen sich bei den kindlichen Fällen Infekte nachweisen, darunter häufig virenbedingte Erkrankungen, doch kann nur eine größere Statistik hier eindeutige Ergebnisse liefern.

Abgesehen von den wichtigen feinmorphologischen, histochemischen und fermenthistochemischen Untersuchungen müßte ein *anatomisch gesichertes Material* auch unter Alters- und anderen klinischen Gesichtspunkten erfaßt werden. Klinisch sei auf die erhöhte Strahlenempfindlichkeit dieser Reticulo-Mikrogliomatosen hingewiesen.

Zusammenfassung

Als primäre Reticulumzelltumoren des ZNS angesprochene Gewächse wurden nachuntersucht. Die Retikulosen und Reticulumzelltumoren des Körpers werden im Sinne LENNERTS definiert. Metastatische Gewächse innerhalb des Schädels sind biotisch nicht leicht zu diagnostizieren, da in den Hirnhäuten primäre Reticulumzelltumoren auch „sarkomartig“ auftreten können.

Die auf das ZNS beschränkten primären RZ-Tumoren setzen in den Halslymphknoten nur reaktive Veränderungen (wie auch bei anderen Großhirnprozessen). Absiedelungen sind sehr selten.

Die größte Zahl unserer Beobachtungen haben innerhalb des ZNS engste Beziehungen zur Mikroglia, sofern sie nicht ausschließlich aus Hortega-Zellen bestehen. Deren unglaubliche Polymorphie; die durch die Anpassung an das jeweilige Milieu ihrer Ausbreitung bedingte proteusartige Verschiedenheit des Erscheinungsbildes kann z.B. einer rein fibroblastischen Proliferation in den Hirnhäuten ebenso, wie auch dem Wachstum eines Perithelioms gleichen, während im ZNS eine eindeutige tumorartige oder nur hyperplastische Proliferation der Mikroglia nachweisbar ist. Einmal gelang es, mit den tumorbildenden Mikrogliazellen das gesamte intracerebrale Reticulum darzustellen (Abb. 5). Abgesehen von der Lokalisation an präformierten, embryologisch bekannten Prädilektionsstellen war vielfach die Proliferation dieser Mikroglia mit ihrem Übergang in indifferentere Geschwulstzellen derart deutlich, daß an dem Zusammenhang der reticulumzellartigen Wucherungen in der Pia mit der Mikroglia nicht gezweifelt werden kann. Reaktive Vorgänge auf einen Zerfall in diesen Tumoren können durch Mobilisation des Gefäß-Bindegewebsapparates im Sinne einer symptomatischen (Resorptions-) Entzündung das Bild des granulomatösen Tumors vortäuschen. Bezuglich des Kleinhirns sind die Untersuchungen noch nicht abgeschlossen.

Die Mikroglia ist als der hirnspezifische, wohl aus dem prächordalen Mesektoderm entstandene Anteil des reticulo-histiocytären Apparates anzusehen.

Die Bezeichnung: *Reticulo-Mikroglomatose* oder *Mikroglia-Reticulomatose* dürfte das Richtige treffen.

Literatur

- BELEZKY, W. K.: Über die Histogenese der Mesoglia. *Virchows Arch. path. Anat.* **284**, 295—311 (1932).
- BENEDEK, L., u. A. JUBA: Über das Mikroglom. *Z. Nervenheilk.* **152**, 159—169 (1941).
- BINGAS, B.: Das Reticulumzellsarkom des Gehirns. *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.* **1964**, 143—148.
- BLINZINGER, K., u. H. HAGER: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Feinstruktur ruhender und progressiver Mikrogliazellen im Säugetiergehirn. *Beitr. path. Anat.* **127**, 173—192 (1962).
- BRUCHER, J. M.: The classification and diagnosis of intracranial sarcoma. Classification of brain tumours. *Acta neurochir. (Wien)* **10**, 190—200 (1964).
- DÖRING, G.: Über Retothelsarkome des Nasen- und Rachenraumes mit neurologischen Komplikationen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **168**, 432—447 (1940).
- DRAGAUESBU u. O. VUTA: Neuroreticulose. *Studii si cercetari de Neurologie* 1, Anul IX (1964).
- FUNK, F., u. A. STAMMLER: Generalisierte Reticulose mit ungewöhnlicher Beteiligung des Nervensystems. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **28**, 237—247 (1960).
- GEREB, T.: Primäre Reticuloendotheliose des Gehirns. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **191**, 134—146 (1953).
- HENSCHEN, F.: Reticulose in Tumoren des Zentralnervensystems und seiner Hüllen. *Handb. spez. Path. anatom. Hirt.* XIII, S. 643—647. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer: 1955.
- KERSHMAN, J.: Genesis of mikroglia in the human brain. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chic.) **41**, 24—50 (1939).
- LENNEKT, K.: Pathologische Anatomie der Reticulosen. *Krebsforschung u. Krebsbekämpfung* **1963**, 1—20.
- MILLER, A. A., and F. RAMSDEN: Primary reticulosis of the central nervous system “microgliomatosis”. *Acta neurochir. (Wien)* **11**, 440—478 (1963).
- ONOFRIO, B. M., J. W. KERNOHAN, and A. UHLEIN: Primary meningeal sarcomatosis. A Review Cancer **15**, 1197—1208 (1962).
- OSTERTAG, B.: The malignancy of the gliomata. *Neurology and Psychiatry. Excerpta medica. Intern. Congr. of Neuropathology.* London Sept. 12.—17. 1955.
- RABINOWITSCH, TH.: Growth and maturation of the brain. *Progress in brain research*, 4, Vol. 4. Amsterdam, London, New York: Elsevier 1964.
- RUBINSTEIN, L. J.: Microgliomatosis. Classification of brain tumours. *Acta neurochir. (Wien)*, Suppl. X, 201—212 (1964).
- SORGER, K.: Reticulum cell sarcoma of the central nervous system. *Canad. med. Ass. J.* **89**, 503—507 (1963).
- WILKE, G.: Über primäre Reticuloendotheliosen des Gehirns. Mit besonderer Berücksichtigung bisher unbekannter eitriger granulomatöser Hirnprozesse. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **164**, 332—380 (1950).
- ZÜLCH, K. J.: Primary sarcomas of the brain. Classification of brain tumours. *Acta neurochir. (Wien)*, Suppl. X, 185 (1964).

Prof. Dr. B. OSTERTAG,

74 Tübingen, Institut für Hirnforschung d. Univ., Abtlg. Belthle Str. 15